



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0165982  
(43) 공개일자 2024년11월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/36 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)  
A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/26 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/36 (2013.01)  
A61K 31/137 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7034657
- (22) 출원일자(국제) 2023년02월02일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년10월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2023/012196
- (87) 국제공개번호 WO 2023/191952  
국제공개일자 2023년10월05일
- (30) 우선권주장  
63/325,757 2022년03월31일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인  
트랜센드 테라퓨틱스 인코퍼레이티드  
미국 뉴욕 10011 뉴욕 플로어 18 5 에비뉴 80
- (72) 발명자  
맨델, 블레이크  
미국 뉴욕 11215 브루클린 아파트 1비 캐럴 스트리트 863  
스토그니에우, 마틴  
미국 플로리다 34202 레이크우드 랜치 매던 씨티 7811  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인에이아이피

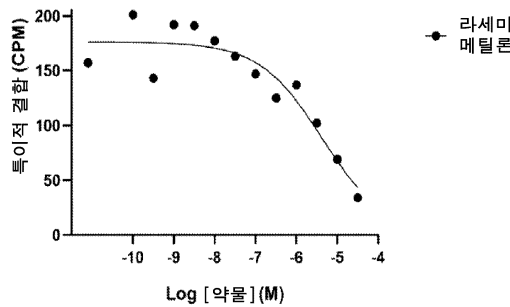
전체 청구항 수 : 총 65 항

(54) 발명의 명칭 **향정신성 의약품과 정신 및 신경계 병태 및 장애를 치료하기 위한 이의 용도**

(57) 요약

발명은 정신 및 신경계 병태 및 장애에 대한 의학적 사용을 위한 2C-B, 메틸론, MBDB, 그 각각의 대사산물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 유사체(2C-시리즈 및 카티논)를 포함하는 향정신성 의약품; 그 제조, 제형, 중간체, 투여의 경로, 복용량 및 일정에 관한 것이다.

대표도 - 도15



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 25/22* (2018.01)

*A61P 25/24* (2018.01)

*A61P 25/26* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

(72) 발명자

**슈미트, 제니퍼 루이스**

미국 뉴욕 11530 가든 씨티 하버드 스트리트 45

**실리그, 마르쿠스**

미국 캘리포니아 95451 켈시빌 하와이나 웨이 4665

(30) 우선권주장

63/328,343 2022년04월07일 미국(US)

PCT/US2022/074369 2022년08월01일 미국(US)

63/437,000 2023년01월04일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

신경정신병을 치료 및/또는 예방하고/하거나 이의 증상의 완화를 필요로 하는 대상체에서 신경정신병을 치료 및/또는 예방하고/거나 이의 증상을 완화시키는 방법으로서, 치료적으로 유효한 양의 메틸론(3,4-메틸렌디옥시-N-메틸카티논)을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 신경정신병은 우울 장애인, 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 우울 장애는 파괴적 기분 조절 장애, 주요 우울 장애, 단일 및 재발성 에피소드, 지속성 우울 장애(기분저하), 월경전 불쾌 장애, 물질/약물 유도된 우울 장애, 다른 의학적 병태에 기인한 우울 장애, 기타 특정 우울 장애, 불특정 우울 장애 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 신경정신병은 외상 후 스트레스 장애(PTSD)인, 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 신경정신병은 급성 스트레스 장애인, 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 신경정신병은 인격 장애(PD)인, 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 인격 장애는 경계선 인격 장애(BPD), 회피성 인격 장애(AvPD), 반사회적 인격 장애(AsPD), 분열형 인격 장애, 기타 불안 및 공황 생성 장애, 특정 인격 장애, 충동 장애, 성 정체성 장애, 성도착증, 기타 성적 장애, 기타 성인 성격 및 행동 장애, 불특정 성인 성격 및 행동 장애, 알려진 생리적 병태로 인한 성격 및 행동 장애로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

#### 청구항 8

제6항에 있어서, 상기 대상체는 우울 장애를 갖는, 방법.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 신경정신병은 불안 장애인, 방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 불안 장애는 범불안 장애, 공황 장애, 공황 발작, 공포 불안 장애, 질병 불안 장애, 해리성, 스트레스 요인 관련된, 신체형 기타 비정신병적 정신 장애, 급성 스트레스 반응, 일시적인 적응 반응, 신경쇠약, 정신생리학적 장애, 강박 장애, 심각한 스트레스 및 적응 장애에 대한 반응, 분리 불안 장애, 간헐적 발작 불안, 선택적 함구증, 특정 공포증, 사회 불안 장애(사회 공포증), 광장공포증, 물질/약물 유도된 불안 장애, 기타 의학적 병태에 기인한 불안 장애, 임신 및 출산 불안, 임신 전(출산 전) 불안, 산후 불안, 동물형 공포증, 거미 공포증, 기타 동물형 공포증, 자연 환경형 공포증, 뇌우의 두려움, 혈액의 두려움, 주사 및 수혈의 두려움, 기타 의료적 치유의 두려움, 부상의 두려움, 상황형 공포증, 밀실 공포증, 고소공포증, 기타 불특정 불안 장애, 신체 기형 장애, 축적 장애, 발모병(털 뽑는 장애) 벗겨짐(피부 뜯기), 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 신경정신병은 기분 장애인, 방법.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 신경정신병은 섬유근육통인, 방법.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 상기 신경정신병은 섭식 장애인, 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 메틸론은 5-250 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 메틸론은 0.08-4 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 메틸론은 매주 1회 이상 투여되는, 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 메틸론은 매주 1회, 매주 2회, 매주 3회, 매주 4회, 매주 5회, 또는 매주 6회 투여되는, 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경정신병은 치료 저항성인, 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 자살성인, 방법.

**청구항 20**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 메틸론은 신경정신병적 질환에 대한 추가 요법과 조합하여 사용된, 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 추가 요법은 심리 요법인, 방법.

**청구항 22**

제20항에 있어서, 상기 추가 요법은 하나 이상의 추가 항정신성 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 상기 추가 항정신성 작용제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 삼환계 항우울제(TCA), 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 세로토닌-노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제(SDNRI) 및 불안완화제로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 추가 항정신성 작용제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)인, 방법.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 상기 대상체는 메틸론과 동시에 SSRI를 섭취하고 있거나 계속해서 섭취하고 있는, 방법.

**청구항 26**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계는 메틸론의 초기 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이는 그 다음 30분-4시간 후에 초기 용량의 약 10%-100%인 양으로 두 번째 메틸론 용량을 투여함에 의해 부스팅되는, 방법.

**청구항 27**

신경정신병을 치료 및/또는 예방하고/하거나 이의 증상의 완화를 필요로 하는 대상체에서 신경정신병을 치료 및/또는 예방하고/하거나 이의 증상을 완화시키는 방법으로서, 치료적으로 유효한 양의 2C-B(4-브로모-2,5-디메톡시페네틸아민)을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 신경정신병은 우울 장애인, 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 우울 장애는 파괴적 기분 조절 장애, 주요 우울 장애, 단일 및 재발성 에피소드, 지속성 우울 장애(기분저하), 월경전 불쾌 장애, 물질/약물 유도된 우울 장애, 다른 의학적 병태에 기인한 우울 장애, 기타 특정 우울 장애, 불특정 우울 장애 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

**청구항 30**

제27항에 있어서, 상기 신경정신병은 외상 후 스트레스 장애(PTSD)인, 방법.

**청구항 31**

제27항에 있어서, 상기 신경정신병은 신체 증상 장애인, 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 상기 신체 증상 장애는 질병 불안 장애, 전환 장애(기능성 신경학적 증상 장애), 기타 의학적 병태에 영향을 미치는 심리적 요인, 인위성 장애, 기타 특정 신체 증상 및 관련된 장애, 불특정 신체 증상 및 관련된 장애, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

**청구항 33**

제27항에 있어서, 상기 신경정신병은 섬유근육통인, 방법.

**청구항 34**

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2C-B는 5-250 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 35**

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2C-B는 0.08-4 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 36**

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2C-B는 매주 1회 이상 투여되는, 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 상기 2C-B는 매주 1회, 매주 2회, 매주 3회, 매주 4회, 매주 5회, 또는 매주 6회 투여되는, 방법.

**청구항 38**

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경정신병은 치료 저항성인, 방법.

**청구항 39**

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 자살성인, 방법.

**청구항 40**

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2C-B는 신경정신병적 질환에 대한 추가 요법과 조합하여 사용된, 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 상기 추가 요법은 심리 요법인, 방법.

**청구항 42**

제40항에 있어서, 상기 추가 요법은 하나 이상의 추가 항정신성 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 상기 추가 항정신성 작용제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 삼환계 항우울제(TCA), 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 세로토닌-노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제(SDNRI) 및 불안완화제로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 상기 추가 항정신성 작용제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)인, 방법.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 상기 대상체는 2C-B와 동시에 SSRI를 섭취하고 있거나 계속해서 섭취하고 있는, 방법.

**청구항 46**

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계는 2C-B의 초기 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이는 그 다음 30분-4시간 후에 초기 용량의 약 10%-100%인 양으로 두 번째 2C-B 용량을 투여함에 의해 부스팅되는, 방법.

**청구항 47**

신경정신병을 치료 및/또는 예방하고/거나 이의 증상의 완화를 필요로 하는 대상체에서 신경정신병을 치료 및/또는 예방하고/거나 이의 증상을 완화시키는 방법으로서, 치료적으로 유효한 양의 MBDB(N-메틸-1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-아미노부탄)를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 상기 신경정신병은 우울 장애인, 방법.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 상기 우울 장애는 파괴적 기분 조절 장애, 주요 우울 장애, 단일 및 재발성 에피소드, 지속성 우울 장애(기분저하), 월경전 불쾌 장애, 물질/약물 유도된 우울 장애, 다른 의학적 병태에 기인한 우울 장애, 기타 특정 우울 장애, 불특정 우울 장애 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

**청구항 50**

제47항에 있어서, 상기 신경정신병은 외상 후 스트레스 장애(PTSD)인, 방법.

**청구항 51**

제47항에 있어서, 신경정신병은 불안 장애인, 방법.

**청구항 52**

제51항에 있어서, 불안 장애는 범불안 장애, 공황 장애, 공황 발작, 공포 불안 장애, 질병 불안 장애, 해리성, 스트레스 요인 관련된, 신체형 기타 비정신병적 정신 장애, 급성 스트레스 반응, 일시적인 적응 반응, 신경쇠약, 정신생리학적 장애, 강박 장애, 심각한 스트레스 및 적응 장애에 대한 반응, 분리 불안 장애, 간헐적 발작 불안, 선택적 함구증, 특정 공포증, 사회 불안 장애(사회 공포증), 광장공포증, 물질/약물 유도된 불안 장애, 기타 의료적 병태에 기인한 불안 장애, 임신 및 출산 불안, 임신 전(출산 전) 불안, 산후 불안, 동물형 공포증, 거미 공포증, 기타 동물형 공포증, 자연 환경형 공포증, 너우의 두려움, 혈액의 두려움, 주사 및 수혈의 두려움, 기타 의료적 치유의 두려움, 부상의 두려움, 상황형 공포증, 밀실 공포증, 고소공포증, 기타 불특정 불안 장애, 신체 기형 장애, 축적 장애, 발모병(털 뽑는 장애) 벗겨짐(피부 뜯기), 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

**청구항 53**

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MBDB는 5-250 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 54**

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MBDB는 0.08-4 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 55**

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MBDB는 매주 1회 이상 투여되는, 방법.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 상기 MBDB는 매주 1회, 매주 2회, 매주 3회, 매주 4회, 매주 5회, 또는 매주 6회 투여되는, 방법.

**청구항 57**

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경정신병은 치료 저항성인, 방법.

**청구항 58**

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 자살성인, 방법.

**청구항 59**

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MBDB는 신경정신병에 대한 추가 요법과 조합하여 사용되는, 방법.

**청구항 60**

제59항에 있어서, 상기 추가 요법은 심리 요법인, 방법.

**청구항 61**

제59항에 있어서, 상기 추가 요법은 하나 이상의 추가 항정신성 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 상기 추가 항정신성 작용제는 SSRI, TCA, MAOI, SNRI, SDNRI 및 불안완화제로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

**청구항 63**

제62항에 있어서, 상기 추가 항정신성 작용제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)인, 방법.

**청구항 64**

제63항에 있어서, 상기 대상체는 MBDB와 동시에 SSRI를 섭취하고 있거나 계속해서 섭취하고 있는, 방법.

## 청구항 65

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계는 MBDB의 초기 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이는 그 다음 30분-4시간 후에 초기 용량의 약 10%-100%인 양으로 두 번째 메틸론 용량을 투여함에 의해 부스팅되는, 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 메틸론, 2C-B, MBDB, 그 각각의 대사산물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 유사체(2C-시리즈 및 카티논)를 포함하는 향정신성 의약품; 의학적 용도, 정신 및 신경계 병태 및 장애에 대한 이의 제조, 제형, 중간체, 투여의 경로, 복용 및 일정에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 고전적 환각제는 일반적으로 민족 식물학 기원의 혼합된 세로토닌성-, 노르아드레날린성- 및 도파민작용성-조절 화합물의 부류이다. 이들 이질 작용제는 향정신성이고 지각, 기분, 및 수많은 다른 인지 및 생리적 과정을 변경시킬 수 있다. 인류학 연구에 따르면 고대 근동, 지중해 분지 및 중앙아메리카에 이르는 사회에서 이의 의식적인 사용을 시사한다. 1943년에 Albert Hofmann이 트립타민 유사체 리세르그산-N,N-디에틸아미드(LSD)를 발견하고 합성한 이후 수십 년 동안 유망한 임상적 개발과 치료적 탐구가 이어졌다. 그러나, 화합물의 전체 부류는 주류 과학계, 예를 들어 미국에서는 1970년 "통제 물질법"에 의해 제한되었고 "의학적 용도가 없음"으로 특정화되었다.

[0003] 치료 저항성 우울증, 섬유근육통, 외상 후 스트레스 장애(PTSD)와 같은 신경정신질환의 발병률이 증가하고 있고, 환자의 삶에 의미 있는 영향을 미치는 새로운 치료법은 부족하다. 해리성 마취제인 케타민, 즉 이의 거울상 이성질체인 에스케타민은 2019년에 주요우울장애(MDD) 및/또는 자살충동에 대한 스프라바토로 처음 승인되었다. 2021년 5월 현재, 환각제 의약품에 대한 3가지 FDA 혁신 치료제 지정이 있다: PTSD에 대한 3,4-메틸렌디옥시메탐페타민(MDMA), 치료 저항성 우울증(TRD) 및 MDD 둘 모두에 대한 실로시빈. 공급자-집중적 안전성 및 모니터링 문제가 없거나 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 기타 약물 부류와 같은 기존 약물을 환자에게 금기하는 새로운 향정신성 의약품에 대한 필요성과 연계하여, 현재 약리학적 개입의 제한된 효과에 대한 인식이 증가하고 있다.

[0004] 중증 PTSD가 있는 환자에서의 MDMA(3,4-메틸렌디옥시-N-메틸암페타민)를 조사한 3상 시험에서는 허용가능한 효능 및 안전성 프로파일이 밝혀졌다. 주요 우울장애(MDD)에서의 실로시빈의 효능에 대한 최근 증거가 있었다. 실로시빈은 빠르게 작용하는 항우울제 특성의 일부 증거가 있는 200종 초과 의 버섯에서 생산되는 향정신성 알칼로이드이다. 실로시빈을 사용한 최근 임상 시험에서, MDD 환자는 단일 용량에서 월간 용량까지 치료 요구에서 다양했지만 유사한 효능과 안전성을 가졌다. 실로시빈과 MDMA는 다른 치료 옵션이 없는 환자에게 희망을 제공하지만, 필요로 하는 환자의 5-10%에게만 혜택을 줄 수 있는 것으로 추정된다.

[0005] 중요한 시기를 다시 여는 조작의 식별은 중개 신경과학의 우선순위였다. 많은 신경정신병적 질환 상태는 신경계가 적절한 회로 조직화 및 학습에 필요한 건강한(또는 유해한) 환경 자극에 더 민감할 때 수명의 초기 간격인 "중요한 시기"의 폐쇄와 발달상으로 관련이 있는 것으로 여겨진다. 중요한 시기의 폐쇄는 최적의 조건이 회복될 때에도 적응하는 뇌의 능력을 제한한다. MDMA, DMT 및 메스칼린을 포함한 5-하이드록시트립타민(5-HT) 세로토닌 수용체 계열의 효능제는 - 사회적 기능에 관여하고 동물 모델이 피질 기능화에서 중요한 윈도우를 열 수 있는 것을 시사하는 - 옥시토신의 수준을 증가시켜, 새로운 행동 반응을 학습하도록 허용한다. 축삭핵(NAc)에서 이들 옥시토신 수용체는 등쪽 슬기 핵의 중간 가시 뉴런에서의 5-HT<sub>1B</sub> 수용체를 통해 활성화되며, 이를 차단하면 사회적 보상 학습이 방해된다.

[0006] 현대의 합성 페네틸아민 2-CB(2,5-디메톡시-4-브로모페네틸아민)의 고대 전구체인 메스칼린(3,4,5-트리메톡시페네틸아민)은 멕시코와 텍사스 남서부 원산의 페요테 선인장의 왕관-단추에서 유래된다. 메스칼린은 한 번의 메틸화 단계 후에 카테콜아민-시그널링 분자 도파민과 노르아드레날린과 밀접하게 유사하며; 그것의 향정신성 특성은 이 구조적 유사성에서 비롯될 수 있다. 대부분의 새로운 향정신성 화합물은 여전히 친숙한 신경-화학유형

부류 내에 적합하고 이의 고전적인 이전약물과 약리학이 중복된다. 오랫동안 지속되어 온 가설은 이들 작용제, 특히 페닐알킬아민이 50개 초과인 신경전달물질 수용체 하위부류 중에서 2가지 수용체: 즉 5-HT<sub>2A</sub> 및 5-HT<sub>2C</sub>에 대해 가장 선택적이라는 것이다.

[0007] MBDB(N-메틸-1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-아미노부탄)는 1980년대 여러 의약 화학 그룹이 합성한 MDMA의 알파-에틸 동족체이다. MBDB는 모노아민 수송체의 결합을 약화시키는 2가지 구조적 특징인: N-메틸화와 알파-에틸화를 조합한, 현재로는 미국에서는 Schedule I이 아닌, "엔탁토겐" 부류의 원형 구성원이다. MBDB는 빠르게 MDMA 및 기타 합성 카티논과 함께 "엑스터시" 알약의 구성성분으로 포함된 기분전환용 약물이 되었다. MBDB와 연관된 다중약물 과다복용 사망에 대한 2가지 회고적 보고서(알코올 및 대마초 수준이 또한 측정된 경우)에서, 혈중 농도는 0.435 및 1.2mg/L로 측정되었다. MDMA 과다복용 사망에 대한 메타-분석에서, MDMA 단독의 독성 효과에 직접적으로 기인가능한 사망 77명 중 13명의 혈중 농도는 0.478-53.9mg/L의 범위로 측정되었으며 - 이는 추정되는 독성 MBDB 수준과 비슷하다. 더욱이, 동물 모델에서는 (±)-MBDB.HCl(25mg/kg)을 4일 동안 12시간마다 IP 주사하였고, 비교를 위해 (±)-MDMA.HCl(20mg/kg)을 주사했다. 5-HT/5-HIAA 흡수 부위의 손실을 기준으로, 본 연구에 이용된 다중 용량 섭생은 2주 치료-후에서 카테콜아민이나 그 대사산물을 유의하게 변경하지 않고 피질과 해마에서 세로토닌 말단의 55-60%를 분명하게 파괴했다. 이들 결과는 다중 MBDB 복용 후, 세로토닌 기능과 연관된 지표의 감소가 발생했음을 보여준다. 이 신경독성 효과는 행동적으로 같은 효력의 MDMA 용량에서 나타나는 것보다 다소 적었다.

[0008] 메틸론(3,4-메틸렌디옥시-N-메틸카티논)과 같은 합성 카티논은 세로토닌, 도파민 및 노르에피네프린에 대한 원형질막 수송체의 기능을 변경함에 의해 그 효과를 발휘하는 정신운동 자극제이다. 개별 카티논은 3가지 모노아민 신경전달물질 경로 각각에서 그 효능이 다를 수 있다. 구조적으로 암페타민과 유사한 알칼로이드인 자연적으로 발생하는 카티논은 원래 카타 에둘리스 또는 까트 식물의 신선한 잎에서 추출되었으며, 동아프리카와 아라비아 반도에서 씹어 먹었다. 카티논의 합성 구조 변형으로 인해 일반적으로 불법 유통을 통해 "일욕제"로 판매되는 다수의 "디자이너" 유도체를 초래했다. 화학적으로 β-케토암페타민으로 분류되는 이들 카티논 유도체는 메틸론, 에틸론, 부틸론, 페페드론 및 3,4-메틸렌디옥시피로발레론(MDPV)을 포함하고 인간 도파민 수송체에서 시너지 효과를 발휘한다. 카티논 및 기타 관련된 부류의 페네틸아민 둘 모두는 중추신경계(CNS) 자극제로 역할을 하지만; 카티논은 β-케토기가 혈액-뇌 장벽을 거의 통과할 수 없는 더 많은 극성 분자를 생성하기 때문에 일반적으로 상응하는 페네틸아민 유사체보다 더 낮은 효력을 갖는다.

[0009] 소포성 모노아민 수송체 2(VMAT2)에 대한 메틸론의 친화력은 MDMA의 친화력보다 약 13× 낮다. 그러나, 일부 혼합된 증거가 있다: 운동 활성의 마우스 모델에서 원형질막 및 소포성 모노아민 수송체에 대한 검정에서 메틸론이 MDMA보다 더 강력한 5-HT 및 도파민 흡수 억제제인 것으로 나타났다. 랫트에 복강내 투여 후, 메틸론은 약 1-2시간의 반감기로 15-30분 안에 뇌와 혈청 농도에서 최고조에 달한다. 대조적으로, MDMA의 반감기는 사용된 동물 모델과 복용 조건에 따라 5-7시간의 범위이다.

[0010] 인간의 경우 SSRI는 또한 기질 경쟁으로 인해 MDMA의 치료적 효과를 감소시키거나 예방한다: 혈압(BP) 증가 및 고열과 같은 부작용은 부분적으로 MDMA와 세로토닌 수송체의 상호작용에 기인한다. 이는 급속-발현 항우울제 또는 증강 요법으로의 사용을 고려할 때 또 다른 중요한 고려사항이다. 이전 조사 연구에서는 MDMA 사용과 우울증 또는 불안의 증상 사이의 연관성을 발견했다. MDMA를 사용하기로 선택한 사람들에게 기존의 정신과적 문제가 발생한다는 점을 고려하면 MDMA와 우울증 사이의 인과관계나 연관성을 평가하는 어려움이 증가된다. 메타-분석은 MDMA 사용과 자가-보고된 우울증 증상 사이의 연관성을 검출하였다. MDMA 대사에서 약물유전학적 변이의 범위는 또한 상당수의 환자에서 우울증에 대한 위험을 증가시킨다.

[0011] MDMA의 심리적 영향을 다루기 위한 동물 연구에서는 랫트에서 10일 동안 10mg/kg 용량을 테스트했다; 개방-장소 보행과 같은 불안-유사한 행동의 측정은 3개월 후 불안한 표현형에서의 증가를 나타냈다. 랫트에게 2일 연속으로 4시간에 4회 5mg/kg의 MDMA 용량은 강제 수영 테스트에서 반응(능동 및 수동)이 감소하고 MDMA 노출 후 최대 12주까지 부동성이 증가했다 - 이는 가능하기로는 장기간 부정적인 행동 변화를 나타냄. 플루옥세틴 치료는 출현 테스트에서 MDMA-유도된 불안과 강제 수영 테스트에서 부동성 기간을 역전시켰으나 사회적 상호작용 테스트에서는 효과가 나타나지 않았다. 이 연구는 또한 2가지 모두 MDMA-치료된 랫트의 피질 영역에서 감소되는, 5-HT와 그 대사물질인 5-하이드록시인돌아세트산(5-HIAA)의 사후 수준을 분석했다. 플루옥세틴 치료는 MDMA 전처리된 랫트에서의 5-HT 수준에 큰 영향을 미치지 않았지만, 조사된 모든 뇌 부위에서 5-HIAA 수준을 유의하게 감소시켰다. 이는 5-HT의 MDMA-유도된 만성 고갈로 해석되어, 불안하거나 우울한 표현형을 유발할 수 있다.

[0012] 다른 메커니즘은 5-HT 재흡수의 억제와 조합하여 세로토닌성 말단으로부터의 급성 MDMA-유도된 5-HT 방출을 포

함하며, 이는 5-HT 및 5-HIAA 둘 모두의 현저한 고갈을 초래한다. 이는 인간의 사후 뇌 조직뿐만 아니라 뇌척수액(CSF) 측정으로부터 *생체내*에서도 보고되었다. 우울증의 모노아민 이론에 따르면 이 데이터는 비록 연구가 다소 혼란스럽기는 하지만 실망스럽다: 증거는 급성 MDMA 약리학과 만성 MDMA 약리학 사이의 불일치를 강조한다. MDMA는 급격하게 5-HT 이용가능성을 증가시키는 작용을 하며, 이는 급속-발현 항우울제 특성과 긍정적인 감정 변화를 암시하지만, 이 일시적인 효과는 나중에 5-HT의 고갈을 동반할 수 있다. 치료적으로 사용되는 용량에서 고갈된 5-HT 저장을 뒷받침하는 일화적인 인간 경험이 있다.

[0013] 뇌 조직과 CSF에서 5-HT와 그 대사물질의 감소된 수준은 또한 *생체내*에서 평가했을 때 MDMA가 신경독성임을 나타내는 것으로 해석되었다. 덧붙여서, 낮은 세로토닌 수송체 (SERT) 밀도는 우울증과도 연관되어 있다. 동물 문헌에서 감소된 SERT 밀도를 고려하면, 인색한 해석은 인간에서 MDMA에 적당한 양이라도 반복된 노출은 피질을 지배하는 5-HT 뉴런 말단에서의 손상을 야기한다는 것이다. 더욱이, 이들 변화와 연관된 기분, 인지 및 충동 조절에서의 변경은 MDMA 사용을 유지하는데 기여할 수 있다.

[0014] MDMA의 신경독성 데이터에서 이들 불일치와 기타 불일치는 해결되지 않은 상태로 남아 있어, MDMA가 주류 항우울제로 탐색될 가능성을 낮게 한다; 특히 5-HT 신경전달물질 회로가 우울증 병태생리학과 MDMA 신경독성 둘 모두에 관련되어 있는 경우에 더욱 그렇다. 최근 PTSD 2상 MDMA 시험에서, 125mg과 150mg의 용량에서 부작용으로 기록된 우울증/MDD의 사례가 있었으며, 그 중 일부는 장기 추적 기간 동안 지속되었다. 불안과 심각한 자살성 사고도 기록되었다. 그리고 3상으로 진행되기 전에, MDMA가 급속-발현 항우울제로서 잠재적인 효능을 가지고 있다는 가설이 탐구되었다. 그러나, 언급된 MDMA, 실로시빈 및 기타 고전적인 환각제는 치료 저항성 신경정신병적 질환으로 고통받는 수억 명의 사람들에게 도달하는데 적어도 다음과 같은 한계가 있다:

[0015] 1) **안전성:** 그 강력한 세로토닌 작용기전을 고려하여, 그것은 세로토닌 증후군의 위험으로 인해 SSRI 및 기타 정신과 의약품을 복용하는 환자에게는 금기시된다. 이는 대부분은 아니더라도 신경정신병적 질환을 앓고 있는 많은 환자가 이들 작용체에 접근하는 것을 방지할 수 있다. 더욱이, MDMA는 장기간 사용 시 다중 형태의 부정맥과 확장성 심근병증을 유발하여 잠재적으로 심실 세동 및 무수축을 초래할 수 있고, 기존 부정맥이나 폐질환에는 금기시된다.

[0016] 2) **병용:** 치료 저항성 장애를 가진 환자는 SSRI/세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)/삼환계 항우울제(TCA) 등을 시도하는 경우가 많다. 환자가 SSRI 및 기타 항우울성 의약품을 끊는데는 최소 6주가 걸린다. 따라서, 부작용을 최소화하고 - 치료 효과를 추가하는 항정신성 유사체를 개발하는 것은 이를 필요로 하는 환자에게 강력한 이점이 될 것이다. 항정신성 의약품으로 가장 많은 혜택을 받는 사람들이 과거나 현재의 치료-섭상으로 인해 방해를 받는다면 불행한 일일 것이다.

[0017] 3) **치유 전달/사용 용이성:** 항정신성 치료는 집에서 스스로 또는 최소한의 감독 하에 이상적으로 관리된다. MDMA 및 실로시빈에 대한 접근은 각 관리에 필요한 시간, 제공자 및 안전-관리 시간, 및 훈련과 면허 요구사항에 의해 제한된다. 준비 및 통합 심리치료 세션 외에도 MDMA 및 실로시빈에는 긴 투여 세션(최대 8시간)을 갖는다. 마찬가지로, IV 주입에 의한 케타민은 집중적인 심리요법과 동반된 의사-관리 및 감독을 받는 3-4시간의 진료소 방문이 필요하다.

[0018] 4) **환자의 바람직한 상황:** 많은 환자들이 고전적인 환각제와 실로시빈 및 MDMA와 같은 엔락토겐으로의 치료를 받고 싶어하지 않는다. 이들 치료의 경우, 임상 결과는 종종 도전적이거나 불편하거나 무서운 심오한 주관적 경험에 의존할 수 있다.

