

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0035035

(43) 공개일자 2020년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/404 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 31/404 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2020-7003032
 (22) 출원일자(국제) 2018년07월30일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2020년01월31일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2018/055664
 (87) 국제공개번호 WO 2019/025931
 국제공개일자 2019년02월07일
 (30) 우선권주장
 62/539,003 2017년07월31일 미국(US)

(71) 출원인
 노파르티스 아게
 스위스 4002 바젤
 (72) 발명자
 돌메치, 리카르도
 미국 02139 메릴랜드주 캄브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.
 가스파리니, 파브리치오
 스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아게
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **코카인 사용 감소 또는 코카인 사용 재발 예방에 있어서 마보글루란트의 용도****(57) 요약**

본 발명은 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소; 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 재발의 예방; 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 촉진; 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료에 있어서 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/36 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

고메즈-만칠라, 발타자르

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아
게

존스, 도널드

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
서치, 인크.

명세서

청구범위

청구항 1

코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소에 있어서 치료용 의약 제조를 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 2

코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 재발 예방을 위한 치료용 의약 제조를 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 3

코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 촉진 치료용 의약 제조를 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 4

코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료용 의약 제조를 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 치료용 의약 제조를 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 코카인 흡입(즉, 흡연), 정맥 내 코카인, 코카인 코 흡입(즉, 코로 흡입) 또는 코카인의 구강 제형과 관련이 있으며; 특히 코카인 흡입(즉, 흡연)과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 치료용 의약 제조를 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 정신 장애, 예컨대 반사회적 인격 장애, 경계 인격 장애, 우울, 불안, 조현병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 장애, 강박 장애 또는 폭식 장애와 동반이환인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 치료용 의약 제조를 위한 것으로, 용도는 예를 들어, 개인 또는 집단 수준에서 표준화된 심리치료와 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 치료용 의약 제조를 위한 것으로, 용도는 정신사회적 요법 또는 행동 요법 또는 이의 조합, 특히 유발상황 관리 기반 요법과 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 9

제8항에 따른 치료용 의약 제조를 위한 것으로, 정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원식인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 치료용 의약 제조를 위한 것으로, 용도는 메타돈 또는 부프레노르핀 치료에 수반되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 치료용 의약 제조를 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로

허용 가능한 염은 추가 활성제와 조합하여 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 치료용 의약 제조를 위한 것으로, 환자는 물질 사용 장애와 관련된 유전적 변이, 예컨대 코카인 사용 장애와 관련된 유전적 변이가 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 치료용 의약 제조를 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 즉시 방출 형태 또는 변형 방출 형태로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 치료용 의약 제조를 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회(b.i.d) 50 mg 내지 1일 2회 200 mg, 특히 1일 2회 50 mg, 1일 2회 100 mg 또는 1일 2회 200 mg, 예컨대 1일 2회 200 mg의 양으로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 치료용 의약 제조를 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 폭음과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 16

마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 GABA 작용제(예컨대 토피라메이트, 티아가빈, 바클로펜 또는 비가바트린), 효현제 대체제(예컨대, 모다피닐, 메틸페니데이트, 메타돈 또는 부프레노르핀), 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, 카르비도파와 레보도파의 조합, 리스페리돈, 올란자핀, 아리피프라졸 또는 텍스트로암페타민), D3 수용체 리간드(예컨대 CJB090), 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 수용체 길항제(예컨대 CP154,526), 카나비노이드 CB1 수용체 길항제, 이중 도파민-세로토닌 방출제(예컨대 PAL-287), 노르아드레날린 수용체(예컨대 독사조신, 다이설파람 또는 네피카스타트), 5-HT_{1A} 수용체 부분 효현제(예컨대 부스피론), MU 아편 유사 작용제(부프레노르핀), NET 억제제(예컨대 데시프라민) 및 NMDA 수용체 길항제(예컨대 아만타딘); 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 조합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 mGluR5 길항제의 용도에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소; 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 재발의 예방; 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 촉진; 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료에 있어서 마보글루란트(mavoglurant)라는 mGluR5 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다. 특히, 코카인 사용 장애 환자에 의한, 코카인 사용의 감소/코카인 사용 재발의 예방에 있어서 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 코카인 사용 장애는 DSM-5 기준과 관련하여(즉, 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013]에 따라) 정의된 복잡한 정신 장애로, 의학적, 사회적, 경제적 부작용을 나타내는 전 세계적으로 중요한 건강 문제로 지속 성장하고 있다(D. Shorter *et al.*, *Expert Opin. Emerging Drugs*, 20(1), 2015). 코카인 사용과 관련된 사회경제적 위험은 증가된 범죄와 폭력을 포함한다. 코카인 사용으로부터 유래된 유해한 의학적 결과는 예를 들어, 심혈관 장애(예

컨대, 고혈압, 뇌졸중, 심장 마비, 심장 부정맥, 심근병증), 위장관 장애, 순환계 장애(예컨대, 기관지염, 가슴 통증), 경련 발작, 정신운동 초조, 수면 장애 및 정신병이나, 이에 한정되지 않는다. 코카인 사용은 또한 인지(예컨대, 기억, 학습, 주의)와 관련된 뇌의 영역에 영향을 미친다. 추가의 관련된 건강상 위험에는 전염병(예컨대 B형 간염 및 C형 간염 또는 HIV)이 포함되며, 실제로 임의의 코카인 투여 경로는 궁극적으로 사망을 초래할 수 있는 심각한 의학적 응급증을 초래할 수 있다. 또한, 코카인 사용 장애 환자는 정신질환과 동반이환을 나타내는 것이 일반적이다.

[0004] 코카인 의존의 완전한 생물학적 기전은 아직 충분히 이해되지 않았다. 따라서, 코카인 사용 장애의 약리적 치료는 코카인 사용 장애 환자가 겪을 수 있는 다양한 단계에 중점을 두었으며, 따라서 다양한 측면을 표적으로 하는 것, 예를 들어: i) 코카인 사용의 보상 효과(예컨대, 도취 효과)를 약화시키는 것, ii) 코카인에 대한 "대체 치료"로서 작용하는 것, iii) 코카인 금단 증상(예컨대, 코카인 갈망, 불안 또는 우울)을 완화하는 것을 목표로 하였다(D. Shorter *et al.*, *Expert Opin. Emerging Drugs*, 20(1), 2015). 가장 전도유망한 결과는 데시프라민 및 아만타딘으로 얻어졌는데, 이들은 코카인 금단 증상을 완화하는 것으로 밝혀졌다. 특히, 데시프라민은 코카인 사용과 코카인 갈망 둘 다를 감소시키는 것으로 나타났으나, 갈망 감소는 오로지 서서히 발달하였으며(즉, 7 내지 14일에 걸쳐) 이는 코카인 사용의 빈번한 재발을 초래하였다. 시험이 이루어진 기타 약제에는 GABA 작용제(예컨대 토피라메이트, 티아가빈, 바클로펜 및 비가바트린), 효현제 대체제(예컨대, 모다피닐, 메틸페니데이트, 메타돈, 부프레노르핀), 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, 카르비도파와 레보도파의 조합, 리스페리돈, 올란자핀, 아리피프라졸, 텍스트로암페타민), D3 수용체 리간드(예컨대 CJB090), 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 수용체 길항제(예컨대 CP154,526), 카나비노이드 CB1 수용체 길항제, 이중 도파민-세로토닌 방출제(예컨대 PAL-287), 노르아드레날린 수용체(예컨대 독사조신, 다이설파람, 네피카스타트), 5-HT_{1A} 수용체 부분 효현제(예컨대 부스피론), MU 아편 유사 작용제(부프레노르핀), 데시프라민 및 아만타딘이 포함된다. 그러나 이 분야의 100회가 넘는 임상 시험을 포함한 많은 연구 노력에도 불구하고 현재 치료를 위한 의약이 규제 기관에 의해 승인된 적이 없다(*Pharmacol Rev* 68:533-562, July 2016; *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11, 425-438, 2008). 또한, 코카인 사용장애 환자를 위한 임상 치료는 이들 환자가 치료를 완료하지 않고 재발하는 경향이 높아 복잡하다.

[0005] 코카인은 이의 즉각적이고 강력한 보상 효과(예컨대 행복감과 증가된 에너지)로 인하여 가장 중독성 있는 남용 물질 중 하나이다. 코카인 사용자는 종종 코카인의 보상 효과를 증가시키고 연장시키기 위한 목적으로 용량을 증가시킨다. 코카인 사용으로부터의 금단은 유해한 증상, 예를 들어, 무엇보다도, 불안, 우울, 통증(예컨대 두통) 및 코카인 갈망과 관련이 있다. 종종 코카인 삼가로 인한 극심한 불편은 환자가 금단 증상을 완화시키기 위하여 다시 코카인을 사용하도록 유도할 수 있다. 코카인 사용 장애의 치료를 위한 약물요법을 찾는 것, 특히 코카인 사용 삼가를 달성하거나 유지하는 데 도움을 줄 수 있는 약물을 찾는 것은 대단한 도전이며, 의학적 필요성이 매우 크다.

[0006] 전임상 모델은 다른 mGluR5 길항제, 예컨대 MPEP[즉, 2-메틸-6-(2-페닐에티닐)피리딘]와 MTEP[즉, 3-[2-(2-메틸티아졸-4-일)에티닐]피리딘]가 마우스에서 코카인 자가 투여를 감소시키거나(예컨대, 문헌 [Chiamulera, C. *et al.*, *Nat. Neurosci.* 2001, 4, 873-874]에서), 랫트에서 코카인 자가 투여를 감소시킴(예컨대, 문헌 [Kenny, P. J. *et al.*, *Behav. Pharmacol.* 14, S55; Martin-Fardon R., *et al.*, *J. Pharmacol Exp Ther* 2009, 329(3): 1084]에서)을 보여주었다. 그러나 MTEP도 MPEP도 치료제로서의 이들의 단점으로 인해 더 이상 개발되지는 않았다(Keck *et al.*, 2013, *Psychopharmacology*, 229 (2): 253-65): MTEP는 예를 들어, 시토크롬 P450 1A2의 강한 억제와 신속한 대사를 보여주며(Smith *et al.* 2004, *Bioorg Med Chem Lett* 14:5481-5484) MPEP는 예를 들어, NMDA 수용체, 모노아민 산화효소, 및 노르에피네프린 수송체에 대해 탈표적 효과(off-target effect)를 보여준다(Cosford *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2003, 46 (2), pp 204-206; O'Leary *et al.*, 2000, *Br J Pharmacol* 131:1429-1437; Heidbreder *et al.*, 2003, *Synapse* 50:269-276; Lea and Faden, 2006 *CNS Drug Rev* 12:149-166).

[0007] 마보글루란트는 다음 중 하나 이상과 같은 상기 환자 집단에 대한 치료적 장점이 있는, 코카인 사용 장애로 진단된 환자 치료를 위한 이상적인 후보일 수 있음이 밝혀졌다:

[0008] i) 마보글루란트는 예를 들어, 위약과 비교하여, 예를 들어 삼가를 유지시킴으로써 또는 예를 들어 소변검사에 의해 (예컨대 소변 중 코카인 대사산물, 예컨대 벤조일엑고닌을 측정함으로써) 평가된 바와 같이 또는 시간선 추적 자가 보고(Timeline Follow-Back self-report)와 같은 표준화된 도구를 이용한 자가 보고된 코카인 사용을 이용함으로써 평가된 바와 같이[Sobell, L.C., Sobell, M.B. (1996) Timeline Followback User's Guide: A

Calendar Method for Assessing Alcohol and Drug Use. Addiction Research Foundation, Toronto, Ontario, Canada; *J. Anal. Toxicol.*, 2002, 26: 393-400], 코카인 사용의 양 또는 빈도를 감소시킴으로써 코카인 삼가를 촉진한다;

- [0009] ii) 마보글루란트는 예를 들어, 위약과 비교하여, 코카인 사용의 재발을 감소시킨다. 예를 들어, 마보글루란트는 치료 프로그램, 예컨대 임상 시험에서 재발 시간 또는 환자 재발 비율을 증가시킨다;
- [0010] iii) 마보글루란트는 예를 들어, 위약과 비교하여, 다음으로부터 선택되는 코카인 사용 장애와 관련된 증상 중 하나 이상을 (예컨대 제거함으로써 또는 강도, 지속시간 또는 빈도를 감소시킴으로써) 완화한다:
- [0011] a. 예를 들어, Beck의 우울 검사[Beck, A.T. *et al.*, (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571; Beck, A. T. *et al.*, (1988) Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8(1), 77-100]로부터 평가된 바와 같은, 우울 증상; 및
- [0012] b. 예를 들어, 상태 기질 불안 검사[Spielberger, C. D. (1989). *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography* (2nd Ed.). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; Spielberger, C. D. *et al.*, (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press]로부터 평가된 바와 같은, 불안 증상.
- [0013] iv) 마보글루란트는 예를 들어, 위약과 비교하여, 치료에서 환자의 보유를 증가시킨다. 예를 들어, 마보글루란트는 치료 프로그램, 예컨대, 임상 시험에서 (예컨대 예정된 진료소 방문에서의 환자 출석 및/또는 임상 프로토콜로부터의 중퇴 시간에 의해 측정된 바와 같은) 환자 보유 비율을 증가시킨다;
- [0014] v) 마보글루란트는 예를 들어, 전반적 임상 인상 척도-심각도(Clinical Global Impression Scale-Severity, CGI-S) 및 호전도(CGI-I)(Psychiatry, 2007, 4(7): 28-37)로부터 평가된 바와 같은 전반적 기능을 개선한다
- [0015] vi) 마보글루란트는 유리한 치료 프로파일, 예컨대 유리한 안전성 프로파일 또는 대사 프로파일, 예를 들어 정신과 유해 사례, 유전독성, 또는 심혈관 유해 사례(예컨대, 혈압, 심박수, 심전도 파라미터)와 관련하여 유리한 프로파일을 나타낸다; 예를 들어, 마보글루란트는 코카인 사용 장애 치료에서 효능을 나타낸 공지된 치료제와 비교하여 더 나은 치료 프로파일(예컨대 더 적은 부작용, 감소된 탈표적 효과 또는 감소된 독성, 예컨대 감소된 유전독성)을 나타낸다; 또는
- [0016] vii) 마보글루란트는 본 명세서에서 위에서 열거된 바와 같이 치료적 장점 i) 내지 iv) 중 하나 이상을 가지며, 또한 예를 들어, 위약과 비교하여, 예를 들어 소변검사에 의해 (예컨대 알코올 대사산물, 예컨대 에틸 글루쿠로니드를 측정함으로써) 평가된 바와 같이 또는 시간선 추적 자가 보고와 같은 표준화된 도구를 이용한 자가 보고된 알코올 사용을 이용함으로써 평가된 바와 같이(*J. Anal. Toxicol* 2002, 26: 393-400), 예를 들어 알코올 사용의 양 또는 빈도를 감소시킴으로써, 알코올 사용을 감소시킨다.

발명의 내용

- [0017] 본 발명은 다음에 있어서 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다:
- [0018] - 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소;
- [0019] - 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 재발의 예방;
- [0020] - 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 촉진;
- [0021] - 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료.

