



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0052915
(43) 공개일자 2023년04월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1647 (2013.01)
A61K 31/135 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7008093
(22) 출원일자(국제) 2021년08월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/046220
(87) 국제공개번호 WO 2022/040130
국제공개일자 2022년02월24일
(30) 우선권주장
63/067,068 2020년08월18일 미국(US)
63/149,911 2021년02월16일 미국(US)

(71) 출원인
오크우드 레버러토리즈, 엘엘씨
미국, 오하이오 44146, 오크우드 빌리지, 스위트
A, 7670 퍼스트 플레이스
(72) 발명자
가라스카 레이첼
미국 오하이오주 44146 오크우드 빌리지 스위트
에이 퍼스트 플레이스 7670
캣 켈시
미국 오하이오주 44146 오크우드 빌리지 스위트
에이 퍼스트 플레이스 7670
리치 트레이시
미국 오하이오주 44146 오크우드 빌리지 스위트
에이 퍼스트 플레이스 7670
(74) 대리인
김진희, 김태홍

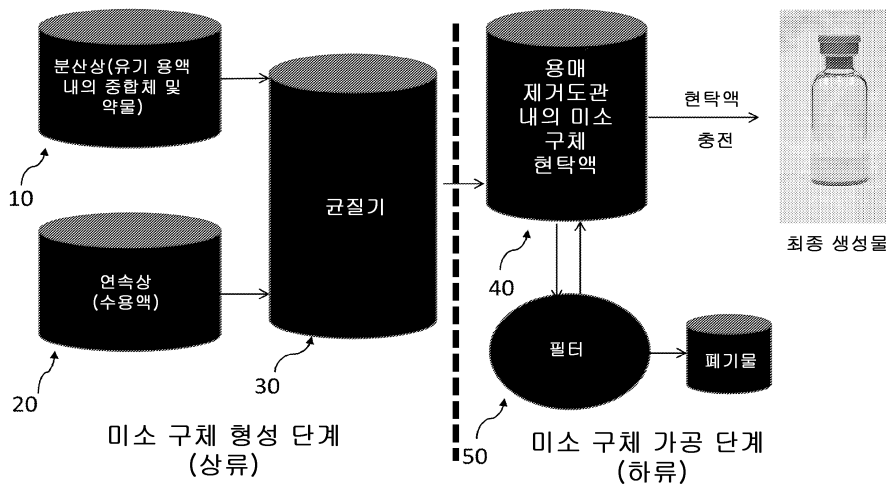
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 케타민을 포함하는 미소 구체 제제 및 이의 제조 방법 및 사용 방법

(57) 요약

서방형, 주사 가능한 케타민을 포함하는 미소 구체 제제가 제공된다. 상기 미소 구체 제제의 제조 방법 및 사용 방법 또한 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/1682 (2013.01)

A61P 25/24 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

중합체 미소 구체를 포함하는 미소 구체 제제로서,

각각의 중합체 미소 구체는

(i) 에스케타민; 및

(ii) 약 0.6 dL/g 내지 약 0.7 dL/g의 고유 점도를 갖는 생분해성 폴리(락타이드) 중합체

를 포함하고,

여기서 각각의 중합체 미소 구체는 약 12 wt/wt% 내지 약 17 wt/wt%의 케타민 약물 부하를 갖고;

상기 중합체 미소 구체는 약 80 μm (D₅₀) 내지 약 110 μm (D₅₀)의 평균 입자 크기를 가지며;

상기 중합체 미소 구체는 각각의 상기 중합체 미소 구체가 복수의 내부 거대 공극을 포함하는 것을 특징으로 하는 미소 구체 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 중합체 미소 구체는 상기 중합체 미소 구체로부터의 상기 에스케타민의 생체 내 평균 방출 속도가 인체 내에서 30일의 기간 동안 일당 약 2.5% 내지 약 3.5%인 것을 특징으로 하는 것인 미소 구체 제제.

청구항 3

중합체 미소 구체를 포함하는 미소 구체 제제로서,

각각의 중합체 미소 구체는

(i) 케타민; 및

(ii) 생분해성 폴리(락타이드) 중합체;

를 포함하고,

여기서 각각의 중합체 미소 구체는 약 10 wt/wt% 내지 약 30 wt/wt%의 케타민 약물 부하를 갖고,

상기 중합체 미소 구체는 60 μm (D₅₀) 초과인 평균 입자 크기를 갖는 것인 미소 구체 제제.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 중합체 미소 구체는 약 80 μm (D₅₀) 내지 약 110 μm (D₅₀)의 평균 입자 크기를 갖는 것인 미소 구체 제제.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 케타민은 에스케타민의 유리 염기 형태를 포함하는 것인 미소 구체 제제.

청구항 6

제3항에 있어서, 각각의 중합체 미소 구체는 약 12 wt/wt% 내지 약 17 wt/wt% 사이의 케타민 약물 부하를 갖는 것인 미소 구체 제제.

청구항 7

제3항에 있어서, 상기 생분해성 폴리(락타이드) 중합체는 약 0.6 dL/g 내지 약 0.7 dL/g의 고유 점도를 갖는 것

인 미소 구체 제제.

청구항 8

제3항에 있어서, 상기 중합체 미소 구체로부터의 상기 케타민의 생체 내 평균 방출 속도가 인체 내에서 30일의 기간 동안 일당 약 2.5% 내지 약 3.5%인 것을 특징으로 하는 미소 구체 제제.

청구항 9

제3항에 있어서, 각각의 상기 중합체 미소 구체는 물 및 계면활성제를 포함하는 복수의 내부 에멀전을 포함하는 것을 특징으로 하는 미소 구체 제제.

청구항 10

제3항에 있어서, 각각의 상기 중합체 미소 구체는 복수의 내부 거대 공극을 포함하는 것을 특징으로 하는 미소 구체 제제.

청구항 11

중합체 미소 구체를 제조하는 방법으로서,

- (i) 용매의 존재 하에 케타민을 생분해성 폴리(락타이드) 중합체와 접촉시켜 유기 성분을 형성하고, 상기 유기 성분을 제1 균질기에 제공하는 단계;
 - (ii) 물 및 제1 계면활성제를 포함하는 내부 수성 성분을 제1 균질기에 제공하는 단계;
 - (iii) 상기 유기 성분을 상기 내부 수성 성분과 균질화 하여 1차 에멀전을 형성하는 단계;
 - (iv) 상기 1차 에멀전을 제2 균질기에 제1 유속으로 제공하는 단계;
 - (v) 물 및 제2 계면활성제를 포함하는 연속상을 제2 유속으로 제2 균질기에 제공하는 단계;
 - (vi) 상기 1차 에멀전과 상기 연속상을 균질화 하는 단계; 및
 - (vii) 상기 용매를 제거하여 상기 중합체 미소 구체를 형성하는 단계
- 를 포함하고,

여기서 각각의 상기 형성된 중합체 미소 구체는 상기 내부 수성 성분의 적어도 일부를 복수의 에멀전 형태로 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 중합체 미소 구체의 탈수 단계를 더 포함하며, 상기 탈수된 중합체 미소 구체는 각각의 상기 중합체 미소 구체가 복수의 내부 거대 공극을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 생분해성 폴리(락타이드) 중합체는 약 0.6 dL/g 내지 약 0.7 dL/g의 고유 점도를 갖는 것인 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 제1 계면활성제는 상기 물에 약 0.35 중량%의 양으로 폴리비닐 알코올을 포함하는 것인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 생분해성 폴리(락타이드) 중합체는 약 10% 내지 약 15% 사이의 상기 유기 성분을 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 용매는 메틸렌 클로라이드 및 에탄올의 혼합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 상기 용매는 부피 비 5:1의 메틸렌 클로라이드 및 에탄올의 혼합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제11항에 있어서, 상기 케타민은 약 3.3% 내지 약 5.5% 사이의 상기 유기 성분을 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제11항에 있어서, 제2 계면활성제는 상기 물에 약 0.35 중량% 내지 약 1.0 중량%의 양으로 폴리비닐 알코올을 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제11항에 있어서, 제2 계면활성제는 상기 물에 약 1.0 중량%의 양으로 폴리비닐 알코올을 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제11항에 있어서, 연속상 유속 대 상기 1차 에멀전 유속의 비는 약 66:1 내지 약 200:1인 방법.

청구항 22

우울증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 미소 구체 제제를 근육내 또는 피하 주사하는 단계를 포함하며,

상기 미소 구체 제제는 중합체 미소 구체를 포함하고,

각각의 중합체 미소 구체는

(i) 에스케타민; 및

(ii) 생분해성 폴리(락타이드) 중합체;

를 포함하고,

여기서 각각의 중합체 미소 구체는 약 10 wt/wt% 내지 약 30 wt/wt%의 케타민 약물 부하를 가지며,

상기 중합체 미소 구체는 60 μm (D₅₀) 초과와 평균 입자 크기를 갖는 것인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 중합체 미소 구체는 약 80 μm (D₅₀) 내지 약 110 μm (D₅₀)의 평균 입자 크기를 갖는 것인 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 각각의 중합체 미소 구체는 약 12 wt/wt% 내지 약 17 wt/wt%의 케타민 약물 부하를 갖는 것인 방법.

청구항 25

제22항에 있어서, 상기 생분해성 폴리(락타이드) 중합체는 약 0.6 dL/g 내지 약 0.7 dL/g의 고유 점도를 갖는 것인 방법.

청구항 26

제22항에 있어서, 상기 중합체 미소 구체로부터의 상기 케타민의 생체 내 평균 방출 속도가 30일의 기간 동안 일당 약 2.5% 내지 약 3.5%인 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2020년 8월 18일 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/067,068 및 2021년 2월 16일 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/149,911에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체 내용은 참조로 여기에 포함된다.

배경 기술

[0002] 케타민(화학식 $C_{13}H_{16}ClNO$, IUPAC 명칭 2-(2-클로로페닐)-2-(메틸아미노)사이클로헥산-1-온)은 하기의 일반적인 구조를 특징으로 하며:



[0003]

[0004] N-메틸-D-아스파르테이트("NMDA") 수용체 길항제이다. 케타민은 주로 인간과 동물의 마취, 만성 통증 및 진정에 사용되어 왔다. 케타민은 일반적으로 즉효성 주사제로 사용하기 위해 액체 형태로 시판되고 있다.

[0005] 케타민은 두 개의 거울상 이성질체 (S)-(+)-케타민 및 (R)-(-)-케타민의 라세미 혼합물이다. 에스케타민으로도 알려진 상기 (S)-(+)-거울상 이성질체는 아르케타민으로도 알려진 (R)-(-)-거울상 이성질체보다 훨씬 강력한 NMDA 수용체 길항제 및 마취제이다.

[0006] 케타민 및 이의 거울상 이성질체는 또한 우울증의 치료를 위하여 연구되어 왔다. 미국 식품의약국("FDA")은 경구용 항우울제와 함께 성인의 치료 저항성 우울증("TRD") 및 주요 우울증("MDD")치료에 에스케타민을 사용할 수 있도록 승인하였다. 구체적으로, FDA는 스프라바토® 비강 스프레이를 승인하였다. TRD의 치료를 위해서, 제조업체는 첫 4주 동안 매주 2회, 다음 4주 동안 매주, 그 후에는 매주 또는 격주로 약물을 투여할 것을 권장한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 케타민은 오락용 약물 사용자 및 남용자에 의해서도 사용된다. 케타민은 미국 마약 단속국의 통제 물질 분류법에 따른 별표 III의 약물이다. 부분적으로 유용의 상당한 가능성으로 인해, 스프라바토® 비강 스프레이는 의료 제공자의 직접적인 감독 하에 투여하는 경우에만 승인된다. 이를 위해서 환자는 첫 4주간은 일주일에 여러 번 진료실 또는 병원을 방문하고, 그 후에는 매주 방문할 것이 요구되므로, 환자의 치료가 불편하다. 환자들은 또한 투약 후 최소 2시간 이상 진료실이나 병원에 있어야 함이 요구되므로, 환자의 불편함이 가중된다. 지금까지는, 환자가 치료를 받기 위해 제공자의 사무실을 방문해야 하는 횟수를 줄여, 비용 및 환자와 제공자의 불편함을 줄이면서, 유용을 방지하기 위해 의료 제공자의 수중에 약물을 보관하는 능력을 유지하도록 하는 케타민 제제에 대한 필요성이 인식되었으나 해결되지 않았다.