[0019] 따라서, 주류 잠재력, 더 나은 안전성 및 효능, 더 빠른 작용 효과 프로파일, 더 적은 약물-약물 상호작용 및/또는 병용 요법에서 더 효과적인 항우울제 및 PTSD 치료를 포함하는 CNS 의약품에 대한 필요성이 있다. 미국 성인 중 임의의 정신 질환(AMI)의 유병률은 5천만 명 이상으로 인구 중 >20%를 차지한다. 질환 부담과 효과적인 치료 사이의 격차가 점점 벌어지고 있다. 그 부작용에도 불구하고 비정형 삼중-재흡수 억제제(노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제, 니코틴 수용체 길항제)인 Wellbutrin(부프로피온)은 여전히 가장 널리 처방되는 항우울제 중 하나이다(2018년 2,400만 처방). 부프로피온은 종종 SSRI에 대한 보조제로 사용되고, 설프랄린 및 플루옥세틴과 비교하여 우울증과 연관된 불안 치료에 긍정적인 결과를 갖는 것으로 나타났다. 부프로피온은 공황 장애를 치료하기 위해 다른 의약품에 부가하여 라벨 외 사용되는 것으로 보고된다. 그러나, 부프로피온 부작용은 불안, 복통, 초조, 불면증, 두통/편두통, 메스꺼움/구토, 변비, 떨림, 현기증, 과도한 발한, 시야 흐림, 빈맥, 혼돈, 발진, 적개심, 심장 부정맥 및 청각 장애와 같은 다양한 신경성 부작용과 함께, 임신 초기에서 어린이에서의 선천성 심장 결함의 가능성에서 >23% 증가를 포함한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0020] 따라서, 이들 한계 및 기타 한계를 해결하고/하거나 신경정신병적 병리가 있는 환자의 더 큰 단면에 도달할 수 있는 새로운 정신약리학적 작용제가 필요하다. 이러한 신경정신병적 병리는 많은 치료하기 어려운 기분, 불안 및 인격 장애 예컨대 우울증 및 PTSD, 뿐만 아니라: 섬유근육통, 자살성 사고, 물질 사용 장애(SUD), 섭식 장애, 경계선 인격 장애(BPD) 및 기타 인격 장애, 강박 장애(OCD), 완화 치유/임종 불안, 실존적 고통, 만성 통증 증후군, 신체 이형증, 공포증, 자폐 성인의 사회적 불안, 및 심지어 수면 조절을 포함한다.

**과제의 해결 수단**

[0021] 일 양태에서, 치료적으로 유효한 양의 메틸론(3,4-메틸렌디옥시-N-메틸카티논)을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 신경정신병적 질환을 치료 및/또는 예방하고/하거나 이의 증상을 완화시키는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 메틸론 용량은 0.08-4mg/kg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 메틸론 용량은 0.8-5mg/kg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 메틸론 용량은 0.8-30mg/kg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 메틸론 용량은 5-250mg/kg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 메틸론 용량은 50mg 미만이다. 일부 실시형태에서, 메틸론 용량은 5-50mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 메틸론 용량은 25mg 미만이다. 일부 실시형태에서, 메틸론 용량은 5-25mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 메틸론 용량은 50-350mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 메틸론 용량은 50-500mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 메틸론 용량은 50-1,000mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 메틸론의 초기 용량(예를 들어, 50-500mg)이 투여되고, 그 다음 30분-4시간 후에 두 번째 메틸론 용량(예를 들어, 추가로 25-250mg의 메틸론)을 투여하여 부스팅된다. 일부 실시형태에서, 메틸론은, 예를 들어 단일 용량으로 또는 전술한 복용 일정에 따라 주 1회 또는 주당 2회 이상(최대 매일 복용) 또는 1일 2회 또는 3회 투여된다. 일부 실시형태에서, 메틸론은, 예를 들어 본 명세서에 개시된 복용 섭생을 달성하고 환자에서 치료되는 적응증(들)에 따라 환자에게 설정된 일정에서 50mg 내지 1g을 방출하기 위해 연장 방출 또는 지속 방출 제형으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 자살 성향이 있다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 치료 저항성이다. 일부 실시형태에서, 메틸론은 신경정신병적 질환에 대한 추가 요법과 조합하여 사용된다. 일부 실시형태에서, 추가 요법은 심리요법이다. 일부 실시형태에서, 추가 요법은 하나 이상의 추가 항정신성 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가 항정신성 작용제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 삼환계 항우울제(TCA), 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 세로토닌-노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제(SDNRI) 및 불안완화제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 우울 장애이다. 일부 실시형태에서, 우울 장애는 파괴적 기분 조절 장애, 주요 우울 장애, 단일 및 재발성 에피소드, 지속성 우울 장애(기분저하), 월경전 불쾌 장애, 물질/약물 유도된 우울 장애, 다른 의학적 병태에 기인한 우울 장애, 기타 특정 우울 장애, 불특정 우울 장애 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 외상 후 스트레스 장애(PTSD)이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 급성 스트레스 장애이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 섬유근육통이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 기분 장애이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 불안 장애이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 섭식 장애이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 인격 장애(PD)이다. 일부 실시형태에서, 인격 장애는 경계선 인격 장애(BPD), 회피성 인격 장애(AvPD), 반사회적 인격 장애(AsPD), 분열형 인격 장애, 기타 불안 및 공황 생성 장애, 특정 인격 장애, 충동 장애, 성 정체성 장애, 성도착증, 기타 성적 장애, 기타 성인 성격 및 행동 장애, 불특정 성인 성격 및 행동 장애, 알려진 생리적 병태로 인한 성격 및 행동 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, PD를 갖는 대상체는 또한 우울 장애를 갖는다.

[0022] 또 다른 양태에서, 치료적으로 유효한 양의 2C-B(4-브로모-2,5-디메톡시페네틸아민)을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 신경정신병적 질환을 치료 및/또는 예방하고/하거나 이의 증상을 완화시키는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 2C-B 용량은 0.08-4mg/kg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 2C-B 용량은 0.8-5mg/kg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 2C-B 용량은 0.8-30mg/kg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 2C-B 용량은 5-250mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 2C-B 용량은 50mg 미만이다. 일부 실시형태에서, 2C-B 용량은 5-50mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 2C-B 용량은 25mg 미만이다. 일부 실시형태에서, 2C-B 용량은 5-25mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 2C-B 용량은 50-350mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 2C-B 용량은 50-500mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 2C-B 용량은 50-1,000mg의 범위이다. 일부

실시형태에서, 2C-B의 초기 용량이 투여되고(예를 들어, 50-500mg), 그 다음 30분-4시간 후에 두 번째 2C-B 용량(예를 들어, 추가로 25-250mg의 2C-B)을 투여하여 부스팅된다. 일부 실시형태에서, 2C-B는, 예를 들어 단일 용량으로 또는 전술한 복용 일정에 따라 주 1회 또는 주당 2회 이상(최대 매일 복용) 또는 1일 2회 또는 3회 투여된다. 일부 실시형태에서, 2C-B는, 예를 들어 본 명세서에 개시된 복용 요법을 달성하고 이들 환자에서 치료되는 징후(들)에 따라 환자에게 설정된 일정에서 50mg 내지 1g을 방출하기 위해 연장 방출 또는 지속 방출 제형으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 신체 증상 장애이다. 일부 실시형태에서, 신체 증상 장애는 질병 불안 장애, 전환 장애(기능성 신경학적 증상 장애), 기타 의학적 병태에 영향을 미치는 심리적 요인, 인위성 장애, 기타 특정 신체 증상 및 관련된 장애, 불특정 신체 증상 및 관련된 장애, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 섬유근육통이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 우울 장애이다. 일부 실시형태에서, 우울 장애는 파괴적 기분 조절 장애, 주요 우울 장애, 단일 및 재발성 에피소드, 지속성 우울 장애(기분저하), 월경전 불쾌 장애, 물질/약물 유도된 우울 장애, 다른 의학적 병태에 기인한 우울 장애, 기타 특정 우울 장애, 불특정 우울 장애 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 외상 후 스트레스 장애(PTSD)이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 급성 스트레스 장애이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 기분 장애이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 불안 장애이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 섭식 장애이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 자살 성향이 있다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 치료 저항성이다. 일부 실시형태에서, 2C-B는 신경정신병적 질환에 대한 추가 요법과 조합하여 사용된다. 일부 실시형태에서, 추가 요법은 심리요법이다. 일부 실시형태에서, 추가 요법은 하나 이상의 추가 향정신성 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가 향정신성 작용제는 SSRI, TCA, MAOI, SNRI, SDNRI 및 불안완화제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0023]

또 다른 양태에서, 치료적으로 유효한 양의 MBDB(N-메틸-1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-아미노부탄)를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 신경정신병적 질환을 치료 및/또는 예방하고/하거나 이의 증상을 완화시키는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, MBDB 용량은 0.08-4mg/kg의 범위이다. 일부 실시형태에서, MBDB 용량은 0.8-5mg/kg의 범위이다. 일부 실시형태에서, MBDB 용량은 0.8-30mg/kg의 범위이다. 일부 실시형태에서, MBDB 용량은 5-250mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, MBDB 용량은 50mg 미만이다. 일부 실시형태에서, MBDB 용량은 5-50mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, MBDB 용량은 25mg 미만이다. 일부 실시형태에서, MBDB 용량은 5-25mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, MBDB 용량은 50-350mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, MBDB 용량은 50-500mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, MBDB 용량은 50-1,000mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, MBDB의 초기 용량이 투여되고(예를 들어, 50-500mg), 그 다음 30분-4시간 후에 두 번째 MBDB 용량, 예를 들어 추가로 25-250mg의 MBDB를 투여하여 부스팅된다. 일부 실시형태에서, MBDB는, 예를 들어 단일 용량으로 또는 전술한 복용 일정에 따라 주 1회 또는 주당 2회 이상(최대 매일 복용) 또는 1일 2회 또는 3회 투여된다. 일부 실시형태에서, MBDB는, 예를 들어 본 명세서에 개시된 복용 섭생을 달성하고 이들 환자에서 치료되는 징후(들)에 따라 환자에게 설정된 일정에서 50mg 내지 1g을 방출하기 위해 연장 방출 또는 지속 방출 제형으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 우울 장애이다. 일부 실시형태에서, 우울 장애는 파괴적 기분 조절 장애, 주요 우울 장애, 단일 및 재발성 에피소드, 지속성 우울 장애(기분저하), 월경전 불쾌 장애, 물질/약물 유도된 우울 장애, 다른 의학적 병태에 기인한 우울 장애, 기타 특정 우울 장애, 불특정 우울 장애 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 불안 장애이다. 일부 실시형태에서, 불안 장애는 범불안 장애, 공황 장애, 공황 발작, 공포 불안 장애, 질병 불안 장애, 해리성, 스트레스 요인-관련된, 신체형 기타 비정신병적 정신 장애, 급성 스트레스 반응, 일시적인 적응 반응, 신경쇠약, 정신생리학적 장애, 강박 장애, 심각한 스트레스 및 적응 장애에 대한 반응, 분리 불안 장애, 간헐적 발작 불안, 선택적 함구증, 특정 공포증, 사회 불안 장애(사회 공포증), 광장공포증, 물질/약물 유도된 불안 장애, 기타 의학적 병태에 기인한 불안 장애, 임신 및 출산 불안, 임신 전(출산 전) 불안, 산후 불안, 동물형 공포증, 거미 공포증, 기타 동물형 공포증, 자연 환경형 공포증, 뇌우의 두려움, 혈액의 두려움, 주사 및 수혈의 두려움, 기타 의학적 치유의 두려움, 부상의 두려움, 상황형 공포증, 밀실 공포증, 고소공포증, 기타 불특정 불안 장애, 신체 기형 장애 축적 장애 발모병(털-뽑는 장애) 벗겨짐(피부-뜯기), 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 자살 성향이 있다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 치료 저항성이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 외상 후 스트레스 장애(PTSD)이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 급성 스트레스 장애이다. 일부 실시형태에서, 신경정신병적 질환은 섬유근육통이다. 일부 실시형태에서, MBDB는 신경정신병적 질환에 대한 추가 요법과 조합하여 사용된다. 일부 실시형태에서, 추가 요법은 심리요법이다. 일부 실시형태에서, 추가 요법은 하나 이상의 추가 향정신성 작용제를 대상

체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가 항정신성 작용제는 SSRI, TCA, MAOI, SNRI, SDNRI 및 불안완화제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0024] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명 실시예 및 도면으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 바람직한 실시형태를 나타내는 상세한 설명 및 특정 실시예는 단지 예시로서 제공되는 것이며, 그 이유는 다양한 변화 및 변형이 이 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이기 때문이다는 것이 이해되어야 한다.

**도면의 간단한 설명**

[0025] 다음 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고 본 개시내용의 특정 양태를 추가로 입증하기 위해 포함되며, 이의 발명은 본 명세서에 제시된 특정 실시형태의 상세한 설명과 조합하여 이들 도면 중 하나 이상을 참조하여 더 잘 이해될 수 있다.

**도 1**은 실시예 4의 코호트 2에 포함된 28명의 환자 중 2명 이상에서 발생하는 증상에 대한 기준선 증상 목록을 도시한다.

**도 2**는 실시예 4의 코호트 2에서의 기준선 질환 심각도를 도시한다.

**도 3a-3b**는 (**도 3a**) MDD 서브세트 및 (**도 3b**) PTSD 서브세트에서의 대상체에 대한 코호트 2에서 개선의 정도를 도시한다.

**도 4a-4b**는 실시예 5의 환자에 대한 (**도 4a**) 기준선 질환 심각도 및 (**도 4b**) 개선의 정도를 도시한다.

**도 5a-5c**: 메틸론은 강제 수영 테스트에서 강력한 항우울제-유사 효과를 갖는다. 5-분 랫트 강제 수영 테스트 동안, 소비된 시간의 정량화 (**도 5a**) 부동성( $F_{(5, 34)}=59.05, p<0.0001$ ), (**도 5b**) 수영( $F_{(5, 34)}=28.72, p<0.0001$ ) 또는 (**도 5c**) 등반( $F_{(5, 34)}=3.195, p<0.05$ ). 랫트는 테스트하기 24시간 전에 15분 수영하도록 했다. 플루옥세틴(10mg/kg, IP)은 테스트하기 1시간, 5시간, 및 23.5시간 전에 투여되었다. 메틸론(5, 15, 30mg/kg, IP)은 테스트하기 30분 전에 투여되었다. 모든 데이터는 평균 +/- SEM으로 제시된다. 일원 분산 분석 및 사후 Tukey 테스트. \* $p<0.05$  대 비히클 1X 그룹; \*\*\*\* $p<0.0001$  대 비히클 1X 그룹; \*\*\*\* $p<0.0001$  대 비히클 3X 그룹; 그룹당  $N=6-8$ .

**도 6**: 메틸론은 강제 수영 테스트에서 다른 항우울제보다 성능이 뛰어나다.

**도 7a-7c**: 2C-B는 강제 수영 테스트에서 빠르게-작용하는 항우울제-유사 효과를 갖는다. 5분의 랫트 강제 수영 테스트 동안, 소비된 시간의 정량화 (**도 7a**) 부동성( $F_{(5, 34)}=17.73, p<0.0001$ ), (**도 7b**) 수영( $F_{(5, 34)}=16.49, p<0.0001$ ) 또는 (**도 7c**) 등반( $F_{(5, 34)}=4.984, p<0.001$ ). 랫트는 테스트하기 24시간 전에 15분 수영하도록 했다. 플루옥세틴(10mg/kg, IP)은 테스트하기 1시간, 5시간, 및 23.5시간 전에 투여되었다. 2C-B(2.5, 10, 20mg/kg, IP)는 테스트하기 30분 전에 투여되었다. 모든 데이터는 평균 +/- SEM으로 제시된다. 일원 분산 분석 및 사후 Tukey 테스트. \*\* $p<0.01$  대 비히클 1X 그룹; \*\*\*\* $p<0.0001$  대 비히클 1X 그룹; \*\*\*\* $p<0.0001$  대 비히클 3X 그룹; \*\*\* $p<0.001$  대 비히클 3X 그룹 그룹당  $N=6-8$ .

**도 8a-8d**: 메틸론은 강제 수영 테스트에서 강력한 항우울제-유사 효과를 갖는다. (**도 8a**) 실험 설계의 개략도. 5-분 랫트 강제 수영 테스트 동안, 소비된 시간의 정량화 (**도 8b**) 부동성( $F_{(4, 31)}=17.05, p<0.0001$ ), (**도 8c**) 등반  $F_{(4, 31)}=5.786, p<0.01$ ) 또는 (**도 8d**) 수영( $F_{(4, 31)}=6.063, p<0.01$ ). 랫트는 테스트하기 24시간 전에 15분 수영하도록 했다. 플루옥세틴(10mg/kg, IP)은 테스트하기 1시간, 5시간, 및 23.5시간 전에 투여되었다. 메틸론(5 또는 15mg/kg, IP)은 테스트하기 30분 전에 투여되었다. 모든 데이터는 평균 +/- SEM으로 제시된다. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ , \*\*\*\* $p<0.0001$  대 비히클 대조군; <sup>+</sup> $p<0.05$ , <sup>++</sup> $p<0.01$  대 플루옥세틴-처리군; <sup>a</sup> $p=0.06$  대 플루옥세틴-처리군; <sup>b</sup> $p=0.08$  대 비히클 대조군. 그룹당  $N=6-8$ .

**도 9a-9c**: 메틸론은 PTSD 마우스 모델에서 두려움 소거 회상을 개선한다. (**도 9a**) 실험 설계의 개략도. 1일차에 단일 CS-US(톤-쇼크) 페어링 이후 새로운 맥락(맥락 B)에서 6회의 CS 프레젠테이션이 이어졌다. 메틸론 또는 식염수 비히클이 2일차에 소거 훈련 30분 이전에 주입되었다. 3일차에는 CS로 동결하는데 소요된 시간이 정량화되었다. (**도 9b**) 3일차에 첫 번째 신호 동안의 동결 시간(소거 회상)은 식염수에 비해 메틸론에 의해 유의하게 감소했다( $t_{(26)}=2.350, p<0.05$ ). (**도 9c**) 3일차에는 운동 변화가 관찰되지 않았다( $t_{(26)}=1.073, p>0.05$ ). 데이터는

평균 +/- SEM이다. 메틸론 그룹(30mg/kg, IP)의 경우 N=12이고 식염수 대조군의 경우 N=16이다. \*p<0.05.

**도 10a-10b:** MBDB는 PTSD의 마우스 모델에서 두려움 소거를 개선한다. 1일차에 단일 CS-US(톤-쇼크) 페어링 이후 새로운 맥락(맥락 B)에서 6개의 조건 자극(CS) 프레젠테이션이 이어졌다. MBDB 또는 식염수 비히클이 2일차 소거 훈련 30분 이전에 주입되었다. 2일차에는 CS로 동결하는데 소요된 시간이 정량화되었다. (**도 10a**) 2일차 첫 번째 소거 훈련 시험 동안 동결 시간은 식염수 대조군에 비해 MBDB에 의해 유의하게 감소했다(t(24)=3.095, p<0.01). (**도 10b**) 2일차에는 MBDB에 의해 운동 활동에서 작지만 상당한 증가가 또한 유도되었다(t(24)=2.874, p<0.01). 데이터는 평균 +/- SEM이다. MBDB 그룹(5mg/kg, IP)의 경우 N=10이고 식염수 대조군의 경우 N=16이다. \*\*p<0.01 대 비히클 대조군.

**도 11a-11b:** 메틸론은 개방 장소 테스트에서 불안을 감소시키고 운동성을 증가시킨다. 랫트는 개방 장소에서 30분 테스트하기 30분 이전에 메틸론의 단일 주사를 받았다. (**도 11a**) 중심에서 보낸 시간은 비히클 처리된 대조군과 비교하여 메틸론의 항-불안 효과를 밝혔다(F<sub>(3, 20)</sub>=7.139, p<0.01). (**도 11b**) 총 이동 거리는 중간 및 고통량의 메틸론에 이어서 증가된 운동을 나타냈다(F<sub>(3, 20)</sub>=6.209, p<0.01). 데이터는 평균 +/- SEM이다. 그룹당 N=6이다. \*p<0.05; \*\*p<0.01 대 비히클 대조군.

**도 12a-12d:** (**도 12a**) 개략도는 실험 설계를 보여준다. 메틸론 또는 식염수(비히클)를 기록된 시점에 투여했다. 5분 테스트 세션 동안 움직이지 않은 시간(**도 12b**), 등반한 시간(**도 12c**), 수영한 시간(**도 12d**)의 백분율을 정량화한 것이 나타나 있다. 데이터는 평균 ± SEM으로 표현했다. \*\*p<0.01, \*\*\*\*p<0.0001 대 비히클 대조군, n.s.= 유의하지 않음(p=0.6) 대 비히클 대조군; Tukey 사후 검정; 메틸론 그룹의 경우 N=6; 비히클 대조군의 경우 N=8.

**도 13a-도 13c:** MBDB 또는 비히클은 FST에서 테스트하기 30분 전에 투여했다. 5분 테스트 세션 동안 움직이지 않은 시간(**도 13a**), 등반한 시간(**도 13b**), 수영한 시간(**도 13c**)의 백분율을 정량화한 것이 나타나 있다. 데이터는 평균 ± SEM으로 표현했다. \*\*p<0.01, \*\*\*\*p<0.0001 대 비히클 대조군; Tukey 사후 검정; 그룹 당 N=7.

**도 14:** 메틸론이 있거나 없는 쥐 뇌 시냅소소포에서의 [<sup>3</sup>H]5HT 흡수.

**도 15:** 5HT<sub>2B</sub> 수용체 발현 막에 대한 [<sup>3</sup>H]5HT 결합.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본 발명자들은 CNS 장애의 치료에 대해 적합한 작용제로서 메틸론을 식별한다. 메틸론(3,4-메틸렌디옥시-N-메틸 카티논; "βk-MDMA"로도 알려짐)은 합성 공감유전자 카티논이고 MDMA의 밀접한 구조적 유사체이지만 >50% 더 짧은 반감기를 갖는다. 2010년 미국 DEA에 의해 Schedule I 제한 상태에 들어간 이후에는 그 효능이나 안전성 프로파일에 대한 FDA-등록 임상 시험이 없다. 메틸론과 MDMA는 암페타민과 유사하고 세로토닌 수용체의 5-HT<sub>2</sub> 계열의 효능제이다. 랫트 뇌 시냅소솜을 사용한 시험관내 방출 검정은 메틸론이 원형질막 모노아민 수송체 및 수용체에 대한 비선택적 기질임을 밝힌다.

[0027] 메틸론은 혼합된 재흡수 억제제/방출제로서 작용하고, MDMA와 비교하여 세로토닌 수송체에 대한 친화성은 3× 더 낮지만 노르에피네프린 및 도파민 수송체에 대해서는 유사한 친화력을 갖는다. 이 감소된 세로토닌성 경로 우세가 항우울제로서의 그 효능이 기대되지 않는 하나의 이유이다. 부가하여, MDMA 또는 메틸론 같은 합성 카티논을 포함한 암페타민으로부터의 "실추" 효과는 극심한 우울증과 피로를 포함한다. 메틸론은 우울한 신경 상태와 유사한 랫트에서의 5-HT와 세로토닌 수송체 5-HTT 수준의 광범위한 고갈을 생성했다. 메틸론을 사용하는 인간에게서도 우울증이 보고되었다. 기타 부작용으로는 불안, 거식증, 현실감상실/이인화, 단기 기억 장애, 정신병, 환각, 자살 충동, 과민성, 동기 억제, 사고 속도저하, 각성, 비자발적 떨림, 갈증이, 턱 떨림, 개구증, 및 손과 걸음걸이의 불안정이 포함된다.

[0028] 종합해 보면, 동물 및 인간 데이터는 우울증 및 PTSD를 포함한 CNS 장애에 대한 치료로서 메틸론에 대한 잠재적인 의학적 용도를 나타내지 않는다. 동종 합성 카티논의 그 부류에서 (가장) 낮은 5-HT 작용기전을 갖는 - 메틸론이 치유의 무-반응, 치료 저항성, 금기사항 또는 현행 표준에 대한 반대가 있는 환자에서 본 발명자에 의해 식별된 적응증에 유용할 것이라는 것은 예상치 못한 일이다. 이는 메틸론 투여 단독 또는 SSRI, TCA, MAOI, SNRI, SDNRI, 또는 불안완화제 예컨대 벤조디아제핀, β-차단제, 알파-차단제 및 부스피론과의 병용 투여를 포함한다.

- [0029] 본 발명자들은 메틸론이 항우울제 또는 PTSD에 대한 치료 또는 불안완화제를 비롯한 CNS 약제로서 주류 잠재력을 가지고 있음을 발견했다. 다른 치료와 비교하여 메틸론은 현재 개발 중인 요법 및 기타에 비해 장점을 갖는다: 안전성 비율에 대한 더 나은 효과, 빠르게-작용하는 효과 프로파일, 더 적은 약물-약물 상호작용, 더 효과적인 병용 요법, 개체 또는 그룹 심리 요법에서 더 빈번한 부가물. 메틸론은 또한 큰 모집단의 환자의 경우 효능이 약해지기 때문에 SSRI 내성의 증상과 달리 장기간 세션이나 만성 사용 후에도 부작용이 적다. SSRI 내성의 증상으로는 피로, 의욕의 상실, 권태감, 수면 장애, 하지 불안 증후군, 과민성, 및 우울한 기분이 포함된다.
- [0030] 본 발명자들은 또한 2C-B(2,5-디메톡시-4-브로모페네틸아민)가 신체 증상 장애(SSD), 우울 장애, PTSD 및 기타 중추신경계(CNS) 질환 - 특히 피로, 수면, 기억 및 기분 장애 증상을 동반하는 광범위한 근골격계 통증 증후군인 섬유근육통을 치료하고 그 증상 완화를 제공하는데 적합한 작용제임을 식별했다. SNRI 돌록세틴 및 밀나시프란과 같은 섬유근육통에 대한 치료는 종종 잠재적인 위험보다 더 중요하고, 소수의 섬유근육통 환자만이 부작용 없이 상당한 증상 완화를 경험할 수 있다.
- [0031] 2C-B는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 부분 효능제로서 제한된 효능을 갖는 것으로 보고된 항정신성 페네틸아민이지만, 본 발명자들은 이것이 5-HT<sub>2A</sub> 관련된 병리생리학에 유용하다고 가정한다. 시험관내 및 생체내 모델에서는 이것이 혼합된 5-HT<sub>2A</sub> 길항제, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>2C</sub> 부분 효능제 - 특히 V층에서의 신피질 피라미드 세포의 정점 수상돌기에서 발현되는 수용체로 작용하는 것으로 시사한다. 이는 수많은 입원이 독성학 연구를 통해 2C-B 섭취와 관련되어 있기 때문에 그 불리한 특징과 남용 가능성에 기인하여 Schedule 1 약물이다.
- [0032] 10 내지 20mg의 용량으로 다양한 2C-B를 자가-투여한 숙련된 약물 사용자에서의 인간 공개-라벨 연구에서는 심각한 부작용이 발견되지 않았다. 20mg보다 높은 용량에서, 2C-B 사용자는 더 많은 행복감, 만화경 시력 및 왜곡된 인식을 보고한다.
- [0033] 만성 정신 질환은 심리 요법에 의해 추가로 조절될 수 있는 복잡한 약리학적 효과를 통해 항정신성 의약품에 호의적으로 반응하는 다루기 힘든 증상의 공통 핵심을 공유하는 경우가 많다. 환자들은 서로 관련되어 있고, 독립적이거나 동시적인 시간 차원이나 심각도의 등급을 가지고, 공유된 기본 메커니즘을 가질 수 있는 다중 동시-발생 증상을 경험한다. 클러스터는 또한 뇌 회로와 신경전달물질의 신경생물학적 상관관계를 통해 증후군과 장애를 구분하는 "증상 내인성표현형"으로 간주될 수도 있다.
- [0034] 이론에 얽매이기를 바라지 않고, 발명자들은 - 급성의 신체적 변형 현상과 지속적인 항정신성 약리학적 및 생리학적 효과 프로파일을 통해 - 2C-B가 SSD, 우울증, 불안, PTSD 및 동반 병태를 치료하기 위한 설득력 있는 신경생물학적 근거를 가지고 있다고 가정한다. 섬유근육통을 포함한 SSD는 종종 불확실한 생물학적 또는 의학적 원인의 만성 신체 증상으로 배제 진단된다. SSD 하에서 DSM-5에 명명된 항목은 질병 불안 장애/건강저하증, 기능적 신경/전환 장애, 통증 장애(그 아래서 섬유근육통이 분류됨), 신체 기형 장애 및 "달리 명시되지 않은" 신체형 장애이다. 이는 종종 기분 장애 클러스터와 신경심리학적 불편 클러스터를 포함할 수 있는 기분 & 정서 장애와 동반이환된다. 섬유근육통 환자는 1-24mg의 범위인 저용량에서의 2C-B와 CNS 장애에 대한 다른 항정신성 약제와 조합하여 성공적으로 치료될 수 있다.
- [0035] 본 발명자들은 광범위한 불안 장애를 치료하고 그 증상 완화를 제공하는데 적합한 작용제 또는 항우울제로 MBDB(N-메틸-1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-아미노부탄)를 추가로 식별했다. 동물 및 인간 데이터는 CNS 장애에 대한 치료 등으로서 MBDB에 대한 잠재적인 의학적 용도를 나타내지 않는다. 감독하에 통제된 환경에서 100 내지 300mg의 다양한 용량으로 MBDB를 자가-투여한 실험 약물 사용자에서는 심각한 부작용이 발견되지 않았다. 요약하면, MBDB는 불안완화제로 사용될 수 있고, 이 치료 효과는 GAD-7 또는 일반 불안 장애 심각도 척도(GADSS)와 같은 척도를 사용하여 안정적으로 평가될 수 있다.
- [0036] 본 명세서에 나열된 질환, 병태 및 장애는 미국 정신의학협회에서 발행한 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼(DSM-5) 또는 세계 보건국에서 발행한 국제 질병 분류(ICD)에 기술되어 있다.
- [0037] 정신 질환, 병태, 질환 또는 장애에는, 제한 없이, 다음 및 정의된 범위에서의 모든 중간 ICD-10 코드가 포함된다.
- [0038] **F01-F09** 알려진 생리학적 병태로 인한 정신 장애.
- [0039] F01 혈관성 치매; F02 달리 분류된 기타 질환에서의 치매; F03 불특정 치매; F04 알려진 생리학적 병태로 인한 기억상실 장애; F05 알려진 생리학적 병태로 인한 섬망; F06 알려진 생리학적 병태로 인한 기타 정신 장애; F07

알려진 생리학적 병태로 인한 인격 및 행동 장애; F09 알려진 생리학적 병태로 인한 불특정 정신 장애.

