(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0074522
(43) 공개일자 2023년05월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/135* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2031 (2013.01)
A61K 31/135 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7013515
(22) 출원일자(국제) 2021년09월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월20일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/058647
(87) 국제공개번호 WO 2022/064387
국제공개일자 2022년03월31일
(30) 우선권주장
17/030,705 2020년09월24일 미국(US)

(71) 출원인
더글라스 파머수티클스 리미티드
뉴질랜드 0610 오클랜드 링컨 센트럴 파크 드라이브
(72) 발명자
글루 폴 윌리엄
뉴질랜드 9054 더니든 피.오. 박스 56 더니든 스쿨 오브 메디슨 디파트먼트 오브 사이컬로지컬 메디슨
메들리코트 나탈리 준
뉴질랜드 9054 더니든 피.오. 박스 56 유니버시티 오브 오타고 스쿨 오브 파마시
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

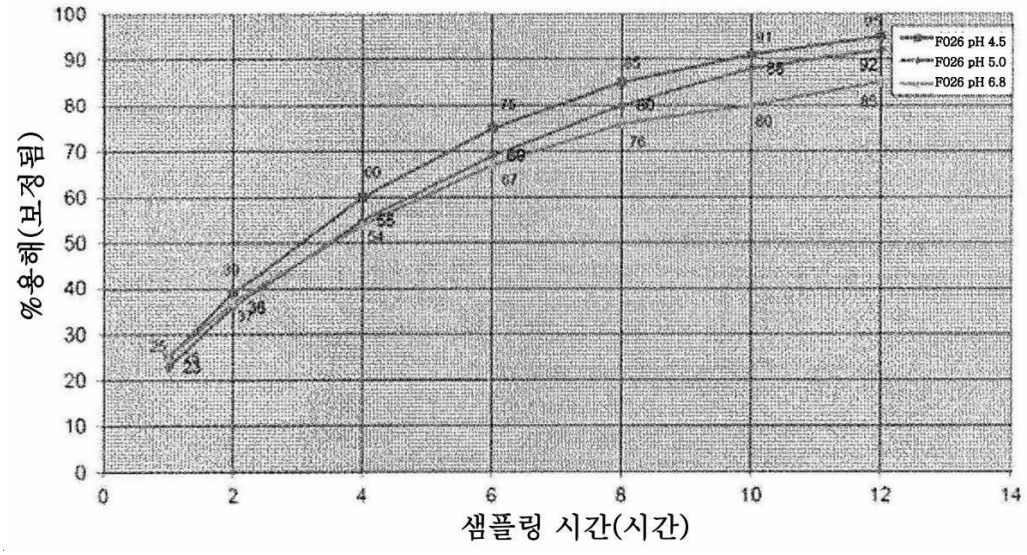
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 **서방형 약학적 제형**

(57) 요 약

본 개시는 치료 저항성 우울증 및 치료 저항성 불안의 치료를 위한 경구 서방형 제형을 이용하는 투여 요법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 9/2013 (2013.01)
A61K 9/2813 (2013.01)
A61K 9/2853 (2013.01)
A61K 9/2866 (2013.01)
A61P 25/22 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
(72) 발명자
서만 피터 윌리엄
뉴질랜드 0610 오클랜드 링컨 센트럴 파크 드라이브
롱 웨펑
뉴질랜드 오클랜드 헨더슨 스프링 그로브 6

명 세 서

청구범위

청구항 1

환자에서의 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 예방, 치료 및/또는 관리를 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은:

- 상기 병태의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계;

- 상기 환자에게 치료 요법을 투여하는 단계로서:

- 경구 투여 형태로 투여되는, 케타민, 노르케타민, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 매일 약 60 mg, 매일 약 120 mg, 또는 매일 약 180 mg의 제1 투여 과정을 포함하는, 단계,

- 선택적으로, 상기 제1 투여 과정 후, 상기 환자에게 유지 과정을 투여하는 단계로서, 상기 과정은 경구 투여 형태로 투여되는, 케타민, 노르케타민, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 제1 투여 과정을 포함하는, 단계를 포함하며,

여기에서 상기 병태는 상기 환자에서 예방, 치료, 완화 및/또는 관리되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 투여량 과정은 매일 약 120 mg의 상기 활성제를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제1 투여량 과정은 4 내지 7일 동안 투여되는 약 120 mg의 상기 활성제를 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 투여량 과정은 5일 동안 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 투여량 과정은 7일 동안 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 투여량 과정은 상기 활성제의 매일 총 약 120 mg의 2회 이상의 경구 투여 형태를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 과정이 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 과정은 주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 주 4회 또는 주 7회(매일) 상기 활성제의 제2 투여량의 환자에 대한 투여를 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 투여량 과정은 상기 활성제의 약 30 mg, 상기 활성제의 약 60 mg, 상기 활성제의 약 120 mg, 또는 상기 활성제의 약 180 mg의 투여량을 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 과정은 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 또는 적어도 1년, 또는 1년 이상 동안 상기 활성제의 제2 투여량의 환자에 대한 투여를 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 투여 형태는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합한, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 투여 형태는 정제인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 저항성 우울증 또는 상기 치료 저항성 불안의 증상은 상기 치료 요법의 약 48시간, 약 72시간, 약 96시간, 약 120시간, 약 6일, 약 1주 및 약 2주로 이루어진 군으로부터 선택되는 시간 내에 완화되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 요법은 상기 투여량의 다회 투여량의 경구 투여를 포함하는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단일 치료 요법은 상기 과정의 완료 후, 상기 병태의 효과를 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일(1주), 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 또는 8개월 동안 완화하기에 충분한, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 요법은 환자에서 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이되, 상기 약학적 정제는:

(A) 코어로서:

i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되, 상기 활성제는 중량 기준 약 6% 내지 약 20%, 또는 적어도 약 10%, 적어도 약 12%, 또는 적어도 약 15%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량;

ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, PEO; 및

iii) 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제를 포함하는, 코어,

(B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되,

상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N, 적어도 약 300 N, 적어도 약 350 N, 적어도 약 400 N, 적어도 약 450 N, 또는 적어도 약 500 N의 파괴 강도를 갖고; 및

여기에서, 상기 정제가 환자에게 투여될 때, 상기 정제는:

- 120 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 16 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 7 내지 약 32 ng/mL의 케타민 Cmax;

- 120 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 161 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 90 내지 약 250 ng/mL의 노르케타민 Cmax;

- 120 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 197 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC $0-^{\infty}$ 또는 약 93 내지 약 460 ng.시간/mL의 케타민 AUC $0-^{\infty}$;

- 120 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 2133 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC $0-^{\infty}$ 또는 약 1353 내지 약 3260 ng.시간/mL의 케타민 AUC $0-^{\infty}$로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이되, 상기 약학적 정제는:

(A) 코어로서:

i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되,

상기 활성제는 중량 기준 약 6% 내지 약 20%, 또는 적어도 약 10%, 적어도 약 12%, 또는 적어도 약 15%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량;

ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되,

상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, PEO; 및

iii) 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제를 포함하는, 코어,

(B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되,

상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 및

상기 정제가 환자에게 투여될 때, 상기 정제는,

- 12시간마다의 120 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 21 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 7 내지 약 45 ng/mL의 케타민 Cmax;

- 12시간마다의 120 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 230 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 168 내지 약 335 ng/mL의 노르케타민 Cmax;

- 12시간마다의 120 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 133 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC 0-12 또는 약 58 내지 약 287 ng.시간/mL의 케타민 AUC 0-12;

- 12시간마다의 120 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 1697 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC_{0-12} 또는 약 1124 내지 약 2557 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC_{0-12}로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를

제공하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이되, 상기 약학적 정제는:

(A) 코어로서:

i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되,

상기 활성제는 약 6% 내지 약 20%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량;

ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되,

상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, PEO; 및

iii) 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제를 포함하는, 코어,

(B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고;

여기에서, 상기 정제가 환자에게 투여될 때, 상기 정제는:

- 120 mg의 단일 투여량의 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 Tmax;

- 12시간마다 투여되는 120 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 Tmax로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화되는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이되, 상기 약학적 정제는:

(A) 코어로서:

i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되,

상기 활성제는 중량 기준 약 6% 내지 약 20%, 또는 적어도 약 10%, 적어도 약 12%, 또는 적어도 약 15%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량;

ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되,

상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, PEO; 및

iii) 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제를 포함하는, 코어,

(B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고;

여기에서, 상기 정제가 약 120 mg의 단일 투여량으로 환자에게 투여될 때, 상기 정제는, 약 4 내지 15의 노르케타민 Cmax : 케타민 Cmax 비율; 및 약 7 내지 약 15의 노르케타민 AUC : 케타민 AUC의 비율로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화되는, 방법.

청구항 29

고형, 경구, 서방형 약학적 정제로서:

(A) 코어로서:

i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되,

상기 활성제는 중량 기준 약 6% 내지 약 20%, 또는 적어도 약 10%, 적어도 약 12%, 또는 적어도 약 15%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량;

ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하는 적어도 하나의 매트릭스 중합체로서, 상기 고분자량 PEO는, 선택적으로, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 에틸 셀룰로오스(EC), 폴리비닐 피롤리돈, 잔탄 검, 풀루란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 글리세롤 지방산 에스테르, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 및 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 매트릭스 중합체와 조합하여, 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, 적어도 하나의 매트릭스 중합체; 및

iii) 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제를 포함하는, 코어,

(B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되,

선택적으로, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖는, 정제.

청구항 30

고형, 경구, 서방형 약학적 정제로서, 상기 정제는 코어를 포함하되, 상기 코어는:

i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되,

상기 활성제는 상기 코어의 중량 기준 약 6% 내지 약 20%, 또는 적어도 약 10%, 적어도 약 12%, 또는 적어도 약 15%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량; 및

ii) 매트릭스 중합체로서, 상기 매트릭스 중합체는 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)이되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, 매트릭스 중합체를 포함하는, 정제.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 정제.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PEO는 POLYOX WSR-80, POLYOX WSR N-750, POLYOX WSR-205, POLYOX WSR-1105, POLYOX WSR N-12K, POLYOX WSR N-60K, WSR-301, WSR 응고제, WSR-303, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 정제.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 매트릭스 중합체는 상기 코어의 중량 기준, 적어도 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 또는 약 80%의 양으로 존재하는, 약학적 정제.

청구항 34

제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성제는 상기 코어의 중량 기준, 약 6% 내지 약 20%의 양으로 존재하는, 약학적 정제.

청구항 35

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성제는 약 20 mg 초과의 양으로 존재하는, 약학적 정제.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 활성제는 약 25 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 180 mg, 또는 약 240 mg의 양으로 존재하는, 약학적 정제.

청구항 37

제29항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코어는, 선택적으로 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제인 윤활체를 추가로 포함하는, 약학적 정제.

청구항 38

제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제는 상기 코어 상에 코팅, 선택적으로 실란트 코팅을 포함하는, 약학적 정제.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 코팅 물질은 중합체, 가소제, 또는 안료, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 약학적 정제.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 상기 코팅 물질은 폴리빈빌 알코올(PVA), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 쉘락, 알긴산나트륨 또는 제인을 포함하는, 약학적 정제.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 코팅 물질은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)를 포함하는, 약학적 정제.

청구항 42

제29항 또는 제41항에 있어서, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화되는, 약학적 정제.

청구항 43

제29항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N, 예컨대 적어도 약 300 N, 350 N, 400 N, 450 N, 또는 적어도 약 500 N의 파괴 강도를 갖는, 약학적 정제.

청구항 44

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태는 제29항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 고체, 경구, 서방형 약학적 정제인, 방법.

청구항 45

제29항 내지 제43항 중 어느 한 항의 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제조하기 위한 프로세스로서, 상기 프로세스는,

(i) 초기 코팅을 상기 정제에 도포하는 단계;

(ii) 상기 코팅된 정제를 경화시키는 단계; 및

(iii) 선택적으로 상기 정제에 추가 코팅을 도포하는 단계를 포함하는, 프로세스.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 경화 단계는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 수행되는, 프로세스.

청구항 47

고형, 경구, 서방형 약학적 정제로서, 상기 정제는:

(A) 코어로서:

i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되,

상기 활성제는 중량 기준 약 6% 내지 약 20%, 또는 적어도 약 10%, 적어도 약 12%, 또는 적어도 약 15%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량;

ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하는 적어도 하나의 매트릭스 중합체로서, 상기 고분자량 PEO는, 선택적으로, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 에틸 셀룰로오스(EC), 폴리비닐 피롤리돈, 잔탄 검, 풀루란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 글리세롤 지방산 에스테르, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 및 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 매트릭스 중합체와 조합하여, 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, 적어도 하나의 매트릭스 중합체; 및

iii) 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제를 포함하는, 코어,

(B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되,

선택적으로, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고,

상기 정제는:

(i) 초기 코팅을 상기 정제에 도포하는 단계;

(ii) 상기 코팅된 정제를 경화시키는 단계; 및

(iii) 선택적으로 상기 정제에 추가 코팅을 도포하는 단계를 포함하는 프로세스에 의해 제조되는, 정제.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 경화 단계는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 수행되는, 프로세스.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 국제 출원은, 2017년 10월 10일에 출원된 미국 일련 번호 제15/728,695호의 일부에서 계속되는 2019년 3월 25일에 출원된 미국 일련 번호 제16/362,848호의 부분 출원에 대해 계속되는, 2020년 9월 24일에 출원된 미국 일련 번호 제17/030,705호의 이익을 주장하며, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다.

배 경 기 술

[0002] NMDA 길항제 케타민의 저용량이 치료 저항성 우울증 환자에서 신속한 항우울제 효과를 갖는다는 초기 보고서(TRD; Berman 2000)가 다수의 후속 연구에서 확인되었다(Xu 2016). 보다 최근에 케타민은 외상 후 스트레스 장애(PTSD; Feder 2014), 강박 장애(OCD; Rodriguez 2013), 범불안장애(GAD) 및 사회 불안 장애(SAD; Glue 2017)를 포함하는 다양한 치료 저항성 불안(TRA) 장애에서 유사한 신속한 개시 활성을 갖는 것으로 나타났다. 이들 연구 모두는 통상적으로 정맥 내 투여로 주입된 케타민을 사용하였다. 경구용 케타민이 TRD 환자에서 항우울제 효과를 갖는다는 것을 시사하는 예비 사례 시리즈 데이터가 있다(Schoevers 2016). 주사된 케타민의 주요 부작용은 주로 투여 후 첫 1시간 내에 발생하는 해리성 증상, 및 첫 30분 내에 발생하는 혈압 및 심박수의 경미한 증가를 포함한다. 경구 케타민 제형은 이러한 부작용을 최소화하고, 주사된 케타민에 비해 투여를 위한 1회 당 시간 소모가 적을 수 있다.

[0003] 경구용 케타민 및/또는 노르케타민 제형이 TRD 또는 TRA 환자에서 활성을 나타낼 가능성을 탐색하기 위해, 본 발명자들은 친수성 폴리머 매트릭스 접근법을 사용하여 서방형 케타민 정제를 개발하였다. 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)는 제어된 약물 전달 제형에 사용되는 다수의 친수성 중합체 중 하나이며, 비독성, 높은 수용성 및 팽윤성을 포함하는 다수의 긍정적인 속성을 갖는다(Maggi 2002). 또한, 고농도의 PEO에 기초한 정제 제형은 어닐링(가열)되어 파쇄에 내성이 있는 매우 높은 경도의 정제를 제공할 수 있다. 케타민은 남용 약물이므로 이는 특히 매력적인 제품 속성이다. 케타민의 신속한 흡수와 관련된 해리 증상의 가능성을 최소화하기 위해, 서방형 프로파일이 바람직하다. 제형은 10 내지 12시간에 걸친 선형 시험관 내 용해를 입증하였다. 이 제형에 대한 케타민 및 노르케타민의 제거 반감기 추정치는 이전에 정제에 대해 보고된 것보다 훨씬 더 길다.

[0004] 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물 및 방법은 신속한 치료 반응을 제공하기에 충분히 신속하게 본원에 개시된 바와 같은 활성제(들)를 방출하지만, 환자에서 임의의 해리성 부작용을 피하거나 최소화하는 이점을 갖는다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물 및 방법은 신속한 치료 반응을 제공하기에 충분히 빠르지만, 환자에서 해리성 부작용을 최소화하거나 피하기에 충분히 천천히 활성제(들)를 방출하는 이점을 갖는다.

[0005] 본원에 인용된 모든 참조 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

발명의 내용

[0006] 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하며, 상기 정제는: (A) 코어로서: i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 2백만 내지 7백만의 분자량을 가지며, 상기 코어의 적어도 약 30%(중량 기준)의 양으로 존재하는, 코어; (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 환자에게 단일 정제를 투여한 후 적어도 약 4시간 후에 상기 활성제의 평균 t_{max}를 제공한다.

[0007] 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 활성제는 코어의 적어도 약 1%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 고분자량 PEO는 상

기 코어의 적어도 약 50%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 활성제의 투여량은 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 및 약 240 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다. 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 코팅은: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 정제는 약 12 내지 약 42 ng/mL의 케타민 C_{max}를 제공한다. 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 정제는 약 79 내지 약 385 ng·시간/mL의 케타민 AUC_{0-inf}를 제공한다. 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 정제는 약 74 내지 약 315 ng/mL의 노르케타민 C_{max}를 제공한다. 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 정제는 약 872 내지 약 4087 ng·시간/mL의 노르케타민 AUC_{0-inf}를 제공한다. 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 활성제의 평균 Tmax는: 60 mg 또는 120 mg 또는 240 mg의 투여량의 단일 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 12시간마다 투여되는 60 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 12시간마다 투여되는 120 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 및 12시간마다 투여되는 240 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 정제는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 정제를 제공하되, 상기 정제는 환자에게 투여시 해리성 부작용이 없거나 최소화되거나, 종래의 투여 수단에 비해 임상적으로 유의하게 감소된 부작용을 갖는다.

[0008] 본 개시는 치료 저항성 우울증에 대해 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: 이러한 치료를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계; 및 (A) 코어로서: i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 2백만 내지 7백만의 분자량을 가지며, 상기 코어의 적어도 약 30%(중량 기준)의 양으로 존재하는, 코어; (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 환자에게 단일 정제의 투여 후 약 4시간 미만에 상기 활성제의 평균 t_{max}를 제공하며, 여기에서 상기 정제는 상기 치료 저항성 우울증의 증상을 치료한다.

[0009] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 2,000,000; 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 활성제는 코어의 적어도 약 1%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 고분자량 PEO는 상기 코어의 적어도 약 50%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 활성제의 투여량은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 및 약 240 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 20. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 코팅은: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 12 내지 약 42 ng/mL의 케타민 C_{max}를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 79 내지 약 385 ng·시간/mL의 케타민 AUC_{0-inf}를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 74 내지 약 315 ng/mL의 노르케타민 C_{max}를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 872 내지 약 4087 ng·시간/mL의 노르케타민 AUC_{0-inf}를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 활성제의 평균 tmax는: 60 mg 또는 120 mg 또는 240 mg의 투여량의 단일 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 12시간마다 투여되는 60 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 12시간마다 투여되는 120 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 및 12시간마다 투여되는 240 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 치료 저항성 우울증의 증상은 상기 케타민의 경구 투여 후 2시간 이내에 완화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 케타민의 단일 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 케타민의 다회 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 30 내지 180 mg의 상기 케타민의 투여량의 단일 경구 투여는 3 내지 7일 동안 상기 우울증의 효과를 완화하기에 충분하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 정제는 환자에서 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 우울한 상태의 등급의 최대 평균 개선은 약 6주간의 유지 치료 후에 나타난다. 본 개시는, 제2 제제 또는 추가 제제의 약학적으로 유효한 투여량을 투여하는 단계를 추가로 포함하되, 상기 제2 제제 또는 추가 제제는 항우울제 특성을 갖는다.

[0010] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은: 시탈로프람, 에스시탈로프람 옥살레이트, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린, 다폭세틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항우울제; 벤라팍신 및 둘록세틴; 하말린, 이프로니아지드, 이소카르복사지드, 니알아미드, 파르길린, 페넬진, 셀레길린, 톨록사톤, 트라닐시프로민, 브로파로민, 모클로베미드; 아미트립틸린, 아목사핀, 부트립틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 디벤지핀, 도티에핀, 독세핀, 이미프라민, 이프린돌, 로페프라민, 멜리트라센, 노르트립틸린, 오피프라몰, 프로트립틸린, 트리미프라민; 마프로틸린, 미안세린, 네파조돈, 트라조돈, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합; 리튬 카보네이트, 리튬 오로테이트, 리튬 염, 발프로산, 디발프로엑스 나트륨, 나트륨 발프로에이트, 라모트리긴, 카르바마제핀, 가바펜틴, 옥스카르바제핀, 토피라메이트, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 기분 안정제; 세인트 존스 워트(St. John's Wort); 카바 카바; 에키네시아; 팔메토 야자; 홀리 바질; 발레리안; 큰엉겅퀴; 시베리아 인삼; 한국 인삼; 아슈와간다 뿌리; 네틀; 은행나무; 고투 콜라; 은행/고투 콜라 슈프림; 황기; 골든 실; 동 퀴; 인삼; 세인트 존스 워트 슈프림; 에키네시아; 빌베리, 녹차; 호손; 생강, 은행, 강황; 보스웰리아 세라타; 블랙 코호시; 캣츠 클로; 캐트닙; 카모마일; 단델리온; 체이스 트리 베리; 블랙 엘더베리; 페버퓨; 마늘; 마로니에; 감초; 레드 클로버 블라섬 및 리프 로디올라 루사; 콜레우스 포스콜리; 패션 플라워; 아이브라이트; 요힘베; 블루베리 나무; 후추 나무; 히드로코틸 아시아티카; 황기; 발레리안 양귀비 뿌리 및 포도씨; 버베인; 에키네시아 뿌리; 스컬 캡; 세레니티 엘릭서; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 생약 항우울제; 할로페리돌, 클로르프로마진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 티오리다진, 트리플루오페라진, 메소리다진, 프로마진, 트리플루프로마진, 레보메프로마진, 프로메타진, 클로르프로틱센, 플루펜틱솔, 티오틱센, 주클롭펜틱솔, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 지프라시돈, 아미설프라이드, 팔리페리돈, 도파민, 비페프루녹스, 노르클로자핀, 아리피프라졸, 테트라베나진, 칸나비디올, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항정신병제; 상담, 심리치료, 인지 요법, 전기경련 요법, 수치료, 고압 산소 요법, 전기치료 및 전기 자극, 경피 전기 신경 자극("TENS"), 심부 뇌 자극, 미주 신경 자극, 및 경두개 자기 자극, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 다른 치료적 개입으로부터 선택되는 추가 요법을 추가로 포함한다.

[0011] 본 개시는 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안에 대해 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: 이러한 치료를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계; 및 (A) 코어로서: i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 2백만 내지 7백만의 분자량을 가지며, 상기 코어의 적어도 약 30%(중량 기준)의 양으로 존재하는, 코어; (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 환자에게 단일 정제의 투여 후 약 4시간 미만에 상기 활성제의 평균 t_{max}를 제공하며, 여기에서 상기 정제는 상기 치료 저항성 불안의 증상을 치료한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 2,000,000; 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 활성제는 코어의 적어도 약 1%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 고분자량 PEO는 상기 코어의 적어도 약 50%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 활성제의 투여량은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 및 약 240 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 코팅은: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 12 내지 약 42 ng/mL의 케타민 C_{max}를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 79 내지 약 385 ng·시간/mL의 케타민 AUC_{0-inf}를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 74 내지 약 315 ng/mL의 노르케타민 C_{max}를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 872 내지 약 4087 ng·시간/mL의 노르케타민 AUC_{0-inf}를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 활성제의 평균 t_{max}는 적어도 약 4시간, 적어도 약 6시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 10시간, 적어도 약 11시간, 및 적어도 약 12시간으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 환자에게 투여 시 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 치료 저항성 불안의 증상은 상기 케타민의 경구 투여 후 2시간 이내에 완화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 케타민의 단일 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상

기 방법은 상기 케타민의 다회 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 30 내지 180 mg의 상기 케타민의 투여량의 단일 경구 투여는 3 내지 7일 동안 상기 불안의 효과를 완화하기에 충분하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 불안한 상태의 등급의 최대 평균 개선은 약 2주간의 유지 치료 후에 나타난다. 본 개시는, 제2 제제 또는 추가 제제의 약학적으로 유효한 투여량을 투여하는 단계를 추가로 포함하되, 상기 제2 제제 또는 추가 제제는 항불안 특성을 갖는다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은, 시탈로프람, 에스시탈로프람 옥살레이트, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린, 다폭세틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항우울제; 벤라팍신 및 둘록세틴; 하말린, 이프로니아지드, 이소카르복사지드, 니알아미드, 파르길린, 페넬진, 셀레길린, 톨록사톤, 트라닐시프로민, 브로파로민, 모클로베미드; 아미트립틸린, 아목사핀, 부트립틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 디벤지핀, 도티에핀, 독세핀, 이미프라민, 이프린돌, 로페프라민, 멜리트라센, 노르트립틸린, 오피프라몰, 프로트립틸린, 트리미프라민; 마프로틸린, 미안세린, 네파조돈, 트라조돈, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합; 부스피론, 엘토프라진, 또는 탄도스피론, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 세로토닌 1a 부분 작용제; 가바펜틴, 프레가발린, 3-메틸가바펜틴, (1알파,3알파,5알파)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, (3S,5R)-3 아미노메틸-5 메틸-헵탄산, (3S,5R)-3 아미노-5 메틸-헵탄산, (3S,5R)-3 아미노-5 메틸-옥탄산, (2S,4S)-4-(3-클로로페녹시)프롤린, (2S,4S)-4-(3-플루오로벤질)-프롤린, [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산,
3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민, (3S,4S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-아세트산, (3S,5R)-3 아미노메틸-5 메틸-옥탄산, (3S,5R)-3 아미노-5 메틸-노나논산, (3S,5R)-3 아미노-5 메틸-옥탄산, (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸-헵탄산, 및 (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸-옥탄산, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 알파-2-델타 리간드; 클로니딘, 프라조신, 프로프라놀롤, 푸안파신, 메틸도파, 구아나벤즈로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항아드레날린제; 독사조신, 프라조신, 테라조신, 실로도신, 알푸조신, 탐술로신, 두타세르티드/탐술로신, 구아나드렐, 메세밀라민, 구아네티딘, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합; 알프라졸람, 브로마제팜, 클로르디아제폭시드, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 미다졸람, 로라제팜, 니트라제팜, 테마제팜, 니메타제팜, 에스타졸람, 플루니트라제팜, 옥사제팜, 트리아졸람, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 벤조디아제핀 제제; 할로페리돌, 클로르프로마진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 티오리다진, 트리플루오페라진, 메소리다진, 프로마진, 트리플루프로마진, 레보메프로마진, 프로메타진, 클로르프로틱센, 플루펜틱솔, 티오틱센, 주클롭펜틱솔, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 지프라시돈, 아미설프라이드, 팔리페리돈, 도파민, 비페프루녹스, 노르클로자핀, 아리피프라졸, 테트라베나진, 칸나비디올, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항정신병제; 상담, 심리치료, 인지 요법, 전기경련 요법, 수치료, 고압 산소 요법, 전기치료 및 전기 자극, 경피 전기 신경 자극("TENS"), 심부 뇌 자극, 미주 신경 자극, 및 경두개 자기 자극, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 다른 치료적 개입으로부터 선택되는 추가 요법을 추가로 포함한다.

[0012] 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하며, 상기 정제는: (A) 코어로서: i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 2백만 내지 7백만의 분자량을 가지며, 상기 코어의 적어도 약 30%(중량 기준)의 양으로 존재하는, 코어; (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 여기에서, 상기 정제가 환자에게 투여될 때, 상기 정제는: 60 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 10 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 5 내지 약 15 ng/mL의 케타민 Cmax; 120 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 16 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 7 내지 약 32 ng/mL의 케타민 Cmax; 240 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 38 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 19 내지 약 47 ng/mL의 케타민 Cmax; 60 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 74 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 59 내지 약 91 ng/mL의 노르케타민 Cmax; 120 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 161 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 90 내지 약 250 ng/mL의 노르케타민 Cmax; 240 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 315 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 222 내지 약 394 ng/mL의 노르케타민 Cmax; 60 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 79 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC $0-^{\infty}$ 또는 약 36 내지 약 135 ng.시간/mL의 케타민 AUC $0-^{\infty}$; 120 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 197 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC $0-^{\infty}$ 또는 약 93 내지 약 460 ng.시간/mL의 케타민 AUC $0-^{\infty}$;

240 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 389 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC 0-$^{\infty}$ 또는 약 231 내지 약 521 ng.시간/mL의 케타민 AUC 0-$^{\infty}$; 60 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 872 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC 0-$^{\infty}$ 또는 약 549 내지 약 1543 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC 0-$^{\infty}$; 120 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 2133 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC 0-$^{\infty}$ 또는 약 1353 내지 약 3260 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC 0-$^{\infty}$; 및 240 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 4087 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC 0-$^{\infty}$ 또는 약 3205 내지 약 5216 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC 0-$^{\infty}$로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 활성제는 코어의 적어도 약 1%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 고분자량 PEO는 상기 코어의 적어도 약 50%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 활성제의 투여량은 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 및 약 240 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 코팅은: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 정제는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제을 제공하되, 상기 정제는 환자에게 투여 시 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화한다. 본 개시는 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태에 대해 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: 이러한 치료를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계; 및 본원에 개시된 바와 같은 정제를 상기 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함하되, 상기 정제는 상기 치료 저항성 우울증 또는 치료 저항성 불안의 증상을 치료한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 코팅은: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 치료 저항성 우울증 또는 상기 치료 저항성 불안의 증상은 상기 정제의 경구 투여 후 2시간 이내에 완화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 정제의 단일 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 정제의 다회 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제의 단일 경구 투여는 3 내지 7일 동안 상기 우울증 또는 상기 치료 저항성 불안의 효과를 완화하기에 충분하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 정제는 환자에서 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 우울한 상태 또는 불안한 상태의 등급의 최대 평균 개선은 약 6주간의 유지 치료 후에 나타난다. 본 개시는, 제2 요법 또는 추가 요법의 약학적으로 유효한 투여량을 투여하는 단계를 추가로 포함하되, 상기 제2 요법 또는 추가 요법은 항우울제 특성을 갖는다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은: 시탈로프람, 에스시탈로프람 옥살레이트, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린, 다폭세틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항우울제; 벤라팍신 및 둘록세틴; 하말린, 이프로니아지드, 이소카르복사지드, 니알아미드, 파르길린, 페넬진, 셀레길린, 톨록사톤, 트라닐시프로민, 브로파로민, 모클로베미드; 아미트립틸린, 아목사핀, 부트립틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 디벤지핀, 도티에핀, 독세핀, 이미프라민, 이프린돌, 로페프라민, 멜리트라센, 노르트립틸린, 오피프라몰, 프로트립틸린, 트리미프라민; 마프로틸린, 미안세린, 네파조돈, 트라조돈, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합; 리튬 카보네이트, 리튬 오로테이트, 리튬 염, 발프로산, 디발프로엑스 나트륨, 나트륨 발프로에이트, 라모트리긴, 카르바마제핀, 가바펜틴, 옥스카르바제핀, 토피라메이트, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 기분 안정제; 세인트 존스 워트(St. John's Wort); 카바 카바; 에키네시아; 팔메토 야자; 홀리 바질; 발레리안; 큰엉겅퀴; 시베리아 인삼; 한국 인삼; 아슈와간다 뿌리; 네틀; 은행나무; 고투 콜라; 은행/고투 콜라 슈프림; 황기; 골든 실; 동 퀴; 인삼; 세인트 존스 워트 슈프림; 에키네시아; 빌베리, 녹차; 호손; 생강, 은행, 강황; 보스웰리아 세라타; 블랙 코호시; 캣츠 클로; 캐트닙; 카모마일; 단델리온; 체이스 트리 베리; 블랙 엘더베리; 페버퓨; 마늘; 마로니에; 감초; 레드 클로버 블라섬 및 리프 로디올라 루사; 콜레우스 포스콜리; 패션 플라워; 아이브라이트; 요힘베; 블루베리 나무; 후추 나무; 히드로코틸 아시아티카; 황기; 발레리안 양귀비 뿌리 및 포도씨; 버베인; 에키네시아 뿌리; 스컬 캡; 세레니티 엘릭서; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 생약 항우울제; 할로페리돌, 클로르프로마진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 티오리다진, 트리플루오페라진, 메소리다진, 프로마진, 트리플루프로마진, 레보메프로마진, 프로메타진, 클로르프로틱센, 플

루펜틱솔, 티오틱센, 주클롭펜틱솔, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 지프라시돈, 아미설프라이드, 팔리페리돈, 도파민, 비페프루녹스, 노르클로자핀, 아리피프라졸, 테트라베나진, 칸나비디올, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항정신병제; 상담, 심리치료, 인지 요법, 전기경련 요법, 수치료, 고압 산소 요법, 전기치료 및 전기 자극, 경피 전기 신경 자극("TENS"), 심부 뇌 자극, 미주 신경 자극, 및 경두개 자기 자극, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 다른 치료적 개입으로부터 선택되는 추가 요법을 추가로 포함한다.

