

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)****(11) 공개번호** 10-2025-0022883  
**(43) 공개일자** 2025년02월17일

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/><b>A61K 31/4745</b> (2006.01) <b>A61P 25/00</b> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/><b>A61K 31/4745</b> (2013.01)<br/><b>A61P 25/00</b> (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 <b>10-2025-7002857(분할)</b></p> <p>(22) 출원일자(국제) <b>2017년10월10일</b><br/>심사청구일자 <b>없음</b></p> <p>(62) 원출원 <b>특허 10-2023-7041797</b><br/>원출원일자(국제) <b>2017년10월10일</b><br/>심사청구일자 <b>2024년01월03일</b></p> <p>(85) 번역문제출일자 <b>2025년01월24일</b></p> <p>(86) 국제출원번호 <b>PCT/US2017/055980</b></p> <p>(87) 국제공개번호 <b>WO 2018/140096</b><br/>국제공개일자 <b>2018년08월02일</b></p> <p>(30) 우선권주장<br/><b>62/451,605 2017년01월27일 미국(US)</b></p> | <p>(71) 출원인<br/><b>뉴로크린 바이오사이언시즈 인코퍼레이티드</b><br/>미국 92130 캘리포니아주 산 디에고 엘 카미노 리얼 12780</p> <p>(72) 발명자<br/><b>오'브라이언, 크리스토퍼, 에프.</b><br/>미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 엘 카미노 리얼 12780<br/><b>보지전, 헤이그 피.</b><br/>미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 엘 카미노 리얼 12780</p> <p>(74) 대리인<br/><b>양영준, 김영</b></p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

전체 청구항 수 : 총 1 항

**(54) 발명의 명칭 특정 VMAT2 억제제의 투여 방법****(57) 요약**

발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하며 CYP2D6 저 대사자인 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.

## 명세서

### 청구범위

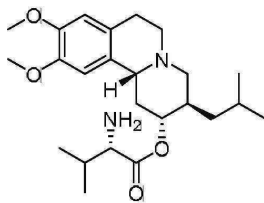
#### 청구항 1

본원에 개시된 바와 같은 화합물의 용도.

### 발명의 설명

#### 배경 기술

- [0001] 본 출원은 2017년 1월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 62/451,605를 우선권 주장하며, 상기 가출원은 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.
- [0002] 신경계 및 정신 질환 및 장애를 포함한 여러 중추 신경계 (CNS) 장애에서 도파민성 시스템의 조절이상은 필요불가결하다. 이들 신경계 및 정신 질환 및 장애는 과다운동성 운동 장애 및 상태, 예컨대 정신분열증 및 기분 장애를 포함한다. 수송체 단백질인 소포성 모노아민 수송체-2 (VMAT2)는 시냅스전 도파민 방출에서 중요한 역할을 하고, 저장 및 방출을 위해 세포질로부터 시냅스 소포로의 모노아민 흡수를 조절한다.
- [0003] 이러한 분야에서 이루어진 진보에도 불구하고, 신경계 및 정신 질환 및 장애 및 본원에 기재된 다른 관련 질환 또는 상태의 치료에 유용한 새로운 치료 제품에 대한 필요가 남아있다. 하나의 이러한 작용제는 하기 화학 구조를 갖는 발베나진이다:



- [0004]
- [0005] 발베나진:4-톨루엔술포네이트 (1:2)의 제제 (본원에서 "발베나진 디토실레이트"로 지칭됨)는 FDA 승인된 약물 라벨 인그레자(Ingrezza)®로 이전에 보고되었다.
- [0006] 시토크롬 P450 효소 시스템 (CYP450)은 활성 물질에서 신체로부터 배출될 수 있는 불활성 대사물로의 약물 생체 변환을 담당한다. 추가로, CYP450에 의한 특정 약물의 대사는 그의 PK 프로파일을 변경시킬 수 있고, 시간 경과에 따라 그러한 약물의 치료 혈장 수준 미만의 수준을 유발할 수 있다.
- [0007] 패밀리 및 서브패밀리로 그룹핑되는 1500개 초과인 공지된 P450 서열이 존재한다. 시토크롬 P450 유전자 슈퍼패밀리는 시토크롬 P450의 진화 관계에 기초하여 명명된 적어도 207개의 유전자로 구성된다. 이러한 명명 시스템의 경우, 모든 시토크롬 P450 유전자의 서열이 비교되고, 적어도 40% 동일성을 공유하는 시토크롬 P450이 패밀리로서 규정되고 (CYP에 이어서 로마 또는 아라비아 숫자에 의해 지정됨, 예를 들어 CYP2), 그의 추정 아미노산 서열에 의해 적어도 55% 관련이 있는 형태로 구성된 서브패밀리로 추가로 분류된다 (대문자에 의해 지정됨, 예를 들어 CYP2D). 마지막으로, 시토크롬 P450의 각각의 개별 형태에 대한 유전자에 아라비아 숫자가 배정된다 (예를 들어, CYP2D6).
- [0008] 시토크롬 P450 혼합-기능 옥시다제 시스템의 구성원인 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6)은 신체에서 생체이물의 대사에 관여하는 가장 중요한 효소 중 하나이다. CYP2D6 유전자는 고도로 다형성이며, 70개 초과인 대립유전자 변이체가 설명된다.
- [0009] 임의의 특정한 대상체에서의 CYP2D6 기능은 하기 중 하나로 설명될 수 있다: CYP2D6 기능을 거의 또는 전혀 갖지 않는 대상체인 저 대사자; 약물을 저 대사자와 정상 대사자 사이 어딘가에 속하는 비율로 대사하는 대상체인 중간 대사자; 정상 CYP2D6 기능을 갖는 대상체인 정상 대사자; 및 CYP2D6 유전자의 다중 카피를 발현시켜 정상보다 큰 CYP2D6 기능을 갖는 대상체인 초고속 대사자. 추가적으로, 여러 시토크롬 p450 동종효소는 유전적으로 다형성이어서, 일부 개체에서 변경된 기질 대사 능력을 유도하는 것으로 공지되어 있다. CYP2D6의 대립유전자 변이체는 매우 잘 특징화되어 있으며, 다수가 촉매 활성이 감소되거나 촉매 활성이 없는 효소를 생성한다. 유전자 복제가 또한 일어난다. 그 결과, CYP2D6 기질의 대사자의 4가지 표현형 하위집단이 존재한다: 저 (PM),

