



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0117596
(43) 공개일자 2016년10월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0065 (2013.01)
A61K 31/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7024442

(22) 출원일자(국제) 2015년02월05일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2016년09월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/014545

(87) 국제공개번호 WO 2015/120110
국제공개일자 2015년08월13일

(30) 우선권주장

61/937,189 2014년02월07일 미국(US)
61/990,061 2014년05월07일 미국(US)

(71) 출원인

오스펙스 파마슈티칼스, 인코포레이티드

미국 캘리포니아 (우편번호 92037) 라졸라 노스
토리 파인스 코트 3333 스위트 400

(72) 발명자

소머, 안드레아스

미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 스위트 400 노
쓰 토리 파인스 코트 3333

장, 청즈

미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 스위트 400 노
쓰 토리 파인스 코트 3333

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

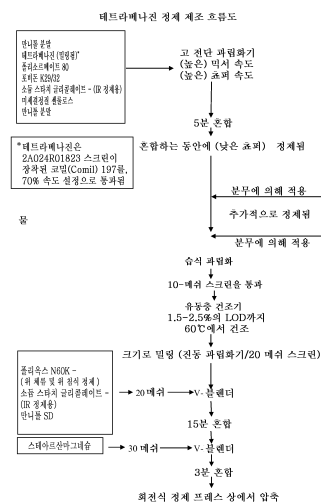
전체 청구항 수 : 총 86 항

(54) 발명의 명칭 신규 제약 제제

(57) 요약

본 발명은 신규 연장 방출 제약 조성물 및 장애의 치료를 위한 그의 사용 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에
서, 약 100 mg 내지 약 1 g 총 중량의 경구 전달을 위한 고체 투여 형태로: 약 2 내지 약 18%의 활성 성분; 약
70% 내지 약 96%의 1종 이상의 희석제; 약 1% 내지 약 10%의 수용성 결합제 및 약 0.5 내지 약 2%의 계면활성제
를 포함하는 연장 방출 제약 제제가 본원에 개시되어 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/4196 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/4375 (2013.01)
A61K 9/2013 (2013.01)
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 9/2027 (2013.01)
A61K 9/2031 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 9/284 (2013.01)

(72) 발명자

카터, 존

미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 스위트 400 노쓰
토리 파인스 코트 3333

아서, 존

미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 스위트 400 노쓰
토리 파인스 코트 3333

브래드버리, 마가렛

미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 스위트 400 노쓰
토리 파인스 코트 3333

명세서

청구범위

청구항 1

약 100 mg 내지 약 1 g 총 중량의 경구 전달을 위한 고체 투여 형태로:
약 2 내지 약 18%의 활성 성분;
약 70% 내지 약 96%의 1종 이상의 희석제;
약 1% 내지 약 10%의 수용성 결합제; 및
약 0.5 내지 약 2%의 계면활성제
를 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 희석제 또는 희석제들이 만니톨, 락토스, 및 미세결정질 셀룰로스로부터 선택되고;
결합제가 폴리비닐피롤리돈이고;
계면활성제가 폴리소르베이트인 연장 방출 제약 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 약 2.5% 내지 약 11%의 활성 성분을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 4

제1항에 있어서,
약 60% 내지 약 70%의 만니톨 또는 락토스;
약 15% 내지 약 25%의 미세결정질 셀룰로스;
약 5%의 폴리비닐피롤리돈 K29/32; 및
약 1 내지 약 2%의 트윈 80
을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 5

제1항에 있어서,
약 4% 내지 약 9%의 활성 성분;
약 60% 내지 약 70%의 만니톨 또는 락토스;
약 20% 내지 약 25%의 미세결정질 셀룰로스;
약 5%의 폴리비닐피롤리돈 K29/32; 및
약 1.4%의 트윈 80
을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 6

약 100 mg 내지 약 1 g 총 중량의 경구 전달을 위한 고체 투여 형태로:
약 70 내지 약 95%의, 활성 성분이 과립의 약 1 내지 약 15%를 차지하는 활성 성분의 과립;

약 5% 내지 약 15%의 1종 이상의 희석제;
 약 5% 내지 약 20%의 지속 방출 중합체; 및
 약 0.5 내지 약 2%의 윤활제
 를 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 7

제6항에 있어서,
 약 5% 내지 약 15%의 1종 이상의 분무-건조 만니톨 또는 분무-건조 락토스;
 약 5% 내지 약 20%의 지속 방출 중합체; 및
 약 0.5 내지 약 2%의 스테아르산마그네슘
 을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 8

제6항에 있어서, 지속 방출 중합체가 폴리비닐 아세테이트-폴리비닐피롤리돈 혼합물 및 폴리(에틸렌 옥시드) 중합체로부터 선택되는 것인 연장 방출 제약 제제.

청구항 9

제8항에 있어서, 지속 방출 중합체가 콜리돈® SR, 폴리옥스® N60K, 및 카르보폴®로부터 선택되는 것인 연장 방출 제약 제제.

청구항 10

제9항에 있어서, 지속 방출 중합체가 콜리돈® SR인 연장 방출 제약 제제.

청구항 11

제9항에 있어서, 지속 방출 중합체가 폴리옥스® N60K인 연장 방출 제약 제제.

청구항 12

제9항에 있어서, 지속 방출 중합체가 카르보폴®인 연장 방출 제약 제제.

청구항 13

제6항에 있어서, 약 5 mg 내지 약 250 mg의 활성 성분을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 14

제1항에 있어서, 활성 성분이 테트라베나진, 디히드로테트라베나진, 케타민, 피르페니돈, 페닐에프린, 에탐부톨, 벤라팍신, 졸리피뎀, 에소메프라졸, 란소프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 시탁센탄, 코데인, 히드로코돈, 모르핀, 옥시코돈, 알모트립탄, 엘레트립탄, 나라트립탄, 수마트립탄, 졸미트립탄, 라놀라진, 데스메틸벤라팍신, 미라베그론, 티카그렐로르, 다라플라딤, 릴라플라딤, 닐로티닙, 토포시티닙, 아픽사반, 루미라록십, 솔라베그론, 리오시구아트, 카리프라진, 네라티닙, 펠리티닙, 포스타마티닙, R-406, 디히드로테트라베나진, NBI-98854, 닌테다닙, F-351, 아고렐라틴, 알모렉산트, 알로그립틴, 아나스트로졸, 아리피프라졸, 아토목세틴, 보센탄, 브리바라세탐, 부프로피온, 세디라닙, 시나칼세트, 클레미줄, 텍스트로메토르판, 디메볼린, 도네페질, 듀록세틴, 핑골리모드, 게피티닙, 이마티닙, ITMN-191, 이바브라딘, 리네졸리드, 로나파르닙, 마라비록, 모사프리드, 나테글리니드, 옥시부티닌, 파록세틴, 파조파닙, 퀘티아핀, 릴피비린, 리모나반트, 롤로필린, 시타글립틴, 톨테로딘, 우데나필, 발프로산, 반데타닙, 빌다글립틴, 알파-리포산, 암브리센탄, 아나세트라핍, 아프레밀라스트, 아타자나비르, 바르독솔론, 바리시티닙, 보세프레비르, 브레카나비르, 카르필조밍, 카르모푸르, 실로스타졸, 코니밤탄, 크리조티닙, 다루나비르, 다사티닙, 디메틸쿠르쿠민, 돌루테그라비르, 엘비테그라비르, 에를로티닙, 에트라비린, 펠마메이트, 필리부비르, 글리클라지드, 이부딜라스트, 이브루티닙, 이데베논, 일로페리돈, 일로프로스트, 인디폴론, 이바카프토르, L-838417, 라코사미드, 라파티닙,

레날리도미드, 로르카세린, 미베프라딜, 밀나시프란, N-부틸 부메타니드, NTP-2014, 니아신, 니아신 전구약물, NS11394, NS-304, MRE-304, MRE-269, 파코글론, 펜티필린, 펜톡시필린, 펜톡시필린 대사산물, PLX4032, 포말리도미드, 포나티닙, PPL-100, 프라지판텔, 프레라데난트, 프리마퀸, 라데퀴닐, 랄테그라비르, 리고세르티프, 리바록사반, 룩솔리티닙, 사피나미드, 실로도신, 소듐 옥시베이트, 4-히드록시부티레이트, 소라페닙, 텔카게판트, 탈리도미드, 티게시클린, 오마다시클린, 티자나딘, TPA-023, 트레프로스티닐, 바레스플라딤, 베르시르논, 비크리비록, 레보도파, 카르비도파, 카르비도파와 조합된 레보도파, 아만타딘, 디프라글루란트, 닌테다닙, 및 프리도피딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 연장 방출 제약 제제.

청구항 15

제1항에 있어서, 활성 성분이 테트라베나진의 중수소화 유사체, 디히드로테트라베나진의 중수소화 유사체, 케타민의 중수소화 유사체, 피르페니돈의 중수소화 유사체, 페닐에프린의 중수소화 유사체, 에탐부톨의 중수소화 유사체, 벤라팍신의 중수소화 유사체, 졸리피탐의 중수소화 유사체, 에스메프라졸의 중수소화 유사체, 란소프라졸의 중수소화 유사체, 오메프라졸의 중수소화 유사체, 판토프라졸의 중수소화 유사체, 라베프라졸의 중수소화 유사체, 시탁센탄의 중수소화 유사체, 코데인의 중수소화 유사체, 히드로코돈의 중수소화 유사체, 모르핀의 중수소화 유사체, 옥시코돈의 중수소화 유사체, 알모트립탄의 중수소화 유사체, 엘레트립탄의 중수소화 유사체, 나라트립탄의 중수소화 유사체, 수마트립탄의 중수소화 유사체, 졸미트립탄의 중수소화 유사체, 라놀라진의 중수소화 유사체, 데스메틸벤라팍신의 중수소화 유사체, 미라베그론의 중수소화 유사체, 티카그렐로르의 중수소화 유사체, 다라플라딤의 중수소화 유사체, 릴라플라딤의 중수소화 유사체, 닐로티닙의 중수소화 유사체, 토파시티닙의 중수소화 유사체, 아픽사반의 중수소화 유사체, 루미라록십의 중수소화 유사체, 솔라베그론의 중수소화 유사체, 리오시구아트의 중수소화 유사체, 카리프라진의 중수소화 유사체, 네라티닙의 중수소화 유사체, 펠리티닙의 중수소화 유사체, 포스타마티닙의 중수소화 유사체, R-406의 중수소화 유사체, 디히드로테트라베나진의 중수소화 유사체, NBI-98854의 중수소화 유사체, 닌테다닙의 중수소화 유사체, F-351의 중수소화 유사체, 아고렐라틴의 중수소화 유사체, 알모렉산트의 중수소화 유사체, 알로그립틴의 중수소화 유사체, 아나스트로졸의 중수소화 유사체, 아리피프라졸의 중수소화 유사체, 아토목세틴의 중수소화 유사체, 보센탄의 중수소화 유사체, 브리바라세탐의 중수소화 유사체, 부프로피온의 중수소화 유사체, 세디라닙의 중수소화 유사체, 시나칼세트의 중수소화 유사체, 클레미졸의 중수소화 유사체, 텍스트로메토르판의 중수소화 유사체, 디메볼린의 중수소화 유사체, 도네페질의 중수소화 유사체, 듀록세틴의 중수소화 유사체, 팅글리모드의 중수소화 유사체, 게피티닙의 중수소화 유사체, 이마티닙의 중수소화 유사체, ITMN-191의 중수소화 유사체, 이바브라딘의 중수소화 유사체, 리네졸리드의 중수소화 유사체, 로나파르닙의 중수소화 유사체, 마라비록의 중수소화 유사체, 모사프리드의 중수소화 유사체, 나테글리니드의 중수소화 유사체, 옥시부티닌의 중수소화 유사체, 파록세틴의 중수소화 유사체, 파조파닙의 중수소화 유사체, 퀘티아핀의 중수소화 유사체, 릴피비린의 중수소화 유사체, 리모나반트의 중수소화 유사체, 물로필린의 중수소화 유사체, 시타글립틴의 중수소화 유사체, 톨테로딘의 중수소화 유사체, 우데나필의 중수소화 유사체, 발프로산의 중수소화 유사체, 반데타닙의 중수소화 유사체, 빌다글립틴의 중수소화 유사체, 알파-리포산의 중수소화 유사체, 암브리센탄의 중수소화 유사체, 아나세트라핍의 중수소화 유사체, 아프레밀라스트의 중수소화 유사체, 아타자나비르의 중수소화 유사체, 바르독솔론의 중수소화 유사체, 바리시티닙의 중수소화 유사체, 보세프레비르의 중수소화 유사체, 브레카나비르의 중수소화 유사체, 카르필조핍의 중수소화 유사체, 카르모푸르의 중수소화 유사체, 실로스타졸의 중수소화 유사체, 코니밧탄의 중수소화 유사체, 크리조티닙의 중수소화 유사체, 다루나비르의 중수소화 유사체, 다사티닙의 중수소화 유사체, 디메틸쿠르쿠민의 중수소화 유사체, 돌루테그라비르의 중수소화 유사체, 엘비테그라비르의 중수소화 유사체, 에를로티닙의 중수소화 유사체, 에트라비린의 중수소화 유사체, 펠바메이트의 중수소화 유사체, 필리부비르의 중수소화 유사체, 글리클라지드의 중수소화 유사체, 이부틸라스트의 중수소화 유사체, 이브루티닙의 중수소화 유사체, 이테베논의 중수소화 유사체, 일로페리돈의 중수소화 유사체, 일로프로스트의 중수소화 유사체, 인디플론의 중수소화 유사체, 이바카프토르의 중수소화 유사체, L-838417의 중수소화 유사체, 라코사미드의 중수소화 유사체, 라파티닙의 중수소화 유사체, 레날리도미드의 중수소화 유사체, 로르카세린의 중수소화 유사체, 미베프라딜의 중수소화 유사체, 밀나시프란의 중수소화 유사체, N-부틸 부메타니드의 중수소화 유사체, NTP-2014의 중수소화 유사체, 니아신의 중수소화 유사체, 니아신 전구약물의 중수소화 유사체, NS11394의 중수소화 유사체, NS-304의 중수소화 유사체, MRE-304의 중수소화 유사체, MRE-269의 중수소화 유사체, 파코글론의 중수소화 유사체, 펜티필린의 중수소화 유사체, 펜톡시필린의 중수소화 유사체, 펜톡시필린 대사산물의 중수소화 유사체, PLX4032의 중수소화 유사체, 포말리도미드의 중수소화 유사체, 포나티닙의 중수소화 유사체, PPL-100의 중수소화 유사체, 프라지판텔의 중수소화 유사체, 프레라데난트의 중수소화 유사체, 프리마퀸의 중수소화 유사체, 라데퀴닐의 중수소화 유사체, 랄테그라비르의 중수소화 유사체, 리고세르티프의 중수소화 유사체, 리바록사반의 중수소화 유사체, 룩솔리티닙의

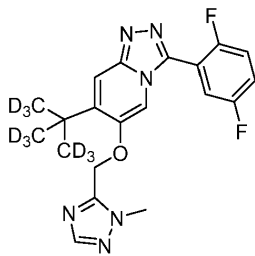
중수소화 유사체, 사피나미드의 중수소화 유사체, 실로도신의 중수소화 유사체, 소듐 옥시베이트의 중수소화 유사체, 4-히드록시부티레이트의 중수소화 유사체, 소라페닙의 중수소화 유사체, 텔카게판트의 중수소화 유사체, 탈리도미드의 중수소화 유사체, 티게시클린의 중수소화 유사체, 오마다시클린의 중수소화 유사체, 티자니딘의 중수소화 유사체, TPA-023의 중수소화 유사체, 트레프로스티닐의 중수소화 유사체, 바레스플라딘의 중수소화 유사체, 베르시르논의 중수소화 유사체, 비크리비록의 중수소화 유사체, 레보도파의 중수소화 유사체, 카르비도파의 중수소화 유사체, 카르비도파의 중수소화 유사체와 조합된 레보도파의 중수소화 유사체, 아만타딘의 중수소화 유사체, 디프라글루란트의 중수소화 유사체, 닌테다닙의 중수소화 유사체, 프리도피딘의 중수소화 유사체, CTP-354, CTP-499, AVP-786, JZP-386, 및 CTP-730으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 연장 방출 제약 제제.

청구항 16

제1항에 있어서, 활성 성분이 테트라베나진, 디히드로테트라베나진, 케타민, 케타민의 중수소화 유사체, 피르페니돈, 및 피르페니돈의 중수소화 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 연장 방출 제약 제제.

청구항 17

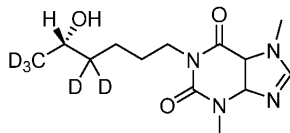
제1항에 있어서, 활성 성분이



인 연장 방출 제약 제제.

