



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0134313  
(43) 공개일자 2021년11월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/675 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 25/30 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/675 (2013.01)  
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7026762
- (22) 출원일자(국제) 2020년01월29일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년08월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2020/000052
- (87) 국제공개번호 WO 2020/157569  
국제공개일자 2020년08월06일
- (30) 우선권주장  
62/798,998 2019년01월30일 미국(US)  
62/799,010 2019년01월30일 미국(US)

- (71) 출원인  
다이아몬드 테라퓨틱스 인크.  
캐나다 엠5씨 2씨5 온타리오주 토론토 토론토 스트리트 36 스위트 1170
- (72) 발명자  
블룸스톡 주디스  
캐나다 엠5씨 2씨5 온타리오주 토론토 토론토 스트리트 36 스위트 1170  
타일러 윌리엄 제이  
캐나다 엠5씨 2씨5 온타리오주 토론토 토론토 스트리트 36 스위트 1170
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

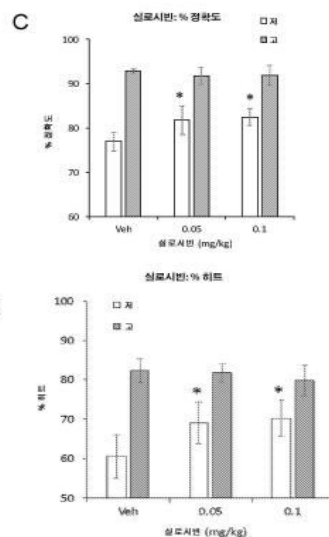
전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 심리적, 인지적, 행동적 및/또는 기분 장애의 치료를 위한 5HT 수용체 아고니스트를 포함하는 조성물 및 방법

(57) 요약

5HT 아고니스트(예를 들어, 실로시빈)를 포함하는, 심리적, 인지적, 행동적, 및/또는 기분 장애의 치료를 위한 조성물 및 방법이 본원에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 이러한 조성물은 치료 효과를 제공하기에 충분히 높지만 유해한 효과를 제공하기에는 불충분한 양 또는 수준으로 투여된다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61P 25/00* (2018.01)

*A61P 25/28* (2018.01)

*A61P 25/30* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

관리를 필요로 하는 대상체에서 신경계 병태 또는 그의 하나 이상의 증상을 관리하는 방법으로서,

a) 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그; 및

b) 약제학적으로 허용되는 부형제

를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

여기서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 환각 경험과 같은 유해한 부작용을 제공하기에는 불충분한 양으로 이를 필요로 하는 대상체에게 제공되는 것인 방법.

#### 청구항 2

신경계 병태를 앓고 있거나 신경계 병태에 민감한 대상체에서 신경계 병태의 증상을 치료하는 방법으로서,

a) 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그; 및

b) 약제학적으로 허용되는 부형제

를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

여기서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 환각 경험과 같은 유해한 부작용을 제공하기에는 불충분한 양으로 이를 필요로 하는 대상체에게 제공되는 것인 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 약 0.1 mg 내지 약 50 mg(예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 약 0.2 mg 내지 약 5 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg 등)의 양으로 존재하는 것인 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 약 0.1 mg 내지 약 2 mg의 양으로 존재하는 것인 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 약 1 mg 내지 약 15 mg의 양으로 존재하는 것인 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 저용량 약제학적 조성물인 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 제어 방출 성분을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 제어 방출 성분 및 즉시 방출 성분을 포함하는

것인 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 이를 필요로 하는 대상체에게 6 ng/mL 이상의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공하기에 불충분한 양 및/또는 제제로 제공되는 것인 방법.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 이를 필요로 하는 대상체에게 약 0.1 ng/mL 이상 6 ng/mL 미만(예를 들어, 적어도 0.5 ng/mL 내지 6 ng/mL 미만, 약 1 ng/mL 내지 약 5.5 ng/mL, 약 2 ng/mL 내지 약 5 ng/mL 등)의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공하는 양 및/또는 제제로 제공되는 것인 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 6시간(예를 들어, 적어도 12시간, 적어도 24시간, 적어도 36시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 96시간, 적어도 120시간, 적어도 144시간 등) 후에 적어도 0.1 ng/mL(예를 들어, 적어도 0.2 ng/mL, 적어도 0.3 ng/mL, 적어도 0.5 ng/mL 등)의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 혈장 농도를 제공하는 양 및/또는 제제로 제공되는 것인 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 5HT 수용체 아고니스트가 5HT<sub>2</sub> 수용체 아고니스트인 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 5HT 수용체 아고니스트가 실로시빈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그인 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 5HT 수용체 아고니스트가 실로신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그인 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 계면활성제, 보존제, 향미제, 감미제 및 소포제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제를 추가로 포함하는 것인 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 경구 제제, 협측 제제, 비강 제제, 또는 흡입 제제인 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 스프레이, 에어로졸, 미스트, 네블라, 연고, 크림, 젤, 페이스트, 살브, 용액, 현탁액, 팅크제, 패치 및 분무화 증기로부터 선택되는 형태로 존재하는 것인 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 유효량의 제2 작용제를 추가로 포함하는 것인 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 제2 작용제가 혈관확장제 또는 혈관수축제인 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 혈관수축제가 에피네프린, 페닐에프린, 메톡사민, 노르에피네프린, 졸미트립탄, 테트라하이드로잘린, 나파졸린, 또는 이들의 조합물인 방법.

**청구항 21**

제18항에 있어서, 제2 작용제가 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스파티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 멜라토닌, 프레그네놀론, 인삼, 리세르그산 디에틸 아미드, 또는 이들의 조합물인 방법.

**청구항 22**

제18항에 있어서, 제2 작용제가 5HT 수용체 길항제인 방법.

**청구항 23**

제18항에 있어서, 제2 작용제가 항정신병제인 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 항정신병제가 올란자핀, 클로자핀, 리스페리돈, 팔리페리돈, 아리피프라졸, 퀘티아핀, 일로페리돈, 지프라시돈, 아세나핀, 루라시돈, 세르틴돌, 아미설프라이드, 클로티아핀, 모사프라민, 페로스피론, 설피리드, 조테핀, 할로페리돌, 벤페리돌, 록사핀, 몰린돈, 피모자이드, 티오리다진, 메소리다진, 티오틱센, 클로르프로티센, 플루페나진, 트리플루오페라진, 클로르프로마진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 드로페리돌 및 주클로펜틱솔인 방법.

**청구항 25**

제18항에 있어서, 제2 작용제가 약제학적 조성물과 동시에, 순차적으로, 또는 교대로 투여되는 것인 방법.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 제2 작용제가 약제학적 조성물과 동시에, 순차적으로, 또는 교대로 투여되는 것인 방법.

**청구항 27**

제25항에 있어서, 약제학적 조성물이 먼저 투여되고, 제2 작용제가 약제학적 조성물이 후속적으로 투여되기 전에 적어도 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 28**

제25항에 있어서, 약제학적 조성물이 먼저 투여되고, 제2 작용제가 약제학적 조성물이 후속적으로 투여되기 전에 1회 초과로 투여되는 것인 방법.

**청구항 29**

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에게 1일 1회 이하의 빈도로(예를 들어, 2일에 1회 이하의 빈도로, 3일에 1회 이하의 빈도로, 주 2회 이하의 빈도로, 주 1회 이하의 빈도로, 2주에 1회 이하의 빈도 등으로) 투여되는 것인 방법.

**청구항 30**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에게 1일 1회, 격일 1

회, 주 3회, 주 2회, 주 1회, 격주, 매월 2주, 매월 3주, 매월 1회, 매월 2회 또는 매월 3회 투여되는 것인 방법.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 약 1일 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 32**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 약 격일로 투여되는 것인 방법.

**청구항 33**

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 약 1주 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 34**

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 약 2주 이상마다 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 35**

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 2년 또는 3년 동안 투여되는 것인 방법.

**청구항 36**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 병태가 신경계 장애인 방법.

**청구항 37**

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 병태가 신경인지 장애인 방법.

**청구항 38**

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 병태의 증상이 신체적, 행동적, 정서적, 정신적 증상 또는 이들의 조합인 방법.

**청구항 39**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 병태가 중독성 장애인 방법.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 중독성 장애가 알코올 남용, 물질 남용, 흡연 또는 비만인 방법.

**청구항 41**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 병태가 섭식 장애 또는 청각 장애인 방법.

**청구항 42**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 병태가 통증(예를 들어, 만성 통증)인 방법.

**청구항 43**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 병태가 우울증, 양극성 장애, 불안, 사회적 불안, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 공황 장애, 공포증, 조현병, 정신병, 또는 반사회적 인격 장애인 방법.

**청구항 44**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 병태가 충동 장애인 방법.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 충동 장애가 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 주의력 결핍 장애(ADD), 투렛 증후군 또는 자폐증인 방법.

**청구항 46**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 병태가 강박 장애인 방법.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 강박 장애가 강박 장애(OCD), 도박, 또는 비정상적인 성적 행동인 방법.

**청구항 48**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 병태가 인격 장애인 방법.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 인격 장애가 품행 장애, 반사회적 인격, 또는 공격적 행동인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 출원은 2019년 1월 30일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/798,998호 및 2019년 1월 30일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/799,010호의 이익을 주장하며, 상기 출원은 각각 그 전문이본 명세서에 참고로 포함된다.

**배경 기술**

[0002] 세로토닌(5HT) 수용체는 중추 및 말초 신경계에서 발견되는 G 단백질 결합 수용체(GPCR) 및 리간드 개폐 이온 채널의 그룹이다. 5HT 수용체의 활성화는 뇌 기능에 상당한 영향을 미칠 수 있다.

[0003] 세계적으로 많은 사람들이 우울증, 불안, 강박 및 외상후 스트레스 장애와 같은 심리적 또는 기분 장애로 고통 받고 있다. 이러한 병태의 대부분은 (A) 신경 전달 물질 세로토닌 및 (B) 인체에서 발견되는 세로토닌 신경 전달 물질 수용체의 여러 상이한 하위 유형 사이의 상호작용을 포함하는 사람의 세로토닌 시스템과 관련이 있는 것으로 생각된다.

[0004] 세로토닌 수용체의 활성을 조절하는 다양한 조성물이 알려져 있다. 많은 의약품(항우울제, 세로토닌 재흡수 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 등)이 상업적으로 이용가능하게 되었다. 기분 장애(예를 들어, 우울증, 강박 장애 및/또는 불안 장애)를 치료하기 위한 많은 주요 상업용 의약품은 세로토닌 경로를 표적으로 한다.

[0005] 그러나, 이들 의약품은 그 인기와 상업적인 성공에도 불구하고, 긴 발현 시간, 심각한 부작용 및 낮은 효능을 특징으로 한다. 많은 경우에, 이러한 약물은 사용자에게 해롭다. 예를 들어, 세로토닌을 표적으로 하는 처방약을 복용하는 많은 사람들은 자살 충동, 성기능 장애, 피로감, 혈압 상승, 시야 흐림, 비정상적인 심박수, 메스꺼움 및 체중 증가를 보고한다.

[0006] 실로시빈(serotonin)(4-포스포릴옥시-N,N-디메틸트립타민 또는 [3-(2-트리메틸아미노에틸)-1H-인돌-4-일] 디하이드로젠 포스페이트로도 알려짐)은 "마법의 버섯" 내의 가장 풍부한 정신 활성 화합물로 간주된다. 실로시빈은 또한 약물 의존증, 불안 및 기분 장애를 치료하기 위한 처방약 개발에서 그의 잠재력에 대해 시험되었다. 그러나, 현재까지 실로시빈의 치료 적용은 환각, 공황 발작, 정신병, 메스꺼움, 구토, 근육 약화 및 협응성 결여를 포함하는 부작용과 관련이 있다. 따라서, 부작용 없이 5HT 수용체와 관련된 장애를 치료하기 위한 실로시빈의 약제학적 조성물을 개발할 필요가 있다.

**발명의 내용**

[0007] 개요

[0008] 특정 실시양태에서, 심리적, 인지적, 행동적 및/또는 기분 장애의 치료를 위한 방법 및 조성물이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 장애는 5HT 아고니스트(예를 들어, 활성화 5HT 아고니스트 자체(예를 들어, 실로시빈), 또는 그의 염, 용매화물, 대사산물, 유도체, 또는 프로드러그(예를 들어, 실로시빈))와 같은 치료 유효량의 본원에서 설명되는 작용제의 투여에 의해 치료된다. 특정 실시양태에서, 이러한 작용제는 치료

효과를 제공하기에 충분히 높지만 부작용(예를 들어, 환각 또는 다른 부작용, 예를 들어 공황 발작, 정신병, 메스꺼움, 구토, 근육 약화 또는 협응성 결여)을 피하기에 충분히 높은 양 또는 수준(예를 들어, 저용량, 치료 유효량)으로 투여된다(또는 상기 양으로 본원에서 제공되는 조성물에 존재한다). 특정 예에서, 이러한 저용량 치료제(및/또는 본원에서 제공되는 조성물 또는 방법)는 개선된 동기 부여, 주의력, 정확성, 반응 속도, 보속(perseveration) 및/또는 인지 몰입(cognitive engagement)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 이러한 저용량 치료제(및/또는 본원에서 제공되는 조성물 또는 방법)는 동기 부여, 주의력, 정확성, 반응 속도, 보속 및/또는 인지 몰입이 중요한 역할을 수행하는 행동 및/또는 인지 장애의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공되는 조성물은 우울증, 불안, 무관심 및/또는 낮은 동기 부여, 주의력 장애, 실행 기능 및/또는 인지 몰입 장애, 강박 장애, 및/또는 신경인지 장애의 치료에 유용하거나 그 치료에 사용된다.

- [0009] 또한, 일부 실시양태에서, 본원은 다음을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 신경계 병태 또는 그의 하나 이상의 증상을 관리하는 방법을 제공한다:
- [0010] a) 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로신) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그(예를 들어, 실로시빈); 및
- [0011] b) 약제학적으로 허용되는 부형제.
- [0012] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 환각 경험과 같은 유해한 부작용을 제공하기에는 불충분한 양으로 제공된다.
- [0013] 또한, 다음을 포함하는 약제학적 조성물을 신경계 병태를 앓고 있거나 이에 민감한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경계 병태의 증상을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다:
- [0014] a) 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로신) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그(예를 들어, 실로시빈); 및
- [0015] b) 약제학적으로 허용되는 부형제.
- [0016] 특정 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 환각 경험과 같은 유해한 부작용을 제공하기에는 불충분한 양으로 제공된다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 약 0.1 mg 내지 약 50 mg(예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 약 0.2 mg 내지 약 5 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg 등)의 양으로 존재한다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 약 0.1 mg 내지 약 2 mg의 양으로 존재한다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 약 1 mg 내지 약 15 mg의 양으로 존재한다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 저용량 약제학적 조성물이다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 제어 방출 성분을 포함한다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 제어 방출 성분 및 즉시 방출 성분을 포함한다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로신) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그(예를 들어, 실로시빈)는 이를 필요로 하는 대상체에게 6 ng/mL 이상의 (예를 들어 활성 형태의) 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로신) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공하기에 불충분한 양 및/또는 제제로 제공된다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그(예를 들어, 실로시빈)는 이를 필요로 하는 대상체에게 약 0.1 ng/mL 이상 6 ng/mL 미만(예를 들어, 적어도 0.5 ng/mL 내지 6 ng/mL 미만, 약 1 ng/mL 내지 약 5.5 ng/mL, 약 2 ng/mL 내지 약 5 ng/mL 등)의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로신)(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적

으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공하는 양 및/또는 제제로 제공된다.

[0025] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로신) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 6시간(예를 들어, 적어도 12시간, 적어도 24시간, 적어도 36시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 96시간, 적어도 120시간, 적어도 144시간 등) 후에 적어도 0.1 ng/mL(예를 들어, 적어도 0.2 ng/mL, 적어도 0.3 ng/mL, 적어도 0.5 ng/mL 등)의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로신)(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 혈장 농도를 제공하는 양 및/또는 제제로 제공된다.

[0026] 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트는 5HT<sub>2</sub> 수용체 아고니스트이다. 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트는 실로시빈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그이다.

[0027] 또한, 다음을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 개시된다:

[0028] a) 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로신) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그(예를 들어, 실로시빈),

[0029] b) 약제학적으로 허용되는 부형제, 및

[0030] c) (예를 들어, 선택적으로) 계면활성제, 보존제, 향미제, 감미제 및 소포제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제.

[0031] 또한, 다음을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 개시된다:

[0032] a) 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로신) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그(예를 들어, 실로시빈),

[0033] b) 약제학적으로 허용되는 부형제, 및

[0034] c) (예를 들어, 선택적으로) 계면활성제, 보존제, 향미제, 감미제 및 소포제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제.

[0035] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 약제학적 조성물은 저용량 약제학적 조성물이다. 일부 실시양태에서, 이를 필요로 하는 개체에게 투여한 후, 본원에서 제공되는 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 개체에서 6 ng/mL 미만(예를 들어, 투여 형태에 관계없이 5HT 수용체 아고니스트의 활성 형태)의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로신)(또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그(예를 들어, 실로시빈))의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공한다. 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트는 실로신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트는 실로시빈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그이다.

[0036] 또한, 경구 투여 형태를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 개시되고, 상기 경구 투여 형태는 즉시 방출 상부층 및 제어 방출 코어를 포함한다. 일부 실시양태에서, 즉시 방출층은 (i) 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그 및 (ii) 하나 이상의 제2 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 제2 작용제는 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스파티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 벨라토닌, 프레그네놀론, 인삼, 또는 리세르그산 디에틸아미드이다. 특정 실시양태에서, 제어 방출 코어는 (a) 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 그의 대사산물, 유도체 또는 프로드러그; (b) 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제; 및 (c) 선택적으로 계면활성제, 보존제, 향미제, 감미제 및 소포제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 저용량 약제학적 조성물이다. 특정 실시양태에서, 이를 필요로 하는 개체에게 투여한 후, 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 개체에서 6 ng/mL 미만(예를 들어, 투여 형태에 관계없이 5HT 수용체 아고니스트의 활성 형태)의 5HT 수용체 아고니스트(또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그)의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

[0037]

본 개시내용의 다양한 측면은 첨부된 청구범위에서 구체적으로 제시된다. 본 개시내용의 특징 및 이점의 보다 나은 이해는 본 개시내용의 원리가 활용되는 예시적인 실시양태를 제시하는 다음의 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조하여 얻어질 것이다.

도 1은 처리된 래트에서 운동 활성 및 행동 징후에 대한 실로시빈의 효과를 나타낸다. A) 그래프는 0.03-10 mg/kg 범위의 실로시빈 투여량에 대한 이동 거리(cm 단위로 측정)를 보여준다. B) 그래프는 5-HT<sub>2A</sub> 관련 행동에 대한 실로시빈 투여의 효과를 보여준다. 몸 털기(WDS: wet dog shake) 및 등 근육 수축(BMC)의 총 횟수(N)가 용량(mg/kg)에 대해 플로팅된다. 빗금친 음영은 비히클과 통계적으로 동일한 WDS 및 BMC 행동을 유발한 실로시빈 용량을 나타낸다.

도 2는 처리된 래트에서 점진적인 비율(PR) 시험에 대한 실로시빈의 효과를 나타낸다. A) 그래프는 시험전 PR 기준선을 설정하기 위해 비히클 또는 실로시빈으로 처리하기 전에 고반응자 및 저반응자 래트 그룹에 의한 레버 누름 횟수를 보여준다. B) 그래프는 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg 및 0.2 mg/kg의 실로시빈 용량에 걸쳐 고반응자 및 저반응자 래트 하위 그룹에 의한 레버 누름의 수를 보여준다. 고반응자는 기준선 시험에서 레버 누름의 최상위 3분위수를 완료한 래트로서 정의되고, 저반응자는 기준선 시험에서 레버 누름의 최하위 3분위수를 완료한 래트이다. 별표(\*)는 고반응자와 저반응자 사이의 통계적 유의성을 나타낸다.

도 3은 5초의 시험간 간격(ITI: inter-trial interval)으로 5-선택 직렬 반응 시간 과제(5-CSRTT: 5-choice serial reaction time task)를 사용하여 래트의 인지에 대한 실로시빈의 효과를 보여준다. A) 그래프는 모든 래트에 걸쳐 비히클에 대한 실로시빈 0.05 mg/kg 용량 및 0.1 mg/kg 용량의 전인지(procognitive) 효과(먹이 보상을 수집하기 위해 자극 위치에 대한 코 밀어넣기(nose poke)와 관련한 % 히트(Hit)로 측정됨)를 보여준다. 별표(\*)는 비히클에 대한 통계적 차이를 나타낸다. B) 그래프는 모든 래트에 걸쳐 비히클에 대한 실로시빈 0.05 mg/kg 용량 및 0.1 mg/kg 용량의 전인지 효과(코 밀어넣기 정확도에 관한 % 정확도로 측정됨)를 보여준다. C) 그래프는 저수행자 하위 그룹에 대한 실로시빈의 두 가지의 상이한 용량의 전인지 효과(% 히트)를 보여준다. 별표(\*)는 비히클에 대한 통계적 차이를 나타낸다. D) 그래프는 저수행자 하위 그룹에 대한 실로시빈의 두 가지의 상이한 용량의 효과(% 정확도)를 보여준다. 고수행자는 기준선 시험에서 히트 또는 정확한 코 밀어넣기의 최상위 3분위수를 완료한 래트로서 정의되고; 저수행자는 기준선 시험에서 히트 또는 정확한 코 밀어넣기의 최하위 3분위수를 완료한 래트이다.

도 4는 5-선택 직렬 반응 시간 과제(5-CSRTT)를 이용하고 조기 반응(PREM) 및 보속 반응(PSV)을 평가하여 래트의 인지에 대한 실로시빈의 효과를 보여준다. A) 그래프는 2가지 용량의 실로시빈(0.05 mg/kg 및 0.1 mg/kg)에 걸쳐 24마리의 동물에 대해 기준선(베이스)을 설정하는 5초 시험간 간격(ITI) 및 10초 ITI 하에서 PREM 및 PSV 반응의 증가를 보여준다. 표준 편차는 오차 막대로 표시되고; 별표(\*)는 T-검정을 사용하여 비히클에 대한 유의성(P=0.05)을 나타낸다. B) 그래프는 저수행자 및 고수행자 하위 그룹에서 PREM 및 PSV에 대한 실로시빈의 효과를 보여준다. 평균의 표준 오차는 오차 막대로 표시되고; 별표(\*)는 T-검정을 사용하여 비히클에 대한 유의성(P<0.01)을 나타낸다. 고수행자는 기준선 시험에서 조기 반응의 최상위 3분위수를 갖는 래트로서 정의되고; 저수행자는 기준선 시험에서 조기 반응의 최하위 3분위수를 갖는 래트이다.

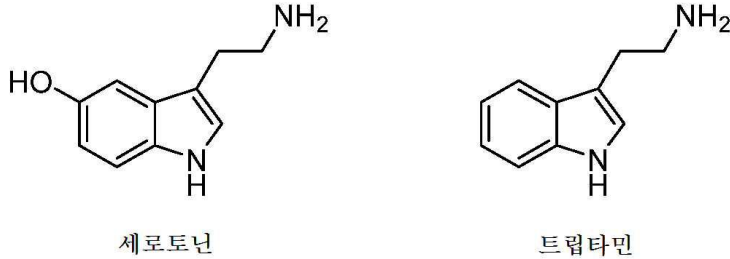
도 5는 다음과 같은 여러 용량 수준의 실로시빈을 투여한 래트에서 실로시빈의 시간에 걸친 혈장 수준을 보여준다: 0.05 mg/kg(C<sub>max</sub> 실로시빈 ~6±2 ng/ml(30분 후)) 또는 0.1 mg/kg(C<sub>max</sub> 실로시빈 ~12±3 ng/ml(30분 후)), 1 mg/kg(C<sub>max</sub> 실로시빈 ~83±5 ng/ml(30분 후)), 10 mg/kg(C<sub>max</sub> 실로시빈 ~1106±164 ng/ml(30분 후)).

도 6은 래트의 인지에 대한 실로시빈의 효과를 보여준다. A) 그래프는 저주의력 및 잠재적으로 우울증의 저주의력 내적 표현형(endophenotype)을 나타내는 최하위 수행 3분위수(N=8)를 보여준다. B) 그래프는 저주의력 래트에 대한 % 히트 점수를 보여준다. D) 그래프는 저주의력 래트에 대한 보다 느린 반응 속도를 보여준다. PR 시험과 유사하게, 5CSRTT에서 정확도(% 정확도 및 % 히트)에 대한 0.05 및 0.1 mg/kg 실로시빈의 효과는 비히클 C) 그래프 및 E) 그래프와 비교하여 저주의력 하위 그룹에서 강력하게 명백한 것으로 관찰되었다. 별표(\*)는 비히클에 대한 통계적 유의성을 나타낸다. 실로시빈 0.05 mg/kg은 또한 비히클 D) 그래프와 비교하여 저주의력 코호트에서 반응 속도를 증가시켰다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0038] 5HT(또는 세로토닌) 수용체

[0039] 5HT(또는 세로토닌) 수용체는 G 단백질 결합 수용체(GPCR) 및 리간드 개폐 이온 채널의 그룹이다. 5HT는 세로토닌의 화학명인 5-하이드록시-트립타민의 줄임말이다:



[0040]

[0041] 세로토닌 수용체는 그의 천연 리간드인 세로토닌에 의해 활성화되고, 흥분성 및 억제성 신경전달을 매개한다. 이들은 글루타메이트, GABA, 도파민, 에피네프린/노르에피네프린 및 아세틸콜린을 포함하는 많은 신경 전달 물질, 및 옥시토신, 프로락틴, 바소프레신, 코르티솔, 코르티코트로핀 및 물질 P를 포함하는 많은 호르몬의 방출을 조절한다. 세로토닌 수용체는 다양한 생물학적 및 신경학적 과정, 예를 들어 공격성, 불안, 식욕, 인지, 학습, 기억, 기분, 메스꺼움, 수면 및 체온 조절에 영향을 끼친다.

[0042] 5HT 수용체는 G 단백질 결합 수용체의 7개 패밀리로 나뉜다. 5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>은 주요 패밀리이고; 나머지 패밀리, 즉 5HT<sub>4</sub>, 5HT<sub>5</sub>, 5HT<sub>6</sub> 및 5HT<sub>7</sub>은 대부분 5HT<sub>1</sub> 또는 5HT<sub>2</sub> 수용체와 유사한 방식으로 작동한다. 5HT 수용체는 G 단백질과 함께 작용하여 이온 채널 또는 막 효소를 변경한다.

[0043] 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 제제, 조성물, 방법 등의 5HT 아고니스트는 5HT<sub>1</sub> 아고니스트이다. 5HT<sub>1</sub> 수용체는 세로토닌에 대해 강한 결합 친화도를 가지고 있다. 일반적으로, 세로토닌이 5HT<sub>1</sub> 수용체에 결합할 때, G-단백질은 활성화되고, 이온 채널을 개방하고, 칼륨 이온이 뉴론에서 빠져나가도록 할 수 있도록 작동한다. 이것은 일반적으로 뉴런이 보다 음하전되도록 하여, 작용 전위를 유발하는 것을 보다 어렵게 만든다. 즉, 5HT<sub>1</sub> 수용체에 대한 세로토닌 결합은 억제 효과이다.

[0044] 일부 바람직한 실시양태에서, 본원에서 설명되는 제제, 조성물, 방법 등의 5HT 아고니스트는 5HT<sub>2</sub> 아고니스트이다. 특정 실시양태에서, 5HT<sub>2</sub> 아고니스트는 5HT<sub>2</sub> 수용체에 대해 비교적 높은 친화도(예를 들어, 5HT<sub>1</sub> 수용체 및/또는 다른 5HT 수용체, 예컨대 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>, 5HT<sub>5</sub>, 5HT<sub>6</sub>, 5HT<sub>7</sub>, 또는 이들의 전부 또는 일부의 조합에 비해 예를 들어 2x, 3x, 5x, 10x, 20x, 50x 등과 같은 더 큰 친화도)를 갖는다. 5HT<sub>2</sub> 수용체는 세로토닌에 대한 보다 약한 친화도를 갖는다. 따라서, 세로토닌은 5HT<sub>1</sub> 수용체에 우선적으로 결합하고, 일반적으로 5HT<sub>1</sub> 수용체가 적어도 부분적으로(또는 완전히) 포화되면 5HT<sub>2</sub> 수용체에만 결합한다. 5HT<sub>2</sub> 수용체에 대한 세로토닌 결합은 일반적으로 칼륨 채널을 닫는 G-단백질을 활성화하여 칼륨 이온 축적을 야기한다. 이것은 일반적으로 탈분극을 일으켜 뉴런의 여기 역치에 더 쉽게 도달하도록 한다. 따라서, 세로토닌이 5HT<sub>2</sub> 수용체에 결합할 때, 상기 결합은 일반적으로 흥분 효과를 갖는다.

패밀리	유형	메커니즘	잠재력
5HT <sub>1</sub>	단백질 결합	cAMP의 세포 수준 감소	억제성
5HT <sub>2</sub>	단백질 결합	IP <sub>3</sub> 및 DAG의 세포 수준 증가	여기성
5HT <sub>3</sub>	리간드 게이팅된 Na <sup>+</sup> 및 K <sup>+</sup> 양이온 채널	원형질막 탈분극	여기성
5HT <sub>4</sub>	단백질 결합	cAMP의 세포 수준 증가	여기성
5HT <sub>5</sub>	단백질 결합	cAMP의 세포 수준 감소	억제성
5HT <sub>6</sub>	단백질 결합	cAMP의 세포 수준 증가	여기성
5HT <sub>7</sub>	단백질 결합	cAMP의 세포 수준 증가	여기성

[0045]

[0046]

7개의 세로토닌 수용체 패밀리에는 14개의 수용체 아형이 포함되며, 아래 표에 제시된 바와 같이 신체 전체에 걸쳐 분포한다:

5HT 수용체	혈관	중추 신경계	말초 신경계	GI 관	혈소관	평활근
1A	✓	✓				
1B	✓	✓				
1D	✓	✓				
1E	✓	✓				
1F		✓				
2A	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2B	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2C	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3		✓	✓	✓		
4		✓	✓	✓		
5A		✓				
5B						
6		✓				
7	✓	✓		✓		

[0047]

[0048]

**5HT<sub>2</sub> 수용체**

[0049]

일반적으로, 5HT<sub>2</sub> 수용체는 세로토닌(및 다른 인돌 알킬아민)에 대한 낮은 친화도를 갖는 것을 특징으로 하고, 신호전달의 G<sub>q</sub>/포스포리파제 C 경로에 연결된다. 다양한 예에서, 이러한 수용체는 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2B</sub> 및 5HT<sub>2C</sub>의 3가지 별개의 하위 유형을 통해 다양한 생리적 및 행동적 기능을 매개한다.

수용체	생리적/행동적 기능
5HT <sub>2A</sub>	중독, 불안, 식욕, 인지, 창의성, 학습, 기억, 기분, 지각, 성행동, 수면, 체온 조절, 혈관 수축
5HT <sub>2B</sub>	불안, 식욕, 심혈관 기능, GI 운동성, 수면, 혈관 수축
5HT <sub>2C</sub>	중독, 불안, 식욕, GI 운동성, 운동, 기분, 음경 발기, 성행동, 수면, 체온 조절, 혈관 수축

수용체	상기 수용체에 작용하는 약물의 용도
5HT <sub>2A</sub>	항정신병약, 환각제, 노르아드레날린성 및 선택적 세로토닌성 항우울제 (NaSSA), 수면 조절
5HT <sub>2B</sub>	편두통
5HT <sub>2C</sub>	항우울제, 식욕 증진제, 식욕 감퇴제, 항정신병약

수용체	수용체에 작용하는 약물
5HT <sub>2A</sub>	<u>아고니스트</u> 부포테닌, 에르고노빈, 리수라이드, LSD, 메스칼린, 미리스티신, 실로신, 실로시빈, DMT, DOM, PNU-22394, TFMPP, 25I-NBOMe, 2C-B, 5-MeO-DMT, BZP
	<u>길항제</u>

[0050]

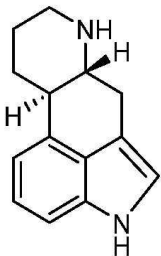
	비정형 항정신병약, 클로자핀, 올란자핀, 퀘티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 아리피프라졸, 아세나핀, 아미트립틸린, 클로미프라민, 시프로헵타딘, 에플리반세린, 에토펜페리돈, 할로페리돌, 하이드록시진, 일로페리돈, 케탄세린, 메티세르가이드, 미안세린, 미르타자핀, 네파조돈, 피마반세린, 피조티펜, 리탄세린, 트라조돈, 요힘빈
5HT <sub>2B</sub>	<u>아고니스트</u> 펜플루라민, MDMA, 노르펜플루라민, 메틸페니데이트 6-APB, BW-723C86, PNU-22394, Ro60-0175
	<u>길항제</u> 아고멜라틴, 아세나핀, 케탄세린, 메티세르가이드, 리탄세린, 데가세로드, 요힘빈, BZP, RS-127,445
5HT <sub>2C</sub>	<u>아고니스트</u> 아리피프라졸, 에르고노빈, 로르카세린, 트라조돈 PNU-22394, Ro60-0175, TFMPP, YM-348, A-372,159, AL-38022A
	<u>길항제</u> 아고멜라틴, 아미트립틸린, 아세나핀, 클로미프라민, 클로자핀, 시프로헵타딘, 디메볼린, 엘토프라진, 에토펜페리돈, 플루옥세틴, 할로페리돌, 일로페리돈, 케탄세린, 리수라이드, 메티세르가이드, 미안세린, 미르타자핀, 네파조돈, 올란자핀, 파록세틴, 퀘티아핀, 리스페리돈, 리탄세린, 트라마돌, 트라조돈, 지프라시돈, SB-242084

[0051]

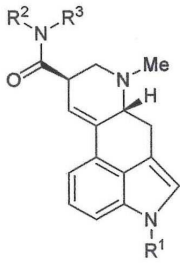
[0052] 5HT<sub>2A</sub>는 중요한 흥분성 세로토닌 수용체 아형이다. 일부 예에서, 수용체에 의해 매개되는 생리학적 과정은 비제한적인 예로서 다음을 포함한다:

- [0053] - 중추 신경계 - 신경 흥분, 행동 효과, 학습, 불안, 전통각수용(pro-nociception),
- [0054] - 평활근 수축(기관지 및 위장관에서),
- [0055] - 혈관 수축/혈관 확장,
- [0056] - 혈소판 응집,
- [0057] - 기억 및 학습에서의 역할,

- [0058] - 항염증 활성,
- [0059] - 호르몬(옥시토신, 프로락틴, ACTH, 코르티코스테론, 레닌) 조절,
- [0060] - 기분 조절(우울증 환자는 정상인보다 5-HT<sub>2A</sub> 수용체가 더 많으며, 이는 5-HT<sub>2A</sub>가 우울증의 발병기전에 관여함을 암시함).
- [0061] 일부 예에서, 5HT<sub>2A</sub> 아고니스트의 아고니즘(agonism)은 인지 기능 및 사회적 상호작용을 매개하는 뇌 영역에서 5-HT<sub>2A</sub> 수용체의 광범위한 국제화에 의해 입증되는 바와 같이 인지 기능 및 사회적 상호작용을 수반하는 장애 또는 그의 증상의 치료 또는 관리를 용이하게 한다. 일부 경우에, 5HT<sub>2A</sub> 수용체가 관련된 장애는 조현병, 우울증/자살, 불안, 강박 장애(OCD), 양극성 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 섭식 장애, 예를 들어 신경성 식욕 부진, 자폐증 및 자폐 범주성 장애, 야스퍼거(Asperger) 증후군, 신경정신 질환 및 장애, 성기능 장애, 예를 들어 발기부전, 신경퇴행성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 대사성 질환, 예를 들어 비만 및 당뇨병, 중추신경계 장애, 말초신경계 장애, 알츠하이머(Alzheimer) 병, 코골이, 수면 무호흡증(폐색성 수면 무호흡증, 중추 수면 무호흡증), 불면증, 수면 부족, 하지 불안 증후군, 반응소실증, 악몽, 야간 공포, 몽유병, 과다수면(주간 졸림), 기면증 및 통증을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0062] 임의의 적합한 5HT(예를 들어, HT<sub>2</sub>, 예컨대 5-HT<sub>2A</sub>) 아고니스트가 본원에서 설명되는 임의의 조성물, 제제, 방법, 요법 등에 이용된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 본원에서 설명되는 제제, 조성물, 방법 등의 5HT 아고니스트는 5-HT<sub>2A</sub> 아고니스트이다. 특정 실시양태에서, 5-HT<sub>2A</sub> 아고니스트는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체에 대해 상대적으로 높은 친화도(예를 들어, 5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>, 5HT<sub>5</sub>, 5HT<sub>6</sub>, 5HT<sub>7</sub>, 5HT<sub>2B</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 또는 이들의 전부 또는 일부의 조합에 비해 예를 들어 2x, 3x, 5x, 10x, 20x, 50x 등과 같은 더 큰 친화도)를 갖는다. 일부 경우에, 5HT<sub>2A</sub> 아고니스트는 전전두엽 피질의 도파민 수준을 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공되는 5HT<sub>2A</sub> 아고니스트는 다음의 5HT<sub>2A</sub> 아고니스트 클래스 중 하나이다: 에르골린, 트립타민 및 펜에틸아민. 특정 실시양태에서, 본원에서 사용되는 5HT(예를 들어, 5HT<sub>2A</sub>) 수용체 아고니스트는 에르골린이다:



- [0063] 에르골린
- [0064] 일부 예에서, 에르고노빈 및 에르고타민, 합성 유도체에는 분만 촉진성 메테르긴, 항편두통 약물인 디하이드로 에르고타민 및 메티세르가이드, 하이데르긴(디하이드로에르고톡신 메실레이트의 혼합물, INN: 에르골린 메실레이트), 및 브로모크립틴이 포함된다. 특정 예에서, 합성 에르골린에는 페르콜라이드 및 리수라이드가 포함된다.
- [0065] 특정 예에서, 에르골린은 아래에서 설명되는 바와 같은 리세르그산 아마이드 또는 펩타이드 알칼로이드와 같은 에르골린 유도체이다. 일부 경우에, 에르골린은 클라빈(그 예는 페스투클라빈, 푸미가클라빈 A, 푸미가클라빈 B 및 푸미가클라빈 C를 포함함), 및 이러한 범주에 속하지 않는 다른 유도체, 예를 들어 카베르골린, 페르콜라이드, 리수라이드이다.
- [0066] 리세르그산 아마이드
- [0067] 예시적인 리세르그산 아마이드는 에르긴(LSA, D-리세르그산 아마이드), 에르고노빈(에르고바신), 메테르긴(ME-277), 메티세르가이드(UML-491), LSD(D-리세르그산 디에틸아מיד), LSH(D-리세르그산 α-하이드록시에틸아מיד)를 포함한다. 아래 표는 그의 구조식 및 관계를 요약한 것이다.