중간 (IM), 정상 (EM) 및 초고속 (UM).

- [0010] 유전적 다형성은 해당 집단에 따라 달라진다. 예를 들어, 백인 집단은 CYP2D6의 결핍으로 인한 저 대사자인 개체를 큰 백분율로--아마도 집단의 5-10%로 함유하며, 반면 아시아인은 단지 1-2%만이 PM이다.
- [0011] 유해 약물 반응은 입원 환자의 28%에서 발생하고, 입원 소아의 17%에서 발생한다. 최근 보고에서, 27종의 약물이 유해 약물 반응 보고서에서 가장 빈번하게 인용되었다. 이들 약물의 59 퍼센트 (16종/27종)는 저 대사자 유전자형을 갖는 적어도 1종의 효소에 의해 대사되었다. 37 퍼센트 (11종/27종), 구체적으로 중추 신경계에 작용하는 약물은 CYP2D6에 의해 대사되었다. 유해 약물 반응과 연관된 이환율 및 사망률의 연간 비용은 \$177,000,000 달러 (연 2000 달러)이다. 명확하게 약물 독성은 주요 건강 문제로, 연간 100,000명이 사망하고 직접적인 의약 유해 반응의 결과로서 영구 장애를 앓거나 장기 입원하는 사람이 2,000,000명이다.
- [0012] VMAT2 억제제, 예컨대 발베나진 또는 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체의 투여를 필요로 하며 CYP2D6 저 대사자인 환자에게 상기 VMAT2 억제제를 투여하는 방법에 대한 유의한 미충족 필요가 존재한다. 본 개시내용은 하기 개시내용과 관련하여 명백한 바와 같이 이들 및 다른 필요를 충족시킨다.

### 발명의 내용

- [0013] 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6) 저 대사자인 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 CYP2D6 저 대사자인 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.
- [0014] 또한, 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하고, 후속적으로 환자가 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6)의 저 대사자인 것으로 결정하고, 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 계속 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.
- [0015] 또한, 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하고, 후속적으로 환자가 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6)의 저 대사자인 것으로 결정하고, 환자에게 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.
- [0016] 본 발명의 이들 및 다른 측면은 하기 상세한 설명을 참조로 하여 분명해질 것이다. 이를 위해, 특정 배경 정보, 절차, 화합물 및/또는 조성물을 보다 상세히 기재하는 다양한 참고문헌이 본원에 제시되고, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

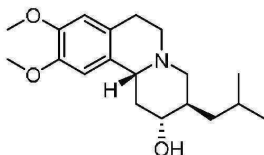
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 하기 설명에서, 특정 구체적 세부사항이 다양한 실시양태의 완전한 이해를 제공하기 위해 제시된다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 이들 세부사항 없이 실시될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 다른 경우에, 실시양태의 설명을 불필요하게 모호하게 하는 것을 피하기 위해 널리-공지된 구조는 상세히 제시 또는 기재되지 않았다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 명세서 및 후속 청구범위 전반에 걸쳐, 용어 "포함하다" 및 그의 변형어, 예컨대 "포함한다" 및 "포함하는"은 개방된 포괄적 의미로, 즉 "포함하나 이에 제한되지는 않는" 것으로 해석되어야 한다. 추가로, 본원에 제공된 표제는 단지 편의를 위한 것이고, 청구된 발명의 범주 또는 의미로 해석되지 않는다.
- [0018] 본 명세서 전반에 걸쳐 "하나의 실시양태" 또는 "한 실시양태" 또는 "일부 실시양태" 또는 "특정 실시양태"에 대한 언급은 실시양태와 관련하여 기재된 특정한 특색, 구조 또는 특징이 적어도 하나의 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서의 어구 "하나의 실시양태에서" 또는 "한 실시양태에서" 또는 "일부 실시양태에서" 또는 "특정 실시양태에서"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니다. 또한, 특정한 특색, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0019] 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 내용이 달리 명백하게 나타내지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다.

[0020] 본원에 사용된 "발베나진"은 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르로서; 또는 L-발린, (2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-9,10-디메톡시-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-일 에스테르로서 또는 NBI-98854로서 지칭될 수 있다.

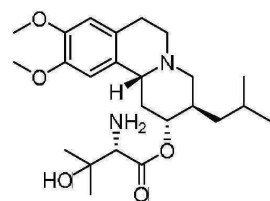
[0021] 본원에 사용된 "(+)-α-HTBZ"는 하기 구조를 갖는 발베나진의 활성 대사물인 화합물을 의미한다:



[0022]

[0023] (+)-α-HTBZ는 (2R,3R,11bR)로서 또는 (+)-α-DHTBZ로서 또는 (+)-α-HTBZ로서 또는 R,R,R-DHTBZ로서 또는 (+)-α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올로서; 또는 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올로서 또는 NBI-98782로서 지칭될 수 있다.