- [0040] **F10-F19** 향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애
- [0041] F10 알코올 관련된 장애; F11 오피오이드 관련된 장애; F12 대마초 관련된 장애; F13 진정제, 최면제 또는 불안 완화제 관련된 장애; F14 코카인 관련된 장애; F15 기타 각성제 관련된 장애; F16 환각제 관련된 장애; F17 니코틴 의존성; F18 흡입 관련된 장애; F19 기타 향정신성 물질 관련된 장애. 카페인-관련된 장애 카페인 중독 카페인 금단 기타 카페인-유발된 장애 물질-관련된 장애 비-물질-관련된 장애 도박 장애 신경인지 장애 섬망 기타 특정된 섬망 불특정 섬망 주요 및 경도 신경인지 장애 주요 신경인지 장애 경도 신경인지 장애 주요 또는 경도 신경인지 장애 알츠하이머병 기인 주요 또는 경도 전두측두엽 신경인지 장애 루이체를 갖는 주요 또는 경도 신경인지 장애 주요 또는 경도 혈관 신경인지 장애 외상성 뇌 손상으로 인한 주요 또는 경도 신경인지 장애 물질/약제-유도된 주요 또는 경도 신경인지 장애 HIV 감염으로 인한 주요 또는 경도 신경인지 장애 프리온 질환으로 인한 주요 또는 경도 신경인지 장애 파킨슨병으로 인한 주요 또는 경도 신경인지 장애 헌팅턴병으로 인한 주요 또는 경도 신경인지 장애 다른 의학적 병태로 인한 주요 또는 경도 신경인지 장애 다중 병인으로 인한 주요 또는 경도 신경인지 장애 불특정 신경인지 장애.
- [0042] **F20-F29** 정신분열증, 정신분열형, 망상 및 기타 비-기분 정신병적 장애
- [0043] F20 정신분열증; F21 분열형 장애; F22 망상 장애; F23 단기 정신병적 장애; F24 공유 정신병적 장애; F25 정신분열정동 장애; F28 물질이나 알려진 생리학적 병태로 인한 것이 아닌 기타 정신병적 장애; F29 물질이나 알려진 생리학적 병태로 인한 것이 아닌 불특정 정신병.
- [0044] **F30-F39** 기분[정서] 장애
- [0045] F30 조증 에피소드; F31 양극성 장애; F32 주요 우울 장애, 단일 에피소드; F33 주요 우울 장애, 재발성; F34 지속성 기분[정서] 장애; F39 불특정 기분[정서] 장애.
- [0046] 파괴적 기분조절부전장애, 지속성 우울 장애(기분부전) 월경전 불쾌 장애 물질/약제-유도된 우울 장애 다른 의학적 병태로 인한 우울 장애 기타 특정 우울 장애 불특정 우울 장애, 치료 저항성 우울증.
- [0047] **F40-F48** 불안, 해리성, 스트레스 요인-관련된, 신체형 기타 비정신병적 정신 장애
- [0048] F40 공포성 불안 장애; F41 기타 불안 장애; F42 강박 장애; F43 심각한 스트레스에 대한 반응 및 적응 장애; F44 해리성 및 전환 장애; F45 신체형 장애; F48 기타 비정신병적 정신 장애.
- [0049] 불안 장애: 분리 불안 장애 선택적 합구증 특정 공포증 사회 불안 장애(사회 공포증) 공황 장애 공황 발작(규정자) 광장공포증 일반 불안 장애 물질/약제-유도된 불안 장애 다른 의학적 병태로 인한 불안 장애 기타 특정 불안 장애 강박 장애 신체 기형 장애 축적 장애 발모병(털-뽑는 장애) 벗겨짐(피부-뜯기) 장애 물질/약제-유도된 강박 및 관련된 장애 강박 및 다른 의학적 병태로 인한 관련된 장애 기타 특정된 강박 및 비특정된 관련된 장애
- [0050] 트라우마- 및 스트레스 요인-관련된 장애: 반응성 애착 장애 탈억제된 사회적 참여 장애 외상후 스트레스 장애 급성 스트레스 장애 조정 장애 기타 특정된 트라우마- 및 스트레스 요인-관련된 장애 불특정 트라우마- 및 스트레스 요인-관련된 장애 신체 증상 및 관련된 장애: 신체 증상 장애 질병 불안 장애 전환 장애(기능성 신경학적 증상 장애) 기타 의학적 병태에 영향을 미치는 심리적 요인 인위성 장애 기타 특정된 신체 증상 및 관련된 장애 불특정 신체 증상 및 관련된 장애 섭식 장애: 이식증 반추 장애 회피/제한적 음식 섭취 장애 거식증 신경성 폭식증 신경성 폭식-섭식 장애 기타 특정된 취식 또는 섭식 장애 불특정 취식 또는 섭식 장애
- [0051] 수면-각성 장애: 불면증 장애 과수면 장애 기면증호흡-관련된 수면 장애 폐쇄성 수면 무호흡증 저호흡증 중추성 수면 무호흡증 수면-관련 호흡곤란 일주기 리듬 수면-각성 장애 반응소실증 비-급속 안구 운동 수면 각성 장애 몽유병 수면 공포 악몽 장애 급속 안구 운동 수면 행동 장애 하지 불안 증후군 물질/약제-유도된 수면 장애 기타 특정 불면증 장애 불특정 불면 장애 기타 특정 과수면 장애 불특정 과수면 장애 기타 특정 수면-각성 장애 불특정 수면-각성 장애 성 기능장애: 사정 지연 발기 장애 여성 오르가즘 장애 여성 성적 관심/각성 장애 성기-골반 통증/침투 장애 남성 성욕 저하 장애 조루(조기) 사정 물질/약제-유도된 성 기능장애 기타 특정 성 기능장애 불특정 성 기능장애 성별 위화감 성별 위화감 기타 특정 성별 위화감 불특정 성별 위화감
- [0052] **F50-F59** 생리적 교란 및 신체적 요인과 연관된 행동 증후군
- [0053] F50 섭식 장애; F51 물질이나 알려진 생리학적 병태로 인한 것이 아닌 수면 장애; F52 물질이나 알려진 생리학적 병태로 인한 것이 아닌 성 기능장애; F53 달리 분류되지 않은 산욕기와 연관된 정신 및 행동 장애; F54 달리

분류된 장애 또는 질환과 연관된 심리적 및 행동 요인; F55 비-향정신성 물질의 남용; F59 생리적 교란 및 신체와 연관된 불특정 행동 증후군.

- [0054] **F60-F69** 성인 인격 및 행동의 장애
- [0055] F60 특정 인격 장애; F63 충동 장애; F64 성 정체성 장애; F65 성도착증; F66 기타 성적 장애; F68 성인 성격 및 행동의 기타 장애; F69 성인 성격 및 행동의 불특정 장애.
- [0056] 파괴, 충동-조절 및 품행 장애: 반항적 반항 장애 간헐적 폭발 장애 품행 장애 반사회적 인격 장애 방화광 도벽 기타 특정된 파괴, 충동-조절 및 품행 장애 불특정 파괴, 충동-조절 및 품행 장애
- [0057] 인격 장애 일반 인격 장애 클러스터 A 인격 장애 편집성 인격 장애 분열성 인격 장애 분열형 인격 장애 클러스터 B 인격 장애 반사회적 인격 장애 경계선 인격 장애 히스테리성 인격 장애 자기애성 인격 장애 클러스터 C 인격 장애 회피성 인격 장애 의존성 인격 장애 강박 인격 장애 기타 인격 장애 다른 의학적 병태로 인한 인격 변화 기타 특정 인격 장애 불특정 인격 장애 추가 연구에 대한 조건 약화된 정신병 증후군 단기간 경조증을 갖는 우울증 에피소드 지속성 복합 사별 장애 게임 장애 산전 알코올 노출과 연관된 신경행동 장애 자살 행동 장애 비자살성 자해
- [0058] **F70-F79** 지적 장애
- [0059] F70 경도 지적 장애; F71 중등도 지적 장애; F72 중증 지적 장애; F73 심오한 지적 장애; F78 기타 지적 장애; F79 불특정 지적 장애
- [0060] **F80-F89** 전반적 및 특정 발달 장애
- [0061] F80 말하기 및 언어의 특정 발달 장애; F81 학업 능력의 특정 발달 장애; F82 운동 기능의 특정 발달 장애; F84 전반적 발달 장애; F88 기타 심리적 발달 장애; F89 불특정 심리적 발달 장애. 신경발달 장애 지적 장애들 지적 장애(지적 발달 장애) 전반적인 발달 지연 불특정 지적 장애(지적 발달 장애) 의사소통 장애 언어 장애 음성 장애(이전 음운 장애) 소아기-발병 유창 장애(말더듬) 사회적(화용적) 의사소통 장애 불특정 의사소통 장애 자폐 스펙트럼 장애 자폐 스펙트럼 장애 주의력-결핍/과잉행동 장애 주의력-결핍/과잉행동 장애 기타 특정된 주의력-결핍/과잉행동 장애 불특정 주의력-결핍/과잉행동 장애 특정 학습 장애 특정 학습 장애 운동 장애 발달 조정 장애 상동증 운동 장애 틱 장애 뚜렛 장애 지속성(만성) 운동 또는 음성 틱 장애 일시 틱 장애 기타 특정된 틱 장애 불특정 틱 장애 기타 신경발달 장애 기타 특정된 신경발달 장애 불특정 신경발달 장애
- [0062] **F90-F98** 일반적으로 아동기와 청소년기에 발병하는 행동 및 정서 장애.
- [0063] F90 주의력-결핍 과잉행동 장애; F91 품행 장애; F93 아동기에 특이적으로 발병한 정서 장애; F94 아동기와 청소년기에 특이적으로 발병한 사회적 기능화의 장애; F95 틱 장애; F98 일반적으로 아동기와 청소년기에 발병한 기타 행동 및 정서 장애.
- [0064] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 신경 질환, 병태, 질환 또는 장애에는, 제한 없이 다음 및 정의된 범위에서의 모든 중간 ICD-10 코드가 포함된다:
- [0065] **G00-G09** 중추신경계의 염증성 질환
- [0066] G00 달리 분류되지 않은 세균성 수막염; G01 달리 분류된 세균성 질환에서의 수막염; G02 달리 분류된 기타 감염 및 기생충성 질환에서의 수막염; G03 기타 및 불특정 원인에 기인한 수막염; G04 뇌염, 척수염 및 뇌척수염; G05 달리 분류된 질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염; G06 두개내 및 척수내 농양 및 육아종; G07 달리 분류된 질환에서의 두개내 및 척수내 농양 및 육아종; G08 두개내 및 척수내 정맥염 및 혈전정맥염; G09 중추신경계의 염증성 질환의 후유증. 제외사항 추가: 주산기 기간에 유래한 특정 병태(P04-P96) 특정 감염성 및 기생충 질환(A00-B99) 임신, 출산 및 산욕기의 합병증(000-09A) 선천성 기형, 변형 및 염색체 이상(Q00-Q99) 내분비, 영양 및 대사 질환(E00-E88) 외부 원인의 손상, 중독 및 특정 기타 결과(S00-T88) 신생물(C00-D49) 달리 분류되지 않은 증상, 징후 및 비정상적인 임상 및 실험실 소견(R00-R94).
- [0067] **G10-G14** 주로 중추신경계에 영향을 미치는 전신 위축
- [0068] G10 헌팅턴병; G11 유전성 운동실조증; G12 척수성 근위축 및 관련된 증후군; G13 달리 분류된 질환에서 주로 중추신경계에 영향을 미치는 전신 위축; G14 소아마비후 증후군
- [0069] **G20-G26** 추체외로 및 운동 장애

- [0070] G20 파킨슨병; G21 이차성 파킨슨증; G23 기저핵의 기타 퇴행성 질환; G24 근긴장이상; G25 기타 추체외로 및 운동 장애; G26 달리 분류된 질환에서의 추체외로 및 운동 장애
- [0071] **G30-G32** 신경계의 기타 퇴행성 질환
- [0072] G30 알츠하이머병; G31 달리 분류되지 않은 신경계의 기타 퇴행성 질환; G32 달리 분류된 질환에서의 신경계의 기타 퇴행성 장애
- [0073] **G35-G37** 중추신경계의 탈수초성 질환
- [0074] G35 다발성 경화증; G36 기타 급성 파종성 탈수초화; G37 중추신경계의 기타 탈수초성 질환
- [0075] **G40-G47** 에피소드성 및 발작성 장애
- [0076] G40 간질 및 재발성 발작; G43 편두통; G44 기타 두통 증후군; G45 일과성 뇌허혈 발작 및 관련된 증후군; G46 뇌혈관 질환에서의 뇌의 혈관 증후군; G47 수면 장애
- [0077] **G50-G59** 신경, 신경근 및 신경총 장애
- [0078] G50 삼차 신경의 장애; G51 안면 신경 장애; G52 기타 뇌신경의 장애; G53 달리 분류된 질환에서의 뇌신경 장애; G54 신경근 및 신경총 장애; G55 달리 분류된 질환에서의 신경근 및 신경총 압박; G56 상지의 단일신경병증; G57 하지의 단일신경병증; G58 기타 단일신경병증; G59 달리 분류된 질환에서의 단일신경병증. 제외항목 추가: 현재 외상성 신경, 신경근 및 신경총 장애, 신체 부위별 신경 신경통 NOS(M79.2) 신경염 NOS(M79.2), 임신 중 말초 신경염(O26.82), 근염 NOS(M54.1)
- [0079] **G60-G65** 말초신경계의 다발신경병증 및 기타 장애
- [0080] G60 유전성 및 특발성 신경병증; G61 염증성 다발신경병증; G62 기타 및 불특정 다발신경병증; G63 달리 분류된 질환에서의 다발신경병증; G64 말초신경계의 기타 장애; G65 염증성 및 독성 다발신경병증의 후유증
- [0081] **G70-G73** 근신경 접합부 및 근육의 질환
- [0082] G70 중증근육무력증 및 기타 근신경 장애; G71 근육의 원발성 장애; G72 기타 및 불특정 근육병증; G73 달리 분류된 질환에서의 근신경 접합부 및 근육의 장애
- [0083] **G80-G83** 뇌성마비 및 기타 마비 증후군
- [0084] G80 뇌성마비; G81 편마비 및 반부전마비; G82 양측하지마비(대부전마비) 및 사지마비(사지부전마비); G83 기타 마비 증후군.
- [0085] **G89-G99** 신경계의 기타 장애
- [0086] G89 달리 분류되지 않은 통증; G90 자율 신경계의 장애; G91 수두증; G92 독성 뇌병증; G93 뇌의 기타 장애; G94 달리 분류된 질환에서의 뇌의 기타 장애; G95 척수의 기타 및 불특정 질환; G96 중추신경계의 기타 장애; G97 달리 분류되지 않은, 신경계의 수술중 및 시술후 합병증 및 장애; G98 달리 분류되지 않은 신경계의 기타 장애; G99 달리 분류된 질환에서의 신경계의 기타 장애.
- [0087] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "치료 저항성 우울증"(TRD)은 비-반응자 우울증, 치료 불응성 우울증, 부분 반응 우울증, 최적화 전략, 전환 전략, 병용 전략, 증강 전략, 부프로피온, 미르타자핀, 미안세린, 리튬, 갑상선 호르몬, 2세대 항정신병약(SGA), 도파민 효능제, 라모트리진, 정신자극제, 텍스트로메토르판, 텍스트로판, 케타민, 오메가-3 지방 산, 핀돌롤, 성 스테로이드 및 글루코코르티코이드 작용제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 것으로, 여기에서 정의된 모든 관련된 용어, 관리에 대한 접근법 등에 대한 약칭 기호이다. 관리에 대한 접근법에는 다음과 같은 치료 전략이 포함된다: (1) 효과가 없는 항우울제를 유사하거나 다른 부류의 새로운 항우울제로 전환하는 것; (2) 현재의 항우울제 섭생을 다른 부류로부터의 두 번째 항우울제와 조합하는 것; (3) 현재의 항우울제 섭생을 항우울제 자체인 것으로 생각되지 않는 두 번째 작용제로 강화하는 것.
- [0088] 본 명세서에 사용된 용어 "감소하다", "줄이다", "감축하다" 및 유사한 용어는 적어도 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 35%, 약 50%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 또는 그 초과를 의미한다.
- [0089] 본 명세서에 사용된 용어 "개선하다", "증가하다", "증강하다" 및 유사한 용어는 적어도 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 50%, 약 75%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 약 300%, 약 400%, 약 500%, 또는 그 초과를 증가

를 나타낸다.

- [0090] 본 명세서에 사용된 용어 "결합하다" 또는 "결합하는" 또는 문법적 동등어는 서로에 대해 친화성을 갖는 조성물을 지칭한다. "특이적 결합"은 결합이 두 분자 사이에서 선택적인 경우이다. 특이적 결합의 특별한 예는 항체와 항원 사이에서 발생하는 것이다. 전형적으로, 특이적 결합은 해리 상수(KD)가 약  $1 \times 10^{-5}$  M 미만, 약  $1 \times 10^{-6}$  M 또는  $1 \times 10^{-7}$  M 미만일 때 비-특이적 결합과 구별될 수 있다. 예를 들어, 특이적 결합은 ELISA, 면역침전, 공침전, 화학적 가교 유무에 관계없이, 2-하이브리드 검정 등에 의해 검출될 수 있다. 적절한 대조군을 사용하여 "특이적" 결합과 "비-특이적" 결합 간을 구별할 수 있다.
- [0091] 일 실시형태에서, 다양한 다른 치료제가 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법과 함께 투여하기 위한 용도를 찾을 수 있다
- [0092] 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물은 다양한 치료적 목적으로 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 화합물은 신경정신병을 치료하기 위해 대상체에게 투여된다. 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법의 목적상 "대상체"는 인간 및 기타 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간이 포함된다. 따라서, 본 명세서에 제공된 화합물은 인간 요법 및 수의학 적용 둘 모두를 갖는다. 또 다른 실시형태에서 대상체는 포유동물이고, 또 다른 실시형태에서 대상체는 인간이다. 본 명세서에서 "병태" 또는 "질환"은 본 명세서에 제공된 화합물을 포함하는 약학적 조성물의 투여에 의해 개선될 수 있는 장애를 의미한다.
- [0093] 본 명세서에 기술된 방법 및 조성물은 신경정신병의 징후 및/또는 증상의 예방 뿐만 아니라 개선을 위해 사용될 수 있다. 대상체에서 신경정신병적 질환의 치료를 지칭하는데 사용되는 용어 "치료하는" 및 "치료"에는 대상체에서 신경정신병을 예방, 억제 또는 개선하는 것뿐만 아니라 신경정신병의 징후 또는 증상을 감소시키거나 개선하는 것도 포함된다. 치료 목표에는, 긍정적인 인지 유발성 시스템의 참여 및 상응하는 부정적인 유발성에서의 감소로 회복력과 삶의 질이 증진되었는지 측정하기 위해 DSM-5 심각도 척도에서의 개선과 같은 평가변수를 포함할 수 있다.
- [0094] 당업자는 본 명세서에 기술된 바와 같은 하나 이상의 징후의 치료 및/또는 예방을 위해 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 및/또는 예방의 방법이 다음을 또한 포함한다는 것을 이해해야 한다: 본 명세서에 기술된 하나 이상의 징후의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용도; 및 본 명세서에 기술된 바와 같은 하나 이상의 징후의 치료 및/또는 예방을 위한 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용도.
- [0095] 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 신경정신병을 치료 및/또는 예방하고/하거나 이의 증상을 완화시키는 방법은 대상체에게 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 치료적으로 유효한 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 신경정신병을 치료 및/또는 예방하고/하거나 이의 증상을 완화시키는 방법은 제어된 환경에서 대상체에게 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 치료적으로 유효한 용량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체에게 심리적 지원이 제공된다.
- [0096] 용어 "약" 또는 "대략적으로"는 당업자에 의해 결정된 특정 값에 대해 허용가능한 오차 범위 내를 의미하며, 이는 부분적으로 값이 측정되거나 결정되는 방식, 즉 측정 시스템의 한계에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, "약"은 당업계의 실시예에 따라 1 또는 1 초과의 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 대안적으로, 양, 기간, 농도 등과 같은 측정가능한 값을 언급할 때, 특정된 값으로부터  $\pm 20\%$  또는  $\pm 10\%$ , 보다 바람직하게는  $\pm 5\%$ , 더욱 바람직하게는  $\pm 1\%$  또는  $\pm 0.5\%$ , 더욱 더 바람직하게는  $\pm 0.1\%$ 의 변동을 포함할 수 있으며, 그러한 변동은 개시된 방법을 수행하는데 적절하기 때문이다.
- [0097] 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물 및 방법을 위한 약학적 조성물이 고려된다. 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법의 제형은 원하는 정도의 순도를 갖는 상기 화합물을, 동결건조된 제형 또는 수성 용액 형태로, 선택적인 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합함에 의해 저장용으로 제조된다. 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정제는 이용된 복용량 및 농도에서 수용자에게 무독성이고 인산염, 구연산염, 아세트산 및 기타 유기산과 같은 완충액; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 방부제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로파일 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥사놀; 3-펜탄올 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 고분자; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 라이신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류 및 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 포함한 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트

제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스, 소르비톨과 같은 당류; 감미료 및 기타 향미제; 미세결정성 셀룰로오스, 락토스, 옥수수 및 기타 전분과 같은 충전제; 결합제; 첨가제; 착색제; 나트륨과 같은 염-형성 반대-이온; 금속 복합체(예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비-이온성 계면활성제 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약학적 조성물은 수용성 형태, 예컨대 약학적으로 허용가능한 염으로 존재하며, 이는 산 및 염기 부가염 둘 모두를 포함하는 것을 의미한다. "약학적으로 허용가능한 산 부가염"은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산 및 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등과 같은 유기산으로 형성된 유리 염기의 생물학적 유효성을 유지하고 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 이들 염을 지칭한다. "약학적으로 허용가능한 염기 부가염"은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등과 같은 무기 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 특히 바람직한 것은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 약학적으로 허용가능한 유기 무-독성 염기로부터 유래된 염에는 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 자연적으로 발생하는 치환 아민을 포함한 치환된 아민, 고리형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로파일아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로파일아민, 및 에탄올아민이 포함된다. 생체내 투여에 사용되는 제형은 바람직하게는 멸균되어 있다. 이는 멸균 여과막을 통한 여과 또는 기타 방법에 의해 쉽게 성취된다.

[0098] 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 제형을 위한 약학적으로 허용가능한 부형제는 희석제, 예를 들어 미세결정질 셀룰로오스, 전분, 만니톨, 인산수소칼슘 무수물 또는 이산화규소, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로오스 및 활석의 공동-혼합물; 봉해제, 예를 들어 전분 글리콜산 나트륨 또는 크로스카르멜로스 나트륨; 결합제, 예를 들어 포비돈, 코-포비돈 또는 하이드록실 프로파일 셀룰로오스; 윤활제, 예를 들어 스테아르산 마그네슘 또는 푸무라산 스테아릴 나트륨; 활택제, 예를 들어 콜로이드성 이산화규소; 및 필름 코팅, 예를 들어 Opadry II 화이트 또는 PVA 기반 브라운 Opadry II를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0099] 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물은 또한 코아세르베이션 기술, 계면 중합(예를 들어, 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐, 또는 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로그 캡슐 사용), 콜로이드 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 미소구체, 마이크로에멀전, 나노-입자 및 나노-캡슐) 및 매크로에멀전을 포함하지만 이에 제한되지 않는 방법에 의해 제조된 마이크로그 캡슐에 포함될 수 있다. 지속-방출 제제가 제조될 수 있다. 지속-방출 제제의 적합한 예는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하며, 이 매트릭스는 성형된 물품, 예를 들어 필름 또는 마이크로그 캡슐의 형태로 된다. 지속-방출 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 하이드로겔(예를 들어 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락티드, L-글루탐산과 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체(락트산-글리콜산 공중합체와 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사가능한 미소구체임), 및 폴리-DL-락티드-코-글리콜리드(PLG)의 매트릭스 안으로 통합된 원하는 생리활성 분자로 구성된 미소구체-기반 전달 시스템인 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다.

[0100] 바람직하게는 멸균 수용액의 형태로, 본 명세서에 제공된 향정신성 물질을 포함하는 약학적 조성물의 투여는 경구, 피하, 정맥내, 비강내, 귀내, 경피, 국소(예를 들어, 젤, 고약, 로션, 크림 등), 복강내, 근육내, 폐내, 질내, 비경구, 직장 또는 안구내를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 방식으로 수행될 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 약학적 조성물은 도입 방식에 의존하여 그에 따라 제형화될 수 있다.

[0101] 일부 실시형태에서, 약학적 제형은 경구 복용 형태이다. 일부 실시형태에서, 약학적 제형은 비경구 복용 형태이다. 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 정제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 캡슐을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 건조 분말을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 용액을 포함한다. 일부 실시형태에서, 1개 초과 복용 형태가 대상체에게 실질적으로 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체에게는 하나의 정제 또는 캡슐에 전체 치료적 용량이 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료적 용량은 다중 정제 또는 캡슐 중에 분할될 수 있다.

[0102] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용량은 약 1mg 내지 약 100mg의 범위일 수 있다. 예를 들어, 용량은 약 1mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 또는 약 100mg 일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용량은 약 0.1mg 내지 약 100mg, 약 1mg 내지 약 50mg, 또는 약 5mg 내지 약 30mg이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용량은 약 1mg, 약 10mg, 또는 약 25mg이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용량은 약 0.001mg 내지 약 1g의 범위이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용량은 약



다. 일부 실시형태에서, 약 200mg의 향정신성 화합물이 격주로 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 200mg의 향정신성 화합물이 3주마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 200mg의 향정신성 화합물이 매일 투여된다.

[0110] 일부 실시형태에서, 약 250mg의 향정신성 화합물이 매일 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 250mg의 향정신성 화합물이 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 250mg의 향정신성 화합물이 1일 3회 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 250mg의 향정신성 화합물이 격일로 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 250mg의 향정신성 화합물이 3일마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 250mg의 향정신성 화합물이 4일마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 250mg의 향정신성 화합물이 5일마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 250mg의 향정신성 화합물이 매일 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 250mg의 향정신성 화합물이 매주 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 250mg의 향정신성 화합물이 격주로 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 250mg의 향정신성 화합물이 3주마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 250mg의 향정신성 화합물이 매일 투여된다.

[0111] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 초기 용량이 투여되고, 그 다음 30분-4시간 후에 향정신성 화합물의 두 번째 용량을 투여함에 의해 부스팅된다. 일부 실시형태에서, 부스팅된 용량은 초기 용량 후 약 30분에 투여된다. 일부 실시형태에서, 부스팅된 용량은 초기 용량 후 약 60분에 투여된다. 일부 실시형태에서, 부스팅된 용량은 초기 용량 후 약 90분에 투여된다. 일부 실시형태에서, 부스팅된 용량은 초기 용량 후 약 120분에 투여된다. 일부 실시형태에서, 부스팅된 용량은 초기 용량 후 약 150분에 투여된다. 일부 실시형태에서, 부스팅된 용량은 초기 용량 후 약 180분에 투여된다. 일부 실시형태에서, 부스팅된 용량은 초기 용량 후 약 210분에 투여된다. 일부 실시형태에서, 부스팅된 용량은 초기 용량 후 약 240분에 투여된다.

[0112] 일부 실시형태에서, 부스팅된 용량은 초기 용량의 양에서 10% 내지 100%이다. 일부 실시형태에서, 부스팅된 용량은 초기 용량과 동일한 양이다. 일부 실시형태에서, 부스팅된 용량은 초기 용량의 약 절반의 양이다. 일부 실시형태에서, 이 복용 일정은 매일 수행된다. 일부 실시형태에서, 이 복용 일정은 1일 2회 수행된다. 일부 실시형태에서, 이 복용 일정은 1일 3회 수행된다. 일부 실시형태에서, 이 복용 일정은 격일로 수행된다. 일부 실시형태에서, 이 복용 일정은 3일마다 수행된다. 일부 실시형태에서, 이 복용 일정은 4일마다 수행된다. 일부 실시형태에서 이 복용 일정은 5일마다 수행된다. 일부 실시형태에서, 이 복용 일정은 매주 수행된다. 일부 실시형태에서, 이 복용 일정은 격주로 수행된다. 일부 실시형태에서, 이 복용 일정은 3주마다 수행된다. 일부 실시형태에서, 이 복용 일정은 매일 수행된다.

[0113] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용량은 약 1mg/kg 내지 약 100mg/kg의 범위일 수 있다. 예를 들어, 용량은 약 1mg/kg, 약 5mg/kg, 약 10mg/kg, 약 15mg/kg, 약 20mg/kg, 약 25mg/kg, 약 30mg/kg, 약 35mg/kg, 약 40mg/kg, 약 45mg/kg, 약 50mg/kg, 약 55mg/kg, 약 60mg/kg, 약 65mg/kg, 약 70mg/kg, 약 75mg/kg, 약 80mg/kg, 약 85mg/kg, 약 90mg/kg, 약 95mg/kg, 또는 약 100mg/kg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용량은 약 0.1mg/kg 내지 약 100mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 50mg/kg, 또는 약 5mg/kg 내지 약 30mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용량은 약 1mg/kg, 약 10mg/kg, 또는 약 25mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용량은 약 0.001mg/kg 내지 약 1g/kg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용량은 약 100mg/kg 내지 약 250mg/kg의 범위이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물의 용량은 약 25mg/kg이다.

[0114] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물은, 예를 들어 단일 용량으로 또는 주당 1회 이상(최대 1일 2회 또는 심지어 1일 3회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물은 본 명세서에 제공된 복용 일정에 따라 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 향정신성 화합물은, 예를 들어 본 명세서에 개시된 복용 섭생을 달성하고 이들 환자에서 치료되는 적응증(들)에 따라 환자에게 정해진 일정에 따라 50mg 내지 1g을 방출하기 위해 연장 방출 또는 지속 방출 제형으로 투여된다.