명칭	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
에르긴	H	H	H
에르고노빈	H	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH	H
메테르긴	H	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH	H
메티세르가이드	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH	H
LSD	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
LSH	H	CH(OH)CH <sub>3</sub>	H

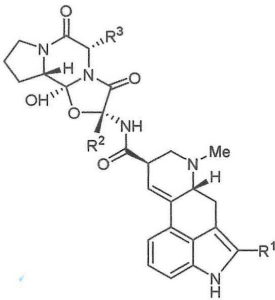
[0069]

[0070] **펩타이드 알칼로이드**

[0071] 펩타이드 알칼로이드의 예에는 프롤린 및 2개의 다른 α-아미노산을 포함하는 트리펩타이드 구조(리세르그산 유도체의 amid기과 동일한 위치에 부착됨)를 함유하는 에르고린 유도체인 펩타이드 에르고트 알칼로이드(에르고펩틴 또는 에르고펩타이드)가 포함된다. 그 예는 다음을 포함한다:

[0072] 에르고톡신(R<sup>2</sup>: 발린) - 에르고크리스틴, 에르고코르닌, α-에르고크립틴, β-에르고크립틴

[0073] 에르고타민(R<sup>2</sup>: 알라닌) - 에르고타민, 에르고발린, α-에르고신, β-에르고신

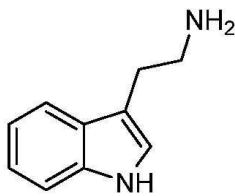


명칭	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>3</sup> 아미노산
에르고크리스틴		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	벤질	페닐알라닌
에르고코르닌		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	발린
α-에르고크립틴		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	류신
β-에르고크립틴		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	이소류신
에르고타민	CH <sub>3</sub>		벤질	페닐알라닌
에르고발린	CH <sub>3</sub>		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	발린
α-에르고신	CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	류신
β-에르고신	CH <sub>3</sub>		(S)-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	이소류신
브로모크립틴	Br	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	류신

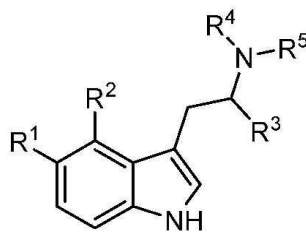
[0074]

[0075] **트립타민**

[0076] 트립타민(2-(1H-인돌-3-일)에탄아민)은 아미노에틸렌 기에 부착된 인돌 고리를 포함한다. 치환된 트립타민은 아래에서 예시되는 바와 같이 인돌 고리(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>), 에틸렌 사슬(R<sup>3</sup>) 및/또는 아미노 기(R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>) 상에서 변형되는 것과 같이 임의의 적합한 기로 치환되고, 본원에서 집합적으로 트립타민으로 지칭된다. 트립타민의 예에는 세로토닌, 멜라토닌, 실로시빈 및 N,N-디메틸트립타민이 포함된다. 또한, 트립타민 구조는 보다 복잡한 화합물(예를 들어, LSD, 이보가인, 미트라기닌, 요힘빈 등)의 일부를 포함할 수 있다.



트립타민



치환된 트립타민

[0077]

[0078] 천연 발생의 치환된 트립타민의 예는 비제한적인 예로서 다음을 포함한다:

짧은/통상적인 명칭	전체 명칭	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
트립타민	3-(2-아미노에틸)인돌 2-(1H-인돌-3-일)에탄아민	H	H	H	H	H
부포테닌	5-하이드록시- <i>N,N</i> - 디메틸트립타민	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<i>N</i> ω- 메틸세로토닌 (노르부포테닌)	5-하이드록시- <i>N</i> -메틸트립타민	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	H
세로토닌	5-하이드록시트립타민	OH	H	H	H	H
NMT	<i>N</i> -메틸트립타민	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
5-MeO-NMT	5-메톡시- <i>N</i> -메틸트립타민	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H
DMT	<i>N,N</i> -디메틸트립타민	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
5-브로모-DMT	5-브로모- <i>N,N</i> -디메틸트립타민	Br	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
5-MeO-DMT	5-메톡시- <i>N,N</i> -디메틸트립타민	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
멜라토닌	5-메톡시- <i>N</i> -아세틸트립타민	OCH <sub>3</sub>	H	H	C(O)CH <sub>3</sub>	H
<i>N</i> - 아세틸세로토닌	아세틸트립타민	OH	H	H	C(O)CH <sub>3</sub>	H
노르베오시스틴	4-포스포릴옥시-트립타민	H	OPO <sub>3</sub> H <sub>2</sub>	H	H	H
베오시스틴	4-포스포릴옥시- <i>N</i> -메틸- 트립타민	H	OPO <sub>3</sub> H <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
실로시빈	4-포스포릴옥시- <i>N,N</i> - 디메틸트립타민	H	PO <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
실로신	4-하이드록시- <i>N,N</i> - 디메틸트립타민	H	OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
트립토판	α-카르복실트립타민	H	H	COOH	H	H

[0079]

[0080] 합성의 치환된 트립타민의 예는 비제한적인 예로서 다음을 포함한다:

짧은 명칭	명칭	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
αET	α-에틸트립타민	H	H	CH <sub>2</sub> C H <sub>3</sub>	H	H
αMT	α-메틸트립타민	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H
DALT	<i>N,N</i> -디알릴트립타민	H	H	H	H <sub>2</sub> C=CH- CH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> C=CH- CH <sub>2</sub>
DET	<i>N,N</i> -디에틸트립타민	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DiPT	<i>N,N</i> -디이소프로필트립타민	H	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

[0081]

DPT	<i>N,N</i> -디프로필트립타민	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
5-MeO- $\alpha$ MT	5-메톡시- $\alpha$ -메틸트립타민	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
5-MeO-DALT	5-메톡시- <i>N,N</i> -디알릴트립타민	OCH <sub>3</sub>	H	H	H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub>
5-MeO-MALT	5-메톡시- <i>N</i> -메틸- <i>N</i> -알릴트립타민	OCH <sub>3</sub>	H	H	H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
4-HO-DET	4-하이드록시- <i>N,N</i> -디에틸트립타민	H	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4-AcO-DMT	4-아세톡시- <i>N,N</i> -디메틸트립타민	H	OCOC H <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4-HO-MET	4-하이드록시- <i>N</i> -메틸- <i>N</i> -에틸트립타민	H	OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4-HO-DIPT	4-하이드록시- <i>N,N</i> -디이소프로필트립타민	H	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
5-MeO-DIPT	5-메톡시- <i>N,N</i> -디이소프로필트립타민	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
5-MeO-MiPT	5-메톡시- <i>N,N</i> -메틸이소프로필트립타민	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4-HO-MiPT	4-하이드록시- <i>N</i> -이소프로필- <i>N</i> -메틸트립타민	H	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
수마트립탄	5-(메틸아미노)설포닐메틸렌- <i>N,N</i> -디메틸트립타민	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
졸미트립탄	5-(4-( <i>S</i> )-1,3-옥사졸리딘-2-온)- <i>N,N</i> -디메틸트립타민	CHNHC(O)OC H <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

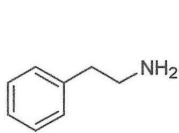
[0082]

[0083]

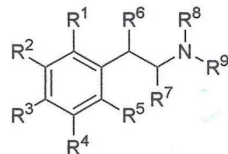
### 펜에틸아민

[0084]

펜에틸아민은 아미노에틸렌기에 부착된 페닐 고리를 포함하고; 치환된 펜에틸아민은 예를 들어 아래에 제시된 바와 같이 임의의 적합한 방식으로 선택적으로 치환되고, 예를 들어 페닐 고리(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및/또는 R<sup>5</sup>), 에틸렌 사슬(R<sup>6</sup> 및/또는 R<sup>7</sup>) 및/또는 아미노기(R<sup>8</sup>, 및/또는 R<sup>9</sup>) 상의 치환에 의해 선택적으로 변형된다.



펜에틸아민



치환된 펜에틸아민

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및/또는 R<sup>5</sup> = 치환된 페닐

R<sup>6</sup> 및/또는 R<sup>7</sup> = 치환된 에틸렌

R<sup>8</sup> 및/또는 R<sup>9</sup> = 치환된 아미노

[0085]

[0086] 펜에틸아민의 예는 아래 표에 제시된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:

짧은 명칭	전체 명칭	치환 아미노	에틸렌	페닐	생물학적 활성
암페타민	$\alpha$ -메틸펜에틸아민		✓		자극제
$\beta$ -메틸펜에틸아민	$\beta$ -메틸펜에틸아민		✓		자극제
메페드론	4-메틸메트카티논	✓	✓	✓	자극제
에트카티논	<i>N</i> -에틸카티논	✓	✓		자극제
에페드린	<i>N</i> -메틸- $\beta$ -하이드록시암페타민	✓	✓		자극제; 충혈제거제
슈도에페드린	<i>N</i> -메틸암페타민	✓	✓		자극제; 신경독소
메트암페타민	$\alpha$ -메틸암페타민		✓		자극제, 식욕 감퇴
펜테르민	2-메틸암페타민		✓	✓	자극제, 식욕 감퇴
오르테타민	2-메틸암페타민		✓	✓	자극제, 식욕 감퇴
암페프라몬 (디에틸프로피온)	<i>N</i> -디에틸- $\beta$ -케토암페타민	✓	✓		식욕 감퇴
페닐에프린	$\beta$ ,3-디하이드록시- <i>N</i> -메틸펜에틸아민	✓	✓	✓	충혈제거제
메틸페니데이트	<i>N</i> , $\alpha$ -부틸렌- $\beta$ -메톡시 카르보닐펜에틸아민	✓	✓		자극제; NDRI
도파민	3,4-디하이드록시펜에틸아민			✓	카테콜라민 신경전달물질
6-하이드록시도파민	2,4,5-트리하이드록시펜에틸아민			✓	신경독성제
에피네프린 (아드레날린)	$\beta$ ,3,4-트리하이드록시- <i>N</i> -메틸펜에틸아민	✓	✓	✓	카테콜라민 신경전달물질
노르에피네프린 (노르아드레날린)	$\beta$ ,3,4-트리하이드록시펜에틸아민		✓	✓	카테콜라민 신경전달물질
파라-옥토파민	$\beta$ -4-디하이드록시펜에틸아민		✓	✓	미량 아민성 $\alpha$ -아드레날린 수용체 아고니스트
살부타몰	$\beta$ -4-디하이드록시-3-하이드록시메틸- <i>N</i> - <i>tert</i> -부틸펜에틸아민	✓	✓	✓	짧은 작용 $\beta$ 2-아드레날린성 아고니스트
<i>N</i> -메틸펜에틸아민	<i>N</i> -메틸펜에틸아민	✓			암페타민 이성질체
카틴	<i>d</i> - $\beta$ -하이드록시암페타민		✓		방출제
카티논	$\beta$ -케토암페타민		✓		방출제
메트카티논	<i>N</i> -메틸카티논	✓	✓		방출제
부프로피온	3-클로로- <i>N</i> - <i>tert</i> -부틸- $\beta$ -케토암페타민	✓	✓	✓	NDRI
노르펜플투라민	3-트리플루오로메틸-암페타민		✓	✓	SSRA
펜플투라민	3-트리플루오로메틸- <i>N</i> -에틸암페타민	✓	✓	✓	SSRA
메스칼린	3,4,5-트리메톡시펜에틸아민			✓	환각제
프로스칼린	2-(3,5-디메톡시-4-프로폭시페닐)에탄아민			✓	환각제
메타에스칼린	2-(3-에톡시-4,5-디메톡시페닐)에탄아민			✓	환각제
알릴에스칼린	4-알릴옥시-3,5-디메틸옥시 페닐에틸아민			✓	환각제
메트알릴에스칼린	4-메트알릴옥시-3,5-디메톡시펜에틸아민			✓	환각제
아심베스칼린	3,4-디에톡시-5-메톡시펜에틸아민			✓	환각제

[0087]

[0088]

[0089]

특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 또는 제제는 항우울제를 포함한다. 이와 유사하게, 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 치료 방법은 본원에서 설명되는 제제 또는 조성물을 이용하는 것과 같은 항우울제의 투여를 포함한다. 특정 예에서, 항우울제는 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 삼환계 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)의 세 가지 패밀리로 분류된다. 일반적으로, SSRI는 시냅스전 뉴런에 의한 세로토닌 재흡수를

감소시킴으로써 작용한다. 따라서, 더 많은 세로토닌이 더 오랜 기간 동안 시냅스 틈에 남아, 보다 낮은 수준의 세로토닌을 보상한다. SSRI는 일반적으로 MAOI 또는 삼환계보다 부작용이 더 적다. 특히, SSRI는 일반적으로, 노르에피네프린 재흡수 펌프를 또한 차단하는 삼환계와 달리 세로토닌 재흡수 펌프만 차단한다. 그러나, 일반적으로 노르에피네프린 수준이 세로토닌 수준과 밀접하게 연결되어 있기 때문에(세로토닌 수준을 높이면 자동적으로 노르에피네프린 수준이 높아짐), SSRI는 노르에피네프린에 간접적으로 영향을 미친다.

- [0090] 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 예는 비제한적인 예로서 플루옥세틴(PROZAC®), 시탈로프람(CELEXA®), 플루복사민(LUVOX®), 세르트랄린(ZOLOFT®) 및 파록세틴(PAXIL®)을 포함한다.
- [0091] 특정 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 기재되어 있으며, 이러한 작용제는 본원에서 5HT 수용체 아고니스트 작용제로서 총괄적으로 지칭된다. 일부 예에서, 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 약제학적 조성물 또는 제제는 향상된 생체이용률 및 효능, 보다 낮은 투여 용량, 보다 낮은 세포독성, 및/또는 감소된 부작용을 갖는다.
- [0092] **치료 방법**
- [0093] 본원에서는 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 장애 또는 병태를 관리하고, 장애 또는 병태의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 개선된 투여량 및 투여를 제공하여, 이를 필요로 하는 대상체에 대한 향상된 생체이용률 및 효능을 가능하게 한다.
- [0094] 또한, 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경계 병태 또는 그의 증상을 관리하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0095] 또한, 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 신경계 병태를 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경계 병태의 증상을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0096] 또한, 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 신경계 병태에 민감한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경계 병태의 증상을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0097] 또한, 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 신경계 장애 또는 병태를 관리하는 방법이 본원에서 제공된다. 또한, 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 신경계 장애 또는 병태의 증상을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0098] 또한, 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경계 병태 또는 그의 증상을 관리하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0099] 5HT 수용체 아고니스트가 5HT<sub>2</sub> 수용체 아고니스트인 방법이 본원에서 추가로 제공된다. 5HT<sub>2</sub> 수용체 아고니스트가 5HT<sub>2A</sub> 수용체 아고니스트, 5HT<sub>2B</sub> 수용체 아고니스트 및/또는 5HT<sub>2C</sub> 수용체 아고니스트인 방법이 본원에서 추가로 제공된다.
- [0100] 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트의 임의의 적합한 투여량이 이를 필요로 하는 개체에게 투여될 수 있으며, 예를 들어 약 0.1 mg 내지 약 10 mg 또는 약 10 mg 내지 약 50 mg이 투여된다. 특정 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트는 적어도 12시간, 적어도 24시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 96시간, 또는 임의의 적합하거나 바람직한 시간에 걸쳐 활성제의 적어도 일부의 방출을 제공하는 투여 형태로 투여된다.
- [0101] 추가로, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드

러그가 약 0.1 mg 내지 약 50 mg(예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 약 0.2 mg 내지 약 5 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg 등)의 양으로 존재하는 방법이 본원에서 제공된다. 추가로, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 약 10 mg의 양으로 존재하는 방법이 본원에서 제공된다. 추가로, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 약 20 mg의 양으로 존재하는 방법이 본원에서 제공된다. 추가로, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 약 30 mg의 양으로 존재하는 방법이 본원에서 제공된다. 추가로, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 약 40 mg의 양으로 존재하는 방법이 본원에서 제공된다. 추가로, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 약 50 mg의 양으로 존재하는 방법이 본원에서 제공된다.

- [0102] 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 이를 필요로 하는 대상체에게 환각 경험과 같은 유해한 부작용을 제공하기에는 불충분한 양으로 제공되는 방법이 추가로 본원에서 제공된다.
- [0103] 추가로, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로시빈) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물(예를 들어, 실로시빈의 활성 대사산물인 실로신), 유도체 또는 프로드러그가 이를 필요로 하는 대상체에게 약 0.1 ng/mL 이상 6 ng/mL 미만(예를 들어, 적어도 0.5 ng/mL 내지 6 ng/mL 미만, 약 1 ng/mL 내지 약 5.5 ng/mL, 약 2 ng/mL 내지 약 5 ng/mL 등)의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도(C<sub>max</sub>)를 제공하는 양 및/또는 제제로 제공되는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 방법은 적어도 12시간, 적어도 24시간, 적어도 36시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 96시간 등 동안 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최소 치료 농도를 제공하기 위해 5HT 수용체 아고니스트를 (예를 들어, 충분한 투여량 및 적합한 제제로) 제공하는 것을 포함한다.
- [0105] 본원에서 제공되는 다양한 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 임의의 적합한 빈도로 투여된다. 일부 경우에, 투여는 매일, 격일로, 1주일에 약 2회, 적어도 1주일에 3회(예를 들어, 5일 동안 투여 및 2일 동안 휴약), 또는 임의의 적합한 일정에 따라 이루어진다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 그 관리를 필요로 하는 대상체에서 신경계 병태 또는 그의 하나 이상의 증상을 관리하는 방법이 또한 본원에서 개시되고, 상기 방법은 a) 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그; 및 b) 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하고; 여기서 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 환각 경험과 같은 유해한 부작용을 제공하기에는 불충분한 양으로 제공된다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 신경계 병태를 앓고 있거나 이에 민감한 대상체에서 신경계 병태의 증상을 치료하는 방법이 또한 본원에서 개시되고, 상기 방법은 a) 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그; 및 b) 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하고; 여기서 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 환각 경험과 같은 유해한 부작용을 제공하기에는 불충분한 양으로 제공된다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 약 0.1 mg 내지 약 50 mg(예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 약 0.2 mg 내지 약 5 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg 등)의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 약 0.1 mg 내지 약 2 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 약 1 mg 내지 약 15 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 저용량 약제학적 조성물이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 제어 방출 성분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 제어 방출 성분 및 즉시 방출 성분을 포함한다.

- [0109] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 6 ng/mL 이하의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공하기에 불충분한 양 및/또는 제제로 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 약 0.1 ng/mL 이상 6 ng/mL 미만(예를 들어, 적어도 0.5 ng/mL 내지 6 ng/mL 미만, 약 1 ng/mL 내지 약 5.5 ng/mL, 약 2 ng/mL 내지 약 5 ng/mL 등)의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공하기 위한 양 및/또는 제제로 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 6시간(예를 들어, 적어도 12시간, 적어도 24시간, 적어도 36시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 96시간, 적어도 120시간, 적어도 144시간 등) 후에 적어도 0.1 ng/mL(예를 들어, 적어도 0.2 ng/mL, 적어도 0.3 ng/mL, 적어도 0.5 ng/mL 등)의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 혈장 농도를 제공하기 위한 양 및/또는 제제로 제공된다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트는 5HT<sub>2</sub> 수용체 아고니스트이다. 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트는 실로시빈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트는 실로신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그이다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 계면활성제, 보존제, 향미제, 감미제 및 소포제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 경구 제제, 흡입 제제, 비강 제제, 또는 흡입 제제이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 스프레이, 에어로졸, 미스트, 네블라(nebulae), 연고, 크림, 겔, 페이스트, 살브, 용액, 현탁액, 팅크제(tincture), 패치 및 분무화 증기(atomized vapor)로부터 선택되는 형태로 존재한다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 유효량의 제2 작용제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 혈관확장제 또는 혈관수축제이다. 일부 실시양태에서, 혈관수축제는 에피네프린, 페닐에프린, 메톡사민, 노르에피네프린, 졸미트립탄, 테트라하이드로잘린, 나파졸린, 또는 이들의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스파티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 멜라토닌, 프로그네놀론, 인삼, 리세르그산 디에틸아미드, 또는 이들의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 5HT 수용체 길항제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항정신병제이다. 일부 실시양태에서, 항정신병제는 올란자핀, 클로자핀, 리스페리돈, 팔리페리돈, 아리피프라졸, 퀘티아핀, 일로페리돈, 지프라시돈, 아세나핀, 루라시돈, 세르틴돌, 아미של프라이드, 클로티아핀, 모사프라민, 페로스피론, 설피리드, 조테핀, 할로페리돌, 벤페리돌, 록사핀, 몰린돈, 피모자이드, 티오리다진, 메소리다진, 티오틱센, 클로르프로티센, 플루페나진, 트리플루오페라진, 클로르프로마진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 드로페리돌 및 주클로펜티솔이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 노르에피네프린 조절제, 알파 아드레날린성 아고니스트(예를 들어, 클로니딘), 베타 아드레날린성 길항제(예를 들어, 프로프라놀롤), 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 약제학적 조성물과 동시에, 순차적으로, 또는 교대로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 약제학적 조성물과 동시에, 순차적으로, 또는 교대로 투여된다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물이 먼저 투여되고, 제2 작용제가 약제학적 조성물이 후속적으로 투여되기 전에 적어도 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물이 먼저 투여되고, 제2 작용제가 약제학적 조성물이 후속적으로 투여되기 전에 1회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 1일 1회 이하의 빈도로(예를 들어, 2일에 1회 이하의 빈도로, 3일에 1회 이하의 빈도로, 주 2회 이하의 빈도로, 주 1회 이하의 빈도로, 2주에 1회 이하의 빈도 등으로) 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 1일 1회, 격일 1회, 주 3회, 주 2회, 주 1회, 격주, 매월 2주, 매월 3주, 매월 1회, 매월 2회 또는 매월 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약 격일로 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약 매주 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약 2주 이상마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개

월, 12개월, 18개월, 2년 또는 3년 동안 투여된다.

- [0114] 일부 실시양태에서, 신경계 병태는 신경계 장애이다. 일부 실시양태에서, 신경계 병태는 신경인지 장애이다. 일부 실시양태에서, 신경계 병태의 증상은 신체적, 행동적, 정서적, 정신적 증상 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 신경계 병태는 중독성 장애이다. 일부 실시양태에서, 중독성 장애는 알코올 남용, 물질 남용, 흡연 또는 비만이다. 일부 실시양태에서, 신경계 병태는 섭식 장애 또는 청각 장애이다. 일부 실시양태에서, 신경계 병태는 통증(예를 들어, 만성 통증)이다. 일부 실시양태에서, 신경계 병태는 우울증, 양극성 장애, 불안, 사회적 불안, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 공황 장애, 공포증, 조현병, 정신병, 또는 반사회적 인격 장애이다. 일부 실시양태에서, 신경계 병태는 충동 장애이다. 일부 실시양태에서, 충동 장애는 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 주의력 결핍 장애(ADD), 투렛(Tourette) 증후군 또는 자폐증이다. 일부 실시양태에서, 신경계 병태는 강박 장애이다. 일부 실시양태에서, 강박 장애는 강박 장애(OCD), 도박, 또는 비정상적인 성적 행동이다. 일부 실시양태에서, 신경계 병태는 인격 장애이다. 일부 실시양태에서, 인격 장애는 품행 장애, 반사회적 인격, 또는 공격적 행동이다.
- [0115] **경구 제제**
- [0116] 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트 활성 성분을 포함하는 조성물 및 제제가 본원에서 설명된다. 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 제제는 향상된 생체이용률 및 효능을 갖고, 보다 낮은 투여 용량, 보다 낮은 세포독성을 가지며, 감소된 부작용을 갖는다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 경구 제제이다. 일부 예에서, 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 경구 제제는 향상된 생체이용률 및 효능을 갖고, 보다 낮은 투여 용량, 보다 낮은 세포독성을 가지며, 감소된 부작용을 갖는다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 충전제, 결합제, 현탁제, 봉해제, 운할제, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제(예를 들어, 경구 조성물 또는 제제)는 충전제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 충전제의 양은 약 10 중량% 내지 약 20 중량%이다. 일부 실시양태에서, 충전제의 양은 약 10 중량% 내지 약 40 중량%이다. 일부 실시양태에서, 충전제의 양은 약 20 중량% 내지 약 40 중량%이다. 일부 실시양태에서, 충전제의 양은 약 10% w/w, 약 11% w/w, 약 12% w/w, 약 13% w/w, 약 14% w/w, 약 15% w/w, 약 16% w/w, 약 17% w/w, 약 18% w/w, 약 19% w/w, 약 20% w/w, 약 21% w/w, 약 22% w/w, 약 23% w/w, 약 24% w/w, 약 25% w/w, 약 26% w/w, 약 27% w/w, 약 28% w/w, 약 29% w/w, 약 30% w/w, 약 31% w/w, 약 32% w/w, 약 33% w/w, 약 34% w/w, 약 35% w/w, 약 36% w/w, 약 37% w/w, 약 38% w/w, 약 39% w/w, 또는 약 40% w/w이다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제(예를 들어, 경구 조성물 또는 제제)는 결합제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합제의 양은 약 5 중량% 내지 약 15 중량%이다. 일부 실시양태에서, 결합제의 양은 약 5 중량% 내지 약 25 중량%이다. 일부 실시양태에서, 결합제의 양은 약 15 중량% 내지 약 25 중량%이다. 일부 실시양태에서, 결합제의 양은 약 5% w/w, 약 6% w/w, 약 7% w/w, 약 8% w/w, 약 9% w/w, 약 10% w/w, 약 11% w/w, 약 12% w/w, 약 13% w/w, 약 14% w/w, 약 15% w/w, 약 16% w/w, 약 17% w/w, 약 18% w/w, 약 19% w/w, 약 20% w/w, 약 21% w/w, 약 22% w/w, 약 23% w/w, 약 24% w/w, 또는 약 25% w/w이다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제(예를 들어, 경구 조성물 또는 제제)는 현탁제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 현탁제의 양은 약 2 중량% 내지 약 3 중량%이다. 일부 실시양태에서, 현탁제의 양은 약 2 중량% 내지 약 4 중량%이다. 일부 실시양태에서, 현탁제의 양은 약 1 중량% 내지 약 5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 현탁제의 양은 약 1% w/w, 약 1.1% w/w, 약 1.2% w/w, 약 1.3% w/w, 약 1.4% w/w, 약 1.5% w/w, 약 1.6% w/w, 약 1.7% w/w, 약 1.8% w/w, 약 1.9% w/w, 약 2% w/w, 약 2.1% w/w, 약 2.2% w/w, 약 2.3% w/w, 약 2.4% w/w, 약 2.5% w/w, 약 2.6% w/w, 약 2.7% w/w, 약 2.8% w/w, 약 2.9% w/w, 약 3% w/w, 약 3.1% w/w, 약 3.2% w/w, 약 3.3% w/w, 약 3.4% w/w, 약 3.5% w/w, 약 3.6% w/w, 약 3.7% w/w, 약 3.8% w/w, 약 3.9% w/w, 약 4% w/w, 약 4.1% w/w, 약 4.2% w/w, 약 4.3% w/w, 약 4.4% w/w, 약 4.5% w/w, 약 4.6% w/w, 약 4.7% w/w, 약 4.8% w/w, 약 4.9% w/w, 또는 약 5% w/w이다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제(예를 들어, 경구 조성물 또는 제제)는 봉해제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 봉해제의 양은 약 2 중량% 내지 약 3 중량%이다. 일부 실시양태에서, 봉해제의 양은 약 2 중량% 내지 약 4 중량%이다. 일부 실시양태에서, 봉해제의 양은 약 1 중량% 내지 약 5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 봉해제

의 양은 약 1% w/w, 약 1.1% w/w, 약 1.2% w/w, 약 1.3% w/w, 약 1.4% w/w, 약 1.5% w/w, 약 1.6% w/w, 약 1.7% w/w, 약 1.8% w/w, 약 1.9% w/w, 약 2% w/w, 약 2.1% w/w, 약 2.2% w/w, 약 2.3% w/w, 약 2.4% w/w, 약 2.5% w/w, 약 2.6% w/w, 약 2.7% w/w, 약 2.8% w/w, 약 2.9% w/w, 약 3% w/w, 약 3.1% w/w, 약 3.2% w/w, 약 3.3% w/w, 약 3.4% w/w, 약 3.5% w/w, 약 3.6% w/w, 약 3.7% w/w, 약 3.8% w/w, 약 3.9% w/w, 약 4% w/w, 약 4.1% w/w, 약 4.2% w/w, 약 4.3% w/w, 약 4.4% w/w, 약 4.5% w/w, 약 4.6% w/w, 약 4.7% w/w, 약 4.8% w/w, 약 4.9% w/w, 또는 약 5% w/w이다.

[0123] 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제(예를 들어, 경구 조성물 또는 제제)는 윤회제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 윤회제의 양은 약 2 중량% 내지 약 3 중량%이다. 일부 실시양태에서, 윤회제의 양은 약 2 중량% 내지 약 4 중량%이다. 일부 실시양태에서, 윤회제의 양은 약 1 중량% 내지 약 5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 윤회제의 양은 약 1% w/w, 약 1.1% w/w, 약 1.2% w/w, 약 1.3% w/w, 약 1.4% w/w, 약 1.5% w/w, 약 1.6% w/w, 약 1.7% w/w, 약 1.8% w/w, 약 1.9% w/w, 약 2% w/w, 약 2.1% w/w, 약 2.2% w/w, 약 2.3% w/w, 약 2.4% w/w, 약 2.5% w/w, 약 2.6% w/w, 약 2.7% w/w, 약 2.8% w/w, 약 2.9% w/w, 약 3% w/w, 약 3.1% w/w, 약 3.2% w/w, 약 3.3% w/w, 약 3.4% w/w, 약 3.5% w/w, 약 3.6% w/w, 약 3.7% w/w, 약 3.8% w/w, 약 3.9% w/w, 약 4% w/w, 약 4.1% w/w, 약 4.2% w/w, 약 4.3% w/w, 약 4.4% w/w, 약 4.5% w/w, 약 4.6% w/w, 약 4.7% w/w, 약 4.8% w/w, 약 4.9% w/w, 또는 약 5% w/w이다.

[0124] 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제(예를 들어, 경구 조성물 또는 제제)는 계면활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 양은 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량%이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 양은 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 양은 약 1 중량% 내지 약 15 중량%이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 양은 약 0.5% w/w, 약 0.6% w/w, 약 0.7% w/w, 약 0.8% w/w, 약 0.9% w/w, 약 1% w/w, 약 1.1% w/w, 약 1.2% w/w, 약 1.3% w/w, 약 1.4% w/w, 약 1.5% w/w, 약 1.6% w/w, 약 1.7% w/w, 약 1.8% w/w, 약 1.9% w/w, 약 2% w/w, 약 2.1% w/w, 약 2.2% w/w, 약 2.3% w/w, 약 2.4% w/w, 약 2.5% w/w, 약 2.6% w/w, 약 2.7% w/w, 약 2.8% w/w, 약 2.9% w/w, 약 3% w/w, 약 3.1% w/w, 약 3.2% w/w, 약 3.3% w/w, 약 3.4% w/w, 약 3.5% w/w, 약 3.6% w/w, 약 3.7% w/w, 약 3.8% w/w, 약 3.9% w/w, 약 4% w/w, 약 4.1% w/w, 약 4.2% w/w, 약 4.3% w/w, 약 4.4% w/w, 약 4.5% w/w, 약 4.6% w/w, 약 4.7% w/w, 약 4.8% w/w, 약 4.9% w/w, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 또는 약 15%이다.

[0125] 일부 실시양태에서, 계면활성제의 양은 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 양은 약 0.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 양은 약 1 중량%이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 양은 약 2 중량%이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 양은 약 3 중량%이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 양은 약 4 중량%이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 양은 약 7 중량% 내지 약 15 중량%이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 양은 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량%이다.

[0126] **이중층 제제**

[0127] 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 이중층 제제(예를 들어, 경구 투여 형태)이거나 이를 포함한다. 일부 예에서, 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 이중층 제제는 향상된 생체이용률 및 효능, 보다 낮은 투여 용량, 보다 낮은 세포독성 및/또는 감소된 부작용을 갖는다.

[0128] 일부 실시양태에서, 이중층 제제는 (예를 들어, 즉시 방출 또는 제어 방출) 상부층 또는 코팅 및 제어 방출 코어를 포함하는 경구 투여 형태이고, 예를 들어 (i) 상부층 또는 코팅 및 (ii) 제어 방출 코어 중 적어도 하나는 5HT(예를 들어, 5HT<sub>2</sub>) 수용체 아고니스트를 포함한다. 특정 예에서, (예를 들어, 즉시 방출 또는 제어 방출) 상부층 또는 코팅 및 제어 방출 코어는 둘 모두 5HT(예를 들어, 5HT<sub>2</sub>) 수용체 아고니스트를 포함하며, 코어 및 코팅 5HT 수용체 아고니스트는 동일하거나 상이하다. 추가의 작용제는 (i) 상부층 또는 코팅 및 (ii) 코어 중 어느 하나 또는 둘 모두에 존재하는 것이 고려되고, 예를 들어 작용제는 본원에서 설명되는 임의의 추가의 작용제(예를 들어, 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스파티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 멜라토닌, 프레그네놀론, 인삼, 트립토판, 리세르그산 디에틸아미드, 5HT 수용체 길항제, 또는 이들의 임의의 조합물)이다.

[0129] **제어 방출 코팅 제제**

[0130] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 (예를 들어, 제어 방출) 코팅(예를 들어, 적어도 부분적으로 또는 전체적으로)이 경구 투여 형태의 코어를 둘러싼다. 특정 실시양태에서, 제어 방출 코팅은 코어를 코팅 조성물로 코팅하

여 중간 코팅을 갖는 코팅된 코어를 형성하고, 코팅된 코어를 경화시켜 안정한 제어 방출 코팅을 형성하는 것을 포함하는 공정에 의해 형성되는 안정한 제어 방출 모노리스형(monolithic) 코팅이다. 적어도 하나의 실시양태에서, 코팅 조성물은 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체, 용점이 적어도 55℃인 폴리-글리콜, 및 하나 이상의 제2 약제학적으로 허용되는 부형제의 수성 분산액을 포함한다. 일부 경우에, 경화는 적어도 폴리-글리콜의 용점과 동일하거나 이보다 높은 온도에서 수행된다. 적어도 하나의 실시양태에서, 안정한 제어 방출 코팅은 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체, 용점이 적어도 55℃인 폴리-글리콜, 및 하나 이상의 제2 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

[0131] 특정 실시양태에서, 코팅 조성물(예를 들어, 코팅을 형성하기 위해 사용됨)은 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체의 수성 분산액을 포함한다. 일부 실시양태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체의 수성 분산액은 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액이다. 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액의 비제한적인 예에는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트를 기재로 한 중성 공중합체의 30% 수성 분산액(예를 들어, 유드라기트(Eudragit)® NE30D), 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트를 기재로 한 중성 공중합체의 40% 수성 분산액(예를 들어, 유드라기트® NE40D), 유드라기트® NM30D, 콜리코트(Kollicoat)® EMM30D, 및 이들의 조합물이 포함된다. 적어도 하나의 실시양태에서, 제어 방출 코팅 조성물에 사용되는 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체는 유드라기트® NE30D, 유드라기트® NE40D, 또는 이들의 혼합물이다. 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체는 특정 실시양태에서, 사용된 치료 활성제 및 원하는 제어 방출 프로파일에 따라 코팅 조성물의 약 1 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 20% 내지 약 99.5%의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 25% 내지 약 60%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 37% 내지 약 50%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 및 약 49%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체는 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.4% 내지 약 39.8%의 양으로 코팅 조성물에 존재하고, 다른 실시양태에서는 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.8% 내지 약 24%의 양으로 존재한다. 일부 다른 실시양태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체는 정제의 건조 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 5.5%, 정제의 건조 중량을 기준으로 예를 들어 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 약 3%, 약 3.1%, 약 3.2%, 약 3.3%, 약 3.4%, 약 3.5%, 약 3.6%, 약 3.7%, 약 3.8%, 약 3.9%, 약 4%, 약 4.1%, 약 4.2%, 약 4.3%, 약 4.4%, 약 4.5%, 약 4.6%, 약 4.7%, 약 4.8%, 약 4.9%, 약 5%, 약 5.1%, 약 5.2%, 약 5.3%, 약 5.4%의 양으로 코팅 조성물에 존재한다.

[0132] 일부 실시양태에서, 제어 방출 투여 형태는 물 흡수시에 치수적으로 제한되지 않은 방식으로 팽창하지 않는다. 특정 실시양태에서, 물 흡수시에 치수적으로 제한된 방식으로 제어 방출 투여 형태의 약간의 팽창이 존재한다. 특정 실시양태에서, 제어 방출 코팅은 물 흡수시에 투여 형태의 팽창을 제한한다.

[0133] 특정 실시양태에서, 코팅 조성물은 예를 들어 적어도 약 55℃의 용점을 갖는 폴리글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 55℃의 용점을 갖는 폴리글리콜은 약 4,000 달톤 내지 약 35,000 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이다. 적어도 약 55℃의 용점을 갖는 폴리글리콜의 비제한적인 예는 비제한적 예로서 폴리에틸렌 글리콜 4000, 폴리에틸렌 글리콜 4600, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 폴리에틸렌 글리콜 8000, 폴리에틸렌 글리콜 10000, 폴리에틸렌 글리콜 12000, 폴리에틸렌 글리콜 20000, 폴리에틸렌 글리콜 35000, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리글리콜은 폴리에틸렌 글리콜 6000, 폴리에틸렌 글리콜 8000, 폴리에틸렌 글리콜 10000, 폴리에틸렌 글리콜 12000, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적어도 하나의 실시양태에서, 코팅 조성물에 사용되는 폴리-글리콜은 폴리에틸렌 글리콜 8000이다. 폴리글리콜은 특정 실시양태에서 코팅 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리-글리콜은 코트의 건조 중량을 기준으로 약 0.5% 내지 약 28%의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 폴리글리콜은 코트의 건조 중량을 기준으로 약 4% 내지 약 17%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 폴리글리콜은 코트의 건조 중량을 기준으로 약 7.2% 내지 약 15.2%, 예를 들어, 약 7.3%, 약 7.4%, 약 7.5%, 약 7.6%, 약 7.7%, 약 7.8%, 약 7.9%, 약 8%, 약 8.1%, 약 8.2%, 약 8.3%, 약 8.4%, 약 8.5%, 약 8.6%, 약 8.7%, 약 8.8%, 약 8.9%, 약 9%, 약 9.1%, 약 9.2%, 약 9.3%, 약 9.4%, 약 9.5%, 약 9.6%, 약 9.7%, 약 9.8%, 약 9.9%, 약 10%, 약 10.1%, 약 10.2%, 약 10.3%, 약 10.4%, 약 10.5%, 약 10.6%, 약 10.7%, 약 10.8%, 약 10.9%, 약 11%, 약 11.1%, 약 11.2%, 약 11.3%, 약 11.4%, 약 11.5%, 약 11.6%, 약 11.7%, 약 11.8%, 약 11.9%, 약 12%, 약 12.1%, 약 12.2%, 약 12.3%, 약 12.4%, 약 12.5%, 약 12.6%, 약 12.7%, 약 12.8%, 약 12.9%, 약 13%, 약

13.1%, 약 13.2%, 약 13.3%, 약 13.4%, 약 13.5%, 약 13.6%, 약 13.7%, 약 13.8%, 약 13.9%, 약 14%, 약 14.1%, 약 14.2%, 약 14.3%, 약 14.4%, 약 14.5%, 약 14.6%, 약 14.7%, 약 14.8%, 약 14.9%, 약 15%, 및 약 15.1%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 폴리-글리콜은 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 11.2%의 양으로 코팅 조성물에 존재한다. 다른 실시양태에서, 폴리글리콜은 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 8%의 양으로 코팅 조성물에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 폴리글리콜은 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.2% 내지 약 2.8%, 예를 들어, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 및 약 2.7%의 양으로 코팅 조성물에 존재한다. 적어도 약 55°C의 융점을 갖는 다른 적합한 폴리글리콜 유도체는 폴록사머 188, 폴록사머 338, 폴록사머 407, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 및 이들의 혼합물일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0134] 공중합체 및 폴리글리콜에 추가로, 코팅 조성물은 선택적으로 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 부형제는 점착 방지제, 유화제, 소포제, 친수제, 향미제, 착색제, 감미제 등, 및 이들의 임의의 조합물을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 부형제는 일련의 방식으로 코트의 특성에 영향을 미칠 수 있으며, 따라서 코트 제제에 사용되는 많은 물질은 다기능성으로 설명될 수 있다. 숙련된 기술자는 그들의 기술적 지식에 기초하여 어떤 약제학적으로 허용되는 부형제가 요구되는 제어 방출 코팅 조성물에 적합한지 알 것이다.

