



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0110642
(43) 공개일자 2024년07월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4245 (2006.01) A61K 31/222 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4245 (2013.01)
A61K 31/222 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7020828
- (22) 출원일자(국제) 2022년11월23일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년06월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/080429
- (87) 국제공개번호 WO 2023/097276
국제공개일자 2023년06월01일
- (30) 우선권주장
63/283,140 2021년11월24일 미국(US)
63/416,745 2022년10월17일 미국(US)
- (71) 출원인
맵라이트 세라퓨틱스, 인크.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 체서피크
드라이브 800
- (72) 발명자
릴리에, 제임스
미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 체서피크
드라이브 800 맵라이트 세라퓨틱스, 인크. 내
우드, 마이클
미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 체서피크
드라이브 800 맵라이트 세라퓨틱스, 인크. 내
- (74) 대리인
양영준, 이상남

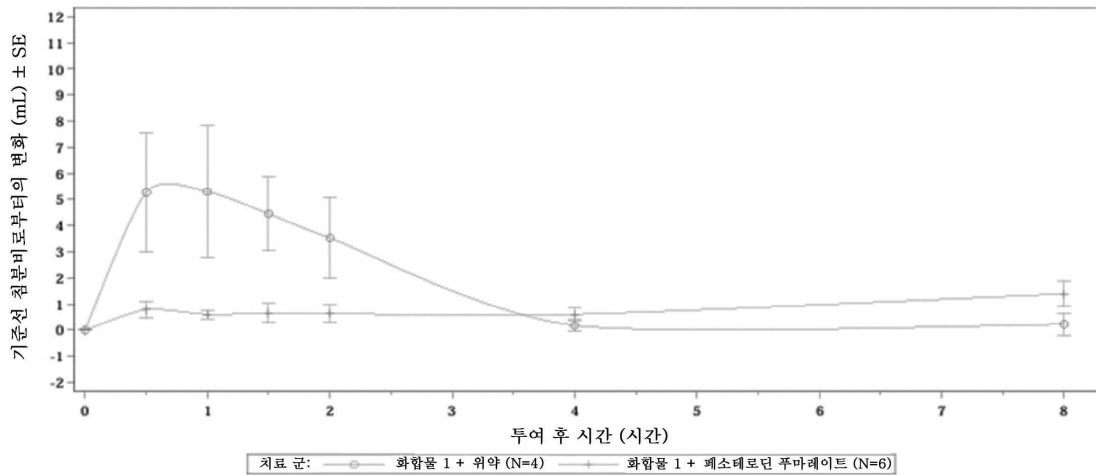
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **신경학적 장애의 치료 방법**

(57) 요약

본 발명은 화합물 1과 페스테로딘의 조합을 투여하는 것에 의한 신경학적 장애 (예컨대 레보도파 유도 운동이상증)의 치료 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 25/14 (2018.01)

A61P 25/16 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 치료상 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
(b) 치료상 유효량의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염
를 투여하는 것을 포함하는, 운동이상증의 치료를 필요로 하는 환자에서의 운동이상증의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 운동이상증이 레보도파-유도 운동이상증인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 파킨슨병으로 진단된 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약 5 mg 내지 약 800 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 약 20 mg 내지 약 80 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 약 60 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도를 제공하는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도가 약 100 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도가 약 600 ng/mL인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1 mg 내지 약 50 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 약 8 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 약 24 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 테스페스테로딘의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도 (즉 화합물 1의 투여와 연관되는 말초 부작용을 감소시키기에 충분한 양)를 제공하는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 테스페스테로딘의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도가 약 5 ng/mL 내지 약 30 ng/mL인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 3회 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 3회 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 및 페스테로딘이 별도의 제약 조성물로 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 및 페스테로딘이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연장 방출 조성물로 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 페스테로딘을 투여받는지 적어도 1시간 후에 환자에게 화합물 1이 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 환자가 페스테로딘을 투여받는지 약 4시간 후에 환자에게 화합물 1이 투여되는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 약 10:1 내지 약 1000:1의 화합물 1 대 데스페소테로딘 혈장 농도 비를 제공하는 것인 방법.

청구항 27

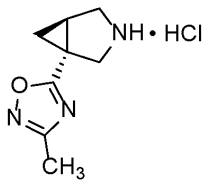
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 약 100:1의 화합물 1 대 데스페소테로딘 혈장 농도 비를 제공하는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제23항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 및 페소테로딘이 동일한 제약 조성물로 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 하기 화학식의 히드로클로라이드 염을 포함하는 것인 방법:



청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 페소테로딘 푸마레이트를 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 페소테로딘의 투여량 및 투여 일정이 환자에게 화합물 1을 투여하는 것의 말초 부작용을 감소시키도록 선택되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[관련 출원의 상호-참조]

본 출원은 2021년 11월 24일자 U.S. 가출원 제63/283,140호 및 2022년 10월 17일자 U.S. 가출원 제63/416,745호를 우선권 주장하며, 모든 목적에 있어서 이들 각각은 참조로 포함된다.

배경 기술

신경학적 장애가 현재 세계적으로 대표적인 장애 원인이다. 파킨슨병 (PD)은 운동에 영향을 주는 진행성 신경 변성 장애이다. 파킨슨병은 가장 흔한 운동 장애로서, 가장 빠르게 늘어나고 있는 신경학적 장애이다. 2016년에, 파킨슨병의 세계적인 유병률은 3백2십만명의 장애-조정 생애(disability-adjusted life-year) (DALY) 및 211,296명의 사망을 포함하여 6,062,893명이었다. 이는 세계적인 PD 인구가 2백5십만명이었던 1990년 보고 유병률에 비해 상당히 더 높은 것이다. 2017년 미국에서는, 추정상 1백만명의 개인들이 파킨슨병으로 진단되었다. 사람들이 노화되면서, PD 진단의 추가적인 실질적 증가가 예상된다. 2037년의 예상 PD 유병률은 미국에서만 1백6십만명을 넘게 될 것이다.

PD에서 선조체 도파민 (DA)의 상실로 인하여 발생하는 운동 증상들은 보통 레보도파 (L-DOPA) 치료에 의해 치료된다. 장기 레보도파 치료는 레보도파-유도 운동이상증 (LID)으로 지칭되는 비정상적인 불수의 운동의 발생을 초래한다. LID에 대한 현재의 치료 선택사항은 제한되어 있으며, 많은 부작용들을 가지고 있다. 파킨슨 환자

에서의 LID를 포함한 운동이상증의 새로운 치료 방법이 요구되고 있다.

[0005] 본 개시내용은 운동이상증 (LID 포함)과 같은 신경학적 장애의 치료 방법을 제공한다.

발명의 내용

[0006] [발명의 개요]

[0007] 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 투여하는 것을 포함하는, 신경학적 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서의 신경학적 장애의 치료 방법을 제공한다:

[0008] (a) 치료상 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및

[0009] (b) 치료상 유효량의 페소테로딘(fesoterodine) 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0010] 실시양태에서, 상기 신경학적 장애는 운동이상증이다.

[0011] 실시양태에서, 상기 운동이상증은 레보도파-유도 운동이상증이다.

[0012] 실시양태에서, 상기 환자는 파킨슨병으로 진단되었다.

[0013] 실시양태에서, 상기 환자는 정신분열증에 대하여 치료받고 있다.

[0014] 실시양태에서, 상기 신경학적 장애는 알츠하이머병 정신이상, 파킨슨병 정신이상, 치매 관련 정신이상, 루이 소체를 동반하는 치매, 정신분열증 (급성 및 유지(maintenance)), 단기 정신병적 장애 또는 급성 섬망이다.

[0015] 실시양태에서, 약 5 mg 내지 약 800 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다. 실시양태에서, 약 20 mg 내지 약 80 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다. 실시양태에서, 약 60 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다.

[0016] 실시양태에서, 상기 투여는 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도를 제공한다. 실시양태에서, 화합물 1의 상기 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도는 약 100 ng/mL 내지 2500 ng/mL이다. 실시양태에서, 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도는 약 600 ng/mL이다.

[0017] 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 1회 투여된다. 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 2회 투여된다. 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 3회 투여된다.

[0018] 실시양태에서는, 약 1 mg 내지 약 50 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다. 실시양태에서는, 약 8 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여된다. 실시양태에서는, 약 24 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여된다.

[0019] 실시양태에서, 상기 투여는 테스페소테로딘의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도 (즉 화합물 1의 투여와 연관되는 말초 부작용을 감소시키기에 충분한 양)를 제공한다. 실시양태에서, 페소테로딘의 상기 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도는 약 5 ng/mL 내지 약 30 ng/mL이다.

[0020] 실시양태에서, 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 1회 투여된다. 실시양태에서, 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 2회 투여된다. 실시양태에서, 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 3회 투여된다.

[0021] 실시양태에서, 화합물 1 및 페소테로딘은 별도의 제약 조성물로 투여된다.

[0022] 실시양태에서, 화합물 1 및 페소테로딘은 경구로 투여된다.

[0023] 실시양태에서, 페소테로딘을 환자가 투여받는지 적어도 1시간 후에 환자에게 화합물 1이 투여된다.

[0024] 실시양태에서, 투여는 약 10:1 내지 약 1000:1의 화합물 1 대 테스페소테로딘 혈장 농도 비를 제공한다. 실시양태에서, 투여는 100:1의 화합물 1 대 테스페소테로딘 혈장 농도 비를 제공한다.

[0025] 실시양태에서, 페소테로딘의 투여량 및 투여 일정은 환자에게 화합물 1을 투여하는 것의 말초 부작용을 감소시키도록 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 실시예 7에서 기술되는 바와 같은 상이한 화합물 1 투여량 (1 mg, 3 mg, 10 mg, 20 mg 및 40 mg) 투여 후의 기준선 침분비로부터의 변화 (mL)를 나타낸다.

도 2는 실시예 7에서 기술되는 바와 같은 화합물 1 단독 (40 mg) 투여 후, 및 페소테로딘 푸마레이트 (8 mg)와의 조합으로서의 화합물 1 (40 mg) 투여 후의 기준선 침분비로부터의 변화 (mL)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

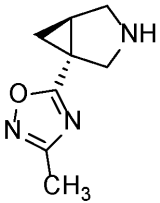
[0027] 정의

[0028] 본 개시내용 전체에 걸쳐, 다양한 특허, 특허 출원 및 본 공개들 (비-특허 본 공개 포함)이 참조된다. 본 개시일자 기준 관련 기술분야 통상의 기술자에게 알려져 있는 바와 같은 현행 기술을 더 완전하게 기술하기 위하여, 그러한 특허, 특허 출원 및 본 공개들의 개시내용은 그 전체가 모든 목적에 있어서 본 개시내용에 참조로 포함된다. 인용되는 특허, 특허 출원 및 본 공개와 본 개시내용 사이에 소정의 불일치가 존재하는 경우에는, 본 개시내용이 우선하게 된다.

[0029] 편의상, 명세서, 실시예 및 청구범위에서 사용되는 특정 용어들을 여기에 모았다. 달리 정의되지 않는 한, 본 개시내용에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어들은 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0030] 숫자 값에 바로 선행하는 경우의 "약"이라는 용어는 범위 (예컨대 그 값의 더하기 또는 빼기 10 %)를 의미한다. 예를 들어, 개시내용의 문맥이 달리 나타내거나 그와 같은 해석과 불일치하지 않는 한, "약 50"은 45 내지 55를 의미할 수 있으며, "약 25,000"은 22,500 내지 27,500을 의미할 수 있는 등이다. 예를 들어, "약 49, 약 50, 약 55, ..."와 같은 숫자 값 목록에서, "약 50"은 선행 및 이후 값 사이 간격(들)의 절반 미만까지 연장되는 범위, 예컨대 49.5 초과 내지 52.5 미만을 의미한다. 또한, "약 일정 값 미만" 또는 "약 일정 값 초과"라는 어구는 본원에서 제공되는 "약"이라는 용어의 정의 관점에서 이해되어야 한다. 마찬가지로, 일련의 숫자 값들 또는 값 범위에 선행하는 "약"이라는 용어 (예컨대 "약 10, 20, 30" 또는 "약 10-30")는 각각 일련의 모든 값들 또는 범위 종말점들을 지칭한다.

