(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0022544
(43) 공개일자 2024년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4725 (2006.01) *A61K 31/5513* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4725 (2013.01)
A61K 31/5513 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7000572
(22) 출원일자(국제) 2022년06월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년01월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/032783
(87) 국제공개번호 WO 2022/261287
국제공개일자 2022년12월15일
(30) 우선권주장
63/208,885 2021년06월09일 미국(US)

(71) 출원인
프로니라스 코포레이션
미국 98102 워싱턴 시애틀 이스트레이크 애버뉴 이 2815 스위트 300
(72) 발명자
톰스, 크리스토퍼 프랜시스
미국 98074 워싱턴 사마미쉬 247쓰 코트 엔이 2220
(74) 대리인
양영준, 이상남

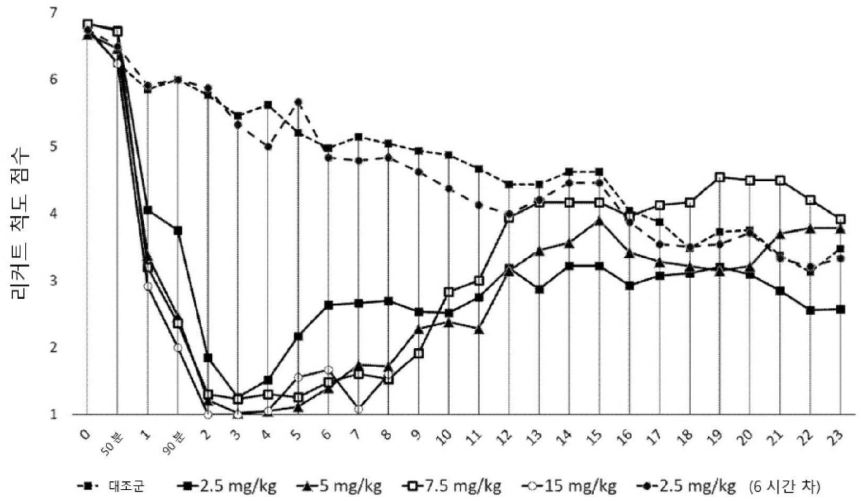
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **신경 작용제-유도 발작을 치료하는 방법**

(57) 요 약

본 개시는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 방법은 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 단독으로 또는 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물과 조합하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/08 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

(i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물; 및

(ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

벤조디아제핀 치료에 내성이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

테잠파넬 치료에 내성이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 4

질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 조합으로서, 상기 조합은:

(i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물; 및

(ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 포함하는 조합.

청구항 5

벤조디아제핀 치료에 내성이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 테잠파넬, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물.

청구항 6

테잠파넬 치료에 내성이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 벤조디아제핀, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물.

청구항 7

질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 조합의 용도로서, 상기 조합은:

(i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물; 및

(ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 포함하는, 용도.

청구항 8

벤조디아제핀 치료에 내성이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전구약물의 용도.

청구항 9

테잠파넬 치료에 내성이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서

벤조디아제핀, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 용도.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 발작인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발작은 작용제-유도 발작인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유도제는 신경 작용제인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발작은 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 사용하지 않는 치료에 내성이 있는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발작은 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 사용하는 치료에 내성이 있고, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 사용하지 않는 치료에 내성이 있는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 상기 발작의 빈도, 중증도, 또는 지속기간을 감소시키는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 상기 발작을 억제하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 역효과를 완화시키는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 벤조디아제핀은 클로라제페이트, 디아제팜, 플루라제팜, 할라제팜, 프라제팜, 로라제팜, 로르메타제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 클로나제팜, 플루니트라제팜, 니메타제팜, 니트라제팜, 아디나졸람, 알프라졸람, 에스타졸람, 트리아졸람, 클리마졸람, 로프라졸람, 또는 미다졸람인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

또는 이의 전구약물은 상기 발작의 빈도, 중증도, 또는 지속기간을 감소시키는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 상기 발작을 억제하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 역효과를 완화시키는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 역효과는 진정 효과인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 지지 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 상기 발작의 빈도, 중증도, 또는 지속기간을 감소시키는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에서 상기 발작의 빈도, 중증도, 및/또는 지속기간은 리커트 척도 점수(LSS)에 의해 측정되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 상기 대상체의 LSS를 감소시키는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2021년 6월 9일에 출원된 미국 가출원 제63/208,885호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이의 개시는 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] 정부 지원

[0004] 본 발명은 BARDA(Biomedical Advanced Research and Development Authority)가 수여한 HHSO100201800008에 따른 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대한 소정의 권리를 갖는다.

배 경 기 술

[0005] 중추신경계(CNS)에서의 정상적인 피질 및 피질하 기능의 장애는 대상체에서 발작 상태를 유도할 수 있는 다양한 손상(예를 들어, 두부 외상), 병리학(예를 들어, 소아 간질), 기타 생리학적 자극(예를 들어, 전해질 불균형), 또는 외부 화학적 자극(예를 들어, 신경 작용제)을 통해 유발될 수 있다. 테잠파넬은 글루타메이트 수용체의 카이네이트 및 AMPA 아형에서 경쟁 길항제이다. 따라서, 발작을 치료하고 다양한 물리적 또는 약리학적 자극으로부터의 발작 상태의 유도로 인한 보다 영구적인 뇌 손상을 잠재적으로 예방하는 데 있어서 테잠파넬의 신규한

사용이 필요하다.

발명의 내용

[0006] 일부 양태에서, 본 개시는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 다음을 투여하는 단계를 포함한다:

[0007] (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물; 및

[0008] (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물.

[0009] 일부 양태에서, 본 개시는 벤조디아제핀 치료에 내성이 있는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0010] 일부 양태에서, 본 개시는 테잠파넬 치료에 내성이 있는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 일부 양태에서, 본 개시는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 조합을 제공하며, 여기서 조합은 다음을 포함한다:

[0012] (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물; 및

[0013] (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 포함하는 조합.

[0014] 일부 양태에서, 본 개시는 벤조디아제핀 치료에 내성이 있는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전구약물을 제공한다.

[0015] 일부 양태에서, 본 개시는 테잠파넬 치료에 내성이 있는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 벤조디아제핀, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 제공한다.

[0016] 일부 양태에서, 본 개시는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 조합의 용도를 제공하며, 여기서 조합은 다음을 포함한다:

[0017] (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물; 및

[0018] (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 포함하는 조합.

[0019] 일부 양태에서, 본 개시는 벤조디아제핀 치료에 내성이 있는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 테잠파넬, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 용도를 제공한다.

[0020] 일부 양태에서, 본 개시는 테잠파넬 치료에 내성이 있는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 벤조디아제핀, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 용도를 제공한다.

[0021] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 용어 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수 형태는 또한 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수를 포함한다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적절한 방법 및 재료가 아래에 기술된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참조 문헌은 참조로서 통합된다. 본원에 인용된 참조 문헌은 청구된 발명에 대한 종래 기술인 것으로 인정되지 않는다. 상충하는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것이며 제한하려는 것으로 의도되지 않는다. 화학 구조와 본원에 개시된 화합물의 명칭이 상충하는 경우, 화학 구조가 우선할 것이다.

[0022] 본 개시의 다른 특징 및 장점은 다음의 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 테잠파넬로 성공적으로 치료되는 신경 작용제-유도 발작이 있는 설치류에서 7점 리커트 척도로 측정된 뇌파도(EEG) 유래 발작 중증도를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 일부 양태에서, 본 개시는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0025] 일부 양태에서, 본 개시는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 다음을 투여하는 단계를 포함한다:

[0026] (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물; 및

[0027] (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 포함하는 조합.

[0028] 일부 양태에서, 본 개시는 벤조디아제핀 치료에 내성이 있는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0029] 일부 양태에서, 본 개시는 테잠파넬 치료에 내성이 있는 질환(예를 들어, 발작)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0030] **치료된 대상체 및 질환**

[0031] 일부 구현예에서, 대상체는 동물이다.

[0032] 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0033] 일부 구현예에서, 질환은 발작이다.

[0034] 일부 구현예에서, 발작은 작용제-유도 발작(즉, 유도제에 의해 유도되는 발작)이다.

[0035] 일부 구현예에서, 유도제는 신경 작용제, 즉 신경이 기관에 메시지를 전달하는 메커니즘을 방해하는 제제이다.

[0036] 일부 구현예에서, 유도제는 살충제이다.

[0037] 일부 구현예에서, 유도제(예를 들어, 살충제)는 카바메이트이다.

[0038] 일부 구현예에서, 유도제(예를 들어, 카바메이트)는 알디카브, 카보퓨란, 카바릴, 에티에노카브, 페노부카브, 옥사밀, 또는 메토밀이다.

[0039] 일부 구현예에서, 유도제(예를 들어, 살충제)는 유기인산염이다.

[0040] 일부 구현예에서, 유도제(예를 들어, 유기인산염)는 파라티온, 말라티온, 메틸파라티온, 클로르피리포스, 다이아지논, 디클로르보스, 포스메트, 페니트로티온, 테트라클로르빈포스, 아지메타포스, 아진포스메틸, 또는 터브포스이다.

[0041] 일부 구현예에서, 유도제는 신경 작용제, 즉 신경이 기관에 메시지를 전달하는 메커니즘을 방해하는 제제이다.

[0042] 일부 구현예에서, 유도제(예를 들어, 신경 작용제)는 유기인산염이다.

[0043] 일부 구현예에서, 유도제(예를 들어, 신경 작용제)는 G-계열 신경 작제이다.

[0044] 일부 구현예에서, 유도제(예를 들어, G-계열 신경 작용제)는 타분(GA), 사린(GB), 소만(GD), 또는 시클로사린(GF)이다.

[0045] 일부 구현예에서, 유도제(예를 들어, 신경 작용제)는 V-계열 신경 작용제이다.

[0046] 일부 구현예에서, 유도제(예를 들어, V-계열 신경 작용제)는 VE, VG, VM, VP, VR, VS, 또는 VX이다.

[0047] 일부 구현예에서, 유도제(예를 들어, 신경 작용제)는 노비촉 계열 작용제이다.

[0048] 일부 구현예에서, 유도제(예를 들어, 신경 작용제)는 카바메이트이다.

[0049] 일부 구현예에서, 유도제(예를 들어, 카바메이트)는 EA-2192, EA-3148, EA-3990, 또는 EA-4056이다.

[0050] 일부 구현예에서, 발작은 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 사용하지 않는 치료에 내성이 있다.

[0051] 일부 구현예에서, 발작은 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 사용하는 치료에 내성이 있고, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 사용하지 않는 치료에 내성이 있다.

