

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2024-0117521**(43) 공개일자** 2024년08월01일**(51) 국제특허분류(Int. Cl.)***A61K 31/343* (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)*A61P 25/24* (2006.01) *A61P 25/30* (2006.01)*A61P 39/00* (2006.01)**(52) CPC특허분류***A61K 31/343* (2013.01)*A61K 9/0019* (2013.01)**(21) 출원번호** 10-2024-7003929**(22) 출원일자(국제)** 2022년07월06일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년02월01일**(86) 국제출원번호** PCT/IB2022/056229**(87) 국제공개번호** WO 2023/281406

국제공개일자 2023년01월12일

(30) 우선권주장

63/218,535 2021년07월06일 미국(US)

(71) 출원인

하슬레톤 마크

이스라엘, 4338111 라아나나, 13 히밧 자이온 스트리트

(72) 발명자

하슬레톤 마크

이스라엘, 4338111 라아나나, 13 히밧 자이온 스트리트

(74) 대리인

특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료**(57) 요약**

본 발명은 치료 유효량의 에스시탈로프람 젠티세이트를 투여하는 것을 포함하는 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군을 치료하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/24 (2018.01)

A61P 25/30 (2018.01)

A61P 39/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군을 치료 또는 방지하는 방법으로서, 치료 유효량의 에스시탈로프람 젠티세이트를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 치료 유효량의 에스시탈로프람 젠티세이트를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하기 전에, 상기 대상체가 경구 투여되는 SSRI 또는 SNRI의 투여를 중단한, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 경구 투여되는 SSRI가 시탈로프람, 에스시탈로프람, 파록세틴, 세르트랄린, 플루옥세틴, 플루복사민 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 경구 투여되는 SNRI가 둘록세틴, 벤라팍신, 밀나시프란 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 중단 전에 상기 대상체에게 SSRI 또는 SNRI를 적어도 6주의 기간 동안 지속적으로 경구 투여한, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 기간은 적어도 6개월인, 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 기간은 적어도 12개월인, 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 기간은 적어도 24개월인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에스시탈로프람 젠티세이트가 상기 대상체에게 투여되는 유일한 항우울제인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 에스시탈로프람 젠티세이트를 포함하는 서방성 주사용 약제학적 투여 형태를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 서방형 주사용 약제학적 투여 형태가 피하 또는 근육내로 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 단일 용량의 투여로 이루어지는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 다중 용량의 투여를 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 용량이 서로 적어도 14일의 간격으로 투여되는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 용량이 서로 적어도 28일 간격으로 투여되는, 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 다중 투여가 에스시탈로프람 젠티세이트의 5회 이하의 개별 투여를 포함하는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 다중 투여가 에스시탈로프람 젠티세이트의 3회 이하의 개별 투여를 포함하는, 방법.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 에스시탈로프람 젠티세이트의 상기 용량은 각 투여마다 동일한, 방법.

청구항 19

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 에스시탈로프람 젠티세이트의 상기 용량은 각 투여마다 감소되는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 투여되는 에스시탈로프람 젠티세이트의 상기 용량은 시간 경과에 따라 에스시탈로프람 혈장 수준의 선형 감소를 제공하는, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 투여되는 에스시탈로프람 젠티세이트의 상기 용량은 시간 경과에 따라 에스시탈로프람 혈장 수준의 쌍곡선 감소를 제공하는, 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 투여되는 에스시탈로프람 젠티세이트의 상기 용량이 시간 경과에 따라 에스시탈로프람 혈장 수준의 선형 감소에 이어 쌍곡선 감소를 제공하는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 600mg 이하의 에스시탈로프람이 투여되는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 대상체에게 500mg 이하의 에스시탈로프람이 투여되는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 대상체에게 400mg 이하의 에스시탈로프람이 투여되는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 적어도 3일 동안 약 20 ng/ml의 에스시탈로프람의 정상 상태 혈장 수준을 유지하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 대상체가 적어도 14일 동안 약 20 ng/ml의 에스시탈로프람의 정상 상태 혈장 수준을 유

지하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 대상체가 주사 후 28일 동안 약 20 ng/ml를 포함하는 정상 상태 혈장 에스시탈로프람 수준을 유지하는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 대상체가 주사 후 35일 동안 약 20 ng/ml를 포함하는 정상 상태 혈장 에스시탈로프람 수준을 유지하는, 방법.

청구항 30

제1항에 있어서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 대상체와 연관된 임의의 일반적인 불편, 호흡기, 심혈관계, 위장관, 비뇨생식기, 근골격계, 피부, 신경학적 또는 정신과적 증상을 치료하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 6개월 미만 동안 대상체의 증상의 발현을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

- [0001] 우울증은 전 세계적으로 2억 5천만 명 이상의 환자가 앓고 있는 흔한 질병이다. 이는 매년 성인 15명 중 1명에게 영향을 미치며, 6명 중 1명은 인생의 어느 시점에서 우울증을 경험하게 된다. 특히 장기간 지속되고 중등도 또는 중증 강도의 우울증은 심각한 건강 상태가 될 수 있다. 이로 인해 영향을 받은 사람은 큰 고통을 겪고 직장, 학교 및 가족에서 제대로 기능하지 못할 수 있다. 최악의 경우, 우울증은 자살로 이어질 수도 있다. 매년 거의 800,000명이 자살로 사망하며, 자살은 15-29세에서 사망 원인 중 두 번째로 큰 원인으로 남아 있다. 최근 연구에 따르면 미국에서 주요 우울증 장애 진단이 1996년 6%에서 2015년 10% 이상으로 증가한 것으로 나타났다. 동일한 연구에서 환자의 70%만이 항우울제 치료법을 받은 것으로 나타났다.
- [0002] 20년 넘게 우울증의 가장 일반적인 치료법은 세로토닌 재흡수 억제제와 같은 항우울제의 경구 투여였다. 현재 추정에 따르면 이 약물 계열은 미국 전체 항우울제 처방의 70 내지 90%를 차지한다.
- [0003] 항우울제는 또한 유럽과 미국에서 가장 일반적으로 처방되는 약물 종류 중 하나이며, 처방 건수와 사용 기간이 해마다 증가하고 있다. 2000년부터 2018년 사이 영국에서는 항우울제 사용량이 170% 증가했으며, 2017년에는 영국에서 700만 명 이상의 성인(성인 인구의 16%)이 항우울제를 처방받았고, 이 환자 중 절반 이상이 2년 이상 약을 복용한 것으로 추산된다. 비슷한 수치가 미국에서도 볼 수 있는데, 2002년 인구의 8%에서 2014년에는 거의 13%(성인 3,700만 명)로 사용량이 증가했으며 이들 환자 중 약 절반이 적어도 5년 동안 약물을 복용했다. 영국과 미국 모두에서 항우울제의 평균 사용 기간도 2005년부터 2015년까지 10년 동안 두 배 이상 늘어났다.
- [0004] 우울증 진단, 항우울제 처방 환자 수 및 사용 기간의 급격한 증가에도 불구하고, 2년 이상 약물을 복용한 환자의 3분의 1은 계속 투여할 만한 임상 징후가 남아 있지 않은 것으로 추정된다. 따라서 연구자와 정부 지정 기관 모두 처방 의사가 처방된 집단의 적어도 일부에서 항우울제 치료를 중단할 가능성을 더 많이 고려해야 한다는 제안이 나왔다.
- [0005] 그러나, 경구 세로토닌 재흡수 억제제 치료법의 중단은 다양한 임상 증상과 연관되어 왔다. 1997년에 처음 확인된 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군은 메스꺼움, 구토, 급격한 복통 등의 위장관 불편, 독감과 같은 증상 및 무기력의 일반적인 신체적 불편, 과도한 발한 또는 홍조, 현기증, 진전, 및 예를 들어 과민성, 불안, 혼란, 기억상실의 심지어 인지 장애를 포함하는 다양한 신체 및 심리적 증상을 포함한다. 이 증후군의 유병률은 세로

