



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0112046
(43) 공개일자 2019년10월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/5513 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7024876
- (22) 출원일자(국제) 2018년02월02일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년08월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/016602
- (87) 국제공개번호 WO 2018/144827
국제공개일자 2018년08월09일
- (30) 우선권주장
62/454,280 2017년02월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
오비드 테라퓨틱스 인크.
미국 뉴욕 10036, 뉴욕 브로드웨이 1460
- (72) 발명자
듀링 매튜
미국, 코네티컷 06883, 웨스턴, 시더 레인 14
- (74) 대리인
특허법인(유한) 대아

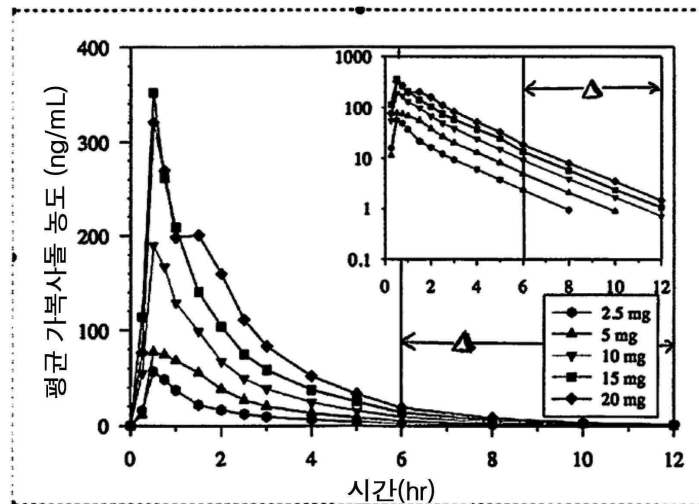
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 이명 치료에 가복사들의 사용

(57) 요약

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 이명을 치료하는 방법들이 제공된다. 이명의 하나 이상의 증상을 개선하는데 사용될 수 있는 치료적 조성물들이 또한 제공된다. 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 급성 감각신경 난청 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 제공된다. 급성 감각신경 난청 또는 메니에르 병의 하나 이상의 증상을 개선하는데 사용될 수 있는 치료적 조성물들이 또한 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 27/16 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/530,528 2017년07월10일 미국(US)

62/536,669 2017년07월25일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법으로, 이때 그 방법은 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공하는, 이명을 치료하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

환자는 약 1 mg 내지 약 15 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여받는 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

환자는 약 1 mg 내지 약 10 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여받는 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,

환자는 약 1 mg 내지 약 5 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여받는 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서,

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 50% 초과로 감소되는 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서,

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 AUC_{6-12} 는 투여된 투여량의 75%보다 적은 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

그 방법은 울리기, 으르렁거리는 것, 잡음, 웅웅거리기, 췌췌거리기, 뿡뿡거리기, 크리켓 소음들 및 짹해머

(jackhammer) 소음들 및/또는 한 쪽 또는 양 쪽 귀들에서 휘파람같은 소리로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 증상의 개선을 제공하는 방법.

청구항 8

제 1항에 있어서,

그 방법은 6 시간 초과 동안 환자에게 개선을 제공하는 방법.

청구항 9

제 1항에 있어서,

그 방법은 8 시간 초과 동안 환자에게 개선을 제공하는 방법.

청구항 10

제 1항에 있어서,

조성물은 적어도 12 시간 동안 환자에게 개선을 제공하는 방법.

청구항 11

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법으로, 이때 그 방법은 약 400 ng/ml 보다 적은 C_{max} 를 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 그 방법은 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게 개선을 제공하는, 이명을 치료하는 방법.

청구항 12

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법으로, 이때 그 방법은 약 900 ng · hr/ml 보다 적은 AUC_{6-12} 를 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 그 방법은 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게 개선을 제공하는, 이명을 치료하는 방법.

청구항 13

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 첫 번째 약학적 조성물 및 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법으로, 이때 두 번째 약학적 조성물은 첫 번째 약학적 조성물보다 적어도 20% 적은 평균 $AUC_{0-\infty}$ 를 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하는, 이명을 치료하는 방법.

청구항 14

제 13항에 있어서,

두 번째 약학적 조성물은 약 900 ng · hr/ml 보다 적은 평균 $AUC_{0-\infty}$ 를 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하는 방법.

청구항 15

제 13항에 있어서,

첫 번째 약학적 조성물의 C_{\max} 는 두 번째 약학적 조성물의 C_{\max} 보다 20% 초과 더 큰 방법.

청구항 16

제 13항에 있어서,

첫 번째 약학적 조성물의 T_{\max} 는 2 시간 보다 적은 방법.

청구항 17

제 13항에 있어서,

첫 번째 약학적 조성물은 처음 10 분 내에 적어도 80%의 용해를 포함하는 방법.

청구항 18

제 13항에 있어서,

첫 번째 약학적 조성물 및 두 번째 약학적 조성물이 단일 제형으로 제공되는 방법.

청구항 19

제 13항에 있어서,

환자에게 첫 번째 약학적 조성물에서 약 0.05 mg/kg/day 내지 약 5 mg/kg/day 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되는 방법.

청구항 20

제 13항에 있어서,

첫 번째 약학적 조성물은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 방법.

청구항 21

제 13항에 있어서,

두 번째 약학적 조성물이 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 방법.

청구항 22

약 1 mg 내지 약 30 mg 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 조합하여 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이

명을 치료하는 방법으로, 이때 그 방법은 환자에게서 이명의 하나 이상의 증상의 개선을 제공하는, 이명을 치료하는 방법.

청구항 23

제 22항에 있어서,

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 5 mg 내지 20 mg인 방법.

청구항 24

제 22항에 있어서,

클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 5 mg 내지 20 mg인 방법.

청구항 25

제 23항에 있어서,

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 10 mg인 방법.

청구항 26

제 24항에 있어서,

클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 10 mg인 방법.

청구항 27

약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법으로, 이때 그 방법은 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게 개선을 제공하는 방법.

청구항 28

제 27항에 있어서,

환자는 약 1 mg 내지 약 15 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여받는 방법.

청구항 29

제 27항에 있어서,

환자는 약 1 mg 내지 약 10 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여받는 방법.

청구항 30

제 27항에 있어서,

환자는 약 1 mg 내지 약 5 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여받는 방법.

청구항 31

제 27항에 있어서,

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일이 50% 초과로 감소되는 방법.

청구항 32

제 27항에 있어서,

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 AUC_{6-12} 가 투여된 투여량의 75%보다 적은 방법.

청구항 33

제 27항에 있어서,

그 방법은 청력 손실, 청력 충만(aural fullness), 및 이명으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 증상에서 개선을 제공하는 방법.

청구항 34

약 1 mg 내지 약 30 mg 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 조합한 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법으로, 이때 그 방법은 환자에게서 급성 감각신경 난청의 하나 이상의 증상에서 개선을 제공하는, 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법.

청구항 35

제 34항에 있어서,

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 5 mg 내지 20 mg인 방법.

청구항 36

제 34항에 있어서,

클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 5 mg 내지 20 mg인 방법.

청구항 37

제 34항에 있어서,

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 10 mg인 방법.

청구항 38

제 34항에 있어서,

클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 10 mg인 방법.

청구항 39

약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 메니에르 병을 치료하는 방법으로, 이때 그 방법은 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공하는 방법.

청구항 40

제 39항에 있어서,

환자는 약 1 mg 내지 약 15 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여받는 방법.

청구항 41

제 39항에 있어서,

환자는 약 1 mg 내지 약 10 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여받는 방법.

청구항 42

제 39항에 있어서,

환자는 약 1 mg 내지 약 5 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여받는 방법.

청구항 43

제 39항에 있어서,

가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일이 50% 초과로 감소되는 방법.

청구항 44

제 39항에 있어서,

복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 AUC_{6-12} 는 투여된 투여량의 75%보다 적은 방법.

청구항 45

제 39항에 있어서,

그 방법은 현기증, 청력 손실, 이명, 소리에 대한 과민증, 및 청력 충만(aural fullness)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 증상에서 개선을 제공하는 방법.

청구항 46

약 1 mg 내지 약 30 mg 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 조합하여 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 메니에르 병을 치료하는 방법으로, 이때 그 방법은 환자에게서 급성 감각신경 난청의 하나 이상의 증상의 개선을 제공하는, 메니에르 병을 치료하는 방법.

청구항 47

제 46항에 있어서,
가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 5 mg 내지 20 mg인 방법.

청구항 48

제 46항에 있어서,
클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 5 mg 내지 20 mg인 방법.

청구항 49

제 46항에 있어서,
가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 10 mg인 방법.

청구항 50

제 46항에 있어서,
클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 10 mg인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 급성 감각신경 난청(sensorineural hearing loss), 메니에르 병 또는 이명의 치료 방법들.

배경 기술

[0002] 이명은 외부 소리가 부존재하는 청각에 의하여 특징된다. 많은 경우에서 이명은 주관적으로 자각하는데, 즉, 대상만이 증상을 인지할 수 있다. 이명의 증상은 하나 또는 양쪽 귀 둘다에서 울리는 것, 으르렁거리는 것, 잡음, 웅웅거리기, 췌췌거리기 및 획획거리를 포함한다. 소음은 간헐적이거나 또는 연속적일 수 있다. National Institute on Deafness and other Communication Disorders (NIDCD) 에 따르면 미국 성인 인구 중 거의 10 퍼센트, 또는 약 이천 오백만 명의 미국인들이 어느 정도의 이명을 경험하여 왔다. American Tinnitus Association에 따르면 이천만 명의 이들 고통받는 이들이 힘든 만성 이명과 싸우고 있는 반면, 이만명은 극심하고 쇠약하게 하는 케이스들이다. 심각한 이명은 환자의 가족 구성원들 및 환자에게 심각하게 영향을 미치는 우울증 및 다른 정신 건강 문제들로 이어질 수 있다. 마스킹(masking), 소리 치료, 전기 자극, 및 약물과 같은 요법들이 일부 이점을 가진 것으로 보여져왔다. 불운하게도, 이들 치료들은 불충분할 수 있고 많은 환자들은 이명으로 계속해서 고통을 받는다. 그러므로, 이명 치료는 상당한 수요가 남아 있다.

- [0003] 급성 감각신경 난청 (ASNHL)은 또한 돌연한 귀먹음 및 급성 감각신경 난청인, 돌연(sudden) 감각신경 난청 (sensorineural hearing loss) (SSNHL)으로도 알려져 있다. 특발성(Idiopathic) 급성 감각신경 난청은 명확한 원인이 알려지지 않은 급성 감각신경 난청의 한 형태이다. 용어 "급성(acute) 감각신경 난청(sensorineural hearing loss)" 또는 "ASNHL"이 편의상 여기에서 사용될 것이며, 이는 SSNHL, 돌연한 귀먹음, 급성 감각신경 난청 및 급성 감각(sensory) 청력 손실(hearing loss) 및 특발성 급성 감각신경 난청을 포함한다. 특정 경우들에서, 급성 감각신경 난청은 72 시간 미만 동안 한 쪽 감각신경 난청의 시작으로 정의될 수 있다. 그것은 연간 5-20/100,000 명으로 추산된다. 몇몇 예들에서, ASNHL는 하기 여러가지 내이 상처들 후 발생할 수 있다. 특정 예들에서, ASNHL는 (음향성 외상, 급성 등) 과도한 소음에의 노출, 내이의 바이러스 또는 세균 감염들, 내이 혈액 공급의 방해들, 중이 및 내이 수술, 내이 신경 독성 약물들에의 노출, 두부 외상, 다른 여러가지 사건들 및 뇌로 귀를 연결하는 신경에 종양에 의하여 유발될 수 있다. 특정 예들에서, ASNHL은 수술로 유도된 음향성 외상과 관련될 수 있다. ASNHL에서 가장 흔한 통증은 (가끔 귀에서 압력으로 묘사되는) 청력 충만(aural fullness), 뒤이어 이명 및 청력 상실의 통증이 이어진다. 청력 충만은 비특이적 증상이다. ASNHL, 특히 원인이 알려지지 않은 경우들의, 가장 흔한 치료는 코르티코스테로이드들(corticosteroid)이다. 코르티코스테로이드들은 낮아진 면역 반응과 관련될 수 있는데, 이는 ASNHL이 세균성 또는 바이러스 감염에 의하여 야기되는 경우에 해로울 수 있다.
- [0004] 메니에르(Meniere's) 병은 현기증의 에피소드들, 청력의 꾸준히 진행되고 최종적으로 영구적인 청력의 상실, 귀에서 울림(이명), 및 가끔 영향을 받는 귀에서 압력 또는 충만의 느낌을 야기하는 내이의 장애이다. 메니에르 병의 흔한 증상은 소리에 대한 과민증이다. 많은 경우들에서, 메니에르 병은 적어도 초기에는 한쪽 귀에만 영향을 미치지만, 시간이 지나면서, 양쪽 귀 둘 다 관련될 수 있다. 메니에르 병의 원인은 불명확하나 유전적 및 환경적 인자들 둘 다 관련될 수 있다. 메니에르 병은 내이에서 유체 (미로 임파(endolymph))의 비정상적인 양과 관련될 수 있다. 메니에르 병에는 치유가 없음에도 불구하고, 디멘하이드리네이트(dimenhydrinate), 메클리진(meclizine) 또는 프로클로로페라진(prochlorperazine)과 같은 메스꺼움을 감소시키는 의약들이 투여될 수 있다. NSAIDS 또는 코르티코스테로이드들과 같은 항-염증성 의약들이 또한 투여될 수 있다.
- [0005] 가복사돌(Gaboxadol) (4,5,6,7-테트라하이드로이소옥사졸로(tetrahydroisoxazolo) [5,4-c]피리딘(pyridine)-3-올(ol)) (THIP))은 EP Patent No. 0000338 및 EP Patent No. 0840601, U.S. Patent Nos. 4,278,676, 4,362,731, 4,353,910, 및 WO 2005/094820에 기재되어 있다. 가복사돌은 GABAA 수용체들을 포함하는 δ-서브유닛에 대한 선호를 갖는 선택적인 GABAA 수용체 작용제이다. 1980년대 초반에 가복사돌은 지발성 안면마비, 헌팅턴 병, 알츠하이머 병 및 경직을 비롯해 진통제 및 항불안제로서 그것의 약효를 시험한 일련의 예비 연구들의 대상이었다. 1990년대에 가복사돌은 불면증 치료를 위한 후기 개발에 진입했다. 석-달의 약효 연구에서 수면 유지 및 수면 시작의 상당한 효과를 보이는 것에 화합물이 실패한 후 개발은 중단되었다. 게다가, 가복사돌을 받은 약물 남용의 병력이 있는 환자들은 정신질환적 부작용들의 급격한 증가를 경험하였다.
- [0006] 가복사돌이 이명 치료를 위하여 제안되어 왔음에도 불구하고, 최근 연구들은 청각 시상(auditory thalamus)/내측 무릎체(geniculate body) (MGB)의 가복사돌 GABAA 매개된 강장성(tonic) 억제제가 소리 노출에 대측성인 상당한 이명 관련 증가들을 야기할 수 있다는 것을 가리킨다. 예컨대, Sametsky et al., Journal of Neuroscience, (June 24, 2015) 35(25):9369-9380 참조.
- [0007] 벤조디아제핀들(Benzodiazepines)은 항불안제들, 수면제들, 항경련제들, 및 근육 이완제들로서 넓은 임상적 용도의 약물들의 클래스이다. 그것들은 중추신경계에서 GABAA 수용체 기능을 향상시킴으로써 작용한다. GABAA 수용체 복합체는 각각 복수 개의 아이소폼들(isoform)로, 5 개의 당단백질 서브유닛들로 이루어진다. GABAA 수용체들은 2 개의 α 서브유닛들, 2 개의 β 서브유닛들 및 1 개의 γ 서브유닛들을 포함한다. 각 수용체 복합체는 2 개의 GABA-결합 부위들을 갖지만 오직 하나만 벤조디아제핀(BZD)-결합 부위이다. BZD 수용체는 각 타입과 관련된 임상적 효과들 및 α 서브유닛 이소폼들에 기초하여 몇몇 타입들로 분류되어 왔다. Griffin III et al., Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects The Ochsner Journal: Summer 2013, Vol. 13, No. 2, pp. 214-223 참조. 벤조디아제핀들은 이명을 다루는 용도로 제안되어 왔다. Jufas and Wood, Journal of Laryngology & Otology (2015) 129 (Suppl. S3) S14-S22 참조. 그러나 주관적인 이명의 의학 적 관리에 있어 벤조디아제핀 사용은 강력한 증거 기반을 갖지 않는다. 동일 문헌(Id.). 클로나제팜(Clonazepam)은 세 개의 연구들에서 이명을 치료하는데 효과적인 것으로 보여졌고, 두 개의 알프라졸람(alprazolam) 연구들은 반대 결과들을 보였고, 디아제팜(diazepam)은 두 연구들에서 효과적이지 않은 것으로 보여졌고, 옥사제팜(oxazepam)은 한 연구에서 효과적인 것으로 보여졌다. 동일 문헌.