[0013] 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하며, 상기 정제는: (A) 코어로서: i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량;

[0014] ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 2백만 내지 7백만의 분자량을 가지며, 상기 코어의 적어도 약 30%(중량 기준)의 양으로 존재하는, 코어;

[0015] (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 여기에서, 상기 정제가 환자에게 투여될 때, 상기 정제는: 12시간마다의 60 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 12 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 8 내지 약 23 ng/mL의 케타민 Cmax; 12시간마다의 120 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 21 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 7 내지 약 45 ng/mL의 케타민 Cmax; 12시간마다의 240 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 42 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 33 내지 약 53 ng/mL의 케타민 Cmax; 12시간마다의 60 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 125 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 85 내지 약 185 ng/mL의 노르케타민 Cmax; 12시간마다의 120 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 230 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 168 내지 약 335 ng/mL의 노르케타민 Cmax; 12시간마다의 240 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 421 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 363 내지 약 474 ng/mL의 노르케타민 Cmax; 12시간마다의 60 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 74 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC 0-12 또는 약 35 내지 약 156 ng.시간/mL의 케타민 AUC 0-12; 12시간마다의 120 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 133 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC 0-12 또는 약 58 내지 약 287 ng.시간/mL의 케타민 AUC 0-12; 12시간마다의 240 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 221 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC 0-12 또는 약 145 내지 약 328 ng.시간/mL의 케타민 AUC 0-12; 12시간마다의 60 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 981 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC 0-12 또는 약 608 내지 약 1583 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC 0-12; 12시간마다의 120 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 1697 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC 0-12 또는 약 1124 내지 약 2557 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC 0-12; 및 12시간마다의 240 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 3025 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC 0-12 또는 약 2381 내지 약 3666 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC 0-12로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 활성제는 코어의 적어도 약 1%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 고분자량 PEO는 상기 코어의 적어도 약 50%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 활성제의 투여량은 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 및 약 240 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 코팅은, 예를 들어: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 정제는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제을 제공하되, 상기 정제는 환자에게 투여 시 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화한다. 본 개시는 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태에 대해 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: 이러한 치료를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계; 및 본원에 개시된 바와 같은 정제를 상기 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함하되, 상기 정제는 상기 치료 저항성 우울증 또는 치료 저항성 불안의 증상을 치료한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 코팅은: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 치료 저항성 우울증 또는 상기 치료 저항성 불안의 증상은 상기 정제의 경구 투여 후 2시간 이내에 완화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 정제의 단일 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을

제공하되, 상기 방법은 상기 정제의 다회 투여량의 경구 투여를 포함한다.

[0016] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제의 단일 경구 투여는 약 3 내지 7일 동안 상기 우울증 또는 상기 치료 저항성 불안의 효과를 완화하기에 충분하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 정제는 환자에서 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 우울한 상태 또는 불안한 상태의 등급의 최대 평균 개선은 약 6주간의 유지 치료 후에 나타난다. 본 개시는, 제2 요법 또는 추가 요법의 약학적으로 유효한 투여량을 투여하는 단계를 추가로 포함하되, 상기 제2 요법 또는 추가 요법은 항우울제 특성을 갖는다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은: 시탈로프람, 에스시탈로프람 옥살레이트, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린, 다폭세틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항우울제; 벤라팍신 및 둘록세틴; 하말린, 이프로니아지드, 이소카르복사지드, 니알아미드, 파르길린, 페넬진, 셀레길린, 톨록사톤, 트라닐시프로민, 브로파로민, 모클로베미드; 아미트립틸린, 아목사핀, 부트립틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 디벤지핀, 도티에핀, 독세핀, 이미프라민, 이프린돌, 로페프라민, 멜리트라센, 노르트립틸린, 오피프라몰, 프로트립틸린, 트리미프라민; 마프로틸린, 미안세린, 네파조돈, 트라조돈, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합; 리튬 카보네이트, 리튬 오로테이트, 리튬 염, 발프로산, 디발프로엑스 나트륨, 나트륨 발프로에이트, 라모트리긴, 카르바마제핀, 가바펜틴, 옥스카르바제핀, 토피라메이트, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 기분 안정제; 세인트 존스 워트; 카바 카바; 에키네시아; 팔메토 야자; 홀리 바질; 발레리안; 큰엉겅퀴; 시베리아 인삼; 한국 인삼; 아슈와간다 뿌리; 네틀; 은행나무; 고투 콜라; 은행/고투 콜라 슈프림; 황기; 골든 실; 동 퀴; 인삼; 세인트 존스 워트 슈프림; 에키네시아; 빌베리, 녹차; 호손; 생강, 은행, 강황; 보스웰리아 세라타; 블랙 코호시; 캣츠 클로; 캐트넙; 카모마일; 단델리온; 체이스 트리 베리; 블랙 엘더베리; 페버퓨; 마늘; 마로니에; 감초; 레드 클로버 블라섬 및 리프 로디올라 루사; 콜레우스 포스콜리; 패션 플라워; 아이브라이트; 요힘베; 블루베리 나무; 후추 나무; 히드로코틸 아시아티카; 황기; 발레리안 양귀비 뿌리 및 포도씨; 버베인; 에키네시아 뿌리; 스컬 캡; 세레니티 엘릭서; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 생약 항우울제; 할로페리돌, 클로르프로마진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 티오리다진, 트리플루오페라진, 메소리다진, 프로마진, 트리플루프로마진, 레보메프로마진, 프로메타진, 클로르프로틱센, 플루펜틱솔, 티오틱센, 주클롭펜틱솔, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 지프라시돈, 아미설프라이드, 팔리페리돈, 도파민, 비페프루녹스, 노르클로자핀, 아리피프라졸, 테트라베나진, 칸나비디올, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항정신병제; 상담, 심리치료, 인지 요법, 전기경련 요법, 수치료, 고압 산소 요법, 전기치료 및 전기 자극, 경피 전기 신경 자극("TENS"), 심부 뇌 자극, 미주 신경 자극, 및 경두개 자기 자극, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 다른 치료적 개입으로부터 선택되는 추가 요법을 추가로 포함한다.

[0017] 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하며, 상기 정제는: (A) 코어로서: i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량;

[0018] ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 2백만 내지 7백만의 분자량을 가지며, 상기 코어의 적어도 약 30%(중량 기준)의 양으로 존재하는, 코어;

[0019] (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 여기에서, 상기 정제가 환자에게 투여될 때, 상기 정제는: 60 mg 또는 120 mg 또는 240 mg의 단일 투여량의 투여 후 약 1.5 시간 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 12시간마다 투여되는 60 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 12시간마다 투여되는 120 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 및 12시간마다 투여되는 240 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 활성제는 코어의 적어도 약 1%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 고분자량 PEO는 상기 코어의 적어도 약 50%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 활성제의 투여량은 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 및 약 240 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다.

[0020] 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 코팅은 i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이

산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0021] 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 정제는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제을 제공하되, 상기 정제는 환자에게 투여 시 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화한다. 본 개시는 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태에 대해 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: 이러한 치료를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계; 및 본원에 개시된 바와 같은 정제를 상기 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함하되, 상기 정제는 상기 치료 저항성 우울증 또는 치료 저항성 불안의 증상을 치료한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 코팅은: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 치료 저항성 우울증 또는 상기 치료 저항성 불안의 증상은 상기 정제의 경구 투여 후 2시간 이내에 완화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 정제의 단일 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 정제의 다회 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제의 단일 경구 투여는 약 3 내지 7일 동안 상기 우울증 또는 상기 치료 저항성 불안의 효과를 완화하기에 충분하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 정제는 환자에서 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 우울한 상태 또는 불안한 상태의 등급의 최대 평균 개선은 약 6주간의 유지 치료 후에 나타난다. 본 개시는, 제2 요법 또는 추가 요법의 약학적으로 유효한 투여량을 투여하는 단계를 추가로 포함하되, 상기 제2 요법 또는 추가 요법은 항우울제 특성을 갖는다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은: 시탈로프람, 에스시탈로프람 옥살레이트, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린, 다폭세틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항우울제; 벤라팍신 및 둘록세틴; 하말린, 이프로니아지드, 이소카르복사지드, 니알아미드, 파르길린, 페넬진, 셀레길린, 톨록사톤, 트라닐시프로민, 브로파로민, 모클로베미드; 아미트립틸린, 아목사핀, 부트립틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 디벤지핀, 도티에핀, 독세핀, 이미프라민, 이프린돌, 로페프라민, 멜리트라센, 노르트립틸린, 오피프라몰, 프로트립틸린, 트리미프라민; 마프로틸린, 미안세린, 네파조돈, 트라조돈, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합; 리튬 카보네이트, 리튬 오로테이트, 리튬 염, 발프로산, 디발프로엑스 나트륨, 나트륨 발프로에이트, 라모트리긴, 카르바마제핀, 가바펜틴, 옥스카르바제핀, 토피라메이트, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 기분 안정제; 세인트 존스 워트; 카바 카바; 에키네시아; 팔메토 야자; 홀리 바질; 발레리안; 큰엉겅퀴; 시베리아 인삼; 한국 인삼; 아슈와간다 뿌리; 네틀; 은행나무; 고투 콜라; 은행/고투 콜라 슈프림; 황기; 골든 실; 동 퀴; 인삼; 세인트 존스 워트 슈프림; 에키네시아; 빌베리, 녹차; 호손; 생강, 은행, 강황; 보스웰리아 세라타; 블랙 코호시; 캣츠 클로; 캐트닙; 카모마일; 단델리온; 체이스 트리 베리; 블랙 엘더베리; 페버퓨; 마늘; 마로니에; 감초; 레드 클로버 블라섬 및 리프 로디올라 루사; 콜레우스 포스콜리; 패션 플라워; 아이브라이트; 요힘베; 블루베리 나무; 후추 나무; 히드로코틸 아시아티카; 황기; 발레리안 양귀비 뿌리 및 포도씨; 버베인; 에키네시아 뿌리; 스컬 캡; 세레니티 엘릭서; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 생약 항우울제; 할로페리돌, 클로르프로마진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 티오리다진, 트리플루오페라진, 메소리다진, 프로마진, 트리플루프로마진, 레보메프로마진, 프로메타진, 클로르프로틱센, 플루펜틱솔, 티오틱센, 주클롭펜틱솔, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 지프라시돈, 아미설프라이드, 팔리페리돈, 도파민, 비페프루녹스, 노르클로자핀, 아리피프라졸, 테트라베나진, 칸나비디올, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항정신병제; 상담, 심리치료, 인지 요법, 전기경련 요법, 수치료, 고압 산소 요법, 전기치료 및 전기 자극, 경피 전기 신경 자극("TENS"), 심부 뇌 자극, 미주 신경 자극, 및 경두개 자기 자극, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 다른 치료적 개입으로부터 선택되는 추가 요법을 추가로 포함한다.

[0022] 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하며, 상기 정제는: (A) 코어로서: i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량;

[0023] ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 2백만 내지 7백만의 분자량을 가지며, 상기 코어의 적어도 약 30%(중량 기준)의 양으로 존재하는, 코어;

[0024] (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 여기에서, 상기 정제가 약 60 mg의 단일 투여량으로 환자에게 투여될 때, 상기 정제는, 약 4 내지 15의 노르케타

민 Cmax : 케타민 Cmax 비율; 및 약 7 내지 약 15의 노르케타민 AUC : 케타민 AUC의 비율로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 활성제는 코어의 적어도 약 1%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 고분자량 PEO는 상기 코어의 적어도 약 50%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 활성제의 투여량은 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 및 약 240 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 고체, 경구, 연장 방출 약학적 정제를 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다. 본 개시는 고체, 경구, 연장 방출 약학적 정제를 제공하되, 상기 코팅은: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 정제는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제을 제공하되, 상기 정제는 환자에게 투여 시 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화한다. 본 개시는 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태에 대해 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: 이러한 치료를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계; 및 본원에 개시된 바와 같은 정제를 상기 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함하되, 상기 정제는 상기 치료 저항성 우울증 또는 치료 저항성 불안의 증상을 치료한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 코팅은: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 치료 저항성 우울증 또는 상기 치료 저항성 불안의 증상은 상기 정제의 경구 투여 후 2시간 이내에 완화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 정제의 단일 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 정제의 다회 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제의 단일 경구 투여는 약 3 내지 7일 동안 상기 우울증 또는 상기 치료 저항성 불안의 효과를 완화하기에 충분하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 정제는 환자에서 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 우울한 상태 또는 불안한 상태의 등급의 최대 평균 개선은 약 6주간의 유지 치료 후에 나타난다. 본 개시는, 제2 요법 또는 추가 요법의 약학적으로 유효한 투여량을 투여하는 단계를 추가로 포함하되, 상기 제2 요법 또는 추가 요법은 항우울제 특성을 갖는다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은: 시탈로프람, 에스시탈로프람 옥살레이트, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린, 다폭세틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항우울제; 벤라팍신 및 둘록세틴; 하말린, 이프로니아지드, 이소카르복사지드, 니알아미드, 파르길린, 페넬진, 셀레길린, 톨록사톤, 트라닐시프로민, 브로파로민, 모클로베미드; 아미트립틸린, 아목사핀, 부트립틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 디벤지핀, 도티에핀, 독세핀, 이미프라민, 이프린돌, 로페프라민, 멜리트라센, 노르트립틸린, 오피프라몰, 프로트립틸린, 트리미프라민; 마프로틸린, 미안세린, 네파조돈, 트라조돈, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합;

[0025] 리튬 카보네이트, 리튬 오로테이트, 리튬 염, 발프로산, 디발프로엑스 나트륨, 나트륨 발프로에이트, 라모트리긴, 카르바마제핀, 가바펜틴, 옥스카르바제핀, 토피라메이트, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 기분 안정제; 세인트 존스 워트(St. John's Wort); 카바 카바; 에키네시아; 팔메토 야자; 홀리 바질; 발레리안; 큰엉겅퀴; 시베리아 인삼; 한국 인삼; 아슈와간다 뿌리; 네틀; 은행나무; 고투 콜라; 은행/고투 콜라 슈프림; 황기; 골든 실; 동 퀴; 인삼; 세인트 존스 워트 슈프림; 에키네시아; 빌베리, 녹차; 호손; 생강, 은행, 강황; 보스웰리아 세라타; 블랙 코호시; 캣츠 클로; 캐트닙; 카모마일; 단델리온; 체이스 트리 베리; 블랙 엘더베리; 페버퓨; 마늘; 마로니에; 감초; 레드 클로버 블라섬 및 리프 로디올라 루사; 콜레우스 포스콜리; 패션 플라워; 아이브라이트; 요힘베; 블루베리 나무; 후추 나무; 히드로코틸 아시아티카; 황기; 발레리안 양귀비 뿌리 및 포도씨; 버베인; 에키네시아 뿌리; 스컬캡; 세레니티 엘릭서; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 생약 항우울제; 할로페리돌, 클로르프로마진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 티오리다진, 트리플루오페라진, 메소리다진, 프로마진, 트리플루프로마진, 레보메프로마진, 프로메타진, 클로르프로틱센, 플루펜틱솔, 티오틱센, 주클롭펜틱솔, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 지프라시돈, 아미설프라이드, 팔리페리돈, 도파민, 비페프루녹스, 노르클로자핀, 아리피프라졸, 테트라베나진, 칸나비디올, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 항정신병제; 상담, 심리치료, 인지 요법, 전기경련 요법, 수치료, 고압 산소 요법, 전기치료 및 전기 자극, 경피 전기 신경 자극("TENS"), 심부 뇌 자극, 미주 신경 자극, 및 경두개 자기 자극, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택

되는 다른 치료적 개입으로부터 선택되는 추가 요법을 추가로 포함한다.

[0026] 본 개시는 환자에서의 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 예방, 치료 및/또는 관리를 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은: 상기 병태의 예방, 치료 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계; 및 4 내지 7일 동안 매일 경구 투여 형태로 투여되는, 케타민, 노르케타민 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 활성제의 약 60 mg, 약 120 mg 또는 약 180 mg의 투여량을 포함하는 제1 투여 과정을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기에서 추가적으로, 상기 투여 과정은 상기 환자에서의 상기 병태를 예방, 치료 및/또는 관리한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여 과정은 4 내지 7일 동안 매일 경구 투여 형태로 투여되는 약 120 mg의 상기 활성제를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여량은 5일 동안 투여된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여량은 7일 동안 투여된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여량은 약 120 mg의 1회 경구 투여 형태를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여량은 매일 총 약 120mg의 2회 이상의 경구 투여 형태를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 경구 투여 형태는 정제이다. 본 개시는 제2 유지 투여 단계를 추가로 포함하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: 케타민, 노르케타민, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 30, 약 60, 약 120 또는 약 180 mg의 활성제를 포함하는 투여량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 투여량은 상기 제1 투여 과정의 완료 후 적어도 약 4주 동안 매주 2회 경구 투여 형태로 투여되고, 상기 제2 유지 투여 단계는 상기 환자의 상기 병태를 치료, 예방 및/또는 관리한다.

[0027] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여량은 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 치료 저항성 우울증 또는 상기 치료 저항성 불안의 증상은 상기 투여량의 경구 투여 후 48시간 이내에 완화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 투여량의 다회 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 단일 과정은 상기 과정의 완료 후 적어도 2일 동안, 또는 적어도 3일 동안 상기 우울증 또는 상기 불안의 효과를 완화하기에 충분하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여량은 환자에서 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화한다.

[0028] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여량은 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이며, 이는: (A) 코어로서: i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지며, 상기 코어의 적어도 약 75%(중량 기준)의 양으로 존재하는, 코어; (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 여기에서, 상기 정제가 환자에게 투여될 때, 상기 정제는: 120 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 16 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 7 내지 약 32 ng/mL의 케타민 Cmax; 120 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 161 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 90 내지 약 250 ng/mL의 노르케타민 Cmax; 120 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 197 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC $0-^{\infty}$ 또는 약 93 내지 약 460 ng.시간/mL의 케타민 AUC $0-^{\infty}$; 120 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 2133 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC $0-^{\infty}$ 또는 약 1353 내지 약 3260 ng.시간/mL의 케타민 AUC $0-^{\infty}$로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0029] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 활성제는 코어의 적어도 약 1%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 코팅은: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0030] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여량은 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이며, 이는: (A) 코어로서: i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지며, 상기 코어의 적어도 약 75%(중량 기준)의 양으로 존재하는, 코어; (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 여기에서, 상기 정제가 환자에게 투여될 때, 상기 정제는: 12시간마다의 120 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 21 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 7 내지 약 45 ng/mL의 케타민 Cmax; 12시간마다의 120 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 230 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 168 내지

약 335 ng/mL의 노르케타민 Cmax; 12시간마다의 120 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 133 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC 0-12 또는 약 58 내지 약 287 ng.시간/mL의 케타민 AUC 0-12; 12시간마다의 120 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 1697 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC $_{0-12}$ 또는 약 1124 내지 약 2557 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC $_{0-12}$로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0031] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 활성제는 코어의 적어도 약 1%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 코팅은: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0032] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여량은 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이며, 이는: (A) 코어로서: i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지며, 상기 코어의 적어도 약 75%(중량 기준)의 양으로 존재하는, 코어; (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 여기에서, 상기 정제가 환자에게 투여될 때, 상기 정제는: 120 mg의 단일 투여량의 투여 후 약 1.5 시간 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 12시간마다 투여되는 120 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 방법(24)을 제공한다. 청구항 22의 방법으로서, 상기 활성제는 코어의 적어도 약 1%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 코팅은: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0033] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여량은 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이며, 이는: (A) 코어로서: i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지며, 상기 코어의 적어도 약 75%(중량 기준)의 양으로 존재하는, 코어; (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 여기에서, 상기 정제가 약 120 mg의 단일 투여량으로 환자에게 투여될 때, 상기 정제는, 약 4 내지 15의 노르케타민 Cmax : 케타민 Cmax 비율; 및 약 7 내지 약 15의 노르케타민 AUC : 케타민 AUC의 비율로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 활성제는 코어의 적어도 약 1%(중량 기준)를 차지한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 코팅은 예를 들어: i) 히드록시프로필메틸셀룰로오스; ii) 이산화티타늄; 및 iii) 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0034] 본 개시는 환자에서의 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 예방, 치료 및/또는 관리를 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은: 상기 병태의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계; 상기 환자에게 치료 요법을 투여하는 단계로서, 상기 치료 요법은: 경구 투여 형태로 투여되는, 케타민, 노르케타민, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 매일 약 60 mg, 매일 약 120 mg, 또는 매일 약 180 mg의 제1 투여 과정을 포함하는, 단계, 선택적으로, 상기 제1 투여 과정 후, 상기 환자에게 유지 과정을 투여하는 단계로서, 상기 과정은 경구 투여 형태로 투여되는, 케타민, 노르케타민, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 제1 투여 과정을 포함하는, 단계를 포함하며, 여기에서 상기 병태는 상기 환자에서 예방, 치료, 완화 및/또는 관리된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 제1 투여량 과정은 매일 약 120 mg의 상기 활성제를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 제1 투여량 과정은 4 내지 7일 동안 투여되는 약 120 mg의 상기 활성제를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 제1 투여량 과정은 5일 동안 투여된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 제1 투여량 과정은 7일 동안 투여된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 제1 투여량 과정은 상기 활성제의 매일 총 약 120 mg의 2회 이상의 경구 투여 형태를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 유지 과정이 투여된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 유지 과정은 주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 주 4회 또는 주 7회(매일) 상기 활성제의 제2 투여량의 환자에 대한 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 제2 투여량 과정은 상기 활성제의 약 30

mg, 상기 활성제의 약 60 mg, 상기 활성제의 약 120 mg, 또는 상기 활성제의 약 180 mg의 투여량을 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 유지 과정은 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 또는 적어도 1년, 또는 1년 이상 동안 상기 활성제의 제2 투여량의 환자에 대한 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 경구 투여 형태는 환자에게 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여에 적합하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 경구 투여 형태는 정제이다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 치료 저항성 우울증 또는 상기 치료 저항성 불안의 증상은 상기 치료 요법의 약 48시간, 약 72시간, 약 96시간, 약 120시간, 약 6일, 약 1주 및 약 2주로 이루어진 군으로부터 선택되는 시간 내에 완화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 치료 요법은 상기 투여량의 다회 투여량의 경구 투여를 포함한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 단일 치료 요법은 상기 과정의 완료 후, 상기 병태의 효과를 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일(1주), 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 또는 8개월 동안 완화하기에 충분하다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 치료 요법은 환자에서 해리성 부작용을 갖지 않거나 최소화한다.

[0035] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여 형태는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이며, 이는: (A) 코어로서, i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되, 상기 활성제는 중량 기준 약 6% 내지 약 20%, 또는 적어도 약 10%, 적어도 약 12%, 또는 적어도 약 15%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, PEO; 및 iii) 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제를 포함하는, 코어, (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N, 적어도 약 300 N, 적어도 약 350 N, 적어도 약 400 N, 적어도 약 450 N, 또는 적어도 약 500 N의 파괴 강도를 갖고; 여기에서, 상기 정제가 환자에게 투여될 때, 상기 정제는: 120 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 16 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 7 내지 약 32 ng/mL의 케타민 Cmax; 120 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 161 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 90 내지 약 250 ng/mL의 노르케타민 Cmax; 120 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 197 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC $0-^{\infty}$ 또는 약 93 내지 약 460 ng.시간/mL의 케타민 AUC $0-^{\infty}$; 120 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 2133 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC $0-^{\infty}$ 또는 약 1353 내지 약 3260 ng.시간/mL의 케타민 AUC $0-^{\infty}$로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다.

[0036] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여 형태는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이며, 이는: (A) 코어로서, i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되, 상기 활성제는 중량 기준 약 6% 내지 약 20%, 또는 적어도 약 10%, 적어도 약 12%, 또는 적어도 약 15%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, PEO; 및 iii) 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제를 포함하는, 코어, (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 여기에서, 상기 정제가 환자에게 투여될 때, 상기 정제는: 12시간마다의 120 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 21 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 7 내지 약 45 ng/mL의 케타민 Cmax; 12시간마다의 120 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 230 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 168 내지 약 335 ng/mL의 노르케타민 Cmax; 12시간마다의 120 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 133 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC 0-12 또는 약 58 내지 약 287 ng.시간/mL의 케타민 AUC 0-12; 12시간마다의 120 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 1697 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC_{0-12} 또는 약 1124 내지 약 2557 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC_{0-12}로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및

적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다.

[0037] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여 형태는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이며, 이는: (A) 코어로서, i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되, 상기 활성제는 중량 기준 약 6% 내지 약 20%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, PEO; 및 iii) 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제를 포함하는, 코어, (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 여기에서, 상기 정제가 환자에게 투여될 때, 상기 정제는: 120 mg의 단일 투여량의 투여 후 약 1.5 시간 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 Tmax; 12시간마다 투여되는 120 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 Tmax로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다.

[0038] 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 투여 형태는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이며, 이는: (A) 코어로서, i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되, 상기 활성제는 중량 기준 약 6% 내지 약 20%, 또는 적어도 약 10%, 적어도 약 12%, 또는 적어도 약 15%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, PEO; 및 iii) 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제를 포함하는, 코어, (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖고; 여기에서, 상기 정제가 약 120 mg의 단일 투여량으로 환자에게 투여될 때, 상기 정제는, 약 4 내지 15의 노르케타민 Cmax : 케타민 Cmax 비율; 및 약 7 내지 약 15의 노르케타민 AUC : 케타민 AUC의 비율로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 방법을 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다.

[0039] 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하며, 이는: (A) 코어로서, i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되, 상기 활성제는 중량 기준 약 6% 내지 약 20%, 또는 적어도 약 10%, 적어도 약 12%, 또는 적어도 약 15%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하는 적어도 하나의 매트릭스 중합체로서, 상기 고분자량 PEO는, 선택적으로, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 에틸 셀룰로오스(EC), 폴리비닐 피롤리돈, 잔탄 검, 풀루란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 글리세롤 지방산 에스테르, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 및 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 매트릭스 중합체와 조합하여, 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, 적어도 하나의 매트릭스 중합체; 및 iii) 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제를 포함하는, 코어, (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 선택적으로, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 갖는다.

[0040] 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하며, 이는, 코어로서, i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되, 상기 활성제는 상기 코어의 중량 기준 약 6% 내지 약 20%, 또는 적어도 약 10%, 적어도 약 12%, 또는 적어도 약 15%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량; 및 ii) 매트릭스 중합체로서, 상기 매트릭스 중합체는 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)이되, 상기 고분자량 PEO는 유동학적 측정에 기초하여 약

2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, 매트릭스 중합체를 포함하는, 코어를 포함한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 고분자량 PEO의 분자량은, 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 및 적어도 약 7,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 PEO는 POLYOX WSR-80, POLYOX WSR N-750, POLYOX WSR-205, POLYOX WSR-1105, POLYOX WSR N-12K, POLYOX WSR N-60K, WSR-301, WSR 응고제, WSR-303, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 매트릭스 중합체는 상기 코어의 중량 기준 적어도 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 또는 약 80%의 양으로 존재한다.

[0041] 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 활성제는 상기 코어 중량 기준 약 6% 내지 약 20%의 양으로 존재한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 활성제는 약 20 mg을 초과하는 양으로 존재한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 활성제는 약 25 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 180 mg, 또는 약 240 mg의 양으로 존재한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 코어는, 선택적으로 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제인 윤활체를 추가로 포함한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 정제는 상기 코어 상에 코팅, 선택적으로 실란트 코팅을 포함한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 코팅 물질은 중합체, 가소제, 또는 안료, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 코팅 물질은 폴리빈빌 알코올(PVA), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 쉘락, 알긴산나트륨 또는 제인을 포함한다.

[0042] 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 코팅 물질은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)를 포함한다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 정제는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 경화된다. 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하되, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N, 예컨대 적어도 약 300 N, 350 N, 400 N, 450 N, 또는 적어도 약 500 N의 파괴 강도를 갖는다.

[0043] 본 개시는 환자에서의 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 예방, 치료 및/또는 관리를 위한 방법을 제공하되, 상기 투여 형태는 본 개시에 따른 고체, 경구, 서방형 약학적 정제이다.

[0044] 본 개시는, 본원에 기술된 바와 같은 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제조하는 프로세스를 제공하며, 이는: (i) 상기 정제에 초기 코팅을 도포하는 단계; (ii) 상기 코팅된 정제를 경화시키는 단계; 및 (iii) 선택적으로 상기 정제에 추가 코팅을 도포하는 단계를 포함한다. 본 개시는, 본원에 기술된 바와 같은 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제조하는 프로세스를 제공하며, 이는: (i) 상기 정제에 초기 코팅을 도포하는 단계; (ii) 상기 코팅된 정제를 경화시키는 단계; 및 (iii) 선택적으로 상기 정제에 추가 코팅을 도포하는 단계를 포함하되, 상기 경화 단계는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 수행된다.

[0045] 본 개시는 고체, 경구, 서방형 약학적 정제를 제공하며, 이는: (A) 코어로서, i) 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 치료적 유효량을 포함하되, 상기 활성제는 약 중량 기준 약 6% 내지 약 20%, 또는 적어도 약 10%, 적어도 약 12%, 또는 적어도 약 15%의 농도로 존재하는, 활성제의 치료적 유효량; ii) 경화되는 적어도 하나의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하는 적어도 하나의 매트릭스 중합체로서, 상기 고분자량 PEO는, 선택적으로, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 에틸 셀룰로오스(EC), 폴리비닐 피롤리돈, 잔탄 검, 풀루란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 글리세롤 지방산 에스테르, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 및 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 매트릭스 중합체와 조합하여, 유동학적 측정에 기초하여 약 2백만 내지 약 7백만의 분자량을 가지는, 적어도 하나의 매트릭스 중합체; 및 iii) 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유로 이루어진 군으로부터 선택되는 윤활제를 포함하는, 코어, (B) 상기 코어 상의 코팅을 포함하되, 선택적으로, 상기 정제는 파쇄 저항성이고 적어도 약 200 N의 파괴 강도를 가지며: (i) 상기 정제에

초기 코팅을 도포하는 단계; (ii) 상기 코팅된 정제를 경화시키는 단계; 및 (iii) 선택적으로 상기 정제에 추가 코팅을 도포하는 단계를 포함하는 프로세스에 의해 제조된다. 본 개시는 프로세스를 제공하되, 상기 경화 단계는 약 70℃ 내지 약 75℃의 온도에서 수행된다.