청구항 18

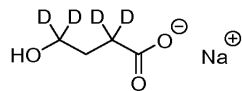
제1항에 있어서, 활성 성분이



인 연장 방출 제약 제제.

청구항 19

제1항에 있어서, 활성 성분이



인 연장 방출 제약 제제.

청구항 20

제1항에 있어서, 연장 방출 제제의 투여로 인한 활성 성분의 용량-정규화된 C_{max} 가 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 활성 성분의 투여로 인한 용량-정규화된 C_{max} 보다 더 낮은 것인, 질환의 치료에서 사용하기 위한, 연장 방출 제약 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비가 1 미만인 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비가 약 0.9 미만인 조성물.

청구항 23

제20항에 있어서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비가 약 0.8 미만인 조성물.

청구항 24

제20항에 있어서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비가 약 0.7 미만인 조성물.

청구항 25

제20항에 있어서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비가 약 0.5 미만인 조성물.

청구항 26

제1항에 있어서, 연장 방출 제제의 투여로 인한 활성 성분의 T_{max} 가 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 활성 성분의 투여로 인한 T_{max} 보다 나중에 발생하는 것인, 질환의 치료에서 사용하기 위한, 연장 방출 제약 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 연장 방출 제제화 T_{max} 에 대한 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 T_{max} 의 비가 1 미만인 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 연장 방출 제제화 T_{max} 에 대한 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 T_{max} 의 비가 약 0.75 미만인 조성물.

청구항 29

제26항에 있어서, 연장 방출 제제화 T_{max} 에 대한 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 T_{max} 의 비가 약 0.5 미만인 조성물.

청구항 30

제26항에 있어서, 연장 방출 제제화 T_{max} 에 대한 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 T_{max} 의 비가 약 0.25 미만인 조성물.

청구항 31

제1항에 있어서, 조성물이 음식과 함께 투여되고 활성 성분의 총 합한 양의 식후 대 공복 C_{max} 의 비가 1 초과인, 질환의 치료에서 사용하기 위한, 연장 방출 제약 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 식후 대 공복 C_{max} 의 비가 약 1.5 초과인 조성물.

청구항 33

제31항에 있어서, 식후 대 공복 C_{max} 의 비가 약 2.0 초과인 조성물.

청구항 34

제1항에 있어서, 활성 성분의 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비가 1 초과인, 질환의 치료에서 사용하기 위한, 연장 방출 제약 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비가 약 1.1 초과인 조성물.

청구항 36

제34항에 있어서, 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비가 약 1.2 초과인 조성물.

청구항 37

제1항에 있어서, 조성물이 음식과 함께 투여되고 활성 성분의 식후 대 공복 AUC_t 의 비가 1 초과인, VMAT2-매개 질환의 치료에서 사용하기 위한, 연장 방출 제약 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 식후 대 공복 AUC_t 의 비가 약 1.1 초과인 조성물.

청구항 39

제37항에 있어서, 식후 대 공복 AUC_t 의 비가 약 1.2 초과인 조성물.

청구항 40

약 100 mg 내지 약 1 g 총 중량의 경구 전달을 위한 고체 투여 형태로:

약 2 내지 약 18%의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진;

약 70% 내지 약 96%의 1종 이상의 희석제;

약 1% 내지 약 10%의 수용성 결합제; 및

약 0.5 내지 약 2%의 계면활성제

를 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 41

제40항에 있어서, 총 중량이 약 350 mg 및 약 750 mg인 연장 방출 제약 제제.

청구항 42

제40항에 있어서, 희석제 또는 희석제들이 만니톨, 락토스, 및 미세결정질 셀룰로스로부터 선택되고;

결합제가 폴리비닐피롤리돈이고;

계면활성제가 폴리소르베이트인 연장 방출 제약 제제.

청구항 43

제40항에 있어서, 약 2.5% 내지 약 11%의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 44

제1항에 있어서,

약 60% 내지 약 70%의 만니톨 또는 락토스;

약 15% 내지 약 25%의 미세결정질 셀룰로스;

약 5%의 폴리비닐피롤리돈 K29/32; 및

약 1 내지 약 2%의 트윈 80

을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 45

제40항에 있어서,

약 4% 내지 약 9%의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진;

약 60% 내지 약 70%의 만니톨 또는 락토스;

약 20% 내지 약 25%의 미세결정질 셀룰로스;

약 5%의 폴리비닐피롤리돈 K29/32; 및

약 1.4%의 트윈 80

을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 46

제40항에 있어서, 약 7.5 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 47

제40항에 있어서, 약 12.5 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 48

제40항에 있어서, 약 15 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 49

제40항에 있어서, 약 25 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 50

제40항에 있어서, 약 30 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 51

제40항에 있어서, 약 50 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 52

약 100 mg 내지 약 1 g 총 중량의 경구 전달을 위한 고체 투여 형태로:

약 70 내지 약 95%의, 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진이 과립의 약 1 내지 약 15%를 차지하는 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진의 과립;

약 5% 내지 약 15%의 1종 이상의 희석제;

약 5% 내지 약 20%의 지속 방출 중합체; 및

약 0.5 내지 약 2%의 윤활제

를 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 53

제52항에 있어서,

약 5% 내지 약 15%의 1종 이상의 분무-건조 만니톨 또는 분무-건조 락토스;

약 5% 내지 약 20%의 지속 방출 중합체; 및
 약 0.5 내지 약 2%의 스테아르산마그네슘
 을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 54

제52항에 있어서, 지속 방출 중합체가 폴리비닐 아세테이트-폴리비닐피롤리돈 혼합물 및 폴리(에틸렌 옥사이드) 중합체로부터 선택되는 것인 연장 방출 제약 제제.

청구항 55

제54항에 있어서, 지속 방출 중합체가 콜리돈® SR, 폴리옥스® N60K, 및 카르보폴®로부터 선택되는 것인 연장 방출 제약 제제.

청구항 56

제55항에 있어서, 지속 방출 중합체가 콜리돈® SR인 연장 방출 제약 제제.

청구항 57

제55항에 있어서, 지속 방출 중합체가 폴리옥스® N60K인 연장 방출 제약 제제.

청구항 58

제55항에 있어서, 지속 방출 중합체가 카르보폴®인 연장 방출 제약 제제.

청구항 59

제52항에 있어서, 총 중량이 약 350 mg 및 약 700 mg인 연장 방출 제약 제제.

청구항 60

제52항에 있어서, 약 5 mg 내지 약 30 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 61

제60항에 있어서, 약 7.5 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 62

제60항에 있어서, 약 12 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 63

제60항에 있어서, 약 15 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 64

제60항에 있어서, 약 25 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 65

제60항에 있어서, 약 30 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 66

제60항에 있어서, 약 50 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 제제.

청구항 67

제40항에 있어서, 연장 방출 제제의 투여로 인한 디히드로테트라베나진의 용량-정규화된 C_{max} 가 즉시 방출 제제

화 또는 비제제화 테트라베나진의 투여로 인한 용량-정규화된 C_{max} 보다 더 낮은 것인, VMAT2-매개 질환의 치료에서 사용하기 위한, 연장 방출 제약 조성물.

청구항 68

제67항에 있어서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비가 1 미만인 조성물.

청구항 69

제67항에 있어서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비가 약 0.9 미만인 조성물.

청구항 70

제67항에 있어서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비가 약 0.8 미만인 조성물.

청구항 71

제67항에 있어서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비가 약 0.7 미만인 조성물.

청구항 72

제67항에 있어서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비가 약 0.5 미만인 조성물.

청구항 73

제35항에 있어서, 연장 방출 제제의 투여로 인한 디히드로테트라베나진의 T_{max} 가 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 테트라베나진의 투여로 인한 T_{max} 보다 나중에 발생하는 것인, VMAT2-매개 질환의 치료에서 사용하기 위한, 연장 방출 제약 조성물.

청구항 74

제73항에 있어서, 연장 방출 제제화 T_{max} 에 대한 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 T_{max} 의 비가 1 미만인 조성물.

청구항 75

제73항에 있어서, 연장 방출 제제화 T_{max} 에 대한 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 T_{max} 의 비가 약 0.75 미만인 조성물.

청구항 76

제73항에 있어서, 연장 방출 제제화 T_{max} 에 대한 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 T_{max} 의 비가 약 0.5 미만인 조성물.

청구항 77

제73항에 있어서, 연장 방출 제제화 T_{max} 에 대한 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 T_{max} 의 비가 약 0.25 미만인 조성물.

청구항 78

제35항에 있어서, 조성물이 음식과 함께 투여되고 디히드로테트라베나진의 총 합한 양의 식후 대 공복 C_{max} 의 비가 1 초과인, VMAT2-매개 질환의 치료에서 사용하기 위한, 연장 방출 제약 조성물.

청구항 79

제78항에 있어서, 식후 대 공복 C_{max} 의 비가 약 1.4 초과인 조성물.

청구항 80

제78항에 있어서, 식후 대 공복 C_{max} 의 비가 약 1.9 초과인 조성물.

청구항 81

제35항에 있어서, 조성물이 음식과 함께 투여되고 디히드로테트라베나진의 총 합한 양의 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비가 1 초과인, VMAT2-매개 질환의 치료에서 사용하기 위한, 연장 방출 제약 조성물.

청구항 82

제81항에 있어서, 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비가 약 1.1 초과인 조성물.

청구항 83

제81항에 있어서, 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비가 약 1.2 초과인 조성물.

청구항 84

제35항에 있어서, 조성물이 음식과 함께 투여되고 디히드로테트라베나진의 총 합한 양의 식후 대 공복 AUC_t 의 비가 1 초과인, VMAT2-매개 질환의 치료에서 사용하기 위한, 연장 방출 제약 조성물.

청구항 85

제84항에 있어서, 식후 대 공복 AUC_t 의 비가 약 1.1 초과인 조성물.

청구항 86

제84항에 있어서, 식후 대 공복 AUC_t 의 비가 약 1.2 초과인 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2014년 2월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 61/937,189 및 2014년 5월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 61/990,061을 우선권 주장하며, 이 가출원들의 개시내용은 그 전문이 기록된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 신규 제약 조성물, 제제, 및 장애의 치료를 위한 그의 사용 방법이 본원에 개시되어 있다.

배경 기술

[0003] 다양한 약물의 투여는 불리한 약력학적 및/또는 약물동태학적 특성, 예컨대 불량한 흡수 또는 낮은 생체이용률, 짧은 반감기 또는 T_{max} , 높은 최대 혈장 농도, 낮은 최소 혈장 농도, 또는 불리한 음식물 영향에 의해 복잡할 수 있다.

[0004] 따라서, 허용되는 생체이용률 및 적당한 음식물 영향을 유지하면서, 개선된 약물 전달 특성, 예컨대 증가된 반감기, 증가된 T_{max} , 감소된 C_{max} 및/또는 용량-정규화된 C_{max} 를 제공하는 연장 방출 제약 제제를 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

[0005] 신규 제약 조성물이, 상기 조성물을 합성하는 방법, 및 본원에 개시된 바와 같이 상기 조성물을 투여함으로써 환자에서 장애의 치료를 위한 방법을 포함한, 상기 조성물을 사용하는 방법과 함께 밝혀졌다.

도면의 간단한 설명

도 1: 테트라베나진 연장 방출 제제의 제조 방법.

도 2: 위-체류(Gastro-Retentive) 연장 방출 대형 정제의 치수.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

특정 실시양태에서, 약 100 mg 내지 약 1 g 총 중량의 경구 전달을 위한 고체 투여 형태로:

약 2 내지 약 18%의 활성 성분;

약 70% 내지 약 96%의 1종 이상의 희석제;

약 1% 내지 약 10%의 수용성 결합제; 및

약 0.5 내지 약 2%의 계면활성제

를 포함하는 연장 방출 제약 제제가 본원에 개시되어 있다.

특정 실시양태에서, 희석제 또는 희석제들은 만니톨, 락토스, 및 미세결정질 셀룰로스로부터 선택되고; 결합제는 폴리비닐피롤리돈이고; 계면활성제는 폴리소르베이트이다.

특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는 약 2.5% 내지 약 11%의 활성 성분을 포함한다.

특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는:

약 60% 내지 약 70%의 만니톨 또는 락토스;

약 15% 내지 약 25%의 미세결정질 셀룰로스

약 5%의 폴리비닐피롤리돈 K29/32; 및

약 1 내지 약 2%의 트윈(Tween) 80을 포함한다.

특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는:

약 4% 내지 약 9%의 활성 성분;

약 60% 내지 약 70%의 만니톨 또는 락토스;

약 20% 내지 약 25%의 미세결정질 셀룰로스

약 5%의 폴리비닐피롤리돈 K29/32; 및

약 1.4%의 트윈 80을 포함한다.

특정 실시양태에서, 약 100 mg 내지 약 1 g 총 중량의 경구 전달을 위한 고체 투여 형태로:

약 70 내지 약 95%의, 활성 성분의 과립(granulation) (여기서 활성 성분은 과립의 약 1 내지 약 15%를 차지한다);

약 5% 내지 약 15%의 1종 이상의 희석제;

약 5% 내지 약 20%의 지속 방출 중합체; 및

약 0.5 내지 약 2%의 윤활제

를 포함하는 연장 방출 제약 제제가 본원에 개시되어 있다.

특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는:

약 5% 내지 약 15%의 1종 이상의 분무-건조 만니톨 또는 분무-건조 락토스;

약 5% 내지 약 20%의 지속 방출 중합체; 및

약 0.5 내지 약 2%의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

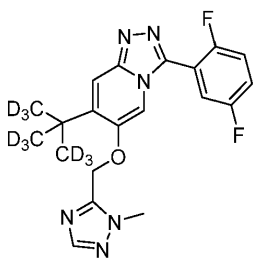
특정 실시양태에서, 지속 방출 중합체는 폴리비닐 아세테이트-폴리비닐피롤리돈 혼합물 및 폴리(에틸렌 옥사이드)

중합체로부터 선택된다.