과제의 해결 수단

[0008] 케타민을 포함하는 미소 구체 제제가 제공된다. 상기 미소 구체 제제는 중합체 미소 구체를 포함하며, 각각의 중합체 미소 구체는 다음을 포함한다: (i) 케타민을 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 활성 제약 성분("API"); 및 (ii) 폴리(락타이드) ("PLA") 중합체를 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 생분해성 중합체. 각각의 중합체 미소 구체는 약 10 wt/wt% 내지 약 30 wt/wt% 사이의 케타민 약물 부하를 포함할 수 있고, 상기 중합체 미소 구체는 60 $\mu m(D_{50})$ 초과, 약 80 $\mu m(D_{50})$ 내지 약 110 $\mu m(D_{50})$ 를 포함하는 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 일부 양상에서, 상기 중합체 미소 구체는 복수의 내부 에멀전을 특징으로 하며, 각각의 에멀전은 물 및 계면활성제를 포함하는 것이다. 일부 양상에서, 상기 중합체 미소 구체는 탈수될 수 있고, 이 때 상기 중합체 미소 구체는 복수의 내부 거대 공극을 특징으로 한다.

[0009] 일부 양상에서, 상기 중합체 미소 구체는 이중 유화 된다. 이중 유화된 중합체 미소 구체의 제조 방법으로서, (i) 용매의 존재 하에 케타민을 생분해성 PLA 중합체와 접촉시켜 유기 성분을 형성하고 상기 유기 성분을 제1 균질기에 제공하는 단계; (ii) 물 및 제1 계면활성제를 포함하는 내부 수성 성분을 제1 균질기에 제공하는

단계; (iii) 상기 유기 성분을 상기 내부 수성 성분과 균질화 하여 1차 에멀전을 형성하는 단계; (iv) 상기 1차 에멀전을 제2 균질기에 제1 유속으로 제공하는 단계; (v) 물 및 제2 계면활성제를 포함하는 연속상을 제2 유속으로 제2 균질기에 제공하는 단계; (vi) 상기 1차 에멀전과 상기 연속상을 균질화 하는 단계; 및 (vii) 상기 용매를 제거하여 상기 중합체 미소 구체를 형성하는 단계를 포함하고, 여기서 각각의 상기 형성된 중합체 미소 구체는 상기 내부 수성 성분의 적어도 일부를 복수의 에멀전 형태로 포함하는 방법이 제공된다. 일부 양상에서, 상기 중합체 미소 구체는 탈수될 수 있고, 이 때 상기 중합체 미소 구체는 복수의 내부 거대 공극을 특징으로 한다.

[0010] 다른 양상에서, TRD 및/또는 MDD를 포함하는 우울증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 미소 구체 제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 상기 미소 구체 제제는 중합체 미소 구체를 포함하며, 각각의 중합체 미소 구체는 다음을 포함한다: (i) 케타민을 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 API; 및 (ii) PLA 중합체를 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 생분해성 중합체. 각각의 중합체 미소 구체는 약 10 wt/wt% 내지 약 30 wt/wt% 사이의 약물 부하를 포함할 수 있고, 상기 중합체 미소 구체는 60 μm (D₅₀)를 초과, 약 80 μm (D₅₀) 내지 약 110 μm (D₅₀)를 포함하는 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 일부 양상에서, 상기 미소 구체 제제는 근육내 또는 피하 주사를 통해 약 30일 간격의 투여 일정으로 환자에게 투여된다.

[0011] 다른 양상에서, 통증을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 근육내 또는 피하 주사를 통해 본 발명에 개시된 방법에 따라 제조된 미소 구체 제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0012] 다른 양상에서, 우울증 치료를 위한 의약품의 제조에 있어 중합체 미소 구체를 포함하는 미소 구체 제제의 용도가 개시되고, 각각의 중합체 미소 구체는 (i) 케타민을 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 API; 및 (ii) PLA 중합체를 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각각의 중합체 미소 구체는 약 10 wt/wt% 내지 약 30 wt/wt% 사이의 약물 부하를 포함할 수 있고, 상기 중합체 미소 구체는 60 μm (D₅₀) 초과, 약 80 μm (D₅₀) 내지 약 110 μm (D₅₀)를 포함하는 평균 입자 크기를 가질 수 있다.

[0013] 다른 양상에서, 중합체 미소 구체를 포함하는 미소 구체 제제로서, 각각의 중합체 미소 구체는 (i) 케타민을 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 API; 및 (ii) PLA 중합체를 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각각의 중합체 미소 구체는 약 10 wt/wt% 내지 약 30 wt/wt% 사이의 약물 부하를 포함할 수 있고, 상기 중합체 미소 구체는 60 μm (D₅₀) 초과, 약 80 μm (D₅₀) 내지 약 110 μm (D₅₀)를 포함하는 평균 입자 크기를 가질 수 있는 미소 구체 제제가 우울증 치료를 위한 의약품의 용도를 위해 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 단일 유화된 미소 구체 제제를 제조하기 위한 예시적인 방법을 도시하는 흐름도이다.

도 2는 단일 유화 기술을 사용하여 제조된 미소 구체 제제로부터 시간 경과에 따른 시험관 내 케타민의 방출량에 대한 약물 부하의 예시적인 영향을 나타내는 그래프이다.

도 3은 단일 유화 기술을 사용하여 제조된 미소 구체 제제로부터 시간 경과에 따른 시험관 내 케타민의 방출량에 대한 생분해성 중합체의 공단량체 비율의 예시적인 영향을 나타내는 그래프이다.

도 4는 단일 유화 기술을 사용하여 제조된 미소 구체 제제로부터 시간 경과에 따른 시험관 내 케타민의 방출량에 대한 평균 중합체 미소 구체 크기의 영향을 나타내는 그래프이다.

도 5는 3개의 예시적인 이중 유화 미소 구체 제제 및 1개의 예시적인 단일 유화 제제로부터 시간 경과에 따른 시험관 내 케타민의 방출에 대한 생분해성 중합체의 고유 점도 및/또는 용매 선택의 예시적인 영향을 나타내는 그래프이다.

도 6은 이중 유화 미소 구체 제제를 제조하기 위한 예시적인 방법을 도시하는 흐름도이다.

도 7은 예시적인 이중 유화 미소 구체 제제로부터 시간 경과에 따른 시험관 내 케타민의 방출량을 나타내는 그래프이다.

도 8은 본원에 기재된 바와 같은 미소 구체 제제를 사용한 쥐를 대상으로 하는 약동학 연구의 예시적인 결과를

나타내는 그래프이다.

도 9는 이중 유화 기술을 사용하여 제조된 몇몇의 미소 구체 제제로부터 시간 경과에 따른 시험관 내 케타민의 방출량을 나타내는 그래프이다.

도 10은 이중 유화 기술을 사용하여 제조된 미소 구체 제제로부터 선형의 30일간의 방출에 대한 시간 경과에 따른 시험관 내 케타민의 방출량을 나타내는 그래프이다.

도 11a 및 11b는 각각 탈수 전, 이중 유화 기술(도 11a) 및 단일 유화 기술(도 11b)를 사용하여 제조된 미소 구체 제제 사이의 비교를 나타내는 두 장의 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 케타민을 포함하는 미소 구체 제제가 제공된다. 상기 미소 구체 제제는 중합체 미소 구체를 포함하고, 각각의 중합체 미소 구체는 다음을 포함한다: (i) 케타민을 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 API; 및 (ii) PLA 중합체를 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 생분해성 중합체. 각각의 중합체 미소 구체는 약 10 wt/wt% 내지 약 30 wt/wt% 사이의 약물 부하를 포함할 수 있고, 상기 중합체 미소 구체는 60 μm (D₅₀) 초과, 약 80 μm (D₅₀) 내지 약 110 μm (D₅₀)를 포함하는 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 일부 양상에서, 상기 중합체 미소 구체는 복수의 내부 에멀전을 특징으로 하고, 각각의 에멀전은 물 및 계면활성제를 포함한다. 일부 양상에서, 상기 중합체 미소 구체는 탈수될 수 있고, 이 때 상기 중합체 미소 구체는 복수의 내부 거대 공극을 특징으로 한다.
- [0016] 일부 양상에서, 상기 중합체 미소 구체는 이중 유화 된다. 이중-유화된 중합체 미소 구체의 제조 방법으로서, (i) 용매의 존재 하에 케타민을 생분해성 PLA 중합체와 접촉시켜 유기 성분을 형성하고 상기 유기 성분을 제1 균질기에 제공하는 단계; (ii) 물 및 제1 계면활성제를 포함하는 내부 수성 성분을 제1 균질기에 제공하는 단계; (iii) 상기 유기 성분을 상기 내부 수성 성분과 균질화 하여 1차 에멀전을 형성하는 단계; (iv) 상기 1차 에멀전을 제2 균질기에 제1 유속으로 제공하는 단계; (v) 물 및 제2 계면활성제를 포함하는 연속상을 제2 유속으로 제2 균질기에 제공하는 단계; (vi) 상기 1차 에멀전과 상기 연속상을 균질화 하는 단계; 및 (vii) 상기 용매를 제거하여 상기 중합체 미소 구체를 형성하는 단계를 포함하고, 여기서 각각의 상기 형성된 중합체 미소 구체는 상기 내부 수성 성분의 적어도 일부를 복수의 에멀전 형태로 포함하는 방법이 제공된다. 일부 양상에서, 상기 중합체 미소 구체는 탈수될 수 있고, 이 때 상기 중합체 미소 구체는 복수의 내부 거대 공극을 특징으로 한다.
- [0017] API-케타민
- [0018] 일부 양상에서, 상기 케타민은 라세미 혼합물을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 케타민은 아르케타민을 배제한 에스케타민을 포함할 수 있다. 대안적으로, 케타민은 에스케타민을 배제한 아르케타민을 포함할 수 있다.
- [0019] 일부 양상에서, 상기 케타민은 모든 케타민, 아르케타민을 배제한 모든 에스케타민, 및 에스케타민을 배제한 모든 아르케타민의 약제약적으로 허용되는 염 형태 또는 유리 염기 형태를 포함할 수 있다. 적합한 염은 히드로클로라이드, 설페이트, 아세테이트, 포스페이트, 디포스페이트, 클로라이드, 말레이트, 시트레이트, 메실레이트, 니트레이트, 타르트레이트, 및 글루코네이트 등을 포함할 수 있다. 다른 양상에서, 케타민 팔미테이트, 케타민 벤조산, 케타민 토실산, 케타민 캄포 술폰산 등과 같은 착염이 용해도를 감소시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0020] 달리 언급이 없는 한, 본원에서 사용된 바와 같이, 상기 "케타민"이라는 용어는 이들의 라세미 혼합물과 이들의 개별 거울상 이성질체 모두를 포함하도록 의도된다. 일부 양상에서, 상기 케타민은 라세미 형태로 사용될 수 있다. 대안적으로, 상기 케타민은 거울상 이성질체의 형태, 예를 들어 이들의 "S" 또는 "R" 형태로 사용될 수 있다. 어떤 양상은 상기 거울상 이성질체 형태의 정제된 형태 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 제한 없이 "S" 거울상 이성질체 대 "R" 거울상 이성질체의 비율은 51:49 내지 100:0 및 여기에 포함된 모든 범위일 수 있다. 대안적인 양상은 "S" 거울상 이성질체에 비해 보다 정제된 "R" 거울상 이성질체의 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제한 없이 상기 "R" 거울상 이성질체 대 "S" 거울상 이성질체 비율은 51:49 내지 100:0, 및 여기에 포함된 모든 범위일 수 있다. 각각의 거울상 이성질체는 이들의 (+) 또는 (-) 형태, 예를 들어 S(+) 또는 S(-) 형태로 존재할 수 있다. 대안적인 양상은 정제된 에스케타민 형태의 용도로서 S(+) 대 S(-)의 비율이 51:49 내지 100:0, 및 여기에 포함된 모든 범위일 수 있다. 대안적인 양상은 정제된 에스케타민 형태의 용도로서 S(-) 대 S(+)의 비율이 51:49 내지 100:0, 여기에 포함된 모든 범위일 수 있다.
- [0021] 한 양상에서, 상기 API는 (S)-케타민 염기(에스케타민 염기)로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 한 양상에서,

상기 미소 구체 제제는 히드로모폰을 배제한다.

