



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0142012
(43) 공개일자 2015년12월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/135 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) A61K 31/4525 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/135 (2013.01)
A61K 31/428 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7032043

(22) 출원일자(국제) 2014년04월14일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년11월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/033997

(87) 국제공개번호 WO 2014/169272

국제공개일자 2014년10월16일

(30) 우선권주장

61/811,681 2013년04월12일 미국(US)

61/915,947 2013년12월13일 미국(US)

(71) 출원인

이칸 스쿨 오브 메디슨 옛 마운트 시나이

미국, 뉴욕 10029, 뉴욕, 원 구스타브 레비 플레
이스

(72) 발명자

차니, 테니스 에스.

미국 10514 뉴욕주 샤파쿠아 노쓰웨이 18

페더, 애드리아나

미국 10023 뉴욕주 뉴욕 아파트먼트 8씨 웨스트
세븐티포스 스트리트 245

(74) 대리인

양영준, 김영

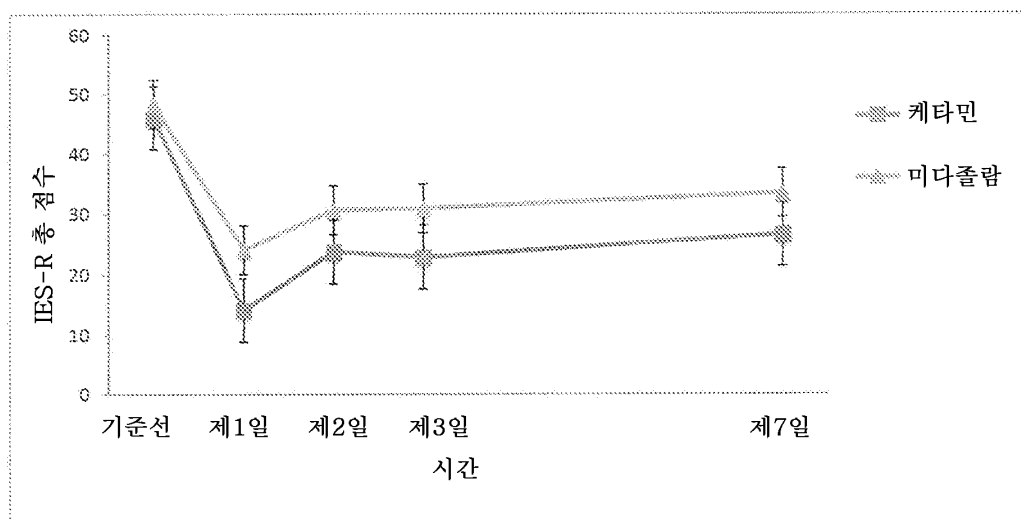
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 외상후 스트레스 장애의 치료 방법

(57) 요약

본 개시내용은 외상후 스트레스 장애의 치료를 위한 케타민을 함유하는 조성물 및 그러한 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 또한, 본원에는 PTSD의 치료에 사용하기 위한, 에스케타민 및 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 일부 측면에서, 제약 조성물은 비강내 또는 정맥내 투여를 위한 것이다. 일부 측면에서, 제약 조성물은 대상체에서의 PTSD의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 측면에서, 제약 조성물은 PTSD와 동반이환인 대상체에서의 주요 우울 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 31/445 (2013.01)
A61K 31/4525 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/0043 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

외상후 스트레스 장애 (PTSD)를 앓고 있는 인간 개체를 치료 유효량의 케타민으로 치료하는 것을 포함하는, PTSD를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, PTSD를 치료하기 위한 케타민의 유효량이 환자 체중 킬로그램당 케타민 약 0.01 내지 약 2.0 mg의 용량 (mg/kg)인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 용량이 케타민 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 용량이 케타민 약 0.5 mg/kg 미만, 약 0.4 mg/kg 미만 또는 약 0.3 mg/kg 미만인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량의 케타민이 개체에 대한 준마취량의 케타민인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량의 케타민이 개체에 대한 준진통량의 케타민인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 개체를 정맥내 또는 비강내 투여를 통해 케타민으로 치료하는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 개체를 코의 후각 상피를 통한 치료와 비교하여, 실질적으로 코의 호흡 상피만을 통해, 케타민으로 비강내로 치료하는 것인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 개체를 코의 호흡 상피를 통한 치료와 비교하여, 실질적으로 코의 후각 상피만을 통해, 케타민으로 비강내로 치료하는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 개체를 단일 용량의 치료 유효량의 케타민으로 치료하는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 개체를 다중 용량의 치료 유효량의 케타민으로 치료하는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 개체를 2주 이상의 기간 동안 1주에 하나 이상의 용량의 치료 유효량의 케타민으로 치료하는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, PTSD를 치료하기 위한 제2 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함하

는 방법.

청구항 14

제8항에 있어서, 제2 활성제가 항우울제인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 제2 활성제가 파록세틴, 세르트랄린, 리튬, 릴루졸, 프라조신, 라모트리진 또는 이펜프로딜인 방법.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 작용제가 케타민 치료에 대한 보조 요법으로서 사용되는 것인 방법.

청구항 17

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 케타민을 이용한 치료의 중단 후에 제2 작용제를 이용한 치료가 실시되는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 케타민을 이용한 치료와 제2 작용제를 이용한 치료가 중복되는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

PTSD를 앓고 있는 개체를 PTSD를 치료하기 위한 제1 양의 케타민을 포함하는 하나 이상의 용량으로 치료하고, 그 후에 개체를 PTSD의 치료를 유지하기 위한 제2 양의 케타민을 포함하는 하나 이상의 용량으로 치료하는 것을 포함하며, 여기서 제2 양의 케타민은 제1 양의 케타민보다 적은 것인, 케타민을 이용한 투여로 PTSD를 치료하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 제2 양의 케타민이 제1 양의 케타민의 양의 2분의 1, 4분의 1 또는 10분의 1 이하의 양인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, PTSD와 동반이환인 주요 우울 장애를 치료하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 케타민이 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 조성물로 투여되는 것인 방법.

청구항 23

PTSD의 치료에 사용하기 위한, 케타민 및 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 비강내 또는 정맥내 투여를 위한 것인 제약 조성물.

청구항 25

PTSD를 앓고 있는 인간 개체를 치료 유효량의 에스케타민으로 치료하는 것을 포함하는, PTSD를 치료하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 에스케타민이 약 0.01 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 범위의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 에스케타민이 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.75 mg/kg의 범위의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 에스케타민이 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg의 범위의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제25항에 있어서, 에스케타민이 약 0.2 mg/kg의 양으로 또는 약 0.4 mg/kg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 에스케타민이 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 31

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 에스케타민이 비강내로 투여되는 것인 방법.

청구항 32

제24항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, PTSD와 동반이환인 주요 우울 장애를 치료하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 33

PTSD의 치료에 사용하기 위한, 에스케타민 및 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 비강내 또는 정맥내 투여를 위한 것인 제약 조성물.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 대상체에서의 PTSD의 치료 방법에 사용하기 위한 것인 제약 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, PTSD와 동반이환인 대상체에서의 주요 우울 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 것인 제약 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 케타민이 에스케타민인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 케타민의 총 용량이 약 25 mg인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 케타민의 총 용량이 약 50 mg인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 케타민의 총 용량이 약 75 mg인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 케타민의 총 용량이 약 100 mg인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 케타민의 총 용량이 약 1.1 mg/kg인 방법.

청구항 43

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 케타민이 에스케타민인 방법.

청구항 44

PTSD의 치료를 필요로 하는 환자에게 PTSD를 치료하기 위한 유효량의 케타민 또는 에스케타민을 투여하는 것을 포함하는, PTSD를 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본 출원은 2013년 4월 12일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/811,681, 및 2013년 12월 13일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/915,947을 우선권 주장한다. 상기 가출원 각각의 전체 개시내용은 본 출원의 개시내용의 일부로 간주되고, 본 출원의 개시내용에 참조로 포함된다.

기술 분야

본 개시내용은 외상후 스트레스 장애의 치료를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

정부 지원에 관한 언급

본 발명은 육군-USAMRAA의 부서에 의해 수여된 보조금 W81XWH-08-1-0602 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에서의 특정 권리를 갖는다.

배경 기술

외상후 스트레스 장애 (PTSD)는 치료하기가 곤란한 것으로 악명높은 만연되어 있는 고도 쇠약 정신 장애이다. PTSD는 플래시백, 정서적 무감각 및 불면증을 특징으로 하고, 기능 장애, 신체적 건강 문제, 및 자살의 여섯 배 더 높은 위험성을 갖는 우울증과 같은 정신 건강 동반이환과 연관이 있다. PTSD는 대재앙적 및 위협적 사건, 예를 들어 자연 재해, 전시 상황, 사고, 가정 폭력 또는 폭력 범죄로부터 생길 수 있다. 증상은 전형적으로 3개월 내에 발생하지만, 초기 외상 수년 후에 나타날 수 있다. 평생의 일부 시점에서, 남성의 5-8% 및 여성의 10-14%가 일반적이다.

PTSD의 치료는 극히 도전적인 과제이며, 다년간의 개체 및 군 요법 및 의약, 예컨대 항우울제, 불안완화 약물, β -아드레날린성 길항제, 오피에이트 또는 코티솔을 가변적 결과와 함께 포함할 수 있다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)가 현재 1차 약물요법으로서 권장된다. 그러나, SSRI-치료된 PTSD 환자의 40% 이하가 반응하지 않으며 > 70%는 완전 완화를 결코 달성하지 못한다. 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 PTSD에 대해 승인된 2가지 SSRI인 파록세틴 및 세르트랄린은 질병의 모든 세 무리: 재경험, 회피 및 감각마비, 및 과다각성에서 중간 정도의 효과 크기 및 제한된 효능을 갖는다.

PTSD는 전투 참전용사들 중에서 특히 만연되고 있다. 이라크 해방 작전(Operation Iraqi Freedom)/항구적 자유 작전(Operation Enduring Freedom) 참전용사들의 추정된 17%가 PTSD에 걸릴 것이다. 최근 FDA-승인된 약물인 세르트랄린의 퇴역군인 문제 (VA) 임상 시험은, 주로 전투-관련 PTSD를 가진 환자의 군에서 효능을 나타낼 수 없었다. 특히 외상 노출과 장애의 속도 증가, 실업 및 사회적 지원 사이의 관찰된 관계에 비추어, SSRI 효능의 결여의 심각성 및 유의성은 PTSD의 핵심 병리생리상태를 표적으로 하는 신규 약리학적 개입의 긴급한 필요성을 강조한다.

케타민은 NMDA-유형 글루타메이트 수용체의 길항제이다. 케타민은 고용량, 예를 들어 ~2 mg/kg의 용량에서 마취 특성, 및 준마취 용량에서 진통 특성을 나타낸다. 케타민은 최소 내지 중등도의 부작용을 갖는 안전한 것으로 간주된다.

PTSD의 치료를 위한 개선된 방법에 대한 필요성이 관련 기술분야에 존재한다. 본 개시내용은 PTSD를 치료하기

위해 케타민을 사용하는 조성물 및 방법을 기재한다.

발명의 내용

- [0012] 본 개시내용은 치료제 및 PTSD의 치료 방법을 제공한다.
- [0013] 특정 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 외상후 스트레스 장애 (PTSD)의 치료 방법은 PTSD를 앓고 있는 인간 개체를 치료 유효량의 케타민으로 치료하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, PTSD를 치료하기 위한 케타민의 유효량은 환자 체중 킬로그램당 케타민 약 0.01 내지 약 2.0 mg의 용량 (mg/kg)이다. 일부 측면에서, 용량은 케타민 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg이다. 일부 측면에서, 용량은 케타민 약 0.5 mg/kg 미만, 약 0.4 mg/kg 미만 또는 약 0.3 mg/kg 미만이다. 일부 측면에서, 케타민의 유효량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg의 범위의 용량이다. 일부 측면에서, 케타민의 유효량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 범위의 용량이다. 일부 측면에서, 케타민의 유효량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 범위의 용량이다. 일부 측면에서, 케타민의 유효량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.75 mg/kg의 범위의 용량이다. 일부 측면에서, 케타민의 유효량은 약 0.75 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 범위의 용량이다. 일부 측면에서, 케타민의 유효량은 약 0.5 mg/kg 내지 약 1.2 mg/kg의 범위의 용량이다. 일부 측면에서, 케타민의 유효량은 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg의 범위의 용량이다. 일부 측면에서, 케타민의 유효량은 약 0.2 mg/kg의 용량 또는 약 0.4 mg/kg의 양이다.
- [0014] 일부 측면에서, 케타민의 총 용량은 약 25 mg이다. 일부 측면에서, 케타민의 총 용량은 약 50 mg이다. 일부 측면에서, 케타민의 총 용량은 약 75 mg이다. 일부 측면에서, 케타민의 총 용량은 약 100 mg이다. 일부 측면에서, 케타민의 총 용량은 약 1.1 mg/kg이다. 일부 측면에서, 케타민의 총 용량은 약 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 또는 2.0 mg/kg이다.
- [0015] 일부 측면에서, 치료 유효량의 케타민은 개체에 대한 준마취량의 케타민이다. 일부 측면에서, 치료 유효량의 케타민은 개체에 대한 준진통량의 케타민이다. 일부 측면에서, 개체는 정맥내 또는 비강내 투여를 통해 케타민으로 치료된다. 일부 측면에서, 개체는 코의 후각 상피를 통한 치료와 비교하여, 실질적으로 코의 호흡 상피만을 통해, 케타민으로 비강내로 치료된다. 일부 측면에서, 개체는 코의 호흡 상피를 통한 치료와 비교하여, 실질적으로 코의 후각 상피만을 통해, 케타민으로 비강내로 치료된다. 일부 측면에서, 개체는 단일 용량의 치료 유효량의 케타민으로 치료된다. 일부 측면에서, 개체는 다중 용량의 치료 유효량의 케타민으로 치료된다. 일부 측면에서, 개체는 2주 이상의 기간 동안 1주에 하나 이상의 용량의 치료 유효량의 케타민으로 치료된다.
- [0016] 일부 측면에서, PTSD를 앓고 있는 인간 개체를 치료하는 상기 방법은 PTSD를 치료하기 위한 제2 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 제2 활성제는 항우울제이다. 일부 측면에서, 제2 활성제는 파록세틴, 세르트랄린, 리튬, 티루졸, 프라조신, 라모트리진 또는 이펜프로딜이다. 일부 측면에서, 제2 작용제는 케타민 치료에 대한 보조 요법으로서 사용된다. 일부 측면에서, 치료는 케타민을 이용한 치료의 중단 후에 제2 작용제를 이용한 치료가 실시되는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 치료는 케타민을 이용한 치료와 제2 작용제를 이용한 치료가 중복되는 단계를 포함한다.
- [0017] 또한, 본원에는 케타민을 이용한 투여로 PTSD를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 PTSD를 앓고 있는 개체를 PTSD를 치료하기 위한 제1 양의 케타민을 포함하는 하나 이상의 용량으로 치료하고, 그 후에 개체를 PTSD의 치료를 유지하기 위한 제2 양의 케타민을 포함하는 하나 이상의 용량으로 치료하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 제2 양의 케타민은 제1 양의 케타민보다 적다. 일부 측면에서, 제2 양의 케타민은 제1 양의 케타민의 양의 2분의 1, 4분의 1 또는 10분의 1 이하의 양이다. 일부 측면에서, 방법은 PTSD와 동반이환인 주요 우울 장애를 치료하는 것을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 케타민은 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 조성물로 투여된다.
- [0018] 또한, 본원에는 PTSD의 치료에 사용하기 위한, 케타민 및 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 일부 측면에서, 제약 조성물은 비강내 또는 정맥내 투여를 위한 것이다. 일부 측면에서, 제약 조성물은 대상체에서의 PTSD의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 측면에서, 제약 조성물은 PTSD와 동반이환인 대상체에서의 주요 우울 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다.
- [0019] 상기 측면 중 어느 한 측면에서, 케타민은 에스케타민일 수 있다. 따라서, 또한, PTSD의 치료를 필요로 하는 환자에게 PTSD를 치료하기 위한 유효량의 케타민 또는 에스케타민을 투여하는 것을 포함하는, PTSD의 치료 방법이 제공된다.
- [0020] 또한, 본원에는 PTSD를 앓고 있는 인간 개체를 치료 유효량의 에스케타민으로 치료하는 것을 포함하는, PTSD를

치료하는 방법이 제공된다. 일부 측면에서, 에스케타민은 약 0.01 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg의 범위의 양으로 투여된다. 일부 측면에서, 에스케타민은 약 0.01 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 범위의 양으로 투여된다. 일부 측면에서, 에스케타민은 약 0.01 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 범위의 양으로 투여된다. 일부 측면에서, 에스케타민은 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.75 mg/kg의 범위의 양으로 투여된다. 일부 측면에서, 에스케타민은 약 0.75 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 범위의 양으로 투여된다. 일부 측면에서, 에스케타민은 약 0.5 mg/kg 내지 약 1.2 mg/kg의 범위의 양으로 투여된다. 일부 측면에서, 에스케타민은 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg의 범위의 양으로 투여된다. 일부 측면에서, 에스케타민은 약 0.2 mg/kg의 양으로 또는 약 0.4 mg/kg의 양으로 투여된다.

[0021]

일부 측면에서, 에스케타민의 총 용량은 약 25 mg이다. 일부 측면에서, 에스케타민의 총 용량은 약 50 mg이다. 일부 측면에서, 에스케타민의 총 용량은 약 75 mg이다. 일부 측면에서, 에스케타민의 총 용량은 약 100 mg이다. 일부 측면에서, 에스케타민의 총 용량은 약 1.1 mg/kg이다. 일부 측면에서, 에스케타민의 총 용량은 약 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 또는 2.0 mg/kg이다.

[0022]

일부 측면에서, 에스케타민은 정맥내로 투여된다. 일부 측면에서, 에스케타민은 비강내로 투여된다. 일부 측면에서, PTSD를 치료하는 방법은 PTSD와 동반이환인 주요 우울 장애를 치료하는 것을 추가로 포함한다.

[0023]

또한, 본원에는 PTSD의 치료에 사용하기 위한, 에스케타민 및 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 일부 측면에서, 제약 조성물은 비강내 또는 정맥내 투여를 위한 것이다. 일부 측면에서, 제약 조성물은 대상체에서의 PTSD의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 측면에서, 제약 조성물은 PTSD와 동반이환인 대상체에서의 주요 우울 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0024]

도 1a-1c는 케타민 또는 미다졸람의 최초 주입 후 1주에 걸쳐 사건 충격 척도 - 개정판(Impact of Event Scale - Revised) (IES-R) 총 점수 (도 1a), 평균 IES-R 하위척도 점수 (도 1b), 및 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (MADRS) 점수에서의 변화를 정량화하는 그래프를 함유한다. 오차 막대는 표준 오차를 나타낸다 (n=41).

도 2a-2c는 케타민 또는 미다졸람의 최초 주입 후 1주에 걸쳐 간결한 정신과적 평가 척도(Brief Psychiatric Rating Scale) (BPRS) 양성 증상 하위척도 점수, 임상-실행 해리 상태 척도(Clinician-Administered Dissociative States Scale) (CADSS) 점수, 및 청소년 조증 평가 척도(Young Mania Rating Scale) (YMRS) 항목 1 점수에서의 변화를 정량화하는 그래프를 함유한다 (n = 41). 오차 막대는 표준 오차를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025]

PTSD의 병리생리학에서의 열쇠는 만성 전투 상황 및 연장 배치에서 부딪치는 것들과 같은 외상적 사건에 대한 반응에서 스트레스 반응의 이상 조절이다. 인간 스트레스 시스템의 역할은 시상하부-뇌하수체-부신피질 (HPA) 축뿐만 아니라, 흥분성 및 억제성 아미노산 신경전달물질, 예컨대 글루타메이트를 포함한 많은 다른 신경전달물질에 의해 매개되는 반응의 복잡한 일련의 단계적인 반응도 활성화함으로써 스트레스 요인에 반응하는 것이다.

이 반응은, 스트레스 요인이 급성이고 오래가지 않는 경우는 종이 적응하고 대처하는 것에 도움을 주지만, 스트레스 요인이 만성이고 압도적인 경우는 병적인 결과를 가져올 수 있다.

[0026]

전임상 연구는 만성 스트레스가 세포의 글루타메이트의 축적과 연관되어 있으며, 그 결과 피질변연의 글루타메이트성 경로가 민감해지고 행동 스트레스 반응이 증강되는 것으로 밝혀졌다. 이 시스템의 지속적인 활동향진은 또한 글루타메이트-매개 흥분 독성의 한 원인이 될 수 있고, 이러한 독성은 해마의 위축 및 궁극적으로는, PTSD, 및 다른 스트레스-관련 병태, 예컨대 주요 우울증에서 혼란 기억 장애를 야기한다. 글루타메이트성 경로의 이상 조절이 PTSD의 핵심 증상, 고조된 스트레스 민감도 (경악), 긴장과 불안증, 기억 장애, 및 해리를 초래하는데 있어서 중심 역할을 하는 것으로 가정되어 있다.

[0027]

종래의 항우울제가 특정 글루타메이트 수용체에 광범위한 영향을 미친다는 최근의 증거는 또한 신경 가소성 및 세포 회복탄력성을 증강시킬 수 있는 신규 부류의 약물을 개발하는 접근법을 시사한다. 글루타메이트성 NMDA 수용체에서의 길항제는 이러한 신규 부류의 약물을 구성할 수 있다. 케타민은 글루타메이트성 경로에서 높은 친화도 NMDA 길항제로서 작용하는 주지된 FDA-승인 진통 및 마취 의약이다. 풍부한 전임상 데이터는 케타민이 또한 항우울 및 항불안 특성을 갖는다는 점을 시사한다.