[0031] 본원에서 사용될 때, "화합물 1"이라는 용어는 하기의 구조 화학식을 가지는 1-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-(1R,5R)-3-아자-비시클로[3.1.0]헥산을 지칭한다:



[0032]

[0033] 본원에서 사용될 때의 "제약상 허용되는"이라는 어구는 철저한 의학적 판단의 영역에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 합리적인 이익/위험 비에 부합하여 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 재료, 조성물 및/또는 투약 형태를 지칭한다.

[0034] "치료상 유효량"이라는 용어는 하기에서 예시되는 바와 같은 비제한적으로 질환 치료를 포함한 예정된 적용을 실시하기에 충분한 본원에서 기술되는 화합물 또는 제약 조성물의 양을 지칭한다. 예를 들면, 화합물 1의 유효량은 환자에서 운동이상증의 적어도 1종의 증상을 감소시키는 데에 요구되는 양이다. 페소테로딘의 유효량은 예를 들면 침분비, 눈물분비, 배뇨, 배변, 위장관 고층 및 구토, 설사, 동공수축, 기관지루, 기관지연축, 변통 및 발한을 포함한 화합물 1의 투여와 연관되는 적어도 1종의 부작용을 감소시키는 데에 요구되는 양이다. 치료상 유효량은 예정된 적용 (시험관내 또는 생체내), 또는 치료되는 대상체 및 질환 조건, 예컨대 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 양식 등에 따라 가변적일 수 있는 바, 관련 기술분야 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 구체적인 투여량은 예를 들면 후속되는 투여 처방계획, 투여 시점, 그것이 투여되는 조직, 및 그것이 운반되는 물리적 전달 시스템에 따라 가변적이게 된다.

[0035] 본원에서 사용될 때의 "치료 효과"라는 용어는 방법 및/또는 조성물에 의해 제공되는 원하는 효과 또는 유익한 효과를 지칭한다. 예를 들어, 운동이상증의 치료 방법은 그 방법이 환자에서 운동이상증의 적어도 1종의 증상을 감소시키는 경우에 치료 효과를 제공하는 것이다.

- [0036] 환자와 관련하여 본원에서 사용될 때의 "치료하는 것"이라는 용어는 환자 장애 (예를 들면 운동이상증)의 적어도 1종의 증상을 개선하는 것을 지칭한다. 치료하는 것은 장애를 개선하는 것 또는 적어도 부분적으로 개선하는 것일 수 있다.
- [0037] 본 개시내용의 방법
- [0038] 파킨슨병 (PD)은 떨림, 경직, 운동완만증 (느린 운동) 및 자세 불안정 (균형 문제)을 포함한 일차적인 운동 증상들을 초래한다. PD에서 선조체 도파민 (DA)의 상실로 인해 발생하는 운동 증상들은 레보도파 (L-dopa) 치료에 의해 계속 가장 잘 경감된다. 방향족 L-아미노산 데카르복실라제 (AADC)를 통한 생합성에 의해 도파민으로 전환되는 레보도파는 PD 환자에서 도파민 농도를 증대시키기 위하여 공통적으로 제공된다.
- [0039] 장기 레보도파 치료법은 레보도파-유도 운동이상증 (LID)으로 지칭되는 비정상적인 불수의 운동의 발생을 초래하는데, 그것은 이르게는 치료 수개월 후에 발생할 수 있으며, L-DOPA 치료법 5 내지 10년 후에는 대부분의 환자에게 영향을 준다. 레보도파-유도 운동이상증은 무도병, 근육긴장이상증, 발리즘, 간헐근경련증 및 좌불안석증을 포함한 다양한 운동 장애를 포함할 수 있으며, 궁극적으로는 연관 치료 비용의 상당한 증가를 동반하여 무능화될 수 있다.
- [0040] LID의 치료 선택사항은 충분하지 않다. 오늘날까지, 유일하게 승인된 약물요법인 N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA)-유형 글루타메이트 수용체 길항제 아만타딘은 가변적인 효능을 나타내며, 그의 사용이 허용성 (tolerability) 문제와 연관되어 있다.
- [0041] 본 개시내용은 치료상 유효량의 화합물 1 (M1/M4 수용체 작용제)을 투여하는 것에 의한 레보도파-유도 운동이상증 (LID)의 치료 방법을 제공한다. 본원 실시예에서 기술되는 바와 같이 (실시예 4 참조), 화합물 1의 투여는 표준 LID 질환 모델을 사용하여 측정하였을 때 LID 증상들의 감소를 제공한다. 따라서, 화합물 1은 운동이상증 (LID 포함)을 치료하는 데에 유용하다. 그러나, 무스카린 수용체 작용제 (예컨대 화합물 1)는 바람직하지 않은 말초 콜린성 효과를 나타낸다.
- [0042] 페소테로딘은 화합물 1 투여의 말초 콜린성 효과를 감소시키기 위하여 본 개시내용의 방법에서 사용되는 M1, M2, M3, M4 및 M5 무스카린 수용체에 대하여 친화성을 가지는 5-히드록시메틸 톨테로딘 (5-HMT)의 비-선택적인 항무스카린 작용제 전구약물이다.
- [0043] 실시양태에서, 페소테로딘은 화합물 1의 투여와 연관되는 부작용들을 감소시킨다. 실시양태에서, 운동이상증의 치료 방법은 비제한적으로 침분비, 눈물분비, 배뇨, 배변, 위장관 고층 및 구토, 설사, 동공수축, 기관지루, 기관지연축, 변통 및 발한을 포함한 화합물 1의 투여와 연관되는 부작용들을 감소시킨다. 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 화합물 1의 투여와 연관되는 말초 부작용들을 감소시킨다. 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 화합물 1의 투여와 연관되는 말초 부작용, 예컨대 두통, 혼란 및 졸음을 감소시킨다.
- [0044] 본 개시내용은 감소된 말초 콜린성 효과를 동반하여 운동이상증을 효과적으로 치료하는 방법을 제공하기 위하여, 말초-작용 항-콜린성 작용제 (예컨대 페소테로딘)와의 조합으로서 무스카린 수용체 작용제 (예컨대 화합물 1)를 투여하는 방법을 제공한다.
- [0045] 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 투여하는 것을 포함하는, 운동이상증의 치료를 필요로 하는 환자에서의 운동이상증의 치료 방법을 제공한다:
- [0046] (a) 치료상 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
- [0047] (b) 치료상 유효량의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0048] 실시양태에서, 상기 운동이상증은 레보도파-유도 운동이상증이다.
- [0049] 실시양태에서, 상기 환자는 파킨슨병으로 진단되었다.
- [0050] 실시양태에서, 본 개시내용은 하기를 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병 정신이상, 파킨슨병 정신이상, 치매 관련 정신이상, 루이 소체를 동반하는 치매, 정신분열증 (급성 및 유지), 단기 정신병적 장애 또는 급성 섬망의 치료를 필요로 하는 환자에서의 알츠하이머병 정신이상, 파킨슨병 정신이상, 치매 관련 정신이상, 루이 소체를 동반하는 치매, 정신분열증 (급성 및 유지), 단기 정신병적 장애 또는 급성 섬망의 치료 방법을 제공한다:
- [0051] (a) 치료상 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
- [0052] (b) 치료상 유효량의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염.

- [0053] 실시양태에서, 상기 환자는 정신분열증에 대하여 치료받고 있다. 실시양태에서, 환자는 급성 정신분열증에 대하여 치료받고 있다.
- [0054] 실시양태에서는, 약 5 mg 내지 약 300 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다. 실시양태에서는, 약 5 mg 내지 약 800 mg, 예를 들면 그 사이의 모든 값 및 범위들을 포함하여 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 22 mg, 약 24 mg, 약 26 mg, 약 28 mg, 약 30 mg, 약 32 mg, 약 34 mg, 약 36 mg, 약 38 mg, 약 40 mg, 약 42 mg, 약 44 mg, 약 46 mg, 약 48 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg 또는 약 800 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다. 실시양태에서는, 약 20 mg 내지 약 80 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다. 실시양태에서는, 약 20 mg 내지 약 60 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다.
- [0055] 실시양태에서는, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 22 mg, 약 24 mg, 약 26 mg, 약 28 mg, 약 30 mg, 약 32 mg, 약 34 mg, 약 36 mg, 약 38 mg, 약 40 mg, 약 42 mg, 약 44 mg, 약 46 mg, 약 48 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg 또는 약 800 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다. 실시양태에서는, 약 40 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다. 실시양태에서는, 약 60 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다. 실시양태에서는, 약 80 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다.
- [0056] 실시양태에서는, 약 0.05 mg/kg 내지 약 8 mg/kg, 예를 들면 그 사이의 모든 값 및 범위들을 포함하여 약 0.05 mg/kg, 약 0.10 mg/kg, 약 0.15 mg/kg, 약 0.20 mg/kg, 약 0.25 mg/kg, 약 0.30 mg/kg, 약 0.35 mg/kg, 약 0.40 mg/kg, 약 0.45 mg/kg, 약 0.50 mg/kg, 약 0.55 mg/kg, 약 0.60 mg/kg, 약 0.65 mg/kg, 약 0.70 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 0.80 mg/kg, 약 0.85 mg/kg, 약 0.90 mg/kg, 약 0.95 mg/kg, 약 1.00 mg/kg, 약 1.20 mg/kg, 약 1.40 mg/kg, 약 1.60 mg/kg, 약 1.80 mg/kg, 약 2.00 mg/kg, 약 2.20 mg/kg, 약 2.40 mg/kg, 약 2.60 mg/kg, 약 2.80 mg/kg, 약 3.00 mg/kg, 약 3.20 mg/kg, 약 3.40 mg/kg, 약 3.60 mg/kg, 약 3.80 mg/kg, 약 4.00 mg/kg, 약 4.20 mg/kg, 약 4.40 mg/kg, 약 4.60 mg/kg, 약 4.80 mg/kg, 약 5.00 mg/kg, 약 5.20 mg/kg, 약 5.40 mg/kg, 약 5.60 mg/kg, 약 5.80 mg/kg, 약 6.00 mg/kg, 약 6.20 mg/kg, 약 6.40 mg/kg, 약 6.60 mg/kg, 약 6.80 mg/kg, 약 7.00 mg/kg, 약 7.20 mg/kg, 약 7.40 mg/kg, 약 7.60 mg/kg, 약 7.80 mg/kg 또는 약 8.00 mg/kg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다.
- [0057] 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 환자의 화합물 1 정상-상태 혈장 농도에 의해 측정하였을 때 화합물 1의 치료상 유효한 혈장 농도를 제공한다. 실시양태에서, 상기 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도는 약 200 ng/mL 내지 약 1500 ng/mL이다. 실시양태에서, 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도는 그 사이의 모든 값 및 범위들을 포함하여 약 100 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL, 예컨대 약 100 ng/mL, 약 110 ng/mL, 약 120 ng/mL, 약 130 ng/mL, 약 140 ng/mL, 약 150 ng/mL, 약 160 ng/mL, 약 170 ng/mL, 약 280 ng/mL, 약 190 ng/mL, 약 200 ng/mL, 약 210 ng/mL, 약 220 ng/mL, 약 230 ng/mL, 약 240 ng/mL, 약 250 ng/mL, 약 260

ng/mL, 약 270 ng/mL, 약 280 ng/mL, 약 290 ng/mL, 약 300 ng/mL, 약 310 ng/mL, 약 320 ng/mL, 약 330 ng/mL, 약 340 ng/mL, 약 350 ng/mL, 약 360 ng/mL, 약 370 ng/mL, 약 380 ng/mL, 약 390 ng/mL, 약 400 ng/mL, 약 410 ng/mL, 약 420 ng/mL, 약 430 ng/mL, 약 440 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 460 ng/mL, 약 470 ng/mL, 약 480 ng/mL, 약 490 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 510 ng/mL, 약 520 ng/mL, 약 530 ng/mL, 약 540 ng/mL, 약 550 ng/mL, 약 560 ng/mL, 약 570 ng/mL, 약 580 ng/mL, 약 590 ng/mL, 약 600 ng/mL, 약 610 ng/mL, 약 620 ng/mL, 약 630 ng/mL, 약 640 ng/mL, 약 650 ng/mL, 약 660 ng/mL, 약 670 ng/mL, 약 680 ng/mL, 약 690 ng/mL, 약 700 ng/mL, 약 710 ng/mL, 약 720 ng/mL, 약 730 ng/mL, 약 740 ng/mL, 약 750 ng/mL, 약 760 ng/mL, 약 770 ng/mL, 약 780 ng/mL, 약 790 ng/mL, 약 800 ng/mL, 약 810 ng/mL, 약 820 ng/mL, 약 830 ng/mL, 약 840 ng/mL, 약 850 ng/mL, 약 860 ng/mL, 약 870 ng/mL, 약 880 ng/mL, 약 890 ng/mL, 약 900 ng/mL, 약 910 ng/mL, 약 920 ng/mL, 약 930 ng/mL, 약 940 ng/mL, 약 950 ng/mL, 약 960 ng/mL, 약 970 ng/mL, 약 980 ng/mL, 약 990 ng/mL, 약 1000 ng/mL, 약 1050 ng/mL, 약 1100 ng/mL, 약 1150 ng/mL, 약 1200 ng/mL, 약 1250 ng/mL, 약 1300 ng/mL, 약 1350 ng/mL, 약 1400 ng/mL, 약 1450 ng/mL, 약 1500 ng/mL, 약 1550 ng/mL, 약 1600 ng/mL, 약 1650 ng/mL, 약 1700 ng/mL, 약 1750 ng/mL, 약 1800 ng/mL, 약 1850 ng/mL, 약 1900 ng/mL, 약 1950 ng/mL, 또는 약 2000 ng/mL, 약 2050 ng/mL, 약 2100 ng/mL, 약 2150 ng/mL, 약 2200 ng/mL, 약 2250 ng/mL, 약 2300 ng/mL, 약 2350 ng/mL, 약 2400 ng/mL, 약 2450 ng/mL 또는 약 2500 ng/mL이다. 실시양태에서, 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도는 약 500 ng/mL 내지 1000 ng/mL이다. 실시양태에서, 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도는 약 600 ng/mL이다.