[0022] 생분해성 중합체

[0023] PLA는 적합한 생분해성 중합체일 수 있다. 한 양상에서, 상기 PLA는 약 0.3 내지 약 1.8 dL/g 사이, 약 0.60 내지 약 0.70 dL/g를 포함하고, 약 0.66 dL/g 또는 약 0.67 dL/g를 포함하는 고유 점도("IV")를 가질 수 있다. 다른 양상에서, 상기 PLA는 약 0.67 dL/g의 IV를 가질 수 있다. 한 양상에서, 상기 생분해성 중합체는 약 0.67 dL/g의 IV를 갖는 Ashland DL 07E PLA 중합체이다.

[0024] 본원에서 사용된 용어로서, "폴리(락타이드) 중합체"는 폴리(락틱-코-글리콜산) 중합체와 구별되어야 하며 이를 포함하지 않는다. 폴리(락틱-코-글리콜산)을 의도할 경우, 이를 명시적으로 인용할 것이다. 소정의, 명시적으로 인용된 양상에서, 적합한 생분해성 중합체는 폴리(락틱-코-글리콜산)("PLGA") 공중합체, 폴리에스테르아마이드, 폴리무수물, 폴리아세탈, 폴리카프로락톤 및 폴리카보네이트를 포함할 수 있다. 어떤 양상에서, 상기 생분해성 중합체는 약 50:50 내지 약 85:15의 락타이드 대 글리콜라이드 함량에 대한 공단량체 비율을 갖는 PLGA 공중합체를 포함할 수 있다. 한 양상에서, 상기 생분해성 중합체는 약 30 kDa 내지 약 300 kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다.

[0025] 일부 양상에서, 공중합체는 구체적으로 배제된다. 한 양상에서, PLGA 중합체는 구체적으로 배제된다. 일부 양상에서 약 50:50의 락타이드 대 글리콜라이드 함량에 대한 공단량체 비율을 갖는 PLGA 중합체는 구체적으로 배제된다.

[0026] 일부 양상에서, 상기 생분해성 중합체는 에스테르 말단 캡핑 된다. 일부 양상에서, 산 말단 캡핑된 생분해성 중합체는 구체적으로 배제된다.

[0027] 분산상/유기성분-용매

[0028] 상기 케타민 및 상기 중합체는 용매 혼합물에 용해되어 분산상(단일 유화 기술을 사용한 경우) 또는 유기 성분(이중 유화 기술을 사용한 경우)을 형성할 수 있다. 적합한 용매는 메틸렌 클로라이드(디클로로메탄 또는 DCM으로도 알려짐), 에탄올, 에틸 아세테이트, 아세트산, 아세톤, 아세토니트릴, 아세틸 아세톤, 아크롤레인, 아크릴로니트릴, 알릴 알코올, 1,3-부탄디올, 1,4- 부탄디올, 1-부탄올, 2-부탄올, tert-부탄올, 2-부톡시에탄올, n-부틸 아민, 부틸 디옥시톨 아세테이트, 부티르알데히드, 부티르산, 2-클로로에탄올, 디아세톤 알코올, 디아세틸, 디에틸아민, 디에틸렌 글리콜 디에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르 아세테이트, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 아세테이트, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, N,N-디에틸니코틴아미드, 디메틸 술폰시드, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 2-에톡시에틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 에틸 포메이트, 에틸렌 글리콜 메틸 에테르 아세테이트, 포름산, 푸르푸랄, 글리코푸롤, 헥실렌 글리콜, 이소부탄올, 이소프로필 알코올, 2,6-루티딘, 메틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소프로필 케톤, 메틸 프로피오네이트, N-메틸피롤리돈, 모르폴린, tert-펜탄올, 2-피콜린, 3-피콜린, 4-피콜린, 피페리딘, 1-프로판올, 프로피온알데히드, 프로필렌 옥사이드, 피리딘, 피리미딘, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라메틸우레아, 트리아세틴, 트리에틸렌 글리콜, 트리메틸 포스페이트, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 상기 용매는 DCM, 에탄올, 에틸 아세테이트, 또는 이들 중 둘 또는 모두의 조합을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 용매는 DCM 및 에탄올의 조합으로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 일부 양상에서, 상기 용매는 약 5:1 (부피) 비율의 DCM:에탄올로 구성되거나 본질적으로 구성된다.

[0029] 이중 유화된 중합체 미소 구체 - 내부 수성 성분

[0030] 한 양상에서, 상기 유기 성분은 내부 수성 성분과 균질화되어 1차 에멀전을 형성한다. 한 양상에서, 상기 내부 수성 성분은 물을 포함한다. 한 양상에서, 상기 내부 수성 성분은 물 및 계면활성제를 포함한다. 한 양상에서, 상기 계면활성제는 폴리비닐 알코올("PVA")을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 내부 수성 성분은 물 중에 약 0.35 중량% 내지 약 1.0 중량%의 양으로 PVA를 포함한다. 일부 양상에서, 상기 내부 수성 성분은 물 중에 약 0.35 중량%의 양으로 PVA를 포함한다. 일부 양상에서, 상기 내부 수성 성분은 물 중에 약 1.0 중량%의 양으로 PVA를 포함한다.

[0031] 도 11a 및 11b는 각각 탈수 전, 이중 유화 기술(도 11a) 및 단일 유화 기술(도 11b)을 사용하여 제조된 중합체 미소 구체 사이 비교를 나타내는 두 장의 사진이다. 상기 이중 유화 중합체 미소 구체는 각각의 상기 중합체 미소 구체가 물 및 상기 계면활성제를 포함하는 복수의 에멀전을 포함하는 것을 특징으로 한다. 일부 양상에서, 상기 중합체 미소 구체는 탈수될 수 있고, 이 때 상기 중합체 미소 구체는 복수의 내부 거대 공극을 특징으로

한다.

[0032] 한 양상에서, 탈수는 냉동 건조(동결 건조 또는 저온 건조 포함), 즉, 상기 중합체 미소 구체를 냉동시키고, 압력을 낮추고, 승화에 의해 얼음을 제거하는 단계를 포함하는 저온 탈수 공정에 의해 달성될 수 있다. 이는 열을 사용하여 물을 증발시키는 탈수 방법과 대조된다.

[0033] 연속상

[0034] 상기 분산상 또는 상기 1차 에멀전은 물 및, 선택적으로, PVA와 같은 계면활성제를 포함하는 연속상과 균질화되어 2차 에멀전을 형성할 수 있다. 상기 계면활성제 성분은 물 중에 약 0.35 중량% 내지 약 1.0 중량%의 양으로 상기 연속상 내 존재할 수 있다. 한 양상에서, 상기 계면활성제 성분은 물 중에 약 0.35 중량%의 양으로 PVA를 포함한다. 한 양상에서, 상기 계면활성제 성분은 물 중에 약 1.0 중량%의 양으로 PVA를 포함한다. 상기 2차 에멀전은 용매 제거 및 세척 공정을 거쳐 상기 이중 유화된 미소 구체를 형성할 수 있다.

[0035] 일부 양상에서, 균질기로의 상기 분산상/1차 에멀전 유속은 약 20 mL/분 및 약 25 mL/분을 포함하여, 약 10 mL/분 내지 약 30 mL/분일 수 있다. 일부 양상에서, 균질기로의 상기 연속상 유속은 약 2 L/분일 수 있다. 따라서, 한 양상에서, 상기 연속상:분산상/1차 에멀전 비율은 약 100:1 및 약 80:1을 포함하여, 약 66:1 내지 약 200:1일 수 있다.

[0036] 상기 연속상은 실온 또는 실온 이상 또는 이하에서 제공될 수 있다. 일부 양상에서, 상기 연속상은 약 40°C, 약 37°C, 약 35°C, 약 30°C, 약 25°C, 약 20°C, 약 15°C, 약 10°C, 약 5°C, 약 0°C 및 이들 값 사이 임의의 범위 또는 값에서도 제공될 수 있다.

[0037] 균질기

[0038] 일부 양상에서, 상기 유기 성분 및 상기 내부 수성 성분의 균질화는 고속 균질기, 예를 들어, T25 Ultra-turrax 고속 균질기 내에서, 예를 들어 21,500 rpm에서 30초 동안 작동하여 상기 1차 에멀전을 형성하기 위해 수행될 수 있다. 다른 양상에서, 상기 유기 성분 및 상기 내부 수성 성분의 균질화는 초음파 발생기, 예를 들어 Q700 초음파 발생기(Qsonica 제조), 또는 magic LAB® DISPAX-REACTOR® DR(IKA 제조) 내에서 수행될 수 있다.

[0039] 일부 양상에서, 상기 분산상/1차 에멀전 및 상기 연속상의 균질화는 유화장치 또는 균질기 내부에서 수행될 수 있다. 간략화를 위해, 그리고 상기 방법들은 어느 것에도 동일하게 적용될 수 있기 때문에, 용어 "균질기"는 상기 분산상/1차 에멀전 및 상기 연속상을 균질화 하거나, 상기 분산상/1차 에멀전 및 연속상을 유화할 수 있는 시스템 또는 장치를 의미하거나 둘 모두를 의미할 수 있으며, 이들 시스템 또는 장치는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 한 양상에서, 상기 균질기는 in-line Silverson Homogenizer(영국 워터사이드 소재의 Silverson Machines 에서 시판) 또는 Levitronix® BPS-i100 통합 펌프 시스템이, 예를 들어 US20210001290에 개시된 바와 같이 사용되며, 그 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다. 한 양상에서, 상기 균질기는 막 유화장치이다. 한 양상에서, 상기 균질기는 약 1,600 RPM을 포함하는, 약 1,000 내지 약 4,000의 분당 회전수 ("RPM")의 임펠러 속도로 작동한다.

[0040] 평균 입자 크기

[0041] 상기 중합체 미소 구체는 근육 또는 피하 주사로써 안전하고 효과적으로 주사할 수 있다면 어떤 크기라도 될 수 있다. 한 양상에서, 상기 중합체 미소 구체는 60 μm (D_{50}) 내지 약 110 μm (D_{50})를 초과, 약 80 μm (D_{50}) 및 약 100 μm (D_{50}) 사이를 포함하는 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 한 양상에서, 60 μm 또는 이보다 작은 입자 크기는 배제된다. 한 양상에서, 80 μm (D_{50}) 미만의 입자 크기는 배제된다.

[0042] 약물 부하

[0043] 약물 대 중합체 비율의 각각의 중합체 미소 구체의 상기 약물 부하는, 백분율로 표시되며, 약 10 wt/wt% 내지 약 50 wt/wt% 사이, 약 10 wt/wt% 내지 약 30 wt/wt% 사이, 또는 약 10 wt/wt% 내지 약 20 wt/wt% 사이의 범위일 수 있다.

[0044] 연장된 방출(서방형)

[0045] 상기 미소 구체 제제는 시험관 내(생리학적으로 관련된 조건 아래) 및 생체 내에서 약 30일의 케타민 방출 기간을 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 양상에서, 상기 미소 구체 제제는 케타민이 상기 중합체 미소 구체로부터 30일의 기간 동안 일당 약 2.5% 내지 약 3.5%의 평균 속도로 방출되는 것을 특징으로 한다.