도면의 간단한 설명

- [0022] **도 1:** 제1 단계의 코카인(0.3 mg/kg/주입, FR5) 자가 투여 학습 곡선. 데이터는 평균 + SEM을 나타낸다. 처리군당 N=12.
- 도 2:** 랫트의 두 하위 코호트에서 코카인 자가 투여에 미치는 마보글루란트의 급성 영향. 데이터는 평균 + SEM으로 제시된다. 별표(***)는 식염수 또는 비히클 처리와 비교한 유의미한 차이를 나타낸다. 처리군당 N=12.

도 3: 랫트의 두 하위 코호트에서 코카인 자가 투여 반응의 획득 및 소멸(제2 단계). 데이터는 평균 + SEM을 나타낸다. 군당 N=14 내지 15.

도 4: 랫트에서 코카인 자가 투여 반응의 회복에 미치는 마보글루란트(10 mg/kg, PO, 1시간 전처리)의 영향. 데이터는 평균 + SEM으로 제시된다. 별표(***: P<0.001)는 유의미한 차이를 나타낸다. 처리군당 N=14 내지 15.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명의 구현예는 다음과 같다:

[0024] 구현예 (a):

[0025] 1a. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소에 사용하기 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0026] 2a. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 재발의 예방에 사용하기 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0027] 3a. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 촉진에 사용하기 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0028] 4a. 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료에 사용하기 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0029] 5a. 구현예 1a 내지 4a 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 코카인 흡입(즉, 흡연), 정맥 내 코카인, 코카인 코 흡입(즉, 코로 흡입) 또는 코카인의 구강 제형과 관련이 있으며; 특히 코카인 흡입(즉, 흡연)과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0030] 6a. 구현예 1a 내지 5a 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 정신 장애, 예컨대 반사회적 인격 장애, 경계 인격 장애, 우울, 불안, 조현병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 장애, 강박 장애 또는 폭식 장애와 동반이환인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0031] 7a. 구현예 1a 내지 6a 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 사용은 예를 들어, 개인 또는 집단 수준에서 표준화된 심리치료와 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0032] 8a. 구현예 1a 내지 7a 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 사용은 정신사회적 요법 또는 행동 요법 또는 이의 조합, 특히 유발상황 관리 기반 요법과 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0033] 9a. 구현예 8a에 따라 사용하기 위한 것으로, 정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원식인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0034] 10a. 구현예 1a 내지 9a 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 사용은 메타돈 또는 부프레노르핀 치료에 수반되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0035] 11a. 구현예 1a 내지 10a 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 추가 활성제와 조합하여 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0036] 12a. 구현예 11a에 따라 사용하기 위한 것으로, 추가 작용제는 GABA 작용제(예컨대 토피라메이트, 바클로펜 또는 티아가빈) 또는 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, L-도파와 카르비도파의 조합)로부터 선택되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0037] 13a. 구현예 1a 내지 12a 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 환자는 물질 사용 장애와 관련된 유전적 변이, 예컨대 코카인 사용 장애와 관련된 유전적 변이가 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0038] 14a. 구현예 1a 내지 13a 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 즉시 방출 형태 또는 변형 방출 형태로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [0039] 15a. 구현예 1a 내지 14a 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회(b.i.d) 50 mg 내지 1일 2회 200 mg, 특히 1일 2회 50 mg, 1일 2회 100 mg 또는 1일 2회 200 mg, 예컨대 1일 2회 200 mg의 양으로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0040] 16a. 구현예 15a에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 음식과 함께 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0041] 17a. 구현예 15a 또는 16a에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 아침 및 12시간 간격으로 분리된 저녁에 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0042] 18a. 구현예 1a 내지 17a 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 폭음과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0043] 구현예 (b):
- [0044] 1b. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소에 사용하기 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0045] 2b. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 재발의 예방에 사용하기 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0046] 3b. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 촉진에 사용하기 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0047] 4b. 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료에 사용하기 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0048] 5b. 구현예 1b 내지 4b 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 코카인 흡입(즉, 흡연), 정맥 내 코카인, 코카인 코 흡입(즉, 코로 흡입) 또는 코카인의 구강 체형과 관련이 있으며; 특히 코카인 흡입(즉, 흡연)과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0049] 6b. 구현예 1b 내지 5b 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 정신 장애, 예컨대 반사회적 인격 장애, 경계 인격 장애, 우울, 불안, 조현병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 장애, 강박 장애 또는 폭식 장애와 동반이환인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0050] 7b. 구현예 1b 내지 6b 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 사용은 예를 들어, 개인 또는 집단 수준에서 표준화된 심리치료와 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0051] 8b. 구현예 1b 내지 7b 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 사용은 정신사회적 요법 또는 행동 요법 또는 이의 조합, 특히 우발상황 관리 기반 요법과 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0052] 9b. 구현예 8b에 따라 사용하기 위한 것으로, 정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원식인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0053] 10b. 구현예 1b 내지 9b 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 사용은 메타돈 또는 부프레노르핀 치료에 수반되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0054] 11b. 구현예 1b 내지 10b 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 추가 활성제와 조합하여 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0055] 12b. 구현예 11b에 따라 사용하기 위한 것으로, 추가 작용제는 GABA 작용제(예컨대 토피라메이트, 바클로펜 또는 티아가빈) 또는 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, L-도파와 카르비도파의 조합)로부터 선택되는 것인, 마보

글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

- [0056] 13b. 구현예 1b 내지 12b 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 환자는 물질 사용 장애와 관련된 유전적 변이, 예컨대 코카인 사용 장애와 관련된 유전적 변이가 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0057] 14b. 구현예 1b 내지 13b 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 즉시 방출 형태 또는 변형 방출 형태인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0058] 15b. 구현예 1b 내지 14b 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회(b.i.d) 50 mg 내지 1일 2회 200 mg, 특히 1일 2회 50 mg, 1일 2회 100 mg 또는 1일 2회 200 mg, 예컨대 1일 2회 200 mg의 양으로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0059] 16b. 구현예 15b에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 음식과 함께 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0060] 17b. 구현예 15b 또는 16b에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 아침 및 12시간 간격으로 분리된 저녁에 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0061] 18b. 구현예 1b 내지 17b 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 폭음과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0062] 구현예 (c):
- [0063] 1c. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소에 사용하기 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0064] 2c. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 재발의 예방에 사용하기 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0065] 3c. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 촉진에 사용하기 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0066] 4c. 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료에 사용하기 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0067] 5c. 구현예 1c 내지 4c 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 코카인 흡입(즉, 흡연), 정맥 내 코카인, 코카인 코 흡입(즉, 코로 흡입) 또는 코카인의 구강 제형과 관련이 있으며; 특히 코카인 흡입(즉, 흡연)과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0068] 6c. 구현예 1c 내지 5c 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 정신 장애, 예컨대 반사회적 인격 장애, 경계 인격 장애, 우울, 불안, 조현병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 장애, 강박 장애 또는 폭식 장애와 동반이환인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0069] 7c. 구현예 1c 내지 6c 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 사용은 예를 들어, 개인 또는 집단 수준에서 표준화된 심리치료와 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0070] 8c. 구현예 1c 내지 7c 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 사용은 정신사회적 요법 또는 행동 요법 또는 이의 조합, 특히 우발상황 관리 기반 요법과 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.

- [0071] 9c. 구현예 8c에 따라 사용하기 위한 것으로, 정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원식인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0072] 10c. 구현예 1c 내지 9c 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 사용은 메타돈 또는 부프레노르핀 치료에 수반되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0073] 11c. 구현예 1c 내지 10c 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 추가 작용제는 GABA 작용제(예컨대 토피라메이트, 바클로펜 또는 티아가빈) 또는 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, L-도파와 카르비도파의 조합)로부터 선택되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0074] 12c. 구현예 1c 내지 11c 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 환자는 물질 사용 장애와 관련된 유전적 변이, 예컨대 코카인 사용 장애와 관련된 유전적 변이가 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0075] 13c. 구현예 1c 내지 12c 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 즉시 방출 형태 또는 변형 방출 형태로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0076] 14c. 구현예 1c 내지 13c 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회(b.i.d) 50 mg 내지 1일 2회 200 mg, 특히 1일 2회 50 mg, 1일 2회 100 mg 또는 1일 2회 200 mg, 예컨대 1일 2회 200 mg의 양으로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0077] 15c. 구현예 14c에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 음식과 함께 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0078] 16c. 구현예 14c 또는 15c에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 아침 및 12시간 간격으로 분리된 저녁에 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0079] 17c. 구현예 1c 내지 16c 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 폭음과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물.
- [0080] 구현예 (d):
- [0081] 1d. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소용 의약 제조를 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0082] 2d. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 재발의 예방용 의약 제조를 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0083] 3d. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가 촉진용 의약 제조를 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0084] 4d. 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료용 의약 제조를 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0085] 5d. 구현예 1d 내지 4d 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 코카인 흡입(즉, 흡연), 정맥 내 코카인, 코카인 코 흡입(즉, 코로 흡입) 또는 코카인의 구강 제형과 관련이 있으며; 특히 코카인 흡입(즉, 흡연)과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0086] 6d. 구현예 1d 내지 5d 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 정신 장애, 예컨대 반사회적 인격 장애, 경계 인격 장애, 우울, 불안, 조현병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 장애, 강박 장애 또는 폭식 장애와 동반이환인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

- [0087] 7d. 구현예 1d 내지 6d 중 임의의 한 구현예에 있어서, 용도는 예를 들어, 개인 또는 집단 수준에서 표준화된 심리치료와 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0088] 8d. 구현예 1d 내지 7d 중 임의의 한 구현예에 있어서, 용도는 정신사회적 요법 또는 행동 요법 또는 이의 조합, 특히 유발상황 관리 기반 요법과 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0089] 9d. 구현예 8d에 있어서, 정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원식인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0090] 10d. 구현예 1d 내지 9d 중 임의의 한 구현예에 있어서, 용도는 메타돈 또는 부프레노르핀 치료에 수반되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0091] 11d. 구현예 1d 내지 10d 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 추가 활성제와 조합하여 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0092] 12d. 구현예 11d에 있어서, 추가 작용제는 GABA 작용제(예컨대 토피라메이트, 바클로펜 또는 티아가빈) 또는 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, L-도파와 카르비도파의 조합)로부터 선택되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0093] 13d. 구현예 1d 내지 12d 중 임의의 한 구현예에 있어서, 환자는 물질 사용 장애와 관련된 유전적 변이, 예컨대 코카인 사용 장애와 관련된 유전적 변이가 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0094] 14d. 구현예 1d 내지 13d 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 즉시 방출 형태 또는 변형 방출 형태로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0095] 15d. 구현예 1d 내지 14d 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회(b.i.d) 50 mg 내지 1일 2회 200 mg, 특히 1일 2회 50 mg, 1일 2회 100 mg 또는 1일 2회 200 mg, 예컨대 1일 2회 200 mg의 양으로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0096] 16d. 구현예 15d에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 음식과 함께 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0097] 17d. 구현예 15d 또는 16d에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 아침 및 12시간 간격으로 분리된 저녁에 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0098] 18d. 구현예 1d 내지 17d 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 폭음과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0099] 구현예 (e):
- [0100] 1e. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소용 의약의 제조를 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0101] 2e. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 재발의 예방용 의약의 제조를 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0102] 3e. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 촉진용 의약의 제조를 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0103] 4e. 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료용 의약의 제조를 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0104] 5e. 구현예 1e 내지 4e 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 코카인 흡입(즉, 흡연), 정맥 내 코카인, 코카인 코 흡입(즉, 코로 흡입) 또는 코카인의 구강 제형과 관련이 있으며; 특히 코카인 흡입(즉, 흡연)과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0105] 6e. 구현예 1e 내지 5e 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 정신 장애, 예컨대 반사회적 인격

장애, 경계 인격 장애, 우울, 불안, 조현병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 장애, 강박 장애 또는 폭식 장애와 동반이환인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.

- [0106] 7e. 구현예 1e 내지 6e 중 임의의 한 구현예에 있어서, 용도는 예를 들어, 개인 또는 집단 수준에서 표준화된 심리치료와 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0107] 8e. 구현예 1e 내지 7e 중 임의의 한 구현예에 있어서, 용도는 정신사회적 요법 또는 행동 요법 또는 이의 조합, 특히 유발상황 관리 기반 요법과 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0108] 9e. 구현예 8e에 있어서, 정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원식인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0109] 10e. 구현예 1e 내지 9e 중 임의의 한 구현예에 있어서, 용도는 메타돈 또는 부프레노르핀 치료에 수반되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0110] 11e. 구현예 1e 내지 10e 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 추가 활성제와 조합하여 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0111] 12e. 구현예 11e에 있어서, 추가 작용제는 GABA 작용제(예컨대 토피라메이트, 바클로펜 또는 티아가빈) 또는 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, L-도파와 카르비도파의 조합)로부터 선택되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0112] 13e. 구현예 1e 내지 12e 중 임의의 한 구현예에 있어서, 환자는 물질 사용 장애와 관련된 유전적 변이, 예컨대 코카인 사용 장애와 관련된 유전적 변이가 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0113] 14e. 구현예 1e 내지 13e 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 즉시 방출 형태 또는 변형 방출 형태로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0114] 15e. 구현예 1e 내지 14e 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회(b.i.d) 50 mg 내지 1일 2회 200 mg, 특히 1일 2회 50 mg, 1일 2회 100 mg 또는 1일 2회 200 mg, 예컨대 1일 2회 200 mg의 양으로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0115] 16e. 구현예 15e에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 음식과 함께 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0116] 17e. 구현예 15e 또는 16e에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 아침 및 12시간 간격으로 분리된 저녁에 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0117] 18e. 구현예 1e 내지 17e 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 폭음과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0118] 구현예 (f):
- [0119] 1f. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소용 의약의 제조를 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0120] 2f. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 재발의 예방용 의약의 제조를 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.

- [0121] 3f. 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 촉진용 의약의 제조를 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0122] 4f. 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료용 의약의 제조를 위한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0123] 5f. 구현예 1f 내지 4f 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 코카인 흡입(즉, 흡연), 정맥 내 코카인, 코카인 코 흡입(즉, 코로 흡입) 또는 코카인의 구강 제형과 관련이 있으며; 특히 코카인 흡입(즉, 흡연)과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0124] 6f. 구현예 1f 내지 5f 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 정신 장애, 예컨대 반사회적 인격 장애, 경계 인격 장애, 우울, 불안, 조현병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 장애, 강박 장애 또는 폭식 장애와 동반이환인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0125] 7f. 구현예 1f 내지 6f 중 임의의 한 구현예에 있어서, 용도는 예를 들어, 개인 또는 집단 수준에서 표준화된 심리치료와 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0126] 8f. 구현예 1f 내지 7f 중 임의의 한 구현예에 있어서, 용도는 정신사회적 요법 또는 행동 요법 또는 이의 조합, 특히 유발상황 관리 기반 요법과 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0127] 9f. 구현예 8f에 있어서, 정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원식인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0128] 10f. 구현예 1f 내지 9f 중 임의의 한 구현예에 있어서, 용도는 메타돈 또는 부프레노르핀 치료에 수반되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0129] 11f. 구현예 1f 내지 10f 중 임의의 한 구현예에 있어서, 추가 작용제는 GABA 작용제(예컨대 토피라메이트, 바클로펜 또는 티아가빈) 또는 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, L-도파와 카르비도파의 조합)로부터 선택되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0130] 12f. 구현예 1f 내지 11f 중 임의의 한 구현예에 있어서, 환자는 물질 사용 장애와 관련된 유전적 변이, 예컨대 코카인 사용 장애와 관련된 유전적 변이가 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0131] 13f. 구현예 1f 내지 12f 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 즉시 방출 형태 또는 변형 방출 형태로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0132] 14f. 구현예 1c 내지 13c 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회(b.i.d) 50 mg 내지 1일 2회 200 mg, 특히 1일 2회 50 mg, 1일 2회 100 mg 또는 1일 2회 200 mg, 예컨대 1일 2회 200 mg의 양으로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0133] 15f. 구현예 14f에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 음식과 함께 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0134] 16f. 구현예 14f 또는 15f에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 아침 및 12시간 간격으로 분리된 저녁에 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 용도.
- [0135] 17f. 구현예 1f 내지 16f 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 폭음과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합

물의 용도.

