

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0024526
(43) 공개일자 2025년02월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0075 (2013.01)
A61K 31/135 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7003183(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월28일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2020-7021379
원출원일자(국제) 2018년09월28일
심사청구일자 2021년09월28일
- (85) 번역문제출일자 2025년01월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/076394
- (87) 국제공개번호 WO 2019/129397
국제공개일자 2019년07월04일
- (30) 우선권주장
17461651.6 2017년12월29일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
셀론 파르마 에스.에이.
폴란드, 피엘-05-092 키엘핀/로미안키, 울. 오그
로도바 2아
- (72) 발명자
비에초렉, 마치에
폴란드, 05-092 키엘핀, 울. 마요바 20
트라트키에비츠, 에바
폴란드, 03-029 바르샤바, 울. 스피에바코브 20/2
페르코, 프르제미슬라브
폴란드, 01-464 바르샤바, 울. 라고브스카 3/47
- (74) 대리인
(유)한양특허법인

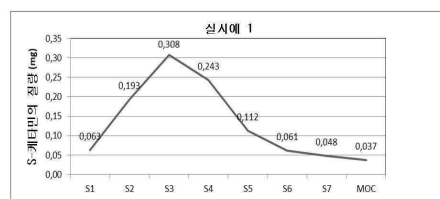
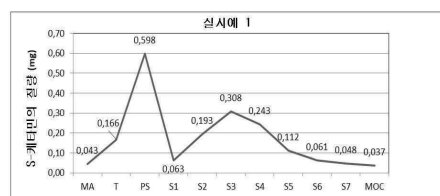
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 폐 투여에 의한 우울증의 치료에 사용하기 위한 건조 분말 케타민 조성물

(57) 요약

폐 경로를 통한 투여에 의한 우울증의 치료 방법에 사용하기 위한 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 건조 분말 흡입가능한 약제학적 조성물이다. 상기 조성물은 치료-저항성 또는 치료-불응성 우울증의 치료에 특히 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 25/24 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

폐 경로(pulmonary route)를 통해 폐에 직접 투여함으로써, 우울증 치료 방법에 사용하기 위한 케타민(ketamine) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 건조 분말 약제학적 조성물.

청구항 2

우울증 치료 방법에 사용하기 위한 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 건조 분말 약제학적 조성물로서 폐 경로에 의해 투여되는, 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

약제학적으로 허용가능한 염이 하이드로클로라이드(hydrochloride)인 조성물 또는 케타민.

청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서,

케타민이 에스케타민(esketamine) 하이드로클로라이드인 조성물 또는 케타민.

청구항 5

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서,

조성물이 공칭 단위 용량(nominal unit dose) 당 유리 염기(free base)로서 계산된 2 mg 내지 100 mg의 미분화된(micronized) 케타민을 포함하는 조성물 또는 케타민.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

조성물이 공칭 단위 용량 당 유리 염기로서 계산된 2 mg 내지 40 mg의 미분화된 케타민을 포함하는 조성물 또는 케타민.

청구항 7

청구항 6에 있어서,

조성물이 공칭 단위 용량 당 유리 염기로서 계산된 4 mg의 미분화된 에스케타민을 포함하는 조성물 또는 케타민.

청구항 8

청구항 1 내지 청구항 7 중 어느 한 항에 있어서,

조성물이 조성물의 총 중량에 대하여, 30 내지 95 중량%의 양으로 탄수화물 벌킹제(carbohydrate bulking agent) 및 0.2 내지 3 중량%의 양으로 안정화제로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 첨가제를 포함하는 조성물 또는 케타민.

청구항 9

청구항 1 내지 청구항 8 중 어느 한 항에 있어서,

레이저 회절 기술에 의해 측정될 때, 조성물은 중간 입자 직경(median particle diameter) d50이 1 내지 10 μ

m이고, d10이 0.2 내지 5 μm 이고 d90이 3 내지 35 μm 을 갖는 케타민을 포함하는 조성물 또는 케타민.

청구항 10

청구항 5 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 있어서,

조성물이 1.2 mg의 케타민 하이드로클로라이드에 상당하는, 유리 염기로서 계산된 적어도 1.0 mg의 케타민의 방출 용량(emitted dose)을 제공하는 조성물 또는 케타민.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

폐로 전달되는 방출 용량의 분획(fraction)이 적어도 40%인 조성물 또는 케타민.

청구항 12

청구항 1 내지 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,

폐 경로를 통한 투여용 조성물이 사전 계량되고(premetered) 개별적으로 밀봉되는 복수의 개별 공칭 단위 용량들을 갖는 블리스터(blister)에 포함되는 조성물 또는 케타민.

청구항 13

청구항 1 내지 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,

폐 경로를 통한 투여용 약물이 단일 공칭 단위 용량을 갖는 캡슐에 포함되는 조성물 또는 케타민.

청구항 14

청구항 1 내지 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,

폐 경로를 통한 투여용 약물이 다회-용량 분말 저장소(multi-dose powder reservoir)에 포함되는 조성물 또는 케타민.

청구항 15

청구항 1 내지 청구항 14 중 어느 한 항에 있어서,

케타민, 바람직하게는 에스케타민이 다회의 단일 용량, 예를 들어 예컨대 적어도 3회의 단일 용량의 연속(sequence)으로 구성되는 일련의 투여에서 건조 분말 케타민 조성물 또는 제형을 흡입함으로써 환자에 의해 폐로 자가-투여되고(self-administered), 각각의 단일 용량은 예컨대 1회, 2회, 3회 또는 4회의 퍼프들(puffs), 바람직하게는 3회 또는 4회의 퍼프들인 다회의 퍼프들로 구성되며, 상기의 연속은 흡입이 없는 휴식 기간(break period)에 의해 서로 구분되는(separated) 조성물 또는 케타민.

청구항 16

청구항 15에 있어서,

투여가 30분의 기간 동안 3회 또는 4회의 퍼프들로 구성되는 에스케타민 3회 단일 용량의 연속을 포함하고, 단일 용량은 15분의 휴식 기간에 의해 구분되며, 여기서 각각의 퍼프가 건조 분말 조성물 또는 제형에서의 4 mg의 에스케타민 공칭 용량에 상당하는 조성물 또는 케타민.

청구항 17

대상(subject)에서의 우울증 치료 방법으로서, 여기서 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 흡입가능한(inhalable) 건조 분말 약제학적 제형으로서 폐 경로에 의해 대상에 투여되는, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 18

청구항 16에 있어서,

케타민의 약제학적으로 허용가능한 염이 하이드로클로라이드인, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 19

청구항 17 또는 청구항 18에 있어서,

케타민이 에스케타민 하이드로클로라이드인, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 20

청구항 17 내지 청구항 19 중 어느 한 항에 있어서,

조성물이 공칭 단위 용량 당 유리 염기로서 계산된 2 mg 내지 100 mg의 미분화된 케타민을 포함하는, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 21

청구항 20에 있어서,

조성물이 공칭 단위 용량 당 유리 염기로서 계산된 2 mg 내지 40 mg의 미분화된 케타민을 포함하는, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 22

청구항 21에 있어서,

조성물이 공칭 단위 용량 당 유리 염기로서 계산된 4 mg의 미분화된 에스케타민을 포함하는, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 23

청구항 17 내지 청구항 22 중 어느 한 항에 있어서,

조성물이 조성물의 총 중량에 대하여, 30 내지 95 중량%의 양으로 탄수화물 벌킹제 및 0.2 내지 3 중량%의 양으로 안정화제로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 첨가제를 포함하는, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 24

청구항 17 내지 청구항 23 중 어느 한 항에 있어서,

레이저 회절 기술에 의해 측정될 때, 조성물은 중간 입자 직경 d50이 1 내지 10 μm 이고, d10이 0.2 내지 5 μm 이고 d90이 3 내지 35 μm 을 갖는 케타민을 포함하는, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 25

청구항 20 내지 청구항 24 중 어느 한 항에 있어서,

조성물이 1.2 mg의 케타민 하이드로클로라이드에 상당하는, 유리 염기로서 계산된 적어도 1.0 mg의 케타민의 방출 용량을 제공하는, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 26

청구항 25에 있어서,

폐로 전달되는 방출 용량의 분획이 적어도 40%인, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 27

청구항 17 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

폐 경로를 통한 투여용 조성물이 사전 계량되고 개별적으로 밀봉되는 복수의 개별 공칭 단위 용량들을 갖는 블리스터에 포함되는, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 28

청구항 17 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

폐 경로를 통한 투여용 약물이 단일 공칭 단위 용량을 갖는 캡슐에 포함되는, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 29

청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

폐 경로를 통한 투여용 약물이 다회-용량 분말 저장소에 포함되는, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 30

청구항 1 내지 청구항 29 중 어느 한 항에 있어서,

케타민, 바람직하게는 에스케타민이 다회의 단일 용량, 예를 들어 예컨대 적어도 3회의 단일 용량의 연속으로 구성되는 일련의 투여에서 건조 분말 케타민 조성물 또는 제형을 흡입함으로써 환자에 의해 폐로 자가-투여되고, 각각의 단일 용량은 예컨대 1회, 2회, 3회 또는 4회의 퍼프들, 바람직하게는 3회 또는 4회의 퍼프들인 다회의 퍼프들로 구성되며, 상기의 연속은 흡입이 없는 휴식 기간에 의해 서로 구분되는, 대상에서의 우울증 치료 방법.

청구항 31

청구항 30에 있어서,

투여가 30분의 기간 동안 3회 또는 4회의 퍼프들로 구성되는 3회의 에스케타민 단일 용량을 포함하고, 단일 용량은 15분의 휴식 기간에 의해 구분되며, 여기서 각각의 퍼프가 건조 분말 조성물 또는 제형에서의 4 mg의 에스케타민 공칭 용량에 상당하는, 대상에서의 우울증 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 케타민을 포함하는 조성물, 특히 폐 투여에 의한 우울증의 치료 방법에 사용하기 위한 건조 분말 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 우울증, 특히 주요 우울장애(major depressive disorder), 양극성 장애 및 치료-저항성 우울증(treatment-resistant depression: TRD)은 현대 사회에서 심각한 문제이다. 환자의 경우 투여 요법에 대하여 편리한 단일요법 또는 병용요법을 포함하여 우울증 치료를 위한 많은 치료 옵션들이 개발되었다. 그러나, 기존 항우울제에 대하여 치료-불응성(treatment-refractory)이거나 또는 부분적으로 또는 전체적으로 치료-저항성이 있는 환자의 비교적 높은 백분율이 존재한다. 실제로, 현재 이러한 심각한 경우의 유일한 현실적인 선택은 전기충격(electroshocks)일 수 있다.

[0003] 케타민(Ketamine)은 마취 및 만성 통증의 치료에서 사용되는 공지된 마취제 및 진통제이다. 케타민은 키랄 화합물이며, 라세미체 및 S-거울상 이성질체(에스케타민(esketamine)으로 공지됨) 또는 R-거울상 이성질체(아르케타민(arketamine)으로 공지됨)로서 존재할 수 있다. 케타민은 약제학적으로 허용가능한 염들을 형성할 수 있고 약제학적 용도에서 일반적으로 바람직한 하이드로클로라이드염으로 사용된다. 거울상 이성질체의 선광도(optical rotation)는 케타민과 그의 염 사이에서 다양하다. 예를 들어, 에스케타민 유리 염기는 우회전성(dextrarotatory) S-(+)인 반면, 에스케타민 하이드로클로라이드는 좌회전성(levorotatory) S-(-)이다.