- [0037] 특정 실시양태에서, 지속 방출 중합체는 콜리돈(Kollidon)® SR, 폴리옥스(POLYOX)® N60K, 및 카르보폴(Carbopol)®로부터 선택된다.
- [0038] 특정 실시양태에서, 지속 방출 중합체는 콜리돈® SR이다.
- [0039] 특정 실시양태에서, 지속 방출 중합체는 폴리옥스® N60K이다.
- [0040] 특정 실시양태에서, 지속 방출 중합체는 카르보폴®이다.
- [0041] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는 약 5 mg 내지 약 250 mg의 활성 성분을 포함한다.
- [0042] 특정 실시양태에서, 활성 성분은 테트라베나진, 디히드로테트라베나진, 케타민, 피르페니돈, 페닐에프린, 에탐부톨, 벤라팍신, 졸리피렘, 에소메프라졸, 란소프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 시탁센탄, 코데인, 히드로코돈, 모르핀, 옥시코돈, 알모트립탄, 엘레트립탄, 나라트립탄, 수마트립탄, 졸미트립탄, 라놀라진, 데스메틸벤라팍신, 미라베그론, 티카그렐로르, 다라플라딤, 릴라플라딤, 닐로티닙, 토파시티닙, 아픽사반, 루미라콕십, 솔라베그론, 리오시구아트, 카리프라진, 네라티닙, 펠리티닙, 포스타마티닙, R-406, 디히드로테트라베나진, NBI-98854, 닌테다닙, F-351, 아고렐라틴, 알모렉산트, 알로그립틴, 아나스트로졸, 아리피프라졸, 아토목세틴, 보센탄, 브리바라세탐, 부프로피온, 세디라닙, 시나칼세트, 클레미줄, 텍스트로메토르판, 디메볼린, 도네페질, 듀록세틴, 핑글리모드, 게피티닙, 이마티닙, ITMN-191, 이바브라딘, 리네졸리드, 로나파르닙, 마라비록, 모사프리드, 나테글리니드, 옥시부티닌, 파록세틴, 파조파닙, 퀘티아핀, 릴피비린, 리모나반트, 롤로필린, 시타글립틴, 톨테로딘, 우데나필, 발프로산, 반데타닙, 빌다글립틴, 알파-리포산, 암브리센탄, 아나세트라핌, 아프레밀라스트, 아타자나비르, 바르독솔론, 바리시티닙, 보세프레비르, 브레카나비르, 카르필조밋, 카르모푸르, 실로스타졸, 코니밤탄, 크리조티닙, 다루나비르, 다사티닙, 디메틸쿠르쿠민, 돌루테그라비르, 엘비테그라비르, 에를로티닙, 에트라비린, 펠바메이트, 필리부비르, 글리클라지드, 이부딜라스트, 이브루티닙, 이데베논, 일로페리돈, 일로프로스트, 인디폴론, 이바카프토르, L-838417, 라코사미드, 라파티닙, 레날리도미드, 로르카세린, 미베프라딜, 밀나시프란, N-부틸 부메타니드, NTP-2014, 니아신, 니아신 전구약물, NS11394, NS-304, MRE-304, MRE-269, 파고클론, 펜티필린, 펜톡시필린, 펜톡시필린 대사산물, PLX4032, 포말리도미드, 포나티닙, PPL-100, 프라지판텔, 프레라데난트, 프리마퀸, 라데퀴닐, 랄테그라비르, 리고세르티프, 리바록사반, 록솔리티닙, 사피나미드, 실로도신, 소듐 옥시베이트, 4-히드록시부티레이트, 소라페닙, 텔카게판트, 탈리도미드, 티게시클린, 오마다시클린, 티자니딘, TPA-023, 트레프로스티닐, 바레스플라딤, 베르시르논, 비크리비록, 레보도파, 카르비도파, 카르비도파와 조합된 레보도파, 아만타딘, 디프라글루란트, 닌테다닙, 및 프리도퍼딘으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0043] 특정 실시양태에서, 활성 성분은 테트라베나진의 중수소화 유사체, 디히드로테트라베나진의 중수소화 유사체, 케타민의 중수소화 유사체, 피르페니돈의 중수소화 유사체, 페닐에프린의 중수소화 유사체, 에탐부톨의 중수소화 유사체, 벤라팍신의 중수소화 유사체, 졸리피렘의 중수소화 유사체, 에소메프라졸의 중수소화 유사체, 란소프라졸의 중수소화 유사체, 오메프라졸의 중수소화 유사체, 판토프라졸의 중수소화 유사체, 라베프라졸의 중수소화 유사체, 시탁센탄의 중수소화 유사체, 코데인의 중수소화 유사체, 히드로코돈의 중수소화 유사체, 모르핀의 중수소화 유사체, 옥시코돈의 중수소화 유사체, 알모트립탄의 중수소화 유사체, 엘레트립탄의 중수소화 유사체, 나라트립탄의 중수소화 유사체, 수마트립탄의 중수소화 유사체, 졸미트립탄의 중수소화 유사체, 라놀라진의 중수소화 유사체, 데스메틸벤라팍신의 중수소화 유사체, 미라베그론의 중수소화 유사체, 티카그렐로르의 중수소화 유사체, 다라플라딤의 중수소화 유사체, 릴라플라딤의 중수소화 유사체, 닐로티닙의 중수소화 유사체, 토파시티닙의 중수소화 유사체, 아픽사반의 중수소화 유사체, 루미라콕십의 중수소화 유사체, 솔라베그론의 중수소화 유사체, 리오시구아트의 중수소화 유사체, 카리프라진의 중수소화 유사체, 네라티닙의 중수소화 유사체, 펠리티닙의 중수소화 유사체, 포스타마티닙의 중수소화 유사체, R-406의 중수소화 유사체, 디히드로테트라베나진의 중수소화 유사체, NBI-98854의 중수소화 유사체, 닌테다닙의 중수소화 유사체, F-351의 중수소화 유사체, 아고렐라틴의 중수소화 유사체, 알모렉산트의 중수소화 유사체, 알로그립틴의 중수소화 유사체, 아나스트로졸의 중수소화 유사체, 아리피프라졸의 중수소화 유사체, 아토목세틴의 중수소화 유사체, 보센탄의 중수소화 유사체, 브리바라세탐의 중수소화 유사체, 부프로피온의 중수소화 유사체, 세디라닙의 중수소화 유사체, 시나칼세트의 중수소화 유사체, 클레미줄의 중수소화 유사체, 텍스트로메토르판의 중수소화 유사체, 디메볼린의 중수소화 유사체, 도네페질의 중수소화 유사체, 듀록세틴의 중수소화 유사체, 핑글리모드의 중수소화 유사체, 게피티닙의 중수소화 유사체, 이마티닙의 중수소화 유사체, ITMN-191의 중수소화 유사체, 이바브라딘의 중수소화 유사체, 리네졸리드의 중수소화 유사체, 로나파르닙의 중수소화 유사체, 마라비록의 중수소화 유사체, 모사프리드의 중

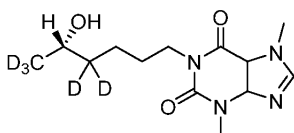
중수소화 유사체, 나테글리니드의 중수소화 유사체, 옥시부티닌의 중수소화 유사체, 파록세틴의 중수소화 유사체, 파조파닙의 중수소화 유사체, 퀘티아핀의 중수소화 유사체, 텔피비린의 중수소화 유사체, 리모나반트의 중수소화 유사체, 롤로필린의 중수소화 유사체, 시타글립틴의 중수소화 유사체, 톨테로딘의 중수소화 유사체, 우데나필의 중수소화 유사체, 발프로산의 중수소화 유사체, 만데타닙의 중수소화 유사체, 빌다글립틴의 중수소화 유사체, 알파-리포산의 중수소화 유사체, 암브리센탄의 중수소화 유사체, 아나세트라핍의 중수소화 유사체, 아프레밀라스트의 중수소화 유사체, 아타자나비르의 중수소화 유사체, 바르독솔론의 중수소화 유사체, 바리시티닙의 중수소화 유사체, 보세프레비르의 중수소화 유사체, 브레카나비르의 중수소화 유사체, 카르필조밋의 중수소화 유사체, 카르모푸르의 중수소화 유사체, 실로스타졸의 중수소화 유사체, 코니밤탄의 중수소화 유사체, 크리조티닙의 중수소화 유사체, 다루나비르의 중수소화 유사체, 다사티닙의 중수소화 유사체, 디메틸쿠르쿠민의 중수소화 유사체, 돌루테그라비르의 중수소화 유사체, 엘비테그라비르의 중수소화 유사체, 에틀로티닙의 중수소화 유사체, 에트라비린의 중수소화 유사체, 펠마메이트의 중수소화 유사체, 필리부비르의 중수소화 유사체, 글리클라지드의 중수소화 유사체, 이부딜라스트의 중수소화 유사체, 이브루티닙의 중수소화 유사체, 이데베논의 중수소화 유사체, 일로페리돈의 중수소화 유사체, 일로프로스트의 중수소화 유사체, 인디폴론의 중수소화 유사체, 이바카프토르의 중수소화 유사체, L-838417의 중수소화 유사체, 라코사미드의 중수소화 유사체, 라파티닙의 중수소화 유사체, 레날리도미드의 중수소화 유사체, 로르카세린의 중수소화 유사체, 미베프라딜의 중수소화 유사체, 밀나시프란의 중수소화 유사체, N-부틸 부메타니드의 중수소화 유사체, NTP-2014의 중수소화 유사체, 니아신의 중수소화 유사체, 니아신 전구약물의 중수소화 유사체, NS11394의 중수소화 유사체, NS-304의 중수소화 유사체, MRE-304의 중수소화 유사체, MRE-269의 중수소화 유사체, 파고클론의 중수소화 유사체, 펜티필린의 중수소화 유사체, 펜톡시필린의 중수소화 유사체, 펜톡시필린 대사산물의 중수소화 유사체, PLX4032의 중수소화 유사체, 포말리도미드의 중수소화 유사체, 포나티닙의 중수소화 유사체, PPL-100의 중수소화 유사체, 프라지판텔의 중수소화 유사체, 프레라테난트의 중수소화 유사체, 프리마퀸의 중수소화 유사체, 라테퀴닐의 중수소화 유사체, 탈테그라비르의 중수소화 유사체, 리고세르티프의 중수소화 유사체, 리바록사반의 중수소화 유사체, 톡솔리티닙의 중수소화 유사체, 사피나미드의 중수소화 유사체, 실로도신의 중수소화 유사체, 소듐 옥시베이트의 중수소화 유사체, 4-히드록시부티레이트의 중수소화 유사체, 소라페닙의 중수소화 유사체, 텔카게판트의 중수소화 유사체, 탈리도미드의 중수소화 유사체, 티게시클린의 중수소화 유사체, 오마다시클린의 중수소화 유사체, 티자니딘의 중수소화 유사체, TPA-023의 중수소화 유사체, 트레프로스티닐의 중수소화 유사체, 바레스플라딕의 중수소화 유사체, 베르시르논의 중수소화 유사체, 비크리비록의 중수소화 유사체, 레보도파의 중수소화 유사체, 카르비도파의 중수소화 유사체, 카르비도파의 중수소화 유사체와 조합된 레보도파의 중수소화 유사체, 아만타딘의 중수소화 유사체, 디프라글루란트의 중수소화 유사체, 닌테다닙의 중수소화 유사체, 프리도피딘의 중수소화 유사체, CTP-354, CTP-499, AVP-786, JZP-386, 및 CTP-730으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0044] 특정 실시양태에서, 활성 성분은



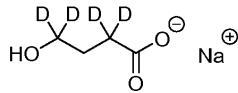
[0045] 이다.

[0046] 특정 실시양태에서, 활성 성분은



[0047] 이다.

[0048] 특정 실시양태에서, 활성 성분은



이다.

- [0049]
- [0050] 특정 실시양태에서, 활성 성분은 테트라베나진, 디히드로테트라베나진, 케타민, 케타민의 중수소화 유사체, 피르페니돈, 및 피르페니돈의 중수소화 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0051] 특정 실시양태에서, 활성 성분은 케타민이다.
- [0052] 특정 실시양태에서, 활성 성분은 피르페니돈의 중수소화 유사체이다.
- [0053] 특정 실시양태에서, 활성 성분은 피르페니돈이다.
- [0054] 특정 실시양태에서, 활성 성분은 피르페니돈의 중수소화 유사체이다.
- [0055] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제제의 투여로 인한 활성 성분의 용량-정규화된 C_{max} 가 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 활성 성분의 투여로 인한 용량-정규화된 C_{max} 보다 더 낮은 것인, 청구항 1에 기재된 바와 같은 연장 방출 제약 조성물의 투여를 포함하는, 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.
- [0056] 특정 실시양태에서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비는 1 미만이다.
- [0057] 특정 실시양태에서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비는 약 0.9 미만이다.
- [0058] 특정 실시양태에서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비는 약 0.8 미만이다.
- [0059] 특정 실시양태에서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비는 약 0.7 미만이다.
- [0060] 특정 실시양태에서, 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 C_{max} 에 대한 연장 방출 제제화 C_{max} 의 비는 약 0.5 미만이다.
- [0061] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제제의 투여로 인한 활성 성분의 T_{max} 가 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 활성 성분의 투여로 인한 T_{max} 보다 나중에 발생하는 것인, 청구항 1에 기재된 바와 같은 연장 방출 제약 조성물의 투여를 포함하는, 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.
- [0062] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제제화 T_{max} 에 대한 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 T_{max} 의 비는 1 미만이다.
- [0063] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제제화 T_{max} 에 대한 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 T_{max} 의 비는 약 0.75 미만이다.
- [0064] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제제화 T_{max} 에 대한 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 T_{max} 의 비는 약 0.5 미만이다.
- [0065] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제제화 T_{max} 에 대한 즉시 방출 제제화 또는 비제제화 T_{max} 의 비는 약 0.25 미만이다.
- [0066] 특정 실시양태에서, 활성 성분의 총 합한 양의 식후 대 공복(fed to fasted) C_{max} 의 비가 1 초과인, 음식과 함께 청구항 1에 기재된 바와 같은 연장 방출 제약 조성물의 투여를 포함하는, 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.
- [0067] 특정 실시양태에서, 식후 대 공복 C_{max} 의 비는 약 1.5 초과이다.
- [0068] 특정 실시양태에서, 식후 대 공복 C_{max} 의 비는 약 2.0 초과이다.
- [0069] 특정 실시양태에서, 활성 성분의 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비가 1 초과인, 청구항 1에 기재된 바와 같은 연장 방출

제약 조성물의 투여를 포함하는, 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.

- [0070] 특정 실시양태에서, 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비는 약 1.1 초과이다.
- [0071] 특정 실시양태에서, 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비는 약 1.2 초과이다.
- [0072] 특정 실시양태에서, 활성 성분의 식후 대 공복 AUC_t 의 비가 1 초과인, 음식과 함께 청구항 1에 기재된 바와 같은 연장 방출 제약 조성물의 투여를 포함하는, VMAT2-매개 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.
- [0073] 특정 실시양태에서, 식후 대 공복 AUC_t 의 비는 약 1.1 초과이다.
- [0074] 특정 실시양태에서, 식후 대 공복 AUC_t 의 비는 약 1.2 초과이다.
- [0075] 특정 실시양태에서, 약 100 mg 내지 약 1 g 총 중량의 경구 전달을 위한 고체 투여 형태로:
- [0076] 약 2 내지 약 18%의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진;
- [0077] 약 70% 내지 약 96%의 1종 이상의 희석제;
- [0078] 약 1% 내지 약 10%의 수용성 결합제; 및
- [0079] 약 0.5 내지 약 2%의 계면활성제
- [0080] 를 포함하는 연장 방출 제약 제제가 본원에 개시되어 있다.
- [0081] 특정 실시양태에서, 총 중량은 약 350 mg 및 약 750 mg이다.
- [0082] 특정 실시양태에서, 희석제 또는 희석제들은 만니톨, 락토스, 및 미세결정질 셀룰로스로부터 선택되고;
- [0083] 결합제는 폴리비닐피롤리돈이고;
- [0084] 계면활성제는 폴리소르베이트이다.
- [0085] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는 약 2.5% 내지 약 11%의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함한다.
- [0086] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는:
- [0087] 약 60% 내지 약 70%의 만니톨 또는 락토스;
- [0088] 약 15% 내지 약 25%의 미세결정질 셀룰로스
- [0089] 약 5%의 폴리비닐피롤리돈 K29/32; 및
- [0090] 약 1 내지 약 2%의 트윈 80을 포함한다.
- [0091] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는
- [0092] 약 4% 내지 약 9%의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진;
- [0093] 약 60% 내지 약 70%의 만니톨 또는 락토스;
- [0094] 약 20% 내지 약 25%의 미세결정질 셀룰로스
- [0095] 약 5%의 폴리비닐피롤리돈 K29/32; 및
- [0096] 약 1.4%의 트윈 80을 포함한다.
- [0097] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는 약 7.5, 12.5 mg, 15 mg, 25 mg, 30 mg, 및 50 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함한다.
- [0098] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는 약 100 mg 내지 약 1 g 총 중량의 경구 전달을 위한 고체 투여 형태로:
- [0099] 약 70 내지 약 95%의, 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진의 과립 (여기서, 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진은 과립의 약 1 내지 약 15%를 차지한다);

- [0100] 약 5% 내지 약 15%의 1종 이상의 희석제;
- [0101] 약 5% 내지 약 20%의 지속 방출 중합체; 및
- [0102] 약 0.5 내지 약 2%의 윤활제를 포함한다.
- [0103] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는:
- [0104] 약 5% 내지 약 15%의 1종 이상의 분무-건조 만니톨 또는 분무-건조 락토스;
- [0105] 약 5% 내지 약 20%의 지속 방출 중합체; 및
- [0106] 약 0.5 내지 약 2%의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0107] 특정 실시양태에서, 지속 방출 중합체는 폴리비닐 아세테이트-폴리비닐피롤리돈 혼합물 및 폴리(에틸렌 옥시드) 중합체로부터 선택된다.
- [0108] 특정 실시양태에서, 지속 방출 중합체는 콜리돈® SR, 폴리옥스® N60K, 및 카르보폴®로부터 선택된다.
- [0109] 특정 실시양태에서, 지속 방출 중합체는 콜리돈® SR이다.
- [0110] 특정 실시양태에서, 지속 방출 중합체는 폴리옥스® N60K이다.
- [0111] 특정 실시양태에서, 지속 방출 중합체는 카르보폴®이다.
- [0112] 특정 실시양태에서, 총 중량은 약 350 mg 및 약 700 mg이다.
- [0113] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는 약 5 mg 내지 약 30 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함한다.
- [0114] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는 약 7.5 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함한다.
- [0115] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는 약 12.5 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함한다.
- [0116] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는 약 15 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함한다.
- [0117] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는 약 25 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함한다.
- [0118] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는 약 30 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함한다.
- [0119] 특정 실시양태에서, 연장 방출 제약 제제는 약 50 mg의 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함한다.
- [0120] 특정 실시양태에서, 디히드로테트라베나진의 총 합한 양의 식후 대 공복 C_{max} 의 비가 1 초과인, 음식과 함께 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 조성물의 투여를 포함하는, VMAT2-매개 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.
- [0121] 특정 실시양태에서, 제약 조성물이 음식과 함께 투여되고 디히드로테트라베나진의 총 합한 양의 식후 대 공복 C_{max} 의 비가 1 초과인, VMAT2-매개 질환의 치료에서 사용하기 위한, 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 조성물이 본원에 개시되어 있다.
- [0122] 특정 실시양태에서, 제약 조성물이 음식과 함께 투여되고 디히드로테트라베나진의 총 합한 양의 식후 대 공복 C_{max} 의 비가 1 초과인, VMAT2-매개 질환을 치료하는 의학의 제조에서 사용하기 위한, 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 조성물이 본원에 개시되어 있다.
- [0123] 특정 실시양태에서, 식후 대 공복 C_{max} 의 비는 약 1.4 초과이다.
- [0124] 특정 실시양태에서, 식후 대 공복 C_{max} 의 비는 약 1.9 초과이다.
- [0125] 특정 실시양태에서, 디히드로테트라베나진의 총 합한 양의 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비가 1 초과인, 음식과 함께 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 조성물의 투여를 포함하는, VMAT2-매개 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.
- [0126] 특정 실시양태에서, 제약 조성물이 음식과 함께 투여되고 디히드로테트라베나진의 총 합한 양의 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비가 1 초과인, VMAT2-매개 질환의 치료에서 사용하기 위한, 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진

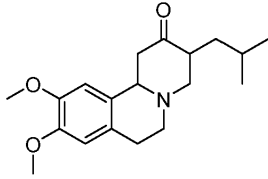
을 포함하는 연장 방출 제약 조성물이 본원에 개시되어 있다.