- [0136] 구현예 (g):
- [0137] 1g. 코카인 사용의 감소를 필요로 하는 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소 방법으로, 상기 코카인 사용 장애 환자에게 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0138] 2g. 코카인 사용의 재발 예방을 필요로 하는 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 재발 예방 방법으로, 상기 코카인 사용 장애 환자에게 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0139] 3g. 코카인 삼가의 축진을 필요로 하는 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 축진 방법으로, 상기 코카인 사용 장애 환자에게 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0140] 4g. 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료를 필요로 하는 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료 방법으로, 상기 코카인 사용 장애 환자에게 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0141] 5g. 구현예 1g 내지 4g 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 코카인 흡입(즉, 흡연), 정맥 내 코카인, 코카인 코 흡입(즉, 코로 흡입) 또는 코카인의 구강 제형과 관련이 있으며; 특히 코카인 흡입(즉, 흡연)과 관련이 있는 것인, 방법.
- [0142] 6g. 구현예 1g 내지 5g 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 정신 장애, 예컨대 반사회적 인격 장애, 경계 인격 장애, 우울, 불안, 조현병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 장애, 강박 장애 또는 폭식 장애와 동반이환인 것인, 방법.
- [0143] 7g. 구현예 1g 내지 6g 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 예를 들어, 개인 또는 집단 수준에서 표준화된 심리치료와 조합되는 것인, 방법.
- [0144] 8g. 구현예 1g 내지 7g 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 정신사회적 요법 또는 행동 요법 또는 이의 조합, 특히 우발상황 관리 기반 요법과 조합되는 것인, 방법.
- [0145] 9g. 구현예 8g에 있어서, 정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원식인 것인, 방법.
- [0146] 10g. 구현예 1g 내지 9g 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 메타돈 또는 부프레노르핀 치료에 수반되는 것인, 방법.
- [0147] 11g. 구현예 1g 내지 10g 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 추가 활성제와 조합하여 투여되는 것인, 방법.
- [0148] 12g. 구현예 11g에 있어서, 추가 작용제는 GABA 작용제(예컨대 토피라메이트, 바클로펜 또는 티아가빈) 또는 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, L-도파와 카르비도파의 조합)로부터 선택되는 것인, 방법.
- [0149] 13g. 구현예 1g 내지 12g 중 임의의 한 구현예에 있어서, 환자는 물질 사용 장애와 관련된 유전적 변이, 예컨대 코카인 사용 장애와 관련된 유전적 변이가 있는 것인, 방법.
- [0150] 14g. 구현예 1g 내지 13g 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 즉시 방출 형태 또는 변형 방출 형태로 투여되는 것인, 방법.
- [0151] 15g. 구현예 1g 내지 14g 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회(b.i.d) 50 mg 내지 1일 2회 200 mg, 특히 1일 2회 50 mg, 1일 2회 100 mg 또는 1일 2회 200 mg, 예컨대 1일 2회 200 mg의 양으로 투여되는 것인, 방법.
- [0152] 16g. 구현예 15g에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 음식과 함께 투여되는 것인, 방법.
- [0153] 17g. 구현예 15g 또는 16g에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 아침 및 12시간 간격으로 분리된 저녁에 투여되는 것인, 방법.

- [0154] 18g. 구현예 1g 내지 17g 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 폭음과 관련이 있는 것인, 방법.
- [0155] 구현예 (h):
- [0156] 1h. 코카인 사용의 감소를 필요로 하는 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소 방법으로, 상기 코카인 사용 장애 환자에게 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0157] 2h. 코카인 사용의 재발 예방을 필요로 하는 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 재발 예방 방법으로, 상기 코카인 사용 장애 환자에게 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0158] 3h. 코카인 삼가의 축진을 필요로 하는 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 축진 방법으로, 상기 코카인 사용 장애 환자에게 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0159] 4h. 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료를 필요로 하는 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료 방법으로, 상기 코카인 사용 장애 환자에게 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0160] 5h. 구현예 1h 내지 4h 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 코카인 흡입(즉, 흡연), 정맥 내 코카인, 코카인 코 흡입(즉, 코로 흡입) 또는 코카인의 구강 제형과 관련이 있으며; 특히 코카인 흡입(즉, 흡연)과 관련이 있는 것인, 방법.
- [0161] 6h. 구현예 1h 내지 5h 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 정신 장애, 예컨대 반사회적 인격 장애, 경계 인격 장애, 우울, 불안, 조현병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 장애, 강박 장애 또는 폭식 장애와 동반이환인 것인, 방법.
- [0162] 7h. 구현예 1h 내지 6h 중 임의의 한 구현예에 있어서, 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 투여는 예를 들어, 개인 또는 집단 수준에서 표준화된 심리치료와 조합되는 것인, 방법.
- [0163] 8h. 구현예 1h 내지 7h 중 임의의 한 구현예에 있어서, 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 투여는 정신사회적 요법 또는 행동 요법 또는 이의 조합, 특히 유발상황 관리 기반 요법과 조합되는 것인, 방법.
- [0164] 9h. 구현예 8h에 있어서, 정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원식인 것인, 방법.
- [0165] 10h. 구현예 1h 내지 9h 중 임의의 한 구현예에 있어서, 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 투여는 메타돈 또는 부프레노르핀 치료에 수반되는 것인, 방법.
- [0166] 11h. 구현예 1h 내지 10h 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 추가 활성제와 조합하여 투여되는 것인, 방법.
- [0167] 12h. 구현예 11h에 있어서, 추가 작용제는 GABA 작용제(예컨대 토피라메이트, 바클로펜 또는 티아가빈) 또는 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, L-도파와 카르비도파의 조합)로부터 선택되는 것인, 방법.
- [0168] 13h. 구현예 1h 내지 12h 중 임의의 한 구현예에 있어서, 환자는 물질 사용 장애와 관련된 유전적 변이, 예컨대 코카인 사용 장애와 관련된 유전적 변이가 있는 것인, 방법.
- [0169] 14h. 구현예 1h 내지 13h 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물은 즉시 방출 형태 또는 변형 방출 형태인 것인, 방법.
- [0170] 15h. 구현예 1h 내지 14h 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회(b.i.d) 50 mg 내지 1일 2회 200 mg, 특히 1일 2회 50 mg, 1일 2회 100 mg 또는 1일 2회 200 mg, 예컨대 1일 2회 200 mg의 양으로 투여되는 것인, 방법.

- [0171] 16h. 구현예 15h에 있어서, 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물은 음식과 함께 투여되는 것인, 방법.
- [0172] 17h. 구현예 15h 또는 16h에 있어서, 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물은 아침 및 12시간 간격으로 분리된 저녁에 투여되는 것인, 방법.
- [0173] 18h. 구현예 1h 내지 17h 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 폭음과 관련이 있는 것인, 방법.
- [0174] 구현예 (j):
- [0175] 1j. 코카인 사용의 감소를 필요로 하는 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소 방법으로, 상기 코카인 사용 장애 환자에게 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0176] 2j. 코카인 사용의 재발 예방을 필요로 하는 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 재발 예방 방법으로, 상기 코카인 사용 장애 환자에게 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0177] 3j. 코카인 삼가의 축진을 필요로 하는 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 축진 방법으로, 상기 코카인 사용 장애 환자에게 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0178] 4j. 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료를 필요로 하는 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료 방법으로, 상기 코카인 사용 장애 환자에게 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0179] 5j. 구현예 1j 내지 4j 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 코카인 흡입(즉, 흡연), 정맥 내 코카인, 코카인 코 흡입(즉, 코로 흡입) 또는 코카인의 구강 제형과 관련이 있으며; 특히 코카인 흡입(즉, 흡연)과 관련이 있는 것인, 방법.
- [0180] 6j. 구현예 1j 내지 5j 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 정신 장애, 예컨대 반사회적 인격 장애, 경계 인격 장애, 우울, 불안, 조현병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 장애, 강박 장애 또는 폭식 장애와 동반이환인 것인, 방법.
- [0181] 7j. 구현예 1j 내지 6j 중 임의의 한 구현예에 있어서, 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 투여는 예를 들어, 개인 또는 집단 수준에서 표준화된 심리치료와 조합되는 것인, 방법.
- [0182] 8j. 구현예 1j 내지 7j 중 임의의 한 구현예에 있어서, 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 투여는 정신사회적 요법 또는 행동 요법 또는 이의 조합, 특히 유발상황 관리 기반 요법과 조합되는 것인, 방법.
- [0183] 9j. 구현예 8j에 있어서, 정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원식인 것인, 방법.
- [0184] 10j. 구현예 1j 내지 9j 중 임의의 한 구현예에 있어서, 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물의 투여는 메타돈 또는 부프레노르핀 치료에 수반되는 것인, 방법.
- [0185] 11j. 구현예 10j에 있어서, 추가 작용제는 GABA 작용제(예컨대 토피라메이트, 바클로펜 또는 티아가빈) 또는 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, L-도파와 카르비도파의 조합)로부터 선택되는 것인, 방법.
- [0186] 12j. 구현예 1j 내지 11j 중 임의의 한 구현예에 있어서, 환자는 물질 사용 장애와 관련된 유전적 변이, 예컨대 코카인 사용 장애와 관련된 유전적 변이가 있는 것인, 방법.
- [0187] 13j. 구현예 1j 내지 12j 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물은 즉시 방출 형태 또는 변형 방출 형태인 것인, 방법.

- [0188] 14j. 구현예 1j 내지 13j 중 임의의 한 구현예에 있어서, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회(b.i.d) 50 mg 내지 1일 2회 200 mg, 특히 1일 2회 50 mg, 1일 2회 100 mg 또는 1일 2회 200 mg, 예컨대 1일 2회 200 mg의 양으로 투여되는 것인, 방법.
- [0189] 15j. 구현예 14j에 있어서, 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물은 음식과 함께 투여되는 것인, 방법.
- [0190] 16j. 구현예 14j 또는 15j에 있어서, 유효량의 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 1종의 추가 약학적 활성 성분을 포함하는 약학적 조합물은 아침 및 12시간 간격으로 분리된 저녁에 투여되는 것인, 방법.
- [0191] 17j. 구현예 1j 내지 16j 중 임의의 한 구현예에 있어서, 코카인 사용 장애는 폭음과 관련이 있는 것인, 방법.
- [0192] 추가 구현예:
- [0193] 구현예 1: 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용의 감소에 사용하기 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0194] 구현예 2: 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 사용 재발의 예방에 사용하기 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0195] 구현예 3: 코카인 사용 장애 환자에 의한 코카인 삼가의 촉진에 사용하기 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0196] 구현예 4: 코카인 사용 장애와 관련된 우울 또는 불안 증상의 치료에 사용하기 위한 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0197] 구현예 5: 구현예 1 내지 4 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 코카인 흡입(즉, 흡연), 정맥 내 코카인, 코카인 코 흡입(즉, 코로 흡입) 또는 코카인의 구강 제형과 관련이 있으며; 특히 코카인 흡입(즉, 흡연)과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0198] 구현예 6: 구현예 1 내지 5 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 정신 장애, 예컨대 반사회적 인격 장애, 경계 인격 장애, 우울, 불안, 조현병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 장애, 강박 장애 또는 폭식 장애와 동반이환인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0199] 구현예 7: 구현예 1 내지 6 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 사용은 예를 들어, 개인 또는 집단 수준에서 표준화된 심리치료와 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0200] 구현예 8: 구현예 1 내지 7 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 사용은 정신사회적 요법 또는 행동 요법 또는 이의 조합, 특히 유발상황 관리 기반 요법과 조합되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0201] 구현예 9: 구현예 8에 따라 사용하기 위한 것으로, 정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원적인 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0202] 구현예 10: 구현예 1 내지 9 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 사용은 메타돈 또는 부프레노르핀 치료에 수반되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0203] 구현예 11: 구현예 1 내지 10 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 추가 활성제와 조합하여 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0204] 구현예 12: 구현예 1 내지 11 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 환자는 물질 사용 장애와 관련된 유전적 변이, 예컨대 코카인 사용 장애와 관련된 유전적 변이가 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0205] 구현예 13. 구현예 1 내지 12 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 즉시 방출 형태 또는 변형 방출 형태로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0206] 구현예 14: 구현예 1 내지 13 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 마보글루란트 또는 이의 약학

적으로 허용 가능한 염은 1일 2회(b.i.d) 50 mg 내지 1일 2회 200 mg, 특히 1일 2회 50 mg, 1일 2회 100 mg 또는 1일 2회 200 mg, 예컨대 1일 2회 200 mg의 양으로 투여되는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0207] 구현예 15: 구현예 1 내지 14 중 임의의 한 구현예에 따라 사용하기 위한 것으로, 코카인 사용 장애는 폭음과 관련이 있는 것인, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0208] 구현예 16: 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 GABA 작용제(예컨대 토피라메이트, 티아가빈, 바클로펜 또는 비가바트린), 효현제 대체제(예컨대, 모다피닐, 메틸페니데이트, 메타돈 또는 부프레노르핀), 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, 카르비도파와 레보도파의 조합, 리스페리돈, 올란자핀, 아리피프라졸 또는 텍스트로암페타민), D3 수용체 리간드(예컨대 CJB090), 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 수용체 길항제(예컨대 CP154,526), 카나비노이드 CB1 수용체 길항제, 이중 도파민-세로토닌 방출제(예컨대 PAL-287), 노르아드레날린 수용체(예컨대 독사조신, 다이설피람 또는 네피카스타트), 5-HT_{1A} 수용체 부분 효현제(예컨대 부스피론), MU 아편 유사 작용제(부프레노로핀), NET 억제제(예컨대 데시프라민) 및 NMDA 수용체 길항제(예컨대 아만타딘); 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 조합물.

