



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0167886
(43) 공개일자 2024년11월28일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 209/16 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7035761</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년03월27일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년10월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/057874</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/186827
국제공개일자 2023년10월05일</p> <p>(30) 우선권주장
22000084.8 2022년03월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
지에이치 리서치 아일랜드 리미티드
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스</p> <p>(72) 발명자
테르바이 타이스
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스
버크 코너
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스
가프니 나오이즈
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스</p> <p>(74) 대리인
유미특허법인</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 산후 우울증의 치료를 위한 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민

(57) 요약

5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 산후 우울증(PPD)을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용되며, 상기 5-MeO-DMT는 정맥내, 근육내 또는 피하 경로를 통해서 투여된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61P 25/24 (2018.01)

(30) 우선권주장

22000085.5 2022년03월27일

유럽특허청(EPO)(EP)

23153996.6 2023년01월30일

유럽특허청(EPO)(EP)

23154014.7 2023년01월30일

유럽특허청(EPO)(EP)

명세서

청구범위

청구항 1

산후 우울증(postpartum depression: PPD)을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한, 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamine: 5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서, 상기 5-MeO-DMT는 정맥내, 근육내 또는 피하 경로를 통해서 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자는 20 이상의 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: MADRS) 점수 또는 16 이상의 17개 항목 해밀턴 우울 등급 척도(Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D) 점수를 갖는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 환자는 28 이상의 MADRS 점수 또는 22 이상의 HAM-D 점수를 갖는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 환자는 35 이상의 MADRS 점수 또는 27 이상의 HAM-D 점수를 갖는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 치료 저항성 형태의 산후 우울증으로 진단된, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 추가로 자살 생각(suicidal ideation)을 갖고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 추가로 약간 손상된, 손상된 또는 심각하게 손상된 모성 기능을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 환자는 95 이하, 예컨대, 80 이하, 특히 65 이하의 모성 기능의 바킨 지수(Barkin Index of maternal functioning: BIMF) 점수를 갖는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 상기 환자가 최고의 환각 경험을 하게 하는 용량 또는 투여량 요법으로 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 5-MeO-DMT 약 1mg 내지 약 10mg의 투여량이 투여되거나, 등몰량(equimolar amount)의 약제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 약 2mg; 또는 약 5mg; 또는 약 8mg의 투여량이 투여되거나, 등물량의 약제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1mg; 또는 약 2mg; 또는 약 3mg의 투여량이 투여되거나, 등물량의 약제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 제1 투여 동안 제1 투여량으로 투여되고, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 0회 내지 6회의 후속 투여로 투여되고, 각각의 후속 투여는 상기 환자가 최고의 환각 경험을 경험하지 않는 한 이전 투여보다 더 많은 투여량을 사용하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제10항 또는 제13항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT는 제1 투여 동안 약 1mg 내지 약 3mg의 투여량으로 투여되고, 그 다음 상기 환자가 이미 최고의 환각 경험을 하지 않는 한 제2 투여 동안 약 4mg 내지 약 6mg의 투여량까지 증가되고, 그 다음 환자가 이미 최고의 환각 경험을 경험하지 않는 한, 제3 투여 동안 약 7mg 내지 약 9mg의 투여량까지 증가되거나, 등물량의 상기 약제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제14항에 있어서, 5-MeO-DMT의 제1 투여량은 약 2mg이고, 5-MeO-DMT의 제2 투여량은 약 5mg이고, 5-MeO-DMT의 제3 투여량은 약 8mg이거나; 등물량의 상기 약제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제10항 또는 제13항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT는 제1 투여 동안 약 0.5mg 내지 약 1.5mg의 투여량으로 투여되고, 그 다음 상기 환자가 이미 최고의 환각 경험을 하지 않는 한 제2 투여 동안 약 1.5mg 내지 약 2.5mg의 투여량까지 증가되고, 그 다음 환자가 이미 최고의 환각 경험을 경험하지 않는 한, 제3 투여 동안 약 2.5mg 내지 약 3.5mg의 투여량까지 증가되거나, 등물량의 상기 약제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제16항에 있어서, 5-MeO-DMT의 제1 투여량은 약 1mg이고, 5-MeO-DMT의 제2 투여량은 약 2mg이고, 5-MeO-DMT의 제3 투여량은 약 3mg이거나; 등물량의 상기 약제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 두 투여 사이의 간격은 1시간 이상 내지 24시간 미만, 예컨대, 약 1 내지 4시간, 바람직하게는 약 1 내지 2시간인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제9항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 최고의 환각 경험의 발생은 30개 항목의 개정 신비 체험 설문지(30-item revised Mystical Experience Questionnaire: MEQ30)의 4개의 하위 척도(신비적, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월 및 형언할 수 없음) 각각에서 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해서 식별되거나, 변성 의식 상태(Altered States of Consciousness: ASC) 설문지의 대양같은 무경계(Oceanic Boundlessness: OBN) 차원의 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해서 식별되거나, 적어도 75의 최고 경험 척도(Peak

Experience Scale: PES) 총점의 달성을 통해서 식별되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

제19항에 있어서, 최고의 환각 경험의 발생은 적어도 75의 최고 경험 척도(PES) 총점의 달성을 통해서 식별되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 정맥내 주사를 통해 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 전반적 임상 인상 - 중증도(Clinical Global Impression - Severity: CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는, 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는, 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는, 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는, 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는, 상기 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해서 평가되는, 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해서 평가되는, 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해서 평가되는, 우울 증상의 완화는 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해서 평가되는, 우울 증상의 완화는 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해서 평가되는, 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제7일에 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해서 평가되는, 임상적 반응이 존재하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제7일에 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해서 평가되는, 우울 증상이 완화된, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해서 평가되는, 상기 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제14일에 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해서 평가되는, 임상적 반응이 존재하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제14일에 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해서 평가되는, 우울 증상이 완화된, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해서 평가되는, 상기 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제28일에 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해서 평가되는, 임상적 반응이 존재하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제28일에 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해서 평가되는, 상기 우울 증상이 완화된, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 48시간까지 모유수유를 중단하도록 조언을 받은 모유수유부인, 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 41

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 24시간까지 모유수유를 중단하도록 조언을 받은 모유수유부인, 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 42

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 6시간까지 모유수유를 중단하도록 조언을 받은 모유수유부인, 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 43

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 3시간까지 모유수유를 중단하도록 조언을 받은 모유수유부인, 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 44

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 2시간까지 모유수유를 중단하도록 조언을 받은 모유수유부인, 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 모성 기능을 개선시키는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 개선은 자기 관리, 육아, 모자 상호 작용, 모성의 심리적 안녕, 사회적 지원, 관리 및 적응으로부터 선택된 모성 기능의 바킨 지수(Barkin Index of Maternal Functioning: BIMF)에 따른 하나 이상, 특히 2개 이상의 기능 영역과 관련되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서, 상기 BIMF 점수는 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상만큼 개선되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 개선된 산후 우울증(postpartum depression: PPD) 치료 방법에 관한 것이며, 이 방법은 산후 우울증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine: 5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 실질적인 모유수유(breastfeeding) 중단 없이 모유수유부(breastfeeding mother)에서 PPD를 치료하는 것을 허용한다.

배경 기술

[0002] 여성의 50% 초과가 출산 후 단기적인 우울감 또는 눈물을 경험할 수 있다. 그러나, 일부 여성은 임신 중 또는

출산 후 4주 이내에 발생하는 쇠약해지는 기분 장애인 PPD가 발병할 수 있다.

- [0003] 역학 연구에 따르면 PPD의 유병률은 약 15%로 추정된다.
- [0004] 연구에 따르면 PPD가 영향을 받는 모체, 그녀의 유아(들) 및 가족에게 광범위한 부정적인 결과를 초래한다는 것을 나타낸다. 예를 들어, PPD가 있는 여성은 자해 또는 자녀를 해치는 생각이 들 수 있고, 자살 위험이 증가한다. PPD는 또한 어머니와 자녀 간의 상호 작용에 혼란을 초래할 수 있는데, 이는 어머니와 자녀 간의 높은 비율의 비관적 행동 및 낮은 비율의 시각적 및 음성적 의사소통으로 예시된다. 또한 PPD와 아동 발달 사이에 연관성이 있음을 시사하는 증거가 있는데, 이는 PPD를 앓고 있는 환자의 자녀가 인지 발달 장애 위험이 더 높다는 사실로 설명된다.
- [0005] PPD로 진단된 여성의 20% 초과가 12개월의 추적 관찰 후에도 우울증을 유지하며, 13%는 진단을 받은 지 2년 후에도 계속 PPD를 앓고 있다. 또한 여성의 40%가 재발하고, 치료되지 않은 PPD 사례는 재발성 우울증으로 이어질 수 있음을 시사하는 증거가 있다.
- [0006] 따라서, PPD의 부담은 여러 관점에서 상당하며, PPD를 성공적으로 검출하고 치료하는 것이 매우 중요하다는 것이 분명하다.
- [0007] 이러한 명백한 필요성에도 불구하고, 치료 옵션은 다소 제한적이다. 일반적으로 우울증에 대한 알려진 치료법은 특히 가벼운 질환 증상을 겪는 환자뿐만 아니라 다른 환자에서도 제한된 치료 성공에만 연관된다. PPD의 경우, 환자가 종종 모유수유를 한다는 것이 복합적인 인자이다. 다수의 의약의 경우, 수유부는 의약을 복용하는 기간 동안 및 그 후 얼마 동안 모유수유를 중단하도록 조언받는데, 그 이유는 이러한 의약이 모유에 배출되어 모유수유하는 아기를 위험에 노출시킬 수 있기 때문이다.
- [0008] 더욱이 연구에 따르면 모유수유부는 다양한 우려 사항으로 인해 약물학적 치료 시작을 꺼릴 수 있다.
- [0009] 그 결과 모유수유 PPD 환자는 모유수유를 중단할지 아니면 요법을 중단/금지할지 결정해야 하는 상황에 직면할 수 있다.
- [0010] 현재, PPD는 주로 심리 요법 또는 약물요법을 통해 치료된다. 국립 보건 의료 우수 기관(National Institute for Health and Care Excellence: NICE) 지침에서는 치료를 시작하기 전에 먼저 약물학적 개입에 대한 더 높은 한계에 관해서 환자와 논의하라고 권고한다. 이러한 치료는 항우울제, 예컨대, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)로 이루어질 수 있고, 이들 중 일부는 모유수유 중에 금기가 아니다.
- [0011] 최근 미국에서는 브렉사놀론(Zulresso)이 FDA 승인을 받았고, 따라서 이것은 PPD에 특별히 제시된 최초의 약물학적 요법이 되었다. 브렉사놀론은 60시간 주입을 통해 투여되는 GABA_A 수용체의 양성 알로스테릭 조절제이다. 브렉사놀론의 효능은 2개의 3상 시험에서 나타났는데, 그 중 하나는 주입을 시작한 후 30일 후에 해밀턴 우울증 평가 척도(Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D) 점수가 상당히 감소하였고, 다른 하나는 7일 이후에는 효능을 나타내지 않았다. 그러나 브렉사놀론은 60시간 주입을 위해 병원에 입원해야 하며, 심각한 부작용이 발생한다.
- [0012] 또 다른 주목할 만한 사실은 환자가 브렉사놀론 주입 중에 모유수유를 중단해야 했고, 승인 후 일부 보험 회사에서는 치료를 계획한 환자에서 이 기준을 준수하도록 요구하고 있다는 것이다.
- [0013] 이러한 배경에서, PPD의 개선된 치료법, 특히 우울증을 효과적으로 해결하여 신속한 임상적 반응을 이끌어낼 뿐만 아니라 환자의 일상 활동, 특히 육아에 대한 방해로 피하는 치료법이 필요하다. 이 치료법은 모성 기능을 개선해야 한다. 또한 모유수유를 실질적으로 중단할 필요가 없는 PPD의 치료법에 대한 요구가 있다.
- [0014] 최근 정신 장애의 치료를 위한 환각제에 대한 관심이 상당히 증가했지만, 지금까지 PPD를 치료하는 데 이르지 못했다. 이는 PPD에서 환각제의 임상적 유용성에 대한 결론을 도출할 수 있는 관련 임상 데이터가 전반적으로 부족하고, 모유수유부에게 환각제를 투여하는 것이 적절하지 않을 수 있다는 특정 우려 때문이다.
- [0015] 환각약물을 포함한 환각제는 일부는 자연적으로 발생하는 화학 화합물이고, 일부는 합성된 화학 화합물이며, 이는 소비 후 인간에게 청각 및 시각 인식의 변화와 같은 감각 왜곡 및 기분 및 인지의 왜곡을 유발하는 능력으로 정의된다. 환각제라는 용어는 상이한 작용 모드를 갖는 다소 광범위한 정신활성 분자 그룹을 포괄한다. 일부 정신 장애는 원칙적으로 환각약물과 같은 정신활성 분자로 치료할 수 있다고 제안되었다.
- [0016] 그러나 어떤 규제 기관도 환각약물을 승인하지 않았다. 실제로, 이러한 분자에 대한 임상 경험은 여전히 다소

제한적이다.

- [0017] 임상 시험에서 이미 조사된 하나의 화합물은 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT)이다. WO 2020/169850은 건강한 지원자에서의 시험뿐만 아니라 치료 저항성 우울증(treatment resistant depression: TRD), 즉 주요 우울 장애의 한 형태를 앓고 있는 환자에서의 임상 시험에 대해 보고한다. PPD를 앓고 있는 환자는 이 시험에 포함되지 않았다.
- [0018] 이러한 배경에 대해서, 본 발명의 목적은 특히 이전에 설명된 요법보다 더 효과적인(즉, a) 더 큰 비율의 환자가 임상적 반응을 경험함, b) 더 큰 평균 임상적 반응, c) 더 빠른 임상적 반응의 시작 및/또는 d) 더 오래 지속되는 임상적 반응) 요법을 제공하는 것이다.
- [0019] 본 발명의 추가 목적은 이전에 설명된 요법보다 더 우수한 안전 프로파일을 갖고/또는 내약성이 더 우수한 개선된 정신 활성 요법 및 상기 요법에 대한 투여 요법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 요법보다 더 편리한 개선된 정신 활성 요법 및 상기 요법에 대한 투여 요법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 요법보다 더 높은 환자 준수율(더 높은 치료 시작률 포함)과 관련된 개선된 정신 활성 요법 및 상기 요법에 대한 투여 요법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이러한 개선된 정신 활성 요법으로부터 이익을 얻는 특정 질환 양상 및 질환 양상의 특정 하위 그룹을 식별하는 것이다.
- [0020] 본 발명의 더 추가의 목적은 PPD를 앓고 있는 환자에서 모성 기능을 개선시키는 것이다. 정신 장애로 진단된 모유수유부에서 모성 기능의 개선이 또한 본 발명의 목적이다.
- [0021] 또한, 본 발명의 목적은 PPD 또는 다른 정신 장애로 진단된 모유수유부에게 치료로 인한 상당한 중단 없이 모유수유를 계속할 수 있도록 하는 치료법을 제공하는 것이다.

발명의 내용

- [0022] 본 발명은 산후 우울증(PPD)의 치료에 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다. 이 치료법은 우울 증상뿐만 아니라 모성 기능을 개선시킨다.
- [0023] 본 발명은 실질적인 모유수유 중단 없이 모유수유부(breastfeeding mother)에서 PPD를 치료하는 것을 허용한다.
- [0024] 추가 양상에서, 본 발명은 정신 장애로 진단된 모유수유부를 치료하는 것에 관한 것이다.
- [0025] 본 발명의 맥락에서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 정맥내, 근육내 또는 피하 투여를 통해 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] 정의
- [0027] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 용어 "5-MeO-DMT"는 달리 언급되지 않는 한 유리 염기 5-MeO-DMT를 지칭한다. 5-MeO-DMT의 약제학적으로 허용 가능한 염도 사용될 수 있다고 생각된다. 이러한 염은 특히 산 부가 염이며, 여기서 산은 예를 들어, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 푸마르산, 브로민화수소산, 염산, 플루오르화수소산, 아이오딘화수소산, 옥살산, 석신산 및 트라이플루오르메탄선택될 수 있다. 바람직한 예는 브로민화수소산염이다. 투여될 염의 적절한 중량 양은 등몰량(equimolar amount)이 사용된다고 가정하여 유리 염기의 중량 양으로부터 계산될 수 있다.
- [0028] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 치료하고자 하는 "환자"는 확립된 의학적 표준에 따라서 산후 우울증(PPD)으로 진단된 여성이다. 진단은 의사 또는 심리학자가 내릴 것이다. 인간 대상체 자신이 장애를 앓고 있다고 스스로 판단하는 것만으로는 충분하지 않다.
- [0029] 환자는 치료 저항성 질환을 앓을 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료 저항성"이란 환자가 적어도 2회의 적절한 요법 과정 이후에도 적절하게 개선되지 않았다는 것을 의미한다. 특히 환자는 적어도 2회의 적절한 요법 과정 이후에도 적절하게 개선되지 않았으며, 2회의 과정 중 적어도 하나는 약물요법이었고, 예를 들어, 환자는 적어도 2회의 적절한 약물요법 과정 이후에도 적절하게 개선되지 않았다.
- [0030] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같은, "자살 생각"은 자살을 생각하거나, 고려하거나, 계획하는 것을 지칭한다. 환자에서 자살 생각의 존재는 자살성 진단을 위한 확립된 프로토콜 및 방법을 사용하여 의사 또는 심리학자

가 진단할 것이다. 환자 자신이 자살 생각으로 고통받고 있다고 판단하는 것만으로는 일반적으로 충분하지 않다. 일부 상황에서, 자살 생각을 겪는 환자는 자살할 위험이 급박하거나 "행동할 의도"가 있는 것으로 간주될 것이다.

- [0031] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 및 "치료"는 달리 언급되지 않는 한 질환, 병태 또는 장애와 싸우기 위한 환자 관리 및 치료를 포함해야 하며, 질환의 징후 및/또는 증상을 완화하거나 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위해 본 발명에 따른 화합물 및 방법을 투여하는 것을 포함한다.
- [0032] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치료적 유효량"은 치료하고자 하는 질환, 병태 또는 장애의 징후 및/또는 증상의 완화를 포함하는, 연구자, 의사 또는 기타 임상의가 추구하는 인간에서 생물학적 또는 임상적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제학적 성분의 양을 의미한다.
- [0033] "임상적 반응"은 척도, 예컨대, 전반적 임상 인상 - 중증도 척도(Clinical Global Impression - Severity scale: CGI-S), 환자 전반적 인상- 중증도 척도(Patient Global Impression - Severity scale: PGI-S), 전반적 임상 인상 - 개선 척도(Clinical Global Impression - Improvement scale: CGI-I) 또는 환자 전반적 인상 - 개선 척도(PGI-I)를 포함하지만 이들로 제한되지 않고, 추가로 평가변수, 예컨대, 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: MADRS), 17개 항목 해밀턴 우울 등급 척도(17-item Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D) 또는 에든버르 산후우울증 척도(Edinburgh Postnatal Depression Scale: EPDS)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 임상 결과를 평가하는 추가로 관련된 척도는 임상의가 관리하는 해리성 상태 척도(Clinician Administered Dissociative States Scale: CADSS), 간략한 정신과적 평가 척도(Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS) 및 콜럼비아 자살 심각성 평가 척도(C-SSRS)를 포함한다.
- [0034] 모성 기능은 모성 기능의 바킨 지수(Barkin Index of Maternal Functioning: BIMF)를 사용하여 평가될 수 있다.
- [0035] 제시된 척도의 개별 항목 및 개별 항목의 하위 조합을 사용하여 특정 질환 양상을 평가할 수 있다.
- [0036] 더 긴 회상(recall) 기간(예를 들어, MADRS의 경우 일반적으로 7일)에 대해 개발된 평가변수에 기초하여 약물 투여 후 초기 시점(예를 들어, 2시간)에 임상적 반응을 평가하는 경우, 이러한 평가변수의 합리적 변형(예를 들어, MADRS 회상 기간을 2시간으로 변경하고 약물 투여 전 기준선에서 기록된 수면 항목을 이월)을 적용할 수 있다.
- [0037] 약속된 고려 사항은 초기 시점에 적용되는데, 그 이유는 한편으로는 임상적 반응을 평가하기 위해 치료 전 환자의 상태가 치료 후 기록된 임의의 점수에 미치는 영향을 가능한 낮게 유지해야 하는 반면, 다른 한편으로는 약물 투여 2시간 후에는 수면 항목을 평가할 수 없기 때문이다.
- [0038] 예를 들어, 제1일 또는 그 이후의 나중 시점에, 임상적 반응을 평가하는 데 필요한 모든 관련 척도가 평가될 수 있으며, 필요한 경우 조정된 회상 기간을 사용하여 어떠한 치료 전 점수도 이월할 필요가 없다. 예를 들어, BIMF가 제7일에 평가되는 경우, (2주의 표준 회상 기간 대신) 7일의 회상 기간이 사용될 것이다.
- [0039] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "투여"(또는 "적용")는 미리 결정된 양일 수 있는 일정량의 활성 화합물 또는 약제학적 성분을 임의의 경로를 통해 환자에게 도입하는 것을 의미할 수 있다. 바람직하게는, 활성 화합물은 정맥내 투여에 의해서, 근육내 투여에 의해서 또는 피하 투여에 의해서 투여된다.
- [0040] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "용량(dose, dosage)" 및 "투여량(dosage amount)"은 개별 투여에서 환자에게 투여되는 활성 화합물 또는 약제학적 성분의 양을 의미할 수 있다. 용어 "투여량 요법"(또는 "투여 요법")은 하나 이상의 개별 투여의 정의된 순서를 의미할 수 있다.
- [0041] **산후 우울증**
- [0042] 산후 우울증(PPD)은 출산 후 일부 여성에게 발생하는 신체적, 정서적, 행동적 변화의 복잡한 혼합이다. PPD는 산후 발병형 주요 우울 장애로도 알려져 있다. DSM-5(정신 장애 진단 및 통계 편람, 제5판) 기준에 따르면, PPD는 임신 중 또는 출산 후 4주 이내에 주요 우울 장애(MDD) 증상이 시작될 때 진단된다.
- [0043] 본 발명에 따라서 치료되는 환자는 바람직하게는 산후 4주 이후에 PPD 진단을 받은 여성이다. 또한, 환자는 바람직하게는 산후 9개월 이하일 것이다.
- [0044] PPD의 우울 양상은 HAM-D 또는 MADRS 점수로 평가될 수 있다. 에든버르 산후우울증 척도(EPDS)가 또한 사용될

수 있다.

- [0045] 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS)는 기분 장애가 있는 환자의 우울증 삽화의 중증도를 측정하는 데 사용되는 10개 항목의 진단 설문지이다(Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. The British Journal of Psychiatry 134, p.382). 이것은 항우울제 및 다른 치료 형태에 의해 초래되는 변화에 더 민감하게 반응하는 해밀턴 우울증 평가 척도(HAM-D)의 보조 도구로 설계되었다. MADRS 점수가 높을수록 우울증이 더 중증임을 나타낸다. 고려되는 항목은 명백한 슬픔, 보고된 슬픔, 내면의 긴장, 수면 감소, 식욕 감소, 집중력 장애, 무기력, 감정 불능, 비관적인 생각 및 자살 생각이며 각각의 항목은 0 내지 6점이다. 전체 점수는 0 내지 60점이다.
- [0046] 환자는 20점 이상의 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 점수 또는 16점 이상의 해밀턴 우울 등급 척도(HAM-D) 점수에 의해서 나타난 바와 같은 중등도 또는 중증 PPD를 앓을 수 있다. 환자는 35 이상의 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 점수 또는 27 이상의 해밀턴 우울 등급 척도(HAM-D) 점수에 의해서 나타난 바와 같은 중증 PPD를 앓을 수 있다고 추가로 간주된다. 환자는 치료 저항성 형태의 PPD로 진단될 수 있다.
- [0047] 본 발명에 따라서 치료된 환자는 20 이상의 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 점수 또는 16 이상의 17개 항목 해밀턴 우울 등급 척도(HAM-D) 점수를 가질 수 있다.
- [0048] 추가로, 본 발명에 따라서 치료된 환자는 28 이상의 MADRS 점수 또는 22 이상의 HAM-D 점수를 가질 수 있다.
- [0049] 더 추가로, 본 발명에 따라서 치료된 환자는 35 이상의 MADRS 점수 또는 25 이상의 HAM-D 점수를 가질 수 있다.
- [0050] 상기에 더하여, 본 발명자들은 PPD가 모성 기능을 손상시킨다고 고려한다. 특히 출산 후 첫해는 어머니와 아이 모두에게 중요한 시기이다. 대부분의 경우, 어머니는 주요 보호자이므로 육아 업무와 관련된 대부분의 일을 담당한다.
- [0051] 모성 기능은 영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 관리의 양상을 포함한다.
- [0052] 모성의 정서적 양상을 포함한 모성 기능도 자녀의 발달에 중요하다. 실제로, 출생 후 1년 동안 모자 상호작용의 질은 영아 발달에 영향을 미친다. 높은 수준의 모성 기능은 긍정적인 영아 발달 결과와 상관관계가 있을 가능성이 높다. 마찬가지로, 산후 기간 동안 손상된 기능은 최적의 영아 발달을 방해할 수 있다.
- [0053] 모성 기능의 바킨 지수(BIMF)은 출산 후 1년 동안의 기능을 측정하도록 설계되었다. BIMF는 기능의 20개 항목의 자가 보고 척도이다. 각각의 항목에 0 내지 6점 사이의 점수가 배정되어 최대 총점은 120점이다. 점수가 높을수록 모성 기능이 더 높다.
- [0054] BIMF는 산후 기간 동안 모성의 주요 기능 영역을 자기 관리, 육아, 모자 상호 작용, 모성의 심리적 안녕, 사회적 지원, 관리 및 적응으로서 식별한다.
- [0055] 95점 이하의 BIMF 점수는 본 명세서에서 약간 손상된 모성 기능을 나타내는 것으로 간주하고, 80점 이하의 점수는 본 명세서에서 손상된 모성 기능을 나타내는 것으로 간주하고, 65점 이하의 점수는 본 명세서에서 심각하게 손상된 모성 기능을 나타내는 것으로 간주한다. 본 발명은 특히 치료 80 이하의 점수를 갖는 환자 및 심지어는 65 이하의 점수를 갖는 환자에서 모성 기능을 개선시킨다.
- [0056] **활성제**
- [0057] 상기 논의는 PPD가 그 자체로 상당한 질환 부담을 나타내어 적절한 치료를 받아야 하는 몇몇 양상을 특징으로 한다는 것을 나타낸다. 따라서, 전체 질환 점수를 개선할 뿐만 아니라 이러한 질환의 특정 양상을 개선하기 위해서, 특히 약물학적 개입에 의한 치료가 필요하다.
- [0058] 본 발명자들은 신중하게 선택된 환각제가 PPD의 중요한 양상의 개선된 치료로 이어질 수 있으며 질환 및 모성 기능의 전반적인 개선으로 이어질 수 있다고 고려하였다.
- [0059] 본 발명자들은 또한 신중하게 선택된 환각제가 PPD를 앓고 있는 모유수유부의 치료의 경우에 상당한 중단 없이 모유수유를 계속하게 할 수 있다는 것을 고려하였다.
- [0060] 한 그룹의 환각제는 세로토닌 수용체라고도 지칭되는 5-히드록시트립타민(5-HT) 수용체(5-HT1에서 5-HT7까지 여러 하위 유형이 있는 7가지 패밀리가 설명됨)에 결합하는 화합물을 포함한다. 예는 리세르그산 다이에틸아미드(LSD), 실로시빈, N,N-다이메틸트립타민(DMT)이다. 이러한 세로토닌성 작용제는 종종 "환각약물(psychodelics)"이라고 지칭되며, 이것은 행복감, 무아지경, 시간과 공간의 초월, 영적 체험, 자기 경계의 해체 또는 심지어

는 근사 체험(near-death experience)과 같은 질적 변성 의식 상태를 유도하는 주요 능력을 강조하는 반면 다른 효과, 예컨대, 진정, 마취 또는 과도한 자극과 같은 다른 효과는 최소한에 불과하다.