[0004] 케타민 및 그의 S-이성질체(에스케타민)의 약 10년 동안의 항우울제 활성이 특히 치료-저항성 또는 치료-불응성 우울증의 치료에서 연구되고 있다(G. Serafini et al., The Role of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review., Current Neuropharmacology, 2014, 12, 444-461). 치료-저항성 우울증은 적절한 시간 동안 적절한 용량으로 2개 이상의 항우울제의 적절한 과정에 적합하게 반응하지 않는 주요 우울증 장애의 사례를 설명하기 위해 임상 정신의학에서 사용되는 용어이다.

[0005] 지금까지 수집된 데이터는 케타민 및 에스케타민의 탁월한 특성을 보여준다. 그 효과는 매우 빠르며(투여 후 2 내지 3시간 후) 비교적 오래 지속된다 - 약제의 단일 용량 후 수일. 시장에 존재하는 항우울제의 효과가 적어도

2주, 심지어 3주 내지 4주의 일일 투여 후에 나타나기 때문에, 임상 효과의 신속성은 놀랍게도 높으며 예상치 못한 것이다. 따라서, 케타민 또는 에스케타민은 기존의 경구 항우울제에 내성이 있는 자살 위험이 증가된 주요 우울증 환자에서 첫번째로 선택되는 약물로서 사용될 수 있다. 효과의 규모 또한 매우 높으며; 치료-저항성 우울증 환자의 약 2/3는 케타민 치료에 반응한다.

- [0006] 케타민의 약리학에 대한 지식은 여전히 부족하다. 해리성 마취제(dissociative anesthetic)로서, 약물은 해리성 및 항정신성 효과(DP)를 발휘할 수 있다. 사용 가능한 데이터에 따르면 이 효과들은 약물의 전신성 농도와 관련이 있다. 해리성 및 항정신성 효과는 가장 흔히 관찰되는 부작용 중 하나이며 환자의 편안함을 현저하게 낮춘다. 그러나, DP 효과를 경험하지 않고 케타민 치료에 반응하는 환자 그룹이 여전히 존재한다. 따라서, DP가 없는 우울증의 치료에서의 케타민의 효과적이고 안전한 사용을 위하여, 비록 협소하지만 치료의 창(therapeutic window)이 여전히 존재한다.
- [0007] 케타민은 간에서 광범위한 초회-통과 대사(first-pass metabolism) 효과를 겪는다. 주로, 노르케타민이 초기 대사 산물로 생성된다. 이어서 노르케타민은 추가 대사 산물로 대사된다. 노르케타민 및 추가 대사 산물에 대한 지식은 여전히 충분하지 않다. NMDA 수용체에 대한 작용 수준에서의 노르케타민은 케타민 보다 몇 배나 덜 활성화된다. 다른 대사 산물들은 또한 케타민보다 활성이 주로 낮다. 또한, 노르케타민 및 다른 대사 산물의 독성에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. 이것은 간 효소의 상태에 따라 농도의 높은 개별적인 변형과 함께, 일반적으로 바람직하지 않은 화합물을 만든다. 케타민의 일부 히드록실화된 대사 산물과 항정신성 및 해리성 증상의 상관 관계에 관한 보고도 또한 존재한다.
- [0008] 이전 연구에서 케타민 및 에스케타민은 우울증의 치료에서 정맥 내(intravenously) 또는 비강 내(intranasally)로 투여되었다. 경구 투여의 시도는 일반적으로 실패하였거나 또는 수 주의 투여 후에만 효과가 관찰되었다.
- [0009] 문헌은 투여 경로에 따른 케타민 약동학의 많은 예들을 기술한다.
- [0010] 현재 예상되는 최소 수준의 대사 산물을 갖는 투여 경로는 정맥 내이다. 라세미체 케타민을 40분 동안 0.5 mg/kg으로 정맥 내로 주입한 후, 모 약물(parent drug)은 약 40분 동안 약 200 ng/ml의 그의 전신성 농도를 유지한 후, 농도가 2시간 미만의 반 주기(half-period)로 빠르게 저하한다. 동시에, 노르케타민은 케타민 농도의 10 내지 20% 수준에서 그의 최대 농도에 도달한다. 노르케타민 대 케타민의 곡선하 면적(area-under-curve: AUC)의 백분율은 약 20 내지 40%이다.
- [0011] 경구 투여는 투여 경로이며, 그 후에 대사 산물의 최대 농도가 예상된다. 그러나, 경구 투여 후 약물은 노르케타민으로 빠르게 대사된다. 노르케타민 수준은 케타민 수준의 500 내지 1000%와 동일하다. 노르케타민에 대한 곡선하 면적(AUC)은 1000%를 초과하여 훨씬 더 높다.
- [0012] 경구 투여된 케타민의 생체이용률(bioavailability)은 매우 낮다(약 16 내지 20%); 정맥 내 투여는 케타민 생체이용률의 현저한 증가를 초래하지만, 다수의 단점들(예를 들어, 장기간의 주입, 환자의 불편감, 감시(surveillance)의 필요성)를 갖는다.
- [0013] US 2007/0287753A1호는 치료 저항성 또는 치료 불응성 우울증의 치료를 위한 케타민의 사용을 개시하고 있다. 테스트된 유일한 제형(formulation)은 정맥 내 주입이고, 경피 투여 또한 고려되었다. 미세 케타민 분말, 분산제 및 벌크제를 포함하는 건조 분말 에어로졸 제형의 비강 내 투여를 포함하여, 비강 내 투여가 단지 일반적으로 기술되었다. 그러나, 비강 내 투여를 통한 구강인후(oropharyngeal) 영역으로의 케타민은 경구 경로에 의해 환자에 의하여 상당한 양의 케타민이 삼켜질 것이며 노르케타민에 대한 전신성 대사를 겪을 수 있으며, 바람직하지 않은 부작용을 야기할 수 있다.
- [0014] DE102007009888호는 우울증 치료에 S-케타민을 0.3 내지 1.0 mg/kg의 용량으로 사용하는 것을 개시하고 있다. 모든 가능한 투여 경로가 일반적으로 언급되지만, 테스트된 유일한 제형은 바람직한 것으로 언급된 정맥 내 주입이다.
- [0015] W02013/138322호는 치료 불응성 또는 치료 저항성 우울증의 치료에서 에스 케타민의 사용을 개시하고 있다. 에스케타민의 효능에 대한 테스트는 에스케타민 정맥 내 주입을 이용한 예언적인 예시에서 설명되었다.
- [0016] W02014/143646호 및 W02014/152196호는 치료 불응성 또는 치료 저항성 우울증의 치료에 사용하기 위한, 바람직하게는 비강 내 투여용 에스케타민 하이드로클로라이드의 수성 제형 형태의 에스케타민의 약제학적 조성물을 개시한다.
- [0017] 경구, 비강 내 및 정맥 내 투여 후 에스케타민의 점막접착성(Mucoadhesive) 경구 형태 및 에스케타민의 약동학

은 WO2014/020155호에 기재되어 있다.

[0018] 『K. Jonkman et al., Anesthesiology 127 (4), 675-683, 10, 2017』에는 건강한 자원자에 대한 신규한 케타민 투여 경로로서 분무화된(nebulized) 에스케타민 하이드로클로라이드 식염수를 흡입함으로써 케타민 전달의 안전성과 실행가능성을 연구하였다. 흡입된 케타민의 생체이용률은 용량-독립적 및 용량-의존적인 폐 흡수의 손상 양자 모두로 인하여 감소된 것으로 밝혀졌다. 이것은 높은 점도의 에스케타민과 관련이 있으며; 에스케타민의 점도는 물의 점도보다 3배 내지 4배 더 크다. 이 때문에 분무화를 통한 투여는 부정확하고 신뢰할 수 없다.

[0019] 『Singh et al., Biological Psychiatry 80:424-413, 2016』은 0.20 mg/kg 또는 0.40 mg/kg의 에스케타민 양자 모두의 정맥 내(i.v.) 주입의 40분 이후에, 치료 저항성 우울증(TRD)이 있는 환자에서 강력한 항우울제 효과의 빠른 개시를 관찰하였다. 더 낮은 용량은 효능을 유지하면서 더 우수한 내약성(tolerability)을 허용할 수 있다.

[0020] 상기는 높은 환자의 수용상태(patient compliance)를 보장하기 위해 외래 환자 기반(out-patient basis)의 자가-투여를 포함하여 매우 효과적일 뿐만 아니라 편리하고 환자에 의해 매일 자가-투여를 하는 것이 용이한 고-용량 케타민 제형의 개발의 절대적인 의학적 필요성 및 중요성을 설명하였다. 이러한 제형은 우선 치료학적 케타민의 용량을 모두 혈액으로 전달해야하며, 정확한 용량으로 인하여 신속한 치료 효과 및 DP와 같은 바람직하지 않은 효과의 위험이 낮은 것을 포함하는 높은 효과를 갖는 것이 특징이어야 한다. 이러한 제형은 노르케타민 및 히드록실화된 대사 산물과 같은 최소 수준의 전신성 초회-통과 대사 산물만을 허용해야 하며, 실제로 투여되는 케타민 수준의 감소 및 원치 않는 대사 산물의 효과를 피할 수 있다는 양자의 관점에서, 특히 허용가능한 (에스)케타민 대 (에스)노르케타민의 비율을 보장해야 한다.

[0021] 상기 목표는 부작용을 덜 발생시키고 환자에 대하여 보다 편리한 투여 경로를 사용하여 40분 동안 지속되는 0.20 mg/kg의 정맥 내 주입으로, 유사한 케타민 혈장 농도와 이에 따른 『Sing et al.』에 의한 것과 같은 유사한 항우울제 효과를 달성하는 것이었다.

[0022] 상기 문제들은 신뢰할 수 있고, 재현 가능하며 편리한 방식으로 폐 투여 경로에 의한 우울증의 치료 방법에 사용하기 위한 고-용량이며 안정한 건조 분말 케타민의 약제학적 조성물을 제공하는 본 발명에 의해 해결되었다.

발명의 내용

[0023] 발명의 요약

[0024] 본 발명은 폐 투여(pulmonary administration)에 의한 우울증 치료 방법에 사용하기 위한 약물로서 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 건조 분말 약제학적 조성물을 제공한다.

[0025] 다른 측면에서, 본 발명은 우울증 치료 방법에 사용하기 위한 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며, 여기서 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 건조 분말 약제학적 제형으로서 폐 경로에 의해 투여된다.