- [0127] 특정 실시양태에서, 제약 조성물이 음식과 함께 투여되고 디히드로테트라베나진의 총 합한 양의 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비가 1 초과인, VMAT2-매개 질환을 치료하는 의약의 제조에서 사용하기 위한, 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 조성물이 본원에 개시되어 있다.
- [0128] 특정 실시양태에서, 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비는 약 1.1 초과이다.
- [0129] 특정 실시양태에서, 식후 대 공복 AUC_{inf} 의 비는 약 1.2 초과이다.
- [0130] 특정 실시양태에서, 디히드로테트라베나진의 총 합한 양의 식후 대 공복 AUC_t 의 비가 1 초과인, 음식과 함께 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 조성물의 투여를 포함하는, VMAT2-매개 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.
- [0131] 특정 실시양태에서, 제약 조성물이 음식과 함께 투여되고 디히드로테트라베나진의 총 합한 양의 식후 대 공복 AUC_t 의 비가 1 초과인, VMAT2-매개 질환의 치료에서 사용하기 위한, 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 조성물이 본원에 개시되어 있다.
- [0132] 특정 실시양태에서, 제약 조성물이 음식과 함께 투여되고 디히드로테트라베나진의 총 합한 양의 식후 대 공복 AUC_t 의 비가 1 초과인, VMAT2-매개 질환을 치료하는 의약의 제조에서 사용하기 위한, 테트라베나진 또는 디히드로테트라베나진을 포함하는 연장 방출 제약 조성물이 본원에 개시되어 있다.
- [0133] 특정 실시양태에서, 식후 대 공복 AUC_t 의 비는 약 1.1 초과이다.
- [0134] 특정 실시양태에서, 식후 대 공복 AUC_t 의 비는 약 1.2 초과이다.
- [0135] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 만성 과다운동 운동 장애이다.
- [0136] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 만성 과다운동 운동 장애, 헌팅턴병(Huntington's disease), 편무도병, 헌팅턴병과 연관된 무도병, 노인 무도병, 틱 장애, 지연성 운동이상증, 근육긴장이상, 투렛 증후군(Tourette's syndrome), 우울증, 암, 류마티스성 관절염, 정신병, 다발성 경화증, 천식, 파킨슨병(Parkinson's disease) 레보도파-유발 운동이상증, 운동 장애, 및 반향 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0137] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 헌팅턴병이다.
- [0138] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 편무도병이다.
- [0139] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 헌팅턴병과 연관된 무도병이다.
- [0140] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 노인 무도병이다.
- [0141] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 틱 장애이다.
- [0142] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 지연성 운동이상증이다.
- [0143] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 근육긴장이상이다.
- [0144] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 투렛 증후군이다.
- [0145] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 우울증이다.
- [0146] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 암이다.
- [0147] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 류마티스성 관절염이다.
- [0148] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 정신병이다.
- [0149] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 다발성 경화증이다.
- [0150] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 천식이다.
- [0151] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 파킨슨병 레보도파-유발 운동이상증이다.

[0152] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 레보도파-유발 운동이상증이다.

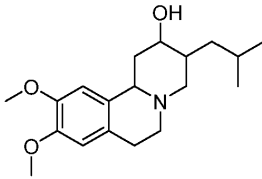
[0153] 특정 실시양태에서, VMAT2-매개 장애는 반향 장애이다.

[0154] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 하기 화합물을 포함한다:



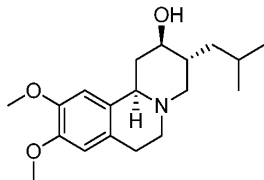
[0155]

[0156] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 하기 화합물을 포함한다:

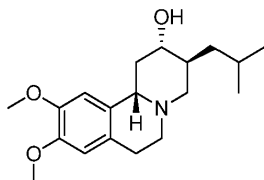


[0157]

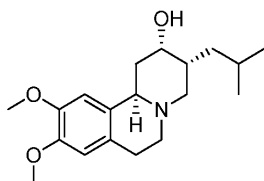
[0158] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 하기 화합물 중 하나 이상을 포함한다:



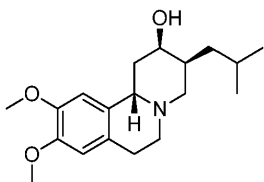
(+)- α -HTBZ



(-)- α -HTBZ



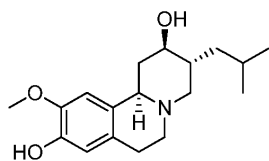
(+)- β -HTBZ



(-)- β -HTBZ

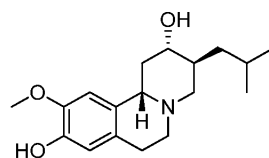
[0159]

[0160] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 하기 화합물 중 하나 이상을 포함한다:



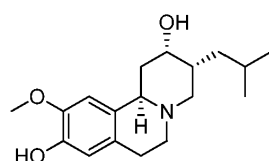
[0161]

[0162] (+)-9-O-데스메틸-α-HTBZ



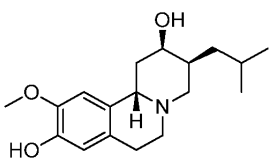
[0163]

[0164] (-)-9-O-데스메틸-α-HTBZ



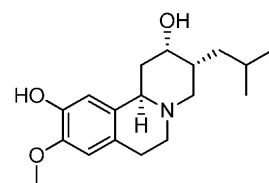
[0165]

[0166] (+)-9-O-데스메틸-β-HTBZ



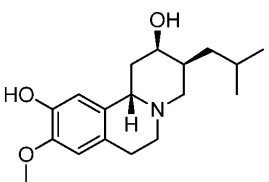
[0167]

[0168] (-)-9-O-데스메틸-β-HTBZ



[0169]

[0170] (+)-10-O-데스메틸-β-HTBZ



[0171]

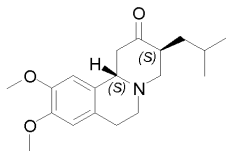
[0172] (-)-10-O-데스메틸-β-HTBZ

[0173] 본원에 개시된 특정 화합물은 유용한 VMAT2 억제 활성을 가질 수 있고, VMAT2가 적극적인 역할을 하는 장애의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 따라서, 특정 실시양태는 또한, 하나 이상의 본원에 개시된 화합물을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물, 뿐만 아니라 상기 화합물 및 조성물의 제조 및 사용 방법도 제공한다. 특정 실시양태는 VMAT2를 억제하는 방법을 제공한다. 다른 실시양태는 VMAT2-매개 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 VMAT2-매개 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 또한, VMAT2의 억제에 의해 개선되는 장애의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에서 사용하기 위한 본원에 개시된 특정 화합물의 용도가 제공된다.

[0174] 본원에 개시된 바와 같은 화합물은 또한, 탄소의 경우 ^{13}C 또는 ^{14}C , 황의 경우 ^{33}S , ^{34}S , 또는 ^{36}S , 질소의 경우 ^{15}N , 및 산소의 경우 ^{17}O 또는 ^{18}O 를 포함하나 그에 제한되지는 않는, 다른 원소에 대해 보다 덜 보편적인 동위원소를 함유할 수 있다.

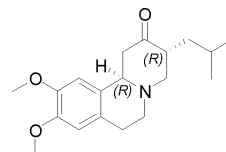
[0175] 본원에 인용된 모든 간행물 및 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 명확하게 포함된다. 그러나, 포함된 간행물 또는 참고문헌 둘 다에서 발견되는 임의의 유사하거나 동일한 용어 및 이 문서에서 명백히 제시되거나 정의되는 임의의 유사하거나 동일한 용어와 관련하여, 이때 이 문서에서 명백히 제시되는 그러한 용어 정의 또는 의미가 모든 관점에서 지배한다.

[0176] 테트라베나진 ((+/-)-시스-테트라베나진, 니토만(Nitoman)®, 크세나진(Xenazine)®, 테트모디스(Tetmodis), Ro 1-9569)은, (3R, 11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디메톡시-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온, 및 (3S, 11bS)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디메톡시-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온의 라세미 혼합물이다. 테트라베나진은 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제이다. 테트라베나진은 통상 헌팅턴병과 연관된 무도병의 치료를 위해 처방된다 ([Savani et al., *Neurology* **2007**, *68*(10), 797]; 및 [Kenney et al., *Expert Review of Neurotherapeutics* **2006**, *6*(1), 7-17]).



[0177]

[0178] (3S, 11bS)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디메톡시-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온



[0179]

[0180] (3R, 11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디메톡시-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온

[0181] 테트라베나진 및 그의 주요 대사산물 알파-디히드로테트라베나진 (α -HTBZ) 및 베타-디히드로테트라베나진 (β -HTBZ)은 VMAT2의 선택적이고 강력한 억제제이다. (Scherman et al., *Mol. Pharmacol.* **1988**, *33*(1):72-7). 인간에서, 카르보닐 환원효소에 의한 테트라베나진의 α -HTBZ 및 β -HTBZ로의 광범위한 간 대사는, 매우 낮고 자주 검출의 한계 미만인, 테트라베나진의 혈장 농도를 초래한다. 따라서, α -HTBZ 및 β -HTBZ는 환자에서 경구 투여된 테트라베나진의 약리 및 치료 활성을 부여하는 것으로 간주된다. 인간 혈장에서, α -HTBZ 및 β -HTBZ는 각각 7시간 및 5시간의 반감기를 갖는다 (크세나진® US 처방 정보). 알파(α)-HTBZ 및 β -HTBZ는 각각 모노-O-데스메틸 대사산물의 쌍 (9-O-데스메틸-HTBZ 및 10-O-데스메틸-HTBZ)으로 대사되고, 이들은, 결국 배설을 위해 글루쿠로니드화(glucuronidation)에 의해 접합된다. β -HTBZ로부터 유래되는 9-O-데스메틸- β -HTBZ 대사산물은 또한, 주요 순환 대사산물이다. CYP2D6은 주로, 인간에서 α -HTBZ 및 β -HTBZ의 O-탈메틸화의 원인이 된다.

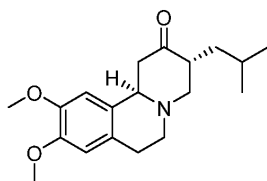
[0182] 본원에 사용된 바와 같이, 하기 용어는 명시된 의미를 갖는다.

[0183] 단수 형태는 구체적으로 언급되지 않는 한 복수 형태를 지칭할 수 있다.

[0184] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약"은 상기 용어가 수식하는 수치를 정량화하기 위해 의도되며, 오차 한계 내의 변수와 같은 값을 나타낸다. 데이터의 도표 또는 표에 주어진 평균 값에 대한 표준 편차와 같은 특정한 오차 한계가 기재되지 않은 경우에, 용어 "약"은 기재된 값, 및 유효 숫자를 고려하여, 그 숫자의 반올림 또는 반내림에 의해 포함될 것인 범위를 포괄할 것인 범위를 또한 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

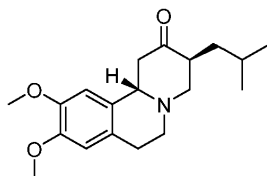
[0185] 값의 범위가 개시되고, 표기법 " n_1 에서 ... n_2 까지" 또는 " n_1 - n_2 "이 사용되는 경우에, 여기서 n_1 및 n_2 는 숫자이고, 이때 달리 명시되지 않는 한, 이 표기법은 숫자 그 자체 및 그 사이의 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 이 범위는 전체적이거나 끝 값 사이 및 끝 값을 포함하는 연속하는 것일 수 있다.

- [0186] 용어 "테트라베나진" 및 "(+/-)-시스-테트라베나진"은 하기 구조를 갖는 (3R, 11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온 및 (3S, 11bS)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온의 라세미 혼합물을 지칭한다:



[0187]

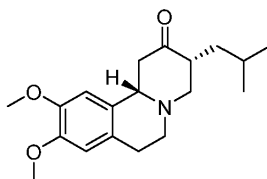
- [0188] (3R, 11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온



[0189]

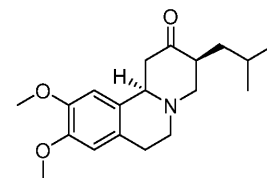
- [0190] (3S, 11bS)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온

- [0191] 용어 "(+/-)-트랜스-테트라베나진"은 하기 구조를 갖는 (3R, 11bS)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온 및 (3S, 11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온의 라세미 혼합물을 지칭한다:



[0192]

- [0193] (3R, 11bS)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온



[0194]

- [0195] (3S, 11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온

- [0196] 비대칭 중심은 본원에 개시된 화합물에 존재한다. 이들 중심은 키랄 탄소 원자 주위의 치환기의 배열에 따라, 기호 "R" 또는 "S"에 의해 지정된다. 본 발명은 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태, 뿐만 아니라 D-이성질체 및 L-이성질체, 및 그의 혼합물도 포함한, 모든 입체화학적 이성질체 형태를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 개별 입체이성질체는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 입수가 가능한 출발 물질로부터 합성적으로 제조될 수 있거나, 거울상이성질체 생성물의 혼합물의 제조에 이은 분리, 예컨대 부분입체이성질체의 혼합물로의 전환에 이은 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술, 키랄 크로마토그래피 칼럼 상에서의 거울상이성질체의 직접 분리, 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정한 입체화합물의 출발 화합물은 상업적으로 입수가 가능하거나 관련 기술분야에 공지된 기술에 의해 제조 및 분해될 수 있다.

- [0197] 추가적으로, 본원에 개시된 화합물은 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen) (E), 및 주잠멘(zusammen) (Z) 이성질체뿐만 아니라 그의 적절한 혼합물도 포함한다. 추가적으로, 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있고; 모든 호변이성질체가 본 발명에 의해 제공된다. 추가적으로, 본원에 개시된 화합물은 비용매화뿐만 아니라 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 용매화 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 비용매화 형태와 동등한 것으로 간주

된다.