- [0028] 본원에 개시된 바와 같이, 케타민은 PTSD의 치료에 유용하다.
- [0029] 정의:
- [0030] 하기 정의는 명확성 및 예시적 목적으로만 제공되는 것이고, 본 개시내용의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [0031] 모든 그의 문법 형태로 용어 "비강내 투여"는 코 점막을 통한 그리고 코-뇌 경로를 통한 약물의 직접 뇌척수액으로의 투여를 지칭한다.
- [0032] 용어 "에어로졸"은 공기 중 현탁액을 지칭한다. 특히, 에어로졸은 공기 중 본원에 개시된 제제의 미립자화 또는 분무화 및 그의 현탁액을 지칭한다. 따라서, 에어로졸 제제는 비강내 투여를 위한 케타민을 포함하는 제제이다.
- [0033] 일반적으로, 상태, 장애 또는 병태의 "치료하는" 또는 "치료"는, (1) 상태, 장애 또는 병태에 걸릴 수 있거나 걸리기 쉽지만 상태, 장애 또는 병태의 임상 또는 준임상 증상을 아직 경험 또는 표시하지 않은 포유동물에서 발생하는 상태, 장애 또는 병태의 임상 또는 준임상 증상의 발현을 예방하거나 지연시키는 것; 또는 (2) 상태, 장애 또는 병태를 억제하는 것, 즉, 장애의 발생 또는 그의 재발 (그의 유지 치료의 경우) 또는 그의 하나 이상의 임상 또는 준임상 증상을 저지, 감소 또는 지연시키는 것; 또는 (3) 장애를 경감시키는 것, 즉, 상태, 장애 또는 병태 또는 그의 하나 이상의 임상 또는 준임상 증상의 퇴행을 유발시키는 것을 포함한다. 치료되는 대상체의 이점은 통계학상 유의하거나 아니면 적어도 환자에게 또는 의사에게 인식될 수 있다.
- [0034] 어구 "제약상 허용되는"은, 인간에게 투여시, 일반적으로 생리학상 허용되고 전형적으로 알레르기 또는 유사한 부반응, 예컨대 급성위연동이상항진, 현기증 등을 초래하지 않는 분자적 실체 및 조성물을 지칭한다. 용어 "제약상 허용되는 유도체"는 수용자에게 투여 직후 (직접 또는 간접적으로) 화합물 또는 그의 활성 대사물 또는 잔류물을 제공할 수 있는 화합물의 임의의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물, 예를 들어 에스테르를 지칭한다. 이러한 유도체는 과도한 실험 없이, 통상의 기술자에게 인식가능하다. 유도체는, 예를 들어 문헌 [Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice]에 기재되어 있고, 이 문헌은 이러한 유도체를 교시하는 정도로 본원에 참조로 포함된다. 바람직한 제약상 허용되는 유도체는 염, 용매화물, 에스테르, 카르바메이트, 및 포스페이트 에스테르를 포함한다. 특히 바람직한 제약상 허용되는 유도체는 염, 용매화물, 및 에스테르이다. 가장 바람직한 제약상 허용되는 유도체는 염 및 에스테르이다.
- [0035] 약물의 "치료 유효량"은 약물의 목적 활성을 나타내는데 효과적인 양이다. 치료 유효량의 케타민은 PTSD 환자의 하나 이상의 증상을 완화, 즉, 현저히 감소시키는데 효과적인 양이다. "치료 유효량"은 화합물, 장애 및 그의 중증도, 및 치료되는 포유동물의 연령, 체중, 신체 조건 및 반응성에 따라 달라질 것이다.
- [0036] 용어 "조합 요법"은 특정 조성물 또는 약물을 이용한 치료를 필요로 하는 대상체의 치료로서 상기 대상체에게 장애 또는 병태를 위한 하나 이상의 다른 조성물 또는 약물을 제1 조성물 또는 약물과 함께 및/또는 하나 이상의 다른 요법, 예를 들어 항우울제 투여를 포함하는 요법과 같은 요법과 함께 제공하거나 치료하는 것을 의미한다. 조합 요법은 환자가 먼저, 하나의 치료 양식 (예를 들어, 약물 또는 요법), 및 그 다음에 다른 하나의 치료 양식 (예를 들어, 약물 또는 요법) 등으로 치료되는 순차적 요법일 수 있거나, 하나 이상의 약물 및/또는 요법이 동시에 투여될 수 있다. 어느 경우이나, 이들 약물 및/또는 요법은 "공투여"로 칭해진다. "공투여"가 반드시 약물 및/또는 요법이 조합된 형태로 투여됨을 의미하는 것은 아니라는 점이 이해되어야 한다 (즉, 이들은 동시에 또는 상이한 시간에 동일하거나 상이한 부위에 개별로 또는 함께 투여될 수 있다).
- [0037] 본 개시내용의 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 본 설명 및 하기 청구범위에서 설명된다. 본 개시내용은 기술하고 예시하고자 하는 것이며 현재 개시된 발명의 범주를 제한하고자 하는 것이 아니다.
- [0038] 개관
- [0039] 본 개시내용은 PTSD의 치료를 위한 조성물 및 방법을 기재한다.
- [0040] 본원에 기재된 바와 같이, 케타민은 외상후 스트레스 장애 (PTSD)를 효과적으로 치료하는데 사용될 수 있다. 케타민의 예시적 투여, 예를 들어 케타민의 정맥내 및 비강내 전달이 이하에 기재된다. PTSD를 치료하기 위한 케타민의 특히 바람직한 투여는, 예를 들어 비강내로 전달되는, 준마취 용량의 케타민, 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg의 범위이다.

- [0041] 케타민 ((2-(2-클로로페닐)-2-(메틸아미노)-시클로헥사논)은 마취전문의, 의사, 및 연구자에 의해 사용되는 전신 마취제이다. 약리학상, 케타민은 비경쟁적 NMDA 수용체 (NMDAR) 길항제이다. 보다 구체적으로, 케타민은 그의 채널을 효과적으로 억제하는, NMDA 수용체의 알로스테릭 부위에 결합한다. 높은, 충분한 마취 수준 용량에서, 케타민은 또한 배양된 인간 신경모세포종 세포 중 μ -오피오이드 수용체 유형 2에 결합하고 - 그러나 효능제 활성 없이 - 래트에서 시그마 수용체에 결합하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 케타민은 무스카린 수용체, 하행 모노아민작동성 통증 경로 및 전압-게이팅 칼슘 채널과 상호작용한다.
- [0042] 케타민은 키랄 화합물이다. S(+) 및 R(-) 입체이성질체는 NMDA 수용체에 상이한 친화도: 각각 $K_i = 3200$ 및 1100 nM로 결합한다. 브란켄(Vranken) 등은 난치성 중추 신경병성 통증의 치료를 위해 케타민을 전달시키는 이온영동적 패치의 용도를 연구한 조사에서 33명의 남성과 여성에서 이온영동적 패치의 용도 (전하 약물이 갈바닉 전류의 펄스에 의해 전송되는 전달 기전)를 연구하였다. S(+)-케타민 ("S-케타민" 또는 "에스케타민"으로도 지칭됨)은 케타민의 라세미 혼합물보다 2배 더 강력한 것으로 밝혀졌다. 케타민의 대부분의 제약 제제는 라세미체이지만; 일부 브랜드는 보고에 의하면 거울상 이성질체 비율에서 (대부분 문서화되지 않은) 차이가 있다. 보다 활성인 (S)-케타민 거울상 이성질체는 케타네스트 에스(Ketanest S)라는 브랜드명으로 의학적 용도로 이용 가능하다. 그의 히드로클로라이드 염은 케타네스트, 케타세트(Ketaset), 및 케탈라(Ketalar)로서 판매되고 있다. 하기를 참조한다: 문헌 [Paul et al., "Comparison of racemic ketamine and S-ketamine in treatment-resistant major depression: report of two cases", World J. of Bio. Psych., 2009, pp 241-244, Vol. 10(3)]은 재발성 주요 우울증의 이력을 가진 환자를 케타민 및 S-케타민의 정맥내 주입으로 치료한 두 사례 연구를 기재함; 문헌 [Paskalis et al., "Oral Administration of the NMDA Receptor Antagonist S-Ketamine as Add-on Therapy of Depression: A Case Series", Pharmacopsychiatry, 2010, pp 33-35, Vol. 40]은 우울증 환자가 표준 항우울 요법에 대한 추가물로서 1.25 mg/kg 경구 S-케타민을 받은 4가지 사례 연구를 제시함; 문헌 [Noppers et al., "Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: A randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial", Eur. J. of Pain., 2011, article in press]은 섬유근육통에 대한 S-(+)-케타민의 진통 효능을 평가하는 시험을 기재함; 문헌 [Matthews et al., "Ketamine for Treatment-Resistant Unipolar Depression", CNS Drugs, 2012, pp 1-16]은 케타민에 대한 최근 발행되는 문헌의 검토 및 케타민 및 S-케타민 둘 다의 약리학의 검토를 제공함; 및 국제 특허 공개 번호 WO2013138322. 본원에 사용된 바와 같이, "케타민"은 케타민의 S(+) 및 R(-) 입체이성질체의 라세미 혼합물을 함유하는 케타민의 제제, S(+) 및 R(-) 입체이성질체의 거울상 이성질체 비율에서의 차이를 함유하는 제제, 및 거울상 이성질체 중 단지 하나 (예를 들어, 단지 S(+) 케타민 또는 단지 R(-) 케타민)를 함유하는 제제를 포함한다.
- [0043] 안과 수술을 위한 진정을 달성하기 위해, 그리고 건강한 아동들에서 대기 수술 전에 마취를 유도하기 위해 케타민과 미다졸람의 비강내 투여가 보고되어 있다. 케타민은 또한 진통 특성을 갖는 것으로 공지되어 있고; 진통은 케타민의 준마취 용량으로 달성될 수 있다. 약물은 정맥내 (i.v. 또는 IV), 비강내 (i.n. 또는 IN), 근육내 (i.m. 또는 IM), 미측, 척추 강내, 및 피하 (s.c.)를 포함한 다양한 경로에 의해 투여된다.
- [0044] 케타민의 피하 투여를 사용하여 수술 후 및 말기 암과 관련된 통증이 치료되어 왔다. 피하 캐놀라를 통해 투여된 케타민 히드로클로라이드는 환각지 통증을 성공적으로 치료하는 것으로 보고되었다.
- [0045] 케타민의 정맥내 투여는 치료-내성 주요 우울증의 급속한 치료를 위해 사용되어 왔다. 40분에 걸쳐 주어진 0.5 mg/kg 정맥내 주입은 주사 후 2시간 내에 우울증에서의 개선을 초래하였고; 1주 이하 동안 계속되었다. 어떤 심각한 유해 사례도 없었다. [Zarate et al., Am J Psychiatry, 2006, 163:153-5]. 통증의 치료를 위해 사용되는 비강내 (IN) 케타민 혈장 수준은 우울증에서 정맥내 (IV) 케타민 연구보다 3-4배 더 낮다. 케타민의 느린 주입은 주입 기간 동안 혈장 수준을 점차로 증가시킨다.
- [0046] 외과적 치료를 위한 마취의 유도를 위한 전형적인 케타민 용량은 1.0 - 2.0 mg/kg이고, 추가의 케타민을 사용하여 마취를 지속시킨다. 마취에서, 표적 케타민 혈액 수준은 1분에 걸쳐 0.2 - 0.26 mg/kg의 케타민 볼루스 용량을 이용하여 이른다. 마취를 초래하는데 필요한 수준과 대조적으로 항우울증 반응을 초래하는 케타민 혈장 수준에 대한 용량은 40분에 걸쳐 0.5 mg/kg의 범위이다. 통증 연구에서의 해리의 보고는 주요 우울 장애에서 IV 연구보다 상당히 낮았는데 그 이유는 이들 연구에서 비강내 달성된 케타민 수준이 훨씬 낮았기 때문이다. 통증에 사용되는 비강내 용량 (50 mg)은 대략 0.1 mg/kg i.v.의 케타민에 상당한다.
- [0047] 본 발명은 케타민을 사용하여 PTSD를 치료하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 그 다음에 본 발명은 또한 에스케타민을 사용하여 PTSD를 치료하기 위한 방법 및 조성물을 포함한다. 본원에 개시된 치료는 단독으로 실

행될 수 있거나 이하에 기재된 바와 같이, 다른 항우울 요법으로 보충될 수 있다.

- [0048] 케타민은 최소한의 유해 부작용으로, 저렴하고 용이하게 이용가능한 약물이다. 따라서, 본 발명은 과중한 부담의 보건 의료 체계에 대한 추가의 절약을 고려한다. 이러한 작용제의 비강내 투여는 급속하여, 약물의 신속한 작용을 가능하게 하고, 비-의학적으로 훈련된 환자에 의해 용이하게 완수된다.
- [0049] 일부 측면에서, 케타민의 PTSD-완화 용량은 대략 0.01 내지 대략 3 mg/kg 체중, 대략 0.01 내지 대략 2 mg/kg 체중, 대략 0.01 내지 대략 1.5 mg/kg 체중, 대략 0.05 내지 대략 1.4 mg/kg 체중, 대략 0.05 내지 대략 1.3 mg/kg 체중, 대략 0.05 내지 대략 1.2 mg/kg 체중, 대략 0.05 내지 대략 1.1 mg/kg 체중, 대략 0.01 내지 대략 1 mg/kg 체중, 또는 대략 0.05 내지 대략 0.7 mg/kg 체중이다.
- [0050] 일부 측면에서, 에스케타민의 PTSD-완화 용량은 대략 0.01 내지 대략 3 mg/kg 체중, 대략 0.01 내지 대략 2 mg/kg 체중, 대략 0.01 내지 대략 1.5 mg/kg 체중, 대략 0.05 내지 대략 1.4 mg/kg 체중, 대략 0.05 내지 대략 1.3 mg/kg 체중, 대략 0.05 내지 대략 1.2 mg/kg 체중, 대략 0.05 내지 대략 1.1 mg/kg 체중, 대략 0.01 내지 대략 1 mg/kg 체중, 또는 대략 0.05 내지 대략 0.7 mg/kg 체중이다.
- [0051] 일부 측면에서, 케타민의 PTSD-완화 용량은 대략 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 또는 본원에서의 임의의 양 또는 범위, 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 약 500 mg, 또는 본원에서의 임의의 양 또는 범위, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 250 mg, 또는 본원에서의 임의의 양 또는 범위이다. 또 다른 측면에서, 케타민의 PTSD-완화 용량은, 예를 들어 0.01 mg, 0.025 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 또는 500 mg이다.
- [0052] 한 측면에서, 에스케타민의 PTSD-완화 용량은 대략 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 또는 본원에서의 임의의 양 또는 범위, 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 약 500 mg, 또는 본원에서의 임의의 양 또는 범위, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 250 mg, 또는 본원에서의 임의의 양 또는 범위이다. 또 다른 측면에서, 에스케타민의 PTSD-완화 용량은, 예를 들어 0.01 mg, 0.025 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 또는 500 mg이다.
- [0053] 케타민은 만성 통증 환자에서 돌발 통증 (BTP)의 치료에서 사용되었다. 이러한 환자에서, 10-50 mg의 케타민은 90초 마다, 증분의 10 mg 용량에서 비강내 투여를 통해 투여되었다. 케타민의 상기 비강내 투여의 효과는 위약과 대조적으로 비강내 케타민을 받은 환자에서 더 낮은 BTP가 있었다는 점이었다. 이러한 투여로는 부작용이 거의 없었다.
- [0054] 제제, 투여 형태 및 투여 방식
- [0055] 본원에 개시된 조성물 (예를 들어, 요법을 위해 케타민을 포함하는 조성물)을 그대로 사용할 수 있지만, 조성물을 제약 제제로, 예를 들어 투여의 의도된 경로 및 표준 제약 실무와 관련하여 선택된 적합한 제약 부형제, 희석제, 또는 담체와의 혼합물로 제제화하는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 담체 및 그의 제제는 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., PA]에 기재되어 있다. 따라서, 한 측면에서, 제약 조성물 또는 제제는 케타민의 하나 이상의 활성 조성물을 제약상 허용되는 부형제, 희석제, 및/또는 담체와 함께 포함한다. 부형제, 희석제 및/또는 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 그의 수용자에 유해하지 않다는 의미에서 "허용되는"이어야 한다.
- [0056] 인간에게의 생체내 투여를 위해, 제약상 유용한 조성물을 제조하는데 사용되는 공지된 방법에 따라 조성물을 제제화할 수 있다. 조성물은 단기-작용형, 신속-방출형, 장기-작용형, 또는 지속-방출형으로 설계될 수 있다. 따라서, 제약 제제를 또한 제어 방출형 또는 느린 방출용으로 제제화할 수 있다.
- [0057] 제약 조성물 또는 제제로 제제화시, 케타민을 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합할 수 있다. 용어 "담체"는 화합물과 함께 투여되는 희석제, 아주반트, 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 제약 담체는 멸균 액체, 예컨대 물, 및 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것들, 예컨대 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등을 포함한 오일일 수 있다. 물 또는 수용액 염수 용액 및 수성 텍스트로스와 글리세롤 용액은 바람직하게는 담체로서, 특히 주사액 용으로 사용된다. 다른 예시적 담체는 다수의 표준 제약 담체, 예컨대 멸균 인산염 완충 염수 용액, 정균수 등 중 어느 한 담체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 여러 가지의 수성 담체, 예를 들어 물, 완충수, 0.4% 염수, 0.3% 글리신 등을 사용할 수 있다.
- [0058] 본원에 기재된 조성물 및 제제는 경구 (고체 또는 액체), 비경구 (근육내, 복강내, 정맥내 (IV) 또는 피하 주사), 경피 (수동적으로 아니면 이온이동 또는 전기천공을 사용), 경점막 (비강, 비강내, 질, 직장, 또는

설하), 또는 흡입 경로의 투여에 의한, 또는 생침식성 삽입물을 사용하는 투여용일 수 있고 각각의 경로의 투여에 적절한 투여 형태로 제제화될 수 있다. 임의의 소정의 경우에 가장 적합한 경로는 활성 성분이 투여되는, 특정의 호스트, 및 병태의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 조성물은 편리하게는 단위 투여 형태로 존재할 수 있고 제약학의 관련 기술분야에 주지된 방법 중 어느 한 방법에 의해, 그리고 주지된 담체 및 부형제를 사용하여 제조될 수 있다.

[0059] 일반적으로, 본 발명에 따른 제제는 멸균 수용액 또는 비-수성 용액, 현탁액, 또는 에멀전을 포함한다. 비-수성 용매 또는 비히클의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예컨대 올리브유 및 옥수수유, 젤라틴, 및 주사가가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트이다. 이러한 투여 형태는 또한 임의로 아주반트, 보존제, 습윤제, 유화제, 및 분산화제를 함유할 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 세균 보전 필터를 통한 여과에 의해, 멸균제를 조성물에 혼입함으로써, 조성물을 조사함으로써, 또는 조성물을 가열함으로써 멸균될 수 있다. 이들은 또한 멸균수, 또는 일부 다른 멸균 주사가가능한 매질을 사용하여, 사용 직전에 제조될 수 있다.

[0060] **정맥내 투여**

[0061] 케타민의 바람직한 투여 경로는 정맥내 (IV)이다. 따라서 케타민은 또한 IV 투여에 적절한 제제 또는 제약 조성물로 제조될 수 있다. 케타민을 상기 기재된 바와 같이 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합할 수 있다. 예로서, 케타민은 정맥내 투여를 위한 염수 용액으로 제제화될 수 있다.

[0062] **비강내 투여**

[0063] 바람직한 투여 양식은 비강내 투여, 즉, 코 점막을 통한 그리고 코-뇌 경로를 통한 직접 뇌척수액으로의 투여이다. 문헌 [Ming Ming Wen, Discov Med, "Olfactory Targeting Through Intranasal Delivery of Biopharmaceutical Drugs to the Brain - Current Development," 2011, 11:497-503]은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다. 웬(Wen)에서 논의된 바와 같이, 비강내로 투여된 약물은 대체수단 경로를 통해 뇌에 이를 수 있다. 한 경로에서, 약물, 예를 들어 케타민은 코의 호흡 상피의 혈관을 통한 흡수 후에, 전신 흡수된다. 이러한 전신성 경로를 통해 전달된 약물은 먼저, 뇌에 이르기 전에, 혈액 뇌 장벽을 건너야만 한다. 대안적 전달 경로에서, 비강내로 투여된 약물은 비강개에서의 후각 상피와 뇌의 삼차신경계 사이의 연결부를 통해 CNS 내로 급속히 수송될 수 있다. 이는 후각 신경과 뇌 사이의 어떤 시냅스도 없이, 직접 연결을 제공한다. 따라서 경로는 혈액 뇌 장벽의 통과 없이 활성제를 뇌에 수송할 수 있게 한다.

[0064] 케타민의 비강내 투여를 개선시킬 수 있는 부형제는 점막점착제 (예를 들어, 카르보폴, 카르복시메틸셀룰로스, 및 히알루론산), 코 점막의 접촉 직후 케타민의 침투성 및 생체이용률을 개선시키는 침투 증강제 (예를 들어, 페퍼민트 오일, N-트리테실-베타-D-말토시드, 및 헥사셀린)를 포함한다. 키토산은, 예를 들어 점막점착 및 침투 증강 특성 둘 다를 가진다. 전신성 경로를 통한 흡수를 제한하고 후각 상피를 통한 흡수를 증가시키기 위해, 비강내 전달을 위한 제제 중에 사용될 수 있는 다른 작용제는, 리포솜 (예를 들어, 양이온성 리포솜 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)로 코팅된 리포솜), 혈관수축제 (예를 들어, 페닐에프린)를 포함한다. 비강내 투여를 위한 추가의 제제 및 방법은 문헌 [Illum, L., J Pharm Pharmacol, 56:3-17, 2004] 및 [Illum, L., Eur J Pharm Sci 11:1-18, 2000]에 수록되어 있으며, 이들 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0065] 액체 및 분말 비강내 제제 중 어느 한 쪽을 사용할 수 있다. 케타민을, 예를 들어 분산화제, 또는 분산제와 혼합하고, 비강내 투여에 최적화된 에어로졸 제제로 비강내로 투여할 수 있다.

[0066] 비강내 액체 에어로졸 제제는 케타민 및 분산화제를 생리학상 허용되는 희석제 중에 함유한다. 에어로졸화 제제는 액체 또는 고체 입자로 분해되어 에어로졸화 용량이 반드시 실제로 비도의 점막에 이르도록 한다. 용어 "에어로졸 입자"는 비강내 투여에 적합한, 즉, 점막에 이르는, 액체 또는 고체 입자를 기재하기 위해 사용된다. 다른 고려사항, 예컨대 전달 장치의 구조, 제제 중의 추가의 구성성분, 및 입자 특성이 중요하다. 약물의 비강내 투여의 이들 측면은 관련 기술분야에 주지되어 있고, 제제의 조작, 에어로졸화 수단 및 전달 장치의 구조는 통상의 기술자에 의해 기껏해야 통상의 실험을 필요로 한다.

[0067] 비강내 에어로졸 제제는 또한 미분 분말 형태의 케타민 및 분산제를 포함하는 건조 분말 제제로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 건조 분말 제제는 케타민을 함유하는 미분 건조 분말, 분산화제 및 또한 벌크화제를 포함할 수 있다. 본 제제와 관련하여 유용한 벌크화제는 락토스, 소르비톨, 수크로스, 또는 만니톨과 같은 작용제를, 장치로부터 분말의 분산을 용이하게 하는 양으로 포함한다.

[0068] 비강 제제는 전달 장치, 예를 들어 에어로졸 전달을 활용하여 투여할 수 있다. 액체 제제의 스프레이병, 분무

치료, 분무화 또는 펌프 에어로졸화, 및 건조 분말 제제의 에어로졸화를 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 공지된 임의의 형태의 에어로졸화를 사용할 수 있다.

[0069] 비강 제제는, 예를 들어 스퀴징시 스프레이를 형성함으로써 에어로졸 제제를 에어로졸화하도록 치수화된 구멍 또는 개구부를 갖춘 플라스틱 스퀴즈병을 사용하여 투여할 수 있다. 개구부는 대개 병의 최상부에 있으며, 최상부는 일반적으로 에어로졸 제제의 효율적 투여를 위해 비도에 부분적으로 끼워 맞춰지도록 점점 가늘어져 있다.

[0070] 비강내 투여에 유용한 장치는 계량된 용량 분무기가 부착되어 있는 소형의, 경질의 병이다. 한 실시양태에서, 계량된 용량은 케타민 용액을 규정된 부피의 챔버에 인입함으로써 전달되며, 이러한 챔버는 챔버 내의 액체가 압축될 때 스프레이를 형성함으로써 에어로졸 제제를 에어로졸화하도록 치수화된 구멍을 갖는다. 챔버를 압축하여 케타민을 투여한다. 구체적인 실시양태에서, 챔버는 피스톤 배열이다. 이러한 장치는 시판되고 있다.

[0071] 조성물 및 제제의 비강내 전달을 위한 바람직한 장치는 옵티노우즈 유에스 인크.(OptiNose US Inc.) (켄실베이니아주 야들리)로부터 시판되는 옵티노우즈(OptiNose) 기기이다.