토닌 재흡수 억제제를 중단하느냐에 따라 다르지만 전체 약물 중단 사례의 평균 절반 이상에서 발생하는 것으로 추정된다. 이 증후군은 약물이 더 이상 처방되지 않은 후에도 장기간 지속될 수 있다. 한 연구에서 87%는 증후군이 적어도 2개월 동안, 59%는 적어도 1년, 16%는 3년 이상 지속되었다고 응답했다.

[0006] 세로토닌 재흡수 억제제를 중단한 후 증상 발생률의 변화는 계열 내 개별 약물의 약동학적 프로파일의 차이에 의해 부분적으로 설명되는 것으로 이해된다. 짧은 혈장 반감기 및 활성 대사산물의 존재를 포함하여 여러 요인이 관련성이 있는 것으로 제안되었다. 그럼에도 불구하고 제어 방출형 항우울제 투여 형태의 승인된 제품 논문에서도 중단 시 증후군이 발생할 가능성에 대해 경고한다.

[0007] 현재 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군에 대한 치료 옵션은 여전히 제한적이다. 항우울제를 재투여하면 대부분의 증상이 성공적으로 해결되는 것으로 나타났지만, 약 복용을 중단하려는 환자에게는 실용적인 선택이 아니다. 다른 방법으로는 환자를 다른, 아마도 덜 발생하는 세로토닌 재흡수 억제제로 전환하거나 치료를 중단하기 전에 비-세로토닌 재흡수 억제제 항우울제로 연결하려고 시도하는 것이 있다. 매우 자주 의사들은 항우울제의 복용량을 줄이려고 시도한다. 연구에 따르면 14일 이상 감량하는 것은 성공적이지 않으며 일반적으로 인정되는 현재 관행은 몇 달, 일반적으로 4 내지 6개월에 걸쳐 감량하는 것이다. 최근 보고서에서는 또한 용량 감소가 선행적 감소보다는 쌍곡선적 감소가 필요할 수도 있다고 제안했다. 더 이상 복용하고 싶지 않은 약물에 대해 환자의 순응도를 유지하는 것은 이러한 각 치료 접근법에서 여전히 중요한 문제로 남아 있으며, 판매가능한 용량과 더 이상 일치하지 않을 때 용량 감소를 관리하는 것은 일부 연구자들이 규제되지 않은 복합 액상 제형으로의 전환을 제안할 정도로 실질적인 문제이다.

[0008] 일반 인구에서 불필요한 항우울제 처방의 양을 줄이기 위한 근본적인 상태와 중요한 공중 보건 요구 사항을 고려하여, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 유행률, 기간 및 심각도를 줄이기 위한 실용적이고 간단한 해결책이 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 치료 유효량의 에스시탈로프람 젠티세이트를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료 또는 방지에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 본 개시내용에서, 단수형 "하나" 및 "그"는 복수형 참조를 포함하고, 특정 수치에 대한 참조는 문맥상 명백히 달리 나타내지 않는 한 적어도 그 특정 값을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "한 화합물"에 대한 언급은 당업자에게 공지된 하나 이상의 그러한 화합물 및 그의 등가물에 대한 언급이다. 본원에서 사용된 용어 "복수"는 하나 이상을 의미한다. 값의 범위가 표현될 때, 또 다른 구현양태는 하나의 특정 값 및/또는 다른 특정 값을 포함한다. 유사하게, 선행사 "약"을 사용하여 값이 근사치로 표현되는 경우, 특정 값이 또 다른 구현양태를 형성하는 것으로 이해된다. 모든 범위는 포함적이고 결합가능한다.

[0011] 값이 "약"이라는 선행사를 사용하여 근사치로서 표현될 때, 특정 값이 또 다른 구현양태를 형성한다는 것이 이해될 것이다. 본원에 사용된 "약 X"(여기서 X는 수치 값)는 바람직하게는 인용된 값의 $\pm 10\%$ 를 의미한다. 예를 들어, "약 8"이라는 문구는 7.2 내지 8.8의 값을 의미하며; 또 다른 예로서, "약 8%"라는 문구는 7.2% 내지 8.8%의 값을 포함하여 의미한다. 존재하는 경우 모든 범위가 포함되고 결합가능하다. 예를 들어 '1 내지 5'의 범위를 기재한 경우에는 "1 내지 4", "1 내지 3", "1 내지 2", "1 내지 2 및 4 내지 5", "1 내지 3 및 5" 등의 범위를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 대안 목록이 적극적으로 제공되는 경우, 이러한 목록에는 대안 중 임의의 것이 제외될 수 있는 구현양태도 포함될 수 있다. 예를 들어, "1 내지 5"의 범위가 설명되는 경우, 이러한 설명은 1, 2, 3, 4 또는 5 중 하나가 제외되는 상황을 지원할 수 있고; 따라서 "1 내지 5"를 언급하면 "1 및 3-5, 2는 제외" 또는 간단히 "여기서 2는 포함되지 않는다."를 지원할 수 있다.

[0012] 본원에 사용된 용어 "성분", "조성물", "화합물의 조성물", "화합물", "약물", "약리학적 활성제", "활성제", "치료제", "치료법" "치료" 또는 "의약"은 인간 대상체에게 투여될 때 국소 및/또는 전신 작용에 의해 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 유도하는 화합물 또는 화합물들 또는 물질의 조성물을 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0013] 상기 및 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 용어 "유효량"은 관련 장애, 상태 또는 부작용의 치료와 관련하여 원하는 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 기간 동안 효과적인 양을 의미한다. 본 발명의 성분의 유효량은 개체에서 선택된 특정 화합물, 성분 또는 조성물, 투여 경로, 및 원하는 결과를 도출하는 성분의 능력과 관련하여

뿐만 아니라 질병 상태 또는 완화하려는 상태의 중증도, 호르몬 수준, 연령, 성별, 개체의 체중, 개체의 대사율, 환자의 상태, 및 치료되는 병리학적 상태의 중증도, 특정 환자가 따르는 동시 투약 또는 특별식이요법, 및 주치의의 재량에 따라 결정되는 적절한 투여량과 함께 당업자가 인식할 기타 요인에 따라 환자마다 다를 것이라는 것이 이해될 것이다. 개선된 치료 반응을 제공하기 위해 투여량 요법을 조정할 수 있다. 유효량은 또한 성분의 독성 또는 해로운 효과보다 치료적으로 유익한 효과가 더 큰 양이다.