[0052] **테잠파넬 투여**

[0053] *테잠파넬의 투여량*

[0054] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 발작의 빈도, 중증도, 또는 지속기간을 감소시킨다.

[0055] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 발작을 억제한다.

[0056] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 역효과를 완화시킨다.

[0057] 일부 구현예에서, 역효과는 진정 효과이다.

[0058] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 경구 투여 형태(예를 들어, 정제)로 투여된다.

[0059] 일부 구현예에서, 테잠파넬의 전구약물은 다소람파넬 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 다소람파넬 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구 투여 형태(예를 들어, 정제)로 투여된다.

[0060] 일부 구현예에서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물(예를 들어, 다소람파넬)은 약 2.5mg/kg 이하, 약 2.4mg/kg 이하, 약 2.3mg/kg 이하, 약 2.2mg/kg 이하, 약 2.1mg/kg 이하, 약 2.0mg/kg 이하, 약 1.9mg/kg 이하, 약 1.8mg/kg 이하, 약 1.7mg/kg 이하, 약 1.6mg/kg 이하, 약 1.5mg/kg 이하, 약 1.4mg/kg 이하, 약 1.3mg/kg 이하, 약 1.2mg/kg 이하, 약 1.1mg/kg 이하, 약 1.0mg/kg 이하, 약 0.9mg/kg 이하, 약 0.8mg/kg 이하, 약 0.7mg/kg 이하, 약 0.6mg/kg 이하, 약 0.5mg/kg 이하, 약 0.4mg/kg 이하, 약 0.3mg/kg 이하, 약 0.2mg/kg 이하, 약 0.1mg/kg 이하, 약 0.09mg/kg 이하, 약 0.08mg/kg 이하, 약 0.07mg/kg 이하, 약 0.06mg/kg 이하, 약 0.05mg/kg 이하, 약 0.04mg/kg 이하, 약 0.03mg/kg 이하, 약 0.02mg/kg 이하, 또는 약 0.01mg/kg 이하의 투여량(예를 들어, 인간 투여량(인간 경구 투여량))으로 투여된다.

[0061] 일부 구현예에서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물(예를 들어, 다소람파넬)은 약 0.01mg/kg 이상, 약 0.02mg/kg 이상, 약 0.03mg/kg 이상, 약 0.04mg/kg 이상, 약 0.05mg/kg 이상, 약 0.06mg/kg 이상, 약 0.07mg/kg 이상, 약 0.08mg/kg 이상, 약 0.09mg/kg 이상, 약 0.1mg/kg 이상, 약 0.2mg/kg 이상, 약 0.3mg/kg 이상, 약 0.4mg/kg 이상, 약 0.5mg/kg 이상, 약 0.6mg/kg 이상, 약 0.7mg/kg 이상, 약 0.8mg/kg 이상, 약 0.9mg/kg 이상, 약 1.0mg/kg 이상, 약 1.1mg/kg 이상, 약 1.2mg/kg 이상, 약 1.3mg/kg 이상, 약 1.4mg/kg 이상, 또는 약 1.5mg/kg 이상의 투여량(예를 들어, 인간 투여량(인간 경구 투여량))으로 투여된다.

[0062] 일부 구현예에서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물(예를 들어, 다소람파넬)은 약 1.2±1.1mg/kg, 약 1.2±1.0mg/kg, 약 1.2±0.9mg/kg, 약 1.2±0.8mg/kg, 약 1.2±0.7mg/kg, 약 1.2±0.6mg/kg, 약 1.2±0.5mg/kg, 약 1.2±0.4mg/kg, 약 1.2±0.3mg/kg, 약 1.2±0.2mg/kg, 약 1.2±0.1mg/kg, 약 1.2±0.09mg/kg, 약 1.2±0.08mg/kg, 약 1.2±0.07mg/kg, 약 1.2±0.06mg/kg, 약 1.2±0.05mg/kg, 약 1.2±0.04mg/kg, 약 1.2±0.03mg/kg, 약 1.2±0.02mg/kg, 또는 약 1.2±0.01mg/kg (예를 들어, 약 1.2mg/kg)의 투여량(예를 들어, 인간 투여량(인간 경구 투여량))으로 투여된다.

[0063] 일부 구현예에서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물(예를 들어, 다소람파넬)은 약 0.8±0.7mg/kg, 약 0.8±0.6mg/kg, 약 0.8±0.5mg/kg, 약 0.8±0.4mg/kg, 약 0.8±0.3mg/kg, 약 0.8±0.2mg/kg, 약 0.8±0.1mg/kg, 약 0.8±0.09mg/kg, 약 0.8±0.08mg/kg, 약 0.8±0.07mg/kg, 약 0.8±0.06mg/kg, 약 0.8±0.05mg/kg, 약 0.8±0.04mg/kg, 약 0.8±0.03mg/kg, 약 0.8±0.02mg/kg, 또는 약 0.8±

0.01mg/kg(예를 들어, 약 0.8mg/kg)의 투여량(예를 들어, 인간 투여량(인간 경구 투여량))으로 투여된다.

[0064] 일부 구현예에서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물(예를 들어, 다소람파넬)은 약 0.4±0.3mg/kg, 약 0.4±0.2mg/kg, 약 0.4±0.1mg/kg, 약 0.4±0.09mg/kg, 약 0.4±0.08mg/kg, 약 0.4±0.07mg/kg, 약 0.4±0.06mg/kg, 약 0.4±0.05mg/kg, 약 0.4±0.04mg/kg, 약 0.4±0.03mg/kg, 약 0.4±0.02mg/kg, 또는 약 0.4±0.01mg/kg(예를 들어, 약 0.4mg/kg)의 투여량(예를 들어, 인간 투여량(인간 경구 투여량))으로 투여된다.

[0065] 일부 구현예에서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물(예를 들어, 다소람파넬)은 약 0.16±0.15mg/kg, 약 0.16±0.14mg/kg, 약 0.16±0.13mg/kg, 약 0.16±0.12mg/kg, 약 0.16±0.11mg/kg, 약 0.16±0.10mg/kg, 약 0.16±0.09mg/kg, 약 0.16±0.08mg/kg, 약 0.16±0.07mg/kg, 약 0.16±0.06mg/kg, 약 0.16±0.05mg/kg, 약 0.16±0.04mg/kg, 약 0.16±0.03mg/kg, 약 0.16±0.02mg/kg, 또는 약 0.16±0.01mg/kg(약 0.16mg/kg)의 투여량(예를 들어, 인간 투여량(인간 경구 투여량)으로 투여된다.

[0066] 일부 구현예에서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물(예를 들어, 다소람파넬)은 약 110mg 이하, 약 105mg 이하, 약 100mg 이하, 약 95mg 이하, 약 90mg 이하, 약 85mg 이하, 약 80mg 이하, 약 75mg 이하, 약 70mg 이하, 약 65mg 이하, 약 60mg 이하, 약 55mg 이하, 약 50mg 이하, 약 45mg 이하, 약 40mg 이하, 약 35mg 이하, 약 30mg 이하, 약 25mg 이하, 약 20mg 이하, 약 15mg 이하, 약 10mg 이하, 약 9mg 이하, 약 8mg 이하, 약 7mg 이하, 약 6mg 이하, 약 5mg 이하, 약 4mg 이하, 약 3mg 이하, 약 2mg 이하, 또는 약 1mg 이하의 투여량(예를 들어, 인간 투여량(인간 경구 투여량))으로 투여된다.

[0067] 일부 구현예에서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물(예를 들어, 다소람파넬)은 약 1mg 이상, 약 2mg 이상, 약 3mg 이상, 약 4mg 이상, 약 5mg 이상, 약 6mg 이상, 약 7mg 이상, 약 8mg 이상, 약 9mg 이상, 약 10mg 이상, 약 15mg 이상, 약 20mg 이상, 약 25mg 이상, 약 30mg 이상, 약 35mg 이상, 약 40mg 이상, 약 45mg 이상, 약 50mg 이상, 약 55mg 이상, 약 60mg 이상, 약 65mg 이상, 약 70mg 이상, 약 75mg 이상, 약 80mg 이상, 약 85mg 이상, 약 90mg 이상, 약 95mg 이상, 또는 약 100mg 이상의 투여량(예를 들어, 인간 투여량(인간 경구 투여량))으로 투여된다.

[0068] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 비경구 투여 형태(예를 들어, 정맥내, 근육내, 피하, 또는 피내 투여 형태)로 투여된다.

[0069] 일부 구현예에서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 약 0.8mg/kg 이하, 약 0.7mg/kg 이하, 약 0.6mg/kg 이하, 약 0.5mg/kg 이하, 약 0.4mg/kg 이하, 약 0.3mg/kg 이하, 약 0.2mg/kg 이하, 약 0.1mg/kg 이하, 약 0.09mg/kg 이하, 약 0.08mg/kg 이하, 약 0.07mg/kg 이하, 약 0.06mg/kg 이하, 약 0.05mg/kg 이하, 약 0.04mg/kg 이하, 약 0.03mg/kg 이하, 약 0.02mg/kg 이하, 또는 약 0.01mg/kg 이하의 투여량(예를 들어, 인간 투여량(인간 비경구 투여량))으로 투여된다.

[0070] 일부 구현예에서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 약 0.01mg/kg 이상, 약 0.02mg/kg 이상, 약 0.03mg/kg 이상, 약 0.04mg/kg 이상, 약 0.05mg/kg 이상, 약 0.06mg/kg 이상, 약 0.07mg/kg 이상, 약 0.08mg/kg 이상, 약 0.09mg/kg 이상, 약 0.1mg/kg 이상, 약 0.2mg/kg 이상, 약 0.3mg/kg 이상, 약 0.4mg/kg 이상, 약 0.5mg/kg 이상, 약 0.6mg/kg 이상, 또는 약 0.7mg/kg 이상의 투여량(예를 들어, 인간 투여량(인간 비경구 투여량))으로 투여된다.

[0071] *테잠파넬의 투여 빈도*

[0072] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 1회 이상 반복된다.

[0073] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 또는 8회 반복된다.

[0074] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 1회 반복된다.

[0075] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 2회 반복된다.

[0076] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는

치료 동안 3회 반복된다.

[0077] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 1시간마다, 2시간마다, 3시간마다, 4시간마다, 5시간마다, 6시간마다, 7시간마다, 8시간마다, 9시간마다, 10시간마다, 11시간마다, 12시간마다, 13시간마다, 14시간마다, 15시간마다, 16시간마다, 17시간마다, 18시간마다, 19시간마다, 20시간마다, 21시간마다, 22시간마다, 23시간마다, 또는 24시간마다 반복된다.