[0072] 용량을 비강내로 투여하는데 유용한 다른 장치는 비강 및 구강인두의 점막을 가로지르는 국소 용액의 분무화를 제공하고, 30 마이크로미터의 전형적인 입자 크기를 초래하는 점막 자동화 장치이다. 이러한 장치의 예는 LMA MAD 나살(Nasal)TM 장치 (LMA 캄파니(LMA Company), 캘리포니아주 샌디에고)이며, 이 장치는 30 마이크로미터의 전형적인 입자 크기를 초래하고, 0.09 mL의 시스템 무용 공간, 약 3/16" (4 mm)의 팁 직경을 가지며, 약 1-3/4" (44 mm)의 애플리케이션 길이 사용될 수 있다.

[0073] 또 다른 실시양태에서, 비강내 약물 전달은 가용화된 의약 (액체 형태)을 취하고 이를 한 번에 코 안으로 몇 방울 떨어뜨려, 의약이 코 점막으로 흘러 떨어지게 함으로써 달성된다. 이는, 예를 들어 시린지를 사용하여 행해질 수 있다.

[0074] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 (예를 들어, PTSD를 앓고 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한) 비강내 투여용 액체 또는 분말 에어로졸 제제 및 투여 형태를 제공한다. 일반적으로 이러한 투여 형태는 케타민을 제약상 허용되는 희석제 중에 함유한다. 이러한 액체 에어로졸 제제 중 제약상 허용되는 희석제는 멸균 물, 염수, 완충 염수, 텍스트로스 용액 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 실시양태에서, 본 개시내용에서 및/또는 본 개시내용의 제약 제제에서 사용될 수 있는 희석제는 일반적으로 pH 7.0-8.0 범위의 인산염 완충 염수 또는 완충 염수 용액, 또는 물이다. 본 개시내용은 비강내 투여용으로 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 희석제의 용도를 고려한다.

[0075] 제제는 또한, 염, 예컨대 염화나트륨 또는 염화칼륨, 및 탄수화물, 예컨대 글루코스, 갈락토스 또는 만노스 등을 포함하나 이에 제한되지 않는, 예를 들어 pH 유지, 용액 안정화 또는 삼투압의 조절에 유용한 다른 작용제, 성분 및/또는 구성성분을 포함할 수 있다.

[0076] 비강내 투여용 제제는 "점막 침투 증강제", 즉, 케타민의 점막 침투의 속도 또는 용이성을 증가시키는, 담즙 산염, 지방산, 계면활성제 또는 알콜과 같은 그러나 이에 제한되지는 않는 시약을 포함할 수 있다. 침투 증강제의 예는 소듐 콜레이트, 소듐 도데실 술페이트, 소듐 데옥시콜레이트, 타우로데옥시콜레이트, 소듐 글리콜레이트, 디메틸술폭시드 또는 에탄올을 포함한다.

[0077] 본원에 개시된 제제, 예를 들어 비강내 제제는, 분산제를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 분산제는 제약상 허용된다. 적합한 분산화제는 관련 기술분야에 주지되어 있고, 계면활성제 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 계면활성제는 일반적으로, 액체 에어로졸을 형성하는 용액의 분무화에 의해 유발된 표면 유도 응집을 감소시키기 위해 사용된다. 이러한 계면활성제의 예는 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르 및 알콜, 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 사용되는 계면활성제의 양은, 일반적으로, 제제의 0.001 중량% 내지 4 중량%의 범위 내로 달라질 것이다. 적합한 계면활성제는 관련 기술분야에 주지되어 있고, 구체적인 제제에 따라, 목적하는 특성을 기준으로 선택될 수 있다.

[0078] 경구 투여

[0079] 본원에서 사용이 고려되는 것은 경구 고체 투여 형태이며, 이는 일반적으로 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. 1990 (Mack Publishing Co. Easton PA 18042) at Chapter 89]에 기재되어 있다. 고체 투여 형태는 정제, 캡슐제, 환제, 트로키제 또는 로젠지, 카세, 펠렛, 분말, 또는 과립을 포함한다. 예시적 로젠지 제제는 문헌 [Chong et al. Clin Drug Investig. 2009;29(5):317-24]에 기재되어 있다. 또한, 리포솜 또

는 프로테이노이드 캡슐화를 사용하여 본 조성물을 제제화할 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,925,673에 보고된 프로테이노이드 미세구조서). 리포솜 캡슐화를 사용할 수 있고 리포솜은 다양한 중합체를 이용하여 유도제화할 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,013,556). 치료제용으로 가능한 고체 투여 형태에 관한 기재는 문헌 [Marshall, K. In: Modern Pharmaceutics Edited by G.S. Banker and C.T. Rhodes Chapter 10, 1979]에 제공되어 있다. 일반적으로, 제제는 위 환경에 대해 보호할 수 있게 하며, 장내 생물학적 활성 물질을 방출하게 하는 불활성 성분 및 치료제를 포함한다.

[0080] 또한, 본원에서 사용이 고려되는 것은, 제약상 허용되는 에멀전, 용액, 현탁액, 및 시럽을 포함한 경구 투여용 액체 투여 형태이며, 이는 불활성 희석제; 아주반트, 습윤제, 유화제 및 현탁화제; 및 감미제, 향미제, 착색제, 및 방향제를 포함한 다른 구성성분을 함유할 수 있다.

[0081] 경구 제제의 경우, 방출의 위치는 위, 소장 (십이지장, 공장, 또는 회장), 또는 대장일 수 있다. 통상의 기술자는, 예를 들어 장용 코팅을 사용하여, 위에서 용해되지 않지만, 십이지장 또는 소장의 어딘가 다른 곳에서 물질을 방출할 이용가능한 제제를 알고 있다. 장용 코팅으로서 사용되는 보다 흔한 불활성 성분의 예는 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 유드라짓(Eudragit) L30D, 아쿠아테릭(Aquateric), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 유드라짓 L, 유드라짓 S, 및 셸락(Shellac)이다. 이들 코팅을 혼합 필름으로서 사용할 수 있다.

[0082] 코팅 또는 코팅의 혼합물을 또한 위에 대해 보호가 의도되지 않은 정제 상에서 사용될 수 있다. 이는 당의, 또는 정제를 삼키기 더 쉽게 만드는 코팅을 포함할 수 있다. 캡슐제는 건조 치료제 (즉 분말)의 전달을 위한 경질 쉘 (예컨대 젤라틴)로 이루어질 수 있고, 액체 형태용으로는 연질 젤라틴 쉘을 사용할 수 있다. 카세트의 쉘 물질은 농후 전분 또는 다른 식용 종이일 수 있을 것이다. 환제, 로젠지, 성형 정제 또는 습제 정제용으로, 습식 매싱 기법을 사용할 수 있다. 캡슐제 투여용 물질의 제제는 또한 분말, 약간 압축된 플러그로서, 또는 심지어 정제로서일 수 있을 것이다. 이들 치료제는 압축에 의해 제조될 수 있을 것이다.

[0083] 불활성 물질로 치료제의 부피를 증가시키거나 희석할 수 있다. 이들 희석제는 탄수화물, 특히 만니톨, 락토스, 무수 락토스, 셀룰로스, 수크로스, 변형 텍스트란 및 전분을 포함할 수 있을 것이다. 삼인산칼슘, 탄산마그네슘 및 염화나트륨을 포함한 특정 무기 염이 또한 충전제로서 사용될 수 있다. 일부 시판되는 희석제는 패스트-플로(Fast-Flo), 엠덱스(Emdex), STA-Rx 1500, 엠컴프레스(Emcompress) 및 아비셀(Avicell)이다.

[0084] 봉해제를 고체 투여 형태로의 치료제의 제제화에 포함시킬 수 있다. 봉해제로서 사용되는 물질은 전분을 기재로 하는 시판 봉해제를 포함한 전분, 엑스플로탭(Explotab), 소듐 전분 글리콜레이트, 앰버라이트(Amberlite), 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 울트라아밀로펙틴, 소듐 알기네이트, 젤라틴, 오렌지 겔질, 산 카르복시메틸 셀룰로스, 천연 스폰지 및 벤토나이트를 포함하나 이에 제한되지는 않으며 모두 사용될 수 있다. 봉해제는 또한 불용성 양이온 교환 수지일 수 있다. 분말화 검은 봉해제로서 및 결합제로서 사용될 수 있고, 분말화 검, 예컨대 한천, 카라야(Karaya) 또는 트라가칸트를 포함할 수 있다. 알긴산 및 그의 나트륨 염은 또한 봉해제로서 유용하다. 결합제는 사용되어 치료제를 함께 뭉치게 하여 경질 정제를 형성할 수 있고 천연 물질, 예컨대 아카시아, 트라가칸트, 전분 및 젤라틴으로부터의 물질을 포함할 수 있다. 다른 것들은 메틸 셀룰로스 (MC), 에틸 셀룰로스 (EC) 및 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC)를 포함한다. 폴리비닐 피롤리돈 (PVP) 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC) 둘 다를 알콜성 용액 중에 사용하여 펙티드 (또는 유도체)를 과립화할 수 있을 것이다.

[0085] 향마찰제를 제제화에 포함시켜 제제화 공정 동안 부착을 예방할 수 있다. 윤활제를 펙티드 (또는 유도체)와 다이 벙 사이의 층으로서 사용할 수 있고, 이들을 그의 마그네슘 및 칼슘 염을 포함한 스테아르산, 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE), 액체 파라핀, 식물성 오일 및 왁스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 가용성 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜, 카르보 왁스(Carbowax) 4000 및 6000을 또한 사용할 수 있다.

[0086] 제제화 동안 약물의 유동 특성을 개선시킬 수 있고 압축 동안 재배열을 원조하기 위한 활택제를 첨가할 수 있다. 활택제는 전분, 탈크, 발열 실리카 및 수화 실리코알루미네이트를 포함할 수 있다.

[0087] 치료제의 수성 환경 내로의 용해를 원조하기 위해 계면활성제를 습윤제로서 첨가할 수 있다. 계면활성제는 음이온성 세제, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트, 디옥틸 소듐 술포숙시네이트 및 디옥틸 소듐 술포네이트를 포함할 수 있다. 양이온성 세제가 사용될 수 있고 양이온성 세제는 벤즈알코늄 클로라이드 또는 벤제토늄 클로라이드를 포함할 수 있다. 계면활성제로서 제제화에 포함될 수 있을 잠재적인 비이온성 세제의 목록은 라우로마크로

글 400, 폴리옥실 40 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유 10, 50 및 60, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리솔베이트 40, 60, 65 및 80, 수크로스 지방산 에스테르, 메틸 셀룰로스 및 카르복시메틸 셀룰로스이다. 이들 계면활성제는 단독으로든 또는 상이한 비의 혼합물로서이든 단백질 또는 유도체의 제제에 존재할 수 있을 것이다.

[0088] 제어 방출 경구용 제제를 본 발명을 실시하는데 사용할 수 있다. 치료제를 확산 또는 침출 기전 중 어느 하나에 의해 방출을 허용하는 불활성 매트릭스, 예를 들어 겔 내로 혼입시킬 수 있을 것이다. 서서히 퇴화하는 매트릭스를 또한 제제 내에 혼입시킬 수 있다. 일부 장용 코팅은 또한 지연 방출 효과를 갖는다. 또 다른 형태의 제어 방출은 오로스(Oros) 치료 시스템 (알자 코퍼레이션(Alza Corp.))을 기반으로 하는 방법, 즉 치료제가 삼투 효과로 인해 단일의 작은 개구부를 통해 물은 들어가고 작용제는 밖으로 내보내도록 하는 반투과성 막 내에 들어 있는 방법에 의한 것이다.

[0089] 다른 코팅을 제제화에 사용할 수 있다. 이들은 코팅 펜에 적용될 수 있을 여러 가지의 당을 포함한다. 치료제는 또한 필름 코팅된 정제 내에 제공될 수 있을 것이며, 이 경우에 사용되는 물질은 2개 군으로 나누어진다. 제1 군은 비장용 물질이며, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 메틸히드록시-에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필-메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시-메틸 셀룰로스, 포비돈 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 제2 군은 흔히 프탈산의 에스테르인 장용 물질로 이루어진다. 물질의 혼합물을 사용하여 최적의 필름 코팅을 제공할 수 있다. 필름 코팅을 펜 코터 내에서 또는 유동층 내에서, 또는 압축 코팅에 의해 수행할 수 있다.

[0090] 경피 투여

[0091] 또 다른 대안적 실시양태에서, 투여는 경피 투여를 포함한다. 이러한 치료는 단독으로 투여될 수 있거나 본원에 기재된 바와 같이 다른 항우울 요법으로 보충될 수 있다. 경피 투여는, 예를 들어 패치 및 이온영동 장치뿐만 아니라, 페이스트, 고약, 또는 연고의 국소 적용을 포함한, 수동 또는 능동 경피 또는 경피부 양식을 포함한다.

[0092] 통상의 기술자는 치료제의 피부로의 경피 약물 전달 또는 투여에 대한 일반적인 기술을 잘 알고 있다. 경피 약물 전달은 환자에게 약물의 제어 방출을 제공하고, 경피 패치는 사용자-친화적이고, 편리하고, 통증이 없으며, 복수일 투여를 제공하여, 대개 결과적으로 환자 순응도를 개선시킨다. 케타민의 경피 투여로 PTSD 환자를 치료하는 본 발명의 방법은 얼굴, 머리 또는 신체의 피부에 케타민을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 케타민 조성물은 얼굴, 두피, 관자 부위, 팔, 위, 넓적다리, 등, 목 등의 피부에 투여될 수 있다. 얼굴의 적합한 피부는 턱, 윗 입술, 아랫 입술, 이마, 코, 볼, 눈 주변 피부, 윗 눈꺼풀, 아래 눈꺼풀의 피부 또는 그의 조합을 포함한다. 두피의 적합한 피부는 두피의 앞쪽, 관자 부위에 걸친 두피, 두피의 외측부, 또는 그의 조합을 포함한다. 관자 부분의 적합한 피부는 관자놀이 및 관자 부위에 걸친 두피 및 그의 조합을 포함한다. 케타민은 밀봉 커버링이 있는 생접착 패치 또는 생접착 스트립으로 제제화될 수 있다. 대안적으로, 피부에 투여하기 위한 경피 케타민 조성물은 밀봉 드레싱과 함께 또는 없이 층으로 피부에 적용되는, 국소 연고, 국소 겔, 로션, 크림, 용액, 스프레이, 페인트, 필름, 호일, 화장품으로서 적용될 수 있다.

[0093] 또한, 케타민-함유 조성물의 피내 투여가 고려된다. 치료제의 피내 투여는 피부의 층 내에 또는 층 사이로서 규정된다. 그에 반해서, 피하 투여는 피부의 초기 층 아래로서 규정되며, 정맥내 또는 혈류 내로의 전신 투여이다. 피내, 정맥내 또는 피하 주사에 의한 치료제의 투여는 약물 전달의 혼한 수단이며 통상의 기술자에 의해 용이하게 수행된다.

[0094] 본원에 기재된 조성물 및 제제는 의료 전문가에 의해 또는 환자에 의해 투여될 수 있다. PTSD를 치료하기 위한 케타민의 환자 자기-투여가 분명히 고려된다. 비강내 투여 및 경피 패치를 통한 투여는 환자 자기-투여에 특히 적합하다.

[0095] 추가의 활성 성분

[0096] 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 제제는 케타민 이외에도, 다른 치료상 또는 약리학상 활성 성분을 포함할 수 있으나, 예컨대 항우울 요법에 사용되는 작용제로 제한되지는 않는다. 이러한 작용제는, 항우울제: 예를 들어, 생체 아민의 비-선택적 재흡수 억제제, 예를 들어 트리스클릭 항우울제, 예컨대 이미프라민; 세로토닌 선택적 재흡수 억제제, 예컨대 플루옥세틴 (프로작(Prozac)); 모노아민 옥시다제 억제제 (MAO-I), 예컨대 페넬레진; 비정형 항우울제를 포함한 다른 유형의 항우울 의약을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다른 의약, 예를 들어 리튬, T3, T4 등을 이용한 항우울제 증대. 항우울 효과를 갖는 다른 치료 양식: 전기-경련 치료

(ECT); 광선 요법, 심리요법, 예를 들어 PTSD에 대한 인지 또는 대인 요법.

[0097]

게다가, 신경정신 장애의 증상을 개선 또는 악화시키는 것으로 보고된 약물의 투여는 다음을 포함하는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 항우울제, 예컨대 리튬 염, 카르바마제핀, 발프로산, 리세르그산, 디에틸아미드 (LSD), p-클로로페닐알라닌, p-프로피도파세타미드 디티오카르바메이트 유도체, 예를 들어 FLA 63; 항-불안증 약물, 예를 들어 디아제팜; 모노아민 옥시다제 (MAO) 억제제, 예를 들어 이프로니아지드, 클로르길린, 페넨진, 트라닐시프로민, 및 이소카르복사지드; 생체 아민 흡수 차단제, 예를 들어 트리스클릭 항우울제, 예컨대 데시프라민, 이미프라민 및 아미트립틸린; 비전형적 항우울제, 예컨대 미르타자핀, 네파조돈, 부프로피온; 세로토닌 재흡수 억제제, 예를 들어 플루옥세틴, 벤라팍신, 및 돌록세틴; 항정신병 약물, 예컨대 페노티아진 유도체 (예를 들어, 클로르프로마진 (토라진) 및 트리플루오프로마진), 부티로페논 (예를 들어, 할로페리돌 (할돌(Haldol))), 티오크산틴 유도체 (예를 들어, 클로르프로티센), S 및 디벤조디아제핀 (예를 들어, 클로자핀); 벤조디아제핀; 도파민 효능제 및 길항제, 예를 들어 L-DOPA, 코카인, 암페타민, α-메틸-티로신, 레세르핀, 테트라베나진, 벤트트로핀, 파르길린; 노르아드레날린 효능제 및 길항제, 예를 들어 클로니딘, 페녹시벤즈아민, 펜톨아민, 트로폴론.

[0098]

치료 방법의 또 다른 실시양태에서, 투여되는 조성물은 산화적 스트레스 장애의 증상을 개선 또는 악화시키는 것으로 보고된 화합물, 특히 약물을 포함한다. 이러한 화합물은 환원 IS 글루타티온 (GSH), 글루타티온 전구체, 예를 들어 N-아세틸시스테인; 산화제, 예를 들어 비타민 E 및 C, 베타 카로틴 및 퀴논; 지질막 과산화의 억제제, 예를 들어 21-아미노스테로이드 U74006F (티릴라자드 메실레이트), 및 라자로이드; 항산화제, 예컨대 마진돌; 2c 디옥실핀 말레이트; 셀레길린; 술프히드릴 N-아세틸시스테인 및 시스테아민; 디메틸티오우레아; EUK-8 합성, 저 분자량 살렌-망간 착물; 합성 망간-기재 메탈로프로테인 슈퍼옥시드 디스무타제 모방체, SC52608; 유리 라디칼 스캐빈저 또는 억제제, 예를 들어 페고르코테인, 토코트리엔올, 토코페롤, MDL 74,18, LY231617, MCI-186, AVS (니카라벤), 알로퓨리놀, 리팜피신, 옥시푸리놀, 차아염소산 또는 재조합 인간 Cu, Zn-SOD를 포함한다.

[0099]

투여량

[0100]

제약 제제를 포함한 조성물 중의 케타민의 유효량은, 목적하는 치료, 예방, 및/또는 생물학적 효과를 부분적으로 또는 완전히 달성하는 용량을 포함한다. 구체적 실시양태에서, PTSD를 가진 대상체에게 투여되는 케타민의 유효량은 PTSD의 하나 이상의 징후 또는 증상을 치료하는데 효과적이다. 특정 적용에 효과적인 실제 양은 치료되는 병태 및 투여의 경로에 따라 달라진다.

[0101]

특정 측면에서, 본 개시내용은 케타민의 치료 유효 용량, 즉, PTSD를 치료하는데 효과적인 용량의 투여를 제공한다. 구체적 투여량은 질환의 병태, 즉, PTSD의 중증도, 대상체의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별, 및 식습관, 용량 간격, 투여 경로, 배설률, 및 약물의 조합에 따라 조정할 수 있다. 유효량의 케타민을 단독으로든 또는 하나 이상의 활성제와 조합하여든 함유하는 본원에 개시된 투여 형태 중 어느 한 투여 형태는, 통상의 실험의 범위 내에 완전히 있으며, 따라서 본 발명의 범주 내에 완전히 있다.

[0102]

초기 용량은 많아질 수 있고, 그 후에 유지 용량은 더 적어질 수 있다. 용량은 매주 또는 격주 만큼 드물게 투여될 수 있거나, 더 적은 용량으로 분별화되고 매일, 매일 수회, 주 2회, 격주로, 1년에 4회 등으로 투여되어, 유효 투여량 수준을 유지할 수 있다. 예비 용량은 동물 시험에 따라 결정될 수 있고, 인간 투여용 투여량의 스케일링은 관련 기술분야에 허용된 실무에 따라 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 1 용량, 2 용량, 3 용량, 4 용량, 5 용량, 6 용량 또는 그 초과와 본원에 기재된 케타민-함유 조성물을 투여할 수 있다. 그러나, 치료에 대한 대상체의 반응에 따라 다른 범위도 가능하다. 더욱이, 초기 용량은 후속적으로 투여되는 케타민의 용량과 동일할 수 있거나, 보다 낮거나 높을 수 있다.

[0103]

용량의 횟수 및 빈도는 조성물의 투여에 대한 대상체의 반응, 예를 들어 환자의 증상 중 하나 이상이 개선된 경우 및/또는 대상체가 유해 반응 없이 조성물의 투여를 인용한 경우를 기반으로 결정될 수 있고; 일부 대상체에서, 단일 용량이 충분하고, 다른 대상체는, 본원에 기재된 바와 같이 케타민을 함유하는 조성물을 매일, 1일 수회, 격일, 1주에 수회, 매주, 격주, 주 2회, 또는 매월 투여 받을 수 있다. 치료의 지속기간 및 빈도는 치료에 대한 대상체의 반응, 즉, 대상체의 병태 및/또는 PTSD의 하나 이상의 증상이 개선된 경우에 따라 달라질 것이다.

[0104]

투여 요법의 한 예에서, 초기 용량의 케타민을 사용하여 PTSD를 치료한 후에, 보다 낮은 용량의 케타민으로 적정하여 PTSD의 치료를 유지한다. 이러한 요법은, 예를 들어 고 용량의 케타민을 사용하여 PTSD의 급성 증상을

치료한 후에, 보다 낮은 용량의 케타민으로 적정하여, PTSD의 만성 증상을 치료하는데 특히 유용할 수 있다.