도면의 간단한 설명

- [0008] 도 1은 6 및 12 시간 사이의 변화를 가리키는 수평선 Δ 으로 실시예 1에서 기재된 대로 단일 경투 투여 후 (2.5, 5, 10, 15, 및 20 mg) 가복사들의 산술 평균 혈장 농도-시간 프로파일들을 보여준다.
- 도 2는 실시예 1에 기재된 대로 단일 경구 투여들 후 (2.5, 5, 10, 15, 및 20 mg) 가복사들의 산술 평균 혈장 농도-시간 프로파일들을 보여준다.
- 도 3은 가복사들 치료의 제안된 12 주 코스에 걸쳐 세 개 그룹들의 치료를 분명히 보여준다: 1) 단일 저녁 투여 2) 아침 및 저녁 투여 및 3) 플라시보.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0009] 관련된 출원들의 상호 참조
- [0010] 이 출원은 그것들 각각의 전체들이 참조로서 여기에 포함되는, 2017년 2월 3일 출원된 U.S. Provisional Application No. 62/454,280; 2017년 7월 10일 출원된 U.S. Provisional Application No. 62/530,528; 및 2017년 7월 25일 출원된 U.S. Provisional Application No. 62/536,669에 대한 우선권 및 이익을 주장한다.
- [0011] 개요
- [0012] 여기에 기재된 이명을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 이명의 개선을 제공한다. 여기에 기재된 이명을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며 이때 그 방법은 이명의 하나 이상의 증상에서 개선을 제공한다. 여기에 기재된 이명을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며 이때 그 방법은 그 다음 날 이명의 개선을 제공한다. 여기에 기재된 이명을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며 이때 그 방법은 환자에게 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 기재되며, 이는 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 그 방법은 약 400 ng/ml 미만의 C_{max} 를 포함하는 인 비보(in vivo) 혈장(plasma) 프로파일(profile)을 제공하고 이때 그 방법은 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고 이는 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 그 방법은 약 900 ng · 시간(hr)/ml 미만의 AUC_{0-12} 을 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 그 방법은 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고 이는 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 첫 번째 약학적 조성물 및 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 두 번째 약학적 조성물은 첫 번째 약학적 조성물보다 적어도 20% 적은 평균 $AUC_{0-\infty}$ 을 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고 이는 벤조디아제핀과 조합하여 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 이명의 개선을 제공한다. 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고 이는 클로바잠(clobazam)과 조합하여 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 이명의 개선을 제공한다. 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고 이는 10 mg 클로바잠과 조합하여 약 10 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 이명의 개선을 제공한다. 여기에 기재된 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 급성 감각신경 난청의 개선을 제공한다. 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들이 여기에 기재되고 이는 벤조디아제핀과 조합하여 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 급성 감각신경 난청에서 개선을 제공한다. 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들이 여기에 기재되고 이는 클로바잠과 조합하여 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이

때 그 방법은 급성 감각신경 난청에서의 개선을 제공한다. 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들이 여기에 기재되고 이는 클로바잠과 조합하여 약 10 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 급성 감각신경 난청에서의 개선을 제공한다.

[0013] 여기에 기재된 메니에르 병을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 메니에르 병에서의 개선을 제공한다. 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에 기재되고 이는 벤조디아제핀과 조합하여 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 메니에르 병에서의 개선을 제공한다. 메니에르 병의 방법들이 여기에서 기재되고 이는 클로바잠과 조합하여 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 메니에르 병에서의 개선을 제공한다. 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에 기재되고 이는 10 mg 클로바잠과 조합하여 약 10 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 메니에르 병에서의 개선을 제공한다.

[0014] 상세한 설명

[0015] 여기에서 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 이명을 치료하는 방법들이 기재된다. 또한 여기에서 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들이 기재된다. 또한 여기에서 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 메니에르 병을 치료하는 방법들이 기재된다.

[0016] 많은 약학적 제품들이 치료적 약효를 달성하기 위하여 정기적인 간격들로, 고정된 투여량으로 투여된다. 작용하는 그것의 기간은 그것의 혈장 반감기에 의하여 반영된다. 가복사돌은 상대적으로 짧은 반감기를 가진 선택적 GABAA 수용체 작용제이다 ($t_{1/2} = 1.5$ 시간). 약효가 중추신경계 내 충분한 노출에 자주 의존적이기 때문에 짧은 반감기를 가진 CNS 약물들의 투여는 빈번한 유지 투여를 요구할 수 있다.

[0017] 여기에서 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여에 의한 이명을 치료하는 방법들이 유리하게 개시된다. 예컨대, 예들에서, 이명을 치료하는 방법들이 제공되고, 이는 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 조성물은 환자에게 투여 후 6 시간 초과 동안 개선을 제공한다.

[0018] 여기에서 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여에 의하여 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들이 유리하게 개시된다. 예컨대, 예들에서, 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 조성물은 환자에게 투여 후 6 시간 초과 동안 개선을 제공한다.

[0019] 여기에서 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여에 의하여 메니에르 병을 치료하는 방법들이 개시된다. 예컨대, 예들에서, 메니에르 병을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 조성물은 환자에게 투여 후 6 시간 초과 동안 개선을 제공한다.

[0020] 여기에 기재된 이명을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 이명의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다. 여기에 기재된 이명을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 그 다음날 이명의 개선을 제공한다. 여기에 기재된 이명을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 환자에게 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고 이는 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 약 400 ng/ml 미만의 C_{max} 를 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 그 방법은 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고 이는 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 약 900 ng \cdot hr/ml hr/ml 미만의 AUC_{6-12} 을 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 그 방법은 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6

시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고 이는 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 첫 번째 약학적 조성물 및 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 두 번째 약학적 조성물은 첫 번째 약학적 조성물보다 적어도 20% 적은 평균 $AUC_{0-\infty}$ 을 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다.

[0021]

[0022] 여기에 기재된 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 급성 감각신경 난청의 하나 이상의 증상에서 개선을 제공한다. 여기에 기재된 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 그 다음날 급성 감각신경 난청에서 개선을 제공한다. 여기에 기재된 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 환자에게 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들이 여기에 기재되고 이는 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 약 400 ng/ml 미만의 C_{max} 를 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 그 방법은 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들이 여기에 기재되고 이는 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 약 900 ng $ng \cdot hr/ml$ hr/ml 미만의 AUC_{6-12} 을 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 그 방법은 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들이 여기에 기재되고 이는 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 첫 번째 약학적 조성물 및 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 두 번째 약학적 조성물은 첫 번째 약학적 조성물보다 적어도 20% 적은 평균 $AUC_{0-\infty}$ 을 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다.

[0023] 여기에 기재된 메니에르 병을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 메니에르 병의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다. 여기에 기재된 메니에르 병을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 그 다음 날 메니에르 병의 개선을 제공한다. 여기에 기재된 메니에르 병을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 그 방법은 환자에게 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에 기재되고 이는 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 그 방법은 약 400 ng/ml 미만의 C_{max} 를 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 그 방법은 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에 기재되고 이는 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 그 방법은 약 900 ng $ng \cdot hr/ml$ hr/ml 미만의 AUC_{6-12} 를 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 그 방법은 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에 기재되고 이는 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 첫 번째 약학적 조성물 및 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고 이때 두 번째 약학적 조성물은 첫 번째 약학적 조성물보다 적어도 20% 적은 평균 $AUC_{0-\infty}$ 을 포함하는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다.

[0024] 여기에 기재된 예들은 그것을 필요로 하는 환자가 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여받는 것을 제공한다. 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 산 첨가 염, 양극성(zwitter) 이온 수화물, 양극성 이온 무수물, 하이드로클로라이드 또는 하이드로브로마이드 염, 또는 양극성 이온 일수화물의 형태인 것으로 제공될 수 있다. 산 첨가 염들은, 말레산(maleic), 푸마르산(fumaric), 벤조산

(benzoic), 아스코르브산(ascorbic), 숙신산(succinic), 옥살산(oxalic), 비스(bis)-메틸렌살리실산(methylenesalicylic), 메탄설폰산(methanesulfonic), 에탄(ethane)-디설폰산(disulfonic), 아세트산(acetic), 프로피온산(propionic), 타르타르산(tartaric), 살리실산(salicylic), 시트르산(citric), 글루콘산(gluconic), 젖산(lactic), 말산(malic), 만델산(mandelic), 시남산(cinnamic), 시트라콘산(citraconic), 아스파르트산(aspartic), 스테아르산(stearic), 팔미트산(palmitic), 이타콘산(itaconic), 글리콜산(glycolic), p-아미노(amino)-벤조산(benzoic), 글루타민산(glutamic), 벤젠(benzene) 설폰산(sulfonic) 또는 예컨대, 8-브로모-테오필린인, 8-할로테오필린(halothephylline)들을 비롯한 테오필린(theophylline) 아세트산 첨가 염들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 다른 적합한 예들에서, 염산, 브롬화수소산, 황산, 술팜산, 인산 또는 질산 첨가 염들을 포함하나 이에 제한되지 않는 무기산 첨가 염들이 사용될 수 있다.

[0025] 예들에서, 가복사들은 가복사들 일수화물로서 제공된다. 당업자는 약학적 조성물 내 유효 성분의 양들이 제공되는 가복사들의 형태에 의존할 것이라는 것을 쉽게 이해할 것이다. 예컨대, 5.0, 10.0, 또는 15.0 mg 가복사들을 포함하는 약학적 조성물들은 5.6, 11.3, 또는 16.9 mg 가복사들 일수화물에 대응된다.

[0026] 예들에서, 가복사들은 결정형 염산 염, 결정형 브롬화수소산 염, 또는 결정형 양극성 이온 일수화물과 같은 결정형이다. 예들에서, 가복사들은 결정형 일수화물로서 제공된다.

[0027] 약물동력학 (PK), 약리학 (PD), 및 독성 프로파일들을 개선하기 위한 약의 중수소화가 몇몇 종류들의 약물들과 전에 입증되었다. 따라서, 중수소가 풍부한 가복사들이 고려되며 여기에 기재된 방법들 및 조성물들의 범위 내가 된다. 중수소는 이 분야에 알려진 합성 절차에 따라, 합성적으로 수소를 대체한 임의의 자리에 통합될 수 있다. 예컨대, 중수소는 양성자-중수소 평형 교환을 통한, 아민 N-H와 같은, 교환가능한 양성자를 가진 여러가지 자리들에 통합될 수 있다. 그러므로 중수소는 중수소 풍부한 가복사들을 제공하기 위하여 이 분야에 알려진 방법들을 통하여 선택적으로 또는 비-선택적으로 통합될 수 있다. Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals 19(5) 689-702 (1982) 참조.

[0028] 중수소가 풍부한 가복사들은 수소의 자리에서 분자 내 주어진 자리에서 중수소의 통합의 퍼센트에 의하여 기재될 수 있다. 예컨대, 주어진 자리에서 1%의 중수소 풍부는 주어진 샘플에서 분자들의 1%가 특정 위치에 중수소를 포함한다는 것을 의미한다. 중수소 풍부는 질량 분석법 및 핵자기 공명 분광법과 같은 종래의 분석 방법들을 이용하여 결정될 수 있다. 예들에서 중수소가 풍부한 가복사들은 특정된 위치가 자연적으로 발생하는 분포를 넘어 중수소로 풍부한 것을 의미한다 (즉, 약 .0156% 넘음). 예들에서 중수소 풍부는 특정된 위치에서 약 1% 이상, 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 98% 이상이다.

