

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0093579

(43) 공개일자 2024년06월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/137 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/137 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7015974
- (22) 출원일자(국제) 2022년10월18일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년05월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2022/060011
- (87) 국제공개번호 WO 2023/067505
 국제공개일자 2023년04월27일
- (30) 우선권주장
 63/256,728 2021년10월18일 미국(US)

- (71) 출원인
 클리어마인드 메디신 인크.
 이스라엘 텔아비브 라울 발렌버그 스트리트 20빌
 딩 에이 세컨드 플로어
- (72) 발명자
 골란, 이즈키엘
 캐나다 브이6에이치 3피1 브리티시 컬럼비아 밴쿠
 버 아이언워크 패시지 1120
- (74) 대리인
 양영준, 이상영

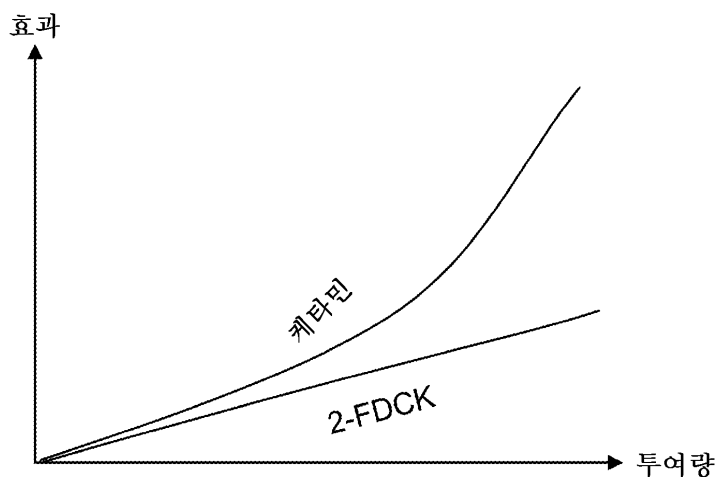
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 치료-내성 우울증을 포함한 우울증의 치료를 위한 2-플루오로데스클로로케타민

(57) 요약

치료-내성 우울증의 치료를 위한 방법 및 조성물이 기술된다. 더 구체적으로, 본 발명은 2-플루오로데스클로로케타민 (2-FDCK)을 투여하는 것이 우울증을 치료하는 데에, 특히 치료-내성 우울증을 치료하는 데에 효과적이라는 것을 입증한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 25/24 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

우울증, 임의적으로는 치료-불응성 또는 치료-내성 우울증의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 2-플루오로데스클로로케타민 (2-FDCK)을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 2-FDCK가 약 0.01 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg 범위의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 2-FDCK가 약 0.2 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg 범위의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 2-FDCK가 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg 범위의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 2-FDCK가 약 1 mg 내지 약 100 mg 범위의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 2-FDCK가 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물의 일부를 형성하는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 조성물이 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 조성물이 비내로 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 조성물이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 2-FDCK가 단위 투약 형태 조성물로 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 2-FDCK가 1 mg 내지 1,000 mg 범위의 단위 투약 형태인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 항우울제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 적어도 1종의 항우울제가 모노-아민 옥시다제 억제제, 트리스클릭스, 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 억제제; 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌성 작용제 및 비정형 항우울제로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 적어도 1종의 항우울제가 이미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민, 노르트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 트리미프라민, 마프로틸린, 아목사핀, 트라조돈, 부프로피온, 클로미프라민, 플루옥세틴, 돌록세틴, 에스시탈로프람, 시탈로프람, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 네파자돈, 벤라팍신, 밀나시프란, 레복세틴, 리튬, 미르타자핀, 페넨진, 트라닐시프로민, 모클로베미드, 카바-카바, 세인트 존스 와트, S-아데노실메티오닌, 티로트로핀 방출 호르몬, 뉴로키닌 수용체 길항제 및 트리아이오도티로닌으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 적어도 1종의 항우울제가 페넨진, 트라닐시프로민, 모클로베미드, 이미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민, 노르트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아목사핀, 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 플루복사민, 벤라팍신, 밀나시프란, 미르타자핀 및 부프로피온으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 2-FDCK가 자가-투여되거나, 또는 전문가의 지도 하에 투여되는 것인 방법.

청구항 17

2-FDCK, 임의적으로 적어도 1종의 항우울제, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 방법에서 사용하기 위한 제약 조성물.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] [관련 출원의 상호-참조]

[0002] 본 출원은 2021년 10월 18일자 발명의 명칭 "2-FLUORODESCHLOROKETAMINE FOR TREATMENT OF DEPRESSION, INCLUDING TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION"의 U.S. 특허 임시 출원 제63/256,728호를 우선권 주장하며, 그의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] [발명의 분야]

[0004] 본 발명은 우울증의 치료를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 치료-불응성 또는 치료-내성 우울증을 치료하기 위한 2-플루오로데스클로케타민 (2-FDCK)의 투여에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 우울증 또는 주요 우울 장애 (MDD)는 모든 의학적 장애 중 가장 파괴적인 것에 속하며, 대략 17 %의 생애 유병률을 가진다 (문헌 [Kessler et al., *Arch Gen Psychiatry*. 62(6):593-602 (2005)]). 그것은 종종 생애 초기에 발생하며, 만성 과정으로 전개될 수 있고, 관상 혈관 질환, 당뇨병 및 골다공증과 같은 다른 의학적 질병의 예후에 부정적인 영향을 준다.

[0006] 우울증은 우울한 기분, 그리고 활동에 있어서의 현저하게 감소된 흥미 또는 즐거움을 특징으로 한다. 다른 증상으로는 심각한 체중 감소 또는 체중 증가, 식욕의 감소 또는 증가, 불면증 또는 과다수면증, 정신운동 초조 또는 지체, 피로 또는 에너지 상실, 쓸모없음 인식 또는 과도하거나 부적절한 죄책감, 생각하거나 집중하는 능력의 감소 또는 우유부단, 죽음에 대한 반복되는 생각, 자살 관념 또는 자살 시도가 포함된다. 다양한 신체적 증상도 존재할 수 있다. 특히 인생에서 좌절을 경험한 후 우울감이 일반적인 것이기는 하지만, 우울 장애는 증상이 임계점에 도달하고 적어도 2주 지속되는 경우에만 진단된다. 우울증은 경증에서 매우 중증까지 중증도가 가변적일 수 있다. 그것은 가장 빈번하게는 에피소드성이지만, 재발성이거나 만성일 수 있다. 일부 사람들은 단일 에피소드만을 나타내며, 발병전 기능으로 완전히 복귀한다. 그러나, 단일 주요 우울 에피소드에 처음 걸린 사람들 중 50 % 초과는 결국 다시 발병한다.