[0058] 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 환자의 화합물 1 평균 최대 혈중 농도 (C_{max})에 의해 측정하였을 때 화합물 1의 치료상 유효한 혈장 농도를 제공한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 그 사이의 모든 값 및 범위들을 포함하여 약 400 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL, 예컨대 약 400 ng/mL, 약 410 ng/mL, 약 420 ng/mL, 약 430 ng/mL, 약 440 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 460 ng/mL, 약 470 ng/mL, 약 480 ng/mL, 약 490 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 510 ng/mL, 약 520 ng/mL, 약 530 ng/mL, 약 540 ng/mL, 약 550 ng/mL, 약 560 ng/mL, 약 570 ng/mL, 약 580 ng/mL, 약 590 ng/mL, 약 600 ng/mL, 약 610 ng/mL, 약 620 ng/mL, 약 630 ng/mL, 약 640 ng/mL, 약 650 ng/mL, 약 660 ng/mL, 약 670 ng/mL, 약 680 ng/mL, 약 690 ng/mL, 약 700 ng/mL, 약 710 ng/mL, 약 720 ng/mL, 약 730 ng/mL, 약 740 ng/mL, 약 750 ng/mL, 약 760 ng/mL, 약 770 ng/mL, 약 780 ng/mL, 약 790 ng/mL, 약 800 ng/mL, 약 810 ng/mL, 약 820 ng/mL, 약 830 ng/mL, 약 840 ng/mL, 약 850 ng/mL, 약 860 ng/mL, 약 870 ng/mL, 약 880 ng/mL, 약 890 ng/mL, 약 900 ng/mL, 약 910 ng/mL, 약 920 ng/mL, 약 930 ng/mL, 약 940 ng/mL, 약 950 ng/mL, 약 960 ng/mL, 약 970 ng/mL, 약 980 ng/mL, 약 990 ng/mL, 약 1000 ng/mL, 약 1050 ng/mL, 약 1100 ng/mL, 약 1150 ng/mL, 약 1200 ng/mL, 약 1250 ng/mL, 약 1300 ng/mL, 약 1350 ng/mL, 약 1400 ng/mL, 약 1450 ng/mL, 약 1500 ng/mL, 약 1550 ng/mL, 약 1600 ng/mL, 약 1650 ng/mL, 약 1700 ng/mL, 약 1750 ng/mL, 약 1800 ng/mL, 약 1850 ng/mL, 약 1900 ng/mL, 약 1950 ng/mL, 또는 약 2000 ng/mL, 약 2050 ng/mL, 약 2100 ng/mL, 약 2150 ng/mL, 약 2200 ng/mL, 약 2250 ng/mL, 약 2300 ng/mL, 약 2350 ng/mL, 약 2400 ng/mL, 약 2450 ng/mL 또는 약 2500 ng/mL의 화합물 1 평균 최대 혈장 농도 (C_{max})를 제공한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 약 2500 ng/mL의 화합물 1 C_{max} 를 제공한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 약 1000 ng/mL의 화합물 1 C_{max} 를 제공한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 약 400 ng/mL의 화합물 1 C_{max} 를 제공한다.

[0059] 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 환자의 화합물 1 평균 최소 혈장 농도 (C_{min})에 의해 측정하였을 때 화합물 1의 치료상 유효한 혈장 농도를 제공한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 그 사이의 모든 값 및 범위들을 포함하여 약 200 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 예컨대 약 200 ng/mL, 약 210 ng/mL, 약 220 ng/mL, 약 230 ng/mL, 약 240 ng/mL, 약 250 ng/mL, 약 260 ng/mL, 약 270 ng/mL, 약 280 ng/mL, 약 290 ng/mL, 약 300 ng/mL, 약 310 ng/mL, 약 320 ng/mL, 약 330 ng/mL, 약 340 ng/mL, 약 350 ng/mL, 약 360 ng/mL, 약 370 ng/mL, 약 380 ng/mL, 약 390 ng/mL, 약 400 ng/mL, 약 410 ng/mL, 약 420 ng/mL, 약 430 ng/mL, 약 440 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 460 ng/mL, 약 470 ng/mL, 약 480 ng/mL, 약 490 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 510 ng/mL, 약 520 ng/mL, 약 530 ng/mL, 약 540 ng/mL, 약 550 ng/mL, 약 560 ng/mL, 약 570 ng/mL, 약 580 ng/mL, 약 590 ng/mL, 약 600 ng/mL, 약 610 ng/mL, 약 620 ng/mL, 약 630 ng/mL, 약 640 ng/mL, 약 650 ng/mL, 약 660 ng/mL, 약 670 ng/mL, 약 680 ng/mL, 약 690 ng/mL, 약 700 ng/mL, 약 710 ng/mL, 약 720 ng/mL, 약 730 ng/mL, 약 740 ng/mL, 약 750 ng/mL, 약 760 ng/mL, 약 770 ng/mL, 약 780 ng/mL, 약 790 ng/mL, 약 800 ng/mL, 약 810 ng/mL, 약 820 ng/mL, 약 830 ng/mL, 약 840 ng/mL, 약 850 ng/mL, 약 860 ng/mL, 약 870 ng/mL, 약 880 ng/mL, 약 890 ng/mL, 약 900 ng/mL, 약 910 ng/mL, 약 920 ng/mL, 약 930

ng/mL, 약 940 ng/mL, 약 950 ng/mL, 약 960 ng/mL, 약 970 ng/mL, 약 980 ng/mL, 약 990 ng/mL 또는 약 1000 ng/mL의 화합물 1 평균 최소 혈장 농도 (C_{min})를 제공한다.

[0060] 실시양태에서, 페소테로딘의 투여량 및 투여 일정은 신경학적 장애에 대하여 치료받고 있는 환자에게 화합물 1을 투여하는 것의 말초 부작용을 감소시키도록 선택된다. 실시양태에서, 페소테로딘의 투여량 및 투여 일정은 운동이상증 (예컨대 LID)에 대하여 치료받고 있는 환자에게 화합물 1을 투여하는 것의 말초 부작용을 감소시키도록 선택된다.

[0061] 실시양태에서는, 약 1 mg 내지 약 20 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다. 실시양태에서는, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 예를 들면 그 사이의 모든 값 및 범위들을 포함하여 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 37 mg, 약 38 mg, 약 39 mg, 약 40 mg, 41 mg, 약 42 mg, 약 43 mg, 약 44 mg, 약 45 mg, 약 46 mg, 약 47 mg, 약 48 mg, 약 49 mg 또는 약 50 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다. 실시양태에서는, 약 3 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여된다. 실시양태에서는, 약 4 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여된다. 실시양태에서는, 약 6 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여된다. 실시양태에서는, 약 8 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여된다. 실시양태에서는, 약 24 mg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여된다.

[0062] 실시양태에서는, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.602 mg/kg, 예를 들면 그 사이의 모든 값 및 범위들을 포함하여 약 0.010 mg/kg, 약 0.011 mg/kg, 약 0.012 mg/kg, 약 0.013 mg/kg, 약 0.015 mg/kg, 약 0.016 mg/kg, 약 0.018 mg/kg, 약 0.019 mg/kg, 약 0.021 mg/kg, 약 0.024 mg/kg, 약 0.026 mg/kg, 약 0.029 mg/kg, 약 0.031 mg/kg, 약 0.035 mg/kg, 약 0.038 mg/kg, 약 0.042 mg/kg, 약 0.046 mg/kg, 약 0.051 mg/kg, 약 0.056 mg/kg, 약 0.061 mg/kg, 약 0.067 mg/kg, 약 0.074 mg/kg, 약 0.081 mg/kg, 약 0.090 mg/kg, 약 0.098 mg/kg, 약 0.108 mg/kg, 약 0.119 mg/kg, 약 0.131 mg/kg, 약 0.144 mg/kg, 약 0.159 mg/kg, 약 0.174 mg/kg, 약 0.192 mg/kg, 약 0.211 mg/kg, 약 0.232 mg/kg, 약 0.255 mg/kg, 약 0.281 mg/kg, 약 0.309 mg/kg, 약 0.340 mg/kg, 약 0.374 mg/kg, 약 0.411 mg/kg, 약 0.453 mg/kg, 약 0.498 mg/kg, 약 0.548 mg/kg, 약 0.602 mg/kg의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여된다.

[0063] 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염은 그 사이의 모든 값 및 범위들을 포함하여 약 2:1 내지 50:1, 예컨대 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 약 10:1, 약 11:1, 약 12:1, 약 13:1, 약 14:1, 약 15:1, 약 16:1, 약 17:1, 약 18:1, 약 19:1, 약 20:1, 약 21:1, 약 22:1, 약 23:1, 약 24:1, 약 25:1, 약 26:1, 약 27:1, 약 28:1, 약 29:1, 약 30:1, 약 31:1, 약 32:1, 약 33:1, 약 34:1, 약 35:1, 약 36:1, 약 37:1, 약 38:1, 약 39:1, 약 40:1, 약 41:1, 약 42:1, 약 43:1, 약 44:1, 약 45:1, 약 46:1, 약 47:1, 약 48:1, 약 49:1, 내지 약 50:1의 화합물 1 대 페소테로딘 중량비로 환자에게 투여된다. 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 2:1 내지 30:1의 화합물 1 대 페소테로딘 중량비로 환자에게 투여된다. 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 5:1 내지 15:1의 화합물 1 대 페소테로딘 비로 환자에게 투여된다.

[0064] 실시양태에서, 페소테로딘은 지속 방출 조성물로 투여된다.

[0065] 실시양태에서, 상기 투여는 데스페소테로딘의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도 (즉 화합물 1의 투여와 연관되는 말초 부작용 또는 CNS 부작용을 감소시키기에 충분한 양)를 제공한다.