- [0046] 치료상의 이점
- [0047] 상기 미소 구체 제제를 사용하여 치료할 수 있는 가능한 병태는 우울증, TRD, MDD, 신경퇴행성 질병 및 벤조디아제핀 금단을 포함하는 흥분독성을 수반하는 병태, 통증 및 NMDA 수용체의 작용 억제에 의해 치료될 수 있는 기타 질병 또는 병태를 포함한다.
- [0048] 한 양상에서, 우울증, TRD, 또는 MDD는 상기 미소 구체 제제를 사용하여 치료될 수 있고, 여기서 상기 미소 구체 제제는 약 30일 간격으로 투여된다.
- [0049] 다른 양상에서, TRD 및/또는 MDD를 포함하는 우울증의 치료 방법이 제공된다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 미소 구체 제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 상기 미소 구체 제제는 중합체 미소 구체를 포함하며, 각각의 중합체 미소 구체는 (i) 케타민을 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 API; 및 (ii) PLA 중합체를 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각 중합체 미소 구체는 약 10 wt/wt% 내지 약 30 wt/wt% 사이의 약물 부하를 포함할 수 있고, 상기 중합체 미소 구체는 60 μm (D₅₀) 초과, 약 80 μm (D₅₀) 내지 약 110 μm (D₅₀)를 포함하는 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 일부 양상에서, 상기 미소 구체 제제는 근육내 또는 피하 주사를 통해 약 30일 간격의 투여 일정으로 환자에게 투여된다.
- [0050] 다른 양상에서, 통증을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 근육내 또는 피하 주사를 통해 본 발명에 개시된 방법에 따라 제조된 미소 구체 제제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0051] 다른 양상에서, 우울증 치료용 의약품의 제조에 있어 중합체 미소 구체를 포함하는 미소 구체 제제의 용도가 개시되며, 각각의 중합체 미소 구체는 (i) 케타민을 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 API; 및 (ii) PLA 중합체를 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각 중합체 미소 구체는 약 10 wt/wt% 내지 약 30 wt/wt% 사이의 약물 부하를 포함할 수 있고, 상기 중합체 미소 구체는 60 μm (D₅₀) 초과, 약 80 μm (D₅₀) 내지 약 110 μm (D₅₀)를 포함하는 평균 입자 크기를 가질 수 있다.
- [0052] 다른 양상에서, 중합체 미소 구체를 포함하는 미소 구체 제제로서, 각각의 중합체 미소 구체는 (i) 케타민을 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 API; 및 (ii) PLA 중합체를 포함하는, 이로 본질적으로 구성되는, 또는 이로 구성되는 생분해성 중합체를 포함하고, 여기서 각 중합체 미소 구체는 약 10 wt/wt% 내지 약 30 wt/wt% 사이의 약물 부하를 포함할 수 있고, 상기 중합체 미소 구체는 60 μm (D₅₀) 초과, 약 80 μm (D₅₀) 내지 약 110 μm (D₅₀)를 포함하는 평균 입자 크기를 가질 수 있는 것인 미소 구체 제제가 우울증 치료를 위한 의약품의 용도를 위해 제공된다.
- [0053] 상기 미소 구체 제제는 서방형이고, 근육내 또는 피하 주사를 통한 투여를 위한 주사용 제제이며 경막내 투여용이 아니다. 일부 양상에서, 상기 근육내 또는 피하 주사용 제제는 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 트윈 80, 및 만니톨을 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0054] 실시예
- [0055] 실시예 1 - 단일 유화 방법을 통한 케타민을 포함하는 중합체 미소 구체의 일반적인 제조 방법
- [0056] 미소 구체 형성 단계. 도 1을 참조하면, 분산상("DP")(10)은 중합체 매트릭스(예를 들어, PLA 또는 PLGA 중합체)를 유기 용매(예를 들어, DMC 또는 에틸 아세테이트)에 용해시키고, 이어서 케타민을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성된다. 상기 DP(10)은 0.2 μm 평균 PTFE 또는 PVDF 멤브레인 필터(예를 들어, Pall 또는 SatoriousAG에서 시판되는 EMFLON)를 사용하여 여과되고 균질기(30), 예를 들어 in-line Silverson 균질기(영국 워터사이드 소재의 Silverson Machines에서 시판) 또는 Levitronix i100(US20210001290에 개시됨) 내부로 정의된 유속으로 펌핑된다. 물 및, 선택적으로, PVA를 포함하는 연속상("CP")(20) 또한 상기 균질기(30) 내부로 정의된 유속으로 펌핑된다. 상기 균질기(30)의 속도는 일반적으로 원하는 중합체 미소 구체 크기 분포를 얻기 위해 고정된다. 대표적인 연속 "상류" 미소 구체 형성 단계는 미국 특허 제5,945,126호에 개시되어 있고, 이는 전체 내용이 여기에 참조로 포함된다.
- [0057] 미소 구체 가공 단계. 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 균질기(30)에서 빠져나와 용매 제거 도관(SRV)으로 들어간다. 미세 구체 형성 중에 물이 상기 SRV(40)에 첨가되어 수성 매질 내 용매 수준을 최소화할 수 있다. 상기 DP(10)가 소진된 후, 상기 CP 및 물 유속을 중지되고, 세척 단계가 시작된다. 물에 의한 세척 및 중공

섬유 필터(GE Healthcare에서 HFF로 시판)(50)를 사용하여 용매 제거가 이루어진다. 대표적인 "하류" 미소 구체 가공 단계는 미국 특허 제6,270,802호에 개시되어 있고, 이는 전체 내용이 여기에 참조로 포함된다.

[0058] 세척된 미소 구체는 회수되고 동결 건조기(Virtis) 내부에서 하룻밤 동안 동결 건조하여 수분을 제거한다. 생성된 미소 구체는 자유 유동 황백색의 벌크 분말이다.

[0059] 실시예 2 - PLGA 기반 단일 에멀전 미소 구체 제제의 제조 방법

[0060] 배치(Batch) 1번: DP는 1.25g의 에스테르 말단 캡핑된 PLGA Evonik LG 855S 중합체 (IV = 3.0 dL/g)를 25.5g의 DCM에 용해시키고, 이어서 에스케타민(3.75g)을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 DP는 여과되고 2,000 rpm으로 작동하는 Silverston L4RT in-line 균질기 내부에 30 mL/분으로 펌핑되었다. 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP가 동시에 상기 균질기 내부에 2 L/분으로 펌핑되어 단일 에멀전을 형성하였다.

[0061] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 균질기에서 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈염수가 상기 SRV에 2 L/분으로 첨가되었다. 물에 의한 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거가 이루어졌다. 벌크 현탁액이 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 자유 유동 분말을 약 45%의 수율로 얻었다.

[0062] 배치 1번은 생리학적인 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었고 대략 45일의 기간 동안 에스케타민의 방출을 보였으며, 이는 원하는 30일 방출 프로필을 초과하였다.

[0063] 실시예 3 - PLA 기반 단일 에멀전 미소 구체 제제의 제조 방법

[0064] 배치 2번: DP는 1.25g의 에스테르 말단 캡핑된 PLA Evonik LG 209S 중합체(IV = 2.9 dL/g)를 25.5g의 DCM에 용해시키고, 이어서 에스케타민(3.75g)을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 DP는 여과되고 2,000 rpm으로 작동하는 Silverston L4RT in-line 균질기 내부에 30 mL/분으로 펌핑되었다. 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP가 동시에 상기 균질기 내부에 2 L/분으로 펌핑되어 단일 에멀전을 형성하였다.

[0065] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈염수가 상기 SRV에 2 L/분으로 첨가되었다. 물에 의한 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거가 이루어졌다. 벌크 현탁액이 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 자유 유동 분말을 약 36%의 수율로 얻었다.

[0066] 배치 2번은 생리학적인 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었고 대략 60일의 기간 동안 에스케타민의 방출을 보였으며, 이는 원하는 30일 방출 프로필을 초과하였다.

[0067] 실시예 4 - PLGA 기반 단일 에멀전 미소 구체 제제에서 케타민 방출에 대한 약물 부하의 영향

[0068] 배치 3번: DP는 4.5g의 에스테르 말단 캡핑된 PLGA Evonik LG 855S 중합체(에스테르 말단 캡 및 3.0 dL/g의 고유 점도를 갖는 85:15 PLGA)를 65.0g DCM에 용해시키고, 이어서 에스케타민(0.5g)을 첨가하여 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 DP는 여과되고 1,000 rpm으로 작동하는 Silverston L4RT in-line 균질기 내부에 30 mL/분으로 펌핑되었다. 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP가 동시에 상기 균질기 내부에 2 L/분으로 펌핑되어 단일 에멀전을 형성하였다.

[0069] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈염수가 상기 SRV에 2 L/분으로 첨가되었다. 물에 의한 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거가 이루어졌다. 벌크 현탁액이 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 자유 유동 분말을 약 9%의 수율로 얻었다. 약물 부하는 8.0 wt/wt%였다(10 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 80% 약물 캡슐화 효율).

[0070] 배치 3번은 생리학적인 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었고 60일 초과 기간 동안 에스케타민의 방출을 보였으며, 이는 원하는 30일 방출 프로필을 초과하였다. 도 2 참조.

[0071] 배치 4번: PLGA 기반 단일 에멀전 미소 구체 제제에서 케타민 방출에 대한 약물 부하의 영향을 테스트하기 위해, 다른 배치(배치 4번)는 75 wt/wt%의 목표 약물 부하로 준비되었다. 따라서, DP는 배치 3번에서 사용된 것과 동일한 85:15 PLGA 2.5g을 51.0g DCM에 용해시키고, 이어서 에스케타민(7.5g)을 첨가하여 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 DP는 여과되고 1,500 rpm으로 작동하는 Silverston L4RT in-line 균질기 내부에 30 mL/분으로 펌핑되었다. 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP가 동시에 상기 균질기 내부에 2 L/분으로 펌핑되어 단일 에멀전을 형성하였다.

[0072] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈염수가 상기 SRV에 2 L/분으로 첨가되었다. 물에 의한 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거가 이루어졌다. 벌크 현탁액이 여

과를 통해 회수되고 동결 건조되어 자유 유동 분말을 약 34%의 수율로 얻었다. 약물 부하는 48.2 wt/wt%였다(75 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 64% 약물 캡슐화 효율).

[0073] 배치 4번은 생리학적 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었다. 시간 경과에 따른 케타민의 누적 방출 백분율은 도 2에 나타나 있다. 배치 4번은 처음 5일 동안의 >60% 방출로 허용할 수 없는 실질적인 "폭발"을 경험했고 계속해서 케타민을 방출하여 원하는 30일 방출 프로필을 넘어서었다. 도 2 참조.

[0074] 실시예 5 - PLGA 및 PLA 기반 단일 에멀전 미소 구체 제제에서 케타민 방출에 대한 공단량체 비율의 영향

[0075] 배치 5번: 공단량체 비율의 영향을 테스트하기 위해서, 0.75% 약물 부하의 다른 배치(배치 5번)을 준비했고, 이번엔 PLA 중합체를 사용하였다. 따라서, DP는 1.25g의 에스테르 말단 캡핑된 Evonik LG 290S 중합체(IV = 2.9 dL/g인 PLA)를 26.0g DCM에 용해시키고, 이어서 에스케타민 (3.75g)을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 DP는 여과되고 2,000 rpm으로 작동하는 Silverson L4RT in-line 균질기 내부에 30 mL/분으로 펌핑되었다. 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP가 동시에 상기 균질기 내부에 2 L/분으로 펌핑되어 단일 에멀전을 형성하였다.

[0076] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈염수가 상기 SRV에 2 L/분으로 첨가되었다. 물에 의한 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거가 이루어졌다. 벌크 현탁액이 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 자유 유동 분말을 약 46%의 수율로 얻었다. 약물 부하는 76.0 wt/wt%였다(75 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 101% 약물 캡슐화 효율). 배치 5번 내 중합체 미소 구체는 52 μm (D₁₀), 108 μm (D₅₀), 184 μm (D₉₀)의 평균 입자 크기를 가졌다.

[0077] 배치 5번은 생리학적 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었다. 시간 경과에 따른 케타민의 누적 방출 백분율은 도 3에 나타나 있다. 배치 5번은 처음 5일 동안의 >30% 방출로 배치 4번보다 훨씬 덜 실질적인 폭발을 경험했다. 그러나 배치 5번은 계속해서 케타민을 방출하여 원하는 30일 방출 프로필을 넘어서었다.

[0078] 실시예 6 - PLGA 기반 단일 에멀전 미소 구체 제제에서 케타민 방출에 대한 중합체 미소 구체의 크기의 영향

[0079] 배치 6번 및 6A 번: 각각의 배치의 DP는 배치 3 및 4번에서 사용된 것과 동일한 85:15 PLGA 중합체 12.75g을 255.0g DCM에 용해시키고, 이어서 에스케타민(37.5g)을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 DP는 여과되고 Silverson L4RT in-line 균질기 내부에 30 mL/분으로 펌핑되었다. 배치 6번에 대해, 상기 균질기는 4,000 rpm으로 작동하였다. 배치 6A번에 대해, 상기 균질기는 3,000 rpm으로 작동하였다. 각각의 배치에 대하여, 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP가 동시에 상기 균질기 내부에 2 L/분으로 펌핑되어 단일 에멀전을 형성하였다.