[0024] 본원에 사용된 "NBI-136110"은 하기 구조를 갖는 발베나진의 대사물인 화합물을 의미한다:



[0025]

[0026] 본원에 사용된 "동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 비천연 비율의 동위원소를 함유하는 화합물을 의미한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 수소 ( $^1\text{H}$ ), 중수소 ( $^2\text{H}$ ), 삼중수소 ( $^3\text{H}$ ), 탄소-11 ( $^{11}\text{C}$ ), 탄소-12 ( $^{12}\text{C}$ ), 탄소-13 ( $^{13}\text{C}$ ), 탄소-14 ( $^{14}\text{C}$ ), 질소-13 ( $^{13}\text{N}$ ), 질소-14 ( $^{14}\text{N}$ ), 질소-15 ( $^{15}\text{N}$ ), 산소-14 ( $^{14}\text{O}$ ), 산소-15 ( $^{15}\text{O}$ ), 산소-16 ( $^{16}\text{O}$ ), 산소-17 ( $^{17}\text{O}$ ), 산소-18 ( $^{18}\text{O}$ ), 플루오린-17 ( $^{17}\text{F}$ ), 플루오린-18 ( $^{18}\text{F}$ ), 인-31 ( $^{31}\text{P}$ ), 인-32 ( $^{32}\text{P}$ ), 인-33 ( $^{33}\text{P}$ ), 황-32 ( $^{32}\text{S}$ ), 황-33 ( $^{33}\text{S}$ ), 황-34 ( $^{34}\text{S}$ ), 황-35 ( $^{35}\text{S}$ ), 황-36 ( $^{36}\text{S}$ ), 염소-35 ( $^{35}\text{Cl}$ ), 염소-36 ( $^{36}\text{Cl}$ ), 염소-37 ( $^{37}\text{Cl}$ ), 브로민-79 ( $^{79}\text{Br}$ ), 브로민-81 ( $^{81}\text{Br}$ ), 아이오딘-123 ( $^{123}\text{I}$ ), 아이오딘-125 ( $^{125}\text{I}$ ), 아이오딘-127 ( $^{127}\text{I}$ ), 아이오딘-129 ( $^{129}\text{I}$ ) 및 아이오딘-131 ( $^{131}\text{I}$ )을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 비천연 비율의 1개 이상의 동위원소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 안정한 형태, 즉 비-방사성이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 수소 ( $^1\text{H}$ ), 중수소 ( $^2\text{H}$ ), 탄소-12 ( $^{12}\text{C}$ ), 탄소-13 ( $^{13}\text{C}$ ), 질소-14 ( $^{14}\text{N}$ ), 질소-15 ( $^{15}\text{N}$ ), 산소-16 ( $^{16}\text{O}$ ), 산소-17 ( $^{17}\text{O}$ ) 및 산소-18 ( $^{18}\text{O}$ )을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 비천연 비율의 1개 이상의 동위원소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 불안정한 형태, 즉 방사성이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 삼중수소 ( $^3\text{H}$ ), 탄소-11 ( $^{11}\text{C}$ ), 탄소-14 ( $^{14}\text{C}$ ), 질소-13 ( $^{13}\text{N}$ ), 산소-14 ( $^{14}\text{O}$ ) 및 산소-15 ( $^{15}\text{O}$ )를 포함하나 이에 제한되지 않는, 비천연 비율의 1개 이상의 동위원소를 함유한다. 본원에 제공된 바와 같은 화합물에서, 관련 기술분야의 통상의 기술자의 판단에 따라 실행가능한 경우에, 임의의 수소는, 예를 들어  $^2\text{H}$ 일 수 있거나, 또는 임의의 탄소는, 예를 들어  $^{13}\text{C}$ 일 수 있거나, 또는 임의의 질소는, 예를 들어  $^{15}\text{N}$ 일 수 있고, 임의의 산소는, 예를 들어  $^{18}\text{O}$ 일 수 있는 것으로 이해될 것이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 비천연 비율의 중수소를 함유한다.

[0027] 본원에 제공된 화합물과 관련하여, 특정한 원자 위치가 중수소 또는 "D" 또는 "d"를 갖는 것으로 지정되는 경우, 그 위치에서 중수소의 존재비는 약 0.015%인 중수소의 천연 존재비보다 실질적으로 더 큰 것으로 이해된

다. 중수소를 갖는 것으로 지정된 위치는 전형적으로 각각의 지정된 중수소 위치에서 최소 동위원소 농축 계수가, 특정 실시양태에서, 적어도 1000 (15% 중수소 혼입율), 적어도 2000 (30% 중수소 혼입율), 적어도 3000 (45% 중수소 혼입율), 적어도 3500 (52.5% 중수소 혼입율), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입율), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입율), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입율), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입율), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입율), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입율), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입율), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입율), 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입율)이다. 본원에 제공된 화합물의 동위원소 농축은 질량 분광측정법, 핵 자기 공명 분광분석법 및 결정학을 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0028] 본원에 사용된 물질은 물질에 대한 효소의 작용에 의해 화학적으로 변환될 수 있는 경우 효소 활성의 "기질"이다. 기질은 효소에 의해 활성화 또는 불활성화될 수 있다.

[0029] "효소 활성"은 광범위하게는 효소의 비활성 (즉, 효소가 효소 mg 또는 mol당 기질을 변환시키는 비율) 뿐만 아니라 이러한 변환의 대사 효과를 지칭한다.