- [0014] 본 발명은 치료 유효량의 에스시탈로프람 젠티세이트를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료 또는 방지에 관한 것이다.
- [0015] 본원에서 사용된 용어 '세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군'은 적어도 1개월 동안 지속적으로 복용한 경구 투여된 세로토닌 재흡수 억제제를 중단한 후 발생할 수 있는 일련의 증상을 의미한다.
- [0016] 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 증상은 Jha(2018) 및 Warner(2006)와 같은 공개된 임상 문헌에 설명되어 있으며 일반적인 불편, 호흡기, 심혈관, 위장, 비뇨생식기, 근골격계, 피부, 신경 질환 및 정신과적 증상을 포함할 수 있다.
- [0017] 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 일반적인 불편으로는 오한, 불쾌감, 독감-유사 증상, 피로, 무기력, 발열, 발한, 시야 흐림, 안구 운동 이상, 눈 통증, 눈 경련, 이명, 콧물, 부비동 울혈, 코막힘과 타액분비 증가가 포함된다.
- [0018] 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 호흡기 증상 불편에는 숨가쁨이 포함된다.
- [0019] 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 심혈관 증상 불편에는 심계항진, 빈맥, 수축기 혈압 및 확장기 혈압 상승이 포함된다.
- [0020] 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 위장 증상 불편에는 메스꺼움, 구토, 설사, 복통, 위경련, 식욕 장애 및 복부 팽만감이 포함된다.
- [0021] 세로토닌 재흡수 억제제 금단 근골격계와 관련된 비뇨생식기 증상 불편에는 생식기 과민증 및 조루증이 포함된다.
- [0022] 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 근골격계 증상 불편에는 근육통, 근막통증, 관절통 및 근육 경련이 포함된다.
- [0023] 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 피부과 증상 불편에는 가려움증이 포함된다.
- [0024] 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 신경학적 증상 불편에는 현기증, 어지럼증, 가벼운 현기증, 보행 불안정 또는 운동 실조와 같은 불균형, 소리에 대한 비정상적인 민감성, 전기 충격과 같은 감각, 감각 이상, 무감각, 이명, 미각이상 또는 브레인 잭스, 급성 근긴장이상, 근간대경련, 진전, 떨림, 파킨슨증 또는 정좌불능증과 같은 신경근 증상 및 섬망, 기억상실, 기억 장애, 방향 감각 상실 또는 혼란과 같은 인지 증상이 포함된다.
- [0025] 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 정신과 증상 불편에는 불쾌감, 경조증, 우울증, 울음, 눈물, 충동, 과민성, 초조, 공격성, 분노 발작, 기분 변화, 집중력 저하, 근육 긴장과 같은 기분 악화, 자살 또는 살인 사고, 긴장, 공황 또는 일반화된 불안과 같은 불안의 악화, 불면증, 파다수면증, 생생한 꿈, 악몽 또는 일주기 리듬의 붕괴와 같은 수면 장애 및 비인격화, 현실감 상실, 최면 환각 또는 기하학적 모양 및 색상과 같은 비정상적인 시각적 감각, 청각 또는 시각적 환각과 같은 지각 장애가 포함된다.
- [0026] 본원에 사용된 용어 '세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료'는 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 증상 또는 불편의 적어도 하나의 유해 또는 부정적 효과의 완화 또는 감소를 의미한다.
- [0027] 본 발명의 한 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 일반적인 불편, 호흡계, 심혈관계, 위장관, 비뇨생식기, 근골격계, 피부, 신경학적 또는 정신적 증상과 같은 증상의 것의 적어도 하나의 유해 또는 부정적 효과의 완화 또는 감소를 의미한다. 본 발명의 또 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 일반적인 불편, 호흡계, 심혈관계, 위장관, 비뇨생식기, 근골격계, 피부, 신경학적 또는 정신적 증상 중 임의의 것의 대부분의 유해 또는 부정적 효과를 완화 또는 감소시키는 것을 의미한다. 본 발명의 또 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 일반적인 불편, 호흡계, 심혈관계, 위장관, 비뇨생식기, 근골격계, 피부, 신경학적 또는 정신적 증상 중 임의의 것의 모든 유해 또는 부정적 효과를 완화 또는 감소시키는 것을 의미한다.