[0029] 예들에서, 이명을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예들에서, 급성 감각 신경 난청을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예들에서, 메니에르 병을 치료하는 방법들은 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0030] 예들에서, 약학적 조성물들은 0.1 mg 내지 25 mg, 0.1 mg 내지 20 mg, 0.1 mg 내지 15 mg, 0.5 mg 내지 25 mg, 0.5 mg 내지 20 mg, 0.5 mg 내지 15 mg, 1 mg 내지 25 mg, 1 mg 내지 20 mg, 1 mg 내지 15 mg, 1.5 mg 내지 25 mg, 1.5 mg 내지 20 mg, 1.5 mg 내지 15 mg, 2 mg 내지 25 mg, 2 mg 내지 20 mg, 2 mg 내지 15 mg, 2.5 mg 내지 25 mg, 2.5 mg 내지 20 mg, 2.5 mg 내지 15 mg, 3 mg 내지 25 mg, 3 mg 내지 20 mg, 3 mg 내지 15 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0031] 예들에서, 약학적 조성물들은 5 mg 내지 20 mg, 5 mg 내지 10 mg, 4 mg 내지 6 mg, 6 mg 내지 8 mg, 8 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 12 mg, 12 mg 내지 14 mg, 14 mg 내지 16 mg, 16 mg 내지 18 mg, 또는 18 mg 내지 20 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0032] 예들에서, 약학적 조성물들은 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 8 mg, 8.5 mg, 9 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11 mg, 12 mg, 12.5 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 또는 30 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이러한 투여량의 배수 들인 양을 포함한다. 예들에서, 약학적 조성물들은 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 또는 20 mg 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가

능한 염을 포함한다.

- [0033] 여기에서 약학적 조성물들은 즉시 방출, 지연 방출, 연장된 방출 또는 변형된 방출 프로파일들로 제공될 수 있다. 예들에서, 다른 약물 방출 프로파일들을 가진 약학적 조성물들이 이 상 또는 삼-상 방출 프로파일을 만들기 위하여 조합될 수 있다. 예컨대, 약학적 조성물들은 즉시 방출 및 연장된 방출 프로파일로 제공될 수 있다. 예들에서, 약학적 조성물들은 연장된 방출 및 지연된 방출 프로파일로 제공될 수 있다. 이러한 조성물은 박동성(pulsatile) 제제들, 다층 타블렛들, 또는 타블렛들을 포함하는 캡슐들, 비드들, 과립들, 등으로서 제공될 수 있다. 조성물들은 안전하고 효과적인 것으로 여겨지는 물질들로 이루어진 약학적으로 허용가능한 "담체"를 이용함으로써 제조될 수 있다. "담체"는 유효 성분 또는 재료들 외에도 약학적 조성물 내 존재하는 모든 성분들을 포함한다. 용어 "담체"는 희석제들, 바인더들, 윤활유들, 붕괴제들, 필러들 및 피복 조성물들을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0034] 예들에서, 여기에서 기재된 약학적 조성물들은 하루 한 번, 두 번 또는 세 번 투여된다. 예들에서, 여기에서 기재된 약학적 조성물들은 저녁에 환자에게 제공된다. 예들에서, 여기에서 기재된 약학적 조성물들은 저녁에 한 번 그리고 오전에 한 번 환자에게 제공된다. 예들에서, 24-시간 기간에 대상에 투여되는 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 총 양은 1 mg 내지 30 mg이다. 예들에서, 24-시간 기간에 대상에 투여되는 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 총 양은 1 mg 내지 20 mg이다. 예들에서, 24-시간 기간에 대상에 투여되는 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 총 양은 5 mg, 10 mg, 또는 15 mg이다. 예들에서, 24-시간 기간에 대상에 투여되는 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 총 양은 20 mg이다.
- [0035] 예들에서, 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 이명의 적어도 하나의 증상의 개선을 제공한다. 증상은 울리는 것, 으르렁거리는 것, 잡음, 웅웅거리기, 췌췌거리기, 획획거리기, 크리켓 소음들, 잭해머(jackhammer) 소음들 및/또는 한 쪽 또는 양 쪽 귀들에서 휘파람같은 소리를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 증상은 간헐적이거나 또는 연속적일 수 있다. 가복사물의 투여를 통한 이명 증상의 개선은 앞의 Sametsky et al.의 관점에서 놀랍다.
- [0036] 예들에서, 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 급성 감각신경 난청을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 급성 감각신경 난청의 적어도 하나의 증상의 개선을 제공한다. 증상은 청력 손실, 청력 충만(aural fullness), 및 이명을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0037] 예들에서, 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 메니에르 병의 적어도 하나의 증상의 개선을 제공한다. 증상은 영향을 받은 귀에서 현기증, 청력 손실, 이명, 소리에 대한 과민증, 및 청력 충만(aural fullness)을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0038] 예들에서, 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 4 시간 초과 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 6 시간 초과 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선은 본 공개와 관련하여 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 적어도 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 12 시간 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다.
- [0039] 예들에서, 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 4 시간 초과 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 6 시간 초과 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 적어도 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투

여 후 12 시간 동안 적어도 하나의 AS NHL 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다.

[0040] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 vhg마하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 4 시간 초과 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 6 시간 초과 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 적어도 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 12 시간 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다.

[0041] 예들에서, 두 번째 약학적으로 활성인 제제와 조합하여 가복사돌을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, 두 번째 약학적으로 활성인 제제와 조합하여 가복사돌을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, 두 번째 약학적으로 활성인 제제와 조합하여 가복사돌을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다.

[0042] 두 번째 활성인 제제는 진통제들, 항-염증제들, 항우울제들, 칼슘 채널 길항제들, 글루타메이트 수용체 길항제들, CGRP 작용제들, CGRP 길항제들, 항경련제들 (예컨대, 바클로펜(baclofen) 타입), 삼투압조절제들, 나트륨 채널 차단제들, 항경련제들, 항부정맥제들, 및 신경보호제들을 포함할 수 있다. 예들에서 진통제는 오피오이드들, 비-스테로이드 진통제들, 가바펜틴 및 알파-아드레날린 작용제들을 포함할 수 있다. 예들에서, 두 번째 활성 제제는 예컨대, 아세트아조아마이드(acetazolamide), 아조세마이드(azosemide), 부메트아마이드(bumetanide), 클로탈리돈(chlorthalidone), 클로파마이드(clopamide), 푸로세마이드(furosemide), 하이드로클로로티아자이드(hydrochlorothiazide) (HCT, HCTZ, HZT), 인다파마이드(indapamide), 메프루사이드(mefruside), 메토라존(metolazone), 피레타나이드(piretanide), 트리파마이드(tripamide) 시파마이드(xipamide), 디클로르페나마이드(dichlorphenamide) (DCP), 도르졸라마이드(dorzolamide), 에톡스졸라마이드(ethoxzolamide), 설티암(sultiam), 또는 조니사마이드(zonisamide)인, 설펜아마이드(sulfonamide)를 포함할 수 있다. 예들에서, 두 번째 활성 제제는 예컨대, 벤드로플루메티아자이드(bendroflumethiazide), 벤즈티아자이드(benzthiazide), 클로로티아자이드(chlorothiazide), 하이드로클로로티아자이드(hydrochlorothiazide), 하이드로플루메티아자이드(hydroflumethiazide), 메틸클로티아자이드(methylclothiazide), 폴리티아자이드(polythiazide), 트리클로르(trichlor)-메티아자이드(methiazide), 클로탈리돈, 인다파마이드(indapamide), 메톨라존(metolazone) 또는 퀴네타존(quinethazone)인 티아졸(thiazide)을 포함할 수 있다.

[0043] 예들에서, 두 번째 활성 제제는 예컨대, 2-(S)-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-피페라진-1-카르복실산 [1-(R)-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-메틸-아마이드 또는 약학적으로 허용가능한 염들 또는 그것의 용매화합물들, 4-(S)-(4-아세틸-피페라진-1-yl)-2-(R)-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 [1-(R)-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-메틸-아마이드 또는 약학적으로 허용가능한 염들 또는 그것의 용매화합물들, 및 2-(R)-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-4-(S)-((8aS)-6-옥소-헥사하이드로-피롤로(pyrrolo)[1,2-a]-피라진-2-일)-피페리딘-1-카르복실산 [1-(R)-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-메틸-아마이드 또는 약학적으로 허용가능한 염들 또는 그것의 용매화합물들인 NK1 수용체 길항제를 포함할 수 있다.

[0044] 예들에서, 두 번째 활성 제제는 벤조디아제핀을 포함할 수 있다. 벤조디아제핀은 디아제팜, 알프라졸람, 에스타졸람(estazolam), 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트(clorazepate), 클로르디아제폭사이드(chlordiazepoxide), 플루라제팜(flurazepam), 트리아졸람(triazolam), 테마제팜(temazepam), 미다졸람(midazolam), 할라제팜(halazepam), 콰제팜(quazepam), 롤라제팜(lorazepam), 옥사제팜, 그것의 유도체들, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염들을 포함할 수 있다.

[0045] 예들에서, 두 번째 활성 제제는 클로나제팜 및/또는 클로바잠을 포함할 수 있다. 예들에서, 클로나제팜 및 상기 기재된 양들 중 임의의 것으로 가복사돌 또는 그것의 약학적 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, 클로바잠 및 상기 기재된 양들 중 임의의 것으로 가복사돌 또는 그것의 약학적 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요

로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, 클로나제팜 및 상기 기재된 양들 중 임의의 것으로 가복사돌 또는 그것의 약학적 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, 클로바잠 및 상기 기재된 양들 중 임의의 것으로 가복사돌 또는 그것의 약학적 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, 클로바잠 및 상기 기재된 양들 중 임의의 것으로 가복사돌 또는 그것의 약학적 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다.

[0046] 공개된 조합들은 활성 제제 단독에 비하여 개선된 치료를 제공할 수 있다. 예컨대, 조합들은 시너지를 제공할 수 있는데, 예컨대, 낮은 투여량 치료들은 주관적인 이명의 증상을 감소 또는 제거하는데 특히 효과적일 수 있다. 똑같이, 조합들은 시너지를 제공할 수 있는데, 예컨대, 낮은 투여량 치료들은 ASNHL의 증상을 감소 또는 제거하는데 특히 효과적일 수 있다. 조합들은 시너지를 제공할 수 있는데, 예컨대, 낮은 투여량 치료들은 메니에르 병의 증상을 감소 또는 제거하는데 특히 효과적일 수 있다.

[0047] 예들에서, 약학적 조성물들은 0.1 mg 내지 30 mg, 0.1 mg 내지 20 mg, 0.1 mg 내지 15 mg, 0.5 mg 내지 25 mg, 0.5 mg 내지 20 mg, 0.5 내지 15 mg, 1 mg 내지 25 mg, 1 mg 내지 20 mg, 1 mg 내지 15 mg, 1.5 mg 내지 25 mg, 1.5 mg 내지 20 mg, 1.5 mg 내지 15 mg, 2 mg 내지 25 mg, 2 mg 내지 20 mg, 2 mg 내지 15 mg, 2.5 mg 내지 25 mg, 2.5 mg 내지 20 mg, 2.5 mg 내지 15 mg, 3 mg 내지 25 mg, 3 mg 내지 20 mg, 3 mg 내지 15 mg 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0048] 예들에서, 약학적 조성물들은 5 mg 내지 20 mg, 5 mg 내지 10 mg, 4 mg 내지 6 mg, 6 mg 내지 8 mg, 8 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 12 mg, 12 mg 내지 14 mg, 14 mg 내지 16 mg, 16 mg 내지 18 mg, 또는 18 mg 내지 20 mg 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0049] 예들에서, 약학적 조성물들은 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 8 mg, 8.5 mg, 9 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11 mg, 12 mg, 12.5 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 또는 30 mg 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이러한 양들의 배수들인 양을 포함한다. 예들에서, 약학적 조성물들은 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 또는 20 mg 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0050] 예들에서, 클로바잠의 성인 투여량은 밤에 주어진 단일 투여량으로 또는 나뉘어진 투여량으로 매일 5-60 mg일 수 있다. 예컨대, 클로바잠의 성인 투여량은 밤에 주어진 단일 투여량으로 또는 하루 두 번, 하루 세 번과 같은 나뉘어진 양으로 매일, 5-10 mg, 5-20 mg, 5-25 mg, 5-30 mg, 5-35 mg, 5-40 mg, 5-50 mg, 5-55 mg, 10-15 mg, 10-20 mg, 10-25 mg, 10-30 mg, 10-35 mg, 10-40 mg, 10-45 mg, 10-50 mg, 10-55 mg, 10-60 mg, 15-20 mg, 15-25 mg, 15-30 mg, 15-35 mg, 15-40 mg, 15-50 mg, 15-55 mg, 15-60 mg, 20-25 mg, 20-30 mg, 20-35 mg, 20-40 mg, 20-45 mg, 20-50 mg, 20-55 mg, 20-60 mg, 25-30 mg, 25-35 mg, 25-40 mg, 25-50 mg, 25-55 mg, 25-60 mg, 30-35 mg, 30-40 mg, 30-45 mg, 30-50 mg, 30-55 mg, 30-60 mg, 35-40 mg, 35-50 mg, 35-55 mg, 35-60 mg, 40-45 mg, 40-50 mg, 40-55 mg, 40-60 mg, 45-50 mg, 45-55 mg, 45-60 mg, 50-55 mg, 또는 55-60 mg일 수 있다.

[0051] 예들에서, 함께 또는 분리하여, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 환자는 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 4 시간 초과 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선을 경험한다. 예들에서, 환자에게 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간 초과 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 적어도 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선이

본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 12 시간 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다.

[0052] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 환자는 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 4 시간 초과 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선을 경험한다. 예들에서, 환자에게 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간 초과 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 적어도 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 12 시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다.

[0053] 예들에서, 함께 또는 분리하여, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 환자는 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 4 시간 초과 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선을 경험한다. 예들에서, 환자에게 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간 초과 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 적어도 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 12 시간 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다.