[0209] 일반 용어

[0210] 본 명세서에 사용되는 용어 "코카인 사용 장애" 또는 "CUD"는 DSM-5 기준과 관련하여(즉, 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013]에 따라) 정의되며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 명세서에 사용되는 용어 "코카인 사용 장애"는 12개월의 기간 이내에 발생하는, 다음 중 적어도 두 가지에 의해 분명해지는, 임상적으로 유의미한 손상 또는 고통을 초래하는, 문제가 있는 코카인 사용 패턴으로 정의된다:

- [0211] 1) 종종 의도했던 것보다 더 많은 양 또는 더 오랜 기간 동안 코카인을 취한다.
- [0212] 2) 코카인 사용을 줄이거나 통제하려는 지속적인 바람이나 성공하지 못한 노력이 있다.
- [0213] 3) 코카인 입수, 코카인 사용, 또는 코카인 효과로부터 회복하는 데 필요한 활동에 상당한 시간이 소요된다.
- [0214] 4) 코카인 사용에 대한 갈망, 또는 강한 바람 또는 충동.
- [0215] 5) 업무, 학업, 또는 가정에서의 중요한 역할 의무 수행 실패를 초래하는 반복적인 코카인 사용.
- [0216] 6) 코카인의 영향으로 인해 발생하거나 악화되는 지속적 또는 반복적 사회적 또는 대인관계 문제가 있음에도 불구하고 계속되는 코카인 사용.
- [0217] 7) 코카인 사용으로 인해 중요한 사회, 직업 또는 레크리에이션 활동이 포기되거나 감소됨.
- [0218] 8) 신체적으로 위험한 상황에서 반복적인 코카인 사용.
- [0219] 9) 코카인에 의해 유발되거나 악화되었을 수 있는 지속적 또는 반복적인 신체적 또는 심리적 문제가 있음을 인식하고 있음에도 불구하고 코카인 사용이 계속됨.
- [0220] 10) 다음 중 하나로 정의된 내약성: a) 중독 또는 원하는 효과를 달성하기 위하여 현저하게 증가된 양의 코카인의 필요성; b) 동일한 양의 코카인의 계속된 사용으로 현저하게 감소된 효과.
- [0221] 11) 다음 중 하나에 의해 분명해지는 금단:
- [0222] a) 코카인의 특징적인 금단 증후군:
- [0223] i) 장기적인 코카인 사용의 중단(또는 감소);
- [0224] ii) 코카인 사용 중단(또는 감소) 후 수 시간 내지 수 일 이내에 발생하는 불쾌한 기분 및 다음의 생리학적 변화 중 2가지(또는 그 이상): 피로; 생생하고 불쾌한 꿈; 불면증 또는 과다수면; 식욕 증가; 정신운동 지체 또는 초조.
- [0225] b) 금단 증상을 경감시키거나 회피하기 위하여 코카인을 취한다.

[0226] "코카인 사용 장애"는 다음의 세 가지 범주로 구분될 수 있다: 경증(즉, DSM-5 기준과 관련하여 정의된 2 또는 3가지 증상의 존재), 중등도(즉, DSM-5 기준과 관련하여 정의된 4 또는 5가지 증상의 존재) 및 중증(즉, DSM-5

기준과 관련하여 정의된 6가지 이상의 증상의 존재). 일 구현예에서 본 명세서에 사용되는 "코카인 사용 장애"는 "경증 코카인 사용 장애", "중등도 코카인 사용 장애" 및 "중증 코카인 사용 장애"를 지칭한다. 추가 구현예에서 본 명세서에 사용되는 "코카인 사용 장애"는 "경증 코카인 사용 장애", "중등도 코카인 사용 장애" 또는 "중증 코카인 사용 장애"를 지칭한다.

[0227] 용어 "코카인 사용 장애 환자"는 본 명세서에 정의되는 바와 같이, CUD로 진단된 환자를 지칭한다. 일 구현예에서, 용어 "코카인 사용 장애 환자"는 예를 들어, 적어도 1일, 예컨대 3일 이상, 코카인 삼가 중인 CUD로 진단된 환자를 지칭한다. 용어 "코카인 삼가 중인 코카인 사용 장애 환자"는 일정 기간, 예를 들어, 적어도 1일 동안 코카인 삼가 중인 CUD로 진단된 환자를 지칭한다. 용어 "폭음과 관련이 있는 코카인 사용 장애"는 코카인 사용 장애로 진단되며 알코올 남용자(즉, 과음자)인 환자를 지칭한다. <http://drugabuse.com/library/alcohol-abuse/>에서 설명된 바와 같이, 알코올 남용자는 일관된 기준으로 음주하지 않을 수 있다. 예를 들어, 그들은 주 1회만 음주할 수 있지만, 음주 시, 과음할 수 있으며, 이는 알코올 중독으로 고통 받는 등의 문제를 유발할 것이다. 명확성을 위하여, 본 명세서에서, 알코올 남용자는 알코올 사용 장애 환자가 아니다(즉, DSM-5 기준과 관련하여 정의된 바와 같은 알코올 사용 장애 기준을 충족하지 않는다). 용어 "과음자"는 알코올 과다 사용 패턴을 가진 사람을 지칭한다. 미국 국립 알코올남용 및 알코올중독연구기관(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA)에 따르면, 미국 약물중독 및 정신보건청(Substance Abuse and Mental Health Services Administration, SAMHSA)은 "알코올 과다 사용"을 지난 달 5일 이상 폭음으로 정의한다. NIAAA는 폭음을 혈중 알코올 농도(BAC) 수준을 0.08 g/dL까지 이르게 하는 음주 패턴으로 정의한다. 이는 일반적으로 약 2시간 내에 여성은 4잔의 알코올 음료, 남성은 5잔의 알코올 음료 후에 발생한다. 미국 약물중독 및 정신보건청(SAMHSA)은 "폭음"을 지난 달 적어도 하루에 동일한 기회에(즉, 동시에 또는 각각 몇 시간 이내에) 남성은 5잔 이상의 알코올 음료 또는 여성은 4잔 이상의 알코올 음료로 정의한다. 예를 들어, "술", "알코올 음료" 또는 "음주"와 관련하여 본 명세서에 사용되는 용어 "알코올"은 에틸 알코올(즉, 에탄올)을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "음주", "술(잔 수)" 또는 "주류(잔 수)"는 인간 섭취용의 증류주(잔 수) 또는 혼합주(잔 수)와 같은 "표준 잔수(standard drinks)"의 맥락에서 이해되며, "표준 잔"은 12 g 에탄올이다.

[0228] 본 명세서에 사용되는 용어 "코카인"은 코카인 자체(유리 염기 벤조일메틸엑고닌), 이의 염, 예컨대 코카인 염산염, 또는 코카인 제제, 예컨대 코카 잎, 코카 페이스트, 및 코카인 알칼로이드(예컨대 크랙)를 지칭하며, 이때, 모든 형태의 물질에서, 코카인이 활성 성분이다. 본 명세서에 사용되는 용어 "코카인 갈망"은 코카인을 소비하고자 하는 의식적인 바람 또는 충동을 지칭한다.

[0229] 본 명세서에 사용되는 용어 "코카인 사용"은 코카인 소비를 지칭한다.

[0230] 본 명세서에 사용되는 용어 "코카인 사용을 감소시키는 것" 또는 "코카인 사용 감소"는 예를 들어 소변검사에 의해(예컨대, 소변 중 코카인 대사산물, 예컨대 벤조일엑고닌을 측정함으로써) 평가된 바와 같이 또는 시간선 추적 자가 보고와 같은 표준화된 도구를 이용한 자가 보고된 코카인 사용을 이용함으로써 평가된 바와 같이(Sobell LC, Sobell MB, 1996, Timeline FollowBack user's guide: A calendar method for assessing alcohol and drug use. Addiction Research Foundation, Toronto, Ontario, Canada; *J. Anal. Toxicol.*, 2002, 26: 393-400), 코카인 사용의 양 또는 빈도를 감소시키는 것을 지칭한다.

[0231] 본 명세서에 사용되는 용어 "코카인 삼가" 또는 코카인 삼가 중인"은 코카인을 취하지 않는 것을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "코카인 삼가를 촉진하는" 또는 "코카인 삼가의 촉진"은 특히 적어도 1일의 코카인 비소비 후에, 코카인 사용의 삼가를 유지하는 것, 예를 들어, 일정 기간, 예를 들어, 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 3개월, 6개월 이상, 특히 적어도 1주 이상, 예컨대 2주 동안 코카인 사용의 삼가를 유지하는 것을 돕는 것을 지칭한다.

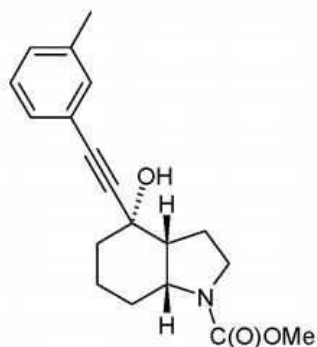
[0232] 본 명세서에 사용되는 용어 "코카인 사용의 재발" 또는 "코카인 소비의 재발"은 일정 기간 코카인 삼가 후, 예를 들어, 적어도 1일 이상, 예컨대 3일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 3개월, 6개월 이상의 일정 기간의 코카인 삼가 후 코카인 섭취(즉, 코카인 흡수)를 지칭한다.

[0233] 본 명세서에 사용되는 용어 "코카인 사용 재발을 방지하는" 또는 "코카인 소비 재발을 방지하는"은 환자가 코카인 섭취를 중단한 후, 특히 코카인을 흡수하지 않은 1일 이상 후, CUD 환자에 의한 코카인 섭취의 방지를 지칭한다. 일부 구현예에서, 이 용어는 코카인 섭취의 영구적인 중단을 포함한다. 다른 구현예에서, 이 용어는 본 발명의 화합물이 투여되지 않는 대상체에 의한 재개까지의 시간과 비교하여 코카인 섭취의 재개 지연을 포함한다. 재개 지연은 예컨대, 수 일(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7일), 수 주(예컨대, 1, 2, 3주), 수 개월(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6개월), 또는 그 이상일 수 있다.

- [0234] 본 명세서에 사용되는 용어 "정신사회적 요법 또는 행동 요법"은 (예컨대, Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56:493-502에 기술된 바와 같은) 인지 행동 요법, (예컨대, Psychol Addict Behav 2009; 23(1): 168-174에 기술된 바와 같은) 대인요법, (예컨대, Psychol Addict Behav 2009; 23(1): 168-174; J. Consul. Clin. Psychol. 2005; 73(2): 354-59; 또는 Case Reports in Psychiatry, Vol. 2012, Article ID 731638에 기술된 바와 같은) 우발상황 관리 기반 요법, (예컨대, Drug Alcohol Depend 2004; 74:1-13에 기술된 바와 같은) 공동체 강화 접근법 기반 요법, (예컨대, J. Consul. Clin. Psychol. 2001; 69(5): 858-62에 기술된 바와 같은) 동기 면담 기반 요법, (예컨대, Drug Alcohol Depend 2007, 91:97-101에 기술된 바와 같은) 동기 강화 기반 요법 또는 (예컨대, Addiction 2004; 99(7):862-874 또는 J. Consul. Clin. Psychol. 2000; 68(3): 515-52에 기술된 바와 같은) 초월 명상 기반 요법과 같은 명상 기반 요법을 지칭하나, 이에 한정되지 않으며; 특히 우발상황 관리 기반 요법을 지칭한다.
- [0235] 본 명세서에 사용되는 용어 "표준화된 심리치료" 또는 "표준화된 심리 지원"은 예를 들어, 주 1회의, 표준 상담 세션, 특히 코카인 소비에 중점을 둔 상담을 지칭한다.
- [0236] 본 명세서에 사용되는 표현 "정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원식"의 용어 "컴퓨터 지원식"은 온라인 도구, 스마트폰, 무선 장치 또는 헬스 애플리케이션과 같은 전자적 도구의 사용을 포함하는 정신사회적 요법 또는 행동 요법을 지칭한다. 일 구현예에서, 본 명세서에 사용되는 표현 "정신사회적 요법 또는 행동 요법은 컴퓨터 지원식"의 용어 "컴퓨터 지원식"은 "컴퓨터 실행식"으로 이해된다(즉, 정신사회적 요법 또는 행동 요법이 컴퓨터 실행식이다).
- [0237] 용어 "음식과 함께 투여되는"은 예를 들어, 칼로리 함량을 갖는 고체 또는 액체의 임의의 식품을 지칭한다. 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 예를 들어, 음식 섭취 30분 전과 예를 들어, 섭취 후 1시간 사이에 대상체에 투여될 수 있다. 특히, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 식품 섭취 직후에서 섭취 후 약 30분까지 일어난다.
- [0238] 용어 "유전적 변이"는 기준 서열(예컨대, 흔히 발견되고/발견되거나 야생형 서열)에 대한 유전자 서열의 변화를 지칭한다. 유전적 변이는 점 및 스플라이스 부위 돌연변이처럼 치환/결실/삽입 사건과 같은 재조합 사건 또는 돌연변이일 수 있다. 일 구현예에서, 유전적 변이는 mGluR5의 유전적 변이이다.
- [0239] 본 명세서에 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 또는 "치료법"은 유익하거나 원하는 결과, 예를 들어 임상 결과를 얻는 것을 의미한다. 유익하거나 바라는 결과는 특히 본 명세서에 정의된 바와 같은 코카인 삼가 중인 코카인 사용 장애 환자에 의한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 코카인 사용 장애 환자의 1종 이상의 증상, 예컨대 코카인 사용 장애와 관련된 불안 증상 또는 우울 증상의 완화를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 치료의 일 양태는 예를 들어, 상기 치료가 환자에 대해 최소한의 역효과를 나타내야 한다, 예컨대, 사용되는 작용제는 예를 들어, 이전에 공지된 치료 요법의 부작용을 초래하지 않고, 높은 수준의 안전성을 나타내야 한다는 점이다. 예를 들어, 본 명세서에 사용되는 병태의 증상과 관련하여, 용어 "완화"는 환자의 병태의 증상의 빈도와 규모 중 적어도 하나를 감소시키는 것을 지칭한다.
- [0240] 예를 들어, "메타돈 또는 부프레노르핀 치료에 수반되는"과 관련하여, 본 명세서에 사용되는 용어 "수반되는"은 동시적 투여와 순차적 투여 둘 다를 지칭한다.
- [0241] 본 명세서에 사용되는 용어 "대상체"는 포유동물 유기체, 바람직하게는 인간(남성 또는 여성)을 지칭한다.
- [0242] 본 명세서에 사용되는 용어 "환자"는 질병에 걸려 치료로부터 이익을 얻는 대상체를 지칭한다.
- [0243] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 대상체(환자)가 생물학적, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어서 치료로부터 이익을 얻는 경우, 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".
- [0244] 용어 "약학적 조성물"은 대상체에 영향을 미치는 특정 상태(즉, 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 임상적 증상 중 적어도 하나)를 치료하기 위하여, 대상체에게 투여되는 적어도 1종의 활성 성분 또는 치료제를 함유하는 혼합물 또는 용액을 지칭하는 것으로 본 명세서에서 정의된다.
- [0245] 본 명세서에 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 당업자에게 공지된 바와 같이, 일체의 용매, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 산화방지제, 보존제(예를 들어, 항균제, 항진균제), 등장제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정제, 결합제, 부형제, 붕해제, 활택제, 감미제, 착향제, 염료 등 및 이의 조합을 포함한다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 22nd Ed. Mack Printing Company, 2013, pp. 1049-1070] 참조). 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 서로 맞지 않는 경우를 제외하고, 치료적 조성물 또는 약학

적 조성물에서의 이의 사용이 고려된다.