- [0028] 본원에 사용된 용어 '중단된' 또는 '중단'은 경구 투여된 세로토닌 재흡수 억제제를 적어도 1개월 동안 지속적으로 복용한 경우, 이전 7일 이내에 갑작스러운 중단 또는 용량의 현저한 감소를 의미한다.
- [0029] 본원에 사용된 용어 '에스시탈로프람 철티세이트'는 특허 출원 W02019073388에 기술된 바와 같은 에스시탈로프람의 철티신산염을 지칭하며, 이 문헌의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0030] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 철티세이트는 결정질이다. 본 발명의 또 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 철티세이트는 무정형이다. 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 철티세이트는 에스시탈로프람 철티세이트 I형이다. 본 발명의 또 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 철티세이트는 에스시탈로프람 철티세이트 II형이다.
- [0031] 본원에 사용된 용어 '세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 방지'는 세로토닌 재흡수 억제제의 경구 투여를 중단했지만 아직 어떠한 불편 또는 증상도 나타내지 않은 대상체에서 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 일반적인 불편, 호흡계, 심혈관계, 위장관, 비뇨생식기, 근골격계, 피부, 신경학적 또는 정신적 증상 중 적어도 하나의 유해 또는 부정적인 효과의 감소를 의미한다. 이 용어는 대상체에게 본 발명의 에스시탈로프람 철티세이트를 투여하는 기간, 또는 상기 투여 후 최대 28일에만 적용된다.
- [0032] 본 발명의 한 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 방지는 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 불편 또는 증상의 적어도 하나의 유해 또는 부정적 효과의 감소를 의미한다. 또 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 방지는 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 불편 또는 증상의 대부분의 유해 또는 부정적 효과의 방지를 의미한다. 또 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 방지는 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 관련된 불편 또는 증상의 모든 유해 또는 부정적 효과의 방지를 의미한다.
- [0033] 본 발명의 한 구현양태에서, 용어 '경구 투여되는 세로토닌 재흡수 억제제'는 경구 투여되는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 선택적 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI)를 지칭한다. SSRI의 예로는 시탈로프람, 에스시탈로프람, 파록세틴, 세르트랄린, 플루옥세틴, 플루복사민 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다. SNRI의 예로는 둘록세틴, 벤라팍신, 밀나시프란 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다.
- [0034] 본 발명의 한 구현양태에서, 대상체는 치료 유효량의 에스시탈로프람 철티세이트를 투여하기 전에 경구 투여되는 세로토닌 재흡수 억제제의 투여를 중단하였다. 바람직한 구현양태에서, 중단된 경구 투여 세로토닌 재흡수 억제제는 SSRI 및 SNRI로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 바람직한 구현양태에서, 중단된 경구 투여 세로토닌 재흡수 억제제는 시탈로프람, 에스시탈로프람, 파록세틴, 세르트랄린, 플루옥세틴, 플루복사민 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 바람직한 구현양태에서, 중단된 경구 투여 세로토닌 재흡수 억제제는 둘록세틴, 벤라팍신, 밀나시프란 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0035] 본 발명의 한 구현양태에서, 대상체는 치료 유효량의 에스시탈로프람 철티세이트를 투여하기 전 적어도 1개월 동안 지속적으로 복용한 경구 투여된 세로토닌 재흡수 억제제의 투여를 중단하였다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 대상체는 치료 유효량의 에스시탈로프람 철티세이트를 투여하기 전 적어도 6주, 또는 적어도 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 또는 60개월 동안 지속적으로 복용한 경구 투여된 세로토닌 재흡수 억제제의 투여를 중단하였다. 본 발명의 바람직한 구현양태에서, 대상체는 치료 유효량의 에스시탈로프람 철티세이트를 투여하기 전 적어도 6주 동안 지속적으로 복용한 경구 투여된 세로토닌 재흡수 억제제의 투여를 중단하였다. 본 발명의 다른 바람직한 구현양태에서, 대상체는 치료 유효량의 에스시탈로프람 철티세이트를 투여하기 전 적어도 6개월 동안 지속적으로 복용한 경구 투여된 세로토닌 재흡수 억제제의 투여를 중단하였다. 본 발명의 또 다른 바람직한 구현양태에서, 대상체는 치료 유효량의 에스시탈로프람 철티세이트를 투여하기 전 적어도 24개월 동안 지속적으로 복용한 경구 투여된 세로토닌 재흡수 억제제의 투여를 중단하였다.
- [0036] 본 발명의 한 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군을 치료 또는 방지하는 것은 SSRI 또는 SNRI 이외의 항우울제와 에스시탈로프람 철티세이트를 함께 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 또 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군을 치료 또는 방지하는 것은 에스시탈로프람 철티세이트를 유일한 항우울제로서 투여하는 것을 포함한다. SSRI 또는 SNRI 이외의 항우울제의 예로는 아미트립틸린, 이미프라민 및 데시프라민과 같은 트리사이클릭 항우울제, 마프로틸린, 미안세린 및 미르타자핀과 같은 테트라사이클릭

항우울제, 부프로피온과 같은 노르아드레날린 도파민 재흡수 억제제, 빌라조돈 및 보티옥세틴과 같은 세로토닌 부분 작용제-재흡수 억제제, 트라조돈 및 네파조돈과 같은 세로토닌 길항제 및 재흡수 억제제, 케타민, 에스케타민, 텍스트로메토르판, 텍스트로판 및 디메타돈과 같은 NMDA 수용체 길항제, 레복세틴과 같은 노르아드레날린 재흡수 억제제 및 프레가발린 및 아고멜라틴과 같은 기타 제제가 포함된다.

[0037] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 첸티세이트의 투여는 에스시탈로프람 첸티세이트를 포함하는 서방형 주사용 약제학적 투여 형태의 투여를 포함한다. 본 발명의 바람직한 구현양태에서, 에스시탈로프람 첸티세이트를 포함하는 서방형 주사용 약제학적 투여 형태는 피하 투여된다. 본 발명의 다른 바람직한 구현양태에서, 에스시탈로프람 첸티세이트를 포함하는 서방형 주사용 약제학적 투여 형태는 근육내 투여된다.

[0038] 본원에 사용된 용어 "서방형 주사용 약제학적 투여 형태"는 바람직하게는 적어도 21일의 기간에 걸쳐 에스시탈로프람이 혈류로 점진적으로 방출되도록 제공하는 주사용 투여 형태를 의미한다.

[0039] 본 발명의 약제학적 투여 형태는 과도한 독성 부작용 없이 인간에게 사용하기에 적합한 투여 형태를 포함한다. 본 발명의 범위 내의 투여 형태는 활성 약제학적 성분, 에스시탈로프람 첸티세이트, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 본 발명의 약제학적 투여 형태의 예에는, 예를 들어 마이크로캡슐, 나노캡슐, 마이크로구체, 나노구체, 마이크로입자, 나노입자, 중합체-약물 접합체, 미셀, 리포솜, 하이드로겔 및 기타 현상 형성 데포 또는 이식물이 포함된다. 상기 투여 형태는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 생분해성 중합체 또는 기타 적합한 물질을 사용하여 제형화될 수 있다.

[0040] 본 발명의 투여 형태를 제조하는데 유용한 생분해성 중합체의 예에는 폴리(락타이드), 폴리(글리콜라이드), 폴리(락타이드-코-글리콜라이드), 폴리-1-락트산, 폴리-d락트산, 폴리(글리콜산), 이들의 공중합체, 폴리(지방족 카복실산), 코폴리옥살레이트, 폴리카프로락톤, 폴리디옥사논, 폴리(오르토 카보네이트), 폴리(아세탈), 폴리(락트산-카프로락톤), 폴리오르토에스테르, 폴리(글리콜산-캅토락톤), 폴리(아미노산), 폴리에스테르아מיד, 폴리무수물, 폴리포스파진, 폴리(알킬렌 알킬레이트), 생분해성 폴리우레탄, 폴리비닐피롤리돈, 폴리알카노산, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리오르토에스테르의 공중합체, 알부민, 키토산, 카세인, 왁스 또는 이들의 블렌드 또는 공중합체가 포함된다.