- [0105] 일부 측면에서, PTSD를 치료하기 위한 케타민의 용량은 대략 0.001 내지 대략 2 mg/kg 체중, 0.01 내지 대략 1 mg/kg 체중, 또는 대략 0.05 내지 대략 0.7 mg/kg 체중이다. PTSD를 앓고 있는 대상체 (예를 들어, 환자)에게, 예를 들어 체중 kg당 약 0.01 mg (mg/kg), 약 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg의 케타민의 용량을 투여 (자기 투여 포함)할 수 있다.
- [0106] 또 다른 실시양태에서, 비강 투여당 케타민의 총 용량은 약 1 내지 약 250 mg의 범위에 이른다. 비제한적 예로, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 및 250 mg의 케타민 용량이 특히 고려된다.
- [0107] 특정 실시양태에서, 80 kg 체중의 대상체에 대한 케타민의 비강내 또는 정맥내 용량은 약 40 mg 이상, 예를 들어 약 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 또는 250 mg이다.
- [0108] 특정 실시양태에서, 0.13 내지 0.53 mg/kg 체중에 상응하는, 8-32 mg의 케타민의 비강내 투여가 고려된다.
- [0109] 일부 측면에서, PTSD를 치료하기 위한 에스케타민의 용량은 대략 0.001 내지 대략 2 mg/kg 체중, 0.01 내지 대략 1 mg/kg 체중, 또는 대략 0.05 내지 대략 0.7 mg/kg 체중이다. PTSD를 앓고 있는 대상체 (예를 들어, 환자)에게, 예를 들어 체중 kg당 약 0.01 mg (mg/kg), 약 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg의 에스케타민의 용량을 투여 (자기 투여 포함)할 수 있다.
- [0110] 또 다른 실시양태에서, 비강내 투여당 에스케타민의 총 용량은 약 1 내지 약 250 mg의 범위에 이른다. 비제한적 예로, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 및 250 mg의 에스케타민 용량이 특히 고려된다.
- [0111] 또 다른 실시양태에서, 비강내 투여당 케타민의 총 용량은 약 10 mg 내지 약 300 mg, 약 10 mg 내지 약 250 mg, 약 10 내지 약 200 mg, 약 15 내지 약 175 mg, 약 20 내지 약 175 mg, 약 25 내지 약 150 mg, 약 25 내지 약 125 mg, 약 25 내지 약 100 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 50 mg 내지 약 75 mg, 약 75 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 75 mg 내지 약 200 mg의 범위에 이른다.
- [0112] 또 다른 실시양태에서, 비강내 투여당 에스케타민의 총 용량은 약 10 mg 내지 약 300 mg, 약 10 mg 내지 약 250 mg, 약 10 내지 약 200 mg, 약 15 내지 약 175 mg, 약 20 내지 약 175 mg, 약 25 내지 약 150 mg, 약 25 내지 약 125 mg, 약 25 내지 약 100 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 50 mg 내지 약 75 mg, 약 75 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 75 mg 내지 약 200 mg의 범위에 이른다.
- [0113] 특정 실시양태에서, 약 70-80 kg 체중의 대상체에 대한 에스케타민의 비강내 또는 정맥내 용량은 약 40 mg 이상, 예를 들어 약 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 또는 250 mg이다.
- [0114] 특정 실시양태에서, 0.13 내지 0.53 mg/kg 체중에 상응하는, 8-32 mg의 에스케타민의 비강내 투여가 고려된다. 또 다른 실시양태에서, 약 0.83 내지 1.25 mg/kg 체중에 상응하는, 약 50-75 mg의 에스케타민의 총 용량의 비강내 투여가 고려된다. 또 다른 실시양태에서, 약 0.74 내지 1.1 mg/kg 체중에 상응하는, 약 50-75 mg의 에스케타민의 총 용량의 비강내 투여가 고려된다.
- [0115] 특정 실시양태에서, 0.13 내지 0.53 mg/kg 체중에 상응하는, 8-32 mg의 케타민의 비강내 투여가 고려된다. 또

다른 실시양태에서, 약 0.83 내지 1.25 mg/kg 체중에 상응하는, 약 50-75 mg의 케타민의 총 용량의 비강내 투여가 고려된다. 또 다른 실시양태에서, 약 0.74 내지 1.1 mg/kg 체중에 상응하는, 약 50-75 mg의 케타민의 총 용량의 비강내 투여가 고려된다.

[0116] 바람직하게는, 유효 용량의 케타민을 의사 또는 의료 제공자의 감독 하에 적정하여, 특정 적용을 위한 최적 용량을 정확히 결정하도록 한다. 따라서, 본 개시내용은 각각의 개별 대상체 (예를 들어, 환자)에 적합한 용량을 제공한다.

[0117] 일단 투여량 범위가 확립되면, 케타민의 비강내 투여를 위한 조성물 및 비강내 투여를 통한 치료 방법의 이점은, 환자가 필요에 따라, 용량-대-효과에 기초하여 케타민을 투여 (예를 들어, 자기-투여)할 수 있다는 점이다. 따라서, 투여의 빈도는 대상체의 제어 하에 있다. 또 다른 특징의 이점은 케타민의 비강내 투여는 비침습성이고, 혈액-뇌 장벽의 케타민 횡단을 용이하게 한다는 점이다.

[0118] 케타민의 경미한 유해 효과, 예를 들어 불쾌감 및/또는 환각 (때때로 "케타민 드림"이라 칭해짐)은 50 mg의 케타민 초과 용량의 투여 직후에 일어날 수 있고, 대개 비강내로 총 용량의 케타민의 100 mg 초과 용량을 필요로 한다. PTSD를 치료하기 위해 케타민을 투여하는 경우에, PTSD를 치료하는데 효과적이나, 상기 부작용을 초래하는 수준 미만인 용량을 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 그러나, 특히 PTSD의 급성 에피소드에 반응하여, 보다 고 용량의 케타민을 투여할 수 있는 것이 가능하다. 따라서, 이 작용제의 부작용 없이 케타민의 유의한 항-PTSD 효과를 달성하도록 케타민과 상기 언급된 추가의 예시적 작용제와의 공동-투여가 지시될 수 있다.

[0119] *외상후 스트레스 장애의 치료 방법*

[0120] PTSD를 가진 인간 환자의 치료 방법은 케타민을 사용하여 환자에서 PTSD의 하나 이상의 증상을 감소 또는 제거하는 것에 관한 것이다. 케타민은 (S)-케타민과 (R)-케타민의 라세미 혼합물로서, 또는 케타민 거울상이성질체에 대해 거울상이성질체적으로 풍부한 것으로서 투여될 수 있다. 조성물은, 예를 들어 (S)-케타민 및 (R)-케타민 거울상이성질체 중 어느 하나의 90%, 95%, 99%, 99.9 또는 99.99%인 정도로 풍부화될 수 있다.

[0121] 구체적 실시양태에서, PTSD를 가진 인간 환자의 치료 방법은 에스케타민을 사용하여 환자에서 PTSD의 하나 이상의 증상을 감소 또는 제거하는 것에 관한 것이다.

[0122] 특정 실시양태에서, 케타민을 포함하는 조성물을 PTSD를 앓고 있는 환자에게 비강내로 또는 정맥내로 투여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 2차 활성제, 예컨대 상기 기재된 것들 중 하나는, 조합 요법에서 환자에 대해 공투여된다. 상기 논의된 바와 같이, "공투여"가 반드시 약물 및/또는 요법이 조합된 형태로 투여될 수 있다는 것을 의미하는 것은 아니다 (즉, 이들은 동일하거나 상이한 시간에 동일하거나 상이한 부위로 개별로 (즉, 개별 조성물 또는 제제로서) 또는 함께 (동일한 제제 또는 조성물) 투여될 수 있다). 한 실시양태에서, PTSD를 앓고 있는 환자에게는 케타민 및 항우울제 (예를 들어, SSRI)를 포함하는 조합 요법이 실행된다.

[0123] 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 개시된 케타민-함유 조성물 및 제제의 예방적 용도를 고려한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본원에서는 외상후 스트레스 장애 (PTSD)의 발생의 억제를 필요로 하는 대상체에게 PTSD의 발생 및/또는 하나 이상의 PTSD-유사 증상의 발생을 억제하기 위한 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 3.0 mg/kg/일의 대략의 용량의 투여량 범위인 치료 유효량의 케타민을 포함하는 조성물을 비강내로 또는 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 PTSD의 발생을 억제하는 방법이 제공된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 예를 들어 대상체에게 치료 유효량의 케타민을 포함하는 조성물 또는 제제를 대상체가 외상 스트레스에 노출될 개연성이 있는 상황 (예컨대 초기 반응자 또는 군인) 이전에, 외상 스트레스에 노출 직후, 및/또는 대상체가 그 또는 그녀의 PTSD 증상이 나타날 개연성이 있는 것으로 느낄 때 투여 (자기-투여 포함)할 수 있다.

[0124] 구체적 실시양태에서, PTSD의 증상은 케타민의 투여 2시간 내에 완화된다. 본원에 개시된 바와 같이, PTSD의 증상은 케타민의 투여와 수반하여 완화될 수 있다.

[0125] 케타민의 단일 용량의 투여로 PTSD의 치료가 달성될 수 있다. 대안적으로, 케타민의 다중 용량이 투여될 수 있다. 케타민의 단일 용량의 투여는 PTSD의 효과를 7일, 2주 및 일부 경우에 보다 장기간 동안 완화시키기에 충분할 수 있다.

[0126] 케타민의 IV 투여는 필요한 경우에, 예를 들어 PTSD의 증상이 나타나는 경우에 있을 수 있다. IV 투여의 경우, 케타민 (예를 들어, 0.5 mg/kg 이상의 용량)은 40분의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. IV 투여는 1주 이하, 또는 보다 장기간 동안 계속될 수 있다. 케타민의 IV 투여는 또한 1주에 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상,

6회 이상, 7회 이상 수행할 수 있고, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주 또는 10주 또는 그 초과 기간에 걸쳐 계속될 수 있다. 케타민의 IV 투여에 의해 유발된 어떤 심각한 유해 사례도 관찰되지 않았다. 관찰된 임의의 부작용은 전형적으로 경미한, 예를 들어 이상행복감, 상승된 BP, 증가된 리비도, 지각 장애이고, 더욱이 이들 효과는 전형적으로 주입 후 80분 내에 약화된다.

[0127] 비강내 케타민의 투여는 필요한 경우에, 예를 들어 PTSD의 증상이 나타나는 경우에 있을 수 있다. 구체적 실시양태에서, 케타민을 14일 내에 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상 투여한다. 다른 실시양태에서, 케타민을 21일 내에 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상 투여한다. 다른 실시양태에서, 비강내 케타민을 1일 1회 이상, 1일 2회 이상, 1일 3회 이상, 또는 그 초과로 투여한다. 다른 실시양태에서, 비강내 케타민을 1주 1회 이상, 1주 2회 이상, 1주에 3회 이상, 또는 보다 빈번히 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 비강내 케타민을 한달에 2회 이상, 또는 한달에 1회 이상 투여한다. 치료는 필요한 만큼 오래 계속할 수 있다.

[0128] 케타민을 또한 제2 작용제와 조합하여 사용하여 PTSD를 치료할 수 있다. 케타민과 조합하여 사용시, 제2 작용제를 케타민에 대한 보조 요법으로서 투여할 수 있으며, 즉, PTSD를 앓고 있는 개체를 케타민 및 제2 작용제와 동시에 치료할 수 있다. 대안적으로, PTSD를 앓고 있는 개체를 처음에 케타민으로 치료한 후, 케타민 치료를 중단하고 제2 작용제를 이용한 치료를 개시할 수 있다. 이러한 치료는, 예를 들어 환자가 케타민 치료에 대한 원치않은 부작용 또는 감소된 반응을 나타내는 경우, 정당화될 수 있다. 대안적으로, 특정 실시양태에서, 케타민을, PTSD에 대한 초기 치료로서, 예를 들어 1, 2 또는 3 용량의 투여에 의해 사용하고, 제2 작용제를 투여하여 PTSD를 감소시키는 것에 대한 케타민의 효과를 연장시키거나, 대안적으로, PTSD를 감소시키는 케타민의 효과를 증진시킨다. 통상의 기술자는 제시된 체계의 다른 변형이 가능함, 예를 들어 케타민으로 PTSD 환자의 치료를 개시한 후에, 환자를 케타민 치료에 대한 보조 요법으로서 제2 작용제로 치료한 후에, 케타민 치료를 중단하는 기간을 알 것이다.

[0129] PTSD를 치료하기 위해 케타민과 함께 사용하기 위한 예시적 제2 작용제는 항불안제, 항우울제 (예를 들어, SRI, SSRI 및 리튬 포함)이다. PTSD를 치료하는데 있어서 케타민과 함께 사용하기 위한 제2 작용제의 구체적 예는 파록세틴, 세르트랄린, 리튬, 릴루졸, 프라조신, 라모트리진, 및 이펜프로딜이다.

[0130] 특정 실시양태에서, 제2 작용제를 케타민과 조합하여 사용하여 PTSD를 치료하거나, 케타민을 이용한 PTSD의 초기 치료 단계 후에 사용하며, 여기서 제2 작용제는 PTSD의 치료에서 케타민의 양성 효과를 증진시키거나 PTSD의 치료에서 케타민의 양성 효과를 지속시킨다.

[0131] 대안적 실시양태에서, 케타민의 정맥내, 경구, 및 경피 투여가 고려된다. 한 대안적 실시양태에서, 따라서 본 발명은 케타민을 포함하는 조성물을 환자에게 PTSD의 증상을 감소 또는 제거하기에 충분한 투여량으로 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, PTSD에 대해 인간 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 대안적 실시양태에서, 따라서 본 발명은 케타민을 포함하는 조성물을 환자에게 PTSD의 증상을 감소 또는 제거하기에 충분한 투여량으로 경피로 투여하는 것을 포함하는, PTSD에 대해 인간 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 대안적 실시양태에서, 따라서 본 발명은 케타민을 포함하는 조성물을 환자에게 PTSD의 증상을 감소 또는 제거하기에 충분한 투여량으로 경구로 (예를 들어, 액체 또는 고체 (예를 들어, 로젠지) 투여 형태) 투여하는 것을 포함하는, PTSD에 대해 인간 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 보다 구체적 실시양태에서, 케타민은 제약상 허용되는 담체 중에 있고 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 3.0 mg/kg/일의 용량으로 투여된다.

[0132] 본 발명의 방법은 케타민의 다중 용량의 정맥내, 경구, 또는 경피 투여를 포함하는 방법을 통해 달성될 수 있다. 케타민의 정맥내, 경구, 또는 경피 투여는 필요한 경우에, 예를 들어 PTSD의 증상이 나타나는 경우에 있을 수 있다. 구체적 실시양태에서, 케타민을 14일 내에 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상 투여한다. 다른 실시양태에서, 케타민을 21일 내에 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상 투여한다. 다른 실시양태에서, 케타민을 1일 1회 이상, 1일 2회 이상, 1일 3회 이상, 또는 그 초과로 투여한다. 다른 실시양태에서, 케타민을 1주 1회 이상, 1주 2회 이상, 1주에 3회 이상, 또는 보다 빈번히 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 케타민을 한달에 2회 이상, 또는 한달에 1회 이상 투여한다. 치료는 필요한 만큼 오래 계속할 수 있다.

[0133] 전형적으로, PTSD를 앓고 있는 대상체는, 그 사람이 실제 또는 위협에 직면한 사망이나 심각한 부상, 또는 자신 또는 다른 사람들의 신체적 무결성에 대한 위협을 포함한 사건 또는 사건들을 경험, 목격하거나, 대면하였으며, 그 사람의 반응이 강렬한 두려움, 무력감, 또는 공포를 포함하는, 외상적 사건에 노출되었다. 전형적으로, 외상적 사건은 다음 방식 중 하나 이상으로 지속적으로 재경험된다: 이미지, 생각, 또는 인식을 포함한, 사건의

재발되고 침입성의 고통스러운 회상, 사건의 재발되는 고통스러운 꿈, 마치 외상적 사건이 재발된 것과 같은 행동 또는 느낌 (각성시 또는 술에 취했을 때 발생하는 것들을 포함한, 경험, 환상, 환각, 및 해리성 플래시백 에 피소드를 다시 체험하는 느낌을 포함한다), 외상적 사건의 측면을 상징하거나 그와 유사한 내부 또는 외부 자극에 노출시 강렬한 심리적 고통, 외상적 사건의 측면을 상징하거나 그와 유사한 내부 또는 외부 자극에 노출에 대한 생리적 반응성. PTSD를 앓고 있는 개체는 또한, 다음 중 3가지 이상에 의해 명시된 바와 같이, (외상 전에 존재하지 않은) 일반적 반응성의 명함과 외상과 관련된 자극의 지속적인 회피를 갖는다: 외상과 관련된 생각, 감정, 또는 대화를 피하려는 노력, 외상의 회상을 불러 일으키는 활동, 장소, 또는 사람을 피하려는 노력, 외상의 중요한 측면을 기억해낼 수 없음, 의미 있는 활동에 상당히 감소된 관심 또는 참여, 다른 사람들과의 소원 또는 무심함의 느낌, 제한된 범위의 감정 (예를 들어, 사랑의 감정을 가질 수 없음), 단축된 미래의 느낌 (예를 들어, 직업, 결혼, 자녀, 또는 정상적인 수명을 가질 것으로 예상하지 않음), 다음 중 2가지 이상에 의해 명시된 바와 같은, (외상 전에 존재하지 않은) 증가된 각성의 지속적인 증상: 잠들거나 잠든 상태를 유지하기 어려움, 화를 잘내거나 화의 폭발, 집중하기 어려움, 과다경계, 지나친 경악 반응. 적어도 1개월 동안 지속된 장애는 기능의 사회적, 직업적, 또는 다른 중요한 분야에서 임상적으로 유의한 고통 또는 장애를 유발한다. 케타민을 이용한 치료 후에 감소될 것으로 예상되는 증상은 침입성 기억, 악몽, 플래시백, 및 외상을 상기시키는 것에 의해 촉발된 정서적 및 신체적 반응의 형태로 외상적 경험을 재경험하는 것; 다른 사람들과 거리를 둬, 활동 및 다른 사람들에 대한 관심의 감소, 감정의 명함, 및 외상을 상기시키는 것의 회피; 및 수면 장애, 과민성, 과다경계, 집중력 감소, 및 경악 반사 증가를 포함한 과다각성 증상을 포함한다.

[0134] 특정 실시양태에서, PTSD의 하나 이상의 증상이 감소 또는 제거되는지의 여부를 측정함으로써, 본원에 개시된 바와 같은, PTSD의 치료 방법이 효과적인지의 여부를 측정할 수 있다. 본원에 개시된 요법으로 치료되고 있는 환자의 정신 감정을 수행하여 요법 (예를 들어, 케타민의 IV 또는 비강내 투여)이 효과적인지의 여부를 측정할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정신 감정은 치료 전에, 치료 시에, 치료 동안, 및/또는 치료 후에 수행할 수 있다. 정신 감정을 본원에 개시된 바와 같은 요법을 이용한 치료 전에 및 치료 후에 (및/또는 동안) 둘 다 수행하는 경우, 치료 전의 감정의 결과는 치료 동안 및/또는 치료 후의 감정의 결과와의 비교를 위한 기준선을 제공할 수 있다. 그러나, 일부 실시양태에서, 정신 감정은 치료 후에만 수행한다.

[0135] 본원에 기재된 PTSD를 치료하기 위해 케타민을 사용하는 방법을 또한 사용하여 케타민에 반응하는 동반이환 병태를 치료할 수 있다. 주요 우울 장애는, 예를 들어 PTSD와 동반이환을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 예를 들어 따라서 본원에 기재된 방법을 사용하여 동반이환 PTSD 및 주요 우울 장애를 치료할 수 있다.

[0136] 예로서, 관련 기술분야에 주지된, 환자의 하기 정신 감정 중 어느 하나 이상의 감정을 케타민의 투여 전에 및/또는 투여 후에 수행하여 PTSD가 치료되었는지의 여부를 측정할 수 있다. PTSD 및 PTSD 증상을 감정하기 위해 사용되는 정신 감정 도구 및 질문지의 예는 다음과 같다:

[0137] 측정

[0138] 기준선의 종합적 증상뿐만 아니라 (1) 장애의 전체 중증도, (2) PTSD의 핵심 증상, 및 (3) 우울한 기분에 대한 약물 작용을 측정하는 것을 목표로, 임상-실행 및 입증된 자기-보고 기구 둘 다를 사용한다. 사용된 기구에 대한 설명이 이하에 있다. 표 4는 개관을 제공한다.

[0139] **정신 장애의 진단 및 통계 편람(Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-5)**은 PTSD에 관한 개정된 진단 기준을 포함한다. 문헌 [American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013]을 참조한다. 또한 월드와이드웹 상에서 [ptsd.va.gov/professional/PTSD-overview/dsm5_criteria_ptsd.asp]를 참조한다.

[0140] **DSM-IV 축 I 장애, 환자 에디션에 관한 구조화 임상 면접(Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition) (SCID-P)**은 진단을 돕기 위해 임상 의에 의해 문의되는 탐색 질문뿐만 아니라 추적 질문도 제공하는 반-구조화 면접이다. [First et al., Structured Clinical Interview for DSM-IV TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P). New York: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research; 2001]. 이는 인구통계, 일, 주요 호소증상, 현재 질병의 이력, 과거의 이력, 치료 이력, 및 현재 기능에 관한 정보를 얻는 개관을 포함한다. SCID-P의 본문은 51개 정신병 모두를 진단하기 위해 설계된 9개 모듈을 포함한다.

[0141] **DSM-5에 관한 SCID-P**는 SCID - 환자 버전이고, 새로운 DSM-5 기준을 포함시키도록 수정된 SCID의 개정판이다.

[0142] **임상-실행 PTSD 척도(Clinician-Administered PTSD Scale) (CAPS)**는 DSM-IV에 의해 규정된 바와 같은 PTSD의

본질적 특징을 평가하기 위해 설계된 구조화 임상 면접이다. [Weathers et al., Clinician-administered PTSD scale: a review of the first ten years of research. *Depress Anxiety*. 2001;13(3):132-156]. CAPS를 사용하여 진단 상태의 범주 평가뿐만 아니라 증상의 중증도의 정량적 지수를 제공할 수 있다. 빈도 및 강도 점수 둘 다 각각의 개별 증상으로부터 유래된다. CAPS 총 점수는 현재 PTSD 증상의 빈도 및 강도를 평가하는 17개 항목에 대한 개체의 반응을 기반으로 한다. CAPS의 하위척도를 이용하여 특정의 증상군을 평가한다. 우리의 연구단은 진행중인 PTSD 연구로부터 CAPS를 사용하는 폭넓은 경험을 갖고 있다. 총 점수는 0 내지 136의 범위에 이를 수 있다.

[0143]

DSM-5에 관한 임상-실행 PTSD 척도(Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5) (CAPS-5)는 PTSD의 현재 (지난 달) 진단을 하고, PTSD의 수명 진단을 하고, 지난 일주일에 걸쳐 PTSD 증상을 평가하기 위해 사용될 수 있는 30-항목 구조화 면접이다. CAPS-5는 PTSD에 관한 DSM-5 진단에 상응하는, 30-항목 질문지이다. CAPS-5의 언어는 기존 증상에 대한 변화와 DSM-5에서의 새로운 증상의 추가 둘 다를 반영한다. CAPS-5는 PTSD (이인화 및 비현실감)의 해리성 하위 유형을 평가하는 것과 관련된 질문을 하지만, 더 이상 다른 관련된 증상 (예를 들어, 인식의 차이)을 포함하지는 않는다. CAPS의 이전 버전과 같이, CAPS-5 증상의 중증도 평가는 (양과 강도를 기반으로 하는 기억 상실 및 감소된 관심을 제외하고) 증상 빈도 및 강도를 기반으로 한다. 그러나, CAPS-5 항목은, 개별 빈도 및 강도 점수를 요구한 CAPS의 이전 버전과 대조적으로 단일의 중증도 점수로 평가된다. [Weathers, F.W., et al (2013). The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5). Interview available from the National Center for PTSD at ptsd.va.gov on the WorldWideWeb]를 참조한다.

[0144]

치료 성과 PTSD 척도 (TOP-8)는 치료에 반응하여 변화에 적용되는 PTSD의 흔히 발생하는 징후 및 증상의 평가를 위해 특별히 설계된 간결한 면접자-실행 척도이다 (Davidson, J. R., & Colket, J. T. (1997). The eight-item treatment-outcome post-traumatic stress disorder scale: A brief measure to assess treatment outcome in post-traumatic stress disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 12(1), 41-45). TOP-8은 8개 항목으로 이루어져 있고, 각각은 각각의 항목에 주어진 규정된 앵커를 이용하여 0-4의 척도로 측정된다. 항목은 PTSD의 3가지 핵심 특징의 대표적인 것으로 최대 가능한 점수는 32이다.