- [0246] 용어 "약물", "활성 물질", "활성 성분", "약학적 활성 성분", "활성 작용제" 또는 "치료제"는 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태의 화합물, 특히 본 명세서에서 특정된 유형의 화합물을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 특히, 본 명세서에 사용되는 바와 같이(예컨대, 본 명세서의 위에서 구현예 (a) 내지 (j) 중 임의의 구현예에서, 또는 본 명세서의 아래에서, 임의의 청구항에서) 추가 활성제와 조합한, 마보글루란트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 언급은 GABA 작용제(예컨대 도피라메이트, 티아가빈, 바클로펜 또는 비가바트린), 효현제 대체제(예컨대, 모다피닐, 메틸페니데이트, 메타돈 또는 부프레노르핀), 도파민 작용제(예컨대 부프로피온, 카르비도파와 레보도파의 조합, 리스페리돈, 올란자핀, 아리피프라졸 또는 텍스트로암페타민), D3 수용체 리간드(예컨대 CJB090), 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 수용체 길항제(예컨대 CP154,526), 카나비노이드 CB1 수용체 길항제, 이중 도파민-세로토닌 방출제(예컨대 PAL-287), 노르아드레날린 수용체(예컨대 독사조신, 다이설피람 또는 네피카스타트), 5-HT_{1A} 수용체 부분 효현제(예컨대 부스피론), MU 아편 유사 작용제(부프레노로핀), NET 억제제(예컨대 데시프라민) 및 NMDA 수용체 길항제(예컨대 아만타딘); 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 추가 활성제와 조합한 마보글루란트를 지칭한다.
- [0247] 용어 "즉시 방출 형태"는 생체 내 투여 즉시 활성 물질을 방출하도록 설계된 약학적 조성물을 지칭한다.
- [0248] 용어 "변형 방출 형태"는 활성 성분을 즉시 방출하는 것이 아니라 지속적, 지연적, 연속적, 점진적, 장기적 또는 맥동적 방출을 제공하여 즉시 방출 형태에 대해 차이를 나타내게 약물 혈장 수준을 바꾸는 약학적 조성물을 지칭한다. 용어 "변형 방출 형태"는 제어 방출 형태, 지속 방출 형태, 연장 방출 형태, 및 지속 작용 형태로 기술되는 형태를 포함하며, 특히 지속 방출 형태이다.
- [0249] 용어 "조합물" 또는 "약학적 조합물"은 하나의 단위 투여량 형태(예컨대, 캡슐, 정제, 캐플렛 또는 입자성 물질)의 고정 조합물, 비고정 조합물, 또는 조합 투여를 위한 부품 키트를 지칭하며, 본 발명의 화합물과 1종 이상의 조합 파트너(예컨대, 본 명세서에 특정된 바와 같은 또 다른 약물, 추가 "약학적 활성 성분", "치료제" 또는 "보조제"라고도 지칭됨)는 동시에 독립적으로, 또는 시간 간격 내에서 개별적으로 투여될 수 있으며, 특히 이러한 시간 간격은 조합 파트너가 협동적, 예를 들어 상승 효과를 나타내도록 한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "공동 투여" 또는 "조합 투여" 등은 선택된 조합 파트너를 이를 필요로 하는 단일 대상체(예컨대, 환자)에게 투여하는 것을 포괄하고자 한 것이며, 작용제가 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여되지 않는 것인 치료 요법을 포함하고자 한 것이다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예컨대, 본 발명의 화합물과 1종 이상의 조합 파트너가 둘 다 단일 엔티티 또는 투여량 형태로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정 조합물"은 활성 성분, 예컨대, 본 발명의 화합물과 1종 이상의 조합 파트너가 둘 다 개별 엔티티로서 동시에 또는 특정 시간 제한을 두지 않고 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에서 치료적 유효 수준의 2가지 화합물을 제공한다.
- [0250] 본 발명의 화합물은 다른 작용제와 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 개별적으로, 또는 다른 작용제와 동일한 약학적 조성물 내에서 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 병용 요법에서, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조자에 의해 제조 및/또는 제형화될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 (i) 의사에게 병용 제품을 배포하기 이전에(예를 들어 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해(또는 의사의 지도 하에); (iii) 환자 자신 내에서, 예를 들어 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 순차적으로 투여하는 동안, 병용 요법제로 합해질 수 있다.
- [0251] 본 명세서에 사용되는 단수형 용어 및 본 발명의 맥락에서 사용된 유사한 용어(특히 청구항의 맥락에서)는 본 명세서에서 달리 지시되지 않는 한 또는 맥락에 의해 명확하게 모순되지 않는 한, 단수형과 복수형 둘 다를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0252] 본 명세서에 제공된 일체의 예, 또는 예시적인 언어(예를 들어, "~와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하고자 한 것으로, 달리 청구된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.
- [0253] 대안적으로 본 명세서의 위와 아래에서 사용되는 바와 같이 화합물 I이라 지칭되는, 본 명세서에 사용되는 본 발명의 화합물은 다음 화학식의 mGluR5 길항제인 (-)-(3aR,4S,7aR)-4-하이드록시-4-m-톨릴에티닐-옥타하이드로-인돌-1-카르복시산 메틸 에스테르이며, 이는 (-)-(3aR,4S,7aR)-4-하이드록시-4-[2-(3-메틸페닐)에티닐]퍼하이드로인돌-1-카르복시산 메틸 에스테르라고도 지칭되며, 마보글루란트라고도 알려져 있으며,



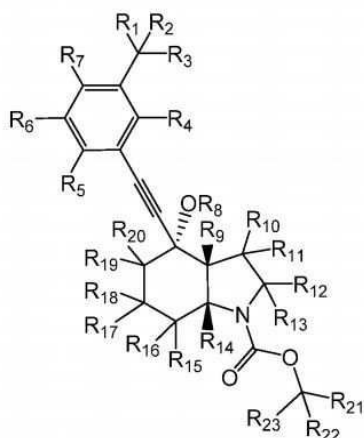
[0254]

[0255]

예컨대, W02003/047581, 예컨대, 실시예 1에서 기술된 바와 같이, 또는 W02010/018154에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 본 명세서에 참조로 포함되는 W02003/047581은 7페이지와 같이 이의 시험관 내 생물학적 데이터도 기술하고 있다. 본 명세서에 사용되는 "마보글루란트"는 유리 형태를 지칭하며, "이의 약학적으로 허용 가능한 염"에 대한 임의의 언급은 이의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 지칭한다. 따라서, 본 명세서에 사용되는 용어 "마보글루란트 또는 이의 염, 예컨대, 본 발명의 맥락에서 (특히 위 또는 아래의 임의의 구현에 및 청구항의 맥락에서) 사용되는 이의 약학적으로 허용 가능한 염"은 본 명세서에서 달리 지시되지 않는 한, 유리 형태 및 이의 약학적으로 허용되는 염 둘 다를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0256]

일 구현예에서, 화합물 I은 또한 동위원소 표지된 형태를 나타내고자 한 것이다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 교체된 것을 제외하고는 위의 화학식에 의해서 도출된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소는 예를 들어, 수소의 동위원소를 포함한다. 즉, 화학식의 화합물:



[0257]

[0258]

(화학식에서 각각의 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} 및 R_{23} 은 H 또는 중수소로부터 독립적으로 선택된다. 다만, 화합물에는 적어도 하나의 중수소가 존재한다). 다른 구현예에서는 화합물에 다수의 중수소 원자가 존재한다.

[0259]

추가로, 특정 동위원소, 특히 중수소(즉, ^2H 또는 D)의 포함은 더 큰 대사 안정성으로부터 야기되는 특정 치료적 장점, 예를 들어, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수 또는 내약성의 개선을 제공할 수 있다. 이 맥락에서 중수소는 본 발명의 화합물의 치환기로 간주된다고 이해된다. 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "동위원소 농축 계수"는 특정 동위원소의 동위원소 존재율과 천연 존재율 사이의 비를 의미한다. 본 발명의 화합물에서의 치환기가 중수소인 것으로 표시되는 경우, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대하여 적어도 3500(각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5%의 중수소 혼입률), 적어도 4000(60%의 중수소 혼입률), 적어도 4500(67.5%의 중수소 혼입률), 적어도 5000(75%의 중수소 혼입률), 적어도 5500(82.5%의 중수소 혼입률), 적어도 6000(90%의 중수소 혼입률), 적어도 6333.3(95%의 중수소 혼입률), 적어도 6466.7(97%의 중수소 혼입률), 적어도 6600(99%의 중수소 혼입률), 또는 적어도 6633.3(99.5%의 중수소 혼입률)의 동위원소 농축 계수를 갖는다. 용어 "동위원소 농축 계수"는 중수소에

대하여 기술되는 것과 동일한 방식으로 임의의 동위원소에 적용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0260] 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 다른 예는 중수소 이외의 수소의 동위원소, 탄소의 동위원소, 질소의 동위원소, 산소의 동위원소, 및 불소의 동위원소, 예컨대, 각각 ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F 를 포함한다. 따라서 본 발명은, 예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소를 포함하는 하나 이상의 임의의 전술한 동위원소를 포함하는 화합물, 또는 ^2H 및 ^{13}C 와 같은 비방사성 동위원소가 존재하는 것들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 동위원소 표지 화합물은 대사 연구(^{14}C 사용), 반응 동역학 연구(예를 들어, ^2H 또는 ^3H 사용), 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 포함하는 검출 또는 영상화 기법, 예컨대 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 또는 환자의 방사선 치료에 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 종래의 기술에 의해 또는 적절한 동위원소 표지 시약을 이전에 이용된 비표지 시약 대신 사용하여 본 발명의 화합물의 기술된 제조와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0261] 본 명세서에 사용되는 용어 "유리 형태" 또는 "유리 형태들"은 각각의 화합물, 예컨대 본 명세서에서 특정된 화합물(예컨대, 마보글루란트 또는 예를 들어, 본 명세서에 정의된 바와 같은, 추가 약학적 활성 성분)의 염기 유리 형태 또는 산 유리 형태와 같은, 비-염 형태의 화합물을 지칭한다.

[0262] 본 명세서에 사용되는 용어 "염", "염들" 또는 "염 형태"는 각각의 화합물, 예컨대 본 명세서에서 특정된 화합물(예컨대, 마보글루란트 또는 예를 들어, 본 명세서에 정의된 바와 같은, 추가 약학적 활성 성분)의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "약학적으로 허용 가능한 염"을 포함한다. 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 전형적으로 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직한 염을 지칭한다. 본 명세서에서 특정된 바와 같은 화합물(예컨대, 마보글루란트 또는 예를 들어, 본 명세서에 정의된 바와 같은, 추가 약학적 활성 성분)은 아미노 및/또는 카복실 기 또는 이와 유사한 기의 존재에 의하여 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 본 발명의 화합물은 산 부가염을 형성할 수 있으며, 따라서 본 명세서에 사용되는 용어 마보글루란트의 약학적으로 허용 가능한 염은 마보글루란트의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 의미한다.

[0263] 약학적으로 허용 가능한 산 부가염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다.

[0264] 염이 유도될 수 있는 무기산은 예를 들어 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0265] 염이 유도될 수 있는 유기산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 설포살리실산 등을 포함한다.

[0266] 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 무기 염기 및 유기 염기로 형성될 수 있다.

[0267] 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 암모늄염 및 주기율표의 I 내지 XII열의 금속을 포함한다. 특정 구현예에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연, 및 구리로부터 유도되고; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.

[0268] 염이 유도될 수 있는 유기 염기로는 예를 들어, 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생적인 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 고리형 아민, 염기성 이온 교환 수지 등이 포함된다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자민, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.

[0269] 약학적으로 허용 가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 유리 산 형태의 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기(예컨대 Na, Ca, Mg 또는 K 수산화물, 탄산염, 중탄산염 등)와 반응시키거나 또는 유리 염기 형태의 화합물을 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 일반적으로 물 또는 유기 용매, 또는 이 둘의 혼합물에서 수행된다. 일반적으로, 가능한 경우 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences", 22nd edition, Mack Publishing Company (2013)]; 및 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, 2011, 2nd edition)]에서 찾을 수 있다.

- [0270] 본 명세서에 특정된 화합물(예컨대, 마보글루란트 또는 예를 들어, 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 추가 약학적 활성 성분)은 종래의 경로에 의해, 특히 경구로, 예컨대, 정제, 캡슐, 캐플렛 또는 입자성 물질의 형태로 투여될 수 있으며, 이들은 당해 분야(예를 들어, 문헌[“Remington Essentials of Pharmaceutics, 2013, 1st Edition, edited by Linda Felton, published by Pharmaceutical Press 2012, ISBN 978 0 85711 105 0; 특히 Chapter 30)], 이때, 약학적 부형제는, 예를 들어, 문헌[“Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2012, 7th Edition, edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Walter G. Cook and Marian E. Fenton, ISBN 978 0 85711 027 5”]에 기술된 바와 같음)에 공지된 약학 기술에 따라 제조될 수 있다. 특히, WO2014/199316은 마보글루란트를 포함하는 제형, 특히 이의 변형 방출 제형을 기술하고 있으며, 이는 본 명세서에 참조로, 더욱 구체적으로는 본 명세서의 실시예, 바람직한 구현에 및 청구항에 포함된다.
- [0271] 본 발명의 약학적 조성물 또는 조합물은 1 mg 내지 300 mg, 특히 50 mg 내지 200 mg, 예컨대 50 mg 내지 100 mg 범위의 양, 더욱 구체적으로는 200 mg의 마보글루란트(유리 형태의 마보글루란트의 양을 지칭함, 이의 염이 사용되는 경우, 이 양은 이에 따라 조정될 것이다. 특히, 마보글루란트는 유리 형태이다)를 포함하는 단위 투여량 형태(예컨대, 정제, 캡슐, 캐플렛 또는 입자성 물질)일 수 있다. 위에 언급된 용도/치료 방법을 위하여, 적절한 투여량은 연령, 체중, 성별, 투여 경로 또는 사용되는 염과 같은 다양한 인자에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 50 내지 70 kg 체중의 환자에서, 지시된 1일 투여량은 예를 들어, 200 mg/b.i.d(유리 형태의 마보글루란트의 양을 지칭함, 이의 염이 사용되는 경우, 이 양은 이에 따라 조정될 것이다)이다.
- [0272] **약어**
- [0273] BE = 벤조일엑고닌
- [0274] EtG = 에틸 글루쿠로니드
- [0275] CM = 우발상황 관리
- [0276] DSM 5 = 정신질환 진단 및 통계 편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed.)
- [0277] CUD = 코카인 사용 장애
- [0278] PK = 약물동역학
- [0279] TLFB = 시간선 추적(Timeline Follow-Back)
- [0280] mg = 밀리그램
- [0281] bid = b.i.d = 1일 2회(두 번)
- [0282] mmHg = 수은의 밀리미터
- [0283] msec = 밀리초
- [0284] HIV = 인간 면역결핍 바이러스
- [0285] ELISA = 효소 결합 면역흡착 분석
- [0286] ECG = 심전도
- [0287] QT = Q파 시작부터 T파 끝까지의 시간
- [0288] T파 = 각각의 QRS 복합 이후 양성 편향
- [0289] ST파 = S파 시작부터 T파 끝까지의 시간
- [0290] QRS = Q파 시작부터 T파 끝까지의 시간
- [0291] QTcF = 프리데리시아(Fridericia) QT 보정 공식
- [0292] SoA = 표준 치료
- [0293] SSRI = 선택적 세로토닌 재흡수 억제제
- [0294] C-SSRS = 컬럼비아 대학 자살 심각성 평가 척도(Columbia Suicide Severity Rating Scale)