- [0061] 화학적으로, 세로토닌성 환각약물은 페닐알킬아민 또는 인돌아민이며, 인돌아민 계열은 에르골린 및 트립타민의 두 하위세트로 나뉘며, 후자는 트립타민에서 유래된다.
- [0062] 다양한 세로토닌성 환각약물은 다양한 세로토닌 수용체, 특히 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C}에 대해 상이한 결합 친화도 및 활성화 효력을 가지며, 이들의 활성화는 모노아민 수송체 및 미량 아민 연관 수용체와 같은 다른 표적과의 상호 작용에 의해서도 조절될 수 있다.
- [0063] 특정 정신장애에서 LSD, 실로시빈 및 DMT(DMT를 함유하는 샤머니즘 양조주 아야와스카(shamanic brew Ayahuasca) 사용)와 같은 세로토닌성 환각약물을 사용한 최근 발표된 임상 연구는, 이러한 화합물이 특정 정신 장애에 현재 사용 가능한 치료법에 대한 대안을 제공할 수 있음을 시사한다. 그러나 이러한 화합물이 우울 증상을 앓고 있는 환자에서 조증을 유도할 수 있다는 보고가 있어 임상적 사용이 불가능할 가능성이 있다.
- [0064] 예를 들어, Lake 등(문헌(Lake, C. R., Stirba, A. L., Kinneman, R. E. Jr, Carlson, B., Holloway, H. C., 1981. Mania associated with LSD ingestion. *American Journal of Psychiatry*. 138(11):1508-9))은 LSD 또는 LSD 유사체를 섭취한 후 조증을 겪은 환자에 대해 보고한다. 환자는 LSD 중독의 급성 증상을 경험하였고 이는 해소되었지만, 약 3주 후에 정신병적 규모의 전형적인 조증 삽화가 이어졌다. Hendin 및 Penn(문헌(Hendin, H.M., Penn, A. D., 2021. An episode of mania following self-reported ingestion of psilocybin mushrooms in a woman previously not diagnosed with bipolar disorder: A case report. *Bipolar Disorders* 23(4):1-3))은 자가 보고된 실로시빈 버섯 섭취에 따른 조증의 한 삽화에 대해 보고한다. Szmulewicz 등(문헌(Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., and Jose M Smith, J. M., 2015. Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder: a case report. *International Journal of Bipolar Disorders* (2015) 3:4))은 양극성 장애를 갖는 사람에서 DMT 함유 양조주인 아야와스카를 섭취한 후 조증으로 전환된 사례를 보고한다.
- [0065] 추가 사례 보고는 문헌(Brown, T., Shao, W., Ayub, S., Chong, D., & Cornelius, C. (2017). A Physician's attempt to self-medicate bipolar depression with N, N-dimethyltryptamine (DMT). *Journal of Psychoactive Drugs*, 49(4), 294-296)에서 찾을 수 있다.
- [0066] 본 발명자들은 조증 또는 경조증의 유도를 피하거나 적어도 조증이나 경조증의 유도 위험을 줄이기 위해서, 투여되는 화합물을 적절히 선택해야 하며, 바람직하게는 특정 투여 요법으로 투여해야 한다는 것을 고려하였다.
- [0067] 본 발명자들은 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT)을 요법에 사용하기에 특히 흥미로운 환각약물로 식별하였다. 5-MeO-DMT는 다른 환각 화합물과는 상이한 구별되는 약리학적 프로파일을 갖는다.
- [0068] 5-MeO-DMT는 강력하고 빠르게 작용하는 자연 발생 세로토닌(5-HT) 효능제로서, 5-HT_{1A} 수용체 및 5-HT_{2A} 수용체 둘 다에서 작용하며, 다른 고전적 환각약물에 비해 5-HT_{1A} 수용체 하위 유형에 대해 친화도가 더 높다.
- [0069] 하기 실시예 섹션에서 더 자세히 설명된 바와 같은 실로신(실로시빈의 흡수 후 형성되는 실로시빈의 탈인산화 형태), DMT 및 5-MeO-DMT의 저해 상수(K_i 값)는 사후(post-mortem) 인간 뇌의 해마에 위치한 5-HT_{1A} 수용체에서 각각 48, 38 및 1.80nM이다. 따라서 5-MeO-DMT는 높은 친화도를 나타내고 실로신 및 DMT는 5-HT_{1A} 수용체에 대해 중간 정도의 친화도를 나타낸다. 사후 인간 뇌의 전두엽 피질에 위치한 5-HT_{2A} 수용체에서 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT의 저해 상수(K_i 값)는 각각 37, 117 및 122nM이다. 따라서 실로신은 중간 정도/강한 친화도를 나타내고, DMT 및 5-MeO-DMT는 5-HT_{2A} 수용체에 대해 비교적 약한 친화도를 나타낸다.
- [0070] 이전에 언급한 다른 정신활성 화합물과 관련하여 5-MeO-DMT는 5-HT_{1A} 수용체에 대한 향상된 친화도를 나타내며, 여기서 이것은 강력한 효능제로서 작용한다. 실로신 및 DMT의 경우 5-MeO-DMT에 비해 5-HT_{2A} 결합의 기여도가 증가하며, 세 화합물 중에서 후자는 5-HT_{2A}보다 5-HT_{1A}에 대해서 가장 큰 차등 친화도를 나타낸다. 따라서 5-HT_{1A} 결합은 다른 두 화합물과 비교할 때 5-HT_{2A} 결합에 비해 5-MeO-DMT의 전반적인 효과에서 훨씬 더 큰 역할을 한다.
- [0071] 5-HT_{1A} 효능작용은 충동성과 공격성을 감소시키는 반면, 5-HT_{2A} 효능작용은 이러한 동일한 특질의 단기적 증가를 초래할 수 있다고 보고되어 있다. 추가로 도파민 시스템은 조증에 기여하는 것으로 밝혀졌으며, 도파민 드라이브의 증가는 조증과 관련이 있다. LSD, 실로시빈 및 DMT는 모두 5-MeO-DMT에 비해 다양한 도파민 수용체에 대

한 증가된 친화도를 나타낸다.

- [0072] LSD, 실로시빈 또는 DMT와 같은 다른 환각약물과 비교할 때, 5-MeO-DMT는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애(MDD), 산후 우울증(PPD), 지속성 우울 장애, 계절성 정서 장애 및 양극성 장애(BD), 예컨대, I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 정신병적 장애, 예컨대, 조현병; 또는 성격 장애, 예컨대, 조현형 성격 장애를 포함하는 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에서 조증 또는 경조증을 유도할 상당한 위험 없이, 바람직하게는 본 명세서에 기재된 바와 같은 투여 계획을 사용하여 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명에 따라서 치료받은 이러한 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자는 치료 유발 조증 또는 경조증을 겪지 않는다.
- [0073] 또한 정신 활성 물질 사용과 관련된 치료 유발 조증 또는 경조증에 대한 보고는 각각의 화합물(예를 들어, DMT/아야와스카, 실로시빈, LSD)이 대량으로 사용되었음을 나타내는 것으로 보인다. 이는 주목된다.
- [0074] 본 발명자들의 5-MeO-DMT 순차적 상향 적정 접근법은 과도한 용량 투여의 위험과 그에 따른 이상 사례의 가능성을 상당히 감소시킨다.
- [0075] 더 나아가, 치료 저항성 우울증(TRD)을 앓고 있는 환자에서 항우울제에 의한 고립된 경조증 유도가 보고되어 있다(문헌(Bader, Cynthia D., and David L. Dunner. "Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression." *Journal of Psychiatric Practice* 3.4 (2007): 233-237)). 그러나 TRD 환자에서 최근에 완료된 5-MeO-DMT 임상 시험에서는 경조증 유도의 증거가 나타나지 않았다.
- [0076] 5-MeO-DMT는 다른 환각약물보다 더 빠르게, 최고조의 경험, 즉 종종 압도적인 "우주와의 일체감"으로 절정에 달하는 "자아 상실"로 설명되는, 감정적 관점의 변화를 특징으로 하는 경험을 유도할 수 있고, 급성 환각 효과의 지속 시간이 짧다(정맥내 주사 후 5 내지 30분, 예를 들어, 경구 실로시빈 및 경구 LSD의 경우 몇 시간). 5-MeO-DMT의 이러한 특징은 5-MeO-DMT 치료 중에 휴식 상태 신경망(Resting State Network: RSN) 활동의 특정 변경으로 설명할 수 있는 향상된 치료 프로파일과 연관된다.
- [0077] 또한, 5-MeO-DMT는 수용체에 대한 높은 친화도를 나타내는 5-HT₇ 수용체 효능제이다. 본 발명자들은 재조합 인간 5-HT₇ 수용체, 방사성 리간드로서의 [³H]LSD 및 세로토닌을 사용하여 비특이적 결합을 추정하여 2.3nM의 K_i를 결정하였다.
- [0078] 따라서 상기에 논의된 5-HT_{1A} 및 5-HT_{2A} 수용체 외에도 5-MeO-DMT가 또한 5-HT₇ 수용체와 상호 작용한다. 5-MeO-DMT는 이러한 수용체에 효능제로 작용하며 높은(나노몰) 결합 친화도를 나타낸다.
- [0079] 5-HT₇ 수용체는 신경발생, 시냅스발생 및 수상돌기 가지 형성에 역할을 한다. 그것은 특히 학습 및 기억과 같은 중추 과정과 수면 조절 및 일주기 리듬 및 통각과 연관된다.
- [0080] 5-HT₇ 수용체는 특히 척수, 슬기핵, 시상, 시교차 상핵(suprachiasmatic nucleus)을 비롯한 시상하부, 해마, 전전두 피질, 선조체 복합체, 편도체 및 소뇌의 푸르키네 뉴런에서 발현된다.
- [0081] 시교차 상핵은 일주기 타이밍 시스템의 중심 페이스메이커이다. 그것은 다양한 뇌 영역에서 일주기 리듬을 조정한다. 이러한 조정이 중단되면 질환 상태, 특히 수면 장애와 관련된 질환 상태가 발생한다. 수면 장애를 앓고 있는 환자에서, 휴식 상태 기능적 연결성 분석은 시교차 상핵과 기본 모드 신경망 내의 영역 간의 기능적 연결성에서의 변경을 나타낸다.
- [0082] 시교차 상핵에서 5-HT₇ 수용체의 발현은 수면/각성 주기를 조절하는 수용체의 기능에 상응한다. 본 발명자들은 이를 통해 수용체에 작용하는 5-MeO-DMT에 의해서 수면 장애를 앓고 있는 환자를 치료할 수 있다는 것을 고려한다.
- [0083] 본 발명자들은 신경망의 기능적 연결성 "재설정" 및 신경가소성 효과를 포함하는 5-MeO-DMT의 약리학적 효과의 매개체 중 하나로서 5-HT₇ 수용체에 대한 5-MeO-DMT의 결합이 수면 장애를 앓고 있는 환자의 치료에서 5-MeO-DMT의 유의한 효과에 기여한다는 것을 고려한다.
- [0084] 본 발명자들은 또한 신경망의 기능적 연결성 "재설정" 및 신경가소성 효과를 포함하는 5-MeO-DMT가 발휘하는 효과의 두 매개체로서 5-HT₇ 수용체뿐만 아니라 5-HT_{1A} 수용체에 대한 5-MeO-DMT의 결합이, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 부정적 사고 또는 사회적/감정적 위축과 같은 다른 증상이 또는 병태를 앓고 있는 환자에서도 유의한 효과를 달성한다는 것을 추가로 고려한다. 이는 본 명세서에 언급된 연구에서 입증된 임상 결과에 의해

뒷받침된다.

- [0085] 5-MeO-DMT의 또 다른 특징은 짧은 반감기이다.
- [0086] 5-MeO-DMT는 주로 모노아민 산화효소 A에 의해 매개되는 탈아민화 경로를 통해 불활성화되고, 시토크롬 P450 2D6(CYP2D6) 효소에 의해 O-탈메틸화된다.
- [0087] 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 약동학적 특성을 조사하고 흡입된 5-MeO-DMT의 신속한 흡수 및 분포를 관찰하였는데, 투여 동안 그리고 투여 직후에 최대 농도 및 약리학적 효과를 관찰하였다.
- [0088] 흡입 후 5-MeO-DMT의 약동학적 특성에 대한 분석은 혈장 농도가 매우 빠르게 감소함을 나타낸다. 이미 투여 10분 후에, 농도가 C_{max}의 10% 이하까지 떨어지고, 2시간 후에는 C_{max}의 1% 이하가 되며, 3시간 후에는 혈장에서 5-MeO-DMT가 더 이상 검출되지 않는다. 이는 시험된 전체 용량 범위(6mg, 12mg, 18mg)에 적용된다. 1 내지 4시간의 시간 범위 내에 반복 투여 시 축적이 관찰되지 않는다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 상향 적정은 축적으로 이어지지 않을 것이며 따라서 예를 들어, 투여 10분, 2시간 또는 3시간 후에 더 높은 혈장 농도로 이어지지 않을 것이다.
- [0089] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 이를 PPD에 대한 매력적인 치료제가 되게 하는 다양한 특징을 제공한다고 추가로 결정하였다. SSRI와 상반되게, 이것은 빠르게 작용하는 작용제이다(5-MeO-DMT-TRD 시험에서, TRD 환자 8명 중 5명이 투여 후 2시간 이내에 완화를 달성하였고, 8명 중 8명이 제1일에 완화를 달성했으며, 8명 중 7명이 제7일에 완화를 유지하였다). 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하며, 우울 증상의 신속한 개선뿐만 아니라 모성 기능의 신속한 개선이 달성될 수 있다. 추가로, 5-MeO-DMT는 하루 치료 세션 동안 투여되고, 선택적으로 드물게 재투여되기 때문에, 이것은 낮은 준수율과 연관된 만성적인 매일 투여 요법이 필요한 SSRI 및 장기간 주입 및 입원이 필요한 브렉사놀론과 구별된다.
- [0090] 따라서 본 발명은 또한 준수 및 환자 편의성을 해결한다.
- [0091] 추가로, 본 발명자들은 PPD를 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 치료 기간 동안 짧게 중단하면서 모유수유를 계속할 수 있다는 결론을 내렸다.
- [0092] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 동위원소 변형체 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 또한 사용될 수 있다. 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 사용이 언급될 때, 동위원소 변형체의 사용도 고려된다.
- [0093] 이러한 변형체는 특히 5-MeO-DMT의 중수소화 형태 및 이러한 형태의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0094] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 이러한 동위원소의 자연적 풍부도를 기준으로 예상보다 중수소 함량이 높은 형태이다.
- [0095] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 특히 중수소가 하나 이상의 정의된 수소 위치에 도입된 형태이다.
- [0096] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 예는 제한되지 않고 1-듀테리오-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸에탄아민, 1,1-다이듀테리오-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸에탄아민, 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸에탄아민 및 N,N-다이메틸-2-[5-(트라이듀테리오메톡시)-1H-인돌-3-일]에탄아민을 포함한다.
- [0097] 추가 예는 중수소가 N-결합 메틸기의 하나 이상의 수소 위치에 도입된 5-MeO-DMT 형태를 포함한다. 더 추가 예는 하나 이상의 중수소 원자가 인돌 고리 시스템의 수소 원자를 대체하는 5-MeO-DMT 형태를 포함한다. 또한 상기 치환 패턴의 조합이 또한 고려된다는 것이 주목된다.
- [0098] 이러한 화합물의 제조 방법은 당업계에 알려져 있다.
- [0099] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 혼합물, 하나 이상의 중수소화 형태와 비중수소화 5-MeO-DMT의 혼합물, 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이러한 염의 혼합물뿐만 아니라 중수소화 5-MeO-DMT의 염과 비중수소화 5-MeO-DMT의 염의 혼합물이 또한 사용될 수 있다.
- [0100] 또한 본 발명에 따르면, 중수소화 5-MeO-DMT 및 중수소화 5-MeO-DMT의 염은 상응하는 비중수소화 형태의 양과 등물량으로 사용된다.
- [0101] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물 및 이러한 전구약물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 또한 사용될 수 있다. 이러한 5-MeO-DMT의 전구약물은 대사적으로 5-MeO-DMT로 전환될 수 있다. 따라서 5-MeO-DMT 또는 이의 약

제약적으로 허용 가능한 염의 사용이 언급될 때, 이는 5-MeO-DMT 전구약물 또는 이의 염으로 대체될 수 있다.

[0102] 적합한 전구약물에서, 인돌 모이어티의 위치 1의 수소는 투여 후 분리될 수 있는 유기 모이어티로 치환된다.

[0103] 적합한 유기 모이어티의 예는 $-C(O)OR^1$, $-C(O)R^2$, $-CH(R^3)OR^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)R^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)OR^4$, $-CH(R^3)C(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)OR^4$ 이며, 여기서 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 치환되거나 치환되지 않는다.

[0104] 유기 모이어티의 바람직한 예는 $-CH(R^3)OC(O)R^4$ 및 $-C(O)OR^1$ 이며, 여기서 R^1 , R^3 및 R^4 는 위와 같이 정의된다.

[0105] 전구약물, 특히 상기 구조의 전구약물은 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용될 수도 있다.

[0106] 전구약물의 구체적인 예는 5-MeO-DMT 카복시-아이소프로필 발리네이트이며, 바람직하게는 염 형태, 특히 다이트라이플루오로아세테이트(1-(((S)-2-아미노-3-메틸부탄오일)옥시)-2-메틸프로필 3-(2-(다이메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-카르복실레이트 다이-트라이플루오로아세테이트) 및 5-MeO-DMT 메틸 피발레이트(3-(2-(다이메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-일)메틸 피발레이트)이다.

[0107] 본 명세서에서 논의된 전구약물의 제조 방법은 당업계에 알려져 있다.

[0108] 본 발명에 따르면, 전구약물을 10mg/kg으로 경구 투여한 후 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley, SD) 래트에서 측정하는 경우 대사물 5-MeO-DMT의 T_{max} 값은 바람직하게는 1시간 이하, 더 바람직하게는 0.7시간 이하, 특히 0.5시간 이하이다.

[0109] 또한 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물과 5-MeO-DMT의 전구약물의 염은 상응하는 비전구약물 형태의 양과 등물량으로 사용된다.

[0110] 치료 양상

[0111] 이미 상기에 언급된 바와 같이, 본 발명은 PPD를 앓고 있는 환자를 치료할 수 있게 한다. 이 치료는 우울증의 중증도를 평가하는 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, 하기에 자세히 논의된 바와 같이 모성 기능을 개선한다.

[0112] PPD를 앓고 있는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상적 적용을 더욱 뒷받침하기 위해, 본 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료를 받는 환자에서 5-MeO-DMT 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하고, 전형적으로 PPD가 있는 환자에서도 관찰되는 질환 양상의 특정 개선을 확인하였다. 본 발명자들은 특히 다양한 증상 및 증상의 조합에서 개선을 확인하였는데, 본 발명자들은 이것이 모성 기능과도 관련이 있다고 결정하였다.

[0113] 이러한 데이터는 치료 저항성 우울증(Treatment Resistant Depression: TRD, 하기 실시예 섹션 참조)으로 진단 받은 환자의 치료에서 5-MeO-DMT를 사용하는 것을 조사하는 최근 완료된 임상 시험에서 유래한다. 완료된 시험은 PPD를 앓고 있는 환자를 포함하지 않았지만, 본 발명자들은 하기에 자세히 논의한 바와 같이, 시험에서 이루어진 특정 임상적 관찰이 PPD에 대한 치료법을 고안하는 데 관련이 있다고 결정하였다.

[0114] 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 (하기 실시예 섹션에서 더 자세히 설명된 바와 같이) 흡입을 통해 투여되었다. 환자를 상이한 그룹에 배정하였다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12mg 용량을 투여받은 그룹과, 환자가 보고한 환자 경험의 강도에 따라 일일 내에 다회의 증량 용량(6mg, 12mg 및 18mg)이 허용된 하루 내 개별화 투여 요법(individualized dosing regimen, IDR)을 겪은 그룹이 관심 대상이다.

[0115] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 및 간략한 정신과적 평가 척도(BPRS)를 포함한 여러 척도에 대한 치료 환자 평가를 포함한다. 시험의 초점은 전반적인 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 효과를 입증하는 것이었지만, 본 발명자들은 다양한 평가 척도를 포함하는 항목에 초점을 맞추었고 여러 하위 핵심 항목이 PPD 환자에게 특히 적합하고 산모 기능과 관련이 있다는 것을 주목하였다.

[0116] 모집된 코호트 내의 다수의 환자가 이들 하위 핵심 항목 중 하나 이상에서 상당한 개선을 나타내었는데, 이 결과는 5-MeO-DMT가 PPD 환자의 치료 및 이러한 환자에서 모성 기능의 개선에 적합한 화합물이라는 본 발명자들의 발견을 확인해준다.

[0117] 척도 각각의 특정 하위 핵심 항목은 하기에 더 자세히 식별된다. 본 발명자들은 이러한 증상 중 하나 이상을 치료하는 효능이 5-MeO-DMT를 사용하여 치료된 PPD 환자의 전반적인 결과에 상당한 개선을 가져올 것이라는 결

론을 내렸다.

- [0118] 따라서 본 발명에 따른 치료는 질환의 양상을 감소 또는 제거(또는 개선 또는 제거)한다.
- [0119] 양상이 MADRS 척도에 대해서 평가되는 경우, 적어도 1점(감소)이 개선되거나 환자가 치료 후 완전히 완화(제거)된 경우, 즉 해당 양상은 0점이다.
- [0120] 양상이 BPRS 척도에 대해서 평가되는 경우, 적어도 1점(감소)이 개선되거나 환자가 치료 후 완전히 완화(제거)된 경우, 즉 해당 양상은 1점이다.
- [0121] 임상적 반응은 또한 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소로 반영될 수 있다. 본 발명에 따르면, CGI-S 점수의 감소는 CGI-S가 적어도 1만큼 감소되었음을 의미한다. 바람직하게는 CGI-S가 적어도 2만큼 및/또는 0점까지 감소된다. 특히 CGI-S가 적어도 3만큼 및/또는 0점까지 감소되는 것이 특히 바람직하다.
- [0122] 본 발명자들은 특정 MADRS 항목에서 관찰되는 개선이 모성 기능의 양상에서의 개선으로 번역될 것이라는 것을 추가로 고려한다.
- [0123] 특별히 관련된 MADRS 항목을 하기에서 더 자세하게 논의한다.
- [0124] MADRS 항목인 "**내면의 긴장**"은 모호한 불편함, 불안함, 내면의 혼란, 공황, 공포 또는 괴로움으로 치닫는 정신적 긴장을 나타낸다. 이것은 강도, 빈도, 지속 시간 및 필요한 안심의 정도에 따라 평가된다.
- [0125] 환자가 평온하고 잠깐 동안의 내면의 긴장만 있는 경우 0점을 배정한다. 가끔씩 예민하거나 명확히 보호한 불편함을 느낄 경우 2점을 배정한다. 환자가 어느 정도 어려움을 겪으면서도 극복할 수 있는 지속적인 내적 긴장감이나 간헐적인 공황감이 존재하는 경우 점수는 4점이다. 끊임없는 공포 또는 괴로움, 엄청난 공황감이 존재하는 경우 점수는 6점이다.
- [0126] 본 발명자들은 MADRS 항목 "**내면의 긴장**" 점수의 증가가 모성 기능의 두 양상(영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량 및 모성 자기 관리)에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다. BIMF에 의해서 평가되는 MADRS 항목 "**내면의 긴장**"의 점수가 증가하면 모자 상호작용이 손상될 뿐만 아니라 어머니의 심리적 안녕도 손상된다.
- [0127] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 모자 상호 작용 및/또는 어머니의 심리적 안녕의 개선으로 이어진다.
- [0128] TRD 환자 환자와 관련된 상기에 제시된 시험에서, 개별화 투여 요법을 투여받는 연구 그룹에서 모든 8명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "**내면의 긴장**"의 집계 점수는 기준선에서 26점이었다. 2시간 후에, 이것은 11점으로 감소하였는데 이는 15점 또는 58%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 6점으로 감소하였는데 이는 20점 또는 77%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 12점으로 감소하였는데 이는 14점 또는 54%의 개선에 상응한다.
- [0129] 12mg 그룹에서 모든 4명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "**내면의 긴장**"의 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 2시간 후에, 이것은 2점으로 감소하였는데 이는 11점 또는 85%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 3점으로 감소하였는데 이는 10점 또는 77%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 5점으로 감소하였는데 이는 8점 또는 62%의 개선에 상응한다.
- [0130] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 내면의 긴장의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다는 결론을 내렸다
- [0131] 내면의 긴장의 개선은 적어도 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 MADRS 항목 내면의 긴장의 점수 개선에 의해서 반영된다.
- [0132] 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는 내면의 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0133] 추가로 또는 대안적으로, 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어난다.
- [0134] 적어도 전반적 임상 인상 - 개선(Clinical Global Impression - Improvement: CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(Patient Global Impression - Improvement: PGI-I) 점수에서의 "상당한 개선" 점수에 의해서 반영되는, 내면의 긴장의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후

약 2시간 이내에 일어난다.