[0078] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 4시간마다 반복된다.

[0079] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 6시간마다 반복된다.

[0080] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 8시간마다 반복된다.

[0081] **벤조디아제핀**

[0082] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "벤조디아제핀"은 벤젠 고리와 디아제핀 고리의 융합인 코어 화학 구조를 갖는 화합물을 지칭한다.

[0083] 일부 구현예에서, 벤조디아제핀은 클로라제페이트, 디아제팜, 플루라제팜, 할라제팜, 프라제팜, 로라제팜, 로르메타제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 클로나제팜, 플루니트라제팜, 니메타제팜, 니트라제팜, 아디나졸람, 알프라졸람, 에스타졸람, 트리아졸람, 클리마졸람, 로프라졸람, 또는 미다졸람이다.

[0084] 일부 구현예에서, 벤조디아제핀은 클로라제페이트, 디아제팜, 플루라제팜, 할라제팜, 또는 프라제팜이다.

[0085] 일부 구현예에서, 벤조디아제핀은 로라제팜, 로르메타제팜, 옥사제팜, 또는 테마제팜이다.

[0086] 일부 구현예에서, 벤조디아제핀은 클로나제팜, 플루니트라제팜, 니메타제팜, 또는 니트라제팜이다.

[0087] 일부 구현예에서, 벤조디아제핀은 아디나졸람, 알프라졸람, 에스타졸람, 또는 트리아졸람이다.

[0088] 일부 구현예에서, 벤조디아제핀은 클리마졸람, 로프라졸람, 또는 미다졸람이다.

[0089] *벤조디아제핀의 투여량*

[0090] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 발작의 빈도, 중증도, 또는 지속기간을 감소시킨다.

[0091] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 발작을 억제한다.

[0092] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 역효과를 완화시킨다.

[0093] 일부 구현예에서, 역효과는 진정 효과이다.

[0094] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 경구 투여 형태(예를 들어, 정제)로 투여된다.

[0095] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 비경구 투여 형태(예를 들어, 정맥내, 근육내, 피하, 또는 피내 투여 형태)로 투여된다.

[0096] *벤조디아제핀의 투여 빈도*

[0097] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 1회 이상 반복된다.

[0098] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 또는 8회 반복된다.

[0099] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 1회 반복된다.

[0100] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 2회 반복된다.

[0101] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 3회 반복된다.

[0102] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 1시간마다, 2시간마다, 3시간마다, 4시간마다, 5시간마다, 6시간마다, 7시간마다, 8시간마다, 9시간마다, 10시간마다, 11시간마다, 12시간마다, 13시간마다, 14시간마다, 15시간마다, 16시간마다, 17시간마다, 18시간마다, 19시간마다, 20시간마다, 21시간마다, 22시간마다, 23시간마다, 또는 24시간마다 반복된다.

[0103] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 4시간마다 반복된다.

[0104] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 6시간마다 반복된다.

[0105] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 8시간마다 반복된다.

[0106] **테잠파넬과 벤조디아제핀 투여 간의 예시적인 관계**

[0107] 일부 구현예에서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 동시에 투여된다.

[0108] 일부 구현예에서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 순차적으로 투여된다.

[0109] 일부 구현예에서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 대안적으로 투여된다.

[0110] 일부 구현예에서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 시간적으로 근접하여 투여된다.

[0111] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 후 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 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, 약 10시간, 약 12시간, 약 18시간, 또는 약 24시간 이내에 투여된다.

[0112] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 후 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 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, 약 10시간, 약 12시간, 약 18시간, 또는 약 24시간 이내에 투여된다.

[0113] 일부 구현예에서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 상이한 투여 경로로 투여된다.

[0114] 일부 구현예에서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물(예를 들어, 다소람파넬) 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 동일한 투여 경로(예를 들어, 경구 투여)로 투여된다.

[0115] 일부 구현예에서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 별도의 제형으로

투여된다.

[0116] 일부 구현예에서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 공동 제형으로 투여된다.

[0117] **방법의 다른 양태**

[0118] 일부 구현예에서, 방법은 지지 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0119] 일부 구현예에서, 지지 요법은 항콜린제(anticholinergic agent)를 포함한다. 일부 구현예에서, 지지 요법은 아트로핀을 포함한다.

[0120] 일부 구현예에서, 지지 요법은 (예를 들어, 유기인산염 또는 카바메이트의 작용과 경쟁함으로써) 아세틸콜린에스테라제의 활성 부위를 보호할 수 있는 옥심을 포함한다. 일부 구현예에서, 지지 요법은 프랄리독심을 포함한다.

[0121] 일부 구현예에서, 지지 요법은 항경련제를 포함한다. 일부 구현예에서, 지지 요법은 디아제팜을 포함한다.

[0122] 일부 구현예에서, 지지 요법은 (예를 들어, 숨가쁨 또는 저산소증을 치료하기 위한) 산소 보충을 포함한다.

[0123] 일부 구현예에서, 지지 요법은 온기, 수화, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0124] 일부 구현예에서, 지지 요법은 온기를 포함한다. 일부 구현예에서, 지지 요법은 (예를 들어, 체온을 유지하기 위한) 열원을 포함한다. 일부 구현예에서, 지지 요법은 담요를 포함한다.

[0125] 일부 구현예에서, 지지 요법은 수화를 포함한다.

[0126] 일부 구현예에서, 지지 요법은 (예를 들어, 구토 또는 설사로 인한 체액 손실에 대응하기 위한) 정맥내 체액을 포함한다.

[0127] **투여의 효과**

[0128] 일부 구현예에서, 투여는 발작의 빈도, 중증도, 또는 지속기간을 감소시킨다.

[0129] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 발작을 억제한다.

[0130] 일부 구현예에서, 대상체에서 발작의 빈도, 중증도, 및/또는 지속기간은 아래 표 1에 기술된 리커트 척도 점수(LSS, Likert Scale Score)에 의해 측정된다.

표 1

리커트 척도 점수(LSS)	뇌전도(EEG) 특성 분석
0	예리한 파동, 스파이크, 속도 저하 또는 발작 없는 동물의 상태(깨어있거나 잠들어 있음)에 대한 정상 EEG.
1	산발적이며 빈도가 낮은 이상(스파이크, 날카로운 파동, 감마 파열 등)은 명백히 비정상이 아니며, 정상 EEG 의 범위 내에 있는 것으로 간주됨.
2	경련과 연관된 중증 발작이 없는 낮은 발생률, 간헐적 EEG 이상(예를 들어, 간격당 10 회 미만의 스파이크).
3	경련과 연관된 중증 발작이 없는 간헐적 이상의 높은 발생률(예를 들어, 10 개 초과의 스파이크, 최대 50% 또는 간격).
4	경련과 연관된 중증 발작이 없는 빈번한 스파이크 또는 짧은 동시성 간질 방출, 또는 반연속 스파이크 및 파동 SE(비경련성 SE 로 간주됨).
5	지속적인 비경련성 스파이크 및 파동 활성(저출력 또는 중간 출력). 낮은 진폭 변형을 포함함.
6	지속적인 고출력 비경련성 스파이크 및 파동 활성.
7	경련성 간질 지속증 또는 점수가 매겨진 간격 동안 경련과 연관된 적어도 한 번의 명백한 발작의 존재.

[0131]

[0132] 일부 구현예에서, 투여는 대상체의 LSS를 감소시킨다.

[0133] 일부 구현예에서, 대상체는 유사한 대상체(예를 들어, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여 없이)와 비교하여, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여 후 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 30시간, 약 36시간, 약 42시간, 또는 약 48시간차에 더 낮은 LLS(예를 들어, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 또는 약 6)를 갖는다.

[0134] 일부 구현예에서, 대상체는 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여 후 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 30시간, 약 36시간 약 42시간, 또는 약 48시간차에 약 6 이하, 약 5 이하, 약 4 이하, 약 3 이하, 또는 약 2 이하(예를 들어, 약 1)의 LLS를 갖는다.

[0135] 일부 구현예에서, 대상체는 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여 후 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 30시간, 약 36시간 약 42시간, 또는 약 48시간차에 약 5 이하, 약 4 이하, 약 3 이하, 또는 약 2 이하(예를 들어, 약 1)의 LLS를 갖는다.

[0136] 일부 구현예에서, 대상체는 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여 후 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 또는 약 18시간차에 약 4 이하, 약 3 이하, 또는 약 2 이하(예를 들어, 약 1)의

LLS를 갖는다.

[0137] 일부 구현예에서, 대상체는 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여 후 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 또는 약 12시간차에 약 3 이하, 또는 약 2 이하(예를 들어, 약 1)의 LLS를 갖는다.

[0138] **예시적인 구현예**

[0139] 예시적인 구현예 번호 1. 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 방법은 (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물; 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0140] 예시적인 구현예 번호 2. 벤조디아제핀 치료에 내성이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 방법은 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0141] 예시적인 구현예 번호 3. 테잠파넬 치료에 내성이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 방법은 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0142] 예시적인 구현예 번호 4. 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 조합으로서, 조합은: (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물; 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 포함하는, 조합.

[0143] 예시적인 구현예 번호 5. 벤조디아제핀 치료에 내성이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전구약물.

[0144] 예시적인 구현예 번호 6. 테잠파넬 치료에 내성이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전구약물.

[0145] 예시적인 구현예 번호 7. 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 조합의 용도로서, 조합은: (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물; 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 포함하는, 용도.

[0146] 예시적인 구현예 번호 8. 벤조디아제핀 치료에 내성이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 테잠파넬, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 용도.

[0147] 예시적인 구현예 번호 9. 테잠파넬 치료에 내성이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 벤조디아제핀, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 용도.