- [0295] hCG = 인간 융모성 고나도트로핀
- [0296] AST = 아스파르트산 아미노전달효소
- [0297] ALT = 알라닌 아미노전달효소
- [0298] ULN = 정상 상한
- [0299] GGT = 감마-글루타밀 트랜스펩티다제
- [0300] AV 차단 = 방실 차단
- [0301] UDS = 소변 약물 스크리닝
- [0302] MDMA = 3,4-메틸렌디옥시-메타암페타민
- [0303] MDEA = 3,4-메틸렌디옥시-N-에틸암페타민
- [0304] MDA = 3,4-메틸렌디옥시-암페타민
- [0305] **실시예**
- [0306] 다음 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않고 본 발명을 설명하는 역할을 한다. 이러한 실시예의 맥락에서 사용되는 용어 "마보글루란트"는 유리 형태를 지칭한다.
- [0307] **실시예 1:**
- [0308] **Sprague-Dawley 랫트의 정맥 내 자가 투여 모델을 이용한 코카인 의존 및 코카인 회복에 미치는 마보글루란트의 영향 평가**
- [0309] **동물**
- [0310] Harlan Laboratory(미국 인디애나 주)의 성체 수컷 Sprague-Dawley 랫트를 사용하였다. 도착 즉시, 랫트에 고유 식별 번호(꼬리표)를 부여하였다. 필터 탑이 장착된 현탁 폴리카보네이트 랫트 케이지에 동물을 단독 수용하고, 최대 7일 동안 순응시켰다. 적절한 건강과 적합성을 보장하기 위하여 연구를 개시하기 전에 모든 랫트를 조사, 취급 및 칭량하였다. 연구하는 동안, 12시간/12시간의 명/암 주기가 유지되었다. 실온은 21 내지 23℃였고 상대 습도는 30 내지 70%로 유지되었다. 연구 기간 동안 물을 무제한으로 제공하였다.
- [0311] **시험 화합물**
- [0312] 코카인 염산염(Sigma-Aldrich, 미국)(1.05 mg/ml, 350 g 체중 및 0.1 ml/주입 속도 하에서 0.3 mg/kg/주입에 해당함)을 식염수(0.9% NaCl)에 용해시켰다. 이 제형은 투명한 용액이었다.
- [0313] 마보글루란트(유리 형태)를 0.5% 메틸셀룰로스(MC)에 1, 3 및 10 mg/kg으로 제형화하고, 시험 60분 전에 1 mg/kg의 용량 부피로 경구로 투여하였다.
- [0314] **기기**
- [0315] 정맥 내 약물 자가 투여는 배기 팬(Med Associates, VT)이 장착된 소음 감쇠 작동 챔버에서 이루어졌다. 각 챔버는 챔버의 한 벽에 위치한 2개의 레버를 포함하였다. 두 레버 중 하나만 활성이다(왼쪽에 위치함). 활성 레버를 누르면 강화물(음식 또는 코카인)이 전달되었다. 다른 레버는 "비활성"이었다. 즉, 이를 누르면 어떠한 강화도 전달되지 않았다. 자극 광을 각 레버 위에 위치시켰으나, 활성 레버 위의 하나만 (아래에 정의된) 타임아웃 기간 동안 켜져 있었다. (조명을 제공하는) 하우스 광은 반대쪽 벽의 상부에 위치시켰다. 먹이 훈련(아래의 세부 사항 참조)을 위하여, 먹이 펠릿(Bio-Serv의 Dustless Precision Pellets #F0165, 45 mg) 전달을 위한 두 개의 레버 사이에 펠릿 용기를 배치하였다. 각 챔버 위에 장착된 주입 펌프는 단일 채널 유체 스위블에 연결된 Tygon 튜브를 통해 약물 용액을 전달하였으며, 단일 채널 유체 스위블은 작동 챔버 위의 밸런스 암에 장착되었다. 액체 스위블의 출력 장치는 정맥 내 카테터의 외부 말단에 부착되었다.
- [0316] **방법**
- [0317] **제1 단계: 랫트의 코카인 자가 투여에 미치는 마보글루란트의 급성 영향**
- [0318] **먹이 훈련 및 수술**
- [0319] 정맥 내 카테터 삽입 수술 전에, 먹이를 얻기 위하여 활성 레버를 누르도록 랫트를 훈련시켰다. 랫트가 먹이 채

한 후 자유 급이 체중의 대략 85%에 도달한 후에 먹이 훈련이 시작되었다. 먹이를 얻기 위한 레버 누르기 반응을 획득한 후, 랫트에 경정맥 카테터(Access Technologies, 미국)를 이식하였다. 막힘을 피하고 부드러운 약물 주입을 보장하기 위하여 0.2 ml 헤파린-엔로플록사신 용액으로 카테터를 매일 플러싱하였다. 플러싱 액체는 1500 U 헤파린 및 320 mg 엔로플록사신(Baytril®)을 함유한 50 ml 부피 단위로 제조되었다. 용액을 4℃ 냉장고에 멸균 바이알에 보관하였다. 랫트는 수술 2일 전 및 회복 내내 자유롭게 먹이를 먹었다.

[0320] 연구하는 동안, 메토헥시탈 나트륨(브레비탈(Brevital®), Henry Schein Animal Health, 미국)을 사용하여 이식된 카테터를 통해 적절한 주입을 확인하였다. 브레비탈은 카테터를 통해 주입될 때 몇 초 이내에 진정의 명시적인 징후를 생성하는 단기 작용 바르비투르산염이다. 두 단계의 획득 세션 후와 제1 단계의 화합물 시험 세션 후에 브레비탈 시험(1% 용액의 0.2 ml)을 수행하였다. 즉각적인 진정 징후를 보이지 않는 동물은 실험에서 소거되었다.

[0321] **코카인 자가 투여 반응의 획득**

[0322] 수술 1주일 후, 단독 수용된 랫트는 먹이가 제한되었고, 연구 내내 자유 급이 연령 대응 대조군 체중의 약 85%로 유지되었다. 그 후, 랫트는 고정 비율(FR)의 강화 일정으로 활성 레버를 누름으로써 코카인을 자체 투여할 수 있게 하였다. 이 연구에서 FR5 일정, 즉 1회의 코카인 전달을 위하여 5회의 레버 누르기가 사용되었다. 코카인의 용량은 0.3 mg/kg/주입이었고, 이는 각 주입(0.1 ml 용액)에서 랫트(350 g)당 0.105 mg에 해당한다. 각 코카인 주입은 1.0초 동안 지속되었다. 코카인의 전달 후 20초의 타임아웃 기간이 이어졌고, 타임아웃 기간 동안 활성 레버가 눌러지더라도 약물은 전달되지 않았다. 타임아웃 중에는, 활성 레버 위의 자극 광이 켜졌다. 15일의 훈련 후, 모든 랫트는 코카인에 대해 많고 안정적인 수의 레버 누르기를 나타내었다. 각 훈련 또는 시험 세션은 1시간 동안 지속되었다.

[0323] **마보글루란트를 이용한 약리적 치료**

[0324] 안정적인 코카인 자가 투여 기준선이 확립된 후에 약리적 연구가 개시되었다(연속하여 3일에 걸친 약물 주입의 1일 양의 20% 미만의 변화; 세션당 최소 6회의 약물 주입). 약리적 연구는 주 2회(보통 수요일과 금요일) 수행되었고, 기준선 코카인 훈련은 다른 날에 유지되었다.

[0325] N=12

[0326] 비히클

[0327] 마보글루란트 1 mg/kg

[0328] 마보글루란트 3 mg/kg

[0329] 마보글루란트 10 mg/kg

[0330] **제2 단계: 자가 투여 반응의 신호 유발 회복에 미치는 마보글루란트의 영향**

[0331] **먹이 훈련 및 수술**

[0332] 먹이 훈련, 카테터 수술, 플러싱 및 주입 확인 방법은 제1 단계에서의 것과 동일하였다.

[0333] **획득**

[0334] 이 단계에서 코카인 자가 투여 훈련은 별도의 랫트 코호트(N=32)에서 수행되었다. 훈련 방법은 제1 단계에서의 것과 동일하였으나, 신호(라이트 플래시 + 톤)가 코카인을 주입하는 동안 동시에 나타났으며, 신호 라이트는 20초 타임아웃 기간 동안 계속 켜져 있었다. 제1 단계에서의와 같이, 랫트는 15일의 획득 훈련을 거쳤다.

[0335] **소멸 및 신호 유발 회복**

[0336] 안정적인 코카인 자가 투여율이 달성된 후, 랫트는 9일의 소멸 절차를 거쳤는데, 소멸 절차는 활성 레버를 누르면 코카인 대신 식염수 주입이 초래된다는 점을 제외하고는 획득 훈련과 유사하였다. 소멸 세션 중에는 활성 레버 누르기 후에 신호가 제시되지 않았다. 랫트는 모두 제9일(마지막 날)의 소멸 훈련에서 소멸 기준(주입 회수 5 이하, 즉, 1시간 세션에서 활성 레버 반응의 수 30미만)에 도달되었다.

[0337] 마지막 소멸 세션 1일 후에 일어난 회복 세션 동안, 세션의 시작 시 랫트에게 신호(플래시 + 톤)가 제시되었고, 이들의 레버 누르기 반응이 기록되었다. 이 회복 세션 동안 코카인 주입은 없었고, 대상체는 FR5 일정에 따라 식염수만을 받았다. 독립적인 군 설계가 이 연구에 사용되었다. 즉, 대략 절반의 랫트(주입 확인 후 N=15)에는

최적 용량의 마보글루란트가 투여되었고, 대략 절반(주입 확인 후 N=14)은 회복 세션 전에 비히클이 투여되었다. 제1 단계의 결과에 기초하여, 제2 단계에 사용된 마보글루란트의 최적 용량은 10 mg/kg이었다.

[0338] 결과

[0339] 제1 단계: 코카인 자가 투여에 미치는 마보글루란트의 급성 영향

[0340] 코카인 의존의 획득

[0341] 제1 단계의 코카인 자가 투여 반응의 획득을 도 1에 도시하였다. 브레비탈로의 적절한 주입 확인 후 군당 12마리의 랫트가 이 연구에 포함되었다. 코카인 자가 투여는 훈련 첫 주 동안 꾸준히 증가하였고, 훈련 둘째 주 동안에는 안정되었다. 학습은 이원 분산분석에 의해 확인되었다(훈련일 효과: $F[14,330]=6.199$; $P<0.001$). 또한, 유의미한 군 x 일 상호작용이 있었지만($F[1,330]=4.850$, $P<0.05$) 사후 비교는 각 훈련일에 군 간에 어떠한 유의미한 차이도 나타내지 않았으므로, 군(하위 코호트)간 비슷한 자가 투여 성과를 확인시켜 주었다.

[0342] 코카인 자가 투여에 미치는 마보글루란트의 급성 영향

[0343] 서브 코호트 I-b에 대해, 반복 측정치로의 일원 분산분석은 마보글루란트의 유의미한 효과를 확인시켜 주었다 [치료 효과: $F(3,33)=6.358$; $P<0.01$]. 또한, 사후 비교는 마보글루란트가 3 mg/kg에서 활성 레버에 대한 반응을 감소시키는 경향이 있었으며($p<0.10$), 10 mg/kg에서 반응을 유의미하게 감소시켰음($p<0.001$)을 확인시켜 주었다.

[0344] 제2 단계: 자가 투여의 신호 유발 회복에 미치는 마보글루란트의 영향

[0345] 코카인 의존의 획득 및 소멸

[0346] 코카인 자가 투여 반응의 획득을 도 3에 도시하였다. 2개 군(하위 코호트)은 브레비탈로의 적절한 주입 확인 후 14마리와 15마리의 랫트를 포함하였다. 제1 단계에서처럼, 코카인 자가 투여는 훈련 첫 주 동안 꾸준히 증가하였고, 훈련 둘째 주 동안에는 안정되었다. 이원 분산분석은 훈련일의 유의미한 효과($F[14,405]=3.463$; $P<0.001$)와 하위 코호트간 차이가 없음($F[1,405]=1.538$, n.s.)을 확인시켜 주어, 군간 비슷한 학습 성과를 나타내었다.

[0347] 소멸 단계 중에 활성 레버에 대한 점진적이고 유의미한 반응의 감소가 있었으며, 이는 이원 분산분석에 의해 확인되었다(일 효과: $F[8,243]=41.635$; $P<0.001$). 또한, 하위 코호트의 유의미한 주요 효과가 있었으나($F[1,243]=5.306$, $P<0.05$), 사후 비교는 각 소멸 세션 중 군간 비슷한 성과를 나타내었다. 모든 랫트는 9일의 훈련에 의해 소멸 기준에 도달하였다.

[0348] 자가 투여 반응의 신호 유발 회복

[0349] 자가 투여 반응의 신호 유발 회복에 미치는 비히클과 마보글루란트(10 mg/kg, PO, 시험 1시간 전)의 영향을 도 4에 도시하였다. 이원 분산분석은 유의미한 세션 효과(소멸 대 회복, $F[1,54]=12.690$; $P<0.001$), 유의미한 치료 효과(비히클 대 마보글루란트, $F[1,54]=8.194$; $P<0.01$) 및 유의미한 치료 x 세션 상호작용($F[1,54]=12.805$; $P<0.001$)을 확인시켜 주었다. 사후 비교는 세션 효과는 전적으로 비히클 처리에 의한 것으로 나타났다. 즉, 신호는 활성 레버 누르기의 유의미한 회복을 유도하였으나($P<0.001$), 신호 유도성 회복은 마보글루란트 처리된 랫트에서는 억제되었다.

[0350] 결론:

[0351] 본 연구는 코카인 자가 투여의 랫트 모델과 코카인 섭취에 대한 재발 모델(즉, 신호 유도성 회복) 모델에서 마보글루란트의 효능을 조사하였다. 마보글루란트(10 mg/kg, PO, 시험 1시간 전)는 랫트에서 코카인 자가 투여를 유의미하게 감소시켰다.

[0352] 나아가, 자가 투여 반응의 소멸 후, 마보글루란트(10 mg/kg, PO, 시험 1시간 전)는 자가 투여 반응의 신호 유도성 회복을 완전히 방지하였다.

[0353] 결론적으로, 본 연구는 마보글루란트가 코카인 자가 투여의 랫트 모델뿐만 아니라 재발 모델에서도 효능이 있음을 나타내었다.