[0135] 일부 실시양태에서, 친수제는 예를 들어 위장액과 접촉할 때 코팅의 습윤을 촉진하기 위해 본원에서 설명되는 조성물, 제제, 코어 또는 코팅에 포함된다. 이러한 친수제는 비제한적인 예로서 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)(예를 들어, 파마코트(Pharmacoat)® 606 또는 히프로멜로오스(Hypromellose)), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(포비돈(Povidone)® 또는 콜리돈(Kollidon)®), 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥사이드, 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(콜리돈® VA64), 폴리에틸렌 글리콜-폴리비닐 알코올 공중합체(콜리코트® IR), 이들의 공중합체, 및 이들의 조합물을 포함한다. 적어도 하나의 실시양태에서, HPMC는 코팅 조성물에 사용되는 친수제이다. 특정 실시양태에서, 친수제는 pH-의존성 중합체를 포함하고, 그의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(예를 들어, 아쿠아코트(Aquacoat)® CPD); 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 폴리(메타크릴산, 에틸 아크릴레이트) 1:1(예를 들어, 유드라기트® L30D-55); 콜리코트® MAE 30 D; 폴리(메타크릴산, 에틸 아크릴레이트) 1:1(예를 들어, 유드라기트® L100-55); 콜리코트® MAE 30 DP; 유드라기트® FS 30D; 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 LF, MF, HF 등급(예를 들어, AQOAT®), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 및 이들의 혼합물. 친수제가 코트 조성물에 포함되는 경우, 친수제는 임의의 적합한 양으로, 예를 들어 특정 실시양태에서 코팅 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 친수제는 코팅 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 또 다른 실시양태에서 코팅 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 친수제는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 0% 초과 내지 약 35%의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 친수제는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 8% 내지 약 30%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 친수제는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 12% 내지 약 26%, 예를 들어 코트의 건조 중량을 기준으로 약 13%, 약 14%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 및 약 25%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 친수제는 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0% 내지 약 14%의 양으로; 다른 실시양태에서 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.2% 내지 약 6%의 양으로; 또 다른 실시양태에서 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.8% 내지 약 2.5%의 양으로; 예를 들어, 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 및 약 2.4%의 양으로 코팅 제제에 존재한다.

[0136] 일부 경우에, 중합체 필름의 점착성은 투여 형태의 코팅 및 후속 경화 단계(코팅 후 열처리)에 중요하다. 특정 경우에, 셀룰로오스계 또는 아크릴계 중합체로 코팅하는 동안, 특히 더 높은 제품 가공 온도에서 여러 과립 또는 비드, 또는 최악의 경우 전체 배치의 원치 않는, 때로는 비가역적인 응집이 발생할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 코팅 제제에 점착 방지제를 첨가하는 것이 바람직하다. 선택적으로 사용되는 점착 방지제는 아디프산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 수소화된 식물성 오일, 스테로텍스, 글리세릴 모노스테아레이트, 탈크(예를 들어, 탈크 400), 벤조산나트륨, 라우릴황산나트륨, 라우릴황산마그네슘, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 적어도 하나의 실시양태에서, 탈크(예를 들어, 탈크 400)가 점착 방지제로서 사용된다. 일부 경우에, 탈크가 습윤제로도 작용한다. 일부 실시양태에서, 점착 방지제의 혼합물이 사용된다. 임의의 적합한 양의 점착 방지제가 코팅 조성물에 사용되며, 예를 들어 코팅 분산액의 약 1 중량% 내

지 약 15중량%, 특정 실시양태에서는 코팅 분산액의 약 1 중량% 내지 약 7 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 점착 방지제는 코팅의 건조 중량을 기준으로 약 0% 초과 내지 약 50%의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 점착 방지제는 코팅의 건조 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 40%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 점착 방지제는 코팅의 건조 중량을 기준으로 약 10% 내지 약 30%의 양으로 존재하고; 예를 들어, 코팅의 건조 중량을 기준으로 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 및 약 29%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 점착 방지제는 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0% 내지 약 20%의 양으로 코팅 제제에 존재하고; 다른 실시양태에서 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0% 내지 약 12%의 양으로; 또 다른 실시양태에서 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.6% 내지 약 7%의 양으로; 예를 들어, 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 약 3%, 약 3.1%, 약 3.2%, 약 3.3%, 약 3.4%, 약 3.5%, 약 3.6%, 약 3.7%, 약 3.8%, 약 3.9%, 약 4%, 약 4.1%, 약 4.2%, 약 4.3%, 약 4.4%, 약 4.5%, 약 4.6%, 약 4.7%, 약 4.8%, 약 4.9%, 약 5%, 약 5.1%, 약 5.2%, 약 5.3%, 약 5.4%, 약 5.5%, 약 5.6%, 약 5.7%, 약 5.8%, 약 5.9%, 약 6%, 약 6.1%, 약 6.2%, 약 6.3%, 약 6.4%, 약 6.5%, 약 6.6%, 약 6.7%, 약 6.8%, 및 약 6.9%의 양으로 존재한다.

[0137] 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물, 제제, 코어 또는 코팅은 소포제, 예를 들어 비제한적인 예로서, 실리콘 오일, 시메티콘(예를 들어, 시메티콘 에멀전), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 적어도 하나의 실시양태에서, 소포제는 시메티콘이다. 소포제는 존재하는 경우 임의의 적합한 양으로, 예를 들어 코트 조성물의 약 0.5 중량% 이하의 양으로 사용되며, 다른 특정 실시양태에서는 코팅 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 0.4 중량%의 양으로 사용된다. 특정 실시양태에서, 소포제는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 0% 초과 내지 약 3%의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 소포제는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 0.4% 내지 약 2%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 소포제는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 0.8% 내지 약 1.5%의 양으로 존재하고; 예를 들어, 코트의 건조 중량을 기준으로 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 및 약 1.4%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 소포제는 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0% 내지 약 1.2%의 양으로; 다른 실시양태에서 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0% 내지 약 0.8%의 양으로; 또 다른 실시양태에서 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0% 내지 약 0.2%의 양으로; 예를 들어, 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.04%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0.09%, 약 0.10%, 약 0.11%, 약 0.12%, 약 0.13%, 약 0.14%, 약 0.15%, 약 0.16%, 약 0.17%, 약 0.18%, 및 약 0.19%의 양으로 존재한다.

[0138] 일부 실시양태에서, 유화제(에멀전화제로도 불림)는 코팅의 제조 동안 실제 유화를 촉진하고/하거나, 제품의 저장 수명 동안 에멀전 안정성을 제공하기 위해 본원에서 설명되는 조성물, 제제, 코어 또는 코팅에 포함된다. 일부 경우에, 적합한 유화제는 천연 발생 물질 및 이들의 반합성 유도체, 예를 들어 폴리사카라이드, 및 글리세롤 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 소르비탄 에스테르 및 폴리소르베이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 적어도 하나의 실시양태에서, 사용된 유화제는 폴리소르베이트 80(폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레레이트)(예를 들어, 트윈(Tween)® 80)이다. 유화제(들)는 존재하는 경우, 특정 실시양태에서 코트 조성물의 0 중량% 초과 내지 약 0.5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 적어도 하나의 실시양태에서, 유화제는 코트 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 0.3 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 유화제는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 0% 초과 내지 약 2%의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 유화제는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 1%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 유화제는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 0.25% 내지 약 0.75%; 예를 들어, 코트의 건조 중량을 기준으로 약 0.30%, 약 0.35%, 약 0.40%, 약 0.45%, 약 0.50%, 약 0.55%, 약 0.60%, 약 0.65%, 및 약 0.70%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 유화제는 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0% 초과 내지 약 0.8%의 양으로 코팅 제제에 존재하고; 다른 실시양태에서 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0% 초과 내지 약 0.4%의 양으로; 또 다른 실시양태에서 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0% 초과 내지 약 0.2%의 양으로; 예를 들어, 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.04%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0.09%, 약 0.10%, 약 0.11%, 약 0.12%, 약 0.13%, 약 0.14%, 약 0.15%, 약 0.16%, 약 0.17%, 약 0.18%, 및 약 0.19%의 양으로 존재한다.

[0139] 특정 실시양태에서, 예를 들어 본원에서 설명되는 코팅에 착색제가 사용된다. 일부 경우에, 착색제는 수불용성 염료(안료)이다. 일부 경우에, 안료가 빛에 대해 화학적으로 더 안정하고 더 나은 불투명도 및 커버력을 제공하며 주어진 필름의 수증기 불투과성을 최적화한다는 점에서 수용성 염료보다 특정 이점을 갖는다. 적합한 착색제의 예는 산화철 안료, 이산화티탄 및 알루미늄 레이크(Aluminum Lake)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 혼합물을 사용할 수 있다. 적어도 하나의 실시양태에서, 사용된 안료 또는 착색제는 이산화티탄이다. 존재하는

경우, 안료 또는 착색제는 특정 실시양태에서 코트 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 적어도 하나의 실시양태에서, 착색제는 코트 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 적어도 하나의 다른 실시양태에서, 착색제는 코트 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 착색제는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 0% 초과 내지 약 20%의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 착색제는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 0% 초과 내지 약 10%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 착색제는 코트의 건조 중량을 기준으로 약 2.2% 내지 약 6.2%의 양으로; 예를 들어, 코트의 건조 중량을 기준으로 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 약 3%, 약 3.1%, 약 3.2%, 약 3.3%, 약 3.4%, 약 3.5%, 약 3.6%, 약 3.7%, 약 3.8%, 약 3.9%, 약 4%, 약 4.1%, 약 4.2%, 약 4.3%, 약 4.4%, 약 4.5%, 약 4.6%, 약 4.7%, 약 4.8%, 약 4.9%, 약 5%, 약 5.1%, 약 5.2%, 약 5.3%, 약 5.4%, 약 5.5%, 약 5.6%, 약 5.7%, 약 5.8%, 약 5.9%, 약 6% 및 약 6.1%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 착색제는 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0% 초과 내지 약 8%의 양으로 코팅 제제에 존재하고; 다른 실시양태에서 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0% 초과 내지 약 5%의 양으로; 또 다른 실시양태에서 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0% 초과 내지 약 1%의 양으로; 예를 들어, 정제의 건조 중량을 기준으로 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 및 약 0.9%의 양으로 존재한다.

[0140] 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물, 제제, 코어 또는 코팅은 제1 및 제2 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 적어도 하나의 실시양태에서, 제2 약제학적으로 허용되는 부형제(예를 들어, 제어 방출 코팅에서)는 임의의 작용기가 없는 중성 에스테르 공중합체(예를 들어, 유드라기트® NE30D, 유드라기트® NE40D, 유드라기트® NM30D, 콜리코트® EMM30D, 또는 이들의 혼합물), HPMC(예를 들어, 파마코트®606), 탈크(예를 들어, 탈크 400), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 폴리에틸렌 글리콜 4600, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 폴리에틸렌 글리콜 8000, 폴리에틸렌 글리콜 10000, 폴리에틸렌 글리콜 12000, 폴리에틸렌 글리콜 20000, 폴리에틸렌 글리콜 35000, 또는 이들의 혼합물), 시메티콘, 폴리소르베이트 80, 이산화티탄, 및 이들의 혼합물 중 적어도 하나를 포함한다.

[0141] 적어도 하나의 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물, 제제, 코어 또는 코팅(예를 들어, 안정한 제어 방출 코팅)은 물에 위치될 때 수화된다. 적어도 하나의 실시양태에서, 투여 형태(예를 들어, 제어 방출 코팅으로 코팅된)는 물에 부유한다. 적어도 하나의 실시양태에서, (예를 들어, 제어 방출) 투여 형태는 환자에게 경구 투여 시에 환자의 상부 위장관(예를 들어, 위)의 적어도 하나의 영역에 유효량의 활성 약물의 제어 방출을 제공한다.

[0142] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 임의의 조성물, 제제, 코어 또는 코팅(예를 들어, 제어 방출 코팅)은 유기 용매의 사용을 포함하지 않는 공정에 의해 형성된다. 이러한 실시양태에서, 제어 방출 코팅 조성물은 용매 기반이 아닌 수성 기반이다(수성 기반 제어 방출 코팅으로 코팅된 투여 형태의 특정 예에서 "AQ"로 지칭됨). 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물, 제제, 코어 또는 코팅(예를 들어, 제어 방출 코팅)은 용매 기반 공정에 의해 형성된다(예를 들어, "PharmaPASS™" 조성물).

[0143] 다양한 실시양태에서, 코팅 조성물은 정제 코어의 베드 상에 코팅 조성물(용액 또는 현탁액)을 분무(스프레이)하는 것을 포함하는 공정에 의해 유효량의 치료 활성제를 포함하는 코어 상에 적용된다. 필름 코팅에 적합한 장비의 일부 예는 다음을 포함한다: 아셀라 코타(ACCELA COTA)®(Manesty Machines, 영국 리버풀 소재), 하이-코터(HI-COATER)®(Freund Company, 일본 소재), 드리아코아터(DRIACOATER)™(Driam Metallprodukt GmbH, 독일 소재), HTF/150™(GS, 이탈리아 소재) 및 IDA™(Dumoulin, 프랑스 소재). 유동층 원리에 따라 작동하는 장치의 예는 다음을 포함한다: 에어로마틱(AEROMATIC)™(Fielder, 스위스 및 영국 소재) 및 글라트 아게(GLATT AG)™(스위스 소재). 적어도 하나의 실시양태에서, 사용되는 장치는 아셀라 코타®이다.

[0144] 일부 경우에, 코팅 조성물은 연동 펌프로부터 원하는 속도로 코팅 장치로 전달되고, 회전 또는 유동화 정제 코어 상에 스프레이된다. 정제 코어는 약 30°C로 예열된다. 코팅 공정 동안, 제품 온도 범위는 입구 및 출구 공기의 유량, 입구 공기의 온도 및 스프레이 속도를 조정함으로써 약 25°C 내지 약 35°C로 유지된다. 코팅 조성물의 단일 층이 적용되고, 일단 스프레이가 완료되면, 코팅된 정제 코어는 낮은 팬 속도 및 낮은 공기 흐름에서 약 3 내지 약 5분 동안 약 30°C 내지 약 40°C에서 건조된다. 팬을 조그 속도로 재조정하고, 약 12분 내지 약 15분 동안 건조를 계속한다.

[0145] 특정 실시양태에서, 코팅된 정제 코어는 트레이 상에 배치되고, 폴리에틸렌 글리콜 또는 그의 유도체의 용점 이상의 온도에서 전기 또는 스팀 오븐에서 경화(코팅 후 열처리)된다. 적어도 하나의 실시양태에서, 경화 온도는 폴리에틸렌 글리콜 또는 그의 유도체의 용점보다 높다. 적어도 하나의 실시양태에서, 경화 시간은 약 2 내지 약 7시간이다. 경화된 코팅된 정제는 후속적으로 약 실온으로 냉각된다.

[0146] 특정 다른 실시양태에서, 코팅된 정제 코어는 코팅 팬 상에 배치되고, 2개의 단계에서 경화된다. 제1 단계 동안, 코팅된 정제는 일정 기간 동안(예를 들어, 특정 실시양태에서 약 15분 내지 약 90분, 적어도 하나의 실시양태에서 약 60분 동안) 제1 경화 온도(예를 들어, 특정 실시양태에서 약 50°C 내지 약 59°C)에서 경화된다. 제2 단계 동안, 코팅된 정제는 추가의 시간 동안(예를 들어, 특정 실시양태에서 약 30분 내지 약 180분, 및 적어도 하나의 실시양태에서 약 120분 동안) 적어도 폴리-글리콜의 용점 이상의 온도인 제2 경화 온도(예를 들어, 특정 실시양태에서 약 60°C 내지 약 70°C)에서 경화된다. 적어도 하나의 실시양태에서, 코팅된 정제의 2개의 단계의 경화는 경화 공정에 의해 야기되는 정제 상의 비기능적 결함을 감소시킨다. 적어도 하나의 실시양태에서, 2개의 단계의 경화 공정은 경화 공정에 의해 야기되는 정제 상의 비기능적 결함을 실질적으로 제거한다. 경화 공정에 의해 야기되는 투여 형태의 비기능적 결함은 코팅의 시각적 결함(예를 들어, 불량한 색상 균일성 및/또는 흐릿한 외관), 코팅 표면의 결함(예를 들어, 코팅 표면의 거칠기, 및/또는 코팅의 주름), 및 정제가 서로 및/또는 코팅 팬에 들러붙는 것을 포함한다. 또한, 정제의 색상 및 평활도의 결함을 감소시켜 정제의 인쇄를 개선할 수 있다.

[0147] 일부 실시양태에서, 코팅 제제는 다양한 5HT 수용체 아고니스트 코어를 코팅하기 위해 사용되고, 원하는 약물 방출 프로파일을 얻도록 조정될 수 있다. 지연 길이 및 시간은 수화 속도 및 코트의 두께에 의해 제어된다. 지연 후의 약물 방출 속도는 수화된 코트의 두께 및 투과성에 의해 결정된다. 따라서, 원하는 제어 방출 약물 프로파일이 달성될 수 있도록 코트의 수화 속도 및 투과성을 조절하는 것이 가능하다. 코어에 사용되는 약물 및 원하는 제어 방출 프로파일에 따라 달라지기 때문에, 선호되는 코트 두께는 없다. 코트의 두께와 조합된 다른 파라미터는 안정한 코트 조성물의 일부 성분의 농도를 변화시키는 것 및/또는 경화 온도 및 코팅된 정제 코어를 경화시키는 시간을 변화시키는 것을 포함한다. 숙련된 기술자는 원하는 제어 방출 프로파일을 위해 변경할 파라미터 또는 파라미터의 조합을 알 것이다.

[0148] 즉시 방출 코팅 제제

[0149] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 조성물 또는 제제(예를 들어, 경구 투여 형태)는 즉시 방출 코팅(예를 들어, 5HT 수용체 아고니스트의 즉시 방출을 제공함)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 즉시 방출 코팅은 5HT 수용체 아고니스트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 즉시 방출 코팅은 하나 초과 5HT 수용체 아고니스트를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 즉시 방출 코팅은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 즉시 방출 코팅은 5HT 수용체 아고니스트 및 추가의 (예를 들어, 약제학적 활성) 작용제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 즉시 방출 코팅은 5HT 수용체 아고니스트가 아닌 추가의 (예를 들어, 약제학적 활성) 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제는 5HT 수용체 아고니스트의 투여와 관련된 유해한 부작용을 감소, 경감 또는 제거한다. 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트의 투여와 관련된 유해한 부작용을 감소, 경감 또는 제거하는 추가의 작용제는 5HT 수용체 길항제이다. 일부 실시양태에서, 즉시 방출 코팅의 추가의 작용제는 5HT 수용체 길항제이다. 일부 실시양태에서, 즉시 방출 코팅의 추가의 작용제는 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스포티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 멜라토닌, 프레그네놀론, 인삼, 트립토판, 리세르그산 디에틸아미드, 또는 5HT 수용체 길항제, 및 이들의 조합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0150] 일부 실시양태에서, 즉시 방출 형태의 즉시 방출 활성제의 (예를 들어, 치료) 유효량은 본원에서 설명되는 제제 상에 코팅된다. 예를 들어, 제제로부터 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 연장 방출이 제어 방출 코팅으로 인한 것인 일부 경우에, 추가의 작용제의 즉시 방출층은 제어 방출 코팅 위에 오버코팅될 것이다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제의 즉시 방출층은 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그가 제어 방출 매트릭스에 혼입된 기재의 표면 상에 코팅된다. 유효 단위 용량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 다수의 지속 방출 기질(예를 들어, 펠렛, 구체, 비드 등을 포함하는 다중 미립자 시스템)이 경질 젤라틴 캡슐 내에 혼입되는 경우, 부작용 감소 화합물이 캡슐 내에 분말 또는 과립으로서 충분한 양의 즉시 방출 항히스타민제 또는 항구토제를 포함함으로써 젤라틴 캡슐에 혼입될 수 있다. 대안적으로, 젤라틴 캡슐 자체는 선택적으로 추가의 작용제의 즉시 방출층으로 코팅된다.

[0151] 항히스타민제 또는 항구토제와 같은 추가의 작용제를 포함하는 즉시 방출 코팅은 최종 투여 형태를 생성하기 위해 선택적으로 (예를 들어, 본원에서 설명되는 5HT 수용체 아고니스트를 포함하는 제어 방출 정제 코어) 외부에 첨가된다. 이러한 코팅은 임의의 적절한 방법으로 제조되고, 예를 들어 프로메타진과 같은 화합물을 폴리비닐피롤리돈(PVP) 29/32 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC) 및 물/이소프로필 알코올 및 트리에틸 아세테

이트와 혼합함으로써 제조된다. 이러한 즉시 방출 코팅은 선택적으로 정제 코어에 스프레이 코팅된다. 즉시 방출 코팅은 일부 경우에, 80 중량%의 프로메타진 및 20 중량%의 락토스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 유형 2910으로 이루어진 블렌드를 사용한 압축 코팅 공정을 사용하여 적용된다.

[0152] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 조성물 또는 제제(예를 들어, 즉시 방출 성분 및 제어 방출 성분을 포함하는 제제)는 제1 층 및 제2 층을 포함하는 이중층 정제의 형태이다. 일부 실시양태에서, 제1 층은 즉시 방출층이고/이거나, 제2 층은 제어 방출층이다. 제1(또는 상부) 또는 즉시 방출층은 제1 활성제, 예컨대 5HT 수용체 아고니스트 및/또는 또 다른 아고니스트, 예컨대 진통제, 진해제, 항히스타민제, 항구토제 및 자극제를 포함한다. 일부 예에서, 제2 또는 제어 방출층은 5HT 수용체 아고니스트와 같은 제2 약물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 약물은 5HT 수용체 아고니스트 또는 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 그의 유도체 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 제2 약물은 본원에서 설명되는 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 제제이다. 이중층 정제는 이중층 정제가 제1 약물의 치료 범위 내의 혈장 농도를 제공하는 기간(즉, 12시간)의 적어도 약 70%와 동일한 기간에 걸쳐 제2 약물의 치료 범위 내의 혈장 농도를 제공한다.

[0153] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 코팅 또는 층(예를 들어, 즉시 방출 또는 제어 방출 코팅 또는 층)은 자극제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 자극제는 아미노필린, 카페인, 디플린, 옥시트리필린, 테오필린, 암페타민, 벤즈페타민, 텍스트로암페타민, 디에틸프로피온, 마진돌, 메탐페타민, 메틸페니데이트, 텍스메틸페니데이트, 페몰린, 시부트라민, 모다피닐, 아토목세틴, 펜디메트리진, 펜테라민, 아드라피닐, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린, 시네프린, 암페타미닐, 푸르페노렉스, 또는 이들의 조합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0154] 일부 실시양태에서, 코팅 또는 층(예를 들어, 즉시 방출 또는 제어 방출 코팅 또는 층)은 항구토제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항구토제는 아프레피탄트, 드로나비놀, 페르페나진, 팔로노세트론, 트리메토벤즈아미드, 메토클로프로마이드, 돔페리돈, 프로클로르페라진, 프로메타진, 클로르프로마진, 트리메토벤즈아미드, 온단세트론, 그라니세트론, 하이드록시진, 아세틸류신 모노에탄올아민, 알리자프리드, 아자세트론, 벤즈퀴나미드, 비에타나우틴, 브로모프라이드, 부클리진, 클레보프라이드, 사이클리진, 디멘하이드리네이트, 디페니돌, 둘라세트론, 메클리진, 메탈라탈, 메토피마진, 나빌론, 옥시페론돌, 피파마진, 스코폴라민, 설피리드, 테트라하이드로칸나비놀, 티에틸페라진, 티오프로페라진, 트로피세트론, 드로페리돌, 할로페리돌, 프로클로페라진, 메토클로프로마이드, 디펜히드라민, 대마초, 미다졸람, 로라제팜, 히오신, 텍사메타손, 에메트룰, 프로포폴 또는 이들의 조합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0155] 일부 실시양태에서, 코팅 또는 층(예를 들어, 즉시 방출 또는 제어 방출 코팅 또는 층)은 항히스타민제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항히스타민제는 2-(m-플루오로페닐)-히스타민, 클로르페니라민, 메피라민, 테르페나딘, 아스테미졸, 트리프롤리딘, 에탄올아민 카르비녹사민, 디펜히드라민, 독실아민, 피릴아민, 트리켈렌아민, 하이드록시진, 펙소페나딘, 브롬페니라민, 클로르페니라민, 사이프로헵타딘, 로라타딘, 세티리진, 디마프라이드, 임프로미딘, 암타민, 시메티딘, 라니티딘, 니자티딘, 파모티딘, R-알파-메틸히스타민, 이메티드, 임페피프, 티오페라미드, 요오도펜프로피트, 클로벤프로피트, 이메티드, 클로자핀, 티오페라미드, 아젤라스틴, 브롬페니라민, 카르비녹사민, 세트리진, 클로르페니라민, 클레마스틴, 사이클리진, 시프로헵타딘, 데슬로라타딘, 디펜히드리네이트, 디펜히드라민, 에메다스틴, 펙소페나딘, 케토티펜, 레보카바스타틴, 로라타딘, 메클리진, 울로파타딘, 페니다민, 프로메타진, 또는 이들의 조합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0156] 일부 실시양태에서, 코팅 또는 층(예를 들어, 즉시 방출 또는 제어 방출 코팅 또는 층)은 항우울제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항우울제는 아빌리파이(아리피프라졸), 아다핀(독세핀), 아나프라닐(클로미프라민), 아플렌진(부프로피온), 아센딘(아목사핀), 아벤틸 HCl(노르트립틸린), 셀렉사(시탈로프람), 심발타(둘록세틴), 데시렐(트라조돈), 에팍소르 XR(벤라팍신), 엠삼(셀레길린), 에트라폰(페르페나진 및 아미트립틸린), 엘라빌(아미트립틸린), 엔렘(아미트립틸린), 켈지마(레보밀나시프란), 케데즐라(Khedezla)(데스벤라팍신), 라투다(루라시돈), 라믹탈(라모트리진), 렉사프로(에시탈로프람), 림비트룰(아미트립틸린 및 클로르디아제폭사이드), 마플란(이소카르복사지드), 나르달(페닐진), 노르프라민(데시프라민), 올렙트로(트라조돈), 파멜로(노르트립틸린), 파르네이트(트라닐시프로민), 팍실(파록세틴), 펙세바(파록세틴), 프로작(플루옥세틴), 프리스틱(데스벤라팍신), 레메론(미르타자핀), 사라펜(플루옥세틴), 세로쿠엘 XR(케티아핀), 세르존(네파조돈), 시네쿠안(독세핀), 수르몬틸(트리미프라민), 심비악스(플루옥세틴 및 비정형 항정신병 약물 올란자핀), 토프라닐(이미프라민), 트리아빌(페르페나진 및 아미트립틸린), 트린텔릭스(보르티옥세틴), 비브리드(빌라조돈), 비박틸(프로트립틸린), 웰부트린

(부프로피온), 졸로프트(세르트랄린), 및 자이프렉사(올란자핀)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0157] 일부 실시양태에서, 코팅 또는 층(예를 들어, 즉시 방출 또는 제어 방출 코팅 또는 층)은 항염증제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항염증제는 아세클로페낙, 아스피린, 셀레콕시브, 디클로페낙, 디플루니살, 에토돌락, 에토리콕시브, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토폴락, 로르녹시카, 록소프로펜, 메페남산, 멜록시카, 몬테루카스트, 나부메톤, 나프록센, 옥사프로진, 페닐부타존, 피록시카, 프란루카스트, 살살레이트, 술린다, 테녹시카, 티아프로펜산, 톨메틴, 발데콕시브, 자피르루카스트, 및 질리툰으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0158] 일부 실시양태에서, 코팅 또는 층(예를 들어, 즉시 방출 또는 제어 방출 코팅 또는 층)은 성장 인자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 성장 인자는 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), 전환 성장 인자  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), 표피 성장 인자(EGF), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 인슐린-유사 성장 인자(IGF), 염기성 섬유모세포 성장 인자(bFGF)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0159] 일부 실시양태에서, 코팅 또는 층(예를 들어, 즉시 방출층)은 탄산리튬, 시트르산리튬, 또는 오르트산리튬과 같은 리튬 화합물을 포함한다.

[0160] **제어 방출 매트릭스 제제**

[0161] 일부 실시양태에서, 제어 방출 제제 또는 조성물(예를 들어, 경구 투여 형태, 또는 경구 투여 형태의 코어, 또는 정제와 같은 경구 투여 형태의 층)이 본원에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 제어 방출 제제 또는 조성물은 또 다른 조성물 또는 제제로 코팅되거나 적층된다. 일부 경우에, 제어 방출 제제 또는 조성물은 본원에서 설명되는 바와 같은 즉시 및/또는 제어 방출 코팅 또는 층으로 코팅되거나 적층된다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공되는 제어 방출 조성물 또는 제제는 제어 방출 매트릭스 및 (예를 들어, 약 0.1 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 약 0.2 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 0.1 mg 내지 약 2 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 15 mg)의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 5HT 수용체 아고니스트 제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제어 및/또는 즉시 방출 코팅 또는 층은 5HT 아고니스트와 같은 제1 활성제 및/또는 진통제, 진해제, 항히스타민제, 항구토제 및 자극제로부터 선택되는 작용제와 같은 또 다른 작용제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 코팅(예를 들어, 제어 방출 및/또는 즉시 방출 코팅)은 임의의 적합한 작용제, 예를 들어 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스파티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 멜라토닌, 프레그네놀론, 인삼, 트립토판, 리세르그산 디에틸아미드 및 5HT 수용체 길항제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 코팅(예를 들어, 제어 방출 및/또는 즉시 방출 코팅)은 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 5HT 수용체 아고니스트 및 제2 작용제, 예컨대 비제한적인 예로서 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스파티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 멜라토닌, 프레그네놀론, 인삼, 트립토판, 리세르그산 디에틸아미드, 5HT 수용체 길항제 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[0162] *제어 방출 매트릭스*

[0163] 활성제는 임의의 적합한 방식으로 제어 방출 매트릭스로부터 방출된다. 제어 방출 매트릭스로부터 활성제(들)의 두 가지 예시적인 방출 메커니즘은 확산 및/또는 분해를 포함한다. 일반적으로, 확산은 생체 활성제가 중합체 매트릭스의 세공을 통해 방출되거나 매트릭스의 중합체 사슬 사이를 통과함으로써 방출될 때 발생한다. 일반적으로, 확산 시스템에서, 생체 활성제는 매트릭스 전체에 분산되거나, 매트릭스에 인접한 저장소 내에 또는 매트릭스 내에 국한될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제어 방출 제제는 일반적으로 생체 활성제의 저장소를 포함하는 저장소 시스템을 이용하고, 예를 들어 중합체 매트릭스 내의 고체 약물, 희석 용액 또는 고농축 약물 용액은 생체 활성제가 그를 통해 확산될 수 있는 제어 방출 물질로 둘러싸여 있다. 일반적으로, 분해 가능한 시스템에서 생체 활성제는 매트릭스가 생체 내에서 분해될 때 방출된다. 일부 경우에, 생체 활성제는 상기 메커니즘의 조합에 의해 방출된다. 본원에서 설명되는 제어 방출 매트릭스의 일부 실시양태에서, 생체 활성제의 방출은 확산 및 분해 둘 모두의 조합에 의해 유도된다. 특정 예에서, 방출 속도는 약물 대 중합체 비율을 변화시킴으로써(예를 들어, 더 높은 약물 농도가 더 빠른 방출 속도를 유발하는 경향이 있음) 및/또는 중합체 매트릭스의 화학적 성질을 변화시킴으로써(예를 들어, 약 40°C 미만 또는 약 0°C 미만의 유리 전이 온도(Tg)를 갖는 중합체를 포함하면, Tg가 40°C 초과인 중합체보다 더 빠른 용출 속도를 초래하는 경향이 있고, 물을 흡수하는 중합체는 물을 흡수하지 않는 소수성 중합체보다 약물을 더 빨리 용출됨) 제어된다. 일부 경우에, 이러한 변수는 제조 공정에 사용되는 재료의 선택에 의해 제어된다.

[0164] 일부 실시양태에서, 제어 방출 매트릭스는 투여 24시간 이내에 적어도 약 40% 및 약 60% 이하, 또는 적어도 50%의 생체 활성제를 방출하도록 구성된다. 또 다른 실시양태에서, 제어 방출 매트릭스는 투여 후 7일 이내에 적어도 약 80% 또는 약 100% 이하, 또는 적어도 90%의 생체 활성제를 방출하도록 구성된다.

[0165] 일부 실시양태에서, 제어 방출 매트릭스는 생분해성이다. 일부 실시양태에서, 제어 방출 매트릭스는 생분해성 폴리에스테르를 포함한다. 생분해성 폴리에스테르의 예에는 폴리카프로락톤(PCL), 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 및 이들의 공중합체, 예를 들어 폴리(락트산-코-글리콜산) 중합체(PLGA) 및 폴리(글리콜라이드-코-카프로락톤)(PGC)이 포함된다. PCL은 옥탄산 제1주석(stannous octanoate)과 같은 촉매를 사용하여 ε-카프로락톤을 개환 중합하여 제조된 생분해성 폴리에스테르를 의미한다. PCL은 약 60°C의 용점을 가지며, 생리학적 조건 하에서 그의 에스테르 연결의 가수분해에 의해 분해된다. PLA는 재생 가능한 자원, 예를 들어 옥수수, 녹말 또는 사탕수수의 박테리아 발효에 의해 생산될 수 있고 약 173°C 내지 약 178°C의 용점을 갖는 생분해성 열가소성 폴리에스테르이다. PGA는 중축합 또는 개환 중합에 의해 글리콜산으로부터 제조된 생분해성 열가소성 폴리에스테르이다. 이것은 약 225°C 내지 약 230°C의 용점을 갖는다. PLGA 중합체는 글리콜산과 락트산의 단량체의 랜덤 개환 공중합에 의해 형성된 락트산과 글리콜산의 생분해성 공중합체를 지칭한다. 중합 동안, 단량체 단위는 에스테르 연결에 의해 함께 연결되어 지방족 폴리에스테르를 생성한다. PLGA는 비정질이며, 약 40°C 내지 60°C의 유리 전이 온도를 갖는다. 일반적으로, PLGA 공중합체는 약 1000 Da 내지 약 50,000 Da, 또는 약 5000 Da 내지 25,000 Da의 중량 평균 분자량을 갖는다. 락트산 대 글리콜산의 비율은 다를 수 있다. 일반적으로, 락트산의 양이 증가하면 중합체가 더 느리게 분해된다. 글리콜산이 증가하면 중합체가 더 빨리 분해된다. 추가로, 글리콜산의 증가는 Tg 및 중합체 내로의 수분 침투를 감소시키는 경향이 있고, 이것은 화합물의 더 빠른 방출을 초래할 수 있다. 일반적으로, 락트산 대 글리콜산의 비율은 약 100:0 내지 약 25:75, 또는 약 60:40 내지 40:60, 또는 약 50:50이다. 다른 적합한 생분해성 중합체에는 폴리(트리메틸렌 카르보네이트)(PTMC), 폴리디옥사논(PDO), 폴리(4-하이드록시 부티레이트)(PHB), 및 폴리(부틸렌 숙시네이트)(PBS), 폴리(트리메틸렌 카르보네이트)(PTMC), 폴리디옥사논(PDO), 폴리(4-하이드록시 부티레이트)(PHB) 및 폴리(부틸렌 숙시네이트)(PBS)이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 중합체 물질 또는 중합체는 생체안정성이다. 생체안정성 중합체의 예에는 폴리우레탄, 실리콘 고무, 스티렌-이소부틸렌-스티렌 블록 공중합체, 에테르-에스테르 블록 공중합체(예를 들어, RTP Co.의 RTP 1500-40D) 및 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)(PEVA)를 포함하지만 이로 제한되지 않는 비닐 물질이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 제어 방출 매트릭스는 엘라스토머(또는 "연질") 성분 및 비엘라스토머(또는 "경질") 성분을 갖는 공중합체를 포함하는 엘라스토머 중합체 물질을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 엘라스토머 중합체 물질은 엘라스토머 성분 및 비엘라스토머 성분을 갖는 중합체 블렌드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 순응성 중합체 또는 중합체 물질은 열가소성이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "열가소성"이라는 용어는 열에 의해 연화될 수 있고 냉각에 의해 경화된 다음, 계속해서 열에 의해 다시 연화될 수 있는 중합체 또는 중합체 물질을 지칭한다. 일반적으로, 열가소성 물질은 가교결합되지 않는다. 그러나, 또 다른 실시양태에서, 순응성 중합체 또는 중합체 물질은 가교결합될 수 있다.

[0166] 사용되는 경우, 생체 활성제는 숙련된 기술자에게 공지된 임의의 다양한 기술과 같은 임의의 적합한 기술을 사용하여 제어 방출 매트릭스에 혼입된다. 한 실시양태에서, 생체 활성제는 제어 방출 매트릭스 전체에 분산된다. 제어 방출 매트릭스를 제조하는 기술에는 용융 압출 공정, 사출 성형 또는 스프레이 캐스팅이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 전형적인 용융 압출 공정에서, 중합체 물질 및 생체 활성제를 포함하는 혼합물은 압출기에서 조합되고, 중합체 물질이 용융되는 온도로 가열된 다음, 원하는 단면 형상의 오리피스를 통해 배출된다. 압출된 물질은 제어된 조건(예를 들어, 속도, 온도 및 습도) 하에서 수집되어 원하는 치수의 제품을 얻는다. 한 실시양태에서, 압출물의 질량 유량 및 최종 압출된 형태의 수집 속도는 원하는 물리적 치수를 달성하도록 제어될 수 있다. 예를 들어, 최종 압출된 형태가 필름인 경우, 필름의 수집 속도는 압출물의 질량 유량에 비례하여 증가하여 필름 두께를 감소시키고, 반대로 필름 두께를 증가시킬 수 있다. 압출물은 용융 상태에서 오리피스를 통해 배출되어 압출물을 그의 최종 치수로 연신시킨다. 이어서, 압출물을 주변 조건, 냉각된 액체 또는 가스 조에 노출시키거나 또는 냉각된 롤러와 같은 온도 제어 표면에 노출시켜 압출물을 냉각시키므로써 압출물을 고형화한다. 한 실시양태에서, 용융 압출 공정을 사용하여 필름을 형성한다. 대안적인 실시양태에서, 용융 압출 공정은 후속적으로 원하는 필름 또는 칼라 구성으로 성형될 수 있는 펠렛 또는 비드를 형성하기 위해 사용된다. 용융 압출 공정의 장점 중 일부는 유기 용매의 부재 및 높은 처리량, 연속 제조를 포함한다. 일반적으로, 처리 온도는 생체 활성제의 생물학적 활성에 유해한 영향을 미치지 않으면서 중합체 물질을 용융시키기에 충분하다. 일반적으로, 처리 온도는 적어도 약 80°C 또는 약 100°C이고, 약 180°C 미만, 160°C 미만, 또는 약 110°C 내지 약 150°C이다. 일부 실시양태에서, 특정 온도는 중합체 물질 및 생체 활성제의 용융 및 분해 온도에 따라 결정된다. 또한, 용융 처리는 연속 작동 능력, 작동 파라미터의 제어 능력 및 제조 규모 확장 능력을 제공한다. 대

안적인 실시양태에서, 사출 성형 공정이 사용된다. 일반적인 사출 성형 공정에서, 중합체 물질과 생체 활성제를 포함하는 혼합물을 용기에 공급한 후, 중합체 물질을 용융시킬 수 있는 온도로 가열한 다음, 몰드 캐비티로 밀어넣어 냉각하고, 몰드 캐비티의 형상으로 경화한다. 조건(예를 들어, 온도 및 압력)은 성형되는 물질에 따라 결정될 것이다. 한 실시양태에서, 사출 성형 공정은 필름 또는 칼라를 형성하기 위해 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 용매 캐스팅 기술이 사용된다. 전형적인 용매 캐스팅 공정에서, 중합체 물질 및 생체 활성제는 적절한 용매와 조합되어 중합체 용액을 형성한 다음, 기재 상에서 캐스팅된다. 그 다음, 용매를 제거하여, 예를 들어 증발에 의해 필름을 형성한다. 한 실시양태에서, 용매는 진공(예를 들어, 용매의 휘발성에 따라 약 15 Hg 내지 약 28 Hg) 하에 제거된다. 또 다른 실시양태에서, 용매는 승온(예를 들어, 약 30°C 내지 약 80°C)에서 제거된다. 대안적인 실시양태에서, 중합체 용액은 스프레이 코팅 공정에 의해 기재에 도포된다. 스프레이 코팅 공정에서, 중합체 용액은 스프레이 노즐, 예를 들어 초음파 스프레이 노즐에 용적형(positive displacement) 펌프에 의해 제어된 속도로 공급된다. 스프레이 노즐 및 기재는 원하는 코팅 두께를 달성하기 위해 제어된 속도로 서로에 대해 상대적으로 움직인다. 스프레이 노즐은 기재에 대한 스프레이 헤드의 속도 및 위치를 제어할 수 있는 3축 모션 제어 시스템(x-y-z)에 장착된다. 또한, 기재가 롤링된 필름인 경우, 기재는 롤 투 롤 풀립 및 감김 장치에 의해 스프레이 헤드 아래로 횡단된다. 코팅 폭은 기재의 폭을 가로질러 지정된 경로로 스프레이 노즐을 이동함으로써 제어된다. 또한, 기재 위의 스프레이 노즐의 높이(z)는 보다 넓은 코팅 폭을 달성하기 위해 증가될 수 있다. 일부 경우에, 용매가 그 안에 있는 성분과 함께 진정한 용액을 형성한다. 특정 경우에, 생체 활성제는 용매에 가용성이거나, 용매 내에서 분산액을 형성한다. 비제한적인 예로서, 알코올(예를 들어, 메탄올, 부탄올, 프로판올 및 이소프로판올), 알칸(예를 들어, 할로겐화 또는 비할로겐화 알칸, 예를 들어 헥산, 사이클로헥산, 메틸렌 클로라이드 및 클로로포름), 아마이드(예를 들어, 디메틸포름아미드), 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란(THF), 디옥솔란 및 디옥산), 케톤(예를 들어, 메틸 에틸 케톤, 아세톤), 방향족 화합물(예를 들어, 톨루엔 및 자일렌), 니트릴(예를 들어, 아세토니트릴) 및 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트)와 같은 임의의 적합한 용매가 선택적으로 사용된다. THF 및 클로로포름은 다양한 중합체 및 생체 활성제에 대한 우수한 용해력으로 인해 적합한 용매인 것으로 밝혀졌다.