[0080] 각각의 배치에 대하여, 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈염수가 상기 SRV에 2 L/분으로 첨가되었다. 물에 의한 세척 및 중공 섬유 필터를 사용하여 용매 제거가 이루어졌다. 벌크 현탁액이 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 자유 유동 분말을 얻었다.

[0081] 배치 6번은 약 23%의 수율을 보였다. 약물 부하는 17.0 wt/wt%였다(75 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 23% 약물 캡슐화 효율). 상기 입자의 크기는 8 μm (D₁₀), 27 μm (D₅₀), 157 μm (D₉₀)였다.

[0082] 배치 6A번은 약 29%의 수율을 보였다. 약물 부하는 32.0 wt/wt%였다(75 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 43% 약물 캡슐화 효율). 상기 입자의 크기는 24 μm (D₁₀), 60 μm (D₅₀), 113 μm (D₉₀)였다.

[0083] 배치 6번 및 6A번은 생리학적 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었다. 시간 경과에 따른 케타민의 누적 방출 백분율을 입자 크기에 대한 함수로 도 4에 나타나 있다. 배치 6번 및 6A번은 수율 및 캡슐화 효율이 불충분하기 때문에 궁극적으로 결함이 있는 것으로 간주되었다.

[0084] 실시예 7 - PLA 기반 단일 에멀전 미소 구체 제제에서 케타민 방출에 대한 용매로서 에틸 아세테이트의 영향

[0085] 배치 7번: DP는 7.0g의 에스테르 말단 캡핑된 PLA Ashland Viatel 07 E 중합체 (IV = 0.66 dL/g)를 에틸 아세테이트 31.5g에 용해시키고, 이어서 에스케타민(3.0g)을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 DP는 여과되고 1,600 rpm으로 작동하는 Levitronix i100 (US20210001290에 개시됨)에 30 mL/분으로 펌핑되었다. 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP가 동시에 상기 균질기 내부에 2 L/분으로 펌핑되어 단일 에멀전을 형성하였다.

[0086] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 빠져나와 SRV로 들어갔다. 탈염수가 상기 SRV에 2 L/

분으로 첨가되었다. 물에 의한 세척 및 접선 유동 필터를 사용하여 용매 제거가 이루어졌다. 벌크 현탁액이 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 자유 유동 분말을 얻었다.

[0087] 배치 7번은 70%의 수율을 보였다. 약물 부하는 25.6 wt/wt%였다(30 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 85% 약물 캡슐화 효율).

[0088] 배치 7번은 생리학적 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었다. 시간 경과에 따른 케타민의 누적 방출 백분율은 도 5에 나타나 있다. 배치 7번은 허용할 수 없을 정도로 큰 폭발로 인해 궁극적으로 결함이 있는 것으로 간주되었다(이는 도 8에 나타나 있는 것과 같이, 생체 내에서 훨씬 더 분명하다).

[0089] 실시예 8 - 케타민을 포함하는 미소 구체 제제의 이중 유화 방법을 통한 일반적인 제조

[0090] 미소 구체 형성 단계. 도 1에서 묘사된 단일 에멀전 방법에 병치를 제공하기 위해 유사한 요소에 유사한 숫자를 사용하고, 도 6을 참조할 때, 유기 성분 (12)는 생분해성 중합체(예를 들어 PLA 중합체)를 유기 용매(예를 들어 DCM, 에탄올, 또는 이들의 조합)에 용해시키고, 이어서 케타민을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성된다. 고속 균질기 탐침(예를 들어 T25 Ultra-turrax, 초음파 발생 장치, 또는 magic Lab® DISPAX-REACTOR®)(16) 내에서, 상기 유기 성분(12)는 물 및, 선택적으로, PVA를 포함하는 내부 수성 성분("IA 성분")(14)와 균질화 되어 DP(10) 대신 1차 에멀전("PE")을 형성한다. 상기 PE는 균질기(30), 예를 들어 in-line Silverson 균질기 또는 Levitronix i100 (US20210001290에 개시됨)로 정의된 유속으로 펌핑된다. 물 및, 선택적으로, PVA를 포함하는 상기 CP(20) 또한 상기 균질기(30) 내에 정의된 유속으로 펌핑된다.

[0091] 미소 구체 가공 단계. 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 균질기(30)을 빠져나와 SRV(40)으로 들어간다. 미소 구체 형성 중에 물(22)가 상기 SRV(40)에 첨가되어 용매 수준을 최소화한다. 생성된 현탁액은 미소 구체 형성 기간 동안 상기 SRV(40) 내부에서 혼합된다. 상기 PE가 소진된 후, 상기 CP 및 물 흐름 추가는 중지되고, 세척 단계가 시작된다.

[0092] 용매 제거는 주위의 물(24)(즉, 25℃) 및 뜨거운 물(35-39℃)로 미소 구체를 세척하고 중공 섬유 필터(50)(GE 헬스케어에서 HFF로 시판)을 통해 여과하여 달성된다. 과량의 용매는 제거되고 폐기되며, 원하는 수준의 용매가 상기 미소 구체 제제로부터 제거될 때까지 상기 여과된 미소 구체 제제는 상기 SRV로 반환된다.

[0093] 상기 세척된 미소 구체는 필터 막 위에 회수되고 동결 건조기(Virtis) 내부에서 하룻밤 동안 동결 건조되어 수분을 제거한다. 생성된 미소 구체는 자유 유동 황백색의 벌크 분말이다.

[0094] 상기 이중 유화 방법은 단일 유화 방법에 비해 일관적으로 놀랍도록 높은 수율을 보였다.

[0095] 실시예 9 - 낮은 고유 점도(0.66 dL/g)의 PLA 기반 이중 에멀전 미소 구체 제제의 제조 및 평가

[0096] 배치 8번: 유기 성분은 7.0g의 에스테르 말단 캡핑된 PLA Ashland Viatel 07 E 중합체(IV=0.66 dL/g)를 39g의 DCM 및 4.6g의 에탄올(5:1 부피 비율)에 용해시키고, 이어서 에스케타민(3.0g)을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 유기 성분은 탈염수 1mL로 구성된 IA 성분과 21,500 rpm에서 30초 동안 작동하는 T25 Ultra-turrax 고속 균질기 내부에서 균질화 되어 PE를 형성하였다.

[0097] 상기 PE는 1,600 rpm으로 작동하는 Levitronix i100(US20210001290에 개시됨)에 30 mL/분의 속도로, 2 L/분의 속도로 펌핑되는 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP와 함께, 66:1의 CP:PE 비율로 펌핑되었다.

[0098] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 나와서 SRV로 들어갔다. 탈염수는 상기 SRV에 2 L/분으로 첨가되었다. 용매 제거는 상기 미소 구체를 주위의 물(즉, 25℃) 및 뜨거운 물(35-39℃)로 세척하고 이들을 중공 섬유 필터를 통해 여과하여 달성되었다.

[0099] 벌크 현탁액은 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 약 59%의 수율로 자유 유동 분말을 얻었다. 약물 부하는 16.5 wt/wt%였다(30 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 55% 약물 캡슐화 효율). 평균 입자 크기는 47 μm(D₁₀), 82 μm(D₅₀), 132 μm(D₉₀)였다.

[0100] 배치 8번은 생리학적 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었다. 시간 경과에 따른 케타민의 누적 방출 백분율은 도 5(생분해성 고분자의 고유 점도에 대한 함수로서, 다른 단일 및 이중 유화된 배치와 비교하여) 및 도 7에 그래프로 나타나 있다.

[0101] 실시예 10 - IA 성분에 PVA를 포함하는 낮은 고유 점도(0.66 dL/g) PLA-기반 이중 에멀전 미소 구체 제제의 제조 및 평가

- [0102] 배치 9번: 유기 성분은 70.0g의 에스테르 말단 캡핑된 PLA Ashland Viatel 07 E 중합체(IV=0.66 dL/g)를 388g의 DCM 및 46g의 에탄올(5:1 부피 비율)에 용해시키고, 이어서 에스케타민(30.0g)을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 유기 성분은 0.35% PVA 용액 11mL로 구성된 IA 성분과 21,500 rpm에서 45초 동안 작동하는 T25 Ultra-turrax 고속 균질기 내부에서 균질화 되어 PE를 형성하였다.
- [0103] 상기 PE는 1,600 rpm으로 작동하는 Levitronix i100(US20210001290에 개시됨)에 30 mL/분의 속도로, 2 L/분의 속도로 펌핑되는 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP와 함께, 66:1의 CP:PE 비율로 펌핑되었다.
- [0104] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 나와서 SRV로 들어갔다. 탈염수는 상기 SRV에 2 L/분으로 첨가되었다. 용매 제거는 상기 미소 구체를 주위의 물(즉, 25℃) 및 뜨거운 물(35-39℃)로 세척하고 이들을 중공 섬유 필터를 통해 여과하여 달성되었다.
- [0105] 벌크 현탁액은 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 약 72%의 수율로 자유 유동 분말을 얻었다. 약물 부하는 14.6 wt/wt%였다(30 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 49% 약물 캡슐화 효율). 평균 입자 크기는 38 μ m(D₁₀), 75 μ m(D₅₀), 123 μ m(D₉₀)였다.
- [0106] 배치 9번은 생리학 적 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었다. 시간 경과에 따른 케타민의 누적 방출 백분율은 도 5(생분해성 고분자의 고유 점도에 대한 함수로서, 다른 단일 및 이중 유화된 배치와 비교하여)에 그래프로 나타나 있다.
- [0107] 실시예 11 - 높은 고유 점도(1.80 dL/g) PLA 기반 이중 에멀전 미소 구체 제제의 제조 및 평가
- [0108] 배치 10번: 유기 성분은 7.0g의 에스테르 말단 캡핑된 PLA Evonik LG 207S 중합체(IV=1.80 dL/g)를 63g의 DCM 및 4.6g의 에탄올(8:1 부피 비율)에 용해시키고, 이어서 에스케타민(3.0g)을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 유기 성분은 0.35% PVA 용액 1mL로 구성된 IA 성분과 21,500 rpm에서 30초 동안 작동하는 T25 Ultra-turrax 고속 균질기 내부에서 균질화 되어 PE를 형성하였다.
- [0109] 상기 PE는 1,600 rpm으로 작동하는 Levitronix i100(US20210001290에 개시됨)에 30 mL/분의 속도로, 2 L/분의 속도로 펌핑되는 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP와 함께, 66:1의 CP:DP 비율로 펌핑되었다.
- [0110] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 나와서 SRV로 들어갔다. 탈염화수는 상기 SRV에 2 L/분으로 첨가되었다. 용매 제거는 상기 미소 구체를 주위의 물(즉, 25℃) 및 뜨거운 물(35-39℃)로 세척하고 이들을 중공 섬유 필터를 통해 여과하여 달성되었다.
- [0111] 벌크 현탁액은 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 약 56%의 수율로 자유 유동 분말을 얻었다. 약물 부하는 17.4 wt/wt%였다(30 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 58% 약물 캡슐화 효율). 평균 입자 크기는 27 μ m(D₁₀), 67 μ m(D₅₀), 136 μ m(D₉₀)였다.
- [0112] 배치 10번은 생리학 적 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었다. 시간 경과에 따른 케타민의 누적 방출 백분율은 도 5(생분해성 고분자의 고유 점도에 대한 함수로서, 다른 단일 및 이중 유화된 배치와 비교하여)에 그래프로 나타나 있다.
- [0113] 실시예 12 - 배치 7, 9, 및 10번의 쥐를 대상으로 하는 약동학 연구
- [0114] 수컷 스프래그-다울리 쥐를 대상으로 시간-방출 케타민 제제의 용량을 피하 주사 후 케타민의 약동학 프로파일을 연구하였다. 상기 쥐는 33.33 mg/mL의 케타민 농도 및 1.5 mL/kg의 부피를 갖는, 표시된 번호의 배치 50 mg/kg 용량을 투여 받았다. 미소 구체 현탁액 농도(mg/mL)는 다음과 같다: (a) 배치 7번: 130.21; (b) 배치 9번: 228.31; 및 (c) 배치 10번: 191.57. 혈액은 0.5, 1, 2, 4, 24, 48, 168, 264, 360, 480, 600, 720, 840, 960, 1080, 및 1200 시간에 채혈되었다. 도 8은 측정된 케타민의 평균 혈중 농도(ng/mL)를 배치 7번(실시예 7), 9번(실시예 10), 및 10번(실시예 11)에 대하여 시간의 함수로서 나타낸 그래프이다.
- [0115] 실시예 13 - 100:1의 CP:PE 비율을 갖는 낮은 고유 점도(0.67 dL/g) PLA 기반 이중 에멀전 미소 구체 제제
- [0116] 배치 11A 및 11B번: 유기 성분은 14.0g의 에스테르 말단 캡핑된 PLA Ashland DL Viatel 07 E 중합체(IV= 0.67 dL/g)를 77.58g의 DCM 및 9.2g의 에탄올(5:1 부피 비율)에 용해시키고, 이어서 에스케타민(6.0g)을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 유기 성분은 2.18g의 0.35% PVA 용액으로 구성된 IA 성분과 21,500 rpm에서 30초 동안 작동하는 T25 Ultra-turrax 고속 균질기 내부에서 균질화 되어 약 49:1의 유기: IA 성분 비율(질량 기준)을 갖는 PE를 형성하였다.