[0354] 실시예 2:

[0355] CUD 환자에서의 위약 대조 연구

[0356] 연구 목적 및 중점

일차 목적

- 코카인 사용을 감소시키는 데 있어서 98일의 마보글루란트 투여의 치료 효과를 평가하기 위함

이차 목적

- 다음에 미치는 위약 대 98일의 마보글루란트 투여의 효과를 평가하기 위함:
 - a) 코카인 사용의 다른 척도
 - b) 알코올 사용

일차 목적과 관련된 중점

- TLFB 코카인 자가 보고에 의한 코카인 사용일의 비율

이차 목적과 관련된 중점

- 소변검사[코카인 벤조일엑코닌(BE)]
 - b) TLFB 알코올 자가 보고; 소변검사[에틸 글루쿠로니드(EtG)]
- 마보글루란트의 다중 1일 2회 경구 용량의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함
- 마보글루란트의 약물동역학을 평가하기 위함
- 풀력 징후, ECG 파라미터, 임상 안전성 실험실 파라미터(화학/혈액학/소변검사), (중대한) 유해 사례 보고, 자살 관념[컬럼비아 대학 자살 심각성 평가 척도(C-SSRS)]
- 마보글루란트 혈장 농도(투여 전 및 투여 후 수준)

[0357]

탐색적 목적

- 98일의 마보글루란트 치료 전과 치료 중 약물 및 알코올 사용의 빈도를 평가하기 위함
- 약물 대사 및 수송체, CUD 및 약물 표적 경로와 관련이 있는 유전자의 개별적인 유전적 변이가 마보글루란트에 대한 차등 반응을 부여하는지를 조사하기 위함
- 다음에 미치는 위약 대 98일의 마보글루란트 투여의 효과를 평가하기 위함:
 - a) 우울 증상
 - b) 불안 증상
 - c) 전반적 기능

탐색적 목적과 관련된 중점

- 코카인, 암페타민, 카나비스, 페타암페타민, MDMA, MDEA, MDA, 메틸페니데이트, 케타민 및 에틸 글루쿠로니드(EtG)에 대한 모발 약물 검사
- CUD, 표적 또는 약물 반응에 대한 약물유전학적 또는 생물학적 후보 유전자의 유전자 마커
- a) Beck의 우울 검사(BDI)
- b) 상태 기질 불안 검사(STAI)
- c) 전반적 임상 인상 척도 - 심각도(CGI-S) 및 호전도(CGI-I)

[0358]

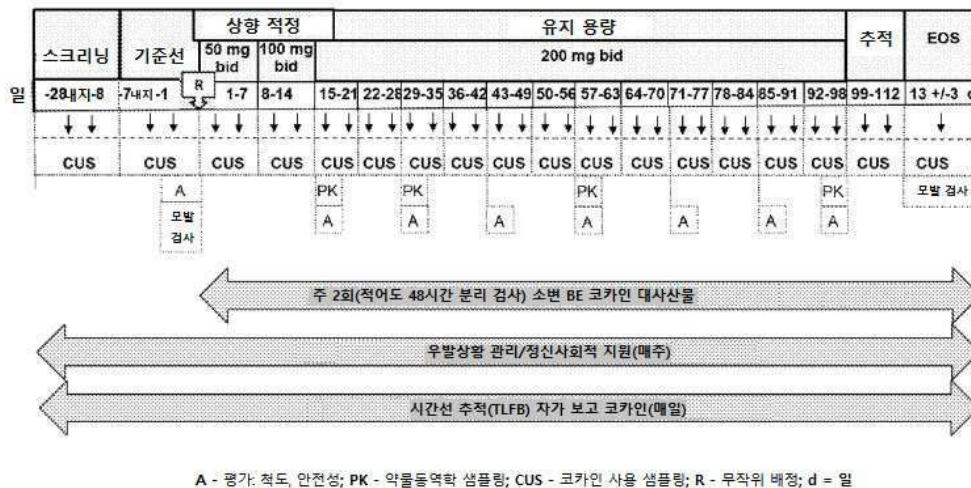
[0359]

연구 설계

[0360]

이는 CUD 환자에서의 무작위 배정, 시험자 및 시험자 맹검, 병행군, 위약 대조 연구이다. 연구는 약 21일의 스크리닝 기간에 이은 7일의 기준선; 98일의 외래환자 치료 기간(14일의 상향 적정(up-titration) 용량 요법에 이은 84일의 유지 용량) 및 마지막으로 최종 연구 약물 투여 대략 14일 후 연구 종료 방문 평가로 구성된다. 연구에서 각 환자에 대한 총 지속기간은 최대 대략 20주이다. 연구 설계를 계획 1에 요약하였다:

[0361] 계획 1연구 설계



[0362]

[0363] 연구 방문: (제1일 내지 제112일), 연구 방문은 주 2회의 빈도의 외래 설정으로 수행된다. 이러한 방문 중에 안전성/효능 평가와 함께 약물 스크린(코카인 BE 및 기타 약물 대사산물)을 위하여 소변 샘플이 수집된다.

[0364] 스크리닝(제-28일 내지 제-8일): 안전성 조사 및 기타 임상 시험을 포함하며, 환자의 초기 적격성을 결정한다. 스크리닝 시 적격성 기준을 충족하는 환자는 기준선 평가 대상으로 허가된다.

[0365] 기준선(제-7일 내지 제-1일): 안전성 평가 외에, 다양한 척도와 설문지에 대한 환자의 자가 평가를 포함한다. 기준선 동안, 자가 보고된 코카인 사용 이력(TLFB) 및 2개의 소변 샘플이 다른 2개 일에 수집되며, 두 번째 샘플은 코카인 사용 삼가를 증명하기 위하여 무작위 배정 3일 전에 수집된다.

[0366] 치료(제1일 내지 제98일): 기준선 이후, 제1일에, 적격 환자는 마보글루란트(유리 형태) 또는 위약으로 1:1 비율로 무작위로 배정된다.

[0367] · A군 - 마보글루란트(유리 형태): 처음 2주 동안 상향 적정 요법: 제1일부터 제7일까지 50 mg bid, 제8일부터 제14일까지 100 mg bid에 이어 84일 동안 200 mg bid로 투약

[0368] 본 연구에서 평가를 위하여 선택된 용량(200 mg b.i.d /변형 방출 제형)은 완료된 마보글루란트 연구로부터의 안전성, 내약성 및 약물동역학 데이터를 기초로 하여 선택되었다.

[0369] · B군: 대응하는 위약.

[0370] 연구 약물: 아침과 (대략 12시간 간격으로 분리된) 저녁에 음식과 함께 1일 2회(b.i.d.) 복용됨. 임의의 연구 평가 또는 PK/소변 샘플 수집을 수반하는 모든 외래 아침 방문의 경우, 연구 약물은 연구 센터에서 환자에 의해 자가 투여되고, 연구 요원이 감독한다. 이러한 날에는 표준 아침식사가 연구 센터에서 제공되고 약물을 섭취하는 동안 환자에 의해 섭취된다.

[0371] 치료 기간 동안, 환자는 또한 다양한 척도 및 설문지에 의한 평가뿐만 아니라, 표준 치료에 대하여 투약 전 및 투약 2 ± 1시간 후에 안전성 평가 및 약물동역학 샘플링을 수행한다.

[0372] 소변 샘플(제1일 내지 제113일): 샘플을 주 2회, 적어도 48시간 분리 검사로, 예컨대 화요일과 금요일 또는 월요일과 목요일 또는 화요일 아침과 목요일 오후에 연구 센터에서 수집한다. 샘플 수집은 직원이 관찰하며, 코카인 및 알코올 대사산물[벤조일엑고닌(BE) 및 에틸 글루쿠로니드(EtG)]의 존재에 대해 정량적으로 분석한다. 소변 샘플은 다음과 같이 연구 수행 중에 수집된다: 14주 동안 치료를 지속한 환자로부터의 28개의 샘플(상향 적정의 1~2주차에 4개의 샘플); 3~14주차(유지 용량)에 24개의 샘플; 15~16주차(추적)에 4개의 샘플 및 마지막으로 연구 종료 방문 시 최종 1개 샘플. 환자가 클리닉에 출석하지 못하거나 예정된 검사일에 샘플 제공을 거부하는 경우, 양해를 얻은 불참이 승인되지 경우(예컨대 질병, 기타 개인적인 이유) 외에는 샘플은 양성으로 간주된다. 누락되거나 거부된 샘플의 경우, 가능하면 다음 날에 샘플을 수집한다.

[0373] 약물 및 프로토콜 준수를 보장하기 위한 임상 지원:

[0374] · 우발상황 관리(CM) 및 정신사회적 지원: 연구 치료 이외에도 모든 환자는 매주 현장에서 환자의 프로토콜 준

수 및 잔류에 중점을 두어 우발상황 관리(CM) 요법을 받는다. 또한, 환자는 적어도 주 1회 표준화된 정신사회적 지원을 받는다.

[0375] · **약물 순응도:** 환자는 PK 수집일 및 소변 샘플링 평가를 포함하는 다른 모든 날에 아침 약물 투여를 위한 연구 약물 투여시 연구 현장에 있다. 이 날에는 연구 약물 자가 투여가 연구 요원에 의해 감독되며, 약물을 삼킨 후에는 구강 검사를 통해 준수를 보장한다. 약물 투여 준수를 모니터링하기 위하여, 연구 약물 투여를 기록하는 개별 투약 일지(소책자)가 환자에게 제공된다. 약물 투여 준수는 정제(들) 수를 사용하여 적어도 매주 시험자 및/또는 연구 요원에 의해 모니터링된다. 투여량 준수는 환자의 투약 일지 자가 보고된 데이터를 반환된 병 또는 블리스터의 총 정제 수(포장 형태에 따라 다름)와 비교하여 확인한다. 준수도는 복용한 총 정제량을 치료 단계 동안 복용하도록 예정된 총량으로 나눈 값으로 계산된다. 시험자가 적절하다고 판단될 경우, 외래 환자 기간 동안 순응도 확인을 위하여 환자에게 연락할 수도 있다.

[0376] 모집단

[0377] 흡연을 통해 (비 내로) 코카인을 사용하는, CUD 진단된 18세 내지 65세의 환자가 연구에 등록된다.

[0378] CUD 환자

[0379] 시험자는, 연구를 위해 간주되는 모든 피험자가 다음의 적격성 기준을 충족하는 것을 보장한다. 추가 기준은 시험자에 의해 적용되지 않는다. 피험자 선택은 스크리닝 및 기준선에서 모든 적격성 기준을 자세히 살펴 확립되어야 한다. 적격성 기준의 관련 기록(예컨대 체크리스트)은 연구 현장에서 원천 문서와 함께 저장된다.

[0380] 임의의 투입 기준으로부터의 이탈은 피험자를 연구 등록으로부터 제외시킨다.

[0381] 포함 기준

[0382] 1. 연구 절차를 이해하고 임의의 평가가 수행되기 전에 서면 동의서를 제공한다.

[0383] 2. 18세 내지 65세이며, DSM 5(정신질환 진단 및 통계 편람 제5판)에 따라 코카인 사용 장애로 진단된 남성 및 여성 피험자.

[0384] 3. 흡연을 통해 (비 내로) 코카인을 사용해야 한다.

[0385] 4. 1 이상의 벤조일엑고닌(BE)에 대한 양성 소변 스크린으로 확인된 최근의 코카인 사용

[0386] 5. 코카인 의존성 치료를 추구하고 기준선에서 평가된 목표에 따라 코카인 사용을 줄이거나 중단하려는 욕구가 있어야 한다.

[0387] 6. 자가 보고 TLFB 및 기준선에서의 2개의 *소변검사 샘플에 의해 평가되는 바와 같이, 1차 투약(제1일) 이전 적어도 3일 동안 코카인 사용을 삼가해야 한다.

[0388] * 두 기준선 샘플 간의 BE 수준차가 감소해야 한다.

[0389] 7. 스크리닝 시 병력, 신체 검사에 의해 결정되는 건강 상태가 양호해야 한다.

[0390] 8. 스크리닝 시, 그리고 기준선에서, 피험자가 자격을 갖기 위해서는 코카인의 맥박수 증가 효과를 고려하여 활력 징후(수축기 및 이완기 혈압 및 맥박수)가 시험자가 허용 가능한 범위 내에 있어야 한다. 시험자는 아래의 범위를 사용하도록 안내받을 수 있다:

[0391] · 수축기 혈압, 90 내지 150 mmHg

[0392] · 이완기 혈압, 50 내지 90 mmHg

[0393] 3개의 관독값이 허용된다. 3개의 관독값 중 적어도 하나는 허용 가능한 범위 내에 있어야 한다.

[0394] 9. 환자는 다음을 할 수 있어야 한다:

[0395] · 시험자와 구두로 잘 의사소통하고 서면 지침을 이해한다

[0396] · 모든 연구 절차를 완료할 의지를 구두로 표현한다

[0397] · 각각의 예정된 방문에 출석할 수 있으며 연구 참여를 실질적으로 방해할 수 있는 임의의 이미 예정된 이벤트나 활동이 없음을 구두로 인정한다