[0026] 또 다른 측면에서, 본 발명은 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 건조 분말 약제학적 제형으로서 폐 경로에 의해 대상에게 투여되는 것인, 이를 필요로 하는 대상에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0027] 본 발명은 도면을 참조하여 하기에서 더 상세하게 설명될 것이며, 여기서:

도 1은 실시예 1의 조성물에 대한 NGI 침착 데이터(deposition data)를 나타낸다;

도 2는 실시예 2의 조성물에 대한 NGI 침착 데이터를 나타낸다;

도 3은 실시예 3의 조성물에 대한 NGI 침착 데이터를 나타낸다;

도 4는 실시예 4의 조성물에 대한 NGI 침착 데이터를 나타낸다;

도 5는 실시예 5의 조성물에 대한 NGI 침착 데이터를 나타낸다;

도 6은 실시예 6의 조성물에 대한 NGI 침착 데이터를 나타낸다;

도 7은 실시예 2의 건조 분말 조성물의 다양한 단일 용량들의 투여 후 시간에 따른 에스케타민 혈장 농도를 나타낸다;

도 8은 실시예 2의 건조 분말 조성물의 일련의 단일 용량들의 투여 후 시간에 따른 에스케타민 혈장 농도를 나타내며; 그리고

도 9는 실시예 2의 건조 분말 조성물의 투여 후 부작용의 분포를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 본 발명의 목적은 폐 투여, 즉, 폐 경로를 통한 투여에 의한 우울증의 치료 방법에 사용하기 위한 약물로서 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 건조 분말 약제학적 조성물이다.
- [0029] 본 발명의 다른 목적은 우울증 치료 방법에 사용하기 위한 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 여기서 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 건조 분말 약제학적 제형으로서 폐 경로에 의해 투여된다.
- [0030] 본 발명의 다른 목적은 케타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 건조 분말 약제학적 제형으로서 폐 경로에 의해 대상에게 투여되는, 대상에서의 우울증의 치료 방법이다.
- [0031] 바람직하게는, 본 발명에 따른 용도에서, 에스케타민, 특히 에스케타민 하이드로클로라이드는 다회의 단일 용량(흡입 이벤트: inhalation events), 예컨대 적어도 3회의 단일 용량으로 구성되는 일련의 투여에서의 건조 분말 에스케타민 조성물 또는 제형을 흡입함으로써 환자에 의해 폐로 자가-투여되고(self-administered), 각각의 흡입 이벤트는 예컨대 1회, 2회, 3회 또는 4회의 퍼프들(puffs), 바람직하게는 3회 또는 4회의 퍼프들인 다회의 퍼프들로 구성되며, 상기의 연속은 흡입이 없는 휴식 기간(break period)(휴지기: rest period)에 의해 서로 구분된다(separated). 바람직하게는, 예컨대 연속은 적어도 30분 동안 지속되고, 예를 들어 30분 동안 지속되며, 3회의 투여의 연속을 포함하고, 휴식 기간의 간격은 바람직하게는 동일하며, 즉 15분 휴식(휴지) 기간이다.
- [0032] 바람직하게는, 본 발명에 따른 용도에서, 에스케타민, 특히 에스케타민 하이드로클로라이드는 3회의 단일 용량(흡입 이벤트)으로 구성되는 30분 동안 지속되는 연속에서의 건조 분말 에스케타민 조성물 또는 제형을 흡입함으로써 환자에 의해 폐로 자가-투여되고, 각각의 흡입 이벤트는 3회 또는 4회의 퍼프들로 구성되며, 여기서 각각의 퍼프는 건조 분말 조성물 또는 제형에서의 4 mg의 에스케타민 공칭 용량에 상당한다. 이러한 조성물 또는 제형은 하기의 실시예 2에 기재되어 있다. 이러한 각각의 흡입 이벤트(단일 용량) 사이에, 흡입이 없는 휴식 기간이 제공되며, 바람직하게는 약 15분 동안 지속되는 2회의 동일한 휴식이 존재하는데, 즉, 첫번째 단일 용량은 시간 0에 투여되었고, 두번째 단일 용량은 약 15분 후에 투여되었고, 세번째 단일 용량은 30분에 투여되었다. 이러한 연속은 정맥 내 주입의 종래 기술의 테스트로부터 알려진 바와 같이 항우울제 효과를 갖는 수준에서 혈장 농도 주입을 제공하는 혈장 농도 프로파일을 얻을 수 있게 한다.
- [0033] 본 발명에 따르면, 용어 "케타민"은 라세미체 케타민 및 그의 거울상 이성질체 에스케타민 및 아르케타민을 유리 염기 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로서 양자 모두를 포함한다.
- [0034] 바람직한 실시 형태에서, 케타민은 에스케타민이다.
- [0035] 다른 실시 형태에서, 케타민은 라세미체 케타민이다.
- [0036] 바람직한 약제학적으로 허용가능한 케타민 염은 하이드로클로라이드이다.
- [0037] 가장 바람직한 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 에스케타민 하이드로클로라이드를 포함한다.
- [0038] 다른 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 라세미체 케타민 하이드로클로라이드를 포함한다.
- [0039] 바람직하게는, 본 발명에 따른 용도에서, 케타민, 특히 에스케타민 예컨대 에스케타민 하이드로클로라이드는 다회의 단일 용량(흡입 이벤트), 예컨대 적어도 3회의 단일 용량으로 구성되는 일련의 투여에서 건조 분말 케타민 조성물 또는 제형을 흡입함으로써 환자에 의해 폐로 자가-투여되고, 각각의 단일 용량 또는 흡입 이벤트는 예컨대 1회, 2회, 3회 또는 4회의 퍼프들, 바람직하게는 3회 또는 4회의 퍼프들인 다회의 퍼프들로 구성되며, 상기의 연속은 흡입이 없는 휴식 기간(휴지기)에 의해 서로 구분된다. 바람직하게는, 예컨대 연속은 적어도 30분 동안 지속되고, 예를 들어 30분 동안 지속되며, 3회의 투여의 연속을 포함하고, 휴식 기간의 간격은 바람직하게는 동일하며, 즉 15분의 휴식(휴지) 기간이다.
- [0040] 바람직하게는, 본 발명에 따른 용도에서, 에스케타민 예컨대 에스케타민 하이드로클로라이드는 3회의 단일 용량(흡입 이벤트)으로 구성되는 30분 동안 지속되는 연속에서의 건조 분말 에스케타민 조성물 또는 제형을 흡입함으로써 환자에 의해 폐로 자가-투여되고, 각각의 흡입 이벤트는 3회 또는 4회의 퍼프들로 구성되며, 여기서 각

각의 퍼프는 건조 분말 조성물 또는 제형에서의 4 mg의 에스케타민 공칭 용량에 상당한다. 이러한 조성물 또는 제형은 하기의 실시예 2에 기재되어 있다. 이러한 각각의 흡입 이벤트(단일 용량) 사이에, 흡입이 없는 휴식 기간이 제공되며, 바람직하게는 약 15분 동안 지속되는 2회의 동일한 휴식이 존재하는데, 즉, 첫번째 단일 용량은 시간 0에 투여되었고, 두번째 단일 용량은 약 15분 후에 투여되었고, 세번째 단일 용량은 30분에 투여되었다. 이러한 연속은 정맥 내 주입의 종래 기술의 테스트로부터 알려진 바와 같이 항우울제 효과를 갖는 수준에서 혈장 농도 주입을 제공하는 혈장 농도 프로파일을 얻을 수 있게 한다.

- [0041] 본원에서 사용된 용어 "약물"은 용어 "의약품"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. "약물" 및 "의약품"은 본 발명의 관점에서 본질적으로 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다.
- [0042] "치료 저항성 또는 치료 불응성 우울증" (TRD)이라는 용어는 당업계에 잘 알려져 있으며, 일반적으로 알려진 항우울제 요법을 사용하여 적어도 2회 이상의 적절한 항우울제 치료 시도에 반응하지 않는 환자들의 우울증을 의미한다. 이 용어는 일반적으로 예를 들어 US8,785,500호 및 US2015/0056308호에 기술되어 있다.
- [0043] 용어 "양극성 장애(bipolar disorder)"는 당업계에 잘 알려져 있으며, 우울증 기간 및 비정상적으로 기분이 상승된 기간을 유발하는 장애를 의미한다.
- [0044] 용어 "주요 우울증(major depression)"은 당업계에 잘 알려져 있으며, 대부분의 상황들에 걸쳐 존재하는 적어도 2주 이상의 저조한 기분을 특징으로 하는 장애를 의미한다.
- [0045] 일 측면에서, 본 발명의 조성물이 공칭 단위 용량 당 유리 염기로서 계산된 2 mg 내지 100 mg의 케타민을 포함한다.
- [0046] 특정 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 공칭 단위 용량 당 유리 염기로서 계산된 2 mg 내지 60 mg의 케타민, 특히 2 mg 내지 40 mg의 케타민, 예컨대 3 mg 내지 15 mg의 케타민을 포함한다.
- [0047] 다른 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 조성물의 총 중량에 대하여, 30 내지 95 중량%의 양으로 탄수화물 벌킹제(carbohydrate bulking agent) 및 0.2 내지 3 중량%의 양으로 안정화제로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 첨가제를 더 포함한다.
- [0048] 상기 조성물은 중간 입자 직경(median particle diameter) d₅₀이 1 내지 10 μ m이고, 예컨대 1 내지 8 μ m이고, 특히 3 μ m이고, d₁₀이 0.2 내지 5 μ m이고 d₉₀이 3 내지 35 μ m를 갖는, 케타민, 특히 에스케타민 하이드로클로라이드를 포함한다.
- [0049] 중간 입자 크기 d₅₀은 ASPIROS 피더가 장착된 Sympatec HELOS 레이저 회절계를 사용하여 건식 분산으로 레이저 회절 기술로 얻은 파라미터이다. 측정을 위해, 조(raw) 케타민, 특히 에스케타민 하이드로클로라이드를 샘플 당 30 mg의 총량으로 3.0 bar의 압력으로 분산시켰다.
- [0050] 조성물은 건조 분말 흡입기를 사용하여 투여하기 위한 건조 분말 제형이다. 이러한 목적을 위해 종래의 일반적인 건조 분말 흡입기를 사용할 수 있다.
- [0051] "건조 분말"이라는 용어는 당업자에게 공지되어 있으며, 흡입 장치의 작동 후 환자가 흡입하는 경우, 유동화된 입자들의 고체 혼합물로서 당업계의 통상적인 방식으로 이해되어야만 한다.
- [0052] 본 발명에 따른 용어 "공칭 단위 용량"은 단일 투여로 예정된 조성물에 존재하는(로드된) 것으로서의 케타민 용량에 관한 것이다. 공칭 단위 용량은 환자가 복용할 준비가 된 건조 분말의 측정 용량, 블리스터 내의 캡슐 또는 단일 컴파트먼트(single compartment)와 같은 단일 유닛에 포함되거나, 또는 다회-용량 건조 분말 저장소(multi-dose dry powder reservoir)로부터 전달하기 위하여 복용되는 용량이다.
- [0053] "방출 용량"이라는 용어는 환자에 의해 흡입한 후 장치를 나가거나/떠나는 공칭 단위 용량의 비율과 관련이 있다.
- [0054] 본 발명에 따라 사용하기 위한 건조 분말 약제학적 조성물 또는 제형은 추가의 약제학적 부형제, 즉 조성물의 총 중량에 대하여, 30 내지 95 중량%의 양으로 탄수화물 벌킹제(담체) 및 0.2 내지 3 중량%의 양으로 안정화제로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0055] 적합한 탄수화물 벌킹제(담체)는 락토오스, D-만니톨, 글루코오스 일수화물, 트레할로오스, 특히 트레할로오스 이수화물, 에리스리톨, 텍스트로오스, 말토오스, 소르비톨 또는 자일리톨일 수 있다. 특히 편리한 벌킹제는 적합한 미립자 측정법(granulometry)을 갖는 예컨대 락토오스 일수화물 또는 무수 락토오스, 특히 락토오스 일수

화물과 같은 분쇄된 락토오스이다. 적합한 미립자 측정법은 주요 조립 분획(main coarse fraction)(특히 80 μ m)으로서 d_{50} 이 30 내지 200 μ m(Sympatec HELOS)을 갖는 것으로 정의된다. 적합한 락토오스 일수화물 상업 등급의 예로는 Lactohale 200 (LH200), Lactohale 100 (LH100) 및 Lactohale 200LP이다. 다양한 유형의 흡입기는 그 수행에 가장 적합한 락토오스 등급의 적절한 선택을 요구할 수 있다. 이러한 선택은 당업자의 공통 기술 내에 있다.