[0054] 예들에서, 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 조합하여 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 4 시간 초과 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 6 시간 초과 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 적어도 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 12 시간 동안 적어도 하나의 이명 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다.

[0055] 예들에서, 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 조합하여 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 4 시간 초과 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 6 시간 초과 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 적어도 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 12 시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다.

- [0056] 예들에서, 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 조합하여, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 4 시간 초과 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 6 시간 초과 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 적어도 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다. 예들에서, 환자에게 약학적 조성물의 투여 후 12 시간 동안 적어도 하나의 메니에르 병 증상의 개선이 본 공개에 따라 제공된다.
- [0057] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고 이때 조성물은 그 다음날 이명의 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고 이때 조성물은 그 다음날 AS NHL의 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고 이때 조성물은 그 다음날 메니에르 병의 개선을 제공한다.
- [0058] 예들에서, 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 조합하여 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 그 다음날 이명의 개선을 제공한다. 예들에서, 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 조합하여 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 그 다음날 AS NHL의 개선을 제공한다. 예들에서, 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 조합하여 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 그 다음 날 메니에르 병의 개선을 제공한다.
- [0059] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 그 다음 날 이명의 개선을 제공한다.
- [0060] 도 1은 6 및 12 시간 사이의 변화를 가리키는 수평선 Δ 으로 단일 경구 투여량 (2.5, 5, 10, 15, 및 20 mg) 후 가복사돌의 산술 평균 혈장 농도-시간 프로파일들을 보여준다 (하기 실시예 1 참조). 예들에서, 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 50% 초과까지 감소되고 그 방법은 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 55% 초과까지 감소되고, 그 방법은 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 60% 초과까지 감소되고 그 방법은 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 65% 초과까지 감소되고 그 방법은 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이

때 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 70% 초과까지 감소되고 그 방법은 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 75% 초과까지 감소되고 그 방법은 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다.

[0061] 예들에서, 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간에 환자 내 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 투여된 양의 약 75% 미만인 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, 약학적 조성물의 투여 후 약, 예컨대, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 또는 20 시간에 환자 내 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 약 75% 미만인 방법들이 여기에서 제공된다.

[0062] 예들에서, 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간에 환자 내 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 투여된 양의 약 80% 미만인 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, 약학적 조성물의 투여 후 약, 예컨대, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 또는 20 시간에 환자 내 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 투여된 양의 약 80% 미만인 방법들이 여기에서 제공된다.

[0063] 예들에서, 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간에 환자 내 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 투여된 양의 약 65% 내지 약 85% 사이인 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, 약학적 조성물의 투여 후 약, 예컨대, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 또는 20 시간에 환자 내 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 투여된 양의 약 65% 내지 약 85% 사이이다.

[0064] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 투여된 양의 75% 미만인, 투여 후 6 시간에 인 비보 혈장 농도를 제공하고, 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 투여된 양의 80% 미만인 투여 후 6 시간에 인 비보 혈장 농도를 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 투여된 양의 85% 미만인 투여 후 6 시간 인 비보 혈장 농도를 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 투여된 양의 90% 미만인 투여 후 6 시간 인 비보 혈장 농도를 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 투여된 양의 95% 미만의 투여 후 6 시간 인 비보 혈장 농도를 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 투여된 양의 100% 미만인 투여 후 6 시간 인 비보 혈장 농도를 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다.

[0065] 예들에서, 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 50% 초과까지 감소되며 그 방법은 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 55% 초과까지 감소되며 그 방법은 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서,

약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 60% 초과까지 감소되며 그 방법은 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 65% 초과까지 감소되며 그 방법은 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 70% 초과까지 감소되며 그 방법은 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 약 0.05 mg 내지 약 30 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 6 시간에 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 75% 초과까지 감소되며 그 방법은 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다.

[0066] 예들에서, ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며 이때 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간에 환자 내 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 투여된 양의 약 75% 미만이다. 예들에서, 약학적 조성물의 투여 후 약, 예컨대, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 또는 20 시간에 환자 내 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 약 75% 미만인 방법들이 여기에서 제공된다.

[0067] 예들에서, ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며 이때 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간에 환자 내 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 투여된 양의 약 80% 미만이다. 예들에서, 약학적 조성물의 투여 후 예컨대, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 또는 20 시간 환자 내 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된 양의 약 80% 미만인 방법들이 여기에서 제공된다.

[0068] 예들에서, ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며 이때 약학적 조성물의 투여 후 약 4 시간에 환자 내 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 투여된 양의 약 65% 내지 약 85% 사이이다. 예들에서, 약학적 조성물의 투여 후 약, 예컨대, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 또는 20 시간 후 환자 내 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 투여된 양의 약 65% 내지 약 85% 사이이다.

[0069] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 투여되는 양의 75% 미만인 투여 후 6 시간의 인 비보 혈장 농도를 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 투여되는 양의 80%보다 적은 투여 후 6 시간의 인 비보 혈장 농도를 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 투여된 양의 85%보다 적은 투여 후 6 시간 인 비보 혈장 농도를 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 투여된 양의 90%보다 적은 투여 후 6 시간의 인 비보 혈장 농도를 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 투여된 양의 95%보다 적은 투여 후 6 시간의 인 비보 혈장 농도를 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병

을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 투여된 양의 100%보다 적은 투여 후 6 시간의 인 비보 혈장 농도를 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 약 500 ng/ml 미만의 C_{max} 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 환자에게 투여 후 6 시간 초과 동안 개선을 제공한다.

[0070] 예들에서, 조성물은 약, 예컨대, 450 ng/ml, 400 ng/ml 350 ng/ml, 또는 300 ng/ml 미만의 C_{max} 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 조성물은 투여 다음 날 이명의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 조성물은 약, 예컨대, 250 ng/ml, 200 ng/ml 150 ng/ml, 또는 100 ng/ml 미만의 C_{max} 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 조성물은 투여 다음 날 이명의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다.

[0071] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 약 900 ng · hr/ml 미만의 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 투여 다음 날 이명의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 조성물들은 약, 예컨대, 850 ng · hr/ml, 800 ng · hr/ml, 750 ng · hr/ml, 또는 700 ng · hr/ml 미만의 $AUC_{0-\infty}$ 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공하며 이때 조성물은 투여 다음 날 이명의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 조성물은 투여 후 6 시간 초과 동안 이명의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다.

[0072] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되며, 이때 조성물은 약, 예컨대, 650 ng · hr/ml, 600 ng · hr/ml, 550 ng · hr/ml, 500 ng · hr/ml, 또는 450 ng · hr/ml 미만의 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 이때 조성물은 약, 예컨대, 400 ng · hr/ml, 350 ng · hr/ml, 300 ng · hr/ml, 250 ng · hr/ml, 또는 200 ng · hr/ml 미만의 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 약, 예컨대, 150 ng · hr/ml, 100 ng · hr/ml, 75 ng · hr/ml, 또는 50 ng · hr/ml 미만의 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 환자에게 주성물의 투여 후 예컨대, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 또는 12 시간 초과 동안 이명의 증상의 개선을 제공한다.

[0073] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이는 C_{max} 75% 미만인 AUC_{6-12} 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이는 C_{max} 의 80% 미만인 AUC_{6-12} 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이는 C_{max} 의 85% 미만인 AUC_{6-12} 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이는 C_{max} 의 90% 미만인 AUC_{6-12} 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이는 C_{max} 의 95% 미만인 AUC_{6-12} 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이는 C_{max} 의 100% 미만인 AUC_{6-12} 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다.

- [0076] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 약 500 ng/ml보다 적은 C_{max} 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 환자에게 투여 후 6 시간 초과 동안 개선을 제공한다.
- [0077] 예들에서, 조성물은 약, 예컨대, 450 ng/ml, 400 ng/ml 350 ng/ml, 또는 300 ng/ml 보다 적은 C_{max} 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 조성물은 투여 다음 날 AS NHL 또는 메니에르 병의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 조성물은 약, 예컨대, 250 ng/ml, 200 ng/ml 150 ng/ml, 또는 100 ng/ml보다 적은 C_{max} 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 이때 조성물은 투여 다음 날 AS NHL 또는 메니에르 병의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다.
- [0078] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 약 900 ng · hr/ml 보다 적은 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 투여 다음 날 AS NHL 또는 메니에르 병의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 조성물들은 약, 예컨대, 850 ng · hr/ml, 800 ng · hr/ml, 750 ng · hr/ml, 또는 700 ng · hr/ml 보다 적은 $AUC_{0-\infty}$ 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 조성물은 투여 다음 날 AS NHL 또는 메니에르 병의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 조성물은 투여 후 6 시간 초과 동안 하나 이상의 AS NHL 또는 메니에르 병 증상의 개선을 제공한다.
- [0079] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 약, 예컨대, 650 ng · hr/ml, 600 ng · hr/ml, 550 ng · hr/ml, 500 ng · hr/ml, 또는 450 ng · hr/ml 보다 적은 $AUC_{0-\infty}$ 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 약, 예컨대, 400 ng · hr/ml, 350 ng · hr/ml, 300 ng · hr/ml, 250 ng · hr/ml, 또는 200 ng · hr/ml보다 적은 $AUC_{0-\infty}$ 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 약, 예컨대, 150 ng · hr/ml, 100 ng · hr/ml, 75 ng · hr/ml, 또는 50 ng · hr/ml 보다 적은 $AUC_{0-\infty}$ 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 환자에게 조성물의 투여 후 예컨대, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 또는 12 시간 초과 동안 AS NHL 또는 메니에르 병의 증상의 개선을 제공한다.
- [0080] 예들에서, C_{max} 의 75%보다 적은 AUC_{6-12} 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공하는, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, C_{max} 의 80%보다 적은 AUC_{6-12} 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공하는, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, C_{max} 의 85%보다 적은 AUC_{6-12} 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공하는, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, C_{max} 의 90%보다 적은 AUC_{6-12} 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공하는, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, C_{max} 의 95%보다 적은 AUC_{6-12} 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공하는, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, C_{max} 의 100%보다 적은 AUC_{6-12} 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고 투여 후 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공하는, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 AS NHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다.
- [0081] 예들에서, 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환

학적 조성물보다 적어도 약 20% 적은 평균 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다.

- [0083] 예들에서 첫 번째 및/또는 두 번째 약학적 조성물들은 하루 한 번, 두 번 또는 세 번, 또는 하루 걸러 투여된다. 예들에서, 첫 번째 또는 두 번째 약학적 조성물은 저녁에 환자에게 제공된다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물은 첫 번째 약학적 조성물에서 제공되는 가복사들의 양의 적어도 삼 분의 일인 가복사들의 양을 포함한다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물은 첫 번째 약학적 조성물에서 제공되는 가복사들의 양의 적어도 반인 가복사들의 양을 포함한다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물은 클로자팜 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물은 클로바잠 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0084] 예들에서, 첫 번째 또는 두 번째 약학적 조성물이 저녁에 한 번 오전에 한 번 환자에게 제공된다. 예들에서, 24-시간 기간에 대상에 투여되는 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 총 양은 1 mg 내지 30 mg이다. 예들에서, 24-시간 기간에 대상에 투여되는 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 총 양은 1 mg 내지 20 mg이다. 예들에서, 24-시간 기간에 대상에 투여되는 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 총 양은 10 mg, 15 mg, 또는 20 mg이다. 예들에서, 24-시간 기간에 대상에 투여되는 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 총 양은 20 mg이다.
- [0085] 예들에서, 첫 번째 및/또는 두 번째 약학적 조성물들은 즉시 방출, 지연 방출, 연장된 방출 또는 변형된 방출 프로파일들로 제공될 수 있다. 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물들은 예컨대, 6 시간, 12 시간인, 시간 간격으로 분리되어, 또는 동시에 제공될 수 있다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물들은 다른 약물 방출 프로파일들로 제공되어 이(two)-상 방출 프로파일을 만들 수 있다. 예컨대, 첫 번째 약학적 조성물은 즉시 방출 프로파일로 제공될 수 있고 두 번째 약학적 조성물은 연장된 방출 프로파일로 제공될 수 있다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물들 중 하나 또는 둘 다는 연장된 방출 또는 지연된 방출 프로파일로 제공될 수 있다. 이러한 조성물들은 박동성(pulsatile) 제제들, 다층 타블렛들, 또는 타블렛들을 포함하는 캡슐들, 비드들, 과립들, 등으로서 제공될 수 있다. 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물은 즉시 방출 조성물이다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물은 즉시 방출 조성물이다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물들은 분리된 즉시 방출 조성물들, 예컨대, 타블렛들 또는 캡슐들로서 제공된다. 예들에서 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물들은 12 시간 떨어져 제공된다.
- [0086] 예들에서, 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 첫 번째 약학적 조성물 및 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 두 번째 약학적 조성물은 첫 번째 약학적 조성물보다 적어도 약 예컨대, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 적은 평균 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 투여 다음 날 이명의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다. 예컨대, 조성물은 첫 번째 및/또는 두 번째 약학적 조성물의 투여 후 약, 예컨대, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 또는 12 시간 초과 동안 하나 이상의 증상의 개선을 제공할 수 있다.
- [0087] 예들에서, 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 첫 번째 약학적 조성물 및 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 두 번째 약학적 조성물은 약 900 ng · hr/ml보다 적은 평균 $AUC_{0-\infty}$ 을 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물은 약, 예컨대, 800 ng · hr/ml, 750 ng · hr/ml, 700 ng · hr/ml, 650 ng · hr/ml, 또는 600 ng · hr/ml보다 적은 $AUC_{0-\infty}$ 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물은 약, 예컨대, 550 ng · hr/ml, 500 ng · hr/ml, 450 ng · hr/ml, 400 ng · hr/ml, 또는 350 ng · hr/ml보다 적은 $AUC_{0-\infty}$ 을 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물은 약, 예컨대, 300 ng · hr/ml, 250 ng · hr/ml, 200 ng · hr/ml, 150 ng · hr/ml, 또는 100 ng · hr/ml보다 적은 $AUC_{0-\infty}$ 을 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물이 투여되고 이때 조성물들은 환자의 작용하는 다음 날의 개선을 제공한다. 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물은 첫 번째 약학적 조성물의 투여 후 예컨대, 6 시간, 8 시간 또는 12 시간 초과 동안 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다.
- [0088] 예들에서, 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 첫 번째 약학적 조성물 및 가복사들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 첫 번째 조성물은 두 번째 약학적 조성

물의 투여에 의하여 제공되는 C_{max} 보다 약 50% 더 큰 C_{max} 로 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 여기에서 사용된 대로 두 번째 약학적 조성물의 투여에 의하여 제공되는 C_{max} 는 첫 번째 약학적 조성물의 혈장 프로파일 기여 (contribution)를 포함하거나 또는 포함하지 않을 수 있다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물의 투여는 첫 번째 약학적 조성물의 혈장 프로파일 기여를 포함하지 않는다. 예들에서, 첫 번째 조성물은 두 번째 약학적 조성물의 투여에 의하여 제공되는 C_{max} 보다 약 예컨대, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 더 큰 C_{max} 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다.