[0046] 본 개시는, 본원에 개시된 바와 같은 증상을 예방 및/또는 치료하고/하거나 본원에 제시된 바와 같은 방법을 수행하기 위한 의약의 생산을 위한 본 개시의 조성물의 용도를 제공한다.

[0047] 추가의 구현예에 따르면, 본 개시는, 대상체에서, 가장 바람직하게는, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약으로서 사용하기 위한 의약에 사용하기에 효과적인 양의, 전술한 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0048] 또 다른 구현예에 따르면, 본 개시는, 대상체에서, 가장 바람직하게는, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 질환 또는 질환에 연관된 장애를 치료하기 위한 의약으로서 사용하기 위한 의약에 사용하기에 효과적인 양의, 전술한 약학적 조성물, 및 적어도 하나의 추가 치료제의 용도를 제공한다.

[0049] 본 개시는 환자에서 본원에 기술된 바와 같은 질환 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 방법을 제공하되, 상기 방법은: 본원에 제시된 바와 같은 상기 질환 또는 병태를 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자를 선택하는 단계; 치료적 유효량으로 본 개시의 조성물을 환자에게 투여함으로써, 상기 환자에서 상기 질환을 치료 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0050] 본 발명은 유사한 참조 번호가 유사한 요소를 나타내는 다음의 도면과 함께 설명될 것이다.

도 1은 3개의 상이한 pH에서의 60 mg 서방형 케타민 정제의 용해 프로파일을 도시하는 차트이다.

도 2a는 서방형 정제의 단일 투여량 투여 후 임상의 관리 해리 상태 척도(Clinician-Administered Dissociative States Scale, CADSS)를 사용하는 평균 해리 척도 점수를 도시하는 차트이다. 도 2b는 정제의 다회 투여(코호트 1 내지 3) 후 평균 CADSS 점수를 도시하는 차트이다.

도 3a는 단일 투여(코호트 1 내지 3) 후 케타민 및 노르케타민의 평균 농도-시간 프로파일을 도시하는 차트이다. 도 3b는 다회 투여(코호트 1 내지 3) 후 케타민 및 노르케타민의 평균 농도-시간 프로파일을 도시하는 차트이다.

도 4a는 60 mg, 120 mg 및 240 mg 서방형 케타민 정제의 단일 투여 후 케타민 최대 농도(Cmax) 투여량 비례성을 도시하는 차트이다. 도 4b는 60 mg, 120 mg 및 240 mg 서방형 케타민 정제의 단일 투여 후 농도-시간 곡선 하 케타민 면적(AUC)을 도시하는 차트이다. 도 4c는 60 mg, 120 mg 및 240 mg 서방형 케타민 정제의 다회 투여 후 케타민 최대 농도(Cmax) 투여량 비례성을 도시하는 차트이다. 도 4d는 60 mg, 120 mg 및 240 mg 서방형 케타민 정제의 다회 투여 후 농도-시간 곡선 하 케타민 면적(AUC)을 도시하는 차트이다. 도 4e는 60 mg, 120 mg 및 240 mg 서방형 노르케타민 정제의 단일 투여 후 노르케타민 최대 농도(Cmax) 투여량 비례성을 도시하는 차트이다. 도 4f는 60 mg, 120 mg 및 240 mg 서방형 노르케타민 정제의 단일 투여 후 농도-시간 곡선 하 노르케타민 면적(AUC)을 도시하는 차트이다. 도 4g는 60 mg, 120 mg 및 240 mg 서방형 노르케타민 정제의 다회 투여 후 노르케타민 최대 농도(Cmax) 투여량 비례성을 도시하는 차트이다. 도 4h는 60 mg, 120 mg 및 240 mg 서방형 노르케타민 정제의 다회 투여(코호트 1 내지 3) 후 농도-시간 곡선 하 노르케타민 면적(AUC)을 도시하는 차트이다.

도 5a는 서방형 케타민 정제를 투여한 후 코호트 4의 개별 및 평균 CADSS 점수를 도시하는 차트이다. 도 5b는 2개의 데이터 세트를 갖는 6개 코호트의 4명 참가자에서 케타민 정제(채워진 기호) 및 피하 케타민(개방 기호)의 초기 투여 후 3시간에 걸친 평균 CADSS 점수의 비교를 도시하는 차트이다.

도 6a는 서방형 케타민 정제를 투여한 후 코호트 4의 개별 및 평균 해밀턴 불안 척도(HAMA) 점수를 도시하는 차트이다. 도 6b는 서방형 케타민 정제를 투여한 후 코호트 4의 개별 및 평균 공포 설문지(FQ) 점수를 도시하는 차트이다.

도 7은 2개의 데이터 세트를 갖는 6개 코호트의 4명 참가자에서 케타민 정제(채워진 기호) 및 피하 케타민(개방 기호)의 초기 투여 후 평균 HAMA 점수의 비교를 도시하는 차트이다.

도 8은 서방형 케타민 정제를 투여한 후 코호트 4의 개별 및 평균 해밀턴 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 점수를 도시하는 차트이다.

도 9a는 후속 3개월 공개 연장(OLE) 단계에 들어간 코호트 4의 3명의 환자에서의 평활화된 평균 우울증(MADRS) 점수를 도시하는 차트이다. 도 9b는 후속 3개월 공개 연장(OLE) 단계에 들어간 코호트 4의 3명의 환자에서의 공포(FQ) 점수를 도시하는 차트이다. 도 9c는 후속 3개월 공개 연장(OLE) 단계에 들어간 코호트 4의 3명의 환자에서의 불안(HAMA) 점수를 도시하는 차트이다. 이 기간 동안 3명의 환자 모두 기분 평가의 개선을 보고하였다. 평균 우울증 평가는 최대 개선을 위해 6주가 걸리는 것으로 나타난 반면(도 9a), 평균 최대 불안 척도 개선은 2주차에 발생하는 것으로 나타났다(도 9b, 9c).

도 10은 코호트 4의 케타민 및 노르케타민의 개별 및 평균 농도-시간 프로파일을 도시하는 차트이다. 각각 12시간 간격으로 투여된 평균 투여량은 농도-시간 플롯 위에 도시되어 있다.

도 11은, 피팅된 회귀를 사용한, 12시간 마다의 서방형 케타민 정제의 투여와 연관된 개별 노르케타민:케타민 비율의 변화를 도시하는 차트이다.

도 12는 케타민 30 mg, 60 mg, 120 mg, 180 mg 및 240 mg 서방정에 대한 제조 프로세스를 도시하는 차트이다.

도 13은 5일 동안 매일 120 mg 케타민으로 치료한 임상시험에서의 1일차, 5일차 및 8일차의 환자의 평균 우울증 점수를 도시하는 차트이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 본원에서 사용되는 용어, "활성 약학적 성분"("API") 또는 "약학적 활성제"는 본 발명을 위해 사용될 수 있고, 질환, 질병, 신체적 손상 또는 병리학적 증상을 치유, 완화, 예방 또는 진단하기 위해 인간 또는 동물 신체에 사용되고; 신체 또는 정신 상태의 상태, 병태 또는 기능의 식별을 가능하게 하고; 인간 또는 동물 신체 또는 체액에 의해 생성된 활성 물질을 대체하고; 무해한 병원균, 기생충 또는 외인성 물질을 방어, 제거 또는 렌더링하거나, 신체 또는 정신 상태의 상태, 병태 또는 기능에 영향을 미치도록 의도되는 약물 또는 제제이다. 사용 중인 약물은 예를 들어, Rote Liste 또는 Merck Index와 같은 참조 저작물에서 확인할 수 있다. 언급될 수 있는 예는 케타민 및/또는 노르케타민을 포함한다.

[0052] 본원에서 사용되는 바와 같이, 임의의 양은, 해당 양이 대상체에게 효과를 제공할 때, "효과적"이다. 본원에서 사용되는 용어, "유효량"은, 독립적으로 또는 본 명세서에 개시된 이점을 조합하여, 즉, 당업자의 건전한 판단의 범위 내에서, 위험 비율에 대한 합리적인 이익을 제공하기에 충분한, 그러나 심각한 부작용을 피하기에 충분히 낮은, 해당 양의 이점을 유의미하게 유도하기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 당업자에게 있어서, 투여량 및 투여 빈도뿐만 아니라 유효량은 본 개시에 기초하여 단지 일상적인 실험에 대한 이들의 지식 및 표준 방법론에 따라 용이하게 결정될 수 있다.

[0053] 본원에서 사용되는 용어, "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 사용되는 용어, "환자"는 동물, 바람직하게는 비-영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 랫트 등) 및 영장류(예를 들어, 원숭이 및 인간)와 같은 포유류, 및 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다. 일부 구현예에서, 대상체는 가축(예를 들어, 말, 돼지 또는 젖소) 또는 반려동물(예를 들어, 개 또는 고양이)과 같은 비인간 동물이다. 특정 구현예에서, 대상체는 노인 인간이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 인간 성인이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 인간 아동이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 인간 영아이다.

[0054] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한"이라는 문구는 연방 또는 주 정부의 규제기관에 의해 승인되거나, 동물, 보다 구체적으로는 인간에서 사용하기 위해 미국 약전(U.S. Pharmacopeia), 유럽 약전(European Pharmacopeia), 또는 다른 일반적으로 인정된 약전에 나열되어 있는 것을 의미한다.

[0055] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체에게 치료제를 투여하는 맥락에서 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 또는 병태의 재발, 발병 및/또는 발생의 예방 또는 억제, 또는 요법(예를 들어,예방 또는 치료제의 조합)의 조합을 지칭한다.

[0056] 치료-저항성 우울증과 관련하여 본원에서 사용되는 용어, "경감"은 12 이하의 MADRS 점수의 달성, 또는 적어도 50%의 베이스라인 MADRS 점수로부터의 감소를 의미하며, "경감하는", "경감" 및 "경감된"은 이에 상응하는 의미를 갖는다.

[0057] 본원에서 사용되는 용어, "요업" 및 "요법들"은 질환 또는 병태, 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용될 수 있는 임의의 방법(들), 조성물(들) 및/또는 제제(들)를 지칭할 수 있다.

[0058] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체에 대한 요법의 투여 맥락에서 용어 "치료하다", "치료", 및 "치료하는"은

질환 또는 병태의 진행 및/또는 지속기간의 감소 또는 억제, 질환 또는 병태의 중증도의 감소 또는 완화, 및/또는 하나 이상의 치료제의 투여로부터 기인하는 하나 이상의 증상의 완화를 지칭한다.

[0059] 본원에서 사용되는 용어, "약"은 언급된 수치 또는 범위에 대해 사용될 경우, 당업자에 의해 합리적으로 부여된 의미를 갖는다. 즉, 언급된 값 또는 범위보다 다소 더 높거나 약간 더 작은 값을 나타낸다.

[0060] 본원에서 사용되는 바와 같이, "유지 과정"은 대상체가 급성 또는 단기 치료의 결과로서 반응하거나 완화된 후 투여되고, 재발 및/또는 재발의 예방을 목표로 하며, 적어도 1개월, 바람직하게는 1개월 초과, 2개월 초과, 3개월 초과, 적어도 4월 내지 9개월, 적어도 6개월 이상의 기간 동안 지속되는 치료 과정 또는 요법을 의미한다.

[0061] 우울증은 우울한 기분을 특징으로 하며, 활동에 대한 관심이나 즐거움이 현저하게 감소한다. 다른 증상으로는 상당한 체중 감소 또는 체중 증가, 식욕 감퇴 또는 증가, 불면증 또는 과다수면증, 정신운동 초조 또는 지연, 피로 또는 기력 상실, 무가치감 또는 과도하거나 부적절한 죄책감, 사고 능력 또는 집중 능력 저하 또는 우유부단함, 반복적인 사망 생각, 자살 관념 또는 자살 시도 등이 있다. 다양한 체세포 증상 또한 존재할 수 있다. 우울한 느낌은 특히 인생의 좌절을 경험한 후 종종 발생하지만, 우울 장애는 증상이 임계값에 도달하고 적어도 2주 동안 지속될 때만 진단된다. 우울증의 중증도는 경증에서 매우 중증까지 다양할 수 있다. 이는 가장 통상적으로는 간헐적이지만 재발성 또는 만성일 수 있다. 일부 사람들은 단 한 번의 에피소드를 경험하며, 발병 전 기능으로 완전히 돌아온다. 그러나, 처음에 하나의 주요 우울증 에피소드를 겪는 사람들의 50% 이상이 결국 또 다른 우울증 에피소드를 경험한다.

[0062] 치료 저항성 우울증은 최적으로 전달되는 하나 이상의 치료제에 만족스럽게 반응하지 않는 단극성 우울증을 포함한다. 우울증이 현재 에피소드에서 상이한 부류의 약물에 대한 적어도 2개의 적절한 임상시험으로부터 이익을 얻지 못한 경우, 이는 임상적으로 유의한 치료 내성이 존재하는 것이다.

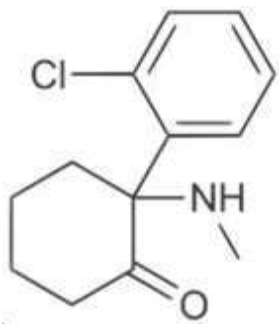
[0063] 임의의 만성, 치료 저항성 우울증은 본원에 기술된 방법에 의해 치료될 수 있다. 이러한 우울증은, 주 우울 장애, 단일 에피소드, 재발성 주요 우울 장애-단극성 우울증, 계절성 정동 장애-동계 우울증, 양극성 기분 장애-양극성 우울증, 주요 우울 유사 에피소드를 동반하는 일반적인 의학적 병태로 인한 기분 장애, 또는 우울증 특징을 동반하는 일반적인 의학적 병태로 인한 기분 장애를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않으며, 이러한 장애는 주어진 환자에서 치료에 내성을 갖는다. 따라서, 이들 장애 중 하나를 나타내고 현재 에피소드에서 하나의 항우울제에 대한 적절한 임상시험에 반응하지 않았으며 2년을 초과하는 기간 동안 재발성 또는 만성 우울 증상을 갖는 임의의 환자는 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있다. 조울병은 Goodwin 등, 2007에 또한 기술되어 있다.

[0064] 불안은 초조함, 두려움, 불안 및 걱정을 특징으로 하는 기분 장애이다. 불안 장애가 있는 환자는 과도한 걱정, 공황 발작 또는 특정 상황(예를 들어, 사회적 상호작용, 슈퍼마켓) 회피와 같은 증상을 나타낼 수 있다. 치료 저항성 불안(TRA; 적절한 약물과 심리치료에도 불구하고 해결되지 않았거나 개선되지 않은 불안)은 비교적 흔하며, 약 30%의 환자가 치료에 대한 반응을 보이지 않고, 30 내지 40%의 환자는 부분 반응을 보인다(Brown 1996). 현재 TRA에 대해 승인된 약물 치료제는 없다.

[0065] 자가유도는 자체 대사를 향상시키는 효소를 유도하는 약물의 능력이며, 이는 내성을 초래할 수 있다.

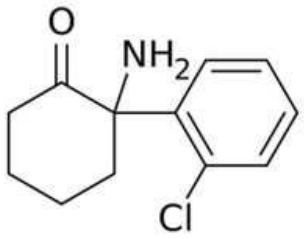
[0066] **활성제**

[0067] 본 발명의 약학적 조성물은, 예를 들어 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 활성제를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 "케타민"은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 것으로 이해된다.

[0068] 

[0069] 이는 IUPAC 명칭 2-(2-클로로페닐)-2-(메틸아미노)시클로헥산-1-온을 갖는다. 따라서, 케타민은 R 및 S 거울상이성질체뿐만 아니라 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일 구현예에서, 케타민은 (R)-케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 또 다른 구현예에서, 케타민은 (S)-케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 추가의 구현예에서, 케타민은 (S)-케타민 및 (R)-케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 라세메이트, 또는 (S)-케타민 및 (R)-케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 임의의 혼합물이다. 케타민은 바람직하게는 이의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 제조하는 데 사용되는 산은, 바람직하게는 비-독성 산 부가염, 즉, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 황산염, 이황산염, 인산염, 산 인산염, 아세테이트, 젖산염, 구연산염, (D,L)- 및 L-타르타르산염, (D,L)- 및 L-말레이트, 비타르타르산염, 숙신산염, 말레이트, 푸라레이트, 글루코네이트, 사카레이트 및 벤조에이트와 같은 약학적으로 허용 가능한 양이온을 함유하는 염을 형성하는 것들이다. 바람직한 염은 케타민의 염산염이다.

[0070] 본원에서 사용되는 케타민은 또한 그의 대사산물을 포함할 수 있다. 대사산물은 노르케타민 또는 디하이드로노르케타민, 바람직하게는 노르케타민이다. 노르케타민은 화학식 (II)의 IUPAC 명칭 2-아미노-2-(2-클로로페닐)시클로헥산-1-온을 갖는다.



[0071]

[0072] 이는 N-탈메틸화를 통해 케타민으로부터 수득된다. 노르케타민은 (R)-노르케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 (S)-노르케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, (S)-노르케타민 및 (R)-노르케타민의 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 라세미체, 또는 (S)-노르케타민 및 (R)-노르케타민의 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 임의의 혼합물로서 제공될 수 있다.

[0073] 예시적인 구현예에서, 본 발명의 제형은, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%의 농도로 활성제를 포함할 수 있다. 예시적인 구현예에서, 본 발명의 제형은 약 1 내지 약 20%, 약 6% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 15% 내지 약 18%의 농도로 활성제를 포함할 수 있다.

[0074] **병용 요법**

[0075] 대상체에서 병태를 치료 및/또는 예방하는 방법 및 조성물이 본 발명의 구현예에 따라 제공되며, 이는, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물 및 적어도 하나의 추가 요법, 예컨대, 적어도 하나의 항불안제, 적어도 하나의 항우울제, 적어도 하나의 신경이완제, 적어도 하나의 기분 안정제 약물, 적어도 하나의 항정신병제, 적어도 하나의 수면제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제를 병용하여 투여하는 단계를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 활성제는 다른 치료적 개입과 병용하여 투여되거나 동시에 투여되어 이의 효능을 향상시킨다. 다른 치료적 개입의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 상담, 심리치료, 인지 요법 등, 전기경련 요법, 수치료, 고압 산소 요법, 전기치료 및 전기 자극, 경피 전기 신경 자극 또는 "TENS"(예를 들어, 신경병성 통증과 같은 통증 치료용), 심부 뇌 자극(예를 들어, 신경병성 통증, 파킨슨병, 떨림, 근긴장이상 등의 통증 치료용), 미주 신경 자극, 및/또는 경두개 자기 자극 등

[0076] 예시적인 구현예에서, 적어도 하나의 항불안제 약물은 알프라졸람, 브로마제팜, 디아제팜, 로라제팜, 클로나제팜, 테마제팜, 옥사제팜, 플루니트라제팜, 트리아졸람, 클로르디아제폭시드, 플루라제팜, 에스타졸람, 니트라제팜, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 혼합물이다. 항불안제의 추가 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 벤조디아제핀(예를 들어, 알프라졸람, 브로마제팜(LEXOTAN), 클로르디아제폭시드(LIBRIUM), 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 미다졸람, 로라제팜, 니트라제팜, 니메타제팜, 에스타졸람, 플루니트라제팜, 옥사제팜(Serax), 테마제팜(RESTORIL, NORMISON, PLANUM, TENOX, 및 TEMAZE), 트

리아졸람, 세로토닌 1A 작용제(예를 들어, 부스피론(BUSPAR)) 바르비투레이트(예를 들어, 아모바르비탈(아미탈 나트륨), 펜토바르비탈(NEMBUTAL), 세코바르비탈(SECONAL), 페노바르비탈, 메톡헥시탈, 티오펜탈, 메틸페노바르비탈, 메트하르비탈, 바벡사클론), 히드록시진, 칸나비디올, 및 생약 치료제(예를 들어, 발레리안, 카바(카바 카바), 카모마일, 크라톰, 블루 로터스 추출물, 스켈레티움 토르투오줌(Sceletium tortuosum)(칸나) 및 바코파 몬니에라(Bacopa monniera)).

[0077] 예시적인 구현예에서, 적어도 하나의 항우울제는, 시탈로프람, 에스시탈로프람 옥살레이트, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린, 다폭세틴; 벤라팍신 및 둘록세틴; 하말린, 이프로니아지드, 이소카르복사지드, 니알아미드, 파르길린, 페넬진, 셀레길린, 톨록사톤, 트라닐시프로민, 브로파로민, 모클로베미드; 아미트립틸린, 아목사핀, 부트립틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 디벤지핀, 도티에핀, 독세핀, 이미프라민, 이프린돌, 로페프라민, 멜리트라센, 노르트립틸린, 오피프라몰, 프로트립틸린, 트리미프라민; 마프로틸린, 미안세린, 네파조돈, 트라조돈, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합이다. 항우울제 의약은 합성된 화학적 화합물뿐만 아니라, 자연 발생 또는 세인트 존스 워트와 같은 생약 치료제를 포함한다.

[0078] 생약 항우울제는, 예를 들어, 세인트 존스 워트; 카바 카바; 에키네시아; 팔메토 야자; 홀리 바질; 발레리안; 큰엉겅퀴; 시베리아 인삼; 한국 인삼; 아슈와간다 뿌리; 네틀; 은행나무; 고투 콜라; 은행/고투 콜라 슈프림; 황기; 골든 실; 동 퀴; 인삼; 세인트 존스 워트 슈프림; 에키네시아; 빌베리, 녹차; 호손; 생강, 은행, 강황; 보스웰리아 세라타; 블랙 코호시; 캣츠 클로; 캐트닙; 카모마일; 단델리온; 체이스 트리 베리; 블랙 엘더베리; 페버퓨; 마늘; 마로니에; 감초; 레드 클로버 블라섬 및 리프 로디올라 루사; 콜레우스 포스콜리; 패션 플라워; 아이브라이트; 요힘베; 블루베리 나무; 후추 나무; 히드로코틸 아시아티카; 황기; 발레리안 양귀비 뿌리 및 포도씨; 버베인; 에키네시아 뿌리; 스컬 캡; 세레니티 엘릭서; 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0079] 항우울제의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)(예를 들어, 플루옥세틴(PROZAC), 파록세틴(PAXIL, SEROXAT), 에스시탈로프람(LEXAPRO, ESIPRAM), 시탈로프람(CELEXA), 및 세르트랄린(ZOLOFT)), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)(예를 들어, 벤라팍신(EFFEXOR), 및 둘록세틴(CYMBALTA)), 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌성 항우울제(NASSA)(예를 들어, 미르타자핀(AVANZA, ZISPIN, REMERON)), 노르에피네프린(노르아드레날린) 재흡수 억제제(NRI)(예를 들어, 리복세틴(EDRONAX)), 노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제(예를 들어, 부프로피온(WELLBUTRIN, ZYBAN)), 삼환계 항우울제(TCA)(예를 들어, 아미트립틸린 및 데시프라민), 모노아민 옥시다아제 억제제(MAOI)(예를 들어, 페넬진(NARDIL), 모클로베마이드(MANERIX), 셀레길린), 및 보강제 약물(예를 들어, 트립토판(TRYPTAN) 및 부스피론(BUSPAR)).

[0080] 예시적인 구현예에서, 적어도 하나의 신경이완제 약물은 다음과 같다: 할로페리돌(HALDOL), 드로페리돌, 벤페리돌, 트리페리돌, 멜페론, 렌페론, 아자페론, 돔페리돈, 리스페리돈, 클로르프로마진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 티오리다진, 트리플루오페라진, 메소리다진, 페리시아진, 프로마진, 트리플루프로마진, 레보메프로마진, 프로메타진, 피모자이드, 시아메마진, 클로르프로틱센, 클로펜틱솔, 플루펜틱솔, 티오틱센, 주클롭펜틱솔, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 지프라시돈, 아미설프라이드, 아세나핀, 팔리페리돈, 일로페리돈, 조테핀, 세르트인돌, 루라시돈, 아리피프라졸, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합.

[0081] 예시적인 구현예에서, 적어도 하나의 기분 안정제 약물은 다음으로 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 리튬 카보네이트, 리튬 오로테이트, 리튬 염, 발프로산(DEPAKEN), 디발프로엑스 나트륨(DEPAKOTE), 나트륨 발프로에이트(DEPACON), 라모트리진(LAMICTAL), 카르바마제핀(TEGRETOL), 가바펜틴(NEURONTIN), 옥스카르바제핀(TRILEPTAL), 및 토피라메이트(TOPAMAX), 및 이들의 조합.

[0082] 항정신병 약물의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 부티로페논(예를 들어, 할로페리돌), 페노티아진(예를 들어, 클로르프로마진(THORAZINE), 플루페나진(PROLIXIN), 페르페나진(TRILAFON), 프로클로르페라진(COMPAZIN), 티오리다진(MELLARIL), 트리플루오페라진(STELAZINE), 메소리다진(SERENTIL), 프로마진, 트리플루프로마진(VESPRIN), 레보메프로마진(NOZINAN), 프로메타진(PHENERNAN)), 티오크산텐(예를 들어, 클로르프로틱센(TRUXAL), 플루펜틱솔(DEPIXOL 및 FLUANXOL), 티오틱센(NAVANE), 주클롭펜틱솔(CLOPIXOL & ACUPHASE)), 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈(RISPERDAL), 쿠에티아핀(SEROQUEL), 지프라시돈(GEODON), 아미설프라이드(SOLIAN), 팔리페리돈(INVEGA), 도파민, 비페프루녹스, 노르클로자핀(ACP-104), 아리피프라졸(ABILIFY), 테트라베나진(XENAZINE), 및 칸나비디올, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합.

[0083] 수면제의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 바르비투레이트, 아편유사제, 벤조디아제핀(예를 들어, 알프라졸람, 브로마제팜(Lexotan), 클로르디아제폭시드(Librium), 클로바잠, 클로나제팜,

클로라제페이트, 디아제팜, 미다졸람, 로라제팜, 니트라제팜, 니메타제팜, 에스타졸람, 플루니트라제팜, 옥사제팜(SERAX), 테마제팜(RESTORIL, NORMISON, PLANUM, TENOX, 및 TEMAZE), 트리아졸람), 논벤조디아제핀(예를 들어, ZOLPIDEM, ZALEPLON, ZOPICLONE, ESZOPICLONE), 항히스타민제(예를 들어,디펜히드라민, 독실아민, 히드록시진, 프로메타진), 감마-히드록시부티르산(Xyrem), 글루테티미드, 염소 수화물, 에클로르비놀, 레보메프로마진, 클로르메티아졸, 멜라토닌, 및 알코올. 진정제의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 바르비투에이트(예를 들어, 아모바르비탈(Amytal), 펜토바르비탈(Nembutal), 세코바르비탈(Seconal), 페노바르비탈, 메톡시탈, 티오펜탈, 메틸페노바르비탈, 메트하르비탈, 바벡사클론), 벤조디아제핀(예를 들어, 알프라졸람, 브로마제팜(LEXOTAN), 클로르디아제폭시드(LIBRIUM), 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 미다졸람, 로라제팜, 니트라제팜, 니메타제팜, 에스타졸람, 플루니트라제팜, 옥사제팜(SERAX), 테마제팜(RESTORIL, NORMISON, PLANUM, TENOX, 및 TEMAZE), 트리아졸람), 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합. 예로서, 다음을 추가로 포함한다: 생약 진정제(예를 들어, 아슈와간다, 카트닙, 카바(Piper methysticum), 만드레이크, 마리화나, 발레리안), 용매 진정제(예를 들어, 클로랄 수화물(NOCTEC), 디에틸 에테르(Ether), 에틸 알코올(알코올 음료), 메틸 트리클로라이드(클로로포름)), 논벤조디아제핀 진정제(예를 들어, 에스조피클론(LUNESTA), 잘레플론(SONATA), 졸피뎀(AMBIEN), 조피클론(IMOVANE, ZIMOVANE)), 클로메티아졸, 감마-히드록시부티레이트(GHB), 탈리도마이드, 에트클로비놀(PLACIDYL), 글루테티미드(DORIDEN), 케타민(KETALAR, KETASET), 메타쿠알론(SOPOR, QUAALUDE), 메티프릴론(NOLUDAR), 및 라멜테온(ROZEREM).

[0084] 알파-2-델타 리간드의 예는 다음을 포함한다: 가바펜틴, 프레가발린, 3-메틸가바펜틴, (1알파,3알파,5알파)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, (3S,5R)-3 아미노메틸-5 메틸-헵탄산, (3S,5R)-3 아미노-5 메틸-헵탄산, (3S,5R)-3 아미노-5 메틸-옥탄산, (2S,4S)-4-(3-클로로페녹시)프롤린, (2S,4S)-4-(3-플루오로벤질)-프롤린, [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민, (3S,4S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-아세트산, (3S,5R)-3 아미노메틸-5 메틸-옥탄산, (3S,5R)-3 아미노-5 메틸-노나논산, (3S,5R)-3 아미노-5 메틸-옥탄산, (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸-헵탄산, 및 (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸-옥탄산, 및 이들의 조합.

[0085] 세로토닌 1a 부분 작용제의 예는 다음을 포함한다: 부스피론, 게피론, 엘토프라진, 또는 탄도스피론, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합.

[0086] 항아드레날린제의 예는 다음을 포함한다: 클로니딘, 프라조신, 프로프라놀롤, 푸안파신, 메틸도파, 구아나벤즈; 독사조신, 프라조신, 테라조신, 실로도신, 알푸조신, 탐술로신, 두타세르티드/탐술로신, 구아나드렐, 메세밀라민, 구아네티딘, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합.

[0087] 벤조디아제핀 제제의 예는 다음을 포함한다: 알프라졸람, 브로마제팜(LEXOTAN), 클로르디아제폭시드(LIBRIUM), 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 미다졸람, 로라제팜, 니트릴아제팜, 니메타제팜, 에스타졸람, 플루니트라제팜, 옥사제팜(SERAX), 테마제팜(RESTORIL, NORMISON, PLANUM, TENOX, 및 TEMAZE), 트리아졸람, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 및 이들의 조합.

[0088] 제제는 치료적 유효량으로 투여된다. 소정의 구현예에서, 제제는 동일한 투여 형태로 투여된다. 소저의 구현예에서, 치료제는 개별적으로 투여된다.

[0089] **약동학**

[0090] 약동학에서, 용어 Cmax는 투여 후 혈액 또는 혈장 내 최고 약물 농도를 지칭한다. Cmax는 약물 투여량(더 높은 투여량은 일반적으로 더 높은 Cmax 값을 생성함), 약물의 투여 방법(예를 들어, 경구 투여와 비교해 IV 볼루스 투여 후 더 높은 Cmax 값이 발생할 수 있음), 및 제형의 유형에 의해 영향을 받을 수 있다(더 높은 Cmax는 서방형 제형과 비교해 즉시 방출형 경구 제형의 투여 후 발생할 수 있음). 용해도, 투과성, 신체 내로 흡수되는 방법, 대사 및 대사 산물 등과 같은 다른 약물 특성 또한 Cmax에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 전술한 인자에 기초하여 특정 예측이 이루어질 수 있지만, 관찰된 실제 거동은 인간을 대상으로 한 유의한 실험 없이 예측하기 어렵고 예상치 못한 것일 수 있음을 의미한다.