- [0117] 상기 1차 에멀전은 1,600 rpm으로 작동하는 Levitronix i100(US20210001290에 개시됨)에 20 mL/분의 속도로, 2 L/분의 속도로 펌핑되는 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP와 함께, 100:1의 CP:PE 비율로 펌핑되었다.
- [0118] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 나오고 상기 현탁액의 일부분(배치 11A번)은 첫 번째 SRV로 들어가고, 여기서 상기 미소 구체는 2 L/분으로 탈염수에 즉시 노출되었다. 용매 제거는 상기 미소 구체를 주위의 물(즉, 25℃) 및 뜨거운 물(35-39℃)로 세척하고 이들을 중공 섬유 필터를 통해 여과하여 달성되었다. 벌크 현탁액은 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 약 6.6g의 자유 유동 분말을 얻었다. 약물 부하는 23.0 wt/wt%였다(30 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 77% 약물 캡슐화 효율). 평균 입자 크기는 53 μm (D₁₀), 94 μm (D₅₀), 152 μm (D₉₀)였다.
- [0119] 상기 현탁액의 두 번째 부분(배치 11B번)은 두 번째 SRV로 들어가며, 4시간 동안 유지되었다. 상기 4시간 유지의 종료 시, 상기 미소 구체들은 배치 11A번에 대하여 개시한 것과 같이 세척되고, 여과되고, 동결 건조되어 6.7g의 자유 유동 분말을 얻었다. 약물 부하는 9.2 wt/wt%였다(30 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 31% 약물 캡슐화 효율). 평균 입자 크기는 50 μm (D₁₀), 90 μm (D₅₀), 143 μm (D₉₀)였다. 배치 11A 및 11B번의 총 수율은 66.3%였다.
- [0120] 배치 11A 및 11B번은 생리학적인 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었다. 시간 경과에 따른 케타민의 누적 방출 백분율은 도 9에 그래프로 나타나 있다.
- [0121] 실시예 14 - 80:1의 CP:PE 비율을 갖는 낮은 고유 점도(0.67 dL/g) PLA 기반 이중 유화 미소 구체 제제
- [0122] 배치 12A 및 12B번: 유기 성분은 10.5g의 에스테르 말단 캡핑된 PLA Ashland DL 07 E 중합체(IV= 0.67 dL/g)를 58.19g의 DCM 및 6.9g의 에탄올(5:1 부피 비율)에 용해시키고, 이어서 에스케타민(4.5g)을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 유기 성분은 1.64g의 0.35% PVA 용액으로 구성된 IA 성분과 21,500 rpm에서 30초 동안 작동하는 T25 Ultra-turrax 고속 균질기 내부에서 균질화 되어 약 49:1의 유기:IA 성분 비율(질량 기준)을 갖는 PE를 형성하였다.
- [0123] 상기 PE는 1,600 rpm으로 작동하는 Levitronix i100(US20210001290에 개시됨)에 25 mL/분의 속도로, 2 L/분의 속도로 펌핑되는 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP와 함께, 80:1의 CP:PE 비율로 펌핑되었다.
- [0124] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 나오고 상기 현탁액의 일부분(배치 12A번)은 첫 번째 SRV로 들어가고, 여기서 상기 미소 구체는 2 L/분으로 탈염화수에 즉시 노출되었다. 용매 제거는 상기 미소 구체를 주위의 물(즉, 25℃) 및 뜨거운 물(35-39℃)로 세척하고 이들을 중공 섬유 필터를 통해 여과하여 달성되었다.
- [0125] 벌크 현탁액은 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 0.89g의 자유 유동 분말을 얻었다. 약물 부하는 24.8 wt/wt%였다(30 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 83% 약물 캡슐화 효율). 평균 입자 크기는 57 μm (D₁₀), 111 μm (D₅₀), 189 μm (D₉₀)였다.
- [0126] 상기 현탁액의 두 번째 부분(배치 12B번)은 두 번째 SRV로 들어가며, 4시간 동안 유지되었다. 상기 4시간 유지의 종료 시, 상기 미소 구체들은 배치 12A번에 대하여 개시한 것과 같이 세척되고, 여과되고, 동결 건조되어 7.2g의 자유 유동 분말을 얻었다. 약물 부하는 17.4 wt/wt%였다(30 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 58% 약물 캡슐화 효율). 평균 입자 크기는 54 μm (D₁₀), 99 μm (D₅₀), 161 μm (D₉₀)였다. 배치 12A 및 12B번의 총 수율은 54%였다.
- [0127] 배치 12A 및 12B번은 생리학적인 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었다. 시간 경과에 따른 케타민의 누적 방출 백분율은 도 9에 그래프로 나타나 있다.
- [0128] 실시예 15 - 80:1의 CP:PE 비율을 갖는 낮은 고유 점도(0.67 dL/g) PLA 기반 이중 에멀전 미소 구체 제제
- [0129] 배치 13A 및 13B번: 유기 성분은 10.5g의 에스테르 말단 캡핑된 PLA Ashland DL 07 E 중합체(IV= 0.67 dL/g)를 58.19g의 DCM 및 6.9g의 에탄올(5:1 부피 비율)에 용해시키고, 이어서 에스케타민(4.5g)을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 유기 성분은 1.64g의 0.35% PVA 용액으로 구성된 IA 성분과 21,500 rpm에서 30초 동안 작동하는 T25 Ultra-turrax 고속 균질기 내부에서 균질화 되어 약 49:1의 유기:IA 성분 비율(질량 기준)을 갖는 PE를 형성하였다.
- [0130] 상기 PE는 1,600 rpm으로 작동하는 Levitronix i100(US20210001290에 개시됨)에 25 mL/분의 속도로, 2 L/분의

속도로 펌핑되는 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP와 함께, 80:1의 CP:PE 비율로 펌핑되었다.

- [0131] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 나오고 상기 현탁액의 일부분(배치 13A번)은 첫 번째 SRV로 들어가고, 여기서 상기 미소 구체는 2 L/분으로 탈염화수에 즉시 노출되었다. 용매 제거는 상기 미소 구체를 주위의 물(즉, 25℃) 및 뜨거운 물(35-39℃)로 세척하고 이들을 중공 섬유 필터를 통해 여과하여 달성되었다.
- [0132] 벌크 현탁액은 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 2.99g의 자유 유동 분말을 얻었다. 약물 부하는 29.4 wt/wt%였다(30 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 98% 약물 캡슐화 효율). 평균 입자 크기는 46 μm (D₁₀), 104 μm (D₅₀), 190 μm (D₉₀)였다.
- [0133] 상기 현탁액의 두 번째 부분(배치 13B번)은 두 번째 SRV로 들어가며, 4시간 동안 유지되었다. 상기 4시간 유지의 종료 시, 상기 미소 구체들은 배치 13A번에 대하여 개시한 것과 같이 세척되고, 여과되고, 동결 건조되어 7.09g의 자유 유동 분말을 얻었다. 약물 부하는 26.4 wt/wt%였다(30 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 88% 약물 캡슐화 효율). 평균 입자 크기는 52 μm (D₁₀), 99 μm (D₅₀), 162 μm (D₉₀)였다. 배치 13A 및 13B번의 총 수율은 67%였다.
- [0134] 배치 13A 및 13B번은 생리학적 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었다. 시간 경과에 따른 케타민의 누적 방출 백분율은 도 9에 그래프로 나타나 있다.
- [0135] 실시예 16 - 80:1의 CP:PE 비율을 갖는 낮은 고유 점도(0.67 dL/g) PLA 기반 이중 에멀전 미소 구체 제제
- [0136] 배치 14A 및 14B번: 유기 성분은 12.45g의 에스테르 말단 캡핑된 PLA Ashland DL 07 E 중합체(IV= 0.67 dL/g)를 70.74g의 DCM 및 8.39g의 에탄올(5:1 부피 비율)에 용해시키고, 이어서 에스케타민(2.55g)을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 혼합하여 형성되었다. 상기 유기 성분은 1.64g의 0.35% PVA 용액으로 구성된 IA 성분과 21,500 rpm에서 30초 동안 작동하는 T25 Ultra-turrax 고속 균질기 내부에서 균질화 되어 약 57:1의 유기:IA 성분 비율(질량 기준)을 갖는 PE를 형성하였다.
- [0137] 상기 PE는 1,600 rpm으로 작동하는 Levitronix i100(US20210001290에 개시됨)에 25 mL/분의 속도로, 2 L/분의 속도로 펌핑되는 물 및 0.35% PVA를 포함하는 CP와 함께, 80:1의 CP:PE 비율로 펌핑되었다.
- [0138] 상기 형성된 또는 형성 중인 미소 구체는 상기 균질기에서 나오고 상기 현탁액의 일부분(배치 14A번)은 첫 번째 SRV로 들어가고, 여기서 상기 미소 구체는 2 L/분으로 탈염화수에 즉시 노출되었다. 용매 제거는 상기 미소 구체를 주위의 물(즉, 25℃) 및 뜨거운 물(35-39℃)로 세척하고 이들을 중공 섬유 필터를 통해 여과하여 달성되었다.
- [0139] 벌크 현탁액은 여과를 통해 회수되고 동결 건조되어 2.99g의 자유 유동 분말을 얻었다. 약물 부하는 14.5 wt/wt%였다(17 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 85% 약물 캡슐화 효율). 평균 입자 크기는 32 μm (D₁₀), 87 μm (D₅₀), 149 μm (D₉₀)였다.
- [0140] 상기 현탁액의 두 번째 부분(배치 14B번)은 두 번째 SRV로 들어가며, 4시간 동안 유지되었다. 상기 4시간 유지의 종료 시, 상기 미소 구체들은 배치 14A번에 대하여 개시한 것과 같이 세척되고, 여과되고, 동결 건조되어 6.95g의 자유 유동 분말을 얻었다. 약물 부하는 13.7 wt/wt%였다(17 wt/wt%의 목표 약물 부하를 기준으로 81% 약물 캡슐화 효율). 평균 입자 크기는 37 μm (D₁₀), 88 μm (D₅₀), 148 μm (D₉₀)였다. 배치 14A 및 14B번의 총 수율은 75%였다.
- [0141] 배치 14A 및 14B번은 생리학적 조건을 모방한 시험관 내 검정에서 테스트되었다. 시간 경과에 따른 케타민의 누적 방출 백분율은 도 10에 그래프로 나타나 있고 이상적인 30일 방출 프로파일과 비교된다.
- [0142] 본 명세서에 개시된 양상은 완전하거나 제한하려는 의도가 아니다. 숙련된 기술자는 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않고 다른 양상 또는 본 양상에 대한 수정이 이루어질 수 있음을 인정할 수 있다. 본 명세서에 일반적으로 개시되고 도면에 예시된 바와 같이, 본 발명의 양상은 매우 다양한 상이한 구성으로 배열, 대체, 조합, 분리 및 설계될 수 있으며, 이들 모두는 본 명세서에서 고려된다.
- [0143] 달리 명시되지 않는 한, "a", "an", "the", "하나 이상의" 및 "적어도 하나"는 상호 교환적으로 사용된다. 단수형 "a", "an" 및 "the"는 복수형을 포함한다. 종로점에 의한 수 범위의 인용은 해당 범위 내에 포함된 모든 수를 포함한다(예를 들어, 1에서 5는 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4, 5 등을 포함함). "포함하는(comprising)" 및