- [0198] 용어 "결합"은 결합에 의해 연결된 원자가 보다 큰 하위구조의 일부인 것으로 간주되는 경우에 2개의 원자 또는 2개의 모이어티 사이의 공유 연결을 지칭한다. 결합은 달리 명시되지 않는 한, 단일, 이중, 또는 삼중일 수 있다. 분자의 그림에서 2개의 원자 사이의 파선은 추가적 결합이 그 위치에 존재 또는 부재할 수 있음을 나타낸다.
- [0199] 본원에 사용되는 용어 "장애"는, 용어 "질환", "증후군" 및 (의학적 병태에서와 같은) "병태"와, 이들 모두가 정상적 기능을 손상시키는 인간 또는 동물의 신체 또는 그의 일부의 비정상적 상태를 반영한다는 점에서, 일반적으로 동의어로 의도되며, 이들 용어와 상호 교환적으로 사용되고, 통상적으로는 징후 및 증상을 구별함으로써 나타내어진다.
- [0200] 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 장애 또는 장애와 연관된 증상 중 하나 이상의 완화 또는 제거(abrogating); 또는 장애 자체의 원인(들)의 완화 또는 근절을 포함시키고자 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 장애의 "치료"에 대한 언급은 예방을 포함시키는 것으로 의도된다. 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 장애 및/또는 그의 부수적인 증상의 발병을 지연 또는 저지시키거나, 대상체가 장애를 획득하지 못하게 하거나, 대상체의 장애 획득 위험을 감소시키는 방법을 지칭한다.
- [0201] 용어 "치료 유효량"은, 투여시, 치료되는 장애의 증상 중 하나 이상의 진행을 방지하거나, 어느 정도 완화시키는데 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 용어 "치료 유효량"은 또한, 연구가, 수의사, 의사 또는 임상의학가 모색하는 세포, 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 데에 충분한 화합물의 양을 지칭한다.
- [0202] 용어 "대상체"는 영장류 (예를 들어, 인간, 원숭이, 침팬지, 고릴라 등), 설치류 (예를 들어, 래트, 마우스, 케르빌루스 쥐, 햄스터, 페럿 등), 토끼목 포유 동물, 돼지 (예를 들어, 돼지, 미니 돼지), 말, 개, 고양이 등을 포함하나 그에 제한되지는 않는 동물을 지칭한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는, 예를 들어, 포유동물 대상체, 예컨대 인간 환자에 대한 언급에서 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.
- [0203] 용어 "조합 요법"은 본 개시내용에 기재된 치료 장애를 치료하기 위해 둘 이상의 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 이러한 투여는, 예컨대 고정 비의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐로의 또는 각각의 활성 성분대 대한 다중 개별 캡슐로의, 실질적으로 동시적 방식으로의 이들 치료제의 공동 투여를 포괄한다. 게다가, 이러한 투여는 순차적 방식으로의 각각의 유형의 치료제의 사용도 포괄한다. 어느 경우에도, 치료 요법은 본원에 기재된 장애의 치료에서 약물 조합의 유익한 효과를 제공할 것이다.
- [0204] 용어 "만성 과다운동 운동 장애"는 여러가지로 "강박적", "규칙적 순환을 하는", 또는 "상동적"으로 칭해지는, 비의도적, 반복적, 무질서한 운동 행위를 특징으로 하는 장애를 지칭한다. 인간에서, 만성 과다운동 운동 장애는 심인성 (예를 들어, 틱증), 특발성 (예를 들어, 투렛 증후군 및 파킨슨병에서와 같이), 유전 (예를 들어, 헌팅턴병의 무도병 특성에서와 같이), 전염성 (예를 들어, 시드남 무도병(Sydenham's Chorea)에서와 같이)이거나, 약물-유도 지연성 운동이상증에서와 같을 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, "과다운동 운동 장애"는 모든 심인성, 특발성, 유전, 및 약물-유도 운동 장애를 지칭하고 포함한다.
- [0205] 용어 "상동적"은 복잡한 일련의 동작으로서, 약간의 변화와 함께 또는, 덜 통상, 반복적으로 나타나는 반복 거동을 지칭한다.
- [0206] 용어 "반항 장애" 또는 "ODD"는 타인을 의도적으로 괴롭히고 거슬리게 하는 경향 및 공격성을 특징으로 하는 정신 장애를 지칭한다. 진단 가이드라인에 따르면, 반항 장애는 실체처럼 보이는 사람을 향해 반항, 불순종, 적대적이고 부정적인 거동의 반복 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 반항 장애는 6개월 이상 동안 발생한다. 한 실시양태에서, 반항 장애는 동일한 발달 수준에서 다른 아이들보다 더 자주 발생한다. 한 실시양태에서, 반항 장애로 진단되기 위해, 아이들은 다음 증상 중 네가지 이상을 나타내야 한다: 1) 자주 화가 나서 이성을 잃거나, (2) 자주 성인과 논쟁을 벌이거나, (3) 자주 적극적으로 성인의 요구 또는 규칙을 준수하기를 반항 또는 거부하거나, (4) 자주 자신의 잘못된 행동이나 실수에 대해 타인을 비난하거나, (5) 자주 화를 잘 내거나 타인에 의해 쉽게 짜증을 내거나, (6) 자주 분노하고 분개하거나, (7) 자주 앙심을 품고 보복을 하려 한다. 한 실시양태에서, 반항 장애를 가진 아이에서 예상할 수 있는 거동은 다음을 포함한다: (1) 주장하는 것, (2) 부정적인 거동에 대한 결과로 권한을 잃는 것에 마음을 쓰지 않는다고 주장하는 것, (3) 지속적으로 타인에게 책임을 전가하는 것, (4) 행동에 대한 책임을 수락하지 않는 것, (5) 지시를 무시하는 것, (6) 서로 (예를 들어 부모와 교사)에 대하여 성인처럼 가장하는 놀이를 하는 것, (7) "타임 아웃(time out)"에 가는 것을 거부하는 것,

(8) 명령에 대한 저항, (9) 완고, (10) 한계를 시험하는 것, 및 (11) 성인 또는 또래와 타협, 항복, 또는 협상하는 것을 꺼리는 것.

[0207] 용어 "파킨슨병 레보도파-유발 운동이상증", "레보도파-유발 운동이상증", 또는 "LID"는 무질서 또는 과도한 움직임 ("과운동증" 또는 "운동이상증"으로 칭해짐), 또는 느낌, 또는 움직임 부족 ("운동 저하증", "운동 완서", 또는 "운동 불능")을 특징으로 하는 비정상적 근육 활동 장애를 지칭한다. 레보도파-유발 운동이상증은, 레보도파 투여와의 그의 관계를 기반으로, 피크-용량, 이상성, 오프 상태(off state), 온 상태(on state), 및 요요 운동이상증으로서 분류된다. 피크-용량 운동이상증은 LID의 가장 통상적인 형태이고 레보도파의 피크 혈장 (및 가능하게는 높은 선조체) 수준과 관련된다. 이들은 머리, 몸통, 및 사지, 및 때로는 호흡 근육을 포함한다. 용량 감소는, 빈번히 파킨슨 증상의 악화(deterioration)의 대가로, 피크-용량 운동이상증을 완화시킬 수 있다. 나중 단계에서 근육긴장이상이 중첩될 수 있지만, 피크-용량 운동이상증은 대개 무도병과 유사하다. 혈장 레보도파 수준이 상승 또는 하강할 때 이상성 운동이상증이 발생되지만, 피크 수준으로는 아니다. 이들은 또한 D-I-D (운동이상증-개선-운동이상증)로 칭해진다. 무도병 또는 혼합 패턴이 발생할 수 있지만, D-I-D는 사실상 통상 근육긴장이상이다. 이들은 레보도파 용량 감소에 반응하지 않고 오히려 레보도파의 고용량으로 개선될 수 있다. "오프" 상태 근육긴장이상은 혈장 레보도파 수준이 낮을 때 (예를 들어, 아침에) 발생한다. 이들은 대개 한쪽 발에서의 고통스런 경련으로서 발생하는 순수한 근육긴장이상이다. 이들은 레보도파 요법에 반응한다. LID의 희귀한 형태는"온" 상태 근육긴장이상 (레보도파의 보다 높은 수준 동안에 발생) 및 요요 운동이상증 (완전히 예측할 수는 없는 패턴)을 포함한다.

[0208] 용어 "VMAT2"는 모노아민-특히 신경전달물질, 예컨대 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌 및 히스타민-을 세포 시토플로부터 시냅스 소포 내로 수송하도록 작용하는 내재성 막 단백질인 소포성 모노아민 수송체 2를 지칭한다.

[0209] 용어 "VMAT2-매개 장애"는 비정상적 VMAT2 활성을 특징으로 하는 장애를 지칭한다. VMAT2-매개 장애는 VMAT2를 조정함으로써 완전히 또는 부분적으로 매개될 수 있다. 특히, VMAT2-매개 장애는 VMAT2의 억제제 기저 장애에 일부 영향을 미치는 장애이며, 예를 들어, VMAT2 억제제의 투여는 치료받는 환자의 적어도 일부에서 일부 개선을 초래한다.

[0210] 용어 "VMAT2 억제제", "VMAT2를 억제한다", 또는 "VMAT2의 억제"는 VMAT2의 기능을 변경하는 본원에 개시된 화합물의 능력을 지칭한다. VMAT2 억제제는 억제제와 VMAT2 사이의 가역적 또는 비가역적 공유 결합을 형성함으로써 또는 비공유적으로 결합된 복합체의 형성을 통해 VMAT2의 활성을 차단 또는 감소시킬 수 있다. 이러한 억제는 오직 특정한 세포 유형에서만 분명해질 수 있거나 특정한 생물학적 사상에 따라 달라질 수 있다. 용어 "VMAT2 억제제", "VMAT2를 억제한다", 또는 "VMAT2의 억제"는 또한 VMAT2와 천연 기질 사이에 복합체가 형성되는 개연성을 감소시킴으로써 VMAT2의 기능을 변경하는 것을 지칭한다.

[0211] 용어 "의 중수소화 유사체"는, 비-동위원소 농축 분자상의 하나 이상의 수소-함유 위치가 자연 발생 수준 초과로 중수소로 농축되어 있는 것인, 소정의 비-동위원소 농축된 것과 동일한 화학 구조를 갖는 화합물을 지칭한다.

[0212] 용어 "피르페니돈의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,383,823의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.

[0213] 용어 "페닐에프린의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 7,745,665의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.

[0214] 용어 "에탐부톨의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 7,767,860의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.

[0215] 용어 "벤라팍신의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 7,456,317의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.

[0216] 용어 "줄리피렘의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 7,772,248의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.

[0217] 용어 "에소메프라졸, 란소프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸, 또는 라베프라졸의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 7,598,273의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.

[0218] 용어 "시탁센탄의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 7,863,308의 일반 구조

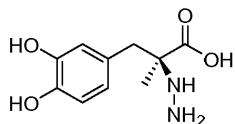
식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.

- [0219] 용어 "코데인, 히드로코돈, 모르핀, 또는 옥시코돈의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 7,872,013의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0220] 용어 "알모트립탄, 엘레트립탄, 나라트립탄, 수마트립탄, 또는 졸미트립탄의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20080103189의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0221] 용어 "케타민의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 7,638,651의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0222] 용어 "라놀라진의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20080312247의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0223] 용어 "데스메틸벤라파신의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20080234257의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0224] 용어 "미라베그론의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,586,760의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0225] 용어 "티카그렐로르의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20120301458의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0226] 용어 "다라플라딘의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20110306552의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0227] 용어 "릴라플라딘의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,575,348의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0228] 용어 "닐로티닙의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20110053968의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0229] 용어 "토파시티닙의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,299,084의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0230] 용어 "아픽사반의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20100130543의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0231] 용어 "루미라코십의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,227,451의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0232] 용어 "솔라베그론의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20100120861의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0233] 용어 "리오시구아트의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20110201626의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0234] 용어 "카리프라진의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20110117214의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0235] 용어 "네라티닙 또는 펠리티닙의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 PCT 공개 번호 WO 2011123524의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0236] 용어 "포스타마티닙 또는 R-406의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20110206661의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0237] 용어 "디히드로테트라베나진의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20120003330의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.
- [0238] 용어 "L-838417의 중수소화 유사체"는, 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 PCT 공개 번호 WO2010025407, WO2013170242, 및 WO2013170243의 일반 구조식 및 구체적 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.

[0239] 용어 "펜톡시필린 또는 펜톡시필린 대사산물의 중수소화 유사체"는, 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 PCT 공개 번호 WO2009108375, WO 2009108383, WO2012031073, WO 2012031072, 및 WO2013159006의 일반 구조식 및 구체적인 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.

[0240] 용어 "레보도파의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 PCT 공개 번호 WO 2007093450의 일반 구조식 및 구체적인 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.

[0241] 용어 "카르비도파의 중수소화 유사체"는, 비-동위원소 농축 분자상의 하나 이상의 수소-함유 위치가 자연 발생 수준 초과로 중수소로 농축되어 있는 것인, 카르비도파의 유사체를 지칭한다.

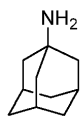


[0242]

[0243] **카르비도파**

[0244] 비-동위원소 농축 카르비도파는 문헌 [Falck, Drug Intel. Clin. Pharm., 1976, 10(2), 84-5]; [Pinder et al., Drugs, 1976, 11(5), 329-77]; 및 [Rao et al., Adv. Neurol., 1973, 3, 73-7]에 기재되어 있고, 이들 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0245] 용어 "아만티딘의 중수소화 유사체"는, 비-동위원소 농축 분자상의 하나 이상의 수소-함유 위치가 자연 발생 수준 초과로 중수소로 농축되어 있는 것인, 아만티딘의 유사체를 지칭한다.

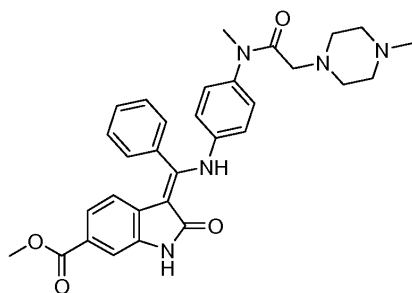


[0246]

[0247] **아만티딘**

[0248] 비-동위원소 농축 아만티딘은 문헌 [Danielczyk, J. Neural. Trans., Suppl., 1995, 46(Parkinsons Disease: Experimental Models and Therapy), 399-405]; [Ebadi et al., Parkinson's Disease, 2005, 685-690]; [Singer et al., J. Appl. Res. (2006), 6(3), 240-245]; [Dashtipour et al., Neurol. Disease Ther., 2007, 92(Handbook of Parkinson's Disease (4th Edition)), 293-307]에 기재되어 있고, 이들 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0249] 용어 "닌테다닙의 중수소화 유사체"는, 비-동위원소 농축 분자상의 하나 이상의 수소-함유 위치가 자연 발생 수준 초과로 중수소로 농축되어 있는 것인, 닌테다닙의 유사체를 지칭한다.



[0250]

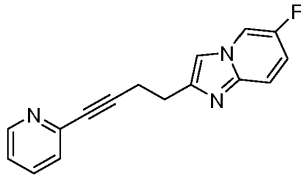
[0251] **닌테다닙**

[0252] 비-동위원소 농축 닌테다닙은 문헌 [Roth et al., J. Med. Chem., 2009, 52(14), 4466-4480]; WO 2004017948; WO 2006067165; 및 US 6,762,180에 기재되어 있고, 이들 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0253] 용어 "프리도피딘의 중수소화 유사체"는, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 PCT 공개 번호 WO 2012028635의 일반 구조식 및 구체적인 화합물을 참조하여 정의될 수 있다.

[0254] 용어 "디프라글루란트의 중수소화 유사체"는, 비-동위원소 농축 분자상의 하나 이상의 수소-함유 위치가 자연

발생 수준 초과로 중수소로 농축되어 있는 것인, 디프라글루란트의 유사체를 지칭한다.



디프라글루란트

비-동위원소 농축 디프라글루란트는 PCT 공개 번호 WO 2005123703의 실시예 74의 화합물로서 기재되어 있고, 및 WO 2013186311에 추가로 기재되어 있으며, 이들 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

용어 "치료상 허용되는"은 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 면역원성 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 타당한 이익/위험 비와 잘 맞고, 그의 의도하는 용도에 효과적인 화합물 (또는 염, 전구약물, 호변 이성질체, 썬비터 이온 형태 등)을 지칭한다.

용어 "제약상 허용되는 담체", "제약상 허용되는 부형제", "생리학상 허용되는 담체" 또는 "생리학상 허용되는 부형제"는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액상 또는 고상 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 각각의 성분은 제약 제제의 다른 성분과 상용성이 있다는 점에서 "제약상 허용되는"이어야 한다. 이는 또한 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 면역원성, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기에 적합하여야 하며, 타당한 이익/위험 비와 잘 맞아야 한다. 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005]; [Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005]; 및 [Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007]; [Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004]을 참조한다.

용어 "활성 성분", "활성 화합물" 및 "활성 물질"은 장애의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선하기 위해 대상체에게 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 또는 단독으로 투여되는 화합물을 지칭한다.

용어 "약물", "치료제" 및 "화학 요법제"는 장애의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선하기 위해 대상체에게 투여되는 화합물 또는 그의 제약 조성물을 지칭한다.

용어 "연장 방출", "연장 방출 제제", "지속 방출" 및 "지속 방출 제제"는, 종래의 즉시 방출 투여 형태와 비교 시 투여 형태로부터의 활성 물질의 방출의 지속 기간 또는 위치가 지연되는 것인, 방출 제어 부형제를 함유하는 투여 형태를 지칭한다. 특정 실시양태에서 연장 방출 투여 형태는 보다 느린 상승 속도 (지연 T_{max}) 또는 보다 낮은 피크 농도 (보다 낮은 용량-정규화된 C_{max})를 특징으로 하는 활성 물질 혈장 농도를 초래한다. 특정 실시양태에서 연장 방출 투여 형태는 활성물질의 동등 양을 갖는 종래의 즉시 방출 투여 형태와 유사하거나 보다 큰 전신 노출 (AUC)을 초래한다.