- [0135] CGI-S 점수의 감소 또는 적어도 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서의 "상당한 개선" 점수의 감소에 의해서 반영되는, 내면의 긴장의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0136] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 달성된 내면의 긴장을 감소 또는 제거하면 MADRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해서 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다는 결론을 내렸다 이러한 개선은 신속하게, 즉, 약 2시간 이내에 달성될 것이고, 증가된 BIMF 점수가 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 관찰될 것이다.
- [0137] 내면의 긴장은 PPD의 다른 양상에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 MADRS에서 "내면의 긴장" 항목의 관찰된 개선이 모성 기능의 전체 개선에 추가로 기여할 것이라는 결론을 내렸다.
- [0138] MADRS 항목 "무기력"인 일상 활동을 시작하는 데 있어서의 어려움 또는 이를 시작하고 수행하는 데 있어서의 느림을 나타낸다.
- [0139] 0점은 시작하는 데 어려움도 거의 없고 느낌이 없음을 의미한다. 환자가 활동을 시작하는 데 어려움이 있는 경우 2점을 배정한다. 4점은 노력하여 수행하는 간단한 일상 활동을 시작하는 데 있어서의 어려움을 의미한다. 환자가 도움 없이는 아무것도 할 수 없는 완전한 무기력의 경우 6점을 배정한다.
- [0140] 본 발명자들은 MADRS 항목 "무기력" 점수의 증가가 모성 기능의 두 양상(영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량 및 모성 자기 관리)에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다. MADRS 항목 "무기력" 점수의 증가는 육아, 자기 관리, 심리적 안녕, 관리 및 조정을 손상시킨다.
- [0141] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 육아, 자기 관리, 심리적 안녕, 관리 및/또는 적응의 개선으로 이어진다.
- [0142] 개별화 투여 요법을 투여받는 연구 그룹에서 모든 8명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "무기력"의 집계 점수는 기준선에서 27점이었다. 2시간 후에, 이것은 10점으로 감소하였는데 이는 17점 또는 63%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 5점으로 감소하였는데 이는 22점 또는 81%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 3점으로 감소하였는데 이는 24점 또는 89%의 개선에 상응한다.
- [0143] 12mg 그룹에서 모든 4명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "무기력"의 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후에, 이것은 10점으로 감소하였는데 이는 6점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 0점으로 감소하였는데 이는 16점 또는 100%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 3점으로 감소하였는데 이는 13점 또는 81%의 개선에 상응한다.
- [0144] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 무기력의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다는 결론을 내렸다
- [0145] 무기력의 개선은 적어도 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 MADRS 항목 무기력의 점수 개선에 의해서 반영된다.
- [0146] 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는 무기력의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0147] 추가로 또는 대안적으로, 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어난다.
- [0148] 적어도 전반적 임상 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서의 "상당한 개선" 점수에 의해서 반영되는, 무기력의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0149] CGI-I 점수의 감소 또는 적어도 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서의 "상당한 개선" 점수의 감소에 의해서 반영되는, 무기력의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

- [0150] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 달성된 무기력의 감소 또는 제거는 MADRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해서 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다는 결론을 내렸다 이러한 개선은 신속하게, 즉, 약 2시간 이내에 달성될 것이고, 증가된 BIMF 점수가 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 관찰될 것이다. 무기력은 PPD의 다른 양상에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 MADRS에서 "무기력" 항목의 관찰된 개선이 모성 기능의 전체 개선에 추가로 기여할 것이라는 결론을 내렸다.
- [0151] MADRS 항목 "**감정 불능**"은 주변 환경 또는 일반적으로 즐거움을 주는 활동에 대한 관심이 감소한 주관적인 경험을 나타낸다. 상황 또는 사람에게 적절한 감정으로 반응하는 능력이 감소한다.
- [0152] 0점은 주변 환경 및 다른 사람에 대한 정상적인 관심을 나타내고, 2점은 일반적인 관심사를 즐기는 능력이 감소한 것을 나타낸다. 주변 환경에 대한 관심을 잃고 친구와 지인에 대한 감정을 잃은 경우 4점을 배정한다. 6점은 감정적으로 마비되고 분노, 슬픔 또는 즐거움을 느낄 수 없으며 가까운 친척과 친구에 대한 감정이 전혀 없거나 심지어는 감정을 느끼지 못하는 고통스러운 실패를 반영한다.
- [0153] 본 발명자들은 MADRS 항목 "감정 불능" 점수의 증가가 모성 기능의 두 양상(영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량 및 모성 자기 관리)에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다. MADRS 항목 "감정 불능"의 점수 증가는 모자 상호 작용 및 심리적 안녕을 손상시킨다.
- [0154] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 모자 상호 작용 및/또는 심리적 안녕의 개선으로 이어진다.
- [0155] 개별화 투여 요법을 투여받는 연구 그룹에서 모든 8명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "감정 불능"의 집계 점수는 기준선에서 36점이었다. 2시간 후에, 이것은 12점으로 감소하였는데 이는 24점 또는 67%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 2점으로 감소하였는데 이는 34점 또는 94%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 6점으로 감소하였는데 이는 30점 또는 83%의 개선에 상응한다.
- [0156] 12mg 그룹에서 모든 4명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "감정 불능"의 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후에, 이것은 9점으로 감소하였는데 이는 7점 또는 44%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 1점으로 감소하였는데 이는 15점 또는 94%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 1점으로 감소하였는데 이는 15점 또는 94%의 개선에 상응한다.
- [0157] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 감정 불능의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다는 결론을 내렸다
- [0158] 감정 불능의 개선은 적어도 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 MADRS 항목 감정 불능의 점수 개선에 의해서 반영된다.
- [0159] 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는 감정 불능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0160] 추가로 또는 대안적으로, 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어난다.
- [0161] 적어도 전반적 임상 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서의 "상당한 개선" 점수에 의해서 반영되는, 감정 불능의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0162] CGI-I 점수의 감소 또는 적어도 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서의 "상당한 개선" 점수의 감소에 의해서 반영되는, 감정 불능의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0163] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 감정 불능을 감소 또는 제거하면 MADRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해서 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다는 결론을 내렸다 이러한 개선은 신속하게, 즉, 약 2시간 이내에 달성될 것이고, 증가된 BIMF 점수가 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 관찰될 것이다. 감정 불능은 PPD의 다른 양상에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 MADRS에서 "감정 불능" 항목의 관찰된 개선이 모성 기능의 전체 개선에 추가

로 기여할 것이라는 결론을 내렸다.

- [0164] MADRS 항목 "**집중력 장애**"는 생각을 정리하는 데 어려움이 있고 집중력이 부족하여 무력해지는 것을 나타낸다.
- [0165] 환자가 집중에 어려움이 없으면 점수는 0점이다. 자신의 생각을 정리하는 데 가끔 어려움이 있는 경우 점수는 2점이다. 집중력 및 사고 유지에 어려움이 있어서 독서 또는 대화 능력이 저하되는 경우 4점을 배정한다. 환자가 큰 어려움 없이 독서 또는 대화할 수 없는 경우 점수는 6점이다.
- [0166] 본 발명자들은 MADRS 항목 "집중력 장애" 점수의 증가가 모성 기능의 두 양상(영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량 및 모성 자기 관리)에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다. MADRS 항목 "집중력 장애"의 점수 증가는 육아뿐만 아니라 관리를 손상시킨다.
- [0167] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 육아 및/또는 관리의 개선으로 이어진다.
- [0168] 개별화 투여 요법을 투여받는 연구 그룹에서 모든 8명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "집중력 장애"의 집계 점수는 기준선에서 30점이었다. 2시간 후에, 이것은 11점으로 감소하였는데 이는 19점 또는 63%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 1점으로 감소하였는데 이는 29점 또는 97%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 9점으로 감소하였는데 이는 21점 또는 70%의 개선에 상응한다.
- [0169] 12mg 그룹에서 모든 4명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "집중력 장애"의 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후에, 이것은 7점으로 감소하였는데 이는 9점 또는 56%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 2점으로 감소하였는데 이는 14점 또는 88%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 3점으로 감소하였는데 이는 13점 또는 81%의 개선에 상응한다.
- [0170] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 집중력 장애의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다는 결론을 내렸다
- [0171] 집중력 장애의 개선은 적어도 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 MADRS 항목 집중력 장애의 점수 개선에 의해서 반영된다.
- [0172] 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는 집중력 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0173] 추가로 또는 대안적으로, 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어난다.
- [0174] 적어도 전반적 임상 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서의 "상당한 개선" 점수에 의해서 반영되는, 집중력 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0175] CGI-I 점수의 감소 또는 적어도 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서의 "상당한 개선" 점수의 감소에 의해서 반영되는, 집중력 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0176] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 집중력 장애를 감소 또는 제거하면 MADRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해서 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다는 결론을 내렸다 이러한 개선은 신속하게, 즉, 약 2시간 이내에 달성될 것이고, 증가된 BIMF 점수가 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 관찰될 것이다.
- [0177] 집중력 장애는 PPD의 다른 양상에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 MADRS에서 "집중력 장애" 항목의 관찰된 개선이 모성 기능의 전체 개선에 추가로 기여할 것이라는 결론을 내렸다.
- [0178] MADRS 항목 "비관적인 생각"은 죄책감, 열등감, 자책, 죄악, 후회 및 파멸을 나타낸다.
- [0179] 비관적인 생각이 없는 경우 0점을 배정한다. 실패, 자책, 자기비하에 대한 생각이 변동하는 경우 점수는 2점이다. 점수는 환자가 지속적으로 자기 비난을 하거나, 죄책감 또는 죄에 대한 확실하지만 합리적인 생각을 갖는 것을 의미하며, 환자가 미래에 대해 점점 더 비관적인 태도를 갖는 것을 의미한다. 파멸, 후회 또는 구원받을 수 없는 죄에 대한 망상과 어리석고 흔들리지 않는 자기 비난의 경우에는 6점을 배정한다.

- [0180] 본 발명자들은 MADRS 항목 "비관적인 생각" 점수의 증가가 모성 기능의 두 양상(영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량 및 모성 자기 관리)에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다. MADRS 항목 "비관적인 생각"의 점수 증가는 심리적 안녕, 사회적 지원 및 관리를 손상시킨다.
- [0181] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 심리적 안녕, 사회적 지원 및/또는 관리의 개선으로 이어진다.
- [0182] 개별화 투여 요법을 투여받는 연구 그룹에서 모든 8명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "비관적인 생각"의 집계 점수는 기준선에서 28점이었다. 2시간 후에, 이것은 7점으로 감소하였는데 이는 21점 또는 75%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 4점으로 감소하였는데 이는 24점 또는 86%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 3점으로 감소하였는데 이는 25점 또는 89%의 개선에 상응한다.
- [0183] 12mg 그룹에서 모든 4명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "비관적인 생각"의 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후에, 이것은 8점으로 감소하였는데 이는 8점 또는 50%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 7점으로 감소하였는데 이는 9점 또는 56%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 8점으로 감소하였는데 이는 8점 또는 50%의 개선에 상응한다.
- [0184] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 비관적인 생각의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다는 결론을 내렸다
- [0185] 비관적인 생각의 개선은 적어도 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 MADRS 항목 비관적인 생각의 점수 개선에 의해서 반영된다.
- [0186] 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는 비관적인 생각의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0187] 추가로 또는 대안적으로, 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어난다.
- [0188] 적어도 전반적 임상 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서의 "상당한 개선" 점수에 의해서 반영되는, 비관적인 생각의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0189] CGI-I 점수의 감소 또는 적어도 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서의 "상당한 개선" 점수의 감소에 의해서 반영되는, 비관적인 생각의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0190] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 비관적인 생각을 감소 또는 제거하면 MADRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해서 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다는 결론을 내렸다 이러한 개선은 신속하게, 즉, 약 2시간 이내에 달성될 것이고, 증가된 BIMF 점수가 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 관찰될 것이다.
- [0191] 비관적인 생각은 PPD의 다른 양상에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 MADRS에서 "비관적인 생각" 항목의 관찰된 개선이 모성 기능의 전체 개선에 추가로 기여할 것이라는 결론을 내렸다.
- [0192] MADRS 항목 "수면 감소"는 건강할 때 대상체의 정상적인 패턴과 비교하여 수면 시간 또는 수면 깊이가 감소한 경험을 나타낸다.
- [0193] 대상체가 평소와 같이 수면을 취하는 경우 0점을 배정한다. 2점은 잠드는 데 약간 어려움이 있거나, 수면이 약간 감소하거나 가볍거나 불규칙한 수면을 반영한다. 4점은 수면이 적어도 2시간 감소하거나 중단되었음을 의미한다. 6점은 수면이 2시간 또는 3시간 미만임을 의미한다.
- [0194] 본 발명자들은 MADRS 항목 "수면 감소" 점수의 증가가 모성 기능의 두 양상(영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량 및 모성 자기 관리)에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다. MADRS 항목 "수면 감소" 점수의 증가는 자기 관리, 심리적 안녕 및 관리를 손상시킨다.
- [0195] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 자기 관리, 심리적 안녕 및/또는 관리의 개선으로 이어진다.

- [0196] 개별화 투여 요법을 투여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "수면 감소"의 집계 점수는 기준선에서 25점이었다. 수면에 대한 치료의 영향을 평가하는 가장 빠른 시점인 치료 후 제1일에, 이것은 12점으로 감소하였는데 이는 13점 또는 52%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 9점으로 감소하였는데 이는 16점 또는 64%의 개선에 상응한다.
- [0197] 12mg 그룹에서 모든 4명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "수면 감소"의 집계 점수는 기준선에서 12점이었다. 치료 후 제1일에 이것은 10점으로 감소하였는데 이는 2점 또는 17%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 6점으로 감소하였는데 이는 6점 또는 50%의 개선에 상응한다.
- [0198] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 수면 감소의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다는 결론을 내렸다.
- [0199] 수면 감소의 감소 또는 제거는 적어도 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 제1일, 예를 들어, 약 24시간; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해서 반영된다.
- [0200] 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는 수면 감소의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어난다.
- [0201] 적어도 전반적 임상 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서의 "상당한 개선" 점수에 의해서 반영되는, 수면 감소의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어난다.
- [0202] CGI-I 점수의 감소 또는 적어도 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서의 "상당한 개선" 점수의 감소에 의해서 반영되는, 수면 감소의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0203] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 수면 감소를 감소 또는 제거하면 MADRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해서 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다는 결론을 내렸다 이러한 개선은 신속하게, 즉, 약 24시간 이내에 달성될 것이고, 증가된 BIMF 점수가 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 관찰될 것이다.
- [0204] 수면 감소는 PPD의 다른 양상에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 MADRS에서 "수면 감소" 항목의 관찰된 개선이 모성 기능의 전체 개선에 추가로 기여할 것이라는 결론을 내렸다.
- [0205] 5-MeO-DMT의 투여에 의해서 치료될 수 있는 PPD의 추가 양상은 **자살 생각**이다. 5-MeO-DMT를 PPD 환자에게 투여하여 상기 환자에서 자살 생각을 감소시키거나 제거할 수 있다.
- [0206] 상기에 언급된 5-MeO-DMT 투여와 관련된 임상 연구에서, 특히 MADRS 항목 "자살 충동"을 평가하였다.
- [0207] "자살 충동" 삶이 살 가치가 없다는 느낌, 자연사가 환영받을 것이라는 느낌, 자살 충동이 있는 것 및/또는 자살을 준비하는 것을 나타낸다. 자살 시도 자체가 이러한 MADRS 항목의 평가에 영향을 미쳐서는 안 된다.
- [0208] 0점은 환자가 삶을 즐긴다는 것을 의미한다. PPD 환자가 삶에 지쳐 있거나 텅없는 자살 생각만 하는 경우 2점을 배정한다. 4점은 환자가 죽는 것이 더 나을 것이라고 느끼고 자살 충동이 흔하며 자살이 가능한 해결책으로 여겨지지만 환자가 구체적인 계획 또는 의도가 없는 것을 의미한다. 환자가 자살에 대한 명확한 계획을 가지고 있거나 적극적으로 준비하고 있는 경우 6점을 배정한다.
- [0209] 이러한 MADRS 척도 항목은 자살 생각과 특히 관련이 있다.
- [0210] 본 발명자들은 MADRS 항목 "자살 충동" 점수의 증가가 모성 기능의 두 양상(영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량 및 모성 자기 관리)에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다. MADRS 항목 "자살 충동" 점수의 증가는 자기 관리, 심리적 안녕 및 관리를 손상시킨다.
- [0211] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 자기 관리, 심리적 안녕 및/또는 관리의 개선으로 이어진다.
- [0212] 개별화 투여 요법을 투여받는 연구 그룹에서 모든 8명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "자살 충동"의 집계 점수는 기준선에서 11점이었다. 2시간 후에, 이것은 3점으로 감소하였는데 이는 8점 또는 73%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 1점으로 감소하였는데 이는 10점 또는 91%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은

3점으로 감소하였는데 이는 8점 또는 73%의 개선에 상응한다.

- [0213] 12mg 그룹에서 모든 4명의 환자 전체에 대한 MADRS 항목 "자살 충동"의 집계 점수는 기준선에서 8점이었다. 2시간 후에, 이것은 3점으로 감소하였는데 이는 5점 또는 63%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 5점으로 감소하였는데 이는 3점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 7점으로 감소하였는데 이는 2점 또는 13%의 개선에 상응한다.
- [0214] 따라서, 적어도 개별화 투여 요법 환자에서 자살 생각과 특히 관련이 있는 척도 항목인, "자살 충동"의 점수가 현저히 개선된다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자에서 자살 생각을 치료할 수 있다는 결론을 내렸다.
- [0215] 따라서, 본 발명에 따르면, 자살 생각을 가지고 있는 PPD 환자의 치료는 자살 생각을 감소시키거나 제거한다.
- [0216] 자살 생각의 감소 또는 제거는 적어도 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 MADRS 항목 자살 충동의 점수 개선에 의해서 반영된다.
- [0217] 환자가 자살 생각을 가지고 있으면 자살 생각의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영된다.
- [0218] 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는 자살 생각의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0219] 대안적으로, 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어난다.
- [0220] 적어도 전반적 임상 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서의 "상당한 개선" 점수에 의해서 평가되는, 자살 생각의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0221] CGI-I 점수의 감소 또는 적어도 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서의 "상당한 개선" 점수의 감소에 의해서 평가되는, 자살 생각의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0222] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 자살 충동을 감소 또는 제거하면 MADRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해서 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다는 결론을 내렸다 이러한 개선은 신속하게, 즉, 약 2시간 이내에 달성될 것이고, 증가된 BIMF 점수가 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 관찰될 것이다.
- [0223] 자살 충동은 PPD의 다른 양상에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 MADRS에서 "자살 충동" 항목의 관찰된 개선이 모성 기능의 전체 개선에 추가로 기여할 것이라는 결론을 내렸다.
- [0224] BPRS 항목 "감정적 위축"은 인터뷰 상황에서 환자가 감정적으로 관계를 맺는 능력의 결핍과 관련된다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0225] 1- 감정적 위축 없음.
- [0226] 2 - 매우 경미함. 감정적 참여가 부족하여 종종 상호 의견을 제시하지 못하거나, 가끔은 정신이 팔린 듯 보이거나, 어색하게 웃는 것처럼 보이지만, 대부분은 자연스럽게 인터뷰어와 대화를 나눈다.
- [0227] 3 - 경미함. 감정적 참여가 부족하여 상호 의견을 잘 제시하지 못하거나, 정신이 팔린 듯 보이거나, 따뜻함이 부족한 것으로 보이지만, 인터뷰어가 접근하면 반응한다.
- [0228] 4 - 중등도. 인터뷰 대부분에서 감정적 접촉이 존재하지 않는데, 그 이유는 대상체가 반응을 설명하지 않거나, 눈을 마주치지 않거나, 인터뷰어가 듣고 있는지 신경쓰지 않는 것처럼 보이거나, 정신병적 물질에 몰두해 있을 수 있기 때문이다.
- [0229] 5 - 약간 중증. "4"와 동일하지만 인터뷰 대부분에서 감정적인 접촉이 없다.
- [0230] 6 - 중증. 감정적 참여를 적극적으로 회피한다. 종종 반응이 없거나 예/아니요로만 대답한다(단순히 피해 망상

으로 인한 것만은 아님). 최소한의 영향으로만 반응한다.

- [0231] 7 - 상당히 종종. 감정적 참여를 지속적으로 회피함. 반응이 없거나 예/아니요로만 대답한다(단순히 피해 망상으로 인한 것만은 아님). 인터뷰 중에 떠나거나 전혀 응답하지 않을 수 있다.
- [0232] 본 발명자들은 BPRS 항목 "감정적 위축" 점수의 증가가 모성 기능의 두 양상(영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량 및 모성 자기 관리)에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다. BPRS 점수 "감정적 위축"의 점수 증가는 심리적 안녕, 모자 상호 작용 및 사회적 지원을 손상시킨다.
- [0233] 반대로, 이러한 BPRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 심리적 안녕, 모자 상호 작용 및/또는 사회적 지원의 개선으로 이어진다.
- [0234] 개별화 투여 요법을 투여받는 연구 그룹에서 BPRS 항목 "감정적 위축"의 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 3시간 후에, 이것은 8점으로 감소하였는데 이는 5점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 8점으로 감소하였는데 이는 5점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 8점으로 감소하였는데 이는 5점 또는 38%의 개선에 상응한다.
- [0235] 12mg 그룹에서, BPRS 항목 "감정적 위축"의 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 3시간 후에, 이것은 11점으로 감소하였는데 이는 2점 또는 15%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 8점으로 감소하였는데 이는 5점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 6점으로 감소하였는데 이는 7점 또는 54%의 개선에 상응한다.
- [0236] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 감정적 위축의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다는 결론을 내렸다
- [0237] 감정적 위축의 감소 또는 제거는 적어도 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 BPRS 항목 감정적 위축의 점수 개선에 의해서 반영된다.
- [0238] 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는 감정적 위축의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0239] 추가로 또는 대안적으로, 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어난다.
- [0240] 적어도 전반적 임상 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서의 "상당한 개선" 점수에 의해서 반영되는, 감정적 위축의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0241] CGI-I 점수의 감소 또는 적어도 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서의 "상당한 개선" 점수의 감소에 의해서 반영되는, 감정적 위축의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0242] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 감정적 위축을 감소 또는 제거하면 BPRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해서 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다는 결론을 내렸다 이러한 개선은 신속하게, 즉, 약 2시간 이내에 달성될 것이고, 증가된 BIMF 점수가 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 관찰될 것이다.
- [0243] 감정적 위축은 PPD의 다른 양상에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 BPRS에서 "감정적 위축" 항목의 관찰된 개선이 모성 기능의 전체 개선에 추가로 기여할 것이라는 결론을 내렸다.
- [0244] BPRS 항목 "**둔화된 정동**"은 얼굴, 목소리, 몸짓의 감정 표현 범위가 제한적이고, 괴로운 주제를 논의할 때에도 현저한 무관심 또는 무표정함을 나타낸다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0245] 1 - 둔화된 정동
- [0246] 2 - 매우 경미함. 감정 범위는 약간 침체되거나 내성적이지만 정상 범위 내에서 적절한 얼굴 표정 및 음성 톤을 나타낸다.
- [0247] 3 - 경미함. 전반적으로 감정 범위가 줄어들고, 억제되거나, 소극적이며, 자발적이고 적절한 감정적 반응이 많

지 않다. 음성 톤이 약간 단조롭다.

- [0248] 4 - 중등도. 감정 범위가 눈에 띄게 감소하고 환자는 감정을 드러내지 않고, 미소 짓지 않으며, 괴로운 주제에 드물게만 반응한다. 음성 톤이 단조롭거나 자발적인 움직임이 눈에 띄게 감소한다. 감정이나 몸짓을 드러낸 다 음에는 대개 무표정한 감정으로 돌아간다.
- [0249] 5 - 약간 중증. 감정 범위가 매우 감소하고, 환자는 감정을 드러내지 않고, 미소 짓지 않거나 최소한으로만 괴로운 주제에 반응하고, 몸짓은 거의 없으며, 얼굴 표정이 자주 변하지 않는다. 대부분의 경우 음성 톤이 단조롭다.
- [0250] 6 - 중증. 감정 범위 또는 표현이 매우 적음. 대부분 말과 몸짓이 기계적이다. 얼굴 표정이 변하지 않는다. 대부분 음성 톤이 단조롭다.
- [0251] 7 - 상당히 중증. 감정 범위나 표현력이 거의 없음, 움직임이 뻣뻣함. 음성 톤이 항상 단조롭다.
- [0252] 본 발명자들은 BPRS 항목 "둔화된 정동" 점수의 증가가 모성 기능의 두 양상(영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량 및 모성 자기 관리)에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다. BPRS 점수 "둔화된 정동"의 점수 증가는 심리적 안녕 및 모자 상호 작용을 손상시킨다.
- [0253] 반대로, 이러한 BPRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 심리적 안녕 및/또는 모자 상호 작용의 개선으로 이어진다.
- [0254] BPRS 항목 "둔화된 정동"의 집계 점수는 기준선에서 15점이었다. 3시간 후에, 이것은 11점으로 감소하였는데 이는 4점 또는 27%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 8점으로 감소하였는데 이는 7점 또는 47%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 8점으로 감소하였는데 이는 7점 또는 47%의 개선에 상응한다.
- [0255] 12mg 그룹에서, BPRS 항목 "둔화된 정동"의 집계 점수는 기준선에서 11점이었다. 3시간 후에, 이것은 8점으로 감소하였는데 이는 3점 또는 27%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 6점으로 감소하였는데 이는 5점 또는 45%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 5점으로 감소하였는데 이는 6점 또는 55%의 개선에 상응한다.
- [0256] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 둔화된 정동의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다는 결론을 내렸다
- [0257] 둔화된 정동의 감소 또는 제거는 적어도 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 약 2 시간 후; 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 BPRS 항목 둔화된 정동의 점수 개선에 의해서 반영된다.
- [0258] 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는 둔화된 정동의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0259] 추가로 또는 대안적으로, 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어난다.
- [0260] 적어도 전반적 임상 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서의 "상당한 개선" 점수에 의해서 반영되는, 둔화된 정동의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0261] CGI-I 점수의 감소 또는 적어도 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서의 "상당한 개선" 점수의 감소에 의해서 반영되는, 둔화된 정동의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0262] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 둔화된 정동을 감소 또는 제거하면 BPRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해서 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다는 결론을 내렸다 이러한 개선은 신속하게, 즉, 약 2시간 이내에 달성될 것이고, 증가된 BIMF 점수가 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 관찰될 것이다.
- [0263] 둔화된 정동은 PPD의 다른 양상에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 BPRS에서 "둔화된 정동" 항목의 관찰된 개선이 모성 기능의 전체 개선에 추가로 기여할 것이라는 결론을 내렸다.