[0030] 물질은 효소의 비활성 또는 비활성의 대사 효과가 물질의 존재에 의해 감소될 수 있는 경우 이러한 감소의 정확한 메카니즘과 관계 없이 효소 활성의 "억제제"이다. 예를 들어, 물질은 경쟁적, 비-경쟁적, 알로스테릭 또는 다른 유형의 효소 억제, 효소의 발현을 감소시키는 것, 또는 다른 직접적 또는 간접적 메카니즘에 의한 효소 활성의 억제제일 수 있다. 주어진 약물과 억제제와의 공-투여는 열거된 대사 경로를 통한 그 약물의 대사율을 감소시킬 수 있다.

[0031] 물질은 효소의 비활성 또는 비활성의 대사 효과가 물질의 존재에 의해 증가될 수 있는 경우 이러한 증가의 정확한 메카니즘과 관계 없이 효소 활성의 "유도제"이다. 예를 들어, 물질은 반응 속도를 증가시키는 것, 효소의 발현을 증가시키는 것, 알로스테릭 활성화, 또는 다른 직접적 또는 간접적 메카니즘에 의한 효소 활성의 유도제일 수 있다. 주어진 약물과 효소 유도제와의 공-투여는 나타낸 경로를 통해 대사되는 약물의 배출 속도를 증가시킬 수 있다.

[0032] 효소 활성화에 대한 임의의 이들 효과는 임상 유의성에 관계 없이 단일 샘플, 공여자 또는 환자에서 주어진 농도의 활성화제에서 일어날 수 있다. 물질은 효소 활성의 기질, 억제제 또는 유도제일 수 있다. 예를 들어, 물질은 하나의 메카니즘에 의한 효소 활성의 억제제 및 또 다른 메카니즘에 의한 효소 활성의 유도제일 수 있다. 효소의 활성화에 관한 물질의 기능 (기질, 억제제 또는 유도제)은 환경 조건에 좌우될 수 있다.

[0033] 본원에 사용된 "CYP2D6G1846A 유전자형" (또한 CYP2D6\*4 대립유전자로도 공지되며, \*4A, \*4B, \*4C, \*4D, \*4E, \*4F, \*4G, \*4H, \*4J, \*4K 및 \*4L을 포괄함)은 진뱅크 서열 M33388.1 (GI: 181303) 내 뉴클레오타이드 3465에 상응하는 다형성을 의미한다. CYP2D6G1846A 다형성은 1개의 염기 쌍에 의해 스플라이스 접합부를 이동시키면서, 프레임시프트 및 단백질의 조기 종결을 유발하는, 인트론 3과 엑손 4 사이의 접합부에서의 G에서 A로의 전이를 나타낸다.

[0034] 본원에 사용된 "CYP2D6C100T 유전자형" (또한 CYP2D6\*10 및 CYP2D6\*14 대립유전자로도 공지됨)은 진뱅크 서열 M33388.1 (GI: 181303) 내 뉴클레오타이드 1719 또는 진뱅크 mRNA 서열 M20403.1 (GI: 181349) 내 뉴클레오타이드 100에 상응하는 다형성을 의미한다. 그것은 또한 "CYP2D6P34S 유전자형"으로 지칭된다. CYP2D6P34S/CYP2D6C100T 다형성은 위치 34에서의 프롤린을 세린으로 치환시키는 C에서 T로의 변화를 나타낸다.

[0035] 본원에 사용된 "강한 CYP2D6 억제제"는 CYP2D6 경로의 감수성 지표 기질의 농도 시간 곡선하 면적 (AUC)을  $\geq 5$  배 증가시키는 화합물이다. 지표 기질은 주어진 대사 경로의 억제 또는 유도로 인한 노출 증가를 예측가능하게 나타내고, 전향적 임상 약물-약물 상호작용 연구에서 통상적으로 사용된다. 감수성 지표 기질은 임상 약물-약물 상호작용 연구에서 주어진 대사 경로의 강한 지표 억제제에 의해 AUC의  $\geq 5$ 배의 증가를 나타내는 지표 기질이다. CYP2D6 경로에 대한 감수성 지표 기질의 예는 플루옥세틴 및 파록세틴이다. 예를 들어, [Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitor and Inducers at <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm> 및 [http://www.ildcare.eu/downloads/artseninfo/drugs\\_metabolized\\_by\\_cyp450s.pdf](http://www.ildcare.eu/downloads/artseninfo/drugs_metabolized_by_cyp450s.pdf)]을 참조한다.

[0036] 본원에 사용된 "과다운동성 장애" 또는 "과다운동성 운동 장애" 또는 "과다운동증"은 과도한 비정상적 불수의 운동을 특징으로 하는 장애 또는 질환을 지칭한다. 이들 신경계 장애는 진전, 이상긴장증, 근간대성경련, 무정위운동증, 헌팅톤병, 지연성 이상운동증, 투렛 증후군, 이상긴장증, 편측발리스무스, 무도병, 노인성 무도병 또는 틱을 포함한다.