[0167] 점막 점착제

[0168] 종종, 점막 점착성 약물 전달 시스템은 점막 상피 표면을 덮는 점액층과 상호작용하여 흡수 부위에서 투여 형태의 체류 시간을 증가시킨다. 일부 예에서, 본원에서 제공되는 조성물 또는 제제는 점막 점착제, 예를 들어 비제한적인 예로서 가용성 PVP, 카르보폴, 가교결합된 폴리(아크릴산)(예를 들어, 카르보폴 974P), 카르보머 단독중합체, 카르보머 공중합체, 수팽윤성이지만 수불용성인 섬유질의 가교결합 카르복시-작용성 중합체, 점막 점착성 폴리사카라이드(예를 들어, 친수성 폴리사카라이드 겜), 하나 이상의 말토덱스트린, 알기네이트, 가교결합된 알기네이트 겜 겔, 수분산성 폴리카르복실화 비닐 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 점막 점착제는 카르보폴이다. 일부 실시양태에서, 점막 점착제는 비제한적인 예로서 카르보폴 974P, 카르보폴 울트레즈(Ultrez) 10, 알긴산나트륨 LF120 및 알긴산나트륨 H120L로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 점막 점착제는 셀룰로오스이다. 특정 실시양태에서, 점막 점착제는 카르복시메틸-셀룰로오스(CMC), 예를 들어 나트륨 카르복시메틸-셀룰로오스(NaCMC), 미세결정질 셀룰로오스(MCC), 또는 이들의 조합물이다. 하나의 비제한적인 예에서, 점막 점착제는 MCC와 CMC의 조합물(예를 들어, 아비셀(Avice1) RC-591)이다. 일부 실시양태에서, CMC/MCC 조합물(예를 들어, 아비셀® RC-591)은 조성물에 약 1 mg/mL 내지 약 150 mg/mL, 1 mg/mL 내지 약 75 mg/mL, 또는 약 5 mg/mL 내지 약 40 mg/mL의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, CMC/MCC 혼합 중량비는 약 1/99 내지 약 99/1, 약 20/80 내지 약 5/95, 또는 약 15/85 내지 약 10/90이다. 특정 실시양태에서, CMC는 NaCMC이고, CMC/MCC 혼합 중량비는 약 11/89이다.

[0169] 일부 실시양태에서, 점막 점착성 약물 전달 시스템은 CMC(예를 들어, CMC/MCC 혼합물) 및 말토덱스트린 둘 모두를 포함하는 조성물이다. 특정 실시양태에서, CMC(예를 들어, CMC/MCC 혼합물) 및 말토덱스트린의 조합물은 유사한 양의 CMC(예를 들어, CMC/MCC 혼합물) 또는 말토덱스트린 단독을 포함하는 조성물과 비교할 때 점막(예를 들어, 위장관)의 이화된 또는 표적 표면 상의 증가된 체류 시간을 제공한다.

[0170] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 약제학적 조성물, 제제 및/또는 투여 형태는 점막 점착제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 점막 점착제는 하나 이상의 말토덱스트린을 포함한다. 다양한 측면에서, 말토덱스트린의 물리적 특성은 예를 들어 특정 말토덱스트린의 텍스트로스 당량에 따라 결정된다. 일부 실시양태에서, 특정 말토덱스트린의 텍스트로스 당량은 말토덱스트린의 점도, 흡습성, 단맛, 습윤성, 가소성, 용해도 및/또는 점막 점착성에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시양태에서, 말토덱스트린은 본원에서 설명되는 약제학적 조성물에 부여하고자

하는 특정 특성에 기초하여 선택된다. 일부 실시양태에서, (예를 들어, 말토텍스트린이 결여된 것을 제외하고는 동일한 다른 조성물과 비교하여) 조성물의 점도를 실질적으로 증가시키지 않으면서 본원에서 설명되는 조성물의 점막 점착 특성을 증가시키는 말토텍스트린이 선택된다. 일부 실시양태에서, 경구용 약제학적 조성물은 (예를 들어, 말토텍스트린이 결여된 것을 제외하고는 동일한 다른 조성물과 비교하여) 경구용 약제학적 조성물의 점도를 증가시키는 제2 말토텍스트린을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말토텍스트린은 (예를 들어, 말토텍스트린이 결여된 것을 제외하고는 동일한 다른 조성물과 비교하여) 약제학적 조성물의 점막 점착 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는다.

[0171] 일부 실시양태에서, 점막 점착제는 (예를 들어, 점막 점착제가 결여된 것을 제외하고는 동일한 다른 조성물과 비교하여) 경구용 약제학적 조성물의 점도를 실질적으로 증가시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 점막 점착제는 그의 점막 점착 특성(예를 들어, 경구용 약제학적 조성물에 점막 점착 특성을 부여하는 그의 능력)에 대해 선택된다.

[0172] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 경구용 약제학적 조성물에 사용되는 점막 점착제는 (예를 들어, 점막 점착제가 결여된 것을 제외하고는 동일한 다른 조성물과 비교하여) 경구용 약제학적 조성물에 증가된 점도를 부여한다. 다른 실시양태에서, 점막 점착제는 (예를 들어, 점막 점착제가 결여된 것을 제외하고는 동일한 다른 조성물과 비교하여) 경구용 약제학적 조성물의 점도를 실질적으로 증가시키지 않는다.

[0173] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 점막 점착제는 약제학적 조성물을 위해 선택되고 약제학적 조성물에서 사용되어, 적어도 하나의 점막 점착제의 첨가는 생성된 경구용 약제학적 조성물의 점도를 (예를 들어, 점막 점착제가 결여된 것을 제외하고는 동일한 다른 조성물과 비교하여) 실질적으로 증가시키지 않는다.

[0174] 일부 실시양태에서, 적어도 2종의 점막 점착제가 약제학적 조성물을 위해 선택되고 약제학적 조성물에서 사용되어, 적어도 2종의 점막 점착제의 첨가가 생성된 경구용 약제학적 조성물의 점도를 (예를 들어, 점막 점착제가 결여된 것을 제외하고는 동일한 다른 조성물과 비교하여) 실질적으로 증가시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 단독으로 사용되는 경우, 적어도 하나의 점막 점착제는 약제학적 조성물의 점도를 증가시킬 것이지만, 약제학적 조성물의 모든 성분과 함께 사용되면 생성된 경구용 약제학적 조성물의 점도를 (예를 들어, 적어도 하나의 점막 점착제가 결여된 것을 제외하고는 동일한 다른 조성물과 비교하여) 실질적으로 증가시키지 않는다.

[0175] 일부 실시양태에서, 조성물의 점도는 적어도 약 2 센티푸아즈(cP), 적어도 약 5 cP, 적어도 약 10 cP, 적어도 약 20 cP, 적어도 약 25 cP, 적어도 약 35 cP, 적어도 약 40 cP, 적어도 약 50 cP, 적어도 약 200 cP, 또는 적어도 약 225 cP이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 점도는 적어도 약 100 cP이다. 특정 실시양태에서, 25°C에서 측정된 조성물의 점도는 약 50 cP 내지 약 250,000 cP, 약 50 cP 내지 약 70,000 cP, 약 50 cP 내지 약 25,000 cP, 약 50 cP 내지 약 10,000 cP, 50 cP 내지 약 3,000 cP, 또는 약 50 cP 내지 약 2,000 cP이다. 한 측면에서, 25°C에서 측정된 조성물의 점도는 약 25 센티푸아즈(cP) 내지 약 800 cP, 약 50 cP 내지 약 800, 또는 약 300 cP 내지 약 800 cP(예를 들어, 브룩필드(Brookfield) 점도계에 의해 측정)이다. 또 다른 측면에서, 조성물의 점도는 약 100 cP 내지 약 200 cP, 약 200 cP 내지 약 300 cP, 약 250 cP 내지 약 600 cP 또는 약 400 cP 내지 약 600 cP의 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제제의 점도는 약 30 cP, 약 100 cP, 약 200 cP, 약 300 cP, 약 400 cP, 약 500 cP, 또는 약 250,000 cP(예를 들어, 25°C에서 브룩필드 점도계에 의해 측정)이다.

[0176] 특정 실시양태에서, 점도가 적어도 약 2 센티푸아즈(cP), 적어도 약 5 cP, 적어도 약 10 cP, 적어도 약 20 cP, 적어도 약 25 cP, 적어도 약 30 cP, 적어도 약 35 cP, 적어도 약 40 cP, 적어도 약 50 cP, 적어도 약 200 cP, 적어도 약 225 cP, 적어도 약 250 cP, 적어도 약 300 cP, 또는 적어도 약 400 cP인 조성물이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 조건 하에서 조성물의 점도는 약 50 cP 내지 약 250,000 cP, 약 50 cP 내지 약 70,000 cP, 약 50 cP 내지 약 25,000 cP, 약 50 cP 내지 약 10,000 cP, 약 50 cP 내지 약 3,000 cP, 약 50 cP 내지 약 2,000 cP, 약 250 cP 내지 약 250,000 cP, 약 250 cP 내지 약 70,000 cP, 약 250 cP 내지 약 25,000 cP, 약 250 cP 내지 약 10,000 cP, 약 250 cP 내지 약 3,000 cP, 또는 약 250 cP 내지 약 2,000 cP이다. 한 측면에서, 섭씨 25도에서 측정된 조성물의 점도는 약 25 센티푸아즈(cP) 내지 약 800 cP, 약 50 cP 내지 약 800, 또는 약 300 cP 내지 약 800 cP(예를 들어, 브룩필드 점도계에 의해 측정)이다. 또 다른 측면에서, 상기 조건 하에서의 조성물의 점도는 약 100 cP 내지 약 200 cP, 약 200 cP 내지 약 300 cP, 약 250 cP 내지 약 600 cP 또는 약 400 cP 내지 약 600 cP의 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 조건 하에서 측정된 제제의 점도는 약 30 cP, 약 40 cP, 약 100 cP, 약 200 cP, 약 300 cP, 약 400 cP, 약 500 cP, 또는 약

250,000 cP이다.

[0177] 하나의 비제한적인 예에서, 점막 점착제는 비제한적 예로서 이산화티탄, 이산화규소 및 점토로부터 선택된 적어도 2개의 미립자 성분일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물이 투여 전에 임의의 액체에 의해 추가로 희석되지 않는 경우, 이산화규소의 수준은 조성물의 약 3 중량% 내지 약 15 중량%이다. 특정 실시양태에서, 이산화규소는 비제한적인 예로서 발열성(fumed) 이산화규소, 침강 이산화규소, 코아세르베이트화된(coacervated) 이산화규소, 겔 이산화규소, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 점토는 비제한적인 예로서 카올린 광물, 사문석 광물, 스�멕타이트, 일라이트 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 점토는 비제한적인 예로서 라포나이트, 벤토나이트, 핵토라이트, 사포나이트, 몬모릴로나이트 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다.

[0178] 일부 실시양태에서, 점막 점착제는 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그 함유 약제학적 조성물이 점막의 표면에 도포 후에 5초, 10초, 15초, 30초, 45초 또는 1분 동안 점막의 표면에 부착되거나 그 위에 존재하도록 하기에 충분한 양으로 선택된다. 특정 실시양태에서, 점막 점착제는 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그 함유 조성물이 점막의 표면에 도포 후에 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 60분 동안 점막의 표면에 부착되거나 그 위에 존재하도록 하기에 충분한 양으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 5초, 10초, 또는 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 60분 동안 점막의 표면에 부착되는 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그 함유 조성물의 양은 점막의 표면에 투여 후에 적어도 1 중량%, 적어도 2 중량%, 적어도 3 중량%, 적어도 4 중량%, 적어도 5 중량%, 적어도 6 중량%, 적어도 7 중량%, 적어도 8 중량%, 적어도 9 중량%, 적어도 10 중량%, 적어도 15 중량%, 적어도 20 중량%, 적어도 30 중량%, 적어도 40 중량%, 적어도 50 중량%, 적어도 60 중량%, 적어도 70 중량%, 적어도 80 중량%, 적어도 90 중량% 또는 적어도 95 중량%이다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물의 적어도 50%는 점막의 표면에 도포한 후에 적어도 1분 또는 적어도 15분 동안 점막의 표면에 부착되거나 그 위에 존재한다.

[0179] 본원에서 설명되는 약제학적 조성물에 사용되는 선택적인 점도 향상 부형제는 비제한적인 예로서 가교결합된 폴리(아크릴산)(예를 들어, 카르보폴 974P), 글리세린, 카르보머 단독중합체, 카르보머 공중합체, 아카시아(아라비아 검), 한천, 규산알루미늄마그네슘, 알긴산나트륨, 스테아르산나트륨, 블래더랙(bladderwrack), 벤토나이트, 카르보머, 카라기난, 카르보폴, 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스(MCC), 세라토니아, 콘드루스, 텍스트로오스, 푸르셀라란, 젤라틴, 가티 검, 구아 검, 핵토라이트, 락토오스, 수크로오스, 말토덱스트린, 만니톨, 소르비톨, 꿀, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 스테르쿨리아 검, 크산툼 검, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, PEG 200-4500) 트라가칸트 검, 에틸 셀룰로오스, 에틸하이드록시에틸 셀룰로오스, 에틸메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 옥시폴리젤라틴, 펙틴, 폴리겔린, 포비돈, 프로필렌 카르보네이트, 메틸 비닐 에테르/말레산 무수물 공중합체(PVM/MA), 폴리(메톡시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메톡시에틸 메타크릴레이트), 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 카르복시메틸-셀룰로오스(CMC)(예를 들어, 나트륨 카르복시메틸-셀룰로오스(NaCMC) 포함), 이산화규소, PVP(포비돈), 스플렌다(Splenda)®(텍스트로스, 말토덱스트린 및 수크랄로스) 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0180] **부형제**

[0181] 특정 실시양태에서, 상기 설명된 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 하나 이상의 조성물 또는 제제는 부형제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 약제학적 조성물의 수성 현탁액은 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어 현탁제(예를 들어, 메틸 셀룰로오스), 습윤제(예를 들어, 레시틴, 리소레시틴 및/또는 장쇄 지방 알코올)뿐만 아니라, 착색제, 보존제, 향미제 등을 포함한다.

[0182] 경구 사용을 위한 약제학적 제제는 임의의 적합한 과정, 예를 들어 활성제를 고체 부형제와 조합하고, 선택적으로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 처리하여 정제 또는 당의정 코어를 획득함으로써 획득된다. 적합한 부형제는 일부 경우에 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당류와 같은 충전제; 향미 성분, 셀룰로오스 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 및/또는 PVP이다. 원하는 경우, 가교결합된 PVP, 한천 또는 알긴산 또는 알긴산나트륨과 같은 그의 염과

같은 봉해제가 첨가될 수 있다. 또한, 활성제는 지속 방출 제제로서 제제화될 수도 있다.

- [0183] 선택적으로 경구로 사용되는 약제학적 제제는 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예를 들어 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸시-핏 캡슐은 충전제, 예를 들어 락토스, 결합제, 예를 들어 전분, 및/또는 윤활제, 예를 들어 탈크 또는 스테아르산마그네슘, 및 선택적으로 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방유, 액체 과라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 투여에 적합한 투여량이어야 한다.
- [0184] 주사를 위해, 본원에서 개시되는 약제학적 조성물은 선택적으로 수용액, 바람직하게는 행크 용액, 링거 용액 또는 생리 식염수 완충제와 같은 생리학적으로 적합한 완충제에서 제제화된다. 이러한 조성물은 또한 하나 이상의 부형제, 예를 들어 보존제, 가용화제, 충전제, 윤활제, 안정화제, 알부민 등을 포함할 수 있다. 제제화 방법은 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, latest edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa] 에 개시된 바와 같이 관련 기술 분야에 알려져 있다. 이들 약제학적 조성물은 또한 경점막 투여, 협측 투여, 흡입 투여, 비경구 투여, 경피 투여 및 직장 투여를 위해 제제화될 수 있다.
- [0185] 개시된 제제에 추가하여, 약제학적 조성물은 선택적으로 데포 제제로서 제제화된다. 이러한 장기 작용 제제는 이식 또는 경피 전달(예를 들어, 피하 또는 근육내), 근육내 주사 또는 경피 패치의 사용에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 약제학적 조성물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 선택적으로 제제화된다.
- [0186] 일부 실시양태에서, 약제학적 제제는 수성 액체 분산액, 자가 유화 분산액, 고용체, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 투여 형태, 분말, 즉시 방출 제제, 제어 방출 제제, 빠른 용융 제제, 정제, 캡슐, 환제, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 박동성 방출 제제, 다중미립자 제제(예를 들어, 나노입자 제제), 및 혼합 즉시 방출 및 제어 방출 제제를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.
- [0187] 일부 예에서, 약제학적 제제는 다중미립자 제제를 포함한다. 일부 예에서, 약제학적 제제는 나노입자 제제를 포함한다. 일부 경우에, 나노입자는 사이클로덱스트린 또는 지질을 포함한다. 일부 경우에, 나노입자는 고체 지질 나노입자, 중합체성 나노입자, 자가 유화 나노입자, 리포솜, 마이크로에멀전 또는 미셀 용액을 포함한다.
- [0188] 일부 경우에, 나노입자는 코어-셸 나노입자에서와 같이 코어 또는 코어 및 셸을 포함한다.
- [0189] 일부 경우에, 나노입자는 기능적 요소의 부착을 위한 분자로 추가로 코팅된다. 일부 예에서, 코팅은 콘드로이틴 설페이트, 텍스트란 설페이트, 카르복시메틸 텍스트란, 알긴산, 펙틴, 카라기난, 후코이단, 아가로펙틴, 포르피란, 카라야 검, 젤란 검, 잔탄 검, 히알루론산, 글루코사민, 갈락토사민, 키틴(또는 키토산), 폴리글루탐산, 폴리아스파르트산, 리소자임, 시토크롬 C, 리보뉴클레아제, 트립시노젠, 키모트립시노젠, α-키모트립신, 폴리라이신, 폴리아르기닌, 히스톤, 프로타민, 오발부민 또는 텍스트린 또는 사이클로덱스트린을 포함한다.
- [0190] 일부 경우에, 나노입자는 약 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, 또는 100 nm 미만의 적어도 하나의 치수를 갖는다.
- [0191] 일부 실시양태에서, 약제학적 제제는 본원에서 개시되는 조성물과의 적합성, 및 원하는 투여 형태의 방출 프로파일 특성에 기초하여 선택된 담체 또는 담체 물질을 포함한다. 약제학적으로 적합한 담체 물질에는 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 락트산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, PVP, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 카제인산나트륨, 대두 레시틴, 타우로콜산, 포스포티딜콜린, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼슘, 셀룰로오스 및 셀룰로오스 접합체, 당 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 전호화 전분, 및 이들의 임의의 조합물이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; [Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; [Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]을 참조한다.
- [0192] 일부 예에서, 약제학적 제제는 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산을 포함하는 pH 조절제 또는 완충제; 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은

완충제를 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용 가능한 범위로 유지하기 위해 필요한 양으로 포함된다.

[0193] 일부 경우에, 약제학적 제제는 조성물의 오스몰 농도를 허용 가능한 범위로 만들기 위해 필요한 양의 하나 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카르보네이트, 설페이트, 티오설페이트 또는 비설페이트 음이온을 갖는 염을 포함하고; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0194] 일부 예에서, 약제학적 제제는 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그 및 불활성 성분을 응집성 혼합물로 함께 유지하기 위해 사용되는 결합제를 포함한다. 적합한 결합제는 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스(예를 들어, 메토셀(Methocel)®), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(예를 들어, 히프로멜로오스 USP 파마코트-603, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트(아콰에이트(Aquate) HS-LF 및 HS), 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스(예를 들어, 클루셀(Klucel)®), 에틸셀룰로오스(예를 들어, 에토셀(Ethocel)®) 및 미세결정질 셀룰로오스(예를 들어, 아비셀®), 미세결정질 텍스트로스, 아밀로스, 규산마그네슘알루미늄, 폴리사카라이드 산, 벤토나이트, 젤라틴, PVP/비닐 아세테이트 공중합체, 크로스포비돈, 포비돈, 전분, 전호화 전분, 트라가칸트, 텍스트린, 당류, 예를 들어 수크로스(예를 들어, 디팍(Dipac)®), 글로코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨(예를 들어, 자일리타브(Xylitab)®), 락토스, 천연 또는 합성 검, 예를 들어 아카시아, 트라가칸트, 가티 검, 이사폴 껍질(isapol husk)의 점액, 전분, PVP(예를 들어, 포비돈® CL, 콜리돈® CL, 폴리플라스돈® XL-10 및 포비돈® K-12), 낙엽송 아라보갈락탄, 비검(Veegum)®, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 알긴산나트륨, 및 이들의 염의 조합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0195] 일부 예에서, 약제학적 제제는 보다 안정한 환경을 제공하기 때문에 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 안정화하기 위해 사용되는 희석제를 추가로 포함한다. 포스페이트 완충 식염수 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는 완충 용액(또한 pH 조절 또는 유지를 제공함)에 용해된 염은 관련 기술 분야에서 희석제로서 사용된다. 특정 예에서, 희석제는 압축을 용이하게 하기 위해 조성물의 부피를 증가시키거나 캡슐 충진을 위한 균질한 블렌드를 위한 충분한 부피를 생성한다. 이러한 화합물은 예를 들어 락토스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 미세결정질 셀룰로오스, 예를 들어 아비셀®; 이염기성 인산칼슘, 인산이칼슘 이수화물; 인산삼칼슘, 인산칼슘; 무수 락토스, 스프레이 건조 락토스; 전호화 전분, 압축성 당, Di-Pac®(Amstar); 만니톨, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스 기반 희석제, 정제 설탕(confectioner's sugar); 일염기성 황산칼슘 이수화물, 황산칼슘 이수화물; 락트산칼슘 삼수화물, 텍스트레이트; 가수분해된 곡물 고형분, 아밀로스; 분말 셀룰로오스, 탄산칼슘; 글리신, 카올린; 만니톨, 염화나트륨; 이노시톨, 벤토나이트, 및 이들의 염의 조합물을 포함한다.

[0196] 일부 경우에, 약제학적 제제는 물질의 분해 또는 봉해를 촉진하기 위해 봉해 작용제 또는 봉해제를 포함한다. 용어 "봉해"는 위장관액과 접촉할 때 투여 형태의 용해 및 분산 둘 모두를 포함한다. 봉해제의 예는 전분을 전분, 예를 들어 천연 전분, 예를 들어 옥수수 전분 또는 감자 전분, 예비 전호화 전분, 예를 들어 내셔널(National) 1551 또는 아미젤(Amijel)® 또는 나트륨 전분 글리콜레이트, 예를 들어 프로모겔(Promogel)® 또는 엑스플로타브(Explotab)®, 셀룰로오스, 예를 들어 나무 제품, 메틸결정질 셀룰로오스, 예를 들어 아비셀®, 아비셀® PH101, 아비셀® PH102, 아비셀® PH105, 엘세마(Elcema)® P100, 엠코셀(Emcocel)®, 비바셀(Vivacel)®, 밍 티아(Ming Tia)®, 및 솔카-플록(Solka-Floc)®, 메틸셀룰로오스, 크로스카르멜로스, 또는 가교결합된 셀룰로오스, 예를 들어 가교결합된 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스(Ac-Di-Sol®), 가교결합된 카르복시메틸셀룰로오스, 또는 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예를 들어 전분글리콜산나트륨, 가교결합된 중합체, 예를 들어 크로스포비돈, 가교결합된 PVP, 알기네이트, 예를 들어 알긴산 또는 알긴산의 염, 예를 들어 알긴산나트륨, 점토, 예를 들어 비검® HV(규산마그네슘알루미늄), 검, 예를 들어 한천, 구아, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴, 또는 트라가칸트, 전분글리콜산나트륨, 벤토나이트, 천연 스펀지, 계면활성제, 수지, 예를 들어 양이온 교환 수지, 감귤 펄프, 라우릴황산나트륨, 전분과 조합된 라우릴황산나트륨, 및 이들의 염의 조합물을 포함한다.

[0197] 일부 예에서, 약제학적 제제는 충전제, 예를 들어 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정질 셀룰로오스, 셀룰로오스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트린, 전분, 전호화 전분, 하이드록

시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

- [0198] 윤활제 및 활택제는 또한 물질의 접촉 또는 마찰을 방지, 감소 또는 억제하기 위해 본원에서 개시되는 약제학적 제제에 선택적으로 포함된다. 예시적인 윤활제는 예를 들어 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 탄화수소, 예를 들어 광물유, 수소화 식물성 오일, 예를 들어 수소화 대두유(Sterotex<sup>®</sup>), 고급 지방산 및 이들의 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예를 들어 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 글리세롤, 탈크, 왁스, 스테어로웨트(Stearowet<sup>®</sup>), 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, PEG-4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 카르보왁스(Carbowax)<sup>™</sup>, 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산마그네슘 또는 라우릴황산나트륨, 콜로이드성 실리카, 예를 들어 실로이드<sup>™</sup>, Cab-O-Sil<sup>®</sup>, 전분, 예를 들어 옥수수 전분, 실리콘 오일, 계면활성제, 및 이들의 임의의 조합물을 포함한다.
- [0199] 가소제는 미세캡슐화 물질 또는 필름 코팅을 연화시켜 취성이 낮게 만들기 위해 사용되는 화합물을 포함한다. 적합한 가소제는 예를 들어 PEG, 예를 들어 PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 트리에틸 셀룰로오스 및 트리아세틴을 포함한다. 가소제는 또한 분산제 또는 습윤제로서 기능한다.
- [0200] 가용화제는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, PVP, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 이소프로필 알코올, 콜레스테롤, 담즙산염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸롤, 트랜스큐톨, 프로필렌 글리콜, 및 디메틸 이소소르바이드 및 이들의 임의의 조합물과 같은 화합물을 포함한다.
- [0201] 안정화제는 임의의 항산화제, 완충제, 산, 보존제 및 이들의 임의의 조합물과 같은 화합물을 포함한다.
- [0202] 현탁제는 PVP, 예를 들어 PVP K12, PVP K17, PVP K25, 또는 PVP K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체 (S630), PEG, 예를 들어 분자량이 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400인 PEG, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트 80, 하이드록시에틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 검, 예를 들어 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 구아 검, 예를 들어 잔탄 검, 당, 셀룰로오스계 화합물, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 폴리소르베이트 80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈, 및 이들의 임의의 조합물과 같은 화합물을 포함한다.
- [0203] 계면활성제는 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 트윈 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴락소머, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 예를 들면 플루로닉(Pluronic)<sup>®</sup> (BASF), 및 이들의 임의의 조합물과 같은 화합물을 포함한다. 추가의 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌(60) 수소화된 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 때때로, 계면활성제는 물리적 안정성을 향상시키거나 다른 목적을 위해 포함된다.
- [0204] 점도 증진제는 예를 들어 메틸 셀룰로오스, 잔탄 검, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 카르보머, 폴리비닐 알코올, 알기네이트, 아카시아, 키토산 및 이들의 조합물을 포함한다.
- [0205] 습윤제는 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올 아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 나트륨 도큐세이트, 올레산나트륨, 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, 트윈 80, 비타민 E TPGS, 암모늄 염, 및 이들의 임의의 조합물과 같은 화합물을 포함한다.
- [0206] 소포제는 경구 액체 제제의 제조시에 거품 형성을 감소시키고 방해하는 화학 첨가제이다. 소포제 및 거품 방지

제라는 용어는 종종 같은 의미로 사용된다. 일반적으로 사용되는 작용제는 불용성 오일, 폴리디메틸실록산(예를 들어, 시메티콘) 및 다른 실리콘, 특정 알코올, 스테아레이트 및 글리콜이다. 첨가제는 거품 형성을 방지하기 위해 사용되거나, 이미 형성된 거품을 제거하기 위해 첨가된다. 소포제는 수성 분산액의 응고를 초래할 수 있는 경구 액체 제제의 제조시에 거품을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 5HT 수용체 아고니스트 조성물은 소포제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 소포제는 시메티콘이다.

[0207] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 약제학적 조성물, 제제 및 투여 형태에 사용되는 부형제 사이에 상당한 중복이 존재한다. 따라서, 상기 열거된 첨가제는 본 명세서에서 설명되는 약제학적 조성물의 고체 투여 형태에 포함될 수 있는 첨가제 유형의 단지 예시로서, 이에 제한되지 않는 것으로서 간주되어야 한다.

[0208] **약제학적 제제의 투여 방법 및 투여 경로**

[0209] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 5HT 수용체 아고니스트 또는 약제학적 조성물 또는 제제는 경구, 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 흡입, 협측, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다중 투여 경로에 의해 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 본원에서 설명되는 약제학적 조성물은 주사에 적합한 에멀전, 주사에 적합한 나노현탁액, 수성 경구 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액, 에어로졸, 제어 방출 제제, 빠른 용융 제제, 발포성 제제, 동결건조 제제, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 박동성 방출 제제, 다중미립자 제제 및 혼합 즉시 방출 및 제어 방출 제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 투여 형태로 제제화된다.

[0210] 일부 실시양태에서, 경구 사용을 위한 약제학적 조성물은 정제(현탁 정제, 빠른 용융 정제, 깨물면 부쉬지는(bite-disintegration) 정제, 신속 분해 정제, 발포성 정제 또는 캐플릿 포함), 환제, 분말(살균 포장 분말, 분배 가능한 분말 또는 발포성 분말 포함), 캡슐(연질 또는 경질 캡슐 둘 모두 포함, 예를 들어 동물 유래 젤라틴 또는 식물 유래 HPMC로 만든 캡슐, 또는 "소프트링 캡슐"), 고체 분산액, 고용체, 생분해성 투여 형태, 제어 방출 제제, 박동성 방출 투여 형태, 다중미립자 투여 형태, 펠렛, 과립 또는 에어로졸이다. 일부 실시양태에서, 경구 사용을 위한 약제학적 조성물은 고체 투여 형태, 예를 들어 정제, 발포성 정제 및 캡슐제이다. 일부 실시양태에서, 고체 투여 형태는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 입자를 하나 이상의 약제학적 부형제와 혼합하여 벌크 블렌드 조성물을 형성함으로써 제조된다. 이러한 벌크 블렌드 조성물을 균질한 것으로 언급할 때, 이는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 입자가 조성물 전체에 고르게 분산되어 조성물이 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동일하게 효과적인 단위 투여 형태로 다시 세분될 수 있음을 의미한다. 개별 단위 투여 형태에는 경구 섭취시 또는 희석제와 접촉시에 분해되는 필름 코팅이 포함될 수도 있다.

[0211] 경구 투여를 위해, 본원에서 개시되는 약제학적 조성물은 일부 경우에 활성 화합물(들)을 관련 기술 분야에 널리 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 조합함으로써 용이하게 제제화된다. 이러한 담체는 본원에서 개시되는 조성물이 치료되는 환자에 의한 경구 복용을 위한 저작정, 환제, 당의정, 캡슐, 로젠지, 하드 캔디, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 분말, 현탁액, 엘릭시르, 웨이퍼 등을 포함하는 정제로서 제제화될 수 있게 한다. 이러한 제제는 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매질 및 다양한 무독성 유기 용매를 포함하는 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 일반적으로, 본원에서 개시되는 조성물은 원하는 투여 단위를 제공하기에 충분한 양으로, 경구 투여 형태의 총 조성물의 중량의 약 0.5%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 또는 약 30% 내지 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 범위의 농도 수준으로 포함될 것이다.

[0212] **투여량**

[0213] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 사용되는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 1 mg/ml 내지 약 30 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 사용되는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 0.1 mg/ml 내지 약 10 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 사용되는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 0.1 mg/ml, 약 0.2 mg/ml, 약 0.3 mg/ml, 약 0.4 mg/ml, 약 0.5 mg/ml, 약 0.6 mg/ml, 약 0.7 mg/ml, 약 0.8 mg/ml, 약 0.9 mg/ml, 약 1 mg/ml, 약 1.1 mg/ml, 약 1.2 mg/ml, 약 1.3 mg/ml, 약 1.4 mg/ml, 약 1.5 mg/ml, 약 1.6 mg/ml, 약 1.7 mg/ml, 약 1.8 mg/ml, 약 1.9 mg/ml, 약 2 mg/ml, 약 2.1 mg/ml, 약 2.2

mg/ml, 약 2.3 mg/ml, 약 2.4 mg/ml, 약 2.5 mg/ml, 약 2.6 mg/ml, 약 2.7 mg/ml, 약 2.8 mg/ml, 약 2.9 mg/ml, 약 3 mg/ml, 약 3.1 mg/ml, 약 3.2 mg/ml, 약 3.3 mg/ml, 약 3.4 mg/ml, 약 3.5 mg/ml, 약 3.6 mg/ml, 약 3.7 mg/ml, 약 3.8 mg/ml, 약 3.9 mg/ml, 약 4 mg/ml, 약 4.1 mg/ml, 약 4.2 mg/ml, 약 4.3 mg/ml, 약 4.4 mg/ml, 약 4.5 mg/ml, 약 4.6 mg/ml, 약 4.7 mg/ml, 약 4.8 mg/ml, 약 4.9 mg/ml, 약 5 mg/ml, 약 5.1 mg/ml, 약 5.2 mg/ml, 약 5.3 mg/ml, 약 5.4 mg/ml, 약 5.5 mg/ml, 약 5.6 mg/ml, 약 5.7 mg/ml, 약 5.8 mg/ml, 약 5.9 mg/ml, 약 6 mg/ml, 약 6.1 mg/ml, 약 6.2 mg/ml, 약 6.3 mg/ml, 약 6.4 mg/ml, 약 6.5 mg/ml, 약 6.6 mg/ml, 약 6.7 mg/ml, 약 6.8 mg/ml, 약 6.9 mg/ml, 약 7 mg/ml, 약 7.1 mg/ml, 약 7.2 mg/ml, 약 7.3 mg/ml, 약 7.4 mg/ml, 약 7.5 mg/ml, 약 7.6 mg/ml, 약 7.7 mg/ml, 약 7.8 mg/ml, 약 7.9 mg/ml, 약 8 mg/ml, 약 8.1 mg/ml, 약 8.2 mg/ml, 약 8.3 mg/ml, 약 8.4 mg/ml, 약 8.5 mg/ml, 약 8.6 mg/ml, 약 8.7 mg/ml, 약 8.8 mg/ml, 약 8.9 mg/ml, 약 9 mg/ml, 약 9.1 mg/ml, 약 9.2 mg/ml, 약 9.3 mg/ml, 약 9.4 mg/ml, 약 9.5 mg/ml, 약 9.6 mg/ml, 약 9.7 mg/ml, 약 9.8 mg/ml, 약 9.9 mg/ml, 약 10 mg/ml, 약 10.1 mg/ml, 약 10.2 mg/ml, 약 10.3 mg/ml, 약 10.4 mg/ml, 약 10.5 mg/ml, 약 10.6 mg/ml, 약 10.7 mg/ml, 약 10.8 mg/ml, 약 10.9 mg/ml, 약 11 mg/ml, 약 11.1 mg/ml, 약 11.2 mg/ml, 약 11.3 mg/ml, 약 11.4 mg/ml, 약 11.5 mg/ml, 약 11.6 mg/ml, 약 11.7 mg/ml, 약 11.8 mg/ml, 약 11.9 mg/ml, 약 12 mg/ml, 약 12.1 mg/ml, 약 12.2 mg/ml, 약 12.3 mg/ml, 약 12.4 mg/ml, 약 12.5 mg/ml, 약 12.6 mg/ml, 약 12.7 mg/ml, 약 12.8 mg/ml, 약 12.9 mg/ml, 약 13 mg/ml, 약 13.1 mg/ml, 약 13.2 mg/ml, 약 13.3 mg/ml, 약 13.4 mg/ml, 약 13.5 mg/ml, 약 13.6 mg/ml, 약 13.7 mg/ml, 약 13.8 mg/ml, 약 13.9 mg/ml, 약 14 mg/ml, 약 14.1 mg/ml, 약 14.2 mg/ml, 약 14.3 mg/ml, 약 14.4 mg/ml, 약 14.5 mg/ml, 약 14.6 mg/ml, 약 14.7 mg/ml, 약 14.8 mg/ml, 약 14.9 mg/ml, 약 15 mg/ml, 약 15.5 mg/ml, 약 16 mg/ml, 약 16.5 mg/ml, 약 17 mg/ml, 약 17.5 mg/ml, 약 18 mg/ml, 약 18.5 mg/ml, 약 19 mg/ml, 약 19.5 mg/ml, 약 20 mg/ml, 약 21 mg/ml, 약 22 mg/ml, 약 23 mg/ml, 약 24 mg/ml, 약 25 mg/ml, 약 27.5 mg/ml, 약 30 mg/ml이다.

[0214] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물 내의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 약 0.8 mg/ml 내지 약 24 mg/ml에 상응한다. 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물 내의 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 약 0.8 mg/ml, 약 0.9 mg/ml, 약 1 mg/ml, 약 1.1 mg/ml, 약 1.2 mg/ml, 약 1.3 mg/ml, 약 1.4 mg/ml, 약 1.5 mg/ml, 약 1.6 mg/ml, 약 1.7 mg/ml, 약 1.8 mg/ml, 약 1.9 mg/ml, 약 2 mg/ml, 약 2.1 mg/ml, 약 2.2 mg/ml, 약 2.3 mg/ml, 약 2.4 mg/ml, 약 2.5 mg/ml, 약 2.6 mg/ml, 약 2.7 mg/ml, 약 2.8 mg/ml, 약 2.9 mg/ml, 약 3 mg/ml, 약 3.1 mg/ml, 약 3.2 mg/ml, 약 3.3 mg/ml, 약 3.4 mg/ml, 약 3.5 mg/ml, 약 3.6 mg/ml, 약 3.7 mg/ml, 약 3.8 mg/ml, 약 3.9 mg/ml, 약 4 mg/ml, 약 4.1 mg/ml, 약 4.2 mg/ml, 약 4.3 mg/ml, 약 4.4 mg/ml, 약 4.5 mg/ml, 약 4.6 mg/ml, 약 4.7 mg/ml, 약 4.8 mg/ml, 약 4.9 mg/ml, 약 5 mg/ml, 약 5.1 mg/ml, 약 5.2 mg/ml, 약 5.3 mg/ml, 약 5.4 mg/ml, 약 5.5 mg/ml, 약 5.6 mg/ml, 약 5.7 mg/ml, 약 5.8 mg/ml, 약 5.9 mg/ml, 약 6 mg/ml, 약 6.1 mg/ml, 약 6.2 mg/ml, 약 6.3 mg/ml, 약 6.4 mg/ml, 약 6.5 mg/ml, 약 6.6 mg/ml, 약 6.7 mg/ml, 약 6.8 mg/ml, 약 6.9 mg/ml, 약 7 mg/ml, 약 7.1 mg/ml, 약 7.2 mg/ml, 약 7.3 mg/ml, 약 7.4 mg/ml, 약 7.5 mg/ml, 약 7.6 mg/ml, 약 7.7 mg/ml, 약 7.8 mg/ml, 약 7.9 mg/ml, 약 8 mg/ml, 약 8.1 mg/ml, 약 8.2 mg/ml, 약 8.3 mg/ml, 약 8.4 mg/ml, 약 8.5 mg/ml, 약 8.6 mg/ml, 약 8.7 mg/ml, 약 8.8 mg/ml, 약 8.9 mg/ml, 약 9 mg/ml, 약 9.1 mg/ml, 약 9.2 mg/ml, 약 9.3 mg/ml, 약 9.4 mg/ml, 약 9.5 mg/ml, 약 9.6 mg/ml, 약 9.7 mg/ml, 약 9.8 mg/ml, 약 9.9 mg/ml, 약 10 mg/ml, 약 10.1 mg/ml, 약 10.2 mg/ml, 약 10.3 mg/ml, 약 10.4 mg/ml, 약 10.5 mg/ml, 약 10.6 mg/ml, 약 10.7 mg/ml, 약 10.8 mg/ml, 약 10.9 mg/ml, 약 11 mg/ml, 약 11.1 mg/ml, 약 11.2 mg/ml, 약 11.3 mg/ml, 약 11.4 mg/ml, 약 11.5 mg/ml, 약 11.6 mg/ml, 약 11.7 mg/ml, 약 11.8 mg/ml, 약 11.9 mg/ml, 약 12 mg/ml, 약 12.1 mg/ml, 약 12.2 mg/ml, 약 12.3 mg/ml, 약 12.4 mg/ml, 약 12.5 mg/ml, 약 12.6 mg/ml, 약 12.7 mg/ml, 약 12.8 mg/ml, 약 12.9 mg/ml, 약 13 mg/ml, 약 13.1 mg/ml, 약 13.2 mg/ml, 약 13.3 mg/ml, 약 13.4 mg/ml, 약 13.5 mg/ml, 약 13.6 mg/ml, 약 13.7 mg/ml, 약 13.8 mg/ml, 약 13.9 mg/ml, 약 14 mg/ml, 약 14.1 mg/ml, 약 14.2 mg/ml, 약 14.3 mg/ml, 약 14.4 mg/ml, 약 14.5 mg/ml, 약 14.6 mg/ml, 약 14.7 mg/ml, 약 14.8 mg/ml, 약 14.9 mg/ml, 약 15 mg/ml, 약 15.5 mg/ml, 약 16 mg/ml, 약 16.5 mg/ml, 약 17 mg/ml, 약 17.5 mg/ml, 약 18 mg/ml, 약 18.5 mg/ml, 약 19 mg/ml, 약 19.5 mg/ml, 약 20 mg/ml, 약 21 mg/ml, 약 22 mg/ml, 약 23 mg/ml, 또는 약 24 mg/ml에 상응한다.