[0091] 본 명세서는 본원에 개시된 조성물 및 방법이 환자에게 투여 시, 예를 들어 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다는 것을 개시한다:

[0092] - 60 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 10 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 5 내지 약 15 ng/mL의 케타민 Cmax;

[0093] - 120 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 16 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 7 내지 약 32 ng/mL의 케타민 Cmax;

[0094] - 240 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 38 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 19 내지 약 47 ng/mL의 케타민 Cmax;

[0095] - 60 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 74 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 59 내지 약 91 ng/mL의 노르케타민 Cmax;

[0096] - 120 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 161 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 90 내지 약 250 ng/mL의 노르케타민 Cmax;

[0097] - 240 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 315 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 222 내지 약 394 ng/mL의 노르케타민 Cmax;

[0098] - 12시간마다의 60 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 12 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 8 내지 약 23 ng/mL의 케타민 Cmax;

[0099] - 12시간마다의 120 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 21 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 7 내지 약 45 ng/mL의 케타민 Cmax;

[0100] - 12시간마다의 240 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 42 ng/mL의 평균 케타민 Cmax 또는 약 33 내지 약 53 ng/mL의 케타민 Cmax;

[0101] - 12시간마다의 60 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 125 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 85 내지 약 185 ng/mL의 노르케타민 Cmax;

[0102] - 12시간마다의 120 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 230 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 168 내지 약 335 ng/mL의 노르케타민 Cmax;

[0103] - 12시간마다의 240 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 421 ng/mL의 평균 노르케타민 Cmax 또는 약 363 내지 약 474 ng/mL의 노르케타민 Cmax;

[0104] Tmax는 최고 약물 농도(Cmax)가 발생하는 시간을 지칭한다. 예시적인 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 제형 및 방법은, 예를 들어, 적어도 약 0.5시간, 적어도 약 1시간, 적어도 약 1.5시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 2.5시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 3.5시간, 및 약 1.5 내지 약 3.5시간, 및 약 4시간 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 평균 t_{max}를 제공한다. 본 명세서는 본원에 개시된 조성물 및 방법이 환자에게 투여 시, 예를 들어 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다는 것을 개시한다: 60 mg 또는 120 mg 또는 240 mg의 단일 투여량의 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 12시간마다 투여되는 60 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 12시간마다 투여되는 120 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax; 및 12시간마다 투여되는 240 mg의 투여량의 5회 투여 후 약 1.5 내지 약 3.5시간의 상기 활성제의 평균 tmax.

[0105] 용어 AUC는 혈액 또는 혈장 내 약물 농도-시간 곡선하 면적을 의미한다. AUC는 투여 후 약물에 대한 총 신체 노출을 반영한다. 또한, AUC의 정도는 여러 인자, 즉, 투여되는 투여량; 약물 흡수의 용이성 및 속도; 약물이 체내에 얼마나 널리 분포되는지의 정도; 및 신체로부터의 약물 제거율에 의해 영향을 받는다. 이들 변수 모두는 인간에서의 유의한 실험 없이 AUC를 정확하게 예측하는 것을 어렵게 한다.

[0106] 본 명세서는 본원에 개시된 조성물 및 방법이 환자에게 투여 시, 예를 들어 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학적 파라미터를 제공한다는 것을 개시한다:

[0107] - 60 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 79의 평균 케타민 AUC $0-^{\infty}$ 또는 약 36 내지 약 135 ng.시간/mL의 케타민 AUC $0-^{\infty}$;

[0108] - 120 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 197 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC $0-^{\infty}$ 또는 약 93 내지 약 460 ng.시간/mL의 케타민 AUC $0-^{\infty}$;

[0109] - 240 mg 케타민의 단일 투여량의 투여 후, 약 389 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC $0-^{\infty}$ 또는 약 292 내지 521

ng.시간/mL의 케타민 AUC 0-$^{\infty}$;

[0110] - 60 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 872 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC 0-$^{\infty}$ 또는 약 549 내지 약 1543 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC 0-$^{\infty}$;

[0111] - 120 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 2133 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC 0-$^{\infty}$ 또는 약 1353 내지 약 3260 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC 0-$^{\infty}$; 및

[0112] - 240 mg 활성제의 단일 투여량의 투여 후, 약 4087 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC 0-$^{\infty}$ 또는 약 3205 내지 약 5216 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC 0-$^{\infty}$;

[0113] - 12시간마다의 60 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 74 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC 0-12 또는 약 35 내지 약 156 ng.시간/mL의 케타민 AUC 0-12;

[0114] - 12시간마다의 120 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 133 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC 0-12 또는 약 58 내지 약 287 ng.시간/mL의 케타민 AUC 0-12;

[0115] - 12시간마다의 240 mg 케타민의 투여량의 5회 투여 후, 약 221 ng.시간/mL의 평균 케타민 AUC 0-12 또는 약 145 내지 약 328 ng.시간/mL의 케타민 AUC 0-12;

[0116] - 12시간마다의 60 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 981 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC 0-12 또는 약 608 내지 약 1583 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC 0-12;

[0117] - 12시간마다의 120 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 1697 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC 0-12 또는 약 1124 내지 약 2557 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC 0-12; 및

[0118] - 12시간마다의 240 mg 활성제의 투여량의 5회 투여 후, 약 3025 ng.시간/mL의 평균 노르케타민 AUC 0-12 또는 약 2381 내지 약 3666 ng.시간/mL의 노르케타민 AUC 0-12.

[0119] 본 개시의 제형은, 예를 들어, 4시간에 걸쳐, 5시간에 걸쳐, 6시간에 걸쳐, 7시간에 걸쳐, 8시간에 걸쳐, 9시간에 걸쳐, 10시간에 걸쳐, 또는 그 이상의 시간에 걸쳐 지연되는 케타민 방출을 제공한다. 본원에 제시된 제형에 대한 케타민 및 노르케타민의 제거 반감기 추정치는 즉시 방출형 정제 제형에 대해 이전에 보고된 것보다 훨씬 더 길다(예를 들어, 8시간 대 < 2시간; Yanagihara 2003)

[0120] 본 발명의 제형이 자가유도를 제공한다는 증거가 있다(도 10). 이는 3 또는 4일의 반복 투여 후 안정화된 것으로 보인다. 이에 대한 이전의 인간에 대한 데이터는 없다.

[0121] 본 발명의 제형에 대해, 흡수된 약물의 90%가 넘는 양이 케타민보다는 노르케타민으로 존재한다는 증거가 있다. 환자 코호트(코호트 4)에서, 존재하는 측정 가능한 주요 약물이 노르케타민임에도 불구하고 우울증과 불안이 개선되었다. 케타민 또는 대사물이 케타민 투여 후 기분 개선을 생성하는 데 중요한지의 여부에 대해 과학 문헌에서 많은 논의가 있었다. Zanos 2016 및 Zarate 2017은 케타민의 대사물질인 6-히드록시 노르케타민을 중요한 것으로 강조하고 있다. 발명자들은 놀랍게도 노르케타민 자체가 정제의 치료 효과에 중요하다는 것을 발견하였다. 이는 데이터를 별도로 제시하기 보다는 케타민과 노르케타민의 병용으로 제시하였고, 치료 효과에 대한 노르케타민의 중요성에 대해 보고하지 않은 이전 보고서와는 대조적이다. (WO 2015/031410 참조).

[0122] 본원에 기재된 바와 같은 경구 제형은 60 내지 120 mg의 투여량 투여 후 해리성 부작용을 갖지 않으며, 240 mg에서 최소한의 해리성 부작용을 갖는다(도 2a 및 2b). 이는 투여 후 최대 60분 동안 현저한 해리 증상이 있는 임의의 투여 경로(예를 들어, Loo 2016)에 의해 주입된 케타민과 현저하게 대조된다.

[0123] 본 발명의 제형은, 주입된 케타민과 비교하여 개선된 내약성으로, 우울한 기분과 불안한 기분을 모두 개선하는 데 효과적이라는 증거가 있다. 예를 들어, 선도적인 연구 그룹이 TRD의 기분 개선에 해리 경험이 중요하다는 발견을 강조한 바 있다. "Among the examined mediators of ketamines antidepressant response, only dissociative side effects predicted a more robust and sustained antidepressant" (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679390). 본 발명자들은 우울증 점수의 개선이 해리가 없거나 최소한의 해리만이 있는 경우 발생한다는 것을 발견하였다(도 8 및 도 5a 참조). 해리가 없는 상태에서의 우울증 점수의 개선에 대한 이러한 관찰은 새롭고 명확하지 않다.

[0124] 연구 603 코호트 4에서의 불안 증상의 개선 개시는 주사된 케타민에 대한 1 내지 2시간과 비교하여 보다 점진적(48시간)이었으나(도 7), 초기 치료에서 주사된 약물과 동일한 전체 효과의 크기가 관찰되었다.

[0125] 또한, 603 연구를 완료한 환자를 대상으로 한 공개 연장 연구에서 안전하고 효과적인 용량과 투여 일정이 확인되었다. 혼합 불안/우울 장애 환자 4명 중 3명은 120 mg을 주 1회 또는 2회 경구 투여에 대해 관해 상태를 유지하였다.

[0126] 이는 활성제가 높은 pH(예를 들어, 장액)보다는 낮은 pH(예를 들어, 위액)에서 보다 양호하게 방출되는 방식으로 서방형 제형을 제조함으로써 달성되었다.

[0127] **매트릭스 제형**

[0128] 소정의 구현예에서, 본 발명은 고체 경구 서방형 약학적 투여 형태를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:

[0129] (a) 조합하는 단계로서:

[0130] (1) 유동학적 측정에 기초하여, 적어도 약 1,000,000; 적어도 약 2,000,000; 적어도 약 3,000,000; 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 적어도 약 6,000,000; 적어도 약 7,000,000; 및 적어도 약 8,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택되는 대략적인 분자량을 갖는 적어도 하나의 폴리에틸렌 옥사이드; 및

[0131] (2) 적어도 하나의 활성제를 조합하여 조성물을 형성하는, 단계;

[0132] (b) 상기 조성물을 성형하여 서방형 매트릭스 제형을 형성하는 단계; 및

[0133] (c) 상기 서방형 매트릭스 제형을 적어도 약 1분, 적어도 약 2분, 적어도 약 3분, 적어도 약 4분, 적어도 약 5분, 적어도 약 6분, 적어도 약 7분, 적어도 약 8분, 적어도 약 9분, 및 적어도 약 10분으로 이루어진 군으로부터 선택되는 시간 동안 적어도 상기 폴리에틸렌 옥사이드의 연화 온도인 온도로 처리하는, 적어도 하나의 경화 단계를 포함하는, 상기 서방형 매트릭스 제형을 경화시키는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 경화는 대기압에서 수행된다. 바람직한 구현예에서, 투여 형태는 코팅된다.

[0134] 소정의 구현예에서, 조성물은 단계 b)에서 성형되어 정제 형태의 서방형 매트릭스 제형으로 형성된다. 정제 형태로 서방형 매트릭스 제형을 성형하기 위해, 직접 압축 프로세스가 사용될 수 있다. 직접 압축은 습식 과립화와 같은 프로세스 단계를 회피함으로써 정제를 성형하는 효율적이고 간단한 프로세스이다. 그러나, 당업계에 공지된 바와 같은 정제를 제조하기 위한 임의의 다른 공정, 예컨대 습식 과립화 및 과립의 후속 압축이 사용되어 정제를 형성할 수 있다.

[0135] 일 구현예에서, 단계 c)에서의 서방형 매트릭스 제형의 경화는, 서방형 매트릭스 제형 내의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드가 적어도 부분적으로 용융되는 적어도 하나의 경화 단계를 포함한다. 예를 들어, 서방형 매트릭스 제형 중 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드의 적어도 약 20% 또는 적어도 약 30%가 용융된다. 바람직하게는, 서방형 매트릭스 제형 중 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드의 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%, 보다 바람직하게는 적어도 약 60%, 적어도 약 75% 또는 적어도 약 90%가 용융된다. 바람직한 구현예에서, 약 100%의 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드가 용융된다.

[0136] 다른 구현예에서, 단계 c)에서의 서방형 매트릭스 제형의 경화는 적어도 하나의 경화 단계를 포함하고, 여기에서 상기 서방형 매트릭스 제형은 특정 기간 동안 상승된 온도 하에 있게 된다. 이러한 구현예에서, 단계 c)에서 사용되는 온도, 즉 경화 온도는 적어도 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드의 연화 온도만큼 높다. 임의의 이론에 구속되고자 함이 없이, 적어도 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드의 연화 온도만큼 높은 온도에서의 경화는 폴리에틸렌 옥사이드의 입자가 적어도 서로 접착되거나 심지어 융합되게 하는 것으로 여겨진다. 일부 구현예에 따르면, 경화 온도는 적어도 약 60℃ 또는 적어도 약 62℃, 또는 약 62℃ 내지 약 90℃, 또는 약 62℃ 내지 약 85℃, 또는 약 62℃ 내지 약 80℃ 또는 약 65℃ 내지 약 90℃ 또는 약 65℃ 내지 약 85℃ 또는 약 65℃ 내지 약 80℃의 범위이다. 경화 온도는 바람직하게는 약 68℃ 내지 약 90℃, 또는 약 68℃ 내지 약 85℃, 또는 약 68℃ 내지 약 80℃, 보다 바람직하게는 약 70℃ 내지 약 90℃, 또는 약 70℃ 내지 약 85℃, 또는 약 70℃ 내지 약 80℃, 가장 바람직하게는 약 75℃ 내지 약 90℃, 또는 약 75℃ 내지 약 85℃, 또는 약 72℃ 또는 약 80℃, 또는 약 70℃ 내지 약 75℃의 범위이다. 경화 온도는 적어도 약 60℃, 또는 적어도 약 62℃이지만, 약 90℃ 미만 또는 약 80℃ 미만일 수 있다. 바람직하게는, 약 62℃ 내지 약 75℃, 특히 약 68℃ 내지 약 75℃의 범위이다. 바람직하게는, 경화 온도는 적어도 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드의 연화 온도 범위의 하한만큼 높거나, 적어도 약 62℃ 또는

적어도 약 68℃이다. 바람직하게는, 경화 온도는 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드의 연화 온도 범위 내에 있거나, 적어도 약 70℃이다. 보다 더 바람직하게는, 경화 온도는 적어도 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드의 연화 온도 범위의 상한만큼 높거나, 적어도 약 72℃이다. 대안적인 구현예에서, 경화 온도는 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드의 연화 온도 범위의 상한보다 높으며, 예를 들어 경화 온도는 적어도 약 75℃ 또는 적어도 약 80℃이다.

[0137] 경화 시간은 특정 조성물 및 제형 및 경화 온도에 따라, 약 1분 내지 약 24시간, 또는 약 5분 내지 약 20시간, 또는 약 10분 내지 약 15시간, 또는 약 15분 내지 약 10시간, 또는 약 30분 내지 약 5시간으로 달라질 수 있다. 조성물의 파라미터, 경화 시간 및 경화 온도는 본원에 기재된 바와 같은 탬퍼 내성을 달성하도록 선택된다. 소정의 구현예에 따르면, 경화 시간은 약 15분에서 약 30분까지 다양하다.

[0138] 본 발명의 소정의 구현예에서, 서방형 제형은 본원에 기술된 바와 같은 제어 방출 코팅을 선택적으로 갖는 매트릭스를 통해 달성될 수 있다. 본 발명은 또한 원하는 범위 내의 API의 시험관 내 용해 속도를 제공하고, pH-의존적 또는 pH-독립적 방식으로 API를 방출하는 서방형 매트릭스를 사용할 수 있다.

[0139] 본 발명에 따른 서방형 매트릭스에 포함될 수 있는 적절한 서방형 물질의 비제한적인 목록은 친수성 및/또는 소수성 물질, 예컨대 검, 셀룰로오스 에테르, 아크릴 수지, 단백질 유래 물질, 왁스, 셸락, 및 오일, 예컨대 수소화 피마자유 및 수소화 식물성 오일을 포함한다. 그러나, API에 대해 서방형 성질을 제공할 수 있는 임의의 약학적으로 허용 가능한 소수성 또는 친수성 서방형 물질이 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 바람직한 서방형 중합체는 알킬셀룰로오스, 예컨대 에틸셀룰로오스, 아크릴 및 메타크릴산 중합체 및 공중합체; 및 셀룰로오스 에테르, 특히 히드록시알킬셀룰로오스(특히 히드록시프로필메틸셀룰로오스) 및 카르복시알킬셀룰로오스를 포함한다. 바람직한 아크릴 및 메타크릴산 중합체 및 공중합체는 다음을 포함한다: 메틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 트리메틸 암모니오에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아민 공중합체, 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산) (무수화물), 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리(메타크릴산 무수물), 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체. 소정의 바람직한 구현예는 본 발명의 매트릭스 중 전술한 서방형 물질 중 어느 하나의 혼합물을 사용한다. 매트릭스는 또한 결합제를 포함할 수 있다.

[0140] 전술한 성분 이외에, 서방형 매트릭스는 또한 적절한 양의 다른 물질, 예를 들어, 희석제, 윤활제, 결합제, 과립화 보조제 및 약학 기술분야에서 통상적인 활택제를 함유할 수 있다.

[0141] 서방형 매트릭스는, 예를 들어, 용융 과립화 또는 용융-압출 기술에 의해 제조될 수 있다. 대체적으로, 용융-과립화 기술은, 통상적으로 고체 소수성 결합제 물질, 예를 들어, 왁스를 용융시키고, 그 안에 분말형 약물을 혼입시키는 단계를 포함한다. 서방형 투여 형태를 수득하기 위해, 소수성 서방형 물질, 예를 들어, 에틸셀룰로오스 또는 수불용성 아크릴 중합체를 용융 왁스 소수성 결합제 물질 내에 혼입시키는 것이 필요할 수 있다.

[0142] 추가 소수성 결합제 물질은, 전술한 하나 이상의 수불용성 왁스 유사 물질보다 덜 소수성인 하나 이상의 왁스 유사 열가소성 물질과 혼합이 가능한 하나 이상의 수불용성 왁스 유사 열가소성 물질을 포함할 수 있다. 서방형 성질을 달성하기 위해, 제형 내의 개별 왁스 유사 물질은 초기 방출 단계 동안 실질적으로 비분해성이고 위장 유체에서 불용성이어야 한다. 유용한 수불용성 왁스-유사 결합제 물질은 약 1:5,000 (w/w) 미만인 수용해도를 갖는 물질일 수 있다.

[0143] 본 발명에 따른 적절한 용융-압출된 매트릭스의 제조는, 예를 들어, API를 서방형 물질 및 바람직하게는 결합제 물질과 배합하여 균질 혼합물을 수득하는 단계를 포함할 수 있다. 그런 다음, 균질한 혼합물은, 해당 혼합물을 압출하기에 충분할 정도로, 적어도 연화시키기에 충분한 온도로 가열된다. 그런 다음, 생성된 균질 혼합물은, 예를 들어, 트윈 스크류 압출기를 사용하여 압출되어 가닥을 형성한다. 압출물은 바람직하게는 냉각되고 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 다중 입자로 절단된다. 그런 다음, 매트릭스 다중 미립자를 단위 투여량으로 나눈다. 압출물은, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 5 ㎜의 직경을 가지며, 적어도 약 24시간의 기간 동안 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 서방형 성질을 제공한다.

[0144] 본 발명의 용융 압출된 제형을 제조하기 위한 선택적 프로세스는, 소수성 서방형 물질, API, 및 선택적인 결합제 물질을 압출기 내로 직접 계량하는 단계; 상기 균질 혼합물을 가열하는 단계; 상기 균질한 혼합물을 압출함으로써 가닥을 형성하는 단계; 상기 균질 혼합물을 함유하는 가닥을 냉각시키는 단계; 상기 가닥을 약 0.1 ㎜ 내지 약 12 ㎜의 크기를 갖는 매트릭스 다중입자형으로 절단하는 단계; 및 상기 입자를 단위 투여량으로 분할하는 단계를 포함한다. 본 발명의 이러한 양태에서, 비교적 연속적인 제조 절차가 구현된다.

[0145] 전술한 것들과 같은 가소제가 용융-압출된 매트릭스에 포함될 수 있다. 가소제는 바람직하게는 매트릭스의 중량 기준 약 0.1 내지 약 30%로 포함된다. 다른 약학적 부형제, 예를 들어, 탈크, 단당류 또는 폴리당류, 윤활제 등이 본 발명의 서방형 매트릭스에 원하는 대로 포함될 수 있다. 포함된 양은 달성하고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 것이다.

[0146] 압출된 가닥의 직경을 변화시키기 위해, 압출기 개구부 또는 출구 포트의 직경이 조정될 수 있다. 또한, 압출기의 출구부는 원형일 필요가 없으며; 장방형, 직사각형 등일 수 있다. 출구 가닥은 핫 와이어 커터, 길로틴 등을 사용하여 입자로 커팅될 수 있다.

[0147] 용융 압출된 매트릭스 다중입자 시스템은, 예를 들어, 압출기 출구에 따라 과립, 구상체 또는 펠릿의 형태일 수 있다. 본 발명의 목적에 따라, 용어 "용융-압출된 매트릭스 다중입자(들)" 및 "용융-압출된 매트릭스 다중입자 시스템(들)" 및 "용융-압출된 매트릭스 입자"는 복수의 유닛을 지칭하며, 바람직하게는 유사한 크기 및/또는 형상의 범위 내에 있고, 바람직하게는 본원에 기술된 바와 같은 소수성 서방형 물질을 포함하는 하나 이상의 활성제 및 하나 이상의 부형제를 함유할 것이다. 바람직하게는, 용융-압출된 매트릭스 다중입자는 길이가 약 0.1 내지 약 12 mm의 범위이고, 약 0.1 내지 약 5 mm의 직경을 가질 것이다. 또한, 용융-압출된 매트릭스 다중입자는 이러한 크기 범위 내의 임의의 기하학적 형상일 수 있음을 이해해야 한다. 소정의 구현예에서, 압출물은 단순히 원하는 길이로 절단되고, 구형화 단계를 필요로 하지 않으면서 치료적 활성제의 단위 투여량으로 분할될 수 있다.

[0148] 바람직한 일 구현예에서, 용융-압출된 다중입자 매트릭스의 유효량을 캡슐 내에 포함하는 경구 투여 형태가 제조된다. 예를 들어, 복수의 용융-압출된 매트릭스 다중입자는 위장 유체에 의해 섭취되고 접촉될 때 효과적인 서방형 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 젤라틴 캡슐 내에 배치될 수 있다.

[0149] 또 다른 구현예에서, 다중입자 압출물의 적절한 양은 표준 기술을 사용하는 종래의 정제화 장비를 사용하여 경구용 정제로 압축된다. 정제(압축 및 성형), 캡슐(경질 및 연질 젤라틴) 및 알약을 제조하기 위한 기술 및 조성물은 Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, 편집), 1553-1593 (1980)에 기술되어 있다.

[0150] 구상체, 과립, 또는 매트릭스 다중입자는 또한, 전술한 성분 이외에, 적절한 다른 물질의 양, 예를 들어, 원하는 경우 제형의 중량 기준 최대 약 50%의 양으로 약학적 분야에서 통상적으로 사용되는 희석제, 윤활제, 결합제, 과립화 보조제, 및 활택제를 함유할 수 있다. 이러한 추가 물질의 양은

[0151] 원하는 제형에 원하는 효과를 제공하기에 충분할 것이다.

[0152] 일 구현예에서, 용해도가 개선된 형태의 적어도 하나의 활성제는 침식성 또는 비침식성 중합체 매트릭스 제어 방출 장치에 통합된다. 침식성 매트릭스는, 순수한 물에서 침식성이거나 팽윤성이거나 용해성이거나, 또는 부식 또는 용해를 야기하기에 충분하게 중합체 매트릭스를 이온화하기 위한, 산 또는 염기의 존재를 필요로 하는 의미에서 수성-침식성 또는 수-팽윤성 또는 수용성-용해성을 의미한다. 수성 사용 환경과 접촉될 때, 침식성 중합체 매트릭스는 물을 침윤시키고, 활성제의 용해도-개선 형태를 취하는 수성-팽윤 겔 또는 "매트릭스"를 형성한다. 수성-팽윤 매트릭스는 사용 환경에서 점진적으로 침식되거나, 팽윤하거나, 분해되거나 용해됨으로써, 활성제의 사용 환경으로의 방출을 제어한다. 활성제가 혼입되는 침식성 중합체 매트릭스는 대체적으로, 사용 수성 환경과 접촉될 때 물을 침윤시키고 약물 형태를 취하는 수성-팽윤 겔 또는 "매트릭스"를 형성하는, 용해도-개선 형태와 혼합되는 부형제 세트로서 기술될 수 있다. 약물 방출은 다양한 메커니즘에 의해 발생할 수 있다: 매트릭스는 용해도-개선 형태로 약물의 입자 또는 과립 주위에서 분해되거나 용해될 수 있거나; 약물은 침윤된 수용액에 용해되어 장치의 정제, 비드 또는 과립으로부터 확산될 수 있다. 이러한 수성-팽윤 매트릭스의 주요 성분은 대체적으로 삼투압 중합체, 하이드로겔 또는 수성 중합체로서 기술될 수 있는 수성-팽윤성, 침식성 또는 가용성 중합체이다. 이러한 중합체는 선형, 분지형, 또는 가교 결합될 수 있다. 이들은 단일중합체 또는 공중합체일 수 있다. 이들은 비닐, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 우레탄, 에스테르 및 산화물 단량체로부터 유래되는 합성 중합체일 수 있지만, 다당류 또는 단백질과 같은 자연 발생 중합체의 유도체가 가장 바람직하다.

[0153] 이러한 물질은, 키틴, 키토산, 덱스트란 및 풀루란과 같은 자연적으로 발생하는 다당류; 검 한천, 검 아라비아, 검 카라야, 로커스트 빈 검, 검 트라가칸스, 카라기난, 검 가티, 구아 검, 잔탄 검 및 경화성글루칸; 덱스트린 및 말토덱스트린과 같은 전분; 펙틴과 같은 친수성 콜로이드; 레시틴과 같은 포스파티드; 암모늄 알긴산염, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘 알긴산염, 프로필렌 글리콜 알긴산염 알긴산염과 같은 알긴산염; 젤라틴; 콜라겐; 및 셀룰로오스를 포함한다. "셀룰로오스"란, 당류 반복 단위 상의 히드록실기의 적어도 일부분을 화합물과 반응시켜 에스테르-연결 또는 에테르-연결 치환기를 형성함으로써 변형된 셀룰로오스 중합체를 의미한다. 예를 들어, 셀

룰로오스 에틸 셀룰로오스는 당류 반복 단위에 부착된 에테르 연결 에틸 치환기를 갖는 반면, 셀룰로오스 아세테이트는 에스테르 연결 아세테이트 치환기를 갖는다.

[0154] 침식성 매트릭스용 셀룰로오스의 바람직한 부류는 다음을 포함한다: 수용성 및 수성 침식성 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 에틸히드록시에틸셀룰로오스(EHEC). 이러한 셀룰로오스의 특히 바람직한 부류는 다양한 등급의 저점도(50,000 달톤 이하의 MW) 및 고점도(50,000 달톤 초과의 MW) HPMC를 포함한다. 상업적으로 이용 가능한 저점도 HPMC 중합체는, Dow METHOCEL 시리즈 E5, E15LV, E50LV 및 K100LY를 포함하는 한편, 고점도 HPMC 중합체는 E4MCR, E10MCR, K4M, K15M 및 K100M을 포함하고; 이 군에서 특히 바람직한 것은 METHOCEL K 시리즈이다. 다른 상업적으로 이용 가능한 유형의 HPMC는 Shin Etsu METOLOSE 90SH 시리즈를 포함한다.

[0155] 침식성 매트릭스 물질의 주요 역할은 사용 환경에 대한 용해도-개선 형태의 활성제의 방출 속도를 제어하는 것이지만, 본 발명자들은 매트릭스 물질의 선택이 장치에 의해 달성되는 최대 약물 농도뿐만 아니라 높은 약물 농도의 유지에 큰 영향을 미칠 수 있음을 발견하였다. 일 구현예에서, 매트릭스 물질은 본원의 아래에서 정의된 바와 같은 농도-향상 중합체이다.

[0156] 침식성 매트릭스 물질로서 유용한 다른 물질은 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 풀루란, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 글리세롤 지방산 에스테르, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 에트아크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체(EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, N.J.) 및 다른 아크릴산 유도체, 예컨대 부틸메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 및 (트리메틸아미노에틸) 메타크릴레이트 염화물의 단일중합체 및 공중합체를 포함한다.

[0157] 침식성 매트릭스 중합체는, 삼투압 중합체, 오스마겐, 용해도 향상 또는 - 지연제 및 장치의 안정성 또는 가공성을 촉진하는 부형제를 포함하여, 제약 분야에 공지된 동일한 유형의 다양한 첨가제 및 부형제를 함유할 수 있다.

[0158] 제형은 하이드로겔과 같은 팽윤성 물질인 부형제를 팽윤하고 팽창할 수 있는 양으로 포함할 수 있다. 팽윤성 물질의 예는 폴리에틸렌 옥사이드, 약간 가교 결합된 친수성 중합체를 포함하고, 이러한 가교성 결합은, 물 및 수성 생물학적 유체와 상호 작용하고, 팽윤하거나 일부 평형 상태로 팽창하는, 공유 결합 또는 이온 결합에 의해 형성된다. 하이드로겔과 같은 팽윤성 물질은 물에서 팽윤하고 그의 구조 내에 상당한 양의 물을 보유하는 능력을 나타내며, 가교 결합된 경우, 이들은 물에 용해되지 않을 것이다. 팽윤성 중합체는 2 내지 50배의 부피 증가를 나타내는 매우 높은 정도로 팽윤하거나 팽창할 수 있다. 친수성 중합체 물질의 특정 예는 다음을 포함한다: 폴리(히이드록시알킬 메타크릴레이트), 폴리(N-비닐-2-피롤리돈), 음이온성 및 양이온성 하이드로겔, 고분자 전해질 복합체, 저 아세테이트 잔차를 가지며 글리옥살, 포름알데히드, 또는 글루타르알데히드와 가교 결합된 폴리(비닐 알코올), 디알데히드와 가교 결합된 메틸 셀룰로오스, 가교 결합된 한천과 카르복시메틸 셀룰로오스의 혼합물, 말레산 무수물과 스티렌의 미분화된 공중합체의 분산액을 형성함으로써 생성된 불용성, 수성-팽윤성 공중합체, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 또는 공중합체 중 말레산 무수물의 몰당 다중불포화 가교결합제 0.001 내지 약 0.5 몰과 가교결합된 이소부틸렌, N-비닐 락탐의 수팽윤성 중합체, 가교 결합된 폴리에틸렌 옥사이드 등. 팽윤성 물질의 다른 예는 다음을 포함한다: 0.05 내지 60%의 가교 결합을 나타내는 하이드로겔, 카르보폴 산성 카르복시 중합체로 알려진 친수성 하이드로겔, Cyanamer™ 폴리아크릴아미드, 가교 결합된 수팽창성 인덴-말레산 무수물 중합체, Good-rite쩨 폴리아크릴산, 전분 이식편 공중합체, Aqua-Keeps.™ 아크릴레이트 중합체, 다이에스테르 가교 결합된 폴리글루칸 등.