- [0056] 본 발명의 조성물에서 벌킹제의 전형적인 양은 조성물의 총 중량에 대하여 30 내지 95 중량%, 특히 30 내지 80 중량%이다.
- [0057] 약제학적 부형제/첨가제에는 또한 안정화제(힘 제어제(force control agent)-FCA라고도 함), 즉 접착력과 응집력을 감소시키는 물질이 포함된다. 적합한 안정화제는 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 레시틴 및 예컨대 류신과 같은 아미노산이다. 특히 바람직한 안정화제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0058] 안정화제는 작은 입자들 사이의 약한 결합력을 "방해하여(disturbs)", 이에 따라 입자들을 분리된 상태로 유지하고, 작은 입자들의 자기-접착력을 감소시키며, 다른 입자들이 존재하는 경우 제형 내의 다른 입자들에 대한 접착성을 또한 감소시키고, 흡입기의 내부 표면에 대한 접착성을 감소시킬 뿐만 아니라 분말의 리올로지 특성(rheological properties of powder) - 분말의 유동성(powder flowability)을 향상시킨다.
- [0059] 본 발명의 조성물에서 안정화제의 양은 조성물의 총 중량에 대하여 0.2 내지 3 중량%, 특히 0.8중량%이다.
- [0060] 본 발명에 따라 사용하기 위한 조성물 또는 제형은 고속-전단 혼합기(high-shear mixer)에서 적합한 미립자 측정법으로 벌킹제/담체와 함께 안정화제를 블렌딩한 후, 적합한 미립자 측정법의 케타민, 특히 에스케타민 하이드로클로라이드를 첨가하고, 다시 고속-전단 혼합기로 블렌딩한다.
- [0061] 대안적으로, 적합한 미립자 측정법의 케타민, 특히 에스케타민 하이드로클로라이드를 고속-전단 혼합기에서 안정화제와 함께 공-가공(co-processed)(블렌딩)한 후, 벌킹제/담체를 첨가하였고, 고속-전단 혼합기에서 다시 혼합하였다.
- [0062] 조성물은 건조 분말 흡입기를 사용하여 투여하기 위한 건조 분말 제형이다. 이러한 목적을 위해 종래의 일반적인 건조 분말 흡입기를 사용할 수 있다.
- [0063] 제형은 3개의 장치 카테고리에 의해 투여될 수 있다: 예컨대 캡슐과 같은 각각의 용량이 사용 전에 장치에 로딩되는 단일-유닛 용량 흡입기; 복수의 용량을 갖는 건조 분말의 벌크 공급물(bulk supply)이 장치에 미리 로딩되는 다회-용량 저장소 흡입기; 및 예컨대 블리스터 캐비티(blister cavity)와 같은 별도의 컴파트먼트에 복수의 단일 용량이 개별적으로 밀봉되고 장치가 작동될 때마다 방출되는 다회-유닛 용량 흡입기. 블리스터에서와 같이 복수의 단일 용량이 개별적으로 밀봉되고 장치가 작동될 때마다 방출되는 다회-유닛 용량 흡입기가 바람직하다.
- [0064] 상기에서 정의된 바와 같은 본 발명에 따른 용도의 일 실시 형태에서, 폐 경로를 통한 투여용 약물이 사전 계량되고(premetered) 개별적으로 밀봉되는 복수의 개별 공칭 단위 용량들을 갖는 블리스터이다. 이러한 흡입기의 바람직한 예로는 Diskus 타입 흡입기이다.
- [0065] 상기에서 정의된 바와 같은 본 발명에 따른 용도의 다른 실시 형태에서, 폐 경로를 통한 투여용 약물은 단일 공칭 단위 용량을 갖는 캡슐이다.
- [0066] 상기에서 정의된 바와 같은 본 발명에 따른 용도의 또 다른 실시 형태에서, 폐 경로를 통한 단일 용량의 투여용 약물은 다회-용량 분말 저장소이다.
- [0067] 본 발명에 따라 사용하기 위한 조성물은 1.2 mg의 케타민 하이드로클로라이드에 상당하는, 유리 염기로서 계산된 적어도 1.0 mg의 케타민의 방출 용량을 제공한다.
- [0068] 본 발명에 따라 사용하기 위한 조성물은 적어도 40%, 예컨대 40 내지 50%, 특히 40% 내지 60%, 특히 최대 85%의 방출 단위 용량인 폐에 국부적으로 직접 전달되는 용량의 분획을 제공한다.
- [0069] 방출 용량은 흡입기 장치로부터 방출되고 흡입기 장치에 에어로졸로 남겨 두어 이에 따라 환자가 이용할 수 있는 공칭 단위 용량의 일부이다.
- [0070] 방출 용량의 일부분만이 폐에 도달하여 이에 따라 폐로 전달되는 용량(미세 입자 용량(Fine Particle Dose) - FPD라고도 함) 또는 폐로 전달되는 분획(미세 입자 분획(Fine Particle Fraction) - FPF라고도 함)으로서 환자

의 혈액을 순환시킨다. 일부는 구강인후 및 구강 경로를 통해 위장관에 도달하는데, 즉 삼킨 후 원하지 않는 제 1 파트 대사(first-part metabolism)에 접근할 수 있다.

- [0071] 놀랍게도 폐 투여를 위한 고용량의 활성 물질의 흡입 건조 분말 제형이 갖는 공지된 문제점들에도 불구하고, 균일하고 안정한 고-용량의 케타민, 특히 에스케타민 하이드로클로라이드 건조 분말 조성물이 폐 경로로 투여될 때 환자의 순환 혈액에서 치료학적 케타민 수준, 즉 적어도 50 내지 100 ng/ml, 예컨대 70 내지 100 ng/ml, 예컨대 70 내지 80 ng/ml, 예컨대 약 100 ng/ml를 제공하는 것을 얻을 수 있음이 밝혀졌다. 치료학적 케타민 수준은 우울증, 특히 치료 저항성 또는 치료 불응성 우울증과 같은 주요 우울 장애의 치료에 효과적인 혈액에서의 수준과 관련이 있으며, 대상, 성별, 연령, 질병의 중증도, 흡입기의 타입은 케타민이 라세미체 케타민인지 또는 거울상 이성질체 케타민인지에 따라 달라질 수 있다.
- [0072] 폐로 전달되는 방출 용량의 분획은 놀랍게도, 일반적인 흡입 조성물과는 달리, 기준은 15 내지 20%의 방출 용량만이 폐로 전달된다는 것이다.
- [0073] 폐에 국부적으로 직접 전달되는 방출 용량의 분획(미세 입자 분획 - FPF라고도 함)은 잘 알려진 일반적인 방법과 분석법을 사용하여 측정할 수 있다. 이러한 방법 및 분석법은 유럽 약전(European Pharmacopeia) 9.0, 챕터(Chapter) 2.9.18, 흡입의 준비; 미세 입자 용량 측정을 위한 미세 입자의 공기역학적 평가(Preparations for inhalation; Aerodynamic assessment of fine particles for determination of Fine Particle Dose)에 기재된 것들을 포함한다. 특히, 차세대 약제학적 임팩터(Next Generation Pharmaceutical Impactor: NGI)(Ph. Eur. Apparatus E)는 공기 역학적 입자 크기 분포(APSD)를 평가하고 제어하는데 사용될 수 있다. NGI 장치는 유럽 약전 9.0의 333 페이지의 도 2.9.18.-12 및 도 2.9.18.-13에 기재되어 있다.
- [0074] 방출 용량 및 미세 입자 용량 및 분획(FPF 및 FPD)은 두 가지 요인, 즉 제형 및 장치에 크게 의존한다. 장치의 경우 방출 용량에 대한 가장 차별적인 요소는 저항(resistance)이다. 건조 분말 흡입기(DPI)의 저항은 흡입 채널, 계량컵 및 공기 주입구의 디자인에 따라 달라지는 고유 값이다. DPI는 4 kPa의 압력 강하를 생성하는데 필요한 흡입 흐름에 관하여 4개의 저항 그룹(낮음, 중간, 중간-높음, 높음)으로 분류할 수 있다. 이 값은 DPI에서 방출되는 용량의 시험관 내 특성화를 위하여 약전에서 권장하는 값 중 하나이기 때문에 선택되었다. 또한, 캡슐 기반 DPI의 경우 캡슐 및 장치의 분말 보유에 의해 제한될 수 있으며, 이것은 방출 용량의 감소를 야기한다.
- [0075] 방출 용량 테스트는 비교적 간단하다. 이 장치는 필터에서 측정된 용량을 포획할 수 있는 샘플링 장치로 '작동(fired)'된다. 흡입된 제품의 공기역학적 입자 크기 분포는 다단계 캐스케이드 충격 기술(여기서는 차세대 임팩터(NGI))를 사용하여 측정된다.
- [0076] 수집된 활성 성분의 양은 HPLC 분석에 의해 추가로 측정된다. 흡입기는 미리 정해진 유량으로 테스트되며, 흡입기를 가로지르는 압력 강하는 Ph Eur의 방침에 의거하여 4.0 kPa이다.
- [0077] MOC 및 사전-분리기(pre-separator) 기반 뿐만 아니라 각각의 스테이지 1 내지 7의 입자 수집 표면을 코팅 물질로 코팅함으로써 효율적인 입자 포획이 보장된다. 사전-분리기의 중앙 컵은 적절한 희석제로 채워져 있다.
- [0078] 흡입기를 걸쳐 4 kPa에서 압력 강하를 발생시키는 유량 제어에서 필요한 시간 동안 양방향 솔레노이드 밸브를 열어서 NGI(1회의 분석에 대한 임팩터 당 작동 횟수 $n = 1$)로 분말을 방출한 후, 하기의 작업들이 수행되었다:
- [0079] I. 스테이지 1 내지 7 및 MOC. 각각의 스테이지는 적절한 희석제(약물 추출)로 세척된다. Copley Gentle Rocker에 컵을 넣은 NGI 트레이를 10분 동안 부드럽게 흔들었다.
- [0080] II. 마우스피스 어댑터(Mouthpiece adapter). 어댑터 상에 침착된 흡입 분말을 적절한 희석제로 메스 플라스크(volumetric flask)에서 헹구고 10분 동안 초음파 처리하였다.
- [0081] III. 유도 포트(Induction port). 유도 포트로부터 침착된 흡입 분말을 적절한 희석제로 메스 플라스크에서 헹구고 10분 동안 초음파 처리하였다.
- [0082] IV. 사전분리기(Preseparator). 이들 성분으로부터 침착된 흡입 분말을 적절한 희석제로 메스 플라스크에서 헹구고 10분 동안 초음파 처리하였다.
- [0083] 임팩터의 각각의 스테이지에서 최종적으로 수집된 샘플들을 고성능 액체 크로마토 그래피로 여과 분석하였다.
- [0084] 본 발명에 따라 사용하기 위한 조성물은 흡입에 의해 폐로 직접 폐 투여한 후, 40분에 걸쳐 대략 50 내지 100 ng/ml의 케타민 혈장 농도를 달성할 수 있는 적절한 케타민, 특히 에스케타민 하이드로클로라이드의 약동학적 프로파일을 갖는다. 상기 혈장 농도는 항우울제 효과에 상당한다. 시간이 경과함에 따라 이 농도를 유지하는 것

은 우울증에 효과적이며 잘 견디는 것으로 알려진 40분의 정맥 내 주입을 모방한다.