[0215] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 사용되는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염,

용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 0.001 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 사용되는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 0.005 mg 내지 약 10 mg이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 사용되는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 0.01 mg 내지 약 5 mg이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 사용되는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 0.05 mg 내지 약 2.5 mg이다. 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물 내의 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 0.001 mg, 약 0.005 mg, 약 0.01 mg, 약 0.02 mg, 약 0.03 mg, 약 0.04 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 약 0.09 mg, 약 0.1 mg, 약 0.11 mg, 약 0.12 mg, 약 0.15 mg, 약 0.17 mg, 약 0.2 mg, 약 0.23 mg, 약 0.25 mg, 약 0.28 mg, 약 0.3 mg, 약 0.33 mg, 약 0.35 mg, 약 0.37 mg, 약 0.4 mg, 약 0.43 mg, 약 0.45 mg, 약 0.47 mg, 약 0.5 mg, 약 0.53 mg, 약 0.55 mg, 약 0.57 mg, 약 0.6 mg, 약 0.63 mg, 약 0.65 mg, 약 0.67 mg, 약 0.7 mg, 약 0.73 mg, 약 0.75 mg, 약 0.78 mg, 약 0.8 mg, 약 0.83 mg, 약 0.85 mg, 약 0.87 mg, 약 0.9 mg, 약 0.95 mg, 약 1 mg, 약 1.1 mg, 약 1.2 mg, 약 1.3 mg, 약 1.4 mg, 약 1.5 mg, 약 1.6 mg, 약 1.7 mg, 약 1.8 mg, 약 1.9 mg, 약 2 mg, 약 2.1 mg, 약 2.2 mg, 약 2.3 mg, 약 2.4 mg, 약 2.5 mg, 약 2.6 mg, 약 2.7 mg, 약 2.8 mg, 약 2.9 mg, 약 3 mg, 약 3.1 mg, 약 3.2 mg, 약 3.3 mg, 약 3.4 mg, 약 3.5 mg, 약 3.6 mg, 약 3.7 mg, 약 3.8 mg, 약 3.9 mg, 약 4 mg, 약 4.1 mg, 약 4.2 mg, 약 4.3 mg, 약 4.4 mg, 약 4.5 mg, 약 4.6 mg, 약 4.7 mg, 약 4.8 mg, 약 4.9 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 또는 약 11 mg에 상응한다.

[0216] 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물 내의 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 0.001 mg 이상, 0.005 mg 이상, 0.01 mg 이상, 0.02 mg 이상, 0.03 mg 이상, 0.04 mg 이상, 0.05 mg 이상, 0.06 mg 이상, 0.07 mg 이상, 0.08 mg 이상, 0.09 mg 이상, 0.1 mg 이상, 0.11 mg 이상, 0.12 mg 이상, 0.15 mg 이상, 0.17 mg 이상, 0.2 mg 이상, 0.23 mg 이상, 0.25 mg 이상, 0.28 mg 이상, 0.3 mg 이상, 0.33 mg 이상, 0.35 mg 이상, 0.37 mg 이상, 0.4 mg 이상, 0.43 mg 이상, 0.45 mg 이상, 0.47 mg 이상, 0.5 mg 이상, 0.53 mg 이상, 0.55 mg 이상, 0.57 mg 이상, 0.6 mg 이상, 0.63 mg 이상, 0.65 mg 이상, 0.67 mg 이상, 0.7 mg 이상, 0.73 mg 이상, 0.75 mg 이상, 0.78 mg 이상, 0.8 mg 이상, 0.83 mg 이상, 0.85 mg 이상, 0.87 mg 이상, 0.9 mg 이상, 0.95 mg 이상, 1 mg 이상, 1.1 mg 이상, 1.2 mg 이상, 1.3 mg 이상, 1.4 mg 이상, 1.5 mg 이상, 1.6 mg 이상, 1.7 mg 이상, 1.8 mg 이상, 1.9 mg 이상, 2 mg 이상, 2.1 mg 이상, 2.2 mg 이상, 2.3 mg 이상, 2.4 mg 이상, 2.5 mg 이상, 2.6 mg 이상, 2.7 mg 이상, 2.8 mg 이상, 2.9 mg 이상, 3 mg 이상, 3.1 mg 이상, 3.2 mg 이상, 3.3 mg 이상, 3.4 mg 이상, 3.5 mg 이상, 3.6 mg 이상, 3.7 mg 이상, 3.8 mg 이상, 3.9 mg 이상, 4 mg 이상, 4.1 mg 이상, 4.2 mg 이상, 4.3 mg 이상, 4.4 mg 이상, 4.5 mg 이상, 4.6 mg 이상, 4.7 mg 이상, 4.8 mg 이상, 4.9 mg 이상, 5 mg 이상, 5.1 mg 이상, 5.2 mg 이상, 5.3 mg 이상, 5.4 mg 이상, 5.5 mg 이상, 5.6 mg 이상, 5.7 mg 이상, 5.8 mg 이상, 또는 5.9 mg에 상응한다.

[0217] 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물 내의 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 0.005 mg 이하, 0.01 mg 이하, 0.02 mg 이하, 0.03 mg 이하, 0.04 mg 이하, 0.05 mg 이하, 0.06 mg 이하, 0.07 mg 이하, 0.08 mg 이하, 0.09 mg 이하, 0.1 mg 이하, 0.11 mg 이하, 0.12 mg 이하, 0.15 mg 이하, 0.17 mg 이하, 0.2 mg 이하, 0.23 mg 이하, 0.25 mg 이하, 0.28 mg 이하, 0.3 mg 이하, 0.33 mg 이하, 0.35 mg 이하, 0.37 mg 이하, 0.4 mg 이하, 0.43 mg 이하, 0.45 mg 이하, 0.47 mg 이하, 0.5 mg 이하, 0.53 mg 이하, 0.55 mg 이하, 0.57 mg 이하, 0.6 mg 이하, 0.63 mg 이하, 0.65 mg 이하, 0.67 mg 이하, 0.7 mg 이하, 0.73 mg 이하, 0.75 mg 이하, 0.78 mg 이하, 0.8 mg 이하, 0.83 mg 이하, 0.85 mg 이하, 0.87 mg 이하, 0.9 mg 이하, 0.95 mg 이하, 1 mg 이하, 1.1 mg 이하, 1.2 mg 이하, 1.3 mg 이하, 1.4 mg 이하, 1.5 mg 이하, 1.6 mg 이하, 1.7 mg 이하, 1.8 mg 이하, 1.9 mg 이하, 2 mg 이하, 2.1 mg 이하, 2.2 mg 이하, 2.3 mg 이하, 2.4 mg 이하, 2.5 mg 이하, 2.6 mg 이하, 2.7 mg 이하, 2.8 mg 이하, 2.9 mg 이하, 3 mg 이하, 3.1 mg 이하, 3.2 mg 이하, 3.3 mg 이하, 3.4 mg 이하, 3.5 mg 이하, 3.6 mg 이하, 3.7 mg 이하, 3.8 mg 이하, 3.9 mg 이하, 4 mg 이하, 4.1 mg 이하, 4.2 mg 이하, 4.3 mg 이하, 4.4 mg 이하, 4.5 mg 이하, 4.6 mg 이하, 4.7 mg 이하, 4.8 mg 이하, 4.9 mg 이하, 5 mg 이하, 5.1 mg 이하, 5.2 mg 이하, 5.3 mg 이하, 5.4 mg 이하, 5.5 mg 이하, 5.6 mg 이하, 5.7 mg 이하, 5.8 mg 이하, 5.9 mg 이하, 또는 6 mg 이하에 상응한다.

[0218] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 사용되는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg이다. 일부

실시양태에서, 약제학적 조성물에 사용되는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 0.005 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 사용되는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 사용되는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 0.05 mg/kg 내지 약 1 mg/kg이다. 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물 내의 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 약 0.001 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.01 mg/kg, 약 0.02 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.04 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.06 mg/kg, 약 0.07 mg/kg, 약 0.08 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.11 mg/kg, 약 0.12 mg/kg, 약 0.15 mg/kg, 약 0.17 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.23 mg/kg, 약 0.25 mg/kg, 약 0.28 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.33 mg/kg, 약 0.35 mg/kg, 약 0.37 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.43 mg/kg, 약 0.45 mg/kg, 약 0.47 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.53 mg/kg, 약 0.55 mg/kg, 약 0.57 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.63 mg/kg, 약 0.65 mg/kg, 약 0.67 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.73 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 0.78 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.83 mg/kg, 약 0.85 mg/kg, 약 0.87 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 0.95 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.1 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.3 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 2.6 mg/kg, 약 2.7 mg/kg, 약 2.8 mg/kg, 약 2.9 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 3.1 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.3 mg/kg, 약 3.4 mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 3.6 mg/kg, 약 3.7 mg/kg, 약 3.8 mg/kg, 약 3.9 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 4.1 mg/kg, 약 4.2 mg/kg, 약 4.3 mg/kg, 약 4.4 mg/kg, 약 4.5 mg/kg, 약 4.6 mg/kg, 약 4.7 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 4.9 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg에 상응한다.

[0219] 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물 내의 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 0.001 mg/kg 이상, 0.005 mg/kg 이상, 0.01 mg/kg 이상, 0.02 mg/kg 이상, 0.03 mg/kg 이상, 0.04 mg/kg 이상, 0.05 mg/kg 이상, 0.06 mg/kg 이상, 0.07 mg/kg 이상, 0.08 mg/kg 이상, 0.09 mg/kg 이상, 0.1 mg/kg 이상, 0.11 mg/kg 이상, 0.12 mg/kg 이상, 0.15 mg/kg 이상, 0.17 mg/kg 이상, 0.2 mg/kg 이상, 0.23 mg/kg 이상, 0.25 mg/kg 이상, 0.28 mg/kg 이상, 0.3 mg/kg 이상, 0.33 mg/kg 이상, 0.35 mg/kg 이상, 0.37 mg/kg 이상, 0.4 mg/kg 이상, 0.43 mg/kg 이상, 0.45 mg/kg 이상, 0.47 mg/kg 이상, 0.5 mg/kg 이상, 0.53 mg/kg 이상, 0.55 mg/kg 이상, 0.57 mg/kg 이상, 0.6 mg/kg 이상, 0.63 mg/kg 이상, 0.65 mg/kg 이상, 0.67 mg/kg 이상, 0.7 mg/kg 이상, 0.73 mg/kg 이상, 0.75 mg/kg 이상, 0.78 mg/kg 이상, 0.8 mg/kg 이상, 0.83 mg/kg 이상, 0.85 mg/kg 이상, 0.87 mg/kg 이상, 0.9 mg/kg 이상, 0.95 mg/kg 이상, 1 mg/kg 이상, 1.1 mg/kg 이상, 1.2 mg/kg 이상, 1.3 mg/kg 이상, 1.4 mg/kg 이상, 1.5 mg/kg 이상, 1.6 mg/kg 이상, 1.7 mg/kg 이상, 1.8 mg/kg 이상, 1.9 mg/kg 이상, 2 mg/kg 이상, 2.1 mg/kg 이상, 2.2 mg/kg 이상, 2.3 mg/kg 이상, 2.4 mg/kg 이상, 2.5 mg/kg 이상, 2.6 mg/kg 이상, 2.7 mg/kg 이상, 2.8 mg/kg 이상, 2.9 mg/kg 이상, 3 mg/kg 이상, 3.1 mg/kg 이상, 3.2 mg/kg 이상, 3.3 mg/kg 이상, 3.4 mg/kg 이상, 3.5 mg/kg 이상, 3.6 mg/kg 이상, 3.7 mg/kg 이상, 3.8 mg/kg 이상, 3.9 mg/kg 이상, 4 mg/kg 이상, 4.1 mg/kg 이상, 4.2 mg/kg 이상, 4.3 mg/kg 이상, 4.4 mg/kg 이상, 4.5 mg/kg 이상, 4.6 mg/kg 이상, 4.7 mg/kg 이상, 4.8 mg/kg 이상, 4.9 mg/kg 이상, 또는 5 mg/kg 이상에 상응한다.

[0220] 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물 내의 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 0.005 mg/kg 이하, 0.01 mg/kg 이하, 0.02 mg/kg 이하, 0.03 mg/kg 이하, 0.04 mg/kg 이하, 0.05 mg/kg 이하, 0.06 mg/kg 이하, 0.07 mg/kg 이하, 0.08 mg/kg 이하, 0.09 mg/kg 이하, 0.1 mg/kg 이하, 0.11 mg/kg 이하, 0.12 mg/kg 이하, 0.15 mg/kg 이하, 0.17 mg/kg 이하, 0.2 mg/kg 이하, 0.23 mg/kg 이하, 0.25 mg/kg 이하, 0.28 mg/kg 이하, 0.3 mg/kg 이하, 0.33 mg/kg 이하, 0.35 mg/kg 이하, 0.37 mg/kg 이하, 0.4 mg/kg 이하, 0.43 mg/kg 이하, 0.45 mg/kg 이하, 0.47 mg/kg 이하, 0.5 mg/kg 이하, 0.53 mg/kg 이하, 0.55 mg/kg 이하, 0.57 mg/kg 이하, 0.6 mg/kg 이하, 0.63 mg/kg 이하, 0.65 mg/kg 이하, 0.67 mg/kg 이하, 0.7 mg/kg 이하, 0.73 mg/kg 이하, 0.75 mg/kg 이하, 0.78 mg/kg 이하, 0.8 mg/kg 이하, 0.83 mg/kg 이하, 0.85 mg/kg 이하, 0.87 mg/kg 이하, 0.9 mg/kg 이하, 0.95 mg/kg 이하, 1 mg/kg 이하, 1.1 mg/kg 이하, 1.2 mg/kg 이하, 1.3 mg/kg 이하, 1.4 mg/kg 이하, 1.5 mg/kg 이하, 1.6 mg/kg 이하, 1.7 mg/kg 이하, 1.8 mg/kg 이하, 1.9 mg/kg 이하, 2 mg/kg 이하, 2.1 mg/kg 이하, 2.2 mg/kg 이하, 2.3 mg/kg 이하, 2.4 mg/kg 이하, 2.5 mg/kg 이하, 2.6 mg/kg 이하, 2.7 mg/kg 이하, 2.8 mg/kg 이하, 2.9 mg/kg 이하, 3 mg/kg 이하, 3.1 mg/kg 이하, 3.2 mg/kg 이하, 3.3 mg/kg 이하, 3.4 mg/kg 이하, 3.5 mg/kg 이하, 3.6 mg/kg 이하, 3.7 mg/kg 이하, 3.8 mg/kg 이하, 3.9 mg/kg 이하, 4 mg/kg 이하, 4.1 mg/kg 이하, 4.2 mg/kg 이하, 4.3

mg/kg 이하, 4.4 mg/kg 이하, 4.5 mg/kg 이하, 4.6 mg/kg 이하, 4.7 mg/kg 이하, 4.8 mg/kg 이하, 4.9 mg/kg 이하, 5 mg/kg 이하, 6 mg/kg 이하, 7 mg/kg 이하, 8 mg/kg 이하, 9 mg/kg 이하, 또는 10 mg/kg 이하에 상응한다.

[0221] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물 내의 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 경구 액체 제제 내의 약 1% w/w 내지 약 50% w/w의 고체에 상응한다. 다른 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 양은 경구 액체 제제 내의 약 1% w/w, 약 1.1% w/w, 약 1.2% w/w, 약 1.3% w/w, 약 1.4% w/w, 약 1.5% w/w, 약 1.6% w/w, 약 1.7% w/w, 약 1.8% w/w, 약 1.9% w/w, 약 2% w/w, 약 2.1% w/w, 약 2.2% w/w, 약 2.3% w/w, 약 2.4% w/w, 약 2.5% w/w, 약 2.6% w/w, 약 2.7% w/w, 약 2.8% w/w, 약 2.9% w/w, 약 3% w/w, 약 3.1% w/w, 약 3.2% w/w, 약 3.3% w/w, 약 3.4% w/w, 약 3.5% w/w, 약 3.6% w/w, 약 3.7% w/w, 약 3.8% w/w, 약 3.9% w/w, 약 4% w/w, 약 4.1% w/w, 약 4.2% w/w, 약 4.3% w/w, 약 4.4% w/w, 약 4.5% w/w, 약 4.6% w/w, 약 4.7% w/w, 약 4.8% w/w, 약 4.9% w/w, 약 5% w/w, 약 5.1% w/w, 약 5.2% w/w, 약 5.3% w/w, 약 5.4% w/w, 약 5.5% w/w, 약 5.6% w/w, 약 5.7% w/w, 약 5.8% w/w, 약 5.9% w/w, 약 6% w/w, 약 6.1% w/w, 약 6.2% w/w, 약 6.3% w/w, 약 6.4% w/w, 약 6.5% w/w, 약 6.6% w/w, 약 6.7% w/w, 약 6.8% w/w, 약 6.9% w/w, 약 7% w/w, 약 7.1% w/w, 약 7.2% w/w, 약 7.3% w/w, 약 7.4% w/w, 약 7.5% w/w, 약 7.6% w/w, 약 7.7% w/w, 약 7.8% w/w, 약 7.9% w/w, 약 8% w/w, 약 8.1% w/w, 약 8.2% w/w, 약 8.3% w/w, 약 8.4% w/w, 약 8.5% w/w, 약 8.6% w/w, 약 8.7% w/w, 약 8.8% w/w, 약 8.9% w/w, 약 9% w/w, 약 9.1% w/w, 약 9.2% w/w, 약 9.3% w/w, 약 9.4% w/w, 약 9.5% w/w, 약 9.6% w/w, 약 9.7% w/w, 약 9.8% w/w, 약 9.9% w/w, 약 10% w/w, 약 10.2% w/w, 약 10.4% w/w, 약 10.6% w/w, 약 10.8% w/w, 약 11% w/w, 약 11.2% w/w, 약 11.4% w/w, 약 11.6% w/w, 약 11.8% w/w, 약 12% w/w, 약 12.2% w/w, 약 12.4% w/w, 약 12.6% w/w, 약 12.8% w/w, 약 13% w/w, 약 13.2% w/w, 약 13.4% w/w, 약 13.6% w/w, 약 13.8% w/w, 약 14% w/w, 약 14.2% w/w, 약 14.4% w/w, 약 14.6% w/w, 약 14.8% w/w, 약 15% w/w, 약 15.5% w/w, 약 16% w/w, 약 16.5% w/w, 약 17% w/w, 약 17.5% w/w, 약 18% w/w, 약 18.5% w/w, 약 19% w/w, 약 19.5% w/w, 약 20% w/w, 약 21% w/w, 약 22% w/w, 약 23% w/w, 약 24% w/w, 약 25% w/w, 약 26% w/w, 약 27% w/w, 약 28% w/w, 약 29% w/w, 약 30% w/w, 약 31% w/w, 약 32% w/w, 약 33% w/w, 약 34% w/w, 약 35% w/w, 약 36% w/w, 약 37% w/w, 약 38% w/w, 약 39% w/w, 약 40% w/w, 약 41% w/w, 약 42% w/w, 약 43% w/w, 약 44% w/w, 약 45% w/w, 약 46% w/w, 약 47% w/w, 약 48% w/w, 약 49% w/w, 또는 약 50% w/w의 고체에 상응한다.

[0222] **치료 용도 - 장애, 병태 및 증상**

[0223] 본원에서는 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 장애 또는 병태를 관리하는 방법을 제공한다.

[0224] 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 장애 또는 병태의 증상을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 제공된다.

[0225] 일부 실시양태에서, 장애 또는 병태는 신경계 장애 또는 병태이다. 일부 실시양태에서, 장애 또는 병태는 신경 인지 장애 또는 병태이다. 일부 실시양태에서, 장애 또는 병태는 신경퇴행성 장애 또는 병태이다. 일부 실시양태에서, 신경계 병태의 증상은 신체적, 행동적, 정서적, 정신적 증상, 또는 이들의 조합이다.

[0226] 알코올 남용, 물질 남용, 흡연 또는 비만(이로 제한되지 않음)과 같은 중독 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는 장애, 병태 또는 증상을 관리 또는 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 섭식 장애 및 청각 장애(이로 제한되지 않음)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 장애, 병태 또는 증상을 관리 또는 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 만성 통증(이로 제한되지 않음)과 같은 통증을 포함하지만 이에 제한되지 않는 장애, 병태 또는 증상을 관리 또는 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 우울증, 양극성 장애, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 공황 장애, 공포증, 조현병, 정신병 또는 반사회적 인격 장애(이로 제한되지 않음)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 장애, 병태 또는 증상을 관리 또는 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 투렛 증후군 또는 자폐증(이로 제한되지 않음)과 같은 충동 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는 장애, 병태 또는 증상을 관리 또는 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 강박 장애(OCD), 도박 또는 비정상적인 성적 행동(이로 제한되지 않음)과 같은 강박 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는 장애, 병태 또는 증상을 관리 또는 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 품행 장애, 반사회적 인격 또는 공격적 행동(이로 제한되지 않음)과 같은 인격 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는 장애, 병태 또는 증상을 관리 또는 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0227] 관리 또는 치료될 수 있는 장애, 병태 및 증상의 추가의 예는 비제한적인 예로서 다음을 포함한다:

- [0228] 신경 발달 장애, 예를 들어 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 자폐 스펙트럼 장애, 학습 장애 등(이에 제한되지 않음).
- [0229] 조현병 스펙트럼 및 현실로부터의 분리, 망상, 환각, 및 와해된 사고 및 언어를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 정신병적 장애.
- [0230] 조증의 에피소드(과도한 흥분, 활동 및 에너지의 기간)와 우울증 기간이 번갈아 나타날 수 있는 양극성 장애 및 관련 장애.
- [0231] 우울증, 중증 우울증, 주요 우울 장애(MDD), 월경전 불쾌 장애(PMDD) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 극도의 슬픔, 이전에 즐겼던 활동에 대한 관심 감소를 수반할 수 있는 우울 장애.
- [0232] 잠재적인 나쁜 일 또는 상황에 대해 지나치게 걱정하는 것을 수반할 수 있는 불안 장애. 그 예로는 범불안 장애(GAD), 공황 장애 및 공포증(특정 사물에 대한 비합리적인 두려움) 등이 있다.
- [0233] 반복적이고 원치 않는 충동, 생각 또는 이미지(강박관념) 및 그에 대한 반응으로 반복적인 행동을 취하려는 느낌(강박)을 수반할 수 있는 강박 및 관련 장애. 비제한적인 예로는 강박 장애(OCD), 저장 장애, 극단적인 손톱 물어뜯기 및 머리카락 뽑기 장애(발모벽)가 있다.
- [0234] 스트레스를 받거나 충격적인 생활 사건 동안 또는 이후에 발생할 수 있는 외상 및 스트레스 요인 관련 장애. 그의 비제한적인 예는 외상후 스트레스 장애(PTSD) 및 급성 스트레스 장애를 포함한다.
- [0235] 해리성 정체성 장애, 해리성 기억 상실증 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 자아감이 손상될 수 있는 해리성 장애.
- [0236] 명백한 의학적 원인 없이 고통스럽고 무력한 신체 증상을 수반할 수 있는 신체 증상 및 관련 장애. 그의 비제한적인 예는 질병 불안 장애, 신체 증상 장애(건강염려증), 인위성 장애 등을 포함한다.
- [0237] 신경성 식욕 부진, 신경성 폭식증 및 폭식 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 섭식과 관련된 장애를 포함할 수 있는 급식 및 섭식 장애.
- [0238] 요에 오줌싸기(야뇨증)(이에 제한되지 않음)와 같은 우연한 또는 의도적인 소변 또는 대변의 부적절한 배설(방출)을 포함할 수 있는 배설 장애.
- [0239] 불면증 장애, 악몽 장애, 수면 무호흡증 및 하지 불안 증후군을 포함하지만 이에 제한되지 않는 심각한 수면 장애를 수반할 수 있는 수면-각성 장애.
- [0240] 도벽(반복된 도둑질), 방화벽, 및 간헐적 폭발 장애(이로 제한되지 않음)와 같은 정서적 및/또는 행동적 자기통제의 어려움을 수반할 수 있는 파괴적, 충동 조절 및 품행 장애.
- [0241] 알코올(알코올 의존증, 알코올 중독), 담배 제품, 약물, 오피오이드(예를 들어, 코카인, 옥시코돈, 모르핀 등), 기분 전환용 약물, 환각제 등과 같은 물질의 과도한 사용과 연관된 문제를 수반할 수 있는 물질 관련 장애.
- [0242] 도박 장애(이로 제한되지 않음)와 같은 특정 행동 또는 집착의 과도한 사용과 관련된 문제를 수반할 수 있는 중독성 장애.
- [0243] 외상성 뇌 손상(TBI), 알츠하이머병 등(이로 제한되지 않음)과 같은 사고 및 추론 능력에 영향을 미칠 수 있는 신경인지 장애.
- [0244] 일상 생활 및 관계를 방해하는 정서적 불안정 및 건강에 해로운 행동의 지속적인 패턴을 수반할 수 있는 인격 장애. 그 예에는 경계선, 반사회적, 자기애적 인격 장애가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0245] 다른 성별이고자 하는 사람의 욕망으로 인해 야기되는 고통을 수반할 수 있는 성별 불쾌감(gender dysphoria).
- [0246] 조루, 발기 장애 및 여성 오르가즘 장애(이로 제한되지 않음)와 같은 성기능 장애.
- [0247] 비정형적 대상, 상황, 환상, 행동 또는 개인에 대한 성적 관심을 수반할 수 있는 성도착 장애(성적 도착, 성적 이탈). 그 예에는 성가학증 장애, 관음증 장애, 및 소아성애 장애가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0248] 관리 또는 치료될 수 있는 장애, 병태 및 증상의 추가의 예는 비제한적인 예로서 다음을 포함한다: 취약 X 증후군, 다운 증후군, 편두통, 군발성 두통, 정신 장애, 신경 발달 장애, 주의력 결핍/과잉 행동 장애(ADHD), 자폐 스펙트럼 장애, 학습 장애, 조현병 스펙트럼, 정신병 장애, 양극성 장애, 우울증, 중증 우울증, 주요 우울 장애

(MDD), 월경전 불쾌 장애(PMDD), 자살 충동, 기분 관련 장애, 공황 장애, 공황 발작, 공포증, 광장공포증, 선택 적 무언증, 강박 장애( OCD), 저장 장애, 머리카락 뽑기 장애(발모벽), 피부 뜯기(excoriation) 장애, 물질/약물 유발 강박 장애, 외상 관련 장애, 외상성 뇌 손상(TBI), 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 급성 스트레스 장애, 해 리 장애, 해리성 정체성 장애, 해리성 기억 상실, 불안, 불안 장애, 범불안 장애(GAD), 사회 불안 장애, 분리 불안 장애, 질병 불안 장애, 신체 장애 및 질환, 신체 증상 장애(긴장염려증), 인위성 장애, 급식 장애, 섭식 장애, 거식증, 신경성 식욕 부진, 신경성 폭식증, 폭식 장애, 배설 장애, 야뇨증, 수면 장애, 불면증, 악몽 장 애, 수면 무호흡증, 중추성 수면 무호흡증, 기면증, 폐쇄성 수면 무호흡증, 저호흡증 및 수면 관련 저호흡증, 하지 불안 증후군, 시차로 인한 피로, 성기능 장애, 조루, 발기 장애, 여성 오르가즘 장애, 성 정체성 장애, 성 별 불쾌감, 분열 장애, 충동 조절 장애, 품행 장애, 파괴적 품행 장애, 충동 조절 장애, 반항성 장애(ODD), 공 격성, 도벽, 방화벽, 중독 장애, 물질 의존증, 물질 남용, 알코올 중독, 약물 중독, 오피오이드 중독, 코카인 중독, 도박 중독, 담배 의존증, 음식 중독, 다른 형태의 물질 및 행동 중독, 비만, 인지 장애, 기억 관련 장애, 학습 관련 장애, 신경 인지 장애, 알츠하이머병, 인격 장애, 자기애적 인격 장애, 아스퍼거 증후군, 투렛 증후 군, 헌팅턴(Huntington) 병, 파킨슨(Parkinson) 병, 루이소체(Lewy body) 병, 근위축성 측삭경화증(ALS), 프리 드라이히(Friedreich) 운동실조증, 근위축증, 프리온 질환, 치매, 혈관성 치매, 감염으로 인한 치매/신경인지 장애, 물질 남용 또는 독소 노출에 의한 치매, 전두측두엽 변성, 기분 장애, 섬망, 실어증, 운동불능증, 인지불 능증, 뇌진탕, 기억 상실, 전행성 기억 상실, 역행성 기억 상실, 신체 이형 장애, 반응성 애착 장애, 취약 X 증 후군, 다운 증후군, 편두통, 편두통성 두통, 군발성 두통, 심혈관 질환, 염증성 병태, 섬유근육통 및 통증.

[0249] 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체, 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 장애 또는 병태를 관리하거나 장애 또는 병태의 증상을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트는 5HT<sub>2</sub> 수용체 아고니스트이다. 일부 실시양태 에서, 5HT<sub>2</sub> 수용체 아고니스트는 5HT<sub>2A</sub> 수용체 아고니스트, 5HT<sub>2B</sub> 수용체 아고니스트 및/또는 5HT<sub>2C</sub> 수용체 아 고니스트이다. 일부 실시양태에서, 5HT 수용체 아고니스트는 실로신 또는 실로시빈 또는 그의 약제학적으로 허 용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 환각 경험과 같은 유해한 부작용을 제공하기에는 불충분한 양으로 제공된다.

[0250] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대 사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 6 ng/mL 이상의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도(C<sub>max</sub>)를 제공하기에 불충분한 양 및/또는 제제로 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 약 0.1 ng/mL 이상 6 ng/mL 미만(예를 들어, 적어도 0.5 ng/mL 내지 6 ng/mL 미 만, 약 1 ng/mL 내지 약 5.5 ng/mL, 약 2 ng/mL 내지 약 5 ng/mL 등)의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그 의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도(C<sub>max</sub>)를 제공하기 위한 양 및/또는 제제로 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니 스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 6시간(예를 들어, 적어도 12시간, 적어도 24시간, 적어도 36시간, 적어도 48시간, 적어도 72 시간, 적어도 96시간, 적어도 120시간, 적어도 144시간 등) 후에 적어도 0.1 ng/mL(예를 들어, 적어도 0.2 ng/mL, 적어도 0.3 ng/mL, 적어도 0.5 ng/mL 등)의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 혈장 농도를 제공하기 위한 양 및/또는 제제로 제공된다.

[0251] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대 사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 약 0.001 ng/mL 내지 약 10 ng/mL의 5HT 수용 체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도(C<sub>max</sub>)를 제공하기에 불충분한 양 및/또는 제제로 제공된다. 일부 실시양태에 서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 약 0.01 ng/mL 내지 약 5 ng/mL의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도(C<sub>max</sub>)를 제공하기에 불충분한 양 및/또는 제제로 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의

5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 약 0.05 ng/mL 내지 약 1 ng/mL의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도 ( $C_{max}$ )를 제공하기에 불충분한 양 및/또는 제제로 제공된다. 다른 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 약 0.001 ng/mL, 약 0.005 ng/mL, 약 0.01 ng/mL, 약 0.02 ng/mL, 약 0.03 ng/mL, 약 0.04 ng/mL, 약 0.05 ng/mL, 약 0.06 ng/mL, 약 0.07 ng/mL, 약 0.08 ng/mL, 약 0.09 ng/mL, 약 0.1 ng/mL, 약 0.11 ng/mL, 약 0.12 ng/mL, 약 0.15 ng/mL, 약 0.17 ng/mL, 약 0.2 ng/mL, 약 0.23 ng/mL, 약 0.25 ng/mL, 약 0.28 ng/mL, 약 0.3 ng/mL, 약 0.33 ng/mL, 약 0.35 ng/mL, 약 0.37 ng/mL, 약 0.4 ng/mL, 약 0.43 ng/mL, 약 0.45 ng/mL, 약 0.47 ng/mL, 약 0.5 ng/mL, 약 0.53 ng/mL, 약 0.55 ng/mL, 약 0.57 ng/mL, 약 0.6 ng/mL, 약 0.63 ng/mL, 약 0.65 ng/mL, 약 0.67 ng/mL, 약 0.7 ng/mL, 약 0.73 ng/mL, 약 0.75 ng/mL, 약 0.78 ng/mL, 약 0.8 ng/mL, 약 0.83 ng/mL, 약 0.85 ng/mL, 약 0.87 ng/mL, 약 0.9 ng/mL, 약 0.95 ng/mL, 약 1 ng/mL, 약 1.1 ng/mL, 약 1.2 ng/mL, 약 1.3 ng/mL, 약 1.4 ng/mL, 약 1.5 ng/mL, 약 1.6 ng/mL, 약 1.7 ng/mL, 약 1.8 ng/mL, 약 1.9 ng/mL, 약 2 ng/mL, 약 2.1 ng/mL, 약 2.2 ng/mL, 약 2.3 ng/mL, 약 2.4 ng/mL, 약 2.5 ng/mL, 약 2.6 ng/mL, 약 2.7 ng/mL, 약 2.8 ng/mL, 약 2.9 ng/mL, 약 3 ng/mL, 약 3.1 ng/mL, 약 3.2 ng/mL, 약 3.3 ng/mL, 약 3.4 ng/mL, 약 3.5 ng/mL, 약 3.6 ng/mL, 약 3.7 ng/mL, 약 3.8 ng/mL, 약 3.9 ng/mL, 약 4 ng/mL, 약 4.1 ng/mL, 약 4.2 ng/mL, 약 4.3 ng/mL, 약 4.4 ng/mL, 약 4.5 ng/mL, 약 4.6 ng/mL, 약 4.7 ng/mL, 약 4.8 ng/mL, 약 4.9 ng/mL, 약 5 ng/mL, 약 5.1 ng/mL, 약 5.2 ng/mL, 약 5.3 ng/mL, 약 5.4 ng/mL, 약 5.5 ng/mL, 약 5.6 ng/mL, 약 5.7 ng/mL, 약 5.8 ng/mL, 약 5.9 ng/mL, 또는 약 6 ng/mL의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공하기에 불충분한 양 및/또는 제제로 제공된다.

[0252] 다른 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 0.001 ng/mL 이상, 0.005 ng/mL 이상, 0.01 ng/mL 이상, 0.02 ng/mL 이상, 0.03 ng/mL 이상, 0.04 ng/mL 이상, 0.05 ng/mL 이상, 0.06 ng/mL 이상, 0.07 ng/mL 이상, 0.08 ng/mL 이상, 0.09 ng/mL 이상, 0.1 ng/mL 이상, 0.11 ng/mL 이상, 0.12 ng/mL 이상, 0.15 ng/mL 이상, 0.17 ng/mL 이상, 0.2 ng/mL 이상, 0.23 ng/mL 이상, 0.25 ng/mL 이상, 0.28 ng/mL 이상, 0.3 ng/mL 이상, 0.33 ng/mL 이상, 0.35 ng/mL 이상, 0.37 ng/mL 이상, 0.4 ng/mL 이상, 0.43 ng/mL 이상, 0.45 ng/mL 이상, 0.47 ng/mL 이상, 0.5 ng/mL 이상, 0.53 ng/mL 이상, 0.55 ng/mL 이상, 0.57 ng/mL 이상, 0.6 ng/mL 이상, 0.63 ng/mL 이상, 0.65 ng/mL 이상, 0.67 ng/mL 이상, 0.7 ng/mL 이상, 0.73 ng/mL 이상, 0.75 ng/mL 이상, 0.78 ng/mL 이상, 0.8 ng/mL 이상, 0.83 ng/mL 이상, 0.85 ng/mL 이상, 0.87 ng/mL 이상, 0.9 ng/mL 이상, 0.95 ng/mL 이상, 1 ng/mL 이상, 1.1 ng/mL 이상, 1.2 ng/mL 이상, 1.3 ng/mL 이상, 1.4 ng/mL 이상, 1.5 ng/mL 이상, 1.6 ng/mL 이상, 1.7 ng/mL 이상, 1.8 ng/mL 이상, 1.9 ng/mL 이상, 2 ng/mL 이상, 2.1 ng/mL 이상, 2.2 ng/mL 이상, 2.3 ng/mL 이상, 2.4 ng/mL 이상, 2.5 ng/mL 이상, 2.6 ng/mL 이상, 2.7 ng/mL 이상, 2.8 ng/mL 이상, 2.9 ng/mL 이상, 3 ng/mL 이상, 3.1 ng/mL 이상, 3.2 ng/mL 이상, 3.3 ng/mL 이상, 3.4 ng/mL 이상, 3.5 ng/mL 이상, 3.6 ng/mL 이상, 3.7 ng/mL 이상, 3.8 ng/mL 이상, 3.9 ng/mL 이상, 4 ng/mL 이상, 4.1 ng/mL 이상, 4.2 ng/mL 이상, 4.3 ng/mL 이상, 4.4 ng/mL 이상, 4.5 ng/mL 이상, 4.6 ng/mL 이상, 4.7 ng/mL 이상, 4.8 ng/mL 이상, 4.9 ng/mL 이상, 5 ng/mL 이상, 5.1 ng/mL 이상, 5.2 ng/mL 이상, 5.3 ng/mL 이상, 5.4 ng/mL 이상, 5.5 ng/mL 이상, 5.6 ng/mL 이상, 5.7 ng/mL 이상, 5.8 ng/mL 이상, 또는 5.9 ng/mL 이상의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공하기에 불충분한 양 및/또는 제제로 제공된다.