[0041] 본 개시내용의 서방형 약제학적 투여 형태를 제조하는데 유용한 플랫폼 기술의 예에는 노바티스(Novartis)(예를 들어, W02010018159 참조), 알케르메스(Alkermes)(예를 들어, W0200191720 참조), 앨러간(Allergan)(예를 들어, W02013112434), 레킷 벤키저(Reckitt Benckiser)(예를 들어, W02009091737 참조), 아이콘 바이오사이언스(Icon Bioscience)(예를 들어, W02013036309 참조), 플라멜 테크놀로지스(Flamel Technologies)(예를 들어, W02012080986 참조), QLT(예를 들어, W02008153611 참조), 로비 파마슈티컬스(Rovi Pharmaceuticals)(예를 들어, W02011151356 참조), 동아(예를 들어, W02008130158 참조), 듀렉트(Direct)(예를 들어, W02004052336 참조), 누패스(NuPathe)(예를 들어, W02005070332 참조), 아센디스 파마(Ascendis Pharma)(예를 들어, W02011042453 참조), 엔도(Endo)(예를 들어, W02013063125 참조), 델포르(Delpor)(예를 들어, W02010105093 참조), 폴리액티바(PolyActiva)(예를 들어, W02010040188 참조), 플렉시온 테라퓨틱스(Flexion Therapeutics)(예를 들어, W02012019009 참조), pSivida(예를 들어, W02005002625 참조), 카무루스(Camurus)(예를 들어, W02005117830 참조), 바인드 테라퓨틱스(Bind Therapeutics)(예를 들어, W02010075072 참조), 조제닉스(Zogenix)(예를 들어, W02007041410 참조), 잉겔(Ingell)(W02011083086), 포레시 파마슈티컬스(Foresee Pharmaceuticals)(예를 들어, W02008008363 참조), 메디셀(Medincell)(예를 들어 W02012090070 참조), 마피 파마(Mapi Pharma)(예를 들어 W02011080733 참조), 델시텍(DelSiTech)(예를 들어, W02008104635 참조), 옥토플러스(OctoPlus)(예를 들어 W02005087201 참조), 나오미(Nanomi)(예를 들어 W02005115599 참조), 펩트론(Pepticon)(예를 들어, W02008117927 참조), GP Pharm (예를 들어, W02009068708 참조), 파마텐(Pharmathen)(예를 들어, W02014202214 참조), 타이탄 파마슈티컬스(Titan Pharmaceuticals)(예를 들어, W02007139744 참조), 톨마르(Tolmar)(예를 들어 W02009148580 참조), 헤론 테라퓨틱스(Heron Therapeutics)(예를 들어, US2014323517 참조) 및 인타르시아 테라퓨틱스(Intarcia Therapeutics)(예를 들어, W02005048952 참조)와 관련된 기술이 포함된다. 이들 공개된 국제 특허 출원 각각의 개시 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다. 활성 성분 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 투여 형태로 제형화하는 방법은 또한 예를 들어 문헌에 기재되어 있다: Hu 등, IJPSR, 2012; vol. 3(9): 2888-2896; Hoffman, Adv. Drug. Del. Rev. 54 (2002) 3-12; AlTahami 등 Recent Patents on Drug Del. & Formulation 2007, 1 65-71; Pattni 등 Chem. Rev. 2015 May 26; 및 Wright 및 Burgess (ed.) Long Acting Injections and Implants (2012), 이 내용은 전체 내용이 참조로 본 명세서에 포함된다.

- [0042] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트를 포함하는 서방형 주사용 약제학적 투여 형태의 투여는 치료 유효량의 에스시탈로프람을 혈류로 방출하는 것을 제공한다.
- [0043] 본 발명의 한 구현양태에서, 혈류 내 에스시탈로프람의 치료 유효량은 에스시탈로프람 젠티세이트의 단일 용량을 투여함으로써 제공된다. 본 발명의 또 다른 구현양태에서, 혈류 내 에스시탈로프람의 치료 유효량은 에스시탈로프람 젠티세이트의 다중 용량을 투여함으로써 제공된다. 본 발명의 한 구현양태에서, 혈류 내 에스시탈로프람의 치료 유효량은 서로 적어도 14일 간격으로 투여된 에스시탈로프람 젠티세이트의 다중 용량을 투여함으로써 제공된다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 혈류 내 에스시탈로프람의 치료 유효량은 서로 적어도 28일 간격으로 투여된 에스시탈로프람 젠티세이트의 다중 용량을 투여함으로써 제공된다.
- [0044] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 다중 용량은 5회 이하의 에스시탈로프람 젠티세이트 용량을 포함한다. 본 발명의 또 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 다중 용량은 4회 이하의 에스시탈로프람 젠티세이트 용량을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 다중 용량은 3회 이하의 에스시탈로프람 젠티세이트 용량을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 다중 용량은 2회 이하의 에스시탈로프람 젠티세이트 용량을 포함한다.
- [0045] 본원에 사용된 용어 '에스시탈로프람 젠티세이트의 용량'은 모두 6시간 이내에 에스시탈로프람 젠티세이트의 단일 또는 다중 개별 투여를 의미한다.
- [0046] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 투여는 경구 투여된 세로토닌 재흡수 억제제의 중단 후 혈류 내에 치료 유효량의 에스시탈로프람을 제공한다. 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람의 치료 유효량은 적어도 14일의 기간 동안 우울증을 치료하는데 충분하다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람의 치료 유효량은 적어도 28일의 기간 동안 우울증을 치료하는데 충분하다.
- [0047] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 에스시탈로프람의 혈장 수준은 시간이 지남에 따라 점진적으로 감소하기 전에 최대 혈장 수준에 도달하기 위해 증가한다. 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 시간이 지남에 따라 점진적으로 감소하기 전에 에스시탈로프람 젠티세이트를 1회 이상의 추가 용량으로 투여함으로써 최대로 유지된다.
- [0048] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 투여는 표준 분석 방법에 의해 추적할 수 없을 때까지 시간이 지남에 따라 점진적으로 감소하는 혈류 내 에스시탈로프람의 치료 유효량을 제공한다. 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 혈장 에스시탈로프람 수준의 점진적인 감소는 14일의 기간 동안 발생한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 혈장 에스시탈로프람 수준의 점진적인 감소는 28일의 기간 동안 발생한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 혈장 에스시탈로프람 수준의 점진적인 감소는 35일의 기간 동안 발생한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 혈장 에스시탈로프람 수준의 점진적인 감소는 42일의 기간 동안 발생한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 혈장 에스시탈로프람 수준의 점진적인 감소는 49일의 기간 동안 발생한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 혈장 에스시탈로프람 수준의 점진적인 감소는 56일의 기간 동안 발생한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 혈장 에스시탈로프람 수준의 점진적인 감소는 63일의 기간 동안 발생한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 혈장 에스시탈로프람 수준의 점진적인 감소는 70일의 기간 동안 발생한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 혈장 에스시탈로프람 수준의 점진적인 감소는 77일의 기간 동안 발생한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 혈장 에스시탈로프람 수준의 점진적인 감소는 84일의 기간 동안 발생한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 혈장 에스시탈로프람 수준의 점진적인 감소는 4개월의 기간 동안 발생한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트 투여 후 혈장 에스시탈로프람 수준의 점진적인 감소는 5개월의 기간 동안 발생한다.
- [0049] 본 발명의 한 구현양태에서, 표준 분석 방법에 의해 에스시탈로프람의 혈장 수준을 추적할 수 없게 되는 시간은 에스시탈로프람 젠티세이트 단위 투여 후 또는 최종 투여 후 적어도 14일, 적어도 28일, 적어도 35일, 적어도 42일, 적어도 49일, 적어도 56일, 적어도 63일, 적어도 70일, 적어도 77일, 적어도 84일, 적어도 4개월 또는 적어도 5개월이다.
- [0050] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 용량은 각 투여시 동일하다. 본 발명의 또 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 용량은 각각의 연속 투여에 따라 더 낮아진다.