[0085] 이제 본 발명은 이를 한정하려는 의도가 아닌 첨부된 실시예들을 참조할 것이다.

[0086] 실시예

[0087] 일반적인 제조 절차:

[0088] 락토오스 일수화물 및 마그네슘 스테아레이트의 합을 0.25 mm 메쉬를 통해 체질하였고 3분 동안 고속-전단 혼합기에서 혼합하였다. 수득한 혼합물을 0.5 mm 메쉬를 통해 활성 물질로 체질하였고 고속-전단 혼합기에서 5분 동안 혼합하였다.

[0089] 정전하(electrostatic charges)를 제거하기 위해, 정전기 방지의 PE 백을 공정 동안에 사용하였다.

[0090] 진공 충전 공정(블리스터):

[0091] 진공-드럼 기술 용량 형성 공정(Vacuum-drum technology dose forming process)이 블리스터 충전을 위해 사용된다. 블리스터 캐비티(blister cavity)는 15 내지 45 mm³ (특히 약 30 mm³)의 부피 범위이다. 캐비티를 채우는 분말은 10 내지 30 mg (특히 23 mg)의 양이다.

[0092] 진공-드럼 장치의 공정 파라미터는 하기와 같다:

[0093] 진공 압력: -0 - 500 mBar, 특히 50 - 400 mBar

[0094] 유동화 압력: - 0.1 - -0.4 Bar

[0095] 유동화 시간: 50 - 2000 ms, 특히 50 -300 ms

[0096] 충전 시간: 50 - 700 ms, 특히 50 - 400 ms

[0097] 밀봉 시간: 100 - 600 ms

[0098] 충전된 블리스터의 밀봉 테스트는 진공 상태 하에서 수행된다.

[0099] 최종적으로, 블리스터 스트립(blister strips)은 의료 장치에 감겨 있다.

[0100] 충전 공정(캡슐):

[0101] 충전되어질 캡슐들은 단혀진 소켓에 배치되고 엔드 다운된다(ends down). 분말은 도세이터(dosator)로부터 방출되어 캡슐로 직접 공급된다. 캡슐들을 충전할 분말은 도세이터에 배치되고, 탬핑되어(tamped) 캡슐 내로 방출될 수 있다.

[0102] 캡슐 충전 장치의 공정 파라미터는 하기와 같다:

[0103] 회전: 1- 70 rpm

[0104] 탬핑 높이: 1 - 10mm

[0105] 도세이터 높이: 1 - 250mm

[0106] 마지막으로, 충전된 캡슐들은 의료 장치에 장착된다.

[0107] 블리스터 및 캡슐용 케타민 건조 흡입 분말

[0108] 하기의 조성물은 상기의 일반적인 절차에 따라 0.9 kg의 규모로 제조되었다.

실시예 1

성분	양 (mg/unit)
에스케타민 하이드로클로라이드	3.45 (2.99 mg 에스케타민에 상당함)
락토오스 일수화물 LH200 LP	19.16
마그네슘 스테아레이트	0.39

[0109]

실시예 2

성분	양 (mg/unit)
에스케타민 하이드로클로라이드	4.61 (4 mg 에스케타민에 상당함)
락토오스 일수화물 LH200 LP	18.20
마그네슘 스테아레이트	0.18

실시예 3

성분	양 (mg/unit)
에스케타민 하이드로클로라이드	5.06 (4.39 mg 에스케타민에 상당함)
락토오스 일수화물 LH200 LP	17.581
마그네슘 스테아레이트	0.359

Ph.Eur.2.9.40 요구 사항에 따라 조성물이 균일한 것으로 밝혀졌다. 평균 에스케타민 하이드로클로라이드 함량 (n=10)은 공칭 용량의 92.5% 내지 107.5% 범위이었다.

이 공정은 1.8kg 규모로 확장 가능한 것으로 밝혀졌다.

공기역학적 입자 크기 분포(APSD) 본 발명의 실시예 1, 2 및 3의 조성물의 테스트

본 발명의 실시예 1, 2 및 3의 조성물은 분말 흡입기의 절차에 따라 차세대 약제학적 임팩터(NGI)(Ph. Eur. Apparatus E)를 사용하여 테스트되었다.

테스트 결과는 하기 표 1 및 도면의 도 1(실시예 1), 도 2(실시예 2) 및 도 3(실시예 3)에 제시되며, 여기서 상 부도는 전체 NGI에 대한 APSD 데이터를 나타내고, 하부도는 스테이지 1-7 및 MOC에 대한 APSD 데이터를 나타낸다. 테스트의 결과에는 하기 약어들이 사용된다:

MA - 마우스 어댑터(mouth adapter)

T - 인덕션 포트(induction port)

PS - 사전분리기(Pre-separator)

S1-S7 - NGI의 스테이지

MOC - 마이크로-오리피스 콜렉터(micro-orifice collector)

ISM - 임팩터 크기의 질량(Impactor sized mass); 크기를 정하지 않은 부분을 제외하고 임팩터에 유입되는 질량

MMAD (μm) - 질량 중앙 공기역학적 직경(mass median aerodynamic diameter). 입자 질량의 50%가 더 크고 50%가 더 작은 직경으로서 정의된다.

GSD - 기하 표준 편차(geometric standard deviation). 공기역학적 입자 크기 분포의 확산 측정

FPF - 미세 입자 분획 (%)

FPD - 미세 입자 용량

표 1. NGI 침착 데이터

실시예 번호	1	2	3
MA [mg]	0.043	0.194	0.074
T	0.166	0.713	0.740
PS	0.598	0.262	0.825
S1	0.063	0.157	0.179
S2	0.193	0.599	0.541
S3	0.308	0.538	0.588
S4	0.243	0.392	0.345
S5	0.112	0.201	0.179
S6	0.061	0.121	0.105
S7	0.048	0.087	0.070
MOC	0.037	0.054	0.054
ISM (mg)	1.00	1.99	1.88
임팩터 상의 총 질량 (mg)	1.07	2.15	2.06
시스템 상의 총 질량 (mg)	1.87	3.32	3.70
임팩터/작동 상의 질량 (mg)	1.07	2.15	2.06
시스템/작동 상의 질량 (mg)	1.87	3.32	3.70
FPD ≤5.0 mcm (mg) 에스케타민	1.0	1.7	1.6
FPF ≤5.0 mcm (%)	49.0	51.0	44.0
MMAD (mcm)	2.6	2.9	3.0
GSD	1.8	1.8	1.8

얻어진 결과는 예상된 품질 속성을 갖는 제품을 나타내었다.

본 발명의 조성물은 다음과 같이 적절한 균질성과 매우 높은 수준의 미세 입자 분획을 보여주었다:

FPF > 49%, FPD 1.0 mg; 및 방출 용량: 2.3 mg, 실시예 1에 대하여

FPF > 47%, FPD: 1.7 mg; 및 방출 용량: 3.6 mg, 실시예 2에 대하여, 그리고

FPF > 44%, FPD: 1.6 mg; 및 방출 용량: 3.9 mg, 실시예 3에 대하여.

캡슐용 에스케타민 건조 흡입 분말

하기의 조성물은 상기의 일반적인 절차에 따라 0.9 kg의 규모로 제조되었다.

실시예 4

성분	양 (mg/unit)
에스케타민 하이드로클로라이드	5.00 (4.34 mg 에스케타민에 상당함)
락토오스 일수화물 LH200 LP	19.8
마그네슘 스테아레이트	0.2

실시예 5

성분	양 (mg/unit)
에스케타민 하이드로클로라이드	10.00 (8.67 mg 에스케타민에 상당함)
락토오스 일수화물 LH200 LP	39.6
마그네슘 스테아레이트	0.4

실시예 6

성분	양 (mg/unit)
에스케타민 하이드로클로라이드	20.00 (17.34mg 에스케타민에 상당함)
락토오스 일수화물 LH200 LP	79.2
마그네슘 스테아레이트	0.8

[0138]

[0139] 공기역학적 입자 크기 분포(APSD) 본 발명의 실시예 4, 5 및 6의 조성물의 테스트

[0140] 본 발명의 실시예 4, 5 및 6의 조성물은 분말 흡입기의 절차에 따라 차세대 약제학적 임팩터(NGI)(Ph. Eur. Apparatus E)를 사용하여 테스트되었다.

[0141] 테스트 결과는 하기 표 2 및 도면의 도 4(실시예 4), 도 5(실시예 5) 및 도 6(실시예 6)에 제시되며, 여기서 상부도는 전체 NGI에 대한 APSD 데이터를 나타내고, 하부도는 스테이지 1-7 및 MOC에 대한 APSD 데이터를 나타낸다.

[0142] 표 2. NGI 침착 데이터

실시예 번호	4	5	6
MA [mg]	0.090	0.174	0.329
T	0.655	1.328	2.877
PS	0.262	0.774	1.838
S1	0.368	0.669	1.621
S2	0.915	1.505	3.293
S3	0.631	1.057	2.270
S4	0.449	0.705	1.386
S5	0.273	0.414	0.719
S6	0.167	0.300	0.505
S7	0.108	0.214	0.374
MOC	0.061	0.166	0.283
ISM (mg)	2.61	4.36	8.83
임팩터 상의 총 질량 (mg)	2.97	5.03	10.45
시스템 상의 총 질량 (mg)	3.98	7.30	15.49
임팩터/작동 상의 질량 (mg)	2.97	5.03	10.45
시스템/작동 상의 질량 (mg)	3.98	7.30	15.49
FPD ≤5.0 mcm (mg) 에스케타민	2.4	3.9	7.9
FPF ≤5.0 mcm (%)	59	54	51
MMAD (mcm)	3.0	3.0	3.2
GSD	1.9	1.9	2.6

[0143]

[0144] 얻어진 결과는 예상된 품질 속성을 갖는 제품을 나타내었다.