- [0007] 우울증은 남성에서에 비해 여성에서 더 흔하다. 단극성 우울 에피소드의 시점 유병률(point prevalence)은 남성에서 1.9 %, 여성에서 3.2 %인 것으로 추정되며, 남성 중 5.8 % 및 여성 중 9.5 %가 12-개월 기간 이내에 우울 에피소드를 겪게 된다. 이러한 유병률 숫자는 군집간에 가변적이어서, 일부 군집에서는 더 높을 수 있다. 세계 보건 기구(World Health Organization) 연구는 우울증이 장애를 동반하여 살아가는 생애 주기의 전 세계적인 첫 번째 원인이며, 장애-조정 생애-주기의 네 번째 선도적인 원인이라고 보고하였다. 장애-조정 생애-주기는 개인 생산 수명의 감소를 지칭하며, 미성숙 사망을 고려하는 척도이다 (문헌 [Murray et al., *Lancet*. 349(9063):1436-1442 (1997)]).
- [0008] 우울증의 치료는 모노아민 옥시다제 억제제 및 트리스클릭 항우울제의 우연한 발견에 의해 약 반-세기 전에 혁명을 일으켰었다. 그 이후, 더 우수한 부작용 프로파일을 가지는 일련의 더 새로운 약제에 대한 가용성이 상당 비율의 환자들을 안전하게 치료하는 우리의 능력을 크게 증가시켰다. 그러나, 더 새로운 상기 약제는 대부분 모노아민의 시냅스내 농도를 증가시키는 것에 의해 그의 일차적인 생화학적 효과를 발휘함으로써 단순히 기존 약물의 효과를 증대시키거나 달리 강력하게 하는 약물이다.
- [0009] 불행히도, 우울증의 치료를 위한 현재의 약제는 그의 완전한 효과를 달성하는 데에 수주 내지 수개월이 걸리는데, 그 동안 환자는 계속하여 그의 증상으로 고통을 받으며, 계속하여 자-해는 물론 그의 개인적인 삶 및 직업상의 삶에 대한 위협의 위험성하에 있다. 실제로, 통상적인 항우울제의 수주라는 작용 개시 지연 기간은 특히 항우울제 개시 첫 9일 이내에서의 상당한 이환 및 높은 자살 거동 위험성을 초래하는 주요 한계로 인식되고 있다 (문헌 [Jick et al., *Jama*. 292(3):338-343 (2004)]). 따라서, 수시간 또는 수일 이내인 항우울제 효과의 빠른 개시를 나타내며 지속되는 약학적 전략이라면, 공중 건강에 엄청난 영향을 주게 될 것이다. 주요 우울증이 있는 환자는 항우울제 치료에 대하여 반응하지만, 그들 중 일부는 표준 항우울제를 사용한 2회의 연속되는 치료 경과 후 개선되지 않아서, "치료-내성-우울증" (TRD)으로 지칭되는 것에 걸린 것으로 간주된다.
- [0010] TRD는 어쩌면 다중적인 원인 메커니즘을 동반하는 비균질한 상태를 나타낸다. TRD 환자는 치료-반응성인 MDD에서와 동일한 다양성의 증상, 경과, 이력 및 공동-발생 이상을 나타낸다. 그러나, 무엇이 치료에 대하여 반응하거나 반응하지 않는 환자를 구별하는지에 대해서는 알려져 있는 것이 거의 없다. TRD가 있는 개인 대 치료-반응성 MDD가 있는 개인이 병인학 또는 병태생리학상으로 서로 다른 정도는 가장 불분명하게 남아있지만, 생애 초기 스트레스의 이력이 치료-내성을 증가시키며 (문헌 [Bernert et al., *Depress Anxiety*. 9(4):169-74 (1999)]; [Nanni et al., *Am J Psychiatry*. 169(2):141-51 (2012)]; [Williams et al., *Transl Psychiatry*. 3; 6():e799 (2016)]), TRD가 있는 개인이 뇌 회로 기능에 있어서의 차이를 나타낸다는 (문헌 [Dunlop et al., *Am J Psychiatry*. 174(6):533-545 (2017)]) 몇 가지 보고서가 존재한다. 그럼에도 불구하고, 근본이 되는 메커니즘은 알려져 있지 않다.
- [0011] 케타민 (상응하는 S- 및 R-거울상이성질체의 라세미 혼합물)은 진통, 마취, 환각, 해리 효과, 상승된 혈압 및 기관지확장을 포함한 인간에서의 광범위한 효과를 가지는 N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 길항제이다. 케타민은 주로 일반적인 마취의 유도 및 유지에 사용된다. 다른 용도로는 집중 관리에서의 진정, 진통 (특히 응급 의학에서의 것) 및 기관지연축의 치료가 포함된다. 케타민은 또한 우울증 (특히 다른 항-우울제 치료에 대하여 반응하지 않은 사람들에서의 것)의 치료에 효능이 있는 것으로 나타나 있다. 주요 우울 장애가 있는 환자에서, 케타민은 또한 2시간 이내에 작용하는 빠른 항우울 효과를 산출하는 것으로 나타나 있다. 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)은 2019년에 다른 항우울 의약을 시도하였으나 그로부터 이익을 받지 못한 (즉 TRD) 성인에서의 우울증의 치료용으로 경구 항우울제와 연계하여 스프라바토(Spravato)® (케타민의 'S' 거울상이성질체인 S-케타민의 표기법인 에스케타민(esketamine)) 비내 스프레이를 승인하였다. S-케타민 거울상이성질체는 NMDA 수용에 대하여 더 높은 효능 또는 친화성을 가지며, 그에 따라 잠재적으로 더 낮은 투약량을 가능하게 한다. 그러나, 스프라바토® 투여에 의해 야기되는 진정 및 해리에 기인하는 심각한 부정적인 결과의 위험성, 그리고 약물의 남용 및 오용 가능성으로 인하여, 그것은 위험 평가 및 완화 전략(Risk Evaluation and Mitigation Strategy) (REMS)하에 제한된 분배 시스템을 통하여 미국에서만 가용하다. 스프라바토®은 공인된 치료 센터에서 건강관리 전문가의 지도 하에 환자에 의해 자가-투여된다.
- [0012] 특히 치료-불응성 또는 치료-내성 우울증이 있는 환자에서 우울증의 효과적인 치료를 제공할 필요성이 남아 있다.
- [0013] 놀랍게도, 본 발명의 발명자는 2-(2-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)시클로헥산-1-온 (2-FDCK)이 예상치 못하게도 우울증이 있는 환자, 특히 TRD가 있는 환자를 치료함으로써 잠재적인 부작용의 감소를 초래하는 데에 있어서 S-케타민에 비해 더 편평한 투여량 반응 곡선을 나타낸다는 것을 발견하였다. 결과적으로, 2-FDCK를 사용하여 우

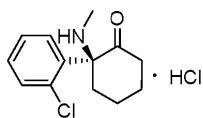
울증을 치료하는 것은 환자의 자가-투여를 가능하게 할 수 있으며, 궁극적으로 약물이 처방 약제로서의 2-FDCK에 비해 환자에게 감소된 비용으로 OTC 판매되는 것을 가능하게 할 가능성이 있다.

발명의 내용

- [0014] 개시내용의 개요
- [0015] 본 발명의 일 측면은 치료-불응성 또는 치료-내성 우울증의 치료 방법을 제공하며 이는 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 2-(2-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)시클로헥산-1-온 (2-FDCK)을 투여하는 것을 포함한다.
- [0016] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료-불응성 또는 치료-내성 우울증의 치료 방법을 제공하며 이는 이를 필요로 하는 환자에게 제약상 허용되는 담체와 함께 치료 유효량의 2-FDCK 및 적어도 1종의 항우울제를 사용하는 조합 치료법을 투여하는 것을 포함한다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 상기 2-FDCK는 약 0.01 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg 범위의 양으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.2 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg 범위의 양으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg 범위의 양으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 2-FDCK는 약 1 mg 내지 약 100 mg 범위의 양으로 투여된다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물의 일부를 형성한다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 정맥내로 투여된다. 다른 실시양태에서, 조성물은 비내로 투여된다. 다른 실시양태에서, 조성물은 경구로 투여된다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 단위 투약 형태 조성물 중으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 1 mg 내지 1,000 mg 범위의 단위 투약 형태 중에 존재한다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 적어도 1종의 항우울제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 적어도 1종의 항우울제는 모노-아민 옥시다제 억제제, 트리스클릭스, 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 억제제; 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌성 작용제 및 비정형 항우울제로 이루어진 군에서 선택된다. 구체적인 실시양태에서, 적어도 1종의 항우울제는 이미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민, 노르트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 트리미프라민, 마프로틸린, 아목사핀, 트라조돈, 부프로피온, 클로미프라민, 플루옥세틴, 돌록세틴, 에스시탈로프람, 시탈로프람, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 네파자돈, 벤라팍신, 밀나시프란, 레복세틴, 리튬, 미르타자핀, 페넬진, 트라닐시프로민, 모클로베미드, 카바-카바, 세인트 존스 와트, S-아데노실메티오닌, 티로트로핀 방출 호르몬, 뉴로키닌 수용체 길항제 및 트리아이오도티로닌으로 이루어진 군에서 선택된다. 더 구체적인 실시양태에서, 적어도 1종의 항우울제는 페넬진, 트라닐시프로민, 모클로베미드, 이미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민, 노르트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아목사핀, 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 플루복사민, 벤라팍신, 밀나시프란, 미르타자핀 및 부프로피온으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 자가-투여되거나, 또는 전문가의 지도 하에 투여된다.
- [0023] 일부 실시양태에서는, 2-FDCK, 임의적으로 적어도 1종의 항우울제, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 치료-불응성 또는 치료-내성 우울증 치료용 제약 조성물이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