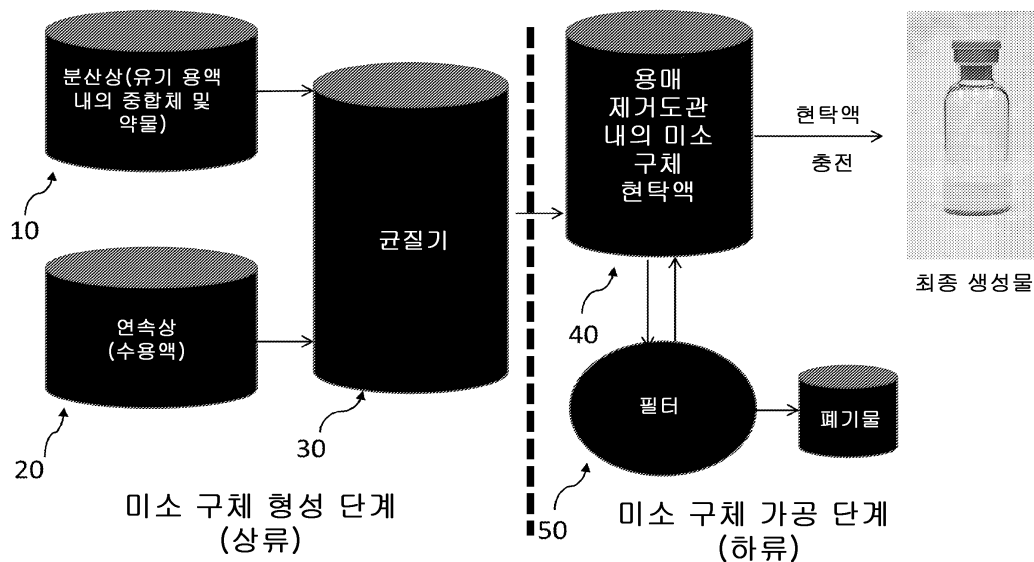
"포함하는(including)"이라는 용어는 동등하고 제한이 없는 것으로 의도된다. "필수적으로 구성되는"이라는 어구는 조성물 또는 방법이 추가 성분 및/또는 단계를 포함할 수 있지만, 추가 성분 및/또는 단계가 청구된 조성물 또는 방법의 기본적인 신규한 특징을 실질적으로 변경하지 않는 경우만을 의미한다. "이루어지는 군으로부터 선택되는"이라는 어구는 열거된 군의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다.

[0144] "각각"이라는 용어가 언급될 경우, 이는 "예외 없이 각각 및 모든"을 의미하는 것이 아니다. 예를 들어, 중합체 미소 구체를 포함하는 미소 구체 제제를 언급하고 "각각의 중합체 미소 구체"가 특정 케타민 함량을 갖는다고 하는 경우, 10개의 중합체 미소 구체가 있고 2개 이상의 중합체 미소 구체가 특정 케타민 함량을 갖는다면, 2개 이상의 중합체 미소 구체의 하위 집합이 제한을 충족하도록 의도된다.

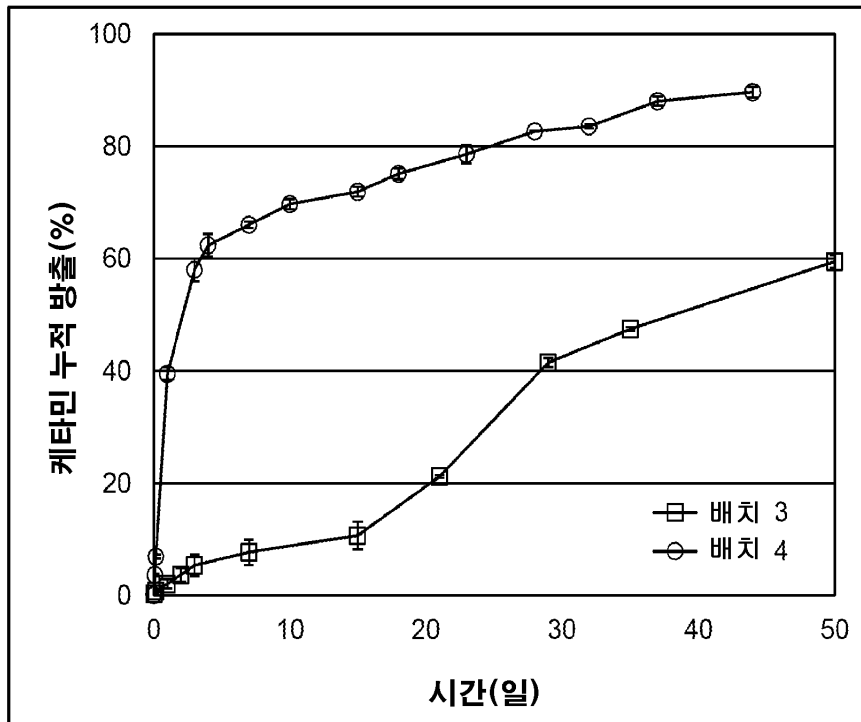
[0145] 수와 관련된 용어 "약"은 수의 $\pm 10\%$ 를 포함하도록 의도된다. 이는 "약"이 독립된 수를 한정하는 것인지 또는 수의 범위의 양 끝에 있는 수를 한정하는 것인지 여부와 관계없이 적용된다. 즉, "약 10"은 9 내지 11을 의미한다. 마찬가지로, "약 10 내지 약 20"은 9 내지 22 및 11 내지 18을 의미한다. "약"이라는 용어가 없다면 수 자체를 의미하는 것이다. 예를 들어, "10"은 10을 의미한다.