- [0051] 본 발명의 한 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 600 mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 550 mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 500 mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 450 mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 400 mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 350 mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 300 mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 250 mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 200 mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 150 mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 100 mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 75mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 투여되는 에스시탈로프람 첸티세이트의 용량은 50 mg 이하의 에스시탈로프람을 포함한다. 본원에서 사용된 용어 'mg 에스시탈로프람'은 에스시탈로프람 첸티세이트의 투여 형태 내에서 발견되는 에스시탈로프람 유리 염기 증가물의 mg 양을 의미한다. 예를 들어, '에시탈로프람 100 mg'은 에스시탈로프람 첸티세이트 약 147.5 mg을 기준으로 에스시탈로프람 유리 염기 증가물 100 mg을 의미한다.
- [0052] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 첸티세이트의 최초 투여 후 기간 동안 대상체의 에스시탈로프람 혈장 수준은 약 20 ng/ml의 정상 상태로 상승한다.
- [0053] 본원에 사용된 용어 '정상 상태' 또는 '정상 상태 혈장 수준'은 적어도 3일의 기간에 걸쳐 일관된 혈장 수준을 의미한다.
- [0054] 본 발명의 한 구현양태에서, 대상체는 에스시탈로프람 첸티세이트 투여 후 적어도 3일 동안 약 20 ng/ml의 에스시탈로프람의 정상 상태 혈장 수준을 유지한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 대상체는 에스시탈로프람 첸티세이트 투여 후 적어도 7일 동안 약 20 ng/ml의 에스시탈로프람의 정상 상태 혈장 수준을 유지한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 대상체는 에스시탈로프람 첸티세이트 투여 후 적어도 14일 동안 약 20 ng/ml의 에스시탈로프람의 정상 상태 혈장 수준을 유지한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 대상체는 에스시탈로프람 첸티세이트 투여 후 적어도 21일 동안 약 20 ng/ml의 에스시탈로프람의 정상 상태 혈장 수준을 유지한다.
- [0055] 본 발명의 한 구현양태에서, 대상체는 에스시탈로프람 첸티세이트 주사 후 적어도 3일 동안 약 20 ng/ml의 에스시탈로프람의 정상 상태 혈장 수준을 유지한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 대상체는 에스시탈로프람 첸티세이트 주사 후 적어도 7일 동안 약 20 ng/ml의 에스시탈로프람의 정상 상태 혈장 수준을 유지한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 대상체는 에스시탈로프람 첸티세이트 주사 후 적어도 14일 동안 약 20 ng/ml의 에스시탈로프람의 정상 상태 혈장 수준을 유지한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 대상체는 에스시탈로프람 첸티세이트 주사 후 적어도 21일 동안 약 20 ng/ml의 에스시탈로프람의 정상 상태 혈장 수준을 유지한다.
- [0056] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 첸티세이트의 투여는 시간 경과에 따라 에스시탈로프람 혈장 수준의 선형 감소를 제공한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람 첸티세이트의 투여는 시간 경과에 따라 에스시탈로프람 혈장 수준의 쌍곡선 감소를 제공한다. 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 첸티세이트의 투여는 시간 경과에 따른 에스시탈로프람 혈장 수준의 선형 감소에 이어 쌍곡선 감소를 제공한다. 본 발명의 한 구현양태에서, 시간 경과에 따른 에스시탈로프람의 혈장 수준 감소는 에스시탈로프람 첸티세이트의 단일 투여 후에 발생한다. 본 발명의 또 다른 구현양태에서, 에스시탈로프람의 혈장 수준 감소는 에스시탈로프람 첸티세이트의 다중 투여 후에 발생한다.
- [0057] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 첸티세이트의 투여는 최대 5개월에 걸쳐 에스시탈로프람의 혈장 수준의 감소를 제공한다. 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 첸티세이트의 투여는 최대 혈장 농도 및/또는 약 20 ng/ml의 정상 상태 혈장 농도에서 5개월 후 표준 분석 방법에 의해 추적할 수 없는 수준으로 감소하는 에스시탈로프람의 혈장 수준을 제공한다.
- [0058] 본 발명의 한 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20 ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 1개월 후에, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 16 ng/ml, 2개월 후에는 약 12 ng/ml, 3개월 후에는 약 8 ng/ml, 4개월 후에는 약 4 ng/ml일 것이다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20 ng/ml의 정상 상태 혈장 농도

후 19일 후에, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 9 ng/ml일 것이고, 38일 후에는 약 5 ng/ml, 56일 후 약 3 ng/ml, 75일 후 약 2 ng/ml, 113일 후 약 1 ng/ml, 130일 후 에스시탈로프람의 혈장 농도는 1ng/ml 미만일 것이다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20 ng/ml의 정상 상태 혈장 농도는 19일 후에, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 10 ng/ml일 것이고, 38일 후에는 약 6 ng/ml, 56일 후 약 4 ng/ml, 75일 후 약 3 ng/ml, 94일 후 약 2 ng/ml, 113일 후, 약 1 ng/ml 및 130일 후 에스시탈로프람의 혈장 농도는 1ng/ml 미만일 것이다.

[0059] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 투여는 최대 4개월에 걸쳐 에스시탈로프람의 혈장 수준의 감소를 제공한다. 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 투여는 최대 혈장 농도 및/또는 약 20 ng/ml의 정상 상태 혈장 농도에서 4개월 후 표준 분석 방법에 의해 추적할 수 없는 수준으로 감소하는 에스시탈로프람의 혈장 수준을 제공한다.

[0060] 본 발명의 한 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 1개월 후, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 15ng/ml일 것이고, 2개월 후에는 약 10ng/ml, 3개월 후에는 약 5ng/ml일 것이다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 15일 후에, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 9ng/ml일 것이고, 30일 후에는 약 5ng/ml, 45일 후에는 약 3ng/ml, 60일 후 약 2ng/ml, 90일 후 약 1ng/ml, 105일 후 에스시탈로프람의 혈장 농도는 1ng/ml 미만일 것이다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 15일 후에, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 10ng/ml일 것이고, 30일 후에는 약 6ng/ml, 45일 후에는 약 4ng/ml, 60일 후 약 3ng/ml, 75일 후 약 2ng/ml, 90일 후 약 1ng/ml 및 105일 후 에스시탈로프람의 혈장 농도 1ng/ml 미만일 것이다.

[0061] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 투여는 최대 3개월에 걸쳐 에스시탈로프람의 혈장 수준의 감소를 제공한다. 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 투여는 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도에서 3개월 후 표준 분석 방법에 의해 추적할 수 없는 수준까지 감소하는 에스시탈로프람의 혈장 수준을 제공한다.