[0089] 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물의 T_{max} 는 3 시간 미만이다. 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물의 T_{max} 는 2.5 시간 미만이다. 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물의 T_{max} 는 2 시간 미만이다. 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물의 T_{max} 는 1.5 시간 미만이다. 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물의 T_{max} 는 1 시간 미만이다.

[0090] 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물은 그것을 필요로 하는 환자에게 투여 처음 20 분 내에 적어도 약 80%의 용해를 제공한다. 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물은 그것을 필요로 하는 환자에게 투여의 처음 20 분 내에 적어도 약, 예컨대, 85%, 90% 또는 95%의 용해를 제공한다. 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물은 그것을 필요로 하는 환자에게 투여의 처음 10 분 내에 적어도 80%의 용해를 제공한다.

[0091] 예들에서, 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 첫 번째 약학적 조성물 및 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 두 번째 약학적 조성물은 첫 번째 약학적 조성물보다 적어도 약, 예컨대, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 적은 평균 $AUC^{0-\infty}$ 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 투여 다음 날 ASNHL 또는 메니에르 병의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다. 예컨대, 조성물은 첫 번째 및/또는 두 번째 약학적 조성물의 투여 후 약, 예컨대, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 또는 12 시간 초과 동안 하나 이상의 증상의 개선을 제공할 수 있다.

[0092] 예들에서, 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 첫 번째 약학적 조성물 및 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 두 번째 약학적 조성물은 약 900 ng · hr/ml보다 적은 평균 $AUC_{0-\infty}$ 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물은 약, 예컨대, 800 ng · hr/ml, 750 ng · hr/ml, 700 ng · hr/ml, 650 ng · hr/ml, 또는 600 ng · hr/ml보다 적은 $AUC_{0-\infty}$ 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물은 약, 예컨대, 550 ng · hr/ml, 500 ng · hr/ml, 450 ng · hr/ml, 400 ng · hr/ml, 또는 350 ng · hr/ml 보다 적은 $AUC_{0-\infty}$ 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물은 약, 예컨대, 300 ng · hr/ml, 250 ng · hr/ml, 200 ng · hr/ml, 150 ng · hr/ml, 또는 100 ng · hr/ml보다 적은 $AUC_{0-\infty}$ 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물이 투여되고 이때 조성물들은 환자의 작용하는 다음 날의 개선을 제공한다. 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물은 첫 번째 약학적 조성물의 투여 후 예컨대, 6 시간, 8 시간 또는 12 시간 초과 동안 ASNHL 또는 메니에르 병의 하나 이상의 증상의 개선을 제공한다.

[0093] 예들에서, 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 첫 번째 약학적 조성물 및 가복사물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ASNHL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 첫 번째 조성물은 두 번째 약학적 조성물의 투여에 의하여 제공되는 C_{max} 보다 약 50% 더 큰 C_{max} 로 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 여기에서 사용된 대로 두 번째 약학적 조성물의 투여에 의하여 제공되는 C_{max} 는 첫 번째 약학적 조성물의 혈장 프로파일 기여를 포함하거나 또는 포함하지 않을 수 있다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물의 투여는 첫 번째 약학적 조성물의 혈장 프로파일 기여를 포함하지 않는다. 예들에서, 첫 번째 조성물은 두 번째 약학적 조성물의 투여에 의하여 제공되는 C_{max} 보다 약 예컨대, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 더 큰 C_{max} 를 가진 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다.

[0094] 예들에서 첫 번째 및/또는 두 번째 약학적 조성물들은 필요량 이하로 처방된 투여량이다. 필요량 이하로 처방된 투여량은 치료적 효과를 위하여 요구되는 양보다 적은, 가복사물 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양이다. 예들에서, 필요량 이하로 처방된 투여량은 단독으로는 이명의 적어도 하나의 증상에서 개선을 제공할 수 없으나

이러한 개선을 유지하기 위해 충분한, 가복사될 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양이다. 예들에서, 필요량 이하로 처방된 투여량은 단독으로는 ASHNL 또는 메니에르 병의 적어도 하나의 증상의 개선을 제공할 수 없으나 이러한 개선을 유지하는데 충분한 가복사될 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양이다. 예들에서, 그 방법들은 이명의 적어도 하나의 증상의 개선을 제공하는 첫 번째 약학적 조성물 및 개선을 유지하는 두 번째 조성물을 투여하는 단계를 제공한다. 예들에서, 그 방법들은 ASHNL 또는 메니에르 병의 적어도 하나의 증상의 개선을 제공하는 첫 번째 약학적 조성물 및 개선을 유지하는 두 번째 조성물을 투여하는 단계를 제공한다. 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물의 투여 후, 두 번째 약학적 조성물은 이명의 적어도 하나의 증상을 개선하기 위한 시너지 효과를 제공할 수 있다. 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물의 투여 후, 두 번째 약학적 조성물은 ASHNL 또는 메니에르 병의 적어도 하나의 증상을 개선하기 위한 시너지 효과를 제공할 수 있다. 예들에서 두 번째 약학적 조성물은 이명의 적어도 하나의 증상을 개선하기 위한 시너지 효과를 제공할 수 있다. 예들에서 두 번째 약학적 조성물은 ASHNL 또는 메니에르 병의 적어도 하나의 증상을 개선하기 위한 시너지 효과를 제공할 수 있다.

[0095] 예들에서, 조성물이 투여 후 6 시간 초과 동안 개선을 제공하는, 가복사될 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 첫 번째 약학적 투여량을 포함하는 약학적 조성물 및 가복사될 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 필요량 이하로 처방된 투여량을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 이명을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다. 예들에서, 가복사될 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고 이때 조성물은 투여 후 6 시간 초과 동안 개선을 제공하는 첫 번째 약학적 투여량을 포함하는 약학적 조성물 및 가복사될 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 필요량 이하로 처방된 투여량을 포함하는 두 번째 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 ASHNL 또는 메니에르 병을 치료하는 방법들이 여기에서 제공된다.

[0096] 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물들의 투여는 이명의 적어도 하나의 증상에서 장기간 개선을 달성하기 위하여 시간 간격으로 분리될 수 있다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물은 6 시간 떨어져 투여될 수 있다. 예들에서 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물은 12 시간 떨어져 투여될 수 있다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물들은 예컨대, 6 시간, 12 시간, 18 시간, 24 시간 등 내에 투여될 수 있다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물들은 적어도, 예컨대, 6 시간, 12 시간, 18 시간, 24 시간 등으로 분리되어 투여될 수 있다. 예들에서, 환자에게 투여 후 8 시간 초과 동안 이명의 적어도 하나의 증상의 개선이 제공된다. 예들에서, 환자에게 투여 후 약, 예컨대, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 개선이 제공된다. 예들에서, 환자에게 투여 후 8 시간 초과 동안 이명의 적어도 하나의 증상의 개선이 제공된다. 예들에서, 환자에게 투여 후 약, 예컨대, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 개선이 제공된다.

[0097] 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물들의 투여는 ASHNL 또는 메니에르 병의 적어도 하나의 증상의 장기간 개선을 달성하기 위하여 시간 간격으로 분리될 수 있다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물은 6 시간 떨어져 투여될 수 있다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물은 12 시간 떨어져 투여될 수 있다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물은 예컨대, 6 시간, 12 시간, 18 시간, 24 시간 등 내에 투여될 수 있다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물들은 적어도, 예컨대, 6 시간, 12 시간, 18 시간, 24 시간 등으로 분리되어 투여될 수 있다. 예들에서, 환자에게 투여 후 8 시간 초과 동안 ASHNL 또는 메니에르 병의 적어도 하나의 증상의 개선이 제공된다. 예들에서, 환자에게 투여 후 약, 예컨대, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 개선이 제공된다. 예들에서, 환자에게 투여 후 8 시간 초과 동안 ASHNL 또는 메니에르 병의 적어도 하나의 증상의 개선이 제공된다. 예들에서, 환자에게 투여 후 약, 예컨대, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 개선이 제공된다.

[0098] 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물 및/또는 두 번째 약학적 조성물은 약 0.1 mg 내지 약 40 mg 가복사될 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 첫 번째 약학적 조성물 및 두 번째 약학적 조성물 내 가복사될 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 동일하거나 또는 다를 수 있다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물들의 투여는 이명의 적어도 하나의 증상을 개선하기 위하여 시너지 효과를 제공할 수 있다. 예들에서, 첫 번째 및 두 번째 약학적 조성물들의 투여는 ASHNL 또는 메니에르 병의 적어도 하나의 증상을 개선하기 위한 시너지 효과를 제공할 수 있다.

[0099] 예들에서, 첫 번째 및/또는 두 번째 약학적 조성물은 0.1 mg 내지 25 mg, 0.1 mg 내지 20 mg, 0.1 mg 내지 15 mg, 0.5 mg 내지 25 mg, 0.5 mg 내지 20 mg, 0.5 mg 내지 15 mg, 1 mg 내지 25 mg, 1 mg 내지 20 mg, 1 mg 내지 15 mg, 1.5 mg 내지 25 mg, 1.5 mg 내지 20 mg, 1.5 mg 내지 15 mg, 2 mg 내지 25 mg, 2 mg 내지 20 mg, 2 mg 내지 15 mg, 2.5 mg 내지 25 mg, 2.5 mg 내지 20 mg, 2.5 mg 내지 15 mg, 3 mg 내지 25 mg, 3 mg 내지 20 mg,

또는 3 mg 내지 15 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

- [0100] 예들에서, 첫 번째 및/또는 두 번째 약학적 조성물은 5 mg 내지 15 mg, 5 mg 내지 10 mg, 4 mg 내지 6 mg, 6 mg 내지 8 mg, 8 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 12 mg, 12 mg 내지 14 mg, 14 mg 내지 16 mg, 16 mg 내지 18 mg, 또는 18 mg 내지 20 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0101] 예들에서, 첫 번째 및/또는 두 번째 약학적 조성물은 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이러한 투여량들의 배수인 양들을 포함한다. 예들에서, 첫 번째 약학적 조성물들은 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 또는 20 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 예들에서, 두 번째 약학적 조성물들은 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 또는 20 mg 가복사돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0102] 다르게 정의되지 않으면, 여기에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 여기의 공개가 속하는 분야에서 당업자에 의하여 흔히 이해되는 것과 동일한 의미들을 갖는다.
- [0103] 여기에서 사용된 용어 "약" 또는 "거의"는 부분적으로 값이 측정되거나 결정되는, 즉, 측정 시스템의 제한들에 의존할 것인, 그 분야의 당업자에 의하여 결정되는 대로 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 내를 의미한다. 예컨대, "약"은 분야에서 실시 당 3 번 또는 3보다 많은 표준 편차들 내를 의미할 수 있다. 대체하여, "약"은 주어진 값의 20%까지, 10%까지, 5%까지, 및/또는 1%까지의 범위를 의미할 수 있다. 대체하여, 특히 생물학적 시스템들 또는 공정들과 관련하여, 용어는 값의 규모의 한 배(order) 내, 바람직하게는 5-배 내, 그리고 더욱 바람직하게는 2-배 내를 의미할 수 있다.
- [0104] "개선"은 적어도 하나의 증상과 관련되어 측정된 이명, ASNHL 또는 메니에르 병의 치료를 가리킨다.
- [0105] "투여 다음 날 이명, ASNHL 또는 메니에르 병의 하나 이상의 증상의 개선"은 예컨대, 6 시간, 12 시간, 24 시간 동안 시간의 기간 동안 적어도 하나의 증상의 이로운 효과가 지속되는 개선을 가리킨다.
- [0106] "PK"는 약동학 프로파일을 가리킨다. C_{max} 는 실험 동안 측정된 가장 높은 혈장 약물 농도로 정의된다 (ng/ml). T_{max} 는 C_{max} 가 측정된 시간으로 정의된다 (분). $AUC_{0-\infty}$ 는 약물이 제거될 때까지, 약물 투여로부터 혈장 약물 농도-시간 곡선 하 총 영역이다 (ng · hr/ml). 곡선하 영역은 정리(clearance)에 의하여 관리된다. 정리는 단위 시간당 약물의 그것의 함량을 완전히 정리되는 혈장 또는 혈액의 부피로 정의된다 (ml/분).
- [0107] "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 질환의 임상적 또는 준임상적 증상을 아직 경험하거나 보이지 않았으나, 질병 또는 질환에 취약하거나 또는 피해를 입을 수 있는 대상에게서 질병 또는 질환의 임상적 증상의 출현을 지연시키거나 또는 경감시키는 것을 가리킨다. 특정 예들에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 질환의 임상적 또는 준임상적 증상을 아직 경험하거나 보이지 않았으나, 질병 또는 질환에 취약하거나 또는 피해를 입을 수 있는 대상에게서 질병 또는 질환의 임상적 증상의 출현을 예방하는 것을 가리킬 수 있다. "치료하는" 또는 "치료"는 또한 예컨대, 그것의 발달을, 또는 그것의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상을 막거나 또는 감소시키는, 질병 또는 질환을 억제하는 것을 가리킨다. "치료하는" 또는 "치료"는 더하여, 예컨대, 질병 또는 질환, 또는 그것의 임상적 또는 준임상적 증상의 적어도 하나의 퇴보를 야기하는 질병 또는 질환을 완화시키는 것을 가리킨다. 치료되는 대상에 대한 이점은 통계적으로 상당하거나, 수학적으로 상당하거나 또는 적어도 대상 및/또는 의사에게 인지가 가능할 수 있다. 그렇기는 하지만, 예방적 (방지의) 그리고 치료적 (치유적) 치료는 여기의 공개의 두 개의 분리된 측면들이다.
- [0108] "약학적으로 허용가능한"은 인간에게 투여될 때, 예컨대 급성위연동이상항진 등과 같은 알레르기 또는 유사한 뜻밖의 반응을 보통 만들지 않고 생리학적으로 견딜만한, "보통 안전한 것으로 평가되는" 조성물들 및 분자 본체들을 가리킨다. 예들에서, 이 용어는 동물들, 그리고 더욱 특히 인간들에게서의 사용을 위하여, U.S. Pharmacopeia 또는 또다른 일반적으로 인식되는 약전, FDA에 의하여 승인된 프리마켓 리뷰에 가해지는 the Federal Food, Drug and Cosmetic Act의 section 204(s) 및 409 하 GRAS 리스트, 또는 유사한 리스트들로서, 연방 정부 또는 주정부의 규제 기관에 의하여 승인된 조성물들 및 분자 본체들을 가리킨다.
- [0109] "효과적인 양" 또는 "치료적으로 효과적인 양"은 장애, 질병 또는 치료되는 예컨대, 이명, ASNHL 또는 메니에르 병인 질환을 완화하기에 또는 그렇지 않으면 원하는 약물학적 및/또는 생리적 효과를 제공하기에 충분한 투여량을 의미한다.
- [0110] "와 공(co)-투여되는", "와 조합된", "의 조합" 또는 "와 함께 투여"는 상호교환가능하게 사용될 수 있으며 치

료의 과정에서 둘 이상의 제제가 투여되는 것을 의미할 수 있다. 제제들은 공간적으로 떨어진 간격들로 분리되어 또는 동시에 함께 투여될 수 있다. 제제들은 분리된 제형들로 또는 단일 제형으로 투여될 수 있다.