용어 "방출 제어 부형제"는 주된 기능이 종래의 즉시 방출 투여 형태와 비교해서 투여 형태로부터의 활성 물질의 방출의 지속 기간 또는 위치를 변경하는 것인 부형제를 지칭한다.

용어 "비방출 제어 부형제"는 주된 기능이 종래의 즉시 방출 투여 형태와 비교해서 투여 형태로부터의 활성 물질의 방출의 지속 기간 또는 위치를 변경하는 것을 포함하지 않는 부형제를 지칭한다.

용어 "전구약물"은 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 화합물 작용성 유도체를 지칭하며, 생체내에서 모 화합물로 용이하게 전환가능하다. 전구약물은 자주 유용한데, 그 이유는, 일부 상황에서, 이들이 모 화합물보다 투여하기에 보다 용이할 수 있기 때문이다. 이는, 예를 들어, 경구 투여에 의해 생체이용 가능할 수 있으며, 한편 모 화합물은 아니다. 전구약물은 또한 모 화합물에 비해 제약 조성물에서의 용해도가 증진될 수 있다. 전구약물은 효소 공정 및 대사 가수분해를 포함한, 다양한 기전에 의해 모 약물로 전환될 수 있다. 문헌 [Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294]; [Morozowich et al. in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977]; ["Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987];

["Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, **1985**]; [Wang et al., *Curr. Pharm. Design* **1999**, 5, 265-287]; [Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, 27, 235-256]; [Mizen et al., *Pharm. Biotech.* **1998**, 11, 345-365]; [Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696]; [Asgharnejad in "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, **2000**]; [Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, 15, 143-53]; [Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 183-209]; [Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, 20, 1-12]; [Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, 86, 1-39]; [Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, 17, 179-96]; [Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, 8, 1-38]; [Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 115-130]; [Fleisher et al., *Methods Enzymol.* **1985**, 112, 360-381]; [Farquhar et al., *J. Pharm. Sci.* **1983**, 72, 324-325]; [Freeman et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 875-877]; [Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, 4, 49-59]; [Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421]; [Nathwani and Wood, *Drugs* **1993**, 45, 866-94]; [Sinhbabu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 241-273]; [Stella et al., *Drugs* **1985**, 29, 455-73]; [Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 117-151]; [Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 131-148]; [Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, 2, 148-155]; [Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 63-80]; [Waller et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1989**, 28, 497-507]을 참조한다.

[0266] 본원에 개시된 화합물은 치료상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치료상 허용되는 염"은 본원에 정의된 바와 같은 치료상 허용되는 본원에 개시된 화합물의 염 또는 쥘비터이온 형태를 나타낸다. 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에 또는 개별적으로 적절한 화합물을 적합한 산 또는 염기와 반응시켜 제조할 수 있다. 치료상 허용되는 염은 산 부가염 및 염기 부가염을 포함한다. 염의 제조 및 선택에 대한 보다 완전한 논의에 대해서는, 문헌 ["Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stah and Wermuth, Ed., (Wiley-VCH and VHCA, Zurich, **2002**)] 및 [Berge et al., *J. Pharm. Sci.* **1977**, 66, 1-19]을 참조한다.

[0267] 제약상 허용되는 염의 제조에서 사용하기에 적합한 산은 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아실화 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 붕산, (+)-캄포르산, 캄포르술폰산, (+)-(1S)-캄포르-10-술폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 시클로헥산술폰산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-히드록시-에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, L-글루탐산, α-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브로민화수소산, 염산, 아이오딘화수소산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 1-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 과염소산, 인산, L-피코글루탐산, 사카르산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술폰산, 운데실렌산 및 발레르산을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다.

[0268] 제약상 허용되는 염의 제조에 사용하기에 적합한 염기는 무기 염기, 예컨대 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 수산화아연 또는 수산화나트륨; 및 유기 염기, 예컨대 1급, 2급, 3급, 및 4급, 지방족 및 방향족 아민, 예를 들어 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민, 디에틸아민, 디메틸아민, 디프로필아민, 디이소프로필아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸아민, 에틸렌디아민, 이소프로필아민, N-메틸-글루카민, 히드라바민, 1H-이미다졸, L-리신, 모르폴린, 4-(2-히드록시에틸)-모르폴린, 메틸아민, 피페리딘, 피페라진, 프로필아민, 피롤리딘, 1-(2-히드록시에틸)-피롤리딘, 피리딘, 퀴누클리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 2급 아민, 트리에탄올아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, N-메틸-D-글루카민, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올, 및 트로메타민을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다.

[0269] 화학식의 화합물 및 그의 하위그룹에 대한 언급은 그의 이온 형태, 다형체, 의사다형체, 무정형 형태, 및 용매 화물을 포함한다. "결정질 형태", "다형체", 및 "신규 형태"는 본원에서 상호 교환적으로 사용될 수 있고, 특정한 결정질 또는 무정형 형태가 언급되지 않는 한, 예를 들어, 그의 다형체, 의사다형체, 용매화물 (수화물 포함), 공결정, 비용매화 다형체 (무수물 포함), 형태 다형체, 및 무정형 형태, 뿐만 아니라 혼합물도 포함한, 화합물의 모든 결정질 및 무정형 형태를 포함하도록 의도된다. 일부 실시양태에서, 화합물에 대한 언급은 그의 다형체, 용매화물, 및/또는 공결정을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식의 화합물 및 그의 하위그룹에 대한 언급은 그의 다형체를 포함한다. 유사하게, 용어 "염"은 화합물의 염의 다형체를 포함한다.

[0270] **제약 제제**

[0271] 본 발명의 화합물이 미가공 화합물로서 부여되는 것이 가능할 수 있지만, 이들을 제약 조성물로서 제공하는 것이 또한 가능하다. 따라서, 본원에 개시된 특정 화합물 중 하나 이상, 또는 그의 하나 이상의 제약상 허용되는 염, 전구약물, 또는 용매화물을, 그의 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료 성분과 함께 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 널리 공지된 기술, 담체 및 부형제 중 임의의 것은 적합하게 사용될 수 있고, 관련 기술분야; 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다. 본원에 개시된 제약 조성물은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방식으로, 예를 들어, 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의하여 제조될 수 있다. 제약 조성물은 또한 변형 방출 투여 형태, 예를 들어 지연형-, 연장형-, 장기형-, 지속형-, 펄스형-, 제어형-, 가속형- 및 신속형-, 표적형-, 프로그래밍형-방출, 및 위-체류 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 이들 투여 형태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 종래의 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다. (문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 2002; Vol. 126] 참조).

[0272] 조성물은 경구 투여에 적합한 것들을 포함한다. 조성물은 편리하게는 단위 투여 형태 내에 제공할 수 있으며, 제약업체에 널리 공지된 방법 중 임의의 것에 의해 제조할 수 있다. 통상적으로, 이들 방법은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 전구약물 또는 용매화물 ("활성 성분")을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액상 담체 또는 미분화된 고상 담체 또는 이들 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합시킨 다음에, 필요에 따라, 생성물을 목적하는 제제로 성형하는 것에 의해 제조한다.

[0273] 경구 투여에 적합한 본원에 개시된 화합물의 제제는 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 포함하는 캡슐, 사세 또는 정제와 같은 불연속형 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액상 에멀전 또는 유중수 액상 에멀전으로서 제공할 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연질약 또는 페이스트로서 제공할 수 있다.

[0274] 경구로 사용할 수 있는 제약 제제는 정제, 젤라틴으로 제조된 푸쉬핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐도 포함한다. 정제는, 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형하여 제조할 수 있다. 압착 정제는 적합한 기계에서 결합제, 불활성 회석제, 또는 윤활제, 계면활성제 또는 분산제와 임의로 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 압축하여 제조할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액상 회석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조할 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링(scoring)할 수 있고, 그 안에 든 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하도록 제제화할 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다. 푸쉬핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제 및 임의로 안정화제와의 혼합물로 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물을 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액상 파라핀 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다. 게다가, 안정화제를 첨가할 수 있다. 당의정 코어에는 적절한 코팅을 제공한다. 이를 목적으로, 임의로 아라비카검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 락커액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축 당 용액을 사용할 수 있다. 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 확인 또는 특성화하기 위해 염료 또는 안료를 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.

[0275] 특정 실시양태에서, 회석제는 만니톨 분말, 분무 건조 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 인산이칼슘, 인산삼칼슘, 전분, 예비젤라틴화 전분, 압축성 당, 규화 미세결정질 셀룰로스, 및 탄산칼슘으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0276] 특정 실시양태에서, 계면활성제는 트윈 80, 소듐 라우릴 술페이트, 및 도큐세이트 소듐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0277] 특정 실시양태에서, 결합제는 포비돈 (PVP) K29/32, 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 에틸셀룰로스 (EC), 옥수수 전분, 예비젤라틴화 전분, 젤라틴, 및 당으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0278] 특정 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산칼슘, 수

소화 식물성유, 광유, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 4000-6000, 탈크, 및 글리세릴 베헤네이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0279] 특정 실시양태에서, 지속 방출 중합체는 폴리옥스® (폴리 (에틸렌 옥시드), 폴리옥스® N60K 등급, 콜리돈® SR, HPMC, HPMC (고 점도), HPC, HPC (고 점도), 및 카르보폴®로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0280] 특정 실시양태에서, 연장/제어 방출 코팅은 에틸셀룰로스 중합체, 에컨대 에토셀(ETHOCEL)TM 및 수릴리스(Surelease)® 수성 에틸 셀룰로스 분산액의 군으로부터 선택된다.

[0281] 특정 실시양태에서, 항산화제는 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 아스코르브산나트륨, 및 α-토코페롤로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0282] 특정 실시양태에서, 정제 코팅은 오파드리(Opadry)® 200, 오파드리® II, 오파드리® fx, 오파드리® amb, 오파글로스(Opaglos)® 2, 오파드리® tm, 오파드리®, 오파드리® NS, 오파룩스(Opalux)®, 오파틴트(Opatint)®, 오파스프레이(Opaspray)®, 누트라피시언트(Nutraficient)®의 군으로부터 선택된다.

[0283] 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분의, 본원에서 아래에 기재된 바와 같은, 유효 용량을 함유하는 것들, 또는 그의 적절한 분획이다.

[0284] 화합물은 1일 0.1 내지 500 mg/kg의 용량으로 경구로 투여할 수 있다. 성인 인간에 대한 용량 범위는 일반적으로 5 mg 내지 2 g/일이다. 정제 또는 불연속형 단위로 제공되는 제공물의 다른 형태는 편리하게는 이러한 투여량에서 또는 이러한 투여량의 배수로 효과적인 하나 이상의 화합물의 양을 함유할 수 있으며, 단위는 예를 들어 5 내지 500 mg, 일반적으로 약 10 내지 200 mg을 함유한다.

[0285] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합할 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여양식에 따라 달라질 것이다.

[0286] 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 주치의의 책임 하에 있을 것이다. 임의의 특정한 환자에 대한 구체적인 용량 수준은 사용되는 구체적 화합물의 활성, 연령, 체중, 전신 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조합, 치료되는 정확한 장애, 및 치료되는 장애의 중증도를 포함한, 여러가지의 인자에 따라 달라질 것이다. 또한, 투여 경로는 장애 및 그의 중증도에 따라 달라질 수 있다.

[0287] 환자의 병태가 개선되지 않을 경우에, 환자의 장애의 증상을 개선하거나 또는 달리 제어 또는 제한하기 위해, 의사의 결정권으로 화합물을 만성적으로, 즉 환자의 인생의 지속 기간 내내를 포함한, 연장된 기간 동안 투여할 수 있다.

[0288] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 결정권으로 화합물의 투여를 계속적으로 제공하거나 또는 특정 시간 길이 동안 이를 일시적으로 정지 (즉, "휴약기")할 수 있다.

[0289] 일단 환자의 병태의 개선이 일어나면, 필요에 따라 유지 용량을 투여한다. 그 후에, 투여의 투여량 또는 빈도, 또는 이들 둘 다를, 증상의 함수로서, 개선된 장애가 유지되는 수준으로 감소시킬 수 있다. 그러나, 환자는 증상의 임의의 재발시 장기에 걸쳐 간헐 치료를 요구할 수 있다.

[0290] 적용중

[0291] VMAT2-매개 장애를 갖고 있거나 갖고 있는 것으로 의심되는 대상체에게, 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물, 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, VMAT2-매개 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.

[0292] VMAT2-매개 장애는, 만성 과다운동 운동 장애, 헌팅턴병, 편무도병, 헌팅턴병과 연관된 무도병, 노인 무도병, 틱 장애, 지연성 운동이상증, 근육긴장이상, 투렛 증후군, 우울증, 암, 류마티스성 관절염, 정신병, 다발성 경화증, 천식, 파킨슨병 레보도파-유발 운동이상증, 운동 장애, 및 반향 장애, 및/또는 VMAT2 억제제를 투여함으로써 감소, 완화, 또는 예방될 수 있는 임의의 장애를 포함하나, 그에 제한되지는 않는다.

[0293] 운동 장애는 운동 실조증, 피질 변성, 운동이상증 (발작성), 근육긴장이상 (전반적, 분절성, 국소), 예를 들어 안검 연축, 연축 사경 (자궁 근육긴장이상), 서경 (사지 근육긴장이상), 후두 근육긴장이상 (경련성 발성장애), 및 입턱 근육긴장이상, 수전증, 유전성 강직성 하반신 마비, 헌팅턴병, 다계통 위축 (샤이 드래거 증후군(Shy Drager Syndrome)), 간대성 근경련 파킨슨병, 진행성 핵상성 마비, 하지 불안 증후군, 레트 증후군(Rett Syndrome), 뇌졸중으로 인한 경직, 뇌성 마비, 다발성 경화증, 척수 또는 뇌 손상, 시드남 무도병, 지연성 운동

이상증/근육긴장이상, 틱증, 투렛 증후군, 및 윌슨병을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다.

- [0294] 본원에 개시된 화합물 또는 그의 대사산물의 혈장 수준은 문헌 [Li et al. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **2005**, *19*, 1943-1950]; [Jindal, et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* **1989**, *493(2)*, 392-7]; [Schwartz, et al., *Biochemical Pharmacology* **1966**, *15(5)*, 645-55]; [Mehvar, et al., *Drug Metabolism and Disposition* **1987**, *15(2)*, 250-5]; [Roberts et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* **1981**, *226(1)*, 175-82]; 및 거기에 인용된 임의의 참고문헌에 기재된 방법 및 그로부터 만든 임의의 변형을 사용하여 측정할 수 있다.
- [0295] 포유동물 대상체 내 시토크롬 P₄₅₀ 아이소형의 예는 CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46, 및 CYP51을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다.
- [0296] 포유 동물 대상체 내 모노아민 산화 효소 아이소형의 예는 MAO_A 및 MAO_B를 포함하나, 그에 제한되지는 않는다.
- [0297] 시토크롬 P₄₅₀ 아이소형의 억제제는 문헌 [Ko et al. (*British Journal of Clinical Pharmacology*, **2000**, *49*, 343-351)]의 방법에 의해 측정한다. MAO_A 아이소형의 억제제는 문헌 [Weyler et al. (*J. Biol Chem.* **1985**, *260*, 13199-13207)]의 방법에 의해 측정한다. MAO_B 아이소형의 억제제는 문헌 [Uebelhack et al. (*Pharmacopsychiatry*, **1998**, *31*, 187-192)]의 방법에 의해 측정한다.
- [0298] 포유동물 대상체 내 다형 발현 시토크롬 P₄₅₀ 아이소형의 예는 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, 및 CYP2D6을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다.
- [0299] 간 마이크로솜, 시토크롬 P₄₅₀ 아이소형, 및 모노아민 산화 효소 아이소형의 대사 활성은 본원에 기재된 방법에 의해 측정한다.
- [0300] 개선된 장애-제어 및/또는 장애-근절 평가항목, 또는 개선된 임상 효과의 예는 통합된 헌팅턴병 평가 척도 (UHDRS)의 무도병 점수에서의 기준선으로부터의 변화를 포함하나, 그에 제한되지는 않는다.
- [0301] 개선된 장애-제어 및/또는 장애-근절 평가항목, 또는 개선된 임상 효과의 예는 다음을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다:
- [0302] a. 개선된 통합된 파킨슨병 평가 척도 점수;
- [0303] b. 개선된 이상 불수의 운동 척도 점수;
- [0304] c. 개선된 고즈 운동이상증(Goetz Dyskinesia) 평가 척도 점수;
- [0305] d. 개선된 통합된 운동이상증 평가 척도 점수;
- [0306] e. 개선된 PDQ-39 파킨슨병 설문지 점수; 및
- [0307] f. 개선된 전반적인 영장류 운동이상증 평가 척도 점수.
- [0308] 반향 장애의 치료에서 개선된 장애-제어 및/또는 장애-근절 평가항목, 또는 개선된 임상 효과의 예는 다음을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다:
- [0309] a. 공격성의 감소;
- [0310] b. 화가 나서 이성을 잃는 사건의 비율 또는 중증도의 감소;
- [0311] c. 성인과 논쟁을 벌이는 사건의 비율 또는 중증도의 감소;
- [0312] d. 성인의 요구 또는 규칙을 준수하기를 반향 또는 거부하는 사건의 비율 또는 중증도의 감소;
- [0313] e. 자신의 잘못된 행동이나 실수에 대해 타인을 비난하는 사건의 비율 또는 중증도의 감소;
- [0314] f. 화를 잘 내거나 타인에 의해 쉽게 짜증을 내는 것의 감소;