[0062] 본 발명의 한 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 1개월 후, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 대략 13.3ng/ml, 2개월 후에는 대략 6.7ng/ml일 것이다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 11일 후, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 9ng/ml일 것이고, 23일 후에는 약 5ng/ml, 34일 후 약 3ng/ml, 45일 후 약 2ng/ml, 68일 후 약 1ng/ml, 79일 후 에스시탈로프람의 혈장 농도가 1ng/ml 미만일 것이다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 11일 후, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 10ng/ml일 것이고, 23일 후에는 약 6ng/ml, 34일 후에는 약 4ng/ml, 45일 후에는 약 3ng/ml, 56일 후에는 약 2ng/ml, 68일 후에는 약 1ng/ml, 79일 후에는 혈액 에스시탈로프람의 혈장 농도는 1ng/ml 미만일 것이다.

[0063] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 투여는 최대 2개월에 걸쳐 에스시탈로프람의 혈장 수준의 감소를 제공한다. 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 투여는 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도에서 2개월 후 표준 분석 방법에 의해 추적할 수 없는 수준으로 감소하는 에스시탈로프람의 혈장 수준을 제공한다.

[0064] 본 발명의 한 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 2주 후에, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 15ng/ml, 한 달 후에는 약 10ng/ml, 6주 후에는 약 5ng/ml일 것이다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 8일 후에, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 9ng/ml, 15일 후에는 약 5ng/ml, 23일 후에는 약 3ng/ml, 30일 후 약 2ng/ml, 45일 후 약 1ng/ml, 53일 후 에스시탈로프람의 혈장 수치가 1ng/ml 미만일 것이다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 8일 후에, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 10ng/ml, 15일 후에는 약 6ng/ml, 23일 후에는 약 4ng/ml, 30일 후 약 3ng/ml, 38일 후 약 2ng/ml, 45일 후 약 1ng/ml 및 53일 후 혈장 에스시탈로프람 수준 1ng/ml 미만일 것이다.

[0065] 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 투여는 최대 1개월에 걸쳐 에스시탈로프람의 혈장 수준의 감소를 제공한다. 본 발명의 한 구현양태에서, 에스시탈로프람 젠티세이트의 투여는 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도에서 한 달 후 표준 분석 방법에 의해 추적할 수 없는 수준으로 감소하는 에스시탈로프람의 혈장 수준을 제공한다.

[0066] 본 발명의 한 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 1주 후에, 에스시탈

로프람의 혈장 수준은 약 15ng/ml, 2주 후에는 약 10ng/ml, 3개월 후에는 약 5ng/ml일 것이다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 4일 후에, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 9ng/ml, 8일 후에는 약 5ng/ml, 11일 후에는 약 3ng/ml, 15일 후에는 약 2ng/ml, 23일 후에는 약 1ng/ml, 26일 후에는 에스시탈로프람의 혈장 농도가 1ng/ml 미만일 것이다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 최대 혈장 농도 및/또는 약 20ng/ml의 정상 상태 혈장 농도 후 4일 후에, 에스시탈로프람의 혈장 수준은 약 10ng/ml일 것이고, 8일 후에는 약 6ng/ml, 11일 후에는 약 4ng/ml, 15일 후 약 3ng/ml, 19일 후 약 2ng/ml, 23일 후 약 1ng/ml 및 26일 후 에스시탈로프람의 혈장 수준은 1ng/ml 미만일 것이다.

[0067] 본 발명의 한 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 6개월 미만 동안 대상체의 증상의 발현을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 6개월 미만 동안 대상체 증상의 50% 미만의 발현을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 6개월 미만 동안 대상체의 임의의 증상의 발현을 포함한다.

[0068] 본 발명의 한 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 5개월 미만 동안 대상체의 증상의 발현을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 5개월 미만 동안 대상체 증상의 50% 미만의 발현을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 5개월 미만 동안 대상체의 임의의 증상의 발현을 포함한다.

[0069] 본 발명의 한 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 4개월 미만 동안 대상체의 증상의 발현을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 4개월 미만 동안 대상체 증상의 50% 미만의 발현을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 4개월 미만 동안 대상체의 임의의 증상의 발현을 포함한다.

[0070] 본 발명의 한 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 3개월 미만 동안 대상체의 증상의 발현을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 3개월 미만 동안 대상체 증상의 50% 미만의 발현을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 3개월 미만 동안 대상체의 임의의 증상의 발현을 포함한다.

[0071] 본 발명의 한 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 2개월 미만 동안 대상체의 증상의 발현을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 2개월 미만 동안 대상체 증상의 50% 미만의 발현을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 2개월 미만 동안 대상체의 임의의 증상의 발현을 포함한다.

[0072] 본 발명의 한 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 1개월 미만 동안 대상체의 증상의 발현을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 1개월 미만 동안 대상체 증상의 50% 미만의 발현을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료는 에스시탈로프람 젠티세이트의 최초 투여 후 1개월 미만 동안 대상체의 임의의 증상의 발현을 포함한다.

[0073] 본 발명은 다음의 실시예를 참조하여 더 잘 이해될 것이지만, 당업자는 상세한 특정 실험은 이후에 이어지는 청구범위에 더 완전하게 기술된 바와 같이 본 발명을 단지 예시하는 것임을 쉽게 이해할 수 있을 것이다.

[0074] 실시예

[0075] 실시예 1: 에스시탈로프람 옥살산염으로부터 에스시탈로프람 염기의 제조

[0076] 에스시탈로프람 옥살레이트(40g) 및 탈이온수(170ml)를 기계식 교반기, 순환 오일조 및 온도계가 장착된 250ml 재킷 유리 반응기에 도입했다. 혼합물을 교반하는 동안, 분리 과정 전반에 걸쳐 재킷 온도를 25℃로 유지하면서 에테르 45ml를 첨가하였다. 25% NH4OH를 첨가하여 혼합물의 pH를 9.0-9.5로 조정하였다. 혼합물이 침전되도록 교반기를 정지시켰다. 두 개의 액체상과 고체 침전물이 형성되었다. 생성된 혼합물을 여과하고 생성된 고체 케이크를 에테르 40ml로 세척하였다. 이어서, 여과액 및 에테르 세척액을 반응기에 다시 도입하였다. 유기상과 수성상을 분리하여 다른 용기에 수집했다. 수성상을 반응기에 다시 도입하고 에테르 50ml로 추출하였다. 침전 후,

수성상을 폐기하였다. 두 유기 추출물을 반응기에서 혼합하고 물 25ml로 2회 세척했다. 용매가 완전히 증발할 때까지 오일조 온도를 70℃로 유지하면서 진공하에 회전 증발기에서 유기 용액을 증발시켰다. 생성된 잔류물인 무색 투명한 오일(뜨거운) 30.1g을 호박색 유리 바이알에 옮겼다.