[0145] 본 발명의 제형은 다음과 같이 적절한 균질성과 매우 높은 수준의 미세 입자 분획을 보여주었다:

[0146] FPF > 59%, FPD 2.4 mg; 방출 용량: 4.2 mg, 실시예 4에 대하여

[0147] FPF > 54%, FPD: 3.9 mg; 방출 용량: 7.1 mg, 실시예 5에 대하여, 그리고

[0148] FPF > 51%, FPD: 7.9 mg; 방출 용량: 16.5 mg, 실시예 6에 대하여.

[0149] 본 발명의 건조 분말 약제학적 조성물은 방출된 에스케타민 용량에 대하여 공칭 용량의 최대 97%, 예컨대 최대 85% 수준으로 방출된 에스케타민 하이드로클로라이드 용량 및 적어도 40%의 미세 입자 분획(폐로 전달된 분획)을 제공하였다.

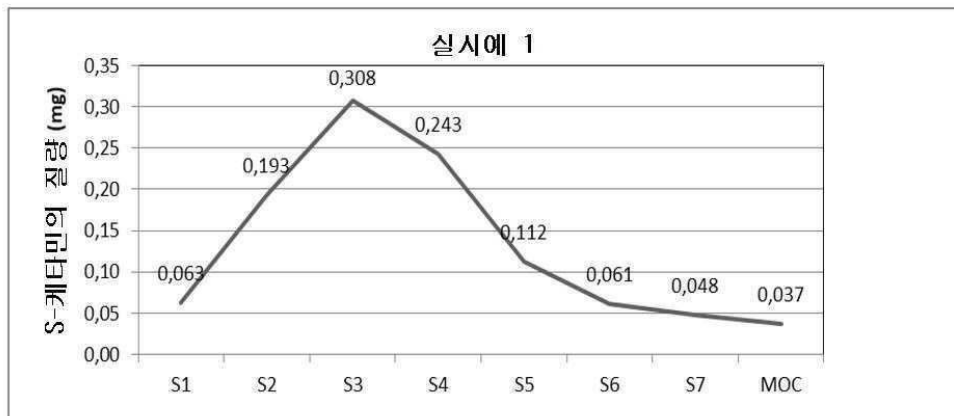
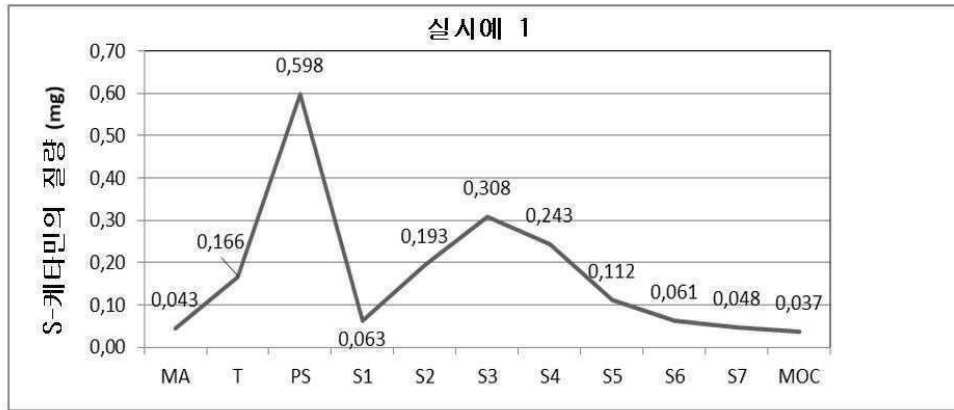
[0150] 실시예 7

- [0151] **건강한 자원자에서 흡입된 에스케타민 건조 분말의 약동학**
- [0152] 실시예 2의 에스케타민 하이드로클로라이드 건조 분말 제형을 건강한 자원자 폐에, 즉 건조 분말 흡입기(DPI)를 사용하여 폐에 직접 투여하였다(자가-투여에 의함).
- [0153] 건조 분말 제형의 1회 퍼프는 4 mg의 에스케타민 유리 염기에 상당하는, 4.6 mg의 에스케타민 하이드로클로라이드 및 부형제로 18.22 mg의 락토오스 일수화물 및 0.18 mg의 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.
- [0154] 단일 용량은 1회 내지 6회 퍼프들, 즉 4 내지 24 mg의 에스케타민 유리 염기의 공칭 용량으로 구성되는 흡입 이벤트였다.
- [0155] 1-센터 단일 상승 용량(one-centre single ascending dose)으로서 디자인된 연구의 파트 A에서, 상기 약물은 18명의 건강한 지원자 대상에게 1일 1회의 단일 용량(최대 6회의 연속된 퍼프들)으로 전달되었다. 대상을 6개의 코호트(cohort)로 나누었고, 코호트는 단일 용량(흡입 이벤트)으로 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회의 퍼프들을 각각 받았다.
- [0156] 에스케타민 및 에스노르케타민 농도의 측정 및 약동학적 파라미터들의 계산을 위한 혈액 샘플의 수집을 테스트 시작 후 24시간까지 동안 수행하였다.
- [0157] 연구의 목표는 0.20 mg/kg에 대하여 40분의 정맥 내 주입과 같이 항우울제 효과를 달성하기에 충분한 것과 유사한 혈장 농도를 얻는데 필요한 퍼프의 양을 측정하는 것이었다. 문헌 데이터에 기초하여, 이것은 40분에서 약 60 내지 100 ng/ml 사이의 주입의 농도에 상당하는 것으로 예측될 수 있다. 또한, 이상 항정신성 및 해리성 효과를 유발하는 중요한 요소로 간주되는 혈장 농도의 샤프 피크(sharp peak)를 피할 수 있는 퍼프들의 수를 측정하는 것도 목표이다.
- [0158] 테스트의 파트 A의 결과는 실시예 2의 건조 분말 조성물의 다양한 단일 용량의 투여 후 시간이 경과함에 따른 에스케타민 혈장 농도를 나타내는 도 7에 제시되어 있다. 이로 알 수 있는 바와 같이, 항우울제 효과에 대하여 충분하고 상기 농도의 샤프 피크 없이 혈장 에스케타민 농도를 얻을 수 있는 퍼프들의 수는 4 내지 16 mg의 에스케타민 유리 염기 공칭 용량에 상당하는 1회 내지 4회의 퍼프들인 것으로 측정되었다.
- [0159] 따라서, 테스트의 다음 파트 B에 대하여 1 내지 4회의 퍼프들로 구성되는 단일 용량(흡입 이벤트)이 선택되었다.
- [0160] 연구의 파트 B에서, 실시예 2의 조성물을 30분의 기간에서 단일 용량(흡입 이벤트)의 3회 투여로 구성되는 투여의 연속에서 하루에 4회의 상이한 단일 용량인 각각의 코호트(즉, 각각의 단일 용량은 각각 1, 2, 3 또는 4회의 퍼프들로 구성된다)로 4개의 코호트로 나뉜 12명의 건강한 자원자 대상에게 투여하였으며, 흡입 이벤트들 사이에 15분의 휴식 기간이 있었는데, 즉, 첫번째 단일 용량은 0분에 투여되었고, 두번째 단일 용량은 15분에 투여되었고, 세번째 단일 용량은 30분에 투여되었다.
- [0161] 파트 B의 목표는 건강한 대상에서 상이한 투약 계획(dosing schemes)에 따른 에스케타민의 약동학적 특성을 조사하고 40분의 정맥 주입을 모방하기 위해 시간에 따라 적절한 혈장 농도를 달성할 수 있는 계획을 측정하기 위한 것으로(파트 B),
- [0162] 테스트의 파트 B의 결과는 30분 동안의 단일 용량의 3회 투여 연속으로 실시예 2의 다양한 단일 용량의 건조 분말 조성물의 투여 후 시간에 따른 에스케타민 혈장 농도를 나타내는 도 8에 제시되어 있다. 도 8은 0.2 mg/kg의 정맥 내(i.v.) 주입의 40분 후에, 에스케타민 혈장 농도의 시뮬레이션(두 개의 굵은 검은 선 사이의 영역)을 또한 나타낸다.
- [0163] 도 8에서 알 수 있는 바와 같이, 3회 또는 4회의 퍼프들로 구성되는 3회의 단일 용량의 투여의 연속은 항우울제 효과에 상당하는 수준에서 상당히 잘 에스케타민 정맥 내 주입을 모방한 혈장 농도 프로파일을 얻을 수 있게 하였다.
- [0164] 연구의 파트 A 및 파트 B 양자 모두에서의 부작용을 정신과의사가 모니터링하였고 평가했다. 부작용의 요약은 도 9에 나타내었다. 나타난 바와 같이, 심각한 영향은 관찰되지 않았으며, 모든 부작용은 경도(mild)이고, 때로는 중등도(moderate)인 것으로 평가되었다. 항정신약의 효과는 일시적이며(transient), 투여 후 최대 30분 동안 지속되었다. 부작용이나 독성으로 인한 중단(discontinuations)은 없었다.
- [0165] 상기는 에스케타민의 폐의 투여, 즉 폐로의 직접적인 투여가 환자에 의한 편리한 자가-투여에 의해 우울증, 특히 TRD를 치료하는 유망한 방법임을 보여주었다. 혈장 농도 프로파일은 매우 매끄럽고(quite smooth), 목표 프

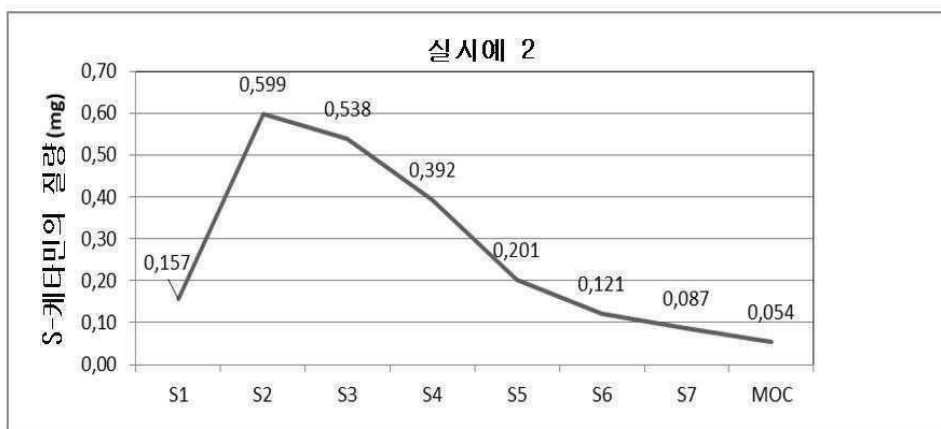
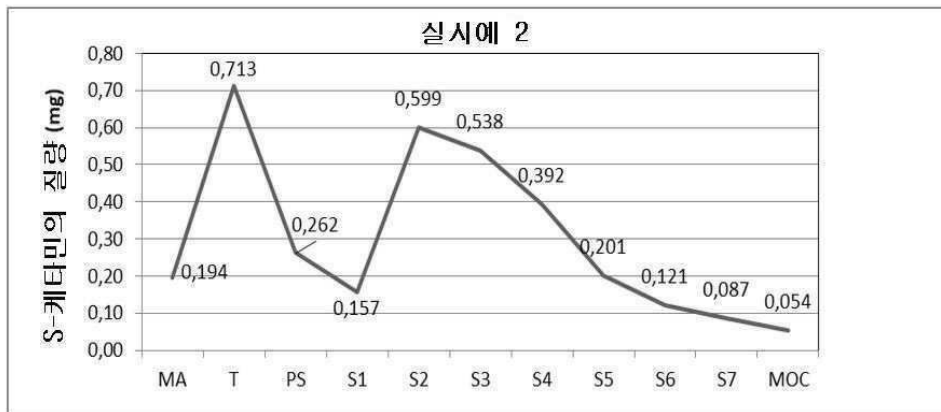
로파일과 일치하며 장기 투여(chronic administration)에 안전하다.