[0115] 일 실시형태에서 용어 "대상체"는 병태 또는 그 후유증에 대해 요법이 필요하거나 이에 민감한 인간을 포함하는 포유동물을 지칭한다. 대상체에는 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 랫트, 마우스 및 인간이 포함될 수 있다. 용어 "대상체"는 모든 면에서 정상적인 개체를 배제하지 않는다.

[0116] 일부 실시형태에서, 대상체는 남성이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 여성이다. 일부 실시형태에서, 여성 대상체는 임신 중이거나 산후에 있다. 대상체는 노인 대상체, 소아 대상체, 10대 대상체, 젊은 성인 대상체, 또는 중년 대상체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 18세 미만이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 적어도 약 18세이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 5-10, 약 10-15, 약 15-20, 약 20-25, 약 25-30, 약 30-35, 약 35-40, 약 40-45, 약 45-50, 약 50-55, 약 55-60, 약 60-65, 약 65-70, 약 70-75, 약 75-80, 약 85-90, 약

90-95, 또는 약 95-100세이다.

- [0117] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 참조를 포함한다. 예를 들어, 용어 "분자"는 또한 복수의 분자를 포함할 수 있다.
- [0118] 특정 수치 값에 대한 언급은 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 적어도 그 특정 값을 포함한다. 값의 범위가 표현되는 경우, 다른 실시형태는 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지 포함한다. 더욱이, 범위에서 언급된 값에 대한 참조에는 그 범위 내의 각각 및 모든 값이 포함된다. 모든 범위는 포괄적이고 결합가능하다.
- [0119] 본 명세서에 사용된 문구 "및/또는"은 결합된 요소들 중 "둘 중 하나 또는 둘 모두", 즉 어떤 경우에는 결합적으로 존재하고 다른 경우에는 분리적으로 존재하는 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"으로 나열된 다중 요소는 동일한 양식으로, 즉 이렇게 결합된 요소 중 "하나 이상"으로 해석되어야 한다. "및/또는" 절에 의해 구체적으로 식별된 요소 외에, 구체적으로 식별된 이들 요소와 관련되든 관련되지 않든, 다른 요소가 선택적으로 존재할 수 있다. 따라서, 비-제한적인 예로서, "포함하는"과 같은 개방형 언어와 조합하여 사용되는 경우 "A 및/또는 B"에 대한 참조는 일 실시형태에서 A만(선택적으로 B 이외의 요소 포함); 다른 실시형태에서는 B만(선택적으로 A 이외의 요소 포함); 또 다른 실시형태에서는 A와 B 둘 모두(선택적으로 다른 요소 포함); 등을 지칭할 수 있다.
- [0120] 본 명세서에 사용된 "또는"은 상기 정의된 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록에서 항목을 분리할 때, "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적인 것으로, 즉 요소의 수 또는 목록 중 적어도 하나뿐만 아니라 하나 초과 포함, 및 선택적으로 추가의 나열되지 않은 항목의 포함으로 해석되어야 한다. "~ 중 하나만" 또는 "~중 정확히 하나", 또는 실시형태에서 사용되는 경우 '~로 구성되는'과 같이 반대로 명확하게 표시된 용어만이 요소의 숫자 또는 목록 중 정확히 하나의 요소의 포함을 지칭할 것이다. 일반적으로, 본 명세서에 사용된 용어 "또는"은 "둘 중 하나", "중 하나", "중 하나만" 또는 "정확히 중 하나"와 같은 배타적 용어 앞에 올 경우 배타적인 대안(즉, "하나 또는 다른 것이지만 둘 모두는 아님")을 나타내는 것으로만 해석되어야 한다.
- [0121] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 하나 이상의 요소의 목록과 관련하여 문구 "적어도 하나"는 요소의 목록에서 요소 중 임의의 하나 이상으로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하지만, 반드시 요소의 목록 내에 구체적으로 나열된 각각 및 모든 요소 중 적어도 하나를 포함하지 않고 요소의 목록에 있는 요소의 임의의 조합을 제외하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 이 정의는 또한 구체적으로 식별된 요소와 관련되든 관련되지 않든, "적어도 하나"라는 문구가 참조하는 요소의 목록 내에서 구체적으로 식별된 요소 외에 요소가 선택적으로 존재할 수 있음을 허용한다. 따라서, 비-제한적인 예로서, "A와 B 중 적어도 하나"(또는 동등하게는 "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 일 실시형태에서, 선택적으로 하나보다 많은 것을 포함하는 적어도 하나, B가 존재하지 않는 A(및 선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 다른 실시형태에서, 선택적으로 하나보다 많은 것을 포함하는 적어도 하나, A가 존재하지 않는 B(및 선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 실시형태에서, 선택적으로 하나보다 많은 것을 포함하는 적어도 하나, A, 및 선택적으로 하나보다 많은 것을 포함하는 적어도 하나, B(및 선택적으로 다른 요소를 포함함); 등을 지칭할 수 있다.
- [0122] 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 기술된 다양한 특성은 임의의 조합으로 사용될 수 있다는 것이 구체적으로 의도된다.
- [0123] 본 명세서에 인용된 임의의 특허, 특허 출원 간행물 또는 과학 간행물은 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0124] 다음 실시예는 발명의 바람직한 실시형태를 보다 완전하게 예시하기 위해 제시된다. 그러나, 이는 결코 발명의 넓은 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0125] **실시예**
- [0126] **실시예 1: 마우스에서 두려움 소거 유연성과 수지상 구조에 대한 메틸론, 2C-B 및 MBDB의 효과**
- [0127] 실험 연구에서 중요한 질문은 화합물의 짧은 반감기가 어떻게 장기적 행동 변화로 해석되는지이다. 타당하다고 생각되는 메커니즘 중 하나는 신경 유연성이다. 실제로 향정신성 화합물의 투여는 시냅스 연결을 강화하거나 시냅스 연결의 수를 증가시켜 뇌에서의 신경 구조에 지속적인 변화를 가져올 수 있다. 그러나, 이 견해를 뒷받침하는 현재의 증거는 대부분 배양된 뉴런의 연구에서 나온다. 포유동물 뇌에서 향정신성 화합물에 의해 신경 유

연성이 어느 정도 유도되는지, 그리고 신경정신 장애와 관련된 뇌 영역에서 시냅스 리모델링이 일어나는지 여부는 아직 알려지지 않았다.

[0128] 이 연구에서는, 설치류 *생체내* 모델에서 다중 향정신성 의약품의 효과를 비교한다. 만성적으로 노출된 그룹 대 치료 경험이 없는 그룹 둘 모두(예를 들어, 이미프라민 또는 기타 항우울제/불안완화제), 양성 대조군(예를 들어, 다른 항우울제/불안완화제), 및 비히클 대조군(식염수)에서 3가지 관심있는 향정신성 화합물(메틸론, 2C-B, 및 MBDB)을 포함한 다중 조건을 시험한다. 향정신성 화합물의 용량-반응 곡선은 마우스에서의 머리-경련 반응을 측정하는 것을 특징으로 한다. 두려움 소거 행동에 대한 각 화합물의 단일 용량을 투여하는 유연성-증강 효과도 결정된다. 그런 다음, 수지상 돌기의 밀도 및 회전율에 대한 각 화합물의 단일 용량을 투여하는 종단적 효과를 2-광자 영상 현미경을 사용하여 결정한다(Shao LX 등 *Neuron*. 2021 Jun 25:S0896-6273(21)00423-2. doi: 10.1016/j.neuron.2021.06.008.).

[0129] **C57BL/6J 마우스에서 용량-반응 곡선 결정**

[0130] 마우스에 대해 행동적으로 관련된 용량 범위를 결정하는 것이 중요하다. 용량-반응 곡선을 구축하기 위해, 성체, 6-8주령 C57BL/6J 마우스에서 3가지 향정신성 화합물(메틸론, 2C-B, MBDB)에 대한 용량의 범위에 대해, 조건당 40마리의 마우스를 테스트하여 머리-경련 반응을 정량화한다. 간단히 말하면, 동물을 소음-감쇠된 칸막이실 내부의 경기장에 배치한다. 경기장은 근-적외선 조명으로 조명된다. 모든 경기장 내에서 마우스의 움직임은 천장에 장착된 고속 카메라로 동시적으로 캡처된다. 각 동물은 문헌에 기반하여 선택된 용량 범위로 - 화합물 중 하나의 5회 용량 중 1회의 복강내 주사를 받는다. 마우스는 그룹에 무작위로 할당된다. 비디오는 투여 후 ~10분 동안 녹화된다. 연구의 서버세트에서는, 비디오는 시간 경과를 차트로 표시하기 위해 최대 2시간 동안 녹화된다. 분석을 위해 실험 조건을 모르는 실험자에 의해 머리 경련이 계산된다. 이들 실험은 추가 연구에 사용될 용량을 통지하는데 사용된다.

[0131] **두려움 소거 유연성에 대한 메틸론, MBDB 및 2C-B의 효과 결정**

[0132] 신경 유연성은 감정 학습에서 변경을 촉진할 수 있다. 두려움 소거는 연관된 두려움 학습 자극에 대한 반복적인 노출이 두려움 반응의 강도를 감소시킬 수 있고, 불안이나 두려움을 감소시키는 이들 화합물의 작용 메커니즘과 관련될 수 있는 행동이다. 새로운 페네틸아민이 두려움 소거를 어느 정도 증강시킬 수 있는지는 알려져 있지 않았다. 여기에서는 조건당 테스트된 10마리의 마우스로, 성체 마우스에 4가지 조건(식염수, 메틸론, 2C-B, MBDB)으로 약물의 투여 후 두려움 소거의 속도를 결정했다. 간단히 말하면, 각 마우스는 톤-쇼크 페어링(1일차)을 받은 다음 후속 일에 두려움 연관된 자극에 다시 노출되기 30분 이전에 화합물(이전 연구에서 통지된 용량)의 단일 투여를 받았다(2일차). 3일차에는 두려움 컨디셔닝 장치에서 마우스를 연관된 톤에 다시 재-노출시켜 두려움 소거 학습을 테스트한다. 두려움 소거는 정신 장애에서의 불안- 및 두려움-관련된 행동을 개선하기 위한 모델 역할을 하고 환각 유발 효과와 분리가능한 행동 효과를 식별하는 역할을 할 수 있다. 잠재적인 유연성 증강의 회로 메커니즘은 후속적으로 2-광자 영상 실험에서 다루어진다.

[0133] **수지상 리모델링에 대한 장기적 효과 결정**

[0134] 향정신성 화합물이 신경 유연성을 촉진할 수 있다는 것이 밝혀졌지만, 이들 실험은 다양한 화합물이 어떻게 다양한 정도의 구조적 리모델링을 유도하는지 연구한다. 여기에서 내측 전두엽 피질에서의 수지상 척추 회전율은, 조건당 테스트된 5마리의 마우스로 성체 마우스에서 5가지 조건(식염수, 케타민, 메틸론, 2C-B, MBDB)에 대해 결정한다. 간단히 말해서, 피질의 피라미드 뉴런의 희소 서버세트가 증강된 녹색 형광 단백질을 발현하여 그 수지상 구조를 시각화할 수 있기 때문에 Thy1-GFP-M 이식유전자 마우스가 사용된다. 각 마우스는 화합물의 단일 투여를 받았다(상기에서 결정된 용량; 케타민의 경우 10mg/kg). 2-광자 현미경을 사용하여 원위 정점 다발 가지에서 수지상 척추를 영상화하고 투여일로부터 -3, -1, 1, 3, 5, 7 및 ~30일에서 7회 세션 동안 추적한다. 동일한 척추 세트를 세로 방향으로 영상화하는 것은 수지상 척추의 수 밀도를 결정하게 하고 또한 척추 형성 및 제거의 속도뿐만 아니라 지속성을 유지하는 새롭게 형성된 척추의 단편을 포함한 회전을 동역학을 허용하여 새로운 기능적 시냅스의 성숙을 나타낸다. 이들 결과는 신경정신병 치료하는 그 적합성을 입증하기 위해 다중 향정신성 화합물에 대한 데이터를 제공한다.

[0135] **실시예 2: 신경정신병의 제브라피시 모델**

[0136] 포유동물과 그 생리학(신경해부학적, 신경내분비적, 신경화학적) 및 유전적 상동성, 견고한 표현형 및 높은-처리량의 유전적 및 화학적 유전적 스크린에서의 가치로 인해, 제브라피시는 주요 우울증, 불안 및 통증 장애의 새로운 치료법을 발견하기 위한 유효한 실험 모델을 개발하는데 이상적이다. 접근-회피, 인지 및 사회적 패러다

입과 같은 행동 시험 접근법은 제브라피시에서 이용가능하고 생리적, 유전적, 환경적 및/또는 정신약리학적 변경에 대한 반응으로 제브라피시에서 우울증-유사 지표를 식별하는데 유용하다. 부가하여, 일반적으로 처방되는 항정신성 약물에 대한 제브라피시의 높은 민감도는 이 모델을 약리학 연구 및 약물 스크리닝을 위한 도구로 사용하는 것을 뒷받침한다. 완전히 특징화된 게놈을 보유하고 있는 성체 및 유충 제브라피시 둘 모두는 현재 다양한 항정신성 의약품의 생체내 스크리닝에 널리 사용된다.

[0137] **제브라피시 레세르핀-유도된 우울증 모델**

[0138] 모노아민 수송체의 특정 억제제로서, 레세르핀은 모노아민 신경전달물질을 고갈시키는 것으로 알려져 있고 - 액체 크로마토그래피-질량 분석기 분석으로 확인됨 - 감소된 수영 거리 및 평균 속도(활동저하)를 야기하고 시각 및 청각 자극 둘 모두에 대한 감소된 반응을 야기한다. 레세르핀은 성체 제브라피시와 유충 둘 모두에서 우울증-유사 행동을 유발한다; 이는 메틸론, 2C-B 및 MBDB와 같은, 이들 절망-유사 상태에 영향을 미치는 약물에 대한 검정으로 사용된다. 카메라 알고리즘인, 경사지형 히스토그램(HOG)을 제브라피시 때의 우울증 및 활동저하 행동을 분석하여 인간 관찰자에게는 불가능한 정확도를 달성한다.

[0139] **제브라피시 불안 장애 모델**

[0140] 불안, 두려움, 및 자극 의존 학습을 포함한 많은 행동은 자유-수영하는 유충 단계만큼 일찍 평가할 수 있는 반면 때 및 지향된 공격성 같은 사회적 행동은 나이가 들면서 발달한다. 고가 십자 미로, 새로운 탱크, 명암 상자 및 개방-장소 테스트를 포함하여 여러 가지 불안 테스트를 순차적으로 또는 조합하여 수행한다. 벤조디아제핀과 같은 알려진 불안완화제 약물은 다이빙 및 탐색 행동, 요강축, 과다활동 수영, 동결, 불규칙한 수영, 또는 성체에서 밝은 영역 회피(스코토타시스) 및 유충 피시에서 어두운 영역 회피의 수준에 대한 약물의 효과를 평가하기 위한 양성 대조군으로 사용된다.

[0141] **실시예 3: 신경정신병의 설치류 모델**

[0142] 본 실시예는 본 명세서에 기술된 항정신성 화합물의 효능을 입증하기 위해 사용되는 여러 가지 신경학적 및 정신 병태에 대한 설치류 모델을 제시한다. 영장류와 설치류 모델은 전통적으로 환각제 약물의 작용의 세포 메커니즘과 신경 회로를 연구하는데 사용되어 왔다.

[0143] **우울증: 강제 수영 테스트(FST)**

[0144] 강제 수영 테스트(FST)는 항우울제-유사 활성을 갖는 화합물을 스크리닝하기 위한 고전적이고 가장 많이 사용되는 전임상 행동 검정이고 높은 예측 및 안면 타당성을 갖는다(Porsolt 등 (1977) *Nature* **266**:730; Borsini and Meli (1988) *Psychopharmacology* **94**:147). FST의 전제는 랫트를 물로 채워진 실린더에 넣으면 처음에는 탈출을 시도하지만 시간이 지남에 따라 움직이지 않게 된다는 것이다. 이 증가된 부동성은 행동적 절망을 반영하여 우울증-유사 상태를 모델링한다. 광범위한 항우울제 치료는 부동성 시간을 지속적으로 감소시키는 것으로 나타났으며, 수영 또는 등반에서의 증가는 각각 세로토닌성 또는 노르아드레날린성 활성화와 상관관계가 있다는 관찰이 있었다(Detke 등 (1995) *Psychopharmacology* **121**:66).

[0145] **불안: 개방 장소 테스트(중심부 대 주변부에서 소요되는 시간)**

[0146] 불안 페러다임으로도 널리 사용되는 이 행동 검정은 두려움이나 불안을 유도하는 것으로 가정되는 밝은 조명의 열린 공간에 대한 설치류의 타고난 두려움을 이용한다. 설치류는 테스트 동안 개방 장소의 벽을 끼안고 더 많은 시간을 보내고 이들 효과는 기본 뇌 영역 및 메커니즘과 관련이 있다.

[0147] **방법:** 개방 장소의 중심부 대 주변부에서 소요된 시간의 연속적인 빔 차단 및/또는 비디오-추적이 측정된다. 또한 테스트 세션 동안 이동한 거리 및 보행 활동(수평 및 수직)과 같은 매개변수도 측정된다.

[0148] **결과:** 디아제팜과 같은 불안 완화제는 운동에서의 변화와 관계없이 개방 장소의 중앙부에서 소요된 시간(및/또는 이동한 거리)을 증가시키며, 이들 매개변수에 대한 작용체의 효과를 평가하기 위한 양성 대조군으로 사용된다.

[0149] **불안: 고가 십자 미로**

[0150] 불안 페러다임으로도 널리 사용되는 이 행동 검정은 잠재적으로 위험한 환경에 대한 설치류의 무조건적인 반응을 기반으로 한다: 미로 높이, 광도 및 열린 공간은 공포 또는 불안을 유도하고 기본 뇌 영역 및 메커니즘과 상관관계가 있는 것으로 가정된다.

- [0151] **방법:** 교차점에서 시작하여 5분 동안 미로의 열린 아암에서 닫힌 아암까지 소요된 시간의 비디오-추적. 다른 행동학적 매개변수에는 후방, 뒹, 스트레칭-참여 자세가 포함된다.
- [0152] **결과:** 디아제팜과 같은 불안완화제는 운동 감소 없이 개방 아암 활동(지속시간 및/또는 진입)에서 소요되는 시간을 증가시켜 이들 매개변수에 대한 작용제의 효과를 평가하기 위한 양성 대조군으로 사용된다.
- [0153] **변형된 Geller Seifter 충돌 테스트**
- [0154] 랫트는 다중 가변 간격-고정된 비율(음식; 음식 + 충격) 강화 일정 하에서 음식을 레버로 누르도록 훈련되었다. 이 작업은 일반적으로 처벌 반응을 증가시키는(즉, 처벌 기간에 반응 억제를 길항하는) 디아제팜과 같은 불안완화제-유사 화합물에 대해 우수한 예측 타당성을 나타낸다. 또한 이는 분명히 다른 부류에서는 효과가 없는 불안완화제에 대한 선택성을 나타내고 부프로피온과 같은 양성 대조군으로 MBDB의 불안완화제 효과를 평가할 수 있다.
- [0155] **섬유근육통: 레세르핀-유도된 근육통 모델**
- [0156] 만성 광범위한 통증 및 복합 증상을 모방하기 위해 레세르핀(1mg/kg/s.c.)을 3일 동안 투여한다.
- [0157] **방법:** 돌록세틴(30mg/kg, p.o.)을 강제 수영 테스트(FST) 60분 전에 투여한 다음, 랫트를 LDI에 노출시킨다: FST 1일 전 단일 용량의  $\gamma$ -방사선(0.5Gy).
- [0158] **결과:** 레세르핀은 FST에서 부동성 시간을 유의하게 증가시키고, 대뇌 피질에서 5-하이드록시트립타민, 도파민 및 노르에피네프린의 양을 감소시킨다. 또한 뇌 조직에서 말론디알데히드와 산화질소를 증가시키고 글루타티온 함량을 감소시킨다. 단독 또는 돌록세틴과의 조합된 LDI는 측정된 매개변수에 의해 평가된 바와 같이 레세르핀-유도된 섬유근육통을 완전히 길항한다.
- [0159] **섬유근육통: 산성-식염수 모델**
- [0160] 이질통, 통각과민 및 기타 연관된 섬유근육통-유사 증상은 산 주사(pH 4.0)를 통해 빠르게 유도된다. 일단 유도되면 동물은 기계적 및 내장 자극에 과민성을 나타낸다. 증상은 유도-후 최소 14일 동안 지속되므로 시간 경과에 따른 평가와 비히클 및 양성 대조군(예를 들어, 부프레노르핀)과의 비교가 가능하다.
- [0161] **실시예 4: 메틸론 사례 시리즈**
- [0162] 이 실시예는 외래환자 요법 환경에서 임상 심리학자가 단일 또는 다중 투여 세션에서 경구로 투여한 메틸론에 대한 32개 서술의 사례 시리즈를 기반으로 한다. 사례 시리즈는 2개의 데이터세트(코호트 1 및 코호트 2)로 구성된다:
- [0163] · 코호트 1: 단일 투여 세션에서 투여되는 메틸론의 안전성과 내약성에 대한 정보를 제공하는 건강한 모집단에서의 4개 사례 서술.
- [0164] · 코호트 2: 기준선 평가와 함께 관심있는 진단(PTSD 또는 MDD)이 있는 연속 환자로부터 효능 및 안전성 정보를 제공하는 28개 사례 서술. 코호트 2는 첫 번째 메틸론 복용 이전에 확립된 기준선 CGI-S와 비교하여 아래에 더 자세히 기술된 바와 같이 기준선에서의 임상적 전반적인 인상-심각도(CGI-S) 및 임상적 전반적인 인상-개선(CGI-I)을 사용하여 복용-후 효능을 평가했다. CGI-S 척도는 코호트 2 치료-후로부터 환자의 서브세트에서도 평가되었다. 코호트 2는 단일 투여 세션에 이어서 관찰되거나 보고된 안전성 사건에 대해 평가되었다.
- [0165] **임상적 전반적인 개선 척도**
- [0166] 임상적 전반적인 인상(CGI) 척도에는 2가지 구성성분: CGI-S("심각도")와 CGI-I("개선")가 포함된다.
- [0167] **CGI-S 지침**
- [0168] 1 = **정상** - 전혀 아프지 않으며, 7일 동안 장애의 증상이 나타나지 않음
- [0169] 2 = **경계선 정신적 질병** - 미묘하거나 의심되는 병리
- [0170] 3 = **경중 질병** - 사회적 및 직업적 기능에 임의의 고통이나 어려움이 있는 경우 최소한으로 명확하게 확립된 증상
- [0171] 4 = **중등도 질병** - 눈에 띄지만 경미한 기능 장애 또는 고통을 야기하는 명백한 증상; 증상 수준은 약제를 정당화할 수 있음

- [0172] 5 = **현저한 질병** - 사회적/직업적 기능을 뚜렷하게 손상시키거나 침해적인 수준의 고통을 야기하는 침해적인 증상
- [0173] 6 = **중증 질병** - 파괴적인 병리, 행동 및 기능이 증상에 의해 자주 영향을 받으며 다른 사람의 도움이 필요할 수 있음
- [0174] 7 = **그 중 가장 극심한 질병 환자** - 병리학은 많은 생명 기능을 심각하게 방해하며; 입원할 수 있음
- [0175] CGI-I 지침
- [0176] 1 = **매우 많이 개선됨** - 거의 모두 나아짐; 양호한 수준의 기능화; 최소한의 증상; 매우 실질적인 변화를 나타냄
- [0177] 2 = **많이 개선됨** - 증상의 유의한 감소로 눈에 띄게 나아짐; 기능 수준은 증가하지만 일부 증상은 남아 있음
- [0178] 3 = **최소한으로 개선됨** - 임상적으로 의미 있는 증상의 감소가 거의 또는 전혀 없이 약간 나아짐. 기본적인 임상 상태, 치유의 수준 또는 기능적 능력에 거의 변화가 없음을 나타냄
- [0179] 4 = **변화 없음** - 증상은 본질적으로 변하지 않음
- [0180] 5 = **약간 악화** - 경미하게 악화하지만 임상적으로 의미가 없을 수 있음; 기본적인 임상 상태나 기능적 능력에는 거의 변화가 없음을 나타낼 수 있음
- [0181] 6 = **훨씬 더 악화** - 증상이 임상적으로 유의하게 증가하고 기능이 저하됨
- [0182] 7 = **매우 많이 악화** - 증상의 심각한 악화 및 기능의 상실

[0183] **결과**

[0184] **기준선 인구통계:** 코호트 1 및 2에 대한 인구통계는 표 1에 제시되어 있다.

[0185] **표 1: 기준선 인구통계**

	코호트 1 N=4	코호트 2 N=28	PTSD N=20	MDD N=8	총 N= 32
<b>성별</b>					
남성 (n, %)	3 (75)	12 (43)	8 (40)	4 (50)	15 (47)
여성 (n, %)	1 (25)	16 (57)	12 (60)	4 (50)	17 (53)
<b>인종</b>					
백인	4 (100)	26 (93)	18 (95)	8 (100)	30 (94)
아시아인	0	2 (7)	2 (5)	0	2 (6)
<b>연령</b>					
평균	42.5	45.9	46.9	43.3	45.4
중앙값	41	47	43	48	45
IQR	56	21.5	20.5	29	23.3
Min, Max	28, 60	22, 78	25, 78	22, 76	22, 78
범위	32	56	53	54	56
<b>연령 모집단</b>					
18 - < 65 세	4(100)	24 (86)	17 (85)	7 (88)	28 (88)
≥ 65 세	0	4 (14)	3 (15)	1 (13)	4 (13)

[0186]

[0187] 약어: CGI-S = 임상적 전반적인 인상-심각도; IQR = 사분위수 범위; Max = 최대; MDD = 주요 우울 장애; Min = 최소; PTSD = 외상후 스트레스 장애

[0188] 코호트 1은 그룹 환경(3명의 대상체) 또는 개별적으로(1명의 대상체) 단일 투여에서 메틸론을 투여받은 28 내지 60세 범위인 건강한 성인 대상체 4명(남성 3명 및 여성 1명)으로 구성된다. 코호트 1은 더 젊은 남성 대상체의

비율이 더 높은 경향이 있었고 모두 백인이었다. 메틸론으로 사전 경험은 2명의 대상체에서는 알려지지 않았고 다른 2명의 대상체(남성 1명, 여성 1명)에서는 확인되었다.

[0189] 코호트 2는 외래환자 환경에서 치료받은 PTSD 또는 MDD를 갖는 환자 28명으로 구성된다. MDD 모집단에 포함된 환자 중 1명은 양극성 장애 유형 I의 일차 진단을 받았다는 것이 주지된다. 전반적으로 남성과 여성은 코호트 2 내에서 잘 대표되었고 PTSD 및 MDD 서브세트 내에서 유사한 비율을 보여주었다.

[0190] 연령 모집단은 전반적인 연령 중 그리고 PTSD 및 MDD에 대한 서브세트에서 18세 내지 <65세의 경우 85%를 초과했으며 전반적인 데이터 세트와 PTSD 및 MDD 서브세트에서 노인 환자(≥65세)의 작은 서브세트를 갖는다. 코호트 2에 대한 전반적 연령 범위는 22 내지 78세의 넓은 범위(평균 45.9세)로 PTSD와 MDD 서브세트 간에 유사한 분포였다.

[0191] **코호트 2 기준선 질환 특징**

[0192] **일차 진단**

[0193] 전반적으로, 코호트 2에 포함된 환자의 대다수[28명의 환자 중 20명, (71%)]는 PTSD의 일차 진단을 받았고 29%는 MDD 또는 양극성 장애의 일차 진단을 받았다(7 MDD; 1 양극성 장애). 그러나, PTSD가 있는 환자 20명 중 10명(50%)은 또한 MDD 또는 우울증의 2차 진단을 받아(MDD 6명; 우울증 4명) 전체 64.2%가 MDD 또는 우울증의 일차 또는 2차 진단을 받았다.

[0194] **이전/병용 요법**

[0195] 코호트 2의 PTSD 서브세트의 경우, 2명 이상의 환자에 대해 보고된 가장 일반적인 이전/병용 요법은 내림차순으로 SSRI(14명), 대화 요법(7명), 호흡 작업(4명), 인지 및 행동 요법 및 불특정 항우울제(각 4명)였다. 대다수의 환자는 초기 메틸론 투여 세션 이전에 각각의 요법을 중단했다. PTSD 서브세트 내에서 5명의 환자는 SSRI 또는 다른 항우울제 부류의 병용 요법을 받았고 이들 환자 중 4명은 CGI 1 또는 2의 개선 정도를 보였다. 치료 섭생은 다음과 같다:

[0196] • 플루옥세틴 20-40mg

[0197] • 플루옥세틴(용량 불특정)

[0198] • 플루옥세틴 및 부프로피온(용량 불특정)

[0199] • 에스시탈로프람(용량 불특정)

[0200] • 부프로피온(용량 불특정)

[0201] ◦ 라모트리진(용량 불특정)은 6회 세션 중 첫 번째 세션 후 중단됨.

[0202] ◦ 환자는 준-환각적인 경험을 했지만, 아래에 더 자세히 기술된 바와 같이 어떤 세션에서 이것이 발생했는지 특정되지 않음.

[0203] 코호트 2의 MDD 서브세트의 경우, 2명 이상의 환자에 대해 보고된 가장 일반적인 이전/현재 요법은 내림차순으로 SSRI(3명의 환자), 대화 요법(각각 3명의 환자), 심리 요법(2명의 환자) 및 항간질제(2명의 환자)였다. 대다수의 환자는 초기 메틸론 투여 세션 이전에 각각의 요법을 중단했다. 메틸론 복용 당시 불특정 용량의 에스시탈로프람, 클로나제팜, 라모트리진 및 프로프라놀롤로 병용 요법을 한 환자는 단 한 명뿐이었으며 이는 10회 메틸론 세션 중 5회 세션 후에 점차 감소했다. 개선의 정도는 CGI-I 2였고 안전 사건은 보고되지 않았다.

[0204] **기준선 질환 심각도**

[0205] 코호트 2에 대한 기준선 질환 심각도(CGI-S)는 표 2 및 도 2에 나타나 있다. 기준선 CGI-S는 4 내지 7의 범위였고, 환자의 85.7%는 PTSD 및 MDD 서브세트 둘 모두에서 유사한 비율로 기준선 CGI-S 5 또는 6을 가졌다.