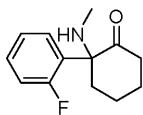
- [0024] 상세한 설명
- [0025] 정의
- [0026] 달리 표시되지 않는 한, 하기의 용어는 하기의 의미를 가지는 것으로 이해되어야 한다:
- [0027] 본원에서 사용될 때, "S-케타민", "S-케타민 히드로클로라이드" 및 "에스케타민"이라는 용어는 상응하는 그의 히드로클로라이드 염으로서 (S)-2-(2-클로로페닐)-2-(메틸아미노)시클로헥산온 히드로클로라이드로도 알려져 있는 하기 화학식의 화합물인 케타민의 (S)-거울상이성질체를 의미하게 된다:



[0028]

[0029]

본원에서 사용될 때, "2-FDCK", "플루오로케타민" 및 "2-플루오로테스클로로케타민"이라는 용어는 2-(2-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)시클로헥산-1-온으로도 알려져 있는 하기 화학식의 화합물인, 염소 기가 플루오린에 의해 대체되어 있는 케타민의 유사체이다:



[0030]

[0031]

본원에서 사용될 때, "항우울제"라는 용어는 우울증을 치료하는 데에 사용될 수 있는 임의의 약학 작용제를 의미하게 된다. 적합한 예로는 모노-아민 옥시다제 억제제 예컨대 페넨진, 트라닐시프로민, 모클로베미드 등; 트리스클릭스 예컨대 이미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민, 노르트리프틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아목사핀 등; 테트라시클릭스 예컨대 마프로틸린 등; 비-시클릭 물질 예컨대 노미펜신 등; 트리아졸로피리딘 예컨대 트라조돈 등; 세로토닌 재흡수 억제제 예컨대 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 시톨라프람, 에씨톨라프람, 플루복사민 등; 세로토닌 수용체 길항제 예컨대 네파자돈 등; 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 억제제 예컨대 벤라팍신, 밀나시프란, 데스벤라팍신, 돌록세틴 등; 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌성 작용제 예컨대 미르타자핀 등; 노르아드레날린 재흡수 억제제 예컨대 레복세틴, 에디복세틴 등; 비정형 항우울제 예컨대 부프로피온 등; 리튬, 천연 생성물 예컨대 카바-카바, 세인트 존스 워트 등; 식이 보충제 예컨대 s-아데노실메티오닌 등; 및 신경펩티드 예컨대 티로트로핀-방출 호르몬 등; 뉴로펩티드 수용체를 표적으로 하는 화합물 예컨대 뉴로킨인 수용체 길항제 등; 그리고 호르몬 예컨대 트리아이오도티로닌 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0032]

"키랄"이라는 용어는 거울상 이미지 상대물의 비-중복성 특성을 가지는 분자를 지칭한다.

[0033]

본원에서 사용될 때의 "입체이성질체"라는 용어는 동일한 화학적 구성을 가지나 공간에서의 원자 또는 기의 배열과 관련하여 서로 다른 화합물이다.

[0034]

본원에서 사용될 때의 "거울상이성질체"라는 용어는 서로 비-중복성 거울상 이미지인 화합물의 2중 입체이성질체를 지칭한다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세메이트로 지칭되는데, 화학 반응 또는 과정에 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 발생할 수 있다.

[0035]

본원에서 사용되는 입체화학상의 정의 및 규약은 대체적으로 문헌 [S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York]; 및 [Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York]에 따른다. 많은 유기 화합물이 광학적으로 활성인 형태로 존재하며, 다시 말하자면 그들은 평면-편광의 평면을 회전시킬 능력을 가지고 있다. 광학적으로 활성인 화합물을 기술하는 데에 있어서, 접두어 D 및 L 또는 R 및 S는 그의 키랄 중심(들) 주변에서의 분자의 절대적인 배열구조를 나타내는 데에 사용된다. 접두어 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광 회전의 기호를 나타내는 데에 사용되는데, (-) 또는 l은 화합물이 좌회전성이라는 것을 의미한다. 접두어가 (+) 또는 d인 화합물은 우회전성이다.

[0036]

"라세미 혼합물" 또는 "라세메이트"는 광학적 활성이 없는, 2중 거울상이성질체 종의 등몰 (또는 50:50) 혼합물이다. 라세미 혼합물은 화학 반응 또는 과정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 발생할 수 있다.

[0037]

화합물이 다양한 호변이성질체 형태로 존재하는 경우, 본 발명이 특정 호변이성질체 중 임의의 1종으로 제한되는 것은 아니며, 오히려 그보다 모든 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0038]

본 개시내용은 화합물에 출현하는 원자의 모든 가능한 동위원소를 가지는 화합물 I의 화합물을 포함한다. 동위원소에는 동일한 원자가를 가지나 서로 다른 질량수를 가지는 원자가 포함된다. 비제한적으로 일반적인 예를 들면, 수소의 동위원소에는 삼중수소 및 이중수소가 포함되며, 탄소의 동위원소에는 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C 가 포함된다.

[0039]

청구범위를 포함한 본원에서 사용될 때, "하나"와 같은 단수 형태의 단어에는 문맥상 분명하게 달리 표시되지 않는 한 그의 상응하는 복수의 언급도 포함된다.

- [0040] 본원에서 숫자 범위가 표시되는 경우, 언제나 그것은 표시되는 범위 내의 모든 언급 숫자 (분수 또는 정수)를 포함하여 의미한다. 제1 표시 수와 제2 표시 수 "~ 사이 범위의/범위이다" 및 제1 표시 수 "로부터 " 제2 표시 수 "까지 범위의/범위이다"라는 구는 본원에서 호환가능하게 사용되며, 제1 및 제2 표시 수 및 그 사이의 모든 분수 및 정수의 수들을 포함하여 의미한다.
- [0041] 본원에서 개시되는 치수 및 값이 언급되는 정확한 숫자 값으로 엄격하게 제한되는 것으로 이해되어서는 아니 된다. 대신, 달리 특정되지 않는 한, 그와 같은 각 치수는 언급되는 값 및 그 값 주변의 기능적으로 등가인 범위 양자를 의미하고자 하는 것이다. 예를 들면, "10 mg"으로 개시되는 치수는 "약 10 mg"을 의미하고자 하는 것이다.
- [0042] 범위를 포함하여 숫자 지정, 예컨대 온도, 시간, 양, 농도 등 전에 사용되는 경우의 "약"이라는 용어는 예를 들면 파라미터 및 측정의 특성에 따라 (+) 또는 (-) 10 %, 5 %, 1 % 또는 그 사이의 임의의 하위범위 또는 하위값 까지 가변적일 수 있는 개략치를 표시하는 것이다. 일부 실시양태에서, 투여량과 관련하여 사용될 때의 "약"이라는 용어는 투여량이 +/- 10 %까지 가변적일 수 있다는 것을 의미한다. 값의 범위가 열거되는 경우, 그것은 그 범위 내의 각 값 및 하위-범위를 포괄하고자 하는 것이다.
- [0043] "포함하다", "포함하는", "포함되다", "포함한", "가지는"이라는 용어 및 이들의 동의어는 "포함하나 그에 제한되지는 않는"을 의미한다.
- [0044] "~로 이루어진"이라는 용어는 "포함하며 그에 제한되는"을 의미한다.
- [0045] 달리 표시되지 않는 한, "식염수"라는 용어는 0.9 중량% 수성 소듐 클로라이드 용액을 의미한다.
- [0046] 본원에서 사용될 때, "방법"이라는 용어는 비제한적으로 화학, 약학, 생물학, 생화학 및 의학 기술분야의 종사자에게 알려져 있거나, 또는 그에 의해 알려져 있는 방식, 수단, 기술 및 절차로부터 용이하게 개발되는 것 중 어느 하나인 방식, 수단, 기술 및 절차를 포함한, 주어진 임무를 완수하기 위한 방식, 수단, 기술 및 절차를 지칭한다.
- [0047] 주제 화합물의 "투여" 또는 "투여하는 것"이라는 용어는 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 용매화물 또는 용매화물을 제공하는 것을 의미한다.
- [0048] 본원에서 사용될 때, "조성물" 또는 "제약 조성물"이라는 용어는 적어도 1종의 화합물, 예컨대 2-FDCK, 또는 그의 제약상 허용되는 염의, 적어도 1종의, 그리고 임의적으로는 1종을 초과하는 다른 제약상 허용되는 화합물 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제와의 혼합물을 지칭한다.
- [0049] 본원에서 사용될 때, "유효량" 또는 "치료 유효량"이라는 용어는 치료되는 질환 또는 이상의 증상 1종 이상을 어느 정도까지 경감하게 되는, 투여되는 2-FDCK의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 질환 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 경감, 또는 임의의 다른 원하는 생물학적 시스템 변경일 수 있다. 예를 들면, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 유의성 있는 감소를 제공하는 데에 필요한 본원에서 개시되는 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개인 사례에서의 적절한 "유효"량은 투여량 점증 연구와 같은 기술을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0050] 본 발명이 작용제의 조합을 사용한 치료법에 관한 것인 경우, "치료 유효량"은 조합된 효과가 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하도록 하는 취합된 작용제 조합의 양을 의미하게 된다. 예를 들면, 2-FDCK 및 세로토닌 재흡수 억제제를 포함하는 조합 치료법의 치료 유효량은 합칠 경우 또는 순차적으로 치료상 효과적인 조합 효과를 나타내며 상승작용성인 조합 효과를 나타낼 수 있는 2-FDCK의 양 및 세로토닌 재흡수 억제제의 양이 된다. 또한, 관련 기술분야 통상의 기술자라면, 치료 유효량을 사용하는 조합 치료법의 경우에서 조합 중 각 성분의 양이 개별적으로 치료 유효량일 수 있거나 그것이 아닐 수 있다는 것을 알고 있을 것이다.
- [0051] 투여될 최적의 투약량은 관련 기술분야 통상의 기술자에 의해 용이하게 측정될 수 있으며, 사용되는 구체적인 화합물 또는 화합물, 투여 양식, 조제물의 농도 및 질환 상태의 진전에 따라 가변적이 된다. 또한, 환자의 성, 연령, 체중, 식이, 투여 시간 및 동반 질환/약제를 포함하여 치료되는 구체적인 환자와 연관되어 있는 인자가 투약량을 조정할 필요성을 초래하게 된다.
- [0052] 일 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위, 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 약 500 mg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 250 mg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위인 범위의 투약량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 2-FDCK는 바람직하게는 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, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg

및 500 mg으로 이루어진 군에서 선택되는 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg 범위의 투약량으로 투여된다.

- [0053] 본원에서 사용될 때, "제약상 허용되는"이라는 용어는 본원에서 기술되는 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 무효화하지 않는 담체 또는 희석제와 같은 물질을 지칭한다. 그와 같은 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하거나 그것이 함유되는 조성물의 성분 중 어느 것과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개인에게 투여된다.
- [0054] 본원에서 사용될 때, "담체"라는 용어는 세포 또는 조직에의 2-FDCK의 도입을 촉진하는 화합물 또는 작용제를 지칭한다. 본원에서 사용될 때, "제약상 허용되는 담체"라는 용어는 관련 기술분야 통상의 기술자에게 알려져 있을 바와 같은 임의의 모든 용매, 분산 매체, 코팅, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예컨대 항세균제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정화제, 바인더, 부형제, 붕해제, 율활제, 감미제, 향미제, 염료 등 및 이들의 조합을 포함한다 (예를 들면 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329]; [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. Pharmaceutical Press 2011]; 및 이들의 이후 버전 참조). 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 비상용성인 경우 이외에는, 치료 또는 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다.
- [0055] 본원에서 사용될 때의 "감소된" 또는 "감소시키다" 또는 "감소되다"라는 용어는 일반적으로 통계적으로 유의성 있는 양만큼의 감소를 의미한다. 그러나, 불확실성을 방지하기 위하여, "감소된"은 참조 수준과 비교하였을 때 적어도 10 %만큼의 감소, 예를 들면 본원에서 용어가 정의되는 바와 같은 참조 수준과 비교하였을 때 적어도 약 20 %, 또는 적어도 약 30 %, 또는 적어도 약 40 %, 또는 적어도 약 50 %, 또는 적어도 약 60 %, 또는 적어도 약 70 %, 또는 적어도 약 80 %, 또는 적어도 약 90 %, 적어도 95 %, 적어도 99 %, 또는 100 % (즉 실질적으로 부재하거나 검출 수준 미만인 것) 이하 감소만큼의 감소, 또는 10-100 % 사이의 임의의 감소를 의미한다.
- [0056] 본원에서 사용될 때, "표준" 또는 "참조"라는 용어는 단순히 우울증으로 고통받지 않는 건강한 개인(들)과 같이 비교를 위한 기준선을 정하는 참조일 수 있다.
- [0057] 본원에서 사용될 때, 일 실시양태에서의 임의 질환 또는 장애의 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 질환 또는 장애를 개선하는 것 (즉 질환 또는 그의 임상 증상 중 적어도 1종의 발달을 늦추거나 중지시키거나 감소시키는 것)을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 인식되지 않을 수 있는 것을 포함한 적어도 1종의 신체 파라미터를 경감하거나 개선하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 신체적이거나 (예컨대 인식가능한 증상의 안정화를 포함), 생리학적이거나 (예컨대 신체 파라미터의 안정화를 포함), 이들 모두인 것 중 어느 하나로서 질환 또는 장애를 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행을 예방하거나 지연하는 것을 지칭한다.
- [0058] 본원에서 사용될 때, "대상체"라는 용어는 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어서 이익을 받게 되는 인간과 같은 온-혈 동물을 지칭한다. 대상체는 포유동물 및 비-포유동물일 수 있다. 포유동물의 예에는 인간, 침팬지, 유인원, 원숭이, 소, 말, 양, 염소, 돼지; 토끼, 개, 고양이, 래트, 마우스, 기니 피그 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 비-포유동물의 예에는 조류, 어류 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 그것은 본원에서 개시되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 것으로 진단된 인간일 수 있다.
- [0059] 본원에서 사용될 때, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어서 이익을 받게 되는 경우, 그와 같은 대상체는 그와 같은 치료를 "필요로 하는" 것이다.
- [0060] 우울증 및 치료-내성 우울증 (TRD)
- [0061] 본원에서 사용될 때, "우울증" 또는 "주요 우울 장애 (MDD)"라는 용어는 주요 우울 장애, 단극성 우울증, 치료-불응성 우울증, 내성 우울증, 불안성 우울증, 양극성 우울증 및 기분저하증 (기분저하 장애로도 지칭됨)을 포함하여 정의되게 된다. 바람직하게는, 우울증은 주요 우울 장애, 단극성 우울증, 치료-불응성 우울증, 내성 우울증, 불안성 우울증 또는 양극성 우울증이다.
- [0062] 우울증은 비애, 활동 흥미 상실 및 감소된 에너지를 특징으로 할 수 있다. 다른 증상으로는 자신감 및 자존감의 상실, 부적절한 죄책감, 죽음 및 자살에 대한 생각, 감소된 집중력, 그리고 수면 및 식욕의 교란이 포함된다. 다양한 신체적 증상이 존재할 수도 있다. 특히 생애에서 좌절을 경험한 후에는 우울한 감정이 흔한 것이기는 하지만, 우울 장애는 증상이 임계점에 도달하고 적어도 2주 지속되는 경우에만 진단된다. 우울증은

경증에서 매우 중증까지 중증도가 가변적일 수 있으며, 단극성 및 양극성 우울증은 물론, 계절 정동 장애 (SAD)도 포함한다. 우울증은 통상적으로 8종의 기본 차수(dimension), 즉 비관주의, 약한 집중력, 수면 문제, 무쾌감증, 피로, 고독, 낮은 자존감, 그리고 어린이 및 청소년 우울증의 프로파일을 정의하는 신체적 호소증상으로 규정되기도 한다. 우울증은 특발성 질환 (그것과 연관된 신체적 질환이 없음)으로 발생할 수 있거나, 또는 그것이 신체 장애, 특히 수많은 신경변성 장애의 정신과적 증상일 수 있다.