[0111] "그것을 필요로 하는 환자"는 이명으로 진단 받은 개인들을 포함한다. 그 방법들은 예컨대, 이때 환자는 신생아, 유아, 소아과 환자 (6 개월 내지 12 세), 청소년 환자 (12-18 세) 또는 성인 (18세 초과)인, 것을 포함하는 임의의 개인들에게 제공될 수 있다. "환자" 및 "대상"은 여기에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0112] 실시예들

[0113] 여기에서 제공된 실시예들은 오로지 여기의 공개를 증가시키기 위하여 포함되며, 임의의 관점을 제한하는 것으로 고려되지 말아야 한다.

[0114] 실시예 1

[0115] 하기 실시예는 2.5 부터 20 mg 까지 범위의 단일 경구 투여량 후 가복사돌 일수화물의 투여량 비례의 원칙 및 혈장 농도 프로파일들을 제공한다. 2.5 부터 20 mg까지 범위의 가복사돌 일수화물 캡슐들의 절대적 생체이용률(bioavailability)이 또한 평가된다.

[0116] 이 연구는 2.5 내지 20 mg의 투여량 범위에 걸쳐 가복사돌의 5 개 단일 경구 투여량들의 절대적 생체이용률 및 투여량 비례의 원칙을 평가하도록 설계된, 6-기간, 이중-맹검, 무작위, 교차 연구에 참가한 10 명의 건강한 성인 대상들 (각 성별이 적어도 4명)의 분리된 그룹들을 포함하였다. 가복사돌 (2.5; 5; 10; 15; 및 20 mg)의 5 개 단일 경구 투여량들을 받은 대상들의 순서는 치료 기간들(Treatment Periods) 1 내지(through) 5 내에서 무작위화되었다. 각 대상은 모두 6 개의 치료 기간들을 완료하는 것이 예상되었으며 각 치료 기간 사이에 적어도 4 일의 세척이 있었다.

[0117] 치료 기간들 내 각 경구 투여량은 각 스케줄된 투여에서 동시에 취해지는 테스트 약물의 2 캡슐들로 이루어졌다. 경구로 투여되는 시험 약물들을 위한 치료 설계들은 하기와 같다 : 치료 A - 하나의 2.5 mg 가복사돌 캡슐 및 1 매칭(matching)되는 플라시보 캡슐; 치료 B - 하나의 5 mg 가복사돌 캡슐 및 1 매칭되는 플라시보 캡슐; 치료 C - 하나의 10 mg 가복사돌 캡슐 및 1 매칭되는 플라시보 캡슐; 치료 D - 하나의 15 mg 가복사돌 캡슐 및 1 매칭되는 플라시보 캡슐; 및 치료 E - 20 mg 가복사돌 (두 개의 10 mg 가복사돌 캡슐들). 대상들은 밤새 금식한 후 아침 약 8:00 AM에 물 240 mL과 시험 약물을 받았다. 물은 시험 약물 투여 전 후 1 시간 내를 제외하고 임의로 허용되었다. 투여 후 4 시간 동안 음식은 허용되지 않았다.

[0118] 각 치료에서 각 대상들에 대하여, 혈장 및 소변 샘플들이 약동학적 파라미터들의 결정을 위하여 투여-후 16 시간 동안에 걸쳐 수집되었다 (예컨대, 타당한 AUC, C_{max} , T_{max} , 분명한 $t_{1/2}$, 누적(cumulative) 비뇨기(urinary) 배출(excretion), 신 제거(renal clearance), 제거(clearance), 및 분포의 정상(steady)-상태 부피). 가복사돌에 대한 AUC 및 C_{max} 는 연구들에 걸쳐 약동학적 데이터들의 비교를 가능하게 하기 위하여 조정된 효능이었다. 표 1은 단일 경구 투여량들 (2.5, 5, 10, 15, 및 20 mg) 후 가복사돌의 개별적 효능-조정된 약동학적 파라미터들을 제공한다.

표 1

경구 및 IV 투여 후 가복사들에 대한 약동학적 파라미터들							
파라미터	기하 평균 (N=10)						Slope (90 % CI) ††
	2.5 mg	5 mg	10 mg Oral	10 mg I.V.	15 mg	20 mg	
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	90	171	346	380	539	669	0.98 (0.95, 1.01)
C _{max} (ng/mL) [†]	61	110	232	212	382	393	0.95 (0.88, 1.02)
T _{max} (hr) [‡]	0.5	0.6	0.5	--	0.5	0.6	
Apparent t _{1/2} (hr) [§]	1.5	1.5	1.6	1.5	1.5	1.6	
CL/F (mL/min) [¶]	461	488	476	438	469	499	
F _e (%)	43	45	53	53	50	53	
CL _R (mL/min)	196	222	250	208	234	265	
F (%) (90% CI) [#]	92% (0.86, 0.97)						
† 10 mg. IV 에 대한 C _{coi} (ng/mL)							
‡ 중간값							
§ 조화평균							
¶ 10 mg IV 에 대한 CL (mL/분)							
# 풀(pooled)이 된 (10mg 으로) 투여량-조정된 경구 AUC _{0-∞} 값들에 기초한 10 mg I.V.							
참조에 관련된 생체이용률							
†† 경구 치료만의 투여량 비례 평가							

[0119]

[0120]

도 2는 단일 경구 투여들 (2.5, 5, 10, 15, 및 20 mg) 후 가복사들의 산술적 평균 혈장 농도-시간 프로파일들을 보여준다. 가복사들의 생체이용률은 거의 92%이다. 가복사들의 혈장 AUC_{0-∞} 및 C_{max}은 2.5 내지 20 mg으로의 시험된 전체 투여량 범위에 걸쳐 선형으로 보이며 투여량 비례 증가를 보인다. 가복사들에 대한 반감기 (1.5 시간의 t_{1/2}) 및 피크 혈장 농도들까지의 시간 (T_{max} 30-60 분)이 2.5 내지 20 mg의 가복사들 투여량 범위에 걸쳐 투여량에 독립적인 것으로 보인다. 가복사들의 배출은 주로 소변을 통하는데, 이때 투여량의 96.5%가 회수되고; 투여 후 4 시간 내에 75%가 회수된다.

[0121]

실시예 2

[0122]

가복사들 투여로 야기된 잔여 효과들의 평가

[0123]

이 연구는 이중 맹검, 이중-더미(dummy), 무작위, 활성- 및 플라시보-대조된, 단일 투여, 3-기간 교차 연구였으며, 이어서 건강한 남성 및 여성 노인 대상들에게서 개방-표지, 단일-투여, 단일 기간 연구가 이어졌다. 대상들은 3 개 치료들 각각으로 무작위화되어 (치료들 A, B, 및 C) 첫 번째 3 개 치료 기간들에 걸쳐 교차 방식으로 투여되었다. 치료 A에 대하여, 대상들은 가복사들 10 mg의 단일 투여를 받았다; 치료 B에 대하여 대상들은 플루라제팜(flurazepam) 30 mg를 받았다; 그리고 치료 C에 대하여 대상들은 플라시보의 단일 투여를 받았다. 투여들은 1일에 취침시 경구로 투여되었다. 대상들은 각 치료 기간 동안 투여의 저녁 일찍부터 ~ 36 시간 투여-후 (3 일의 아침)까지 거주되었다. 치료 기간들 1-3에 참여한 대상들은 네 번째 치료 기간에 참여하였다. 이 기간에, 가복사들 10 mg (치료 D)의 단일 투여가 가복사들의 PK를 위하여 1 일의 아침에 개방-표지 방식으로 경구로 투여되었다. 연속된 치료 기간들의 투여들 사이에 적어도 14-일 세척이 있었다. 연구 참가자들은 적어도 55 kg 무게인, 간이(Mini) 정신(Mental) 상태(Status) 24로, 65 내지 80 세 사이의 건강한 고령 남성 및 여성 대상들을 포함하였다.

[0124]

모든 대상들은 (2 x 15 mg 캡슐들로서 제공된) 30 mg 플루라제팜 및 10 mg 가복사들 일수화물 캡슐들을 받았고, 매칭되는 플라시보가 가복사들 및 플루라제팜 둘 다에 대하여 제공되었다.

[0125]

평가된 일차 종점들(endpoints)은 약력학 (pm 투여 후 정신운동 수행, 기억, 주의 및 주간졸림증의 측정), 가복사들 약동학 및 안전을 포함하였다. 가복사들 (단일 투여 10 mg)은 일차 단점들 선택(Choice) 반응(Reaction) 시간(Time) 및 임계(Critical) 플리커(Flicker) 융합(Fusion)에 대해 투여-후 9 시간 잔여 효과를 보이지 않은 반면, 활성 참조 플루라제팜 (30 mg 단일 투여)는 동일한 테스트에서 상당한 효과를 보였다. 그리고, 가복사들은 연구에서 적용된 다른 측정들에 잔여 효과들의 어떠한 조짐도 보이지 않았다 (수면 잠복기 반복 검사 (Multiple Sleep Latency Test)(MSLT); 숫자 부호 치환 테스트(Digit symbol substitution test) (DSST), 트랙킹(Tracking), 기억 테스트들(Memory tests), 바디(Body) 스웨이(Sway) 및 리즈 수면 평가 질문지(Leeds Sleep

Evaluation Questionnaire)).

- [0126] 실시예 3
- [0127] 가복사돌 투여 후 운전(Driving) 수행(Performance)의 연구
- [0128] 이 연구는 운전(driving) 수행(performance)에 대한 가복사돌의 저녁 및 심야 투여의 효과를 조사하기 위한 이중 맹검, 무작위화된, 플라시보 및 활성 통제된 5 웨이(way) 교차 연구였다. 연구 참가자들은 적어도 3 년 동안 유효한 운전 면허를 가진 21 세 내지 45 세 사이의 건강한 남성 및 여성 대상들을 포함하였다.
- [0129] 운전 수행에 대한 가복사돌의 영향들은 길 세팅에 대한 실제 운전을 이용하여 조사되었다. 대상들은 기상 알람 후 야간에 4 am에 또는 취침에 들기 전 저녁에 15 mg 가복사돌을 받았다. 인지 및 정신운동 테스트 배터리 후, 운전 테스트가 9 am에 시작되었고 한 시간 동안 지속되었다. 가복사돌 15 mg는 야간 투여 후 운전에 임상적으로 관련된 손상 효과를 가졌다.
- [0130] 저녁 투여 후, 가복사돌 15 mg의 통계적으로 상당한 효과가 운전에서 관찰되었다. 그러나, 이 효과는 대부분의 유럽 국가들에서 운전이 금지되는 농도 한계인, 0.05% 혈중 알코올 농도에서 관찰된 효과보다 적었다. 저녁 및 야간에 각각 투여된 조피클론(zopiclone) (7.5 mg) 및 졸피뎀(zolpidem) (10 mg) 후 일반적으로 숫자상으로 더 큰 효과가 있었다. 가복사돌의 저녁 및 야간 투여 둘 다 야간 치료에 대하여 현기증, 욕지기 및 졸림이고, 야간 치료에 대하여 졸림인, 가장 흔한 부작용들이 잘 참아졌다.
- [0131] 활성 참조 조피클론(zopiclone)에 대하여 대상들은 동일한 테스트에서 숫자상으로 더 큰 효과를 가졌다. 기억 테스트, 바디 스웨이, DSST 또는 임계 트래킹에 대하여는 효과가 없었던 반면, 조피클론은 이들 테스트들 중 몇몇에 대하여 효과를 가졌다.
- [0132] 실시예 4
- [0133] 수면 제한 후 주간 수행의 연구
- [0134] 이 연구는 5-시간 수면 제한에 가해진 건강한 성인들에게서 주간(daytime) 수행에 대한 가복사돌의 효과들을 평가하기 위하여 4-밤(night), 병용(parallel)-그룹, 무작위화, 이중-맹검 (인-하우스 맹검), 플라시보-통제된, 고정된-투여량 연구였다. 연구는 2-밤(night) 단일-맹검 플라시보 런(run)-인(in) 기간, 그 동안 수면이 5 시간으로 제한되는 4-밤 이중-맹검 치료 기간, 2-밤 단일-맹검 플라시보 런(run)-아웃(out) 기간을 포함하였다. 연구는 18 세 내지 <55 세 연령의 건강한 남성 및 여성 지원자들을 포함하였다.
- [0135] 2-밤 런-인 기간: 모든 환자들은 플라시보를 받았다.
- [0136] 4-밤 이중 맹검 치료 기간: 환자들은 가복사돌 15 mg 또는 매칭되는 플라시보로 무작위화되었다.
- [0137] 2-밤 런-아웃 기간: 모든 환자들은 플라시보를 받았다.
- [0138] 일차 종점들은 수면 잠복기 반복 검사(Multiple Sleep Latency Test) (MSLT) 및 서파(Slow Wave) 수면(Sleep) 평가에 기초한 관찰들을 포함하였다. 일차 목표는 MSLT에 의하여 측정된 대로 주간 수면 경향을 감소시키는데 있어 플라시보와 비교한 가복사돌 (15 mg)의 약효를 평가하는 것이었다. 가복사돌 대상들은 플라시보 대상들이 했던 것보다 수면 제한 동안 상당히 적은 주간 수면을 가졌다 ($p=0.047$, 1 sided). MSLT는 마지막 두 번의 수면 제한 일들에 플라시보를 가진 것들보다 가복사돌 (15 mg)로 치료된 대상들에 대하여 평균 2.01 분 더 길었다.
- [0139] 또한, 두 번째 목표는 수면 제한의 마지막 2 밤 동안 서파 수면 (SWS)의 양을 증가시키는데 있어 플라시보에 비교한 가복사돌의 약효를 평가하는 것이었다. 가복사돌을 받은 대상들은 플라시보를 받은 대상들에 비하여 수면 제한 동안 상당히 많은 SWS를 경험하였다 ($p<0.001$, 1 sided). 게다가, 평균적으로 가복사돌로 치료받은 대상들은 마지막 두 번의 수면 제한 밤들에 플라시보로 치료된 대상들보다 20.53 분의 더 긴 SWS를 가졌다.
- [0140] 결국 이 연구는 하기에 대하여 수면 제한의 마지막 2 밤/낮 동안 플라시보에 비교하여 가복사돌의 약효를 시험하였다: (1) 신경행동 배터리(battery)에 의하여 평가된 대로 주의 및 기억 개선; (2) 캐롤린스카(Karolinska) 수면(Sleepiness) 스코어(Score) (KSS)에 의하여 측정된 대로 주관적인 수면 감소; (3) 수면 파라미터들의 변화 (예컨대, 총 수면 시간, 서파 수면 (SWS)의 시작에 대한 지연(latency), 서파(slow wave) 활성(activity) (SWA); 및 (4) 감소된 체온과 더불어, 감소된 코르티솔 수준들 및 감소된 카테콜아민 수준들, 및 증가된 심박수 변동성에 의하여 특징되는 생물학적 스트레스의 감소
- [0141] 플라시보 대상들에 비교하여 수면 제한 기간 동안 가복사돌 대상들에 대한 적은 주관적 주간 수면에 대한 경향