[0253] 다른 실시양태에서, 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 이를 필요로 하는 대상체에게 0.005 ng/mL 이하, 0.01 ng/mL 이하, 0.02 ng/mL 이하, 0.03 ng/mL 이하, 0.04 ng/mL 이하, 0.05 ng/mL 이하, 0.06 ng/mL 이하, 0.07 ng/mL 이하, 0.08 ng/mL 이하, 0.09 ng/mL 이하, 0.1 ng/mL 이하, 0.11 ng/mL 이하, 0.12 ng/mL 이하, 0.15 ng/mL 이하, 0.17 ng/mL 이하, 0.2 ng/mL 이하, 0.23 ng/mL 이하, 0.25 ng/mL 이하, 0.28 ng/mL 이하, 0.3 ng/mL 이하, 0.33 ng/mL 이하, 0.35 ng/mL 이하, 0.37 ng/mL 이하, 0.4 ng/mL 이하, 0.43 ng/mL 이하, 0.45 ng/mL 이하, 0.47 ng/mL 이하, 0.5 ng/mL 이하, 0.53 ng/mL 이하, 0.55 ng/mL 이하, 0.57 ng/mL 이하, 0.6 ng/mL 이하, 0.63 ng/mL 이하, 0.65 ng/mL 이하, 0.67 ng/mL 이하, 0.7 ng/mL 이하, 0.73 ng/mL 이하, 0.75 ng/mL 이하, 0.78 ng/mL 이하, 0.8 ng/mL 이하, 0.83 ng/mL 이하, 0.85 ng/mL 이하, 0.87 ng/mL 이하, 0.9 ng/mL 이하, 0.95

ng/mL 이하, 1 ng/mL 이하, 1.1 ng/mL 이하, 1.2 ng/mL 이하, 1.3 ng/mL 이하, 1.4 ng/mL 이하, 1.5 ng/mL 이하, 1.6 ng/mL 이하, 1.7 ng/mL 이하, 1.8 ng/mL 이하, 1.9 ng/mL 이하, 2 ng/mL 이하, 2.1 ng/mL 이하, 2.2 ng/mL 이하, 2.3 ng/mL 이하, 2.4 ng/mL 이하, 2.5 ng/mL 이하, 2.6 ng/mL 이하, 2.7 ng/mL 이하, 2.8 ng/mL 이하, 2.9 ng/mL 이하, 3 ng/mL 이하, 3.1 ng/mL 이하, 3.2 ng/mL 이하, 3.3 ng/mL 이하, 3.4 ng/mL 이하, 3.5 ng/mL 이하, 3.6 ng/mL 이하, 3.7 ng/mL 이하, 3.8 ng/mL 이하, 3.9 ng/mL 이하, 4 ng/mL 이하, 4.1 ng/mL 이하, 4.2 ng/mL 이하, 4.3 ng/mL 이하, 4.4 ng/mL 이하, 4.5 ng/mL 이하, 4.6 ng/mL 이하, 4.7 ng/mL 이하, 4.8 ng/mL 이하, 4.9 ng/mL 이하, 5 ng/mL 이하, 5.1 ng/mL 이하, 5.2 ng/mL 이하, 5.3 ng/mL 이하, 5.4 ng/mL 이하, 5.5 ng/mL 이하, 5.6 ng/mL 이하, 5.7 ng/mL 이하, 5.8 ng/mL 이하, 5.9 ng/mL 이하, 또는 6 ng/mL 이하의 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 그의 활성 형태) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도(C<sub>max</sub>)를 제공하기에 불충분한 양 및/또는 제제로 제공된다.

[0254] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 경구 제제, 협측 제제, 비강 제제, 또는 흡입 제제이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 스프레이, 에어로졸, 미스트, 네블라, 연고, 크림, 젤, 페이스트, 살브, 용액, 현탁액, 팅크제, 패치 및 분무화 증기로부터 선택되는 형태로 존재한다.

[0255] **치료 요법**

[0256] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 임의의 약제학적 조성물 또는 제제 또는 5HT 수용체 아고니스트 작용제는 치료 적용을 위해 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물 또는 제제 또는 5HT 수용체 아고니스트 작용제는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 그 초과와 빈도로 투여된다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물 또는 제제 또는 5HT 수용체 아고니스트는 매일, 2일마다, 주 5일, 주 1회, 격주, 월 2주, 월 3주, 월 1회, 월 2회, 월 3회, 또는 그 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물 또는 제제 또는 5HT 수용체 아고니스트 작용제는 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 2년, 3년 또는 그 초과의 기간 동안 투여된다.

[0257] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 약제학적 조성물은 동시에, 순차적으로, 또는 일정 시간 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 약제학적 조성물은 동시에 투여된다. 일부 경우에, 하나 이상의 약제학적 조성물이 순차적으로 투여된다. 추가의 경우에, 하나 이상의 약제학적 조성물은 일정 시간 간격으로 투여된다(예를 들어, 제1 약제학적 조성물의 첫 번째 투여는 첫째 날에 이루어지고, 이어서 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 또는 그 초과와 시간 간격 후에 적어도 두 번째의 약제학적 조성물이 투여된다).

[0258] 일부 실시양태에서, 2개 이상의 상이한 약제학적 조성물은 공동 투여된다. 일부 경우에, 2개 이상의 상이한 약제학적 조성물은 동시에 공동 투여된다. 일부 경우에, 2개 이상의 상이한 약제학적 조성물은 투여 사이의 간격 없이 순차적으로 공동 투여된다. 다른 경우에, 2개 이상의 상이한 약제학적 조성물은 투여 사이에 약 0.5시간, 1시간, 2시간, 3시간, 12시간, 1일, 2일 또는 그 초과와 시간 간격을 두고 순차적으로 공동 투여된다.

[0259] 일부 실시양태에서, 상기 양에 상응하는 주어진 작용제의 양은 특정 화합물, 질병의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 유형(예를 들어, 체중)과 같은 인자에 따라 변하지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들어 투여되는 특정 작용제, 투여 경로, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는, 환자를 둘러싼 특정 상황에 따라 관련 기술 분야에 공지된 방식으로 일상적으로 결정된다. 일부 경우에, 원하는 용량은 단일 용량으로 또는 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 시간 간격으로, 예를 들어 하루에 2, 3, 4개 또는 그 초과와 하위 용량으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다.

[0260] 개별 치료 요법과 관련된 변수의 수가 많고 이러한 권장 값에서 상당한 이탈이 드문 일이 아니기 때문에, 전술한 범위는 단지 제안하는 범위이다. 이러한 투여량은 사용된 화합물의 활성, 치료되는 질병 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요구사항, 치료되는 질병 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단에 제한되지 않는 많은 변수에 따라 변경된다.

[0261] **키트/제조품**

[0262] 특정 실시양태에서, 본원에서 개시되는 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체, 또는 프로드러그의 하나 이상의 약제학적 조성물, 제제 및/또는 투여 형태와 함께 사용하기 위한 키트 및 제조품이 본원에서 제공된다. 이러한 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 캐리어, 패키지 또는 용기를 포함하며, 각각의 용기(들)는 본원에서 개시되는 방법에 사용되는 별도의 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기에는 예를 들어 병, 바이알, 주사기 및 시험관이 포함된다. 한 실

시양태에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성된다.

- [0263] 본원에서 제공되는 제조품은 포장 재료를 포함한다. 약물 포장 재료의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 백, 용기, 병, 및 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장 재료를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0264] 예를 들어, 용기(들)는 본원에서 개시되는 5HT 수용체 아고니스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 조성물을 포함한다. 이러한 키트는 선택적으로 본원에서 개시되는 방법에서의 사용과 관련된 확인 설명 또는 라벨 또는 지침을 포함한다.
- [0265] 키트는 일반적으로 내용물을 나열하는 라벨 및/또는 사용 지침, 및 사용 지침이 있는 포장 삽입물을 포함한다. 일반적으로, 일련의 지침도 포함될 것이다.
- [0266] 한 실시양태에서, 라벨은 용기 위에 존재하거나, 용기와 결합되어 존재한다. 한 실시양태에서, 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 캐릭터가 용기 자체에 부착, 성형 또는 예칭될 때 라벨은 용기 상에 존재하며; 예를 들어 포장 삽입물로서 용기를 유지하는 수용기 또는 캐리어 내에 존재할 때 라벨은 용기와 결합되어 존재하는 것이다. 한 실시양태에서, 라벨은 내용물이 특정 치료 적용을 위해 사용될 것임을 나타내기 위해 사용된다. 라벨은 또한 본원에서 개시되는 방법에서와 같이 내용물의 사용에 대한 지침을 나타낸다.
- [0267] 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치로 제공된다. 예를 들어, 팩에는 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일이 들어 있다. 일부 실시양태에서, 팩은 본원에서 설명되는 약제학적 조성물 및 제2 작용제를 함유한다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 하나 이상의 단위 투여 형태, 및 제2 작용량을 포함하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치로 제공된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 위약이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 치료제이다. 일부 실시양태에서, 팩은 어떤 작용제를 어떤 시간 및/또는 어느 날에 복용할지에 대한 환자의 순응을 돕기 위해 구성된다. 일부 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여 지침이 수반된다. 한 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서는 또한 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형식의 용기와 관련된 통지를 수반하며, 이러한 통지는 인간 또는 수의학적 투여를 위한 약물의 형태에 대한 해당 기관의 승인을 반영한다. 예를 들어, 이러한 통지는 미국 식품의약국(FDA)에서 처방 약물에 대해 승인한 라벨 또는 승인된 제품 삽입물이다. 한 실시양태에서, 적합한 약제학적 담체 내에서 제제화된 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 조성물이 또한 제조되어 적합한 용기 내에 도입되고, 표시된 병태의 치료에 대해 라벨링된다.
- [0268] **정의**
- [0269] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 특허 청구된 주제가 속하는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 상기 설명한 일반적인 설명 및 다음의 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명적이며, 특허 청구된 주제를 제한하지 않는다는 것을 이해하여야 한다. 본 출원에서, 단수의 사용은 특별히 달리 언급하지 않는 한, 복수를 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 명백하게 달리 지시하지 않는, 한 복수의 지시 대상을 포함한다는 점에 유의해야 한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 명시되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 또한, "포함하는"이라는 용어 및 "포함하다", "포함한다" 및 "포함되는"과 같은 다른 형태는 제한적인 의미로 사용되지 않는다.
- [0270] 본원에서 사용되는 섹션 제목은 단지 조직화 목적으로만 사용되며, 공개된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0271] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "개체(들)", "대상체(들)" 및 "환자(들)"는 임의의 포유동물을 의미한다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 비인간이다. 이들 중 어떤 용어도 의료 종사자(예를 들어, 의사, 정규 간호사, 임상 간호사, 의사 조수, 잡역부 또는 호스피스 직원)의 감독(예를 들어, 지속적 또는 간헐적)을 특징으로 하는 상황을 요구하거나 이에 제한되지 않는다.
- [0272] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 범위 및 양은 "약" 특정 값 또는 범위로 표현될 수 있다. 또한, 약은 정확한 양도 포함된다. 따라서, "약 5 μL"는 "약 5 μL" 및 "5 μL"을 의미한다. 일반적으로, "약"이라는 용어는

실험 오차 범위 내에 있을 것으로 예상되는 양을 포함한다.

- [0273] "제어 방출 투여 형태" 및 "제어 방출층"이라는 용어는 상호 교환 가능하게 사용되며, 시간 경과 및/또는 위치의 약물 방출 특성이 기존의 즉시 방출 투여 형태에 의해 제공되지 않는 치료 또는 편의 목적을 달성하도록 선택되는 것으로서 정의된다. 제어 방출층 또는 투여 형태로부터 활성 약물의 방출 속도는 투여 형태의 특징에 의해 및/또는 생리학적 또는 환경적 조건 단독보다는 생리학적 또는 환경적 조건과 조합하여 제어된다. 제어 방출 투여 형태는 약물 혈장 수준을 치료 범위 내에서 유지하기 위해 사용된다. 특정 실시양태의 제어 방출 투여 형태는 활성 약물의 치료 유효량을 1일 1회 투여로 전달하여 정상 상태의 혈장 내의  $C_{max}/C_{min}$  비가 치료 지수 미만 이 되도록 하고, 약물 수준을 일정 기간(예를 들어, 24시간의 기간)에 걸쳐 치료 효과를 제공하는 일정한 효과적인 수준으로 유지하려고 시도한다. 특정 실시양태에서, 제어 방출 투여 형태는 시간에 따라 실질적으로 변하지 않고 유지되는 혈장 수준을 제공하기 위해 실질적으로 일정하거나 점진적으로 감소하는 약물 방출 속도를 제공한다. 특정 실시양태에서, 제어 방출 투여 형태는 일정 기간(예를 들어, 24시간 기간) 동안 약물의 치료 범위 내에서 실질적으로 일정하게 유지되는 약물의 혈장 농도의 빠른 증가를 제공하도록 설계된다. 대안적으로, 일부 다른 실시양태에서, 제어 방출 투여 형태는 약물의 혈장 농도의 빠른 증가를 제공하고, 일정하게 유지되지 않을 수 있지만 혈장 농도가 일정 기간(예를 들어, 24시간 기간) 동안 치료 범위 내에서 유지되도록 하는 속도로 감소하도록 설계된다.
- [0274] 용어 "제어 방출 매트릭스"는 일정 기간 동안 제어된 속도로 생체 활성제를 전달할 수 있는 중합체 매트릭스를 지칭한다. 초기 다량 방출 단계(burst phase)가 있을 수 있지만, 매트릭스로부터 생체 활성제의 전체적인 방출 동역학은 일반적으로 선형이고, 따라서 요구되는 기간에 걸쳐 생체 활성제의 비교적 일정한 공급량이 방출된다. 상기 기간은 생체 활성제 및 그의 의도된 용도에 따라 몇 시간에서 며칠까지 다양할 수 있다. 일반적으로, 치료 기간에 걸쳐 제어된 매트릭스로부터 방출되는 생체 활성제의 백분율은 방출되지 않은 생체 활성제의 낭비를 방지하기 위해 비교적 높은 것이 바람직하다(예를 들어, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%).
- [0275] 용어 "즉시 방출" 층 또는 투여 형태는 실질적으로 투여 즉시 활성제를 방출하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 즉시 방출은 위액과의 접촉을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 약 1시간 이내에 실질적으로 완전한 용해를 초래한다. 즉시 방출 성분은 또한 즉각 방출 성분이라고도 한다. 본원에서 논의되는 용해 프로파일과 관련하여 사용될 때, 용어 "즉시 방출"은 1시간 미만의 시간에 걸쳐 활성제를 전달하는 본원에서 개시되는 투여 형태의 부분을 지칭한다.
- [0276] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "코팅 조성물", "코트 조성물", "코팅 용액", "코트 용액", "코팅 현탁액" 및 "코트 현탁액"은 상호 교환 가능하게 사용되며, 제어 방출 코팅을 만들기 위해 사용되는 부형제의 혼합물을 의미하는 것으로 정의된다. 코팅 조성물은 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그 코어 상에 적용되어 중간체 코팅을 형성하고, 중간체 코팅은 경화되어 제어 방출 코팅을 형성한다.
- [0277] 용어 "유효량" 또는 "약제학적 유효량" 또는 "치료 유효량"은 무독성이지만, 원하는 생물학적, 치료적 및/또는 예방적 결과를 제공하기에 충분한 작용되는 양을 지칭한다. 그 결과는 질병의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경일 수 있다. 예를 들어, 치료적 용도를 위한 "유효량"은 본원에서 개시되는 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그 자체 또는 본원에서 개시되는 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 조성물의 질병의 임상적으로 유의한 감소를 제공하기 위해 필요한 양이다. 임의의 개별 환자에서 적합한 유효량은 통상적인 실험을 사용하여 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.
- [0278] 일부 경우에, 본원에서 사용되는 용어 "저용량"은 원하는 효과가(예를 들어, 환각 경험, 사용자의 현실 감각 또는 인식의 혼란)를 유도하기에는 불충분하지만, 원하는 생물학적, 치료적 및/또는 예방적 결과를 제공하기에는 충분한 치료제(예를 들어, 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그)의 양을 지칭한다.
- [0279] "점막 점착제"라는 용어는 점막에 부착되는 물질을 의미한다. 점막은 느슨한 결합 조직 층을 덮고 있는 하나 이상의 상피 세포 층으로 구성된다. 점막의 예는 혀 점막, 기관지 점막, 자궁내막, 식도 점막, 위 점막, 장 점막, 비 점막, 후각 점막, 구강 점막, 음경 점막, 질 점막 및 항문 점막을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

- [0280] "경점막 투여"라는 용어는 약물이 점막을 통해 확산되는 투여 경로를 의미한다. 이것은 흡입, 비강, 설하, 질, 직장 또는 안구 경로를 의미할 수 있다.
- [0281] 용어 "5HT 수용체 아고니스트 작용제"는 유리 염기 또는 그의 유도체 또는 유사체로서의 5HT 수용체 아고니스트를 지칭한다. 이 용어에는 5HT 수용체 아고니스트의 염, 용매화물, 대사산물, 프로드러그, 이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체 등이 포함된다. 일부 실시양태에서, 유도체, 유사체, 염, 용매화물, 대사산물, 프로드러그, 이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체 등은 5HT 수용체 아고니스트의 약제학적으로 허용되는 유도체, 유사체, 염, 용매화물, 대사산물, 프로드러그, 이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체이다.
- [0282] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 제거하지 않고 비교적 무독성인, 즉 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키지 않거나 그것이 함유된 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에게 투여되는 물질, 예를 들어 담체 또는 희석제를 지칭한다.
- [0283] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 적합한 음이온과 조합된 치료 활성제의 양이온 형태, 또는 대안적인 실시양태에서 적합한 양이온과 조합된 치료 활성제의 음이온 형태로 이루어진 치료 활성제의 형태를 지칭한다 (Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zuerich:Wiley-VCH/VHCA, 2002). 약제학적 염은 일반적으로 비이온성 중보다 위 및 장액에서 더 잘 용해되고 더 빠르게 용해되고, 따라서 고체 투여 형태에 유용하다. 추가로, 그 용해도가 종종 pH의 함수이기 때문에, 소화관의 한 부분 또는 또 다른 부분에서의 선택적인 용해가 가능하며, 이러한 기능은 지연 및 지속 방출 행동의 한 측면으로 조작될 수 있다. 또한, 염 형성 분자가 중성 형태와 평형을 이룰 수 있기 때문에, 생물학적 막을 통한 통과를 조절할 수 있다.
- [0284] 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 본원에서 설명되는 화합물을 산과 반응시켜 "약제학적으로 허용되는 산 부가염"을 제공함으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물(즉, 유리 염기 형태)은 염기성이고, 유기산 또는 무기산과 반응한다. 무기산은 염산, 브롬화수소산, 메타인산, 질산, 인산 및 황산을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 유기산은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: 1-하이드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-하이드록시에탄선폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠선폰산; 벤조산; 캄포르산(+); 캄포르-10-선폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 시클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디선폰산; 에탄선폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 젠티스산; 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄선폰산; 모노메틸 푸마레이트; 나프탈렌-1,5-디선폰산; 나프탈렌-2-선폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 파모산; 프로피온산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세바스산; 스테아르산; 숙신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 툴루엔선폰산(p); 및 운데실렌산.
- [0285] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 클로라이드 염, 설페이트 염, 브로마이드 염, 메실레이트 염, 말레에이트 염, 시트레이트 염 또는 포스페이트 염으로서 제조된다.
- [0286] 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 본원에서 설명되는 화합물을 염기와 반응시켜 "약제학적으로 허용되는 염기 부가염"을 제공함으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 산성이고, 염기와 반응한다. 이러한 상황에서, 본원에서 설명되는 화합물의 산성 양성자는 금속 이온, 예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 또는 알루미늄 이온으로 대체된다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 화합물은 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메글루민, N-메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민(이에 제한되지 않음)과 같은 유기 염기와 배위 결합한다. 다른 경우에, 본원에서 설명되는 화합물은 아르기닌, 라이신 등(이에 제한되지 않음)과 같은 아미노산과 염을 형성한다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 염을 형성하기 위해 사용되는 허용되는 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 나트륨 염, 칼슘 염, 칼륨 염, 마그네슘 염, 메글루민 염, N-메틸글루카민 염 또는 암모늄 염으로서 제조된다.
- [0287] 약제학적으로 허용되는 염에 대한 언급은 용매 부가 형태, 즉 용매화물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일

부 실시양태에서, 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매로 화합물을 단리 또는 정제하는 과정 동안 형성된다. 용매가 물일 때 수화물이 형성되고, 용매가 알코올일 때 알코올레이트가 형성된다. 본 명세서에서 설명되는 화합물의 용매화물은 본 명세서에 기재된 공정 동안 편리하게 제조되거나 형성된다. 또한, 본원에서 제공되는 화합물은 용매화되지 않은 형태 및 용매화된 형태로 선택적으로 존재한다.

[0288] 본원에서 설명되는 방법 및 제제에는 N-옥사이드(적절한 경우), 결정질 형태(다형체로도 공지됨), 또는 본원에서 기술된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물의 사용이 포함된다.

[0289] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 유기 라디칼(예를 들어, 알킬 기, 방향족 고리) 상의 부위는 다양한 대사 반응에 민감하다. 유기 라디칼에 적절한 치환체를 도입하면, 상기 대사 경로를 감소, 최소화 또는 제거할 수 있다. 특정 실시양태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 민감성을 감소 또는 제거하기 위한 적절한 치환체는 단지 예로서 할로젠, 중수소, 알킬기, 할로알킬기, 또는 중수소알킬기이다.

[0290] 또 다른 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 동위원소(예를 들어, 방사성 동위원소) 또는 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는 또 다른 수단에 의해 표지된다.

[0291] 본원에서 설명되는 화합물은 본원에서 제시된 다양한 화학식 및 구조에서 언급된 것과 동일하지만, 하나 이상의 원자가 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들면 <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl을 포함한다. 한 측면에서, 본원에서 설명되는 동위원소로 표지된 화합물, 예를 들면 방사성 동위원소, 예를 들어 <sup>3</sup>H 및 <sup>14</sup>C가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 한 측면에서, 중수소와 같은 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요구의 감소로 인한 특정 치료 이점을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 대체된다.

[0292] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 하나 이상의 입체중심을 보유하고, 각각의 입체중심은 R 또는 S 배열로 독립적으로 존재한다. 본원에서 제시된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체 및 에피머 형태뿐만 아니라, 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 본원에서 제공되는 화합물 및 방법은 모든 시스, 트랜스, 신, 안티, 엔트케겐(E) 및 주삼멘(Z) 이성질체뿐만 아니라, 이들의 적절한 혼합물을 포함한다.

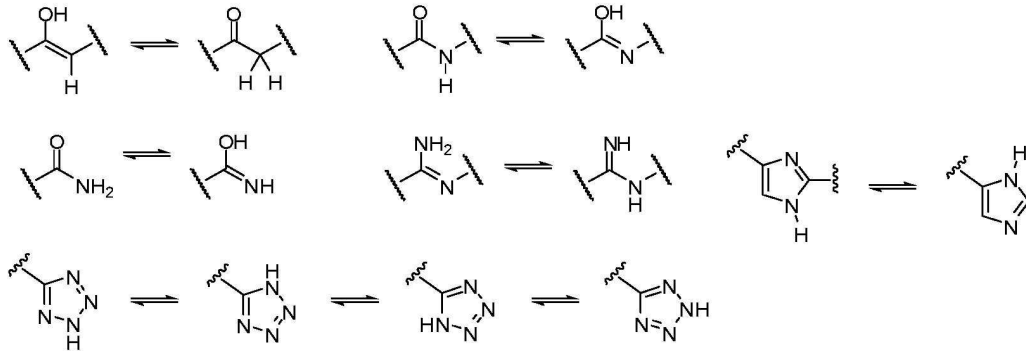
[0293] 개별 입체이성질체는 원하는 경우, 입체선택적 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성질체 분리와 같은 방법에 의해 획득된다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분할체와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물/염을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 개별 입체이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 거울상이성질체의 분할은 본원에서 설명되는 화합물의 공유 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 부분입체이성질체는 용해도의 차이에 기초한 분리/분할 기술에 의해 분리된다. 다른 실시예에서, 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 부분입체이성질체 염을 형성하고 재결정화에 의한 분리, 또는 크로마토그래피, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 수행된다(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981). 일부 실시양태에서, 입체이성질체는 입체선택적 합성에 의해 획득된다.

[0294] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 프로드러그로서 제조된다. "프로드러그"는 생체 내에서 모 약물로 전환되는 작용체를 의미한다. 프로드러그는 일부 상황에서는 모 약물보다 투여가 더 쉽기 때문에 종종 유용하다. 예를 들어, 프로드러그는 경구 투여에 의해 생체 이용 가능한 반면, 모 약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 수송체의 기질이 될 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 프로드러그는 또한 모 약물에 비해 약제학적 조성물에서 개선된 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 프로드러그의 설계는 유효 수용해도를 증가시킨다. 프로드러그의 비제한적인 예는 에스테르("프로드러그")로서 투여되지만 대사에 의해 가수분해되어 활성 실체를 제공하는, 본원에서 설명되는 화합물이다. 프로드러그의 추가의 예는 산기에 결합된 짧은 펩타이드(폴리아미노산)로서, 펩타이드가 대사되어 활성 모이어티를 나타내게 된다. 특정 실시양태에서, 생체내 투여시, 프로드러그는 화합물의 생물학적, 약제학적 또는 치료적 활성 형태로 화학적으로 전환된다. 특정 실시

양태에서, 프로드러그는 화합물의 생물학적, 약제학적 또는 치료적 활성 형태로 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 효소에 의해 대사된다.

- [0295] 본원에서 설명되는 화합물의 프로드러그는 에스테르, 에테르, 카르보네이트, 티오카르보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 3차 아민의 4차 유도체, N-만니히(Mannich) 염기, 쉬프(Schiff) 염기, 아미노산 접합체, 포스페이트 에스테르 및 설포네이트 에스테르를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 각각 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. *et al.*, Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396]; [Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191]; 및 [Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 화합물에서 하이드록실 기는 프로드러그를 형성하기 위해 사용되며, 여기서 하이드록실 기는 아실옥시알킬 에스테르, 알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 포스페이트 에스테르, 당 에스테르, 에테르 등에 혼입된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 화합물에서 하이드록실 기는 하이드록실이 추후 생체 내에서 대사되어 카르복실산 기를 제공하는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 카르복실 기는 추후 생체 내에서 대사되어 카르복실산 기를 제공하는 에스테르 또는 아미드(즉, 프로드러그)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 알킬 에스테르 프로드러그로서 제조된다.
- [0296] 본원에서 제시되는 바와 같이 본원에서 설명되는 화합물을 생성하기 위해 프로드러그가 생체 내에서 대사되는, 본원에서 설명되는 화합물의 프로드러그 형태는 청구항의 범위 내에 포함된다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 화합물 중 일부는 또 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 프로드러그이다.
- [0297] 추가의 또는 또 다른 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 대사산물을 생성할 필요가 있는 유기체에 투여 시에 대사되며, 대사산물은 이어서 원하는 치료 효과를 비롯한 원하는 효과를 생성하기 위해 사용된다.
- [0298] 본원에서 개시되는 화합물의 "대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 유도체이다. "활성 대사산물"이라는 용어는 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 생물학적 활성 유도체를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대사된"은 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 과정(가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매되는 반응을 포함하지만 이에 제한되지 않음)의 총합을 지칭한다. 따라서, 효소는 화합물에 특정한 구조적 변화를 일으킬 수 있다. 예를 들어, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매하는 반면, 우리딘 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스퍼라제는 활성화된 글루쿠론산 분자를 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카르복실산, 아민 및 유리 설포히드릴 기로 전달하는 것을 촉매한다. 본원에서 개시되는 화합물의 대사산물은 선택적으로 화합물을 숙주에 투여하고 숙주로부터 조직 샘플을 분석함으로써, 또는 시험관 내에서 화합물을 간 세포와 인큐베이팅하고 생성된 화합물을 분석함으로써 확인된다.
- [0299] 화합물은 화합물이 "용액 상태로" 있을 때 "용해"되고, 용액으로부터 자발적으로 나와서 별도의 상을 형성하지 않는다. 용해되기 위해, 화합물은 분자 수준에서 완전히 해리될 필요는 없지만, 질병 또는 병태의 치료에 효과적일도록 용액에 남아 있어야 한다. 용해된 화합물은 미셀, 유화 또는 리포솜 형태로 존재할 수 있다.
- [0300] "용해도"는 일반적으로 용매에 용해된 화합물의 양을 의미한다. 적합한 용매는 수성 및 비수성 용매를 포함한다.
- [0301] "불량한 용해도"는 용매에 용해된 화합물이 소량임을 의미한다. 불량한 용해도는 절대적인 용어는 아니지만, 질병 또는 병태의 효과적인 치료에 필요한 화합물의 양에 따라 다르다. 화합물의 용해도가 질병 또는 병태의 효과적인 치료에 필요한 것보다 낮으면, 화합물은 잘 용해되지 않는다.
- [0302] "향상된 용해도"는 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그 단독에 대한 용해도보다 더 높은 용해도를 의미한다. 혈액과 같은 많은 체액이 물 기반(수성)이기 때문에 물에 대한 용해도가 높으면 유용할 수 있으며, 수용성이 더 높은 약물은 생체이용률이 더 높을 수 있다. 순수한 물에 대한 화합물의 정확한 용해도는 혈액과 같은 수용액에서의 용해도와 동일하지 않지만, 순수한 물에 대한 조성물의 용해도는 종종 다른 수용액에 대한 용해도의 우수한 지표이다.
- [0303] "호변이성질체"는 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 본원에서 제시되는 화합물은 호변이성질체로 존재할 수 있다. 호변이성질체는 단일 결합 및 인접한 이중 결합의 전환과 함께 수소 원자의 이동에 의해 상호 전환 가능한 화합물이다. 호변이성질체화가 가능한 결합 배열에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 본원에서 개시되는 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 고려된다. 호변이

성질체의 정확한 비율은 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 요인에 따라 결정된다. 호변이성질체의 상호전환의 몇 가지 예는 다음을 포함한다:



[0304]

[0305]

본원에서 사용될 때, 용어 "미각 차폐제"는 미각 수용체 차단제, 활성 화합물의 백악감(chalkiness), 모래 같은 느낌, 건조감 및/또는 텁은 맛 특성을 차폐하는 화합물, 목걸림을 감소시키는 화합물 및 향미를 첨가하는 화합물을 지칭한다.

[0306]

본원에서 사용될 때, 용어 "증진제"는 막 투과성을 증가시키도록 작용하고/하거나, 특정 활성제의 용해도를 증가시키도록 작용하는 작용제를 지칭한다. 두 작용 모두 제제의 특성에 대해 극히 중요할 수 있다. 다음은 그 예이다. 킬레이팅제: EDTA, 시트르산, 살리실산나트륨, 메톡시살리실레이트(문헌 [Senel & Hincal: *JCR* 72 2001 133-144]; [Malhalingam et al.: *AAPS Pharmascitech* 2007 (8) vol 3 Article 55] 참조). 계면활성제: 라우릴황산나트륨, 폴리옥시에틸렌, POE-9-라우릴에테르, POE-20-세틸에테르, 벤즈알코올클로라이드, 23-라우릴 에테르, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸트리메틸 암모늄 브로마이드, 양쪽성 및 양이온성 계면활성제. 분말화 알코올(예를 들어, 멘톨 및 에탄올)과 같은 막 파괴 화합물, 및 경구로 사용하기에 안전한 친유성 증진제와 같은 화합물(Nicolazzo, Reid and Finnin *J Pharmaceutical Sciences* Vol 93, No 8 Aug. 2004 2054-2063). 지방산 및 다른 산: 올레산, 카프르산, 라우르산, 라우르산/프로필렌 글리콜, 메틸올레이트, 이소포스파티딜콜린, 포스파티딜콜린(Sudhakar et al. *JCR* 114 (2006) 15-40), PEG 200과 함께 전달되는 올레산(Lee and Kellaway *Int J Pharmaceutics* 204 (2000) 137-144). 리살빈산(Starokadomdkyy & Dubey *Int J Pharmaceutics* 308 (2006) 149-154). 불포화 사이클릭 우레아와 같은 비계면활성제. 기타 계면활성제는 다음을 포함한다: 글루코사미노글리칸(GAG), 아프로티닌, 아존, 사이클로덱스트린, 텍스트란 설페이트, 커큐민, 멘톨, 폴리소르베이트 80, 셀록사이드 및 다양한 알킬 글리코사이드; 키토산-4-티오부틸아미드, 키토산-4-티오부틸아미드/GSH, 키토산-시스테인, 키토산-(85% N-탈아세틸화), 폴리(아크릴산)-호모시스테인, 폴리카르보필-시스테인, 폴리카르보필-시스테인/GSH, 키토산-4-티오에틸아미드/GSH, 키토산-4-티오글리콜산; 3 분자량의 히알루론산(Sandri et al.: *J Pharmacy and Pharmacology* 2004, 56: 1083-1090); 담즙산염(디하이드록시 및 트리하이드록시), 글리코콜산나트륨, 데옥시콜산나트륨, 타우로콜산나트륨, 글리코데옥시콜산나트륨, 타우로데옥시콜산나트륨(Artusi et al.: *Int J Pharmaceutics* 250 (2003) 203-213); 및 프로판올롤 하이드로클로라이드(Akbari et al.: *Il Farmaco* 59 (2004)155-161).

[0307]

본원에서 사용될 때, 용어 "착화제"는 사이클로덱스트린, 아세트산칼슘, 폴리(메틸 비닐 에테르/말레산 무수물)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 작용제를 포함한다.

[0308]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 및 그의 문법적 등가물은 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 달성하는 것을 포함한다. 치료적 이점은 치료되는 기저 장애의 근절 또는 개선을 의미한다. 또한, 환자가 여전히 기저 장애를 앓고 있을 수 있다는 사실에도 불구하고 환자에서 개선이 관찰되도록 기저 장애와 관련된 하나 이상의 생리학적 증상의 근절 또는 개선으로 치료적 이점이 달성된다. 예방적 이점을 위해, 질병이 발병할 위험이 있는 환자에게 또는 병태의 진단이 이루어지지 않았음에도 불구하고 상기 병태의 하나 이상의 생리학적 증상을 보고하는 환자에게 치료 방법이 수행되거나 조성물이 투여될 수 있다.

[0309]

일반적으로 높은 약물 용해도가 요망되지만, 조성물을 생성할 수 있는 점도, 안정성, 잠재적 독성 등과 같은 약제학적 조성물을 생성함에 있어서 다른 고려사항이 있다는 것이 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이고, 사용 가능한 약물의 양이 적용을 위해 충분하다면, 보다 낮은 용해도가 특정 요법 또는 전달 방법에 대해 보다 바람직하다. 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 이러한 인자를 최적화하는 능력을 제공한다.

[0310] **실시예**

[0311] 하기 실시예는 단지 설명의 목적으로만 제공되는 것으로서, 본원에서 제공되는 청구범위를 제한하지 않는다.

[0312] **실시예 1. 5HT 수용체 아고니스트의 경구 제제**

[0313] 실로시빈의 약제학적 조성물은 다음과 같이 제조된다: 150 g의 실로시빈을 30.4 g의 전호화 전분, 23.8 g의 미세결정질 셀룰로오스, 6.1 g의 폴리비닐피롤리돈, 및 6.1 g의 나트륨 전분 글리콜레이트와 혼합한다. 혼합물을 약 10분 동안 블렌딩한다. 생성된 약제학적 조성물은 적합한 투여 형태로 제제화된다.

[0314] **실시예 2. 제어 방출 투여 형태**

[0315] 실로시빈 25 mg 정제의 제어 방출 투여 형태는 다음과 같이 제조된다.

성분	% w/w
실로시빈 HCl	90.20
이산화규소	2.70
폴리비닐 알코올 (PVA)*	3.00
분무된 글리세릴 베헤네이트	3.30
스테아르산마그네슘	0.80
총	100.00

[0316]

[0317] \*PVA는 정제수에 4% 용액(w/w)으로 준비된다. 정제수는 유동층 과립기에서 코어가 건조되는 동안 증발되기 때문에, 이론적인 배치 크기의 일부로서 간주되지 않는다.

[0318] 모든 실로시빈 및 이산화규소를 V-블렌더로 옮기고, 약 10분 동안 블렌딩한다. 그런 다음, 블렌딩된 물질을 유동층 과립기로 배출하고, PVA 용액의 존재 하에 과립화를 수행한다.

[0319] 건조 후, 과립을 0.40 mm 스크린에 통과시켜 과립의 크기를 조정한다. 이어서, 선별된 과립을 V-블렌더로 옮기고, 약 10분 동안 분무된 글리세릴 베헤네이트와 블렌딩한다. 마지막으로, 스테아르산마그네슘을 첨가하고, 약 10분 동안 추가로 블렌딩한다.

[0320] 이어서, 실로시빈 정제 코어를 제어 방출 코팅 제제로 코팅한다. 코팅 공정은 코팅 챔버가 장착된 장치에서 수행된다. 하단 스크린의 메쉬 크기는 200 μm이고, 스프레이 노즐의 크기는 1 mm이다.

[0321] 코팅된 정제는 약 30분 동안 건조된다. 코팅 적용 후, 정제는 약 2시간 동안 62±2°C의 오븐에서 경화된다.

[0322] 다음으로, 실로시빈 정제 코어는 정제 코어의 중량을 기준으로 14% 또는 16% w/w의 중량 증가로 코팅 제제로 코팅되고, 약 2시간 내지 약 15시간 동안 약 60°C 내지 약 75°C의 오븐에서 경화된다.

[0323] 제어 방출층으로 코팅된 생성된 실로시빈 코어는 15 mg의 프로메타진 히드로클로라이드를 포함하는 즉시 방출층으로 추가로 코팅된다.

[0324] **실시예 3. 실로시빈의 제어 방출 매트릭스**

[0325] 실로시빈을 함유하는 제어 방출 매트릭스는 다음과 같이 제조된다. 25% 실로시빈, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그(예를 들어, 실로시빈 HCl)의 혼합물을 PLGA 중합체와 같은 중합체 매트릭스와 합하고, 이축 압출기(American LEISTRITZ Extruder Corp. USA(미국 08876 뉴저지주 소머빌 소재)로부터 입수 가능함)를 사용하여 용융 압출한다. 실로시빈은 중량 감속식 공급기(K-Iron International, Inc.(미국 08071 뉴저지주 피트먼 소재)로부터 입수 가능함)로부터 이축 압출기로 연속적인 방식으로 공급된다. 중합체 매트릭스는 유사한 방식으로 공급된다. 중합체 매트릭스에 대한 생체 활성제의 비는 제1 공급기로부터의 생체 활성제 대 제2 공급기로부터의 중합체 매트릭스의 상대적인 질량 유량에 의해 제어된다. 공급기 및 압출기는 낮은 습도를 유지하기 위해 건조한 공기 또는 질소 가스로 퍼지된다. 중합체 매트릭스는 120°C의 온도에서 작동하는 압출기 내에서 용융된다. 실로시빈은 녹지 않고, 용융되어 흐르는 중합체 매트릭스 내에서 혼합된다. 압출기는 물질을 약 5 mm 내지 약 10 mm의 폭 및 약 50 μm 내지 약 250 μm의 두께를 갖

는 압출물로 성형하기 위해 직사각형 형태의 오리피스 또는 다이를 통해 혼합된 생체 활성제 및 중합체성 매트릭스에 힘을 가하거나 펌핑한다. 냉각 후, 압출물을 원하는 길이의 스트립으로 절단하고, 포장한다. 개별 스트립은 포일-포일 파우치(Oliver Products(미국 49504 미시건주 그랜드 래피즈, 식스 스트리트 445 소재)로부터 입수 가능함)와 같은 멸균 파우치 내부에 배치되고 밀봉된다.

[0326] **실시예 4. 실로시빈 조성물의 점막 전달**

[0327] 실로시빈, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물 또는 프로드러그를 함유하는 비점막 전달용 약제학적 조성물은 적합한 형태로 제제화되고, 외부 사용을 위한 의약으로서 스프레이에 의해 투여된다.

[0328] 스프레이의 제조를 위해, 실로시빈, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그(예를 들어, 실로시빈 HCl)은 용매(예를 들어, 물, 에틸렌 글리콜 또는 글리세린)에 용해되거나 현탁된다. 용액 내의 실로시빈, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 농도는 약 5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL이다. 생성된 용액에 점막 점착제(예를 들어, 카르보폴 974P)를 첨가한다. 생성된 혼합물에서 점막 점착제의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 25 mg/mL이다. 생성된 약액은 저점도 분무제가 포함된 특정 분무 장치(밸브)가 있는 용기에 충전된다. 이를 위해, 압력을 이용하여 스모그 형태로 약액을 스프레이한다. 실로시빈, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 함유하는 약제학적 조성물의 용량은 0.1 mg-10 mg/kg/일이고, 사용된 조성물 및/또는 환자의 상태에 따라 변경된다.