- [0063] 우울증의 수준을 평가하는 데에 운영되는 관련 기술분야 공지의 척도에는 하기가 포함된다:
- [0064] (1) 해밀턴(Hamilton) 우울증 등급 척도 28-항목: 일차적인 결과 척도 (문헌 [Hamilton M. J., *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62]; [Hamilton M., *Br J Social Clin Psychology* 1967; 6:278-296]).
- [0065] (2) 콜럼비아(Columbia)-자살 중증도 등급 척도 (문헌 [Posner K. et al., *Am J Psychiatry*. 2011; 168(12):1266-77]).
- [0066] (3) 전반적 임상 개선 척도-중증도 및 개선 (문헌 [Guy W. *Clinical Global Impression (CGI) ECDEU Assessment manual for Psychopharmacology*. Rockville, Md.: U.S. Dept Health Education and Welfare 1976]).
- [0067] (4) 우울증 증상의 신속 일람, 자가-보고서 버전 (문헌 [Trivedi M. H. et al., *Psychol Med*. 2004; 34(1):73-82]).
- [0068] (5) 간략한 건강 위험성 추적 (문헌 [Trivedi M. H. et al., *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(6):757-64]).
- [0069] (6) MGH 인지 및 신체 기능 설문 (문헌 [Fava M. et al., *Psychother Psychosom*. 2009; 78(2):91-7]).
- [0070] (7) 삶의 질 향유 및 만족도 설문 (문헌 [Endicott J. et al., *Psychopharmacol Bull*. 1993; 29(2):321-6]).
- [0071] (8) 간편 정신과 등급 척도 (문헌 [Andersen J. et al. *Psychopathology*. 1989; 22(2-3):168-76]; [Hafkenscheid A., *Acta Psychiatr Scand*. 1991; 84(3):294-300]).
- [0072] (9) 단계 3-신경인지 시험 군의 기준선 및 종료시점의: 즉각적 및 지연된 언어 회상, 이해의 속도, 전방 및 후방 숫자 범위, N-백(back) 시험 및 자취-구성(trail-making) 작업 (문헌 [Trandafir A. et al., *Schizophr Res*. 2006; 81(2-3):217-26]).
- [0073] 본원에서 사용될 때, "치료-불응성 또는 치료-내성 우울증"이라는 용어 및 약어 "TRD"는 적어도 2종 항우울제, 바람직하게는 2종 이상 항우울제, 더욱 바람직하게는 2 내지 3종 항우울제의 적정한 과정에 반응하지 않는 주요 우울 장애로 정의되게 된다.
- [0074] 관련 기술분야 통상의 기술자라면, 주어진 항우울제의 적정한 과정에 대한 반응 실패가 회고적으로 또는 전망적으로 측정될 수 있다는 것을 알고 있을 것이다. 일 실시양태에서는, 적정한 항우울제 과정에 대한 반응 실패 적어도 1회가 전망적으로 측정된다. 또 다른 실시양태에서는, 적정한 항우울제 과정에 대한 반응 실패 적어도 2회가 전망적으로 측정된다. 또 다른 실시양태에서는, 적정한 항우울제 과정에 대한 반응 실패 적어도 1회가 회고적으로 측정된다. 또 다른 실시양태에서는, 적정한 항우울제 과정에 대한 반응 실패 적어도 2회가 회고적으로 측정된다.
- [0075] 어떠한 특정 이론에도 얽매이고자 하는 것은 아니나, 본 발명자는 동일한 방식으로 투여되었을 때 2-FDCK에 대한 투여량-반응 곡선이 케타민에 대한 투여량-반응 곡선에 비해 더 편평하다는 것을 관찰하였다 (도 1 참조). 투여 반응의 차이는 동일한 이상을 치료하는 데에 케타민을 사용하는 현행 실시 고유의 많은 단점, 예를 들면 부정적인 부작용을 제거하는 방식으로 우울증의 치료에 사용되기에 실질적으로 충분하다. 쇠약화 부작용을 경험할 위험성의 감소로 인하여, TRD에 있어서의 2-FDCK의 사용으로부터 더 짧은 임상 방문 소요 시간, 궁극적인 환자의 자가-투여 허용 가능성 (비용도 감소시킴), 및/또는 2-FDCK 카운터 판매 승인의 가능성을 포함한 몇 가지 장점이 나온다. 반면, 도 2에 나타난 바와 같이, 2-DCK 및 OPCE와 같은 다른 아릴시클로헥사민은 낮은 투여량에서 급격하게 상승하기 시작함으로써 케타민의 대안적인 치료제로서 그것을 덜 적합하게 하는 투여량-반응 곡선을 나타낸다.
- [0076] 제약 조성물 및 조합
- [0077] 본 개시내용의 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 적어도 2-FDCK를 포함한다.
- [0078] 관련 기술분야 통상의 기술자라면, 적합한 공지의 일반적으로 허용되는 세포 및/또는 동물 모델을 사용한 생체

내 및 시험관내 시험 모두가 주어진 장애를 치료하거나 예방하는 시험 화합물의 능력을 예고한다는 것을 인식하게 될 것이다.

[0079] 본 발명이 조합의 투여에 관한 것인 경우, 화합물은 동시에, 순차적으로, 별도로 또는 단일 제약 조성물 중으로 공동-투여될 수 있다. 화합물이 별도로 투여되는 경우, 일 당 제공되는 각 화합물의 투약분 수는 반드시 동일하지 않을 수 있는데, 예를 들면 한 가지 화합물이 더 큰 활성 기간을 가질 수 있어서, 그에 따라 덜 빈번하게 투여되게 된다. 또한, 화합물은 동일하거나 서로 다른 투여 경로를 통하여, 그리고 치료법 과정 동안의 동일하거나 서로 다른 시점에, 분할 또는 단일 조합 형태로 병용하여 투여될 수 있다. 이에 따라, 본 발명은 동시 또는 교호 치료의 모든 처방계획을 포괄하는 것으로 이해되며, "투여하는 것"이라는 용어는 그에 따라 해석될 수 있다.

[0080] 본원에서 사용될 때, "공동-치료법", "조합 치료법", "부속 치료", "부속 치료법" 및 "조합 치료"라는 용어는 1종 이상 항우울제(들)와의 조합으로서, 그리고 또한 임의적으로 에스케타민 및 항우울제(들)가 임의의 적합한 수단에 의해 동시에, 순차적으로, 별도로 또는 단일 제약 제제 중으로 투여되는 1종 이상 비정형 항정신병제와의 조합으로서 2-FDCK를 투여하는 것에 의한 이를 필요로 하는 환자의 치료를 의미하게 된다. 2-FDCK 및 항우울제(들)가 별도의 투약 형태로 투여되는 경우, 각 화합물의 일 당 투여되는 투약분 수는 동일하거나 서로 다를 수 있다. 2-FDCK 및 항우울제(들)는 동일하거나 서로 다른 투여 경로를 통하여 투여될 수 있다. 적합한 투여 방법의 예에는 경구, 정맥내 (iv), 비내 (in), 근육내 (im), 피하 (sc), 경피 및 직장이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 비제한적으로 뇌내, 심실내, 뇌실내, 수막강내, 수조내, 척주내 및/또는 척주-주변 투여 경로를 포함하여, 두개내 또는 척주내 바늘 및/또는 펌프 장치가 있거나 없는 카테터를 통한 전달에 의해, 화합물은 신경 시스템에 직접적으로 투여될 수도 있다. 2-FDCK 및 항우울제(들)는 동시 또는 교호 처방계획에 따라 치료법 과정 동안의 동일하거나 서로 다른 시점에 분할 또는 단일 형태로 병용하여 투여될 수 있다.

[0081] 활성 성분으로 본원에서 기술되는 본 발명의 화합물 중 1종 이상을 함유하는 제약 조성물은 통상적인 제약 컴파운드링 기술에 따라 화합물 또는 화합물을 제약용 담체와 친화성으로 혼합하는 것에 의해 제조될 수 있다. 상기 담체는 원하는 투여 경로 (예컨대 경구, 비경구)에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 예컨대, 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 액체 경구 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제에는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 안정화제, 착색제 등이 포함되며; 분말, 캡슐 및 정제와 같은 고체 경구 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제에는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 바인더, 붕해제 등이 포함된다. 고체 경구 제제는 당과 같은 물질에 의해 코팅되거나, 또는 주요 흡수 부위를 조절하도록 장-코팅될 수도 있다. 비경구 투여의 경우, 담체는 보통 멸균수로 구성되게 되며, 용해도 또는 보존을 증가시키기 위하여 다른 성분이 첨가될 수도 있다. 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 이용하여 주사용 현탁액 또는 용액이 제조될 수도 있다.