[0159] 제형은 다음을 포함할 수 있다: 첨가체, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 중합체, 셀룰로오스 에테르 중합체, 셀룰로오스 에스테르 중합체, 폴리알케닐 폴리에테르와 가교 결합된 아크릴산의 동종- 및 공중합체, 폴리(메트)아크릴레이트, 동종중폴리에르(예를 들어, 알릴 수크로오스 또는 알릴 펜타에리트리톨과 가교 결합된 아크릴산의 중합체), 공중합체(예를 들어, 알릴 펜타에리트리톨과 가교 결합된 아크릴산 및 C_{10}-C_{30} 알킬 아크릴레이트의 중합체), 인터중합체(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜과 장쇄 알킬산 에스테르의 블록 공중합체를 함유하는 단일중합체 또는 공중합체), 붕해제, 이온 교환 수지, 장내 세균총 반응성 중합체(예를

들어, 다당류, 예컨대 구아 검, 식물 또는 키토산으로부터 수득한 이눌린 및 동물로부터 수득한 콘드로이틴 황산염 또는 조류로부터 수득한 알기네이트 또는 미생물 기원에서 얻은 덱스트란) 및 약학적 수지.

[0160] **폴리알킬렌 옥사이드**

[0161] 본 발명의 약학적 조성물은 약 300,000 이하의 평균 분자량을 갖는 적어도 하나의 폴리알킬렌 옥사이드를 포함할 수 있고, 이는 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 또는 이의 공중합체일 수 있다. 예시적인 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 옥사이드는 폴리에틸렌 옥사이드이다. 일부 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드일 수 있는 폴리알킬렌 옥사이드는 약 300,000의 평균 분자량을 갖는다. 다른 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드일 수 있는 폴리알킬렌 옥사이드는 약 200,000의 평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드일 수 있는 폴리알킬렌 옥사이드는 약 100,000의 평균 분자량을 갖는다.

[0162] 예시적인 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 적어도 1,000,000의 평균 분자량을 갖는 폴리알킬렌 옥사이드를 포함할 수 있고, 이는 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 또는 이의 공중합체일 수 있다. 예시적인 구현예에서, 폴리알킬렌 옥사이드는 폴리에틸렌 옥사이드이다. 일부 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드일 수 있는 제2 폴리알킬렌 옥사이드는 약 2,000,000의 평균 분자량을 갖는다. 다른 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드일 수 있는 폴리알킬렌 옥사이드는 약 4,000,000의 평균 분자량을 갖는다. 추가의 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드일 수 있는 제2 폴리알킬렌 옥사이드는 약 5,000,000의 평균 분자량을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드일 수 있는 폴리알킬렌 옥사이드는 약 7,000,000의 평균 분자량을 갖는다. 추가적인 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드일 수 있는 폴리알킬렌 옥사이드는 약 8,000,000의 평균 분자량을 갖는다. 다른 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드일 수 있는 폴리알킬렌 옥사이드는 약 15,000,000의 평균 분자량을 갖는다.

[0163] 예시적인 구현예에서, 중합체는, 폴리알킬렌 옥사이드, 바람직하게는 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드; 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐 염화물, 폴리카르보네이트, 폴리스티렌, 폴리아크릴레이트, 이의 공중합체, 및 언급된 중합체 중 적어도 2개의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0164] 예시적인 구현예에서, 중합체는 기본 중합체 물질로서 사용되거나 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 예를 들어 브랜드명 POLYOX®(Dow)와 같은 용해 개질제로서 사용하기 위한 수용성 중합체일 수 있다. 열가소성 중합체는 100 K, 200 K, 300 K, 400 K, 600 K, 900 K, 1000 K, 2000 K, 4000 K, 5000 K, 7000 K 및 8000 K, 및 선택적으로 이들의 조합과 같은 다양한 분자량으로 사용될 수 있음에 주목해야 한다. 바람직한 구현예에서, PEO는 고분자량 PEO이다. 바람직한 구현예에서, PEO는 약 7,000,000의 분자량을 갖는다. 바람직한 구현예에서, PEO는 약 4,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는다. 폴리에틸렌 옥사이드의 예는, NF에 열거되고 100,000 내지 약 8,000,000 범위의 대략적인 분자량을 갖는, POLYOX 수용성 수지를 포함한다. 바람직한 폴리에틸렌 산화물은, POLYOX WSR-80, POLYOX WSR N-750, POLYOX WSR-205, POLYOX WSR-1105, POLYOX WSR N-12K, POLYOX WSR N-60K, WSR-301, WSR 응고제, WSR-303, 및 이들의 조합이다.

[0165] 약학적 조성물에 존재하는 폴리알킬렌 옥사이드의 양은 다양할 수 있고, 대체적으로, 약학적 조성물에 존재하는 폴리알킬렌 옥사이드의 양은 조성물의 중량 기준 약 10% 내지 약 95%의 범위일 수 있다. 다양한 구현예에서, 약학적 조성물에 존재하는 폴리알킬렌 옥사이드의 양은 약학적 조성물의 중량 기준 약 20% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 80%, 또는 약 35% 내지 약 70%의 범위일 수 있다. 다양한 구현예에서, 약학적 조성물에 존재하는 폴리알킬렌 옥사이드의 양은 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%일 수 있다.

[0166] 전술한 구현예에서, 유동학적 측정에 기초하여, 2,000,000 내지 15,000,000 또는 2,000,000 내지 8,000,000의 대략적인 분자량을 갖는 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드가 사용될 수 있다. 특히, 유동학적 측정에 기초하여, 2,000,000, 4,000,000, 7,000,000 또는 8,000,000의 대략적인 분자량을 갖는 폴리에틸렌 산화물이 사용될 수 있다. 특히, 유동학적 측정에 기초하여, 4,000,000의 대략적인 분자량을 갖는 폴리에틸렌 산화물이 사용될 수 있다.

[0167] 조성물이 적어도 하나의 저분자량 폴리에틸렌 옥사이드를 추가로 포함하는 구현예에서, 유동학적 측정에 기초하여, 대략 1,000,000 미만의 분자량, 예컨대, 유동학적 측정에 기초하여 대략 100,000 내지 900,000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드가 사용될 수 있다. 이러한 저분자량 폴리에틸렌 옥사이드의 첨가는, 그렇지 않으면 특정 경우 방출 속도를 느리게 하는 제형의 방출 속도를 향상시키는 것과 같은, 방출 속도를 특이적으로 맞춤화

하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 구현예에서, 유동학적 측정에 기초하여, 대략 100,000의 분자량을 갖는 적어도 하나의 폴리에틸렌 옥사이드가 사용될 수 있다.

[0168] 이러한 소정의 구현예에서, 조성물은, 유동학적 측정에 기초하여, 대략적으로 적어도 1,000,000의 분자량을 갖는 적어도 하나의 폴리에틸렌 옥사이드, 및 유동학적 측정에 기초하여, 대략적으로 1,000,000 미만의 분자량을 갖는 적어도 하나의 폴리에틸렌 옥사이드를 포함하되, 상기 조성물은, 적어도 약 10%(중량 기준) 또는 적어도 약 20%(중량 기준)의, 유동학적 측정에 기초하여, 대략적으로 1,000,000 미만의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드를 포함한다. 이러한 소정의 구현예에서, 경화 온도는 약 80℃ 미만 또는 심지어 약 77℃ 미만이다. 소정의 구현예에서, 조성물 중 폴리에틸렌 옥사이드의 전체 함량은 적어도 약 80%(중량 기준)이다.

[0169] **윤활제**

[0170] 예시적인 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고형 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 황산나트륨, 및 이들의 혼합물, 및 마그네슘 스테아레이트 및 미정질 셀룰로오스와 같은 다른 정제화 보조제와 같은 윤활제를 포함할 수 있다.

[0171] 본원에 개시된 약학적 조성물은 또한 약학적 조성물의 고형 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 적어도 하나의 윤활제를 추가로 포함할 수 있다. 적절한 윤활제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 오일, 스테로텍스, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 및 경질 광유/ 예시적인 구현예에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트일 수 있다.

[0172] 윤활제가 약학적 조성물에 포함되는 구현예에서, 윤활제의 양은 약학적 조성물의 중량 기준 약 0.1% 내지 약 3%의 범위일 수 있다. 다양한 구현예에서, 윤활제의 양은, 약학적 조성물의 중량 기준 약 0.1% 내지 약 0.3%, 약 0.3% 내지 약 1%, 또는 약 1% 내지 약 3%의 범위일 수 있다. 예시적인 구현예에서, 윤활제의 양은, 약학적 조성물의 중량 기준, 약 0.5%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 또는 약 5%일 수 있다.

[0173] **코팅**

[0174] 약학적 조성물은 하나 이상의 장용 코팅, 밀봉 코팅, 필름 코팅, 장벽 코팅, 압축 코팅, 신속 분해 코팅, 또는 효소 분해성 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0175] 일부 경우, 본원에 개시된 제형은 코팅 물질, 예를 들어 실란트로 코팅된다. 일부 구현예에서, 코팅 물질은 수용성이다. 일부 구현예에서, 코팅 물질은 중합체, 가소제, 안료, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 코팅 물질은, 필름 코팅, 예를 들어, 광택 필름, pH 독립적 필름 코팅, 수성 필름 코팅, 건조 분말 필름 코팅(예를 들어, 완전 건조 분말 필름 코팅), 또는 이들의 임의의 조합의 형태이다. 일부 구현예에서, 코팅 물질은 고접착성이다. 일부 구현예에서, 코팅 물질은 낮은 수준의 수분 투과율을 제공한다. 일부 구현예에서, 코팅 물질은 산소 장벽 보호를 제공한다. 일부 구현예에서, 코팅 물질은 약물 활성제의 신속한 방출을 위한 즉각적인 붕해를 허용한다. 일부 구현예에서, 코팅 물질은 투명, 또는 백색으로 착색된다. 일부 구현예에서, 코팅 물질은 투명하다. 예시적인 코팅 물질은 제한 없이, 다음을 포함한다: 폴리비닐 알코올(PVA), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염(히프로멜로오스 아세테이트 숙신산염), 쉘락, 알긴산나트륨 및 제인. 일부 구현예에서, 코팅 물질은 PVA이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 코팅 물질은 HPMC이거나 이를 포함한다. 예시적인 PVA-계 코팅 물질은 재료는 Opadry II를 포함한다. 일부 경우, 코팅 물질은 제형 중량의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10%이다. 일부 경우, 코팅 물질은, 약 5% 내지 약 10%, 약 6% 내지 약 10%, 약 7% 내지 약 10%, 약 8% 내지 약 10%, 또는 약 9% 내지 약 10%를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 각각의 제1 입자의 총 중량의 약 1% 내지 약 15%를 나타낸다. 일부 경우, 코팅 물질은 제형 중량의 약 2% 초과, 약 3% 초과, 약 4% 초과, 약 5% 초과, 약 6% 초과, 약 7% 초과, 약 8% 초과, 약 9% 초과, 또는 약 10% 초과이다. 일부 경우에, 코팅 물질은 제형 중량의 약 2% 미만, 약 3% 미만, 약 4% 미만, 약 5% 미만, 약 6% 미만, 약 7% 미만, 약 8% 미만, 약 9% 미만, 또는 약 10% 미만이다.

[0176] 원하는 성능을 위해 다수의 코팅이 도포될 수 있다. 또한, 투여 형태는 즉시 방출, 박동성 방출, 조절 방출, 연장 방출, 지연 방출, 표적 방출, 동시 방출, 또는 표적화된 지연 방출을 위해 설계될 수 있다. 방출/흡수 제어를 위해, 고형 담체는 활성 성분의 유무와 상관없이, 다양한 성분 유형 및 수준 또는 두께의 코팅으로 제조될

수 있다. 이러한 다양한 고형 담체는 원하는 성능을 달성하기 위해 투여 형태로 배합될 수 있다. 이들 용어의 정의는 당업자에게 공지되어 있다. 또한, 투여 형태 방출 프로파일은 중합체 매트릭스 조성물, 코팅된 매트릭스 조성물, 다중입자 조성물, 코팅된 다중입자 조성물, 이온-교환 수지-기반 조성물, 삼투-기반 조성물, 또는 생분해성 중합체 조성물에 의해 영향을 받을 수 있다. 이론에 구속되지 않고, 방출은 유리한 확산, 용해, 침식, 이온-교환, 삼투 또는 이들의 조합을 통해 실시될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0177] 본 발명의 투여 형태는, 예를 들어, 밀봉 코팅, 장용 코팅, 서방형 코팅, 또는 표적화된 지연 이형 코팅으로 추가로 코팅될 수 있다. 이들 다양한 코팅은 당업계에 공지되어 있지만, 명확성을 위해 다음과 같은 간단한 설명이 제공된다: 밀봉 코팅, 또는 단리층을 갖는 코팅: 입자 다공성 감소를 위한, 먼지를 감소시키기 위한, 화학물질 보호를 위한, 냄새를 줄이기 위한, 위장 자극 등을 최소화하기 위한, 다양한 이유로 최대 20 μm 두께의 얇은 층이 도포될 수 있다. 단리 효과는 코팅의 두께에 비례한다. 본 출원에는 수용성 셀룰로오스 에테르가 바람직하다. HPMC 및 에틸 셀룰로오스의 조합, 또는 Eudragit E100이 특히 적합할 수 있다. 예시적인 구현예에서, 코팅은 Colorcon으로부터의 코팅 레디 믹스인 OPADRY® Y-1-7000일 수 있다. Opadry Y-1-7000은 히프로멜로오스 5 cP, 이산화티타늄 및 마크로골/PEG 400을 함유한다. 또한, 다른 곳에 열거된 전통적인 장용 코팅 물질이 도포되어 단리 층을 형성할 수 있다.

[0178] 선택적으로, 서방형 매트릭스 다중입자 시스템, 정제, 또는 캡슐은 본원에 기술된 서방형 코팅과 같은 서방형 코팅으로 코팅될 수 있다. 이러한 코팅은, 예를 들어 원하는 방출 속도에 따라 오버코트가 더 클 수 있지만, 바람직하게는, 약 2 내지 약 25%의 중량 증가 수준을 얻기에 충분한 양의 소수성 및/또는 친수성 서방형 물질을 포함한다. 특정 구현예에서, 서방형 코팅은 서방형 구상체, 과립, 또는 매트릭스 다중입자에 도포된다. 이러한 구현예에서, 서방형 코팅은, (a) 단독 또는 지방 알코올과의 혼합물 형태의 왁스; 또는 (b) 셸락 또는 제인과 같은 불수용성 물질을 포함할 수 있다. 코팅은 바람직하게는 소수성 서방형 물질의 수성 분산액으로부터 유도된다.

[0179] 본 발명의 다른 바람직한 구현예에서, 서방형 코팅을 포함하는 서방형 물질은 약학적으로 허용 가능한 아크릴 중합체이며, 이는 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴산 무수물), 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체.

[0180] 소정의 바람직한 구현예에서, 아크릴 중합체는 하나 이상의 암모니오 메타크릴레이트 공중합체로 구성된다. 암모니오 메타크릴레이트 공중합체는 사차 암모늄 기를 낮은 함량으로 갖는 아크릴 및 메타크릴산 에스테르의 완전히 중합체화된 공중합체로서 당업계에 잘 알려져 있다. 바람직한 용해 프로파일을 얻기 위해, 상이한 물리적 특성, 예컨대 중성 (메트)아크릴 에스테르에 대한 사차 암모늄기의 상이한 몰비를 갖는 둘 이상의 암모니아 메타크릴레이트 공중합체를 혼입하는 것이 필요할 수 있다.

[0181] 소정의 메타크릴산 에스테르-유형 중합체는 본 발명에 따라 사용될 수 있는 pH 의존성 코팅을 제조하는 데 유용하다. 예를 들어, 독일 Rohm GMBH and Co. Kg Darmstadt로부터의 Eudragit®로서 시판되는, 메타크릴산 공중합체 또는 중합체성 메타크릴레이트로도 알려진 디에틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 다른 중성 메타크릴산 에스테르로부터 합성된 공중합체 계열이 있다. Eudragit®에는 여러 가지 다른 유형이 있다. 예를 들어, Eudragit E는 산성 매질에서 팽윤하고 용해되는 메타크릴산 공중합체의 예이다. Eudragit L은 약 pH < 5.7에서는 팽윤하지 않고 약 pH > 6에서는 가용성인 메타크릴산 공중합체이다. Eudragit S는 약 pH < 6.5에서 팽윤하지 않고 약 pH > 7에서는 가용성이다. Eudragit RL 및 Eudragit RS는 수팽윤성이고, 이들 중합체에 의해 흡수되는 물의 양은 pH 의존적이나; Eudragit RL 및 RS로 코팅된 투여 형태는 pH 비의존적이다.

[0182] 소정의 바람직한 구현예에서, 아크릴 코팅은 상표명 Eudragit® RL30D 및 Eudragit® RS30D로 각각 상업적으로 입수 가능한 2개의 아크릴 수지 락카의 혼합물을 포함한다. Eudragit® RL30D 및 Eudragit® RS30D는 아크릴 및 메타크릴 에스테르의 공중합체로서, 사차 암모늄기의 함량이 낮으며, 나머지 중성 (메트)아크릴 에스테르에 대한 암모늄기의 몰비는 Eudragit® RL30D에서 1:20이고 Eudragit® RS30D에서 1:40이다. 평균 분자량은 약 150,000이다. 코드 명칭 RL(높은 투과성) 및 RS(낮은 투과성)는 이들 제제의 투과성 특성을 지칭한다. Eudragit® RL/RS 혼합물은 물과 소화액에서 불용성이다. 그러나, 이로부터 형성된 코팅은 수성 용액 및 소화액에서 팽윤성이고 투과성이다.

[0183] 에틸셀룰로오스에 적합한 가소제의 예는, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 트리부

틸 시트레이트, 및 트리아세틴과 같은 수불용성 가소제를 포함하지만, 다른 수불용성 가소제(예컨대, 아세틸화 모노글리세리드, 프탈레이트 에스테르, 캐스터 오일 등)가 사용될 수 있다. 메틸 시트레이트는 본 발명의 에틸 셀룰로오스의 수성 분산액에 특히 바람직한 가소제이다.

[0184] 서방형 코팅은 장기간에 걸쳐 전달을 수행하도록 설계된다. 서방형 코팅은, 예를 들어, 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 아크릴 에스테르, 또는 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스로 형성된 pH-비의존성 코팅이다. 다양한 서방형 투여 형태는 코팅 물질 및/또는 코팅 두께의 선택에 따라 소장 및 대장 둘 모두에, 소장에만, 또는 대장에만 전달을 달성하기 위해 당업자에 의해 용이하게 설계될 수 있다.

[0185] 장용 코팅은 담체 또는 조성물에 도포되거나, 이와 조합되거나, 혼합되거나, 달리 첨가되는 약학적으로 허용 가능한 부형제의 혼합물이다. 코팅은 압축되거나 성형되거나 압출된 정제, 젤라틴 캡슐, 및/또는 담체 또는 조성물의 펠릿, 비드, 과립 또는 입자에 도포될 수 있다. 코팅은 수성 분산액을 통해 또는 적절한 용매에 용해된 후에 도포될 수 있다.

[0186] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 인간 또는 비인간 환자에게 경구 투여 시, 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 또는 168시간 동안 조절 방출을 제공한다.

[0187] 용어 "서방형(지속 방출)"은 약물의 혈중 수준이 치료 범위(즉, 최소 유효 농도(MEC) 또는 그 초과) 내에서 유지되지만 연장된 기간(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 또는 168시간 또는 그 이상)에 걸쳐 독성 수준보다 더 큰 속도로 그 투여 형태(예: 정제)로부터 약물이 방출된다는 것을 지칭한다. 용어 "지속 방출"은 "느린 방출", "제어 방출" 또는 "연장 방출"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 투여 형태의 서방형 성질은 일반적으로 시험관 내 용해 방법에 의해 측정되고 생체 내 혈액 농도-시간 프로파일(즉, 약동학적 프로파일)에 의해 확인된다.

[0188] 소정의 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 시험관 내 용해 분석에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 또는 168시간 동안 선형 또는 거의 선형으로 이들의 약학적 활성제의 약 80% 내지 100% 또는 약 90% 내지 100%를 방출한다.

[0189] 지연 방출은 대체적으로, 지연 방출 변경이 없었더라면 달성될 수 있었던 것보다 더 먼 하부 장관 내의 일부 일반적으로 예측 가능한 위치에서 방출이 달성될 수 있도록 하는 전달을 지칭한다. 방출 지연을 위한 바람직한 방법은 코팅이다. 전체 코팅이 약 5 미만의 pH에서 위장 유체에 용해되지 않고 약 5 이상의 pH에서 용해되도록 임의의 코팅이 충분한 두께로 도포되어야 한다. 하부 위장관으로의 전달을 달성하기 위한 본 발명의 실시예에서, pH 의존성 용해도 프로파일을 나타내는 임의의 음이온성 중합체가 장용 코팅으로서 사용될 수 있을 것으로 예상된다. 본 발명에 사용하기 위한 중합체는 음이온성 카르복시 중합체이다.

[0190] 예시적인 구현예에서, 코팅은 정제된 lac으로도 불리는 셸락, 곤충의 수지 분비로부터 수득된 정제된 생성물을 포함할 수 있다. 이러한 코팅은 pH > 7의 매질에서 용해된다.

[0191] 가소제 이외에, 착색제, 탈점착제, 계면활성제, 소포제, 윤활제, 히드록시 프로필 셀룰로오스와 같은 안정화제, 산/염기 등을 코팅에 첨가하여 코팅 물질을 용해시키거나 분산시키고, 코팅 성능 및 코팅 제품을 개선할 수 있다.

[0192] **경도**

[0193] 특정 구현예에서, 본 발명은 서방형 매트릭스 제형을 포함하는 고체 경구 서방형 약학적 투여 형태에 관한 것으로서, 상기 서방형 매트릭스 제형은:

[0194] 조성물을 포함하되, 상기 조성물은:

[0195] (1) 유동학적 측정에 기초하여, 적어도 약 1,000,000; 적어도 약 2,000,000; 적어도 약 3,000,000; 적어도 약 4,000,000; 적어도 약 5,000,000; 적어도 약 6,000,000; 적어도 약 6,000,000; 적어도 약 7,000,000; 및 적어도 약 8,000,000으로 이루어진 군으로부터 선택되는 대략적인 분자량을 갖는 적어도 하나의 폴리에틸렌 옥사이드; 및

[0196] (2) 적어도 하나의 활성제를 포함하되; 및

[0197] 상기 서방형 매트릭스 제형은 압입 시험 하에서 적어도 약 200 N의 "경도"를 갖는다.

[0198] 본 발명의 이러한 소정의 구현예에서, 서방형 매트릭스 제형은, 적어도 약 110 N, 바람직하게는 적어도 약 120 N, 적어도 약 130 N 또는 적어도 약 140 N, 보다 바람직하게는 적어도 약 150 N, 적어도 약 160 N 또는 적어도 약 170 N, 가장 바람직하게는 적어도 약 180 N, 적어도 약 190 N, 적어도 약 200 N, 적어도 약 210 N, 적어도 약 220 N, 적어도 약 230 N, 적어도 약 240 N, 또는 적어도 약 250 N의 경도 또는 크래킹력을 가진다. 본원에 개시된 바와 같은 소정의 구현예에서, 서방형 매트릭스 제형은, 선택적으로, 적어도 약 110 N, 바람직하게는 적어도 약 120 N, 적어도 약 130 N 또는 적어도 약 140 N, 보다 바람직하게는 적어도 약 150 N, 적어도 약 160 N 또는 적어도 약 170 N, 가장 바람직하게는 적어도 약 180 N, 적어도 약 190 N, 적어도 약 200 N, 적어도 약 210 N, 적어도 약 220 N, 적어도 약 230 N, 적어도 약 240 N, 또는 적어도 약 250 N의 경도 또는 크래킹력을 가진다.

[0199] **치료 요법**

[0200] 배경: 우울증을 위한 케타민의 경구 투여에 대해 무작위 배정 대조군 시험 2건만이 이전에 공개된 바 있다(Kryst J, Kawalec P, Mitoraj AM, Pilc A, Lasoｐ W, Brzostek T. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Reports.* 2020;(0123456789). doi:10.1007/s43440-020-00097-z.). 일 연구에서, 투여량 프로토콜은 경구 케타민 1 mg/kg의 3주 동안 주 3회 투여이다. 다른 연구에서, 투여는 경구 케타민 50 mg/일, 6주 동안 1일 2회(각 25 mg) 투여이다.

[0201] 7명의 TRD 환자를 대상으로 한 1상 임상시험에서, 투여 프로토콜은 4일 동안 1일 2회 경구 60 내지 240 mg(60 mg으로 시작하여 240 mg으로 적정함)투여였다. 환자의 우울증이 개선되었고, 투여 형태는 내약성이 양호하였다.

[0202] 진행 중인 연구에서, TRD 환자의 관해 유도를 위한 투여는 5일 동안 매일 120 mg이었다. 유도 치료 후 220명의 TRD 환자 중 165명(75%)이 완화된 것으로 밝혀졌다(8일차에 평가됨, 5일 동안 매일 120 mg을 경구 투여함). 이러한 관해율은 유사한 정맥 내(IV) 케타민 연구(Singh 등, 2016)와 비교 시 비교적 놀랍게도 높은 것이다. 이 연구에서, TRD 환자의 37.5%가 15일 동안 주 2회 0.5 mg/kg IV 케타민 투여 후 완화되었고, 주 2회 투여의 경우 23.1%가 완화되었다.

[0203] 따라서, 본 발명에 의해, 본원에 기술된 바와 같은 초기 유도 기간 동안 매일 경구 케타민의 적절한 투여량을 제공하고, 이에 이어서 유지 요법을 위해 본원에 기술된 바와 같은 2상이 제안되었다.

[0204] 일 구현예에서, 환자에서의 우울증; 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리에 사용되기 위한, 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 활성제를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되되, 상기 예방, 치료, 완화 및/또는 관리는:

[0205] - 상기 병태의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계;

[0206] - 상기 환자에게, 경구 투여 형태로서 투여되는, 상기 활성제의 매일 약 60 mg, 매일 약 120 mg, 또는 매일 약 180 mg의 제1 투여 과정을 환자에게 투여하는 단계; 및

[0207] - 선택적으로, 상기 제1 투여 과정 후, 상기 환자에게 유지 과정을 투여하는 단계로서, 상기 과정은 경구 투여 형태로 투여되는, 활성제의 제2 투여 과정을 포함하는, 단계를 포함한다.

[0208] 편리한 구현예에서, 활성제는 케타민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 케타민의 염산염이다.

[0209] 편리한 구현예에서, 병태는 치료 저항성 우울증이다.

[0210] 일 구현예에서, 환자는 활성제를 포함하는 치료를 이전에 받은 적이 없다. 일 구현예에서, 환자는 케타민을 포함하는 치료를 이전에 받은 적이 없다. 일 구현예에서, 환자는 피하 투여되는 케타민을 포함하는 치료를 이전에 받은 적이 없다.

[0211] 편리한 구현예에서, 제1 투여량 과정은 경구 투여량 형태로 투여되는 활성제의 매일 약 120 mg이다. 편리하게는, 제1 투여량 과정은 1일 1회 환자에게 투여된다. 편리하게는, 제1 투여량 과정은 공복 상태에서 환자에게 투여된다. 편리하게는, 제1 투여량 과정은 식사 전 또는 식사 후 적어도 30분, 예컨대 식사 전 또는 식사 후 적어도 60분에 환자에게 투여된다. 편리하게는, 제1 투여량 과정은 적어도 4일의 지속 기간, 예컨대 적어도 5일의 지속 기간이다. 편리하게는, 제1 투여량 과정은 4 내지 7일, 예컨대 4, 5, 6 또는 7일 동안, 편리하게

는 5일 동안 투여된다.

[0212] 편리한 구현예에서, 제2 투여량 과정은 경구 투여량 형태로 투여되는 활성제의 매일 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 또는 약 180 mg이다. 편리하게는, 제2 투여량 과정은 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회 또는 주 7회(매일) 투여된다. 가장 편리하게는, 제2 투여 과정은 주 2회 투여된다. 편리한 구현예에서, 제2 투여량 과정은 경구 투여량 형태로 주 2회 투여되는 활성제의 약 180 mg이다. 편리하게는, 제2 투여량 과정은 공복 상태에서 환자에게 투여된다. 편리하게는, 제2 투여량 과정은 식사 전 또는 식사 후 적어도 30분, 예컨대 식사 전 또는 식사 후 적어도 60분에 환자에게 투여된다. 편리하게는, 제2 투여 과정은 적어도 1개월 지속 기간, 예컨대 적어도 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월 지속 기간이다.

[0213] 일 구현예에서, 환자에서의 우울증; 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리에 사용되기 위한, 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 활성제를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되되, 상기 예방, 치료, 완화 및/또는 관리는:

[0214] - 상기 병태의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계;

[0215] - 상기 환자에게, 경구 투여 형태로서 투여되는, 상기 활성제의 매일 약 120 mg의 제1 투여 과정을 환자에게 투여하는 단계; 및

[0216] - 상기 제1 투여 과정 후, 상기 환자에게 유지 과정을 투여하는 단계로서, 상기 과정은 경구 투여 형태로 투여되는, 활성제의 제2 투여 과정을 포함하는, 단계를 포함한다.

[0217] 일 구현예에서, 환자에서의 우울증; 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리에 사용되기 위한, 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 활성제를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되되, 상기 예방, 치료, 완화 및/또는 관리는:

[0218] - 상기 병태의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계;

[0219] - 상기 환자에게, 4 내지 7일 동안 경구 투여 형태로서 투여되는, 상기 활성제의 매일 1회 약 120 mg의 제1 투여 과정을 환자에게 투여하는 단계; 및

[0220] - 상기 제1 투여 과정 후, 상기 환자에게 유지 과정을 투여하는 단계로서, 상기 과정은 경구 투여 형태로 투여되는, 활성제의 제2 투여 과정을 포함하는, 단계를 포함한다.

[0221] 일 구현예에서, 환자에서의 우울증; 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리에 사용되기 위한, 케타민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 활성제를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되되, 상기 예방, 치료, 완화 및/또는 관리는:

[0222] - 상기 병태의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계;

[0223] - 상기 환자에게, 4 내지 7일 동안 경구 투여 형태로서 투여되는, 상기 활성제의 매일 1회 약 120 mg의 제1 투여 과정을 환자에게 투여하는 단계; 및

[0224] - 상기 제1 투여 과정 후, 상기 환자에게 유지 과정을 투여하는 단계로서, 상기 과정은 경구 투여 형태로 투여되는, 활성제의 제2 투여 과정을 포함하는, 단계를 포함한다.

[0225] 일 구현예에서, 치료 저항성 우울증 환자의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리에 사용하기 위한 케타민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 활성제를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되되, 상기 예방, 치료, 완화 및/또는 관리는:

[0226] - 치료 저항성 우울증의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계;

[0227] - 상기 환자에게, 4 내지 7일 동안 경구 투여 형태로서 투여되는, 상기 활성제의 매일 1회 약 120 mg의 제1 투여 과정을 환자에게 투여하는 단계; 및

[0228] - 상기 제1 투여 과정 후, 상기 환자에게 유지 과정을 투여하는 단계로서, 상기 과정은 경구 투여 형태로 투여

되는, 활성제의 제2 투여 과정을 포함하는, 단계를 포함한다.

[0229] 일 구현예에서, 치료 저항성 우울증 환자의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리에 사용하기 위한 케타민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 활성제를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되되, 상기 예방, 치료, 완화 및/또는 관리는:

[0230] - 치료 저항성 우울증의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계;

[0231] - 상기 환자에게, 4 내지 7일 동안 경구 투여 형태로서 투여되는, 상기 활성제의 매일 1회 약 120 mg의 제1 투여 과정을 환자에게 투여하는 단계; 및

[0232] - 상기 제1 투여 과정 후, 상기 환자에게 유지 과정을 투여하는 단계로서, 상기 과정은 경구 투여 형태로 투여되는, 주 2회 활성제의 약 30 mg 내지 약 180 mg의 제2 투여 과정을 포함하는, 단계를 포함한다.