[0148] 예시적인 구현예 번호 10. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 대상체는 동물인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0149] 예시적인 구현예 번호 11. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 대상체는 인간인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0150] 예시적인 구현예 번호 12. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 질환은 발작인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0151] 예시적인 구현예 번호 13. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 발작은 작용제-유도 발작인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0152] 예시적인 구현예 번호 14. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 유도제는 신경 작용제인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0153] 예시적인 구현예 번호 15. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 유도제는 살충제인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0154] 예시적인 구현예 번호 16. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 살충제는 카바메이트인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0155] 예시적인 구현예 번호 17. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 카바메이트는 알디카브, 카보퓨란, 카바릴, 에티에노카브, 페노부카브, 옥사밀, 또는 메토밀인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0156] 예시적인 구현예 번호 18. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 살충제는 유기인산염인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0157] 예시적인 구현예 번호 19. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 유기인산염은 파라티온, 말라티온, 메틸파라티온, 클로르피리포스, 다이아지논, 디클로르보스, 포스메트, 페니트로티온, 테트라클로르빈포스, 아지메타포스, 아진포스메틸, 또는 터브포스인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0158] 예시적인 구현예 번호 20. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 유도제는 신경 작용제인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0159] 예시적인 구현예 번호 21. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 신경 작용제는 유기인산염인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0160] 예시적인 구현예 번호 22. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 신경 작용제는 G-계열 신경 작용제인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0161] 예시적인 구현예 번호 23. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, G-계열 신경 작용제는 타분(GA), 사린(GB), 소만(GD), 또는 시클로사린(GF)인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0162] 예시적인 구현예 번호 24. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 신경 작용제는 V-계열 신경 작용제인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0163] 예시적인 구현예 번호 25. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, V-계열 신경 작용제는 VE, VG, VM, VP, VR, VS, 또는 VX인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0164] 예시적인 구현예 번호 26. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 신경 작용제는 노비촉 계열 작용제인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0165] 예시적인 구현예 번호 27. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 신경 작용제는 카바메이트인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0166] 예시적인 구현예 번호 28. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 카바메이트는 EA-2192, EA-3148, EA-3990, 또는 EA-4056인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0167] 예시적인 구현예 번호 29. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 발작은 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 사용하지 않는 치료에 내성이 있는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0168] 예시적인 구현예 번호 30. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 발작은 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 사용하는 치료에 내성이 있고, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물을 사용하지 않는 치료에 내성이 있는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0169] 예시적인 구현예 번호 31. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 발작의 빈도, 중증도, 또는 지속기간을 감소시키는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0170] 예시적인 구현예 번호 32. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 발작을 억제하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0171] 예시적인 구현예 번호 33. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는

용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 역효과를 완화시키는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0172] 예시적인 구현예 번호 34. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 역효과는 진정 효과인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0173] 예시적인 구현예 번호 35. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 경구 투여 형태로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0174] 예시적인 구현예 번호 36. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 테잠파넬의 전구약물은 다소람파넬 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0175] 예시적인 구현예 번호 37. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 다소람파넬 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구 투여 형태로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0176] 예시적인 구현예 번호 38. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 경구 투여 형태는 정제인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0177] 예시적인 구현예 번호 39. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 약 2.5mg/kg 이하, 약 2.4mg/kg 이하, 약 2.3mg/kg 이하, 약 2.2mg/kg 이하, 약 2.1mg/kg 이하, 약 2.0mg/kg 이하, 약 1.9mg/kg 이하, 약 1.8mg/kg 이하, 약 1.7mg/kg 이하, 약 1.6mg/kg 이하, 약 1.5mg/kg 이하, 약 1.4mg/kg 이하, 약 1.3mg/kg 이하, 약 1.2mg/kg 이하, 약 1.1mg/kg 이하, 약 1.0mg/kg 이하, 약 0.9mg/kg 이하, 약 0.8mg/kg 이하, 약 0.7mg/kg 이하, 약 0.6mg/kg 이하, 약 0.5mg/kg 이하, 약 0.4mg/kg 이하, 약 0.3mg/kg 이하, 약 0.2mg/kg 이하, 약 0.1mg/kg 이하, 약 0.09mg/kg 이하, 약 0.08mg/kg 이하, 약 0.07mg/kg 이하, 약 0.06mg/kg 이하, 약 0.05mg/kg 이하, 약 0.04mg/kg 이하, 약 0.03mg/kg 이하, 약 0.02mg/kg 이하, 또는 약 0.01mg/kg 이하의 투여량으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0178] 예시적인 구현예 번호 40. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 약 0.01mg/kg 이상, 약 0.02mg/kg 이상, 약 0.03mg/kg 이상, 약 0.04mg/kg 이상, 약 0.05mg/kg 이상, 약 0.06mg/kg 이상, 약 0.07mg/kg 이상, 약 0.08mg/kg 이상, 약 0.09mg/kg 이상, 약 0.1mg/kg 이상, 약 0.2mg/kg 이상, 약 0.3mg/kg 이상, 약 0.4mg/kg 이상, 약 0.5mg/kg 이상, 약 0.6mg/kg 이상, 약 0.7mg/kg 이상, 약 0.8mg/kg 이상, 약 0.9mg/kg 이상, 약 1.0mg/kg 이상, 약 1.1mg/kg 이상, 약 1.2mg/kg 이상, 약 1.3mg/kg 이상, 약 1.4mg/kg 이상, 또는 약 1.5mg/kg 이상의 투여량으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0179] 예시적인 구현예 번호 41. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 약 1.2±1.1mg/kg, 약 1.2±1.0mg/kg, 약 1.2±0.9mg/kg, 약 1.2±0.8mg/kg, 약 1.2±0.7mg/kg, 약 1.2±0.6mg/kg, 약 1.2±0.5mg/kg, 약 1.2±0.4mg/kg, 약 1.2±0.3mg/kg, 약 1.2±0.2mg/kg, 약 1.2±0.1mg/kg, 약 1.2±0.09mg/kg, 약 1.2±0.08mg/kg, 약 1.2±0.07mg/kg, 약 1.2±0.06mg/kg, 약 1.2±0.05mg/kg, 약 1.2±0.04mg/kg, 약 1.2±0.03mg/kg, 약 1.2±0.02mg/kg, 또는 약 1.2±0.01mg/kg의 투여량으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0180] 예시적인 구현예 번호 42. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 약 0.8±0.7mg/kg, 약 0.8±0.6mg/kg, 약 0.8±0.5mg/kg, 약 0.8±0.4mg/kg, 약 0.8±0.3mg/kg, 약 0.8±0.2mg/kg, 약 0.8±0.1mg/kg, 약 0.8±0.09mg/kg, 약 0.8±0.08mg/kg, 약 0.8±0.07mg/kg, 약 0.8±0.06mg/kg, 약 0.8±0.05mg/kg, 약 0.8±0.04mg/kg, 약 0.8±0.03mg/kg, 약 0.8±0.02mg/kg, 또는 약 0.8±0.01mg/kg의 투여량으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0181] 예시적인 구현예 번호 43. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 약 0.4±0.3mg/kg, 약 0.4±

0.2mg/kg, 약 0.4±0.1mg/kg, 약 0.4±0.09mg/kg, 약 0.4±0.08mg/kg, 약 0.4±0.07mg/kg, 약 0.4±0.06mg/kg, 약 0.4±0.05mg/kg, 약 0.4±0.04mg/kg, 약 0.4±0.03mg/kg, 약 0.4±0.02mg/kg, 또는 약 0.4±0.01mg/kg의 투여량으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0182] 예시적인 구현예 번호 44. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 약 0.16±0.15mg/kg, 약 0.16±0.14mg/kg, 약 0.16±0.13mg/kg, 약 0.16±0.12mg/kg, 약 0.16±0.11mg/kg, 약 0.16±0.10mg/kg, 약 0.16±0.09mg/kg, 약 0.16±0.08mg/kg, 약 0.16±0.07mg/kg, 약 0.16±0.06mg/kg, 약 0.16±0.05mg/kg, 약 0.16±0.04mg/kg, 약 0.16±0.03mg/kg, 약 0.16±0.02mg/kg, 또는 약 0.16±0.01mg/kg의 투여량으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0183] 예시적인 구현예 번호 45. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 약 110mg 이하, 약 105mg 이하, 약 100mg 이하, 약 95mg 이하, 약 90mg 이하, 약 85mg 이하, 약 80mg 이하, 약 75mg 이하, 약 70mg 이하, 약 65mg 이하, 약 60mg 이하, 약 55mg 이하, 약 50mg 이하, 약 45mg 이하, 약 40mg 이하, 약 35mg 이하, 약 30mg 이하, 약 25mg 이하, 약 20mg 이하, 약 15mg 이하, 약 10mg 이하, 약 9mg 이하, 약 8mg 이하, 약 7mg 이하, 약 6mg 이하, 약 5mg 이하, 약 4mg 이하, 약 3mg 이하, 약 2mg 이하, 또는 약 1mg 이하의 투여량으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0184] 예시적인 구현예 번호 46. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 약 1mg 이상, 약 2mg 이상, 약 3mg 이상, 약 4mg 이상, 약 5mg 이상, 약 6mg 이상, 약 7mg 이상, 약 8mg 이상, 약 9mg 이상, 약 10mg 이상, 약 15mg 이상, 약 20mg 이상, 약 25mg 이상, 약 30mg 이상, 약 35mg 이상, 약 40mg 이상, 약 45mg 이상, 약 50mg 이상, 약 55mg 이상, 약 60mg 이상, 약 65mg 이상, 약 70mg 이상, 약 75mg 이상, 약 80mg 이상, 약 85mg 이상, 약 90mg 이상, 약 95mg 이상, 또는 약 100mg 이상의 투여량으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0185] 예시적인 구현예 번호 47. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 비경구 투여 형태로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0186] 예시적인 구현예 번호 48. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 비경구 투여 형태는 정맥내, 근육내, 피하, 또는 피내 투여 형태인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0187] 예시적인 구현예 번호 49. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 약 0.8mg/kg 이하, 약 0.7mg/kg 이하, 약 0.6mg/kg 이하, 약 0.5mg/kg 이하, 약 0.4mg/kg 이하 약 0.3mg/kg 이하, 약 0.2mg/kg 이하, 약 0.1mg/kg 이하, 약 0.09mg/kg 이하, 약 0.08mg/kg 이하, 약 0.07mg/kg 이하, 약 0.06mg/kg 이하, 약 0.05mg/kg 이하, 약 0.04mg/kg 이하, 약 0.03mg/kg 이하, 약 0.02mg/kg 이하, 또는 약 0.01mg/kg 이하의 투여량으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0188] 예시적인 구현예 번호 50. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 약 0.01mg/kg 이상, 약 0.02mg/kg 이상, 약 0.03mg/kg 이상, 약 0.04mg/kg 이상, 약 0.05mg/kg 이상, 약 0.06mg/kg 이상, 약 0.07mg/kg 이상, 약 0.08mg/kg 이상, 약 0.09mg/kg 이상, 약 0.1mg/kg 이상, 약 0.2mg/kg 이상, 약 0.3mg/kg 이상, 약 0.4mg/kg 이상, 약 0.5mg/kg 이상, 약 0.6mg/kg 이상, 또는 약 0.7mg/kg 이상의 투여량으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0189] 예시적인 구현예 번호 51. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 1회 이상 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0190] 예시적인 구현예 번호 52. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 또는 8회 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0191] 예시적인 구현예 번호 53. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 1회 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0192] 예시적인 구현예 번호 54. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 2회 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0193] 예시적인 구현예 번호 55. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 3회 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0194] 예시적인 구현예 번호 56. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 1시간마다, 2시간마다, 3시간마다, 4시간마다, 5시간마다, 6시간마다, 7시간마다, 8시간마다, 9시간마다, 10시간마다, 11시간마다, 12시간마다, 13시간마다, 14시간마다, 15시간마다, 16시간마다, 17시간마다, 18시간마다, 19시간마다, 20시간마다, 21시간마다, 22시간마다, 23시간마다, 또는 24시간마다 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0195] 예시적인 구현예 번호 57. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 4시간마다 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0196] 예시적인 구현예 번호 58. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 6시간마다 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0197] 예시적인 구현예 번호 59. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 8시간마다 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0198] 예시적인 구현예 번호 60. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 벤조디아제핀은 클로라제페이트, 디아제팜, 플루라제팜, 할라제팜, 프라제팜, 로라제팜, 로르메타제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 클로나제팜, 플루니트라제팜, 니메타제팜, 니트라제팜, 아디나졸람, 알프라졸람, 에스타졸람, 트리아졸람, 클리마졸람, 로프라졸람, 또는 미다졸람인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0199] 예시적인 구현예 번호 61. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 벤조디아제핀은 클로라제페이트, 디아제팜, 플루라제팜, 할라제팜, 또는 프라제팜인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0200] 예시적인 구현예 번호 62. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 벤조디아제핀은 로라제팜, 로르메타제팜, 옥사제팜, 또는 테마제팜인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0201] 예시적인 구현예 번호 63. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 벤조디아제핀은 클로나제팜, 플루니트라제팜, 니메타제팜, 또는 니트라제팜인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0202] 예시적인 구현예 번호 64. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 벤조디아제핀은 아디나졸람, 알프라졸람, 에스타졸람, 또는 트리아졸람인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0203] 예시적인 구현예 번호 65. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 벤조디아제핀은 클리마졸람, 로프라졸람, 또는 미다졸람인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0204] 예시적인 구현예 번호 66. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는