[0329] **실시예 5. 리포솜 실로시빈 제제의 제조**

성분	양 (mg/g (크림))
실로시빈	5.0
대두 레시틴	200.0
콜레스테롤	20.0
테트라글리콜	100.0
디메틸 이소소르바이드	50.0
메틸파라벤	2.0
프로필파라벤	0.2
BHT	0.1
염화나트륨	1.0
HPMC	15.0
수산화나트륨	0.6
시트르산	1.0
정제수, USP	603.6

[0330]

[0331] 대두 레시틴, 테트라글리콜 및 디메틸 이소소르바이드를 약 70-75°C로 가열한다. 가열된 혼합물에 실로시빈, 콜레스테롤 및 부틸화된 하이드록시톨루엔을 용해시킨다. 완전히 용해될 때까지 저어준다. 별도의 용기에 물의 약 1/3을 80-95°C로 가열하고, 가열된 물에 보존제 메틸파라벤 및 프로필파라벤을 저으면서 용해시킨다. 용액을 약 25°C로 식힌 다음, 에데트산이나트륨, 염화나트륨, 수산화나트륨 및 시트르산을 첨가한다. 나머지 물을 첨가하고 저어 완전한 용액을 얻는다. 균질한 생성물이 얻어질 때까지 고전단 혼합기로 혼합물을 균질화하면서 진공을 이용하여 유기 혼합물을 수성 혼합물로 옮긴다. 믹서로 균질화하면서 진공을 사용하여 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 2상 혼합물에 첨가한다. 균질화기는 약 3000 rpm에서 작동하는 실버슨(Silverson) 고전단 혼합기이다. 단일 이중층 리포솜이 형성된다. 흰색 리포겔 크림이 사용 가능한 상태이다.

[0332] **실시예 6. 실로시빈 나노입자 제제의 제조**

[0333] 질량 30 kD의 폴리(d,l-락트산) 및 질량 2 kD의 PEG의 조합으로 이루어진 이중블록 공중합체(PLA-PEG) 750 mg

(이론치 15 mg/ml) 및 실로시빈 250 mg(이론치 5 mg/ml)을 에틸 아세테이트(용액 A) 20 ml에 혼합한다. 레시틴 E80 175 mg 및 올레산나트륨 90 mg을 5% w/v 글루코스 용액(용액 B) 50 ml에 분산시킨다. 용액 A를 Ultraturrax 교반기로 용액 B에 유화시킨 다음, 예비 유화액을 10°C에서 10분 동안 마이크로플루이다이저(Microfluidizer) 110S.RTM 타입 균질화기에 도입한다. 회수된 에멀전의 부피는 약 70 ml(70 g)이다. 에틸 아세테이트는 약 45 ml(45 g)의 현탁액 부피로 감압(100 mm의 수은)에서 회전 증발기를 사용하여 제거된다.

[0334] 실시예 7. 겔 실로시빈 제제의 제조

성분	양 (mg/g (제제))
실로시빈	5.0
키토산	30.0
글리세로인산이나트륨	80.0
물	880

[0335]

[0336] 5 ml의 아세트산 용액을 약 4.0의 pH로 적정한다. 키토산은 약 5.5의 pH를 달성하기 위해 첨가된다. 그런 다음, 실로시빈을 키토산 용액에 용해시킨다. 이 용액은 여과에 의해 멸균된다. 5 ml의 글리세로인산이나트륨 수용액을 또한 준비하고, 멸균한다. 두 용액을 혼합하고, 37°C에서 2시간 이내에 원하는 겔이 형성된다.

[0337] 실시예 8. 겔/리포솜 실로시빈 제제의 제조

성분	양
실로시빈	5.0 mg/g
리포솜	15 umol/ml
키토산-글리세로포스페이트	100.0 mg/g

[0338]

[0339] 리포솜은 역상 증발법에 의해 실로시빈의 존재 하에 제조되며, 여기서 클로로포름 또는 클로로포름-메탄올(2:1, v/v) 내의 지질은 유기 용매의 증발에 의해 튜브의 측면에 침착된다. 지질 필름을 디에틸 에테르에 재용해하고, 20 mM HEPES 및 144 mM NaCl을 함유하는 수성 상(pH 7.4, 300 mOsm/kg)을 첨가한다. 혼합물을 초음파 처리하여 균질한 에멀전을 얻은 다음, 유기 용매를 진공 하에 제거한다. 제제를 압출하여 필요한 리포솜 크기 및 세파덱스(Sephadex) G-50 컬럼(Amersham Pharmacia Biotech, 스웨덴 옴살라 소재)을 사용하는 크기 배제 크로마토그래피에 의해 제거된 유리 성분을 얻는다.

[0340] 키토산-글리세로포스페이트 제제를 제조하기 위해, 5 ml의 아세트산 용액을 약 4.0의 pH로 적정한다. 키토산은 약 5.5의 pH를 달성하기 위해 첨가된다. 이 용액은 여과에 의해 멸균된다. 5 ml의 글리세로인산이나트륨 수용액도 준비하고, 멸균한다. 두 용액을 37°C에서 2시간 이내에 혼합하면, 원하는 겔이 형성된다. 키토산-글리세로포스페이트 용액을 실온에서 리포솜과 부드럽게 혼합한다.

[0341] 실시예 9: 환각 사건의 발생 없이 실로시빈의 최대 용량을 설정하기 위한 임상 시험

[0342] 성인 개체(예를 들어, 인간의 경우 25-50세)에게 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로시빈)의 다양한 용량을 투여하여 개체가 환각 사건을 경험하는 용량을 확립하기 위한 1차 종점을 설정한다. 이 시험은 또한 5HT 수용체 아고니스트를 다양한 빈도(예를 들어, 매일, 격일, 주 2회, 주 1회, 2주 1회 등)로 투여하여 환각 사건을 경험하지 않는 가장 효과적인 투여 요법을 결정하기 위한 종점을 설정한다. 이 용량 또는 이보다 낮은 용량 및 투여 요법은 아래에서 설명되는 임상 시험에서 사용된다. 개체의 개별 코호트에 다른 투여 형태가 투여되며, 첫 번째 코호트에는 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트가 투여되고, 두 번째 코호트에는 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트가 투여되며, 세 번째 코호트에는 즉시 방출 성분(예를 들어, 코팅) 및 제어 방출 성분(예를 들어, 코어)을 포함하는 투여 형태가 투여되고, 여기서 각각의 성분은 5HT 수용체 아고니스트를 포함하고, 네 번째 코호트에는 제어 방출 성분이 추가의 작용제(예를 들어, 항염증제)를 추가로 포함하는 것을 제외하고는 세 번째 코호트와 유사한 투여 형태가 투여된다.

[0343] 실시예 10. 주요 우울 장애에서 5HT 수용체 아고니스트의 효과

- [0344] 4가지 투여 요법(1일 1회, 격일, 주 1회, 및 주 2회) 하에 투여된 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로시빈)의 우울증 저하 활성을 우울한 성인 지원자에 대한 이중 맹검, 위약 대조, 병행군, 무작위 배정, 12주 연구에서 조사하였다.
- [0345] 인간 개체에서, 연구는 헬싱키 선언의 현재 버전 및 임상 시험 관리 기준에 대한 ICH 노트에 따라 수행된다.
- [0346] 인간 개체의 경우, 18-55세의 우울한 개체로서, 체질량 지수(BMI)가 18-30 kg/m<sup>2</sup> 이내이고, 사전 동의서를 제공했으며, 적어도 6개월 동안 비흡연 상태이고, 간헐적인 아세트아미노펜을 제외하고는 스크리닝 전 2주(효소 유도제의 경우 2개월) 동안 임의의 약물 치료를 사용하지 않았다. 개체는 용량 투여 전날부터 제17일에 최종 용량 투여 후 72시간까지 임상 현장에 수용하고, 제21±1일에 추적 조사 방문을 위해 되돌아간다.
- [0347] **중점**
- [0348] 1차 유효성 중점은 다음과 같다:
- [0349] a. 몽고메리-아스버그 우울 증상 평가 척도(Montgomery Asberg Depression Rating Scale)를 사용한 개별 우울증 평가
- [0350] 2차 효능 중점은 다음과 같다:
- [0351] a. GRID-해밀턴(Hamilton)을 사용한 기분 변화의 개별 평가,
- [0352] b. 기록된 환각 경험.
- [0353] **치료 요법**
- [0354] 개체는 16개 그룹으로 무작위 배정된다:
- [0355] 그룹 1(n=5): 매주 1회 위약의 투여
- [0356] 그룹 2(n=10): 매주 1회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0357] 그룹 3(n=10): 매주 1회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0358] 그룹 4(n=10): 매주 1회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0359] 그룹 5(n=5): 매주 2회 위약의 투여
- [0360] 그룹 6(n=10): 매주 2회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0361] 그룹 7(n=10): 매주 2회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0362] 그룹 8(n=10): 매주 2회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0363] 그룹 9(n=5): 격일로 위약의 투여
- [0364] 그룹 10(n=10): 격일로 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0365] 그룹 11(n=10): 격일로 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0366] 그룹 12(n=10): 격일로 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0367] 그룹 13(n=5): 매일 위약의 투여
- [0368] 그룹 14(n=10): 매일 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0369] 그룹 15(n=10): 매일 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0370] 그룹 16(n=10): 매일 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0371] 연구는 정제로 제공되는 약물을 물과 함께, 예를 들어 표준 식사 30분 후에 경구 투여함으로써 수행된다. 일치하는 위약 정제가 제공된다.
- [0372] **실시예 11. 강박 장애(OCD)에서 5HT 수용체 아고니스트의 효과**
- [0373] 4가지 투여 요법(1일 1회, 격일, 주 1회 및 주 2회) 하에 투여된 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로시빈)의 OCD의 증상을 감소시키는 활성은 OCD로 진단된 성인 지원자를 대상으로 이중 맹검, 위약 대조, 병행군, 무작

위 배정, 2주 연구에서 조사한다.

- [0374] 인간 개체에서, 연구는 헬싱키 선언의 현재 버전 및 임상 시험 관리 기준에 대한 ICH 노트에 따라 수행된다.
- [0375] 인간 개체의 경우, 우울증에 대한 공식적인 임상 진단을 받은 20-60세의 개체로서, 체질량 지수(BMI)가 18-30 kg/m<sup>2</sup> 이내이고, 사전 동의를 제공했으며, 간헐적인 아세트아미노펜을 제외하고는 스크리닝 전 2주(효소 유도제의 경우 2개월) 동안 임의의 약물 치료를 사용하지 않았다. 개체는 용량 투여 전날부터 제17일에 최종 용량 투여 후 72시간까지 임상 현장에 수용하고, 제21±1일에 추적 조사 방문을 위해 되돌아간다.
- [0376] **중점**
- [0377] 1차 유효성 중점은 다음과 같다:
- [0378] a. 급성 예일-브라운 강박 척도(A-YBOCS: Acute Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale)에서 측정된 OCD 증상의 변화에 대한 개별 평가
- [0379] b. 강박 증상의 중증도에 대한 영향.
- [0380] 2차 효능 중점은 다음과 같다:
- [0381] a. GRID-해밀턴을 사용한 기분 변화 증상의 개별 평가,
- [0382] b. 기록된 환각 경험.
- [0383] **치료 요법**
- [0384] 개체는 16개 그룹으로 무작위 배정된다:
- [0385] 그룹 1(n=5): 매주 1회 위약의 투여
- [0386] 그룹 2(n=10): 매주 1회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0387] 그룹 3(n=10): 매주 1회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0388] 그룹 4(n=10): 매주 1회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0389] 그룹 5(n=5): 매주 2회 위약의 투여
- [0390] 그룹 6(n=10): 매주 2회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0391] 그룹 7(n=10): 매주 2회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0392] 그룹 8(n=10): 매주 2회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0393] 그룹 9(n=5): 격일로 위약의 투여
- [0394] 그룹 10(n=10): 격일을 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0395] 그룹 11(n=10): 격일로 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0396] 그룹 12(n=10): 격일로 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0397] 그룹 13(n=5): 매일 위약의 투여
- [0398] 그룹 14(n=10): 매일 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0399] 그룹 15(n=10): 매일 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0400] 그룹 16(n=10): 매일 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0401] 연구는 정제로 제공되는 약물을 물과 함께, 예를 들어 표준 식사 30분 후에 경구 투여함으로써 수행된다. 일치하는 위약 정제가 제공된다.
- [0402] **실시예 12. 5HT 수용체 아고니스트는 금연을 촉진하였다.**
- [0403] 4가지 투여 요법(1일 1회, 격일, 주 1회 및 주 2회) 하에 투여된 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로시빈)의 금연을 돕는(또는 니코틴 의존성을 감소시키는, 또는 니코틴 대체 요법으로서의) 능력은 평균적으로 매일 적어도 10개비의 담배를 피우는 인간 성인을 대상으로 이중 맹검, 위약 대조, 병행군, 무작위 배정, 8주 연구에서

조사한다.

- [0404] 연구는 헬싱키 선언의 현재 버전 및 임상 시험 관리 기준에 대한 ICH 노트에 따라 수행된다.
- [0405] 평균적으로 매일 적어도 10개비의 담배를 피우는 20-60세의 남성 및 여성으로서, 체질량 지수(BMI)가 18-30 kg/m<sup>2</sup> 이내이고, 사전 동의를 제공했으며, 간헐적인 아세트아미노펜을 제외하고는 스크리닝 전 2주(효소 유도제의 경우 2개월) 동안 임의의 약물 치료를 사용하지 않았다.
- [0406] **종점**
- [0407] 1차 유효성 종점은 다음과 같다:
- [0408] a. 처음 흡연하기까지의 일수,
- [0409] b. 금연 일수,
- [0410] c. 1일당 피운 담배 개비수.
- [0411] 2차 효능 종점은 다음과 같다:
- [0412] a. 니코틴 갈망의 횟수 및 심각성,
- [0413] b. 기록된 환각 경험.
- [0414] 개체는 16개 그룹으로 무작위 배정된다:
- [0415] 그룹 1(n=5): 매주 1회 위약의 투여
- [0416] 그룹 2(n=10): 매주 1회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0417] 그룹 3(n=10): 매주 1회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0418] 그룹 4(n=10): 매주 1회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0419] 그룹 5(n=5): 매주 2회 위약의 투여
- [0420] 그룹 6(n=10): 매주 2회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0421] 그룹 7(n=10): 매주 2회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0422] 그룹 8(n=10): 매주 2회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0423] 그룹 9(n=5): 격일로 위약의 투여
- [0424] 그룹 10(n=10): 격일즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0425] 그룹 11(n=10): 격일로 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0426] 그룹 12(n=10): 격일로 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0427] 그룹 13(n=5): 매일 위약의 투여
- [0428] 그룹 14(n=10): 매일 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0429] 그룹 15(n=10): 매일 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0430] 그룹 16(n=10): 매일 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0431] 연구는 정제로 제공되는 약물을 물과 함께, 예를 들어 표준 식사 30분 후에 경구 투여함으로써 수행된다. 일치하는 위약 정제가 제공된다.
- [0432] **실시예 13. 5 HT 수용체 아고니스트는 알코올 의존증의 감소를 촉진하였다.**
- [0433] 4가지 투여 요법(격일, 주 1회, 주 2회 및 3주 1회) 하에 투여된 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로시빈)의 알코올 의존증 감소시키는 능력은 매일 적어도 5 단위의 알코올을 섭취하는 성인 남성을 대상으로 이중 맹검, 위약 대조, 병행군, 무작위 배정, 3개월 연구에서 조사한다.
- [0434] 연구는 헬싱키 선언의 현재 버전 및 임상 시험 관리 기준에 대한 ICH 노트에 따라 수행된다.

[0435] 매일 적어도 5 단위의 알코올(여기서, 1 단위의 알코올은 증류주(ABV 37.5%) 1잔, 평균 농도(4%)의 맥주 또는 라거 1/2 파인트; 평균 농도(12%)의 와인 한 잔(85 mL)을 섭취하는 25-60세의 성인 남성으로서, 사전 동의를 제공했으며, 간헐적인 아세트아미노펜을 제외하고는 스크리닝 전 2주(효소 유도제의 경우 2개월) 동안 임의의 약물 치료를 사용하지 않았다.

[0436] **총점**

[0437] 1차 유효성 총점은 다음과 같다:

[0438] a. 금주 일수,

[0439] b. 1일당 섭취한 알코올 음료의 수,

[0440] c. 과음(하루에 4 단위 초과로서 정의됨)한 일수.

[0441] 2차 효능 총점은 다음과 같다:

[0442] a. 알코올 갈망의 횟수 및 심각성,

[0443] b. GRID-해밀턴을 사용한 기분 변화의 개별 평가,

[0444] c. 기록된 환각 경험.

[0445] **치료 요법**

[0446] 개체는 16개 그룹으로 무작위 배정된다:

[0447] 그룹 1(n=5): 격일로 위약의 투여

[0448] 그룹 2(n=10): 격일로 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여

[0449] 그룹 3(n=10): 격일로 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여

[0450] 그룹 4(n=10): 격일로 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여

[0451] 그룹 5(n=5): 매주 2회 위약의 투여

[0452] 그룹 6(n=10): 매주 2회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여

[0453] 그룹 7(n=10): 매주 2회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여

[0454] 그룹 8(n=10): 매주 2회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여

[0455] 그룹 9(n=5): 매주 1회 위약의 투여

[0456] 그룹 10(n=10): 매주 1회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여

[0457] 그룹 11(n=10): 매주 1회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여

[0458] 그룹 12(n=10): 매주 1회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여

[0459] 그룹 13(n=5): 3주 1회 위약의 투여

[0460] 그룹 14(n=10): 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여

[0461] 그룹 15(n=10): 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여

[0462] 그룹 16(n=10): 매일 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여

[0463] 연구는 정제로 제공되는 약물을 물과 함께, 예를 들어 표준 식사 30분 후에 경구 투여함으로써 수행된다. 일치하는 위약 정제가 제공된다.

[0464] **실시예 14. 편두통 치료를 위한 5HT 수용체 아고니스트**

[0465] 4가지 투여 요법(1일 1회, 격일, 주 1회 및 주 2회) 하에 투여된 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로시빈)의 편두통 치료 능력은 평균적으로 매일 적어도 한 번의 편두통을 경험하는 성인을 대상으로 이중 맹검, 위약 대조, 무작위 배정, 4개월 연구에서 조사한다.

- [0466] 인간 개체에서, 연구는 헬싱키 선언의 현재 버전 및 임상 시험 관리 기준에 대한 ICH 노트에 따라 수행된다.
- [0467] 평균적으로 매월 적어도 한 번의 편두통을 경험하는 20-50세의 인간 성인으로서, 체질량 지수(BMI)가 18-30 kg/m<sup>2</sup> 이내이고, 사전 동의를 제공했으며, 스크리닝 전 2주(효소 유도제의 경우 2개월) 동안 임의의 약물 치료를 사용하지 않았다.
- [0468] **중점**
- [0469] 1차 효능 중점은 다음과 같다:
- [0470] a. 편두통 발작의 통증 강도의 급격한 변화,
- [0471] b. 메스꺼움/구토의 급격한 변화,
- [0472] c. 광선 공포증의 급격한 변화,
- [0473] d. 소리 공포증의 급격한 변화,
- [0474] e. 처음 편두통 발작시까지의 시간,
- [0475] f. 편두통 발작 지속 시간의 변화,
- [0476] g. 편두통 발작 빈도의 변화.
- [0477] **치료 요법**
- [0478] 개체는 16개 그룹으로 무작위 배정된다:
- [0479] 그룹 1(n=5): 매주 1회 위약의 투여
- [0480] 그룹 2(n=10): 매주 1회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0481] 그룹 3(n=10): 매주 1회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0482] 그룹 4(n=10): 매주 1회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0483] 그룹 5(n=5): 매주 2회 위약의 투여
- [0484] 그룹 6(n=10): 매주 2회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0485] 그룹 7(n=10): 매주 2회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0486] 그룹 8(n=10): 매주 2회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0487] 그룹 9(n=5): 격일로 위약의 투여
- [0488] 그룹 10(n=10): 격일로 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0489] 그룹 11(n=10): 격일로 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0490] 그룹 12(n=10): 격일로 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0491] 그룹 13(n=5): 매일 위약의 투여
- [0492] 그룹 14(n=10): 매일 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0493] 그룹 15(n=10): 매일 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0494] 그룹 16(n=10): 매일 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0495] 연구는 정제로 제공되는 약물을 물과 함께, 예를 들어 표준 식사 30분 후에 경구 투여함으로써 수행된다. 일차 하의 위약 정제가 제공된다.
- [0496] **실시예 15. 5HT 수용체 아고니스트는 오피오이드 의존증 치료를 촉진하였다.**
- [0497] 4가지 투여 요법(1일 1회, 격일, 주 1회 및 주 2회) 하에 투여된 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로시빈)의 오피오이드 의존성 개체 치료시의 효능은 오피오이드 의존성 성인을 대상으로 이중 맹검, 위약 대조, 병행군, 무작위 배정, 16주 연구에서 조사한다.

- [0498] 인간 개체에서, 연구는 헬싱키 선언의 현재 버전 및 임상 시험 관리 기준에 대한 ICH 노트에 따라 수행된다.
- [0499] 하나 이상의 오피오이드(예를 들어, 처방 오피오이드, 예를 들어 옥시코돈, 하이드로코돈, 펜타닐, 트라마돌, 또는 불법 오피오이드, 예를 들어 헤로인)를 적극적으로 사용하는 18-55세의 남성 및 여성 개체로서, 체질량 지수(BMI)가 18-30 kg/m<sup>2</sup> 이내이고, 사전 동의서를 제공했으며, 적어도 6개월 동안 흡연하지 않았다.
- [0500] **중점**
- [0501] 1차 효능 중점은 다음과 같다:
- [0502] a. 오피오이드 사용 빈도(소변 분석으로 평가),
- [0503] b. 가장 긴 절제 기간,
- [0504] c. 절제 일수,
- [0505] d. 연구에 유지된 참가자 수,
- [0506] e. 절제 참가자 수.
- [0507] 2차 효능 중점은 다음과 같다:
- [0508] a. 마약 갈망의 횟수 및 심각성,
- [0509] b. 기록된 환각 경험.
- [0510] 개체는 16개 그룹으로 무작위 배정된다:
- [0511] 그룹 1(n=5): 매주 1회 위약의 투여
- [0512] 그룹 2(n=10): 매주 1회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0513] 그룹 3(n=10): 매주 1회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0514] 그룹 4(n=10): 매주 1회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0515] 그룹 5(n=5): 매주 2회 위약의 투여
- [0516] 그룹 6(n=10): 매주 2회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0517] 그룹 7(n=10): 매주 2회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0518] 그룹 8(n=10): 매주 2회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0519] 그룹 9(n=5): 격일로 위약의 투여
- [0520] 그룹 10(n=10): 격일로 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0521] 그룹 11(n=10): 격일로 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0522] 그룹 12(n=10): 격일로 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0523] 그룹 13(n=5): 매일 위약의 투여
- [0524] 그룹 14(n=10): 매일 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0525] 그룹 15(n=10): 매일 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0526] 그룹 16(n=10): 매일 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0527] 연구는 정제로 제공되는 약물을 물과 함께, 예를 들어 표준 식사 30분 후에 경구 투여함으로써 수행된다. 일치하는 위약 정제가 제공된다.
- [0528] **실시예 16: 코카인 사용 장애(CUD)의 치료에서의 5HT 수용체 아고니스트**
- [0529] 4가지 투여 요법(1일 1회, 격일, 주 1회 및 주 2회) 하에 투여된 5HT 수용체 아고니스트(예를 들어, 실로시빈)의 CUD로 진단된 환자에서 코카인 사용을 감소시키는 효능은 CUD로 진단된 성인을 대상으로 이중 맹검, 위약 대조, 병행군, 무작위 배정, 16주 연구에서 조사한다.

- [0530] 인간 개체에서, 연구는 헬싱키 선언의 현재 버전 및 임상 시험 관리 기준에 대한 ICH 노트에 따라 수행된다.
- [0531] CUD로 임상적으로 진단된 인간 개체의 경우, 18-65세로서, 체질량 지수(BMI)가 18-30 kg/m<sup>2</sup> 이내이고, 사전 동 의서를 제공했으며, 적어도 6개월 동안 흡연하지 않았고, 간헐적인 아세트아미노펜 및 코카인을 제외하고는 스 크리닝 전 2주(효소 유도제의 경우 2개월) 동안 임의의 약물 치료를 사용하지 않았다.
- [0532] **중점**
- [0533] 1차 효능 중점은 다음과 같다:
- [0534] a. 코카인 절제를 보여주는 참가자 수에서 치료 그룹과 위약 그룹 사이의 차이.
- [0535] 2차 효능 중점은 다음과 같다:
- [0536] b. 기록된 환각 경험.
- [0537] **치료 요법**
- [0538] 개체는 16개 그룹으로 무작위 배정된다:
- [0539] 그룹 1(n=5): 매주 1회 위약의 투여
- [0540] 그룹 2(n=10): 매주 1회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0541] 그룹 3(n=10): 매주 1회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0542] 그룹 4(n=10): 매주 1회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0543] 그룹 5(n=5): 매주 2회 위약의 투여
- [0544] 그룹 6(n=10): 매주 2회 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0545] 그룹 7(n=10): 매주 2회 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0546] 그룹 8(n=10): 매주 2회 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0547] 그룹 9(n=5): 격일로 위약의 투여
- [0548] 그룹 10(n=10): 격일로 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0549] 그룹 11(n=10): 격일로 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0550] 그룹 12(n=10): 격일로 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0551] 그룹 13(n=5): 매일 위약의 투여
- [0552] 그룹 14(n=10): 매일 즉시 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0553] 그룹 15(n=10): 매일 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0554] 그룹 16(n=10): 매일 즉시 방출 + 제어 방출 5HT 수용체 아고니스트의 투여
- [0555] 연구는 정제로 제공되는 약물을 물과 함께, 예를 들어 표준 식사 30분 후에 경구 투여함으로써 수행된다. 일치 하는 위약 정제가 제공된다.
- [0556] **실시예 17: 실로시빈 용량 및 효능 연구**
- [0557] **용량 찾기 실험**
- [0558] 실로시빈은 0.03-10.0 mg/kg의 용량 범위에서 피하 투여(S.C.)에 의해 시험되었다. 몸 털기(WDS) 및 등 근육 수 축(BMC)을 포함한 행동 증후군은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 활성화의 특징이고, 잠재적으로 정신 운동(psychomotor) 징후를 나타낸다. 0.03-0.1 mg/kg을 S.C.로 투여한 실로시빈은 행동 증후군의 징후를 나타내지 않은 반면, 0.3 mg/kg 이상의 I.P 투여량은 행동 증후군의 유의한 징후를 생성하였다. 이러한 결과는 0.03-0.1 mg/kg S.C.의 용량 범 위가 실로시빈의 인지 또는 동기 부여 향상 효과를 조사하는 데 바람직함을 시사한다(도 1). 래트에서의 WDS와 인간에서의 환각과 같은 행동 사이에는 유사점이 있다(Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs, Halberstadt, Adam, Vollenweider, Franz X., Nichols, David E. (Eds.), Springer, 2018, p 161).

- [0559] 자극제 약물과 비교할 때, 저용량의 실로시빈은 약한 자극제 효과를 일으키고, 저용량에서 이동한 거리는 이동 거리가 ~0.3-0.4배 증가하고(도 2a), 고용량에서는 이동 거리가 약간 감소함을 보여준다. 자극제 약물은 용량이 증가함에 따라 이동 거리를 훨씬 더 크게 증가시키고, 이것은 실로시빈에서 볼 수 없는 직접적인 운동 자극제 특성을 반영하는 것이다.
- [0560] 효능 연구
- [0561] 동기의 대표현형 및 주의력에 대한 실로시빈의 효과를 조사하기 위해 점진적인 비율(PR) 및 5-선택 직렬 반응 시간 작업(5CSRRT)에 걸쳐 S.C. 투여된 0.05-0.2 mg/kg(실로시빈) 범위의 실로시빈 용량을 시험하기 위한 실험을 수행하였다. 각각의 연구에서, 교배된 롱 에반스(Long Evans) 래트의 개체군을 PR 및 5CSRRT에 대한 반응에 대해 그룹으로서 먼저 시험하였다. 이어서, 각각의 그룹은 성능에 따라 3분위수별로 하위 그룹으로 나눈 다음, 다양한 실로시빈 용량 수준에서 재시험하기 직전에 다양한 용량 수준에 노출되었다. 아래에서 설명되는 바와 같이, 최하위 3분위수 하위 그룹의 래트는 최상위 3분위수 하위 그룹의 래트와는 상이한 반응을 나타내었다.
- [0562] PR 시험은 시험 대상체가 먹이를 위해 움직일 의향이 있는지에 대한 해답을 제시하기 위해 사용된다(즉, 동기 부여 시험). 하나의 45 mg 먹이 펠렛(즉, 강화제)은 레버 누름 반응을 기반으로 하여 시험 동물에게 제공될 수 있다. 각각의 연속적인 펠렛 얻기 위해서는 동물이 점점 더 많은 레버를 눌러야 한다. 일반적으로, 다음 식에서 유도된 2, 4, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 32, 40, 50, 62, 77, 95, 118 등의 진행이 사용된다:
- [0563] 
$$\text{비율} = [5 \times e^{(0.2 \times \text{강화제 \#})} - 5]$$
- [0564] 배고픈 시험 동물은 45 mg의 먹이 펠렛이 충분하지 않으므로, 여러 개의 먹이 펠렛을 얻기 위해 레버 누름을 반복하려는 욕구가 있다. 어느 시점에서, 동물은 단일 펠렛을 얻기 위한 운동 요구가 가치 있는 것으로 간주되지 않을 때 포기한다(즉, 동물은 동물이 20분 내에 먹이 펠렛을 얻는데 실패하는 것으로 정의되는 "중단점"에 도달함).
- [0565] 실로시빈을 0.05, 0.1 및 0.2 mg/kg의 용량으로 래트에게 S.C.로 투여하였다. 36마리의 래트의 전체 연구 개체군에 대해 연구했을 때, 이러한 용량 중 어느 것도 레버 누름 또는 중단점(즉, 획득한 보상)의 수에 명백한 변화를 일으키지 않는 것으로 관찰되었다.
- [0566] 그런 다음, 기준선에서 먹이를 위한 레버 누름의 수를 기준으로 하여 래트를 3분위수로 하위 그룹으로 분류하여, 36마리의 동물의 시험 집단 내에서 12마리의 동물이 낮은 동기 부여를 특징으로 하고 잠재적으로 임상 우울증을 나타내는 낮은 동기 부여 내적 표현형에 상응하는 저반응자로 확인되었다. 12마리의 동물은 고반응자로 확인되었다. 고반응자와 저반응자 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. S.C. 투여된 0.05-0.2 mg/kg의 실로시빈 용량은 고반응자 하위 그룹에서 반응에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다(도 2). 그러나, 0.05 mg/kg의 실로시빈은 저반응자 하위 그룹에서 먹이 반응을 증가시키는 것으로 관찰된 반면, 0.1 mg/kg의 용량은 먹이 반응을 증가시키지 않았다. 이것은 임상 우울증을 나타내는 낮은 동기 부여 내적 표현형에 상응하는 코호트에서 실로시빈의 동기 부여 향상 효과를 나타낸다.
- [0567] 5CSRRT는 짧은 시각적 자극에 대한 시험 대상체의 반응을 평가하는 것을 포함한다(Higgins, Guy & Silenieks, Leonardo. (2017). Rodent Test of Attention and Impulsivity: The 5-Choice Serial Reaction Time Task: The 5-Choice Serial Reaction Time Task. 10.1002/cpp.27). 동물은 먹이 보상을 수집하기 위해 자극 위치에 대해 코를 찌르는 반응을 하도록 훈련된다. 이 작업을 통해 실험자는 다음을 포함한 여러 영역에서 동물 성능을 측정할 수 있다:
- [0568] - 주의력,
- [0569] - 충동성,
- [0570] - 보속,
- [0571] - 반응 속도.
- [0572] 시험 강점은 시험 대상체에 적용할 수 있는 유연한 구성이다:
- [0573] - 표준 시험 조건(0.75s 자극 지속시간(SD), 5s 시험간 간격(ITI), 100회 시험),
- [0574] - 다중 단시간 자극 지속 시간(mSD)(0.03-1s SD),

- [0575] - 고정된 긴 ITI(5s 대 10s ITI),
- [0576] - 다수의 극히 짧은 ITI(2-5s ITI),
- [0577] - 연장된 250회의 시험.
- [0578] S.C. 투여된 0.05 mg/kg의 실로시빈 용량은 표준 조건, 즉, 75s SD, 5S ITI, 100회 시험을 사용하여 5CSRTT에서 24마리 래트의 연구 집단에 걸쳐 연구할 때, 증가된( $p=0.05$ ,  $t$ -검정) 전인지 효과( $[\# \text{ 정확함}/(\# \text{ 정확함} + \# \text{ 부정확함} + \# \text{ 생략됨})] \times 100$ 으로 계산된, % 히트로 측정됨)를 생성하는 것으로 관찰되었다. 별표(\*)는 비히클에 대한 통계적 유의성을 나타낸다(도 3a). 인지 효과( $[\# \text{ 정확함}/(\# \text{ 정확함} + \# \text{ 부정확함})] \times 100$ 으로 계산된, % 정확도로 측정됨)에서 약간의 유의하지 않은 증가가 있었다(도 3b). 성능, 예를 들어, 반응 속도, 또는 완료된 시험의 횟수에는 영향이 없었다. 상기 실험에서 조기 반응 또는 보속 반응에 대한 영향은 없었다.
- [0579] 상기 집단이 정확도( $[\# \text{ 정확함}/(\# \text{ 정확함} + \# \text{ 부정확함})] \times 100$ 으로 계산된 % 정확도)에 기반한 성능에 따라 3분위수로 분할될 때, 가장 낮은 성능의 3분위수( $N=8$ )는 주의력이 낮고 잠재적으로 우울증의 낮은 주의력 내적 표현형을 나타내는 것으로 간주된다(도 6a). 낮은 주의력의 래트는 또한 % 히트에서 낮은 점수를 받고(도 6b), 반응 속도가 더 느리다(도 6d). PR 시험과 유사하게, 0.05 및 0.1 mg/kg의 실로시빈이 5CSRTT의 정확도(% 정확도 및 % 히트)에 미치는 영향은 비히클과 비교하여 주의력이 낮은 하위 그룹에서 아주 분명한 것으로 관찰되었다(도 6c 및 6e). 별표(\*)는 비히클에 대한 통계적 유의성을 나타낸다. 실로시빈 0.05 mg/kg은 또한 비히클과 비교하여 주의력이 낮은 코호트에서 반응 속도를 증가시켰다(도 6d).
- [0580] 자극과 보상 사이의 더 긴 기간을 사용하여, 5CSRTT 연구는 조기(PREM) 및 보속(PSV) 반응을 측정한다. PREM/PSV 반응은 ITI를 5s(기준선)에서 10s(시험 조건)로 증가시킴으로써 증가하였다. 0.05 mg/kg의 S.C. 투여된 실로시빈 용량은 24마리 래트의 연구 집단에 걸쳐 연구할 때 10s ITI 하에서 PREM 및 PSV 반응의 증가( $p=0.05$ ,  $t$ -검정)를 생성하는 것으로 관찰되었다(도 4a). 저반응자( $N=8$ )는 0.05 및 0.1 mg/kg 용량 둘 모두에서 실로시빈 투여로부터 유의하게 개선되는 것으로 관찰되었으며(도 4b,  $p<0.01$ ,  $t$ -검정), 비히클과 비교시에 상기 하위 그룹의 래트에서 조기 및 보속 반응을 현저하게 증가시켰다. PREM과 PSV 행동은 둘 모두 5-HT<sub>2A</sub> 수용체가 풍부한 뇌 영역인 전전두엽 피질의 영역과 관련된 것으로 보이는 실행 인지 기능의 예이다.
- [0581] 동물에서 환각을 나타내는 효과를 일으키지 않는 용량에서, 동기 부여, 주의력, 정확성, 반응 속도, 보속 및 인지 몰입의 측정에서 개선된 결과가 수행 능력이 낮은 동물에서 나타났다. 수행 능력이 낮은 동물의 개선은 우울증, 불안, 무관심 및 낮은 동기 부여, 주의력 장애, 실행 기능 및 인지 몰입의 장애, 강박 장애 및 신경인지 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 상기 행동과 관련된 행동 및 인지 장애의 치료에서의 비환각 용량의 실로시빈의 유용성을 나타낸다. 이들과 동일한 용량에서, 실로시빈의 해로운 영향은 수행 능력에 대해 언급되지 않았다. 즉, 동기 부여 감소, 운동 제어 장애 또는 주의력 또는 반응 속도 장애의 증거가 없었다. 저용량의 실로시빈의 긍정적인 효과는 3가지 시험을 기반으로 한 저수행자 하위 그룹에서 가장 분명하게 나타난다: 실로시빈을 0.05-0.2 mg/kg (PR) 및 0.05-0.1 mg/kg S.C. (5CSRTT)로 사용하여 하나의 PR(동기 부여) 및 2개의 5CSRTT(주의력) 연구를 수행하였다. 다음에 대한 상당한 개선이 저수행자 동물에서 나타났다:
- [0582] - 레버 누름 횟수 및 PR 시험 중단점 증가(0.05 mg/kg),
- [0583] - 5CSRTT의 % 정확도 및 % 히트(0.05 및 0.1 mg/kg),
- [0584] - 5CSRTT(0.05 mg/kg)에서 반응 속도의 증가,
- [0585] - 5CSRTT 10s ITI에서의 PREM/PSV(0.05 및 0.1 mg/kg).
- [0586] **실시예 18: 실로시빈 및 실로신 약동학(PK)**
- [0587] 0.05, 0.1, 1, 10 mg/kg의 실로시빈 용량을 사용하여 래트에서 실로시빈 및 실로신 PK를 평가하였다. PR 및 5CSRTT에서 저수행자의 행동에 긍정적인 영향을 미치는 실로시빈의 용량, 즉 0.05-0.1 mg/kg의 경우, 실로신의 상응하는 C<sub>max</sub>는 0.05 mg/kg에 대해 30분에  $\sim 7 \pm 2$  ng/ml이었고, 0.1 mg/kg의 용량에서 실로신의 C<sub>max</sub>는 30분에  $\sim 12 \pm 3$  ng/ml로 측정되었다(도 5).
- [0588] 혈장 농도 연구의 세부 사항은 하기 표 1-8(실로시빈) 및 9-16(실로신)에 제시된다. 이탤릭체로 표시된 값은 정량 하한 수준(BLQ, <1 ng/mL) 미만이지만, 계산에 포함되었다. 굵은 밑줄친 값은 이상치로 간주되어 계산으로부터 제외되었다. 측정된 투여 용액 농도는 0.05, 0.1, 1 및 10 mg/mL에 대해 각각 0.0460, 0.0967, 0.948 및

9.65 mg/mL이었다.