[0077] 실시예 2: 에스시탈로프람 젠티세이트 I형의 제조

[0078] 메탄올 중 에스시탈로프람 유리 염기(실시예 1에 기술됨)의 100 mg/mL 투명 용액 200 마이크로리터(μ l)를 4 mL 바이알에 첨가했다. 바이알을 열어 메탄올을 증발시켰다. 남은 물질을 60℃에서 건조하고 진공에서 3-6시간 동안 건조한 후 메탄올 중 0.125M 젠티신산 500 μ l를 바이알에 첨가했다. 바이알을 열어 메탄올을 다시 증발시켰다. 물질을 60℃에서 건조하고 진공에서 3-5시간 동안 추가로 건조했다. 바이알 내의 건조된 물질에 이소프로판올 250 μ l를 첨가하였다. 자석 교반기를 바이알에 넣고 혼합물을 교반하였다. 바이알 바닥의 점성 물질에 의해 교반기가 들러붙을 때마다 용액을 초음파 처리하거나 주걱으로 교반기를 움직였다. 흰색 고체가 바이알 측면에 붙어 있는 것으로 확인되면 바이알을 초음파 처리했다. 용액이 걸쭉한 슬러리가 될 때까지 24-28시간 동안 계속 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 생성된 고체를 60℃에서 건조시킨 후 밤새 진공 건조시켰다. 샘플을 X선 분말 회절(XRPD) 분석하여 에스시탈로프람 젠티세이트 I형으로 확인했다.

[0079] 실시예 3: 에스시탈로프람 젠티세이트 서방형 주사용 투여 형태의 제조

[0080] 400 g의 에스시탈로프람 젠티세이트를 1267 g의 벤질 알코올에 용해시켜 24 wt.% 약물 용액을 형성함으로써 약물 용액을 제조한다. 600 g의 MEDISORBS 7525 DL 중합체를 3000 g의 에틸 아세테이트에 용해하여 16.7 wt.% 중합체 용액을 형성함으로써 중합체 용액이 형성된다. 약물 용액과 중합체 용액은 합하여서 첫 번째 불연속 상을 형성한다. 두 번째 연속상은 유화제 역할을 하는 1% PVA 용액 301를 준비하여 제조된다. 여기에 2086 g의 에틸 아세테이트를 첨가하여 6.5 wt.% 에틸 아세테이트 용액을 형성한다.

[0081] 2개의 상은 케미니어 주식회사(Chemineer, Inc., North Andover, MA)로부터 입수가 가능한 1/2" 케닉스(Kenics) 정적 혼합기와 같은 정적 혼합기를 사용하여 배합된다. 3 l/분의 총 유속은 일반적으로 약 80-90a 범위의 질량 중앙 직경(MMD)의 마이크로입자 크기 분포를 제공한다. 연속상 대 불연속상의 비율은 5:1(v/v)이다. 정적 혼합기의 길이는 약 9인치에서 약 88인치까지 다양할 수 있다. 켄칭 액체는 5-10℃에서 에틸 아세테이트와 주사용수(WFI)의 2.5% 용액이다. 켄칭 액체의 부피는 배치 크기의 0.25 l/g이다. 켄칭 단계는 켄칭 탱크 내 마이크로입자를 교반하면서 약 4시간 이상의 시간동안 수행된다.

[0082] 켄칭 단계가 완료된 후, 마이크로입자는 수집, 탈수 및 건조 장치로 이송된다. 마이크로입자는 냉각된(약 5℃) 17 l 25% 에탄올 용액을 사용하여 행구어진다. 마이크로입자를 건조시킨 후, 미립자의 Tg(유리전이온도)보다 낮은 온도로 유지되는 25% 에탄올 용액(추출 매질)을 사용하여 세슬러리 탱크에서 세슬러리화한다. 그 다음, 마이크로입자의 Tg보다 높은 온도에서 유지되는 다른 추출 매질(25% 에탄올 용액)을 사용하여 적어도 6시간 동안 세척하기 위해 마이크로입자를 켄칭 탱크로 다시 옮긴다. 마이크로입자의 Tg는 약 18℃(대략 실온)이고, 켄칭 탱크의 추출 매체 온도는 약 18℃보다 높으며, 바람직하게는 25±1℃이다. 마이크로입자는 탈수 및 최종 건조를 위해 수집, 탈수 및 건조 장치로 다시 이송된다. 건조는 약 16시간이 넘는 기간 동안 계속된다.

[0083] 실시예 4: 에스시탈로프람 젠티세이트를 이용한 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 치료 및 방지

[0084] 적어도 1개월의 연속 기간 동안 세로토닌 재흡수 억제제를 경구 투여받았으나 현재는 치료법 중단을 권고받은 300명의 성인 대상체의 샘플 모집단을 식별하고 두 군, 군 A(n= 100) 및 군 B(n=200)로 무작위화했다. 모든 환자는 기준선에서 스크리닝되며, 세로토닌 재흡수 억제제를 경구 투여했음에도 불구하고 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 연관될 수 있는 증상 또는 징후를 나타내는 대상체는 연구에서 제외된다.

[0085] -1일차에, 모든 대상체는 경구 투여된 세로토닌 재흡수 억제제의 최종 용량을 복용한다. 0일차에, 군 A의 대상체에게는 에스시탈로프람 600 mg을 포함하는 에스시탈로프람 젠티세이트의 서방형 주사용 투여 형태가 투여된다.

[0086] 모든 대상체는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 100, 120 및 150일에 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 연관될 수 있는 증상 또는 징후에 대해 스크리닝된다. 1일부터 7일까지 임의의 단계에서 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군과 연관될 수 있는 증상 또는 징후를 나타내는 군 B 내의 대상체를 무작위로 두 군(군 B1 및 군 B2)으로 나눈다. 군 B1에는 증후군이 발생하는 것으로 확인된 날에 에스시탈로프람 600 mg을 포함하는 에스시탈로프람 젠티세이트의 서방형 주사용 투여 형태를 투여하는 반면, 군 B에는 위약 주사를 투여한다. 군 A와 B1에는 각각 30일과 60일에 에스시탈로프람 400 mg과 200 mg을 2회 주사하고, 군 B2에는

30일과 60일에 위약 주사를 투여했다.

[0087] 연구의 1차 종료점은 경구 투여된 세로토닌 재흡수 억제제를 중단한 후 0일차와 7일차 사이의 임의의 단계에 에스시탈로프람 젤티세이트를 투여할 때 위약과 비교하여 세로토닌 재흡수 억제제 금단 증후군의 징후 및 증상이 감소하는 것이다.

[0088] 당업자는 본 개시내용의 바람직한 구현양태에 대해 다양한 변경 및 수정이 이루어질 수 있고 그러한 변경 및 수정이 본 개시의 정신에서 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 첨부된 청구범위는 본 개시내용의 진정한 정신 및 범위 내에 속하는 모든 등가 변형을 포괄하는 것으로 의도된다.