[0145]

해밀턴의 정신과적 불안 평가 척도(Hamilton Psychiatric Rating Scale for Anxiety) (HAM-A)는 불안증 중증도의 널리 사용되는 관찰적 평가 척도이다. 척도는 14개 항목으로 이루어져 있다. 각각의 항목은 0 내지 4의 척도로 평가된다. 이 척도를 실행하여 불안증의 중증도 및 치료 과정 동안의 그의 개선을 평가한다. HAM-A 총 점수는 14개 항목의 합계이고 점수는 0 내지 56의 범위에 이른다. [Hamilton M. The Assessment of Anxiety-States by Rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55].

[0146]

몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS)는 성인에서 우울 증상의 평가를 위해 그리고 그러한 증상에 대한 임의의 변화의 평가를 위해 사용되는 10-항목 기구이다. [Montgomery S.A., et al., A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-389]. 10개 항목 각각은, 각각의 항목에 대한 상이한 설명어로, 0 내지 6의 척도로 평가된다. 이들 개별 항목 점수가 함께 가해져 총 점수를 형성하고, 이는 0 내지 60점의 범위에 이를 수 있다. 이 척도를 실행하는데 추정된 시간은 20분이다. 척도의 평가자간 신뢰도는 높고 점수는 HAM-D의 것들과 상당히 상관관계가 있다. 주입 당일에 수면과 식욕 항목을 제외한 수정된 MADRS가 사용된다.

[0147]

청소년 조증 평가 척도, 항목 1(Young Mania Rating Scale, Item 1) (YMRS-1)은 주입 당일에 기분 상승을 평가하기 위해 사용된다. [Young RC, et al. Rating-Scale for Mania - Reliability, Validity and Sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133(NOV):429-435].

[0148]

간결한 정신과적 평가 척도(Brief Psychiatric Rating Scale) (BPRS)는 주입 동안 급성 거동 변화를 평가하기 위해 사용된다. [Overall JE et al., The Brief 정신의학적 Rating-Scale. *Psychol Rep*. 1962;10(3):799-812]. 정신병의 양성 (+) 증상에 대한 4가지 주요 BPRS 항목이 사용된다: 개념 와해, 환각 행동, 의심, 및 이상한 사고 내용. 정신병의 음성 (-) 증상을 나타내는 3가지 항목이 또한 사용될 것이다: 둔화된 감정, 정서적 위축, 및 운동 지연.

[0149]

임상-실행 해리 상태 척도(Clinician-Administered Dissociative States Scale) (CADSS)는 주입 동안 해리 효과를 측정하기 위해 사용된다. [Bremner JD, et al., Measurement of Dissociative States with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress*. 1998;11(1):125-136]. 척도는 19개 질문 및 0 (전혀 없음) 내지 4 (극히) 점수의 8개 관찰자 평가를 포함한다. CADSS는 신체 인식, 환경 인식, 시간 지각, 기억 장애, 및 비현실의 감정에서의 장애를 측정한다.

- [0150] **환자 평가 부작용 일람표(Patient Rating Inventory of Side Effects) (PRISE)**는 각각의 증상의 인용성을 식별하고 평가함으로써 부작용을 정성화하기 위해 사용된다. [Levine J, Schooler NR. SAFTEE: A technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials. Psychopharmacol Bull. 1986;22(2):343-381].
- [0151] **전반적 임상 인상(Clinical Global Impression) (CGI)** 척도는 정신병 환자에서의 치료 반응을 평가한다. 투여 시간은 2분이다. 이 척도는 3개 항목으로 이루어져 있다: 병의 중증도 (항목 1); 전반적 개선 (항목 2); 및 효능 지수 (항목 3). 항목 1은 7점 척도로 평가되며 (1 = 정상, 7 = 가장 극히 아픈 환자 중에서) 항목 2도 마찬가지로 (1 = 매우 많이 개선됨, 7 = 매우 많이 악화). 각각은 "평가되지 않음"의 추가의 반응을 포함한다. 항목 3은 4점 척도로 평가된다 ("없음" 내지 "치료 효과 능가"). 단지 항목 1 (CGI-중증도 또는 CGI-S) 및 2 (CGI-개선 또는 CGI-I)를 사용한다.
- [0152] **사건 충격 척도(Impact of Event Scale) (IES)**는 외상적 사건에 대한 스트레스 반응의 가장 널리 사용되는 자기-보고 척도 중 하나이다. [Horowitz M, Wilner N, Alvarez W. Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. Psychosom Med. 1979 May;41(3):209-218]. 또한, [Weiss DS, Marmar CR. The Impact of Event Scale - Revised In: Wilson J, Keane TM, eds. Assessing psychological trauma and PTSD. New York: Guilford; 1996:399-411]을 참조한다. 이는 침입 및 회피 둘 다를 측정한다. 그의 심리 특성을 감정한 2002 보고서는 2가지 하위척도 (침입: 평균 $\alpha = 0.86$; 회피: 평균 $\alpha = 0.82$)에 대한 높은 내적 일관성, >1년의 간격 동안 적당한 검사-재검사 신뢰도, 및 양호한 내적 및 외적 타당도를 밝혀냈다. [Sundin EC, Horowitz MJ. Impact of Event Scale: psychometric properties. Br J Psychiatry. 2002 Mar;180:205-209]. CAPS로 평가된 IES 하위척도와 PTSD 진단 사이의 상관관계는 높다 (>0.75). Id. IES는 외상의 경험과 후속 조정 사이를 매개하는 침입 및 회피 과정의 척도로서 특히 유용한 것으로 간주된다. [Joseph S. Psychometric evaluation of Horowitz's Impact of Event Scale: a review. J Trauma Stress. 2000 Jan;13(1):101-113]. 총 점수는 0 내지 75의 범위에 이를 수 있다.
- [0153] **외상후 스트레스 장애 체크리스트(Posttraumatic Stress Disorder Checklist) (PCL-5)**는 PTSD의 DSM-5 증상을 반영하는 17-항목 자기-보고 척도이다. PCL-5는 스트레스가 많은 상황에 대한 반응에서 증상을 측정한다 (Weathers, F., et al. (1993). The PTSD checklist (PCL): Reliability, validity, and diagnostic utility. Annual Convention of the International Society for Traumatic Stress Studies, San Antonio, TX).
- [0154] **우울 종합적 증상의 신속 일람표, 자기 보고(Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self Report) (QIDS-SR)**는 과거 7일에 존재하는 우울 증상의 중증도를 평가하기 위해 설계된 16-항목 자기 평가 도구이다. [Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. Biol Psychiatry. 2003;54(5):573-583]. 16개 항목은 주요 우울증의 9개 증상의 영역을 커버하고, 0-3의 척도로 평가된다. 총 점수는 0 내지 27의 범위에 이르고, 0-5 (정상), 6-10 (경미), 11-15 (중간 정도), 16-20 (중간 정도 내지 중증), 및 21+ (중증)의 범위이다.
- [0155] **아동기 외상 질문지(Childhood Trauma Questionnaire) (CTQ)**는 다음 분야에서 아동기 외상을 평가하는 28-항목 자기-보고 기구이다: 신체적, 성적 및 정서적 학대 및 신체적 및 정서적 무관심. [Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. Child Abuse Negl. 2003 Feb;27(2):169-190]. 각각의 항목은 1 (결코 진실이 아님) 내지 5 (매우 자주 진실)의 척도로 평가된다. 그 다음에 5개의 하위척도를 총계 내고, 점수는 각각의 외상 부류에 완화 5-25의 범위에 이른다.
- [0156] **시각 아날로그 척도(Visual Analogue Scale) (VAS)**는 주관적 상태 변화를 평가하기 위해 사용된다. [Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. Br J Med Psychol. 1974;47(3):211-218]. 이들은 다음 상태에 대해 주관적 경험의 인식된 강도에 비례하여 표시되는 100-mm 수평선이다 (0=전혀 없음, 내지 10=극히): 불안, 우울, 졸음, 높음, 배고픔, 그리고 메스꺼움.
- [0157] **위한 장애 척도(Sheehan Disability Scale) (SDS)**는 가장 빈번히 사용되는 자기-보고 장애 척도이다. 이는 광범위한 정신 장애에 걸친 치료의 결과로서 장애 및 변화에 대한 민감도를 입증하였다. SDS는 단지 현재 수준의 장애에 완화 질문하고, 그 사람이 과거에 더 잘 행한 것 또는 더 나쁘게 행한 것의 여부에 대한 어떤 지표도 제공하지 않으며, 따라서 이를, 역사적 인상에 의해 혼동되지 않는 합리적인 단기 성과 척도가 되게 한다. 의존 변수는 총 점수이고, 이는 3가지 10-점 항목 (일, 사회 생활, 및 가정 생활)의 합계를 기준으로 하고, 여기서

더 높은 점수는 더 큰 장애를 반영한다. [Sheehan D. The Anxiety Disease. New York, NY: Scribner; 1983].

- [0158] **코너-데이비슨 회복탄력성 척도(Connor-Davidson Resilience Scale) (CD-RISC)**는 25-항목 자기-보고 척도이고, 각각은 5-점 척도 (0-4)로 평가되고, 여기서 더 높은 점수는 더 큰 회복탄력성을 반영한다 (Connor KM & Davidson, JRT. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). Depression and Anxiety, 2003: 18: 71-82).
- [0159] **지능 2-하위검사의 웨슬러 단축 척도(Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence 2-Subtest) (WASI-2)**는 어휘 (언어 유동적 능력의 평가) 및 행렬 추리 (비언어 유동적 능력의 평가)를 포함하며 그를 완료하는데 15분 걸리는 6세 내지 89세에 대한 IQ의 신뢰할만한 간결한 척도이다. [Wechsler D. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1999]. 이는 임상적, 교육적, 및 연구 설정에서 폭넓게 사용된다. 평균 신뢰도 계수는 0.96이고 검사-재검사 신뢰도는 0.88이다.
- [0160] **홉킨스 언어 학습 검사(Hopkins Verbal Learning Test) (HVLТ)**는 단어의 기억 획득 및 지연 회상의 반복가능한 검사이다. 대상체에게 3회의 학습 시행에 관한 동일한 12-항목 목록이 제시되며 매회 각각의 목록에 대한 항목을 반복하도록 요청한다. 지연 회상 및 인식 병태는 추후에 실행된다. 본 연구에서 사용된 의존성 변수는 (획득 변수에 대한) 3회 시행에 걸쳐 총 학습 및 (회상 구성 요소에 대한) 총 지연 회상 점수를 포함한다. [Brandt J, Benedict R. Hopkins Verbal Learning Test, Revised. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1997].
- [0161] **기분 상태의 프로파일-양극성(Profile of Mood States-Bipolar) (POMS - Bi)** 척도는 비임상 설정이라기 보다는 주로 임상 설정에서의 기분 및 느낌을 측정한다. 이는 요법을 위한 개체의 정신 상태를 측정하는데 도움을 줄 수 있거나, 다양한 인성 장애와 관련된 기분 프로파일을 비교하는데 사용될 수 있다. 이는 또한 약물 치료의 효과를 식별하는데 있어서 유용한 기구이다.
- [0162] **외상후 인지 일람표(Post-Traumatic Cognitions Inventory) (PTCI)**는 33-항목 척도이고, 이는 1 (전적으로 동의하지 않음) 내지 7 (전적으로 동의)의 범위에 이르는 리케르트(Likert)-유형 척도로 평가된다. 척도 점수는 3가지 하위척도에 대해 형성되며, 이는 고도의 상호상관관계 ($r_s = .57 - .75$)를 나타낸다.
- [0163] **새로운 인지(New Cognitions)** 척도는 6-항목 파일롯 척도이고, 이는 1 (전혀 없음) 내지 4 (많은)의 범위에 이르는 리케르트-유형 척도로 평가된다. 척도는 항목이 직접 선택된 (새로운 항목이 척도에도 추가됨) 외상후 성장 일람표(Post Traumatic Growth Inventory) (PTGI), 및 간결한(Brief)-COPE (문헌 [Carver, C.S. (1997) "You want to measure coping but your protocol's too long: Consider the brief COPE." International Journal of Behavioral Medicine 4:92-100] 참조)를 기반으로 한다.
- [0164] **의료 성과 연구(Medical Outcomes Study) (MOS) 사회적 지지 연구(Social Support Survey)**는 기능적 사회적 지지의 수준을 평가하기 위해 설계된 19-항목 자기-보고 척도이다. MOS-SS는 2가지 하위척도 (정서적 및 기구적 사회적 지지)를 가져 잠재적인 사회적 지지 결손을 식별한다 (Sherbourne, C.D. & Stewart, A.L. (1991). "The MOS Social Support Survey." SocSci Med 32(6): 705-714).
- [0165] **실존 심리 검사 - 단문식(Purpose in Life test - Short Form) (PIL-SF)**은 20-항목의 실존 심리 검사의 간결한, 4-항목 형태이다. 이 척도는 반응자들에게 그들이 어느 정도로 그들의 삶의 목표를 달성했는지, 그리고 그들이 어느 정도로 그들의 삶을 의미있거나 목적 의식이 있는지로 인식하는지를 보고하도록 요청한다. (Schulenberg et al 2010; Psychotherapy (Chic). 2008 Dec;45(4):447-63).
- [0166] **외상후 성장 일람표 (PTGI)-축약판(Short Version)**은 PTGI 자기-보고 질문지의 10-항목의 축약판이다 (ref). 이는 반응자들에게 고도로 스트레스가 많은 삶의 사건을 경험한 결과로서 그들이 어느 정도로 변화하였는지를 평가하도록 요청한다. 항목은 다른 사람들, 새로운 가능성, 개인적인 기운, 영적인 변화, 및 삶에 대한 감사과 관련된 5가지 영역에서의 긍정적인 변화를 포괄한다 (Cann, A., et al. (2010). A short form of the Posttraumatic Growth Inventory. Anxiety, Stress & Coping, 23, 127-137).
- [0167] **삶의 향유 및 만족감의 질문지(Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire) (Q-LES-Q)**는 다양한 분야의 매일 기능에서 대상체에 의해 경험된 향유 및 만족감의 정도를 측정하는 자기-보고 척도이다. 요약 점수는 우울증 대상체의 군에서 이들 차원의 신뢰할 만하고 타당한 척도이다 (Endicott J, et al. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: A New Measure. Psychopharmacology Bulletin; 1993;29:321-326).

- [0168] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 요법이 PTSD를 치료하는데 효과적인지의 여부를 측정하는 것은, 예를 들어 환자가 그 또는 그녀의 PTSD의 하나 이상의 증상이 치료되었다고 보고하는 경우는, 치료되는 환자의 자기-평가를 기반으로 한다.
- [0169] 전형적으로, 본원에 개시된 조성물 또는 제제를 이용한 치료의 효과는 환자 및/또는 예를 들어, 환자의 의사에 의해, 투여의 시간으로부터 미리 결정된 시간의 틀 내에서 관찰된다. 미리 결정된 시간의 틀은 조성물 또는 제제의 투여의 2시간 내에 시작하여 투여의 24시간까지이다. 다른 실시양태에서, 미리 결정된 시간의 틀은 조성물 또는 제제의 투여 후에, 0.5시간, 1시간, 2.5시간, 3시간, 3.5시간, 4시간, 4.5시간, 5시간, 5.5시간, 6시간, 6.5시간, 7시간, 7.5시간, 8시간, 8.5시간, 9시간, 9.5시간, 10시간, 10.5시간, 11시간, 11.5시간, 12시간, 18시간, 24시간, 48시간, 또는 72시간 이내이다.
- [0170] 또 다른 실시양태에서, 미리 결정된 시간의 틀은 조성물 또는 제제의 투여 후에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 또는 14일 이내이다.
- [0171] 또 다른 실시양태에서, 미리 결정된 시간의 틀은 조성물 또는 제제의 투여 후에 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 15분, 20분, 25분, 또는 30분 이내이다.
- [0172] *성좌에 대한 케타민-유도 기억 장애의 예측치*
- [0173] 외상 노출의 반복된 침입성 기억을 갖는다는 것은 PTSD의 핵심 증상 중 하나이다. PTSD를 가진 환자는 신경심리 검사 동안 학습 및 기억에서의 장애를 나타내는 것으로 알려져 있다. 이들 기억 장애는 적어도 부분적으로 글루타메이트성 경로에서의 이상 조절로 인한 것일 수 있다. 추가로, 실험적 연구에 의하면 케타민 주입 동안 기억 붕괴가 나타났으며, 이는 회상에 필수적인 재생 프로세스 상의 지장으로부터 생긴 것으로 여겨진다. 이러한 효과는 아마도 해마에서의 글루타메이트 작용을 포함한다. PTSD를 가진 환자에서의 기억에 대한 IV 케타민의 급성 효과는 그의 고통스러운 침입성 기억, 또는 적어도 그와 연관된 감정면을 차단한다. 주입 당일에 케타민에 의해 유도된 기억 장애의 정도 (홉킨스 언어 학습 검사 또는 HVLIT를 사용하여 측정)는 성좌의 긍정적인 예측 변수일 수 있다.
- [0174] **실시예**
- [0175] 본 개시내용을 하기 실시예에서 추가로 기재하며, 여기서 본 발명을 그 안의 범주를 제한하지 않고 추가로 기재한다.
- [0176] **실시예 1: PTSD의 정맥내 케타민 치료: 사례 연구**
- [0177] 치료 내성 우울증 (TRD)을 가진 환자에서의 케타민 주입 연구에서, 케타민 (0.5 mg/kg IV)을 개방-표지로 투여하고 이중-맹검 조건 하에 투여된 단일 경구 용량의 라모트리진 (300 mg) 또는 위약을 이용한 사전-주입 치료와 조합하였다. 예비 분석을 16명의 환자의 샘플 상에서 최근에 수행하였다. 케타민은, 기준선로부터 주입 후 24시간의 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 점수에서 백분율 감소를 사용하여 측정된 바와 같이, 임상 우울증 점수를 감소시켰다. 자기-보고된 기분이 또한, 우울 증상의 신속 일람표, 자기 보고 버전 (QIDS-SR)을 사용하여 측정된 바와 같이, 개선되었다. 개별 아동기 외상 (학대 및/또는 무관심)과 항우울제 반응과의 강한 양의 상관관계가 있다 (MADRS: $r=0.55$, $p=0.03$; QIDS-SR: $r=0.59$, $p=0.02$).
- [0178] 해밀톤의 불안 평가 척도 (HAM-A) 점수에 대한 케타민의 효과를 또한 측정하였다. HAM-A 점수에서의 케타민-유도 감소의 크기와 아동기 외상 질문지를 사용하여 측정된 아동기 외상의 개인 이력과의 강한 양의 상관관계 (CTQ; $n=15$, $r=0.59$, $p=0.02$)가 관찰되었다. 이들 결과의 관점에서, 케타민의 치료 효능에서의 외상의 가능한 역할을 추가로 조사하였다. 따라서 최고의 CTQ를 가진 4명의 TRD 환자 중 2명은 지금까지 동반이환 현재의 PTSD 진단을 받았다. 환자 A는, 고통스러운 침입성 기억, 악몽, 플래시백, 과다경계, 집중력 저하, 및 우울한 기분으로 고통 받고 있다. 환자 A는 그녀의 PTSD 및 MDD 증상을 만성으로 기재하였지만, 그녀의 삶에서 진행중인 사건으로 인해, 시간이 지남에 따라 심해졌다. 환자 A는 기준선에서 81의 CTQ 점수를 가졌다. 케타민 주입 동안, 죄책감 및 무가치함의 감정에 완화 문의한 경우, 환자 A는 그녀의 삶에서 유해 사례의 눈에 띄는, 거의 순간적 인지 변화를 나타냈다.
- [0179] 환자 A에서 케타민의 치료 효과의 크기를 관찰한 후에, 동반이환 현재 PTSD 진단을 받은 TRD 환자에게 케타민 주입의 전 및 후에 임상-실행 PTSD 척도 (CAPS) 및 사건 충격 척도 (IES)를 실행하였다. 환자 M은 108의 CTQ 점수, 81 (136 중)의 CAPS 점수 및 48 (75 중)의 IES 점수를 가졌다. 케타민 주입 후의 날에, 환자 M은 그 통제 중에 더 느낄 수 있게 한 이전의 외상적 사건의 감정면으로부터 "지적 거리"를 느꼈다고 보고하였다. 환

자 M은 추가로 그의 과거를 계속 분석하고, 그가 외상을 피할 수 있었을지도 모른 방식을 식별하고, 후속적으로 외상을 회피하지 못한 그 자신을 처벌하려는 강박 행위의 안도감을 기재하였다. 주입 후 1주, 환자 M의 CAPS 점수는 90%로 하락하였고 완화 (CAPS < 20로서 정의됨)로서 간주될 수 있었다. 주입 후 2주, 환자 M은 그의 외상과 연관된 정서면으로부터 그의 "지적 거리"를 유지하였다. 환자 M의 기준선 및 주입 후 IES 점수는 표 1에 제시되었다.

<표 1>

	CAPS	IES
기준선 (케타민 전)	81	48
+40 분 (케타민 후)		33
+240 분		3
+24 시간		16
+72 시간		5
+1 주	8	5
+2 주	27	15

환자 A 및 M은 전체 샘플에서 MADRS, QIDS-SR 및 HAM-A 점수에서 최대 케타민-유도 백분율 감소를 가진 두 환자 이었다.

실시예 2: PTSD의 정맥내 케타민 치료: 대조 연구

본 실시예는 IV 투여된 케타민이 PTSD의 증상을 억제하였음을 입증한다. 동반이환 주요 우울 장애를 가진 환자에서, 케타민의 IV 투여는 PTSD 및 MDD 둘 다의 증상을 억제하였다.

만성 PTSD를 가진 환자를 대조 연구에 등록시켰다. 자격이 있는 참가자는 18 내지 55세 연령이었고, DSM-IV-TR 축 I 장애 - 환자 버전 (SCID-I/P) (First et al., 상기 문헌) 및 임상-실행 PTSD 척도 (CAPS) (Weathers et al., 상기 문헌)에서 50 이상의 점수로 평가된 PTSD의 1차 진단을 받았다. 배제 기준은 정신 또는 양극성 장애의 평생 이력, 현재 신경성 폭식증 또는 거식증, 이전 3개월 내에 알코올 남용 또는 의존, 심각한 불안정 의료 질병 또는 수면 무호흡증, 적극적인 자살성 또는 살인성 사고 (소견상), 또는 임의의 항정신성 의약의 현재 사용을 포함하였다. 모든 환자는 불안정한 의료 질병 및 활성 물질의 사용을 배제하기 위해, 통상적인 혈액학적, 생화학적 및 소변 독물학 검사를 포함한 신체 검사 및 실험실 스크리닝뿐만 아니라, 심전도 검사를 받았다. 2차 IV 주입을 받기 위해, 2차 주입 전에 50 이상의 CAPS 점수가 요구되었다. 마운트 시나이(Mount Sinai)에서 기관감사위원회(Institutional Review Board)는 연구를 승인하였고, 모든 연구 참가자로부터 고지에 입각한 동의를 얻었다.

절차

연구 참가자는 무작위화 전에 2주 동안 및 연구의 지속기간 동안 수반되는 항정신성 의약이 없었다. 각각의 절차일 동안, 환자는 단일 IV 주입의 케타민 히드로클로라이드 (0.5 mg/kg) 또는 미다졸람 (0.045 mg/kg)을 받는 것으로 배정되었고, 40분에 걸쳐 투여되었다. 주입의 순서 (케타민 - 미다졸람 또는 미다졸람 - 케타민)는 무작위로 배정되었고 투여는 2주 간격이었다. 미다졸람을 활성 위약 대조군으로서 선택하였는데, 그 이유는 그의 약동학 파라미터 및 비-특이적 거동 효과가 케타민의 것들과 유사하기 때문이다. 단지 연구 약학은 약물 정체를 알았고, 조사자, 마취과 의사, 평가자, 환자 및 데이터 분석가를 포함한 모든 연구 인원은 무작위화 순서를 알지 못했다.