[0066] 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 환자의 데스페소테로딘 정상-상태 혈장 농도에 의해 측정하였을 때 데스페소테로딘 (즉 페소테로딘의 대사물)의 치료상 유효한 혈장 농도를 제공한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 약 50 ng/mL 내지 약 20 ng/mL의 데스페소테로딘 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도를 제공한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 약 0.1 ng/mL 내지 약 30 ng/mL의 데스페소테로딘의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도를 제공한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 그 사이의 모든 값 및 범위들을 포함하여 약 50 pg/mL 내지 약 30 ng/mL, 예컨대 약 50 pg/mL, 약 60 pg/mL, 70 pg/mL, 약 80 pg/mL, 약 90 pg/mL, 약 0.1 ng/mL, 약 0.2 ng/mL, 약 0.3 ng/mL, 약 0.4 ng/mL, 약 0.5 ng/mL, 약 0.6 ng/mL, 약 0.7 ng/mL, 약 0.8 ng/mL, 약 0.9 ng/mL, 약 1.0 ng/mL, 약 1.5 ng/mL, 약 2.0 ng/mL, 약 2.5 ng/mL, 약 3.0 ng/mL, 약 3.5

ng/mL, 약 4.0 ng/mL, 약 4.5 ng/mL, 약 5.0 ng/mL, 약 5.5 ng/mL, 약 6.0 ng/mL, 약 6.5 ng/mL, 약 7.0 ng/mL, 약 7.5 ng/mL, 약 8.0 ng/mL, 약 8.5 ng/mL, 약 9.0 ng/mL, 약 9.5 ng/mL, 약 10.0 ng/mL, 약 10.5 ng/mL, 약 11.0 ng/mL, 약 11.5 ng/mL, 약 12.0 ng/mL, 약 12.5 ng/mL, 약 13.0 ng/mL, 약 13.5 ng/mL, 약 14.0 ng/mL, 약 14.5 ng/mL, 약 15.0 ng/mL, 약 15.5 ng/mL, 약 16.0 ng/mL, 약 16.5 ng/mL, 약 17.0 ng/mL, 약 17.5 ng/mL, 약 18.0 ng/mL, 약 18.5 ng/mL, 약 19.0 ng/mL, 약 19.5 ng/mL, 약 20.0 ng/mL, 약 20.5 ng/mL, 약 21.0 ng/mL, 약 21.5 ng/mL, 약 22.0 ng/mL, 약 22.5 ng/mL, 약 23.0 ng/mL, 약 23.5 ng/mL, 약 24.0 ng/mL, 약 24.5 ng/mL, 약 25.0 ng/mL, 약 25.5 ng/mL, 약 26.0 ng/mL, 약 26.5 ng/mL, 약 27.0 ng/mL, 약 27.5 ng/mL, 약 28.0 ng/mL, 약 28.5 ng/mL, 약 29.0 ng/mL, 약 29.5 ng/mL, 내지 약 30.0 ng/mL의 테스페소테로딘의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도를 제공한다. 실시양태에서, 상기 투여는 약 5 ng/mL 내지 약 10 ng/mL의 테스페소테로딘의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도를 제공한다.

- [0067] 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 1회 투여된다. 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 2회 투여된다. 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 3회 투여된다.
- [0068] 실시양태에서, 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 1회 투여된다. 실시양태에서, 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 2회 투여된다. 실시양태에서, 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 3회 투여된다.
- [0069] 실시양태에서, 화합물 1 및 페소테로딘은 경구로 투여된다. 실시양태에서, 화합물 1은 경구로 투여된다. 실시양태에서, 페소테로딘은 경구로 투여된다.
- [0070] 실시양태에서, 화합물 1 및 페소테로딘은 정맥내로 투여된다. 실시양태에서, 화합물 1은 정맥내로 투여된다. 실시양태에서, 페소테로딘은 정맥내로 투여된다.
- [0071] 실시양태에서, 환자는 화합물 1과 연관되는 부작용을 최소화하는 투여 일정에 따라 페소테로딘 및 화합물 1을 투여받는다. 실시양태에서, 환자는 페소테로딘을 환자가 투여받은지 약 1시간 내지 약 10시간 후에 화합물 1을 투여받는다. 실시양태에서, 환자는 페소테로딘을 환자가 투여받은지 약 5분 내지 약 10시간 후, 예를 들면 그 사이의 모든 값 및 범위들을 포함하여 약 5분, 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분, 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간 또는 약 10시간 후에 화합물 1을 투여받는다. 실시양태에서, 환자는 페소테로딘을 환자가 투여받은지 적어도 1시간 후에 화합물 1을 투여받는다. 실시양태에서, 환자는 페소테로딘을 환자가 투여받은지 약 4시간 후에 화합물 1을 투여받는다.
- [0072] 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 약 10:1 내지 약 1000:1의 화합물 1 대 테스페소테로딘 혈장 농도 비를 제공한다. 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 그 사이의 모든 값 및 범위들을 포함하여 약 1:1 내지 약 1000:1, 예컨대 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 약 10:1, 약 11:1, 약 12:1, 약 13:1, 약 14:1, 약 15:1, 약 16:1, 약 17:1, 약 18:1, 약 19:1, 약 20:1, 약 21:1, 약 22:1, 약 23:1, 약 24:1, 약 25:1, 약 26:1, 약 27:1, 약 28:1, 약 29:1, 약 30:1, 약 31:1, 약 32:1, 약 33:1, 약 34:1, 약 35:1, 약 36:1, 약 37:1, 약 38:1, 약 39:1, 약 40:1, 약 41:1, 약 42:1, 약 43:1, 약 44:1, 약 45:1, 약 46:1, 약 47:1, 약 48:1, 약 49:1, 약 50:1, 약 51:1, 약 52:1, 약 53:1, 약 54:1, 약 55:1, 약 56:1, 약 57:1, 약 58:1, 약 59:1, 약 60:1, 약 61:1, 약 62:1, 약 63:1, 약 64:1, 약 65:1, 약 66:1, 약 67:1, 약 68:1, 약 69:1, 약 70:1, 약 71:1, 약 72:1, 약 73:1, 약 74:1, 약 75:1, 약 76:1, 약 77:1, 약 78:1, 약 79:1, 약 80:1, 약 81:1, 약 82:1, 약 83:1, 약 84:1, 약 85:1, 약 86:1, 약 87:1, 약 88:1, 약 89:1, 약 90:1, 약 91:1, 약 92:1, 약 93:1, 약 94:1, 약 95:1, 약 96:1, 약 97:1, 약 98:1, 약 99:1, 약 100:1, 약 110:1, 약 120:1, 약 130:1, 약 140:1, 약 150:1, 약 160:1, 약 170:1, 약 180:1, 약 190:1, 약 200:1, 약 210:1, 약 220:1, 약 230:1, 약 240:1, 약 250:1, 약 260:1, 약 270:1, 약 280:1, 약 290:1, 약 300:1, 약 310:1, 약 320:1, 약 330:1, 약 340:1, 약 350:1, 약 360:1, 약 370:1, 약 380:1, 약 390:1, 약 400:1, 약 410:1, 약 420:1, 약 430:1, 약 440:1, 약 450:1, 약 460:1, 약 470:1, 약 480:1, 약 490:1, 약 500:1, 약 550:1, 약 600:1, 약 650:1, 약 700:1, 약 750:1, 약 800:1, 약 850:1, 약 900:1, 약 950:1, 약 1000:1의 화합물 1 대 테스페소테로딘 혈장 농도 비를 제공한다. 실시양태에서, 상기 투여는 약 100:1의 화합물 1 대 테스페소테로딘 혈장 농도 비를 제공한다. 실시양태에서, 상기 투여는 약 470:1의 화합물 1 대 테스페소테로딘 혈장 농도 비를 제공한다.
- [0073] 실시양태에서, 화합물 1 및 페소테로딘은 동일한 제약 조성물로 투여된다. 실시양태에서, 화합물 1 및 페소테

로딘은 별도의 제약 조성물로서 투여된다.

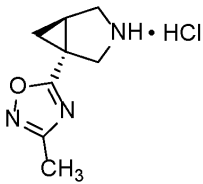
- [0074] 실시양태에서, 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염은 페소테로딘 푸마레이트를 포함한다.
- [0075] **약제 제제**
- [0076] 본 개시내용의 방법은 환자, 예컨대 인간에의 투여에 단위 투약 형태로 정제, 캡슐, 필름, 경구 봉해 정제, 환약, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액 (예컨대 근육내 (IM), 피하 (SC) 및 정맥내 (IV)), 경피 패치, 및 경구 용액 또는 현탁액, 그리고 유-수 에멀션과 같은 다양한 제제를 사용할 수 있다.
- [0077] 경구 약제 투약 형태는 고체 또는 액체 중 어느 하나일 수 있다. 고체 투약 형태는 정제, 캡슐, 과립, 필름 (예컨대 협착 필름) 및 대량 분말일 수 있다. 경구 정제의 유형에는 장-코팅, 당-코팅 또는 필름-코팅될 수 있는 압축, 저작성 로젠지 및 정제가 포함된다. 캡슐은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐일 수 있는 반면, 과립 및 분말은 관련 기술분야 통상의 기술자에게 알려져 있는 다른 성분들과의 조합으로서 비-발포 또는 발포 형태로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원의 경구 투약 형태에는 경구 봉해성 정제가 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 경구 투약 형태는 1종 이상의 경구 연장 방출 정제이다.
- [0078] 실시양태에서, 약제 제제는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 아주반트를 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 부형제 또는 아주반트는 다양한 목적으로 조성물 또는 제제에 첨가된다. 실시양태에서, 약제 제제는 제약상 허용되는 캐리어를 포함할 수 있다. 실시양태에서, 제약상 허용되는 캐리어에는 제약상 허용되는 부형제, 바인더 및/또는 희석제가 포함된다. 실시양태에서, 적합한 제약상 허용되는 부형제에는 물, 염 용액, 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀라제, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 규산, 점성 파라핀, 히드록시메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0079] 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 1 및 1종 이상의 제약상 허용되는 캐리어 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0080] 실시양태에서, 본 개시내용은 페소테로딘 및 1종 이상의 제약상 허용되는 캐리어 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0081] 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 1, 페소테로딘 및 1종 이상의 제약상 허용되는 캐리어 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0082] **번호지정 실시양태:**
- [0083] 1. 하기를 투여하는 것을 포함하는, 운동이상증의 치료를 필요로 하는 환자에서의 운동이상증의 치료 방법:
- [0084] (a) 치료상 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
- [0085] (b) 치료상 유효량의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0086] 2. 운동이상증이 레보도파-유도 운동이상증인, 실시양태 1의 방법.
- [0087] 3. 환자가 파킨슨병으로 진단된 것인, 실시양태 1-2 중 어느 하나의 방법.
- [0088] 4. 하기를 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병 정신이상, 파킨슨병 정신이상, 치매 관련 정신이상, 루이 소체를 동반하는 치매, 정신분열증 (급성 및 유지), 단기 정신병적 장애 또는 급성 섬망의 치료를 필요로 하는 환자에서의 알츠하이머병 정신이상, 파킨슨병 정신이상, 치매 관련 정신이상, 루이 소체를 동반하는 치매, 정신분열증 (급성 및 유지), 단기 정신병적 장애 또는 급성 섬망의 치료 방법:
- [0089] (a) 치료상 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
- [0090] (b) 치료상 유효량의 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0091] 5. 환자가 정신분열증에 대하여 치료받고 있는, 실시양태의 4의 방법.
- [0092] 6. 환자가 알츠하이머병 정신이상, 파킨슨병 정신이상, 치매 관련 정신이상 또는 루이 소체를 동반하는 치매에 대하여 치료받고 있는, 실시양태 4-5 중 어느 하나의 방법.
- [0093] 7. 약 5 mg 내지 약 800 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여되는, 실시양태 1-6 중 어느 하나의 방법.
- [0094] 7a. 약 5 mg 내지 약 300 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여되는, 실시양태 1-6 중

어느 하나의 방법.