- [0264] BPRS 항목 "죄책감"은 과거 행동에 대한 과도한 우려 또는 후회와 관련이 있다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0265] 1 - 죄책감 없음.
- [0266] 2 - 매우 경미함. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대해 우려하지만 몰두하지는 않는다. 생각을 다른 문제로 쉽게 옮길 수 있다.
- [0267] 3 - 경미함. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대해 약간의 몰두와 함께 우려한다. 다른 사람에게 죄책감을 말하는 경향이 있다.
- [0268] 4 - 중등도. 잘못된 것에 대한 죄책감, 무언가를 하거나 하지 않음으로써 다른 사람을 다치게 한 것에 대해 과도하게 몰두하지만 다른 것에 쉽게 주의를 돌릴 수 있다.
- [0269] 5 - 약간 중증. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대한 죄책감에 대한 몰두는 다른 것에 주의를 돌릴 수 있지만 큰 노력이 필요하다. 망상적이지 않다.
- [0270] 6 - 중증. 상황에 비해 매우 과도한 망상적 죄책감 또는 비이성적인 자책. 적당한 몰두가 존재한다.
- [0271] 7 - 상당히 중증. 망상적 죄책감 또는 상황에 비해 지나치게 비이성적인 자책감. 대상체는 죄책감에 매우 사로잡혀 있으며 다른 사람에게 털어놓거나 망상에 따라 행동할 가능성이 높다.
- [0272] 본 발명자들은 BPRS 항목 "죄책감" 점수의 증가가 모성 기능의 두 양상(영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량 및 모성 자기 관리)에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다. BPRS 항목 "죄책감"의 점수 증가는 자기 관리, 모자 상호 작용, 심리적 안녕 및 관리를 손상시킨다.
- [0273] 반대로, 이러한 BPRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 자기 관리, 모자 상호 작용, 심리적 안녕 및/또는 관리의 개선으로 이어진다.
- [0274] 개별화 투여 요법을 투여받는 연구 그룹에서 모든 8명의 환자 전체에 대한 BPRS 항목 "죄책감"의 집계 점수는 기준선에서 34점이었다. 3시간 후에, 이것은 14점으로 감소하였는데 이는 20점 또는 59%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 11점으로 감소하였는데 이는 23점 또는 68%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 10점으로 감소하였는데 이는 24점 또는 71%의 개선에 상응한다.
- [0275] 12mg 그룹에서 모든 4명의 환자 전체에 대한 BPRS 항목 "죄책감"의 집계 점수는 기준선에서 18점이었다. 3시간 후에, 이것은 9점으로 감소하였는데 이는 9점 또는 50%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 5점으로 감소하였는데 이는 13점 또는 72%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 5점으로 감소하였는데 이는 13점 또는 72%의 개선에 상응한다.
- [0276] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 죄책감의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다는 결론을 내렸다
- [0277] 죄책감의 감소 또는 제거는 적어도 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 BPRS 항목 죄책감의 점수 개선에 의해서 반영된다.
- [0278] 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는 죄책감의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0279] 추가로 또는 대안적으로, 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어난다.
- [0280] 적어도 전반적 임상 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서의 "상당한 개선" 점수에 의해서 반영되는, 죄책감의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0281] CGI-I 점수의 감소 또는 적어도 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서의 "상당한 개선" 점수의 감소에 의해서 반영되는, 죄책감의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0282] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 죄책감을 감소 또는 제거하면 BPRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해서 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다는 결론을 내렸다 이러한 개선은 신속하게, 즉,

약 2시간 이내에 달성될 것이고, 증가된 BIMF 점수가 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 관찰될 것이다.

- [0283] 죄책감은 PPD의 다른 양상에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 BPRS에서 "죄책감" 항목의 관찰된 개선이 모성 기능의 전체 개선에 추가로 기여할 것이라는 결론을 내렸다.
- [0284] BPRS 항목 "**불안**"은 보고된 불안, 긴장, 두려움, 공황 또는 걱정과 관련이 있다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0285] 1 - 불안 없음.
- [0286] 2 - 매우 경미함. 대부분의 정상인에게 평소보다 더 자주 발생하는 걱정이나 드문 걱정으로 인해 약간의 불편함을 보고한다.
- [0287] 3 - 경미함 자주 걱정하지만 다른 것에 쉽게 주의를 돌릴 수 있다.
- [0288] 4 - 중등도. 항상 걱정이 많고 다른 일에 쉽게 주의를 돌릴 수 없지만 기능 장애는 없으며 가끔 자율 신경계가 동반되는 불안을 느끼지만 기능 장애는 없다.
- [0289] 5 - 약간 중증. 자주 있지만 매일은 아닌 자율 신경계가 동반되는 불안 기간 또는 불안 또는 걱정으로 인해 일부 기능 영역이 방해받는다.
- [0290] 6 - 중증. 자율 신경계가 동반되는 불안이 매일 있지만 하루 종일 지속되지 않거나 기능의 많은 영역이 불안이나 끊임없는 걱정으로 인해 방해받는다.
- [0291] 7 - 상당히 중증. 자율 신경계가 동반되는 불안이 하루 종일 지속되거나 대부분의 기능 영역이 불안이나 끊임없는 걱정으로 인해 방해받는다.
- [0292] 본 발명자들은 BPRS 항목 "**불안**" 점수의 증가가 모성 기능의 두 양상(영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량 및 모성 자기 관리)에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다. BPRS 항목 "**불안**"의 점수 증가는 심리적 안녕, 사회적 지원 및 관리를 손상시킨다.
- [0293] 반대로, 이러한 BPRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 심리적 안녕, 사회적 지원 및/또는 관리의 개선으로 이어진다.
- [0294] 개별화 투여 요법을 투여받는 연구 그룹에서 모든 8명의 환자 전체에 대한 BPRS 항목 "**불안**"의 집계 점수는 기준선에서 37점이었다. 3시간 후에, 이것은 19점으로 감소하였는데 이는 18점 또는 49%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 16점으로 감소하였는데 이는 21점 또는 57%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 17점으로 감소하였는데 이는 20점 또는 54%의 개선에 상응한다.
- [0295] 12mg 그룹에서 모든 4명의 환자 전체에 대한 BPRS 항목 "**불안**"의 집계 점수는 기준선에서 25점이었다. 3시간 후에, 이것은 11점으로 감소하였는데 이는 14점 또는 56%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 6점까지 감소하였는데 이는 19점 또는 76%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 6점으로 감소하였는데 이는 19점 또는 76%의 개선에 상응한다.
- [0296] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 불안의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다는 결론을 내렸다
- [0297] 불안의 감소 또는 제거는 적어도 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 BPRS 항목 불안의 점수 개선에 의해서 반영된다.
- [0298] 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0299] 추가로 또는 대안적으로, 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어난다.
- [0300] 적어도 전반적 임상 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서의 "상당한 개선" 점수에 의해서 반영되는, 불안의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0301] CGI-I 점수의 감소 또는 적어도 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서의 "상당한 개선" 점수의 감소에 의해서 반영되

는, 불안의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

- [0302] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 불안을 감소 또는 제거하면 BPRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해서 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다는 결론을 내렸다 이러한 개선은 신속하게, 즉, 약 2시간 이내에 달성될 것이고, 증가된 BIMF 점수가 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 관찰될 것이다.
- [0303] 불안은 PPD의 다른 양상에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 BPRS에서 "불안" 항목의 관찰된 개선이 모성 기능의 전체 개선에 추가로 기여할 것이라는 결론을 내렸다.
- [0304] BPRS 항목 "긴장"은 긴장, "신경질" 및 흥분의 관찰 가능한 신체적 및 운동적 표현과 관련이 있다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0305] 1 - 긴장 없음.
- [0306] 2 - 매우 경미함. 대부분보다 더 안전부절못하지만 정상 범위 내에 있다. 손톱 뜯기, 발 흔들기, 두피 여러 번 긁기 또는 손가락 두드리기와 같은 몇 가지 일시적인 긴장 징후.
- [0307] 3 - 경미함. "2"와 동일하지만 긴장 징후가 더 빈번하거나 과장됨.
- [0308] 4 - 중등도. 하나 이상의 징후가 때때로 동시에 발생하는 운동성 긴장의 많고 빈번한 징후, 예를 들어 손을 비틀면서 발을 흔들. 긴장 징후가 없는 경우가 있다.
- [0309] 5 - 약간 중증. 하나 이상의 징후가 종종 동시에 발생하는 운동성 긴장의 많고 빈번한 징후. 긴장 징후가 없는 경우가 여전히 드물다.
- [0310] 6 - 중증. "5"와 동일하지만 긴장의 징후가 지속적이다.
- [0311] 7 - 상당히 중증. 긴장의 여러 가지 운동적 표현, 예를 들어, 지속적인 걸음걸이와 손 비틀기가 지속적으로 나타난다.
- [0312] 본 발명자들은 BPRS 항목 "긴장" 점수의 증가가 모성 기능의 두 양상(영아(들)와의 상호 작용과 관련된 모성 역량 및 모성 자기 관리)에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다. BPRS 항목 "긴장"의 점수 증가는 모자 상호 작용 및 심리적 안녕을 손상시킨다.
- [0313] 반대로, 이러한 BPRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 모자 상호 작용 및/또는 심리적 안녕의 개선으로 이어진다.
- [0314] 개별화 투여 요법을 투여받는 연구 그룹에서 모든 8명의 환자 전체에 대한 BPRS 항목 "긴장"의 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 3시간 후에, 이것은 11점으로 감소하였는데 이는 5점 또는 31%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 11점으로 감소하였는데 이는 5점 또는 31%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 10점으로 감소하였는데 이는 6점 또는 38%의 개선에 상응한다.
- [0315] 12mg 그룹에서 모든 4명의 환자 전체에 대한 BPRS 항목 "긴장"의 집계 점수는 기준선에서 14점이었다. 3시간 후에, 이것은 9점으로 감소하였는데 이는 5점 또는 36%의 개선에 상응한다. 치료 후 제1일에 이것은 6점으로 감소하였는데 이는 8점 또는 57%의 개선에 상응한다. 치료 후 제7일에 이것은 6점으로 감소하였는데 이는 8점 또는 57%의 개선에 상응한다.
- [0316] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 긴장의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다는 결론을 내렸다
- [0317] 긴장의 감소 또는 제거는 적어도 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 BPRS 항목 긴장의 점수 개선에 의해서 반영된다.
- [0318] 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0319] 추가로 또는 대안적으로, 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어난다.

- [0320] 적어도 전반적 임상 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서의 "상당한 개선" 점수에 의해서 반영되는, 긴장의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다.
- [0321] CGI-I 점수의 감소 또는 적어도 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서의 "상당한 개선" 점수의 감소에 의해서 반영되는, 긴장의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0322] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 긴장을 감소 또는 제거하면 BPRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해서 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다는 결론을 내렸다 이러한 개선은 신속하게, 즉, 약 2시간 이내에 달성될 것이고, 증가된 BIMF 점수가 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 관찰될 것이다.
- [0323] 긴장은 PPD의 다른 양상에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 BPRS에서 "긴장" 항목의 관찰된 개선이 모성 기능의 전체 개선에 추가로 기여할 것이라는 결론을 내렸다.
- [0324] PPD의 하나 이상의 양상의 개선은 또한 전반적인 개선으로 이어질 것이다. 바람직하게는 치료는 완화로 이어진다.
- [0325] 우울 증상의 완화는 10 이하의 MADRS 점수에 의해서 반영될 수 있고, 약 2시간 이내에 일어나고; 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 일어난다.
- [0326] 추가로 대안적으로 또는 또한, 우울 증상의 완화는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해서 반영될 수 있고, 약 2시간 이내에 일어나고; 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후; 제7일; 제14일; 및/또는 제28일에 일어난다.
- [0327] 상기로부터 PPD 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의
- [0328] 약제학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 MADRS 점수, 특히 상기에서 자세히 설명한 하위 점수가 감소할 뿐만 아니라 BIMF 척도의 영역도 개선된다. MADRS 점수 감소 및 모성 기능 개선은 하기 실시예 섹션에서 논의한 임상 데이터로 확인된다.
- [0329] 모성 기능의 개선은 자기 관리 기능 영역의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 무기력 및/또는 수면 감소의 개선은 자기 관리를 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 자기 관리를 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 10%, 보다 바람직하게는 적어도 20%이다.
- [0330] 모성 기능의 개선은 육아 기능 영역의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 무기력 및/또는 집중력 장애의 개선은 육아를 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 자기 관리를 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 15%, 보다 바람직하게는 적어도 25%이다.
- [0331] 모성 기능의 개선은 모자 상호 작용 기능 영역의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 감정 불능 및 내면의 긴장의 개선은 모자 상호 작용을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 모자 상호 작용을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 5%, 보다 바람직하게는 적어도 15%이다.
- [0332] 모성 기능의 개선은 심리적 안녕 기능 영역의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 무기력, 비관적인 생각, 감정 불능, 내면의 긴장 및/또는 수면 감소의 개선은 심리적 안녕을 반영하는 BIMF 척도의 증가로 이어진다. 심리적 안녕을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 25%, 보다 바람직하게는 적어도 35%이다.
- [0333] 모성 기능의 개선은 사회적 지원 기능 영역의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 비관적인 생각의 개선은 사회적 지원을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 사회적 지원을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 10%, 보다 바람직하게는 적어도 20%이다.
- [0334] 모성 기능의 개선은 관리 기능 영역의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 무기력, 비관적인 생각 및/또는 집중력 장애의 개선은 관리를 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 관리를 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 20%, 보다 바람직하게는 적어도 30%이다.
- [0335] 모성 기능의 개선은 적응 기능 영역의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 무기력의 개선은 자기 적응을

반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 적응을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 5%, 보다 바람직하게는 적어도 15%이다.

[0336] 모성 기능의 개선은 자기 관리, 육아, 모자 상호 작용, 모성의 심리적 안녕, 사회적 지원, 관리 및 적응으로부터 선택된 모성 기능의 바킨 지수(Barkin Index of Maternal Functioning: BIMF)에 따른 하나 이상, 특히 2개 이상의 기능 영역과 관련된다.

[0337] BIMF 총점은 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상만큼 개선된다.

[0338] 모유수유

[0339] 상기에 제시된 바와 같이, 많은 의약의 경우에, 모유수유 PPD 환자는 모유수유를 중단할지 아니면 요법을 중단/금지할지 결정해야 하는 상황에 직면할 수 있다.

[0340] 치료를 받기 위해 모유수유를 중단하기로 결정한 경우, 이 결정은 모성 기능에 부정적인 영향을 미치고 특히 모자 상호 작용 및 심리적 안녕의 기능적 영역에 손상을 줄 것이다.

[0341] 본 발명은 또한 모유수유를 실질적으로 중단하지 않고 모유수유하는 어머니의 PPD를 치료해야 할 필요성을 해결한다.

[0342] 본 발명에 따르면, 모유수유는 치료 직후에 재개될 수 있다.

[0343] 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 약동학적 특성 및 대사를 조사하여 모유수유하는 아이를 관련 위험에 노출시키지 않으면서 5-MeO-DMT 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여한 후 어느 시점부터 모유수유가 가능한지 확인하고자 노력하였다.

[0344] 흡입된 5-MeO-DMT의 흡수 및 분포는 빠르며, 최대 농도 및 약리학적 효과는 투여 중 및 투여 직후에 관찰되었다.

[0345] 혈장 단백질 결합이 낮다(13 내지 23 %).

[0346] 흡입 후 5-MeO-DMT의 약동학적 특성에 대한 분석은 혈장 농도가 매우 빠르게 감소함을 나타낸다. 이미 투여 10분 후에, 농도가 C_{max}의 10% 이하까지 떨어지고, 2시간 후에는 C_{max}의 1% 이하가 되며, 3시간 후에는 혈장에서 5-MeO-DMT가 더 이상 검출되지 않는다. 이는 시험된 전체 용량 범위(6mg, 12mg, 18mg)에 적용된다. 1 내지 4시간의 시간 범위 내에 반복 투여 시 축적이 관찰되지 않는다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 상향 적정은 축적으로 이어지지 않을 것이며 따라서 예를 들어, 투여 10분, 2시간 또는 3시간 후에 더 높은 혈장 농도로 이어지지 않을 것이다.

[0347] 인간에서 발생할 수 있는 5-MeO-DMT의 대사산물을 식별하여 이러한 대사산물의 잠재적 관련성을 평가하였다. 인간 간세포의 시험관내 대사 식별 연구에서 5-MeO-DMT 유리 염기를 10 μM에서 최대 120분 동안 인큐베이션시켰다. 식별된 화합물과 그 상대 비율을 아래 표 1에 제시한다.

표 1

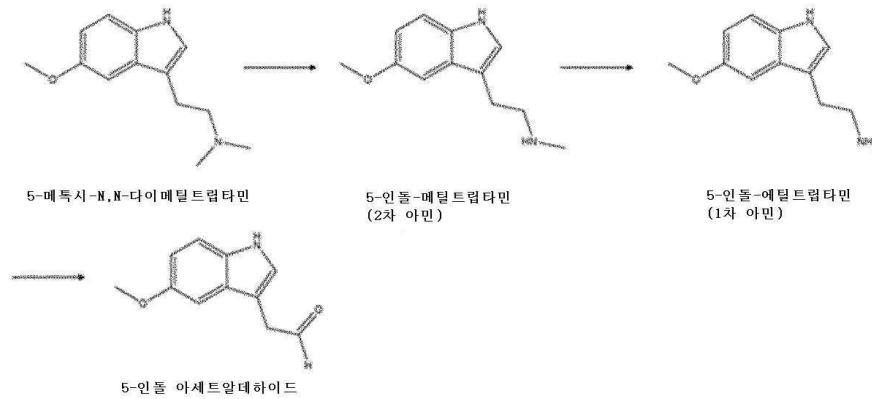
화합물	상대 비율
부포테닌(5-OH-DMT)	5%
5-MeO-DMT	7%
5-MeO-DMT-N-옥사이드	20.00%
5-메톡시인돌-3-에탄올 (5-메톡시트립토판)	1%
5-메톡시인돌 아세트산 (5-MIAA)	61%

[0348]

[0349] 이후의 검정에서 5-메톡시트립토파의 존재를 반복적으로 검출하지 못했지만 재현성 있게 5-MIAA가 주요 대사산물로 존재함을 나타냈다. 따라서 5-메톡시트립토파는 생체내에서 중요한 역할을 할 가능성이 없다.

[0350] 상기 표에 열거된 대사산물은 세 가지 다른 경로를 통해 형성된다.

[0351] 가장 중요한 두 대사산물인 5-메톡시인돌 아세트산과 5-메톡시인돌-3-에탄올은 산화적 탈아민화를 통해 형성된다. 이것에는 N-메틸기의 효소적 제거 및 산화가 포함되어 아세트알데하이드가 형성된다:

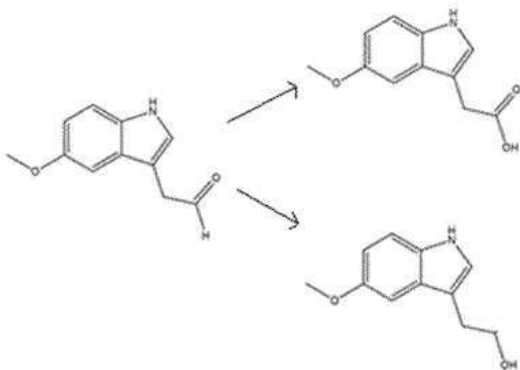


[0352]

[0353] 표시된 반응은 모노아민 산화효소 A(MAO-A)에 의해 촉매된다(MAO-A).

[0354] 2차 아민, 1차 아민 및 알데하이드는 식별되지 않았으며, 이는 이들이 어느 시점에서도 상당한 농도로 존재하지 않음을 나타낸다.

[0355] 알데하이드 중간 대사산물은 인간 간세포에서 2개의 별도의 생물학적 변형을 거친다. 이것은 5-메톡시인돌 아세트산으로 산화되거나 5-메톡시인돌-3-에탄올로 환원된다.



[0356]

[0357] 결과적으로 생성되는 두 대사산물은 모두 내인성 물질이며 예를 들어, 멜라토닌과 세로토닌의 합성 및 대사 중에 인체에서 형성된다(예를 들어, 문헌[Biochemistry of the Pineal. Chapter 3. In Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. Arendt J (Ed.) Chapman & Hall, 1995; Slominski R and Slominski AT. Synthesis and Metabolism of Melatonin in the Skin and Retinal Pigment Epithelium. Chapter 3. In Melatonin in the Promotion of Health. Watson RR (Ed.) CRC Press 2012] 참조).

[0358] 5-MeO-DMT 대사의 우세한 경로는 내인성 대사 경로의 일부인 대사산물로 빠르게 이어지기 때문에, 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 산화적 탈아민화에는 모유수유에 대한 제한을 부과하는 대사산물이 포함되지 않는다는 것을 확인하였다.

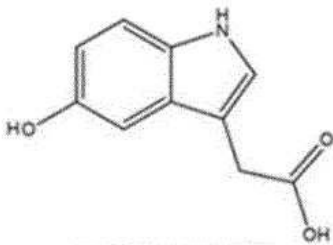
[0359] 또한, 실시예 섹션에서 자세히 설명되는 바와 같이, 5-메톡시트립토파를 인간 간세포와 함께 인큐베이션시키면 대사 회전율이 높고 24시간 내에 화합물이 완전히 사라진다. 1 μ M 시험 농도에서 5-메톡시트립토파에 대한 시험 관내 고유 클리어런스는 16.2 μ l/분/100만개 세포(반감기 142분)였다.

[0360] 따라서 5-메톡시트립토파의 혈장 농도는 형성되는 정도에 따라 빠르게 감소하여 내인성 수준에 도달한다.

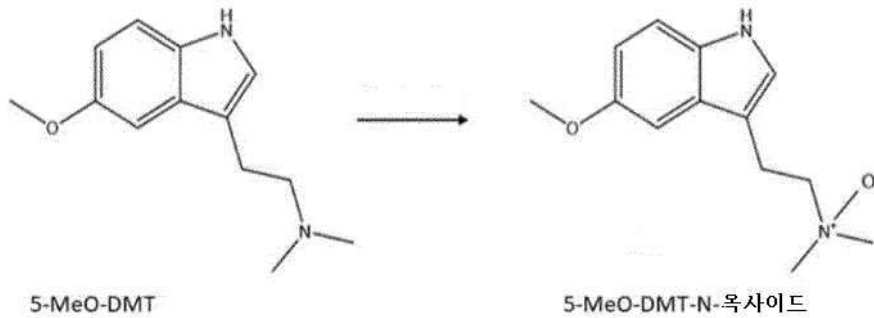
- [0361] 5-MIAA는 약산으로, 혈장에 이온화된 형태로 존재하는데 이것은 이 화합물이 모유로 들어갈 가능성을 감소시킨다.
- [0362] 5-MIAA를 인간 간세포와 함께 인큐베이션시키면 대사 회전율이 낮고 72시간 후 남은 5-MIAA 농도가 75 내지 82%이다. 5-MIAA는 5-MeO-DMT의 최종 대사산물로 간주된다.
- [0363] 5-MIAA는 약 50%의 비교적 낮은 혈장 결합을 나타낸다(평균 비결합 분율(Fu); 실시예 섹션 참조). 이것은 신장 클리어런스에 따라 순환계에 남아있다. 표준 사구체 여과율이 90 내지 120ml/분인 것을 고려하면, 이는 5-MIAA의 모든 흔적이 대략 1 내지 2시간(환자의 체격에 따라 다르며 임신 중에 발생하는 혈액량의 증가를 고려) 내에 순환계에서 제거되어 소변으로 배출된다는 것을 의미한다.
- [0364] 결과적으로 5-MIAA의 혈장 농도도 빠르게 감소할 것이다.
- [0365] 5-MeO-DMT(<1시간)의 빠른 클리어런스와 함께, 이는 투여된 요법 및 모든 관련 대사산물이 대략 2시간 이내에 순환계에서 제거되었다는 견해를 뒷받침한다.
- [0366] 확인된 또 다른 대사산물인 부포테닌은 CYP2D6에 의해 촉매되는 O-탈메틸화의 결과이다. 형성된 대사된 물질은 UGT에 의해 촉매되는 글루쿠론화의 대상이 된다:



- [0367]
- [0368] 약동학 연구의 일부로서, 부포테닌은 인간 혈청에서 거의 검출되지 않는다는 것이 밝혀져 있다. 이것은 5-MeO-DMT를 투여한 후 15분 이내에는 어떠한 경우에도 검출되지 않았다.
- [0369] 부포테닌 글루쿠로나이드는 수용체에 결합할 수 없으며 어떠한 효과도 발휘하지 않는다. 게다가 농도가 너무 낮아 간세포 검정에서 검출되지 않았다. 부포테닌 글루쿠로나이드는 5-하이드록시인돌 아세트산으로 더 전환된다:



- [0370]
- [0371] 5-하이드록시인돌 아세트산은 내인성 물질로, 예를 들어 멜라토닌과 세로토닌의 대사에서 발생한다(상기 참조).
- [0372] 5-MeO-DMT의 O-탈메틸화 경로는 혈장에서 빠르게 제거되는 주요 대사산물인 부포테닌으로 이어지고 추가 대사는 매우 낮은 농도로만 존재하는 화합물로 이어지고 궁극적으로 내인성 대사 경로의 일부인 대사산물로 이어지므로, 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 O-탈메틸화에는 모유수유에 대한 제한을 부과해야 하는 대사산물이 포함되지 않는다는 결론을 내렸다.
- [0373] 세 번째 대사 경로는 N-산화를 포함한다:



[0374]

[0375]

형성된 대사체의 인실리코 모델링에서 5-MeO-DMT-N-옥사이드는 모 분자의 시험관내 유전독성 평가에서 음성이 나온 것과 일치하여 비유전독성으로 간주되었다. 이 화합물은 수용성이며 빠르게 배설되며, 이는 래트에서의 관찰을 통해 확인되었다(Sitaram, B.R., Lockett, L., Blackman, G. L., McLeod, W. R., 1987. Urinary excretion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine, N,N-dimethyltryptamine and their N-oxides in the rat. Biochemical Pharmacology 36: 2235-2231). N-산화를 수반하는 5-MeO-DMT 대사 경로는 미미한 역할만 하며, 독성이 없어 빠르게 배설되는 대사산물의 비율이 낮기 때문에, 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 N-산화가 모유수유에 제한을 가할 만한 대사산물을 수반하지 않는다고 판단하였다.