[0233] 일 구현예에서, 치료 저항성 우울증 환자의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리에 사용하기 위한 케타민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 활성제를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되되, 상기 예방, 치료, 완화 및/또는 관리는:

[0234] - 치료 저항성 우울증의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계;

[0235] - 상기 환자에게, 4 내지 7일 동안 경구 투여 형태로서 투여되는, 상기 활성제의 매일 1회 약 120 mg의 제1 투여 과정을 환자에게 투여하는 단계; 및

[0236] - 상기 제1 투여 과정 후, 상기 환자에게 유지 과정을 투여하는 단계로서, 상기 과정은 상기 제1 투여 과정의 완료 후 적어도 4주 동안 경구 투여 형태로 투여되는, 주 2회 활성제의 약 30 mg 내지 약 180 mg의 제2 투여 과정을 포함하는, 단계를 포함한다.

[0237] 일 구현예에서, 치료 저항성 우울증 환자의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리에 사용하기 위한 케타민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 활성제를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되되, 상기 예방, 치료, 완화 및/또는 관리는:

[0238] - 치료 저항성 우울증의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계;

[0239] - 상기 환자에게, 5일 동안 경구 투여 형태로서 투여되는, 상기 활성제의 매일 1회 약 120 mg의 제1 투여 과정을 환자에게 투여하는 단계; 및

[0240] - 상기 제1 투여 과정 후, 상기 환자에게 유지 과정을 투여하는 단계로서, 상기 과정은 상기 제1 투여 과정의 완료 후 적어도 4개월 동안 경구 투여 형태로 투여되는, 주 2회 활성제의 약 30 mg 내지 약 180 mg의 제2 투여 과정을 포함하는, 단계를 포함한다.

[0241] 일 구현예에서, 치료 저항성 우울증 환자의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리에 사용하기 위한 케타민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 활성제를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되되, 상기 예방, 치료, 완화 및/또는 관리는:

[0242] - 치료 저항성 우울증의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계;

[0243] - 상기 환자에게, 5일 동안 경구 투여 형태로서 투여되는, 상기 활성제의 매일 1회 약 120 mg의 제1 투여 과정을 환자에게 투여하는 단계; 및

[0244] - 상기 제1 투여 과정 후, 상기 환자에게 유지 과정을 투여하는 단계로서, 상기 과정은 상기 제1 투여 과정의 완료 후 적어도 4개월 동안 경구 투여 형태로 투여되는, 주 2회 활성제의 약 180 mg의 제2 투여 과정을 포함하는, 단계를 포함한다.

[0245] 일 구현예에서, 환자에서의 우울증; 치료 저항성 우울증; 및 DSM-V 전신 불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및/또는 강박 장애 등을 포함하되 이에 한정되지 않는 치료 저항성 불안으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리에 사용되기 위한, 케타민, 노르케타민, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 활성제를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되되, 상기 예방, 치료, 완화 및/또는 관리는:

[0246] - 상기 병태의 예방, 치료, 완화 및/또는 관리를 필요로 하는 환자를 선택하는 단계로서, 상기 환자는 이전에 활성제를 포함하는 치료를 받지 않은, 단계;

[0247] - 상기 환자에게, 경구 투여 형태로서 투여되는, 상기 활성제의 매일 약 120 mg의 제1 투여 과정을 환자에게 투여하는 단계; 및

[0248] - 선택적으로, 상기 제1 투여 과정 후, 상기 환자에게 유지 과정을 투여하는 단계로서, 상기 과정은 경구 투여 형태로 투여되는, 활성제의 제2 투여 과정을 포함하는, 단계를 포함한다.

[0249] 투여량 과정 또는 투여량 처방은 대체적으로, 예를 들어, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일(1주), 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 2주, 3주, 1개월, 2개월 또는 그 이상의 치료 기간 동안 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 매일 정기적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 투여 과정 또는 투여 요법은 대체적으로, 예를 들어, 1 내지 10일, 2 내지 9일, 3 내지 8일, 또는 4 내지 7일의 치료 기간 동안 정기적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0250] 소정의 구현예에서, 투여량 과정 또는 투여 요법은 대체적으로 하나의 치료 과정, 2개의 치료 과정, 3개의 치료 과정, 또는 4개 이상의 치료 과정 동안 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0251] 소정의 구현예에서, 투여 과정 또는 투여 요법은 상기 우울증 또는 상기 치료 저항성 불안의 효과를 완화하기에 충분하다. 소정의 구현예에서, 투여 과정 또는 투여 요법은 단일 과정 후 3 내지 7일 동안 우울증 또는 치료 저항성 불안의 효과를 완화하기에 충분하다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 단일 과정은 우울증 또는 치료 저항성 불안의 효과를 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일(1주), 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 또는 8개월 동안 완화하기에 충분하다.

[0252] 소정의 구현예에서, 투여 과정 또는 투여 요법은 케타민, 노르케타민, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 60 mg, 약 120 mg, 또는 약 180 mg의 활성제를 4 내지 7일 동안 매일 경구 투여 형태로 투여하는 제1 투여량을 포함하는 제1 투여량 과정, 또는 유도 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 구현예에서, 투여 과정 또는 투여 요법은, 환자에게, 경구 투여 형태로 투여되는, 케타민, 노르케타민, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 제2 투여량의 제2 투여 과정 또는 유지 요법을 투여하는 단계를 포함하되, 추가적으로 상기 투여 과정은 상기 환자의 병태를 예방, 치료, 및/또는 관리한다.

[0253] 특정 구현예에서, 제1 투여량 과정 또는 유도 요법은, 4 내지 7일 동안 매일 경구 투여 형태로 투여되는 약 120 mg의 상기 활성제를 포함하는 제1 투여량을 포함한다. 특정 구현예에서, 투여량 과정 또는 투여 요법은 5일 동안 투여되는 제1 투여량 과정을 포함한다. 특정 구현예에서, 투여량 과정 또는 투여 요법은 7일 동안 투여되는 제1 투여량 과정을 포함한다. 특정 구현예에서, 투여량 과정 또는 투여 요법은, 경구 투여 형태의 활성제의 약 120 mg을 포함하는 제1 투여량을 포함한다. 특정 구현예에서, 투여량 과정 또는 투여 요법은, 매일 총 약 120 mg의 총 활성제의 2회 이상의 경구 투여를 포함하는 제1 투여량을 포함한다. 특정 구현예에서, 투여 과정 또는 투여 요법은 제2 투여 과정이 투여되는 것을 포함하고 이는 유지 투여 단계이다. 소정의 구현예에서, 투여 과정 또는 투여 요법은, 약 30 mg의 활성제, 약 60 mg의 활성제, 약 120 mg의 활성제, 또는 약 180 mg의 활성제의 투여량을 포함하는, 유지 요법, 투여와 같은 제2 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 투여 과정 또는 투여 요법은, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 주 4회 활성제의 제2 투여량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 제2 투여 과정을 포함한다. 특정 구현예에서, 투여 과정 또는 투여 요법은, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 또는 12개월, 또는 1년 초과, 또는 2년 초과, 또는 3년 초과, 또는 4년 또는 5년 동안 활성제의 제2 투여량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 유지 요법과 같은 제2 투여 과정을 포함한다. 특정 구현예에서, 투여 과정 또는 투여 요법은, 예를 들어, 정제인 경구 투여 형태를 포함한다.

[0254] 투여 형태는, 예를 들어, 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 또는 다른 투여량의 요법으로 환자에게 투여될 수 있다. 투여 형태는, 예를 들어, 매시간, 4시간마다, 6시간마다, 8시간마다, 및 12시간마다의 요법으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0255] 특정 구현예에서, 투여량 과정 또는 투여 요법은, 대체적으로 약 1 mg/일, 약 2 mg/일, 약 5 mg/일, 약 10 mg/일, 약 15 mg/일, 약 20 mg/일, 약 25 mg/일, 약 30 mg/일, 약 35 mg/일, 약 40 mg/일, 약 45 mg/일, 약 50 mg/일, 약 60 mg/일, 약 70 mg/일, 약 80 mg/일, 약 90 mg/일, 약 100 mg/일, 약 120 mg/일, 약 125 mg/일, 약 140 mg/일, 약 150 mg/일, 약 160 mg/일, 약 175 mg/일, 약 180 mg/일, 약 190 mg/일, 약 200 mg/일, 약 225 mg/일, 약 240 mg/일, 약 250 mg/일, 약 275 mg/일, 약 300 mg/일, 약 325 mg/일, 약 350 mg/일, 약 375 mg/일, 약 400 mg/일, 약 425 mg/일, 약 450 mg/일, 약 475 mg/일, 또는 약 500 mg/일의 투여량으로 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0256] 조성물을 제형화함에 있어서, 활성 물질은, 전술한 양으로, 생리학적으로 허용 가능한 비히클, 담체, 부형제,

결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등과 함께, 허용된 약학적 실행에 따라 특정 유형의 단위 투여 형태로 배합될 수 있다.

[0257] 본 발명은 다음의 실시예를 참조하여 보다 상세하게 예시될 것이지만, 본 발명은 이에 한정되는 것으로 간주되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

[0258] **실시예**

[0259] **실시예 1**

[0260] 케타민 30 mg, 60 mg, 120 mg, 180 mg 및 240 mg 서방정 정제 제형

[0261] ("R-107" 정제 제형)

[0262]

부형제	30 mg 투여량 강도 (mg/정제)	60 mg 투여량 강도 (mg/정제)	120 mg 투여량 강도 (mg/정제)	180 mg 투여량 강도 (mg/정제)	240 mg 투여량 강도 (mg/정제)
케타민 염산염	34.6	69.2	138.4	207.6	276.8
폴리에틸렌 옥사이드	163.4	326.8	653.6	980.4	1307.2
마그네슘 스테아레이트	2.0	4.0	8.0	12.0	16.0
총 코어 정제	200.0	400.0	800.0	1200.0	1600.0
Opadry White Y-1-7000 (코팅)	6.0	12.0	24.0	36.0	48.0

[0263] 제조 단계:

[0264] 1. 케타민 HCl과 폴리에틸렌 옥사이드를 적절한 믹서에서 균일하게 될 때까지 혼합한다.

[0265] 2. 마그네슘 스테아레이트를 위의 건조 분말 혼합물에 혼합한다.

[0266] 3. 최종 분말 혼합물을 400 mg의 목표 정제 질량 및 210 N의 목표 정제 경도를 갖도록 정제로 압축한다.

[0267] 4. 정제를 다음의 정제 경화 단계에서의 손상으로부터 보호하기 위해 초기 코팅을 수행한다.

[0268] 5. 원하는 견고성을 달성하도록 70℃ 내지 75℃의 온도 범위에서 정제를 경화시킨다.

[0269] 6. 위의 단계로부터의 정제를 계속 코팅하여 충분한 중량을 확보한다.

[0270] **실시예 2**

[0271] 연구 ZPS-603(연구 603)은 4개의 코호트와 다수의 연구 목적을 갖는 하이브리드 연구 설계였다. 코호트 1, 2 및 3의 목적은 건강한 자원자에서 단일 및 다회 투여 후 서방형 케타민 경구 제형의 안전성, 약동학(PK) 및 약력학(PD)을 평가하는 것이었다. 이 설계는 건강한 자원자를 대상으로 한 이중 맹검, 위약 대조 단일 및 다회 상승 투여량 연구였다. 코호트 1, 2 및 3에 대한 투여량은 각각 60 mg, 120 mg 및 240 mg이었다. 각각의 투여량 수준을 최초 단일 투여량으로 투여한 다음, 1주일 후 12시간 간격의 5회 투여량으로 투여하였다. 평가변수는 안전성, 내약성, 케타민 및 노르케타민 PK, PD(자살경향성 평가, 해리 증상 평가 척도 점수)를 포함하였다.

[0272] 코호트 4의 목적은 치료 저항성 우울증 및/또는 치료 저항성 불안증(TRD/TRA) 환자에서의 서방형 케타민 경구 제형의 유효성, 안전성, PK 및 PD를 평가하는 것이었다. 환자들은 피하 케타민에 대해 이전에 입증된 기분 반응, 그리고 몽고메리 아스베르그 우울증 평가 척도(MADRS; Montgomery 1979) 및/또는 해밀턴 불안 척도(HAMA; Hamilton 1959)의 임상적으로 유의한 점수에 기초하여 선택되었다. 설계는 개방 표지 다회 상승 투여량 연구였다. 초기 투여량은 60 mg이었고, 기분 증상 평가에 기초하여, 추가로 12시간 마다 60 mg 투여, 최대 240 mg의 투여량까지 증량할 수 있었으며, 0 내지 72시간 사이에 12시간마다 총 7회 투여량을 투여하였다. 평가변수는 안전성, 내약성, 케타민 및 노르케타민 PK, PD(공포 설문지(FQ; Marks 1979), HAMA 및 MADRS를 포함한 기분 평가, 및 해리 증상 평가 척도 점수)를 포함하였다.

[0273] 임상시험 변경계획서는 공개 연장(OLE) 치료 단계에서 ZPS-603의 초기 96시간의 점증 용량 단계에서 치료에 반응한 TRD/TRA 환자에서 최대 3개월의 서방형 케타민 경구 제형 투여의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 코호트 4의 추가 목적을 추가하였다. OLE에 대한 평가변수는 ZPS-603의 초기 96시간 점증 투여량 단계의 평가변수와 유사하였다.

[0275] **결과, 코호트 1 내지 3:**

[0276] **인구통계:** 코호트 1 내지 3 참가자에 대한 평균(SD) 파라미터는 표 1에 제시되어 있다. 코호트 2의 시험대상자 1명(#16)은 안전성/내약성과 관련이 없는 이유로 단일 투여와 다회 투여 사이에 시험을 중단했다.

[표 1]

[표 1] 인구통계 파라미터	코호트 1	코호트 2	코호트 3
케타민 투여량	60 mg	120 mg	240 mg
N 케타민/위약	6/2	6/2	6/2
드롭아웃	0	1	0
연령(세)	27 ± 10	23 ± 3	21 ± 1
남성/여성 수	6/2	7/1	5/3
체중(kg)	83.8 ± 10.2	74.9 ± 9.7	68.9 ± 6.7
키(cm)	1.80 ± 0.09	1.76 ± 0.07	1.73 ± 0.07
BMI(kg/m^2)	25.9 ± 1.5	24.2 ± 2.1	23.1 ± 1.3

[0277]

[0278] **안전성:** 코호트 1 내지 3의 어떤 시험대상자에서도 임상시험 완료 도중 또는 이후에 활력 징후, ECG, 안전성 실험실 검사 또는 요분석에서 임상적 유의성의 변화가 없었다.

[0279] **내약성:** 연구 군 별로 보고된 이상반응은 표 2에 제시되어 있다. 투여량 관련 빈도 증가를 보여주는 유일한 이상반응은 240 mg을 투여받은 시험대상자들에서의 해리였다.

[표 2]

이상 반응	코호트 1 (60 mg)	코호트 2 (120 mg)	코호트 3 (240 mg)	모든 코호트 (위약)
혈관 장애				
실신	0	0	0	1
어지러움	0	1	1	0
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
인후 자극	1	0	0	0
비출혈	1	0	0	0
정신 장애				
안절부절	1	0	0	0
해리	0	0	11	2
신경계 장애				
두통	2	0	1	0
위장 장애				
메스꺼움	0	0	1	0
일반 장애 및 투여 부위 병태				
카테터 부위의 부종	0	0	0	1
합계	**5**	**1**	**14**	**4**

[0280]

[0281] **약력학:**

[0282] CADSS: 시간 경과에 따른 평균 CADSS 점수는 도 2에 도시되어 있다. 코호트 1 및 3에서 단일 투여 후 3시간 시점(도 2a), 및 코호트 3의 다회 투여 단계에서 1차 투여 후 3 내지 12시간 시점(도 2b) 경미한 증가가 관찰되었다. (이 척도의 최대 점수는 84점이고, 이는 피하 또는 IV 케타민 투여와 비교해 미미한 변화임에 유의해야 한다).

[0283] 자살 경향성 평가: 콜롬비아 자살 심각성 평가 척도(Columbia Suicide Severity Rating Scale)에 의해 평가된 바와 같이, 코호트 1 내지 3에서는 어느 시점에서든 자살 관념을 보고한 참여자는 없었다.

[0284] **약동학:** 도 3은 60, 120 및 240 mg의 단일 및 다회 투여 후 케타민 및 노르케타민의 평균 농도-시간 프로파일을

도시한다. 두 분석물의 농도는 투여 후 5 내지 10시간 동안 비교적 안정적이었으며, 이는 정제의 서방형 특성과 일치한다. 노르케타민 농도는 양 플롯에서 케타민 농도보다 약 10배 더 높았으며, 이는 경구 투여 후 광범위한 1차 통과 대사를 반영한다. 3개의 모든 코호트에 대해, 케타민 및 노르케타민의 약동학 파라미터는 1차 동역학을 따르는 것으로 나타났고, 특히, 케타민 60 mg, 120 mg 및 240 mg 서방형 정제의 단일 및 다회 투여 후의 AUC 및 Cmax는 투여량 비례적이었다(도 4). 케타민과 노르케타민 둘 모두에 대한 다회 투여 AUC_{0-12} 값은 단일 투여 $AUC0-^{\infty}$보다 낮았고, 이들 비율의 투여량 관련 방식으로 감소하였다는 점에서, 자가유도의 증거가 있는 것으로 나타났다(표 3 참조). 유도 메커니즘은 CYP2B6을 통한 것으로 보인다. 케타민은 CYP2B6의 활성을 유도하고(Chen 2010), 이 효소에 의해 그 자체가 대사된다.

[표 3]

케타민

투여량	AUC			Cmax		
	SD[1] (0-∞)	MD[2] (0-12)	비율[3]	SD[1]	MD[2] (0-12)	비율[3]
60 mg	79.24	74.18	**0.94**	9.71	11.91	1.23
120 mg	196.92	133.11	**0.68**	16.40	20.66	1.26
240 mg	384.58	217.41	**0.57**	37.98	41.57	1.09

[표 4]

노르케타민

투여량	AUC			Cmax		
	SD[1] (0-∞)	MD[2] (0-12)	비율[3]	SD[1]	MD[2] (0-12)	비율[3]
60 mg	872.21	980.54	1.12	73.74	124.65	1.69
120 mg	2133.09	1697.06	**0.80**	161.24	229.91	1.43
240 mg	4087.01	3019.81	**0.74**	314.67	421.11	1.34

[0285]

[0286] 표 3 및 4: 케타민(상단 패널) 및 노르케타민(하단 패널)에 대한 단일 및 다회 투여량 AUC 및 Cmax, 및 비율. 1 미만의 MD/SD AUC 비율은 자가유도(굵은 글씨)를 암시한다. [1]단일 투여량 [2]다회 투여량 [3]비율 = MD/SD.

[표 5]

즉시 방출형 케타민 정제에 대한 공개된 데이터와 비교한, R-107 정제의 약동학적 특성 요약

		R-107 정제/경구 투여				즉시 방출형 케타민 정제/경구 투여*	케타민 용액/피하 투여
		60 mg	120 mg	240 mg	모든 투여량		
노르케타민: 케타민 비율	평균 Cmax	8.7	11.4	8.7	9.6	4.3	0.5
	평균 AUCinf	11.8	12.3	11.1	11.8	7.5	1.4
평균 Tmax - 케타민		2.62시간				0.52시간	0.64시간
평균 Tmax - 노르케타민		2.19시간				0.39시간	1.35시간

[0287]

[0288] 표 5는 즉시 방출형 케타민 정제에 대해 공개된 데이터와 비교하여 R-107 정제를 사용하여 케타민을 단일 경구 투여한 후의 약동학적 특성(*Yanagihara, Y. 등, Plasma Concentration Profiles of Ketamine and Norketamine after Administration of Various Ketamine Preparations to Healthy Japanese Volunteers. Biopharm. Drug Dispos. 24: 37-43 (2003)), 및 케타민 용약의 피하 투여(Glue 및 Medlicott, 미공개 데이터)에 대한 요약을 제공한다. R-107 Cmax 및 AUC에 대한 노르케타민 대 케타민의 비율은 주입된 케타민 용액 및 경구용 즉시 방출형 정제와 비교하여 실질적으로 더 높았다. 주입된 케타민 용액 및 경구용 즉시 방출형 정제와 비교했을 때, R-107 경구 투여 후 케타민 및 노르케타민 둘 모두에 대한 Tmax가 지연되었다. 시험관 내 용해 데이터에 기초하여, 인간에서 서방형 정제의 약동학적 거동을 예측하는 것이 불가능하다는 점에서, R-107에 대한 결과는 예상하지 못한 것이다. 경구 투여 경로에서 노르케타민 대 케타민의 비율이 더 높을 것으로 예상되었지만, 첫 번째 통과 대사로 인해, 이러한 변화의 크기 또는 효과가 인간을 대상으로 시험하기 전에 얼마가 될지 예측될 수 없었다. 표 5에 나타낸 바와 같이, AUC 및 Cmax에 대한 노르케타민:케타민 비율은 예상보다 더 높았다. 또한, 시험관 내 용해 데이터에 기초하여, R-107 정제의 경구 투여 후 Tmax가 언제 발생할 수 있는지를 예측하는 것은 불가능하였다. 이러한 결과는 또한, 노르케타민에 비해 낮은 케타민 노출이 Cmax 및 AUC 모두에 대해 피하 주사한 케타민에 비해 더 적고 덜 강한 해리 증상을 생성한다는 점에서 예상치 못하게 유익하다(표 5). 또한, R-107 투여 후 Tmax의 지연(표 5)은 피하 주사된 케타민과 비교하여 해리성 증상의 감소에도 기여하였다. 해리의 감소에도 불구하고, 환자들은 R-107 투여 후 여전히 우울증 및 불안 평가의 개선을 보고하였다는 점이 주목할 만하다. 그 전에, 우울증 환자를 치료하는 임상의는 해리 정도를 갖는, 명시적으로 그리고 고유하게 연관된 항우울제 반응을 케타민으로 치료하였다. 최소한의 해리 증상에도 불구하고 R-107 투여 후 임상적 개선이 관찰되는 본 소견은 예상하지 못한 것이다.

[표 6]

3가지 제형에 대한 NK:K 비율

제형 R-107 정제				케타민 IR 정제*			케타민 피하 주사	
투여	단일			단일			단일	
비율	NK:K			NK:K			NK:K	
파라미터	AUC 0-inf	Cmax		AUC 0-8	Cmax		AUC 0-2	Cmax
개별 데이터				평균 데이터			개별 데이터	
	15.2	12.3					1.5	0.5
	11.5	6.0					1.3	0.3
	8.3	7.2					1.5	0.5
	8.1	4.3					1.4	0.1
	16.7	13.9					1.5	0.4
	11.2	8.7					1.5	0.2
	9.4	7.1					1.4	0.4
	14.6	19.9					1.4	0.2
	15.9	11.9					1.7	0.3
	7.1	5.7					1.6	0.3
	12.0	11.6					1.6	0.5
	15.0	12.2					1.5	0.8
	7.6	5.8					1.3	0.3
	11.0	11.8					1.2	0.8
	10.6	6.5					1.3	0.6
	15.7	10.9					1.0	0.1
	10.2	8.2					1.6	2.2
	11.4	9.0					1.5	0.9
							1.3	0.2
							1.4	0.3
							1.4	0.3
							1.2	0.1
							1.4	0.6
							1.3	0.8
							1.7	0.1
							1.2	0.4
							1.5	0.2
							1.6	0.2
							1.5	0.5
							1.7	0.4
							1.6	0.3
평균 비율	11.8	9.6		7.5	4.3		1.4	0.5

[0289]

[0290] 표 6은 즉시 방출형 케타민 정제에 대해 공개된 데이터와 비교하여 R-107 정제를 사용하여 케타민을 단일 경구 투여한 후의 약동학적 특성(*Yanagihara, Y. 등, Plasma Concentration Profiles of Ketamine and Norketamine after Administration of Various Ketamine Preparations to Healthy Japanese Volunteers. Biopharm. Drug Dispos. 24: 37-43 (2003)), 및 케타민 용약의 피하 투여(Glue 및 Medlicott, 미공개 데이터)의 측정에 대한 개별적인 데이터를 제시한다.

[표 7]

단일 투여		케타민			노르케타민		
투여량(mg) 유닛	대상체	AUN inf ng.시간/mL	Cmax ng/mL	Tmax 시간	AUN inf ng.시간/mL	Cmax ng/mL	Tmax 시간
60 단일	d	36	7.4	2.5	549	90.7	2.5
60 단일	e	135	13.6	0.5	1543	82.4	2.5
60 단일	f	73	8.2	2.0	602	58.6	2.5
60 단일	c	93	15.1	7.0	759	64.5	3.0
60 단일	a	41	4.6	1.0	683	63.8	1.0
60 단일	b	98	9.4	1.0	1097	82.4	2.0
평균		**79**	**9.7**	**2.3**	**872**	**73.7**	**2.3**
SD		**37**	**4.0**	**2.4**	**381**	**13.1**	**0.7**
120 단일	j	174	12.6	1.5	1646	89.6	2.0
120 단일	h	93	7.0	1.0	1353	138.6	1.0
120 단일	k	185	20.9	5.0	2946	249.5	5.0
120 단일	i	460	32.4	2.5	3260	184.4	3.5
120 단일	l	148	11.3	1.0	1775	131.2	1.0
120 단일	g	121	14.3	4.5	1818	174.1	2.0
평균		**197**	**16.4**	**2.6**	**2133**	**161.2**	**2.4**
SD		**133**	**9.1**	**1.8**	**775**	**54.9**	**1.6**
240 단일	033-17	521	45.2	2.5	3962	264.0	2.5
240 단일	024-18	292	18.7	5.0	3205	221.8	5.0
240 단일	036-20	492	46.7	1.5	5216	302.7	1.5
240 단일	031-21	231	36.3	2.5	3621	394.2	2.5
240 단일	023-22	464	46.4	4.5	4740	380.3	3.0
240 단일	035-24	332	36.5	4.5	3777	328.3	2.5
평균		**389**	**38.3**	**3.4**	**4087**	**315.2**	**2.8**
SD		**120**	**10.7**	**1.4**	**749**	**66.6**	**1.2**

[0291]

[0292] 표 7은 R-107 정제, 코호트 1 내지 3(건강한 자원자)의 경구 투여 후의 단일 투여량 케타민 및 노르케타민 약동학적 파라미터를 제시한다.

[표 8]

다회 투여 투여량(mg)	대상체	케타민 AUN 0-12 ng.시간/mL	Cmax ng/mL	Tmax 시간	노르케타민 AUN 0-12 ng.시간/mL	Cmax ng/mL	Tmax 시간
60 다회	d	35	9.4	1.0	608	102.4	1.5
60 다회	e	90	11.9	1.0	1280	140.9	1.0
60 다회	f	47	9.2	2.0	687	85.4	2.5
60 다회	c	73	10.0	2.0	760	95.3	2.5
60 다회	a	44	7.7	3.0	965	138.8	3.0
60 다회	b	156	23.2	2.0	1583	185.0	2.0
평균		**74**	**11.9**	**1.8**	**981**	**124.7**	**2.1**
SD		**45**	**5.7**	**0.8**	**381**	**37.4**	**0.7**
120 다회	j	125	16.1	1.5	1485	172.8	1.5
120 다회	h	58	7.5	1.5	1124	168.1	1.5
120 다회	k	115	21.5	1.0	2557	334.6	2.0
120 다회	i	287	44.7	2.5	2153	295.6	1.0
120 다회	l	81	13.6	4.5	1167	178.5	4.5
120 다회	g	*	*	*	*	*	*
평균		**133**	**20.7**	**2.2**	**1697**	**229.9**	**2.1**
SD		**90**	**14.3**	**1.4**	**633**	**79.1**	**1.4**
240 다회	033-17	328	44.5	2.5	2853	369.5	2.5
240 다회	024-18	215	32.6	1.0	3200	420.6	1.0
240 다회	036-20	263	53.0	1.0	3666	474.3	1.0
240 다회	031-21	145	37.0	1.0	2807	451.4	0.5
240 다회	023-22	217	48.1	2.0	3242	449.4	2.5
240 다회	035-24	161	36.8	3.0	2381	362.9	1.5
평균		**221**	**42.0**	**1.8**	**3025**	**421.4**	**1.5**
SD		**67**	**7.8**	**0.9**	**443**	**46.0**	**0.8**

[0293]

[0294] 표 8은 R-107 정제, 코호트 1 내지 3(건강한 자원자)의 경구 투여 후의 다회 투여량 케타민 및 노르케타민 약동학적 파라미터를 제시한다.

[표 9]

약동학적 파라미터	코흐트 1 투여량 = 60 mg n = 6 (평균 ± S.D) (범위)	코흐트 2 투여량 = 120 mg n = 6 (평균 ± S.D) (범위)	코흐트 3 투여량 = 240 mg n = 6 (평균 ± S.D) (범위)
$AUC_{0-\infty}$(ng.시간/ml)	79.24±37.34 (36.01-134.53)	196.92±133.35 (92.75-460.10)	388.64±119.55 (230.65-521.13)
AUC_{0-t}(ng.시간/ml)	75.85±36.63 (34.19-130.78)	190.85±129.40 (87.43-445.64)	377.11±113.30 (228.26-509.86)
Cmax (ng/ml)	9.71±3.96 (4.60-15.08)	16.40±9.06 (6.95-32.40)	38.32±10.72 (18.74-46.75)
Tmax (시간)	2.33±2.40 (0.50-7.00)	(2.58±1.77 (1.00-5.00)	3.42±1.43 (1.50-5.00)
$t_{1/2}$ (시간)	6.92±2.19 (5.17-10.71)	8.42±1.56 (5.96-9.82)	8.69±2.48 (5.71-11.92)

[0295]

[0296] 표 9는 코호트 1 내지 3에서의 케타민에 대한 단일 투여량 약동학을 제시한다.

[표 10]

약동학적 파라미터	코호트 1 투여량 = 60 mg n = 6 (평균 ± S.D) (범위)	코호트 2 투여량 = 120 mg n = 6 (평균 ± S.D) (범위)	코호트 3 투여량 = 240 mg n = 6 (평균 ± S.D) (범위)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.시간/ml)	872.21±381.09 (549.04-1542.74)	2133.09±775.29 (1352.76-3260.42)	4087.01±749.40 (3205.28-5216.42)
AUC_{0-t} (ng.시간/ml)	843.82±365.25 (536.09-1474.63)	2074.07±737.71 (1333.05-3111.79)	4006.45±700.92 (3131.36-5026.70)
Cmax (ng/ml)	73.74±13.05 (58.64-90.74)	161.24±54.85 (89.62-249.53)	315.22±66.56 (221.84-394.20)
Tmax (시간)	2.25±0.69 (1.00-3.00)	2.42±1.56 (1.00-5.00)	2.83±1.17 (1.50-5.00)
$t_{1/2}$ (시간)	7.91±1.60 (5.81-10.18)	8.09±1.79 (5.42-10.42)	7.67±1.60 (5.15-9.37)

[0297]

[0298] 표 10은 코호트 1 내지 3에서의 노르케타민에 대한 단일 투여량 약동학을 제시한다.