[0082] 본 발명의 제약 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분(들)으로서의 2-FDCK 및 임의적으로 적어도 1종의 항우울제는 통상적인 제약 컴파운드링 기술에 따라 제약용 담체와 친화성으로 혼합되는데, 상기 담체는 투여, 예컨대 경구 또는 비경구 예컨대 근육내용으로 원하는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투약 형태로 조성물을 제조하는 데에는, 어떠한 일반적인 제약용 매체도 사용될 수 있다. 예컨대, 예를 들면 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 액체 경구 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제에는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제 등이 포함되며; 예를 들면 분말, 캡슐, 캐플릿, 젤캡 및 정제와 같은 고체 경구 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제에는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 바인더, 붕해제 등이 포함된다. 그의 투여 용이성으로 인하여, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 투약 단위 형태를 나타내는데, 이 경우에는 당연히 고체 제약용 담체가 사용된다. 원할 경우, 정제는 표준 기술에 의해 당 코팅되거나 장 코팅될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 담체는 보통 멸균수를 포함하게 되는데, 예를 들면 용해성을 부가하거나 보존을 위한 목적으로 다른 성분을 통하여 포함될 수 있다. 주사용 현탁액이 제조될 수도 있으며, 이 경우 적절한 액체 담체, 현탁제 등이 사용될 수 있다. 본원의 제약 조성물은 투약 단위, 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 주사, 티스푼 등 당으로 상기한 바와 같은 유효 투여량을 전달하는 데에 필요한 양의 활성 성분을 함유하게 된다. 본원의 제약 조성물은 단위 투약 단위, 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 주사, 좌약, 티스푼 등 당으로 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위를 함유하게 되며, 각 활성 성분 약 0.01 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위, 바람직하게는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 0.75 mg/kg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위, 바람직하게는 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위, 바람직하게는 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위의 투약량으로 제공될 수 있다. 그러나, 투약량은 환자의 요건, 치료되는 이상의 중증도 및 사용되는 화합물에 따라 가변적일 수 있다. 매일 투여 또는 후-주기(post-periodic) 투여 중 어느 하나의 사용이 이용될 수 있다.

- [0083] 바람직하게는, 이러한 조성물은 경구, 비경구, 비내, 설하 또는 직장 투여용, 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여용의 정제, 환약, 캡슐, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액, 계량 에어로졸 또는 액체 스프레이, 점적제, 앰플, 자동주사기 장치 또는 좌약과 같은 것에 속하는 단위 투약 형태로 존재한다. 대안적으로, 조성물은 주당-1회 또는 월당-1회 투여에 적합한 형태로 제공될 수 있는데; 예를 들면 데카노에이트 염과 같은 활성 화합물의 불용성 염이 근육내 주사를 위한 데포(depot) 제제를 제공하도록 적합화될 수 있다. 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위하여, 주 활성 성분은 제약용 담체, 예컨대 통상적인 정제화 성분 예컨대 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 디칼슘 포스페이트 또는 겔, 그리고 다른 제약용 희석제, 예컨대 물과 혼합됨으로써, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 균질 혼합물을 함유하는 고체 예비제제 조성물을 형성한다. 이러한 예비제제 조성물을 균질한 것으로 지칭하는 경우, 활성 성분이 조성물 전체에 걸쳐 균일하게 분산됨으로써 조성물이 정제, 환약 및 캡슐과 같은 동일하게 효과적인 투약 형태로 용이하게 하위분할될 수 있다는 것을 의미한다. 이와 같은 고체 예비제제 조성물은 이후 약 0.01 mg 내지 약 1,000 mg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위인 각 활성 성분을 함유하는 상기한 유형의 단위 투약 형태로 하위분할된다. 신규 조성물의 정제 또는 환약은 코팅되거나 달리 컴파운딩됨으로써, 연장된 작용이라는 장점을 제공하는 투약 형태를 제공할 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환약은 내부 투약 및 외부 투약 성분을 포함할 수 있는데, 후자는 전자상 외피의 형태로 존재한다. 상기 2종의 성분은 위장에서 봉해에 저항하는 작용을 하며 내부 성분이 무손상으로 십이지장으로 전달되는 것 또는 방출이 지연되는 것을 가능하게 하는 장 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 그와 같은 장 층 또는 코팅에 사용될 수 있는데, 그와 같은 물질에는 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과 함께 수많은 중합체성 산이 포함된다.
- [0084] 경구 또는 주사에 의한 투여를 위하여 본 발명의 신규 조성물이 도입될 수 있는 액체 형태에는 수성 용액, 적합하게는 가향 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 그리고 면실 오일, 참깨 오일, 코코넛 오일 또는 땅콩 오일과 같은 식용 오일을 포함하는 가향 에멀션은 물론 엘릭시르 및 유사한 제약용 비히클이 포함된다. 수성 현탁액용으로도 적합한 분산제 또는 현탁제에는 합성 및 천연 검 예컨대 트라가칸트, 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐-피롤리돈 또는 젤라틴이 포함된다.
- [0085] 본 발명에서 기술되는 치료-불응성 또는 치료-내성 우울증의 치료 방법은 본원에서 정의되는 바와 같은 화합물 중 어느 것 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 사용하여 수행될 수도 있다. 상기 제약 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg 사이 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위인 화합물; 바람직하게는 화합물 약 0.05 mg 내지 약 500 mg 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위인 각 활성 성분을 함유할 수 있으며, 선택되는 투여 양식에 적합한 임의의 형태로 구성될 수 있다. 담체에는 비제한적으로 바인더, 현탁제, 윤활제, 향미제, 감미제, 보존제, 염료 및 코팅을 포함한 필요한 불활성 제약용 부형제가 포함된다. 경구 투여용으로 적합한 조성물에는 고체 형태, 예컨대 환약, 정제, 캐플릿, 캡슐 (각각 즉시 방출, 정지 방출 및 지속 방출 제제 포함), 과립 및 분말, 그리고 액체 형태, 예컨대 용액, 시럽, 엘릭시르, 에멀션 및 현탁액이 포함된다. 비경구 투여에 유용한 형태에는 멸균 용액, 에멀션 및 현탁액이 포함된다.
- [0086] 유리하게도, 본 발명의 화합물은 단일 하루 투여량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 하루 투약량이 하루 2회, 3회 또는 4회의 분할 투여량으로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 적합한 비내 비히클의 국소적 사용을 통하여 비내 형태로, 또는 관련 기술분야 통상의 기술자에게 잘 알려져 있는 경피 피부 패치를 통하여 투여될 수 있다. 물론, 경피 전달 시스템의 형태로 투여될 경우, 투약량 투여는 투약 처방계획을 통한 간헐적인 것이 아닌 연속적인 것이 되게 된다.
- [0087] 예를 들면, 정제 또는 캡슐 형태인 경구 투여의 경우, 활성 약물 성분은 경구용의 비-독성인 제약상 허용되는 불활성 담체 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 또한, 원하거나 필요한 경우, 적합한 바인더; 윤활제, 봉해제 및 착색제가 혼합물에 도입될 수도 있다. 적합한 바인더에는 비제한적으로 전분, 젤라틴, 천연당 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 소듐 올레에이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드 등이 포함된다. 봉해제에는 비제한적으로 전분, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토나이트, 크산탄 검 등이 포함된다.
- [0088] 액체는 적합하게는 합성 및 천연 검, 예를 들면 트라가칸트, 아카시아, 메틸-셀룰로스 등과 같은 가향 현탁제 또는 분산제를 형성한다. 비경구 투여의 경우, 멸균 현탁액 및 용액이 바람직하다. 정맥내 투여가 요구되는 경우에는, 일반적으로 적합한 보존제를 함유하는 등장성 제제가 사용된다.
- [0089] 본 발명의 제약 조성물을 제조하기 위하여, 임의적으로 활성 성분으로서의 적어도 1종의 항우울제와 조합된 예

스케타민은 통상적인 제약 컴파운딩 기술에 따라 제약용 담체와 친화성으로 혼합되는데, 상기 담체는 투여 (예컨대 경구 또는 비경구)에 바람직한 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체에 대해서는 관련 기술분야에 잘 알려져 있다. 이러한 제약상 허용되는 담체에 대한 일부 설명은 문헌 [The Handbook of Pharmaceutical Excipients, published by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain]에서 찾아볼 수 있다.