용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 발작의 빈도, 중증도, 또는 지속기간을 감소시키는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0205] 예시적인 구현예 번호 67. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 발작을 억제하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0206] 예시적인 구현예 번호 68. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 역효과를 완화시키는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0207] 예시적인 구현예 번호 69. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 역효과는 진정 효과인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0208] 예시적인 구현예 번호 70. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 경구 투여 형태로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도

[0209] 예시적인 구현예 번호 71. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 경구 투여 형태는 정제인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0210] 예시적인 구현예 번호 72. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 비경구 투여 형태로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0211] 예시적인 구현예 번호 73. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 비경구 투여 형태는 정맥내, 근육내, 피하, 또는 피내 투여 형태인, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0212] 예시적인 구현예 번호 74. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 1회 이상 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0213] 예시적인 구현예 번호 75. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 또는 8회 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0214] 예시적인 구현예 번호 76. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 1회 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0215] 예시적인 구현예 번호 77. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 2회 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0216] 예시적인 구현예 번호 78. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 치료 동안 3회 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0217] 예시적인 구현예 번호 79. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 1시간마다, 2시간마다, 3시간마다, 4시간마다, 5시간마다, 6시간마다, 7시간마다, 8시간마다, 9시간마다, 10시간마다, 11시간마다, 12시간마다, 13시간마다, 14시간마다, 15시간마다, 16시간마다, 17시간마다, 18시간마다, 19시간마다, 20시간마다, 21시간마다, 22시간마다, 23시간마다, 또는 24시간마다 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0218] 예시적인 구현예 번호 80. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는

용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 4시간마다 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0219] 예시적인 구현예 번호 81. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 6시간마다 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0220] 예시적인 구현예 번호 82. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여는 8시간마다 반복되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0221] 예시적인 구현예 번호 83. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 동시에 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0222] 예시적인 구현예 번호 84. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 순차적으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0223] 예시적인 구현예 번호 85. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 대안적으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0224] 예시적인 구현예 번호 86. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 시간적으로 근접하여 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0225] 예시적인 구현예 번호 87. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 후 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 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, 약 10시간, 약 12시간, 약 18시간, 또는 약 24시간 이내에 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0226] 예시적인 구현예 번호 88. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 후 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 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, 약 10시간, 약 12시간, 약 18시간, 또는 약 24시간 이내에 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0227] 예시적인 구현예 번호 89. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 상이한 투여 경로로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0228] 예시적인 구현예 번호 90. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 동일한 투여 경로(예를 들어, 경구 투여)로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0229] 예시적인 구현예 번호 91. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료

적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 별도의 제형으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0230] 예시적인 구현예 번호 92. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, (i) 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물 및 (ii) 치료적 유효량의 벤조디아제핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 공동 제형으로 투여되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0231] 예시적인 구현예 번호 93. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 방법은 지지 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0232] 예시적인 구현예 번호 94. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 항콜린제를 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 아트로핀을 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0233] 예시적인 구현예 번호 95. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 아세틸콜린에스테라제의 활성 부위를 보호할 수 있는 옥심을 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0234] 예시적인 구현예 번호 96. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 프랄리독심을 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0235] 예시적인 구현예 번호 97. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 항경련제를 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0236] 예시적인 구현예 번호 98. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 디아제팜을 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0237] 예시적인 구현예 번호 99. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 산소 보충을 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0238] 예시적인 구현예 번호 100. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 온기, 수화, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0239] 예시적인 구현예 번호 101. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 온기를 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0240] 예시적인 구현예 번호 102. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 열원을 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0241] 예시적인 구현예 번호 103. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 담요를 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0242] 예시적인 구현예 번호 104. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 수화를 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0243] 예시적인 구현예 번호 105. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 지지 요법은 정맥내 체액을 포함하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0244] 예시적인 구현예 번호 106. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 투여는 발작의 빈도, 중증도, 또는 지속기간을 감소시키는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0245] 예시적인 구현예 번호 107. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 치료적 유효량의 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물은 발작을 억제하는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0246] 예시적인 구현예 번호 108. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는

용도로서, 대상체에서 발작의 빈도, 중증도, 및/또는 지속기간은 리커트 척도 점수(LSS)에 의해 측정되는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0247] 예시적인 구현예 번호 109. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 투여는 대상체의 LSS를 감소시키는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0248] 예시적인 구현예 번호 110. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 대상체는 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여 없이 유사한 대상체와 비교하여, 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여 후 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 30시간, 약 36시간, 약 42시간, 또는 약 48시간차에 약 3 이하, 약 2 이하, 또는 약 1 이하의 LLS를 갖는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0249] 예시적인 구현예 번호 111. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 대상체는 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여 후 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 30시간, 약 36시간, 약 42시간, 또는 약 48시간차에 약 6 이하, 약 5 이하, 약 4 이하, 약 3 이하, 약 2 이하, 또는 약 1 이하의 LLS를 갖는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0250] 예시적인 구현예 번호 112. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 대상체는 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여 후 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 30시간, 약 36시간, 약 42시간, 또는 약 48시간차에 약 5 이하, 약 4 이하, 약 3 이하, 약 2 이하, 또는 약 1 이하의 LLS를 갖는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

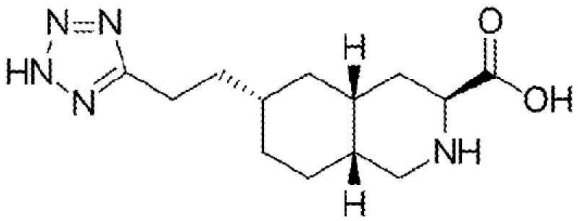
[0251] 예시적인 구현예 번호 113. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 대상체는 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여 후 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 또는 약 18시간차에 약 4 이하, 약 3 이하, 약 2 이하, 또는 약 1 이하의 LLS를 갖는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0252] 예시적인 구현예 번호 114. 전술한 예시적인 구현예 중 어느 하나의 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도로서, 대상체는 테잠파넬, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 전구약물의 투여 후 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 또는 약 12시간차에 약 3 이하, 약 2 이하, 또는 약 1 이하의 LLS를 갖는, 방법, 조합, 테잠파넬, 벤조디아제핀, 또는 용도.

[0253] **정의**

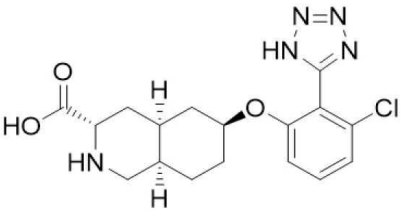
[0254] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 일반적으로 언급된 값의 ±10%를 의미한다. 일부 구현예에서, "약" 또는 "대략"은 일반적으로 언급된 값의 ±9%, ±8%, ±7%, ±6%, ±5%, ±4%, ±3%, ±2%, 또는 ±1%를 의미한다.

[0255] 테잠파넬은 (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1H-테트라졸-5-일)에틸]데카하이드로이소퀴놀린-3-카르복시산, CAS 번호 150131-78-5, 및/또는 다음의 화학 구조식의 IUPAC 명칭으로 식별될 수 있는 것으로 이해된다:



[0256] .

[0257] 일부 구현예에서, 테잠파넬의 전구약물이 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 테잠파넬의 전구약물은 다소람파넬이다. 다소람파넬은 (3S,4aS,6S,8aR)-6-(3-클로로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시) 데카하이드로이소퀴놀린-3-카르복시산, CAS 번호 503294-13-1, 및/또는 다음의 화학 구조식의 IUPAC 명칭으로 식별될 수 있는 것으로 이해된다:



[0258]

[0259] 질소를 함유하는 본 개시의 화합물은 산화제(예를 들어, 3-클로로퍼옥시벤조산(mCPBA) 및/또는 과산화수소)로 처리함으로써 N-산화물로 변환되어 본 개시의 다른 화합물을 수득할 수 있다. 따라서, 도시되고 청구된 모든 질소-함유 화합물은, 원자가 및 구조에 의해 허용될 때, 도시된 바와 같은 화합물 및 이의 N-산화물 유도체(N®O 또는 N^{+}-O^{-}로 지정될 수 있음) 둘 다를 포함하는 것으로 간주된다. 또한, 다른 경우에, 본 개시의 화합물 중의 질소는 N-하이드록시 또는 N-알콕시 화합물로 변환될 수 있다. 예를 들어, N-하이드록시 화합물은 *m*-CPBA와 같은 산화제에 의한 부모 아민의 산화에 의해 제조될 수 있다. 도시되고 청구된 모든 질소-함유 화합물은 또한, 원자가 및 구조에 의해 허용될 때, 도시된 바와 같은 화합물 및 이의 N-하이드록시(즉, N-OH) 및 N-알콕시(즉, N-OR, 여기서 R은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6알케닐, C_1-C_6 알키닐, 3-14-원 카르보사이클 또는 3-14-원 헤테로사이클) 유도체 둘 다를 커버하는 것으로 간주된다.