- [0398] **제외 기준**
- [0399] 1. 임의의 연구 치료 또는 부형제 또는 비슷한 화학적 부류의 약물에 대한 과민증 이력.
- [0400] 2. 코카인을 제외한 알코올, 카나비스 또는 기타 흥분제에 대하여 (DSM 5에 따른) 물질 사용 장애의 현재 진단 이 있음.
- [0401] 3. 조현병 또는 임의의 정신증적 장애, 또는 기질 정신 장애에 대한 현재 또는 평생 DSM 5 기준을 충족함.
- [0402] *참고: 동반이환 정신과적 병태에 대한 동시 치료가 연구의 완료를 방해하거나 시험 참가를 통해 환자를 증가된 위험에 빠지게 하지 않는다면, 다른 정신과 장애로 진단된 피험자가 포함될 수 있다.*
- [0403] 4. 현재 물질 사용 장애를 위한 치료(예컨대, 다이설퍼람, 아캄프로세이트, 메틸페니데이트, 모다피닐, 토피라메이트, 즉시 방출 텍스암페타민, 또는 바클로펜)를 받음.
- [0404] 5. 임의의 항발작 약물(불면증의 단기 치료에 사용되는 약물 제외)을 포함한 임의의 항정신성 약물 치료가 필요함
- [0405] *참고:*
- [0406] · SSRI는 투약 전 적어도 1개월 동안 적절한 안정적인 용량이 있는 경우 허용된다
- [0407] 6. 스크리닝 시, 또는 등록의 5 반감기 이내 또는 30일 이내 중 더 오랜 기간 이내에, 또는 현지 규정에 의해 요구되는 경우 더 오랫동안 다른 임상시험용 약물의 사용.
- [0408] 7. 임신부 또는 수유부로서, 여기서 임신은 수태 후 양성 hCG 실험실 시험에 의해 확인되는 잉태 종료 시까지의 여성 상태에서 정의된다
- [0409] 8. 투약 중 그리고 연구 약물의 최종 투약 후 30일 동안 **효과적인 피임 방법***을 사용하고 있지 않는 한, 생리적으로 임신할 수 있는 모든 여성으로 정의되는, 가임 여성.
- [0410] *효과적인 피임 방법은 다음을 포함한다:
- [0411] · 완전한 금욕(피험자가 선호하고 평소 생활양식과 일치하는 경우). *참고: 주기적 금욕(예컨대, 달력법, 배란법, 증상체온법, 배란후법) 및 제외사정은 허용되는 피임법이 아니다.*
- [0412] · 연구 치료를 받기 적어도 6주 전의 여성의 불임 시술(자궁적출술과 함께 혹은 단독으로 외과적 양측 난소절제술을 받음) 또는 난관 결찰술. *참고: 난소절제술 단독의 경우, 추적조사 호르몬 수준 평가를 통해 여성의 생식 상태를 확인한 경우에 한한다.*
- [0413] · 남성의 불임 시술(선별로부터 적어도 6개월 이전). 연구에서 여성 피험자의 경우, 정관절제술을 받은 남성 파트너가 해당 피험자의 유일한 파트너여야 한다.
- [0414] · 차단식 피임법: 살정제 폼/젤/필름/크림/질좌제가 있는 콘돔 또는 폐색 캡(격막 또는 자궁경부/볼트 캡); 자궁 내 장치(IUD) 또는
- [0415] · 자궁 내 시스템(IUS)의 삽입
- [0416] *주사되거나 이식되거나 경구 또는 경피로 투여되는 호르몬 피임약은 연구 약물과 함께 복용되는 경우 효과적인 피임 방법으로 간주될 수 없다.*
- [0417] 여성은 적절한 임상 프로파일(예컨대, 적절한 연령, 혈관운동 증상의 이력)을 나타내는 12개월의 자연스러운 무월경을 나타낸 경우, 폐경이며 가임이 아닌 것으로 간주된다.
- [0418] 9. 포르피린증 이력.
- [0419] 10. 국소 재발 또는 전이의 증거가 있는지와 관계 없이, 지난 5년 이내에, 치료 또는 비치료된, (피부의 국소화된 기저세포 암종 또는 제자리 자궁경부암 이외의) 임의의 기관 시스템의 악성 종양의 이력 또는 존재
- [0420] 11. 시험자 또는 피지명인의 의견에 따라 연구 결과를 혼란스럽게 할 수 있거나 피험자에게 연구시험용 약제 투여 시 추가 위험을 초래할 수 있거나 연구의 성공적인 완료를 불가능하게 할 수 있는 임의의 질환, 병태, 및 약물 사용의 이력이 있음
- [0421] 12. 약물의 흡수, 분배, 대사, 또는 배설을 유의미하게 바꿀 수 있거나 연구 참여 시 피험자를 위협할 수 있는

임의의 외과적 또는 의학적 상태. 시험자는 스크리닝 시 피험자의 병력 및/또는 다음의 임상 또는 실험실 증거를 고려하여 이러한 결정을 내린다:

- [0422] · 스크리닝 시, 시험자의 의견으로, CUD 모집단을 위하여 임상적으로 허용할 수 없다고 간주되는 임상적 실험실 값(AST, ALT, 총 빌리루빈 또는 크레아티닌 포함):
- [0423] · ALT, 혈청 빌리루빈은 2 x ULN을 초과하지 않아야 한다
- [0424] · GGT, AST 및 알칼리 인산가수분해효소는 5 x ULN을 초과하지 않아야 한다.
- [0425] *스크리닝 시 안전성 실험실 평가가 위에 명시된 범위 밖인 경우, 무작위 배정 전에 평가가 1회 반복될 수 있다. 반복 값이 명시된 범위 밖으로 유지되는 경우, 피험자는 연구로부터 제외된다.*
- [0426] 13. CYP3A4의 강한 또는 중간 정도의 유도제/억제제(예컨대, 클래리트로마이신, 케토코나졸, 리토나비르 등)인 부수적인 약물로의 현재 및/또는 과거의 치료
- [0427] 14. QT 간격을 연장시키는 것으로 알려져 있는 작용제가 연구 지속기간 동안 영구적으로 중단될 수 있는 경우 외의, 이러한 작용제의 부수적인 사용.
- [0428] 15. 다음과 같은 연구 참여 피험자에 대한 유의미한 안전성 위험을 나타내는, 스크리닝 또는 기준선에서의, ECG 이상의 이력 또는 현재 진단:
- [0429] · 부수적인 임상적으로 유의미한 심장 부정맥, 예컨대 지속적인 심실 빈맥, 및 박동조율기 없이 임상적으로 유의미한 2도 또는 3도 AV 차단
- [0430] · 가족성 긴 QT 증후군의 이력 또는 다형성 심실 빈맥(Torsades de Pointes)의 공지된 가족이력
- [0431] · QTcF > 450 msec (남성) ; QTcF > 460 msec (여성)
- [0432] 참고: 동성 빈맥, 좌축 편위, 및 비특이적 ST 또는 T파 변화는 제외되지 않는다
- [0433] 16. 협심증, 심근 경색, 뇌졸중, 일시적 허혈 발작, 말초 혈관 질환과 같은 심혈관 또는 뇌혈관 질환의 알려진 이력 또는 존재.
- [0434] 17. 양성 HIV(ELISA 및 웨스턴 블롯) 검사 결과를 포함하는, 면역결핍증 질환의 이력.
- [0435] 18. B형 간염(HBV) 또는 C형 간염(HCV)으로의 만성 감염.
- [0436] 19. 지난 6개월 동안 자살 관념이 발생한 경우 C-SSRS의 자살 관념 섹션의 항목 4 또는 항목 5에서 "예", 또는 지난 2년 동안 자살 행동이 발생한 경우, "비자살적 자해 행동"(자살 행동 섹션에도 포함된 항목)을 제외한, 자살 행동 섹션의 임의의 항목에서 "예"를 기록함.
- [0437] 20. 환자는
- [0438] · 연구 현장으로 이동할 교통수단 예약 또는 가용 시간과 관련하여 임의의 중대한 문제를 예상할 수 없고, 계속된 연구 참여를 불가능하게 만드는 장소로 다음 달 내에 이동할 임의의 계획을 가질 수 없다.
- [0439] · 연구의 지속 또는 완료를 위협할 수 있는 임의의 해결되지 않은 법적 문제에 관여할 수 없다.

[0440] **통계적 모델 및 분석 방법**

- [0441] **1차 변수:** 치료 기간(제1일 내지 제98일) 동안 코카인 사용일의 비율.
- [0442] 각 환자에 대해, 코카인 사용일의 비율은 치료 기간 동안 코카인 사용일 수, 즉, 완료자의 경우 98일 및 제1일과 연구 치료의 조기 중단인 경우 최종 용량일 사이의 일 수를 나누어 계산된다. 이는 연속 변수로 간주된다. 코카인 소비는 전체 연구 기간 동안 TLFB를 사용하여 매일 기록된다(예/아니오).
- [0443] 코카인 사용일의 비율에 대한 베이지안 분석을 수행한다. 이는 정규 분포 오차를 나타내는 연속 결과인 것으로 가정된다. 치료 인자 및 과거 코카인 소비를 공변량으로 하는 선형 모델이 적합화된다. 비정보적 사전 확률(non-informative prior)이 모든 파라미터에 사용된다. 코카인의 과거 소비는 스크리닝 방문 전 3개월에 걸친 코카인 사용일의 비율이며, 이는 TLFB를 사용하여 평가된다. 이 모델은 마보글루란트와 위약 사이의 코카인 사용일의 비율 차이가 < 0일 사후 확률과 이것이 < -10%일 사후 확률을 평가한다. 10%의 사용일의 차이는 임상적으로 관련된 최소한의 영향으로 간주되며, 20%의 차이는 이 적응증에서 문헌에 근거한, 매우 유망한 효과이다.

본 연구는 다음 두 가지 기준이 충족되면 긍정적인 효능 신호를 보여준다:

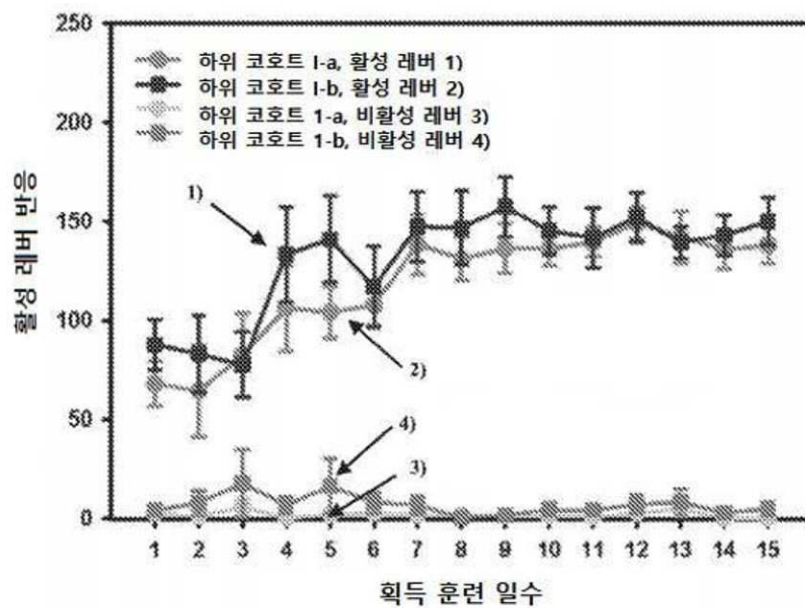
1. 마보글루란트와 위약 사이의 코카인 사용일의 비율 차이가 0보다 작을 확률이 적어도 90%이다.
2. 마보글루란트와 위약 사이의 코카인 사용일의 비율 차이가 $< -10\%$ 일 확률이 적어도 50% 이상이다.

민감도 분석은 데이터 분포가 정상이 아닌 경우 음이항회귀와 같은 다른 모델을 사용하여 수행된다. 또한, 반복 측정을 위한 혼합 모델을 사용하여 중단 데이터(매주 사용)의 분석을 통해 처리군 간 시간에 따른 소비 프로파일을 비교한다.

2차 변수: 치료 기간에 걸쳐 음성 UDS의 비율을 포함하고 1차 변수와 동일한 방식으로 분석될 것이다. 안전성 및 PK는 본 연구의 이차 종점이다.

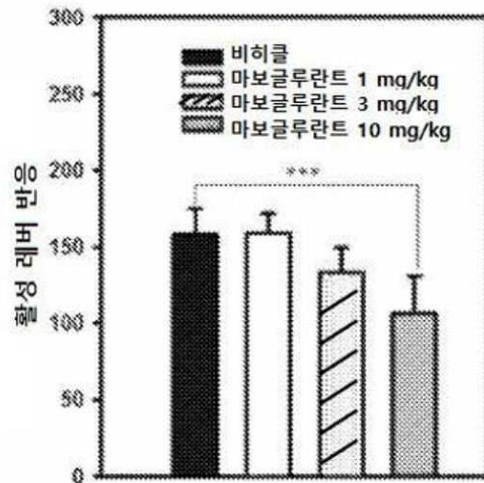
도면

도면1



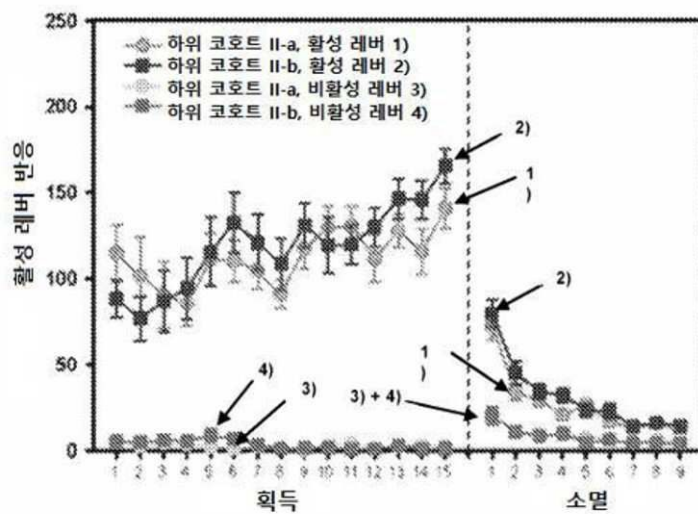
제1 단계의 코카인(0.3 mg/kg 주입, FR5) 자가 투여 학습 곡선. 랫트는 15일의 획득 훈련 중에 안정적인 수준의 코카인 자가 투여를 달성하였다. 데이터는 평균 + SEM 을 나타낸다. 처리군당 N=12. 1) 하위 코호트 II-a, 활성 레버; 2) 하위 코호트 II-b, 활성 레버; 3) 하위 코호트 II-a, 비활성 레버; 4) 하위 코호트 II-b, 비활성 레버.

도면2



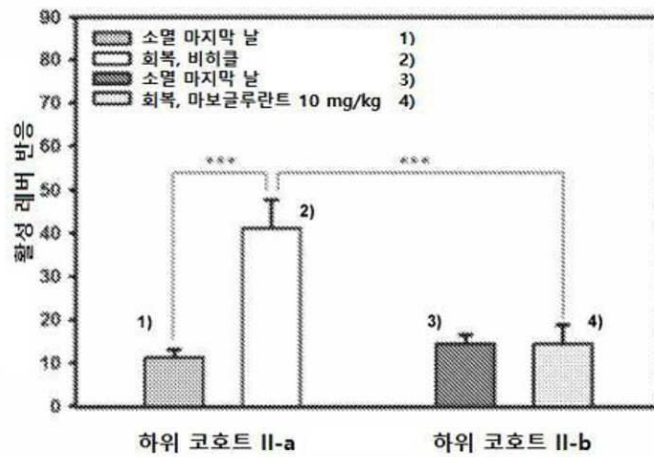
랫트의 두 하위 코호트에서 코카인 자가 투여에 미치는 마보글루란트의 급성 영향. 데이터는 평균 + SEM으로 제시된다. 별표(***)는 식염수 또는 비히클 처리와 비교한 유의미한 차이를 나타낸다. 처리군당 N=12. 1) 비히클; 2) 마보글루란트 1 mg/kg; 3) 마보글루란트 3 mg/kg; 4) 마보글루란트 10 mg/kg.

도면3



랫트의 두 하위 코호트에서 코카인 자가 투여 반응의 획득 및 소멸(제2 단계). 랫트는 15일의 획득 훈련 중에 안정적인 수준의 코카인 자가 투여를 달성한 다음, 9일의 소멸 학습 패러다임에 걸쳐 활성 레버에 대한 반응이 감소되었다. 데이터는 평균 + SEM을 나타낸다. 군당 N=14 내지 15. 1) 하위 코호트 II-a, 활성 레버; 2) 하위 코호트 II-b, 활성 레버; 3) 하위 코호트 II-a, 비활성 레버; 4) 하위 코호트 II-b, 비활성 레버.

도면4



랫트에서 코카인 자가 투여 반응의 회복에 미치는 마보글루란트(10 mg/kg, PO, 1시간 전처리)의 영향. 데이터는 평균 + SEM으로 제시된다. 별표(***)는 유의미한 차이를 나타낸다. 처리군당 N=14 내지 15. 1) 소멸 마지막 날; 2) 회복, 비히클; 3) 소멸 마지막 날; 4) 회복, 마보글루란트 10 mg/kg.