[0090] 제약 조성물의 제제화 방법에 대해서는 마르셀 데커(Marcel Dekker), Inc. 사에 의해 발간된 문헌 [Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al.]; [Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al.]; 및 [Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al.]과 같은 수많은 공표물에 기술되어 있다.

[0091] 본 발명의 일 측면에서, 본원에서 제공되는 것은 치료-불응성 또는 치료-내성 우울증의 치료 방법이며 이는 이를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 2-플루오로데스클로로케타민 (2-FDCK)을 투여하는 것을 포함한다.

[0092] 일부 실시양태에서, 상기 2-FDCK는 약 0.01 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.1 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.15 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.2 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.25 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.3 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.35 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.4 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.45 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.5 mg/kg의 양으로 투여된다.

[0093] 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg의 범위로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 5 mg 내지 약 100 mg의 범위로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 5 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 10 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 15 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 20 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 25 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 30 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 35 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 40 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 45 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 50 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 55 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 60 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 65 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 70 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 75 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 80 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 85 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 90 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 95 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 약 100 mg의 양으로 투여된다.

[0094] 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 제약상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물의 일부를 형성한다. 일 실시양태에서, 상기 조성물은 정맥내로 투여된다. 일 실시양태에서, 조성물은 비내로 투여된다. 일 실시양태에서, 조성물은 경구로 투여된다.

[0095] 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 단위 투약 형태 조성물로 투여된다. 다른 실시양태에서, 2-FDCK는 XX mg 내지 YY mg 범위의 단위 투약 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 XX mg의 단위 투약 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 QQ mg의 단위 투약 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 WW mg의 단위 투약 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 2-FDCK는 YY mg의 단위 투약 형태로 존재한다.

[0096] 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 상기 방법은 적어도 1종의 항우울제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 적어도 1종의 항우울제에는 모노-아민 옥시다제 억제제, 트리스클릭스, 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 억제제; 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌성 작용제 및 비전형 항우울제가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 항우울제에는 이미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민, 노르트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 트리미프라민, 마프로틸린, 아목사핀, 트라조돈, 부프로피온, 클로미프라민, 플루옥세틴, 돌록세틴, 에스시탈로프람, 시탈로프람, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 네파자돈, 벤라팍신, 밀나시프란, 레복세틴, 리튬, 미르타자핀, 페넬진, 트라닐시프로민, 모클로베미드, 카바-카바, 세인트 존스 와트, S-아데노실메티오닌, 티로트로핀 방출 호르몬, 뉴로킨인 수용체 길항제 및 트리아이오도티로닌이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 항우울제에는

페넬진, 트라닐시프로민, 모클로베미드, 이미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민, 노르트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아목사핀, 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 플루복사민, 벤라팍신, 밀나시프란, 미르타자핀 및 부프로피온이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0097] 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 본원에서 제공되는 것은 2-FDCK, 임의적으로 적어도 1종의 항우울제 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 치료-불응성 또는 치료-내성 우울증 치료용 제약 조성물이다.

[0098] 하기에서 제공되는 실시예 및 제제로서 본원에서 개시되는 바와 같은 화합물 및 그와 같은 화합물의 제조 방법을 추가 설명 및 예시한다. 본 개시내용의 영역이 어떠한 방식으로든 하기 실시예 및 제제의 영역에 의해 제한되지는 않는다는 것이 이해되어야 한다.

[0099] 상기에서 서술된 바와 같으며 하기 청구범위 부문에서 청구되는 바와 같은 본 발명의 다양한 실시양태 및 측면은 하기의 실시예에서 실험적 토대를 탐색한다.

[0100] [실시예]

[0101] 하기에서 제공되는 실시예 및 제제로서, 본원에서 개시되는 바와 같은 화합물 및 그와 같은 화합물의 제조 방법을 추가로 설명 예시한다. 본 개시내용의 영역이 어떠한 방식으로든 하기 실시예 및 제제의 영역에 의해 제한되지는 않는다는 것이 이해되어야 한다.

[0102] 실시예 1: 2-FDCK는 마우스 강제 수영 시험에서 항우울 효능을 나타냄

[0103] 요약

[0104] 수컷 10주 C57BL/6N 마우스 (타코닉(Taconic) 사)를 시험 전에 1주 수용 설비에 순응시킨다. 2-일 FST 패러다임을 사용하는데, 마우스를 약물의 부재하에 10분 시험에 노출하고, 다음날 6분 시험에서 약물의 존재하에 시험한다. 2-FDCK를 FST 30분 전에 식염수 비히클 중에서 복막내로 (i.p.) 투여한다. 모든 동물은 약물 미접촉이며, 이전에는 거동 시험에 노출된 바가 없다.

[0105] 재료 및 방법

[0106] 동물

[0107] 수컷 C57BL6N/Tac 마우스 10주령을 12:12시간 명/암 주기하에 케이지 당 4마리의 마우스로 수용하고, 거동 절차 전에 대략 1주 동안 순응시킨다. 먹이 및 물은 임의로 제공된다. 모든 절차는 실험 동물의 관리 및 사용에 관한 국립 보건원(National Institutes of Health) 지침에 따랐다.

[0108] 약물 치료

[0109] 2-FDCK를 식염수 비히클 (0.9 % 소듐 클로라이드)에 용해시킨다. 2-FDCK 투여량 반응 실험을 위하여, 거동 시험 30분 전에 i.p.로 비히클 또는 가변 투여량의 2-FDCK를 마우스에 투여한다.

[0110] 거동 절차

[0111] 2일 강제 수영 시험 (FST) 절차에서 마우스를 시험한다. 1일차에, 모든 마우스에 모의 복막내 비히클 (i.p.) 주사를 투여함으로써 주사 절차에 순응시키고, 30분 후, 온도 ($26 \pm 2^\circ$)가 대략 절반 충전된 5개의 동일한 원통형 챔버 (24 cm x 15 cm) 중 하나에 데이터 수집 없이 10분 동안 배치한다. 2일차에, 원통에 배치하기 30분 전에 6분 기간 동안 i.p. 주사를 마우스에 투여하고, 최종 4분 동안 부동 시간을 점수화한다. 2-FDCK를 투여받는 마우스는 비히클 단독을 투여받는 마우스 대비 더 짧은 부동 시간을 나타낸다.

[0112] 실시예 2: 선택된 아릴시클로헥사민의 투여량-반응 곡선

[0113] 안전상의 이유로, 신규 정신활성제를 조사할 때에는 - 화합물이 활성인지 여부 및 활성일 경우 어느 투약량 범위에서 활성인지에 대한 개념을 수득하기 위하여, 최초 투여에 대수 규모가 채택된다.

[0114] OPCE, 2-DCK 및 2-FDCK (케타민은 나중에 참조용으로 연구에 부가되었음)를 사용한 이와 같은 최초 실험에 따르면, 3mg, 15mg 및 30mg의 투약량이 상응하여 추가적인 조사를 위한 저부 임계치로서 효과적이라는 것이 분명하였다. 정신에 대한 더 높은 투여량의 효과를 조사하기 위하여, 저부 임계 투여량을 2, 3 및 4로 곱하기로 결정하였다. 수일마다 화합물 중 1종의 일부를 오후 스카우트(Ohaus Scout) 저울 눈금에서 계량하여, 신뢰성 있는 비내 스프레이 병을 사용한 비내 스프레이를 통한 투여용으로 제조하였다.

[0115] 목표는 효과의 "+" 등급을 점수화하고, 임의의 다른 주목할만한 관찰을 살펴보는 열린 마음을 유지하는 것이었

다. 환각 경험에 대한 설진(Shulgin) "+" 기반 등급화 시스템 (문헌 [SHULGIN, A. T., & SHULGIN, A. (1991). Pihkal: a chemical love story. Berkeley, CA, Transform Press, page 964])을 이러한 다양한 아틸시클로헥사민의 연간 조사용으로 선택하였다. 목표 분자 군 및 경험의 유형이 등급화 시스템의 원래 설계와 다르기는 하였지만, 척도의 단순성 자체는 새로운 이유로 이와 같은 종류의 조사에 특히 잘 맞았다:

[0116] (1) 신규 환각제에 의해 주어지는 경험은 종종 말로 표현할 수 없다. 새로운 의식 상태를 논의하기 위한 언어가 개발 및 동의되어야 하는데 - 이와 같은 과정은 많은 수의 사람들이 화합물을 경험하고 그의 효과에 관한 논의를 발현한 후에 상당히 자연적으로 발생한다.