[표 11]

약동학적 파라미터	코호트 1 투여량 = 60 mg n = 6 (평균 ± S.D) (범위)	코호트 2 투여량 = 120 mg n = 6 (평균 ± S.D) (범위)	코호트 3 투여량 = 240 mg n = 6 (평균 ± S.D) (범위)
AUC_{0-12} (ng.시간/ml)	74.18±44.84 (35.34-155.59)	133.11±90.17 (57.63-287.15)	221.34±67.33 (145.28-328.13)
AUC_{12-t} (ng.시간/ml)	17.03±9.04 (5.43-28.19)	37.78±17.79 (20.49-65.10)	69.79±36.45 (27.46-123.78)
$Cmax_{0-12}$ (ng/ml)	11.91±5.70 (7.68-23.22)	20.66±14.34 (7.47-44.68)	42.01±7.80 (32.60-53.03)
$Cmin_{0-12}$ (시간)	2.90±1.80 (1.09-5.68)	5.09±2.86 (2.47-9.59)	8.16±4.10 (3.39-14.06)
$Tmax_{0-12}$ (시간)	1.83±0.75 (1.00-3.00)	2.20±1.40 (1.00-4.50)	1.75±0.88 (1.00-3.00)
$DF\%_{0-12}$ (%)	164.91±66.54 (97.65-283.69)	136.65±33.36 (99.20-173.88)	197.20±64.04 (111.32-277.82)

[0299]

[0300] 표 11은 코호트 1 내지 3에서의 케타민에 대한 다회 투여량 약동학을 제시한다.

[표 12]

약동학적 파라미터	코호트 1 투여량 = 60 mg n = 6 (평균 ± S.D) (범위)	코호트 2 투여량 = 120 mg n = 6 (평균 ± S.D) (범위)	코호트 3 투여량 = 240 mg n = 6 (평균 ± S.D) (범위)
AUC_{0-12}(ng.시간/ml)	980.54±381.12 (608.15-1583.14)	1697.06±632.92 (1123.75-2557.24)	3024.76±442.72 (2380.94-3665.85)
AUC_{12-t}(ng.시간/ml)	296.47±173.22 (90.91-554.90)	520.59±150.00 (360.95-702.82)	967.72±341.72 (410.26-1279.57)
$Cmax_{0-12}$ (ng/ml)	124.65±37.42 (85.45-185.03)	229.91±79.06 (168.12-334.63)	421.36±46.02 (362.89-474.25)
$Cmin_{0-12}$ (시간)	47.45±23.67 (20.93-76.26)	73.24±21.72 (48.80-97.71)	135.14±36.74 (77.14-187.16)
$Tmax_{0-12}$ (시간)	2.08±0.74 (1.00-3.00)	2.10±1.39 (1.00-4.50	1.50±0.84 (0.50-2.50)
$DF\%_{0-12}$ (%)	101.85±33.61 (60.63-160.75)	111.97±21.53 (76.55-133.39)	115.51±23.34 (90.88-144.02)

[0301]

[0302] 표 12는 코호트 1 내지 3에서의 노르케타민에 대한 다회 투여량 약동학을 제시한다.

[0303] **코호트 4:**

[0304] **인구통계:** 코호트 4 참가자에 대한 평균(SD) 파라미터는 표 12에 제시되어 있다.

[표 13]

[표 13] 인구통계 파라미터	코호트 1
드롭아웃	0
연령(세)	27 ± 4
남성/여성 수	4/3
체중(kg)	82.1 ± 22.3
키(cm)	1.75 ± 0.07
BMI(kg/m^2)	26.5 ± 5.6

[0305]

[0306] **진단:** 7명의 환자 모두 현재 사회 불안 장애 진단을 받았으며 케타민에 대한 이전 반응자였다. 또한 5명은 주요 우울 장애(MDD)로 진단받았고, 1명은 이와 동반된 범불안 장애로 진단받았다. 스크리닝 시, 평균 HAMA 점수는 22.9(중간 중증도와 일치함)였고, 평균 FQ 점수는 48.4(비임상 모집단 평균보다 약 2배 높음)였다. 2명의 환자는 투여 전 방문 시 MADRS 점수가 20 미만이었다. 5명의 MDD 환자에서의 평균 MADRS 점수는 21이었다(중등도 우울증과 일치함).

[0307] **투여:** 1일차에, 7명의 환자 모두에게 1 x 60 mg 정제를 아침에 투여하였다. 7명의 환자 모두 12시간 시점에 60 mg 2정을 투여받았고, 7명의 환자 모두 24시간 시점에 60 mg 3정을 투여받았다. 36시간 시점에 2명의 환자가 3 x 60 mg 정제를 투여받았고, 5명의 환자가 4 x 60 mg 정제를 투여받았다. 48시간 시점에, 1명의 환자가 3 x 60 mg 정제를 투여받았고, 6명의 환자가 4 x 60 mg 정제를 투여받았다. 56시간 및 72시간 시점에 7명의 환자 모두 4 x 60 mg 정제를 투여받았다(표 14 참조).

[표 14]

[표 14] - 환자 ID	1 일차 (mg)		2 일차 (mg)		3 일차 (mg)		4 일차 (mg)
	오전	오후	오전	오후	오전	오후	오전
039-25	60	120	180	180	180	240	240
042-26	60	120	180	240	240	240	240
040-27	60	120	180	240	240	240	240
043-28	60	120	180	240	240	240	240
041-29	60	120	180	180	240	240	240
038-30	60	120	180	240	240	240	240
044-32	60	120	180	240	240	240	240

[0308]

[0309] **안전성:** 코호트 4의 어떤 시험대상자에서도 임상시험 완료 도중 또는 이후에 활력 징후, ECG, 안전성 실험실 검사 또는 요분석에서 임상적 유의성의 변화가 없었다.

[0310] **내약성:** 코호트 4에서 보고된 이상반응은 표 15에 제시되어 있다. 전반적으로, 서방형 케타민 정제의 단일 및 다회 투여는 내약성이 양호했다.

[표 15]

[표 15] 이상반응(총 보고된 AE 수/시험대상자(n)	코호트 4
붕 떠있는 느낌	1/1
두통	3/3
어찔어찔함	1/1

[0311]

[0312] **약력학:**

[0313] **CADSS:** 시간 경과에 따른 평균 CADSS 점수는 도 5a에 도시되어 있다. 평균 CADSS 점수는 시간이 지남에 따라 감소하는 경향이 있었다. 이는 피하(SC) 케타민 투여 후의 CADSS 점수 변화와 현저하게 대조된다. 도 5는 두 데이터 세트를 갖는 7명의 코호트 4 참가자 중 6명에서, 경구 및 SC 투여 후 최대 3시간까지의 평균 CADSS 점수를 보여준다. 전반적으로, CADSS 척도에 의해 평가된 바와 같이, 다회 투여 경구 케타민은 해리 증상과 관련이 없었다.

[0314] **불안 평가 척도: HAMA 및 FQ:** 시점별 개별 및 군 평균 HAMA 및 FQ 점수는 도 6(6a: HAMA; 6b: FQ)에 도시되어 있다. 두 점수 모두 시간이 지남에 따라 감소하는 일관된 추세가 있었으며, 베이스라인 점수가 더 높은 환자에서 가장 두드러졌다. 불안의 점진적인 개선 추세는 피하(SC) 케타민 투여 후 불안 점수의 급격한 감소와 현저하게 대조된다. 도 7은 두 데이터 세트를 갖는 7명의 코호트 4 참가자 중 6명에서, 경구 및 SC 투여 후의 평균 HAMA 점수를 보여준다. HAMA 점수의 변화에 기초하여, 7명의 참가자 모두 치료 반응자(> 50% 감소)로 평가되었으며, 7명의 참가자 중 6명은 FQ 점수의 변화에 기초하여, 반응자였다.

[0315] **MADRS:** 시점별 개별 및 군 평균 MADRS 점수는 도 8에 도시되어 있다. 시간이 지남에 따라 점수가 지속적으로 감소하는 경향이 있었으며, 이는 베이스라인 점수가 더 높은 환자에서 가장 두드러지게 나타났다. MADRS 점수의 변화에 기초하여, 7명의 참가자 모두 치료 반응자(> 50% 감소)인 것으로 평가되었다. 042-026 대상체는 불안 평가의 변화 없이 48시간 및 72시간에 우울증의 악화 증상을 보고하였다. 병원 직원과 논의한 후, 이들은 주요 우울증의 재발을 시사하는 실질적이고 지속적인 기분 변화보다는, 그룹 활동에서 배제된 경험에서 슬픈 느낌과 관련이 있다고 보고하였다. 이 논의 후, 그의 MADRS 점수는 다시 하락하였다.

[0316] 도 9는 후속 3개월 공개 연장(OLE) 단계에 들어간 코호트 4의 3명의 환자에서의 평활화된 평균 우울증(MADRS; 9a) 및 불안(FQ, HAMA; 9b 및 c) 점수를 보여준다. 이 기간 동안 3명의 환자 모두 기분 평가의 개선을 보고하였다. 평균 우울증 평가는 최대 개선을 위해 6주가 걸리는 것으로 나타난 반면(도 9a), 평균 최대 불안 척도 개선

은 2주차에 발생하는 것으로 나타났다(도 9b, 9c).

[0317] **약동학:** 도 10은 코호트 4에서의 96시간에 걸친 케타민 및 노르케타민의 평균 농도-시간 프로파일을 보여준다. 환자가 더 높은 투여량을 계속 취함에 따라, 케타민 및 노르케타민 혈장 농도 모두에서의 투여량 관련 증가가 48시간 동안 관찰되었다. 노르케타민 농도는 모든 시점에서 케타민 농도보다 일관되게 높았으며, 이는 광범위한 1차 통과 대사를 반영한다. 데이터는 PK 프로파일에서 높은 대상체 간 및 대상체 내 변이를 나타낸다.

[0318] 효소 유도에 대한 반복 투여의 영향을 평가하기 위해, 개별 노르케타민:케타민(NK:K) 비율을 각 시점에 대해 계산하였다. 이들은 도 11에 도시되어 있다. NK:K의 평균 비율은 0시간차에 약 11이었고, 96시간차에 약 20까지 점진적으로 증가하였다. 시간에 대한 NK:K 비율의 상관관계는 0.18의 측정 계수(r2)를 제공하였다. 데이터 변동성(변동 계수 %로 표현됨)은 다회 투여 동안 0시간차 51%에서 96시간차 25%로 감소하였다. 이들 데이터는 72시간차까지 점근적으로 나타나는 반복 12시간 투여와 관련된 1차 통과 대사의 증가를 시사한다.

[0319]

[0320] **실시예 3 - 치료 저항성 우울증(TRD) 환자의 치료에 대해 R-107을 평가하는 2a상 연구**

[0321] BEDROC 연구

[0322] R107-C205(BEDROC) 연구는 매일 R-107 120 mg을 사용한 1주의 치료에 반응한 TRD 대상체에서의 베이스라인(1일차)에서 92일차까지 몽고메리-아에스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 점수의 변화에 의해 측정된 (실시예 1에 따라 제조된) 서방형 R-107 정제의 효능을 평가하였다.

[0323] 실시예 2에 기술된, 연구의 코호트 4를 위해 선택된 환자와는 달리, 긍정적 기분 반응 측면에서의 활성제에 대한 반응성을 평가하기 위해, BEDROC 연구의 환자들은 케타민으로 이전에 치료받지 않았다.

[0324] BEDROC 연구에 사용된 투여 요법은 또한 실시예 2에 기술된 연구의 코호트 4에 사용된 것과 상이하였다.

[0325] 연구 설계

[0326] **1상**: 4주 스크리닝 단계(-28일차로부터 -1일차);

[0327] **2상**: 1주 신속 작용/농축 단계(제1 치료 단계)(1 내지 5일차):

[0328] · 1 내지 5일 동안 1일 1회 경구로 2 x 60 mg의 R-107 정제로 투여되는, 120 mg의 케타민을 220명의 환자에게 투여한 개방 표지 치료.

[0329] · 8일차에, 강화 단계 치료에 대한 반응을 평가함. 환자가 MADRS 점수에서 ≥ 50% 감소를 나타냈고 MADRS 점수가 ≤ 12인 경우, 이중 맹검 치료 단계에 무작위 배정됨;

[0330] **3상**: 12주 유지 단계(제2 치료 단계) 이중 맹검(8 내지 92일차):

[0331] · 각각 주 2회 위약 또는 R-107을 경구 투여하기 위해, 30명의 환자로 이루어진 5개의 아암에 150명의 환자를 무작위 배정하고, 여기에서 4개의 R-107 아암은 투여량 당 각각 30 mg, 60 mg, 120 mg, 또는 180 mg의 약물을 투여받았음;

[0332] **4상**: 치료 후 4주 추적관찰 단계.

[0333] 선정 기준

[0334] · 18 내지 80세

[0335] · DSM-5 및 MINI 7.0.2에 따라 주요 우울 장애(MDD)로 진단받고, 스크리닝 전 최소 3개월 동안 정신병적 증상이 없음

[0336] · 스크리닝 시 MADRS 총 점수 ≥ 20 및 베이스라인(중등도 내지 중증 우울증)

[0337] · 통상적으로 사용되는 1차 치료의 군(들)에서 유래된 적어도 2가지 항우울제의 적절한 투여량의 사용에도 불구하고 임상적으로 의미 있는 개선의 결여로 정의되는 치료 저항성 우울증

[0338] · 몬트리올 인지 평가(Montreal Cognitive Assessment) 점수 ≥ 26

[0339] · 향정신성 약물 및/또는 심리치료가 안정적임(즉, 1일차 이전 28일 이내에 약물이나 약물 투여량 또는 방문 일정의 변경이 없음)

[0340] 평가변수 척도

[0341] · MADRS 점수 - 초기 점수의 > 50% 감소로 정의되는 '반응' 및 총 점수 ≤ 10으로 정의되는 '관해'.

[0342] · 환자의 전반적 인상 개선 점수(PGI-I)

[0343] · 전반적 임상 인상 중증도 점수(CGI-S)

[0344] · EQ-5D-5L

[0345] · 일 및 사회 조정 척도(WSAS)

[0346] · 임상의가 관리하는 해리 상태 척도(CADSS)

[0347] · 전자식 콜롬비아 자살 심각성 평가 척도(Electronic Colombia-Suicide Severity Rating Scale, eC-SSRS)

[0348] · 안전성 모니터링

[0349] · 약식 정신과 평가 척도(BPRS)

[0350] · 방광 통증/간질 방광염 증상 점수(BPIC-SS)

[0351] · 언어 유창성

[0352] · SDMT

[0353] · 몬트리올 인지 평가(MoCA)

[0354] 추가 연장 - BEDROC-1 연구

[0355] R107-C206(BEDROC-1) 연구는 BEDROC 연구에서 재발했거나 치료에 반응한 TRD 대상체를 대상으로 169일(6개월) 동안 지속되는 BEDROC 연구의 공개 연장 연구이다. 초기에 R-107 120 mg을 매주 2회 투여하였다. 15, 29, 57, 85, 113 및 141일차에 수행된 시험기관 방문은 투여량을 평가하였고, 투여량은 치료 정신과 의사가 1 강도만큼(예를 들어, 60 mg 내지 120 mg 또는 120 mg 내지 180 mg, 또는 그 반대) 상향 또는 하향 조정할 수 있었다. 이 투여량을 후속 방문 또는 후속 치료까지 매주 2회 복용하였다. BEDROC-1에 대한 예비 결과는 아래에 기술되어 있다.

[0356] **결과 - MADRS 감소 - 제1 치료 단계**

[0357] BEDROC 연구의 제1 치료 단계에서, 대부분의 치료 저항성 우울증 환자들은 R-107(케타민의 연장 방출형 경구 투여량)로 치료했을 때 증상이 신속하게 완화되었다.

[0358] 도 13에 도시된 바와 같이, 베이스라인(1일차)에서, 220명의 환자의 평균 우울증 점수는 31이었다. 이는 매우 높은 우울증 점수이며, 주요 우울증으로 간주될 것이다. 이들 220명의 환자에게 5일 동안 매일 120 mg을 투여하였다. 6 내지 8일차에는 R107 치료가 없었다.

[0359] 5일 치료 동안 매일 R-107 120 mg을 투여한 후, 8일차에 평균 우울증 점수는 12로 감소하였으며, 이는 눈에 띄고 유의한 감소이다. 이 점수 수준에서, 우울증은 없는 것으로 여겨진다("정상").

[0360] 8일차 재평가는 또한 165명(75%)의 대상체가 치료 반응자(MADRS 점수가 ≤ 12이고 감소가 ≥ 50%임)로서 분류되었음을 보여주었다.

[0361] "관해/반응"(MADRS가 50% 이상 감소하고 총 점수가 ≤ 10임)을 보인 150명의 환자는 3상(제2 치료 단계)에 진입하여, 전술한 바와 같이 5개의 군으로 무작위 배정된 맹검 "유지" 단계에 참여하였다.

[0362]

[0363] **결과 - MADRS 감소 - BEDROC-1**

[0364] 표 16은 BEDROC-1(공개 연장 연구)의 일부 예비 결과를 제시한다.

[표 16]

	BEDROC-1 연구							
	1일차 - C206	15일차 - C206	29일차 - C206	57일차 - C206	85일차 - C206	113일차 - C206	141일차 - C206	169일차 - C206
환자 수	123	142	133	111	92	85	74	65
관해 수 (MADRS ≤ 12)	42	53	73	72	63	62	52	44
관해율 (≤ 12)	34%	37%	55%	65%	68%	73%	70%	68%
평균 MADRS	20	16	12	11	9	9	10	10

[0365]

[0366] **추가 결과 - 해리**

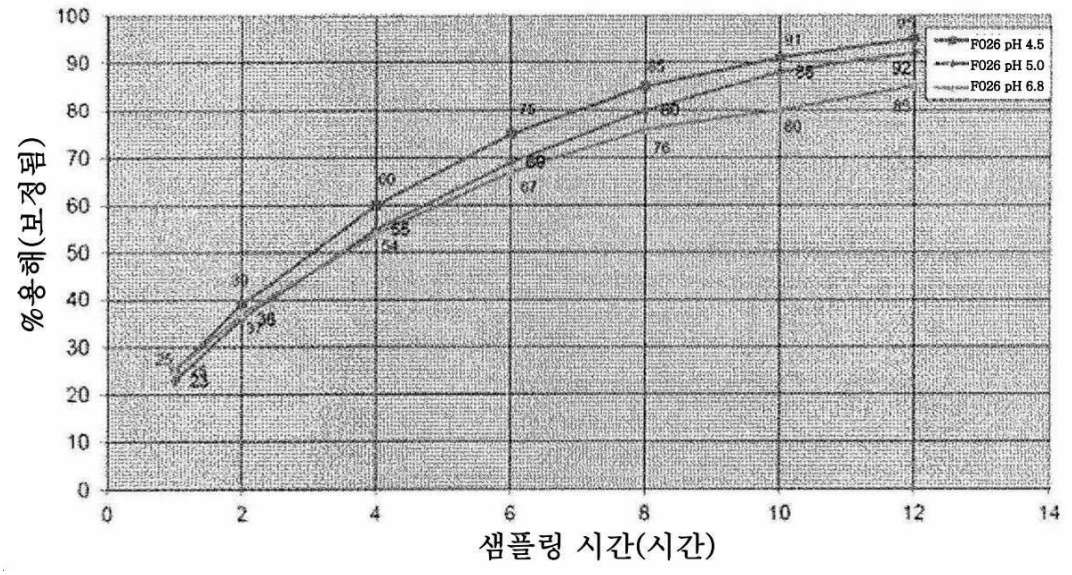
[0367] 8일차 해리율과 관련하여, 대상체의 36%가 해리성 부작용을 보고하였다. 이는 < 65세 대상체에서 46 내지 52%의 해리율이 보고된 비강 에스케타민 분무(SPRAVATO®)와 비교하여 유리하다 www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211243Orig1s000MedR.pdf p210.

[0368] 6개월의 BEDROC-1 공개 연장 연구에 걸쳐, 예비 보고서는 해리 효과의 속도가 훨씬 더 낮음을 나타내며, 이는 약 12 내지 19%인 것으로 시사된다.

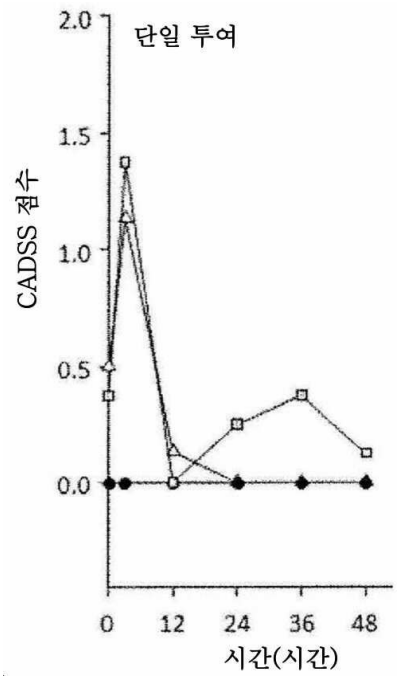
[0369] 본 발명을 상세히 설명하였고 본 발명의 특정 실시예를 참조하여, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고서 다양한 변경 및 변형이 이루어질 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.

도면

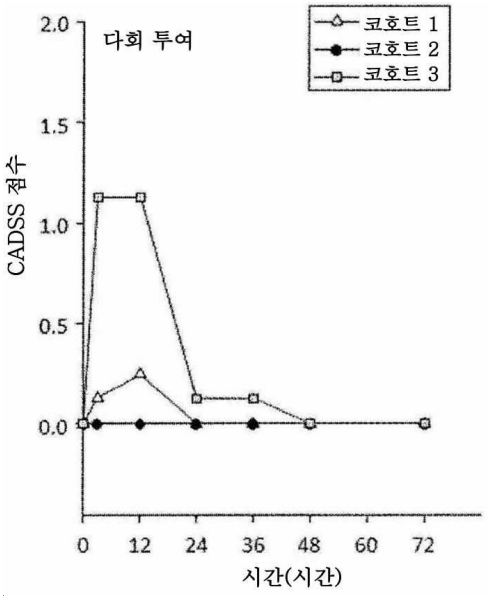
도면1



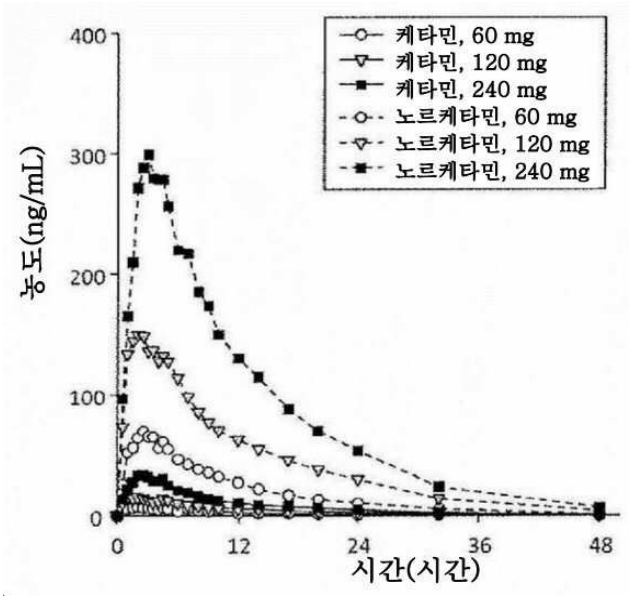
도면2a


단일 투여
CADSS 점수
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
12
24
36
48
시간(시간)

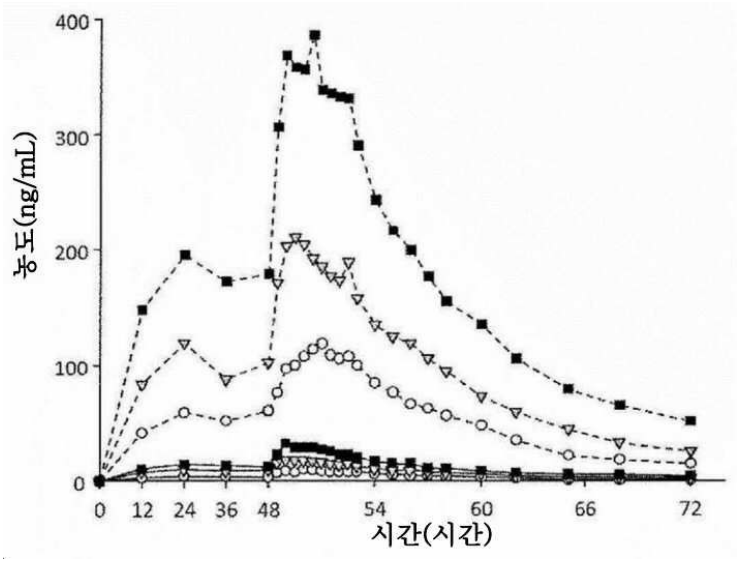
도면2b


다회 투여
코호트 1
코호트 2
코호트 3
CADSS 점수
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
12
24
36
48
60
72
시간(시간)

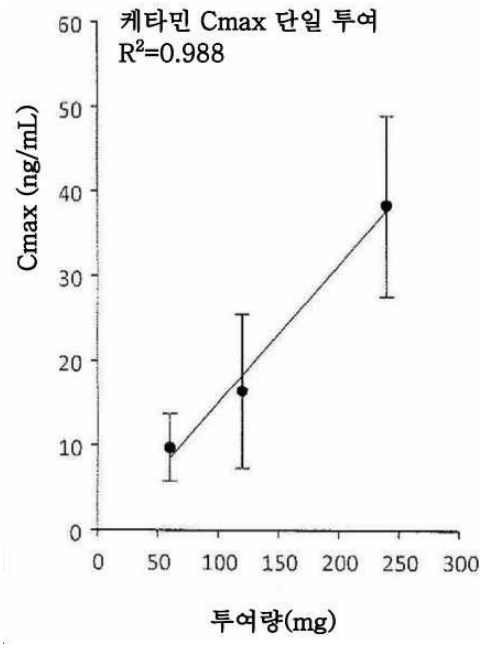
도면3a


케타민, 60 mg
케타민, 120 mg
케타민, 240 mg
노르케타민, 60 mg
노르케타민, 120 mg
노르케타민, 240 mg
농도(ng/mL)
400
300
200
100
0
0
12
24
36
48
시간(시간)

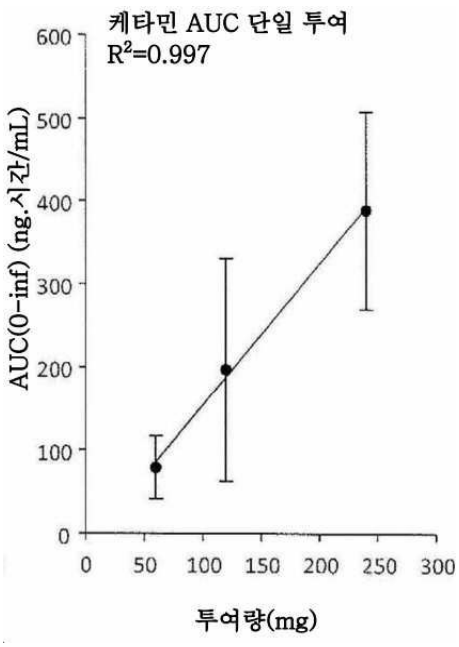
도면3b


농도(ng/mL)
400
300
200
100
0
0
12
24
36
48
54
60
66
72
시간(시간)

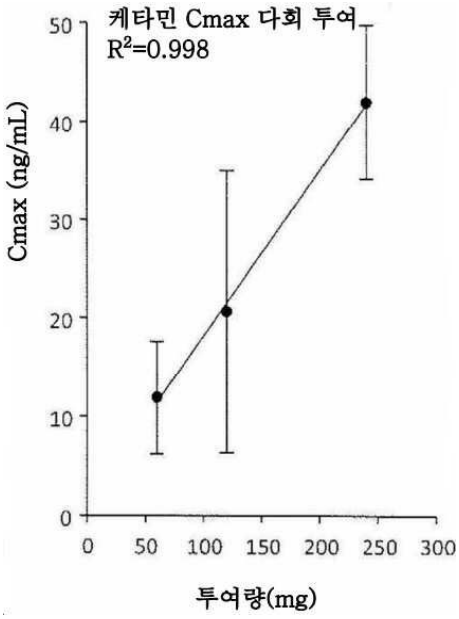
도면4a


케타민 Cmax 단일 투여
R^2=0.988
Cmax (ng/mL)
60
50
40
30
20
10
0
0
50
100
150
200
250
300
투여량(mg)

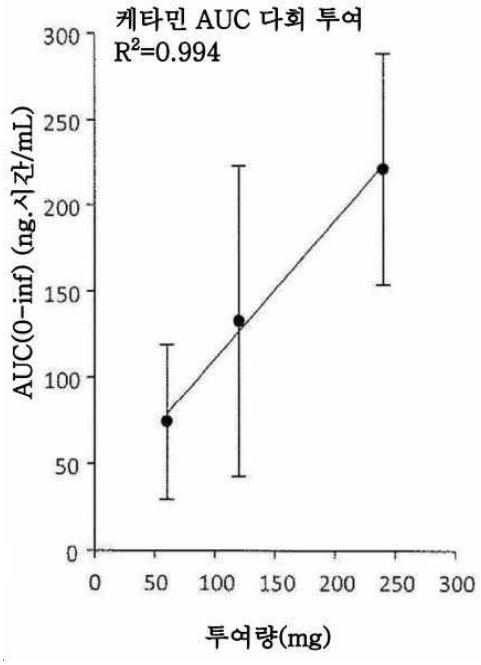
도면4b


케타민 AUC 단일 투여
R^2=0.997
AUC(0-inf) (ng.시간/mL)
600
500
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
300
투여량(mg)

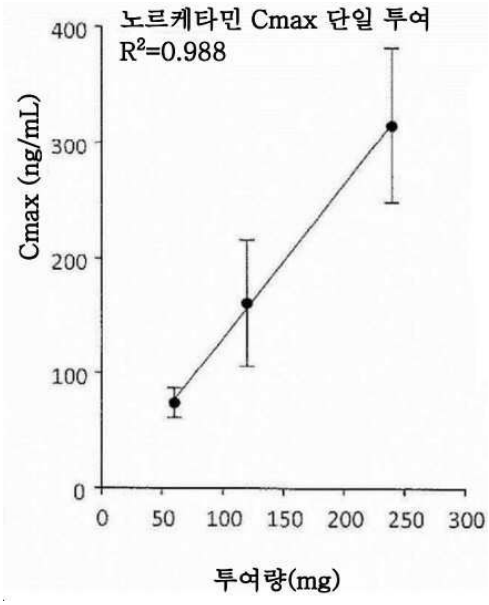
도면4c


케타민 Cmax 다회 투여
R^2=0.998
Cmax (ng/mL)
0
10
20
30
40
50
0
50
100
150
200
250
300
투여량(mg)

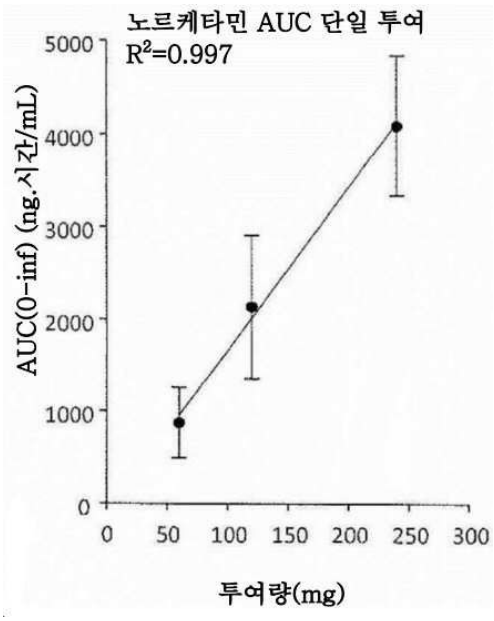
도면4d


케타민 AUC 다회 투여
R^2=0.994
AUC(0-inf) (ng.시간/mL)
0
50
100
150
200
250
300
0
50
100
150
200
250
300
투여량(mg)