도면

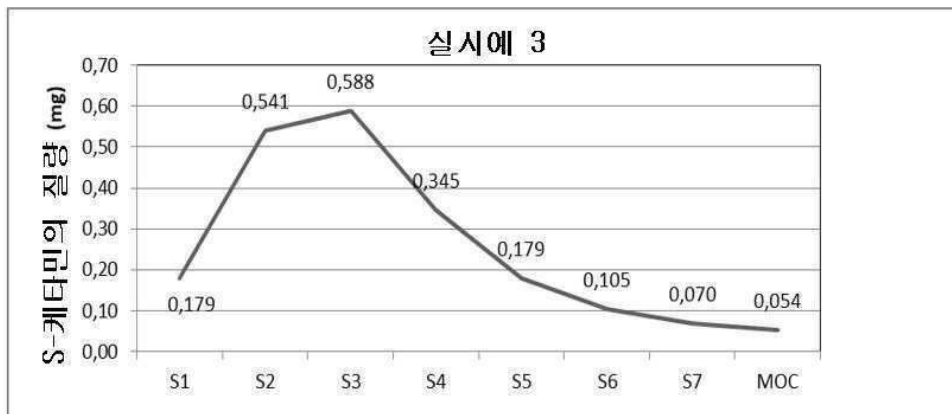
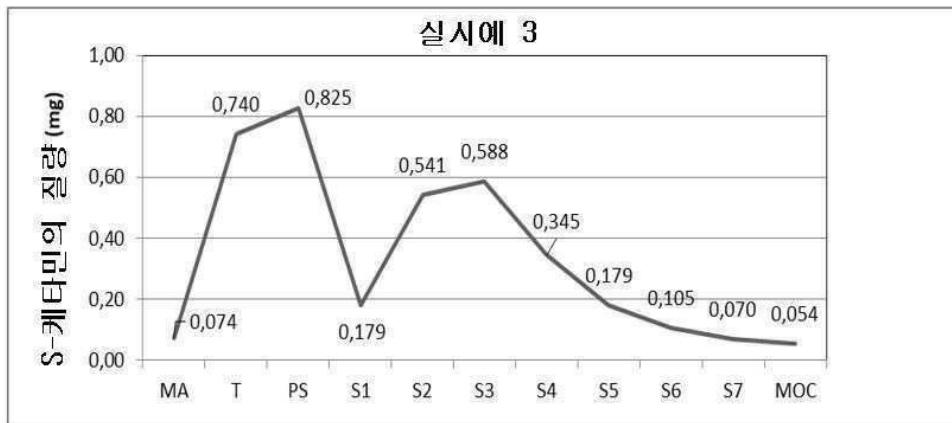
도면1



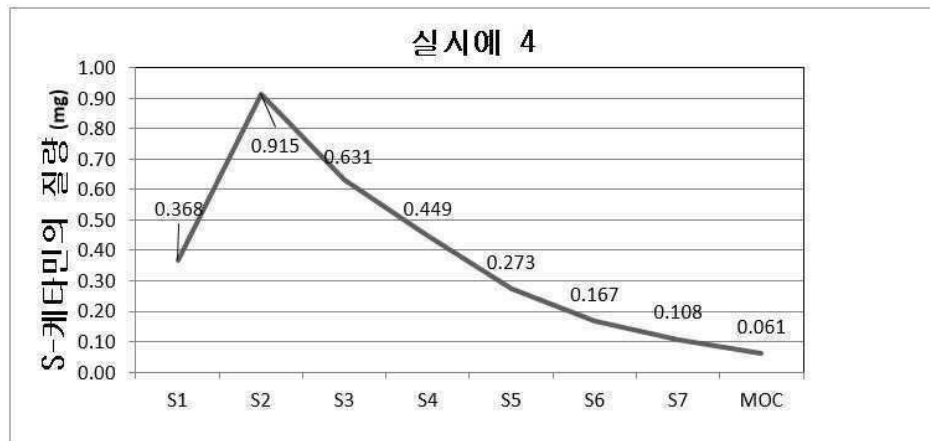
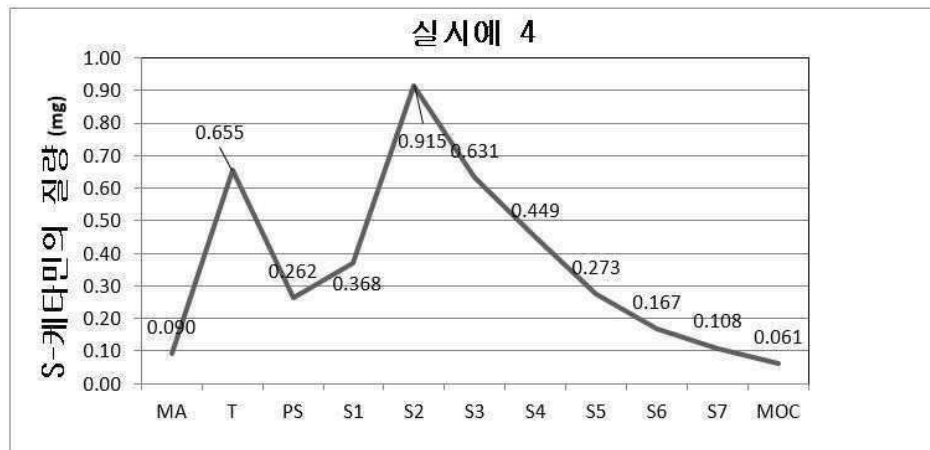
도면2



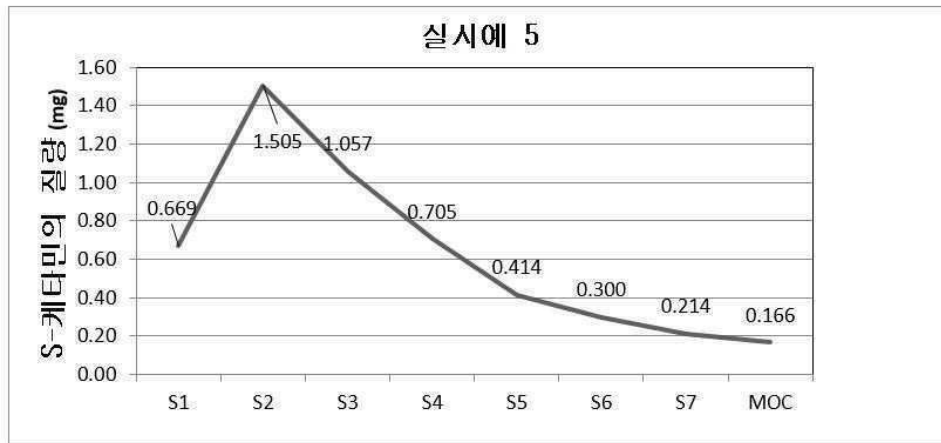
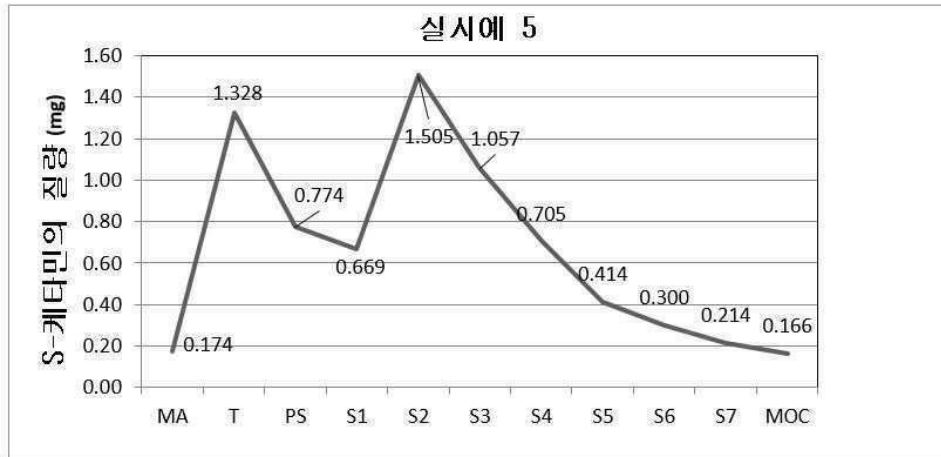
도면3



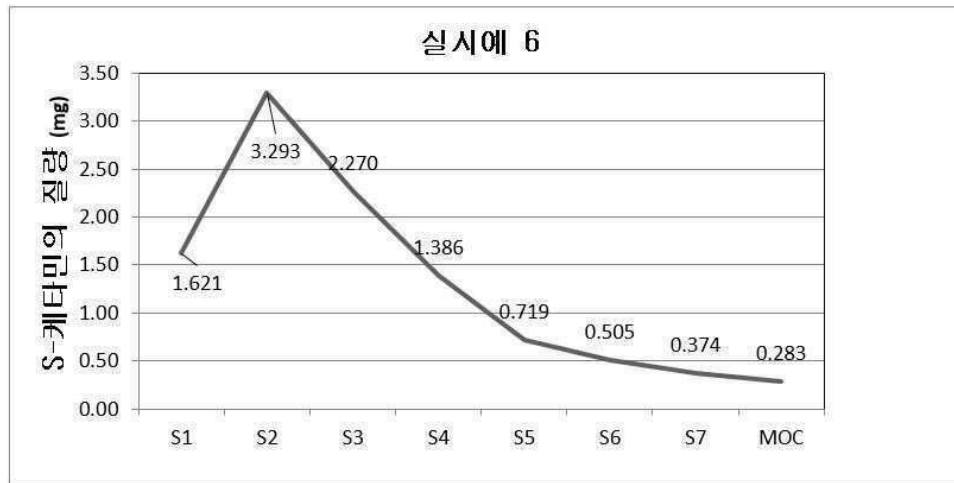
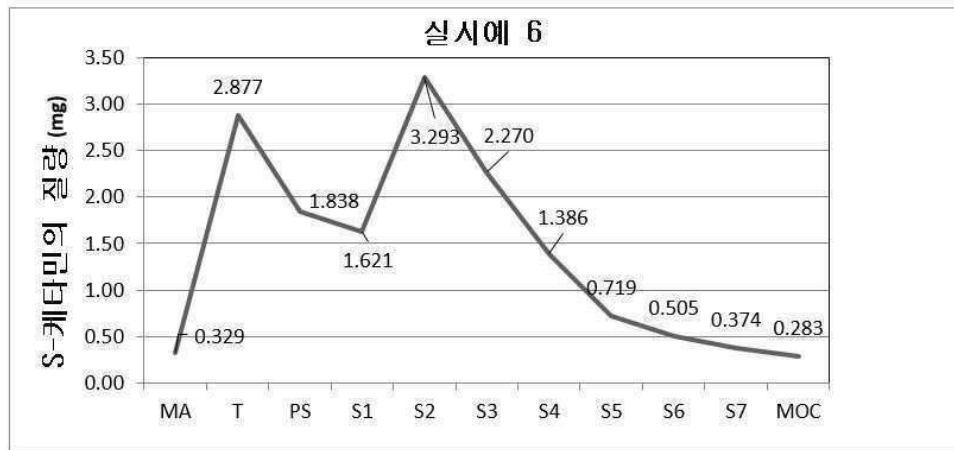
도면4