표 1. 0.05 mg/kg s.c. 투여 후 실로시빈의 혈장 농도

실험 시간 (h)	혈장 농도 (ng/mL)	
	평균	SD
0.25	6.20	7.27
0.5	12.5	16.9
0.75	1.07	0.348
1	19.2	26.3
2	0.594	n/a
4	1.95	0.508
6	2.12	n/a

n/a= 적용 불가

[0589]

표 2. 0.1 mg/kg s.c. 투여 후 실로시빈의 혈장 농도

실험 시간 (h)	혈장 농도 (ng/mL)	
	평균	SD
0.25	21.7	27.4
0.5	28.9	45.0
0.75	2.96	1.32
1	2.19	0.605
2	1.76	n/a
4	2.55	n/a
6	0.921	n/a

[0590]

표 3. 1.0 mg/kg s.c. 투여 후 실로시빈의 혈장 농도

실험 시간 (h)	혈장 농도 (ng/mL)	
	평균	SD
0.25	75.2	39.8
0.5	47.3	24.4
0.75	35.8	13.2
1	35.1	30.4
2	2.19	1.26
4	1.12	n/a
6	0.929	n/a

[0591]

표 4. 10 mg/kg s.c. 투여 후 실로시빈의 혈장 농도

실험 시간 (h)	혈장 농도 (ng/mL)	
	평균	SD
0.25	1030	832
0.5	1544	1898
0.75	344	132
1	269	93.4
2	101	172
4	1.80	0.985
6	1.32	1.02

[0592]

표 5. 0.05 mg/kg s.c. 투여 후 실로시빈의 혈장 PK 파라미터의 요약

파라미터	평균	SD
$t_{max}$ (h)	0.600	0.379
$C_{max}$ (ng/mL)	18.9	20.9
$C_{max}$ /용량 (kg*ng/mL/mg)	377	419
겉보기 $t_{1/2}$ (h)	n/a <sup>b</sup>	n/a
$AUC_{0-last}$ (h*ng/mL)	10.7	7.08
$AUC_{0-inf}$ (h*ng/mL)	n/a	n/a
$AUC_{0-inf}$ /용량 (h*kg*ng/mL/mg)	n/a	n/a
$MRT_{0-inf}$ (h)	n/a	n/a

n/a = 적용 불가

$T_{max}$  = 최대 농도가 관찰되는 시간

$C_{max}$  = 관찰된 최대 농도

겉보기  $t_{1/2}$  = 겉보기 소실 반감기

$AUC_{0-last}$  = 시간 0 내지 최종 측정 가능 농도의 시간까지의 시간 곡선에 대한 곡선 하 면적

$AUC_{0-inf}$  = 시간 0 부터 무한대까지의 시간 곡선에 대한 곡선 하 면적

$MRT_{0-inf}$  = 시간 0 부터 무한대까지의 평균 체류 시간

[0593]

표 6. 0.1 mg/kg s.c. 투여 후 실로시빈의 혈장 PK 파라미터의 요약

파라미터	평균	SD
$t_{max}$ (h)	0.321	0.122
$C_{max}$ (ng/mL)	31.4	39.9
$C_{max}$ /용량 (kg*ng/mL/mg)	314	399
겉보기 $t_{1/2}$ (h)	n/a <sup>b</sup>	n/a
$AUC_{0-last}$ (h*ng/mL)	11.4	11.9
$AUC_{0-inf}$ (h*ng/mL)	n/a	n/a
$AUC_{0-inf}$ /용량 (h*kg*ng/mL/mg)	n/a	n/a
$MRT_{0-inf}$ (h)	n/a	n/a

[0594]

표 7. 1.0 mg/kg s.c. 투여 후 실로시빈의 혈장 PK 파라미터의 요약

파라미터	평균	SD
t <sub>max</sub> (h)	0.357	0.283
C <sub>max</sub> (ng/mL)	78.3	39.8
C <sub>max</sub> /용량 (kg*ng/mL/mg)	78.3	39.8
겉보기 t <sub>1/2</sub> (h)	0.445	0.236
AUC <sub>0-last</sub> (h*ng/mL)	53.1	23.7
AUC <sub>0-inf</sub> (h*ng/mL)	47.9	17.6
AUC <sub>0-inf</sub> /용량 (h*kg*ng/mL/mg)	47.9	17.6
MRT <sub>0-inf</sub> (h)	0.746	0.186

[0595]

표 8. 10 mg/kg s.c. 투여 후 실로시빈의 혈장 PK 파라미터의 요약

파라미터	평균	SD
t <sub>max</sub> (h)	0.500	0.289
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3595	4663
C <sub>max</sub> /용량 (kg*ng/mL/mg)	359	466
겉보기 t <sub>1/2</sub> (h)	0.566	0.189
AUC <sub>0-last</sub> (h*ng/mL)	1707	2338
AUC <sub>0-inf</sub> (h*ng/mL)	2156	2704
AUC <sub>0-inf</sub> /용량 (h*kg*ng/mL/mg)	216	270
MRT <sub>0-inf</sub> (h)	0.716	0.175

[0596]

표 9. 실로시빈의 0.05 mg/kg s.c. 투여 후 실로신의 혈장 농도

실험 시간 (h)	혈장 농도 (ng/mL)	
	평균	SD
0.25	3.76	0.560
0.5	5.68	3.38
0.75	3.11	0.245
1	5.91	4.31
2	2.23	1.18
4	0.490	0.253
6	0.136	0.0749

[0597]

표 10. 실로시빈의 0.1 mg/kg s.c. 투여 후 실로신의 혈장 농도

실험 시간 (h)	혈장 농도 (ng/mL)	
	평균	SD
0.25	9.35	2.79
0.5	12.3	8.29
0.75	7.73	1.87
1	5.70	1.52
2	2.78	n/a
4	0.535	n/a
6	0.215	n/a

[0598]

표 11. 실로시빈의 1 mg/kg s.c. 투여 후 실로신의 혈장 농도

실험 시간 (h)	혈장 농도 (ng/mL)	
	평균	SD
0.25	74.5	16.7
0.5	76.6	11.1
0.75	70.3	7.05
1	69.9	15.5
2	29.7	4.76
4	5.50	2.21
6	1.34	0.551

[0599]

표 12. 실로시빈의 10 mg/kg s.c. 투여 후 실로신의 혈장 농도

실험 시간 (h)	혈장 농도 (ng/mL)	
	평균	SD
0.25	704	327
0.5	898	266
0.75	1081	437
1	1067	367
2	713	255
4	269	126
6	132	53.3

[0600]

표 13. 실로시빈의 0.05 mg/kg s.c. 투여 후 실로신의 혈장 PK 파라미터의 요약

파라미터	평균	SD
t <sub>max</sub> (h)	0.600	0.379
C <sub>max</sub> (ng/mL)	7.14	4.02
겉보기 t <sub>1/2</sub> (h)	1.00	0.227
AUC <sub>0-<i>last</i></sub> (h*ng/mL)	10.1	3.96
AUC <sub>0-<i>inf</i></sub> (h*ng/mL)	10.3	3.92
MRT <sub>0-<i>inf</i></sub> (h)	1.73	0.177

[0601]

표 14. 실로시빈의 0.1 mg/kg s.c. 투여 후 실로신의 혈장 PK 파라미터의 요약

파라미터	평균	SD
t <sub>max</sub> (h)	0.536	0.267
C <sub>max</sub> (ng/mL)	11.7	6.81
겉보기 t <sub>1/2</sub> (h)	0.918	0.22
AUC <sub>0-<i>last</i></sub> (h*ng/mL)	12.5	6.42
AUC <sub>0-<i>inf</i></sub> (h*ng/mL)	15.7	5.56
MRT <sub>0-<i>inf</i></sub> (h)	1.42	0.337

[0602]

표 15. 실로시빈의 1 mg/kg s.c. 투여 후 실로신의 혈장 PK 파라미터의 요약

파라미터	평균	SD
t <sub>max</sub> (h)	0.571	0.313
C <sub>max</sub> (ng/mL)	83.3	14.4
겉보기 t <sub>1/2</sub> (h)	0.878	0.0762
AUC <sub>0-<i>last</i></sub> (h*ng/mL)	117	45.2
AUC <sub>0-<i>inf</i></sub> (h*ng/mL)	143	20.4
MRT <sub>0-<i>inf</i></sub> (h)	1.53	0.110

[0603]

표 16. 실로시빈의 10 mg/kg s.c. 투여 후 실로신의 혈장 PK 파라미터의 요약

파라미터	평균	SD
t <sub>max</sub> (h)	0.714	0.267
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1106	434
겉보기 t <sub>1/2</sub> (h)	1.65	0.325
AUC <sub>0-<i>last</i></sub> (h*ng/mL)	2280	1524
AUC <sub>0-<i>inf</i></sub> (h*ng/mL)	3376	1056
MRT <sub>0-<i>inf</i></sub> (h)	2.66	0.395

[0604]

[0605]

바람직한 실시양태가 본원에서 제시되고 설명되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 다수의 변형, 변경 및 대체가 이제 본 개시내용으로부터 벗어나

지 않으면서 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 가능할 것이다. 본 명세서에서 설명되는 실시양태에 대한 다양한 대안이 현재 개시내용을 실행하는데 이용될 수 있음을 이해하여야 한다.

- [0606] **번호가 매겨진 실시양태**
- [0607] 실시양태 1은 다음을 포함하는 약제학적 조성물이다:
- [0608] a) 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그,
- [0609] b) 약제학적으로 허용되는 부형제, 및
- [0610] c) 선택적으로 계면활성제, 보존제, 향미제, 감미제 및 소포제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제.
- [0611] 실시양태 2는 실시양태 1의 약제학적 조성물로서, 여기서 약제학적 조성물은 저용량 약제학적 조성물이다.
- [0612] 실시양태 3은 실시양태 2의 약제학적 조성물로서, 여기서 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 치료 유효량은 환각 경험과 같은 유해한 부작용을 제공하기에는 불충분한 양으로 존재한다.
- [0613] 실시양태 4는 실시양태 2 또는 3 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 이를 필요로 하는 개체에게 투여한 후, 저용량 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 개체에서 6 ng/mL 미만의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공한다.
- [0614] 실시양태 5는 실시양태 1 내지 4 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 이를 필요로 하는 개체에게 투여한 후, 저용량 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에서 적어도 0.5 ng/mL 내지 6 ng/mL 미만(예를 들어, 약 1 ng/mL 내지 약 5.5 ng/mL, 약 2 ng/mL 내지 약 5 ng/mL 등)의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공한다.
- [0615] 실시양태 6은 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 약제학적 조성물은 제어 방출 성분을 포함한다.
- [0616] 실시양태 7은 실시양태 1 내지 6 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 이를 필요로 하는 개체에게 투여한 후, 약제학적 조성물은 개체에서 약 0.1 ng/mL 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최소 혈장 농도( $C_{min}$ )를 제공하고, 상기 최소 혈장 농도( $C_{min}$ )는 개체에게 투여한 후 2시간 내지 12시간(또는 2시간 내지 24시간, 또는 2시간 내지 48시간, 또는 2시간 내지 72시간 등)의 시간에 결정된다.
- [0617] 실시양태 8은 실시양태 1 내지 7 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 이를 필요로 하는 개체에게 투여한 후, 약제학적 조성물은 개체에서 약 0.1 ng/mL 내지 약 0.5 ng/mL의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최소 혈장 농도( $C_{min}$ )를 제공하고, 상기 최소 혈장 농도( $C_{min}$ )는 개체에게 투여한 후 2시간 내지 12시간(또는 2시간 내지 24시간, 또는 2시간 내지 48시간, 또는 2시간 내지 72시간 등)의 시간에 결정된다.
- [0618] 실시양태 9는 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 약제학적 조성물은 제어 방출 성분 및 즉시 방출 성분을 포함한다.
- [0619] 실시양태 10은 실시양태 1 내지 9 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 약제학적 조성물은 경구 제제, 흡착 제제, 비강 제제, 또는 흡입 제제이다.
- [0620] 실시양태 11은 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 약제학적으로 허용되는 부형제는 물, 정제수, 식염수, 리포솜, 광유, 알코올, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다.
- [0621] 실시양태 12는 실시양태 1 내지 11 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 유효량의 혈관수축제를 추가로 포함한다.
- [0622] 실시양태 13은 실시양태 12의 약제학적 조성물로서, 여기서 혈관수축제는 에피네프린, 페닐에프린, 메톡사민, 노르에피네프린, 졸미트립탄, 테트라하이드로잘린, 나파졸린, 또는 이들의 조합물이다.

- [0623] 실시양태 14는 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 유효량의 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스파티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 멜라토닌, 프로그네놀론, 인삼, 트립토판, 리세르그산 디에틸아미드, 5HT 수용체 길항제, 또는 이들의 임의의 조합물을 추가로 포함한다.
- [0624] 실시양태 15는 실시양태 1 내지 14 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 조성물은 스프레이, 에어로졸, 미스트, 네블라, 연고, 크림, 겔, 페이스트, 살브, 용액, 현탁액, 팅크제, 패치 및 분무화 증기로부터 선택되는 형태로 존재한다.
- [0625] 실시양태 16은 실시양태 1 내지 15 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그는 약 0.1 mg 내지 약 50 mg(예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 또는 약 0.2 mg 내지 약 5 mg)의 양으로 존재한다.
- [0626] 실시양태 17은 실시양태 1 내지 16 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 제어 방출 매트릭스를 추가로 포함한다.
- [0627] 실시양태 18은 실시양태 17의 약제학적 조성물로서, 여기서 최대 혈장 농도는 약 2 ng/ml 내지 6 ng/ml이다.
- [0628] 실시양태 19는 실시양태 17의 약제학적 조성물로서, 여기서 최대 혈장 농도는 약 2 ng/ml 내지 약 5 ng/ml이다.
- [0629] 실시양태 20은 실시양태 17의 약제학적 조성물로서, 여기서 최대 혈장 농도는 약 4 ng/ml 내지 6 ng/ml이다.
- [0630] 실시양태 21은 실시양태 17의 약제학적 조성물로서, 여기서 최대 혈장 농도는 약 2 ng/ml 내지 약 4 ng/ml이다.
- [0631] 실시양태 22는 실시양태 17의 약제학적 조성물로서, 여기서 최대 혈장 농도는 약 1 ng/ml 내지 약 4 ng/ml이다.
- [0632] 실시양태 23은 실시양태 17의 약제학적 조성물로서, 여기서 최대 혈장 농도는 약 1 ng/ml 내지 약 4 ng/ml이다.
- [0633] 실시양태 24는 실시양태 17의 약제학적 조성물로서, 여기서 최대 혈장 농도는 이를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여시 약 1 ng/ml 이상이다.
- [0634] 실시양태 25는 실시양태 17 내지 24 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 최소 혈장 농도( $C_{min}$ )는 약 0.1 ng/ml 내지 약 0.4 ng/ml이다.
- [0635] 실시양태 26은 실시양태 17 내지 24 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 최소 혈장 농도( $C_{min}$ )는 약 0.2 ng/ml 내지 약 0.4 ng/ml이다.
- [0636] 실시양태 27은 실시양태 17 내지 24 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 최소 혈장 농도( $C_{min}$ )는 최대 약 0.4 ng/ml이다.
- [0637] 실시양태 28은 실시양태 17 내지 27 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 조성물은 5 mg 이하의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0638] 실시양태 29는 실시양태 17 내지 27 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 조성물은 3 mg 이하의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0639] 실시양태 30은 실시양태 17 내지 27 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 조성물은 약 5 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0640] 실시양태 31은 실시양태 17 내지 27 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 조성물은 약 3 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0641] 실시양태 32는 실시양태 17 내지 31 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 약 매주 1회 투여되도록 제제화된다.
- [0642] 실시양태 33은 실시양태 17 내지 31 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 약 2주마다 1회 투여되도록 제제화된다.

- [0643] 실시양태 34는 실시양태 17 내지 33 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 최소 혈장 농도( $C_{min}$ )는 투여 후 24 내지 48시간의 시간에 결정된다.
- [0644] 실시양태 35는 실시양태 17 내지 33 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 최소 혈장 농도( $C_{min}$ )는 투여 후 48 내지 72시간의 시간에 결정된다.
- [0645] 실시양태 36은 실시양태 17 내지 33 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 최소 혈장 농도( $C_{min}$ )는 투여 후 72 내지 96시간의 시간에 결정된다.
- [0646] 실시양태 37은 실시양태 17 내지 33 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 최소 혈장 농도( $C_{min}$ )는 투여 후 96 내지 120시간의 시간에 결정된다.
- [0647] 실시양태 38은 실시양태 17 내지 33 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 최소 혈장 농도( $C_{min}$ )는 투여 후 120 내지 144시간의 시간에 결정된다.
- [0648] 실시양태 39는 실시양태 1 내지 38 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 경구 투여 형태를 포함하고, 상기 경구 투여 형태는 (예를 들어, 즉시 방출 또는 제어 방출) 층 또는 코팅 및 제어 방출 코어를 포함하고, 층 또는 코팅은 (i) 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그, 및 선택적으로 (ii) 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스파티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 멜라토닌, 프로그네놀론, 인삼, 트립토판 또는 리세르그산 디에틸아미드, 또는 5HT 수용체 길항제, 또는 이들의 임의의 조합물인 하나 이상의 제2 작용제를 포함하고;
- [0649] 제어 방출 코어는
- [0650] a) 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그;
- [0651] b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제;
- [0652] c) 선택적으로 계면활성제, 보존제, 향미제, 감미제 및 소포제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제; 및
- [0653] d) 선택적으로 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스파티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 멜라토닌, 프로그네놀론, 인삼, 트립토판, 리세르그산 디에틸아미드, 또는 5HT 수용체 길항제, 또는 이들의 임의의 조합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제를 포함한다.
- [0654] 실시양태 40은 실시양태 1 내지 38 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 경구 투여 형태를 포함하고, 상기 경구 투여 형태는 (예를 들어, 즉시 방출 또는 제어 방출) 층 또는 코팅 및 제어 방출 코어를 포함하고,
- [0655] 층 또는 코팅은 (i) 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그, 및 선택적으로 (ii) 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스파티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 멜라토닌, 프로그네놀론, 인삼, 트립토판 또는 리세르그산 디에틸아미드, 또는 5HT 수용체 길항제인 하나 이상의 제2 작용제를 포함하고;
- [0656] 제어 방출 코어는
- [0657] a) 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그(예를 들어, 및 하나 이상의 추가의 활성 코어 작용제, 예를 들어 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스파티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 멜라토닌, 프로그네놀론, 인삼, 트립토판, 리세르그산 디에틸아미드, 5HT 수용체 길항제, 또는 이들의 임의의 조합물);
- [0658] b) 완충제;
- [0659] c) 물; 및
- [0660] d) 선택적으로 보존제, 향미제, 감미제, 계면활성제, 소포제 및 현탁 보조제로 이루어지는 군으로부터 선택되는

하나 이상의 작용제를 포함한다.

- [0661] 실시양태 41은 실시양태 39 또는 40의 약제학적 조성물로서, 여기서 즉시 방출층은 적어도 약 1 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0662] 실시양태 42는 실시양태 39 또는 40의 약제학적 조성물로서, 여기서 즉시 방출층은 최대 약 50 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0663] 실시양태 43은 실시양태 39 또는 40의 약제학적 조성물로서, 여기서 즉시 방출층은 약 1 mg 내지 약 50 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0664] 실시양태 44는 실시양태 39 또는 40의 약제학적 조성물로서, 여기서 즉시 방출층은 약 2 mg 내지 약 40 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0665] 실시양태 45는 실시양태 39 또는 40의 약제학적 조성물로서, 여기서 즉시 방출층은 약 3 mg 내지 약 30 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0666] 실시양태 46은 실시양태 39 또는 40의 약제학적 조성물로서, 여기서 즉시 방출층은 약 5 mg 내지 약 20 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0667] 실시양태 47은 실시양태 39 또는 40의 약제학적 조성물로서, 여기서 즉시 방출층은 약 1 mg 내지 약 10 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0668] 실시양태 48은 실시양태 39 또는 40의 약제학적 조성물로서, 여기서 즉시 방출층은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 또는 약 10 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0669] 실시양태 49는 실시양태 39 내지 48 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 제어 방출 코어는 적어도 약 10 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0670] 실시양태 50은 실시양태 39 내지 48 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 제어 방출 코어는 최대 약 300 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0671] 실시양태 51은 실시양태 39 내지 48 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 제어 방출 코어는 약 10 mg 내지 약 300 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 그의 프로드러그를 포함한다.
- [0672] 실시양태 52는 실시양태 39 내지 48 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 제어 방출 코어는 약 15 mg 내지 약 250 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 그의 프로드러그를 포함한다.
- [0673] 실시양태 53은 실시양태 39 내지 48 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 제어 방출 코어는 약 20 mg 내지 약 200 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 그의 프로드러그를 포함한다.
- [0674] 실시양태 54는 실시양태 39 내지 48 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 제어 방출 코어는 약 30 mg 내지 약 150 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 그의 프로드러그를 포함한다.
- [0675] 실시양태 55는 실시양태 39 내지 48 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 제어 방출 코어는 약 40 mg 내지 약 100 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 그의 프로드러그를 포함한다.

- [0676] 실시양태 56은 실시양태 39 내지 48 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 제어 방출 코어는 약 10 mg 내지 약 50 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 그의 프로드러그를 포함한다.
- [0677] 실시양태 57은 실시양태 39 내지 48 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 제어 방출 코어는 약 10 mg 내지 약 30 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 그의 프로드러그를 포함한다.
- [0678] 실시양태 58은 실시양태 39 내지 48 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 제어 방출 코어는 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 또는 약 50 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0679] 실시양태 59는 실시양태 39 내지 58 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 약제학적으로 허용되는 부형제는 충전제, 결합제, 현탁제, 붕해제, 윤활제, 및 이들의 조합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0680] 실시양태 60은 실시양태 59의 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 조성물은 충전제를 포함한다.
- [0681] 실시양태 61은 실시양태 60의 약제학적 조성물로서, 여기서 충전제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 10% 내지 약 20%이다.
- [0682] 실시양태 62는 실시양태 59의 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 조성물은 결합제를 포함한다.
- [0683] 실시양태 63은 실시양태 62의 약제학적 조성물로서, 여기서 결합제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 5% 내지 약 15%이다.
- [0684] 실시양태 64는 실시양태 59의 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 조성물은 현탁제를 포함한다.
- [0685] 실시양태 65는 실시양태 64의 약제학적 조성물로서, 여기서 현탁제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 1% 내지 약 5%이다.
- [0686] 실시양태 66은 실시양태 59의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 붕해제를 포함한다.
- [0687] 실시양태 67은 실시양태 66의 약제학적 조성물로서, 여기서 붕해제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 1% 내지 약 5%이다.
- [0688] 실시양태 68은 실시양태 59의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 윤활제를 포함한다.
- [0689] 실시양태 69는 실시양태 68의 약제학적 조성물로서, 여기서 윤활제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 1% 내지 약 5%이다.
- [0690] 실시양태 70은 실시양태 39 내지 69 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 계면활성제를 추가로 포함한다.
- [0691] 실시양태 71은 실시양태 70의 약제학적 조성물로서, 여기서 계면활성제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 2%이다.
- [0692] 실시양태 72는 실시양태 70의 약제학적 조성물로서, 여기서 계면활성제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 1% 내지 약 15%이다.
- [0693] 실시양태 73은 실시양태 39 내지 72 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 정제 또는 캡슐제이다.
- [0694] 실시양태 74는 실시양태 73의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 캡슐제이다.
- [0695] 실시양태 75는 실시양태 73의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 정제이다.
- [0696] 실시양태 76은 실시양태 39 내지 75 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 보존제를 추가로 포함한다.
- [0697] 실시양태 77은 실시양태 76의 약제학적 조성물로서, 여기서 보존제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 2%이다.
- [0698] 실시양태 78은 실시양태 39 내지 77 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 소포제를 추가로 포함

한다.

- [0699] 실시양태 79는 실시양태 78의 약제학적 조성물로서, 여기서 소포체의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 1%이다.
- [0700] 실시양태 80은 실시양태 39 내지 79 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 향미제를 포함한다.
- [0701] 실시양태 81은 실시양태 39 내지 80 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 감미제를 포함한다.
- [0702] 실시양태 82는 실시양태 39 내지 81의 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 약 1주에 1회(또는 보다 높은 빈도로, 예를 들어 1주에 2 또는 3회, 매일 등으로) 반복적으로 투여되도록 제제화 및/또는 포장된다.
- [0703] 실시양태 83은 실시양태 39 내지 81의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 약 2주에 1회(또는 보다 낮은 빈도로) 반복적으로 투여되도록 제제화 및/또는 포장된다.
- [0704] 실시양태 84는 실시양태 39 내지 81의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 약 한 달에 1회 반복적으로 투여된다.
- [0705] 실시양태 85는 실시양태 1 내지 38 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 다음을 포함하는 협측 조성물을 포함한다:
- [0706] (a) 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그; 및
- [0707] (b) 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 협측 막을 통한 수송을 위해 미리 결정된 속도로 방출하는 매트릭스로서, 다음으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 매트릭스:
- [0708] (i) 미각 차폐제,
- [0709] (ii) 증진제,
- [0710] (iii) 착화제 및 이들의 혼합물; 및
- [0711] (c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제.
- [0712] 실시양태 86은 실시양태 85의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 적어도 약 10 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0713] 실시양태 87은 실시양태 85의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 최대 약 300 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0714] 실시양태 88은 실시양태 85의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 약 10 mg 내지 약 300 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0715] 실시양태 89는 실시양태 85의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 약 15 mg 내지 약 250 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0716] 실시양태 90은 실시양태 85의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 약 20 mg 내지 약 200 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0717] 실시양태 91은 실시양태 85의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 약 30 mg 내지 약 150 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0718] 실시양태 92는 실시양태 85의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 약 40 mg 내지 약 100 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0719] 실시양태 93은 실시양태 85의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 약 10 mg 내지 약 50 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0720] 실시양태 94는 실시양태 85의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 약 10 mg 내지 약 30 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.

- [0721] 실시양태 95는 실시양태 85의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 또는 약 50 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0722] 실시양태 96는 실시양태 85 내지 95 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 증진제는 계면활성제, 담즙산염, 담즙산염 유도체, 지방산, 지방산 유도체, 설폭사이드, 킬레이팅제, 알코올, 폴리올 및 중합체로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0723] 실시양태 97은 실시양태 1 내지 38 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 다음을 포함하는, 비강 투여를 위한 투여 형태를 포함한다:

  - [0724] (a) 치료 유효량의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그;
  - [0725] (b) 투과 증진제, 및
  - [0726] (c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제.

- [0727] 실시양태 98은 실시양태 97의 약제학적 조성물로서, 여기서 투여 형태는 최대 약 5 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0728] 실시양태 99는 실시양태 97의 약제학적 조성물로서, 여기서 투여 형태는 적어도 약 0.5 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0729] 실시양태 100은 실시양태 97의 약제학적 조성물로서, 여기서 투여 형태는 약 0.5 mg 내지 약 2 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0730] 실시양태 101은 실시양태 97의 약제학적 조성물로서, 여기서 투여 형태는 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0731] 실시양태 102는 실시양태 97의 약제학적 조성물로서, 여기서 투여 형태는 약 1 mg 내지 약 4 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0732] 실시양태 103은 실시양태 97의 약제학적 조성물로서, 여기서 투여 형태는 약 2 mg 내지 약 3 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0733] 실시양태 104는 실시양태 97의 약제학적 조성물로서, 여기서 제제는 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 약 4 mg, 약 4.5 mg, 또는 약 5 mg의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그를 포함한다.
- [0734] 실시양태 105는 실시양태 97 내지 104 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 투과 증진제는 담즙산염, 계면활성제, 지방산, 지방산 유도체, 글리세라이드, 킬레이팅제, 살리실레이트, 및 중합체로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0735] 실시양태 106은 실시양태 97 내지 105 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 약제학적으로 허용되는 부형제는 충전제, 결합제, 현탁제, 봉해제, 윤활제, 및 이들의 조합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0736] 실시양태 107은 실시양태 1 내지 38 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 (i) 지지체 층 및 (ii) 접착제 층을 포함하는 패치를 포함하고, 여기서 접착제 층은 다음을 포함한다:

  - [0737] (a) 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그, 및
  - [0738] (b) 고무계 접착제 및/또는 실리콘계 접착제.

- [0739] 실시양태 108은 실시양태 1 내지 107 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 5HT 수용체 아고니스트는 5HT2 수용체 아고니스트이다.
- [0740] 실시양태 109는 실시양태 108의 약제학적 조성물로서, 여기서 5HT2 수용체 아고니스트는 5-HT2A 수용체 아고니스트, 5HT2B 수용체 아고니스트 및 5HT2C 수용체 아고니스트 중 하나 이상의 아고니스트이다.
- [0741] 실시양태 110은 실시양태 108의 약제학적 조성물로서, 여기서 5HT2 수용체 아고니스트는 5HT2A의 수용체 아고니

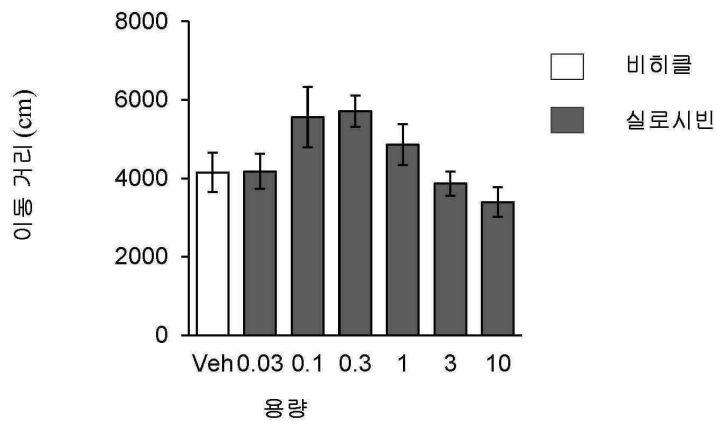
스트 또는 5HT2C 수용체 아고니스트이다.

- [0742] 실시양태 111은 실시양태 108의 약제학적 조성물로서, 여기서 5HT2 수용체 아고니스트는 5HT2A의 수용체 아고니스트 및 5HT2C의 수용체 아고니스트이다.
- [0743] 실시양태 112는 실시양태 1 내지 111 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 5HT 수용체 아고니스트는 실로신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그이다.
- [0744] 실시양태 113은 실시양태 1 내지 112 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 여기서 5HT 수용체 아고니스트는 실로시빈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그이다.
- [0745] 실시양태 114는 약제학적 조성물로서,
- [0746] a) 치료 유효량의 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그,
- [0747] b) 약제학적으로 허용되는 부형제, 및
- [0748] c) 선택적으로 계면활성제, 보존제, 향미제, 감미제 및 소포제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제
- [0749] 를 포함하고;
- [0750] 여기서, 약제학적 조성물은 저용량 약제학적 조성물이고;
- [0751] 이를 필요로 하는 개체에게 투여한 후, 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 개체에서 6 ng/mL 미만의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공하고;
- [0752] 5HT 수용체 아고니스트는 실로신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그이거나; 또는
- [0753] 5HT 수용체 아고니스트는 실로시빈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그이다.
- [0754] 실시양태 115는 경구 투여 형태를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 경구 투여 형태는 즉시 방출 상부층 및 제어 방출 코어를 포함하고, 여기서 즉시 방출층은 (i) 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그, 및 (ii) 자극제, 항히스타민제, 항구토제, 항우울제, 항염증제, 성장 인자, 리튬 화합물, 레스베라트롤, 포스포티딜콜린, 커큐민, 마그네슘, 멜라토닌, 프레그네놀론, 인삼, 또는 리세르그산 디에틸아미드인 하나 이상의 제2 작용제를 포함하고;
- [0755] 제어 방출 코어는
- [0756] a) 하나 이상의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그;
- [0757] b) 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제; 및
- [0758] c) 선택적으로 계면활성제, 보존제, 향미제, 감미제 및 소포제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제를 포함하고;
- [0759] 여기서, 약제학적 조성물은 저용량 약제학적 조성물이고;
- [0760] 이를 필요로 하는 개체에게 투여한 후, 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 개체에서 6 ng/mL 미만의 5HT 수용체 아고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )를 제공한다.
- [0761] 실시양태 116은 실시양태 115의 약제학적 조성물로서, 여기서 5HT 수용체 아고니스트는 실로신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그이다.
- [0762] 실시양태 117은 실시양태 115의 약제학적 조성물로서, 여기서 5HT 수용체 아고니스트는 실로시빈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사산물, 유도체 또는 프로드러그이다.

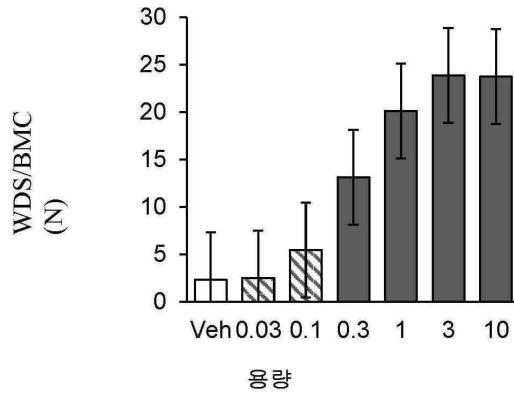
도면

도면1

A

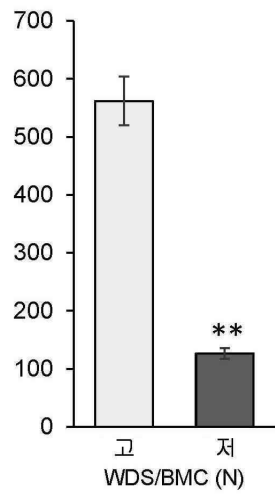


B

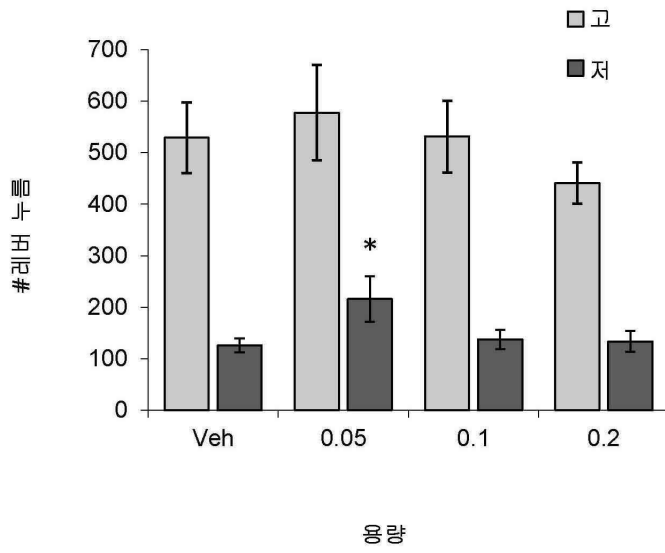


도면2

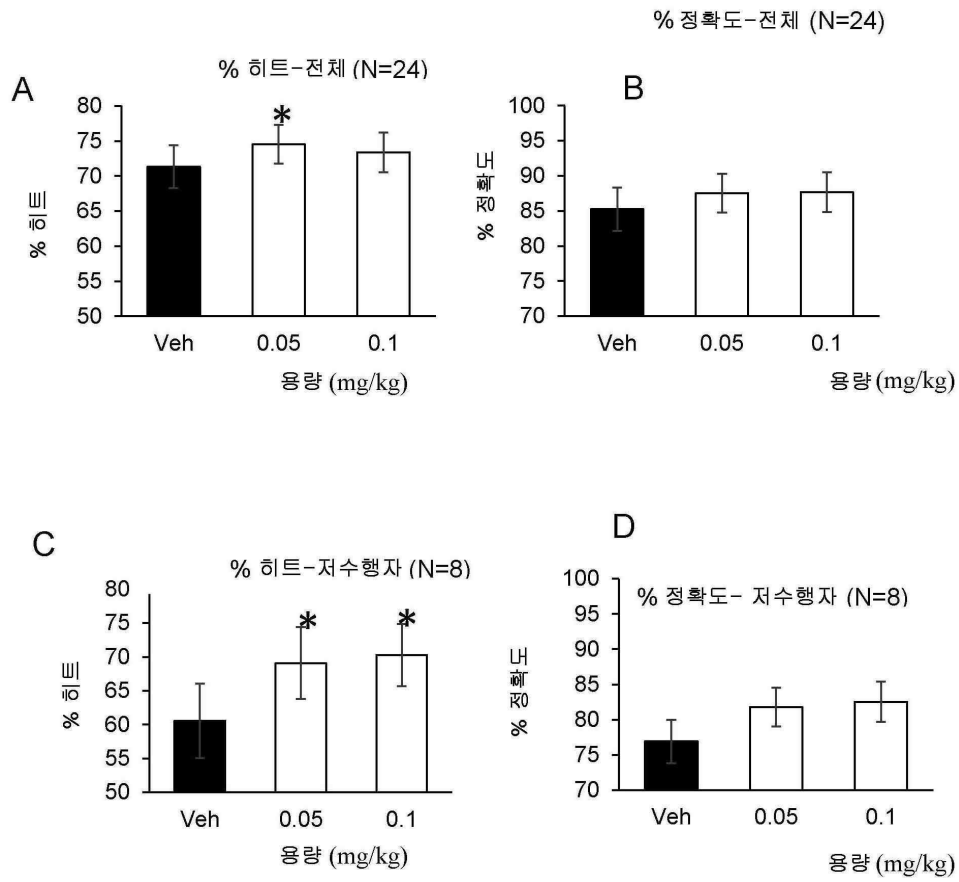
A



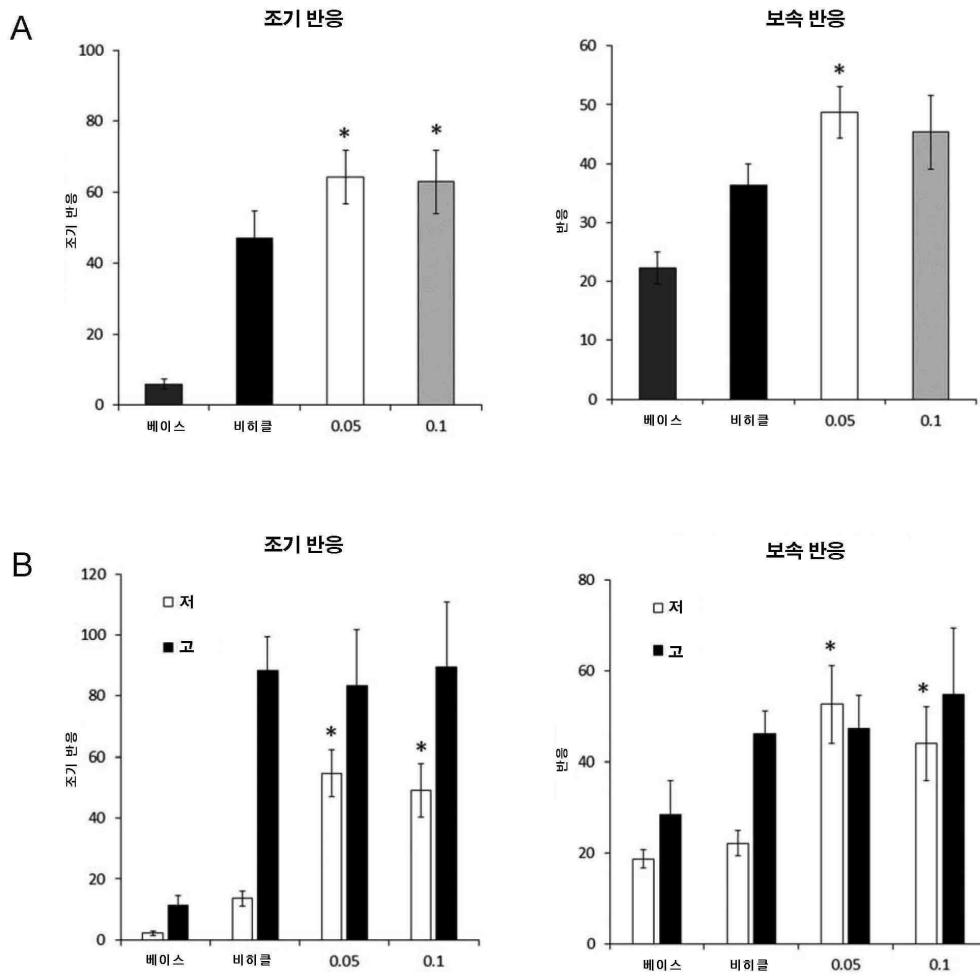
B



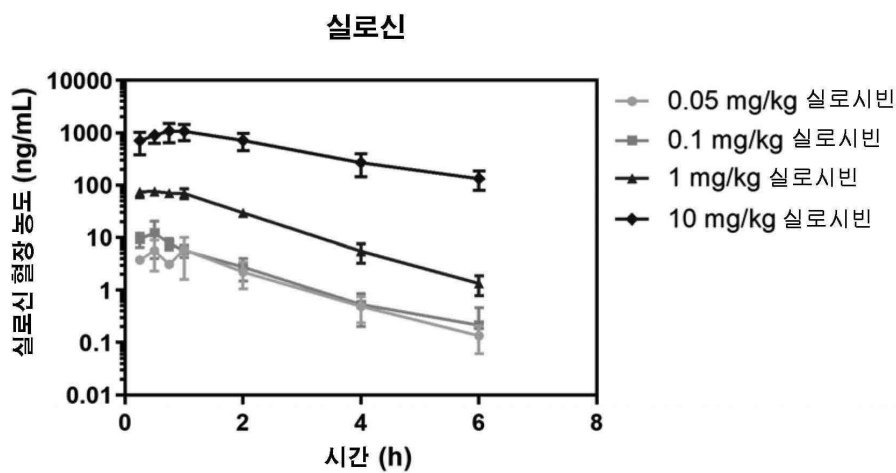
도면3



도면4



도면5



도면6