- [0037] 본원에 사용된 "지연성 증후군"은 지연성 이상운동증, 지연성 이상긴장증, 지연성 정좌불능, 지연성 틱, 근간대성경련, 진전 및 급단-발현성 증후군을 포괄하나 이에 제한되지는 않는다. 지연성 이상운동증은 안면, 사지 또는 체간부의 신속, 반복적, 상동증적, 불수의 운동을 특징으로 한다.
- [0038] 본원에 사용된 "약"은 언급된 값의  $\pm 20\%$ 를 의미하고, 보다 구체적으로 언급된 값의  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 2\%$  및  $\pm 1\%$ 의 값을 포함한다.
- [0039] 본원에 사용된 "AUC"는 투여 사건 후 시간 경과에 따른 활성 제약 성분 또는 대사물의 혈장 농도의 곡선하 면적 또는 적분값을 지칭한다.
- [0040] 본원에 사용된 " $AUC_{0-t}$ "는 시간 0 (투여)에서 시간 "t"까지의 혈장 농도 곡선하 적분값이다.
- [0041] 본원에 사용된 " $AUC_{0-\infty}$ "는 시간 0 (투여)에서 무한대까지의 AUC이다. 달리 언급되지 않는 한, AUC는  $AUC_{0-\infty}$ 를 지칭한다. 종종 약물은 염 형태, 예를 들어 발베나진 디토실레이트로 패키징되고, 투여 형태 강도는 이러한 염 형태의 질량 또는 상응하는 유리 염기인 발베나진의 등가 질량을 지칭한다.
- [0042] 본원에 사용된  $C_{max}$ 는 활성 제약 성분의 전달 후 최대 관찰된 혈장 농도를 나타내는 약동학적 파라미터이다.  $C_{max}$ 는 최대 혈장 농도의 시간,  $t_{max}$ 에서 일어난다.
- [0043] 본원에 사용된 "공-투여하다" 및 "공-투여" 및 그의 변형어는 환자에게 적어도 2종의 약물을 후속적으로, 동시에, 또는 결과적으로 서로 시간상 근접하게 (예를 들어, 동일한 날 또는 주 또는 30일의 기간 안에, 또는 각각의 적어도 2종의 약물이 혈장에서 동시에 검출될 수 있도록 충분히 근접하게) 투여하는 것을 의미한다. 공-투여되는 경우, 2종 이상의 활성제는 동일한 조성물의 일부로서 공동-제제화될 수 있거나 또는 개별 제제로서 투여될 수 있다. 이것은 또한 본원에서 "병용" 투여 또는 그의 변형어로 지칭될 수 있다.
- [0044] 본원에 사용된 "투여를 조정하는", "투여를 변경시키는", "투약을 조정하는" 또는 "투약을 변경시키는"은 모두 동등하고, 물질의 용량을 점감, 감소 또는 증가시키는 것, 환자에 대한 물질 투여를 중지하는 것, 또는 물질을 상이한 활성제로 대체하는 것을 의미한다.
- [0045] 본원에 사용된 "환자에게 투여하는"은 환자에게 조성물 또는 투여 형태를 관련 기술분야에 인식된 도입 수단을 통해 도입하는 과정을 지칭한다.
- [0046] 본원에 사용된 용어 "장애"는 용어 "질환", "증후군" 및 "상태" (의학적 상태에서와 같이)와, 모두 정상 기능을 손상시키는 인간 또는 동물 신체 또는 그의 부분 중 하나의 비정상적 상태를 반영한다는 점에서, 일반적으로 동의어인 것으로 의도되고, 상호교환가능하게 사용되며, 전형적으로 징후 및 증상과 구별되어 나타난다.
- [0047] 본원에 사용된 "용량"은 환자에 의해 한번에 취해질 활성제의 측정된 양을 의미한다. 활성제가 발베나진 유리 염기가 아닌 특정 실시양태에서, 양은 발베나진 유리 염기의 상응하는 양에 대한 몰 당량이다. 예를 들어, 종종 약물은 제약상 허용되는 염 형태, 예를 들어 발베나진 디토실레이트로 패키징되고, 강도에 대한 투여량은 상응하는 유리 염기인 발베나진의 몰 당량의 질량을 지칭한다. 예로서, 발베나진 토실레이트 73 mg은 발베나진 유리 염기 40 mg의 몰 당량이다.
- [0048] 본원에 사용된 "투여 요법"은 환자에 의해 처음으로 취해진 활성제의 용량 및 활성제의 임의의 후속 용량이 환자에 의해 취해지는 간격 (시간 또는, 예컨대 약 20 내지 약 160 mg 1일 1회, 예를 들어 약 20, 약 40, 약 60, 약 80, 약 100, 약 120 또는 약 160 mg 1일 1회를 의미한다. 활성제의 추가의 용량은 처음으로 취해진 용량과 상이할 수 있다.
- [0049] 본원에 사용된, 작용제, 화합물, 약물, 조성물 또는 조합물의 "유효량" 및 "치료 유효량"은 대상체 또는 환자 (예를 들어, 인간 대상체 또는 환자)에 대한 투여시 비독성이고 일부 목적하는 치료 효과를 가져오기에 효과적인 양이다. 대상체에 대한 정확한 치료 유효량은, 예를 들어 대상체의 크기 및 건강, 상태의 성질 및 정도, 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합물, 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 변수에 좌우될 수 있다. 그러나, 주어진 상황에 대한 유효량은 상용 실험에 의해 결정되고, 임상의학의 판단 내에 있다.
- [0050] 본원에 사용된 "통지"는 공개된 자료를 참조하거나 제공하는 것, 예를 들어 사용자에게 공개된 자료와 함께 활성제를 제공하는 것; 또는 구두로, 예를 들어 세미나, 회의 또는 다른 교육 발표회에서의 프레젠테이션에 의해, 제약 판매 대리인과 의료 관리 종사자 사이의 대화에 의해, 또는 의료 관리 종사자와 환자 사이의 대화에 의해 정보를 제시하는 것; 또는 이해를 돕기 위한 목적으로 사용자에게 의도된 정보를 보여주는 것을 의미한다.