- [0095] 8. 약 20 mg 내지 약 80 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여되는, 실시양태의 7의 방법.
- [0096] 9. 약 60 mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여되는, 실시양태의 7의 방법.
- [0097] 10. 투여가 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도를 제공하는, 실시양태 1-9 중 어느 하나의 방법.
- [0098] 11. 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도가 약 100 ng/mL 내지 약 2500 ng/mL인, 실시양태 10의 방법.
- [0099] 11a. 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도가 약 500 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL인, 실시양태 10의 방법.
- [0100] 12. 화합물 1의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도가 약 600 ng/mL인, 실시양태 10의 방법.
- [0101] 13. 약 1 mg 내지 약 50 mg의 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여되는, 실시양태 1-12 중 어느 하나의 방법.
- [0102] 13a. 약 1 mg 내지 약 20 mg의 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여되는, 실시양태 1-12 중 어느 하나의 방법.
- [0103] 13b. 약 4 mg의 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 환자에게 투여되는, 실시양태 1-12 중 어느 하나의 방법.
- [0104] 14. 약 8 mg의 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되는, 실시양태 13의 방법.
- [0105] 15. 약 24 mg의 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여되는, 실시양태 13의 방법.
- [0106] 16. 투여가 데스페스테로딘의 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도 (즉 화합물 1의 투여와 연관되는 말초 부작용을 감소시키기에 충분한 양)를 제공하는, 실시양태 1-15 중 어느 하나의 방법.
- [0107] 17. 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도가 약 5 ng/mL 내지 약 30 ng/mL인, 실시양태 16의 방법.
- [0108] 17a. 치료상 유효한 정상-상태 혈장 농도가 약 5 ng/mL 내지 약 10 ng/mL인, 실시양태 16의 방법.
- [0109] 18. 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 1회 투여되는, 실시양태 1-17 중 어느 하나의 방법.
- [0110] 19. 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 2회 투여되는, 실시양태 1-17 중 어느 하나의 방법.
- [0111] 20. 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 3회 투여되는, 실시양태 1-17 중 어느 하나의 방법.
- [0112] 21. 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 1회 투여되는, 실시양태 1-20 중 어느 하나의 방법.
- [0113] 22. 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 2회 투여되는, 실시양태 1-20 중 어느 하나의 방법.
- [0114] 23. 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일에 3회 투여되는, 실시양태 1-20 중 어느 하나의 방법.
- [0115] 24. 화합물 1 및 페스테로딘이 별도의 제약 조성물로 투여되는, 실시양태 1-23 중 어느 하나의 방법.
- [0116] 25. 화합물 1 및 페스테로딘이 경구로 투여되는, 실시양태 1-24 중 어느 하나의 방법.
- [0117] 26. 페스테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 연장 방출 조성물로 투여되는, 실시양태 1-25 중 어느 하나의 방법.
- [0118] 27. 환자가 페스테로딘을 환자가 투여받는지 적어도 1시간 후에 화합물 1을 투여받는, 실시양태 1-26 중 어느 하나의 방법.
- [0119] 28. 환자가 페스테로딘을 환자가 투여받는지 약 4시간 후에 화합물 1을 투여받는, 실시양태 27의 방법.
- [0120] 29. 투여가 약 10:1 내지 약 1000:1의 화합물 1 대 데스페스테로딘 혈장 농도 비를 제공하는, 실시양태 1-28 중 어느 하나의 방법.
- [0121] 30. 투여가 약 100:1의 화합물 1 대 데스페스테로딘 혈장 농도 비를 제공하는, 실시양태 1-28 중 어느 하나의 방법.

[0122] 31. 화합물 1 및 페소테로딘이 동일한 제약 조성물로 투여되는, 실시양태 1-26 또는 29-30 중 어느 하나의 방법.

[0123] 32. 화합물 1이 하기 화학식의 히드로클로라이드 염을 포함하는, 실시양태 1-31 중 어느 하나의 방법:



[0124]

[0125] 33. 페소테로딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이 페소테로딘 푸마레이트를 포함하는, 실시양태 1-32 중 어느 하나의 방법.

[0126] 34. 페소테로딘의 투여량 및 투여 일정이 환자에게 화합물 1을 투여하는 것의 말초 부작용을 감소시키도록 선택되는, 실시양태 1-33 중 어느 하나의 방법.

[0127] **[실시예]**

[0128] 하기 실시예들을 참조하여, 본 발명을 추가적으로 설명한다. 그러나, 이러한 실시예들이 예시적인 것으로서, 어떠한 방식으로든 본 발명의 영역을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 것을 알아야 한다.

[0129] **실시예 1: 암페타민-유도 과다운동에 대한 화합물 1 효과**

[0130] 시냅스 도파민 농도를 빠르게 상승시키는 약물인 *d*-암페타민의 투여에 의해 미접촉 수컷 야생-형 c57/B16 마우스에서 LID의 근원이 되는 과다도파민 상태를 모델링하였다.

[0131] 3 mg/kg 복막내 (IP) *d*-암페타민의 단일 투여량을 대략 8-주령인 32마리의 수컷 야생-형 c57/B16 마우스에 투여하였다. 이어서, 동물들을 3개 군으로 하위분할하고, 복막내 비히클 단독, 0.3 mg/kg의 화합물 1 또는 1 mg/kg의 화합물 1 중 어느 하나의 단일 투여량을 공동-투여하였다. 비디오 추적 시스템 (놀두스 에토비전(Noldus EthoVision) v15)을 사용하여 개활지 챔버 (44 cm x 44 cm x 20 cm 치수)에서의 동물들의 운동 거동을 모니터링하였다. 30분 동안, 확인된 이동 평균 (중간) 센티미터수 (± 표준 편차)는 하기였다:

[0132] ● 비히클 코호트에서는 7500 cm (± 314.9)

[0133] ● 화합물 1 0.3 mg/kg 코호트에서는 5141 cm (± 805.6) (p < 0.5 일-원 ANOVA 후 이어지는 투키 다중 비교 (Tukey's multiple comparison))

[0134] ● 화합물 1 1.0 mg/kg 코호트에서는 2008 cm (± 406.2) (p < 0.001)

[0135] 연구는 화합물 1이 투여량-의존적인 방식으로 과다도파민-매개 운동 거동을 반전시킨다는 것을 입증하였다. 이러한 데이터는 화합물 1이 정신분열증, 알츠하이머병 및 파킨슨병은 물론 레보도파-유도 운동이상증과 같은 정신이상 장애를 치료하는 데에 효용을 가질 수 있다는 것을 시사한다.

[0136] **실시예 2: 침분비에 대한 화합물 1 및 페소테로딘 투여량-반응 효과**

[0137] 마취된 수컷 스프래그 도울리(Sprague Dawley) 래트에서 화합물 1 유도 침분비에 대한 페소테로딘 푸마레이트 투여량-반응 길항 효과를 평가하는 생체내 일차 약학 연구를 수행하였다. 1 mg/kg 화합물 1의 정맥내 투여에 의해 침분비를 유도하였다. 0.0078 mg/mL, 0.0156 mg/mL, 0.0312 mg/mL, 0.0625 mg/mL, 0.125 mg/mL, 0.25 mg/mL 및 0.5 mg/mL로 정맥내 페소테로딘 투여량을 투여하였다. 페소테로딘은 화합물 1의 투약 10분 전에 투여하였다. 모든 동물들이 임상 징후 또는 거동에서 검출되는 이상의 관찰없이 정상적이었다. 마취된 래트에서의 경구 건조 면봉을 사용하여 생성된 침의 중량을 나타내는 건조 면봉 중량과 습윤 면봉 중량 사이의 차이 계산치에 의해, 침분비를 측정하였다. 샘플은 투여-후 1시간 동안 10-분 간격으로 수집하였다.

[0138] 화합물 1은 0.9 % 식염수 비히클 대조에 비해 침분비 증가에 상당한 효과를 나타내었다. 표 1에 요약되어 있는 바와 같이, 화합물 1을 동반한 페소테로딘 실시는 일관된 투여량-반응 방식으로 상당한 침분비 감소를 나타내었다.

[0139] 표 1: 침분비에 대한 화합물 1 및 페소테로딘 투여량-반응 효과

| 투여량 | 침분비 (mg) (평균 값) | | | | | | |
|--|--------------------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | 10 분 | 20 분 | 30 분 | 40 분 | 50 분 | 60 분 | 합계 |
| 대조 비히클 0.9% 식염수 | 3.68 | 1.5 | 2.17 | 0.71 | 0.57 | 0.87 | 9.49 |
| 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 414.44 | 126.95 | 59.21 | 61.22 | 24.79 | 22.15 | 708.76 |
| 페소테로딘 0.0078 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 347.49 | 90.03 | 26.31 | 10.29 | 9.96 | 7.74 | 491.83 |
| 페소테로딘 0.0156 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 163.43 | 69.8 | 30.58 | 16.26 | 11.66 | 5.71 | 297.45 |
| 페소테로딘 0.0312 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 95.37 | 61.86 | 29.68 | 8.31 | 8.78 | 6.64 | 210.64 |
| 페소테로딘 0.0625 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 66.8 | 27.58 | 12.89 | 9.18 | 6.56 | 2.45 | 125.47 |
| 페소테로딘 0.125 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 45.22 | 21.91 | 7.85 | 5.06 | 4.73 | 3.5 | 88.27 |
| 페소테로딘 0.25 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 7 | 3.13 | 3.17 | 2.15 | 2.49 | 1.37 | 19.31 |
| 페소테로딘 0.5 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 7.23 | 2.83 | 1.21 | 4.11 | 2.5 | 1.8 | 19.69 |

[0140]

[0141] 약어: kg = 킬로그램, mg = 밀리그램, min = 분, mL = 밀리리터

[0142] 연구 기간 종료시에, 화합물 1, 페소테로딘 푸마레이트, 그리고 데스페소테로딘으로도 지칭되는 페소테로딘 활성 대사물인 5-히드록시메틸 톨테로딘 (5-HMT)의 노출을 측정하기 위하여 혈장 샘플을 수집하고, 표 2에 요약하였다.

[0143] 표 2: 절차-후 평균 혈장 노출 화합물 1, 페소테로딘, 대사물인 데스페소테로딘 (5-HMT)

| 투여량 | 혈장 농도 절차-1시간-후 (평균 값) | | |
|---|-----------------------------|------------------|--------------------------------|
| | 화합물 1 (ng/mL) | 페소테로딘 (ng/mL) | 데스페소테로딘 (5- HMT) (ng/mL) |
| 화합물 1 1.5 mg/kg | 608.00 | NA | NA |
| 페소테로딘 0.0078 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 487.00 | 피크 없음 | BLQ |
| 페소테로딘 0.0156 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 686.52 | 피크 없음 | BLQ |
| 페소테로딘 0.0312 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 668.91 | 피크 없음 | BLQ |
| 페소테로딘 0.0625 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 729.52 | 피크 없음 | BLQ |
| 페소테로딘 0.125 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 773.95 | 피크 없음 | BLQ |
| 페소테로딘 0.25mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 539.37 | 피크 없음 | 5.15 |
| 페소테로딘 0.5 mg/mL 화합물 1 (1.5 mg/kg) | 757.95 | 피크 없음 | 6.19 |

[0144]

[0145] 약어: 5-HMT = 5-히드록시메틸 툴테로딘, BLQ = 정량 한계 미만, kg = 킬로그램, mg = 밀리그램, mL = 밀리리터

[0146] 침분비 및 노출 데이터로 볼 때, 100:1의 화합물 1:5-HMT 혈장 농도 비가 침분비라는 화합물 1-유도 말초 콜린성 활성을 완화한다.

[0147] **실시예 3: 래트에서의 약동학 및 약물 대사**

[0148] 조합 화합물 1 및 페소테로딘에 의한 약동학을 평가하기 위한 시험관내 연구를 수행하였다.

[0149] 페소테로딘 (0.25 mg/kg) 및 화합물 1 (0.5 mg/kg 및 1.5 mg/kg) 단독의 단일-투여량 정맥내 투여 및 단일-투여량 공동-투여 후 수컷 스프래그 도울리 래트에서 페소테로딘 활성 대사물인 데스페소테로딘 및 화합물 1에 대하여 혈장 농도-시간 프로파일을 평가하였다. 데스페소테로딘의 혈장 노출은 단독 및 화합물 1과의 조합으로서의 페소테로딘 투여 후에 유사하였다. 화합물 1의 PK 파라미터는 1.5 mg/kg 투여량 단일-작용제 투여와 페소테로딘과의 공동-투여에서 유사하였다 (표 3).

[0150] 군 1 (페소테로딘 0.25 mg/kg) 활성 대사물 데스페소테로딘 농도는 0.033시간으로부터 6시간까지 정량가능하였다.

[0151] 군 2 (화합물 1 1.5 mg/kg)의 화합물 1 약동학은 래트에서의 정상적인 간 혈류 (55 mL/분/kg)의 대략 50 %인 중간정도의 혈장 청소율(clearance), 총 신체수(body water) (0.7 L/kg)의 대략 2.4-배인 중간정도의 Vss, 및 0.83-시간의 최종 제거 혈장 반감기를 나타내었다.

[0152] 군 3 (페소테로딘 0.25 mg/kg과 공동-투여된 화합물 1 0.5 mg/kg) 활성 대사물 데스페소테로딘 농도는 0.033시간으로부터 6시간까지 정량가능하였다. 화합물 1은 래트에서의 정상적인 간 혈류 (55 mL/분/kg)의 대략 40 %인 중간정도의 혈장 청소율, 총 신체수 (0.7 L/kg)의 대략 3-배인 중간정도의 Vss, 및 2.18-시간의 최종 제거 혈장 반감기를 나타내었다.