입원 및 밤새 금식 후에, 유치 카테터를 비우워 팔의 전주 정맥에 위치시켰다. 맥박, 혈압, 맥박-산소측정법 및 ECG 모니터링을 실시하였다 (문헌 [Murrrough J et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site, randomized controlled trial. The American Journal of Psychiatry. 2013 Oct 1;170(10):1134-42] 참조). 주입 동안 그리고 주입 시작 후 240분에서 훈련된 평가자에 의해 평가를 실행하였다. 상이한 평가자는 주입에 대한 사후-주입 동안의 평가를 몰랐고, 사전-주입 기준선, 주입 후 24시간 (제1일) (환자가 퇴원하기 전), 주입 후 48시간 (제2일), 72시간 (제3일), 및 7일 (제7일)에서 평가를 실행하였다. 평가는 또한 주입 후 10 및 13일에 실행하였지만, 케타민 작용의 예상 지속기간으로 인해 데이터 분석은 주입 후 제1주에 집중되었다. 환자에게 시험의 지속기간 동안 항정신성 의약 및 남용되는 물질 또는 알코올의 사용을 삼가하도록 지시하였다. 상기 기재된 바와 같이, CAPS에 대해 ≥ 50 을 득점한 환자는 최

초 주입 후 2주에 제2 연구 약물의 주입을 받았다. 2주에서 점수 < 50에 의해 명시된, 주입 후 2주에서 증상이 상당히 개선된 상태인 환자는 1회 주입 후에 연구를 완료한 것으로 여겨졌다.

성과

주된 성과는 사건 충격 척도 - 개정판 (IES-R)으로 평가된, 주입 후 24시간에서 PTSD 증상의 중증도이었다. 급성 진정 및 다른 부작용은 해소된 것으로 예상되었으며, 한편 잠재적 증상의 개선은 24시간에서 지속될 것으로 예상되었기 때문에, 주입 후 24시간을 1차 평가항목으로서 선택하였다. 부수적 성과 척도는 주입 후 24시간, 48시간, 72시간 및 7일에 연구 임상상에 의해 실행된 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS), 우울 종합적 증상의 신속 일람표, 자기 보고 (QIDS-SR), 및 전반적 임상 인상-중증도 (CGI-S) 및 -개선 (GCI-I) 척도를 포함하였다. IES-R을 또한 주입 후 48시간, 72시간, 및 7일에서 실행하였다. 게다가, CAPS를 주입 후 7일에 실행하였다.

일반 부작용 및 가능한 해리, 정신병유사, 및 조증 증상을 환자-평가 부작용 일람표 (PRISE), 임상상-실행 해리 상태 척도 (CADSS), 간결한 정신과적 평가 척도 (BPRS) 및 청소년 조증 평가 척도 (YMRS) 항목 1 (상승된 기분)으로 각각 측정하였다.

통계 분석

PTSD 증상을 감소시키는 케타민의 능력을 개념 실증 무작위화, 이중-맹검, 활성 위약 대조 (미다졸람) 크로스오버 시험으로 평가하였다. 총 41명의 환자를 등록하였으며, 치료 순서는 무작위화에 의해 결정하였다. 1차 분석은 두 기간으로부터의 성과 평가로, 모두 29명의 환자를 포함하여, 수정된 치료 의도 원리를 고수하였다. 혼합-모델 접근법을 사용하여 치료의 효과, 기간, 및 캐리오버를 시험하였다. 기준선 IES-R에 대해 조정하는, 공분산의 추가의 치료 의도 분석을, 단지 최초-기간 데이터를 사용하여 모든 41명 환자로 수행하였다. 모든 통계적 검사는 양방향 0.05 수준 검사이었다. 추가의 평가항목의 2차 분석은 1차 평가항목에 대한 것과 동일한 분석 접근법을 따랐다. 다중 검사에 대해 어떤 조정도 사용하지 않았다; 모든 p-값은 그의 공칭 수준에서 보고한다. 주된 관심은 케타민의 효과의 가정된 지속기간을 고려해 볼 때, 제1주 동안 관찰된 증상 성과에서의 변화에 있었다. 치료 순서로 무작위로 배정된 40명 환자의 계획된 샘플 크기를 평가하여 주입 후 24시간에서 0.9 표준 편차 단위의 IES-R 점수의 변화에서의 치료 차이를 검출하는 80% 파워를 제공하였다.

2차 분석은 또한 PTSD 증상에 대한 우울증의 효과 및 치료와 우울의 상호작용을 조사하였다. 혼합 모델 접근법을 사용하여 치료의 효과, 기준선 MADRS 점수, 및 24-시간 MADRS 점수 (단지 최초-기간 데이터 사용)를 조사하였다. 안전성 및 인용성을 기술 통계학을 사용하여 분석하였다.

고지에 입각한 동의 절차를 완료한 57명의 잠재적 참가자 중에서, 41명은 적격 기준을 충족하였고 무작위화되어 최초 주입 동안 케타민 또는 미다졸람을 받았다. 모든 41명의 환자는 연구 의약을 받았고 24-시간 평가를 완료하였고; 그들 중 29명은 주입 둘 다 및 각각의 주입 후의 평가를 완료하였다. 나머지 12명의 참가자 중에서, 6명 (이들 모두는 무작위화되어 케타민을 먼저 받았다)은 단지 그의 최초 주입 및 평가 후에, 2주에서 연구를 완료하였고, CAPS 점수가 2주에서 < 50이었기 때문에, 제2 투여를 제외하였다. 2명의 추가의 참가자는 또한 2주에서 CAPS 점수 < 50을 가졌고, 한명은 케타민을 먼저 받았고 다른 한명은 미다졸람을 먼저 받았지만, 그들의 2차 주입은 1주 뒤에 받았다. 이하에, 표 2 및 3을 참조한다.

<표 2>

2주 뒤에 많이 개선된 상태인 케타민 반응자

IES-R 총 (기준선)	IES-R 총 (제 1 주)	IES-R 총 (제 10 일)	IES-R 총 (제 2 주)	CAPS 총 (기준선)	CAPS 총 (제 1 주)	CAPS 총 (제 2 주)	CGI-I (제 1 주)	CGI-I (제 2 주)
60	18	25.14	26	97	54	44	2	.
54	17	28	28	83	22	45	2	.
24	3	3	2	60	13	11	2	2
15	1	4	6	52	16	11	2	2
19	8.38	3	1	71	45	25	.	.
59	10	15	14	93	41	28	2	2
17	2	3	0	73	33	19	3	3

[0199] <표 3>

[0200] 1주 뒤에 많이 개선된 상태인 미다졸람 반응자

[0201]

43	12.57	6	5	62	50	30	4	4
----	-------	---	---	----	----	----	---	---

[0202]

인구통계학적 및 임상 특징

[0203]

표 4는 무작위화되어 케타민 또는 미다졸람을 받은 환자의 인구통계학적, 외상 노출 및 임상 특징을 요약한다. 모든 환자는 중간 정도 내지 중증 증상으로, 수년 동안 대부분 지속되는 만성 PTSD를 가졌다 (표 4 참조). 참가자 중 50% 미만은 과거 향정신성 의약, 일반적으로 간혹 양호한 반응이 있긴 하지만 부분적 반응이 있거나 또는 전혀 반응이 없는 1종 또는 2종의 항우울제를 받았고, 추가의 의약, 예컨대 벤조디아제핀, 최면 진정제, 프라조신 또는 비전형적 항정신병제를 받은 참가자는 많지 않았다. 연구 절차를 시작하기 전에, 단지 2명의 환자는, 한 환자는 토피라메이트로부터 다른 한 환자는 암페타민/텍스트로암페타민 혼합 염으로부터의 향정신성 의약의 점감을 필요로 하였다.

[0204] <표 4>

특징	케타민 ^a (n=22)	미다졸람 ^b (n=19)
평균 연령 (세) (SD)	36.4 (10.8)	35.7 (10.0)
여성 성별 - n (%)	13 (59.1%)	6 (32.0%)
인종 흑인 - n (%) 백인 - n (%) 기타 - n (%)	11 (50.0%) 5 (22.7%) 6 (27.3%)	12 (63.2%) 2 (10.5%) 5 (26.3%)
히스패닉계 민족 - n (%)	5 (22.7%)	0
교육 연수 (SD)	4.6 (1.5)	4.3 (1.1)
실직자 - n (%)	11 (50.0%)	14 (73.7%)
결혼 또는 동거 - n (%)	5 (22.7%)	3 (15.8%)
주요 외상 성 폭행 또는 추행 - n (%) 신체적 폭행 또는 학대 - n (%) 사고 또는 화재 - n (%) 전투 노출 - n (%) 맹습 또는 사망 목격 - n (%) 9/11 테러리스트 공격 목격 - n (%)	9 (40.9%) 4 (18.2%) 1 (4.5%) 2 (9.1%) 4 (18.2%) 2 (9.1%)	4 (21.1%) 7 (36.8%) 3 (15.8%) 0 5 (26.3%) 0
PTSD 지속기간 (년) (SD)	14.2 (12.3)	11.9 (14.0)
향정신성 의약을 이용한 치료 이력 - n (%)	11 (50.0%)	8 (42.1%)
CAPS 점수 (지난 달) (SD)	82.5 (14.1)	77.1 (11.8)
QIDS-SR 점수 (SD)	12.4 (5.2)	11.3 (5.6) ^c
범례: ^a 무작위화되어 케타민을 먼저 받은 환자; ^b 무작위화되어 미다졸람을 먼저 받은 환자; ^c n = 15 (QIDS-SR 점수가 4명의 참가자에서 누락됨에 따라); SD = 표준 편차; PTSD = 외상후 스트레스 장애; CAPS = 임상적 실행 PTSD 척도; QIDS-SR = 우울 종합적 증상의 신속 일람표, 자기-보고 버전.		

[0205]

[0206]

주된 성과

[0207]

크로스오버 분석에서, 주입 후 24시간의 총 IES-R 점수는 미다졸람과 비교하여 케타민을 이용하여 상당히 개선되었다 [평균 차이 = 12.7, 95% 신뢰 구간 (CI) = 2.5 - 22.8, p = 0.017] (도 1a). 크로스오버에 대한 어떤 기간 또는 잔존 효과의 증거도 없었다. 게다가, 케타민으로 먼저 무작위화된 7명의 환자는, 미다졸람으로 먼저

무작위화된 단지 한명의 환자와 비교하여, 상당히 개선된 사후-주입의 상태이었다. 모든 41명의 무작위화된 환자를 포함하여, 단지 최초 기간을 기준으로 24시간에서의 IES-R 점수의 분석은 아주 일치하였다 (평균 차이 = 8.6, 95% CI = 0.94 - 16.2, p = 0.029) (도 1a). 스크리닝에서의 어떤 MDD 진단도 또는 사전-주입 기준선에 서의 어떤 MADRS 점수도 24시간에서의 IES-R 점수에서의 변화에 그다지 영향을 미치지 않았다 (도 1a, 1c).

부수적 성과

추가 24시간의 성과 및 7일에서 CAPS

29명의 환자를 이용한 크로스오버 분석에서, 24시간에서의 CGI-S 및 CGI-I 점수는 또한 케타민 후에 상당히 양 호하였다 (도 1, 표 5 참조).

<표 5>

IES-R 점수 및 부수적 성과에서 24시간에서의 임상 개선 - 크로스-오버 및 최초 주입 결과

척도	크로스-오버 24 시간 n = 29			최초 주입 24 시간 n = 41		
	평균 차이	95% CI	p 값	평균 차이	95% CI	p 값
IES-R 총^a	12.7	2.5 - 22.8	0.017	8.6	0.94 - 16.2	0.029
재-경험	4.0	-0.26 - 8.3	0.065	2.6	-0.80 - 6.0	0.13
회피	4.8	0.18 - 9.3	0.042	3.3	-0.71 - 6.8	0.055
과다각성	3.9	0.56 - 7.2	0.023	2.6	0.21 - 4.9	0.034
CGI-S	1.0	0.10 - 1.9	0.03	0.90	0.32 - 1.5	0.003
CGI-I	1.2	0.46 - 1.9	0.003	0.80	0.24 - 1.3	0.005
QIDS	0.17	-3.9 - 4.3	0.93	1.5	-1.1 - 4.2	0.25
MADRS	3.7	-7.5 - 14.9	0.51	2.7	-1.7 - 7.1	0.23

범례: ^a 주된 성과 척도; IES-R = 사건 충격 척도 - 개정판; CGI-S = 전반적 임상 인상 척도 - 중증도; CGI-I = 전반적 임상 인상 척도 - 개선; QIDS-SR = 우울 종합적 증상의 신속 일람표, 자기-보고; MADRS = 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도.

모든 41명의 무작위화된 환자를 포함한, 단지 최초 기간을 기준으로 24시간에서의 CGI-S 및 CGI-I 점수의 분석 은, 크로스오버 분석으로부터 연구결과를 지지하였다 (표 3 참조). 24시간에서의 MADRS 및 QIDS-SR의 크로스오 버 분석 (29명의 환자)은 대조군 병태에 비하여 케타민 치료의 어떤 유의한 영향도 미치지 않았다. 주입 후 7 일에서의 평균 CAPS 점수는, 치료에 의해 그다지 다르지 않았다 (평균 차이 케타민-미다졸람 = 8.7, 95% CI = -4.8 - 22.2, p-값 = 0.20). 이하에, 표 6-9를 참조한다.

<표 6>

기준선, 제1주 및 제2주 IES-R, CAPS, 및 CGI-I 점수, 전체 샘플

변수	표지	N	평균	Std Dev	최소	최대
IES-R_기준선	IES-R 총 (기준선)	35	48.44	16.61	15	74
CAPS_기준선	CAPS 총 (기준선)	35	80.09	12.36	52	100
CGI_제 7 일	CGI-I (제 1 주)	33	3.489	0.97	2	5
IES-R_제 7 일	IES-R 총 (제 1 주)	34	30.42	17.71	1	63
CAPS_제 7 일	CAPS 총 (제 1 주)	35	59.34	21.18	13	94
CGI_제 13 일	CGI-I (제 2 주)	24	3.50	0.88	2	5
IES-R_제 13 일	IES-R 총 (제 2 주)	32	28.66	16.32	0	61
CAPS_제 13 일	CAPS 총 (제 2 주)	35	62.89	24.86	11	103

범례: IES-R = 사건 충격 척도 - 개정판; CAPS = 임상적-실행 PTSD 척도; CGI-I = 전반적 임상 인상 - 개선 (CGI-I는 기준선에서 실행되지 않는다); Std Dev = 표준 편차.

<표 7>

[0219] 기준선, 제1주 및 제2주 IES-R, CAPS, 및 CGI-I 점수, 처리 군에 의함, 무작위화 배열 = 1 (케타민 먼저)

변수	표지	N	평균	Std Dev	최소	최대
IES-R_기준선	IES-R 총 (기준선)	19	44.84	20.13	15	74
CAPS_기준선	CAPS 총 (기준선)	19	81.42	13.96	52	100
CGI-I_제 7 일	CGI-I (제 1 주)	18	3.22	1.06	2	5
IES-R_제 7 일	IES-R 총 (제 1 주)	19	25.76	19.40	1	63
CAPS_제 7 일	CAPS 총 (제 1 주)	19	54.00	23.63	13	90
CGI-I_제 13 일	CGI-I (제 2 주)	13	3.15	0.80	2	4
IES-R_제 13 일	IES-R 총 (제 2 주)	18	25.67	17.77	0	61
CAPS_제 13 일	CAPS 총 (제 2 주)	19	56.21	28.43	11	103

범례: IES-R = 사건 충격 척도 - 개정판; CAPS = 임상적-실행 PTSD 척도; CGI-I = 전반적 임상 인상 - 개선 (CGI-I 는 기준선에서 실행되지 않는다); Std Dev = 표준 편차.

[0220]

[0221] <표 8>

[0222] 무작위화 배열 = 2 (미다졸람 먼저)

변수	표지	N	평균	Std Dev	최소	최대
IES_기준선	IES-R 총 (기준선)	16	52.70	10.16	32	72
CAPS_기준선	CAPS 총 (기준선)	16	78.50	10.36	57	95
CGI-I_제 7 일	CGI-I (제 1 주)	15	3.80	0.77	2	5
IES_제 7 일	IES-R 총 (제 1 주)	15	36.32	13.73	11	53
CAPS_제 7 일	CAPS 총 (제 1 주)	16	65.69	16.36	31	94
CGI-I_제 13 일	CGI-I (제 2 주)	11	3.91	0.83	2	5
IES_제 13 일	IES-R 총 (제 2 주)	14	32.51	13.92	5	51
CAPS_제 13 일	CAPS 총 (제 2 주)	16	70.81	17.55	30	99

범례: IES-R = 사건 충격 척도 - 개정판; CAPS = 임상적-실행 PTSD 척도; CGI-I = 전반적 임상 인상 - 개선 (CGI-I 는 기준선에서 실행되지 않는다); Std Dev = 표준 편차.

[0223]

[0224] <표 9>

[0225] 치료에 의한 반응^a에 관한 빈도 표

무작위화 배열에 의한 IES-R_반응의 표			
IES-R_반응	무작위화 배열		
빈도 퍼센트 Row Pct Col Pct	케타민 먼저	미다졸람 먼저	총
없음	9 25.71 45.00 47.37	11 31.43 55.00 68.75	20 57.14
있음	10 28.57 66.67 52.63	5 14.29 33.33 31.25	15 42.86
총	19 54.29	16 45.71	35 100.00

범례: ^a 반응 = 주입 후 24 시간에서의 IES-R 점수에서의 50% 개선; 케타민 주입 후 52.63%가 반응하였고 미다졸람 주입 후 31.25%가 반응하였다.

[0226]

[0227] 동반이환 우울 증상

[0228] 모든 41명의 환자로 추가의 기간-1 분석에서, 치료 배정 [$\beta=6.5$, $p = 0.0496$], 주입 후 24시간에서의 MADRS 점수 [$\beta=0.9$, $p =0.0004$], 및 기준선 IES-R 점수 [$\beta=0.2$, $p =0.0418$]는 주입 후 24시간에서의 IES-R 점수에 상

당한 영향을 미치는 것으로 나타났고, 여기서 케타민은 미다졸람보다 상당히 더 양호한 개선을 나타냈다. 기준선 MADRS와 24-시간 MADRS 점수와 치료의 상호작용은 주입 후 24시간의 IES-R 점수의 유의한 예측 변수가 아니었다.

[0229] 약물 효과의 지속성

[0230] 모든 41명의 무작위화된 환자를 포함한, 단지 최초 기간의 일반적 선형 혼합 모델링 분석은, 치료, 시간 및 시간에 의한 치료 상호작용에 따라 24, 48, 및 72시간, 및 7일에서의 IES-R, MADRS 및 QIDS-SR 점수를 감정하였다. 분석은 IES-R에 대한 치료의 상당한 효과 및 IES-R, MADRS 및 QIDS-SR에 대한 시간의 상당한 효과를 입증하였다. MADRS 및 QIDS-SR에 대한 치료의 효과는 유의성에 접근하였다. 어떤 시간에 의한 치료 상호작용도 없었다. 시간에 걸쳐 붕괴하면서, 케타민을 받은 환자는 미다졸람을 받은 환자보다 상당히 낮은 평균 IES-R 점수 (최소 제곱 평균 근사치의 차이 = -8.32, $p = 0.046$), 및 보다 낮은 MADRS (-3.99, $p = 0.052$) 및 QIDS-SR (-2.73, $p = 0.050$) 점수를 나타냈으며 이는 유의성에 접근한다.

[0231] 케타민은 IES-R 하위척도에 의해 측정된, 3가지 PTSD 증상군에 유사한 영향을 미쳤다 (표 5 및 도 1b).

[0232] 유해 사례

[0233] 케타민 후에 해리성 증상은 오래가지 않았고, 40분에서 최고치였고, 주입 시작으로부터 그 다음 평가 120분에 의해 해소되었다 (도 2a). 유의한 정신병 또는 조증 증상의 어떤 발현도 관찰되지 않았다 (도 2b, 2c). 한 참가자는, 그가 아마도 해리성 부작용으로 인해 주입 동안 불편함을 느꼈다고 진술하면서, 그의 2차 주입 (케타민) 후 탈퇴하였다. 보다 고 용량의 케타민을 실수로 받은 또 다른 환자에서 15분 후 주입이 중단되었다. 3명의 환자는 혈압 상승 (심장수축기 > 180 및/또는 심장확장기 > 100) 때문에 케타민 주입 동안 베타-차단제를 이용한 급성 치료를 필요로 하였다. PRISE에 대해, 주입 후 최초 24시간 내에 케타민 (대 미다졸람)의 가장 빈번히 보고된 일반 부작용은 흐릿한 시야 (6436 대 3219%), 구갈 (3621 대 2616%), 차분하지 못함 (4123 대 510%), 피로 (3621 대 3223%), 구역/구토 (3621 대 53%), 근육 운동 부조화 (2715 대 213%), 및 두통 (2313 대 1813%)을 포함하였다.

[0234] 논의

[0235] 단일 용량의 케타민은, 정신활성 위약 대조 의약과 비교하여, 만성 PTSD를 가진 환자에서의 핵심 PTSD 증상에서의 급속한 개선과 관련되며, 이점이 빈번히 24시간 초과로 유지되었다. 증상은, CAPS 점수 < 50에 의해 명시된 바와 같이, 2주에서 한 미다졸람 반응자와 비교하여 7명의 케타민 반응자에서 상당히 개선된 상태이었다. 이들 데이터는 NMDA 수용체 조절이 만성 PTSD를 가진 환자에서 핵심 PTSD 증상의 급속한 임상 개선을 야기할 수 있다는 최초 무작위화, 제어된 증거를 제공한다. 미다졸람과 비교하여 케타민 후에 PTSD 증상의 중증도에서의 보다 큰 개선은 기준선 및 24-시간 우울 증상의 중증도에 대해 조정한 후에서조차 상당한 상태이었고, 따라서 우울 증상에 대한 그의 효과에 덧붙여 PTSD 증상 수준에 대한 케타민의 효과를 입증하는 것이다. 케타민은 또한 동반이환 우울 증상에서의 일부 개선과 관련되며, 이는 빈번히 동반이환 MDD를 가진, PTSD 환자에서의 우울 증상의 치료에 대해 NMDA 수용체 조절의 치료 유용성을 확대한다. 환자는 또한 케타민 주입 후에 전반적 임상 평가에서의 개선을 나타냈다. 또한, 단일 용량의 IV 케타민이 만성 PTSD를 가진 환자에서 안전하고 인용성이 양호한 개입이며; 케타민이 정신병 또는 조증 증상의 상당한 발현 없이, 단지 일시적 해리성 증상과 관련되었다는 점이 입증되었다.

[0236] 실시예 2는 단일 용량의 IV 케타민이 만성 PTSD를 가진 환자에서 핵심 PTSD 증상 및 동반이환 우울 증상의 급속한 개선과 관련되었으며, 일반적으로 임상적으로 유의한 지속적 해리성 증상 없이 인용성이 양호하였다는 최초 증거를 제공한다.