[0376]

상기 내용에 기초하여, 본 발명자들은 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 치료한 직후에 모유수유를 재개할 수 있다는 것을 확인하였다.

[0377]

따라서 환자가 모유수유부인 경우, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 마지막으로 투여한 후 48시간까지 모유수유를 중단하도록 조언을 받는다. 특히, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 마지막으로 투여한 후 24시간까지 모유수유를 중단하도록 조언을 받는다.

[0378]

바람직하게는, 모유수유는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 마지막으로 투여한 후 6시간 동안만, 더 바람직하게는 3시간 동안만, 가장 바람직하게는 2시간 동안만 중단해야 한다.

[0379]

이러한 짧은 중단과 치료 직후에 모유수유를 재개할 수 있는 해당 가능성은 치료 성공, 특히 모성 기능 및 영아의 안녕 및 발달에 기여한다.

[0380]

투여 모드

[0381]

5-MeO-DMT의 치료적 유효량은 정맥내 투여에 의해서, 근육내 투여에 의해서 또는 피하 투여에 의해서 투여된다. 이러한 경로를 통한 투여는 신속한 작용 시작을 보장할 수 있다. 가장 선호되는 투여 경로는 정맥 주사, 즉 정맥 주사를 통한 투여이다.

[0382]

5-MeO-DMT는 약제학적으로 허용 가능한 염, 바람직하게는 브로민화수소염으로 사용하거나 주사를 통한 투여를 위한 제형 형태로 사용할 수 있으며, 이러한 제형을 위한 부형제 및 비히클의 예는 당업계에 알려져 있다.

[0383]

투여 요법

[0384]

본 발명은 또한 용량 범위, 특정 용량뿐만 아니라 투여 요법(투여 계획) 및 적절한 투여 경로를 제공한다.

[0385]

본 발명은 5-MeO-DMT를 투여한 후 급성기 동안 최고의 환각 경험의 발생이 인과 관계로서 또는 적어도 기저에 있는 알려지지 않은 치료적 메커니즘에 대한 대리 행동적 마커로서 PPD, 특히, 상기에 정의된 양상 중 하나 이상을 앓고 있는 환자에서 치료적 유익을 이끌어내고 있다는 본 발명자들의 결론에 부분적으로 기초하고 있다.

[0386]

결과적으로, 이전에 시험된 환각제, 투여 요법 및 투여 경로에 비해서, 더 많은 환자에서 더 빠르게 그리고 개별 환자에게 더 우수한 재현성으로 최고의 경험을 달성하는 것이 더 우수한 치료적 프로파일로 이어질 것이다.

[0387]

또한, 본 발명은 또한 5-MeO-DMT의 짧은 작용 기간 및 관련 내약성의 부재(즉, 재투여 후 환각 효과가 감소하거나 전혀 없는 것)에 의존하여 빈번한 재투여(예컨대, 1일 1회 초과 또는 매일)를 통한 투여 요법을 가능하게 하는 것에 기초하는데, 재투여는 최고의 경험의 발생률을 증가시켜 치료적 유익을 증가시키도록 설계된다. 짧은 시간 내에 이러한 반복 투여는 또한 개체내 용량 최적화를 허용하여 과다투여 위험을 감소시키는데, 그렇지 않으면 과다 복용은 세로토닌 증후군과 같은 신체적 부작용, 이후 시점에서 경험의 플래시백과 같은 부정적인 정신적 반응, 조증 또는 경조증 유도 또는 변화된 상태에 대한 기억이 거의 없거나 전혀 없는 덜 의미 있는 환

각 경험(소위 "화이트아웃")으로 이어질 수 있다. 또한, 저용량으로 시작하면 환자가 환각 경험에 전반적으로 익숙해질 수 있고, 더 높은 용량에서 일어나는 더 강렬한 증상에 대해서 준비할 수 있도록 하는데 이는 더 높은 용량에서의 경험에 긍정적인 영향을 미칠 것이다. 또한, 저용량으로 치료를 시작할 수 있다는 전망은 환자가 치료적 접근 방식을 수용하고 환자 집단 수준에서 전반적인 준수율을 개선할 것이다.

- [0388] 최고 경험의 비율을 높이고 재현성을 조정하고 치료 효과를 개선하고 부작용을 줄이며 준수율을 개선시키려는 목적으로 세로토닌성 환각제를 자주 재투여하는 것은 환각 효과의 늦은 시작 및 긴 지속 시간, 그리고 며칠 동안 지속될 수 있는 내약성의 빠른 발달(즉, 재투여 후 환각 효과가 감소하거나 없음)로 인해 다른 환각약물에서는 불가능할 수 있다.
- [0389] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고, 자살 생각과 연관된 이러한 장애를 포함하는 산후 우울증으로 진단된 본 명세서에서 정의되는 바와 같은 환자는 5-MeO-DMT의 투여에 의해서 치료된다. 바람직한 실시형태에서, 5-MeO-DMT는 단일 요법으로 투여되며, 즉, 환자는 PPD 또는 PPD와 연관된 증상에 대해서 어떠한 치료도 받지 않는다.
- [0390] 바람직한 양에서, 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고, 자살 생각과 연관된 이러한 장애를 포함하는 산후 우울증으로 진단된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 약 1mg 내지 약 10mg 또는 이들 사이의 범위의 임의의 양이며, 5-MeO-DMT의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대, 브로민화수소염을 기반으로 하는 투여 형태로 투여되며, 이의 중량은 등몰량이 사용된다는 가정 하에 5-MeO-DMT 유리염의 언급된 양으로부터 계산될 수 있다. 5-MeO-DMT의 유용한 구체적인 양은 예를 들어, 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg 및 약 10mg이다. 본 명세서에서 "약 1mg 내지 약 10mg"과 같이 범위가 명시된 경우, 본 발명자는 해당 범위 내의 모든 개별 값을 고려하며, 그 중 일부는 구체적으로 언급되지만 나머지는 단순히 간결성을 위해 언급되지 않는다.
- [0391] 바람직한 실시형태에서, 치료적 유효량의 5-MeO-DMT를 사용하여 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고, 자살 생각과 연관된 이러한 장애를 포함하는 산후 우울증으로 진단된 본 명세서에서 정의되는 바와 같은 환자를 치료하는 개선된 방법은 5-MeO-DMT를 투여한 후 약 2시간 이내에 임상적 반응이 발생하는 것을 포함한다.
- [0392] 바람직한 실시형태에서, 치료적 유효량의 5-MeO-DMT를 사용하여 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고, 자살 생각과 연관된 이러한 장애를 포함하는 산후 우울증으로 진단된 본 명세서에서 정의되는 바와 같은 환자를 치료하는 개선된 방법은 5-MeO-DMT의 투여 후 약 2시간 이내에, 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 적어도 약 6일까지, 바람직하게는 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 적어도 약 14일까지, 보다 바람직하게는 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 적어도 약 28일까지 발생한 임상적 반응을 포함하여 임상적 반응의 지속을 포함한다.
- [0393] 바람직한 실시형태에서, 치료적 유효량의 5-MeO-DMT를 사용하여 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고, 자살 생각과 연관된 이러한 장애를 포함하는 산후 우울증으로 진단된 본 명세서에서 정의되는 바와 같은 환자를 치료하는 개선된 방법은 5-MeO-DMT의 단회 초과 투여를 포함한다.
- [0394] 바람직한 실시형태에서 이러한 5-MeO-DMT의 단회 초과 투여는 하나 이상의 치료 블록으로 환자에게 투여되며, 각각의 블록은 2 내지 7회의 투여로 이루어지고, 각각의 치료 블록 내에서 각각의 투여 사이에는 약 1시간 이상 내지 약 24시간 이하의 시간이 존재하며, 하나의 치료 블록의 종료와 다음 치료 블록의 시작 사이에는 약 6일 이상이 존재한다.
- [0395] 보다 더 바람직한 실시형태에서 이러한 5-MeO-DMT의 단회 초과 투여는 하나 이상의 치료 블록으로 환자에게 투여되며, 각각의 블록은 1 내지 3회의 투여로 이루어지고, 각각의 치료 블록 내에서 각각의 투여 사이에는 약 24시간이 존재하며, 하나의 치료 블록의 종료와 다음 치료 블록의 시작 사이에는 약 6일 이상이 존재한다.
- [0396] 가장 바람직한 실시형태에서 이러한 5-MeO-DMT의 단회 초과 투여는 하나 이상의 치료 블록으로 환자에게 투여되며, 각각의 블록은 1 내지 3회의 투여로 이루어지고, 각각의 치료 블록 내에서 각각의 투여 사이에는 약 1 내지 4시간, 바람직하게는 1 내지 2시간이 존재하며, 하나의 치료 블록의 종료와 다음 치료 블록의 시작 사이에는 약 6일 이상이 존재한다.
- [0397] 일 실시형태에서, 투여 각각에서 그리고 치료 블록 각각에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 해당 개별 환자에 대해서 일정하며, 약 1mg 내지 약 10mg에서 선택된다.
- [0398] 바람직한 실시형태에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 각각의 치료 블록 내에서 제1 투여의 경우 약 1mg 내지 약 2mg에서 선택되고, 그 다음 각각의 치료 블록 내에서 각각의 후속 투여가 10mg에 도달하거나 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되기 전까지 둘 중 더 빨리 달성되는 시점까지 증가된다.

- [0399] 보다 더 바람직한 실시형태에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 각각의 치료 블록 내에서 제1 투여의 경우 약 1mg 내지 약 2mg에서 선택되고, 그 다음 각각의 치료 블록 내에서 각각의 후속 투여가 10mg에 도달하거나 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되기 전까지 둘 중 더 빨리 달성되는 시점까지 또는 환자가 최고의 환각 경험을 경험하거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 기반으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정할 때까지 둘 중 가장 빨리 달성되는 시점까지 증가된다.
- [0400] 투여량이 후속 투여에 대해서 증가하는 실시형태의 경우, 다음 투여에 대한 투여량은 이전 투여의 투여량에 약 0.25mg 내지 약 3mg, 바람직하게는 약 0.5mg 내지 약 3mg을 추가하여 결정한다. 예를 들어, 제1 투여의 투여량이 1mg이고 투여량 증가가 3mg인 경우, 이전에 언급된 중단 기준 중 하나에 도달하지 않는 한 제2 투여의 투여량은 4mg일 것이다. 바람직하게는 제3 투여의 투여량은 7mg일 것이다.
- [0401] 바람직한 실시형태에서 각각의 치료 블록에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 제1 투여의 경우 약 1mg 내지 약 3mg에서 선택되고, 그 다음 환자가 해당 치료 블록 내에서 이미 최고의 환각 경험을 경험했거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 기반으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제2 투여의 경우 약 4mg 내지 약 6mg 그리고 제3 투여의 경우 약 7mg 내지 약 9mg에서 선택된 용량까지 증가된다. 제1, 제2 및 제3 투여에 대한 유용한 특정 양은 예를 들어, 약 2mg, 약 5mg 및 약 8mg이다.
- [0402] 추가로 바람직한 실시형태에서 각각의 치료 블록에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 제1 투여의 경우 약 0.5mg 내지 약 1.5mg에서 선택되고, 그 다음 환자가 해당 치료 블록 내에서 이미 최고의 환각 경험을 경험했거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 기반으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제2 투여의 경우 약 1.5mg 내지 약 2.5mg 그리고 제3 투여의 경우 약 2.5mg 내지 약 3.5mg에서 선택된 용량까지 증가된다. 제1, 제2 및 제3 투여에 대한 유용한 특정 양은 예를 들어, 약 1mg, 약 2mg 및 약 3mg이다.
- [0403] 추가로 바람직한 실시형태에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 제1 치료 블록의 제1 투여의 경우 약 1mg 내지 약 2mg에서 선택되고, 그 다음 해당 제1 치료 블록 내에서 각각의 후속 투여가 10mg에 도달하거나 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되기 전까지 둘 중 더 빨리 달성되는 시점까지 또는 환자가 최고의 환각 경험을 경험하거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 기반으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정할 때까지 둘 중 더 빨리 달성되는 시점까지 증가되며, 제1 치료 블록의 가장 높은 용량이 모든 후속 치료 블록 및 해당 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 용량으로 사용된다. 예를 들어, 제1 치료 블록에서 최고 용량이 8mg인 경우, 환자가 이 용량에서 최고의 환각 경험을 경험하였기 때문에, 이후의 모든 치료 블록 및 해당 후속 치료 블록 내에서의 투여 용량은 8mg일 것이다.
- [0404] 특히 바람직한 실시형태에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 제1 투여 블록의 제1 투여의 경우 약 1mg 내지 약 2mg에서 선택되고, 그 다음 환자가 해당 치료 블록 내에서 이미 최고의 환각 경험을 경험했거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 기반으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제1 투여 블록의 제2 투여의 경우 약 4mg 내지 약 6mg 그리고 제1 투여 블록의 제3 투여의 경우 약 7mg 내지 약 9mg에서 선택한 용량까지 증가되며, 제1 치료 블록의 가장 높은 용량이 모든 후속 치료 블록 및 해당 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 용량으로 사용된다. 제1 치료 블록 내에서 제1, 제2 및 제3 투여에 대한 유용한 특정 양은 예를 들어, 약 2mg, 약 5mg 및 약 8mg이다.
- [0405] 특히 바람직한 실시형태에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 제1 투여 블록의 제1 투여의 경우 약 0.5mg 내지 약 1.5mg에서 선택되고, 그 다음 환자가 해당 치료 블록 내에서 이미 최고의 환각 경험을 경험했거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 기반으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제1 투여 블록의 제2 투여의 경우 약 1.5mg 내지 약 2.5mg 그리고 제1 투여 블록의 제3 투여의 경우 약 2.5mg 내지 약 3.5mg에서 선택한 용량까지 증가되며, 제1 치료 블록의 가장 높은 용량이 모든 후속 치료 블록 및 해당 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 용량으로 사용된다. 제1 치료 블록 내에서 제1, 제2 및 제3 투여에 대한 유용한 특정 양은 예를 들어, 약 1mg, 약 2mg 및 약 3mg이다.
- [0406] 5-MeO-DMT의 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 상기 모든 투여 요법에서 사용될 수 있으며, 투여될 염의 적절한 중량 양은 등몰량이 사용된다고 가정하여 유리 염기의 명시된 중량 양에서 계산될 수 있다는 것이 이해된다.
- [0407] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT는 바람직하게는 MAO 저해제와 함께 투여되지 않는다.
- [0408] 환자에서 "최고의 환각 경험"의 발생은 30개 항목의 개정 신비 체험 설문지(30-item revised Mystical Experience Questionnaire: MEQ-30)(문헌[Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90]에 기재된 바

와 같음)의 4개의 하위 척도(신비적, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월 및 형언할 수 없음) 각각에서 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해서 식별될 수 있다.

[0409] 환자에서 "최고의 환각 경험"의 발생은 또한 변성 의식 상태(Altered States of Consciousness: ASC) 설문지 (문헌[Roseman L et al., Front Pharmacol. 2018; 8:974]에 기재된 바와 같음)의 대양같은 무경계(Oceanic Boundlessness: OBN) 차원의 최대 가능 점수의 적어도 60%의 달성을 통해서 식별될 수 있다.

[0410] 본 발명에 따르면, 환자에서 "최고의 환각 경험"의 발생은 바람직하게는 최고의 환각 경험 설문지(Peak Psychedelic Experience Questionnaire, PPEQ)라고도 지칭되는 최고 경험 척도(Peak Experience Scale, PES) 총점에서 최소 75의 점수의 달성을 통해서 식별되는데, 이는 환자가 다음 세 가지 질문에 대해 0 내지 100점 사이에서 채점한 답변의 평균이다. 1. 경험은 얼마나 강렬했나요?, 2. 통제력을 얼마나 잃었나요?. 3. 경험은 얼마나 심오했나요(즉, 깊고 중요했나요)?

[0411] 본 발명의 추가 양상

[0412] 1. 산후 우울증(PPD)을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한, 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서, 상기 5-MeO-DMT는 정맥내, 근육내 또는 피하 경로를 통해서 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0413] 2. 양상 1에 있어서, 상기 환자는 20 이상의 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 점수 또는 16 이상의 17개 항목 해밀톤 우울 등급 척도(HAM-D) 점수를 갖는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0414] 3. 양상 2에 있어서, 상기 환자는 28 이상의 MADRS 점수 또는 22 이상의 HAM-D 점수를 갖는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0415] 4. 양상 2에 있어서, 상기 환자는 35 이상의 MADRS 점수 또는 27 이상의 HAM-D 점수를 갖는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0416] 5. 양상 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 치료 저항성 형태의 산후 우울증으로 진단된, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0417] 6. 양상 1 내지 5항 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 추가로 자살 생각을 갖고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0418] 7. 양상 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 추가로 약간 손상된, 손상된 모성 기능을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0419] 8. 양상 7에 있어서, 상기 환자는 95 이하, 예컨대, 80 이하, 특히 65 이하의 모성 기능의 바킨 지수(BIMF) 점수를 갖는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0420] 9. 양상 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 상기 환자가 최고의 환각 경험을 하게 하는 용량 또는 투여량 요법으로 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0421] 10. 양상 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 5-MeO-DMT 약 1mg 내지 약 10mg의 투여량이 투여되거나, 등물량의 약제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0422] 11. 양상 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 약 2mg; 또는 약 5mg; 또는 약 8mg의 투여량이 투여되거나, 등물량의 약제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0423] 12. 양상 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 약 1mg; 또는 약 2mg; 또는 약 3mg의 투여량이 투여되거나, 등물량의 약제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0424] 13. 양상 1 내지 양상 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 제1 투여 동안 제1 투여량으로 투여되고, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 0회 내지 6회의 후속 투여로 투여되고, 각각의 후속 투여는 상기 환자가 최고의 환각 경험을 경험하지 않는 한 이전 투여보다 더 많은 투여량을 사용하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0425] 14. 양상 1 내지 10 또는 13에 있어서, 상기 5-MeO-DMT는 제1 투여 동안 약 1mg 내지 약 3mg의 투여량으로 투여되고, 그 다음 상기 환자가 이미 최고의 환각 경험을 하지 않는 한 제2 투여 동안 약 4mg 내지 약 6mg의 투여량

까지 증가되고, 그 다음 환자가 이미 최고의 환각 경험을 경험하지 않는 한, 제3 투여 동안 약 7mg 내지 약 9mg의 투여량까지 증가되거나, 등물량의 상기 억제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.

- [0426] 15. 양상 14에 있어서, 5-MeO-DMT의 제1 투여량은 약 2mg이고, 5-MeO-DMT의 제2 투여량은 약 5mg이고, 5-MeO-DMT의 제3 투여량은 약 8mg이거나, 등물량의 상기 억제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0427] 16. 양상 1 내지 10 또는 13에 있어서, 상기 5-MeO-DMT는 제1 투여 동안 약 0.5mg 내지 약 1.5mg의 투여량으로 투여되고, 그 다음 상기 환자가 이미 최고의 환각 경험을 하지 않는 한 제2 투여 동안 약 1.5mg 내지 약 2.5mg의 투여량까지 증가되고, 그 다음 환자가 이미 최고의 환각 경험을 경험하지 않는 한, 제3 투여 동안 약 2.5mg 내지 약 3.5mg의 투여량까지 증가되거나, 등물량의 상기 억제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0428] 17. 양상 16에 있어서, 5-MeO-DMT의 제1 투여량은 약 1mg이고, 5-MeO-DMT의 제2 투여량은 약 2mg이고, 5-MeO-DMT의 제3 투여량은 약 3mg이거나, 등물량의 상기 억제학적으로 허용 가능한 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0429] 18. 양상 13 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 두 투여 사이의 간격은 1시간 이상 내지 24시간 미만, 예컨대, 약 1 내지 4시간, 바람직하게는 약 1 내지 2시간인, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0430] 19. 양상 9 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 최고의 환각 경험의 발생은 30개 항목의 개정 신비 체험 설문지(MEQ30)의 4개의 하위 척도(신비적, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월 및 형언할 수 없음) 각각에서 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해서 식별되거나, 변성 의식 상태(ASC) 설문지의 대양같은 무경계(OBN) 차원의 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해서 식별되거나, 적어도 75의 최고 경험 척도(PES) 총점의 달성을 통해서 식별되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0431] 20. 양상 19에 있어서, 최고의 환각 경험의 발생은 적어도 75의 최고 경험 척도(PES) 총점의 달성을 통해서 식별되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0432] 21. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염은 정맥내 주사를 통해 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0433] 22. 양상 1 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는, 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0434] 23. 양상 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는, 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0435] 24. 양상 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는, 임상 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0436] 25. 양상 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는, 임상 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0437] 26. 양상 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해서 반영되는, 임상 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0438] 27. 양상 1 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해서 평가되는, 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염.
- [0439] 28. 양상 1 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해서 평가되는, 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 마

지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

- [0440] 29. 양상 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해서 평가되는, 우울 증상의 완화는 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0441] 30. 양상 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해서 평가되는, 우울 증상의 완화는 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제1일, 예를 들어, 약 24시간 후에 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0442] 31. 양상 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해서 평가되는, 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0443] 32. 양상 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제7일에 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해서 평가되는, 임상적 반응이 존재하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0444] 33. 양상 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제7일에 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해서 평가되는, 상기 우울 증상이 완화된, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0445] 34. 양상 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해서 평가되는, 상기 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0446] 35. 양상 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제14일에 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해서 평가되는, 임상적 반응이 존재하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0447] 36. 양상 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제14일에 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해서 평가되는, 상기 우울 증상이 완화된, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0448] 37. 양상 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해서 평가되는, 상기 임상적 반응은 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0449] 38. 양상 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제28일에 치료 전 각각의 점수에 비해서 상기 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해서 평가되는, 임상적 반응이 존재하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0450] 39. 양상 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 제28일에 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해서 평가되는, 상기 우울 증상이 완화된, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0451] 40. 양상 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 48시간까지 모유수유를 중단하도록 조언을 받은 모유수유부인, 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0452] 41. 양상 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 24시간까지 모유수유를 중단하도록 조언을 받은 모유수유부인, 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0453] 42. 양상 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 6시간까지 모유수유를 중단하도록 조언을 받은 모유수유부인, 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0454] 43. 양상 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의

마지막 투여 후 3시간까지 모유수유를 중단하도록 조언을 받은 모유수유부인, 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0455] 44. 양상 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 2시간까지 모유수유를 중단하도록 조언을 받은 모유수유부인, 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0456] 45. 양상 1 내지 양상 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 모성 기능을 개선시키는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0457] 46. 양상 45에 있어서, 상기 개선은 자기 관리, 육아, 모자 상호 작용, 모성의 심리적 안녕, 사회적 지원, 관리 및 적응으로부터 선택된 모성 기능의 바킨 지수(BIMF)에 따른 하나 이상, 특히 2개 이상의 기능 영역과 관련되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0458] 47. 양상 45 또는 46에 있어서, 상기 BIMF 점수는 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상만큼 개선되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0459] 실시예

[0460] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해서 열거된 것이며, 하기 청구범위에 제시된 본 발명을 임의의 방식으로 제한하도록 의도되지 않고 해석되지 않아야 한다.

[0461] 실시예 1 - 5-MeO-DMT 에어로졸 생성 및 투여

[0462] 단계 1: 100% 에탄올에 5-MeO-DMT 유리 염기의 스톱 용액을 정량 플라스크에서 제조하여, 지원자 또는 환자에게 흡입을 통해 투여할 5-MeO-DMT 유리 염기의 목표 투여량이 200 μ l의 용액 부피에 포함되도록 한다. 일반적인 목표 투여량은 5-MeO-DMT 1mg 내지 25mg이다. 예를 들어, 18mg의 5-MeO-DMT의 목표 투여량의 경우, 최종 용액 부피를 1ml를 위해서 90mg의 5-MeO-DMT를 100% 에탄올에 용해시킬 것이다. 그런 다음 스톱 용액의 분취물을 추가 사용 시까지 바이알에 보관할 수 있다.

[0463] 단계 2: 200 μ l의 용액을 드립 패드(Storz & Bickel, 독일 소재)가 있는 투여 캡슐로 옮긴 다음, 투여 캡슐을 뚜껑으로 닫는다.