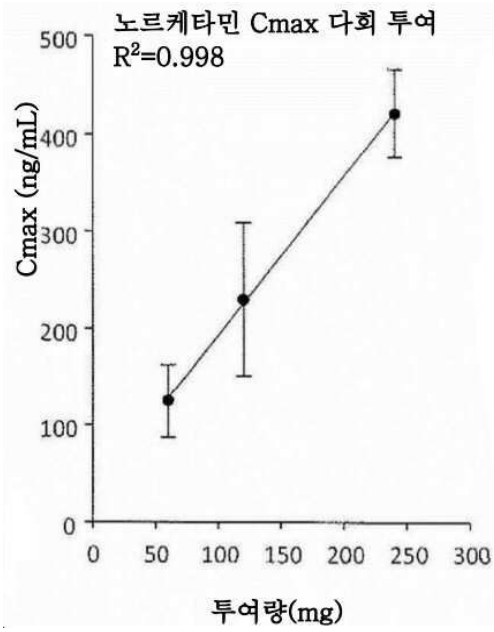
도면4e


노르케타민 Cmax 단일 투여
R^2=0.988
Cmax (ng/mL)
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
300
투여량(mg)

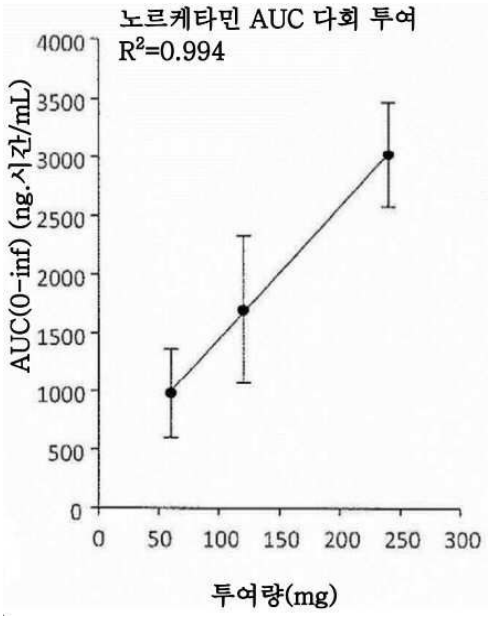
도면4f


노르케타민 AUC 단일 투여
R^2=0.997
AUC(0-inf) (ng.시간/mL)
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
50
100
150
200
250
300
투여량(mg)

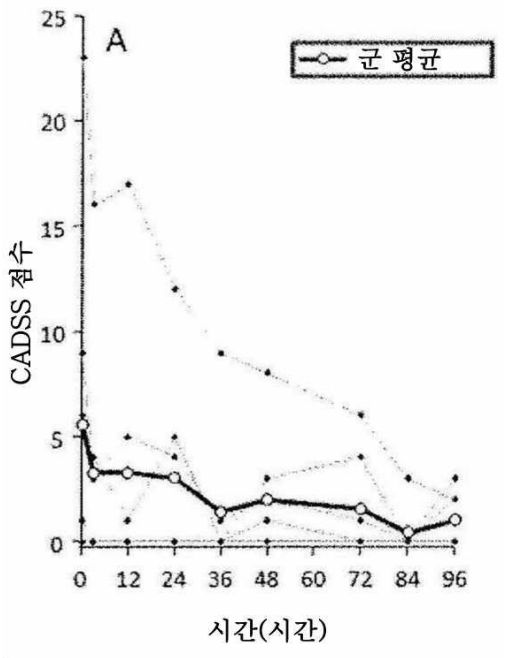
도면4g


노르케타민 Cmax 다회 투여
R^2=0.998
Cmax (ng/mL)
500
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
300
투여량(mg)

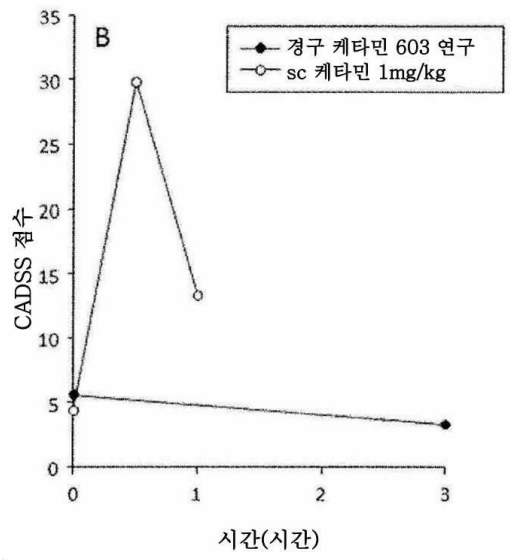
도면4h


노르케타민 AUC 다회 투여
R^2=0.994
AUC(0-inf) (ng.시간/mL)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
50
100
150
200
250
300
투여량(mg)

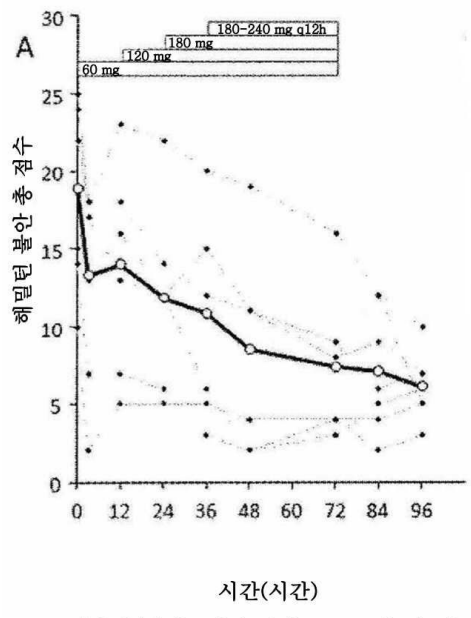
도면5a


A
군 평균
CADSS 점수
25
20
15
10
5
0
0 12 24 36 48 60 72 84 96
시간(시간)

도면5b

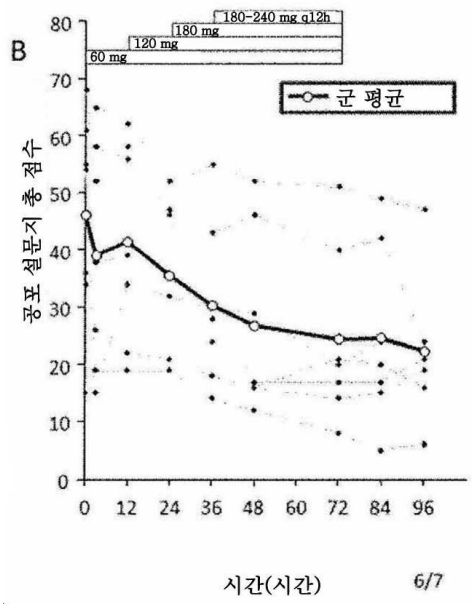

B
경구 케타민 603 연구
sc 케타민 1mg/kg
CADSS 점수
35
30
25
20
15
10
5
0
0 1 2 3
시간(시간)

도면6a



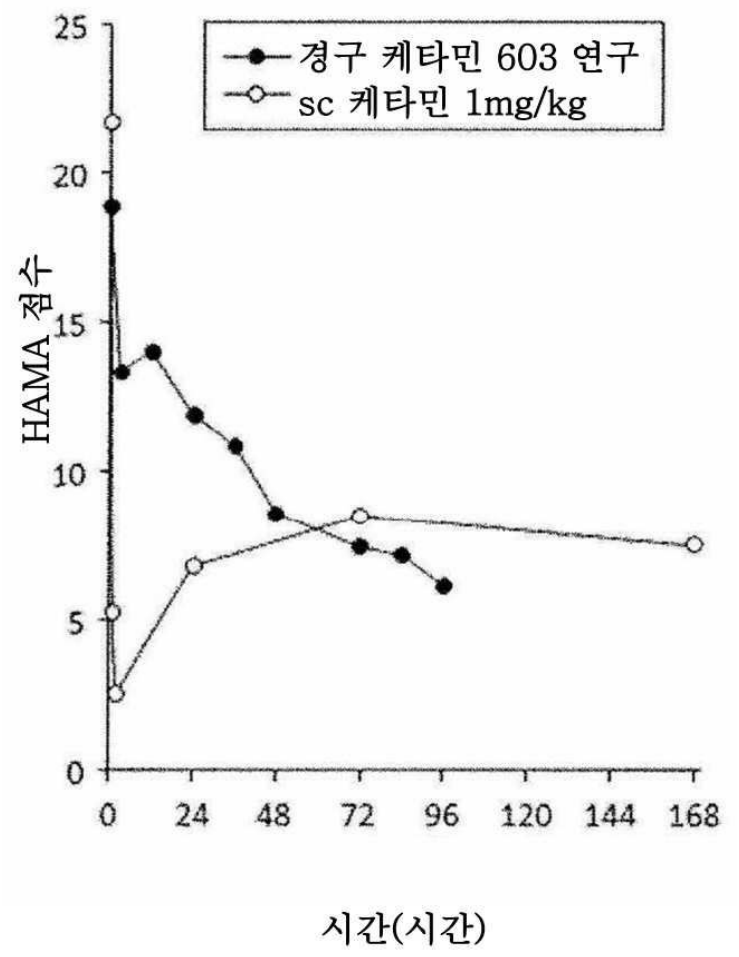
반응자(베이스라인 대비 > 50% 감소) 7/7

도면6b

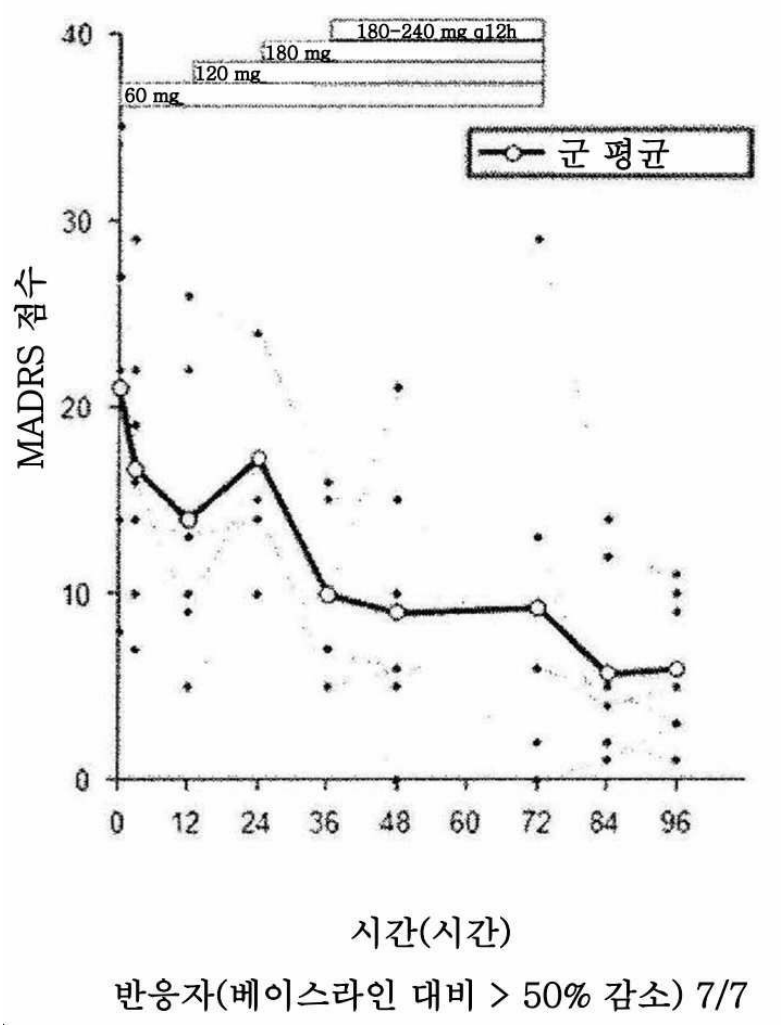


6/7

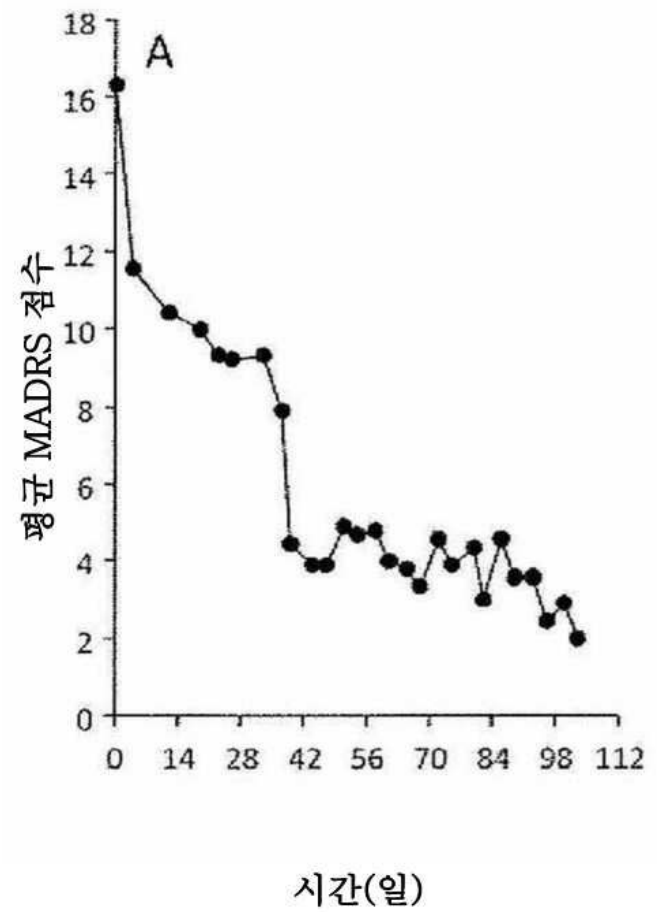
도면7


경구 케타민 603 연구
sc 케타민 1mg/kg
HAMA 점수
25
20
15
10
5
0
0
24
48
72
96
120
144
168
시간(시간)

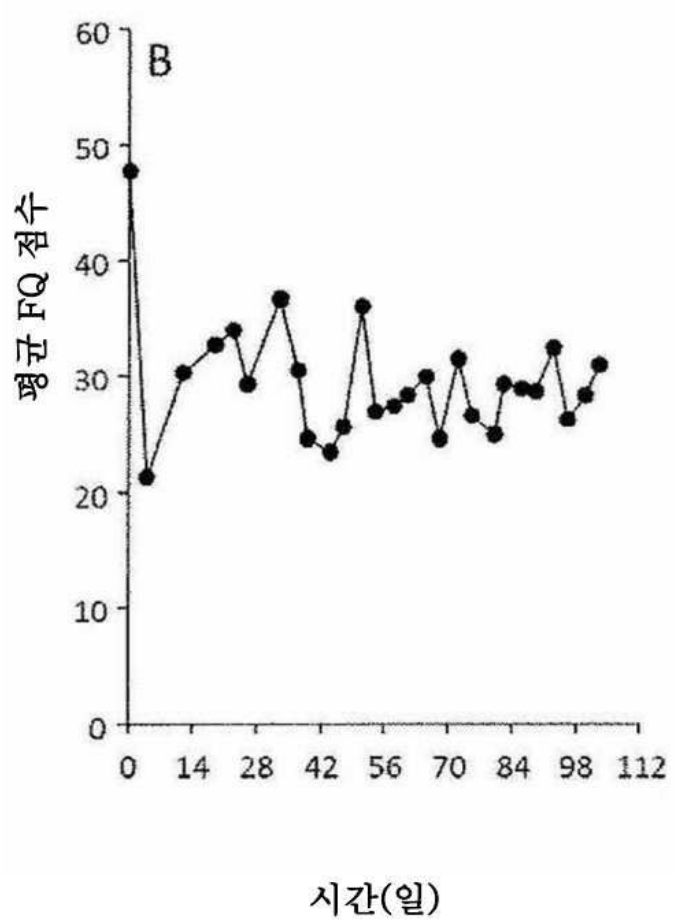
도면8


180-240 mg q12h
180 mg
120 mg
60 mg
군 평균
MADRS 점수
40
30
20
10
0
0
12
24
36
48
60
72
84
96
시간(시간)
반응자(베이스라인 대비 > 50% 감소) 7/7

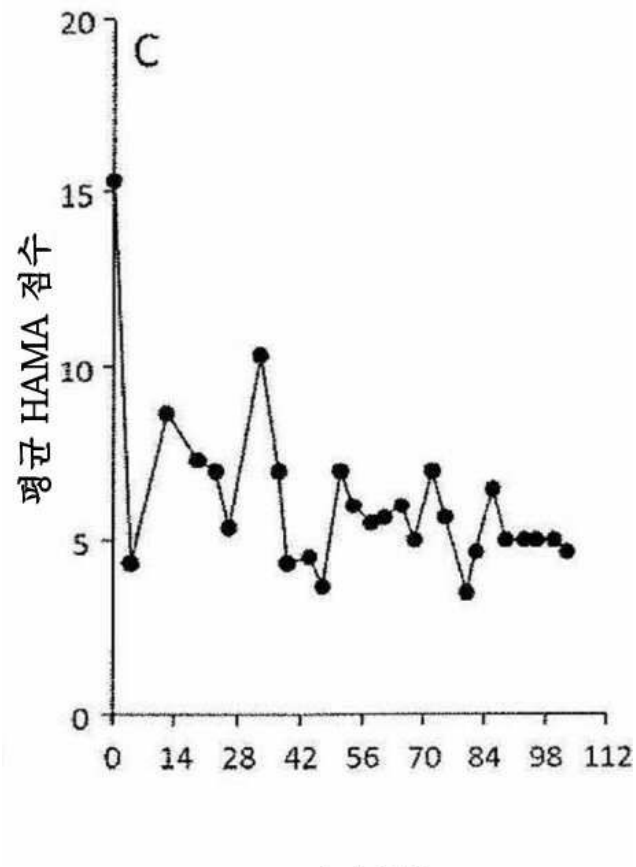
도면9a



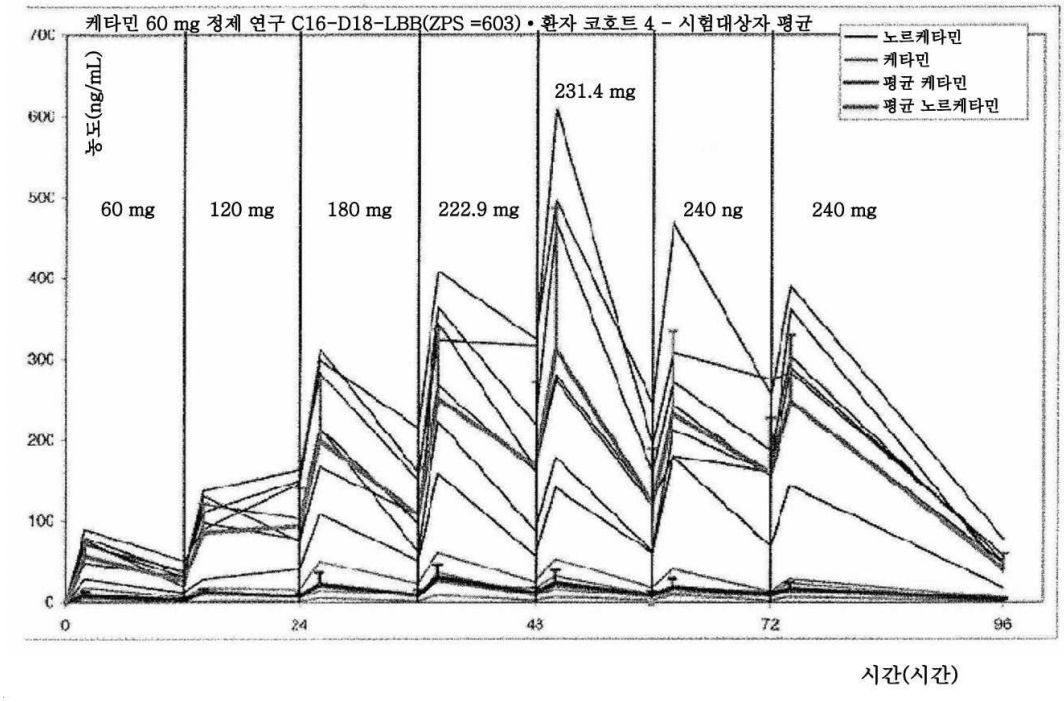
도면9b



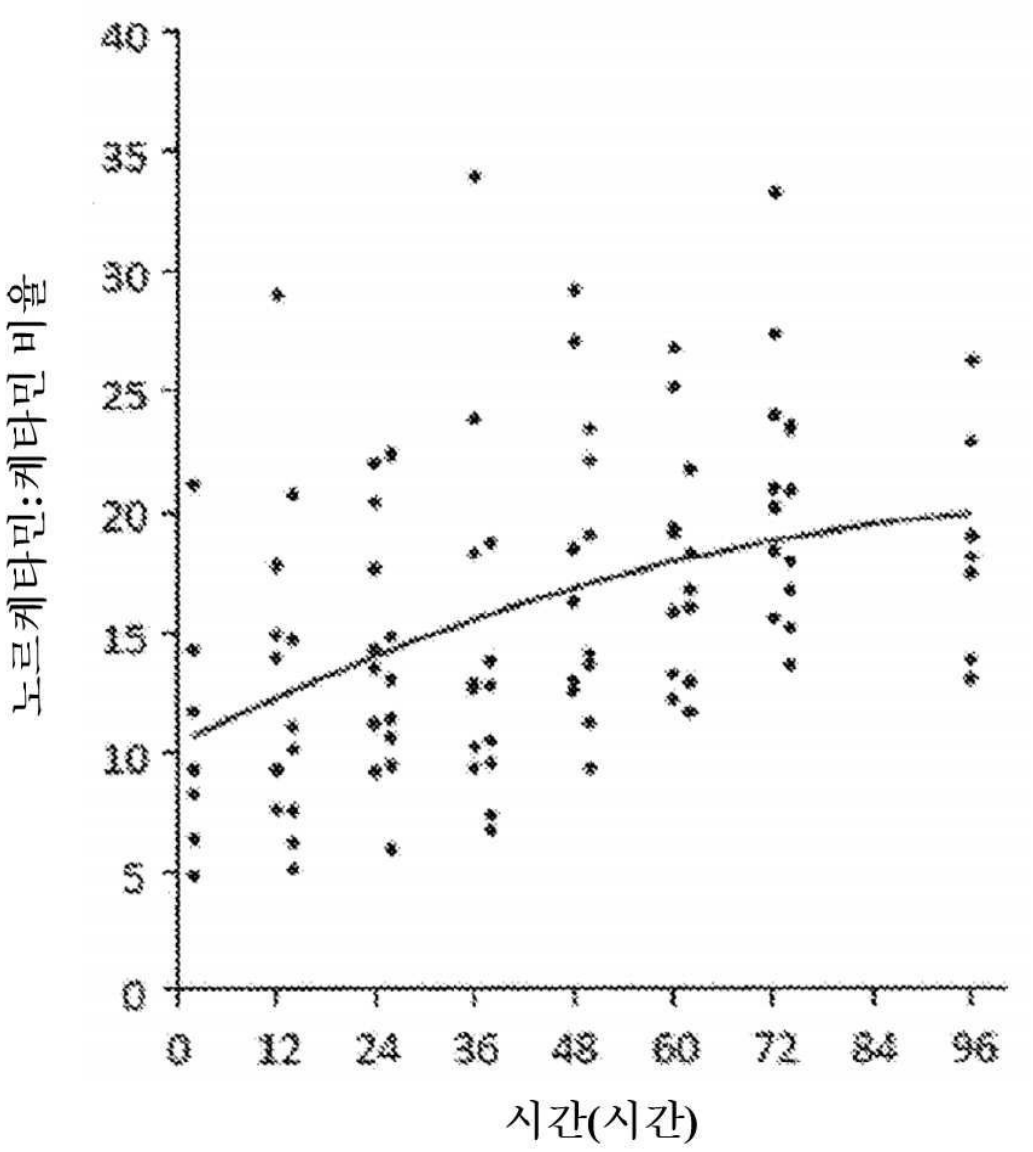
도면9c


C
20
15
10
5
0
평균 HAMA 점수
0
14
28
42
56
70
84
98
112
시간(일)

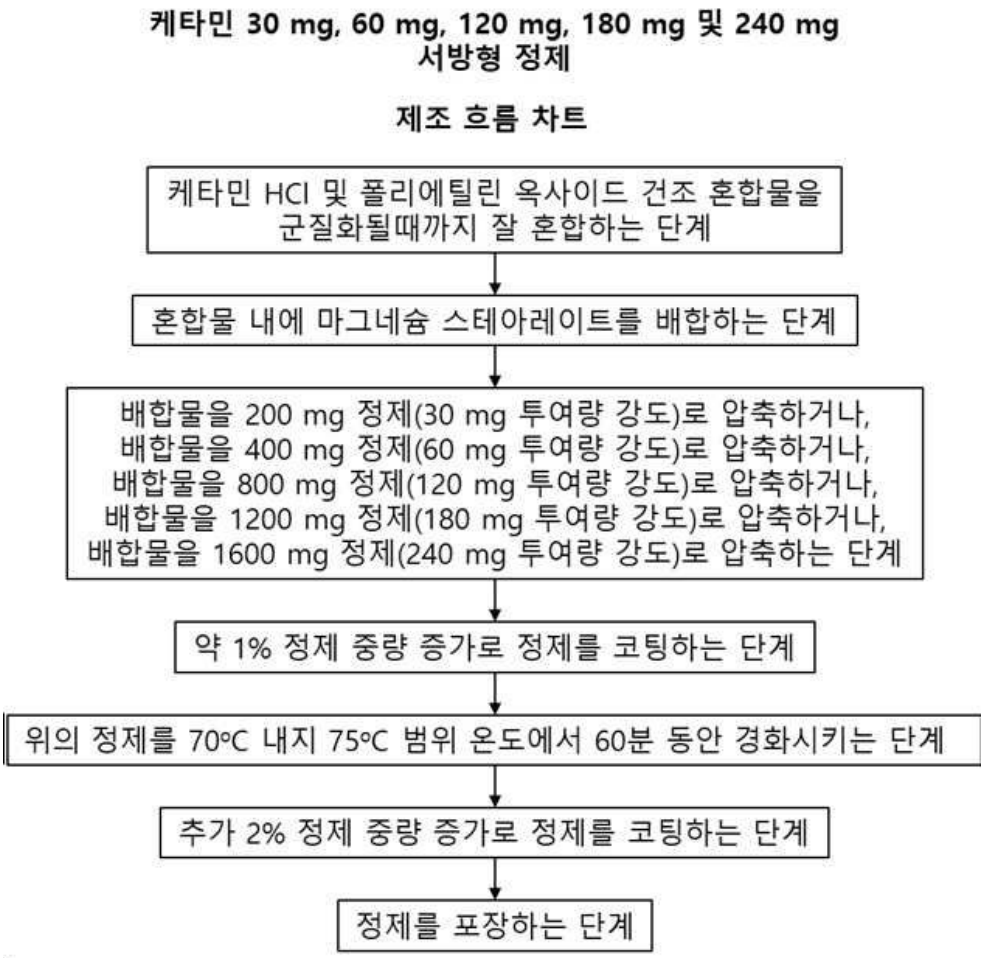
도면10


케타민 60 mg 정제 연구 C16-D18-LBB(ZPS =603) • 환자 코호트 4 - 시험대상자 평균
노르케타민
케타민
평균 케타민
평균 노르케타민
농도(ng/mL)
60 mg
120 mg
180 mg
222.9 mg
231.4 mg
240 ng
240 mg
0
24
48
72
96
시간(시간)

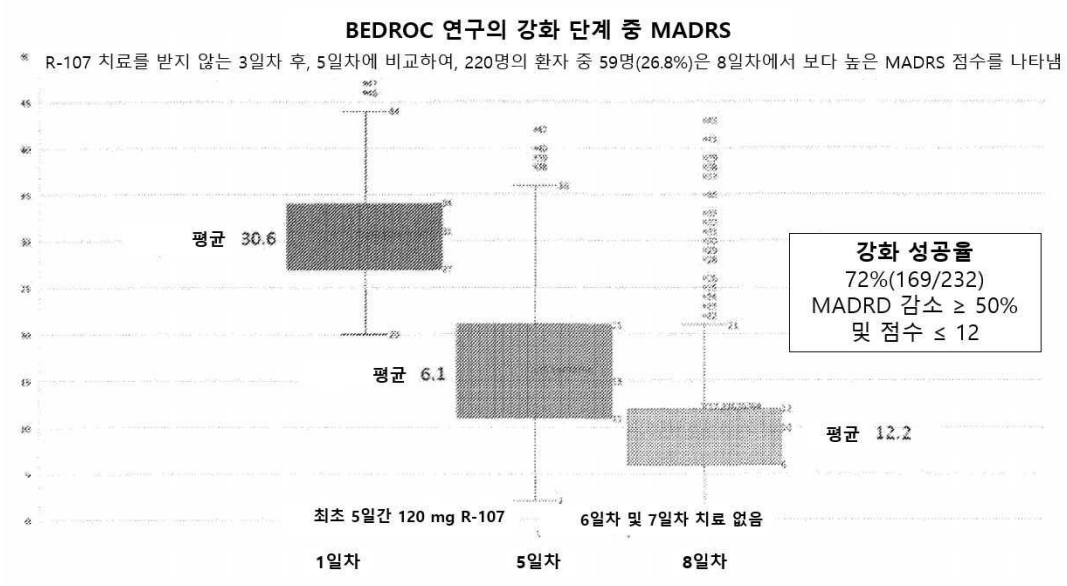
도면11



도면12


케타민 30 mg, 60 mg, 120 mg, 180 mg 및 240 mg
서방형 정제
제조 흐름 차트
케타민 HCl 및 폴리에틸린 옥사이드 건조 혼합물을 균질화될때까지 잘 혼합하는 단계
혼합물 내에 마그네슘 스테아레이트를 배합하는 단계
배합물을 200 mg 정제(30 mg 투여량 강도)로 압축하거나,
배합물을 400 mg 정제(60 mg 투여량 강도)로 압축하거나,
배합물을 800 mg 정제(120 mg 투여량 강도)로 압축하거나,
배합물을 1200 mg 정제(180 mg 투여량 강도)로 압축하거나,
배합물을 1600 mg 정제(240 mg 투여량 강도)로 압축하는 단계
약 1% 정제 중량 증가로 정제를 코팅하는 단계
위의 정제를 70°C 내지 75°C 범위 온도에서 60분 동안 경화시키는 단계
추가 2% 정제 중량 증가로 정제를 코팅하는 단계
정제를 포장하는 단계

도면13


BEDROC 연구의 강화 단계 중 MADRS
R-107 치료를 받지 않는 3일차 후, 5일차에 비교하여, 220명의 환자 중 59명(26.8%)은 8일차에서 보다 높은 MADRS 점수를 나타냄
평균 30.6
평균 6.1
평균 12.2
강화 성공율
72%(169/232)
MADRD 감소 ≥ 50%
및 점수 ≤ 12
최초 5일간 120 mg R-107
6일차 및 7일차 치료 없음
1일차
5일차
8일차