[0237] **실시예 3: PTSD의 비강내 케타민 치료**

[0238] PTSD에 대한 케타민의 임상 효과를 하나 이상의 대조군 (예를 들어, 미다졸람 및/또는 염수)를 이용한 맹검, 이중 크로스오버 프로토콜로 측정하였다. PTSD 진단은 연구 정신과 의사 및 CAPS (스크리닝 및 각각의 치료에서 50 이상의 점수)에 의한 평가를 기반으로 하였다. PTSD로 진단된 환자는 50 mg 케타민 히드로클로라이드 또는 비히클 위약 중 어느 하나의 비강내 적용을 받았다. 두 치료일 각각에, 2주 간격을 두고, 환자에게 두 연구 약물 중 하나가 제공되었고, 임의로, 한 군은 단지 비강내 염수를, 임의의 순서로 및 이중-맹검 조건 하에 받았다. 임상 평가는 CAPS, TOP-8, HAM-A, MADRS, YMRS-1, BPRS, CADSS, 및 CGI-S를 포함하였다. 자기-평가 질문지는 IES, QIDS-SR, PRISE, SDS, VAS, PTCI, 수면 질문지, 수명 질문지, POMS-Bi; 및 새로운 인지를 포함하

였다.

[0239] 케타민을 저장 병에 부착된 비강 스프레이 펌프 중에서 염수 (비히클)로 제제화하였다. 비강내 적용 즉시 및 적용 후 240분 동안, 환자를 반복하여 평가하였다. 투여 동안 및 후에, TOP-8, HAM-A, MADRS, CADSS, BPRS+/- , IES, QIDS-SR, YMRS-1, PRISE, PTCI, POMS-Bi, 새로운 인지, VAS, 및 CGI-I 평가를 수행하였다. HVLT를 또한 실행하였다 (즉시 및 지연 회상을 평가하기 위해). 혈장 케타민, 노르케타민, 미다졸람, 및 α -히드록시-미다졸람 수준의 평가를 위한 혈액 샘플을 각각의 주입의 시작 30분 및 60분 후에 얻었다. 혈액을 수집하고 케타민 수준의 추후 검사를 위해 혈청 동결시켰다. 연구 의사에 의해 평가된 바와 같은 급성 투여 후 기간 및 충분한 회복의 달성 후에, 환자를 밤새 모니터링한 다음에 그 다음 날 아침까지 추적 검사하였다.

[0240] 24-시간 평가를 각각의 치료 후에 아침에 수행하였다. 하기 임상의-실행 및 자기-보고 척도를 하였다: TOP-8, HAM-A, MADRS, IES, PRISE, BPRS, YMRS-1, CADSS, VAS, POMS- Bi, PTCI, 새로운 인지, 및 QIDS-SR.

[0241] 추적 검사 방문 (각각의 치료 후에 5):

[0242] 환자를 초기 치료 후에 다음 시점에서 평가하였다: 48 및 72시간, 및 7, 10 및 13일. 하기 임상의-실행 및 자기-보고 척도를 각각의 방문에서 사용하였다: TOP-8, HAM-A, BPRS, YMRS-1, CADSS, MADRS, IES, POMS- Bi, PTCI, 새로운 인지, VAS, PRISE, 및 QIDS-SR. 각각의 치료 후에 7일 및 13일에서 하기 척도를 사용하였다: CAPS. 게다가, SDS를 각각의 치료 후에 13일에 사용하였다. 연구 의사는 CGI-I를 사용하여 그의/그녀의 전반적 인상을 평가하였다. 반응은 치료 전 평가로부터 50% 이상의 IES 점수에서의 감소로서 정의되었다. 후속 재발은 핵심 기준 증상의 충분한 징후로 PTSD 증상이 돌아와서, 수정된 기준, 즉 ≥ 2 연속적인 연구 방문에 대해 CAPS ≥ 50 , 또는 ≥ 2 연속적인 방문에서 CGI-S ≥ 5 를 충족하는 시점으로서 정의되었다. 면담은 정신 감정에 중점을 두었다. 어떤 심리요법도 수행하지 않았다.

[0243] 케어 후:

[0244] 연구 참가자가 일단 프로토콜을 종료하면, 그들에게 추적 검사 정신과 진료가 없는 3개월 이하의 기간을 제공하였다. 추적 검사 진료는 임상 필요 및 필수적인 의약에 의해 결정되는 빈도로 정신과 의사를 방문하는 것을 포함하였다. 3개월-추적 검사 기간 동안, 연구 임상의는 치료하는 지역사회 임상의로의 위탁 및/또는 사회 복지 단체로의 위탁을 제공하였다.

[0245] 데이터 분석:

[0246] 랜덤 효과 모델을 사용하여, MIXOR 또는 MIXREG 소프트웨어를 사용한 반복 평가에 대한 점수를 모델링하였다. 랜덤 효과 모델링 이전에, 정규성의 샤피로-윌크스(Shapiro-Wilks) 검정을 사용하여 성과 변수의 분포를 조사하고 히스토그램 및 박스 플롯의 육안 검사를 수행하여 잠재적 이상점을 식별하였다. 변수가 정상적으로 분포되거나 이상점을 함유하지 않는다면, 로그 변환을 고려하였다. 세 개의 개별 선형 혼합 모델을 시행하여, 비히클 대조군과 비교하여 케타민의 치료 효과를 조사하였다. 첫 번째 모델은 전체 연구를 완료한 참가자들만을 함유하였다. 두 번째 모델은 연구에 등록한 모든 참가자 (치료 의도)를 포함하였다. 세 번째 모델은 최초 치료 조건 날 (치료 일 # 1)에 실행하였다. 이 경우에, 약물의 효과는 대상체내 인자 대신에 대상체간 인자에 있었다. 각각의 시점에서 반응자 및 재발자의 비율을 감정하기 위해, 맥네마 검정(McNemar test)을 주입 후 24-시간 초과에서 사용하였고 결과는 조사된 시점의 수에 대해 본페로니(Bonferroni) 보정되었다. 치료일 #1 내지 #2로부터의 캐리오버 효과를 1차 분석과 동일한 구조를 갖는 선형 혼합 모델을 사용하여 조사하였고, 여기서 약물은 대상체내 인자이고, 치료 순서는 대상체간 인자이고, 단지 각각의 단계를 위한 기준선 척도가 사용되었다.

[0247] 예상 결과:

[0248] 비강내 케타민은 만성 PTSD를 가진 환자에서 핵심 PTSD 증상 및 동반이환 우울 증상의 급속한 개선을 유도하고, 일반적으로, 임상적으로 유의한 지속적 해리성 증상 없이 인용성이 양호한 것으로 예상되었다.

[0249] **실시예 4: PTSD의 치료를 위한 반복 투여되는 비강내 케타민 투여의 무작위화된 대조 실험**

[0250] 개관:

[0251] PTSD의 주된 이론은 PTSD 환자는 획득된 두려움을 잘 전멸하지 못하는 것으로 가정한다. 결과적으로, 가장 흔한 치료는, 환자가 그의 두려움 반응이 소멸될 때까지 안전한 환경에서 두려움 촉발 자극에 점차 그리고 반복적으로 노출되는 노출 요법이다. 억제된 두려움은 전형적으로 시간 경과, 장소의 변화에 따라, 또는 스트레스가 많은 삶의 노출 후에 복귀되기 때문에 부적응적 두려움을 제어하는 이 전략은 종종 오래가지 않는다. 이들 사

건은 끊임없이 변화하는 환경에서 불가피하며, 환자는 끊임없이 계속 시달리는 두려움을 유지하는 그들의 능력에 대한 도전에 직면한다. 동물에서 케타민은 신경 가소성의 후기 (투여 후 24시간)를 유도하는 것으로 나타났다. 이는 케타민 투여를 그의 후속 효과가 학습과 일치되도록 적시선택함으로써 약리학적으로 노출 요법 또는 소거 훈련을 증진시키는 새로운 방법을 제공할 수 있음을 시사한다.

[0252] 만성 PTSD를 가진 환자에서의 핵심 PTSD 증상 및 동반이환 우울 증상의 (1) 급속한 경감 및 (2) 지속적 개선을 제공하는데 있어서 케타민의 반복된 비강내 투여 효능을 평행-아암, 이중-맹검, 무작위화된 대조 임상 시험으로 검사하였다. 케타민의 효과를 벤조디아제핀 마취제 미다졸람의 반복된 비강내 투여의 효과 (이는 케타민의 급성 주관적 효과의 일부를 모방하지만, 더 적거나 적은 지속적 항불안 효과를 갖으며, 어떤 지속적 항우울 효과도 갖지 않는 것으로 예상된다), 및/또는 반복된 비강내 염수 투여의 효과와 비교하였다. 만성 PTSD를 가진 환자를 무작위화하여 케타민 또는 미다졸람 중 어느 하나의 반복된 비강내 투여를 받게 하고, 4주 연속의 과정에 걸쳐 1주 3회 투여하였다. 또 다른 대조군은 무작위화되어 비강내 염수를 받는 환자를 포함할 수 있었다.

[0253] 예상된 성과:

[0254] 1: 케타민의 반복된 비강내 투여는, 미다졸람의 반복된 비강내 투여 또는 반복된 비강내 염수 투여와 비교하여, 시간 경과에 따라 측정된, (1) 핵심 PTSD 증상을 급속히 감소시키는 것 및 (2) 핵심 PTSD 증상에서의 개선을 유지하는 것에 효과적인 것으로 예상되었다.

[0255] 2: 케타민의 반복된 비강내 투여는, 미다졸람의 반복된 비강내 투여 또는 반복된 비강내 염수 투여와 비교하여, 시간 경과에 따라 측정된, (1) 동반이환 우울 증상을 급속히 감소시키는 것 및 (2) 동반이환 우울 증상에서의 개선을 유지하는 것에 효과적인 것으로 예상되었다.

[0256] 3: 비강내 경로를 통해 투여된 케타민은, 오래가지 않는 해리 효과와 같은 제한된 부작용으로, 인용성이 양호할 것으로 예상되었다.

[0257] 4. 케타민의 반복된 비강내 투여는 소거 훈련을 증진시키고 학습된 두려움 반응의 복귀를 예방하는 것으로 예상되었다.

[0258] 연구 프로토콜:

[0259] 포함 및 배제 기준:

[0260] **포함**

[0261] · 18-65세 연령의 남성 또는 여성;

[0262] · 참가자는 프로토콜에 의해 요구되는 모든 검사 및 조사에 동의하기에 충분한 이해의 수준을 가져야 하며 서면 고지에 입각한 동의 문서에 서명해야 한다;

[0263] · 참가자는 연구 정신과 의사에 의한 임상 평가 및 CAPS를 기반으로 하여, 현재 민간 또는 전투-관련 PTSD에 대한 DSM-5 기준을 충족하여야 한다 (점수는 스크리닝에서 및 최초 비강내 투여 전에 50 이상이어야 하며 - 이는 적어도 중간 정도의 중증도를 보장하고 높은 위약 반응률에 대해 보호하기 위해 행해진다)

[0264] · 여성은 의학적으로 인정된 신뢰할 만한 피임 수단을 사용하고 있어야 하거나 (경구 피임 의약을 사용한다면, 이들은 또한 차단식 피임 수단을 사용하고 있고 있어야 한다), 출산 가능성이 없어야 한다 (즉, 수술로 불임, 1년 이상 동안 폐경);

[0265] · 출산 가능성이 있는 여성은 스크리닝에서 및 각각의 비강내 투여 전에 음성 임신 검사를 받아야 한다;

[0266] · 참가자는 치료 계약에 참여할 (그리고, 예를 들어 조증 증상 또는 자살 생각이 발생한 경우에 참가자를 대신하여 연구 의사와 접촉할) 가족, 의사, 또는 친구 (즉 그들을 잘 아는 사람)를 식별할 능력이 있어야 한다.

[0267] · 민간뿐만 아니라 전투-관련 PTSD를 가진 환자가 포함된다. 샘플의 약 50%가 전투-관련 PTSD를 가진 환자가 될 것으로 예상된다 (제임스 제이. 피터스 VA 의료 센터(James J. Peters VA Medical Center)를 통해 모집). 이는 전투-관련 대 민간 PTSD에서 케타민의 효능의 탐구 분석을 수행할 수 있게 할 것이다. PTSD에 관한 IV 케타민 대 미다졸람 또는 염수의 완료된 연구에서와 같이, 동반이환 MDD를 가진 환자 (양극성 또는 정신병적 우울증을 가진 환자들은 제외)는 배제되는데, 그 이유는 이것이 연구 결과의 일반화에 영향을 미칠 것이라 여겨지기 때문이다. PTSD를 가진 환자의 거의 50%가 동반이환 진단을 받는다. 동반이환 MDD의 이력을 가진 환자를 참여하게 하는 것은 실제의 설정에서 보여진 더 밀접하게 근사치인 PTSD 환자로 포함 기준을 확대한다. 또한, 이는

동반이환 MDD를 가진 PTSD 환자에서 케타민의 항우울 효과를 조사할 수 있게 한다. 일반적으로, 포함 / 배제 기준은 환자 복지를 보호하고자 하는 것이고, 여기서 예를 들어 표준화 연구의 맥락에서 케타민의 투여는 권할 만한 일이 못되거나 불안전할 수 있을 것이다 (예를 들어, 임신, 연구 약물에 대한 알레르기 또는 다른 불내성의 이력, 또는 적극적인 자살가능성 때문에). 추가의 목적은, 인구통계학 및 기타 요인으로 인해 변동성을 제한하고, 임상상의 현상학적 또는 치료 반응 및 따라서 모호한 진찰소견에 영향을 미칠 수 있는 정신 동반이환을 감소시키는 것이다 (예를 들어 양극성 장애 또는 정신 분열증, 동반이환 물질 사용 장애의 1차 진단).

배제

- 임신을 계획하고 있거나, 임신 중이거나 모유 수유 중인 여성 (임신 및 수유 중 케타민을 사용하는 의료 위험을 알 수 없기 때문에);
- 심각한 불안정 의료 질환, 예컨대 간, 신장, 소화기병학적, 호흡기, 심혈관, 내분비, 신경학적, 면역학적, 또는 혈액 질환 (위식도 역류 질환, 폐쇄성 수면 무호흡증, 이전 마취 동안 기도 관리에 어려움을 가진 이력, 허혈성 심장 질환 및 조절되지 않는 고혈압, 및 심한 머리 부상의 이력 포함);
- 실험실 파라미터, 신체 검사, 또는 ECG의 임상적으로 유의한 이상 진찰소견;
- 보정되지 않은 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선 기능 항진증을 가진 환자;
- 최초 비강내 투여일 이전 3개월 내에 시작된 호르몬 치료 (예를 들어, 에스트로겐);
- 연구 동안 증거 기반의 대체 심리요법 (예컨대 장기간 노출) 및 기타 비약리학적 치료의 사용;
- 자폐증, 정신 지체, 전반적 발달 장애 또는 뚜렛 증후군의 이력;
- 명확하고 해소된 원인 없이 1회 이상의 발작의 이력;
- (경)조증의 이력;
- 정신 분열증 또는 분열 정동 장애를 포함한 평생 정신 장애의 진단, 또는 정신병적 증상의 과거 또는 현재의 존재;
- 이전 3개월 내에 약물 또는 알콜 남용 또는 의존; 그러나, 꽤 짧은 기간을 선택하여, 그의 PTSD에, 그리고 실제의 설정에서 보여진 더 밀접하게 근사치인 PTSD 환자에 부차적일 수 있는 물질 남용 또는 의존 문제의 이력을 가진 개체가 참가할 수 있도록 하였다;
- 케타민 또는 PCP의 이전의 기분 전환용의 사용;
- 신경성 폭식증 또는 신경성 거식증의 현재 진단;
- 분열성 또는 반사회성 인격 장애의 진단 (이들이 연구 완료의 가능성을 감소시키는 것으로 알려졌기 때문); 다른 축 II 진단이 허용될 것이다;
- 심각하고 절박한 자살 또는 살인 위험에 있을 것으로 임상적으로 판단되는 환자.
- 스크린 또는 기준선 방문에서 1회 판독으로 160/90 이상 또는 2회의 개별 판독으로 140/90 이상인 혈압;
- 무작위화 이전 2주 내에 벤조디아제핀, 오피오이드 의약, 기분 안정제 (예컨대 발프로산 또는 리튬), 프라조신으로의 현재 치료를 보고한 환자; 무작위화 이전 3개월 동안 항우울 의약의 안정한 용량을 복용하고 있는 환자는 허용될 것이다.

대상체의 수:

샘플 크기 $N = 40$ (연구 절차를 완료할 것으로 예상되는 참가자의 총 수)은 평행-아암, 반복된 용량, 활성 대조군 설계, 및 대상체 모집의 실행가능성에서의 추정된 효과 크기의 고려사항을 기반으로 하여 확립되었다 (이하에, 데이터 분석 계획을 참조한다).

평행 아암 설계:

케타민 또는 미다졸람을 4주에 걸쳐 1주에 3회 투여한다는 것을 고려해 볼 때, 하기 수정된 평행-아암 설계를 사용하였다: 연구 수행 동안, 부분 비맹검 순차적 분석을 수행하였다. 다른 연구 조사자들은 완전히 맹검으로 하였다. 연구 시작시, 참가자를 50/50 비의 케타민 또는 미다졸람로 무작위화하지만, 순차적 분석의 결과가 한 처리에 대한 반응이 다른 한 처리보다 더 높게 나타난다면, 양호한 결과를 갖는 치료를 위하여 이 비율을 60/40

로 변화시킨다. 추가군의 환자를 임의로 무작위화하여 비교용으로 비강내 염수를 받도록 하였다.

[0290] 연구 평가항목:

[0291] 주된 성과는 IES-R로 최초 약물 투여 후 24시간에서, 그리고 DSM-5에 관한 CAPS로 측정된 최초 약물 투여 후에 1, 2, 3 및 4주에서의 PTSD 증상의 증증도에서의 변화이었다.

[0292] 부수적 성과:

[0293] PTSD 증상의 증증도를 IES-R로 각각의 약물 투여일에서 측정하였다. 우울 증상의 증증도를 최초 약물 투여 후 24시간에서 QIDS-SR 및 MADRS로 측정하며, 여기서 QIDS-SR은 각각의 약물 투여일에서, MADRS는 최초 약물 투여 일 후에 1, 2, 3, 및 4주에서였다.

[0294] 치료-응급 부작용은 각각의 연구 기간 (약물 투여일)에서 PRISE로 측정하였다. 기능 장애는 SDS로 평가하였다. 게다가, 회복탄력성, 심리적 성장과 삶의 만족도는 CD-RISC, 실존 심리 검사 척도(Purpose in Life Scale), 약 기된 MOS 사회적 지원 조사(Social Support Survey), PTGI, 및 Q-LES-Q로 평가하였다. 두려움 컨디셔닝, 소거 및 복귀는 피부 전도 반응 ("SCR")을 측정함으로써 평가하였다. 문헌 [Schiller, D., & Delgado, M. R. (2010). Overlapping neural systems mediating extinction, reversal and regulation of fear. Trends in cognitive sciences, 14(6), 268-276]을 참조한다.

[0295] 스크리닝 및 위시아웃 기간:

[0296] 연구에 관한 완전한 개시내용 및 동의서 양식을 완전히 검토할 기회를 받은 후, 잠재적 참가자에게 질문할 기회를 주었다. 이들이 연구에 참가하는 것으로 선택한다면, 이들에게 서면 고지에 입각한 동의서 양식에 서명할 것을 요청하였다. 의료 및 정신과 이력 및 이전 치료에 대한 반응을 연구 조사자들에 의해 얻고, DSM-5에 관한 CAPS (상기 기재됨, 문헌 [Weathers, F.W., et al (2013). The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5). Interview available from the National Center for PTSD at ptsd.va.gov on the WorldWideWeb] 참조)를 이용하여 PTSD에 대한 진단이 이루어졌다. 임의의 동반이환 진단의 존재를 DSM-5에 관한 SCID-P로 확인 하였다. DSM-5에 관한 SCID-P는 DSM-5에 관한 SCID, 환자 버전으로 칭해진다. 이는 새로운 DSM-5 기준을 포함 시키도록 수정된 SCID의 개정판이다.

[0297] 스크리닝에서, 참가자들에게 또한 일련의 인지 검사를 실행하여 처리 속도,주의력, 작업 기억, 학습, 및 집행 기능 (추론과 문제 해결)의 검사를 포함한, 기준선에서의 인지 기능을 정량화하였다.

[0298] 모든 환자는 신체 검사 및 구체적인 실험실 검사를 받았다. 이들 검사는 다음을 포함한다: 신체 검사, 심전도 (ECG), 무기력 및 스탠딩 활력 징후, 완전 혈구치, B형 및 C형 간염 스크린, 전해질, 갑상선 기능 검사, 공복 혈당 및 화학, 간 기능 검사, 소변 검사 및 독물학 스크리닝. 임신 검사를 폐경전 여성들에서 수행하였다. 스크리닝 후 (이는 일반적으로 2-3회 방문), 참가자는 상기 열거된 모든 포함 및 배제 기준을 충족하는 것으로 예상하였다.

[0299] (임의의 이러한 의약을 추가 또는 중단하는 것을 포함한 변화 없이) 연구에 등록하기 이전 3개월 동안 안정한 용량으로 스크리닝시에 허용된 항정신성 의약 (예를 들어, 항우울 의약)을 복용하고 있는 환자는 참가에 고려되며 이들 의약을 계속 복용하게 하였다. 연구 지속기간 동안, 이들 의약의 투여량에서의 어떤 변화도 주지말 것, 또는 정서적 또는 정신의학적 증상을 위한 어떤 의약도 시작 또는 중단하지말 것을 요청하였다. 이 연구 동안, 그의 정신의학적 의약을 변화, 조정 또는 중단할 필요가 있게 된다면, 이로써 연구에서의 참가자 관여는 종료될 것이다.

[0300] 스크리닝에서 환자가 연구에서 허용되지 않는 항정신성 의약 (예를 들어, 벤조디아제핀)을 복용하고 있다면, 이들은 방문 1 (최초 비강내 케타민 또는 미다졸람 또는 염수 투여) 이전 최소 2주 동안 약물을 사용하지 않아야 한다. 연구에서 허용되지 않는 의약으로부터 해택을 받고 있는 환자는 이러한 의약을 점감 제거시킬 것이 아니라 연구에서 배제시켰다. 의약 점감으로부터 금단 증상을 경험하는 환자는 이러한 약물을 사용하지 않는 기간을 연장시킬 수 있다. 항정신성 의약의 "점감" 또는 "위시아웃"의 모니터링은, 연구 의사 조사자들과 협의하여, 환자의 처방 의사에 의해 수행되었다. 연구 의사 조사자는 환자가 그녀의/그의 처방 의사와 더 이상 적극적인 치료 관계를 갖지 않는 경우에만 이 과정에서 적극적으로 참가하였다. 의료 및 정신의학적 스크리닝 후에, 연구에서 허용되지 않는 의약으로부터 2주의 위시아웃 기간이 필요한 경우 (배제 기준), 자격이 있는 환자를 케타민 또는 미다졸람 또는 염수 치료로 무작위화하였다. 추가군의 환자는 비교군으로서 비강내 염수를 받았다. 최초 투여 이전 24시간 내에 증증도의 증상을 보이는 역치를 계속 충족하는 환자 (CAPS $\geq$ 50)는 케타

민의 최초 비강내 투여 (5회 비강내 스프레이, 15 mg/스프레이, 20분에 걸쳐 5분 마다, 총 75 mg까지) 또는 비강내 미다졸람 (5회 비강내 스프레이, 0.75 mg/스프레이, 20분에 걸쳐 5분 마다, 총 3.75 mg까지) 또는 염수 (5회 비강내 스프레이)를 받았다.