[0260] 본 명세서에서, 화합물의 구조식은 일부 경우에 편의상 특정 이성질체를 나타내지만, 본 개시는 비대칭 탄소, 입체이성질체, 호변이성질체 등에 기초한 광학 이성질체와 같은 모든 이성질체를 포함하며, 모든 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수 있는 것은 아님을 이해할 것이다. 또한, 식으로 표시되는 화합물에 대해 결정 다형성이 존재할 수 있다. 임의의 결정 형태, 결정 형태 혼합물, 또는 이들의 무수물 또는 수화물이 본 개시의 범주에 포함된다는 점에 유의한다.

[0261] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "이성질체"는 동일한 분자식을 갖지만 원자의 결합 서열 또는 공간 내 원자의 배열이 상이한 화합물을 의미한다. 공간 내 원자의 배열이 상이한 이성질체를 "입체이성질체"라고 한다. 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭되고, 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체" 또는 때때로 광학 이성질체로 지칭된다. 동일한 양의 대향하는 키랄성의 개별 거울상 이성질체 형태를 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"로 지칭한다.

[0262] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "키랄 중심"은 4개의 동일하지 않은 치환기에 결합된 탄소 원자를 지칭한다.

[0263] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "키랄 이성질체"는 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물을 의미한다. 하나 초과의 키랄 중심을 갖는 화합물은 개별 부분입체이성질체로서 또는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있으며, 이는 "부분입체이성질체 혼합물"로 지칭된다. 하나의 키랄 중심이 존재할 때, 입체이성질체는 해당 키랄 중심의 절대 구성(R 또는 S)을 특징으로 할 수 있다. 절대 구성은 키랄 중심에 부착된 치환기의 공간에서의 배열을 지칭한다. 고려 중인 키랄 중심에 부착된 치환기는 CIP 서열 규칙(*Sequence Rule* of Cahn, Ingold and Prelog)에 따라 순위가 매겨진다(Cahn 등의 문헌[*Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; 정오표 511]; Cahn 등의 문헌[*Angew. Chem.* 1966, 78, 413]; Cahn 및 Ingold의 문헌[*J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612]; Cahn 등의 문헌[*Experientia* 1956, 12, 81]; Cahn의 문헌[*J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116]).

[0264] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "호변이성질체"는 평형으로 존재하고 하나의 이성질체 형태로부터 다른 이성질체 형태로 쉽게 전환되는 2개 이상의 구조적 이성질체 중 하나이다. 이러한 전환은 인접한 접합된 이중 결합의 전환을 수반하는 수소 원자의 공식 이동을 초래한다. 호변이성질체는 용액의 호변이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 용액에서, 호변이성질체의 화학적 평형에 도달할 것이다. 호변이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매 및 pH를 포함하는 여러 인자에 따라 달라진다. 호변이성질체화에 의해 상호 변환 가능한 호변이성질체의 개념을 호변이성(tautomerism)이라고 한다. 가능한 다양한 유형의 호변이성질체 중, 2가지가 일반적으로 관찰된다. 케토-에놀 호변이성질체에서, 전자 및 수소 원자의 동시 이동이 발생한다. 고리-사슬 호변이성은 당쇄 분자 중 알데히드기(-CHO)가 동일한 분자 중 하이드록시기(-OH) 중 하나와 반응하여 포도당에 의해 나타나는 환형(고리형) 형태를 수득한 결과로서 발생한다.

[0265] 본 개시의 화합물은 상이한 호변이성질체로서 도시될 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 화합물이 호변이성질체 형태를 가질 때, 모든 호변이성질체 형태는 본 개시의 범주에 포함되도록 의도되며, 화합물의 명칭은 임의의 호변이성질체 형태를 배제하지 않음을 이해해야 한다. 특정 호변이성질체는 다른 것보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있음을 이해할 것이다.

[0266] 본원에 기술된 임의의 식의 화합물은 화합물 자체뿐만 아니라, 해당하는 경우 이들의 염 및 이들의 용매화물을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 염은 치환된 벤젠 화합물 상의 음이온과 양으로 하전된 기(예를 들어, 아미노) 사이에 형성될 수 있다. 적절한 음이온은 염화물, 브로마이드, 요오드화물, 황산염, 중황산염, 설파메이트, 질산염, 인산염, 구연산염, 메탄설포네이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트, 글루타레이트, 말레이트, 말레산염, 숙신산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 토실레이트, 살리실레이트, 젖산염, 나프탈렌설포네이트, 및 아세테이트(예를 들어, 트리플루오로아세테이트)를 포함한다.

[0267] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 음이온"은 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하기에 적합한 음이온을 지칭한다. 마찬가지로, 염은 또한 치환된 벤젠 화합물 상의 양이온과 음으로 하전된 기(예를 들어, 카르복실레이트) 사이에 형성될 수 있다. 적절한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 테트라메틸암모늄 이온과 같은 암모늄 양이온을 포함한다. 치환된 벤젠 화합물은 또한 4차 질소 원자를 함유하는 염을 포함한다.

[0268] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유사체(analog)"는 다른 것과 구조적으로 유사하지만 (하나의 원자를 상이한 원소의 원자로 치환하거나 특정 작용기의 존재 시에, 또는 하나의 작용기를 다른 작용기로 치환하는 것과 같이) 조성이 약간 상이한 화학적 화합물을 지칭한다. 따라서, 유사체는 기능 및 외관이 유사하거나 비슷하지만, 기준 화합물과 구조 또는 기원은 그렇지 않은 화합물이다.

[0269] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유도체"는 공통 코어 구조를 가지며, 본원에 기술된 바와 같은 다양한 기로 치환되는 화합물을 지칭한다.

[0270] 본원에서 사용되는 바와 같이, 표현 "A, B, 또는 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B, 또는 C", "A, B, 및 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B, 및 C", "A, B, 및 C로 이루어진 군으로부터 선택된", "A, B, 및 C로부터 선택된" 등은 상호 교환적으로 사용되고, 모두 달리 명시되지 않는 한, A, B, 및/또는 C로 이루어진 군, 즉, 하나 이상의 A, 하나 이상의 B, 하나 이상의 C, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터의 선택을 지칭한다.

[0271] 조성물이 특정 성분을 갖거나, 포함(including)하거나, 포함(comprising)하는 것으로 설명되는 본 명세서 전반에 걸쳐, 조성물은 또한 인용된 성분으로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성되는 것으로 고려된다는 것을 이해해야 한다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정 공정 단계를 갖거나, 포함(including)하거나, 포함(comprising)하는 것으로 설명되는 경우, 공정은 또한 인용된 처리 단계로 필수적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 또한, 특정 동작을 수행하기 위한 단계의 순서 또는 순서는 본 발명이 작동 가능한 상태로 유지되는 한 중요하지 않음을 이해해야 한다. 또한, 2개 이상의 단계 또는 동작이 동시에 수행될 수 있다.

[0272] 본 개시의 화합물은, 상업적으로 이용 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물을 사용하여 다양한 방식으로 제조될 수 있거나, 당업계에 공지되거나 본원의 교시를 고려하여 당업자에게 명백한 표준 합성 방법 및 절차를 사용함으로써 용이하게 제조된 중간체로부터 제조될 수 있음을 이해해야 한다. 유기 분자의 제조를 위한 표준 합성 방법 및 절차, 및 작용기 형질전환 및 조작은 관련 과학 문헌 또는 해당 분야의 표준 교과서로부터 수득될 수 있다. 임의의 하나 또는 여러 출처에 한정되지는 않지만, 종래의 문헌, 예컨대 본원에 참조로서 통합된, Smith, M. B., March, J.의 문헌[*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and*

Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001]; Greene, T.W., Wuts, P.G. M.의 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]; R. Larock의 문헌[*Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989)]; L. Fieser 및 M. Fieser의 문헌[*Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994)]; 및 L. Paquette이 편집한 문헌[*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)]은 당업자에게 공지된 유기 합성의 유용하고 인지된 참조 교과서이다

[0273] 당업자는, 본원에 기술된 반응 서열 및 합성 반응식 동안, 보호기의 도입 및 제거와 같은 특정 단계의 순서가 변경될 수 있음을 유념할 것이다. 당업자는 특정 기가 보호기의 사용을 통해 반응 조건으로부터 보호를 필요로 할 수 있음을 인식할 것이다. 보호기는 또한 분자에서 유사한 작용기를 구별하는 데 사용될 수 있다. 보호기의 목록 및 이들 기를 도입하고 제거하는 방법은 Greene, T.W., Wuts, P.G. M.의 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]에서 확인할 수 있다.

[0274] 달리 언급되지 않는 한, 치료 방법에 대한 임의의 설명은 본원에 기술된 바와 같은 이러한 치료 또는 예방을 제공하기 위한 화합물의 사용뿐만 아니라 이러한 병태를 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한 화합물의 사용을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 치료는 설치류 및 다른 질환 모델을 포함하는 인간 또는 비인간 동물의 치료를 포함한다.

[0275] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 용어 "이를 필요로 하는 대상체"와 상호 교환 가능하며, 이들 모두는 질환을 갖거나 질환 발생 위험이 증가된 대상체를 지칭한다. "대상체"는 포유동물을 포함한다. 포유동물은 인간 또는, 예를 들어 영장류, 마우스, 랫트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지와 같은 적절한 비인간 포유동물일 수 있다. 대상체는 또한 조류 또는 가금류일 수 있다. 일 구현예에서, 포유동물은 인간이다.

[0276] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료하다"는 질환, 병태 또는 장애를 퇴치하기 위한 목적으로 환자의 관리 및 치료를 기술하며, 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위해 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 다형체 또는 용매화물의 투여를 포함한다. 용어 "치료하다"는 또한 시험관 내 세포 또는 동물 모델의 치료를 포함할 수 있다.