이 있었다. 캐롤린스카 수면 스코어 (KSS)는 기준치 KSS, 성별, 및 연령에 대한 조정과 함께 세로 (Longitudinal) 데이터(data) 분석(analysis) (LDA) 모델에 의하여 평가된 대로 마지막 두 번의 수면 제한 일들 ($p=0.058$, 1 sided)에 대한 플라시보로 치료된 대상들에 대한 것보다 가복사돌로 치료된 대상들에 대하여 적은 평균 0.68 이었다. 공분산을 이용한 지지하는 분석은 (ANCOVA) 또한 이 발견을 지지한다. 신경인지 배터리에 대하여 계산된 효과 크기들은 가복사돌이 주간 퍼포먼스를 개선하는 강한 증거가 없다는 것을 보여주었다. 스트레스의 생물생리학적(biophysiological) 측정들에 대하여 (심박수 변동성, 코르티솔 수준들, 카테콜아민 수준들, 체온) 가복사돌 및 플라시보 사이에 차이가 없었다.

[0142] 플라시보와 비교하여, 가복사돌은 수면 제한의 4-밤의 마지막 2일에 MSLT에 의하여 측정된 대로 주간 수면을 감소시키는데 보호적 효과를 갖는다. 플라시보와 비교하여, 가복사돌은 수면 제한의 4 밤 중 마지막 2 밤 동안 서파 수면(SWS)의 양을 증가시킨다.

[0143] 실시예 5

[0144] 이명 환자들에게서 가복사돌의 약효의 전향적(prospective) 평가

[0145] 이 연구는 가복사돌이 이명의 개선을 이끄는지 여부를 결정하기 위하여 설계된다. 이 연구의 일차 목표는 두 번의 투여 스케줄들에서 그리고 다른 투여량 수준들에 걸쳐 이명을 가진 성인 대상들에게서 가복사돌의 기준치부터 6 주(Week) 및 12 주(Week) 까지의 참을 수 있는 것(tolerability) 및 안전성을 평가하는 것일 수 있다. 하기 투여 스케줄들은 플라시보에 대항하여 테스트될 수 있다: (1) 일일 한 번 (Once daily) (o.d.): 참을 수 없지 않는 한 15 mg의 타겟 투여량으로 적정된, 저녁 투여, 및 (2) 일일 두 번 (Twice daily) (b.i.d.): 참을 수 없지 않는 한 10 mg 아침 투여 및 15 mg의 저녁 투여의 타겟 투여량으로 적정된, 아침 및 저녁 투여량들.

[0146] 이 연구에 관련된 안전성 종점들은 하기를 포함할 수 있다: (1) 심각한 부작용들 및 부작용들(adverse events) (AEs)의 심각도 및 빈도; (2) 활력 징후들 (무게, 혈압, 온도); (3) 실험실 파라미터들 (전해액들, 지질들, 글루코스, 간 및 췌장 기능 테스트들, 혈액학들, 크레아티닌); (4) ABC-과민성(Irritability) 서브스케일(Subscale)에 의하여 평가된 자살경향성; (5) EEG (백그라운드 주파수의 변화, 간질성(epileptiform) 방전들(discharges)의 강도 및/또는 (6) 돌보는 사람들은 (수면 로그로서 동일한 장치에 대하여) 전기적 발작 다이어리를 유지할 수 있다.

[0147] 이 연구의 두 번째 목표는 그 다음의 약효 시험들에 대하여 성인 이명 대상들에게서 가복사돌의 약효를 최고로 특징지을 수 있는 파라미터들의 세트의 확인을 포함할 수 있다. 이들 테스트들은 성인 이명 환자에게 테스트를 제공하기 위하여 적절하게 훈련된 전문가에 의하여 4일의 하루 종일 사이트 방문들에 투여될 수 있다(스크리닝, 기준치, 중간 및 치료의 끝). 평가들은 증상의 자각에 기초될 수 있다.

[0148] 이명 소란스러움(loudness)-시각(visual) 아날로그(analogue) 척도(scale) (VAS) [타임 프레임: 각 주: 초기 투여 후 각 주 후에 결과들에 비교하여 시작에서의 설문지 결과들 사이의 시간. 이명 소란스러움 척도: 1-10 척도의 범위. 환자들은 환자들이 고통받는 주관적인 이명의 소란스러움을 반영하는 숫자를 선택한다. 숫자가 높을수록 이명이 더 시끄럽다. 이명 고통 척도: 1-10 척도의 범위. 환자는 이명이 환자에게 고통을 야기하는 정도를 가장 잘 반영하는 숫자를 선택한다. 숫자가 높을수록 이명이 더 나쁘다.

[0149] 수면의 평가는 측정하기 위하여 액티그래피(actigraphy)에 의한 분석을 포함할 수 있다: (1) 수면(Sleep) 시작(Onset) 잠복(Latency) (SOL); (2) 총 수면 시간(Total Sleep Time) (TST); (3) 수면 시작 후 깨어남 (Wake After Sleep Onset) (WASO) = 수면 시작 후 깨어남 에포크(epochs)들의 총 수 (total #); (4) 야간 잠깨기 (Nocturnal Awakenings) (NA); 및/또는 (5) 수면 효율(Sleep Efficiency) = 침대에서 시간(time in bed) (TIB)의 총 수면 시간(total sleep time) (TST). 수면의 추가적인 평가는 하기를 포함할 수 있는 수면 패턴들의 부모/돌보는 사람 로그들(logs)의 분석을 포함할 수 있다: (1) 취침 시간(bed time); (2) 수면 시작 시간; (3) 잠깨기(awakening)의 수 및 기간; (4) 지장을 일으키는 행동의 수; (5) 마지막 잠깨기의 시간; 및 (6) 낮 졸림증.

[0150] 이 연구는 세 개의 치료 그룹들을 포함할 수 있다. 예컨대, 거의 총 75 명의 대상들이 등록되고 연구의 완료에 있을 수 있고, 세 개의 치료 그룹들 각각에서 거의 25 명의 대상들이 있을 수 있다: 1) 단일 저녁 투여 2) 아침 및 저녁 투여 및 3) 플라시보.

[0151] 모든 대상들은 치료의 전체 기간 동안 아침 투여 (활성 또는 플라시보) 및 저녁 투여 (활성 또는 플라시보)를 받을 수 있다. 예컨대, 도 3에 분명히 보여지듯이, 가복사돌의 두 개의 투여 스케줄들이 테스트될 수 있다: 더 지속된 노출을 제공하기 위하여 설계된 단일 저녁 투여 (o.d.; 스케줄 A) 및 아침 플러스 저녁 투여 (b.i.d; 스케줄 B). 스케줄 C는 아침 및 저녁 플라시보이다. 모든 대상들은 이 타겟 투여량이 참을 수 없지 않는 한 타겟

투여량으로 상향-적정될 수 있었다 (하기에 기재된 적정(titration) 컨벤션들(convention)). 모든 대상들은 그들의 최적 참여지는 투여량에서 최대 12 주에 대하여 치료를 받을 수 있다.

[0152] 투여량들은 스케줄 A 및 B에서 3개 캡슐들 저녁 투여량, 및 스케줄 B에서 2 개 캡슐들 아침 투여량의 타겟 투여량으로 5 mg 증가들(increments) (활성 또는 플라스비)에서 점진적으로 증진될 수 있다. 각 투여량 단계적 증가(escalation)는 적절한 참을 수 있는 것(tolerability)이 돌보는 사람 및 조사관에 의하여 평가된 후 수행될 수 있다. 예컨대, 저녁에 1 캡슐 (활성 (Act) 또는 플라스비 (Plc)) 로 1 일에 치료 개시. 그 다음에 타겟 상향-적정이 3 일에 (윈도우 + 2일) 시작할 수 있다: 만약 시험 약물에 관련된 부작용 (AE)이 돌보는 사람 및/또는 조사관에 의하여 관찰되지 않으면, 또다른 캡슐 (활성 또는 플라스비)이 저녁에 첨가된다. 7일에 (윈도우+ 2일), 10일 (윈도우 + 2일 및 14일 (윈도우 + 2일)에 다시, 시험 약물에 관련된 AE가 돌보는 사람 및/또는 조사관에 의하여 관찰되지 않으면, 또다른 캡슐 (활성 또는 플라스비)이 아침에 첨가된다. 하기 표 II는 적정 스케줄의 그래프 설명을 제공한다.

[0153] 표 II. 적정 스케줄

표 2

스케줄/시간		1 내지 2일	3 내지 6일	7 내지 9일	10 내지 13일	14일*
스케줄 A	저녁	5 mg 1 캡슐	10 mg 2 캡슐들	15 mg 3 캡슐들	15 mg 3 캡슐들	15 mg 3 캡슐들
	아침	없음	없음	없음	플라스비 1 캡슐	플라스비 2 캡슐들
스케줄 B	저녁	5 mg 1 캡슐	10 mg 2 캡슐들	15 mg 3 캡슐들	15 mg 3 캡슐들	15 mg 3 캡슐들
	아침	없음	없음	없음	5 mg 1 Capsule	10 mg 2 캡슐들
스케줄 C	저녁	플라스비 1 캡슐	플라스비 2 캡슐들	플라스비 3 캡슐들	플라스비 3 캡슐들	플라스비 3 캡슐들
	아침	없음	없음	없음	플라스비 1 캡슐	플라스비 2 캡슐들

[0154]

[0155] *연구 치료 기간의 끝까지

[0156] 만약 참을 수 있음(tolerability)이 상기 상세한 날들 (3, 7, 10, 14) 중 임의의 날에 즉시 추가의 투여량-증가(escalation)을 허용하지 않는다면 둔화된 상향-적정 또는 지연된 상향 적정이 허용가능될 것이다. 전의 상향-적정 단계 후 또는 12 주 치료의 코스 동안 케이스 참을 수 있음에 있어 하향(down)-적정은 허용가능할 수 없다 (예컨대, 졸림, 현기증, 행동의 변화), 투여량은 전의 수준 또는 더 감소될 수 있다. 그러나, 일단 참을 수 있는 투여량에 도달되면, 그것은 치료 기간의 동안 변함없이 남을 수 있다. 일단 타겟 투여량이 달성되면 치료는 계속될 수 있다. 예컨대, 참을 수 없는 것이 하향-적정을 요구하지 않는 한 치료 방문의 끝까지 (12 주) 14 일에: (아침에 2 개 캡슐들 및 저녁에 3 개) 투여량이 도달될 수 있는 가장 빠른 날 대상은 안정적으로 유지될 수 있다.

[0157] 모든 대상들은 첫 번째 투여량 투여 전 28 일까지 연구에 참여를 위하여 스크리닝될 것이다. 포함 기준은 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (1) 연령 ≥ 18 세, ≤ 40 세; (2) 이명의 임상적 진단을 소유해야 한다. 서술하는 통계는, 치료 그룹에 의하여 기준치 변수들과 더불어 모든 일차 및 이차 종점들을 요약화하는데 사용될 수 있다. 연속 변수들에 대하여, 결측값들 (missing values)의 수, n, 평균, 표준편차, 중간값, 최저치, 및 최대치

가 제공될 것이다. 범주형 변수들에 대하여, 빈도 및 백분위가 각 범주에 대하여 제시될 것이다. 신뢰 구간들(Confidence intervals) (CI)이 의미있을 때 제공될 것이다. 모든 CI은 양면 95% 신뢰구간들일 것이다.