- [0315] g. 분노 및/또는 분개의 감소;
- [0316] h. 양심을 품는 것 및/또는 보복적인 것의 감소;
- [0317] i. 주장하는 사건의 비율 또는 중증도의 감소;
- [0318] j. 부정적인 거동에 대한 결과로 권한을 잃는 것에 마음을 쓰지 않는다고 주장하는 사건의 비율 또는 중증도의 감소;
- [0319] k. 타인에게 책임을 전가하는 사건의 비율 또는 중증도의 감소;
- [0320] l. 행동에 대한 책임을 수락하지 않는 사건의 비율 또는 중증도의 감소;
- [0321] m. 지시를 무시하는 사건의 비율 또는 중증도의 감소;
- [0322] n. 서로에 대하여 성인처럼 가장하는 놀이를 하는 사건의 비율 또는 중증도의 감소;
- [0323] o. "타임 아웃"에 가는 것을 거부하는 사건의 비율 또는 중증도의 감소;
- [0324] p. 명령에 대해 저항하는 사건의 비율 또는 중증도의 감소;
- [0325] q. 완고의 감소;
- [0326] r. 한계를 시험하는 사건의 비율 또는 중증도의 감소; 및
- [0327] s. 성인 또는 또래와 타협, 항복, 또는 협상하는 것을 꺼리는 사건의 비율 또는 중증도의 감소.
- [0328] 진단적 간담즙성 기능 평가항목의 예는 알라닌 아미노트랜스퍼라제 ("ALT"), 혈청 글루탐산-피루브산 트랜스아미나제 ("SGPT"), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 ("AST" 또는 "SGOT"), ALT/AST 비, 혈청 아돌라제, 알칼리 포스파타제 ("ALP"), 암모니아 수준, 빌리루빈, 감마-글루타밀 트랜스펩티다제 ("GGT", " γ -GTP" 또는 "GGT"), 류신 아미노펩티다제 ("LAP"), 간 생검, 간 초음파 검사법, 간 핵 스캔, 5'-뉴클레오티다제, 및 혈액 단백질을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다. 간담즙 평가항목은 문헌 ("Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4th edition, Mosby, 1999)에 제공된 바와 같이 기재된 정상 수준과 비교한다. 이들 분석은 표준 프로토콜에 따라 공인된 연구소에 의해 실시한다.
- [0329] 인간 치료에 유용한 것 외에, 본원에 개시된 특정 화합물 및 제제는 또한 포유 동물, 설치류 등을 포함한, 반려 동물, 외래 동물 및 가축 등의 수의적 치료에 유용할 수 있다. 보다 바람직한 동물은 말, 개 및 고양이를 포함한다.
- [0330] **조합 요법**
- [0331] 본원에 개시된 화합물은 또한 VMAT2-매개 장애의 치료에 유용한 다른 제제와 조합할 수 있거나 조합하여 사용할 수 있다. 또는, 단지 예로서, 아주반트의 투여에 의해 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료 효과를 증진시킬 수 있다 (즉, 아주반트는 그 자체로는 단지 최소 치료 이익을 가질 수 있지만, 또 다른 치료제와 조합하여, 환자에 대한 전반적인 치료 이익이 증진됨).
- [0332] 이러한 다른 제제, 아주반트 또는 약물은 본원에 개시된 바와 같은 화합물과 동시에 또는 순차적으로, 통상 사용되는 경로 및 양으로 투여할 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 하나 이상의 다른 약물과 같은 시기에 사용할 경우, 본원에 개시된 화합물 이외에도 이러한 다른 약물을 함유하는 제약 조성물을 이용할 수 있지만, 필요하지는 않다.
- [0333] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을 레보도파를 포함하나 그에 제한되지는 않는, 하나 이상의 도파민 전구체와 조합할 수 있다.
- [0334] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을 카르비도파를 포함하나 그에 제한되지는 않는, 하나 이상의 DOPA 데카르복실라제 억제제와 조합할 수 있다.
- [0335] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을 엔타카폰 및 톨카폰을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 하나 이상의 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 (COMT) 억제제와 조합할 수 있다.
- [0336] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을 아포모르핀, 브로모크립틴, 로피니롤, 및 프라미펙솔을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 하나 이상의 도파민 수용체 효능제와 조합할 수 있다.

- [0337] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을 셀레겔린 및 리루졸을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 하나 이상의 신경 보호제와 조합할 수 있다.
- [0338] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을 아만티딘을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 하나 이상의 NMDA 길항제와 조합할 수 있다.
- [0339] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을, 클로르프로마진, 레보메프로마진, 프로마진, 아세프로마진, 트리플루프로마진, 시아메마진, 클로르프로에타진, 디시라진, 플루페나진, 페페나진, 프로클로르페라진, 티오프로파제이트, 트리플루오페라진, 아세토페나진, 티오프로페라진, 부타페라진, 페라진, 페리시아진, 티오리다진, 메소리다진, 피포티아진, 할로페리돌, 트리플루페리돌, 멜페론, 모페론, 피팜페론, 브로프페리돌, 벤페리돌, 드로페리돌, 플루아니손, 옥시페르틴, 몰린돈, 세르틴돌, 지프라스돈, 플루펜틱솔, 클로펜틱솔, 클로르프로틱센, 티오틱센, 주클로펜틱솔, 플루스피틸렌, 피모지드, 펜플루리돌, 록사핀, 클로자핀, 올란자핀, 퀘티아핀, 테트라베나진, 술피리드, 술포프리드, 티아프리드, 레복시프리드, 아미של프리드, 베랄리프리드, 레보술피리드, 리튬, 프로티펜딜, 리스페리돈, 클로티아핀, 모사프라민, 조테핀, 프리피프라졸, 및 팔리페리돈을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 하나 이상의 항정신병제와 조합할 수 있다.
- [0340] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을, 알프라졸람, 아디나졸람, 브로마제팜, 카마제팜, 클로바잠, 클론아제팜, 클로티아제팜, 클록사졸람, 디아제팜, 에틸 로플라제페이트, 에스티졸람, 플루디아제팜, 플루니트라제팜, 할라제팜, 케타졸람, 로라제팜, 메다제팜, 다졸람, 니트라제팜, 노르다제팜, 옥사제팜, 포타슘 클로라제페이트, 피나제팜, 프라제팜, 토피소팜, 트리아졸람, 테마제팜, 및 클로르디아제폭시드를 포함하나 그에 제한되지는 않는, 하나 이상의 벤조디아제핀 ("약 신경안정제")과 조합할 수 있다.
- [0341] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을 올란자핀 또는 피모지드와 조합할 수 있다.
- [0342] 본원에 개시된 화합물을 또한, 항레트로바이러스제; CYP3A 억제제; CYP3A 유도물질; 프로테아제 억제제; 아드레날린성 효능제; 항콜린성제; 비만 세포 안정화제; 크산틴; 류코트리엔 길항제; 글루코코르티코이드 치료; 국소 또는 전신 마취제; 비스테로이드성 항염증제 (NSAID), 예컨대 나프록센; 항박테리아제, 예컨대 아목시실린; 콜레스테릴 에스테르 수송 단백질 (CETP) 억제제, 예컨대 아나세트라핀; 항진균제, 예컨대 이소코나졸; 패혈증 치료, 예컨대 드로트레코겐- α ; 스테로이드물질(steroidal), 예컨대 히드로코르티손; 국소 또는 전신 마취제, 예컨대 케타민; 노르에피네프린 재흡수 억제제 (NRI), 예컨대 아토목세틴; 도파민 재흡수 억제제 (DARI), 예컨대 메틸페니데이트; 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 (SNRI), 예컨대 밀나시프란; 진정제, 예컨대 디아제팜; 노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제 (NDRI), 예컨대 부프로피온; 세로토닌-노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제 (SNDRI), 예컨대 벤라팍신; 모노아민 산화 효소 억제제, 예컨대 셀레길린; 시상 하부 인지질; 엔도텔린 전환 효소 (ECE) 억제제, 예컨대 포스포라미돈; 아편 유사제, 예컨대 트라마돌; 트롬복산 수용체 길항제, 예컨대 이페트로반; 칼륨 채널 개방제; 트롬빈 억제제, 예컨대 히루딘; 시상 하부 인지질; 성장 인자 억제제, 예컨대 PDGF 활성의 조절제; 혈소판 활성 인자 (PAF) 길항제; 항혈소판제, 예컨대 GPIIb/IIIa 차단제 (예컨대 아브독시맙(abdiximab), 엠티피바티드 및 티로피반), P2Y(AC) 길항제 (예컨대 클로피도그렐, 티클로피딘 및 CS-747), 및 아스피린; 항응고제, 예컨대 와파린; 저분자량 헤파린, 예컨대 에녹사파린; 인자 VIIa 억제제 및 인자 Xa 억제제; 레닌 억제제; 중성 엔도펩티다제 (NEP) 억제제; 바소펩티다제 억제제 (이중 NEP-ACE 억제제), 예컨대 오마파트릴랏 및 게모파트릴랏; HMG CoA 환원 효소 억제제, 예컨대 프라바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 심바스타틴, NK-104 (이타바스타틴, 니스바스타틴(nisvastatin) 또는 니스바스타틴(nisbastatin)으로도 공지됨) 및 ZD-4522 (로수바스타틴, 또는 아타바스타틴 또는 비사스타틴으로도 공지됨); 스쿠알렌 합성효소 억제제; 피브레이트; 담즙산 격리제, 예컨대 퀘스트란; 니아신; 항죽상경화제, 예컨대 ACAT 억제제; MTP 억제제; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 아몰디핀 베실레이트; 칼슘 채널 활성화제; 알파-무스카린제; 베타-무스카린제, 예컨대 카르베딜올 및 메토프롤올; 항부정맥제; 이뇨제, 예컨대 클로로티아지드, 히드로키오로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리키오로메티아지드, 폴리티아지드, 벤조티아지드, 에타크린산, 트리크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세닐데(furosenilde), 무솔리민, 부메타니드, 트리암테렌, 아밀로리드 및 스피로노락톤; 혈전 용해제, 예컨대 조직 플라스미노겐 활성화제 (tPA), 재조합 tPA, 스트렙토키나아제, 우로키나아제, 프로우로키나아제, 및 아니솔화 플라스미노겐 스트렙토키나아제 활성화제 복합체 (APSAC); 항당뇨제, 예컨대 비구아니드 (예를 들어 메트포르민), 글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아카르보스), 인슐린, 메글리티니드 (예를 들어, 레파글리니드), 술폰일우레아 (예를 들어, 글리메피리드, 글리부리드 및 글리피지드), 티오졸리딘디온 (예를 들어 트로글리타존, 로시글리타존 및 피오글리타존), 및 PPAR-감마 효능제; 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 예컨대 스피로노락톤 및 에플레레논; 성장 호르몬 분비 촉진제; aP2 억제제; 포스포디에스테라제 억제제, 예컨대 PDE III 억제제 (예를 들어, 실로스타졸) 및 PDE V 억제제 (예를

들어, 실테나필, 타달라필, 바르테나필); 단백질 티로신 키나아제 억제제; 항염증제; 항증식제, 예컨대 메토크세이트, FK506 (타크롤리무스, 프로그래프), 미코페놀레이트 모페틸; 화학 요법제; 면역억제제; 항암제 및 세포 독성제 (예를 들어, 알킬화제, 예컨대 질소 머스터드, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아, 에틸렌이민 및 트리아젠); 항대사산물, 예컨대 폴레이트 길항제, 푸린 유사체 및 피리딘 유사체; 항생제, 예컨대 안트라시클린, 블레오마이신, 미토마이신, 닥티노마이신 및 플리카마이신; 효소, 예컨대 L-아스파라기나아제; 파네실-단백질 트랜스퍼라제 억제제; 호르몬제, 예컨대 글루코코르티코티드 (예를 들어, 코르티손); 에스트로겐/항에스트로겐, 안드로겐/항안드로겐, 프로게스틴, 및 황체 형성 호르몬-방출 호르몬 길항제, 및 옥트레오티드 아세테이트; 미소관 붕괴제, 예컨대 엑테이나시딘(ecteinascidin); 미소관 안정화제, 예컨대 파시탁셀, 도세탁셀, 및 에포틸론 A-F; 식물 유래 생성물, 예컨대 빈카 알칼로이드, 에피도필로톡신 및 타산; 및 토포이소머라제 억제제; 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제; 시클로스포린; 스테로이드, 예컨대 프레드니손 및 텍사메타손; 세포 독성 약물, 예컨대 아자티프린 및 시클로포스파미드; TNF-알파 억제제, 예컨대 테니답; 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 예컨대 에타네르셉트, 라파마이신 및 레플루니미드; 및 시클로옥시게나아제-2 (COX-2) 억제제, 예컨대 셀레콕싯 및 로페콕싯; 및 다양한 작용제, 예컨대 히드록시우레아, 프로카르바진, 미토테인, 핵사메틸멜라민, 금 화합물, 백금 배위 착물, 예컨대 시스플라틴, 사트라플라틴 및 카르보플라틴을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 다른 부류의 화합물과 조합하여 투여할 수 있다.

[0343] 따라서, 또 다른 측면에서, 특정 실시양태는 VMAT2-매개 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 상기 대상체에서 상기 장애의 감소 또는 예방에 효과적인 본원에 기재된 화합물의 양을, 상기 장애의 치료를 위한 하나 이상의 추가적 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 VMAT2-매개 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 관련 측면에서, 특정 실시양태는 하나 이상의 본원에 개시된 화합물을 VMAT2-매개 장애의 치료를 위한 하나 이상의 추가적 작용제와 조합하여 포함하는 치료 조성물을 제공한다.

[0344] **화합물의 제조를 위한 일반적인 합성 방법**

[0345] 본원에 개시된 바와 같은 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법 및 그의 통상적인 변형, 및 /또는 US 20100130480 (단락 [0093]-[0121]), US 20120003330 (단락 [0104]-[0162]), WO 2005077946; WO 2008/058261; EP 1716145; 문헌 [Lee et al., *J. Med. Chem.*, **1996**, (39), 191-196]; [Kilbourn et al., *Chirality*, **1997**, (9), 59-62]; [Boldt et al., *Synth. Commun.*, **2009**, (39), 3574-3585]; [Rishel et al., *J. Org. Chem.*, **2009**, (74), 4001-4004]; [DaSilva et al., *Appl. Radiat. Isot.*, **1993**, 44(4), 673-676]; [Popp et al., *J. Pharm. Sci.*, **1978**, 67(6), 871-873]; [Ivanov et al., *Heterocycles* **2001**, 55(8), 1569-1572]; US 2,830,993; US 3,045,021; WO 2007130365; WO 2008058261; US 7,638,651; US 8,383,823; US 7,745,665; US 7,767,860; US 7,456,317; US 7,772,248; US 7,598,273; US 7,863,308; US 7,872,013; US 20080103189; US 7,638,651; US 20080312247; US 20080234257; US 8,586,760; US 20120301458; US 20110306552; US 8,575,348; US 20110053968; US 8,299,084; US 20100130543; US 8,227,451; US 20100120861; US 20110201626; US 20110117214; WO 2011123524; US 20110206661; US 20120003330; WO2010025407; WO2013170242; WO2013170243; WO2009108375; WO 2009108383; WO 2012031073; WO 2012031072; 및 WO 2013159006 (이 문헌들은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다), 및 거기에 인용된 참고문헌에 기재된 것들과 유사한 하기 절차 및 그의 통상적인 변형에 의해 제조할 수 있다.

[0346] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다.

[0347] **제제 실시예**

[0348] 실시예 1-5, 및 본원에 기재된 다른 실시예들은 도 1에 개시된 방법에 의해 이루어질 수 있다.

[0349] **실시예 1**

[0350] 25 mg 테트라베나진 위-침식(Gastro-Erosional) 연장 방출 (소형 정제) (제제 A)

[0351] 하기 표 1은 25 mg (RR, SS)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온을 포함하는 350 mg 총 중량 위-침식 과립 제제 정제의 요소들을 개시한다.