[0153] 군 4 (페소테로딘 0.25 mg/kg과 공동-투여된 화합물 1 1.5 mg/kg) 활성 대사물 데스페소테로딘 농도는 0.033시간으로부터 6시간까지 정량가능하였다. 화합물 1은 래트에서의 정상적인 간 혈류 (55 mL/분/kg)의 대략 42 %인 중간정도의 혈장 청소율, 총 신체수 (0.7 L/kg)의 대략 2.7-배인 중간정도의 V_{ss}, 및 1.24-시간의 최종 제거 혈장 반감기를 나타내었다.

[0154] 표 3: 래트에서의 화합물 1 및 데스페소테로딘 혈장 약동학 파라미터

| 피분석물 | 경로 | 투여량 (mg/kg) | C ₀ (ng/mL) | AUC _{last} (시간*ng/mL) | T _{1/2} (시간) | CL (mL/분/kg) | V _{ss} (L/kg) |
|------|----|---------------------------|------------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------|------------------------|
| DF | IV | 페소테로딘: 0.25 | 27.09 | 15.41 | - | - | - |
| | | 페소테로딘: 0.25 화합물 1: 0.5 | 34.63 | 13.05 | - | - | - |
| | | 페소테로딘: 0.25 화합물 1: 1.5 | 38.71 | 13.73 | - | - | - |
| C1 | IV | 화합물 1: 1.5 | 1523.09 | 917.18 | 0.83 | 27.21 | 1.71 |
| | | 페소테로딘: 0.25 화합물 1: 0.5 | 388.18 | 371.97 | 2.18 | 21.84 | 2.1 |
| | | 페소테로딘: 0.25 화합물 1: 1.5 | 1203.02 | 1068.93 | 1.24 | 23.35 | 1.86 |

[0155]

[0156] 약어: DF = 데스페소테로딘, AUC_{last} = 곡선하 면적, C₀ = 최초 측정 혈장 농도로부터 외삽된 최초 IV 일시 투여의 시간 "0"에서의 농도, CL = 청소율, h = 시간, IV = 정맥내, kg = 킬로그램, L = 리터, mg = 밀리그램, mL = 밀리리터, ng = 나노그램, V_{ss} = 정상-상태에서의 분배 부피

[0157] 실시예 4: MPTP-유도 운동이상증에 대한 화합물 1 효과

[0158] 신경독소인 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 (MPTP)은 헤로인(heroin)에서의 오염물로서 그것이 발견되고 사용자가 PD와 구별되지 않는 임상 증상을 나타내었을 때, 흑색질에서 도파민성 뉴런의 변성을 선택적으로 유도하는 화합물로서 확인되었다. 그것은 현재는 비-인간 영장류에서 일차적인 파킨슨 운동 증상 표현형 및 이후의 운동이상증을 포함한 L-dopa와 같은 치료법에 대한 반응을 모델링하는 데에 사용되고 있으며 - 그에 따라 LID의 기초 모델로 그것이 사용될 수 있다. 문헌 [Huat 2012] (문헌 [Huot P, Johnston TH, Koprach JB, Fox SH, Brotchie JM. L-DOPA pharmacokinetics in the MPTP-lesioned macaque model of Parkinson's disease. Neuropharmacology. 2012 Oct;63(5):829-36])을 참조한다. 표면적 타당성 및 구성 타당성 모두를 가지기 때문에, MPTP 비-인간 영장류 모델은 최고의 준용 관련성을 가지는 PD 운동 증상 동물 모델로 간주되고 있다.

[0159] L-dopa를 사용한 만성 반복 치료를 투여받고 반응상 안정하고 재현가능하며 특성상 무도병성 및 근육긴장성이었던 운동이상증을 나타낸 7 마리의 암컷 MPTP-병변 시노물구스 마카크(cynomolgus macaque)에서 연구를 수행하였다. 각 시험 동물에서 LID 증상용으로 적정된 투여량을 사용한 마도파르(Madopar)TM로 시판되는 L-dopa의 고도-투여량과 조합으로서의 화합물 1 또는 비히클의 단일 1 mg/kg 투여 후, 마카크 거동을 평가하였다. L-dopa 투여 후 6시간 동안, '온 타임(on time)' 치료 효과 및 비정상적인 LID 운동을 평가하였다. 1 mg/kg의 단일 화합물 1 경구 투여량 또는 비히클을 거동 관찰 개시시에 L-dopa와 동시에 투여하였다. 모든 동물들은 각 동물에서의 반복 치료 사이가 최소 72시간인 교차 설계로서 모든 치료를 투여받았다. 고-해상도 비디오 녹화 및 비-인간 영장류 운동이상증 등급화 척도를 사용하여 맹검 방식으로 신경학자에 의해 감독되는 훈련된 평가자들에 의해, 치료 및 LID 거동을 점수화하였다. 문헌 [Fox 2012] (문헌 [Fox SH, Johnston TH, Li Q, Brotchie J, Bezard E. A critique of available scales and presentation of the Non-Human Primate Dyskinesia Rating Scale. Mov Disord. 2012 Sep 15;27(11):1373-8])을 참조한다.

[0160] 화합물 1 (1 mg/kg, PO)은 0-1시간 기간 동안 91 %까지 운동이상증의 수준 중앙값을 감소시키는 상당한 항-운동이상증 작용을 제공하였다 (수준 중앙값 11 cf. 1; 비히클 cf. 화합물 1, P<0.001). 최종 분석에 포함된 7 마리의 동물들 중 6 마리에서 LID의 강력한 감소가 뚜렷하였다. 0-2시간 기간 동안 누적된 운동이상증 수준 중앙값은 42 %까지 감소되었으며, 그와 같은 수준은 무력화할 수 없는 것이었다 (수준 중앙값 33 cf. 19; 비히클 cf. 화합물 1, P=0.0156). 피크-효과 운동이상증의 이와 같은 상당히 큰 감소는 또한 '저조한' 온-타임 기간 (운동이상증의 무력화와 연관되는 온-타임)의 유의한 감소 (41 %까지), 그리고 '우수한' 온-타임 기간 (운동이

상증의 부재 또는 운동이상증의 비-무력화와만 연관되는 온-타임)의 상당한 증가 (143 %까지)로서도 드러났다. 화합물 1은 L-DOPA의 항-파킨슨 이익 또는 L-DOPA와 연관되는 전체적인 온-타임 기간에 있어서의 감소는 산출하지 않았다.

[0161] MPTP-유도 운동이상증 마카크 연구의 이러한 결과들은 PD 환자에서의 LID에 대한 화합물 1의 치료 잠재력의 강력한 증거를 제공한다.

[0162] **실시예 5: 시노물구스 원숭이에의 경구 투여 후 화합물 1의 약동학**

[0163] 하기 실시예로서 단일 경구 (PO) 화합물 1 투여량 투여 후 시노물구스 원숭이에서의 화합물 1의 약동학 (PK)을 특성화하였다. 식염수 중 용액으로 제제화하여 0.3 mg/kg 및 1 mg/kg으로 경구 위관영양을 통해 화합물을 투여하였다. 투여 후, 화합물 1의 PK 프로파일을 특성화하기 위하여, 혈장을 수집하였다. 연구 동안 부정적인 효과는 관찰되지 않았다. 결과를 표 4에 요약하였다.

[0164] **표 4: 화합물 1의 평균 혈장 노출 및 PK 파라미터 요약 (n=3)**

| 군 | 투여량 (mg/kg) | T _{1/2} (시간) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (시간) | AUC _{0-inf} (시간*ng/mL) | AUC _{0-t} (시간*ng/mL) |
|---|----------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| A | 0.3 | 2.82 | 216 | 0.417 | 212 | 208 |
| B | 1 | 2.28 | 686 | 1.00 | 988 | 982 |

[0165]

[0166] AUC_{0-t}, 모든 동물에서 t = 투여 24시간 후

[0167] **실시예 6: 화합물 1 및 페소테로딘의 임상 관찰 및 약동학**

[0168] 단독 및 조합으로서의 화합물 1 및 페소테로딘 푸마레이트를 수컷 비글 개에 경구 투여하고, 임상 관찰, 그리고 화합물 1 및 테스페소테로딘의 혈장 농도를 관찰하였다. 7일의 기간 동안 연구를 수행하고, 1일차 및 7일차에 24시간 동안 화합물 1 및 테스페소테로딘 (활성 페소테로딘 대사물) 농도를 측정하였다.

[0169] 군 1: 화합물 1 (1.5 mg/kg/일 PO)

[0170] 군 2: 페소테로딘 푸마레이트 (3 mg/kg/일 PO)

[0171] 군 3: 화합물 1 (1.5 mg/kg/일 PO) 및 페소테로딘 푸마레이트 (3 mg/kg/일 PO)

[0172] 군 1, 군 2 및 군 3의 동물들을 표 9에 나타낸 바와 같이 투여 후 관찰하였다. 화합물 1만으로 치료되었던 군 1은 말초 부작용을 나타내었다. 그러나, 화합물 1 및 페소테로딘 둘 다를 사용하여 치료되었을 때 (군 3), 말초 부작용은 관찰되지 않았다. 군 3은 동공수축만을 나타내었다. 이러한 데이터는 페소테로딘 푸마레이트의 투여가 화합물 1 단독이 투여된 대상체 (군 1)에서 관찰되었던 말초 효과를 실질적으로 감소시켰다는 것을 보여 준다 (군 3).

[0173] 표 5: 화합물 1을 사용한 치료 (군 1) 후의 화합물 1의 개별 및 평균 농도

| 화합물 1의 개별 및 평균 농도 | | | | | | | | | |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|---|----------|----------|
| 화합물 1 - 1일차 | | | | | | | | | |
| 혈장 농도 (ng/mL) | | | | | | | | | |
| 시간 (시간) | D1001 | D1002 | D1003 | D1004 | D1005 | 평균 | | SD | CV (%) |
| 0.25 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 0.5 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 1 | 320 | 132 | 77.4 | 33.9 | 1328 | 378.26 | ± | 542.0205 | 143.2931 |
| 2 | 263 | 171 | 169 | 431 | 405 | 287.8 | ± | 125.1127 | 43.47212 |
| 4 | 60.3 | 87.8 | 65.7 | 202 | 77.4 | 98.64 | ± | 58.75145 | 59.56149 |
| 8 | BQL | 10.9 | BQL | 23 | 10.3 | 14.73333 | ± | 7.165426 | 48.63411 |
| 24 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 화합물 1 - 7일차 | | | | | | | | | |
| 혈장 농도 (ng/mL) | | | | | | | | | |
| 시간 (시간) | D1001 | D1002 | D1003 | D1004 | D1005 | 평균 | | SD | CV (%) |
| 0 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 0.25 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 0.5 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 1 | 370 | 586 | 263 | 318 | 398 | 387 | ± | 122.6254 | 31.68616 |
| 2 | 271 | 584 | 667 | 386 | 445 | 470.6 | ± | 157.389 | 33.44433 |
| 4 | 62.9 | 140 | 139 | 102 | 53.5 | 99.48 | ± | 40.81148 | 41.02481 |
| 8 | 9.81 | 19 | 25.6 | 21.4 | 9.68 | 17.098 | ± | 7.116012 | 41.61897 |
| 24 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |

[0174]

[0175]

표 6: 화합물 1 및 페소테로딘 푸마레이트를 사용한 치료 (군 3) 후의 화합물 1의 개별 및 평균 농도

| 화합물 1의 개별 및 평균 농도 | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|---|------|--------|
| 화합물 1 + 페소테로딘 푸마레이트 - 1일차 | | | | | | | | | |
| 혈장 농도 (ng/mL) | | | | | | | | | |
| 시간 (시간) | D3001 | D3002 | D3003 | D3004 | D3005 | 평균 | | SD | CV (%) |
| 0.00 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 0.250 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 0.500 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 0.750 | 832 | 31.5 | 880 | 127 | 296 | 433 | ± | 398 | 91.8 |
| 1.00 | 716 | 38.5 | 794 | 175 | 557 | 456 | ± | 334 | 73.2 |
| 2.00 | 254 | 113 | 356 | 1290 | 2571 | 917 | ± | 1034 | 113 |
| 4.00 | 41.7 | 17.9 | 58.2 | 791 | 1088 | 399 | ± | 504 | 126 |
| 8.00 | 17.3 | 380 | 121 | 124 | 169 | 162 | ± | 134 | 82.5 |
| 24.0 | BQL | 4.56 | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 화합물 1 + 페소테로딘 푸마레이트 - 7일차 | | | | | | | | | |
| 혈장 농도 (ng/mL) | | | | | | | | | |
| 시간 (시간) | D3001 | D3002 | D3003 | D3004 | D3005 | 평균 | | SD | CV (%) |
| 0.00 | BQL | BQL | BQL | BQL | 6.28 | ND | ± | ND | ND |
| 0.250 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 0.500 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 0.750 | 49.8 | 19.6 | 469 | 304 | 376 | 244 | ± | 200 | 82.0 |
| 1.00 | 151 | 30.3 | 759 | 508 | 662 | 422 | ± | 318 | 75.4 |
| 2.00 | 468 | 54.2 | 982 | 1109 | 1645 | 852 | ± | 612 | 71.8 |
| 4.00 | 1177 | 67.1 | 719 | 827 | 873 | 733 | ± | 409 | 55.8 |
| 8.00 | 183 | 145 | 114 | 111 | 124 | 135 | ± | 29.8 | 22.0 |
| 24.0 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |

[0176]

[0177]

표 7: 화합물 1 및 페소테로딘 푸마레이트를 사용한 치료 (군 3) 후의 테스페스테로딘의 개별 및 평균 농도

| 테스페스테로딘의 개별 및 평균 농도 | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|---|------|--------|
| 화합물 1 + 페소테로딘 푸마레이트 - 1일차 | | | | | | | | | |
| 혈장 농도 (ng/mL) | | | | | | | | | |
| 시간 (시간) | D3001 | D3002 | D3003 | D3004 | D3005 | 평균 | | SD | CV (%) |
| 0.00 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 0.250 | 225 | 35.2 | 333 | 23.3 | 9.33 | 125 | ± | 146 | 116 |
| 0.500 | 154 | 58.0 | 257 | 35.9 | 52.4 | 111 | ± | 93.6 | 84.0 |
| 0.750 | 136 | 35.1 | 203 | 64.7 | 61.3 | 100 | ± | 68.7 | 68.7 |
| 1.00 | 96.0 | 30.6 | 149 | 15.8 | 41.5 | 66.6 | ± | 55.1 | 82.8 |
| 2.00 | 32.4 | 17.2 | 74.2 | 10.7 | 45.5 | 36.0 | ± | 25.3 | 70.2 |
| 4.00 | 7.08 | 3.69 | 17.0 | 5.38 | 13.3 | 9.29 | ± | 5.64 | 60.7 |
| 8.00 | 1.41 | 4.22 | 3.82 | BQL | 1.67 | 2.78 | ± | 1.45 | 52.0 |
| 24.0 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 화합물 1 + 페소테로딘 푸마레이트 - 7일차 | | | | | | | | | |
| 혈장 농도 (ng/mL) | | | | | | | | | |
| 시간 (시간) | D3001 | D3002 | D3003 | D3004 | D3005 | 평균 | | SD | CV (%) |
| 0.00 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 0.250 | 29.1 | 60.6 | 407 | 149 | 270 | 183 | ± | 156 | 85.3 |
| 0.500 | 103 | 77.7 | 318 | 197 | 311 | 201 | ± | 112 | 55.9 |
| 0.750 | 84.3 | 66.4 | 294 | 102 | 191 | 148 | ± | 94.9 | 64.3 |
| 1.00 | 73.5 | 64.7 | 224 | 105 | 175 | 128 | ± | 68.8 | 53.6 |
| 2.00 | 45.8 | 42.6 | 149 | 63.2 | 102 | 80.5 | ± | 45.0 | 55.9 |
| 4.00 | 52.2 | 15.2 | 61.6 | 31.6 | 40.5 | 40.2 | ± | 18.0 | 44.8 |
| 8.00 | 10.6 | 3.92 | 8.16 | 2.93 | 4.06 | 5.93 | ± | 3.29 | 55.5 |
| 24.0 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |

[0178]

[0179]

표 8: 페소테로딘 푸마레이트를 사용한 치료 (군 2) 후의 테스페소테로딘의 개별 및 평균 농도

| 테스페소테로딘의 개별 및 평균 농도 | | | | | | | | | |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|---|----------|----------|
| 페소테로딘 푸마레이트 - 1일차 | | | | | | | | | |
| 혈장 농도 (ng/mL) | | | | | | | | | |
| 시간 (시간) | D2001 | D2002 | D2003 | D2004 | D2005 | 평균 | | SD | CV (%) |
| 0.25 | 34.2 | 267 | 14 | BQL | 35.9 | 87.775 | ± | 119.8967 | 136.5955 |
| 0.5 | 68.4 | 176 | 75.3 | 23.2 | 33.7 | 75.32 | ± | 60.48361 | 80.30219 |
| 1 | 31.9 | 104 | 49.5 | 67.6 | 13.9 | 53.38 | ± | 34.63996 | 64.89315 |
| 2 | 15.6 | 48.4 | 15.7 | 41.4 | 5.38 | 25.296 | ± | 18.5464 | 73.31753 |
| 4 | 12.9 | 15.4 | 3.93 | 14.9 | 3.35 | 10.096 | ± | 5.97079 | 59.14015 |
| 8 | 4.42 | 1.74 | 2.96 | 4.15 | BQL | 3.3175 | ± | 1.228125 | 37.0196 |
| 24 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 페소테로딘 푸마레이트 - 7일차 | | | | | | | | | |
| 혈장 농도 (ng/mL) | | | | | | | | | |
| 시간 (시간) | D2001 | D2002 | D2003 | D2004 | D2005 | 평균 | | SD | CV (%) |
| 0 | 1.13 | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |
| 0.25 | 15.3 | 315 | 121 | 47.3 | 18.4 | 103.4 | ± | 125.7161 | 121.5823 |
| 0.5 | 318 | 274 | 154 | 75.6 | 16.6 | 167.64 | ± | 127.8584 | 76.26962 |
| 1 | 173 | 232 | 111 | 65.7 | 11.8 | 118.7 | ± | 86.71978 | 73.05794 |
| 2 | 91.9 | 145 | 72.6 | 57.8 | 25.8 | 78.62 | ± | 44.27846 | 56.31959 |
| 4 | 51.4 | 48.6 | 44 | 40.8 | 43.5 | 45.66 | ± | 4.26122 | 9.332502 |
| 8 | 8.12 | 7.08 | 6.52 | 13.8 | 4.81 | 8.066 | ± | 3.422189 | 42.42734 |
| 24 | BQL | BQL | BQL | BQL | BQL | ND | ± | ND | ND |

[0180]

[0181]

표 9: 군 1, 군 2 및 군 3의 치료 후 임상 관찰

| 군 | 동물 ID | 임상 관찰 |
|---|-------|---|
| 1 | D1001 | <p>D1001에서, 1일차의 투여 1시간 45분 후에 연질 분변이 발견되었음.</p> <p>D1001에서, 3일차의 투여 55분 후에 10 mL 미즙이 발견되었음.</p> <p>D1001에서, 3일차의 투여 80분 후에 30 mL 액체 분변 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1001에서, 3일차의 투여 2시간 후에 침분비과다증이 발견되었음. 8시간 회복.</p> <p>D1001에서, 3일차의 투여 3.5시간 후에 20 mL 미즙 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1001에서, 4일차의 투여 2시간 후에 15 mL 미즙이 관찰되었음.</p> <p>D1001에서, 4일차의 투여 3시간 후에 침분비과다증 및 15 mL 액체 분변이 발견되었음.</p> <p>D1001에서, 5일차의 투여 2시간 후에 15 mL 미즙 및 연질 분변이 발견되었음.</p> <p>D1001에서, 6일차의 투여 30분 후에 침분비과다증이 발견되었음. 8시간 회복.</p> <p>D1001에서, 6일차의 투여 1시간 후에 침분비과다증 및 연질 분변이 발견되었음.</p> <p>D1001에서, 6일차의 투여 2시간 후에 15 mL 미즙, 10mL 액체 분변, 털립 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1001에서, 6일차의 투여 3시간 후에 5 mL 미즙 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1001에서, 7일차의 투여 1시간 후에 침분비과다증이 발견되었음. 4시간 회복.</p> <p>D1001에서, 7일차의 투여 1시간 후에 동공수축 이 발견되었음. 8시간 회복.</p> |

[0182]

| 군 | 동물 ID | 임상 관찰 |
|---|-------|--|
| | | D1001에서, 7일차의 투여 2시간 후에 약 5 mL 액체 분변 및 약 3 mL 황색 액체 구토물이 발견되었음. |
| | D1002 | <p>D1002에서, 3일차의 투여 55분 후에 10 mL 미즙이 발견되었음.</p> <p>D1002에서, 3일차의 투여 80분 후에 10 mL 액체 분변 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1002에서, 3일차의 투여 90분 후에 10 mL 미즙 및 5 mL 액체 분변이 발견되었음.</p> <p>D1002에서, 3일차의 투여 2시간 후에 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>8시간 회복.</p> <p>D1002에서, 3일차의 투여 3.5분 후에 5 mL 미즙, 5 mL 액체 분변 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1002에서, 4일차의 투여 2시간 후에 15 mL 미즙 및 10 mL 액체 분변이 발견되었음.</p> <p>D1002에서, 4일차의 투여 3시간 후에 침분비과다증 및 5 mL 액체 분변이 발견되었음.</p> <p>D1002에서, 5일차의 투여 2시간 후에 20 mL 미즙 및 10 mL 액체 분변이 발견되었음.</p> <p>D1002에서, 6일차의 투여 30분 후에 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>8시간 회복.</p> <p>D1002에서, 6일차의 투여 1시간 후에 10mL 액체 분변 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1002에서, 6일차의 투여 2시간 후에 20 mL 미즙, 10 mL 액체 분변 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1002에서, 7일차의 투여 1시간 후에 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>4시간 회복.</p> <p>D1002에서, 7일차의 투여 2시간 후에 약 1 mL 액체 분변이 발견되었음.</p> |

[0183]

| 군 | 동물 ID | 임상 관찰 |
|---|-------|---|
| | D1003 | <p>D1003에서, 3일차의 투여 80분 후에 5 mL 액체 분변 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1003에서, 3일차의 투여 2시간 후에 침분비과다증이 발견되었음. 8시간 회복.</p> <p>D1003에서, 3일차의 투여 3.5시간 후에 10 mL 미즙, 5 mL 액체 분변 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1003에서, 3일차의 투여 4시간 후에 10 mL 액체 분변 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1003에서, 3일차의 투여 4.5시간 후에 20 mL 액체 분변 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1003에서, 4일차의 투여 2시간 후에 10 mL 미즙 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1003에서, 4일차의 투여 3시간 후에 연결 분변이 발견되었음.</p> <p>D1003에서, 5일차의 투여 2시간 후에 5 mL 미즙이 발견되었음.</p> <p>D1003에서, 6일차의 투여 30분 후에 침분비과다증이 발견되었음. 8시간 회복.</p> <p>D1003에서, 6일차의 투여 1시간 후에 15mL 미즙, 30mL 액체 분변, 침분비과다증 및 떨림이 발견되었음.</p> <p>D1003에서, 6일차의 투여 2시간 후에 30 mL 액체 분변, 침분비과다증 및 떨림이 발견되었음.</p> <p>D1003에서, 6일차의 투여 3시간 후에 10 mL 미즙이 발견되었음.</p> <p>D1003에서, 7일차의 투여 1시간 후에 침분비과다증이 발견되었음. 4시간 회복.</p> <p>D1003에서, 7일차의 투여 2시간 후에 약 10 mL 액체 분변이 발견되었음.</p> |