[0464] 단계 3: 5-MeO-DMT 에탄올 용액이 충전된 투여 캡슐을 55°C의 온도로 예열된 첫 번째 Volcano Medic Vaporizer의 충전 챔버로 옮긴다. 그런 다음, 기화기의 기류를 약 12 l/분의 사전 설정 속도로 60초 동안 켜다. 가열된 공기가 투여 캡슐을 통과하여 에탄올이 증발하고, 5-MeO-DMT의 목표 투여량이 스테인리스강 와이어 메시를 피복하는 박층으로 캡슐에 남는다. 투여 캡슐의 정확한 준비는 빈 캡슐의 중량에 비해 캡슐의 최종 중량 증가가 5-MeO-DMT의 목표 투여량과 거의 동일하다는 것을 입증함으로써 확인될 수 있다.

[0465] 단계 4: 준비된 투여 캡슐을 충전 챔버에서 꺼낸다. 그런 다음 이것을 210°C의 온도 설정으로 예열된 두 번째 Volcano Medic Vaporizer의 충전 챔버로 옮기고 적어도 5분 동안 기류를 켜 다음 옮기기 직전에 끈다. 밸브가 있는 흡입 풍선(Storz & Bickel, 독일 소재)을 충전 챔버의 소켓에 장착하고, 충전 챔버를 단단히 닫은 다음 바로 그 후 기류를 약 12l/분의 사전 설정된 유량으로 정확히 15초 동안 켜 다음 끈다. 이는 5-MeO-DMT의 전체 용량을 에어로졸화시켜 흡입 풍선의 약 3 리터 공기에 분배할 것이다. 5-MeO-DMT의 정확한 에어로졸화는 캡슐 중량이 대략 이의 초기 중량으로 돌아왔음을 입증함으로써 확인될 수 있다.

[0466] 단계 5: 그런 다음 풍선을 충전 챔버에서 분리하면 밸브가 자동으로 닫힌다. 마우스피스를 풍선에 부착한 후, 에어로졸은 지원자 또는 환자에게 즉시 투여될 준비가 된다.

[0467] 단계 6: 투여 준비를 위해, 환자는 처음에 완전히 숨을 내쉬면서 1~2회 깊게 들이마신 다음, 깊게 내쉬면서 이 순서를 완료하도록 요청받는다. 그런 다음 마우스피스를 입술에 단단히 대고 흡입 풍선의 전체 모든 부피를 한 번의 흡입으로 흡입하고 10($\pm$ 2.5)초 동안 숨을 참은 다음 정상적으로 숨을 내쉰다. 흡입 절차를 완료한 후 환자는 누워 있도록 지시받을 것이다.

[0468] 흡입에 의한 5-MeO-DMT 투여에 관한 추가 세부 사항은 WO 2020/169850 A1의 실시예 1에 개시되어 있으며, 그의 내용은 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.

[0469] 실시예 2 - 고순도의 5-MeO-DMT의 제조

[0470] 5-MeO-DMT(2.0 g)를 MTBE(4 mL, 2.0부피)에 35 내지 40°C에서 용해한 다음 30분 동안 실온으로 냉각하였다. 실

온에서 50분 동안 교반한 후 결정화가 관찰되지 않았으므로 배치 온도를 30분 동안 7 내지 12℃로 낮추었다. 7 내지 12℃에서 10분 동안 교반한 후 결정화가 발생하였다. 그 다음 배치를 7 내지 12℃에서 1시간 동안 교반한 후 여과하였다. 7 내지 12℃에서 MTBE(1mL, 0.5 부피)로 세척한 후 배치를 진공하에서 3.5시간 동안 건조하여 1.02g(50% 회수율)의 연주황색 고체를 수득하였다. 단리된 고체는 WO 2020/169850 A1에 기재된 바와 같이 HPLC로 순도에 대해 분석하였다. 순도는 99.74 면적%인 것을 발견하였다.

[0471] 분석 결과는 개별 불순물 수준이 0.10 면적% 미만임을 추가로 나타낸다. 샘플의 용매 분석은 17 ppm의 MTBE 수준을 나타내었다.

[0472] **실시예 3 - 5-MeO-DMT 브로민화수소염의 제조**

[0473] 5-MeO-DMT HBr을 100mg 규모로 제조하였다.

[0474] 5-MeO-DMT 유리 염기를 아이소프로필 아세테이트(10 부피)와 배합하고, 생성된 5-MeO-DMT 용액을 50℃로 가열하였다. HBr(에탄올 중 1 M, 1당량)을 단일 분취물에 넣었다. 혼합물을 온도에서 유지하고 3시간 동안 평형화하였다.

[0475] 1시간 후, 현탁액이 형성되었다 마지막으로 현탁액을 실온으로 냉각하고, 18시간 동안 평형화하였다. 고체를 여과로 단리하고, 진공에서 40℃에서 18시간 동안 건조하였다.

[0476] 미백색 결정질 물질을 수득하였다.

[0477] 이 염은 174℃의 녹는점을 가지며, Cu K α 방사선을 사용하여 측정 시 14.5° 2 θ ±0.2° 2 θ ; 16.7° 2 θ ±0.2° 2 θ ; 17.0° 2 θ ±0.2° 2 θ ; 20.6° 2 θ ±0.2° 2 θ ; 20.7° 2 θ ±0.2° 2 θ ; 21.4° 2 θ ±0.2° 2 θ ; 24.2° 2 θ ±0.2° 2 θ ; 24.8° 2 θ ±0.2° 2 θ ; 25.3° 2 θ ±0.2° 2 θ ; 27.4° 2 θ ±0.2° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0478] **실시예 4 - 사후 인간 뇌막 표본에서 중앙 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 억제 상수 결정**

[0479] 본 연구에서, 각각 해마 및 전두엽 피질로부터의 사후 인간 뇌 조직에서 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 세 가지 환각약물 시험 화합물(실로신, DMT 및 5-MeO-DMT)의 친화도를 방사성 리간드 결합 기술을 사용하여 결정하였다.

[0480] 인간 뇌 샘플은 Edinburgh Sudden Death Brain Bank에서 얻었다. 모든 공여자는 이전에 혼수 상태, 정신 또는 신경 장애의 병력이 없고 사후 간격이 72시간 이하인 65세 미만의 급사자였다.

[0481] **사후 인간 해마에서 5-HT1A 수용체에 대한 결합**

[0482] 해마를 모터 구동 테플론 막자(120 rpm에서 12회 스트로크)를 사용하여 얼음 냉각된 0.25M 수크로스(1:30 w/v)에서 균질화하였다. 1,000g에서 10분 동안 원심분리하여 밀렛 및 세포 파편을 제거하였다. 상청액을 얼음에 저장하고, 펠릿을 0.25M 수크로스(1:15 w/v)에서 재균질화하고 750g에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액을 합하고, 밀폐형 유리/테플론 균질화기(12회 스트로크, 800 rpm)를 사용하여 얼음 냉각된 막 준비 완충액(1:100 w/v)에서 희석하고 20,500g에서 10분간 원심분리하였다. 펠릿을 얼음 냉각된 막 준비 완충액에 재현탁하고, 37℃에서 10분 동안 인큐베이션시킨 후 20,500g에서 10분 동안 원심분리하였다. 펠릿을 재현탁하고, 조직을 세척하기 위해 마지막으로 원심분리하였다(20,500×g, 10분 동안). 그런 다음 생성된 펠릿을 얼음 냉각된 검정 완충액에서 3.125mg 습윤 조직 중량/ml에 동등한 조직 농도로 재현탁하였다. 모든 원심분리는 4℃에서 수행하였다. 막 준비 완충액은 50mM Tris-HCl, pH 7.7, 4mM CaCl₂ 및 0.1% 아스코르브산으로 이루어졌다. 검정 완충액은 50mM Tris, pH 7.7, 4mM CaCl₂, 0.1% 아스코르브산 및 10 μ M 파르길린으로 이루어졌다.

[0483] 포화 결합 분석을 위해, 해마 막(400 μ l; 1.25mg 습윤 조직 중량/튜브와 동등함)을 0.075~9.6nM의 [³H]8-OH-DPAT 50 μ l와 검정 완충액(전체 결합) 50 μ l 또는 1 μ M의 WAY 100635(비특이적 결합) 50 μ l와 함께 25℃에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 세척 완충액은 50mM Tris, pH 7.7로 이루어졌다.

[0484] 변위 검정에서, 해마 막(400 μ l; 1.25mg 습윤 조직 중량/튜브와 동등함)을 0.6nM의 [³H]8-OH-DPAT 50 μ l와 검정 완충액(전체 결합) 50 μ l 또는 1 μ M WAY 100635(비특이적 결합) 50 μ l 또는 1 내지 10000nM의 열 가지 농도 중 하나의 시험 화합물 하나 50 μ l와 함께 25℃에서 30분 동안 인큐베이션시켰다.

[0485] Skatron 세포 수거기를 사용하여 0.5% 폴리에틸렌이민(PEI)에 미리 담가 둔 Skatron 11731 필터를 통해 진공 여

과하여 막 결합 방사능을 회수하였다. 필터를 얼음 냉각된 세척 완충액(세척 설정 0,9,9)으로 빠르게 세척하고 액체 섬광 계수(1 ml Packard MV Gold 섬광체)에 의해서 방사능을 결정하였다.

[0486] 특정 결합의 50%를 억제하는 데 필요한 화합물 농도(IC₅₀) 및 Hill 슬로프를 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다. 리간드 고갈을 허용하는 단일 부위 결합 모델을 사용하여 K_i를 계산하였다.

[0487] **사후 인간 전두엽 피질에서 5-HT_{2A} 수용체에 대한 결합**

[0488] 전두엽 피질을 모터 구동 테플론 막자(120 rpm에서 12회 스트로크)를 사용하여 얼음 냉각된 0.25M 수크로스(1:30 w/v)에서 균질화하였다. 1,000g에서 10분 동안 원심분리하여 미엘린 및 세포 파편을 제거하였다. 상청액을 얼음에 저장하고, 펠릿을 0.25M 수크로스(1:15 w/v)에서 재균질화하고 750g에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액을 합하고, 밀폐형 유리/테플론 균질화기(12회 스트로크, 800 rpm)를 사용하여 균질화된 얼음 냉각된 50mM Tris-HCl 검정 완충액, pH 7.4(1:100 w/v)에서 희석하고 20,500g에서 10분간 원심분리하였다. 조직을 세척하기 위해 펠릿을 2회 더 원심분리하였다(20,500×g, 10분 동안). 그런 다음 생성된 펠릿을 얼음 냉각된 50mM Tris-HCl 검정 완충액, pH 7.4에서 10mg 습윤 조직 중량/ml에 동등한 조직 농도로 재현탁하였다. 모든 원심분리는 4°C에서 수행하였다.

[0489] 포화 결합 분석을 위해, 전두 피질 막(frontal cortical membrane)(400 μl; 4mg 습윤 조직 중량/튜브와 동등함)을 0.00625 내지 0.8nM의 [³H]MDL-100,907 50 μl 및 검정 완충액 50 μl 또는 10 μM 케탄세린(비특이적 결합) 50 μl와 함께 25°C에서 60분 동안 인큐베이션시켰다. 검정 및 세척 완충액은 50mM Tris-HCl 완충액 pH 7.4로 이루어졌다.

[0490] 변위 검정에서, 전두 피질 막(400 μl; 4mg 습윤 조직 중량/튜브와 동등함)을 0.1nM의 [3H]MDL-100,907 50 μl와 검정 완충액(전체 결합) 50 μl 또는 10 μM 케탄세린(비특이적 결합) 50 μl 또는 1 내지 10000nM의 열 가지 농도 중 하나의 시험 화합물 하나 50 μl와 함께 25°C에서 60분 동안 인큐베이션시켰다.

[0491] 막 결합 방사능을 회수하고 위와 같이 결정하였다. 데이터 분석 또한 위와 같았다.

[0492] **결과**

[0493] 사후 인간 뇌 조직으로부터의 해마 막에서 5-HT_{1A} 수용체에 대한 [³H]8-OH-DPAT의 해리 상수(K_d 값)를 세 명의 공여자 각각에 대해 결정하였다. 수득된 해리 상수(K_d 값)는 각각 0.51, 0.28 및 0.52nM이었다.

[0494] 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 평균 억제 상수(K_i 값)는 각각 48, 38 및 1.80nM(평균 n=3)이었다. 모든 화합물은 1에 근접하는 Hill 슬로프를 제공하였는데, 이는 단부위 결합 모델을 시사한다.

[0495] 사후 인간 뇌 조직으로부터의 전두 피질 막에서 5-HT_{2A} 수용체에 대한 [³H]MDL-100,907의 해리 상수(K_d 값)를 세 명의 공여자 각각에 대해 결정하였다. 수득된 해리 상수(K_d 값)는 각각 0.11, 0.08 및 0.08nM이었다.

[0496] 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 평균 억제 상수(K_i 값)는 각각 37, 117 및 122nM(평균 n=3)이었다. 모든 화합물은 1에 근접하는 Hill 슬로프를 제공하였는데, 이는 단부위 결합 모델을 시사한다.

[0497] 5-HT_{1A} 수용체에 비해서 5-HT_{2A}에 대한 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT의 선택 비율은 각각 0.78, 3.1 및 68이었다.

[0498] **실시예 5 - TRD를 앓고 있는 환자에서의 임상 시험**

[0499] 본 명세서에 기재된 바와 같이 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 1/2상 임상 시험을 치료 저항성 주요 우울 장애(TRD)를 갖는 환자에서 완료하였다. 이 시험은 두 부분으로 설계되었다. A 부분은 두 가지 용량 수준(12mg(n = 4) 및 18mg(n = 4))을 사용하는 공개 단일 아암 단일 용량 1상 시험이었다. B 부분은 5-MeO-DMT를 사용하여 환자내 용량 증가와 함께 개별화 투여 요법을 적용하는 공개 단일 아암 2상 시험이었다. 환자(n=8)는 하루에 적어도 1회 내지 최대 3회(6mg, 12mg 및 18mg)의 5-MeO-DMT를 투여받았으며, 이전에 투여된 용량에서 최고 경향이 달성되지 못한 경우에만 더 높은 용량이 투여되었다. A 부분의 일차 평가변수는 TRD 환자에서 5-MeO-DMT의 단일 투여의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. B 부분의 일차 평가변수는 투여 후 제7일에 완화된 환자의 비율로 평가되는 우울증의 중증도에 대한 효과를 평가하는 것이었고, 이는 10점 이하의 MADRS 총점으로 정의된다.

[0500] A 부분에서, 두 그룹(12mg 및 18mg)의 환자 4명 중 3명은 적어도 한 번의 ADR을 경험하였으며, 이들 모두는 모

두 경미하였고 자발적으로 해결되었다. SAE는 보고되지 않았다.

[0501] 12mg 그룹의 환자 4명 중 2명(50%) 및 18mg 그룹의 환자 4명 중 1명(25%)은 투여 후 제7일에 MADRS 완화를 나타내었고, 18mg 그룹의 추가의 환자 1명(25%)은 투여 후 제7일에 MADRS 임상적 반응을 나타내었다. 제7일에 기준선에서의 평균 MADRS 변화는 12mg 그룹에서 -21.0(-65%), 18mg 그룹에서 -12.8(-41%)이었다.

[0502] B 부분에서 8명 중 7명(87.5%)이 적어도 하나의 ADR을 경험하였다. 모든 ADR은 자발적으로 해결되었다. SAE는 보고되지 않았다.

[0503] 8명 중 7명(87.5%)이 제7일에 MADRS 완화를 달성하면서 일차 평가변수를 충족하였다($p<0.0001$). 제7일에 기준선에서의 평균 MADRS 변화는 24.4(76%)였다.

[0504] A 부분 또는 B 부분에서 안전 실험실 분석, 활력 징후, 정신과적 안전성 평가 또는 인지 기능 측정 중 임의의 것에서 임상적으로 유의미한 변화가 관찰되지 않았다.

[0505] 결과를 하기 표에 요약한다.

[0506] [표 2-A]

하루 내 개별 투여 요법(IDR)에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자($n=8$)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 마지막 용량 투여 2 시간(MADRS) 또는 3 시간(BPRS) 후에 평가한다.

척도 항목	척도	기준선 IDR	2/3 시간	개선 2/3 시간	개선 백분율
집중력 장애	MADRS	30	11	19	63.33%
무기력	MADRS	27	10	17	62.96%
감정 불능	MADRS	36	12	24	66.67%
내면의 긴장	MADRS	26	11	15	57.69%
비관적인 생각	MADRS	28	7	21	75.00%
자살 생각	MADRS	11	3	8	72.72%
죄책감	BPRS	34	14	20	58.82%
긴장	BPRS	16	11	5	31.25%
불안	BPRS	37	19	18	48.65%
감정적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정동	BPRS	15	11	4	26.67%

[0507]

[0508] [표 2-B]

하루 내 개별 투여 요법(IDR)에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자($n=8$)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 제1일의 평가.

척도 항목	척도	기준선 IDR	제 1 일	제 1 일의 개선	개선 백분율
수면 감소	MADRS	25	12	13	52.00%
집중력 장애	MADRS	30	1	29	96.67%
무기력	MADRS	27	5	22	81.48%
감정 불능	MADRS	36	2	34	94.44%
내면의 긴장	MADRS	26	6	20	76.92%
비관적인 생각	MADRS	28	4	24	85.71%
자살 생각	MADRS	11	1	10	90.91%
죄책감	BPRS	34	11	23	67.65%
긴장	BPRS	16	11	5	31.25%
불안	BPRS	37	16	21	56.76%
감정적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정동	BPRS	15	8	7	46.67%

[0509]

[0510] [표 2-C]

하루 내 개별 투여 요법(IDR)에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자(n=8)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 제 7 일의 평가.

척도 항목	척도	기준선 IDR	제 7 일	제 7 일의 개선	개선 백분율
수면 감소	MADRS	25	9	16	64.00%
집중력 장애	MADRS	30	9	21	70.00%
무기력	MADRS	27	3	24	88.89%
감정 불능	MADRS	36	6	30	83.33%
내면의 긴장	MADRS	26	12	14	53.85%
비관적인 생각	MADRS	28	3	25	89.29%
자살 생각	MADRS	11	3	8	72.73%
죄책감	BPRS	34	10	24	70.59%
긴장	BPRS	16	10	6	37.50%
불안	BPRS	37	17	20	54.05%
감정적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정동	BPRS	15	8	7	46.67%

[0511]

[0512] [표 3-A]

12mg 개별 투여 요법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12mg 그룹의 모든 환자(n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 용량 투여 2 시간(MADRS) 또는 3 시간(BPRS) 후에 평가한다.

척도 항목	척도	기준선 12mg	2/3 시간	2/3 시간 후의 개선	개선 백분율
집중력 장애	MADRS	16	7	9	56.25%
무기력	MADRS	16	10	6	37.50%
감정 불능	MADRS	16	9	7	43.75%
내면의 긴장	MADRS	13	2	11	84.62%
비관적인 생각	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 생각	MADRS	8	3	5	62.50%
죄책감	BPRS	18	9	9	50.00%
긴장	BPRS	14	9	5	35.71%
불안	BPRS	25	11	14	56.00%
감정적 위축	BPRS	13	11	2	15.38%
둔화된 정동	BPRS	11	8	3	27.27%

[0513]

[0514] [표 3-B]

12mg 개별 투여 요법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12mg 그룹의 모든 환자(n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 제 1 일의 평가.

척도 항목	척도	기준선 12mg	제 1 일	제 1 일의 개선	개선 백분율
수면 감소	MADRS	12	10	2	16.67%
집중력 장애	MADRS	16	2	14	87.50%
무기력	MADRS	16	0	16	100.00%
감정 불능	MADRS	16	1	15	93.75%
내면의 긴장	MADRS	13	3	10	76.92%
비관적인 생각	MADRS	16	7	9	56.25%
자살 생각	MADRS	8	5	3	37.50%
죄책감	BPRS	18	5	13	72.22%
긴장	BPRS	14	6	8	57.14%
불안	BPRS	25	6	19	76.00%
감정적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정동	BPRS	11	6	5	45.45%

[0515]

[0516] [표 3-C]

12mg 개별 투여 요법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12mg 그룹의 모든 환자(n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 제 7 일의 평가.

척도 항목	척도	기준선 12mg	제 7 일	제 7 일의 개선	개선 백분율
수면 감소	MADRS	12	6	6	50.00%
집중력 장애	MADRS	16	3	13	81.25%
무기력	MADRS	16	3	13	81.25%
감정 불능	MADRS	16	1	15	93.75%
내면의 긴장	MADRS	13	5	8	61.54%
비관적인 생각	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 생각	MADRS	8	7	1	12.50%
죄책감	BPRS	18	5	13	72.22%
긴장	BPRS	14	6	8	57.14%
불안	BPRS	25	6	19	76.00%
감정적 위축	BPRS	13	6	7	53.85%
둔화된 정동	BPRS	11	5	6	54.55%

[0517]

[0518] 실시예 6 - 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 약동학 평가

[0519] 5-MeO-DMT의 약동학 특성을 조사하기 위해서, 각각 8명인 세 개의 그룹을 형성하였다. 대상체에게 흡입을 통해서 5-MeO-DMT 6mg, 12mg 또는 18mg의 단일 용량을 투여하였다. 혈액 샘플은 투여 후 1; 2; 4; 7; 10; 15; 20; 30; 45분 및 1; 1.5; 2; 3; 4시간에 채취하였다.

[0520] 5-MeO-DMT 농도는 LC-MS/MS를 사용하여 결정하였다. PK 매개변수는 각각의 개체의 농도 대 시간 플롯의 대수 분석을 통해 생성하였다. 분석은 소프트웨어 Phoenix WinNonlin 6.3을 사용하여 수행하였다.

[0521] 세 그룹에 대해 수득한 중앙 C_{max} 값은 11.85ng/ml(6mg 그룹), 22.90ng/ml(12mg 그룹) 및 38.45ng/ml(18mg 그룹)이었다.

[0522] 하기 표 4는 표시된 시간 지점에 대해 결정된 C_{max}에 대한 중앙 백분율 혈장 농도를 나타낸다.

표 4

	Cmax 에 대한 중앙 백분을 혈장 농도													
시간(분)	1	2	4	7	10	15	20	30	45	60	90	120	180	240
6mg	96	98	83	56	40	22	16	10	8	4	2	1	0	N.A.
12mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0
18mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0

[0523]

[0524]

약동학 측정을 또한 상향적정에 의존하는 투여 계획에 대해 수행하였다. 상당히 유사한 결과를 얻었다.

[0525]

5-MeO-DMT 대사산물인 부포테닌에 대한 혈중 농도를 또한 결정하였다. 소수의 샘플에서만 농도가 정량화의 하한 수준(LLOQ)(25 pg/ml)을 초과하였다. 15분 이후부터 부포테닌 농도는 항상 LLOQ보다 낮았다.

[0526]

상향적정 계획을 투여받은 대상체를 포함한 경우 상당히 유사한 관찰이 이루어졌다.

[0527]

실시예 7 - 5-MeO-DMT의 독성학적 시험

[0528]

5-MeO-DMT는 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*)의 히스티딘 요구 박테리아 균주 4종(TA98, TA100, TA1535 및 TA1537) 및 에세리키아 콜라이(*Escherichia coli*)의 트립토판 요구 균주 1종(WP2 uvrA pKM101)에서 돌연변이를 유도하지 않았다. 이러한 조건은 래트 간 대사 활성화 시스템(S-9)의 부재 및 존재에서 최대 5000 µg/플레이트(현재 규제 지침에 따른 최대 권장 농도) 농도로 처리하는 것을 포함하였다.

[0529]

실시예 8 - 인간 혈장 단백질에 대한 5-MeO-DMT 결합

[0530]

5-MeO-DMT의 혈장 단백질에 대한 시험관내 결합을 고속대량처리 투석을 사용하여 결정하였다. 평형 시간과 비특이적 결합은 인간 혈장을 사용하여 공칭 5-MeO-DMT 농도 1 µM에서 결정하였다. 평형 데이터를 평가한 후, 4시간 투석 시간을 사용하여 공칭 농도 0.1, 1 및 10 µM에서 혈장 단백질 결합을 조사하였다. 혈장 및 완충액 구획의 샘플에서 5-MeO-DMT의 농도는 LC-MS/MS로 결정하였다. 단백질 결합 결과는 아래와 같다.

표 5

인간 혈장에서 5-MeO-DMT의 유리 분획의 백분율

5-MeO-DMT(µM)	인간
0.1	78.7
1	77.3
10	87.0

[0531]

[0532]

실시예 9 - 5-MeO-DMT의 인간 대사

[0533]

5-MeO-DMT를 Leibovitz L-15 배지(1 × 10⁶개 세포/mL)의 현탁액 중에서 인간 간세포와 함께 1 µM 및 10 µM의 공칭 농도로 인큐베이션시켰다.

[0534]

5-MeO-DMT의 표준 스톱 용액을 에탄올에 20mM로 제조한 다음 Leibovitz L-15 배지로 2mM 농도로 추가로 희석시켰다. 냉동보관된 간세포와 함께 인큐베이션시키는 경우 2mM 스톱 용액을 Leibovitz L-15 배지로 20 µM 또는 2

μM 농도로 희석시켰다. $20\mu\text{M}$ 및 $2\mu\text{M}$ 시험 물질 제형의 분취물($250\mu\text{L}$)을 적절한 경우 각 간세포 배양 샘플($250\mu\text{L}$)에 첨가하여 인큐베이션의 최종 시험 물질 농도가 각각 $10\mu\text{M}$ 또는 $1\mu\text{M}$ 이 되고 인큐베이션에 1%(v/v) 미만의 용매가 포함되도록 하였다.

[0535] 인큐베이션은 약 37°C 의 진탕 수욕에서 수행하였다(전체 인큐베이션 부피 0.5mL). $1\mu\text{M}$ 의 경우, 인큐베이션은 0, 5, 10, 20, 30, 60 및 120분 후에 얼음 냉각된 아세트나이트릴(0.5mL)을 첨가하여 종결되었다. $10\mu\text{M}$ 의 경우, 인큐베이션은 0, 10, 30, 60 및 120분 후에 내부 표준($1\mu\text{g/mL}$ Psilocin-d10)이 포함된 얼음 냉각된 아세트나이트릴을 첨가하여 종결되었다.