[0352] <표 1>

물질	mg/tab	%
테트라베나진 (밀링됨)	25	7.1
만니톨 분말	177.9	50.8
미세결정질 셀룰로스	59.3	16.9
PVP K29/32	14	4.0
트윈 80 (폴리소르베이트 80)	3.8	1.1
만노겔(Mannogem)® EZ (분무 건조 만니톨)	31.5	9.0
폴리옥스® N60K	35	10.0
스테아르산마그네슘	3.5	1.0
총계:	350.0	100.0

[0353]

[0354] 테트라베나진 (밀링됨)을 만니톨 분말, 미세결정질 셀룰로스, PVP K29/32 및 트윈 80 (폴리소르베이트 80)과 함께 고 전단 과립화기 내로 조합하고 5분 동안 높은 임펠러 및 초퍼 속도에서 초기에 건식 혼합하였다. 높은 임펠러 속도 및 낮은 초퍼 속도에서 혼합하는 동안에, 정제수를 혼합 분말에 첨가하여 물질을 과립화하였다. 목적하는 과립화 종말점이 달성될 때까지 높은 임펠러 및 높은 초퍼 속도로 추가적 혼합 및 물 첨가를 계속하였다. 생성된 과립을 습식 스크리닝하여 임의의 특대의 집괴를 부수고 물질을 유동층 건조기에 첨가하고 목적하는 L.O.D. (건조시 손실)가 달성될 때까지 60℃에서 건조시켰다. 건조 물질을 #20 메쉬 스크린을 통해 체질하고 특대의 물질을 20 메쉬 바로 아래의 크기의 입자 크기로 밀링하였다. 건조되고 크기 조정된 물질을 분무 건조 만니톨 및 폴리옥스® N60K와 함께 확산성 믹서(diffusive mixer) (V-블렌더) 내로 조합하고 여기서 이를 15분 동안 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 #30 메쉬 스크린에 통과시키고 V-블렌더에서 블렌딩된 물질에 첨가하였다. 그 다음에 내용물을 3분 동안 윤활시키고 정제 압축을 위해 방출시켰다. 목적하는 형상 및 크기의 다이 및 펀치가 장착된 회전식 정제 프레스를 사용하여, 윤활된 블렌드를 350 mg의 이론상 중량의 정제로 압축하였다.

[0355] 실시예 2

[0356] 15 mg 테트라베나진 위-침식 연장 방출 (소형 정제) (제제 A)

[0357] 하기 표 2는 15 mg 테트라베나진을 포함하는 350 mg 총 중량 위-침식 과립 제제 정제의 요소들을 개시한다.

[0358] <표 2>

물질	mg/tab	%
테트라베나진 (밀링됨)	15.0	4.3
만니톨 분말	185.4	53.0
미세결정질 셀룰로스	61.8	17.7
PVP K29/32	14.0	4.0
트윈 80 (폴리소르베이트 80)	3.8	1.1
만노겔 EZ (분무 건조 만니톨)	31.5	9.0
폴리옥스® N60K	35.0	10.0
스테아르산마그네슘	3.5	1.0
총계:	350.0	100.0

[0359]

[0360] 실시예 1에 관해 기재된 바와 동일한 방법.

[0361] 실시예 3

[0362] 15 mg 테트라베나진 위-체류 연장 방출 (대형 정제) (제제 B)

[0363] 하기 표 3은 15 mg 테트라베나진을 포함하는 700 mg 총 중량 위-체류 제제 정제의 요소들을 개시한다. 위-체류 정제는 도 2에 도시된 바와 같이, 각각의 대향하는 면 상에 0.0540 in.의 컵 깊이를 가진 둥근 말단을 갖는, 대략 0.7087 in. 길이 × 0.3071 in. 폭의 치수를 갖는 길쭉한 캡슐이다.

<표 3>

물질	mg/tab	%
테트라베나진 (밀링됨)	15.0	2.1
만니톨 분말	357.5	51.1
미세결정질 셀룰로스	119.0	17.0
PVP K29/32	26.0	3.7
트윈 80 (폴리소르베이트 80)	7.5	1.1
만노렘 EZ (분무 건조 만니톨)	28.0	4.0
폴리옥스® N60K	140.0	20.0
스테아르산마그네슘	7.0	1.0
총계:	700.0	100.0

실시예 1에 관해 기재된 바와 동일한 방법. 그러나 이론상 압축 중량은 700 mg이었다.

실시예 4

15 mg 테트라베나진 위-체류 연장 방출 (대형 정제) (제제 B)

하기 표 4는 15 mg 테트라베나진을 포함하는 700 mg 총 중량 위-체류 제제 정제의 요소들을 개시한다. 위-체류 정제는 도 2에 도시된 바와 같이, 각각의 대향하는 면 상에 0.0540 in.의 컵 깊이를 가진 둥근 말단을 갖는, 대략 0.7087 in.길이 × 0.3071 in. 폭의 치수를 갖는 길쭉한 캡슐이다.

<표 4>

물질	mg/tab	%
테트라베나진 (밀링됨)	15.0	2.1
만니톨 분말	357.5	51.1
미세결정질 셀룰로스	119.0	17.0
PVP K29/32	26.0	3.7
트윈 80 (폴리소르베이트 80)	7.5	1.1
만노렘® EZ (분무 건조 만니톨)	45.5	6.5
폴리옥스® N60K	122.5	17.5
스테아르산마그네슘	7.0	1.0
총계:	700.0	100.0

실시예 1에 관해 기재된 바와 동일한 방법. 그러나 이론상 압축 중량은 700 mg이었다.

실시예 5

6 mg 테트라베나진 즉시 방출 정제

하기 표 5는 6 mg 테트라베나진을 포함하는 125 mg 총 중량 즉시 방출 정제의 요소들을 개시한다.

<표 5>

물질	mg/tab	%
테트라베나진 (밀링됨)	6.0	4.8
만니톨 분말	75.0	60.0
미세결정질 셀룰로스	25.0	20.0
소듐 스타치 글리콜레이트	2.5	2.0
PVP K29/32	6.0	4.8
트윈 80 (폴리소르베이트 80)	1.0	0.8
만노젬®EZ (분무 건조 만니톨)	5.8	4.6
소듐 스타치 글리콜레이트	2.5	2.0
스테아르산마그네슘	1.2	1.0
총계:	125.0	100.0

테트라베나진 (밀링됨)을 만니톨 분말, 미세결정질 셀룰로스, 소듐 스타치 글리콜레이트, PVP K29/32 및 트윈 80 (폴리소르베이트 80)과 함께 고 전단 과립화기 내로 조합하고 5분 동안 높은 임펠러 및 쇼퍼 속도에서 초기에 건식 혼합하였다. 높은 임펠러 속도 및 낮은 쇼퍼 속도에서 혼합하는 동안에, 정제수를 혼합 분말에 첨가하여 물질을 과립화하였다. 목적하는 과립화 종말점이 달성될 때까지 높은 임펠러 및 높은 쇼퍼 속도로 추가적 혼합 및 물 첨가를 계속하였다. 생성된 과립을 습식 스크리닝하여 임의의 특대의 집괴를 부수고 물질을 유동층 건조기에 첨가하고 목적하는 L.O.D. (건조시 손실)가 달성될 때까지 60℃에서 건조시켰다. 건조 물질을 #20 메쉬 스크린을 통해 체질하고 특대의 물질을 20 메쉬 바로 아래의 크기의 입자 크기로 밀링하였다. 건조되고 크기 조정된 물질을 분무 건조 만니톨 및 소듐 스타치 글리콜레이트와 함께 확산성 믹서 (V-블렌더) 내로 조합하고 여기서 이를 15분 동안 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 #30 메쉬 스크린에 통과시키고 V-블렌더에서 블렌딩된 물질에 첨가하였다. 그 다음에 내용물을 3분 동안 윤활시키고 정제 압축을 위해 방출시켰다. 목적하는 형상 및 크기의 다이 및 펀치가 장착된 회전식 정제 프레스를 사용하여, 윤활된 블렌드를 125 mg의 이론상 중량의 정제로 압축하였다.

실시예 6-8

6 mg, 12 mg, 및 18 mg 테트라베나진 위-침식 연장 방출 (소형 정제)

표 6은 항산화제 및 수성 필름 코팅을 함유하는 지속 방출 350 mg 정제 제제의 추가적 농도를 개시한다.

<표 6>

물질	mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
테트라베나진 (밀링됨)	6.0	1.7	12.0	3.4	18.0	5.1
만니톨 분말	191.3	54.7	186.9	53.4	180.5	51.6
미세결정질 셀룰로스	64.2	18.3	62.6	17.9	63.0	18.0
PVP K29/32	14.0	4.0	14.0	4.0	14.0	4.0
BHA	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1
트윈 80 (폴리소르베이트 80)	4.0	1.1	4.0	1.1	4.0	1.1
만노젬®EZ (분무 건조 만니톨)	31.1	8.9	31.1	8.9	31.1	8.9
폴리옥스®N60K	35.0	10.0	35.0	10.0	35.0	10.0
BHT	0.4	0.1	0.4	0.1	0.4	0.1
스테아르산마그네슘	3.5	1.0	3.5	1.0	3.5	1.0
총계:	350.0	100.0	350.0	100.0	350.0	100.0
코어 정제:	350.0	97.1	350.0	97.1	350.0	97.1
오파드리 II 85F184 22 화이트	10.5	2.9	10.5	2.9	10.5	2.9
총계 (코팅된 정제):	360.5	100.0	360.5	100.0	360.5	100.0

테트라베나진 (밀링됨)을 만니톨 분말, 미세결정질 셀룰로스, PVP K29/32, BHA 및 트윈 80 (폴리소르베이트 80)과 함께 고 전단 과립화기 내로 조합하고 5분 동안 높은 임펠러 및 쇼퍼 속도에서 초기에 건식 혼합하였다.

높은 임펠러 속도 및 낮은 쇼퍼 속도에서 혼합하는 동안에, 정제수를 혼합 분말에 첨가하여 물질을 과립화하였다. 목적하는 과립화 종말점이 달성될 때까지 높은 임펠러 및 높은 쇼퍼 속도로 추가적 혼합 및 물 첨가를 계속하였다. 생성된 과립을 습식 스크리닝하여 임의의 특대의 집괴를 부수고 물질을 유동층 건조기에 첨가하고 목적하는 L.O.D. (건조시 손실)가 달성될 때까지 60℃에서 건조시켰다. 건조 물질을 #20 메쉬 스크린을 통해 체질하고 특대의 물질을 20 메쉬 바로 아래의 크기의 입자 크기로 밀링하였다. 건조되고 크기 조정된 물질을 분무 건조 만니톨, BHT 및 폴리옥스® N60K와 함께 확산성 믹서 (V-블렌더) 내로 조합하고 여기서 이를 15분 동안 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 #30 메쉬 스크린에 통과시키고 V-블렌더에서 블렌딩된 물질에 첨가하였다. 그 다음에 내용물을 3분 동안 윤활시키고 정제 압축을 위해 방출시켰다. 목적하는 형상 및 크기의 다이 및 펀치가 장착된 회전식 정제 프레스를 사용하여, 윤활된 블렌드를 350 mg의 이론상 중량의 정제로 압축하였다. 그 다음에 정제 코어를 측면이 베기된, 완전히 천공된 코팅 팬에 배치하고 여기서 정제 코어들을 3%의 이론적 중량 증가가 수득될 때까지 물 중의 오파드리® II 85F18422 화이트(White)의 20% 고형분 분산액으로 코팅하였다.

[0385] 하기 실시예는 다양한 양의 테트라베나진, 및 비례적으로 증가하는 충전제 물질의 양으로 이루어질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 제제 및 그의 제조 방법을 최적화하기 위해 활택제, 충전제/희석제, 결합제, 봉해제 및 기타 성분의 비율을 용이하게 변화시킬 수 있을 것이다.

[0386] 실시예 9

[0387] 8 mg 및 15 mg 테트라베나진 위-칩식 연장 방출 (소형 정제)

[0388] 하기 표 7은 8 mg 또는 15 mg 테트라베나진을 포함하는 350 mg 총 중량 위-칩식 과립 제제 정제, 뿐만 아니라 8 mg 또는 15 mg 테트라베나진을 포함하는 임의로 코팅된 360.5 mg 총 중량 위-칩식 과립 제제 정제의 요소들도 개시한다.

[0389] <표 7>

물질	mg/tab	%	mg/tab	%
테트라베나진 (밀링된)	8.0	2.3	15.0	4.3
아스코르브산나트륨	5.0	1.4	5.0	1.4
만니톨 분말	186.9	53.4	181.7	51.9
미세결정질 셀룰로스	62.3	17.8	60.6	17.3
PVP K29/32	14.0	4.0	14.0	4.0
트윈 80 (폴리소르베이트 80)	3.8	1.1	3.8	1.1
만노렘® EZ (분무 건조 만니톨)	31.5	9.0	31.5	9.0
콜리돈 SR	35.0	10.0	35.0	10.0
스테아르산마그네슘	3.5	1.0	3.5	1.0
총계:	350.0	100.0	350.0	100.0
코어 정제:	350.0	97.1	350.0	97.1
오파드리 II 85F184 22 화이트	10.5	2.9	10.5	2.9
총계 (코팅된 정제):	360.5	100.0	360.5	100.0

[0390]

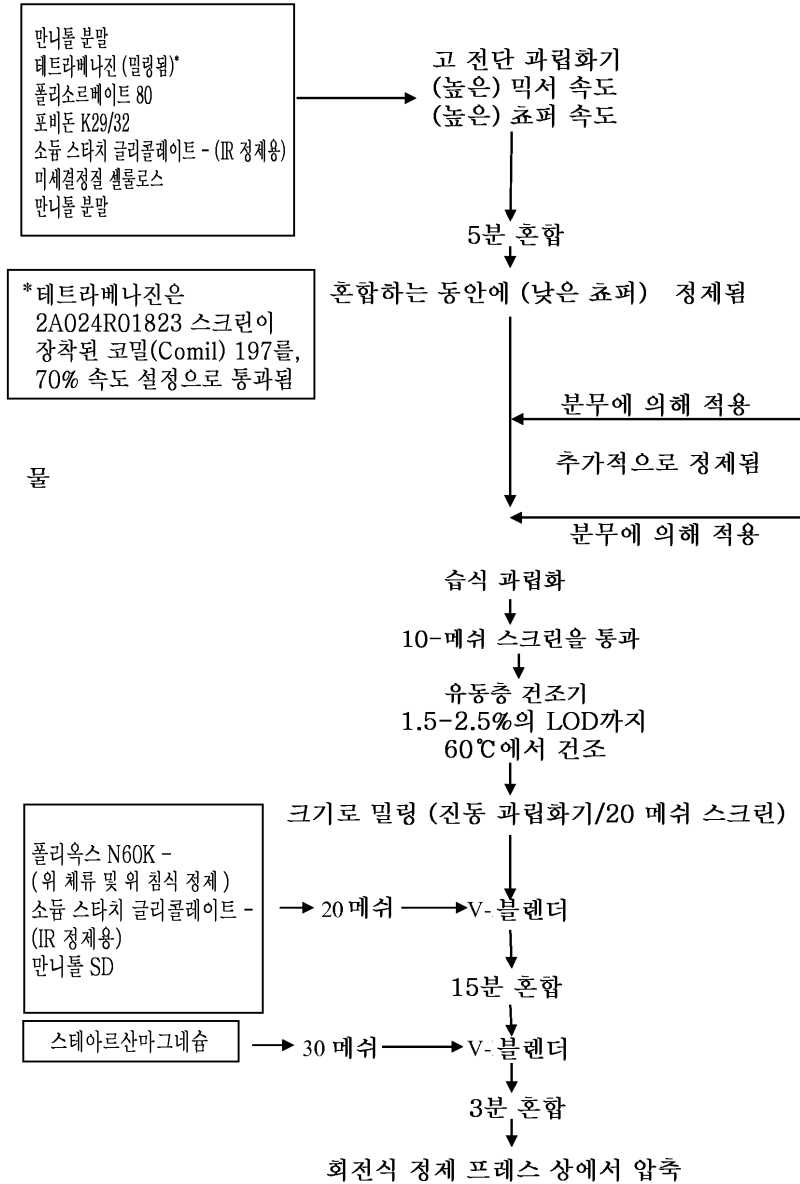
[0391] 실시예 1에 관해 기재된 바와 동일한 방법.

[0392] 상기 기재로부터, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 본질적인 특징을 확인할 수 있고, 그의 취지 및 범주를 벗어나지 않으면서, 다양한 용도 및 조건에 적합하도록 본 발명을 다양하게 변화 및 변형할 수 있다.

도면

도면1

테트라베나진 정제 제조 흐름도



도면2