[0301] 비강내 케타민 또는 미다졸람 또는 염수의 최초 투여 후에 (월요일에), 치료는 11회의 추가의 비강내 케타민 또는 미다졸람 또는 염수 투여로 이루어지며, 이는 수요일, 금요일 (제1주)에; 그리고 월요일, 수요일, 및 금요일 (의 2, 3, 및 4주)에, 각각 임상 평가 전 및 후에, 수행하였다. 최초 비강내 투여 동안, 혈류역학 (예를 들어, 혈압의 상당한 증가) 또는 다른 부작용 (예를 들어, 상당한 해리 또는 진정)을 포함한, 불내성 부작용을 경험하는 임의의 참가자에게는, 제2 투여일에 4회 이하의 비강내 스프레이 (60 mg 이하의 케타민 또는 3 mg 이하의 미다졸람)로 이루어진, 그 다음 가능한 보다 낮은 용량을 투여하였다. 이러한 제2 투여일에, 참가자가 다시 불내성 부작용을 경험한다면, 그/그녀에게는 제3 투여일에 3회 이하의 비강내 스프레이 (45 mg 이하의 케타민 또는 2.25 mg 이하의 미다졸람)로 이루어진, 그 다음 가능한 보다 낮은 용량을 투여하였다. 이러한 제3 투여일에, 참가자가 다시 이러한 보다 낮은 용량에 대해 불내성 부작용을 경험한다면, 그/그녀는 연구에서 나가게 한다. 유의한 부작용 없이 연구 약물 투여를 인용하는 참가자는 투여일당 3 내지 5회의 비강내 스프레이의 범위에 이르는, 이들이 인용할 수 있었던 동일한 최대 총 용량을 계속 받았다.

[0302] 제1의 주된 성과 척도는 최초 IN 투여 후 24시간에서의 IES-R 점수이다. 제2의 주된 성과 척도는 1, 2, 3 및 4주의 말에서의 CAPS 점수이다. 부수적 성과 척도는 방문 1b (최초 비강내 투여 후 24시간), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13 (4주의 말)에서 실행된 IES-R, QIDS-SR, CGI-S 및 CGI-I뿐만 아니라, 1, 2, 3 및 4주의 말에서 실행된 MADRS도 포함한다. 게다가, MADRS는 또한 최초 비강내 투여 후 24시간에서 실행될 것이다.

[0303] 추가의 부수적 성과 척도는, (기준선 이외에도) 2 및 4주의 말에 실행된, CD-RISC, 실존 심리 검사 척도, 약화된 MOS 사회적 지원 조사, PTGI, 및 Q-LES-Q를 포함한다.

[0304] **방문 1a: 최초 IN 케타민 투여**

[0305] 환자는 고형식 및 비-투명 액체를 밤새 절식시킨 후에 오전 8시에 기준선 채혈을 받았다. 혈액을 호르몬, 신경 영양 및 염증성 바이오마커의 미래의 측정을 위해서뿐만 아니라, 유전, 후생적 및 유전자 발현 연구를 위해서도 처리하고 저장하였다.

[0306] 후속적으로, 최초 케타민 또는 미다졸람 또는 염수 투여 전에, 대상체는 두려움 컨디셔닝을 겪었고, 여기서 이들은 자극과 경미한 전기 충격을 연관시키는 것을 배웠다. 구체적으로 음성 또는 중성 자극을 대상체에게 컴퓨터 스크린 상에서: 시각적으로, 음색적으로, 또는 둘 다로 제시하였다. 자극은, 시각적이라면, 착색된 형태, 단순한 도형, 정서적 또는 중립적 단어, 정서적 또는 중립적 면, 또는 중립적 사진이었다. 청각적이라면, 자극은 비프 또는 톤이었다. 일부 자극, 컨디셔닝된 자극 다음에는 때때로 회피적 성과 (예를 들어, 손목 또는 발목 또는 부정적인 이미지 프리젠테이션에 대해 고통스럽지 않은 충격)가 따랐다. 기타 자극 다음에는 결코 성과가 따르지 않았고 비교용으로 사용하였다. SCR을 전반에 걸쳐 측정하였다.

[0307] 환자는 모든 절차를 사적인 조용한 방에서 수행하였다. 초기 스크리닝 평가를 수행하는 동일한 연속 평가자 (CR-1)에 의해 초기 평가가 수행되었다. CAPS는 최초 투여 이전 24시간 내에 실시되었고 자격이 있는 참가자에 대해서는 ≥ 50 의 상태이어야 한다.

[0308] 소변 독물학 및 여성의 경우, 임신 스크린이 수행되었다. 처리일의 아침에, 초기 평가는 IES-R, QIDS-SR, HAM-A, BPRS, CADSS, SDS, CGI, VAS, 및 POMS를 포함하였다. 방문 1a (및 이하에 열거된 선택된 방문)에서, 평가는 TOP-8, MADRS 및 CAPS를 추가적으로 포함하였다.

[0309] 유치 카테터를 비우위 팔의 전주 정맥에 위치시키고, 맥박, 혈압, 맥박-산소측정법 및 ECG 모니터링을 실시하였다. 모든 생리적 모니터링 데이터는 케타민 투여 이전 5분에 시작하는 표준 마취 기록에 대해 기록하였다. 오전 9시에 각각의 환자는 20분의 기간에 걸쳐 75 mg 이하의 케타민 또는 3.75 mg 이하의 미다졸람 또는 염수를 비강내 투여받았다. 케타민 또는 미다졸람을, 저장 병에 부착된 비강 스프레이 펌프 중에서, 총 20분 동안 5분 마다, 각각 0.3 ml의 5회 이하의 비강내 투여로 제공되도록, 1.5 ml의 총 부피에 용해시켰다. 비강내 적용 즉시 및 적용 후 240분 동안, 부작용을 평가하는 척도를 포함한, 임상-실행 및 자기-보고 평가 척도에 의해, 환자를 반복하여 평가하였다. 투여 동안 및 후에 기분 및 증상 평가를 별도의 평가자 (CR-2)에 의해 수행하였다. 평가자간 신뢰도를 연구 이전의 모든 성과 척도에 대해 확립하였다. 혈액을 수집하고 케타민 및 미다졸람 수준의 추후 검사를 위해 혈청 동결시켰다.

[0310] **방문 1b (최초 케타민 투여 후 24시간)**

[0311] 환자는 오전 8시에 채혈을 받았다. 혈액을 호르몬, 신경 영양 및 염증성 바이오마커의 미래의 측정을 위해서뿐만 아니라, 후생적 및 유전자 발현 연구를 위해서도 처리하고 저장하였다. 그 다음 날 아침 오전 9시와 10시 사이에, 참가자는 소거 훈련을 겪었으며, 여기서 이들은 동일한 자극에 그러나 회피적 성과 없이 (예를 들어, 어떤 전기 충격도 없음) 반복 노출되었다. SCR을 전반에 걸쳐 측정하였다.

[0312] 환자는 비강내 투여 이전에 평가를 수행한 동일한 평가자 (CR-1)에 의해 추가적으로 평가되었고, 방문 1a에서 실행된 평가 척도를 받았다.

[0313] **방문 2 (최초 케타민 또는 미다졸람 투여 후 48시간)**

[0314] 방문 2에서, 제2의 케타민 또는 미다졸람 또는 염수 투여 이전에, 참가자는, 이전 단계에서 (방문 1a에서) 전멸된 학습을 복귀하기 위해 복귀 (시각적 자극 없이 전기 충격에 거의 노출되지 않음)를 겪었고, 그 후 이들을 다시 자극에 제시하여 (어떤 성과도 없이) 기억이 회복되는지를 측정하였다. SCR을 전반에 걸쳐 측정하였다.

[0315] 그 다음에 환자를 IES-R, QIDS-SR, HAM-A, BPRS, CADSS, SDS, CGI, VAS, 및 POMS에 의해 평가하였다.

[0316] 본 연구에서의 참가자는 케타민 또는 미다졸람 또는 염수를 맹검 조건하에 받았다. 각각의 투여 전에, 동안에, 및 후에 따를 절차는 방문 1a 동안에 사용된 것들과 동일하였다. 각각의 비강내 투여 **이전**의 임상 평가를 최초 비강내 투여 이전에 감정한 동일한 평가자 (**CR-1**)에 의해 얻었다. 비강내 케타민, 미다졸람, 또는 염수 투여 **동안에 및 후에** 비강내 투여일에 수행된 평가를 비강내 케타민 또는 미다졸람 또는 염수 투여 **후에** 모든 연구일에 평가를 실행한 동일한 평가자 (**CR-2**)에 의해 실행하였다. 어떤 유의한 정신이상발현약 부작용도 일어나지 않아, 환자들이 비강내 투여 후 240분에서 방출될 수 있을 것으로 예상되었다.

[0317] **방문 3-12**

[0318] 방문 1a 및 2가 월요일 및 수요일, 각각에 실시되었기 때문에, 방문 3-12는그 다음 금요일; 월요일, 수요일, 금요일; 월요일, 수요일, 및 금요일; 및 월요일, 수요일, 및 금요일에 실시되었다. 월요일이 공휴일인 경우에, 케타민, 미다졸람, 또는 염수의 비강내 투여는 하루 뒤에 실시하였다.

[0319] 각각의 투여 이전에, 동안에, 및 후에 따르는 절차는 방문 1a 동안에 사용된 것들과 동일하였다. 임상 평가는, 비강내 투여 이전에 (CR-1) 및 비강내 투여 후에 (CR-2) 각각 환자를 감정한 동일한 평가자에 의해 계속 얻었다. 치료 동안에 임의의 시점에서, 환자가 비강내 투여 동안에 상당한 정신이상발현약 부작용을 나타낸다면, 결과적으로 투여 당일 오후 5시 넘어서 추가의 모니터링이 필요하게 될 것이고, 이들은 추가의 관찰 후에 연구로부터 나가게 된다.

[0320] 상기 언급된 평가 기구 및 척도 이외에도, 평가자 CR1은 1주 1회 CAPS를 실행할 것이다 (최초 비강내 투여 이전에, 및 최초 비강내 투여 후 1, 2, 3 및 4주에, 월요일이 공휴일 (공휴일인 경우는 그 다음날 실행된다)이 아니라면 대개 월요일에).

[0321] 방문 4, 7 및 10에서, 평가 목록은 방문 1a에서의 것과 동일하였다.

[0322] 방문 7 (최초 약물 투여 후 2주)에서, 환자에게 다시 일련의 인지 검사를 실행하여 기준선와 비교하여 인지 기능에서의 임의의 잠재적 변화를 평가하였다. 환자는 또한 이 시점에서 2-주 바이오마커 채혈 (2-3개 티스푼의 혈액)을 받았다.

[0323] **방문 13 (모든 투여가 완료된 후)**

[0324] 케타민 또는 미다졸람 또는 염수 치료의 결론 후 3일 실험실 검사를 반복하였다. 환자는 또한 이 시점에서 최종 4-주 바이오마커 채혈 (2-3 티스푼의 혈액)을 받았다. 혈액을 호르몬, 신경 영양 및 염증성 바이오마커의 미래의 측정을 위해서뿐만 아니라, 후생적 및 유전자 발현 연구를 위해서도 처리하고 저장하였다.

[0325] 환자를 최초 비강내 투여 이전에 방문 1a에서 이들 평가를 수행한 동일한 평가자 (CR-1)에 의해 TOP-8, CAPS 및 MADRS로 평가하였다. 환자를 또한 연구 의사에 의해 CGI-I 및 CGI-S 척도로 평가하였고, IES-R, QIDS-SR, POMS 및 VAS를 완료하도록 요청하였다.

[0326] 이러한 방문 동안 (최초 약물 또는 염수 투여 후 4주), 환자에게 다시 일련의 인지 검사를 실행하여 기준선와 비교하여 인지 기능에서의 임의의 변화를 평가하였다.

[0327]

방문 14-18 (매주 추적 검사)

[0328]

환자를 최초 비강내 투여 이전에 방문 1a에서 이들 평가를 수행한 동일한 평가자에 의해 CAPS 및 MADRS로, 그리고 연구 의사에 CGI-I 및 CGI-S 척도로 평가하였다. 환자는 또한 IES-R, QIDS-SR, POMS 및 VAS를 완료하였다.

[0329]

방문 19-22 (매월 추적 검사)

[0330]

환자를 방문 1a의 아침에 평가를 수행한 동일한 평가자 (CR-1)에 의해 CAPS 및 MADRS로, 그리고 연구 의사에 CGI-I 및 CGI-S 척도로 평가하였다. 환자는 또한 IES-R, QIDS-SR, POMS 및 VAS를 완료하였다.

[0331]

데이터 분석 계획:

[0332]

부분 비맹검 순차적 데이터 분석 ("약물 A/약물 B")을 5명의 추가의 참가자가 1명의 조사자에 의해 연구 절차를 완료할 때마다 수행하였다. 모든 다른 연구 조사자는 완전한 맹검 상태로 하였다. 이 데이터 분석으로부터의 연구결과를 기반으로, 한 약물에 대한 반응이 다른 하나의 약물에 대한 반응보다 우세하다면, 무작위화 비는 우세한 효과를 갖는 약물에 유리하도록 50%-50%에서 60%-40%로 변화시킬 것이다.

[0333]

공동-주된 성과를 사용하여 케타민의 초기 비강내 투여의 단기 효과 및 케타민의 반복된 비강내 투여의 장기 효과를 활성 대조군 (미다졸람) 또는 염수와 비교하여 감정하였다.

[0334]

대응 2-샘플 t-검정을 사용하여 최초 연구 약물 투여 후 24시간에서 두 치료군에서 평균 IES-R 점수를 비교하였다. 단일 주입의 최근 연구로부터의 데이터를 기반으로, 45의 기준선로부터 30 (sd=10)의 감소가 케타민 군에서 예상되었고, 25 (sd=10)의 감소가 미다졸람 군에서 예상되었다. 대응 t-검사를 선택하여 IES-R 점수가 기준선와 비교하여 개선되었는지의 여부 및 변화가 치료군 사이에서 상이한지의 여부를 측정하도록 하였다. 40의 샘플 크기는, 0.05의 유형 I 오차율을 가정하는 89% 파워를 제공하였다. 점수를 또한 염수-처리된 군과 비교할 수 있었다.

[0335]

반복된 연구 약물 투여의 더 장기 효과를 평가하기 위해, 초기 투여 후 7일에 평균 CAPS 점수를 대응 2-샘플 t-검정을 사용하여 비교하였다. 케타민과 미다졸람 사이의 차이는 7일에서 통계학상 유의하였고, 기준선에서 및 초기 투여 후 28일에서의 평균 CAPS 점수를 대응 2-샘플 t-검정을 사용하여 군 간을 비교하였다. 이러한 순차적 검사 또는 게이트키퍼 전략을 사용하여 유형 I 오차를 보존하고 파워를 증가시켰다. 단일 주입 연구에서, 미다졸람 군에서의 13 (sd = 18)의 감소와 비교하여, 7일에서 CAPS 점수에서의 27 (sd =20) 감소가 케타민 군에서 보여졌다. 샘플 크기를 40으로 가정하여, 이들 보수적 추정치는 0.025의 유형 I 오차율을 가정하는 96% 파워를 제공하였다 (0.05의 집단 오차율을 보유하도록 본페로니 조정을 사용).

[0336]

정신생리학적 분석:

[0337]

두려움의 정신생리학적 지수는 미분 SCR (즉, 강화 대 비-강화 자극 사이의 차이)이다. SCR 수준을 자극 발병으로부터 0.5-4.5초 (s) 잠재 창에서의 최대 편향의 자극 피크-대-피크 진폭 차이로서 각각의 시험에 대해 평가하였다. 최소 반응 기준은 0.02 마이크로시멘스 (μ S)이었다. 원래 SCR 점수는 분포 비대칭도를 감소시키도록 변환된 제공근이며, 각각의 대상체의 평균 제공근-변환된 무조건 자극 (US) 반응에 따라 조정되었다. 시간 경과에 따라 학습의 발전을 평가하기 위해, 각각의 단계를 초기 (최초 절반) 및 후기 (제2 절반) 단계로 나누었다. 각각의 단계에 대한 평균 미분 SCR을 대상체 내에서 계산하였다. 충격 자체에 대한 반응이라기 보다는, 충격에 대한 예상을 평가하기 위해, 충격으로 공동-중결되는 시험은 분석에 포함되는 것이 아니라, 개별로 평가되어 충격 강도에 대한 반응이 종합적 증상 점수와 관계가 없다는 것을 입증하는 것이다.

[0338]

[0339]

본 개시내용은, 본원에 개시된 구체적 실시양태에 의한 범주로 제한되지 않는다. 사실상, 본원에 기재된 것들 이외에도 본 발명의 다양한 수정이 전술한 설명 및 첨부 도면으로부터 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 이러한 수정은 첨부된 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

[0340]

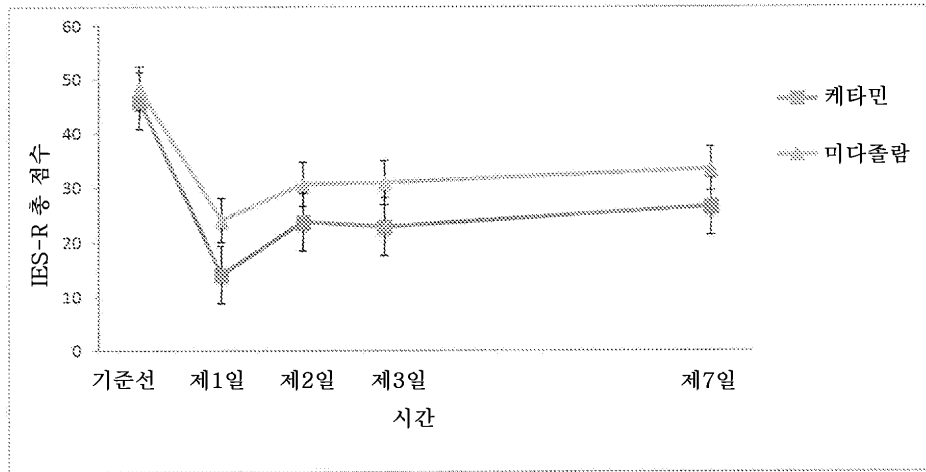
추가로, 모든 값은 근사치이며, 설명을 위해 제공된 것으로 이해되어야 한다

[0341]

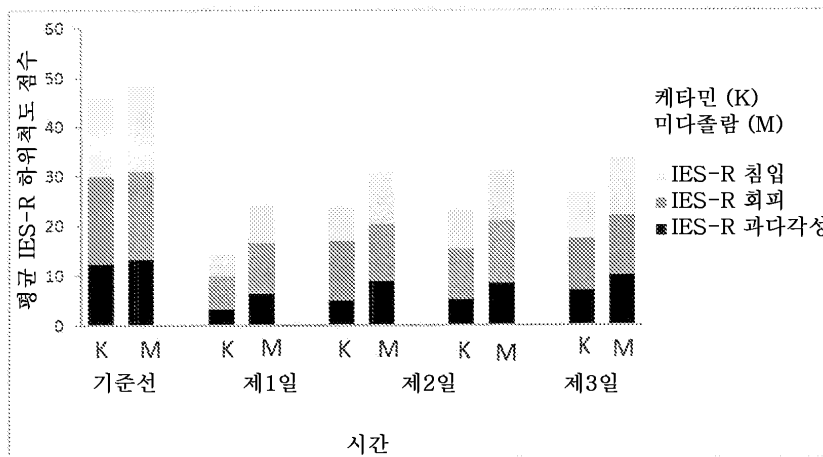
특히, 특허 출원, 간행물, 제품 설명, 및 프로토콜은 본 출원 전체에 걸쳐 인용되어 있으며, 그의 개시내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면

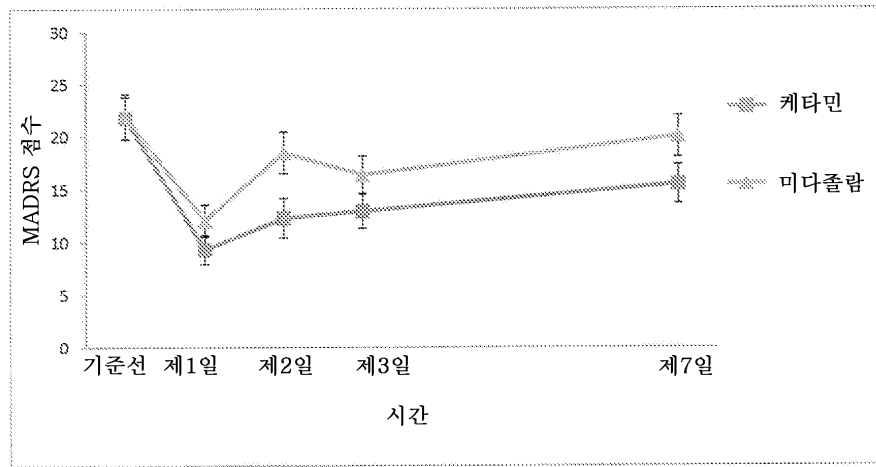
도면1a



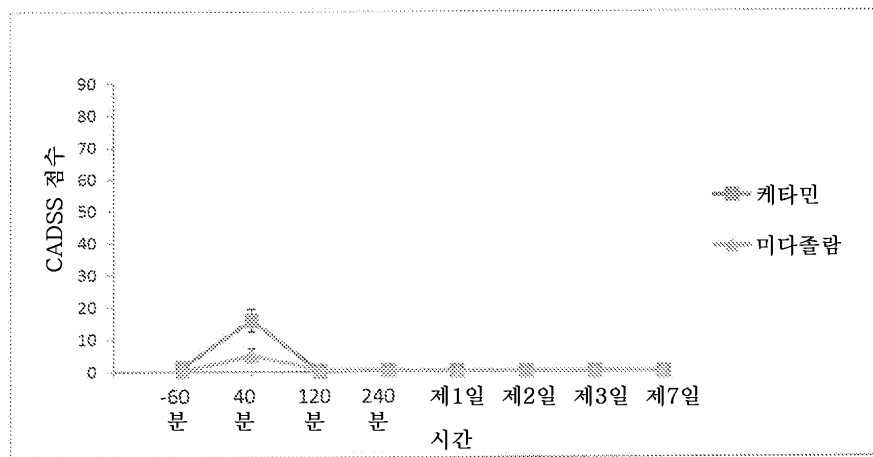
도면1b



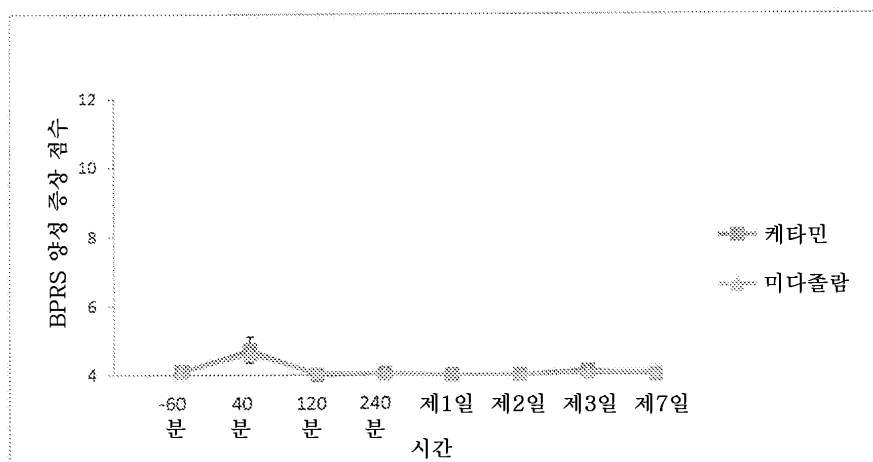
도면1c



도면2a



도면2b



도면2c