- [0051] 본원에 사용된 "라벨링"은 제약 제품 또는 투여 형태 상에 존재하거나 또는 이러한 제약 제품 또는 투여 형태에 첨부되는 모든 라벨 또는 다른 서면, 인쇄, 그래픽, 전자, 구두 또는 입증적 소통 수단을 의미한다.
- [0052] 본원에 사용된 "의료 관리 종사자"는 안전성, 효능, 투약, 투여 또는 약동학에 대한 정보를 포함한, 활성제 (그의 투여 형태 포함)에 관한 정보를 필요로 하거나 이용할 수 있는 건강 관리 분야에서의 종사자를 의미한다. 의료 관리 종사자의 예는 의사, 약사, 의사의 조수, 간호사, 보조원, 관리자 (이는 가족 구성원 또는 보호자를 포함할 수 있음), 응급 의료 종사자 및 수의사를 포함한다.
- [0053] 본원에 사용된 "의약 지침"은 제약 제품에 라벨링된 FDA-승인된 환자가 21 CFR 208에 제시된 상세사항 및 제약 제품을 안전하게 사용하는 방법에 관한 환자를 위한 정보를 함유하는 다른 적용가능한 규정을 준수하는 것을 의미한다. 의약 지침은 과학적으로 정확하고, 21 CFR 201.57 하의 제약 제품에 대한 승인된 전문 라벨링에 기초하며, 그와 상충되지 않지만, 그 표현은 그것이 상응하는 승인된 라벨링의 섹션과 동일할 필요는 없다. 의약 지침은 특수 위험 관리 정보를 갖는 제약 제품에 대해 전형적으로 이용가능하다.
- [0054] 본원에 사용된 "환자" 또는 "개체" 또는 "대상체"는 요법이 요구되는 인간을 포함한 포유동물을 의미하고, 일반적으로 요법의 수용자를 지칭한다.
- [0055] 본원에 사용된 "환자 패키지 삽입물"은 FDA-승인된 라벨링의 일부인, 제약 제품을 안전하게 사용하는 방법에 관한 환자를 위한 정보를 의미한다. 이것은 제품에 관한 소비자-지향적 정보를 일반 언어로 제공하는, 예를 들어 이익, 위험, 위험 인식 방법, 투여량 또는 투여를 기재할 수 있는, 제품이 분배될 때 환자에게 배포될 수 있는 제약 제품에 대한 전문 라벨링의 확장이다.
- [0056] 본원에 사용된 "제약상 허용되는"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 지칭하며, 즉 이러한 물질은 제약 조성물 내로 혼입되어 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하지 않으면서 또는 그것이 함유되어 있는 조성물의 다른 성분들 중 어느 것보다도 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 환자에게 투여될 수 있다. 용어 "제약상 허용되는"이 제약 담체 또는 부형제를 지칭하는데 사용되는 경우, 이는 담체 또는 부형제가 독성학 및 제조 시험의 필수 표준을 충족시키거나 또는 담체 또는 부형제가 미국 식품의약국에 의해 작성된 불활성 성분 지침에 포함된다는 것을 의미한다. "약리학적으로 활성인" (또는 "활성") 유도체 또는 유사체에서와 같이 "약리학적으로 활성인" (또는 간단히 "활성")은 모 화합물과 동일한 유형의 약리학적 활성을 대략 동등한 정도로 갖는 유도체 또는 유사체를 지칭한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 무기산, 예컨대, 예를 들어 염산 또는 인산, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 함께 형성된 산 부가염을 포함한다. 유리 카르복실기와 함께 형성된 염은 또한, 무기 염기, 예컨대, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘 또는 제2철 히드록시드, 및 유기 염기, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘, 프록아인 등으로부터 유래될 수 있다.
- [0057] 본원에 사용된 "제품" 또는 "제약 제품"은 활성제의 투여 형태 플러스 공개된 자료, 및 임의로 패키징을 의미한다.
- [0058] 본원에 사용된 "제품 삽입물"은 제약 제품에 대한 전문 라벨링 (처방 정보), 제약 제품에 대한 환자 패키지 삽입물, 또는 제약 제품에 대한 의약 지침을 의미한다.
- [0059] 본원에 사용된 "전문 라벨링" 또는 "처방 정보"는 약물의 안전하고 효과적인 사용에 필요한 필수 과학 정보, 예컨대, 예를 들어 적응증 및 용법; 투여량 및 투여; 그것을 취해야 하는 자; 유해 사례 (부작용); 특수 집단 (임신 여성, 소아, 노인 등)에서 사용하는 것에 대한 지침서; 환자에 대한 안전 정보 등의 요약물을 포함하는, 제약 제품의 마케팅을 규제하는 규제 기관 (예를 들어, FDA 또는 EMEA)에 의해 승인된 제약 제품의 공식적 기재를 의미한다.
- [0060] 본원에 사용된 "공개된 자료"는 인쇄, 오디오, 시각적 또는 전자 매체, 예를 들어 전단, 광고, 제품 삽입물, 인쇄 라벨링, 인터넷 웹 사이트, 인터넷 웹 페이지, 인터넷 팝-업 윈도우, 라디오 또는 텔레비전 방송, 콤팩트 디스크, DVD, 오디오 기록, 또는 다른 기록 또는 전자 매체를 포함한, 정보를 제공하는 매체를 의미한다.
- [0061] 본원에 사용된 "위험"은 의학적 치료로부터 발생하는 유해 반응, 손상 또는 다른 바람직하지 않은 결과의 확률 또는 가능성을 의미한다. "허용되는 위험"은 개체 또는 군에 의해 용인될, 의학적 치료로부터 발생하는 손해, 손상 또는 질환의 위험의 척도를 의미한다. 위험이 "허용되는"지 여부는, 개체 또는 군이 위험을 감수하는 대가로 얻을 수 있다고 인지하는 이점, 이들이 위험의 정도에 관해 제공되는 과학적 조언 및 다른 조언을 수용할지 여부, 및 정치적 및 사회적 둘 다의 수많은 다른 인자에 좌우될 것이다. 유해 반응의 "허용되는 위험"은 사