[0277] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시간적 근접성"은 하나의 치료제의 투여가 또 다른 치료제의 투여 전 또는 후의 기간 내에 발생하여, 하나의 치료제의 치료 효과가 다른 치료제의 치료 효과와 중첩되는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 하나의 치료제의 치료 효과는 다른 치료제의 치료 효과와 완전히 중첩된다. 일부 구현예에서, "시간적 근접성"은 하나의 치료제의 투여가 다른 치료제의 투여 전 또는 후의 기간 내에 발생하여, 하나의 치료제와 다른 치료제 사이에 상승 효과가 있음을 의미한다. "시간적 근접성"은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다: 나이, 성별, 중량, 유전적 배경, 의학적 상태, 병력, 및 치료제가 투여될 대상체의 치료 이력; 치료되거나 완화될 질환 또는 병태; 달성될 치료 결과; 치료제의 투여량, 투여 빈도, 및 투여 지속시간; 치료제의 약동학 및 약력학; 및 치료제가 투여되는 경로(들). 일부 구현예에서, "시간적 근접성"은 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 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, 약 10시간, 약 12시간, 약 18시간, 또는 약 24시간 이내를 의미한다. 일부 구현예에서, 하나의 치료제의 다회 투여는 다른 치료제의 단일 투여에 시간적으로 근접하여 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 시간적 근접성은 치료 주기 동안 또는 투여 요법 내에서 변할 수 있다.

[0278] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "전구약물"은 포유동물에게 투여될 때, 전체적 또는 부분적으로 표적화된 화합물로 변환되는 임의의 제제를 지칭한다. 일부 구현예에서, 화합물의 전구약물은 또한 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0279] 또한 본 개시의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 관련 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 데 사용될 수 있거나, 이러한 목적을 위한 적절한 후보를 식별하는 데 사용될 수 있음을 이해해야 한다.

[0280] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "예방하는", "예방하다", 또는 "~에 대해 보호하는"은 이러한 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 감소시키거나 제거하는 것을 설명한다.

[0281] 당업자는 본원에서 논의된 공지된 기술 또는 동등한 기술에 대한 상세한 설명을 위해 일반적인 참조 텍스트를 참조할 수 있음을 이해해야 한다. 이들 텍스트는 Ausubel 등의 문헌[*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005)]; Sambrook 등의 문헌[*Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd

edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000)]; Coligan 등의 문헌[*Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.]; Enna 등의 문헌[*Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.]; Fingl 등의 문헌[*The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)], Mandell 등의 문헌[*Principles and Practice of Infectious Diseases*, Saunders Publishing (8th edition, 2014)]을 포함한다. 물론, 이들 텍스트는 또한 본 개시의 일 양태를 제조하거나 사용할 때 지칭될 수 있다.

[0282] 본 개시는 또한 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 조합하여 본원에 기술된 임의의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다는 것을 이해해야 한다.

[0283] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적 조성물"은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태로 본 개시의 화합물을 함유하는 제형이다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 벌크 또는 단위 투여 형태이다. 단위 투여 형태는, 예를 들어 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프 또는 바이알을 포함하는 다양한 형태 중 어느 하나이다. 조성물의 단위 투여량 중 활성 성분(예를 들어, 개시된 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제형)의 양은 유효량이며 관련된 특정 치료에 따라 변화된다. 당업자는 때때로 환자의 연령 및 상태에 따라 투여량에 일상적인 변화를 줄 필요가 있음을 이해할 것이다. 투여량은 또한 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 구강, 설하, 흉막내, 경막내, 비강내 등을 포함하는 다양한 경로가 고려된다. 본 개시의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 분무제, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 일 구현예에서, 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 요구되는 임의의 보존제, 완충액, 또는 추진제와 혼합된다.

[0284] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 화합물, 음이온, 양이온, 물질, 조성물, 담체, 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0285] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 일반적으로 안전하고, 비독성이고, 생물학적으로도 달리 바람직하지 않은 약학적 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하며, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간 약학적 용도에 허용 가능한 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구범위에 사용된 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 이러한 부형제 하나 및 하나 초과의 이러한 부형제 둘 다를 포함한다.

[0286] 본 개시의 약학적 조성물은 의도된 투여 경로와 양립 가능하도록 제형화된다는 것을 이해해야 한다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 경구(예를 들어, 흡입), 경피(국소), 및 경점막 투여를 포함한다. 비경구, 피내, 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음의 성분을 포함할 수 있다: 주사용수와 같은 멸균 희석제, 생리식염수, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 중아황산나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트제; 아세테이트와 같은 완충액, 구연산염 또는 인산염, 및 염화나트륨 또는 덱스트로스와 같은 등장성의 조절을 위한 제제. pH는 염산 또는 수산화나트륨과 같은 산 또는 염기로 조절될 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 주사기 또는 다회 투여 바이알에 둘러싸일 수 있다.

[0287] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 식별된 질환 또는 병태를 치료, 개선 또는 예방하거나 검출 가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 약학적 제제의 양을 지칭한다. 효과는 당업계에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강; 병태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라질 것이다. 주어진 상황에 대한 치료적 유효량은 임상의의 기술 및 판단 내에 있는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0288] 투여량 및 투여는 충분한 수준의 활성제(들)를 제공하거나 원하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 인자는 질환 상태의 중증도, 대상체의 전반적인 건강, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 식단, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도, 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다. 지속성 약학적 조성물은 특정 제형의 반감기 및 제거율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다.

[0289] 본 개시의 활성 화합물을 함유하는 약학적 조성물은, 예를 들어 종래의 혼합, 용해, 과립화, 드래지 제조, 승강, 유화, 캡슐화, 포획, 또는 동결건조 공정에 의해 일반적으로 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 약학적 조

성물은 활성 화합물이 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공되는 것을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 종래의 방식으로 제형화될 수 있다. 물론, 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다.

[0290] 주사 가능한 용도에 적합한 약학적 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적절한 담체는 생리식염수, 정균수, 크레모포르(Cremophor) EL™(BASF, Parsippany, N.J.) 또는 인산염 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균 상태여야 하고, 용이한 주사기성이 존재하는 정도까지 유체여야 한다. 이는 제조 및 보관 조건 하에서 안정적이어야 하며, 박테리아 및 균류와 같은 미생물의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적절한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장제, 예를 들어 당, 만니톨 및 소르비톨과 같은 폴리알코올, 및 염화나트륨을 조성물에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사식 조성물의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 이루어질 수 있다.

[0291] 멸균 주사식 용액은, 필요에 따라, 활성 화합물을 상기 열거된 성분 중 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매에 필요한 양으로 혼입한 다음, 여과된 멸균에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질을 함유하는 멸균 비히클에 혼입시키고 상기 열거된 것들로부터 요구되는 다른 성분을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사식 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조로, 이는 활성 성분의 분말 및 이전에 멸균 여과된 용액으로부터 임의의 추가적인 원하는 성분을 수득한다.

[0292] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 가능한 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 봉입되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료제 투여를 위해, 활성 화합물은 부형제와 혼입될 수 있고 정제, 트로키스 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강 세척제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서 유체 담체 내의 화합물은 경구 도포되고 가글되고 뱉어지거나 삼켜진다. 약학적으로 상용 가능한 결합제 및/또는 보조제 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 다음 성분 중 어느 하나, 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 미정질 셀룰로오스와 같은 결합제, 검 트라가칸스 또는 젤라틴; 전분 또는 락토오스와 같은 부형제, 알긴산과 같은 붕해제, 프리모겔, 또는 옥수수 전분; 스테아린산마그네슘 또는 스테로테스와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 활택제; 수크로오스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 살리실산메틸, 또는 오렌지 향과 같은 향미제.

[0293] 활성 화합물은, 임플란트 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 방출 제어 제형과 같은, 신체로부터의 신속한 제거로부터 화합물을 보호할 약학적으로 허용 가능한 담체로 제조될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체적합성 중합체가 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 물질은 또한 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.로부터 상업적으로 입수할 수 있다. 리포좀 현탁액(바이러스 항원에 대한 단클론 항체를 갖는 감염된 세포에 표적화된 리포좀 포함)은 또한 약학적으로 허용 가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호에 기술된 바와 같은, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0294] 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여량 단위 형태로 경구 또는 비경구 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 투여량 단위 형태는 치료되는 대상체에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 약학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 화합물을 함유한다. 본 개시의 투여량 단위 형태에 대한 명세서는 활성 화합물의 고유한 특성 및 달성될 특정 치료 효과에 의해 지시되고 직접적으로 의존한다.

[0295] 치료 용도에서, 본 개시에 따라 사용되는 약학적 조성물의 투여량은 선택된 투여량에 영향을 미치는 다른 인자 중에서, 제제, 수용자 환자의 연령, 체중, 및 임상적 상태, 및 요법을 투여하는 임상의 또는 전문의의 경험 및 판단에 따라 달라진다. 일반적으로, 투여량은 질환의 증상을 늦추고, 바람직하게는 퇴행시키고, 또한 바람직하게는 질환의 완전한 퇴행을 야기하기에 충분해야 한다. 투여량은 약 0.01mg/kg/일 내지 약 5000mg/kg/일의 범위일 수 있다. 약학적 제제의 유효량은 임상의 또는 다른 자격을 갖춘 관찰자에 의해 주목되는 바와 같이 객관적

으로 식별 가능한 개선을 제공하는 것이다. 생존 및 성장의 개선은 퇴행을 나타낸다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여 유효 방식"은 대상체 또는 세포에서 원하는 생물학적 효과를 생성하기 위한 활성 화합물의 양을 지칭한다.

[0296] 약학적 조성물은 투여 지침과 함께 용기, 팩 또는 분배기에 포함될 수 있음을 이해해야 한다.

[0297] 본 개시의 화합물이 염을 추가로 형성할 수 있는 경우, 이들 형태 모두는 청구된 개시의 범주 내에서 고려된다는 것을 이해해야 한다.

[0298] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 개시의 화합물의 유도체를 지칭하며, 여기서 부모 화합물은 산 또는 이의 염기 염을 제조함으로써 변형된다. 일부 구현예에서, 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 또한 화합물의 전구약물이다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기질 또는 유기산 염, 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어 비독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 부모 화합물의 종래의 비독성 염 또는 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 종래의 비독성 염은 다음으로부터 선택된 무기산 및 유기산으로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 2-아세톡시벤조산, 2-하이드록시에탄 술폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 술폰산, 벤조산, 중탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄 디술폰산, 1,2-에탄 술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 헥실레소르시닉, 히드라바믹(hydrabamic), 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 히드록시말레산, 히드록시나프토산, 이세티산, 젖산, 락토바이온, 라우릴 술폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 술폰산, 나프실산, 질산염, 옥살산, 파모익, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론, 프로피온, 살리실산, 스테아르산, 서브아세트산, 숙신산, 술팜산, 설파닐산, 황산, 탄닌, 타르타르산, 톨루엔 술폰산, 및 흔히 발생하는 아민산, 예를 들어, 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌, 등.