[0184]

| 군 | 동물 ID | 임상 관찰 |
|---|-------|--|
| | D1004 | <p>D1004에서, 3일차의 투여 55분 후에 15 mL 미즙 및 연질 분변이 발견되었음.</p> <p>D1004에서, 3일차의 투여 80분 후에 2 mL 액체 분변 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1004에서, 3일차의 투여 90분 후에 20 mL 미즙이 발견되었음.</p> <p>D1004에서, 3일차의 투여 2시간 후에 침분비과다증이 발견되었음. 8시간 회복.</p> <p>D1004에서, 4일차의 투여 2시간 후에 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1004에서, 4일차의 투여 3시간 후에 8 mL 액체 분변이 발견되었음.</p> <p>D1004에서, 4일차의 투여 220분 후에 연질 분변이 발견되었음.</p> <p>D1004에서, 5일차의 투여 2시간 후에 15 mL 미즙 및 20 mL 액체 분변이 발견되었음.</p> <p>D1004에서, 6일차의 투여 30분 후에 침분비과다증이 발견되었음. 8시간 회복.</p> <p>D1004에서, 6일차의 투여 1시간 후에 10 mL 액체 분변 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1004에서, 6일차의 투여 2시간 후에 20 mL 미즙 및 침분비과다증이 발견되었음.</p> <p>D1004에서, 6일차의 투여 3시간 후에 5 mL 미즙이 발견되었음.</p> <p>D1004에서, 7일차의 투여 1시간 후에 침분비과다증이 발견되었음. 4시간 회복.</p> <p>D1004에서, 7일차의 투여 1시간 후에 약 3 mL 황색 액체 구토물이 발견되었음.</p> |

[0185]

| 군 | 동물 ID | 임상 관찰 |
|---|-------|---|
| | D1005 | D1005에서, 1일차의 투여 40분 후에 약 4 mL 백색 발포 점액성 구토물이 발견되었음. D1005에서, 1일차의 투여 1시간 후에 연질 분변이 발견되었음. D1005에서, 1일차의 투여 1시간 10분 후에 약 8 mL 황색 발포 점액성 구토물이 발견되었음. D1005에서, 1일차의 투여 1시간 20분 후에 침분비과다증이 발견되었음. D1005에서, 3일차의 투여 45분 후에 20 mL 미즙이 발견되었음. D1005에서, 3일차의 투여 80분 후에 연질 분변이 발견되었음. D1005에서, 3일차의 투여 3.5시간 후에 20 mL 액체 분변이 발견되었음. D1005에서, 4일차의 투여 40분 후에 15 mL 미즙이 발견되었음. D1005에서, 4일차의 투여 2시간 후에 10 mL 미즙 및 10 mL 액체 분변이 발견되었음. D1005에서, 4일차의 투여 3시간 후에 8 mL 미즙 및 침분비과다증이 발견되었음. D1005에서, 5일차의 투여 2시간 후에 15 mL 미즙 및 연질 분변이 발견되었음. D1005에서, 6일차의 투여 1시간 후에 15 mL 미즙, 30 mL 액체 분변 및 침분비과다증이 발견되었음. D1005에서, 6일차의 투여 2시간 후에 15 mL 미즙이 발견되었음. D1005에서, 7일차의 투여 2시간 후에 약 8 mL 액체 분변이 발견되었음. |

[0186]

| 군 | 동물 ID | 임상 관찰 |
|---|-------|---|
| 2 | D2001 | D2001에서, 1일차의 투여 1시간 10분 후에 동공수축이 발견되었음. 2시간 30분 회복. |
| | D2002 | D2002에서, 1일차의 투여 1시간 10분 후에 동공수축이 발견되었음. 2시간 30분 회복. |
| | D2003 | 없음 |
| | D2004 | 없음 |
| | D2005 | 없음 |
| 3 | D3001 | 없음 |
| | D3002 | 없음 |
| | D3003 | 없음 |
| | D3004 | 없음 |
| | D3005 | 없음 |

[0187]

[0188] 실시예 7: 건강한 대상체에서의 폐스테로딘 푸마레이트의 투여를 동반하거나 동반하지 않는 화합물 1 (단일 상승 투여량)의 경구 투여

[0189] 화합물 1 약동학, 안전성 및 허용성을 조사하기 위하여, 대략 54명의 건강한 성인 자원자에서 수행된 단일 상승 투여량 (single ascending dose) (SAD) 연구에서 화합물 1을 투여하였다. 연구는 2개의 군에서 수행하였다.

[0190] 군 1은 최대 허용 투여량 (MTD)을 확립하기 위하여, 표 10에 기술되어 있는 투여량들을 사용하여 단일 상승 투

여량 (SAD) 방식으로 화합물 1이 투여된 다수의 투여량 코호트들을 평가하였다.

[0191] 표 10. 군 1에서의 화합물 투여량 수준

| 코호트 | 화합물 1 투여량 |
|-----|-----------|
| 1 | 1 mg |
| 2 | 3 mg |
| 3 | 10 mg |
| 4 | 20 mg |
| 5 | 40 mg |
| 6 | 60 mg |

- [0192]
- [0193] 경증 내지 중간정도인 콜린성의 부정적인 효과를 산출하는 투여량으로 MTD를 확립하였다. 동공측정법 및 침분비를 포함하여, 각 투여량에 대하여 콜린성 효과를 모니터링하였다.
- [0194] 군 2는 페소테로딘 푸마레이트 공동-투여가 있거나 없이 군 1 MTD에서의 화합물 1의 허용성을 평가하였다. 대상체들은 화합물 1 40 mg 투여 4시간 전에 8 mg의 페소테로딘 푸마레이트 정제 또는 일치하는 위약 정제를 투여받았다.
- [0195] **결과: 안전성** - 군 1에서는, 임의 투여량의 화합물 1을 투여받은 36명의 대상체 중 22명 (61.6%)에 의해 총 95건의 치료-요망 유해 사례 (TEAE)가 관찰되었다. 0 mg (위약), 1 mg, 3mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg 및 60 mg 치료 군에서 각각 약 50.0%, 33.3%, 50.0%, 50.0%, 50.0%, 83.3% 및 100%의 대상체가 TEAE를 보고하였다. 사망 또는 중증의 TEAE가 보고되지는 않았으며, TEAE로 인하여 연구를 중단한 대상체는 없었다. 군 2에서는, 화합물 1 + 위약을 투여받은 100.0%의 대상체에 의해 총 9건의 TEAE가 보고되었으며, 화합물 1 + 페소테로딘 푸마레이트를 투여받은 6명의 대상체 중 83.3%에 의해 20건의 TEAE가 보고되었다. 사망, 심각하거나 중증인 TEAE는 보고되지 않았다. TEAE로 인하여 중단된 대상체는 없었다. 위약 치료 군에서 관찰된 가장 빈번한 TEAE는 침 과다분비 및 현기증이였다. 페소테로딘 치료 군에서는, 현기증 및 전실신증이 관찰되었다.
- [0196] 군 1 코호트들에서 능동적으로 치료된 대상체들에서 관찰되었던 것과 유사하게, 군 2의 화합물 1 + 위약 치료 군에서는 1일차 (즉 투여일)에 모든 TEAE가 경험되었다. 반대로, 화합물 1 + 페소테로딘 푸마레이트 치료 군에서는, 대상체에서의 TEAE가 적어도 투여 1일 후 (2 내지 5일차)에 발병하였다. 이와 같은 치료 군에서의 이러한 TEAE 발병의 지연은 화합물 1 전의 페소테로딘 푸마레이트 연장-방출 제제의 투여로 인한 것이다 (즉 무스카린 차단에 부합함).
- [0197] **약력학** - 군 1에서는, 도 1에 나타낸 바와 같이 화합물 1의 투여량 증가에 따라 침분비의 증가가 관찰되었다. 군 2에서는, 위약을 사용하여 사전-치료된 것들에 비해 페소테로딘 푸마레이트가 사전-투여된 대상체에서 화합물 1 투여 후 관찰되는 침분비의 증가가 관찰되지 않음으로써 (도 2), 페소테로딘에 의한 화합물 1 말초 무스카린 효과의 성공적인 차단을 나타내었다.
- [0198] **약동학** - 군 1에서는, 투여-1시간 후의 CSF에서의 화합물 1 농도가 투여량 증가에 따라 증가하여, 19.15 ng/mL (코호트 3 - 10 mg, N=1), 32.27 ng/mL 평균 (코호트 4 - 20 mg, N=2), 50.30 ng/mL 평균 (코호트 5 - 40 mg, N=2) 및 59.15 ng/mL (코호트 6 - 60 mg, N=1)이었다. 군 2에서는, 투여-1시간 후의 CSF에서의 평균 화합물 1 농도가 43.29 ng/mL이었으며, 페소테로딘 푸마레이트 후에 투여되었을 경우에는 56.96 ng/mL이었다. 화합물 1 투여 1시간 후의 CSF에서의 평균 데스페소테로딘 농도는 121.44 pg/mL이었으며, CSF 화합물 1 대 데스페소테로딘의 평균 비는 469:1이었다.
- [0199] **결론:** 1 mg 내지 40 mg 범위의 단일 경구 투여량에 따른 화합물 1의 투여는 건강한 대상체에서는 일반적으로 안전하며 충분히 허용성이어서, 40 mg이 단독으로 투여되었을 때의 화합물의 1의 MTD로 확립되었다. 화합물 1의 투여량 증가시에는 침분비의 객관적인 증가가 관찰되었다. 전체적으로, 군 2에서, 연장-방출 페소테로딘을 사용한 사전-치료는 화합물 1 투여 후 TEAE 발병의 지연을 발생시켰다. 또한, 페소테로딘을 사용한 사전-치료는 페소테로딘이 화합물 1의 말초 무스카린 효과를 차단하는 것에 부합하여, 화합물 1에 의해 관찰되는 과다침분비 및 침 부피의 객관적인 증가에 대한 대상체의 보고 둘 다를 거의 무산시켰다. 이와 같은 연구에서, 화합물 1의 흡수는 일반적으로 빨라서, t_{max} 중앙값이 0.65 내지 1.17-시간 사이에서 관찰되었다. 페소테로딘 푸마레이트

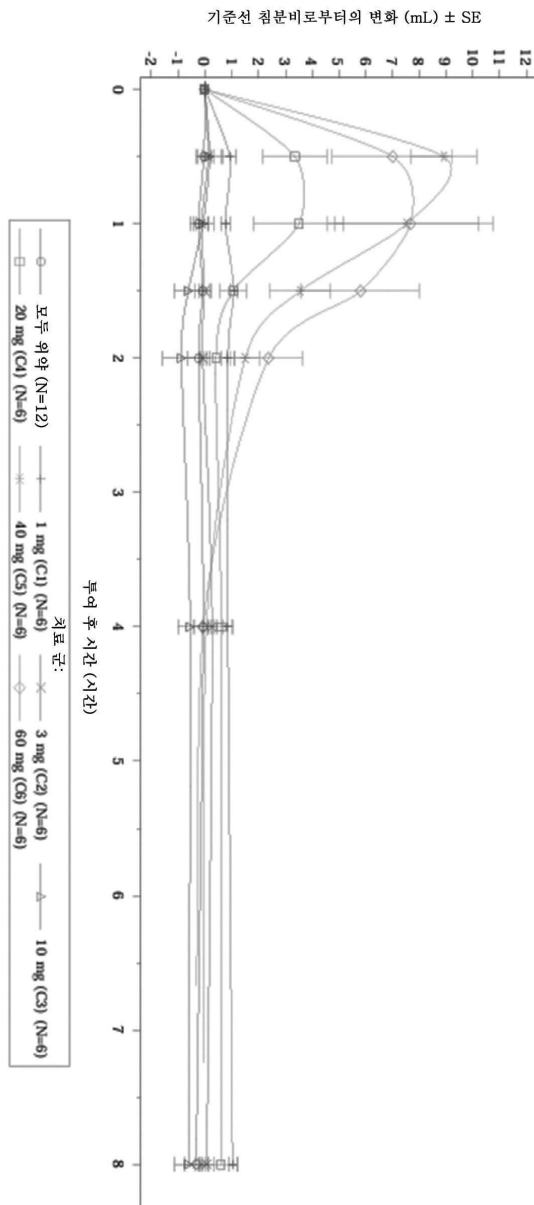
의 공동-투여 후, 화합물 1의 노출은 AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} 및 C_{max}에 있어서 각각 30.0 %, 29.0 % 및 50.0 %만큼 더 높았다. 그러나, C_{max}의 증가만이 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다 (p-값: 0.0347).

[0200] 참조로 포함

[0201] 본원에서 인용되는 모든 참고문헌, 논문, 본 공개, 특허, 특허 공개 및 특허 출원들은 모든 목적에 있어서 그 전체가 참조로 포함된다. 그러나, 본원에서 인용되는 임의 참고문헌, 논문, 본 공개, 특허, 특허 공개 및 특허 출원에 대한 언급이 세계의 임의 국가에서 그것이 유효한 선행 기술을 구성한다거나 통상적인 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정 또는 임의 형태의 암시는 아니며, 그렇게 받아들여져서도 안 된다.

도면

도면1



도면2