[0206] 표 2 CGI-S에 의한 코호트 2 기준선 질환 심각도

	PTSD N=20	MDD N=8	총 N=28
CGI-S			
4	2	1	3
5	11	2	13
6	5*	5	10*
7	2*	0	2*

[0207]

[0208] 약어: CGI-S = 임상적 전반적인 인상-심각도; MDD = 주요 우울 장애; PTSD = 외상후 스트레스 장애

[0209] \*범주 "6"에 포함된 한 명의 환자는 기준선 CGI-S "6+"를 갖고 범주 7에서의 한 명의 환자는 기준선 CGI-S "6 또는 7"을 갖는다.

[0210] 기준선 증상 목록

[0211] 도 1은 코호트 2에 포함된 28명의 환자 중 2명 이상에서 발생하는 증상에 대한 기준선 증상 목록을 보여준다. 가장 흔한 증상은 불면증(12명 환자), 무쾌감(10명 환자), 분노(9명 환자) 및 악몽/야간 공포증(7명 환자)을 포함했다.

[0212] 메틸론 용량 및 요법

[0213] 코호트 1

[0214] 코호트 1에서의 3명의 남성은 단일 세션 동안 그룹 환경에서 메틸론 280mg에 이어 190mg, 190mg 및 130mg의 부스터 용량의 섭생으로 투여된 790mg의 총 메틸론 용량으로 복용되었다. 한 명의 건강한 여성 자원자의 경우 총 용량은 메틸론 250mg에 이어 220mg, 200mg, 200mg의 부스터 용량으로 투여된 870mg였다.

[0215] 코호트 2

[0216] 메틸론 복용을 포함하는 세션만이 투여 세션으로 계산되었다. 일부 환자는 주지된 세션 이후에도 메틸론을 사용한 그룹 요법을 계속하는 것으로 주지되었으나 기준선과 비교하여 CGI-I에 의한 개선의 정도는 메틸론 투여 세션에 이어서 평가되었다.

[0217] 첫 번째 세션인 사례와 두 번째 세션인 사례의 2가지 사례에서, MDMA는 단일 작용제로 투여되었다. 반복적인 메틸론 투여 세션을 갖는 하나의 사례에, 초기 세션은 메틸론 복용 30분 후 3그램의 버섯의 투여를 포함했다.

[0218] 단일 세션은 28개 사례 중 8개에 대해 발생했으며 이들 사례 중 2개에서는 부스터가 없었다. 나머지 사례에서는 다중 세션이 발생했고 나머지 환자 전체 또는 일부에서 부스터 용량이 사용되었으며(26개 사례 보고) 15명의 환자에서 일부 또는 전체 세션에서 다중 부스터 용량이 사용되었다. 각 세션에서 메틸론 총 용량은 최소 범위가 100mg 내지 690mg이고 최대 범위는 180mg 내지 1020mg이었다. 각 세션에 대한 최대 총 용량은 3명의 환자에서 4번의 세션에서만 500mg[메틸론 용량에 더하여 부스터 용량(들)]을 초과했다. 메틸론 용량은 100 내지 270mg의 범위였고 부스터 용량(들)은 50mg 내지 880mg 범위였지만 2명의 환자에서 2회 세션에서 단지 370mg을 초과한 총 누적 용량을 가졌다. 개별 메틸론 부스터 용량은 최소 범위가 50mg 내지 240mg이고 최대 범위가 80mg 내지 250mg이었다.

[0219] 안전성

[0220] 코호트 1

[0221] 코호트 1에서의 대상체 4명 모두에 대해 부작용이나 후유증이 관찰되거나 보고되지 않았다. 3명의 남성 모두 걷고, 차를 끌 수 있었고, 만취한 흔적은 없는 것으로 주지되었다.

[0222] 코호트 2

[0223] 코호트 2에 포함된 대부분의 사례(28 중 25 사례, 89.3%)에서 메틸론 복용은 내약성이 좋았으며 안전성 사건은 보고되지 않았다. 한 사례 보고서에는 첫 번째 세션에서 메틸론이 포함되지 않은 117mg MDMA를 투여한 후 불안감이 증가하는 부작용이 포함되어 있고 후속 세션에서 임의의 메틸론 복용 이전에 발생했고 130mg 총 용량(80mg + 50mg 부스터)에서의 메틸론 복용으로는 발생하지 않았다. 3명의 환자(모두 ≥65세)에서, 메틸론 복용에 이어서 다음과 같은 부작용이 보고되었다:

[0224] I. 사례 보고서 A:  
 [0225] PTSD의 일차 진단을 받았고 심방세동의 병력이 있고 심박조율기를 사용하고 있는 75세 남성은 약제를 끊었을 때 메틸론 150mg 및 150mg 부스터(투여된 최고 용량)를 사용한 5번째 세션 동안 현기증이 발생했다. 사건은 심각한 것으로 간주되지 않았고 개입이 필요하지 않았다. 이전 총 용량은 100-250mg의 범위였다. 집에서 알 수 없는 용량의 투여로 부정적인 재도전(즉, 반복적 메틸론 복용)이 있었다.

[0226] II. 사례 보고서 B:  
 [0227] 단일 세션 동안 메틸론 690mg(200mg에 이어 250mg 및 240mg의 부스터 용량 투여)을 투여받은 PTSD의 일차 진단과 우울증의 2차 진단을 받은 70세 남성은 세션 동안 임의의 부작용도 경험하지 않았지만 세션에 이어서 불면증과 식욕의 상실의 부작용을 보고했으며, 이는 메틸론의 모의 효과에 기인한 것으로 생각된다.

[0228] III. 사례 보고서 C:  
 [0229] 5회 세션에 걸쳐서 100 내지 300mg(0 내지 150mg 부스터를 갖는 100-150mg 메틸론)의 범위인 각 세션에서 총 용량으로 메틸론을 투여받은 PTSD의 1차 진단과 "잘-조절된 심혈관 문제" 병력이 있는 불안의 2차 진단을 받은 78세 남성은 준-환각적인 경험을 보고했지만 용량과 자세한 내용은 제공되지 않았다. 개입이 필요하지 않았다.

[0230] **효능**  
 [0231] 코호트 1은 건강한 지원자로 구성되었으므로, PTSD 및 MDD 환자로 구성된 코호트 2에 대한 효능이 보고되었다.

[0232] **개선의 정도**  
 [0233] **CGI-I 및 초기 개선에 대한 시간**

[0234] 모든 환자는 메틸론으로 치료에 이어 적어도 최소한의 개선(CGI-3 또는 더 양호)을 달성했다. 코호트 2에 포함된 28개 사례에 대해 관찰된 가장 높은 개선의 정도는 표 3과 도 3에 나타나 있다. CGI-I 1 또는 2는 기준선 CGI-S와 비교하여 "매우 개선됨" 또는 "아주 매우 개선됨"에 상응하는 환자의 86%[PTSD 서브세트의 경우 16/20 환자(80%) 및 MDD 서브세트의 경우 8/8 환자(100%)]에서 달성되었다. 부가적으로, 환자의 거의 90%(환자 28명 중 25명)에서 첫 번째 메틸론 세션으로 초기 개선이 관찰되었다. 2개의 추가 사례는 각각 2차, 3차 세션에 이어서 초기 개선을 경험하였고, 하나의 사례는 초기 개선을 위해 10+ 세션이 필요했다.

[0235] **표 3 개선의 정도**

CGI-I	사례의 수(N = 28)
1	11*
2	13
3	4
4	0
5	0
6	0
7	0

[0236] .  
 [0237] 약어: CGI-I = 임상적 전반적인 인상-개선

[0238] \*CGI-I "1/2"로 평가되고 "1" 범주에 포함된 하나의 사례  
 [0239] **반응의 지속성**

[0240] 코호트 2의 PTSD 서브세트 내에서, 16건의 사례 서술에는 지속성에 대한 정보가 포함되었다. 하나의 사례는 지속 효과가 없다고 보고했고, 15건의 사례 서술에서는 지속 효과가 보고되었다(12건의 사례에서 6개월 이상, 하나의 사례에서는 3개월로 제한되었고 2건 사례는 알 수 없음). 지속적인 반응의 길이를 알 수 없는 사례 중 하나에서는 서술은 4차 메틸론 투여 세션에 이어서 "대상체는 더 이상 질환에 대해 적합하지 않다"라고 언급했다.

[0241] 코호트 2의 MDD 서브세트 내에서, 8건 중 6건의 사례 서술에는 지속성에 대한 정보가 포함되었다. 하나의 사례에서는 지속 효과가 없다고 보고했고, 나머지 5건의 사례에서는 지속 효과가 보고되었으며 이는 2명의 환자에서 2년, 1명의 환자에서 5년, 2명의 환자에서는 알 수 없는 것으로 주지되었지만 1명의 환자에서는 "13 세션 후에도 안정적"이고 다른 환자에서는 "지속"으로 보고되었다.

[0242] CGI-S에서의 변화

[0243] CGI-S 치료-후는 안정적인 CGI-S 1을 달성한 것으로 주지된 1명의 환자를 포함하여 표 4에 표시된 바와 같이 5건의 사례에서만 보고되었다. 하나의 사례는 때때로 CGI-S 1을 달성한 것으로 주지되었다. 치료-후 CGI-S 점수를 포함하지 않은 5건의 추가 사례 서술에서, 환자는 더 이상 치료-후 진단에 적합하지 않으며 이들 중 5 사례가 CGI-I 1을 달성한 것으로 보고되었다.

[0244] 표 4 최대 변화 치료-후 CGI-S

사례 ID #	치료-전 기준선 CGI-S	최상 CGI-S	BL로부터 CGI-S 최대 변화
2	6	2	-4
3	5	2*	-3
6	6	3	-3
7	5	1	-3
21	7	4	-3

[0245]

[0246] 결론

[0247] 단일 복용 및/또는 부스터 용량(들)으로 단일 또는 다중 세션에서 투여된 전반적인 메틸론은 매우 내약성이었다. 건강한 지원자나 18세 또는 <65세의 성인 환자에서는 안전성 사건이 보고되지 않았다. 일시적인 안전성 사건은 고용량에서 발생했거나 재도전 시 재발하지 않은 노인 환자 3명에게서 보고되었다. 이들 사건 중 하나에는 2,000회 메틸론 투여마다 ~5-6회에서 발생하는 준-환각적인 경향이 포함되었다.

[0248] PTSD 서브세트(90%) 및 MDD 서브세트(88%)에서의 대다수 환자는 5 이상의 기준선 CGI-S("현저히" 또는 "심각하게" 질병)로 PTSD 환자 중 2명은 CGI-S 7의 가장 심각한 범주(즉, 그 중에서 "가장 심각한 질병 환자")를 가졌다. 그럼에도 불구하고, 코호트 2는 기준선 CGI-S와 비교하여 "많이 개선됨" 또는 "매우 많이 개선됨"에 상응하는 전반적인 환자의 86%[PTSD 서브세트의 경우 16/20 환자(80%) 및 MDD 서브세트의 경우 8/8 환자(100%)]에서 1 또는 2의 개선의 정도를 가졌다.

[0249] 실시예 5: PTSD의 치료에서 메틸론의 사용에 대한 임상적 증거: 장기 추적을 갖는 사례 시리즈

[0250] PTSD는 침입 기억, 고통스러운 꿈, 해리 반응, 외상-관련된 자극의 생리적 반응 및 회피, 부정적 인지 및 기분, 무기력, 증가된 각성, 수면 장애, 인지 기능장애, 과민성, 위험-감수 행동, 및 임상적으로 심각한 고통 및 기능 장애를 포함하는 일련의 증상을 특징으로 하는 쇠약하고 종종 만성적인 정신 장애이다. 세계 인구의 70%가 트라우마에 노출된 것으로 추산되며, 회복력은 예외가 아닌 표준이지만, 트라우마-노출된 개체의 대략적으로 6%에서 PTSD가 발생한다. PTSD의 추정된 유병률은 대인간 폭력에 이어 20%, 전투-노출된 퇴역 군인의 경우 25%, 강간 생존자의 경우 50%, 특정 난민 집단의 경우 최대 86%이다. PTSD는 자살에 대한 잘-확립된 위험 요소로, 일반 인구에 비해 자살 위험이 6 내지 29배수 증가한다.

[0251] 이용가능한 약물요법 옵션은 제한되어 있다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)는 1차-라인 약리학적 치료를 나타낸다; 파록세틴과 설트랄린은 PTSD를 치료하기 위한 유일한 FDA-승인된 약제이다. 그러나, 그 확립된 효능에도 불구하고 이들 치료는 차선책이다. 이는 지연된 작용의 개시를 갖는 지효성 항우울제(SAAD)이다 - 대부분의 환자는 적어도 4주(종종 최대 8주)의 지속적인 치료까지 유의미한 효과를 나타내지 않는다. 이 잠복기는 자살, 자해뿐만 아니라 기타 잠재적으로 파괴적인 행동의 위험을 유의하게 증가시키기 때문에 확실히 문제가 된다. 최적으로 전달된 경우에도 환자의 40%는 SSRI에 반응하지 않고 약 20 내지 30%만이 완화에 도달하고 위약과의 차이의 정도는 10 내지 20%의 범위이다. 퇴역 군인과 같은 만성 및 복합 PTSD를 갖는 개체 중에서 이들 약제에 대한 비-반응 또는 부분 반응의 비율은 민간 환자 모집단의 비율과 비슷하거나 더 나쁘다. 더욱이, '치료-반응자'로 분류된 많은 이들은 여전히 증상을 보이고 제한된 삶을 계속 영위하고 있다.

[0252] 트라우마-중심 심리 요법은 또한 PTSD의 치료에 일부 효능을 나타내고 약물요법에서 알려진 한계를 고려할 때 종종 선택되는 1차-라인 중재이다. 장기간 노출(PE)과 인지 처리 요법(CPT)은 표준 치료이지만 적절하게 훈련된 치료사에 대한 접근은 제한되어 있고 효과적인 요법은 환자 측에서 트라우마-관련된 기억에 자신을 노출하고 참여자 고통을 경험하려는 의지가 필요하다. 표준 심리 요법 결과 연구 중 감소율은 17%에서 55.8%의 범위이고, 비반응은 50%까지 높을 수 있다. 치료 방식에 관계없이 치료 반응자로 분류된 환자에게서도 문제가 되는 증상이 종종 지속된다. 퇴역 군인 문제(VA) 의료센터 환경에서 치료를 받는 퇴역 군인들 중에서 효능 격차가 또한 특히

상당할 수 있는데, 이는 아마도 상당한 정신적, 의학적 동반질환과 반복적인 만성 외상 노출이 있는 이들 환자들의 복잡성으로 인해 적어도 부분적으로 기인할 수 있다. 따라서 PTSD를 치료하기 위해 신속하게 작용하는 새로운 전략을 식별하고, 치료 효과의 기본 메커니즘을 설명하고, 결정적으로 치료적 반응을 예측할 수 있는 기준선 마커를 확립하는 것이 시급하다.

[0253] 최근 여러 위약-대조된 임상 시험에서 수동화된 심리요법으로 2 내지 3회 용량의 메틸렌디옥시메탐페타민(MDMA)의 투여 후 임상-관리 DSM-5에 대한 PTSD 척도(CAPS-5)에 의해 측정된 PTSD에서의 급성 및 지속적인 유익한 임상 효과를 입증하였다. 이들 강력하고 지속적인 임상 효과는 최근 대규모 3상 임상 시험에서 재현되었다. 두 번째 3상 임상 시험이 현재 진행 중이며, 유리한 임상 결과로 인해 MDMA-보조 심리 요법이 FDA 승인을 받을 수 있게 되었다.

[0254] 3,4-메틸렌디옥시-N-메틸카티논(메틸론; MDMC,  $\beta$ k-MDMA 및 M1으로도 알려짐)은 구조적으로 MDMA와 관련된 신속 작용 엠피토킨(RAE)이다. 최근 관찰-자연주의적 연구에서는 두 화합물에 대한 이전 노출의 이력이 있는 건강한 참여자에서 경구로 투여된 메틸론과 MDMA의 급성 약리학 및 생리학적 효과를 비교했다. 화합물은 기계적으로 유사할 수 있지만, 메틸론은 MDMA에 비해 증가된 사회성으로 행복감 감소, 만취, 자극제-유사 효과, 인지 및 신체 인식의 변화를 포함하여 덜 강렬한 원형 정신자극제 및 공감유전자 효과를 생성했다. 급성 약리학 효과에서 주목할만한 차이는 부분적으로 세로토닌(5-HT) 수용체 친화력에서의 그 차이로 설명될 수 있다. 메틸론은 MDMA보다 5-HT<sub>2A</sub>에 대한 친화력이 유의하게 낮고 MDMA에는 없는 5-HT<sub>1A</sub> 수용체에서 부분적 효능제 활성을 갖는다. 메틸론은 또한 부분적인 효능제의 활성을 갖는 MDMA에 비해 5-HT<sub>2C</sub>에 대한 길항적 효과가 더 약하다. 메틸론은 또한 도파민, 노르에피네프린, 및 세로토닌에 대한 모노아민 재흡수 수송체를 억제하거나 역전시키며 이는 이들 신경전달물질의 세포외 농도를 증가시킨다.

[0255] 이 실시예는 외래환자 환경에서 메틸론으로 임상적으로 치료를 받은 다양한 정신과 동반질환이 있는 PTSD의 일차 진단을 받은 이전 실시예로부터 21명의 환자(이전 실시예에서 논의된 PTSD 서브세트로부터 20명의 환자 플러스 잘못 특징화되고 후속적으로 PTSD의 일차 진단을 받은 것으로 결정된 그 실시예로부터 1명의 환자)에 대한 보다 자세한 분석을 제공한다. 환자는 메틸론 치료와 조합하여 체계화된 심리요법을 받지 않았는데, 이는 수동화된 환각제-보조 심리요법 모델의 중요성을 강조하는 MDMA에 대한 최근 연구와는 다르다. 이들 특징은 메틸론의 짧은 작용 기간과 덜 극적인 급성 심리적 및 생리적 효과와 함께 PTSD의 치료에서 임상적 사용을 위한 매력적인 작용제로 만든다.

[0256] **재료 및 방법**

[0257] 외래 정신과 환경에서 전문 치유의 일부로서 적어도 1회의 경구 메틸론 투여를 받은 PTSD의 일차 진단을 받은 21명의 환자로부터 기록의 임상 데이터를 얻었다. 보호되는 건강 정보는 공개되지 않았고 그 기록의 데이터 사용에 대해 환자로부터 동의를 얻지 못했다. 사례 서술은 일상적인 임상 작업의 일부로 수집된 데이터로부터 체계적으로 편집되었다. 진단은 반-구조화된 인터뷰를 사용하여 숙련된 임상가에 의해 확인되었다. 기준선 증상 심각도는 임상적 전반적인 인상 척도-심각도(CGI-S)를 사용하여 평가되었다. 증상 개선은 복용에 이어 임상적 전반적인 인상 척도-개선(CGI-I)을 사용하여 평가되었다. 메틸론 투여 세션(들)에 이어 임의의 관찰되거나 보고된 안전성 사건에 대해 환자를 평가했다. 이들 사례 서술은 일상적인 임상 치유 기록에서 후향적으로 조사되었고 연구 조사에서 전향적으로 수집되지 않았기 때문에 PTSD 증상을 평가하기 위한 보다 구체적이고 검증된 등급 척도를 사용할 수 없었다. 부가적으로, 1주(사례 2)에서 15년(사례 16)까지의 범위인 추적의 기간으로, 추적은 다양했다.

[0258] 표 5: 인구통계학적 데이터, 임상적 특징 및 치료에 대한 반응

ID	연령(세)/성(M/F)	동반이환	이전 치료	동반 약제	모든 세션에 걸친 총 메틸론 용량 범위 (mg)	# 관찰된 복용량 세션	치료 기간	기준선 CGI-S	피크 CGI-I (기준선 이래 시간 CGI-S)
2	62/M	양극성 II; GAD; SCZ; 불면증, SI	심리요법; 정신요법; 올란자핀;; 쿠에티아핀; 벤라팍; 아편	라모트리진; 루라시돈 HCl; 클로나제팜; 암페타민; 덱스트로암페타민; 프로프라놀롤	550	1	1 세션	7	1 (1 주)
3	75/M	파킨슨병; 심혈관 진단; 심방세동; 맥박조정장치	CBT, 호흡 작업, 최면, 불특정 SSRI	-	100 내지 300	5	>18 개월	5	1 (11 개월)
4	49/M	MDD; GAD; 사회공포증; SI; 불면증	대화 요법; CBT; 경험적 요법(케타민); 플루옥세틴	-	250 내지 620	4	10 개월	7	1 (10 개월)
5	54/M	섭식 장애(UNSP); 불면증	대화 요법; CBT; 지지 그룹; SSRI (에시탈로프람)	에시탈로프람	150 내지 350	3	11 개월	5	3 (11 개월)
6	38/F	MDD; BPD; SI	그룹 요법을 포함하는 거주 임상 요법; 호흡 요법; 대화 요법	-	400 내지 500	4	2 세	6	1 (16 개월)
7	52/F	GAD	~5 년 대화 요법 각 4주간 지속되는 2가지 체험 치료(포용과 비명+원시 요법)	-	150 내지 410	6	1-2 개월	5	1 (1 개월)

[0259]

ID	연령(세)/성 (M/F)	동반이환	이전 치료	동반 약제	모든 세션에 걸친 총 메틸론 용량 범위 (mg)	# 관찰된 복용량 세션	치료 기간	기준선 CGI-S	피크 CGI-I (기준선 이래 시간 CGI-S)
8	46/F	N/A	불특정 SSRI	-	230	1	1 세션	4	2 (1st 세션)
9	25/F	MDD; GAD; SI	플루옥세틴 <60 mg	-	360	1	1 세션	6	1 (1st 세션)
10	70/M	MDD	불특정 SSRI	-	690	1	1 세션	5	2 (1st 세션)
11	33/F	MDD; GAD; 폭식 장애; SI	대화 요법; CBT; 홀로트로픽 호흡; 신체적 경험; 입원치료; 불특정 SSRIs	플루옥세틴	310 내지 460	3	5 개월	6	1 (5 개월)
12	78/M	UNSP 불안 장애; 불면증	불특정 항우울제	부프로피온* 라모트리진	100 내지 300	5	2년	5	2 (2 개월)
13	40/M	MDD; 불안 장애; SI; 불면증	웰부트린; 불특정 SSRI; 항정신성 및 불특정 기면증	불특정 SSRI	330	1	1 세션	5	2 (1st 세션)
14	36/F	불면증	불특정 수면제	-	220	1	1 세션	5	1 (1st 세션)
15	38/F	물질 중독; SI; 불면증	알코올 및 마약 남용에 대한 해독; 커피 상담; 불특정 SSRI	-	470	1	1 세션	6	2 (1st 세션)
16	28/M	MDD; UNSP 성격 장애	홀로트로픽 호흡; 주간 요법; 불특정 SSRI	-	310 내지 1020	미지	15년의 캡을 갖는 3년, 그 다음 2년	6	3 (각 세션 후 2-3일, 그러나 직후)

[0260]

ID	연령(세)/성 (M/F)	동반이환	이전 치료	동반 약제	모든 세션에 걸친 총 메틸론 용량 범위 (mg)	# 관찰된 복용량 세션	치료 기간	기준선 CGI-S	피크 CGI-I (기준선 이래 시간 CGI-S)
									경과됨)
17	38/F	N/A	불특정 SSRI	-	300 내지 330	12+	1.5-2 년	4	3 (10 세션 후, >1년)
18	25/M	N/A		불특정 항정신약	150	1	1 세션	5	3 (1st 세션)
19	58/F	MDD; UNSP 불안	여러 입원 환자 치료; 주간 요법 세션; 불특정 SSRI 병용 요법	-	250 내지 400	5	10 개월	5	2 (8 개월)
20	59/F	MDD	대화 요법; 명상; 불특정 SSRI; 레크리에이션 환각제	-	180 내지 400	3	9 개월	5	1 (9 개월)
21	58/F	MDD; UNSP 불안; 사회 공포증; SI	사전 입원 치료; 다중 정신 양식; 다중 약제	-	100	1	1 세션	7	2 (1st 세션)
22	38/F	N/A	입원 치료; 불특정 SSRI	-	250 내지 360	4	3.5 년	5	2 (1년)

[0261]

[0262]

[0263]

\*사례 12: 사례 서술에 기반하여, 부프로피온이 이전 약제인지 병용 약제인지는 알 수 없음.

약어: BPD: 경계성 인격 장애; CBT: 인지 행동 치료; F: 여성; GAD: 범불안장애; M: 남성; MDD: 주요 우울

장애; NR: 보고되지 않음; PTSD: 외상후 스트레스 장애; SCZ: 정신분열증; SSRI: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제; SNRI: 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제; SI: 자살성 사고; UNSP: 불특정

[0264] **결과**

[0265] 메틸론은 임의의 주목할 만한 지속하는 부작용 없이 PTSD와 우울증 증상 둘 모두에서 급성적이고 지속적인 개선을 생성했다. 임상 데이터는 표 5에 제시되어 있다. 12명의 환자(57%)는 여성이었고; 19명(90%)은 백인이었다. 평균 연령은 47.6세(범위: 25 내지 78)였다. 기준선 CGI-S 점수는 21명의 환자 모두에서 4 내지 7 사이의 범위이었다(즉, 중등도에서 심각한 질병; 도 4 참조). 6명의 환자(28.6%)는 메틸론 복용 당시 SSRI 또는 기타 항정신약 요법을 병용하고 있었다. 이는 SSRI 항우울제가 기질 경쟁으로 인해 MDMA의 치료적 효과를 약화시키는 것으로 나타났기 때문에, PTSD에서 MDMA의 최근 시험에서는 환자가 다른 항정신약 약제를 요하지 않도록 요구했기 때문에 주목할 만하다. 모든 환자는 과거 및/또는 현재 진행 중인 심리 및 약물 치료에도 불구하고 쇠약해지는 증상을 경험하고 있었다. 이전 요법에는 SSRI/SNRI(n=14; 66.7%), 지지적 비체계화된 요법(n=8; 38%), 체계화된 인지 및 행동 요법(n=4, 19%), 불특정 항우울제 요법(n=3; 14.3%)이 포함되었다.

[0266] 21명의 환자 모두 메틸론 치료에 이어 적어도 최소의 개선(CGI-I 1, 2 또는 3)을 달성했으며 17명은 CGI-I 1(매우 많이 개선됨, 9명의 환자) 또는 2(많이 개선됨, 8명의 환자, 도 4 참조)를 달성했다. 이 경향은 단일 용량의 메틸론만 투여받은 환자(n=9)에서도 관찰되었으며, 여기서 8명의 환자(89%)가 CGI-I 점수 1 또는 2를 달성했다. 다중 메틸론 투여 세션을 갖는 환자의 경우(n=12), 환자의 83%(n=10)에서 초기 세션 후 초기 개선이 유지되었고; 두 번째 세션 후 한 명의 추가 환자가 개선을 경험했다.

[0267] 임상 효과의 지속성에 대한 정보는 21명의 환자 중 17명에 대해 캡처되었다. 1명의 개인은 지속 효과가 없다고 보고했고(즉, 증상 심각도가 거의 즉시 기준선으로 돌아옴), 16명은 지속 효과를 보고했고(11명의 환자에서 > 6개월) 각 환자 1명은 각각 3개월, 2개월, 및 1주의 지속된 효과를 보고했다. 지속성 정보가 포함되지 않은 4건의 사례 서술 중 하나에서, 치료 팀의 결정에 따라 환자는 4차 메틸론 투여 세션(기준선 평가 후 10개월)에 이어 "더 이상 질병(즉, PTSD)에 적합하지 않다".

[0268] **복용 요약:** 메틸론을 경구로 투여했다. 메틸론 치료 중에 다른 약제는 변화되지 않았다. 많은 경우, 치료적 윈도우를 연장하고 임상적 반응을 최적화하기 위해 초기 용량 1시간 후에 메틸론의 추가 부스터 용량을 투여했다. 몇몇 경우에는 치료가 계속되었고 일부 경우에는 이후 세션에서 용량을 추가로 단계적으로 증강했다(표 5 참조). 하나 이상의 세션에서 19명의 환자에 대한 부스터 용량이 포함되었다. 시작 용량은 100 내지 270mg이었으며 이들 뿐만 아니라 부스터 용량이 임상적 판단에 기반하여 선택되었다.

[0269] **안전성:** 메틸론은 일반적으로 아주 내약성이었고 부작용으로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다. 총 4개의 부작용이 21명의 환자 중 3명(1명의 환자에서 2)에서 유지되었다; 어느 것도 심각한 것으로 간주되지 않았고, 의학 적 개입이 필요하지도 않았다. 안정형 심방세동(심박조율기 있음) 및 파킨슨병 병력이 있는 75세 남성이 총 용량 300mg(150mg에 이어 150mg의 부스터 용량, 이 환자에게 투여된 최고 용량이었음)의 메틸론을 사용한 5번째 세션이 끝날 무렵 현기증이 발생했다. 이 증상은 빠르게 해결되었고, 개체는 퇴원 시 다른 부작용 없이 기분이 좋아졌다. 단일 투여 세션 동안 메틸론 690mg을 투여한 70세 남성(200mg에 이어 250mg 및 240mg의 부스터 용량)은 세션 동안 어떠한 부작용도 경험하지 않았지만 세션에 이어 밤에 불면증과 식욕 부진을 보고했다. 이들 증상은 다음날 해결되었다. 78세 남성이 한 치료 세션 동안 플래시백-유사 경험을 보고했다. 이 환자는 100 내지 300mg 범위의 각 세션에서 총 메틸론 용량으로 5회 투여 세션에 참여했다.