[0536] 샘플을 볼텍스 혼합하고 실온에서 10분 동안 약 13,000rpm으로 원심분리시켰다. 원심분리 후, 단백질이 없는 상층액을 분석을 위해 제거하였다.

[0537] 블랭크 대조군 인큐베이션은 시험 물질 대신 Leibovitz L-15 배지를 사용하여 수행하였다. 세포 대조군 샘플은 간세포 대신 Leibovitz L-15 배지를 사용하여 수행하지 않았다. 블랭크 대조군 샘플의 분취물은 120분에 채취하였고, 세포 대조군 샘플은 $1\mu\text{M}$ 인큐베이션의 경우 0, 30 및 120분에, $10\mu\text{M}$ 인큐베이션의 경우 0 및 120분에 채취하지 않았다.

[0538] 모든 $1\mu\text{M}$ 배양은 2회 반복하여 수행하였고, 모든 $10\mu\text{M}$ 인큐베이션은 한 번 수행하였다. 모든 샘플은 분석 전에 -80°C (공칭)에서 저장하였다.

[0539] 모 화합물을 유지하고 적절한 크로마토그래피 반응을 제공하기 위해 적절한 크로마토그래피 조건이 개발하였다. $10\mu\text{M}$ 에서 5-MeO-DMT를 인큐베이션시킨 후 생성된 0, 30 및 120분 인큐베이션 샘플을 역상 LC-MS 분석을 사용하여 분석하여 고에너지 및 저에너지 질량 스펙트럼(MSE)을 생성하였다. 샘플 분석 전에 각각의 샘플의 $100\mu\text{L}$ 분취물을 실온에서 질소의 일정한 유동 하에 거의 건조될 때까지 증발시킨 다음, $50\mu\text{L}$ 의 이동상 A(물 중 0.1% 폼산)에 재구성하였다. 각각의 샘플(0, 30 및 120분, $10\mu\text{M}$)을 정확한 질량 LC-MS를 사용하여 분석하여 각각의 시점에서 모 화합물의 상대적 수준을 결정하고 형성된 대사산물의 프로파일을 결정하였다. 적절한 블랭크 및 대조군 샘플도 분석하였다. 10분 및 60분, $10\mu\text{M}$ 배양 샘플은 분석하지 않았으며 -80°C (공칭)에서 저장하였다.

[0540] 데이터는 채취 시간을 시험 물질 표준과 비교하여 대사산물의 존재 여부를 조사하였으며 스크리닝 소프트웨어(UNIFI 버전 1.9.4)와 사용자 정의 검색 매개변수를 사용하여 잠재적 대사산물의 정확한 질량을 기반으로 하였다. 의심되는 대사산물을 확인하기 위해서, 구조 규명에 사용된 샘플에서 검출된 피크의 측정된 정확한 질량이 분자식을 확인하기 위해 이론 질량의 5ppm 이내에 있어야 했다.

[0541] 얻은 결과를 상기 표 1에 요약한다.

[0542] **실시예 10 - 인간 간세포 공배양 모델에서 5-메톡시 인돌-3-아세트산(5-MIAA) 및 5-메톡시트립토판에 대한 대사 안정성**

[0543] 5-MIAA와 5-메톡시트립토판의 대사 안정성을 인간 간세포(H_urel HumanPoolTM, Visikol Inc.의 1차 간 공동 배양 모델)를 사용한 H_urel 공배양 검정을 통해 조사하였다.

[0544] 인큐베이션은 1 및 $10\mu\text{M}$ 초기 농도를 사용하고 0, 1, 2, 4, 8, 24, 48 및 72시간(h) 시점에 샘플링하여 수행하였다. 샘플은 UPLC/QE-orbitrap-MS를 사용하여 분석하였다.

[0545] 아래 표에는 H_urel 공배양 검정을 사용한 각각의 인큐베이션 시점 이후 시험 화합물에 대해 검출된 잔류하는 LC/MS 피크 면적을 해당 0분 인큐베이션 샘플과 비교하여 표시되어 있다. 검정 대조군 다이어제팜에 대한 결과(소실 반감기)는 효소 활동이 정상 수준 내에 있음을 나타내었다.

표 6

0 내지 72 시간 인큐베이션 후 5-MIAA에 대한 상대 LC/MS 피크 면적. 초기 기질 농도는 1 및 10 μ M(1 μ M의 경우 n = 2 및 10 μ M의 경우 n = 1)이었다.

인큐베이션	0 시간, %	1 시간, %	2 시간, %	4 시간, %	8 시간, %	24 시간, %	48 시간, %	72 시간, %
1 μ M 간세포	100	98	100	99	95	99	88	82
1 μ M 기질 세포	100	-	-	103	107	108	111	135
10 μ M 간세포	100	97	100	103	96	96	86	75
10 μ M 기질 세포	100	-	-	101	106	97	103	115

[0546]

표 7

0 내지 72 시간 인큐베이션 후 5-메톡시트립토파에 대한 상대 LC/MS 피크 면적. 초기 기질 농도는 1 및 10 μ M(1 μ M의 경우 n = 2 및 10 μ M의 경우 n = 1)이었다.

인큐베이션	0 시간, %	1 시간, %	2 시간, %	4 시간, %	8 시간, %	24 시간, %	48 시간, %	72 시간, %
1 μ M 간세포	100	79	57	33	10	0	0	0
1 μ M 기질 세포	100	-	-	97	107	94	102	104
10 μ M 간세포	100	87	81	68	42	1	0	0
10 μ M 기질 세포	100	-	-	99	105	86	98	104

[0547]

[0548] 5-MIAA의 경우 대사 회전율이 낮았으며, 간세포가 존재할 때 72시간 후 잔류 농도는 75 내지 82%였지만, 기질 세포 대조군에서는 사라지지 않았다.

[0549] 5-메톡시트립토파의 경우 대사 회전율이 높았으며, 간세포가 존재할 때 24시간 후에 완전히 사라졌고, 기질 세포 대조군에서는 사라지지 않았다.

[0550] 인간 간세포 및 1 μ M 시험 농도에서 5-MIAA의 시험관내 내재적 클리어런스는 0.15 μ l/분/100만 개 세포(반감기 15400분)이었고, 5-메톡시트립토파의 해당 값은 16.2 μ l/분/100만 개 세포(반감기 142분)였다.

[0551] 예측된 간 추출 비율은 5-MIAA의 경우 2%, 5-메톡시트립토파의 경우 67%였다.

[0552] 실시예 11 - 5-MIAA의 결합

[0553] 인간 혈장 단백질에 대한 결합을 결정하였다. 3회 반복물에 대한 비결합 분율(fu)과 평균 비결합 분율, 표준 편차 및 평균 회수율(회수율%)을 보고하였다(표 8).

표 8

화합물	반복물 1	반복물 2	반복물 3	평균 fu	SD	평균 회수율 %
5-MIAA	0.499	0.462	0.544	0.502	0.0411	81.4
와파린 (대조군)	0.0418	0.0356	0.0358	0.0377	0.00352	78.1

[0554]

[0555] 실시예 12 - 산후 우울증 환자에게 흡입을 통해서 투여되는 5-MeO-DMT의 임상 시험

- [0556] 단일 아암 공개 임상 시험은 임상적으로 진단된 산후 우울증(PPD)을 갖는 성인 여성 환자 15명이 참여할 것이다.
- [0557] 환자는 증발 후 흡입을 통해 하루 개별화 5-MeO-DMT 투여 요법을 투여받을 것이다.
- [0558] 특히, 환자는 제0일에 5-MeO-DMT를 최대 3회 용량을 투여받을 것이다: 6mg, 12mg 및 18mg.
- [0559] 1. 모든 환자는 6mg의 초기 용량의 5-MeO-DMT를 투여받을 것이다.
- [0560] 2. 두 번째 용량(12mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다:
- [0561] a. 6mg 용량 후 최고 경험(총점 $\geq$ 75)에 도달하지 못한 경우,
- [0562] b. 연구자의 판단에 따라서 6mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우,
- [0563] c. 이전 용량의 정신 활성 효과(PsE)가 가라앉은 경우,
- [0564] d. 투여 전 활력 매개변수 및 1초 강제 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 연구자의 판단에 따라서 임상적으로 유의미하지 않은 경우.
- [0565] 3. 마찬가지로, 세 번째 용량(18mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다.
- [0566] a. 12mg 용량 후 최고 경험(총점 $\geq$ 75)에 도달하지 못한 경우,
- [0567] b. 연구자의 판단에 따라서 12mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우,
- [0568] c. 이전 용량의 PsE가 가라앉은 경우,
- [0569] d. 투여 전 활력 매개변수 및 1초 강제 호기량(forced expiratory volume in one second: FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 연구자의 판단에 따라서 임상적으로 유의미하지 않은 경우.
- [0570] 환자는 투여 후 최고의 환각 경험(환자가 채점한 시각적 유사 척도, PE 척도에 기초함), 진정 및 다른 평가변수에 대해 평가될 것이다. 투여일 후 제1일 및 제7일에 추적 관찰 방문이 계획되어 있다.
- [0571] 임상 시험 참여를 고려하는 모든 환자는 다음 기준을 충족해야 한다.
- [0572] 1. 여성이고 스크리닝 시 연령 범위가 18 내지 45세(이들 값 포함)이다.
- [0573] 2. 스크리닝 시 체질량 지수(body mass index: BMI)가 18.5 내지 35 kg/m²(이들 값 포함)이다.
- [0574] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록 심리학자에 의해서 평가되는 PPD에 대한 시험 기준을 충족한다.
- [0575] a. 단축 국제 신경정신 인터뷰(Mini-International Neuropsychiatric Interview: MINI)에 의해 확인된, 정신병적 특징이 없는 주요 우울 장애의 진단, 임신 이후에서 산후 첫 4주 이내에 시작되는 출산전후 발병.
- [0576] b. 스크리닝 시 및 제0일에 투여 전 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 총점 28점 이상.
- [0577] 6. 스크리닝 시 수유를 중단했어야 함 또는 스크리닝 시에도 수유 중이거나 모유수유 중인 경우 제0일에 연구 약물을 투여하기 직전부터 마지막 투여 후 24시간까지 모유수유를 일시적으로 중단하고, 필요 시 해당 24시간 동안 모유를 모두 유축하여 폐기해야 하지만, 모유수유를 다시 시작하기 전에 마지막 투여 후 2.5시간 및 마지막 투여 후 24시간에 유축/폐기를 포함할 필요가 있다는 것에 동의해야 한다.
- [0578] 4. 5-MeO-DMT 투여 전 30일 동안 및 투여 후 90일 동안 완전히 금욕(이성애적 성관계를 완전히 피함)하거나 매우 효과적인(실패율<1%) 의학적으로 인정된 피임법을 사용하는 데 동의해야 한다. 환자는 스크리닝 시 및 시험 전날(-제1일)에 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.
- [0579] 5. 제7일에 시험이 끝난 후까지 다른 항우울제 또는 불안 치료제의 시작을 연기할 의향이 있으며 시험 기간 동안 임의의 심리요법을 변경하지 않는 데 동의한다.
- [0580] 다음 주요 제외 기준을 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외될 것이다:
- [0581] 1. 병력, 정신과적 평가 및 MINI 평가에 기초하여 양극성 장애, 조증 또는 경조증 삽화, 정신병적 장애, 주요 우울 장애(MDD) 또는 정신병적 특징이 있는 다른 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 성격 장애, 조현병, 망상 장애, 편집성 인격 장애, 조현 정동 장애, 임상적으로 유의미한 지적 장애 또는 연구자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 임의의 다른 정신과적 동반질환으로 현

재 진단되거나 이전에 진단되었다.

- [0582] 2. 현재 또는 이전에 진단된 양극성 장애, 정신병적 장애 또는 정신병적 특징이 있는 다른 기분 장애(MDD 포함)가 있는 1촌 또는 2촌 친척이 한 명 이상 있다.
- [0583] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록된 심리학자의 판단 시에, 병력, 정신과적 평가 및 콜럼비아 자살 심각성 평가 척도(Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS)에 기초한 자살 생각 및 자살 행동 평가에 기초한 상당한 자살 위험이 있다.
- [0584] 4. 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 항우울성 의약을 복용하였다(예외: 플루옥세틴의 경우 마지막 5주 이내).
- [0585] 5. 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 모노아민 옥시다제 저해제(MAOI) 활성이 있는 임의의 다른 의약을 복용하였다.
- [0586] 6. 연구자의 판단 시에 이전에 환각제 또는 환각 약물(예를 들어, 실로시빈, 실로시베속(*Psilocybe* spp.) 버섯, 5-MeO-DMT, DMT, 아야와스카, LSD, 메스칼린)에 대한 중대한 부작용을 경험한 적이 있다.
- [0587] 7. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 다른 금기를 갖는다.
- [0588] 8. 연구자의 판단 시에 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 현재 또는 과거의 임상적으로 유의미한 병태(예를 들어, 중증 감염, 폐 질환, 통제되지 않는 고혈압, 임신 중 또는 산후 기간에 새로 발생한 임신성 고혈압 장애(예를 들어, 임신성 고혈압, 전자간증-자간증, 중첩된 전자간증), 통제되지 않는 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간 또는 신부전, 중증 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)를 갖는다.
- [0589] 9. 연구자의 판단 시에 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 약물 또는 다른 물질을 복용한다.
- [0590] 10. 연구자의 판단에 시에 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 신체 검사, 활력 징후, ECG 또는 임상 검사 매개변수에서 임상적으로 유의미한 이상이 있다.
- [0591] 11. 스크리닝 시 또는 시험 전날(-제1일)에 임신 검사 결과가 양성이거나, 임신 중이거나 시험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투여 후 90일까지 임신 계획이 있는 환자.
- [0592] 12. 스크리닝 전 6개월 이내에 DSM-5 약물 또는 알코올 사용 장애가 있는 환자.
- [0593] 이 시험의 일차 목적은 PPD가 있는 성인 여성 환자에서 6mg, 12mg, 18mg의 5-MeO-DMT를 하루 개별화 투여 요법의 항우울 효과의 시작 및 7일 지속성을 결정하는 것이다.
- [0594] 이차 목적은 PPD가 있는 성인 여성 환자에서 6mg, 12mg, 18mg의 5-MeO-DMT의 하루 개별화 투여 요법의 항우울 효과, 항불안 효과, 모성 행동에 대한 효과, 안전성 및 내약성, 정신 활성 효과(PsE)의 강도 및 지속 시간, 인지적 결과에 대한 영향을 결정하는 것이다.
- [0595] 탐색적 목적은 PPD가 있는 성인 여성 환자에서 6mg, 12mg 및 18mg의 5-MeO-DMT의 하루 IDR을 투여한 후, 모유, 혈액 및 소변에서 5-MeO-DMT 및 대사산물인 부포테닌 및 5-메톡시인돌-3-아세트산(5-MIAA)의 양을 LC/MS/MS로 측정하여 결정하는 것이다(필요에 따라 대사산물 식별 스크리닝을 수행할 수 있음).
- [0596] 연구의 일차 평가변수는 제7일에 평가한 MADRS의 기준선에서의 변화에 의해서 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 평가하는 것이다.
- [0597] 이차 평가변수는 다음에 의해서 평가되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 포함한다.
- [0598] • 다음에 의해서 평가되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과.
 - [0599] o 제0일에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 및 제1일 및 제7일에 완화(MADRS $\leq$ 10)에 도달한 환자의 비율;
 - [0600] o 제0일에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 및 제1일에 평가된 MADRS의 기준선에서의 변화;
 - [0601] o 제0일에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 및 제1일 및 제7일에 응답자(MADRS 총점의 기준선에서의 $\geq$ 50% 감소)의 비율;
 - [0602] o 제0일에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 및 제1일 및 제7일에 전반적 임상 인상 - 중증도 척도(CGI-S);

- [0603] 제7일까지 모성 기능의 바킨 지수(BIMF) 총점 및 하위 척도 점수의 기준선에서의 변화에 의해 평가된 모성 행동에 대한 효과;
- [0604] 시험 전날(-제1일), 마지막 연구 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 제0일, 제1일 및 제7일 저녁에 채취한 모유에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;
- [0605] 시험 전날(-제1일), 마지막 연구 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 제1일 및 제7일에 채취한 혈액에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;
- [0606] 다음에 의해서 평가되는 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성.
- [0607] o 치료 유발 이상 사례(TEAE)의 보고;
- [0608] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가, 최대 유량 호흡측정의 기준선에서의 임상적으로 유의미한 변화;
- [0609] o 각각의 투여 후(각각의 연구 약물 투여 60분 후 및 PsE가 가라앉을 때) 및 0일차에 퇴원 평가의 일부로서 진정 평가(수정된 관찰자의 각성 및 진정 평가 척도(Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale: MOAA/S));
- [0610] o 제0일 및 제1일 및 제7일에 퇴원 평가의 일부로 평가된 임상의 투여 해리 상태 척도(임상의가 관리하는 해리성 상태 척도, CADSS)의 기준선에서의 변화;
- [0611] o 제0일 및 제1일 및 제7일에 퇴원 평가의 일부로서 평가된 간략한 정신과적 평가 척도(BPRS)의 기준선에서의 변화;
- [0612] o 제0일 및 제1일 및 제7일에 퇴원 평가의 일부로서 평가된 C-SSRS의 기준선에서의 변화;
- [0613] o 제0일 및 제1일 및 제7일에 퇴원 평가의 일부로서 평가된 YMRS의 기준선에서의 변화;
- [0614] PsE가 가라앉았을 때 각각의 투여 30 내지 60분 후에 보고된 환자가 경험한 PsE;
- [0615] o PE의 달성(PE 척도 총점 ≥ 75)을 평가하기 위해 최고 경험(PE) 척도를 사용한 PsE 평가;
- [0616] o 도전적 경험 설문지(Challenging Experience Questionnaire: CEQ);
- [0617] o 신비적 경험 설문(MEQ-30);
- [0618] 연구 약물 투여부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간(연구자 및 환자 채점)으로서 정의되고, 각각의 투여 30 내지 60분 후에 완료되는 PsE 기간.
- [0619] 정신과 의사에 의해서 진단된 산후 우울증을 갖는 환자 한 명이 지금까지 임상 시험에 모집되었다. 진단은 임신 이후에서 산후 첫 4주 이내에 시작되는 출산전후 발병 단축 국제 신경정신 인터뷰(MINI)(v7.0.2)에 의해 확인된, 정신병적 특징이 없는 주요 우울 장애였다. 환자는 세 번째 아이를 낳은 후 산후 우울증으로 진단되었다. 환자는 계획된 모든 방문일을 완료하였다. 흡입 절차는 환자가 적절하게 수행하였고 흡입 관련 이상 사례 없이 내약성이 양호하였다.
- [0620] **결과**
- [0621] 5-MeO-DMT 투여 직후 심박수 및 혈압이 일시적으로 임상적으로 관련성이 없는 수준으로 증가한 것을 제외하면, 다른 중요한 활력 매개변수의 변화는 발생하지 않았다. ECG(투여 3시간 후) 및 안전성 실험실 분석(제7일), CADSS(3시간, 제1일 및 제7일) 평가는 주목할 만한 것이 없었다. 보고된 몇몇 이상 사례(경련성 좌측 복통 및 두통, 둘 다 제0일)는 경미하고 단기간 지속되었으며 연구가 끝날 때까지 자연스럽게 해결되었다.
- [0622] 환각 경험의 강도와 관련하여, 6mg의 명목 용량에 노출되었을 때 달성된 기록된 PES 점수는 17.3이었다. 이 점수는 개별 투여 요법의 설계에 따라 후속적으로 더 높은 용량의 12mg을 투여해야 할 필요성을 나타낸다. 이 용량 대해 달성된 PES 점수는 ≥ 75 인 85.7이었는데, 이는 이 환자에 대해서 최고 환각 경험의 발생 및 IDR의 완료를 나타내었다.
- [0623] 중요하게는, 환자는 약물 투여 후 가장 빠른 평가 시점인 2시간에 MADRS로 평가되는 경우 우울 증상이 크게 개선되었다고 보고하였으며, 그 효과는 시간이 지나도 유지되었다(표 9). 환자는 또한 MADRS 반응(기준선에서의

적어도 50% 개선) 및 MADRS 완화(MADRS 총점 10점 이하)에 대한 표준 기준을 충족하였다.

표 9

MADRS/BPRS 점수표

척도 항목	기준 선	2 시간(M ADRS); 퇴원 (BPRS)	제 1 일	제 7 일	개선		
					2 시간 ; 퇴원	제 1 일	제 7 일
MADRS							
보고된 슬픔	4	0	0	0	4	4	4
겉보기에 슬픔	5	0	0	0	5	5	5
내면의 긴장	5	0	0	1	5	5	4
수면 감소	5	5	0	0	0	5	5
식욕 감소	0	0	0	0	0	0	0
집중력 장애	0	0	0	0	0	0	0
무기력	3	0	0	0	3	3	3
감정 불능	3	0	0	0	3	3	3
비관적인 생각	4	0	0	0	4	4	4
자살 생각	0	0	0	0	0	0	0
총 MADRS	29	5	0	1	24	29	28
BPRS							
신체적 염려	6	1	1	1	5	5	5
불안	7	1	1	1	6	6	6
감정적 위축	5	1	1	1	4	4	4
개념 혼란(Conceptual disorganization)	1	1	1	1	0	0	0
죄책감	6	1	1	1	5	5	5
긴장	6	1	1	1	5	5	5
반복적 동작 및 자세(Mannerisms and Posturing)	1	1	1	1	0	0	0
과대성(Grandiosity)	1	1	1	1	0	0	0
우울한 기분	6	1	1	1	5	5	5
적개심(Hostility)	1	1	1	1	0	0	0
의심	1	1	1	1	0	0	0
환각 해동	1	1	1	1	0	0	0
운동 지연	1	1	1	1	0	0	0
비협조성	1	1	1	1	0	0	0
비정상적인 사고 내용	1	1	1	1	0	0	0
둔화된 정동	1	1	1	1	0	0	0
흥분	2	1	1	1	1	1	1
방향감각상실	1	1	1	1	0	0	0

[0624]

[0625] 특히 여러 MADRS 항목에서 상당한 개선이 주목되었다. 항목은 표 9에 약술되어 있다. 일부 항목에 대한 환자의 기준선 점수는 증상(식욕 감소, 집중력 장애, 자살 생각)의 부재를 반영하는 반면, 심각한 증상(예를 들어, 수면 감소, 내면의 긴장)을 반영하는 점수가 있는 항목은 현저한 개선을 보였다.

[0626] 유사하게, 신체적 염려, 불안, 감정적 위축, 죄책감 및 긴장을 포함한 여러 BPRS 항목에서도 개선이 보였다.

[0627] 또한 모성 기능의 개선이 표 10에 약술된 바와 같이 제7일에 기록된 BIMF 점수의 개선에 의해 입증되었으며, 총 점은 92점에서 (가능한 총 120점 중에서) 105점으로 14% 개선되었다.

[0628] Barkin 등에 의해서 정의된 바와 같이 모성 기능의 여러 기능 영역을 또한 평가하였다. 각각의 기능 영역의 개선을 표 11에 더 자세히 약술한다.

[0629] 여기서 자기 관리, 심리적 안녕 및 관리에서 주목할 만한 개선이 달성되었으며, 개선 백분율은 18%(관리)에서 (44%)(자기 관리)까지 다양하였다. 이러한 개선은 MADRS에서 평가되는 바와 같은 우울 항목의 개선과 모성 기능의 개선 간의 관계를 강화한다.

[0630] 환자는 치료 전에 이미 비교적 높은 점수를 받았다는 것을 주목하기 바란다. 일부 기능 영역에서, 점수는 최대 값 또는 이에 가까웠기 때문에(표 11 참조), 요법에 의한 개선에 대한 범위가 제한되었다.

표 10

BIMF 점수표

번호	BIMF 항목	제 0 일	제 7 일	Δ (제 7 일)
1	나는 좋은 엄마이다	6	6	0
2	나는 쉬었다고 느낀다	0	2	2
3	나는 아기에 대해 내가 선택한 수유 방식(병 또는 모유 또는 둘 다)에 대해 편안하다	6	6	0
4	아기와 나는 서로를 이해한다	5	5	0
5	나는 긴장을 풀고 아기와 함께 시간을 즐길 수 있다	5	6	1
6	나는 후식이 필요할 때 아기를 돌봐주는 신뢰할 수 있는 사람들이 내 삶에 있다	6	6	0
7	나는 신뢰하는 친구 또는 친척이 아기를 돌보도록 허용하는 데 편안하다(아기의 아빠 또는 배우자를 포함할 수 있음)	6	6	0
8	나는 성인과 충분히 상호 작용한다	6	6	0
9	나는 다른 사람들로부터 충분한 격려를 받고 있다	5	6	1
10	나는 아기를 돌볼 때 내 감정(본능)을 신뢰한다	5	6	1
11	나는 매주 약간의 시간을 내어 나 자신을 위해 무언가를 한다	5	6	1
12	나는 아기의 신체적 필요(수유, 기저귀 갈기, 병원 예약)를 잘 돌보고 있다	6	6	0
13	나는 신체적 필요(식사, 샤워 등)를 잘 돌보고 있다	4	5	1
14	나는 아기의 건강 및 안녕에 대해 좋은 결정을 내린다	6	6	0
15	나와 아기는 일상에 익숙해지고 있다	5	6	1
16	나는 다른 사람들이 (엄마로서) 나를 어떻게 판단하는지 걱정한다	3	5	2
17	나는 아기를 돌보고 다른 책임들도 잘 할 수 있다	5	5	0
18	불안 또는 걱정이 종종 내 모성 능력을 방해한다	2	5	3
19	시간이 지날수록 나는 아기를 돌보는 데 점점 능숙해지고 있다	0	1	1
20	나는 새로운 엄마로서 내가 하는 일에 만족한다	6	5	-1
	총점	92	105	13

[0631]

표 11

BIMF 기능 영역 점수표

기능성 영역	관련 BIMF 항목	점수				
		가능한 최대 값	제 0 일	제 7 일	Δ (제 7 일)	개선 %
자기 관리	2, 11, 13	18	9	13	4	44.44%
육아	12, 14	12	12	12	0	0.00%
모자 상호 작용	4, 5, 15	18	15	17	2	13.33%
심리적 안녕	1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 16, 18, 20	60	44	53	9	20.45%
사회적 지원	6, 8, 9	18	17	18	1	5.88%
관리	7, 11, 13, 14, 17, 18	36	28	33	5	17.86%
조정	17, 19	12	5	6	1	20.00%

[0632]

[0633] 요약 및 결론

[0634] A. 5-MeO-DMT 6mg의 개별 투여 요법, 그 다음 흡입을 통해 투여된 5-MeO-DMT 12mg은 내약성이 양호하였고, 산후 우울증으로 정식으로 진단된 환자에서 놀랍고 매우 유의미한 임상적 반응을 유도하였다.