도면

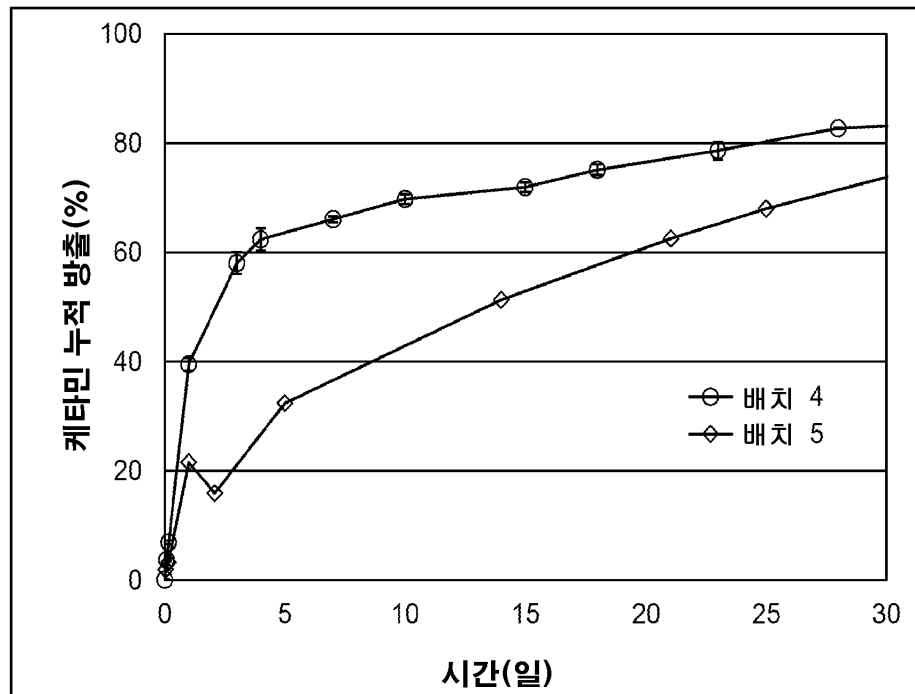
도면1



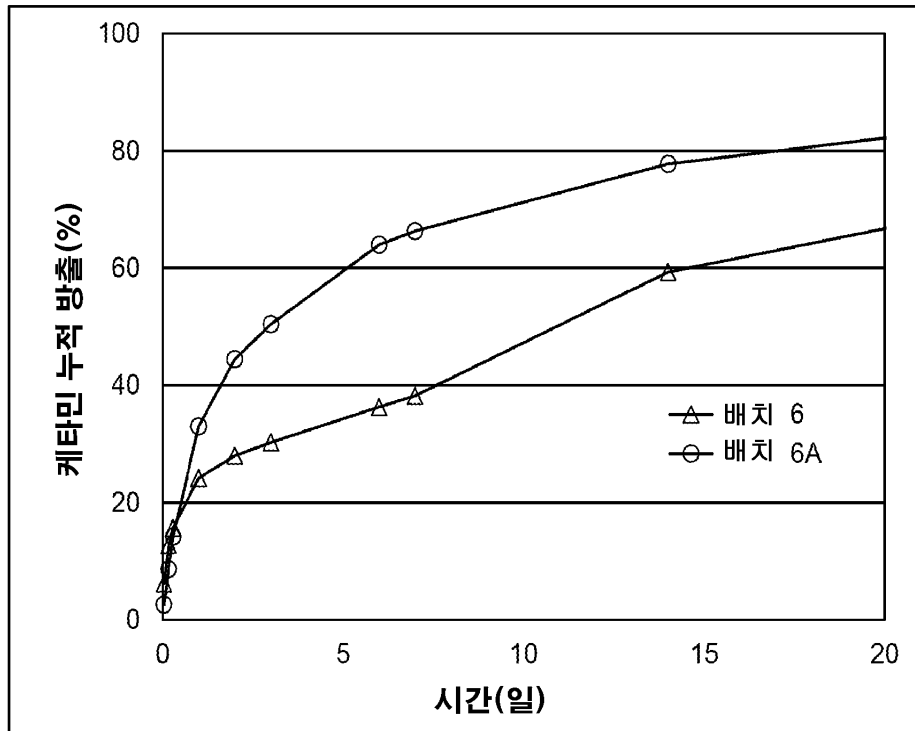
도면2



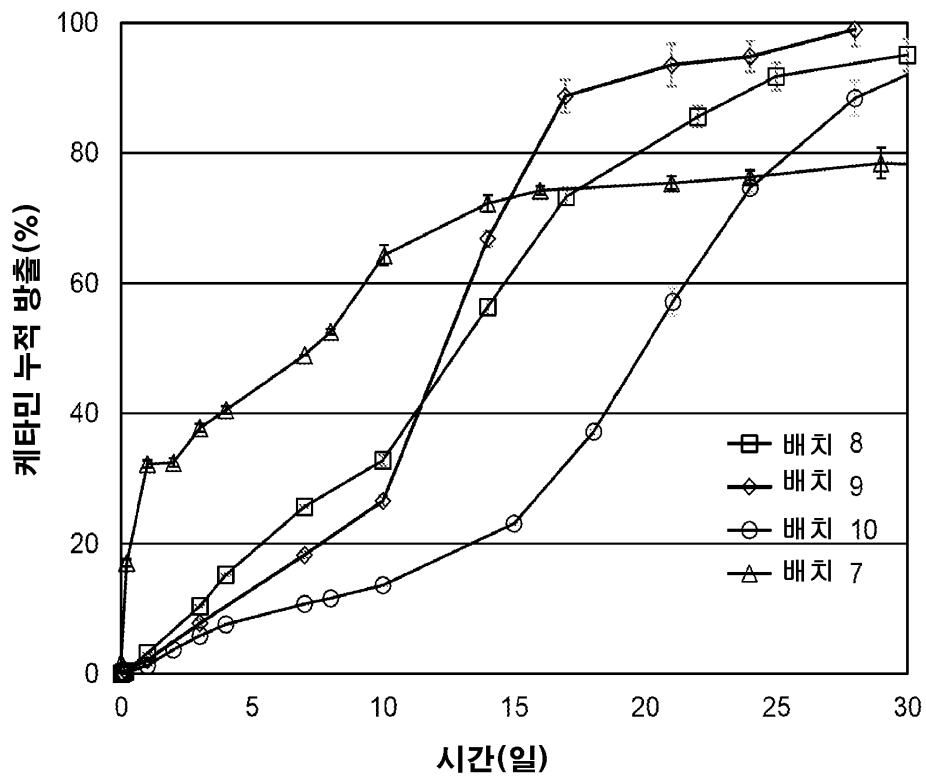
도면3



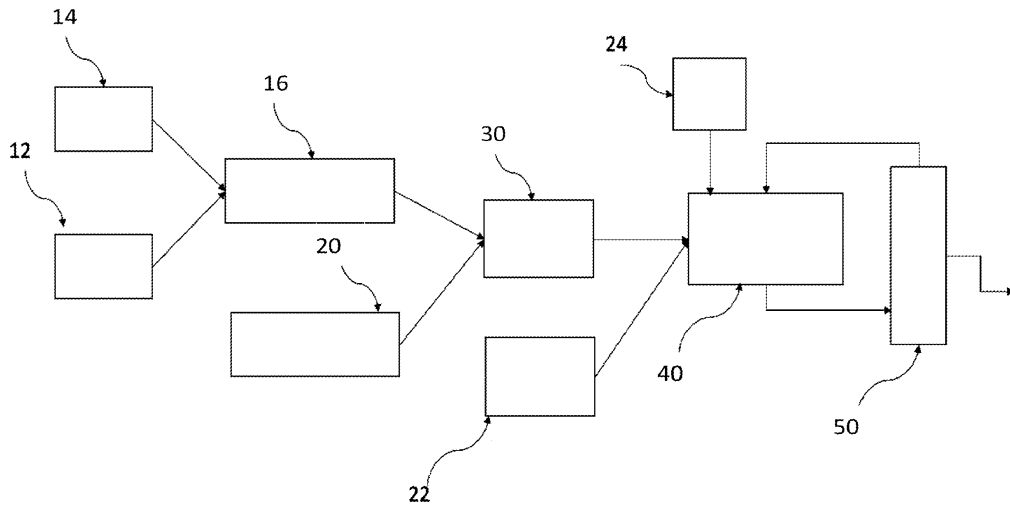
도면4



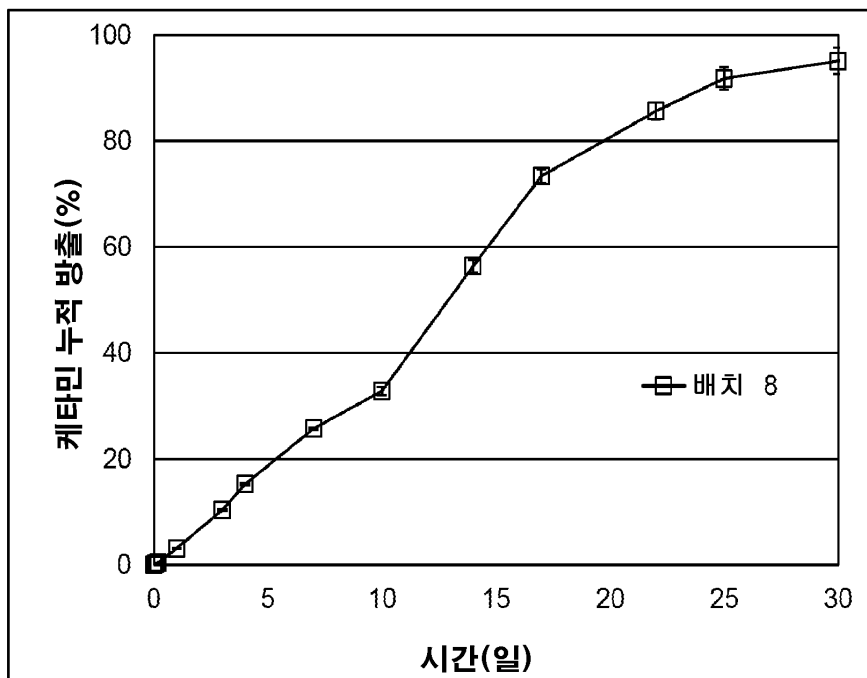
도면5



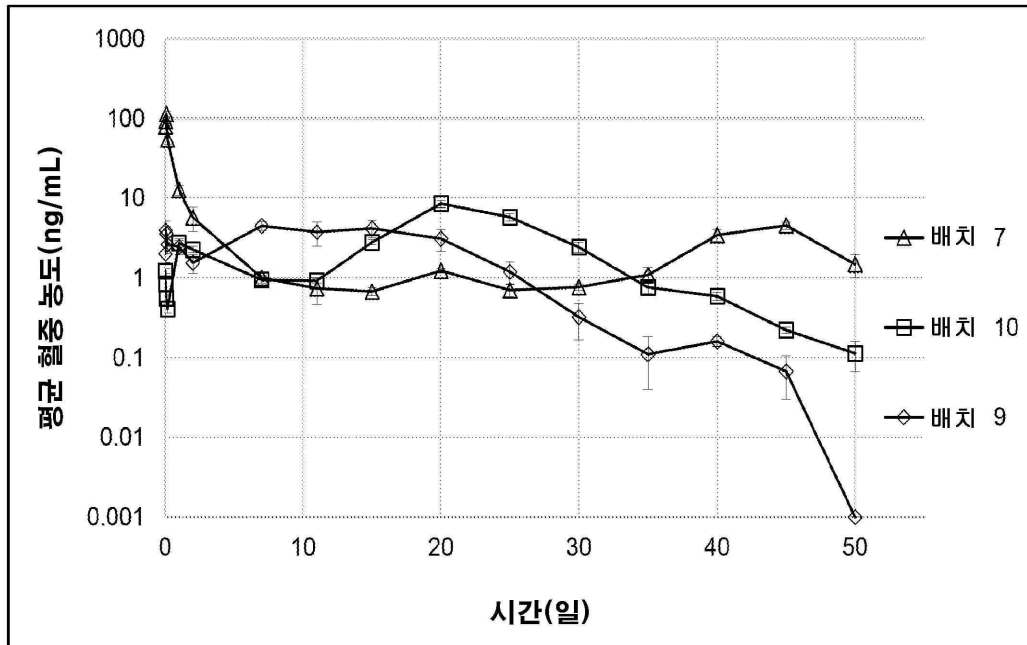
도면6



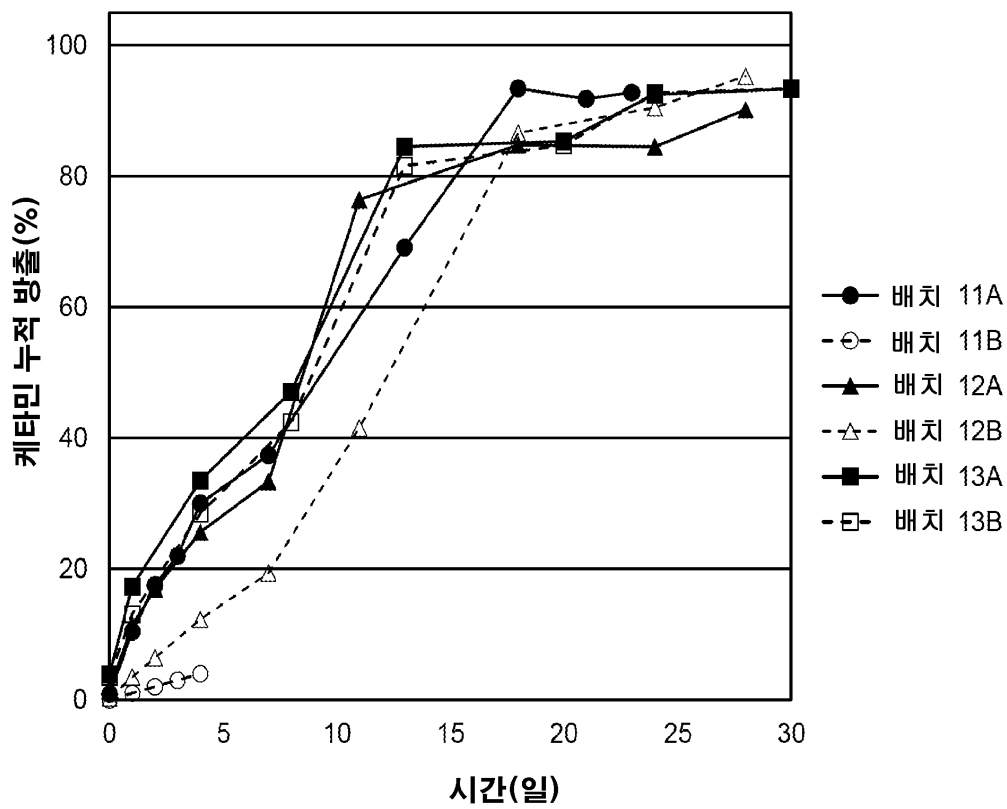
도면7



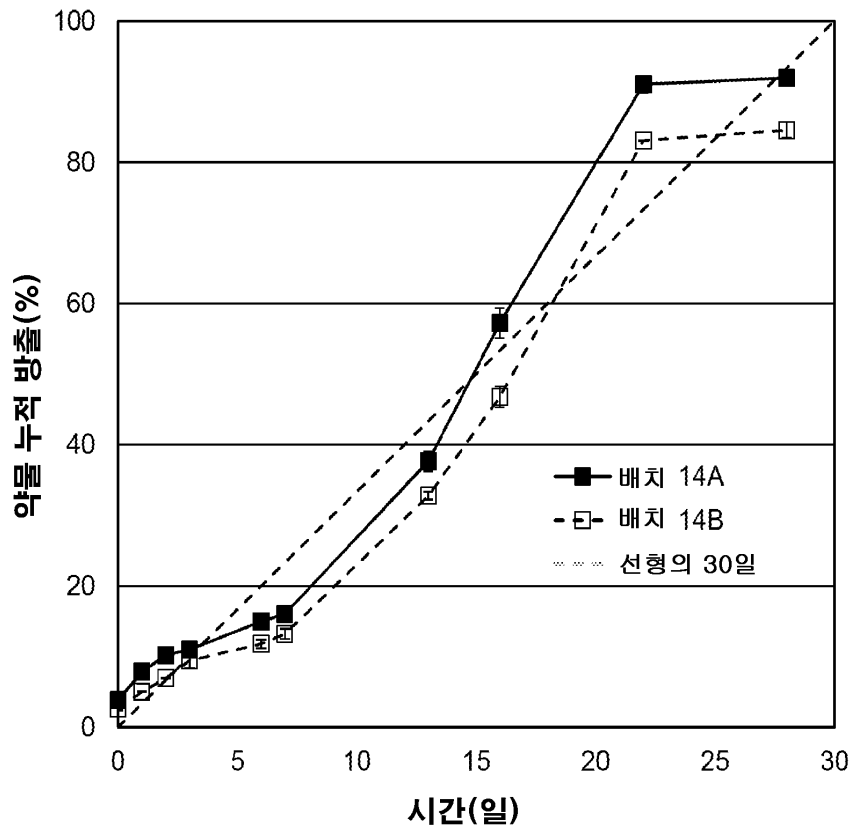
도면8



도면9

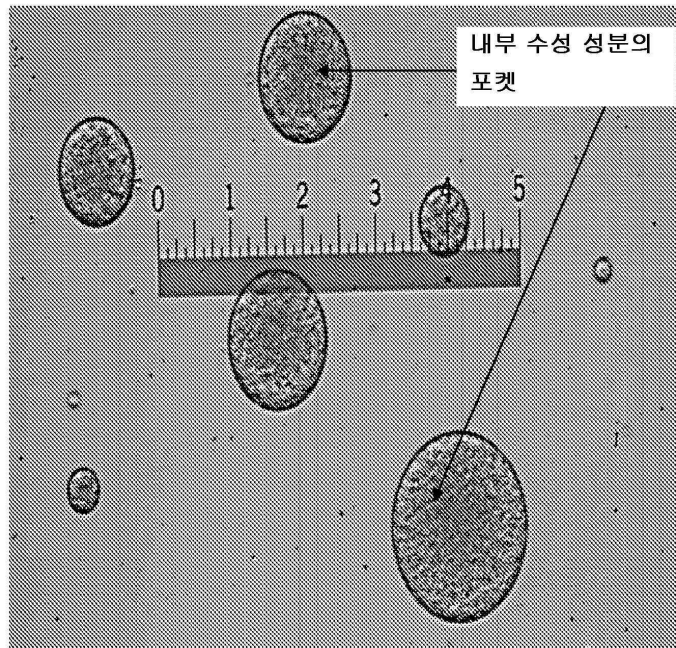


도면10



도면11

도 11a



도 11b