[0270] **환자 보고:** SSRI로 지속적인 치료와 조합하여 메틸론을 투여받은 치료-불응성 PTSD가 있는 62세 남성 환자(ID = 표 5의 사례 2)는 첫 번째 투약 세션 후 "[그의] 문제는 사라지는 것처럼 보이고 실제보다 더 머릿속에 떠오를 수도 있다... [그리고] 메틸론으로 치료는 자살이라는 생각을 어리석고 불필요하게 만드는 새로운 '희망의 창'과 같다"는 것을 언급했다. 단일 메틸론 세션 후 PTSD 증상에서 신속하고 지속적으로 감소에 이어, 그는 더 이상 그것이 필요하지 않기 때문에 SSRI를 줄이는데 관심을 표명했다. 또 다른 환자인 치료-불응성 PTSD와 동반된 일반 불안 장애가 있는 52세 여성 환자(ID = 표 5에서 사례 7)는 한 세션을 "내면의 어린 소녀의 치유"라고 기술했다. 그녀는 "PTSD가 더 이상 [자신의] 삶을 지배하지 않을 것이다. [그녀는] 내면의 아이를 위해 존재하고 [그녀]와 소통했고 [그들은] [그들의 PTSD]를 치유했다"라는 인식을 표현했다.

[0271] **논의**

[0272] PTSD의 일차 진단을 받고 동반 질환 비율이 높으며 이전 치료 시도가 있었던 일련의 환자인 이 사례에서, 메틸론은 CGI-I에 의해 측정된 바와 같이 신속한 증상 개선을 생성했다. 대다수(90%)는 7의 CGI-S의 범주(즉, 그 중

에서도 "가장 심각한 질병 환자" 중)에서의 3명의 환자를 갖는, 기준선 CGI-S 5 이상("현저한" 또는 "심각한" 질병)을 가졌다. 환자의 대다수(81%)는 CGI-I당 "많이 개선됨" 또는 "매우 많이 개선됨"에 상응하는 점수를 달성했다(도 4). 이들 효과는 PTSD에 대한 수동 심리 요법과 조합하여 MDMA의 최근 대조 임상 시험에서 나타난 효과와 유사하며, 여기서 신속하고 강력한 개선이 심각한 질병, 복합성 및 치료 저항성 환자에서 관찰되었다.

[0273] 메틸론은 1회 내지 10회 투여로 넓은 용량 범위(100 내지 1,020mg)에 걸쳐 매우-내약성이었다. 몇 가지 부작용이 70세 이상의 노인 환자 3명에게서 보고되었다; 이들은 경미하고 개입이 필요하지 않았다. 부작용으로 인해 메틸론 치료를 중단한 환자는 없었다. 현저히, SSRI 요법을 병용하는 환자에서는 이들 부작용이 전혀 발생하지 않았다.

[0274] **장점 및 한계:** 이는 PTSD가 있는 환자에서 메틸론 투여의 첫 번째 보고이다. 이 사례 시리즈는 메틸론이 PTSD의 약리학적 치료에 유용성을 갖는다는 증거를 제공한다. 그러나, 이들 데이터에는 특정 제한사항이 있다. 이들 참여자들은 임상적으로 치료를 받았다; 이 보고서에 대한 데이터는 임상 기록의 검토로부터 후향적으로 수집되었다. 복용과 추적은 다양했으며 치료 조건에 대한 무작위화, 대조 또는 맹검은 없었다. 더욱이, 샘플은 다양성을 결하고 다양한 추적 기간 동안 지속적인 심리요법 및 약제 조정이 임상 경과에 영향을 미칠 수 있다. 이 보고서의 강점은 일반화에 도움이 되는 샘플의 복잡성이다. 이들 한계에도 불구하고 복잡한 환자 모집단에서 이들 사례 서술은 PTSD의 치료에 대한 메틸론의 효능에 대한 첫 번째 임상적 증거를 구성한다.

[0275] 메틸론은 아마도 더 온화하고 짧은 정신약리학적 효과(예를 들어, 행복감, 공감유전자 효과)로 인해 MDMA와 동일한 문화적 또는 임상적 관심을 받지 못했다. 그러나, 이들 "부드러운" 효과는 MDMA의 보다 강렬한 급성 심리적 및 생리학적 효과로 치료에 적합하지 않은 일부 환자에게 특히 도움이 될 수 있다.

[0276] **실시예 6: FST에서의 메틸론: 우울, 불안 및 PTSD에 대한 영향**

[0277] 본 실시예에서는 메틸론이 랫트 FST에서 빠르게-작용하는 항우울제-유사 효과를 생성할 수 있는지 여부를 조사하고 원형 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 플루옥세틴을 항우울제 대조군으로 사용했다.

[0278] **방법**

[0279] **동물:** 도착 시 체중이 180-200g인 수컷 스프라규 다우리 랫트(Charles River Laboratories)를 Melior Discovery(펜실베이니아주 엑스턴 소재)에서 진행된 본 연구에 사용했다. 테스트하기 전 적어도 1주일 동안 그 집인 우리에게 적응시킨 랫트를 12시간 명/암 주기로 통제된 환경에서 유지했고, 우리당 랫트는 2마리 이하였다. 동물은 음식과 물에 자유롭게 접근할 수 있었고 처리 그룹에 무작위로 배정되었다. 동물 사용 및 절차는 IACUC 위원회, Melior Standard Operation Procedures(SOP) 및 Transcend Therapeutics가 승인한 확립된 프로토콜을 따랐다.

[0280] **강제 수영 테스트(FST):** FST 실험에서, 랫트를 탈출 수단 없이 물로 채워진 원형 플렉시글래스 용기에 넣었다. 수온은 22-25°C로 유지되었고 동물마다 변경되었다. 적응 기간 후, 랫트는 비활성(투쟁 실패), 활성, 수영 시간 및 등반 시간에 대한 시간이 측정되었다. 1일차는 15분의 적응 시험으로 구성되었고, 2일차(24시간 후)는 5분의 테스트로 구성되었다. 동물을 5초마다 관찰하고 부동성, 수영 또는 등반에 대해 점수를 매기는 시간 샘플링 절차를 이용했다. 플루옥세틴(10mg/kg, IP, Sigma Aldrich) 또는 0.9% 멸균 식염수 비히클(비히클 3X 그룹)을 FST에서 테스트하기 23.5, 5, 1시간 전에 투여했다. 메틸론(5, 15 또는 30mg/kg, IP; Cayman Chemical) 또는 0.9% 식염수 비히클(비히클 1X 그룹)을 FST 테스트하기 30분 이전에 투여했다. 실험자는 치료에 대해 맹검되었다.

[0281] **결합 연구:** 세로토닌(5HT), 도파민(DA) 및 노르에피네프린(NE) 수송체에 대해 각각 [<sup>3</sup>H]시탈로프람, [<sup>3</sup>H]WIN35428 및 [<sup>3</sup>H]니속세틴을 사용하는 표준 프로토콜을 사용하여 방사성리간드 결합을 수행했다. 랫트 뇌 시냅토솜에서 방사성표지된 5HT, NE 및 DA 흡수 및 방출 연구를 표준 프로토콜을 사용하여 수행했다.

[0282] **통계 분석:** 테스트의 각 매개변수(부동성, 수영 또는 등반)에 대한 데이터는 평균 ± SEM으로 표현된다. 그룹간의 차이는 통계적으로 유의미한 차이를 나타내는 p-값이 0.05 미만인 일원 ANOVA 및 사후 Tukey 테스트를 통해 결정되었다.

[0283] **결과 및 결론**

[0284] 단일 용량의 메틸론은 랫트 FST에서 강력하고 용량-의존적이고 빠르게-작용하는 항우울제-유사 반응을 생성했다(도 5). 현저히, 테스트하기 이전에 3회 용량의 플루옥세틴을 투여받은 현재 연구에서의 플루옥세틴 대조군에

의해 입증된 바와 같이, SSRI 항우울제의 2-3회 주사가 FST에서 행동 반응을 유도하기 위해 일반적으로 필요하다(도 5). 그러나, FST에서 테스트하기 30분 전에 단일 용량의 메틸론으로 치료된 랫트는 부동성에서 매우 유의한 감소를 나타냈다(도 5a). 현저히, 테스트하기 30분 이전에 투여된 단일 용량의 메틸론(5, 15 또는 30mg/kg, IP)은 식염수 비히클을 투여받은 랫트에 비해 부동성을 각각 54, 99 또는 96% 감소시켰다( $p < 0.0001$ ). 중간 및 고용량의 메틸론은 수영을 유의하게 증가시켰다(도 5b). 등반은 가장 낮은 용량의 메틸론에서만 증가하여, 이 용량 수준에서 노르아드레날린성 수용체 활성의 동원을 반영했다(도 5c).

[0285] 중간 및 고용량 메틸론의 효과의 크기(99% 및 96% 감소)는 플루옥세틴(56%, 도 5a)보다 현저히 컸다. 이들 데이터는 또한 메틸론이 다른 환각제보다 성능이 뛰어나다는 것을 입증한다. 케타민 투여의 이전 보고는 부동성에서 30%(Hibicke 등 (2020) *ACS Chem. Neurosci* **11**: 864), 25-55%(Yang 등 (2013) *Ups J Med Sci* **118**:3), 또는 60%(Tizabi 등 (2012) *Neuroscience* **213**:72) 감소를 나타낸다(Weston 등 (2021) *Frontiers in Psychiatry* **12**: 659052에 의해 검토됨). LSD와 실로시빈은 FST에서의 부동성을 각각 38%와 67% 감소시키는 것으로 나타났다(Hibicke, 2020). MDMA(5 또는 10mg/kg)는 스프라규 다우리 랫트에서의 부동성을 각각 45% 및 78% 감소시키는 것으로 보고되었지만(Majumder 등 (2011) *Behav Pharmacol* **22**:758) 우울에 대한 유전적 모델인, 플린더스 센서티브 라인 랫트에서 더 강력한 효과를 가졌다(각각 45% 및 93%, *id.*). 결합 연구는 5HT, NE 및 DA 수송체에서 메틸론 결합을 확인했다.

[0286] 요약하면, 메틸론은 항우울제 약물에 대해 잘-확립된 특이성과 선택성을 갖는 규범적 행동 검정인 FST에서 SSRI 플루옥세틴보다 더 강력한 항우울제-유사 반응을 생성했다. 이 테스트에서 메틸론의 효과의 정도는 문헌에서 야생형 랫트에서 테스트한 다른 환각제 및 항우울제의 효과를 능가했다(도 6). MDMA와의 그 구조적 유사성에도 불구하고 메틸론은 모노아민 수송체 결합, 흡수 및 방출에 뚜렷한 효과를 나타낸다.

[0287] 종합해 보면, 이들 결과는 항우울제가 효과적인 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 기분 장애, 불안 장애, 강박 장애(OCD) 및 섬유근육통을 포함하지만 이에 제한되지 않는 우울증 및 기타 CNS 장애의 치료에서 메틸론의 유용성을 보여준다.

[0288] **실시예 7: FST에서 2C-B: 우울, 불안 및 PTSD에 대한 영향**

[0289] 본 실시예에서는 2C-B가 랫트 강제 수영 테스트(FST)에서 빠르게-작용하는 항우울제-유사 효과를 생성할 수 있는지 여부를 조사하고 원형 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 플루옥세틴을 항우울제 대조군으로 사용했다.

[0290] **방법**

[0291] **동물:** 도착 시 체중이 180-200g인 수컷 스프라규 다우리 랫트(Charles River Laboratories)를 Melior Discovery(펜실베이니아주 엑스톤 소재)에서 진행된 본 연구에 사용했다. 테스트하기 전 적어도 1주일 동안 그 집인 우리에 적응시킨 랫트를 12시간 명/암 주기로 통제된 환경에서 유지했고, 우리당 랫트는 2마리 이하였다. 동물은 음식과 물에 자유롭게 접근할 수 있었고 처리 그룹에 무작위로 배정되었다. 동물 사용 및 절차는 IACUC 위원회, Melior Standard Operation Procedures(SOP) 및 Transcend Therapeutics가 승인한 확립된 프로토콜을 따랐다.

[0292] **강제 수영 테스트:** FST 실험에서, 랫트를 탈출 수단 없이 물로 채워진 원형 플렉시글래스 용기에 넣었다. 수온은 22-25°C로 유지되었고 동물마다 변경되었다. 적응 기간 후, 랫트는 비활성(투쟁 실패), 활성, 수영 시간 및 등반 시간에 대한 시간이 측정되었다. 1일차는 15분의 적응 시험으로 구성되었고, 2일차(24시간 후)는 5분의 테스트로 구성되었다. 동물을 5초마다 관찰하고 부동성, 수영 또는 등반에 대해 점수를 매기는 시간 샘플링 절차를 이용했다. 플루옥세틴(10mg/kg, IP, Sigma Aldrich) 또는 0.9% 멸균 식염수 비히클(비히클 3X 그룹)을 FST에서 테스트하기 23.5, 5, 1시간 전에 투여했다. 2C-B(2.5, 10 또는 20mg/kg, IP, Cayman Chemical) 또는 0.9% 식염수 비히클(비히클 1X 그룹)을 FST 테스트하기 30분 이전에 투여했다. 실험자는 치료에 대해 맹검되었다.

[0293] **통계 분석:** 테스트의 각 매개변수(부동성, 수영 또는 등반)에 대한 데이터는 평균 ± SEM으로 표현된다. 그룹 간의 차이는 통계적으로 유의미한 차이를 나타내는 p-값이 0.05 미만인 일원 ANOVA 및 사후 Tukey 테스트를 통해 결정되었다.

[0294] **결과 및 결론**

[0295] 2C-B의 단일 중간 용량 또는 고용량 주사는 랫트 FST에서 빠르게-작용하는 항우울제-유사 반응을 생성하는 반면 최저 용량에서는 효과가 없었다(도 7). 전형적으로, 테스트하기 이전에 3회 용량의 플루옥세틴을 투여받은 현재 연구에서의 플루옥세틴 대조군에 의해 입증된 바와 같이, FST에서 행동 반응을 도출하기 위해 SSRI 항우울제의

2-3회 주사가 필요하다(도 7). FST에서 테스트하기 30분 전에 2C-B의 단일 용량을 투여받은 랫트는 부동성에서 통계적으로 유의미한 감소를 보였고(도 7a) 세로토닌성 활성화와 일치하는 수영에서의 유의미한 증가(도 7b)를 동반한다는 것이 지지가능하다. 2C-B의 중간 용량 및 고용량의 효과의 정도(각각, 50% 및 53%)는 플루옥세틴 대조군(56%)과 거의 동일했다. 2C-B를 투여받은 고-용량 그룹에서만 등산이 유의하게 감소했지만(도 7c), 이 결과의 해석은 불분명하다.

[0296] 요약하면, 2C-B는 항우울제에 대한 잘-확립된 특이성 및 선택성을 갖는 규범적 행동 검정인 FST에서 SSRI 플루옥세틴과 정도가 비교할 수 있는 더 빠르게 작용하는 항우울제-유사 반응을 생성했다. 이들 결과는 항우울제가 효과적인 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 기분 장애, 불안 장애, 강박 장애(OCD) 및 섬유근육통을 포함하지만 이에 제한되지 않는 우울증 및 기타 CNS 장애의 치료에서 2C-B의 유용성을 보여준다.

[0297] **실시예 8: 이전의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 치료는 랫트 강제 수영 테스트에서 메틸론의 효능을 방해하지 않는다**

[0298] 실시예 6은 메틸론이 강제 수영 테스트(FST)에서 이 모델에서 테스트된 임의의 다른 항우울제보다 정도에서 더 큰 신속하고 강력한 용량-의존적 항우울제-유사 효과를 생성함을 보여준다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)는 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 불안 장애, 강박 장애(OCD) 및 섬유근육통을 포함한 다양한 중추신경계(CNS) 장애에 대한 1차-라인 치료이다. MDMA-보조된 심리요법은 SSRI가 MDMA-보조된 요법의 효능을 억제한다는 예고 기재로, PTSD의 치료에 대해 임상 시험 중이다(Feduccia 등 (2021) *Psychopharmacology* 238:581). 환자에게 MDMA-보조된 요법이 필요한 경우, 환자는 그 SSRI 치료를 하는 것을 중단할 필요가 있을 것이다. SSRI는 몇 주에 걸쳐 점차적으로 중단하는 기간이 필요하기 때문에, 환자가 MDMA 치료를 시작하기 전에 약제를 중단하는데 상당한 시간이 걸릴 수 있다. 이는 PTSD가 있는 가장 심각한 영향을 받는 개체에 대해 논리적 및 안전 위험 둘 모두를 제기한다. SSRI는 MDMA-보조된 심리 요법의 임상적 효능을 예방하므로, 본 실시예에서는 원형 SSRI 플루옥세틴의 사전 투여가 FST에서 메틸론에 대한 행동 반응에 영향을 미치는지 여부를 조사했다.

[0299] **방법**

[0300] **동물:** 도착 시 체중이 180-200g인 수컷 스프라규 다우리 랫트(Charles River Laboratories)를 Melior Discovery(펜실베이니아주 엑스턴 소재)에서 진행된 본 연구에 사용했다. 테스트하기 전 적어도 1주일 동안 그 집인 우리에게 적응시킨 랫트를 12시간 명/암 주기로 통제된 환경에서 유지했고, 우리당 랫트는 2마리 이하였다. 동물은 음식과 물에 자유롭게 접근할 수 있었고 처리 그룹에 무작위로 배정되었다. 동물 사용 및 절차는 IACUC 위원회, Melior Standard Operation Procedures(SOP) 및 Transcend Therapeutics가 승인한 확립된 프로토콜을 따랐다.

[0301] **약물 치료:** 플루옥세틴(10mg/kg, IP, Sigma Aldrich) 또는 0.9% 멸균 식염수 비히클을 FST에서 테스트하기 23.5시간, 5시간 및 1시간 전에 투여했다. 메틸론(5 또는 15mg/kg; IP, Cayman Chemical) 또는 0.9% 식염수 비히클을 FST 테스트하기 30분 이전에 투여했다(도 8a). 대조군 동물은 플루옥세틴 단독, 메틸론 단독 또는 식염수 비히클을 투여받았다. FST에서 최대-이하의 반응을 생성하여 어느 방향에서든 발생할 수 있는 부동성에서의 변화를 잠재적으로 감지할 수 있기 때문에 더 낮은 용량의 메틸론(5mg/kg)에 초점이 맞춰졌다.

[0302] **강제 수영 테스트:** FST 실험에서, 랫트를 탈출 수단 없이 물로 채워진 원형 플렉시글래스 용기에 넣었다. 수온은 22-25°C로 유지되었고 동물마다 변경되었다. 적응 기간 후, 랫트는 비활성(투쟁 실패), 활성, 수영 시간 및 등반 시간에 대한 시간이 측정되었다. 실험자와 채점자는 처리 그룹에 대해 맹검되었다. 1일차는 15분의 적응 시험으로 구성되었고, 2일차(24시간 후)는 5분의 테스트로 구성되었다. 동물을 5초마다 관찰하고 부동성, 수영 또는 등반에 대해 점수를 매기는 시간 샘플링 절차를 이용했다.

[0303] **통계 분석:** 테스트의 각 매개변수(부동성, 수영 또는 등반)에 대한 데이터는 평균 ± SEM으로 표현된다. 그룹 간의 차이는 통계적으로 유의미한 차이를 나타내는 p-값이 0.05 미만인 일원 ANOVA 및 사후 Tukey 테스트를 통해 결정되었다.

[0304] **결과 및 결론**

[0305] 플루옥세틴의 이전 3회 용량은 메틸론의 단일 용량에 대한 반응에서 부동성에 영향을 미치지 않았다(비히클 대비 62% 감소된 부동성; 도 8b;  $F_{(4,31)}=17.05$ ,  $p<0.0001$ ). 실시예 6의 결과와 일치하게, 플루옥세틴 및 메틸론(5mg/kg) 둘 모두는 비히클과 비교하여 부동성을 각각 60%( $p<0.001$ ) 및 71%( $p<0.0001$ ) 감소시켰다. 현저히, 더

높은 용량의 메틸론(15mg/kg)과 조합된 치료는 비히클과 비교하여 부동성을 95% 감소시켰으며( $p < 0.0001$ ), 이는 실시예 6과 일치한다.

- [0306] 메틸론은 등반 행동을 유의하게 증가시켰고(도 8c;  $F_{(4,31)}=5.786$ ,  $p < 0.01$ ), 플루옥세틴은 수영 행동을 유의하게 증가시켰으며(도 8d;  $F_{(4,31)}=6.063$ ,  $p < 0.01$ ), 각각 노르아드레날린성 활성화와 세로토닌성 활성화와 일치한다.
- [0307] 요약하면, SSRI(플루옥세틴)를 사용한 사전 치료가 조사되었고 랫트 FST에서 메틸론에 대한 행동 반응에 영향을 미치지 않는다. 이들 발견은 메틸론과 MDMA를 구별하고 MDMA와 달리 SSRI가 메틸론의 행동 효능을 방해하지 않는다는 것을 시사한다. SSRI는 PTSD를 포함한 많은 CNS 장애에 대한 1차-라인 치료이기 때문에, 환자가 효능 감소에 대한 우려 없이 잠재적으로 메틸론을 취하면서 SSRI를 계속 취할 수 있음을 시사하므로 이들 발견은 특히 고무적이다.
- [0308] **실시예 9: 외상 후 스트레스 장애(PTSD)의 마우스 모델에서 메틸론, 2-CB 및 MBDB의 효과**
- [0309] 결핍적 두려움 소거 기억은 환자에서 PTSD의 특성이다(Wicking 등 (2016) *Neurobiology of Learning and Memory* 136:116). PTSD의 치료용으로 승인된 두 가지(즉, 파록세틴 및 설프랄린)와 유사한 SSRI 항우울제는 두려움 기억 일반화를 방지하고 소거를 증강한다(Pedraza 등 (2019) *Transl Psychiatry* 9:53). 두려움 소거의 증강은 PTSD 치료로서 MDMA의 유일한 효과의 기초가 될 수도 있다(Feduccia & Mithoefer (2018) *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 84(Part A), 221-228).
- [0310] 효과적인 PTSD 치료는 외상성 기억과 환자의 두려움 반응 사이의 해리를 촉진하여, 외상성 기억에 대한 단서가 두려움 반응을 덜 불러일으키도록 만든다. 이는 3일에 걸쳐 발생하는 마우스 두려움 소거 패러다임(도 9A 참조)에서 모델링되었다. 1일차(두려움 조건화)에 마우스는 조건 자극(CS, 톤)을 무조건 자극(US, 발 충격)과 연관시키는 "외상 기억"을 획득하도록 훈련된다. 2일차(소거 훈련)에는 새로운 환경에서 (US 없이) CS를 6회 제시함에 의해 외상성 기억 연관성을 잊도록 훈련한다. 3일차(소거 회상)에는, 톤이 제시될 때 얼어붙는데 소요된 시간으로 측정됨으로, 마우스에게는 그 톤(CS)이 여전히 두려운 반응을 이끌어내는지 여부가 "요구"된다. 동결 시간이 적다는 것은 소거 회상이 더 좋다는 것을 의미한다. 소거 회상을 개선하는 약물은 3일차에 동결 시간을 감축하고 따라서 PTSD 치료로서의 가능성을 보여준다.
- [0311] MDMA로의 작업은 두려움 조절화 후 소거 훈련 30분 이전에 MDMA(7.5mg/kg)를 투여하면 식염수 주입된 대조군에 비해 동결이 35% 감소하여 측정된 소거 회상이 증강된다는 것을 보여준다(Young 등 (2015) *Transl Psychiatry* 5:e634).
- [0312] 도 9a에 묘사된 실험 설계를 사용하여, 결과는 메틸론(30mg/kg)이 식염수 대조군에 비해 두려움 소거 회상을 거의 60% 유의하게 증강시키는 것으로 나타났다(도 9b). 운동 활동에 대한 효과는 이들 결과의 해석을 혼란스럽게 할 수 있기 때문에, 테스트하는 세션의 기간 동안 기록된 운동 그룹 간에 차이가 없었다는 것이 주목할 만하다(도 9c).
- [0313] 도 9a에 개괄된 것과 유사한 실험 설계를 사용하여 MBDB를 또한 PTSD의 두려움 소거 모델에서 테스트했다. MBDB(5mg/kg, IP)의 단일 주사를 제공한 마우스는 2일차에 소거 훈련의 첫 번째 시도에서 향상된 소거 획득을 보여주었고(도 10a), 2일차에 운동 활동에서 동반한 작지만 상당한 증가를 보여주었다(도 10b).
- [0314] **실시예 10: 이전의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 치료는 랫트 강제 수영 테스트에서 메틸론의 효능을 방해하지 않는다**
- [0315] 개방 장소 테스트(OFT)는 불안-유사 행동을 평가하기 위해 개방 공간에 대한 설치류의 타고난 두려움을 활용한다. 개방 장소의 중심에서 더 많은 시간을 보내는 것은 불안완화제(항-불안) 효과를 반영한다.
- [0316] 테스트하기 30분 전에 투여된 단일 메틸론 용량(5 또는 15mg/kg, IP)은 비히클 처리된 대조군과 비교하여 개방 장소의 중앙에서 보내는 시간을 유의하게 증가시킨다(도 11a). 운동 활동도 OFT에서 측정되었다. 비히클 대조군과 비교하여 5mg/kg 메틸론 용량의 효과는 없었지만, 15 또는 30mg/kg 메틸론 용량으로 운동 활동에서는 상당한 증가가 있었다(도 11b).
- [0317] **실시예 11: 2회 또는 3회의 저용량 메틸론은 랫트 강제 수영 테스트에서 단일 고용량에 필적하는 강력한 항우울제 유사 효과를 생산한다.**
- [0318] 이 연구에서는 저용량 메틸론을 반복 투여했을 때 강제 수영 테스트(FST)에서 항우울제 유사 효과가 있는지, 그리고 이러한 반응이 FST에서 최대 효과를 보인 단일 고용량과 어떻게 비교되는지 조사했다. 이 결과는 메틸론

에 대한 강력한 항우울제 유사 반응이  $C_{max}$  때문인지 또는 AUC 때문인지를 밝혀준다.

- [0319] **방법:** 도착 시 체중이 180-200g인 수컷 스프라규 다우리 랫트를 사용했다. 시험 전 적어도 1주일 동안 집 우리에 적응시킨 랫트를 12시간 명/암 주기로 통제된 환경에서 사육했으며, 우리당 랫트는 2마리 이하였다. 동물은 음식과 물에 자유롭게 접근할 수 있었고 처리 그룹에 무작위로 배정되었다.
- [0320] 메틸론 HCl(5-15mg/kg)은 복강 내 투여 전에 멸균 식염수 비히클에 제형화되었다. 대조군 동물은 식염수 비히클을 투여받았다. 투여 일정과 실험 설계의 개략도는 **도 12a**에서 찾을 수 있다.
- [0321] FST는 표준 프로토콜에 따라 처리 그룹에 대해 맹검으로 실험자가 수행하여 점수를 매겼으며 "수정된 FST" 절차 (Slattery 및 Cryan(2012) Nat Protoc, 7:1009)에 근거했다. 간단히 말해서, 랫트를 원형 플렉시글라스 용기 (직경 29.2cm, 높이 49.5cm)에 넣고 랫트가 탱크 바닥을 만짐으로써 스스로 지탱할 수 없도록 깊이 30cm까지 물을 채웠다. 물은 22-25°C로 유지되었고 모든 동물마다 교체했다. 1일차(훈련)는 15분 적응 시험으로 이루어졌고, 2일차(테스트, 24시간 후)는 5분 테스트로 이루어졌다. 시간 샘플링 절차가 사용되었는데, 동물을 테스트 세션(60개 또는 5분) 동안 5초마다 관찰하고 부동성(몸부림치지 않는 것으로 정의), 수영(탱크 주변을 원형으로 움직이는 것으로 정의), 또는 등반(위로 탈출하는 행동으로 정의)에 대해 점수를 매겼다. 데이터는 5분 테스트 세션 동안 부동성, 수영 또는 등반에 소요된 시간의 백분율로 표현된다(예를 들어, 부동성 수를 60으로 나눈 값).
- [0322] **결과:** 위에서 보여준 것과 일관되게, 메틸론은 부동성에 대해 빠르고 강력한 항우울제 유사 효과를 나타냈다 ( $F_{(5,32)}=17.67$ ,  $p<0.0001$ ). 등반( $F_{(5,32)}=17.67$ ,  $p<0.0001$ )과 수영( $F_{(5,32)}=17.67$ ,  $p<0.0001$ )에 유의한 효과가 수반되었다. 구체적으로, 10mg/kg 및 15mg/kg 메틸론의 단일 투여는 FST에서 강력한 항우울제 유사 효과를 나타내어 부동 시간을 유의하게 감소시켰다(**도 12b**). 현재 실험 설계(**도 12a**)에서 반복적인 IP 주사로 인한 추가적인 스트레스는 이전 실험에 비해 5mg/kg 및 10mg/kg 그룹에서 전반적으로 부동성이 증가한 이유일 가능성이 크다.
- [0323] 주목할 점은 5mg/kg을 2회 또는 3회 투여해도 부동성이 유의하게 감소한다는 것이다. 2×5 및 10mg/kg 그룹 또는 3×5 및 15mg/kg 그룹 간에는 각각 유의한 차이가 없었는데, 이는 메틸론의 항우울제 유사 효과가  $C_{max}$ 가 아니라, AUC에 의한 것임을 시사한다. 알로메트릭 용량 스케일링 방법을 사용하여, 랫트의 5mg/kg 용량은 인간의 약 50mg 용량과 상관관계가 있으며, 최근 임상 연구에서 이 용량에서는 검출 가능한 부작용이 없었다(Poyatos 등 (2022) *Int J Mol Sci*, 23:14636). 이러한 결과는 부작용을 줄이는 동시에 유의한 효과를 내기 위해 메틸론의 반복 용량을 낮추는 것을 뒷받침한다.
- [0324] **실시예 12: 메틸론은  $\beta$ -아레스틴 기반 스크리닝에서 168개의 상이한 GPCR에서 작용제/길항제 활성을 나타내지 않는다.**
- [0325] 알려진 GPCR 또는 고아 GPCR 표적 선택과 가능한 상호 작용을 식별하기 위해, DiscoverX GPCR 아레스틴을 사용하여 168개의 GPCR에서 메틸론의 활성을 조사하기 위해 스크리닝했다. 두 가지 농도의 메틸론(1 및 10 마이크로몰)을 사용하여, 아래에 나열된 수용체에서 작용제 또는 길항제 활성을 시험관 내  $\beta$ -아레스틴 기반 스크리닝에서 결정했다.
- [0326] **방법:** PathHunter 세포주는 표준 절차에 따라 냉동고 스톱에서 확장되었다. 세포를 총 20  $\mu$ L의 용량으로 흰색 벽의 384웰 마이크로플레이트에 시딩하고 테스트 전에 적절한 시간 동안 37°C에서 인큐베이션했다.
- [0327] 작용제 결정을 위해, 세포를 샘플과 함께 인큐베이션하여 반응을 유도했다. 샘플 스톱의 중간 희석을 수행하여 검정 완충액에서 5× 샘플을 생성했다. 5× 샘플 5  $\mu$ L를 세포에 첨가하고 37°C 또는 실온에서 90 내지 180분 동안 인큐베이션했다. 비히클 농도는 1%였다.
- [0328] 길항제 결정을 위해, 세포를 길항제로 미리 인큐베이션한 다음  $EC_{80}$  농도에서 작용제를 투여했다. 샘플 스톱의 중간 희석을 수행하여 검정 완충액에서 5× 샘플을 생성했다. 5× 샘플 5마이크로리터를 세포에 첨가하고 37°C 또는 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 비히클 농도는 1%였다. 검정 완충액에서 6×  $EC_{80}$  작용제 5  $\mu$ L를 세포에 첨가하고 37°C 또는 실온에서 90분 또는 180분 동안 인큐베이션했다.
- [0329] 검정 신호는 PathHunter 검출 시약 각테일 12.5 또는 15  $\mu$ L(50% v/v)를 한 번 첨가한 다음 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하여 생성했다. 화학 발광 신호 검출을 위해 PerkinElmer Envision™ 기기를 사용하여 신호가 생성된 후 마이크로플레이트를 판독하였다.