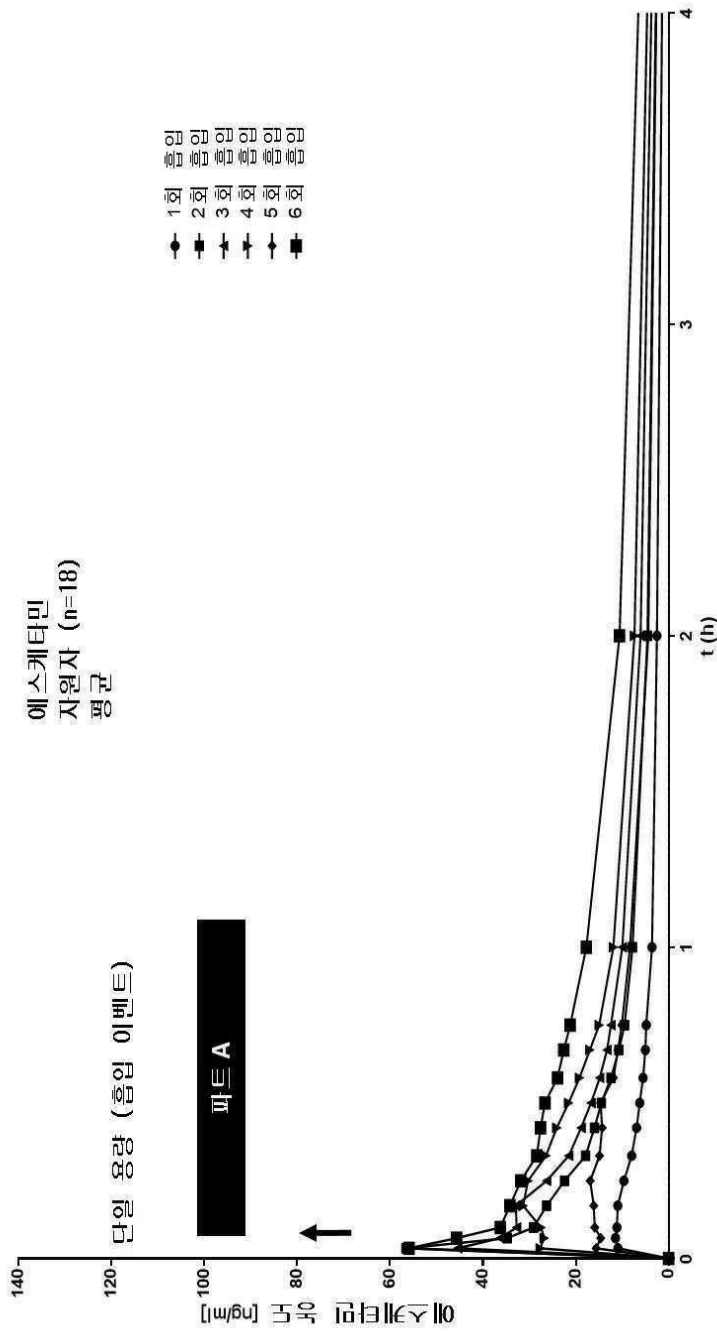
도면5



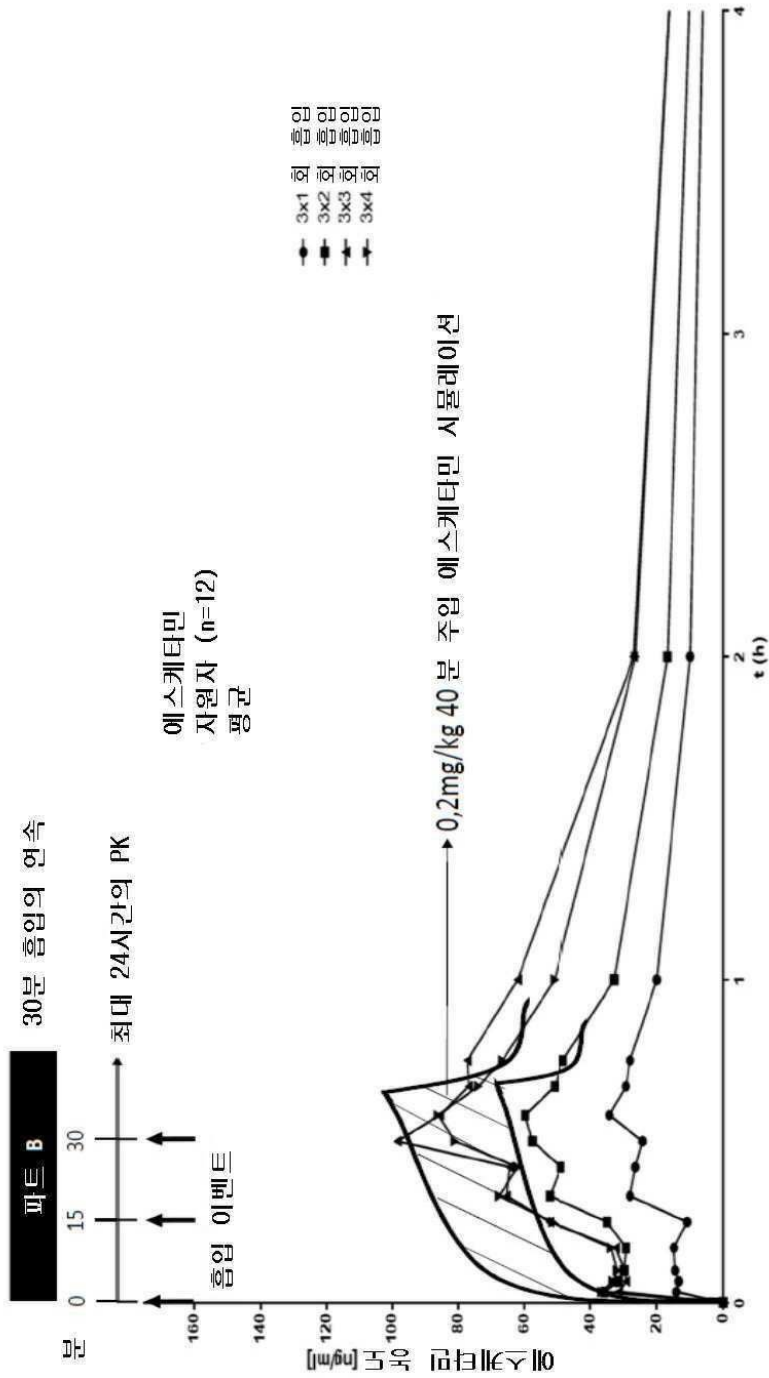
도면6



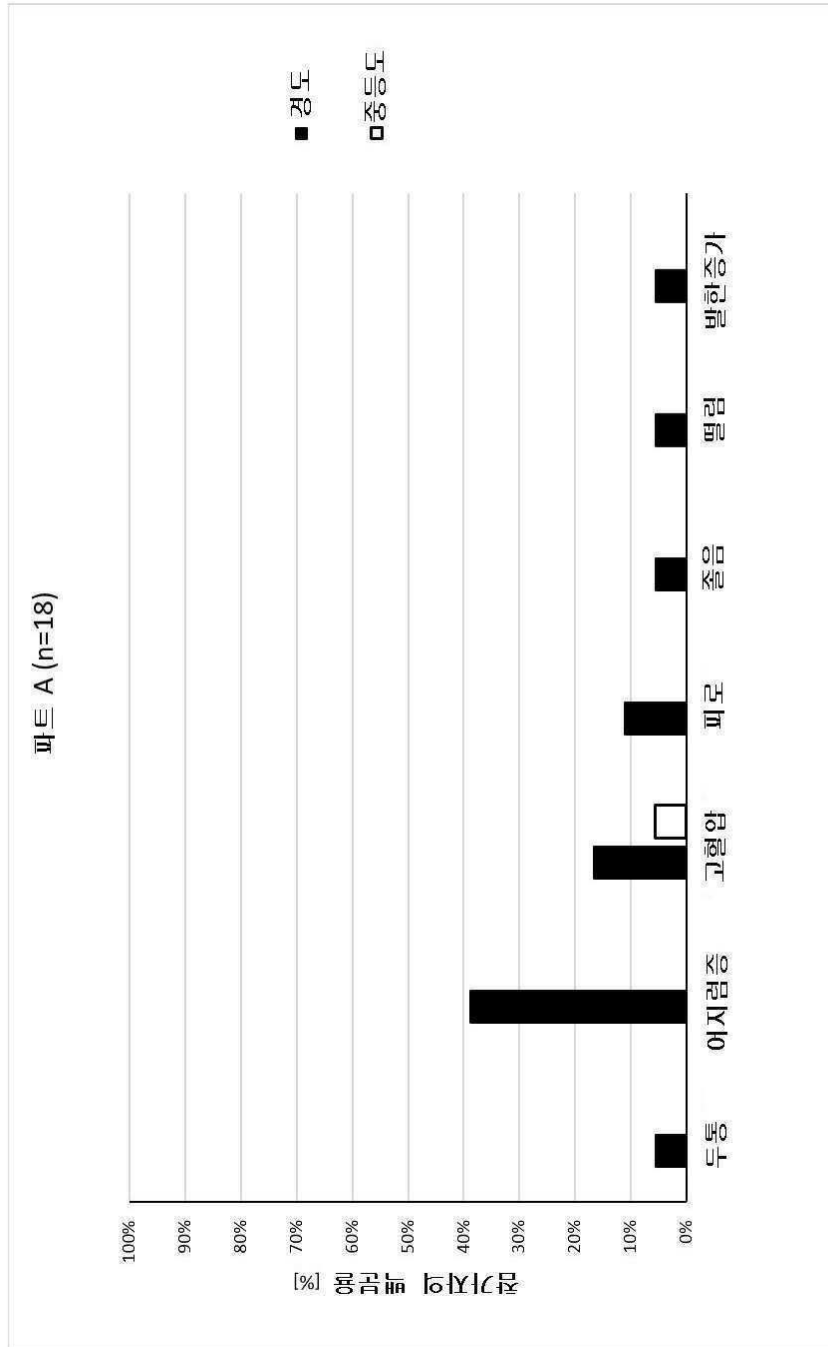
도면7



도면8



도면9



도면 10