[0299] 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 예는 헥산산, 시클로펜탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포술폰산, 4-메틸바이시클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 뮤콘산 등을 포함한다. 본 개시는 또한, 부모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리토 이온, 또는 알루미늄 이온으로 치환되거나; 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위될 때 형성된 염을 포함한다. 염 형태에서, 염의 양이온 또는 음이온에 대한 화합물의 비율은 1:1, 또는 1:1 이외의 임의의 비율, 예를 들어, 3:1, 2:1, 1:2, 또는 1:3일 수 있음을 이해할 것이다.

[0300] 본 개시의 화합물은 또한 에스테르, 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 에스테르로서 제조될 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 화합물 중의 카르복실산 작용기는 그의 상응하는 에스테르, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 다른 에스테르로 변환될 수 있다. 또한, 화합물 중의 알코올기는 그의 상응하는 에스테르, 예를 들어 아세테이트, 프로피오네이트 또는 다른 에스테르로 변환될 수 있다.

[0301] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구, 비강, 경피, 폐, 흡입, 구강, 설하, 복강내, 피하, 근육내, 정맥내, 직장, 흉막내, 경막내 및 비경구 투여된다. 일 구현예에서, 화합물은 경구 투여된다. 당업자는 특정 투여 경로의 이점을 인식할 것이다.

[0302] 화합물을 사용하는 투여 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 병태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용된 특정 화합물 또는 이의 염을 포함하는 다양한 인자에 따라 선택된다. 통상 숙련된 의사 또는 수의사는 병태의 진행을 예방, 대응 또는 억제하는 데 필요한 약물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다.

[0303] 본 개시의 개시된 화합물의 제형화 및 투여를 위한 기술은 문헌[*Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 찾을 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 조합하여 약학적 제제에 사용된다. 적절한 약학적으로 허용 가능한 담체는 불활성 고형 필러 또는 희석제 및 멸균 수용액 또는 유기 용액을 포함한다. 화합물은 본원에 기술된 범위의 원하는 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 약학적 조성물에 존재할 것이다.

[0304] 본원에서 사용되는 모든 백분율 및 비율은, 달리 명시되지 않는 한, 중량 기준이다. 본 개시의 다른 특징 및 장점은 상이한 실시예로부터 명백해진다. 제공된 실시예는 본 개시를 실시하는 데 유용한 상이한 구성 요소 및 방

법론을 예시한다. 실시예는 청구된 개시를 제한하지 않는다. 본 개시에 기초하여, 당업자는 본 개시를 실시하는 데 유용한 다른 구성 요소 및 방법론을 식별하고 사용할 수 있다.

[0305] 일단 생산되면, 전술한 방법에 의해 설계, 선택 및/또는 최적화된 화합물은 화합물이 생물학적 활성을 갖는지 여부를 결정하기 위해 당업자에게 공지된 다양한 검정을 사용하여 특성화될 수 있다. 예를 들어, 분자는 이들이 예측된 활성, 결합 활성 및/또는 결합 특이성을 갖는지 여부를 결정하기 위해, 후술되는 검정을 포함하지만 이에 제한되지 않는 종래의 검정에 의해 특징화될 수 있다.

[0306] 또한, 고처리량 스크리닝은 이러한 검정을 사용하여 분석을 가속화하는 데 사용될 수 있다. 결과적으로, 당업계에 공지된 기술을 사용하여, 활성에 대해 본원에 기술된 분자를 신속하게 스크리닝하는 것이 가능할 수 있다. 고처리량 스크리닝을 수행하기 위한 일반적인 방법론은, 예를 들어, Devlin의 문헌[(1998) *High Throughput Screening* , Marcel Dekker]; 및 미국 특허 제5,763,263호에 기술되어 있다. 고처리량 검정은 이하에 기술된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 상이한 검정 기술을 사용할 수 있다.

[0307] 본원에 인용된 모든 간행물 및 특허 문헌은, 이러한 각각의 간행물 또는 문헌이 구체적으로 그리고 개별적으로 본원에 참조로서 통합되도록 표시된 것처럼 본원에 참조로서 통합된다. 간행물 및 특허 문헌의 인용은 임의의 것이 적절한 선행 기술이라는 것을 인정하는 것으로 의도되지 않으며, 그 내용 또는 날짜에 대한 임의의 인정을 구성하지 않는다. 본 발명은 이제 서면 설명에 의해 설명되었으, 당업자는 본 발명이 다양한 실시예에서 실시될 수 있고, 전술한 설명 및 하기 실시예가 예시의 목적이며 이어지는 청구범위를 제한하지 않음을 인식할 것이다.

[0308] 실시예

[0309] **실시예 1. 설치류에서 신경 작용제-유도 발작을 억제하는 테잠파넬의 효과.**

[0310] *EEG 임플란트 수술:* 랫트를 멸균된 천로 덮고, 천공하여 후방 두개 수술 영역을 노출시킨다. 후두골 근처에 중앙 정중선 절개부를 만들어서, 안와 사이를 향해 주둥이를 확장시키고, 하측 조직을 절개하여 후방 두개골 봉합사 접합부(즉, 람다(lambda) 및 브레그마(bregma))를 노출시킨다. 두개골을 통해 5개의 구멍을 뚫어서 경막에 채널을 생성하지만 관통하지는 않는다. 스테인리스 스틸 나사는 다음 위치에 배치된다: 전두부 위에 위치한 기준 나사에 더하여, 각 반구 상의 브레그마 약간 뒤, 각 반구 상의 람다에 대한 주둥이. 나사는 절연된 스테인리스 스틸 전극 와이어에 부착된다. 나사 및 부착된 받침대는 치과용 시멘트(예를 들어, Dentalon Plus®), 오스테오본드(예를 들어, Zimmer Palacos R+G®), 또는 다른 유사한 재료로 제자리에 접합된다. 피부를 흡수성 모노필라멘트 봉합사(예를 들어, 4-0 모노크릴)로 봉합한다.

[0311] *사린, 아트로핀, 프랄리독심 및 미다졸람 투여:* EEG 임플란트 수술로부터 1주일의 회복 후에, 동물에게 1xLD50s(160㎍/kg)의 사린을 피하 투여하고, 이어서 1분(± 0.25분)에 아트로핀 질산메틸(2.53mg/kg, IM; 이 투여량은 2mg/kg의 아트로핀 염기에 해당함) 및 프랄리독심(25mg/kg, IM)을 피하 투여한다. 발작 활성은 통상적으로 사린 투여 후 10~15분에 시작된다. 모든 동물은 사린 투여 후 50분차에 미다졸람(0.66mg/kg, IM)을 1회 주사로 투여받는다.

[0312] *치료군 배정:* 사린 노출 후 60분차에, 동물을 무작위 배정하여 IM 경로로 생리 식염수(대조군)를 투여하거나 IM 경로로 테잠파넬(2.5, 5, 7.5 또는 15mg/kg)을 투여하였다. 한 코호트에서, 테잠파넬의 투여를 사린 후 6시간 동안 지연시켜, 테잠파넬이 크게 지연된 방식으로 투여될 때 여전히 효과적인지 여부를 결정하였다.

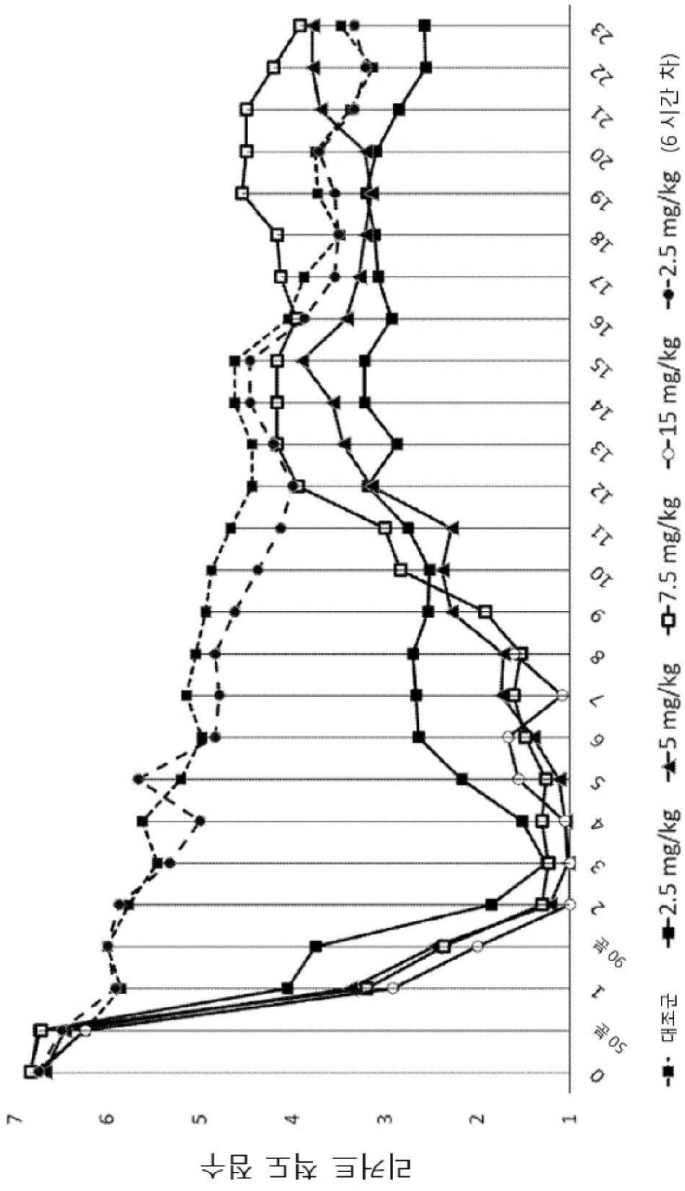
[0313] *EEG 모니터링:* 모든 동물에서, EEG를 컴퓨터 데이터 획득 시스템에 의해 모니터링하여 신경 작용제-유도 발작의 개시 및 후속 억제 시도를 포착하였다. EEG 데이터를 7점 리커트 척도로 분석하고 24시간에 걸쳐 시간당 평균으로 축합하였다(도 1).

[0314] 등가물

[0315] 본 발명은 본 발명의 사상 또는 본질적 특성을 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구현될 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 전술한 구현예는 본원에 기술된 본 발명을 제한하기보다는 모든 측면에서 예시적인 것으로 고려되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 전술한 설명보다는 첨부된 청구범위에 의해 표시되며, 청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경은 그 안에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1


리커트 척도 점수
1
2
3
4
5
6
7
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
대조군
2.5 mg/kg
5 mg/kg
7.5 mg/kg
15 mg/kg
2.5 mg/kg (6 시간 차)