- [0330] 화합물 활성은 CBIS 데이터 분석 제품군(ChemInnovation, CA)을 사용하여 분석했다. 작용제 모드 검정의 경우, 활성 백분율은 다음 공식을 사용하여 계산했다:  $\text{활성 \%} = 100\% \times (\text{테스트 샘플의 평균 RLU} - \text{비히클 대조군의 평균 RLU}) / (\text{평균 최대 대조군 리간드} - \text{비히클 대조군의 평균 RLU})$ .
- [0331] 길항제 및 음성 알로스테릭 모드 검정의 경우, 다음 공식을 사용하여 억제 백분율을 계산했다:  $\text{억제율} = 100\% \times (1 - (\text{테스트 샘플의 평균 RLU} - \text{비히클 대조군의 평균 RLU}) / (\text{EC80 대조군의 평균 RLU} - \text{비히클 대조군의 평균 RLU}))$ .
- [0332] 작용제 역할을 하는 화합물에 의한 GPCR의 활성화는 표적 GPCR에 대한  $\beta$ -아레스틴 모집의 증가를 초래한다. 화합물이 작용제 역할을 할 가능성이 있는지 결정하려면 활성이 >30%여야 한다. 리간드 결합의 길항제 역할을 하는 화합물에 의한 GPCR 활성화의 억제는 표적 GPCR에 대한  $\beta$ -아레스틴 모집의 감소를 초래한다. 화합물이 활성화를 억제하기 위해 길항제 역할을 할 가능성이 있는지 결정하려면 >50% 억제가 관찰되어야 한다.
- [0333] **결과:** 1 및 10 마이크로몰 농도에서, 메틸론은 테스트된 168개 GPCR 중 어느 것에서도 작용제 또는 길항제 활성 기준을 충족하지 못했다. 이 데이터는 메틸론의 활성이 모노아민 수송체 SERT, DAT 및 NET에 대해 매우 특이적이며  $\beta$ -아레스틴 기반 스크리닝에서 알려진 GPCR 또는 고아 GPCR 표적의 선택과 상호 작용하지 않는 것으로 보인다. 이는 시사한다.
- [0334] **실시예 13: MBDB는 강제 수영 테스트(FST)에서 빠르고 강력한 항우울제 유사 효과를 생산했다.**
- [0335] MBDB는 MDMA의  $\alpha$ -에틸 유사체이다. 이 연구에서는 MBDB가 랫트 강제 수영 테스트(FST)에서 항우울제 유사 효과를 갖는지 테스트했다. FST는 40년 이상 동안 항우울제 유사 효과가 있는 약물을 스크리닝하는 데 사용된 고전적인 행동 테스트이다. 세로토닌성 항우울제, 삼환계 항우울제, 심지어 케타민과 같이 더 빠르게 작용하는 항우울제를 포함한 모든 종류의 항우울제는 항우울제 유사 효과와 일치하게 FST에서 부동성을 감소시키는 것으로 나타났다. 게다가 세로토닌과 노르에피네프린 시스템에 작용하는 약물은 FST에서 각각 수영과 등반 행동을 증가시킨다. 따라서 이러한 행동도 측정하여 항우울제 유사 행동 반응의 근본적인 메커니즘에 대한 통찰력을 얻었다.
- [0336] **방법:** 도착 시 체중이 180-200g인 수컷 스프라규 다우리 랫트(Charles River Laboratories)를 사용했다. 테스트하기 전 적어도 1주일 동안 그 집인 우리에게 적응시킨 랫트를 12시간 명/암 주기로 통제된 환경에서 유지했고, 우리당 랫트는 2마리 이하였다. 동물은 표준 설치류 사료와 물에 자유롭게 접근할 수 있었고 처리 그룹에 무작위로 배정되었다.
- [0337] MBDB(15-45mg/kg)는 복강 내 투여 전에 멸균 식염수 비히클에 제형화되었다. 대조군 동물은 식염수 비히클을 투여받았다.
- [0338] FST는 표준 프로토콜에 따라 처리 그룹에 대해 맹검으로 실험자가 수행하여 점수를 매겼으며 "수정된 FST" 절차에 근거했다. 간단히 말해서, 랫트를 원형 플렉시글라스 용기(직경 29.2cm, 높이 49.5cm)에 넣고 랫트가 탱크 바닥을 만짐으로써 스스로 지탱할 수 없도록 깊이 30cm까지 물을 채웠다. 물은 22-25°C로 유지되었고 모든 동물마다 교체했다. 1일차(훈련)는 15분 적응 시험으로 이루어졌고, 2일차(테스트, 24시간 후)는 5분 테스트로 이루어졌다. 시간 샘플링 절차가 사용되었는데, 동물을 테스트 세션(60개 또는 5분) 동안 5초마다 관찰하고 부동성(몸부림치지 않는 것으로 정의), 수영(탱크 주변을 원형으로 움직이는 것으로 정의), 또는 등반(위로 탈출하는 행동으로 정의)에 대해 점수를 매겼다. 데이터는 5분 테스트 세션 동안 부동성, 수영 또는 등반에 소요된 시간의 백분율로 표현된다(예를 들어, 부동성 수를 60으로 나눈 값).
- [0339] **결과:** MBDB는 시험한 모든 용량(15-30mg/kg)에서 부동성( $F_{(3,24)}=55.0$ ,  $p<0.0001$ )을 유의하게 감소시켰다(**도 13a**). 등반은 가장 높은 용량에서만 유의하게 감소했으나(**도 13b**)( $F_{(3,24)}=5.649$ ,  $p<0.01$ ) 수영은 시험한 모든 용량에서 강력하게 증가했다(**도 13c**)( $F_{(3,24)}=42.503$ ,  $p<0.001$ ). 이러한 결과는 MBDB가 강력한 항우울제 유사 활성을 가지고 있음을 시사한다. 더욱이 FST에서 증가한 수영 행동은 세로토닌 활성이 증가하는 것과 연관되기 때문에, 이 데이터는 MBDB가 주로 세로토닌 시스템에 대한 작용을 통해 항우울제 유사 활성을 발휘하고 있음을 시사한다.
- [0340] **실시예 14: PTSD 치료에서 메틸론의 사용을 평가하기 위한 파일럿 연구.**
- [0341] 메틸론은 PTSD가 있는 참여자를 위한 새롭고 잠재적으로 효과적인 치료 옵션이다. 이 파일럿 연구의 목적은 PTSD가 있는 성인 참여자에서 메틸론의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하는 것이다. 이 연구는 두 파트로 진행된다. A 파트는 PTSD가 있는 최대 15명의 평가 가능한 참여자를 등록하는 개방형이다. A 파트를 완료한 후 B 파트

트에 대한 등록이 시작되며, 이는 이중 맹검, 위약 대조이며 PTSD가 있는 최대 64명의 평가 가능한 참여자를 등록한다.

[0342] **목적 및 평가변수:** 이는 안전성을 주요 목적으로 하는 A 파트와 효능을 주요 목적으로 하는 B 파트를 갖는 두 부분 연구이다. 따라서 연구의 각 부분에는 아래 표에 제시된 대로 별도의 목적과 평가변수가 있다.

파트 A	
목적	평가변수
<b>1차</b>	
PTSD가 있는 참여자들에게 4주간 매주 경구 메틸론 투여 시 안전성과 내약성을 평가하기 위함.	<ul style="list-style-type: none"> <li>TEAE의 발생률 및 중증도.</li> <li>AESI의 발생률 및 중증도.</li> <li>HR, SBP, DBP 및 체온의 변화.</li> <li>ECG에서 임상적으로 유의한 변화가 있음.</li> <li>실험적 평가변수(임상 화학, 혈액학 및 요변학)의 기준선으로부터의 변화.</li> </ul>
<b>2차</b>	
PTSD 증상 치료에 있어 메틸론의 효능을 평가하기 위함.	CAPS-5 기준선으로부터의 평균 변화(1주일간 평가된 총 중증도 점수)
PTSD가 있는 참여자들에서 메틸론이 수면의 질, 기능 장애, 치료 만족도, 삶의 질, 및 신체 기능에 미치는 영향을 평가하기 위함.	다음 척도에서 기준선으로부터의 평균 변화: <ul style="list-style-type: none"> <li>CGI-S</li> <li>MADRS</li> <li>SDS</li> <li>PCL-5</li> <li>PGI-S</li> <li>BDI-II</li> <li>WEMWBS</li> <li>PSQI</li> </ul> 다음 척도에서 개선이 나타난 참여자의 비율: <ul style="list-style-type: none"> <li>PGI-C</li> <li>CGI-1</li> </ul>
<b>탐색</b>	
PTSD가 있는 참여자들에서 메틸론의 급성 및 지속적인 주관적 및 생리적 효과를 평가하기 위함	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEQ-30</li> <li>5D-ASC</li> <li>PTGI</li> </ul>

[0343]

파트 B	
목적	평가변수
<b>1차</b>	
PTSD 증상 치료에 있어 메틸론의 효능을 평가하기 위함.	CAPS-5에서 위약과 비교한 기준선으로부터의 평균 변화.
<b>2차</b>	
PTSD가 있는 참여자들에서 메틸론이 수면의 질, 기능 장애, 치료 만족도, 삶의 질, 및 신체 기능에 미치는 영향을 평가하기 위함.	다음 척도에서 위약과 비교한 기준선으로부터의 평균 변화: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CGI-S</li> <li>• MADRS</li> <li>• SDS</li> <li>• PCL-5</li> <li>• PGI-S</li> <li>• BDI-II</li> <li>• WEMWBS</li> <li>• PSQI</li> </ul> 다음 척도에서 개선이 나타난 참여자의 비율: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PGI-C</li> <li>• CGI-1</li> </ul>
PTSD가 있는 참여자들에게 4주 동안 매주 경구 메틸론을 투여하고 위약을 투여했을 때의 안전성과 내약성을 평가하기 위함	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEAE의 발생률 및 중증도</li> <li>• AESI의 발생률 및 중증도</li> <li>• 각 투여 세션 동안 HR, SBP, DBP 및 체온의 변화.</li> <li>• ECG에서 임상적으로 유의한 변화가 있음.</li> <li>• 실험적 평가변수(임상 화학, 혈액학 및 요변학)의 기준선으로부터의 변화.</li> </ul>
<b>탐색</b>	
PTSD가 있는 참여자들에서 메틸론의 급성 및 지속적인 주관적 및 생리적 효과를 평가하기 위함	위약과 비교한 다음 척도의 효과: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PTGI</li> <li>• MEQ-30</li> <li>• 5D-ASC</li> </ul>

[0344]

[0345]

약어: 5D-ASC = 5차원적 의식 변화 상태; AE = 부작용; AESI = 특별히 관심 있는 부작용; BDI-II = 벡 우울 척도(Beck Depression Inventory)-II; DBP = 이완기 혈압; CAPS-5 = DSM-5를 위한 임상평가 시행하는 PTSD 척도; CGI-I = 임상평가 평가한 개선에 대한 전반적인 인상; CGI-S = 임상적 중증도에 대한 전반적인 인상; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; DBP = 이완기 혈압; ECG = 심전도; HR = 심박수; MADRS = 몽고메리-아스버그 우울 평가 척도(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale); MEQ-30 = 신비적 경험 설문지 - 30개 항목; PCL-5 = DSM-5에 대한 PTSD 체크리스트; PGI-C = 환자의 전반적인 변화 인상; PGI-S = 환자의 전반적인 중증도 인상; PSQI = 피츠버그 수면 질 지수; PTGI = 외상 후 성장 목록; PTSD = 외상 후 스트레스 장애; SDS = 쉬한 장애 지수; SBP = 수축기 혈압; TEAEs = 치료로 인한 부작용; WEMWBS = 워릭-에든버러 정신 건강 척도.

[0346]

**전반적인 설계**

[0347]

**간략한 요약:** 이것은 PTSD 증상 관리를 위한 메틸론을 평가하기 위한 2부 연구이다. 파트 A는 PTSD가 있는 최대 15명의 평가 가능한 참여자를 대상으로 초기 안전성과 효능을 평가하고 연구의 맹검 부분(파트 B)에 포함된 절차를 확인하기 위한 개방형, 비대조 평가이다. 파트 A를 완료한 후, 최대 64명의 참여자를 대상으로 파트 B 등록이 시작된다. 파트 B는 파트 B에 위약군이 포함된 것을 제외하고는 파트 A와 동일하다.

[0348]

파트 A의 개방형 치료는 다음과 같다:

[0349]

- 메틸론 150mg, 각 투여 세션 동안 초기 투여 후 90(±10)분 후에 100mg의 부스터 투여.

[0350]

파트 B는 PTSD 증상 관리를 위한 메틸론의 무작위, 이중 맹검, 평행군, 위약 대조 평가이다.

[0351]

등록에는 최대 79명의 평가 가능한 참여자(A 파트에서 최대 15명, B 파트에서 최대 64명)가 포함되며; B 파트에서 최대 40명의 평가 가능한 참여자는 더 큰 샘플 크기가 필요한지 여부를 결정하기 위한 중간 분석과 함께 처

음에 등록된다. 각 참여자에게는 4개의 계획된 투여 세션이 있다. B 파트의 참여자는 두 연구 처리 아암에 1:1로 무작위로 배정되고 연구 기간 동안 매주 투여 세션에서 무작위 처리를 받았다.

- [0352] B 파트의 두 개의 맹검 연구 처리 그룹은 다음과 같다:
- [0353] ● 메틸론 150mg, 각 투여 세션 동안 초기 투여 후 90(±10)분 후에 100mg의 부스터 투여.
- [0354] ● 각 투여 세션 동안 각 시점(초기 + 부스터)에서 매치된 위약.
- [0355] 파트 A 및 B의 각 참여자에 대한 연구는 다음으로 이루어진다:
- [0356] ● **선별 기간(-28일차 내지 -4일차):** 정보 제공 동의, 적격성 평가 및 적격 참여자 등록.
- [0357] ● **기준선/준비 세션(-3일차 내지 -1일차):** 기준선 평가, 적격성 확인 및 등록 확인으로 이어지는 준비 심리 교육 세션.
- [0358] ● **처리 기간(1일차 내지 24일차):** 4주간 투여 세션 및 관련 원격 세션. 투여 세션은 적어도 8시간 또는 모든 효과(신체적 및 심리적)가 해소될 때까지(어느 쪽이 더 긴지) 지속된다. 각 투여 세션은 투여 후 1일차에 안전 전화 통화를 하고 투여 후 2일차에 효능 평가를 한다. 각 투여 기간은 품질 및 교육 목적으로 비디오로 녹화된다. 멘토가 멘토 교육을 준수하는지 확인하기 위해 비디오를 검토할 수 있다.
- [0359] ● **추적 기간(29일차 내지 64일차):** 안전성 및 효능에 대한 추적 방문은 최종 연구 약물 투여 후 1, 2, 3, 및 6주에 실시한다. 또한 멘토 주도 반성 세션은 최종 연구 약물 투여 후 1, 2, 및 3주에 실시한다. 참여자는 추적을 위해 57일차(±2일)에 전화를 받는다.
- [0360] ● **중단:** 조기에 중단한 참여자는 6주간의 연구 종료(EOS) 방문을 복제하기 위해 추가 방문을 하도록 요청받는다.
- [0361] 선별에서 EOS 방문까지, 모든 연구 방문을 완료한 각 참여자의 예상 참여 기간은 최대 16주이다.
- [0362] **연구 참여자:**
- [0363] 18세에서 65세 사이의 의학적으로 건강한 성인 참여자 포함. 참여자는 현재 중등도 내지 중증 PTSD 진단을 위한 정신 질환 진단 및 통계 편람, 제5판(DSM 5) 기준을 충족해야 하며, 선별 시 증상 기간이 적어도 6개월이어야 하며, 이는 Mini International Neuropsychiatric Interview(MINI) 7.0.2, CAPS-5 및 DSM-5를 위한 Life Events Checklist(LEC-5)에 의해 평가되어야 하며, PTSD에 대한 치료(심리 치료 또는 약물 치료) 중 하나 이상에 실패했어야 한다.
- [0364] 또한 참여자는 MINI 버전 7.0.2에 의해 평가된 임의의 다른 DSM-5 장애의 1차 진단을 받지 않아야 하거나, 연구 인력의 임상적 판단에 따라 참여자가 연구에 적합하지 않을 수 있는 병력, 신체적 또는 심리적 증상, 약물 또는 기타 관련 소견이 없어야 한다.
- [0365] **치료 기간:**
- [0366] 파트 A 및 B의 치료 기간은 동일하다: 주간 투여로 4주(1일차, 8일차 [±1일], 15일차 [±1일], 22일차 [±1일]).
- [0367] **데이터 모니터링:**
- [0368] 데이터 및 안전 모니터링 위원회(DSMB)의 목적은 안전 데이터(A 및 B 파트)를 검토하고, 중간 분석 보고서를 검토하고, B 파트의 표본 크기를 늘리는 것이 바람직한지에 대한 조언을 제공하는 것이다.
- [0369] DSMB 회의는 A 파트의 8명의 참여자가 29일차 후속 방문을 완료하거나 참여자가 조기에 철회(안전 런인 단계)하는 경우 EOS를 완료한 후, 그리고 파트 A 등록이 종료된 후 한 번 개최되도록 예정되어 있다.
- [0370] 파트 B의 경우, DSMB 회의는 약 20명의 참여자(처리 그룹당 10명) 간격으로 진행된다. 최소 2회의 DSMB 회의가 예약된다. 20명의 참여자가 29일차 후속 방문을 완료하거나 참여자가 조기에 철회하는 경우 EOS를 완료한 후의 첫 번째 DSMB 회의에는 표본 크기가 적절한지 확인하기 위한 중간 효능 보고서도 포함된다. 29일차 후속 방문을 완료하거나 참여자가 조기에 철회하는 경우 EOS를 완료한 후(표본 크기 평가). 40명 이상의 참여자가 등록될 것으로 예상되는 경우, 적어도 40명의 참여자가 연구를 완료할 기회를 가진 후 두 번째 DSMB 회의가 진행된다. 필요한 경우 임시 DSMB 회의가 진행될 수 있다.

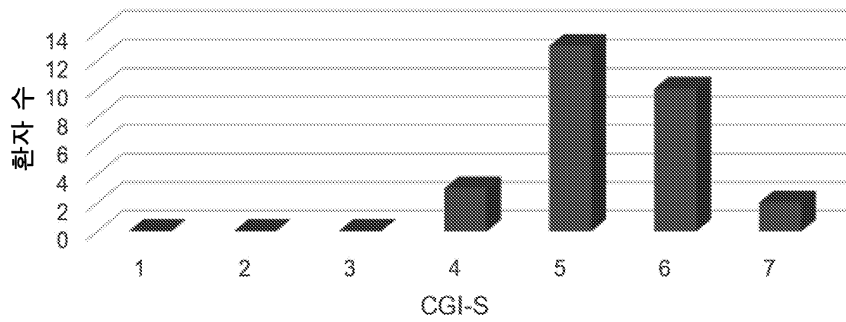
- [0371] 중간 분석은 CAPS-5 데이터에 초점을 맞추고 표본 크기 평가에만 사용된다. 효능이나 무익성에 대한 중단 규칙은 없다.
- [0372] **용량 및 투여 경로:**
- [0373] 참여자는 각 투여 세션 동안 투여 전 2시간 동안 및 초기 투여 후 2시간 동안 금식한다. 메틸론(또는 파트 B의 매치된 위약)은 1일차, 8일차(±1일), 15일차(±1일) 및 22일차(±1일)에 경구 투여한다. 150mg 메틸론(또는 파트 B의 매치된 위약)을 초기 투여한 다음, 90(±10)분 후에 100mg 메틸론(또는 파트 B의 매치된 위약)을 추가 투여한다.
- [0374] **평가 기준:**
- [0375] 안전성은 부작용(AE) 보고, AESI 모니터링, 12 리드 ECG, 생체 신호, 신체 검사 및 임상 검사 평가를 통해 평가하며; 자살 생각과 행동은 콜럼비아-자살 심각도 평가 척도(C-SSRS)를 사용하여 평가한다.
- [0376] 효능은 PTSD 증상과 삶의 질을 평가하는 여러 심리 측정 평가 및 척도를 통해 평가된다.
- [0377] 또한 수면 품질, 치료 만족도 및 환각 효과에 대한 평가가 이루어진다.
- [0378] **통계 분석:**
- [0379] 안전 매개변수는 파트 A 및 B에 대한 기술 통계를 사용하여 나열 및 요약된다.
- [0380] 모든 효능 평가변수 데이터는 개별 참여자에 대해 나열된다. 모든 연속 효능 평가변수도 기술 통계(n, 산술 평균, 표준 편차[SD], 중앙값, 최소값 및 최대값)로 요약하여 연구 파트, 전체 및 치료(파트 B의 경우) 및 연구 기간에 따라 요약한다. 모든 범주별 효능 평가변수는 기술 통계(n, 백분율)로 요약한다.
- [0381] 파트 A의 경우 기준선으로부터 각 시간 지점에서의 변화가 쌍대 t 검정 p값과 함께 표시된다.
- [0382] 반복 측정을 위한 혼합 모델은 파트 B에 대한 치료 간 차이를 분석하기 위해 선택된 효능 종료 지점에 적합하다. 이 모델은 치료를 고정 효과로 포함하는 반면 방문 및 방문별 치료는 혼합 효과이다. 기준선 값은 공변량으로 포함되고(해당되는 경우) 참여자는 임의 효과로 포함된다. 이 분석은 알파 0.1을 사용한다.
- [0383] **실시예 15: 메틸론은 MDMA와는 다르게 세로토닌 수송체(SERT)에 결합한다.**
- [0384] MDMA는 세로토닌 수송체(SERT)의 중앙 부위(즉, 세로토닌 및 세로토닌성 항우울제가 결합하는 곳)와 알로스테릭 부위(Islas 등 (2021) *Helv Chim Acta* 104:1000; Islas & Scior (2022) *Molecules* 27:2977)에 결합한다. SERT에 대한 MDMA의 알로스테릭 결합은 초생리학적으로 증가된 시냅스 전 세로토닌 방출과 고갈, 및 환자와 동물 모델에서 설명된 SSRI 항우울제 간섭의 근거가 된다고 가정되었다(Feduccia 등 (2021) *Psychopharmacology* 238:581; Callaway 등 (1990) *J Pharmacol Exp Ther*, 254:456; Geyer (1994) *Neuropsychopharmacology* 10:768S).
- [0385] 메틸론이 SERT에서 오르토스테릭하게 작용하는지 알로스테릭하게 작용하는지 테스트하기 위해, 다양한 농도의 [<sup>3</sup>H]5HT를 포함하는 세로토닌(5HT)의 흡수를 메틸론의 존재 또는 부재 하에서 조사했다. 고농도의 [<sup>3</sup>H]5HT가 메틸론의 효과를 무시하면 경쟁적(즉, 오르토스테릭) 저해를 나타낸다. 즉, 메틸론은 K<sub>d</sub>에서 오른쪽 이동을 일으키지만(즉, 값을 증가시킴) B<sub>max</sub>에는 영향을 미치지 않았다. 3개의 열적(hot) 포화 곡선은 메틸론의 두 농도가 존재하는 [<sup>3</sup>H]5HT로 수행되었다.
- [0386] 도 14에 표시된 결과는 메틸론에 의해 K<sub>d</sub>가 오른쪽으로 이동했기 때문에 SERT에서 메틸론과의 상호 작용이 경쟁적임을 나타낸다. 또한 5HT 농도가 증가함에 따라 메틸론에 의한 저해가 무시되어 B<sub>max</sub>가 감소하지 않았다.
- [0387] 메틸론이 SERT의 중앙 부위에만 명백히 결합하고 MDMA처럼 알로스테릭하게 결합하지 않는다는 사실은 메틸론이 MDMA처럼 세로토닌을 고갈시키지 않는 이유를 기계적으로 설명할 수 있으며(Baumann 등 (2012) *Neuropsychopharmacology* 37:1192) 안전성이 개선되었음을 시사한다. 이러한 결과는 SSRI 항우울제가 MDMA의 작용을 방해하는 이유(Feduccia 등 (2021) *Psychopharmacology* 238:581)와 메틸론의 작용을 방해하지 않는 이유(Warner-Schmidt 등 (2023년 1월 10일) *Frontiers in Psychiatry*)를 밝힐 수도 있다.
- [0388] **실시예 16: MDMA와 달리 메틸론은 5HT2B 수용체에 결합하지 않으며, 이는 심혈관 안전성 측면에서 메틸론의 긍정적인 차별화 요인이다.**

- [0389] 세로토닌 5HT2B 수용체의 작용제는 약물로 유발된 판막 심장병을 매개하는 데 강력히 연루되어 있다. 사실, 5HT2B 작용제는 약물 개발에서 독성 신호로 간주된다(Cavero 등 (2014). *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* **69**:150). MDMA는 5HT2B 수용체의 비선택적 작용제인 것으로 나타났다(Setola 등 (2003) *Molecular Pharmacology* **63**:1223). 이 예에서 메틸론은 경쟁적 방사성 리간드 결합을 통해 5HT2B 수용체에 대한 친화성을 보이는지 확인하기 위해 테스트되었다.
- [0390] **방법:** 인간 세로토닌 5HT2B 수용체 막 제제를 사용하여 라세미 메틸론 HCl 및 기준 화합물 SB204741을 스크리닝했다. 화합물을 DMSO(10 mM)에 용해시키고 -20 °C에서 냉동 보관했다. 검정 당일에는 화합물을 해동하고 검정 완충액으로 최종 최대 검정 농도의 5배로 희석했다(예를 들어, 최종 검정 농도가 10 μM인 경우 50 μM). 인간 세로토닌 5HT2B 수용체 막 제제를 분주했다. 검정 당일에는 막을 배양 완충액에서 1:200으로 희석했다. 검정은 웰당 최종 부피가 250 μL인 96웰 플레이트에서 수행했다. 각 웰에 막 제제 150 μL, 테스트 화합물 50 μL, 비특이적 화합물 또는 완충액 단독, 그리고 방사성 리간드 50 μL를 첨가했다. 플레이트를 35°C에서 90분 동안 부드럽게 교반하면서 인큐베이션했다. 인큐베이션은 96웰 FilterMate™ 수확기를 사용하여 미리 적신 GF/C 필터에 진공 여과하여 중단한 다음 얼음처럼 차가운 세척 완충액으로 5번 세척했다. 그런 다음 필터를 따뜻한 공기 흐름 아래에서 건조시키고 폴리에틸렌으로 밀봉하고 섬광 각테일을 첨가한 다음 Wallac® TriLux 1450 MicroBeta 카운터에서 방사능을 계산했다. 각 약물 농도에 대해 비특이적 결합을 총 결합에서 빼서 특이적 결합을 얻었다. 데이터는 Prism®(Graphpad Software Inc)의 비선형 곡선 피팅 루틴을 사용하여 IC<sub>50</sub>을 결정하여 피팅했다. K<sub>i</sub>는 이후 ChengPrusoff 방정식을 사용하여 계산했다.
- [0391] **결과:** 도 15에서 볼 수 있듯이 메틸론은 5HT2B 수용체에 대한 친화성을 보이지 않았으며 IC<sub>50</sub> = 4285 nM, K<sub>i</sub> = 3749 nM이었다. 대조적으로 MDMA와 그 대사산물인 MDA는 각각 500 및 100 nM의 K<sub>i</sub> 값을 보고했는데, 이는 메틸론과 비교하여 5HT2B 수용체에 대한 친화도가 7.5-37배 더 높다.
- [0392] 간단히 말해서, 이러한 데이터는 메틸론이 MDMA와 비교하여 개선된 심혈관 안전성을 제공한다는 것을 강력히 시사한다.
- [0393] 광범위한 그 발명적 개념을 벗어나지 않으면서 상기에서 기술된 실시형태에 대한 변화가 이루어질 수 있다는 것이 당업자에 의해 인식될 것이다. 따라서, 본 발명은 개시된 특정 실시형태에 제한되지 않으며, 첨부된 청구범위에 정의된 바와 같이 발명의 사상 및 범주 내에 있는 변형을 포함하도록 의도된다는 것이 이해된다.