[0635] B. 임상적 반응은 5-MeO-DMT 투여 후 2시간 이내에 빠르게 일어난다. 이러한 빠른 개시는 흔치 않으며, 삼환식 항우울제, 모노아민 산화효소 저해제, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(selective serotonin-reuptake inhibitor, SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) 등을 포함한 종래의 항우울제 계열에서는 나타나지 않았으며, 이들은 일반적으로 효과가 나타나기까지 4 내지 6주가 걸린다.

[0636] C. 환자는 IDR에 따라 5-MeO-DMT 투여 후 2시간 이내에 임상적 완화를 경험하였다. 이는 산후 우울증에 대한 임의의 승인된 요법 및 또한 모든 이전에 시험된 환각 약물보다 훨씬 우수하다.

[0637] D. 5-MeO-DMT는 단 한 번만 투여되었고 이 시간 기간 동안 신체에 더 이상 효과적으로 존재하지 않았지만(상기 실시예 6의 약동학 데이터 참조) 7일 추적 관찰 기간 동안 상당한 임상적 반응이 지속되었다. 이러한 관찰은 5-MeO-DMT의 우수한 임상 프로파일을 뒷받침하며 편리한 투여 간격을 허용한다.

[0638] E. 항우울 효과 외에도, 다른 증상(예컨대, 신체적 염려, 감정적 위축, 불안, 죄책감 및 긴장)을 평가하는 평가 변수가 긍정적인 영향을 받았는데, 이는 다른 정신 질환이 있는 환자에서 5-MeO-DMT를 사용하는 것을 뒷받침한다.

[0639] F. 항우울 효과 외에도, BIMF를 사용하여 평가되는 바와 같은 모성 기능, 예컨대, 자기 관리, 심리적 안녕 및 관리를 평가하는 평가변수가 긍정적인 영향을 받았다. 이는 핵심 우울증 증상의 개선을 넘어 PPD를 앓고 있는 환자에 대한 5-MeO-DMT의 추가적 이점을 뒷받침한다.

[0640] 강조된 양상은 5-MeO-DMT가 본 발명에 따라 사용될 때 산후 우울증에 대한 승인된 약리학적 요법 및 이전에 시험된 모든 환각 약물과 비교하여 상당히 향상된 효능 프로파일을 가지고 있음을 나타낸다.

[0641] 급성 환각 효과의 짧은 지속 시간 및 유리한 안전성 프로파일과 함께, 이러한 데이터는 산후 우울증을 갖는 환자에서 개선된 정신 활성 요법을 제공하는 기술적 문제가 본 발명에 의해 해결되었음을 나타낸다.

[0642] 실시예 13 - 산후 우울증 환자에게 정맥내 주입을 통해서 투여되는 5-MeO-DMT의 임상 시험 - 예언적 실시예

[0643] 임상 시험은 임상적으로 진단된 산후 우울증(PPD)을 갖는 성인 여성 환자가 참여할 것이다.

[0644] 환자는 정맥내 주사에 의해서 하루 개별화 5-MeO-DMT 투여 요법을 투여받을 것이다. 5-MeO-DMT를 이의 수소화브

로마이드염의 형태 및 정맥내 주사용 제형 형태로 제공할 것이다. 하기에 언급된 5-MeO-DMT에 대한 투여량은 유리 염기의 중량과 관련되며 5-MeO-DMT의 수소화브로마이드염에 대한 투여량은 등물량을 사용한다고 가정하여 계산될 수 있다.

- [0645] 특히, 환자는 제0일에 5-MeO-DMT를 최대 3회 용량을 투여받을 것이다: 2mg, 5mg 및 8mg.
- [0646] 1. 모든 환자는 2mg의 초기 용량의 5-MeO-DMT를 투여받을 것이다.
- [0647] 2. 두 번째 용량(5mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다:
- [0648] a. 2mg 용량 후 최고 경험(총점 $\geq$ 75)에 도달하지 못한 경우,
- [0649] b. 연구자의 판단에 따라서 2mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우,
- [0650] c. 이전 용량의 정신 활성 효과(PsE)가 가라앉은 경우,
- [0651] d. 투여 전 활력 매개변수 및 1초 강제 호기량(FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 연구자의 판단에 따라서 임상적으로 유의미하지 않은 경우.
- [0652] 3. 마찬가지로, 세 번째 용량(8mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다.
- [0653] a. 5mg 용량 후 최고 경험(총점 $\geq$ 75)에 도달하지 못한 경우,
- [0654] b. 연구자의 판단에 따라서 5mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우,
- [0655] c. 이전 용량의 PsE가 가라앉은 경우,
- [0656] d. 투여 전 활력 매개변수 및 1초 강제 호기량(FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 연구자의 판단에 따라서 임상적으로 유의미하지 않은 경우.
- [0657] 환자는 투여 후 최고의 환각 경험(환자가 채점한 시각적 유사 척도, PE 척도에 기초함), 진정 및 다른 평가변수에 대해 평가될 것이다. 투여일 후 제1일 및 제7일에 추적 관찰 방문이 계획되어 있다.
- [0658] 임상 시험 참여를 고려하는 모든 환자는 다음 기준을 충족해야 한다.
- [0659] 1. 여성이고 스크리닝 시 연령 범위가 18 내지 45세(이들 값 포함)이다.
- [0660] 2. 스크리닝 시 체질량 지수(body mass index, BMI)가 18.5 내지 35 kg/m²(이들 값 포함)이다.
- [0661] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록 심리학자에 의해서 평가되는 PPD에 대한 시험 기준을 충족한다.
- [0662] a. 단축 국제 신경정신 인터뷰(Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI)에 의해 확인된, 정신병적 특징이 없는 주요 우울 장애의 진단, 임신 이후에서 산후 첫 4주 이내에 시작되는 출산전후 발병.
- [0663] b. 스크리닝 시 및 제0일에 투여 전 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 총점 28점 이상.
- [0664] 6. 스크리닝 시 수유를 중단했어야 함 또는 스크리닝 시에도 수유 중이거나 모유수유 중인 경우 제0일에 연구 약물을 투여하기 직전부터 마지막 투여 후 24시간까지 모유수유를 일시적으로 중단하고, 필요 시 해당 24시간 동안 모유를 모두 유축하여 폐기해야 하지만, 모유수유를 다시 시작하기 전에 마지막 투여 후 2.5시간 및 마지막 투여 후 24시간에 유축/폐기를 포함할 필요가 있다는 것에 동의해야 한다.
- [0665] 4. 5-MeO-DMT 투여 전 30일 동안 및 투여 후 90일 동안 완전히 금욕(이성애적 성관계를 완전히 피함)하거나 매우 효과적인(실패율 $<$ 1%) 의학적으로 인정된 피임법을 사용하는 데 동의해야 한다. 환자는 스크리닝 시 및 시험 전날(-제1일)에 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.
- [0666] 5. 제7일에 시험이 끝난 후까지 다른 항우울제 또는 불안 치료제의 시작을 연기할 의향이 있으며 시험 기간 동안 임의의 심리요법을 변경하지 않는 데 동의한다.
- [0667] 다음 주요 제외 기준을 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외될 것이다:
- [0668] 1. 병력, 정신과적 평가 및 MINI 평가에 기초하여 양극성 장애, 조증 또는 경조증 삽화, 정신병적 장애, 주요 우울 장애(MDD) 또는 정신병적 특징이 있는 다른 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 성격 장애, 조현병, 망상 장애, 편집성 인격 장애, 조현 정동 장애, 임상적으로 유의미한 지적 장애 또는 연구자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 임의의 다른 정신과적 동반질환으로 현

재 진단되거나 이전에 진단되었다.

- [0669] 2. 현재 또는 이전에 진단된 양극성 장애, 정신병적 장애 또는 정신병적 특징이 있는 다른 기분 장애(MDD 포함)가 있는 1촌 또는 2촌 친척이 한 명 이상 있다.
- [0670] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록된 심리학자의 판단 시에, 병력, 정신과적 평가 및 콜럼비아 자살 심각성 평가 척도(콜럼비아 자살 심각성 평가 척도, C-SSRS)에 기초한 자살 생각 및 자살 행동 평가에 기초한 상당한 자살 위험이 있다.
- [0671] 4. 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 항우울성 의약을 복용하였다(예외: 플루옥세틴의 경우 마지막 5주 이내).
- [0672] 5. 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 모노아민 옥시다제 저해제(MAOI) 활성이 있는 임의의 다른 의약을 복용하였다.
- [0673] 6. 연구자의 판단 시에 이전에 환각제 또는 환각 약물(예를 들어, 실로시빈, 실로시베속(*Psilocybe* spp.) 버섯, 5-MeO-DMT, DMT, 아야와스카, LSD, 메스칼린)에 대한 중대한 부작용을 경험한 적이 있다.
- [0674] 7. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 다른 금기를 갖는다.
- [0675] 8. 연구자의 판단 시에 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 현재 또는 과거의 임상적으로 유의미한 병태(예를 들어, 중증 감염, 폐 질환, 통제되지 않는 고혈압, 임신 중 또는 산후 기간에 새로 발생한 임신성 고혈압 장애(예를 들어, 임신성 고혈압, 전자간증-자간증, 중첩된 전자간증), 통제되지 않는 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간 또는 신부전, 중증 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)를 갖는다.
- [0676] 9. 연구자의 판단 시에 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 약물 또는 다른 물질을 복용한다.
- [0677] 10. 연구자의 판단 시에 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 신체 검사, 활력 징후, ECG 또는 임상 검사 매개변수에서 임상적으로 유의미한 이상이 있다.
- [0678] 11. 스크리닝 시 또는 시험 전날(-제1일)에 임신 검사 결과가 양성이거나, 임신 중이거나 시험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투여 후 90일까지 임신 계획이 있는 환자.
- [0679] 12. 스크리닝 전 6개월 이내에 DSM-5 약물 또는 알코올 사용 장애가 있는 환자.
- [0680] 이 시험의 일차 목적은 PPD가 있는 성인 여성 환자에서 2mg, 5mg, 8mg의 5-MeO-DMT를 하루 개별화 투여 요법의 항우울 효과의 시작 및 7일 지속성을 결정하는 것이다.
- [0681] 이차 목적은 PPD가 있는 성인 여성 환자에서 2mg, 5mg, 8mg의 5-MeO-DMT의 하루 개별화 투여 요법의 항우울 효과, 항불안 효과, 모성 행동에 대한 효과, 안전성 및 내약성, 정신 활성 효과(PsE)의 강도 및 지속 시간, 인지적 결과에 대한 영향을 결정하는 것이다.
- [0682] 탐색적 목적은 PPD가 있는 성인 여성 환자에서 2mg, 5mg 및 8mg의 5-MeO-DMT의 하루 IDR을 투여한 후, 모유, 혈액 및 소변에서 5-MeO-DMT 및 대사산물인 부포테닌 및 5-메톡시인돌-3-아세트산(5-MIAA)의 양을 LC/MS/MS로 측정하여 결정하는 것이다(필요에 따라 대사산물 식별 스크리닝을 수행할 수 있음).
- [0683] 연구의 일차 평가변수는 제7일에 평가한 MADRS의 기준선에서의 변화에 의해서 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 평가하는 것이다.
- [0684] 이차 평가변수는 다음에 의해서 평가되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 포함한다.
- [0685] * 다음에 의해서 평가되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과.
 - [0686] o 제0일에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 및 제1일 및 제7일에 완화(MADRS $\leq$ 10)에 도달한 환자의 비율;
 - [0687] o 제0일에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 및 제1일에 평가된 MADRS의 기준선에서의 변화;
 - [0688] o 제0일에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 및 제1일 및 제7일에 응답자(MADRS 총점의 기준선에서의 $\geq$ 50% 감소)의 비율;
 - [0689] o 제0일에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 및 제1일 및 제7일에 전반적 임상 인상 - 중증도 척도(CGI-S);

- [0690] • 제7일까지 모성 기능의 바킨 지수(BIMF) 총점 및 하위 척도 점수의 기준선에서의 변화에 의해 평가된 모성 행동에 대한 효과;
- [0691] • 시험 전날(-제1일), 마지막 연구 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 제0일 저녁 및 제1일 및 제7일에 채취한 모 유에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;
- [0692] • 시험 전날(-제1일), 마지막 연구 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 제1일 및 제7일에 채취한 혈액에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;
- [0693] • 다음에 의해서 평가되는 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성.
 - [0694] o 치료 유발 이상 사례(TEAE)의 보고;
 - [0695] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가, 최대 유량 호흡측정의 기준선에서의 임상적으로 유의미한 변화;
 - [0696] o 각각의 투여 후(각각의 연구 약물 투여 60분 후 및 PsE가 가라앉을 때) 및 0일차에 퇴원 평가의 일부로서 진정 평가(수정된 관찰자의 각성 및 진정 평가 척도[MOAA/S]);
 - [0697] o 제0일 및 제1일 및 제7일에 퇴원 평가의 일부로 평가된 임상적 투여 해리 상태 척도(임상의가 관리하는 해리성 상태 척도, CADSS)의 기준선에서의 변화;
 - [0698] o 제0일 및 제1일 및 제7일에 퇴원 평가의 일부로서 평가된 간략한 정신과적 평가 척도(BPRS)의 기준선에서의 변화;
 - [0699] o 제0일 및 제1일 및 제7일에 퇴원 평가의 일부로서 평가된 C-SSRS의 기준선에서의 변화;
 - [0700] o 제0일 및 제1일 및 제7일에 퇴원 평가의 일부로서 평가된 YMRS의 기준선에서의 변화;
 - [0701] • PsE가 가라앉았을 때 각각의 투여 30 내지 60분 후에 보고된 환자가 경험한 PsE;
 - [0702] o PE의 달성(PE 척도 총점 ≥ 75)을 평가하기 위해 최고 경험(PE) 척도를 사용한 PsE 평가;
 - [0703] o 도전적 경험 설문지(Challenging Experience Questionnaire, CEQ);
 - [0704] o 신비적 경험 설문(MEQ-30);
 - [0705] • 연구 약물 투여부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간(연구자 및 환자 채점)으로서 정의되고, 각각의 투여 30 내지 60분 후에 완료되는 PsE 기간;
 - [0706] **실시예 14 - 산후 우울증 환자에게 정맥내 주입을 통해서 투여되는 5-MeO-DMT의 임상 시험 - 예언적 실시예**
 - [0707] 임상 시험은 임상적으로 진단된 산후 우울증(PPD)을 갖는 성인 여성 환자가 참여할 것이다.
 - [0708] 환자는 정맥내 주사에 의해서 하루 개별화 5-MeO-DMT 투여 요법을 투여받을 것이다. 5-MeO-DMT를 이의 수소화브로마이드염의 형태 및 정맥내 주사용 제형형태로 제공할 것이다. 하기에 언급된 5-MeO-DMT에 대한 투여량은 유리 염기의 중량과 관련되며 5-MeO-DMT의 수소화브로마이드염에 대한 투여량은 등물량을 사용한다고 가정하여 계산될 수 있다.
 - [0709] 특히, 환자는 제0일에 5-MeO-DMT를 최대 3회 용량을 투여받을 것이다: 1mg, 2mg 및 3mg.
 - [0710] 1. 모든 환자는 1mg의 초기 용량의 5-MeO-DMT를 투여받을 것이다.
 - [0711] 2. 두 번째 용량(2mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다:
 - [0712] a. 1mg 용량 후 최고 경험(총점 ≥ 75)에 도달하지 못한 경우,
 - [0713] b. 연구자의 판단에 따라서 1mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우,
 - [0714] c. 이전 용량의 정신 활성 효과(PsE)가 가라앉은 경우,
 - [0715] d. 투여 전 활력 매개변수 및 1초 강제 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 연구자의 판단에 따라서 임상적으로 유의미하지 않은 경우.

- [0716] 3. 마찬가지로, 세 번째 용량(3mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다.
- [0717] a. 2mg 용량 후 최고 경험(총점 ≥ 75)에 도달하지 못한 경우,
- [0718] b. 연구자의 판단에 따라서 2mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우,
- [0719] c. 이전 용량의 PsE가 가라앉은 경우,
- [0720] d. 투여 전 활력 매개변수 및 1초 강제 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 연구자의 판단에 따라서 임상적으로 유의미하지 않은 경우.
- [0721] 환자는 투여 후 최고의 환각 경험(환자가 채점한 시각적 유사 척도, PE 척도에 기초함), 진정 및 다른 평가변수에 대해 평가될 것이다. 투여일 후 제1일 및 제7일에 추적 관찰 방문이 계획되어 있다.
- [0722] 임상 시험 참여를 고려하는 모든 환자는 다음 기준을 충족해야 한다.
- [0723] 1. 여성이고 스크리닝 시 연령 범위가 18 내지 45세(이들 값 포함)이다.
- [0724] 2. 스크리닝 시 체질량 지수(body mass index: BMI)가 18.5 내지 35 kg/m²(이들 값 포함)이다.
- [0725] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록 심리학자에 의해서 평가되는 PPD에 대한 시험 기준을 충족한다.
- [0726] a. 단축 국제 신경정신 인터뷰(Mini-International Neuropsychiatric Interview: MINI)에 의해 확인된, 정신병적 특징이 없는 주요 우울 장애의 진단, 임신 이후에서 산후 첫 4주 이내에 시작되는 출산전후 발병.
- [0727] b. 스크리닝 시 및 제0일에 투여 전 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 총점 28점 이상.
- [0728] 6. 스크리닝 시 수유를 중단했어야 함 또는 스크리닝 시에도 수유 중이거나 모유수유 중인 경우 제0일에 연구 약물을 투여하기 직전부터 마지막 투여 후 24시간까지 모유수유를 일시적으로 중단하고, 필요 시 해당 24시간 동안 모유를 모두 유축하여 폐기해야 하지만, 모유수유를 다시 시작하기 전에 마지막 투여 후 2.5시간 및 마지막 투여 후 24시간에 유축/폐기를 포함할 필요가 있다는 것에 동의해야 한다.
- [0729] 4. 5-MeO-DMT 투여 전 30일 동안 및 투여 후 90일 동안 완전히 금욕(이성애적 성관계를 완전히 피함)하거나 매우 효과적인(실패율<1%) 의학적으로 인정된 피임법을 사용하는 데 동의해야 한다. 환자는 스크리닝 시 및 시험 전날(-제1일)에 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.
- [0730] 5. 제7일에 시험이 끝난 후까지 다른 항우울제 또는 불안 치료제의 시작을 연기할 의향이 있으며 시험 기간 동안 임의의 심리요법을 변경하지 않는 데 동의한다.
- [0731] 다음 주요 제외 기준을 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외될 것이다:
- [0732] 1. 병력, 정신과적 평가 및 MINI 평가에 기초하여 양극성 장애, 조증 또는 경조증 삽화, 정신병적 장애, 주요 우울 장애(MDD) 또는 정신병적 특징이 있는 다른 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 성격 장애, 조현병, 망상 장애, 편집성 인격 장애, 조현 정동 장애, 임상적으로 유의미한 지적 장애 또는 연구자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 임의의 다른 정신과적 동반질환으로 현재 진단되거나 이전에 진단되었다.
- [0733] 2. 현재 또는 이전에 진단된 양극성 장애, 정신병적 장애 또는 정신병적 특징이 있는 다른 기분 장애(MDD 포함)가 있는 1촌 또는 2촌 친척이 한 명 이상 있다.
- [0734] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록된 심리학자의 판단 시에, 병력, 정신과적 평가 및 콜럼비아 자살 심각성 평가 척도(콜럼비아 자살 심각성 평가 척도, C-SSRS)에 기초한 자살 생각 및 자살 행동 평가에 기초한 상당한 자살 위험이 있다.
- [0735] 4. 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 항우울성 의약을 복용하였다(예외: 플루옥세틴의 경우 마지막 5주 이내).
- [0736] 5. 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 모노아민 옥시다제 저해제(MAOI) 활성이 있는 임의의 다른 의약을 복용하였다.
- [0737] 6. 연구자의 판단 시에 이전에 환각제 또는 환각 약물(예를 들어, 실로시빈, 실로시베속(*Psilocybe* spp.) 버섯, 5-MeO-DMT, DMT, 아야와스카, LSD, 메스칼린)에 대한 중대한 부작용을 경험한 적이 있다.

- [0738] 7. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 다른 금기를 갖는다.
- [0739] 8. 연구자의 판단 시에 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 현재 또는 과거의 임상적으로 유의미한 병태(예를 들어, 중증 감염, 폐 질환, 통제되지 않는 고혈압, 임신 중 또는 산후 기간에 새로 발생한 임신성 고혈압 장애(예를 들어, 임신성 고혈압, 전자간증-자간증, 중첩된 전자간증), 통제되지 않는 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간 또는 신부전, 중증 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)를 갖는다.
- [0740] 9. 연구자의 판단 시에 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 약물 또는 다른 물질을 복용한다.
- [0741] 10. 연구자의 판단에 시에 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 신체 검사, 활력 징후, ECG 또는 임상 검사 매개변수에서 임상적으로 유의미한 이상이 있다.
- [0742] 11. 스크리닝 시 또는 시험 전날(-제1일)에 임신 검사 결과가 양성이거나, 임신 중이거나 시험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투여 후 90일까지 임신 계획이 있는 환자.
- [0743] 12. 스크리닝 전 6개월 이내에 DSM-5 약물 또는 알코올 사용 장애가 있는 환자.
- [0744] 이 시험의 일차 목적은 PPD가 있는 성인 여성 환자에서 1mg, 2mg, 3mg의 5-MeO-DMT를 하루 개별화 투여 요법의 항우울 효과의 시작 및 7일 지속성을 결정하는 것이다.
- [0745] 이차 목적은 PPD가 있는 성인 여성 환자에서 1mg, 2mg, 3mg의 5-MeO-DMT의 하루 개별화 투여 요법의 항우울 효과, 항불안 효과, 모성 행동에 대한 효과, 안전성 및 내약성, 정신 활성 효과(PsE)의 강도 및 지속 시간, 인지적 결과에 대한 영향을 결정하는 것이다.
- [0746] 탐색적 목적은 PPD가 있는 성인 여성 환자에서 1mg, 2mg 및 3mg의 5-MeO-DMT의 하루 IDR을 투여한 후, 모유, 혈액 및 소변에서 5-MeO-DMT 및 대사산물인 부포테닌 및 5-메톡시인돌-3-아세트산(5-MIAA)의 양을 LC/MS/MS로 측정하여 결정하는 것이다(필요에 따라 대사산물 식별 스크리닝을 수행할 수 있음).
- [0747] 연구의 일차 평가변수는 제7일에 평가한 MADRS의 기준선에서의 변화에 의해서 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 평가하는 것이다.
- [0748] 이차 평가변수는 다음에 의해서 평가되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 포함한다.
- [0749] * 다음에 의해서 평가되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과.
- [0750] o 제0일에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 및 제1일 및 제7일에 완화(MADRS $\leq$ 10)에 도달한 환자의 비율;
- [0751] o 제0일에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 및 제1일에 평가된 MADRS의 기준선에서의 변화;
- [0752] o 제0일에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 및 제1일 및 제7일에 응답자(MADRS 총점의 기준선에서의 $\geq$ 50% 감소)의 비율;
- [0753] o 제0일에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 및 제1일 및 제7일에 전반적 임상 인상 - 중증도 척도(CGI-S);
- [0754] * 제7일까지 모성 기능의 바킨 지수(BIMF) 총점 및 하위 척도 점수의 기준선에서의 변화에 의해 평가된 모성 행동에 대한 효과;
- [0755] * 시험 전날(-제1일), 마지막 연구 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 제0일 저녁 및 제1일 및 제7일에 채취한 모유에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;
- [0756] * 시험 전날(-제1일), 마지막 연구 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 제1일 및 제7일에 채취한 혈액에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;
- [0757] * 다음에 의해서 평가되는 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성.
- [0758] o 치료 유발 이상 사례(TEAE)의 보고;
- [0759] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가, 최대 유량 호흡측정의 기준선에서의 임상적으로 유의미한 변화;
- [0760] o 각각의 투여 후(각각의 연구 약물 투여 60분 후 및 PsE가 가라앉을 때) 및 0일차에 퇴원 평가의 일부로서 진

정 평가(수정된 관찰자의 각성 및 진정 평가 척도[MOAA/S]);

- [0761] o 제0일 및 제1일 및 제7일에 퇴원 평가의 일부로 평가된 임상의 투여 해리 상태 척도(임상의가 관리하는 해리성 상태 척도, CADSS)의 기준선에서의 변화;
- [0762] o 제0일 및 제1일 및 제7일에 퇴원 평가의 일부로서 평가된 간략한 정신과적 평가 척도(BPRS)의 기준선에서의 변화;
- [0763] o 제0일 및 제1일 및 제7일에 퇴원 평가의 일부로서 평가된 C-SSRS의 기준선에서의 변화;
- [0764] o 제0일 및 제1일 및 제7일에 퇴원 평가의 일부로서 평가된 YMRS의 기준선에서의 변화;
- [0765] • PsE가 가라앉았을 때 각각의 투여 30 내지 60분 후에 보고된 환자가 경험한 PsE;
- [0766] o PE의 달성(PE 척도 총점 ≥ 75)을 평가하기 위해 최고 경험(PE) 척도를 사용한 PsE 평가;
- [0767] o 도전적 경험 설문지(Challenging Experience Questionnaire, CEQ);
- [0768] o 신비적 경험 설문(MEQ-30);
- [0769] • 연구 약물 투여부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간(연구자 및 환자 채점)으로서 정의되고, 각각의 투여 30 내지 60분 후에 완료되는 PsE 기간.