회 내의 개체 또는 군이, 유해 반응이 발생 확률이 작은 것이거나 또는 그 결과가 매우 경미하거나 또는 활성제의 이익 (인지된 또는 실제 이익)이 매우 크기 때문에, 유해 반응이 발생할 수 있는 위험을 감수하거나 받아들일 의향이 있는 것을 의미한다. 유해 반응의 "허용되지 않는 위험"은 사회 내의 개체 또는 군이, 유해 반응의 발생 확률, 유해 반응의 결과 및 활성제의 이익 (인지된 또는 실제 이익)을 저울질하였을 때 유해 반응이 발생할 수 있는 위험을 감수하거나 받아들일 의향이 없는 것을 의미한다. "위험이 있는"은 높은 수준의 위험 또는 감수성으로 표시되는 상태 또는 상황을 의미한다. 위험 평가는 제품의 사용과 연관된 위험의 성질, 빈도 및 중증도를 확인하고 특징화하는 것으로 이루어진다.

[0062] 본원에 사용된 "안전성"은 환자-관련 인자 (예를 들어, 연령, 성별, 민족, 인종, 표적 질병, 신장 또는 간 기능 이상, 동반질환 질병, 유전적 특징, 예컨대 대사 상태, 또는 환경) 및 활성제-관련 인자 (예를 들어, 용량, 혈장 수준, 노출 지속기간, 또는 병용 의약)와 연관된 유해 효과를 포함한, 활성제의 투여와 연관된 유해 사건의 발생률 또는 중증도를 의미한다.

[0063] 본원에 사용된 " $t_{max}$ "는 활성 제약 성분의 전달 후 최대 혈장 농도까지의 시간을 나타내는 약동학적 파라미터이다.

[0064] 본원에 사용된 " $t_{1/2}$ " 또는 "혈장 반감기" 또는 "제거 반감기" 등은 걸보기 혈장 말기 단계 반감기, 즉 약물의 흡수 및 분포가 완료된 후, 혈장 농도가 절반으로 하락하는 시간을 나타내는 약동학적 파라미터이다.

[0065] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 장애의 진행을 둔화 또는 정지시키는 치료적 적용, 장애의 발생을 예방하는 예방적 적용, 및/또는 장애의 역전을 지칭한다. 장애의 역전은, 역전 방법으로 장애의 진행이 완전히 정지될 뿐만 아니라, 세포 거동이 장애의 부재 하에서 관찰되는 정상 상태를 향해 어느 정도 이동한다는 점에서, 장애를 둔화 또는 정지시키는 치료적 적용과는 상이하다.

[0066] 본원에 사용된 "VMAT2"는 모노아민, 특히 신경전달물질, 예컨대 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌 및 히스타민을 세포 시토플라즈마로부터 시냅스 소포 내로 수송하는 작용을 하는 내재성 막 단백질인, 인간 소포성 모노아민 수송체 이소형 2를 지칭한다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "VMAT2 억제제", "VMAT2를 억제하다" 또는 "VMAT2의 억제"는 VMAT2의 기능을 변경시키는 본원에 개시된 화합물의 능력을 지칭한다. VMAT2 억제제는 억제제와 VMAT2 사이의 가역적 또는 비가역적 공유 결합의 형성 또는 비공유 결합된 복합체의 형성을 통해 VMAT2의 활성을 차단하거나 감소시킬 수 있다. 이러한 억제제는 단지 특정한 세포 유형에서만 나타날 수 있거나 또는 특정한 생물학적 사건에 따라 달라질 수 있다. 용어 "VMAT2 억제제", "VMAT2를 억제하다" 또는 "VMAT2의 억제"는 또한 VMAT2와 천연 기질 사이에 복합체가 형성되는 확률을 감소시킴으로써 VMAT2의 기능을 변경시키는 것을 지칭한다.

[0068] 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하며 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6) 저 대사자인 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 CYP2D6 저 대사자인 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.

[0069] 특정 실시양태에서, 방법은 환자가 CYP2D6 저 대사자인지 여부를 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0070] 특정 실시양태에서, 방법은 환자를 1종 이상의 노출-관련 유해 반응에 대해 모니터링하는 것을 추가로 포함한다.

[0071] 특정 실시양태에서, 방법은 1종 이상의 노출-관련 유해 반응을 건디는 환자의 능력에 기초하여 VMAT2 억제제의 양을 감소시키는 것을 추가로 포함한다.

[0072] 또한, 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하고, 후속적으로 환자가 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6)의 저 대사자인 것으로 결정하고, 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 계속 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.

[0073] 또한, 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하고, 후속적으로 환자가 시토크롬



P450 2D6 (CYP2D6)의 저 대사자인 것으로 결정하고, 환자에게 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.