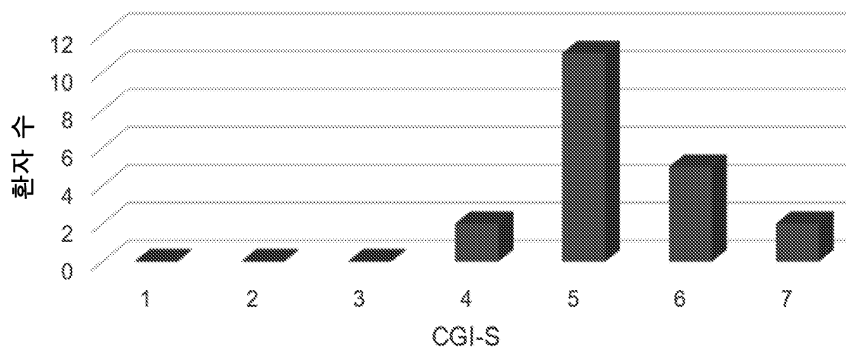


도면2

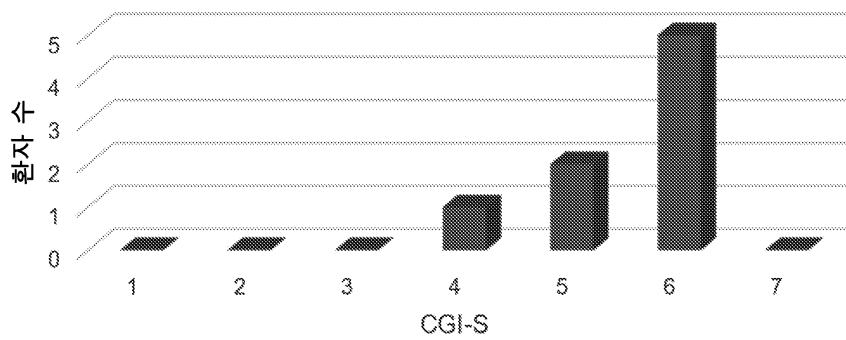
코호트 2 기준선 질환 심각도



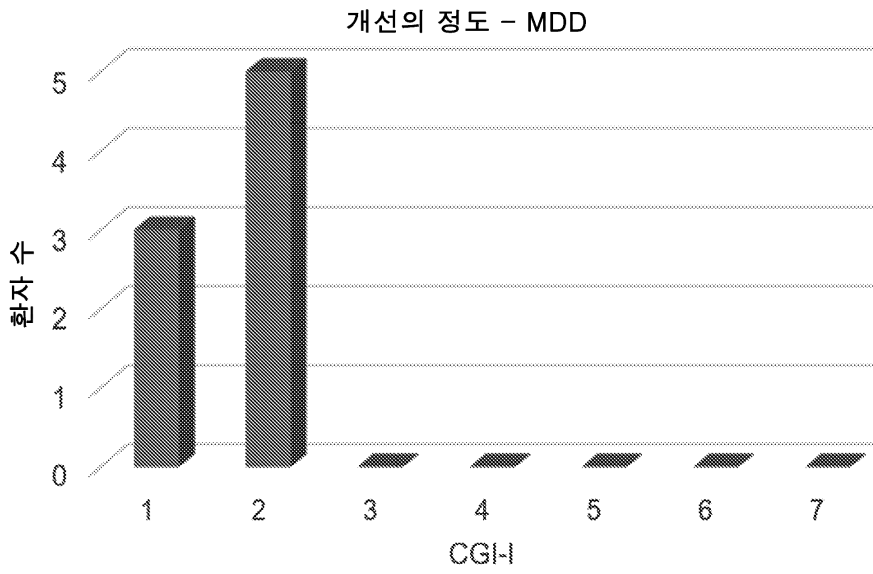
코호트 2 기준선 질환 심각도-PTSD 서브세트



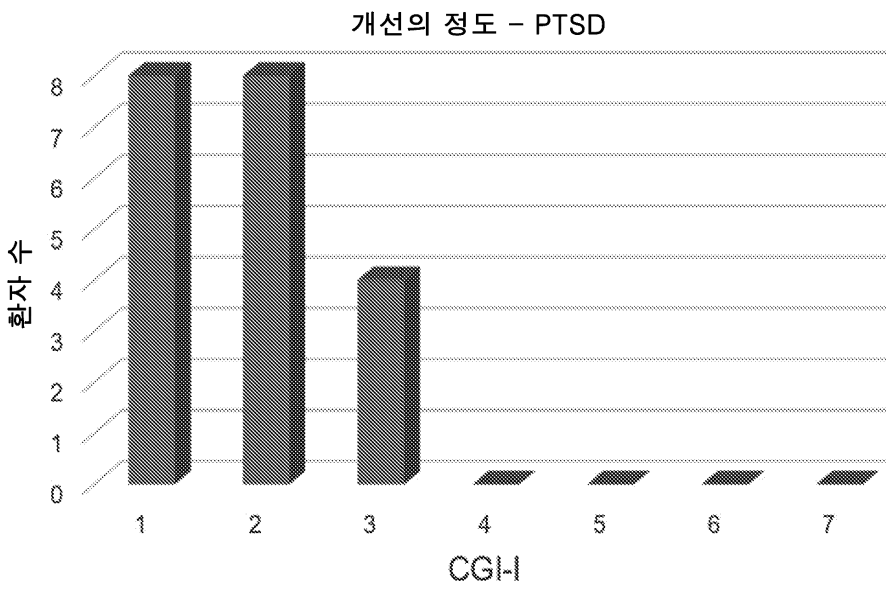
코호트 2 기준선 질환 심각도-MDD 서브세트



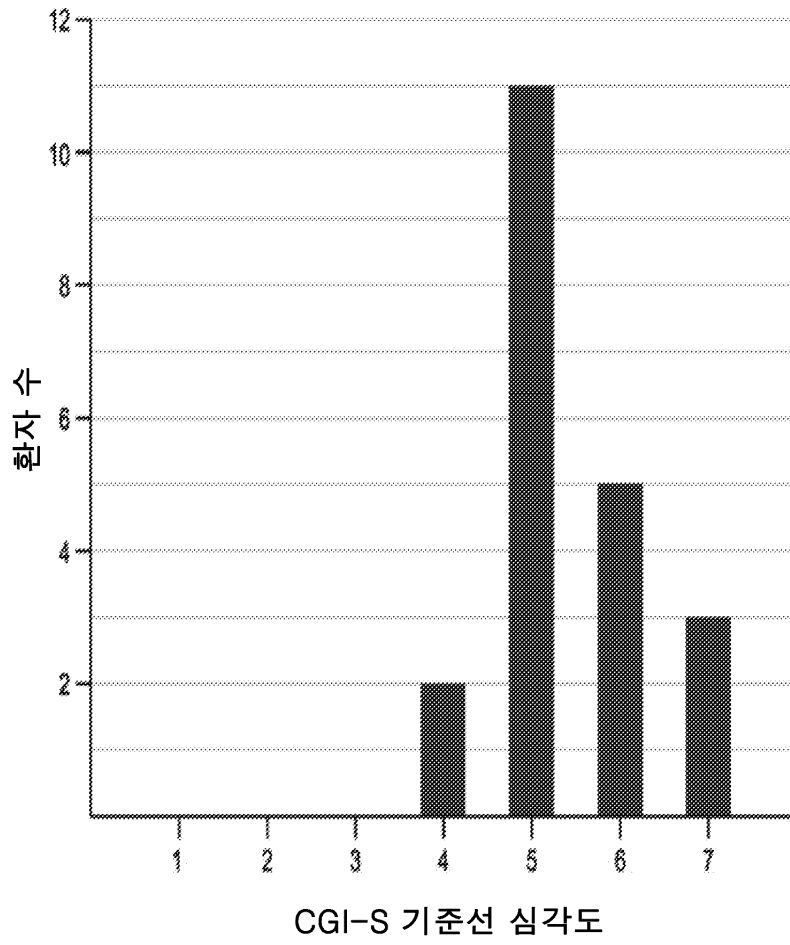
도면3a



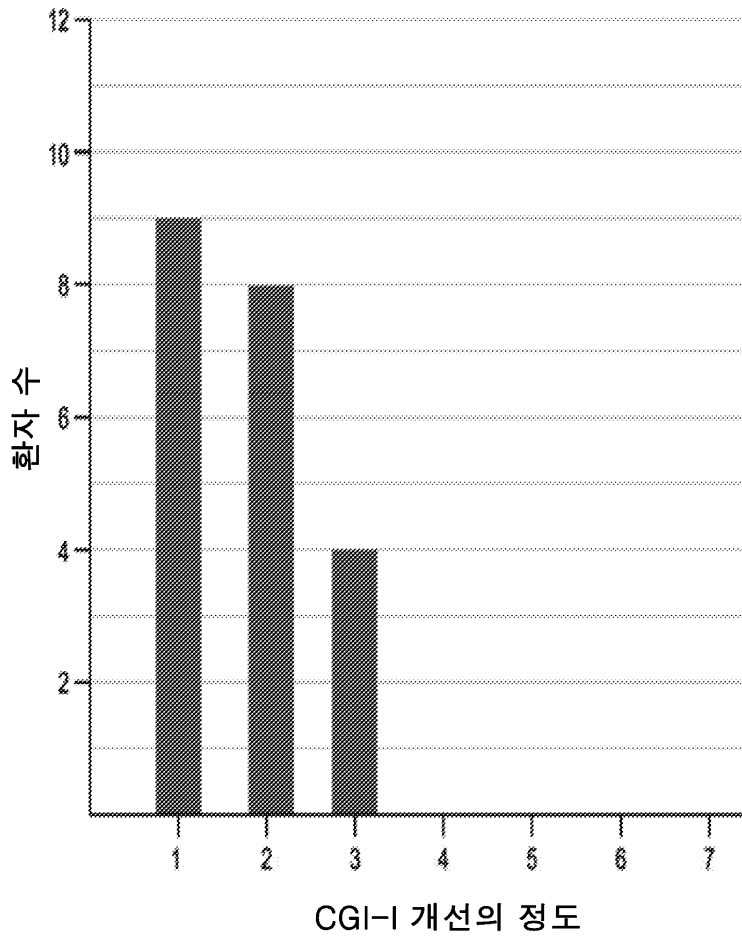
도면3b



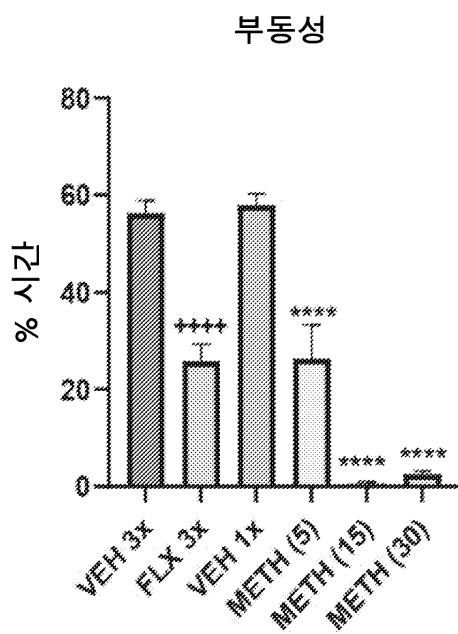
도면4a



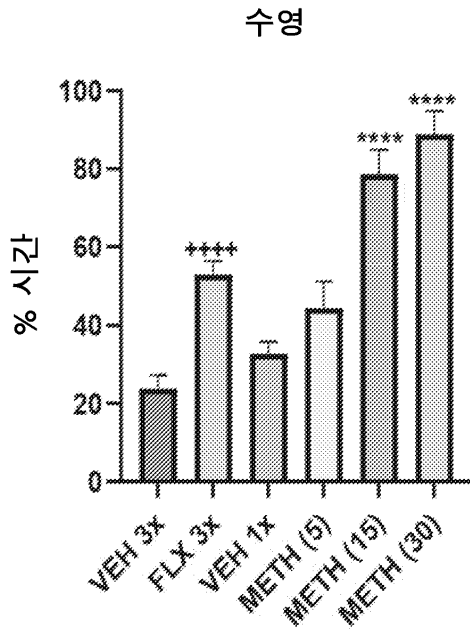
도면4b



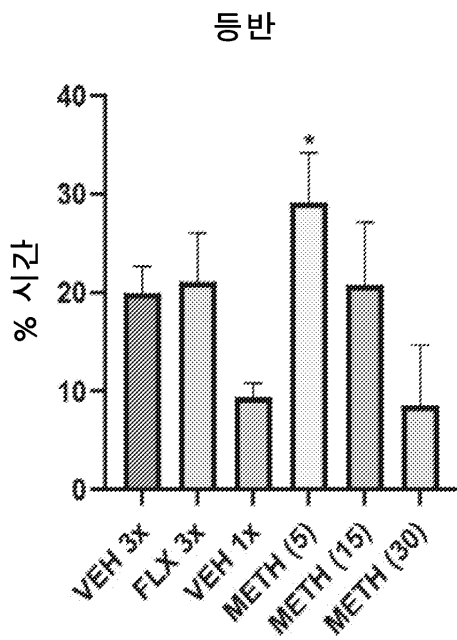
도면5a



도면5b



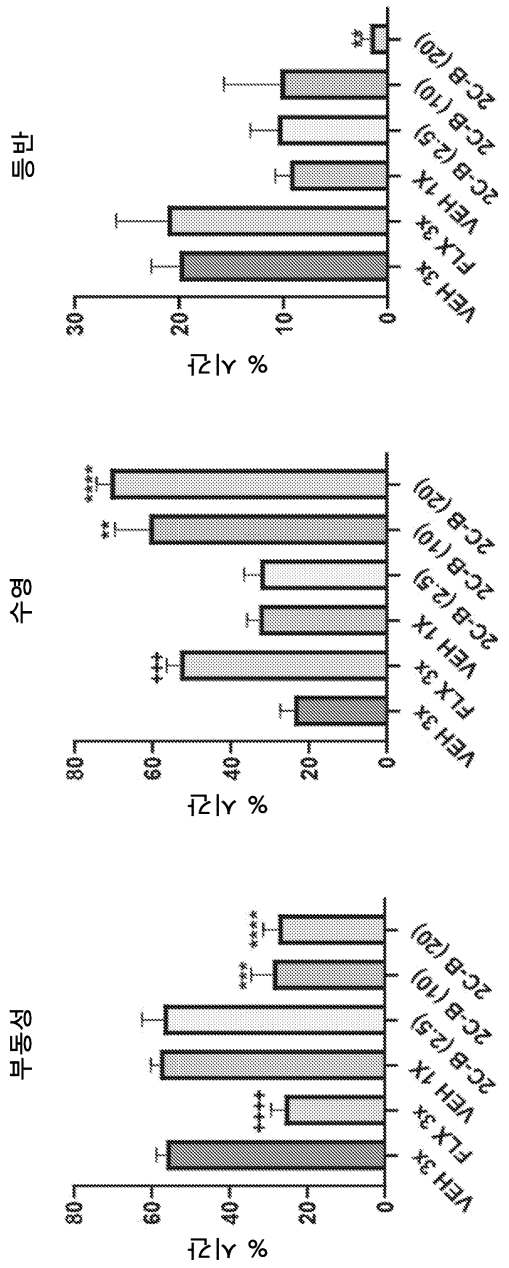
도면5c



도면6

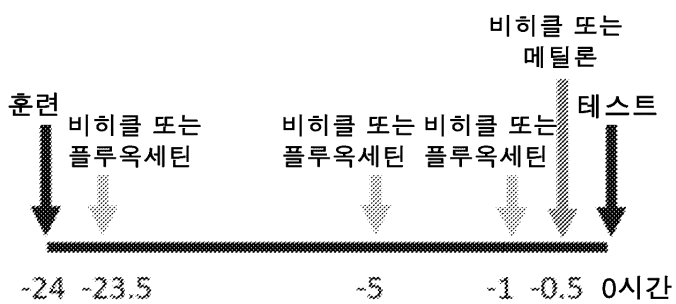


도면7

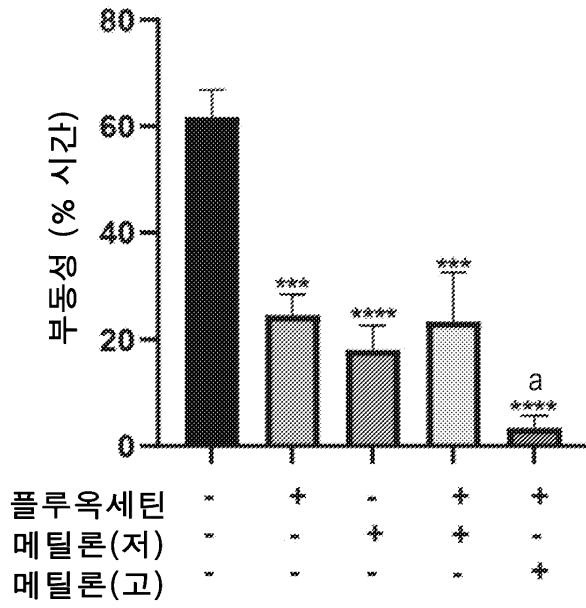


도면8a

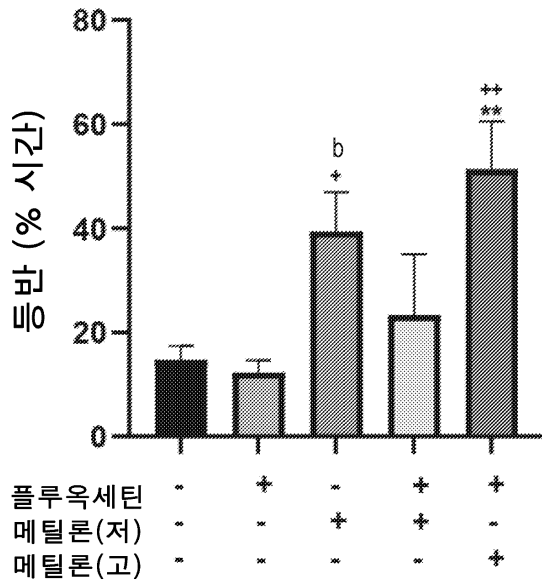
실험 설계:



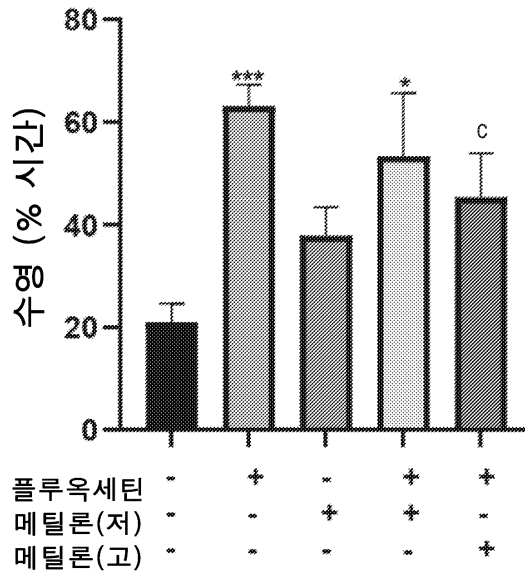
도면8b



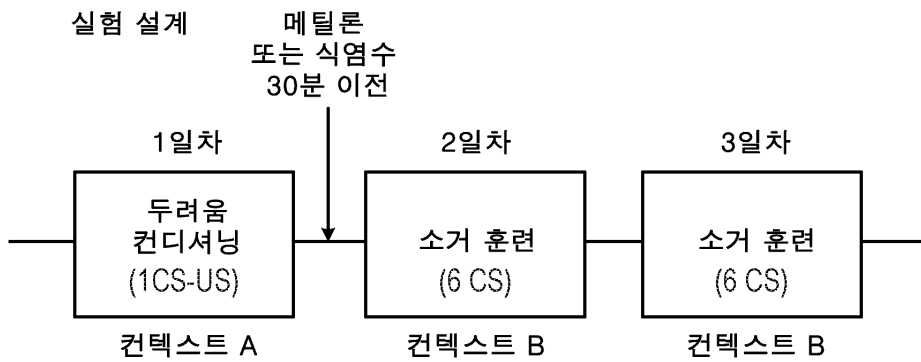
도면8c



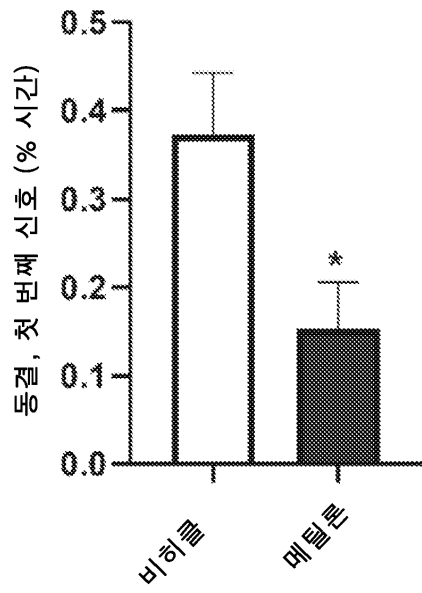
도면8d



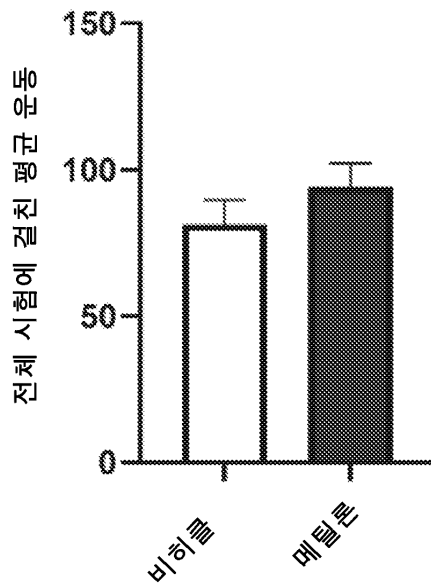
도면9a



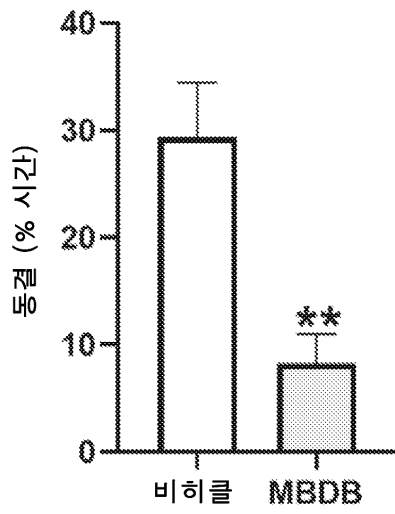
도면9b



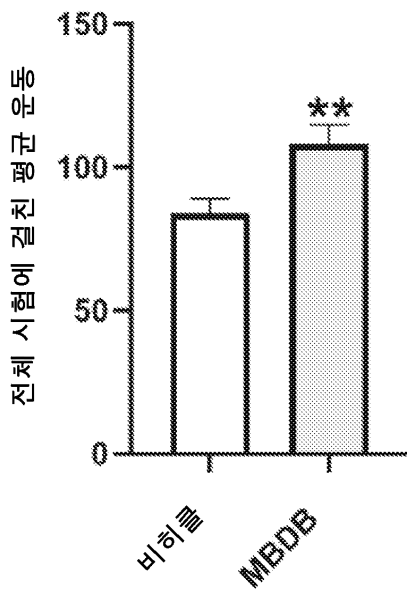
도면9c



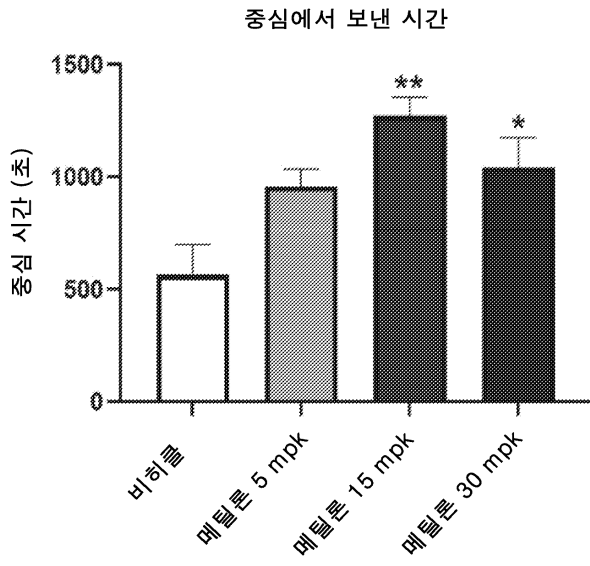
도면10a



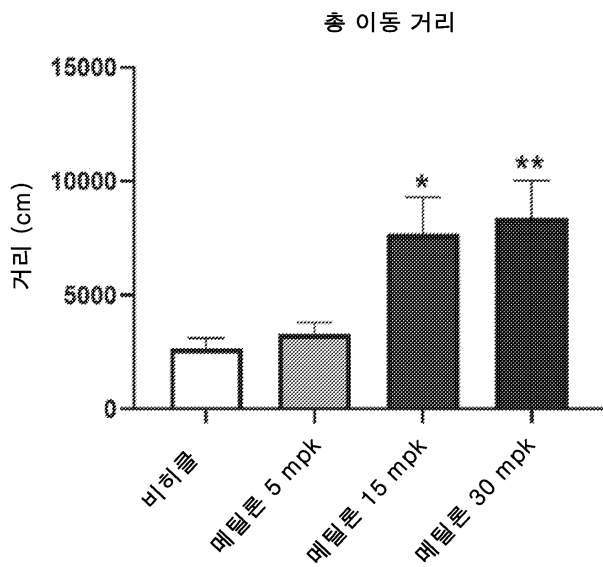
도면10b



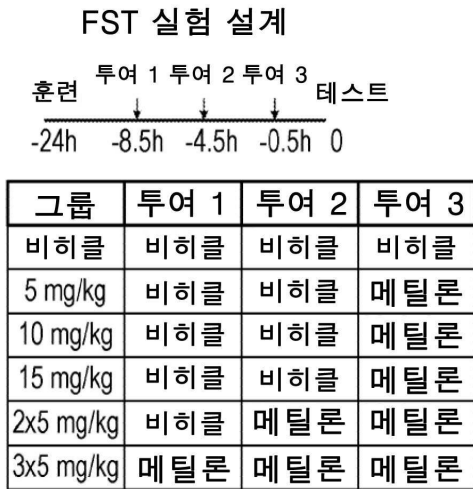
도면11a



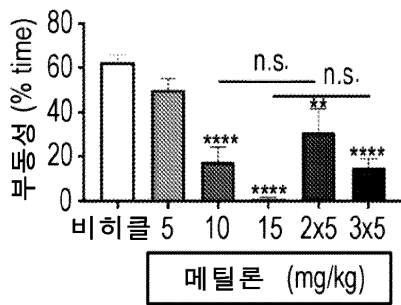
도면11b



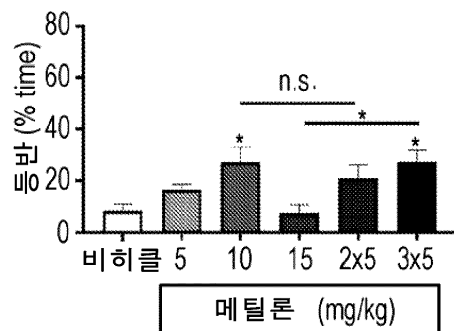
도면12a



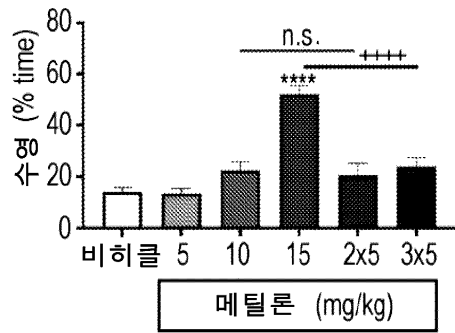
도면12b



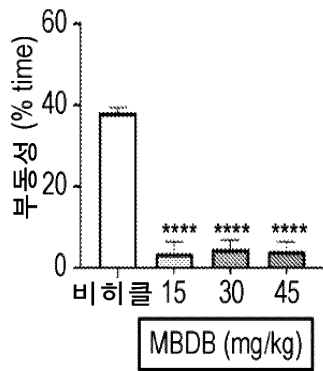
도면12c



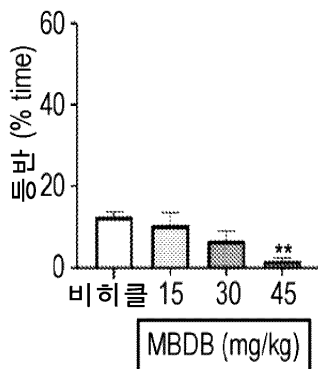
도면12d



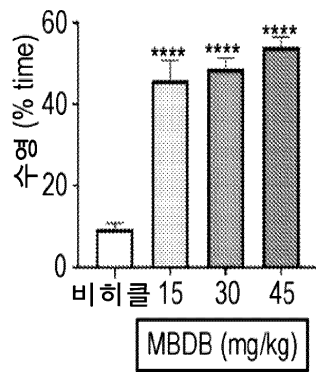
도면13a



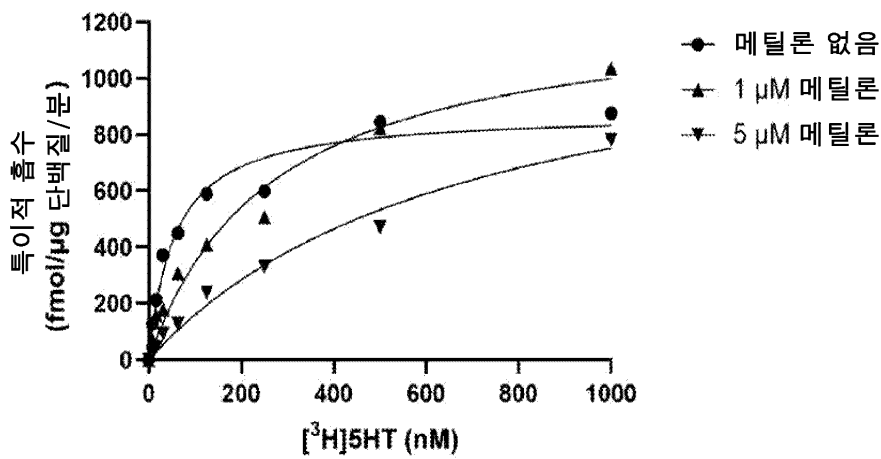
도면13b



도면13c



도면14



도면15