- [0158] 실시예 6
- [0159] 이명 환자들에게서 가복사돌 및 클로바잠의 약효의 전향적 평가
- [0160] 이 연구는 클로바잠과 조합된 가복사돌이 이명의 개선을 이끄는지 여부를 결정하기 위하여 설계된다. 이 연구의 첫 번째 목표는 두 개의 투여 스케줄에서 그리고 다른 투여량 수준들에 걸쳐 이명을 가진 성인 대상들에게서 가복사돌 및 클로바잠의 기준치로부터 6 주 및 12 주 까지의 참을 수 있음 및 안전성을 평가하는 것이다. 하기 투여 스케줄들은 플라시보에 대하여 테스트될 수 있다 (1) 매일 한 번 (Once daily) (o.d.): 참아질 수 없지 않는 한 가복사돌 10mg 및 클로바잠 10 mg의 타겟 투여량으로 적정된, 밤에 투여량; 및 (2) 매일 두 번(Twice daily) (b.i.d.): 참아질 수 없지 않는 한 가복사돌 10mg 및 클로바잠 10 mg 밤 투여량 및 가복사돌 10mg 및 클로바잠 10 mg 아침 투여량의 타겟 투여량들로 적정된 밤 및 아침 투여량들.
- [0161] 이 연구와 관련된 전성 중점들은 하기를 포함할 수 있다: (1) 심각한 부작용들 및 부작용들 (AEs)의 심각도 및 빈도; (2) 활력 징후들 (무게, 혈압, 온도); (3) 실험실 파라미터들 (전해액들, 지질들, 글루코스, 간 및 체장 기능 테스트들, 혈액학들, 크레아티닌); (4) ABC-과민성(Irritability) 서브스케일(Subscale)에 의하여 평가된 자살경향성; (5) EEG (백그라운드 주파수의 변화, 간질성(epileptiform) 방전들(discharges)의 강도; 및/또는 (6) 돌보는 사람들은 (수면 로그로서 동일한 장치에 대하여) 전기적 발작 다이어리를 유지할 수 있다.
- [0162] 이 연구의 두 번째 목표는 그 다음의 약효 시험들에 대하여 성인 이명 대상들에게서 클로바잠과 조합된 가복사돌의 약효를 최고로 특징지을 수 있는 파라미터들의 세트의 확인을 포함할 수 있다. 이들 테스트들은 성인 이명 환자에게 테스트를 제공하기 위하여 적절하게 훈련된 전문가에 의하여 4일의 하루 종일 사이트 방문들에 투여될 수 있다(스크리닝, 기준치, 중간 및 치료의 끝). 평가들은 증상의 자각에 기초될 수 있다.
- [0163] 이명 소란스러움(loudness)-시각(visual) 아날로그(analogue) 척도(scale) (VAS) [타임 프레임: 각 주: 초기 투여 후 각 주 후에 결과들에 비교하여 시작에서의 설문지 결과들 사이의 시간. 이명 소란스러움 척도: 1-10 척도의 범위. 환자들은 환자들이 고통받는 주관적인 이명의 소란스러움을 반영하는 숫자를 선택한다. 숫자가 높을 수록 이명이 더 시끄럽다. 이명 고통 척도: 1-10 척도의 범위. 환자는 이명이 환자에게 고통을 야기하는 정도를 가장 잘 반영하는 숫자를 선택한다. 숫자가 높을 수록 이명이 더 나쁘다.
- [0164] 수면의 평가는 측정하기 위하여 액티그래피(actigraphy)에 의한 분석을 포함할 수 있다: (1) 수면(Sleep) 시작 (Onset) 잠복(Latency) (SOL); (2) 총 수면 시간(Total Sleep Time) (TST); (3) 수면 시작 후 깨어남 (Wake After Sleep Onset) (WASO) = 수면 시작 후 깨어남 에포크(epochs)들의 총 수 (total #); (4) 야간 잠깨기 (Nocturnal Awakenings) (NA); 및/또는 (5) 수면 효율(Sleep Efficiency) = 침대에서 시간(time in bed) (TI B)의 총 수면 시간(total sleep time) (TST). 수면의 추가적인 평가는 하기를 포함할 수 있는 수면 패턴들의 부모/돌보는 사람 로그들(logs)의 분석을 포함할 수 있다: (1) 취침 시간(bed time); (2) 수면 시작 시간; (3) 잠깨기(awakening)의 수 및 기간; (4) 지장을 일으키는 행동의 수; (5) 마지막 잠깨기의 시간; 및 (6) 낮 졸림증.
- [0165] 이 연구는 세 개의 치료 그룹들을 포함할 수 있다. 예컨대, 거의 총 75 명의 대상들이 등록되고 연구의 완료에 있을 수 있고, 세 개의 치료 그룹들 각각에서 거의 25 명의 대상들이 있을 수 있다: 1) 단일 야간 투여 2) 아침 및 야간 투여 및 3) 플라시보.
- [0166] 모든 대상들은 치료의 전체 기간 동안 아침 투여 (활성 또는 플라시보) 및 저녁 투여 (활성 또는 플라시보)를 받을 수 있다. 예컨대, 가복사돌 및 클로바잠의 두 개의 투여 스케줄들이 테스트될 수 있다: 더 지속된 노출을 제공하기 위하여 설계된 단일 저녁 투여 (o.d.; 스케줄 A) 및 아침 플러스 저녁 투여 (b.i.d; 스케줄 B). 스케줄 C는 아침 및 저녁 플라시보이다. 모든 대상들은 이 타겟 투여량이 참을 수 없지 않는 한 타겟 투여량으로 상향-적정될 수 있었다 (하기에 기재된 적정(titration) 컨벤션들(convention)). 모든 대상들은 그들의 최적 참아지는 투여량에서 최대 12 주에 대하여 치료를 받을 수 있다.
- [0167] 투여량들은 스케줄 A 및 B에서 1 개 캡슐 야간 투여량, 및 스케줄 B에서 1 개 캡슐 아침 투여량의 타겟 투여량으로 5 mg 증가들(increments) (활성 또는 플라시보)에서 점진적으로 증진될 수 있다. 각 투여량 단계적 증가(escalation)는 적절한 참을 수 있는 것(tolerability)이 돌보는 사람 및 조사관에 의하여 평가된 후 수행될 수 있다. 예컨대, 저녁에 1 캡슐 (활성 (Act) 또는 플라시보 (Plc)) 로 1 일에 치료 개시. 그 다음에 타겟 상향-적정이 3 일에 (윈도우 + 2일) 시작할 수 있다: 만약 시험 약물들에 관련된 부작용 (AE)이 돌보는 사람 및/또는 조사관에 의하여 관찰되지 않으면, 또다른 캡슐 (활성 또는 플라시보)이 저녁에 첨가된다. 7일에 (윈도우+ 2

일), 10일 (윈도우 + 2일 및 14일 (윈도우 + 2일)에 다시, 시험 약물들에 관련된 AE가 돌보는 사람 및/또는 조사관에 의하여 관찰되지 않으면, 또다른 캡슐 (활성 또는 플라시보)이 아침에 첨가될 수 있다. 하기 표 III는 적정 스케줄의 그래프 설명을 제공한다.

표 III. 적정 스케줄

표 3

스케줄/시간		1 내지 2일	3 내지 6일	7 내지 9일	10 내지 13일	Day 14 일 *
스케줄 A	취침시간	5 mg 가복사돌 5 mg 클로바잠 1 캡슐	10 mg 가복사돌 5 mg 클로바잠 1 캡슐	10 mg 가복사돌 10 mg 클로바잠 1 캡슐	10 mg 가복사돌 10 mg 클로바잠 1 캡슐	10 mg 가복사돌 10 mg 클로바잠 1 캡슐
	아침	없음	없음	없음	플라시보 1 캡슐	플라시보 1 캡슐
스케줄 B	저녁	5 mg 가복사돌 5 mg 클로바잠 1 캡슐	10 mg 가복사돌 5 mg 클로바잠 1 캡슐	10 mg 가복사돌 10 mg 클로바잠 1 캡슐	10 mg 가복사돌 10 mg 클로바잠 1 캡슐	10 mg 가복사돌 10 mg 클로바잠 1 캡슐
	아침	없음	없음	5 mg 가복사돌 5 mg 클로바잠 1 캡슐	10 mg 가복사돌 5 mg 클로바잠 1 캡슐	10 mg 가복사돌 10 mg 클로바잠 1 캡슐
스케줄 C	저녁	플라시보 1 캡슐	플라시보 1 캡슐	플라시보 1 캡슐	플라시보 1 캡슐	플라시보 1 캡슐
	아침	없음	없음	없음	플라시보 1 캡슐	플라시보 1 캡슐

*연구 치료 기간의 끝까지

만약 참을 수 있음(tolerability)이 상기 상세한 날들 (3, 7, 10, 14) 중 임의의 날에 즉시 추가의 투여량-증가(escalation)을 허용하지 않는다면 둔화된 상향-적정 또는 지연된 상향 적정이 허용가능될 것이다. 전의 상향-적정 단계 후 또는 12 주 치료의 코스 동안 케이스 참을 수 있음에 있어 하향(down)-적정은 허용가능할 수 없다 (예컨대, 졸림, 현기증, 행동의 변화), 투여량은 전의 수준 또는 더 감소될 수 있다. 그러나, 일단 참을 수 있는 투여량에 도달되면, 그것은 치료 기간의 동안 변함없이 남을 수 있다. 일단 타겟 투여량이 달성되면 치료는 계속될 수 있다. 예컨대, 참을 수 없는 것이 하향-적정을 요구하지 않는 한 치료 방문의 끝까지 (12 주) 14 일 에: (아침에 1 개 캡슐 및 저녁에 1 개) 투여량이 도달될 수 있는 가장 빠른 날 대상은 안정적으로 유지될 수 있다.

모든 대상들은 첫 번째 투여량 투여 전 28 일까지 연구에 참여를 위하여 스크리닝될 것이다. 포함 기준은 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (1) 연령 ≥ 18 세, ≤ 40 세; (2) 이명의 임상적 진단을 소유해야 한다. 서술하는 통계는, 치료 그룹에 의하여 기준치 변수들과 더불어 모든 일차 및 이차 종점들을 요약화하는데 사용될 수 있다. 연속 변수들에 대하여, 결측값들 (missing values)의 수, n, 평균, 표준편차, 중간값, 최저치, 및 최대치가 제공될 것이다. 범주형 변수들에 대하여, 빈도 및 백분위가 각 범주에 대하여 제시될 것이다. 신뢰 구간들

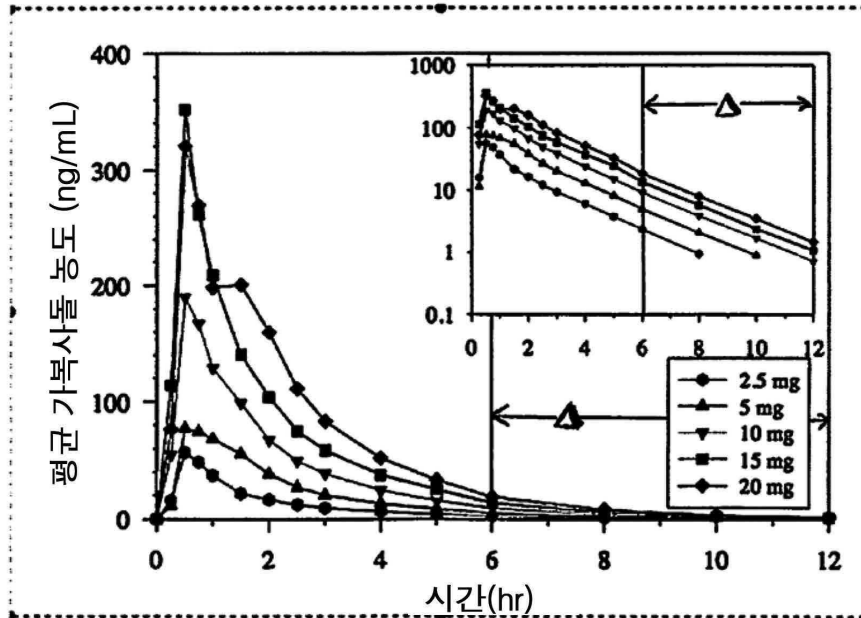
(Confidence intervals) (CI)이 의미있을 때 제공될 것이다. 모든 CI은 양면 95% 신뢰구간들일 것이다.

[0173]

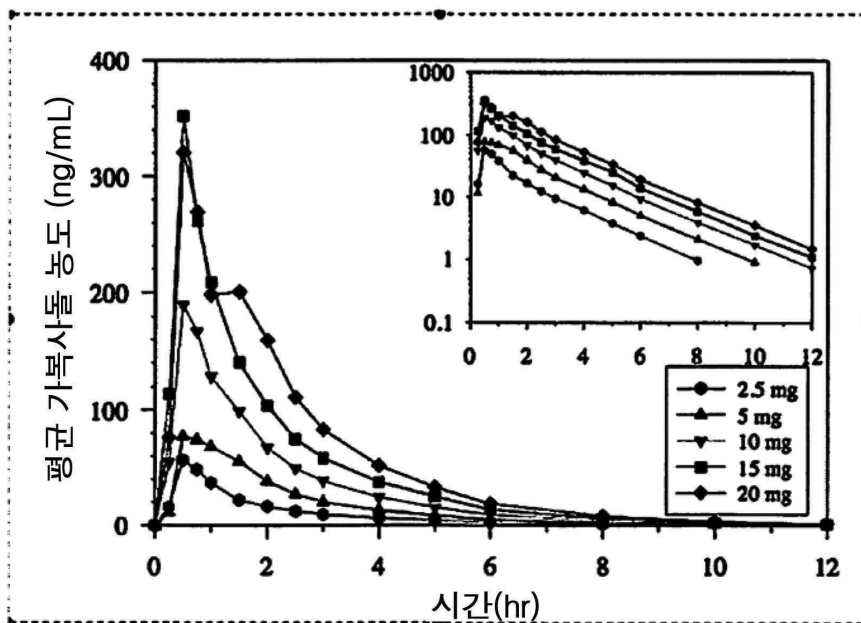
당업자는 단지 일상적인 실험을 이용하여 여기에 기재된 특정 예들에 대한 많은 등가물을 인식 또는 확인할 것이다. 이러한 등가물들은 특허청구범위에 의하여 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2



도면3