[0117] (2) 아틸시클로헥사민은 종종 운동 억제성이거나 운동 변경성이어서, 경험 동안 글쓰기의 어려움 또는 불가능을 야기한다.

[0118] (3) 많은 아틸시클로헥사민 효과의 해리 특성은 복잡하거나 상세한 결정을 관련시키는 초점의 오랜 시간 범위를 가능하게 하지 않는다.

[0119] 이에 따라, 강도에 대한 대상물 척도를 탐색하지 않고 경험의 강도를 등급화하는 데에는 1,2,3,4와 같은 단순한 +, ++, ++, +++를 사용하는 것이 바람직하였다.

[0120] 이와 같은 연구로부터 수집된 데이터를 하기 표에 요약하였다:

	2-DCK 투약량	2-DCK 효과	OPCE 투약량	OPCE 효과	2-FDCK 투약량	2-FDCK 효과	케타민 투약량	케타민 효과
10월 5일					31	1		
10월 10일					58	2		
10월 14일					29	1		
10월 18일					57	2		
10월 22일					62	2		
10월 23일					90	3		
10월 24일					91	3		
10월 27일					33	1		
10월 28일			6	1				
11월 3일			3	1				
11월 7일			6	1				
11월 8일					88	3		
11월 9일					114	4		
11월 13일					116	4		
11월 14일					124	4		
11월 15일			3	1				
11월 23일			3	1				
11월 27일					122	4		
12월 3일					35	1		
12월 9일					55	2		
12월 13일			6	1				
1월 9일			9	2				
1월 14일			9	2				
1월 18일			3	1				
1월 23일			12	4				
2월 1일			4	1				
2월 5일			6	1				
2월 10일	29	3						
2월 14일	31	3						
2월 17일	45	4						
2월 21일	46	4						

[0121]

	2-DCK 투약량	2-DCK 효과	OPCE 투약량	OPCE 효과	2-FDCK 투약량	2-FDCK 효과	케타민 투약량	케타민 효과
2월 24일	16	1						
2월 27일	16	1						
3월 2일	29	3						
3월 5일	15	1						
3월 6일			9	2				
3월 9일			11	4				
3월 10일			12	4				
3월 13일			12	4				
3월 16일	17	1						
3월 19일	61	4						
3월 22일	18	1						
3월 23일	28	3						
3월 27일	44	4						
3월 31일	57	4						
4월 4일	58	4						
4월 7일	62	4						
4월 10일							32	1
4월 12일							31	1
4월 16일							59	2
4월 19일							28	1
4월 22일							58	2
4월 28일							62	2
4월 29일							90	4
5월 3일							92	4
5월 6일							31	1
5월 9일							120	4
5월 12일							31	1
5월 15일							55	2
5월 18일							89	3
5월 21일							114	4
5월 22일							114	4
5월 25일							122	4
5월 28일	33	3						
5월 29일	43	4						
5월 30일	42	4						
5월 31일			3	1				
6월 3일			11	4				
6월 6일			4	1				
6월 7일			9	2				
6월 9일					28	1		
6월 11일					31	1		
6월 13일					61	2		
6월 15일					30	1		
6월 17일					57	2		
6월 19일					61	2		
6월 21일					91	3		
6월 23일					90	3		

[0122]

	2-DCK 투약량	2-DCK 효과	OPCE 투약량	OPCE 효과	2-FDCK 투약량	2-FDCK 효과	케타민 투약량	케타민 효과
6월 25일					29	1		
6월 27일					32	1		
6월 29일					31	1		
7월 1일					58	2		
7월 3일					29	1		
7월 5일					57	2		
7월 9일					62	2		
7월 10일					90	3		
7월 11일					91	3		
7월 12일					33	1		
7월 13일			6	1				
7월 14일			3	1				
7월 15일			6	1				
7월 16일					88	3		
7월 17일					114	4		
7월 18일					116	4		
7월 19일					124	4		
7월 20일			3	1				
7월 23일					35	1		
7월 26일			9	2				
7월 28일			3	1				
7월 30일			4	1				
8월 1일	29	3						
8월 4일	46	4						
8월 6일	16	1						
8월 7일	29	3						
8월 12일			12	4				
8월 13일	17	1						
8월 14일	61	4						
8월 15일							62	2
8월 16일							90	4
8월 17일							92	4
8월 19일	58	4						
8월 20일	62	4						
8월 21일							32	1
8월 22일							31	1
8월 26일	18	1						
8월 27일	28	3	1					
8월 28일	44	4						
8월 29일							31	1
9월 2일							89	3
9월 3일							114	4
9월 4일							114	4
9월 5일							122	4
9월 8일	42	4						
9월 9일			3	1				
9월 18일					61	2		

[0123]

	2-DCK 투약량	2-DCK 효과	OPCE 투약량	OPCE 효과	2-FDCK 투약량	2-FDCK 효과	케타민 투약량	케타민 효과
9월 23일					31	1		
9월 24일					58	2		
9월 25일					29	1		
9월 29일					91	3		
9월 30일				33	1			
10월 1일		6	1					
10월 3일		6	1					
10월 4일					88	3		
10월 6일					116	4		
10월 7일					124	4		
10월 9일					35	1		
10월 10일			9	2				
10월 14일	46	4						
10월 15일	16	1						
10월 16일	29	3						
10월 22일							92	4
10월 23일	58	4						
10월 24일	62	4						
10월 25일							32	1
10월 26일							31	1

[0124]

[0125]

모든 투여량/반응 곡선이 하나의 그래프상에 정합되도록 하는 단위로 투약량이 조정되는 경우라면, 데이터 점을 통하여 스플라인(spline)을 전개하는 것이 질적으로 도 2에 나타낸 곡선을 닮은 곡선을 우리에게 제공한다.

[0126]

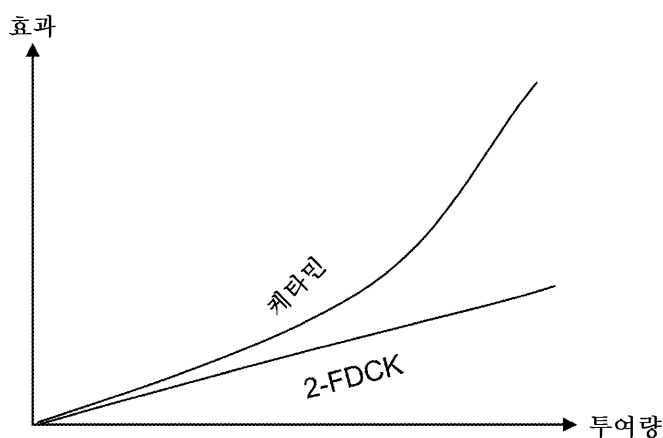
구체적인 그의 실시양태와 연계하여 본 발명을 기술하기는 하였지만, 많은 대안, 변형 및 변경이 관련 기술분야 통상의 기술자에게 떠오르게 될 것임은 분명하다. 따라서, 첨부된 청구범위의 기술사상 및 광범위한 영역에 속하는 모든 그와 같은 대안, 변형 및 변경을 포괄하고자 한다. 관련 기술분야 통상의 기술자라면, 실시예에서 논의된 구체적인 방법 및 결과가 단순히 청구범위에서 더 완전하게 기술되는 바와 같은 본 발명을 예시하는 것임을 잘 알고 있을 것이다.

[0127]

본 명세서에서 언급된 모든 공표물, 특허 및 특허 출원은 본원에서 각 개별 공표물, 특허 및 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 본원에 참조로 포함되는 것으로 표시된 것과 동일한 정도로 그 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다. 또한, 본 출원에서의 임의 참고문헌의 인용 또는 확인이 그와 같은 참고문헌이 본 발명의 선행 기술로서 가용하다는 인정으로 해석되어서는 아니 된다. 부문 표제가 사용되는 경우, 그것이 반드시 제한하는 것으로 해석되어서는 아니 된다.

도면

도면1



도면2