- [0074] 특정 실시양태에서, 방법은 환자를 1종 이상의 노출-관련 유해 반응에 대해 모니터링하는 것을 추가로 포함한다.
- [0075] 특정 실시양태에서, 방법은 1종 이상의 노출-관련 유해 반응을 견디는 환자의 능력에 기초하여 VMAT2 억제제의 양을 감소시키는 것을 추가로 포함한다.
- [0076] 특정 실시양태에서, 방법은 CYP2D6 저 대사자인 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 (+)-α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올의 증가된 노출을 유발할 수 있다는 것을 환자 또는 의료 관리 종사자에게 통지하는 것을 추가로 포함한다.
- [0077] 특정 실시양태에서, 방법은 CYP2D6 저 대사자인 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 1종 이상의 노출-관련 유해 반응의 증가된 위험을 유발할 수 있다는 것을 환자 또는 의료 관리 종사자에게 통지하는 것을 추가로 포함한다.
- [0078] 특정 실시양태에서, 방법은 CYP2D6 저 대사자인 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 환자의 QT 간격을 연장시킬 수 있는 것을 환자 또는 의료 관리 종사자에게 통지하는 것을 추가로 포함한다.
- [0079] 특정 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 졸림, 항콜린성 효과, 균형 장애 또는 낙상, 두통, 정좌불능, 구토, 오심, 관절통, QT 연장, 혈액 글루코스의 증가, 체중의 증가, 호흡기 감염, 침흘림, 이상운동증, 추체외로 증상 (비-정좌불능), 불안, 불면증, 프로락틴의 증가, 알칼리성 포스파타제의 증가 및 빌리루빈의 증가로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 졸림, 항콜린성 효과, 균형 장애 또는 낙상, 두통, 정좌불능, 구토, 오심, 관절통 및 QT 연장으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 졸림 및 QT 연장으로부터 선택된다.
- [0080] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여되는 양보다 더 적다.
- [0081] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양보다 10-90% 더 적다.
- [0082] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양보다 20-80% 더 적다.
- [0083] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양보다 30-70% 더 적다.
- [0084] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양보다 40-60% 더 적다.
- [0085] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양보다 약 50% 더 적다.
- [0086] 예를 들어, CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 40 mg인 경우, 개체는 1일에 4-36 mg, 예를 들어 1일에 8-32 mg, 예컨대 1일에 12-28 mg, 예를 들어 1일에 16-24 mg, 또는 특정 실시양태에서, 1일에 약 20 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 마찬가지로, CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 80 mg인 경우, 개체는 1일에 8-72 mg, 예를 들어 1일에 16-64 mg, 예컨대 1일에 24-56 mg, 예를 들어 1일에 32-48 mg, 또는 특정 실시양태에서, 1일에 약 24 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다.
- [0087] 특정 실시양태에서, 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 용량은, 예를 들어 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양의, 예를 들어 75% 이하, 50% 이하 또는 25% 이하로 감소된다. 예를 들어, CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양이 1일에 40 mg인 경우, 개체는 1일에 30, 20 또는 10 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 마찬가지로, CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양이 1일에 80 mg인 경우, 개체는 1일에 60, 40 또는 20 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다.
- [0088] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여되는 것과 동일한 양이다.
- [0089] 특정 실시양태에서, 환자는 CYP2D6 저 대사자 유전자형을 갖는다.
- [0090] 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6G1846A 유전자형 또는 CYP2D6C100T 유전자형으로부터

선택된다.

- [0091] 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6G1846A (AA) 유전자형 또는 CYP2D6G1846A (AG) 유전자형 중 하나이다.
- [0092] 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6G1846A (AA) 유전자형이다.
- [0093] 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6C100T (TT) 유전자형 또는 CYP2D6C100T (CT) 유전자형 중 하나이다.
- [0094] 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6C100T (TT) 유전자형이다.
- [0095] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다.
- [0096] 특정 실시양태에서, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애는 과다운동성 운동 장애, 기분 장애, 양극성 장애, 정신 분열증, 분열정동 장애, 기분 장애에서의 조증, 기분 장애에서의 우울증, 치료-불응성 강박 장애, 레쉬-니한 증후군과 연관된 신경계 기능장애, 알츠하이머병과 연관된 초조, 유약 X 증후군 또는 유약 X-연관 진전-운동실조 증후군, 자폐 스펙트럼 장애, 레트 증후군 또는 무도병-유극적혈구증가증이다.
- [0097] 특정 실시양태에서, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애는 과다운동성 운동 장애이다. 특정 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지연성 이상운동증이다. 특정 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 투렛 증후군이다. 특정 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 헌팅톤병이다. 특정 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 틱이다. 특정 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 헌팅톤병과 연관된 무도병이다. 특정 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 운동실조, 무도병, 이상긴장증, 헌팅톤병, 근간대성경련, 하지 불안 증후군 또는 진전이다.
- [0098] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 경구로 투여된다.
- [0099] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 정제 또는 캡슐의 형태로 투여된다.
- [0100] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여된다.
- [0101] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체이다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 토실레이트 염이다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진의 디토실레이트 염이다.
- [0102] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 L-발린, (2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시-d<sub>3</sub>)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-일 에스테르인 동위원소 변형체 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0103] 청구항 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 방법에 있어서, VMAT2 억제제는 (+)-α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체이다.
- [0104] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 (+)-α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0105] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 (+)-α-3-이소부틸-9,10-디(메톡시-d<sub>3</sub>)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올인 동위원소 변형체 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0106] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 160 mg에 등가인 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 20 mg에 등가인 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가인 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가인 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가인 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 120 mg에 등가인 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 160 mg에 등가인 양으로 투여된다.
- [0107] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 제1 기간 동안 제1 양으로 투여되고, 이어서 양은 제2 양으로 증가된다. 특정 실시양태에서, 제1 기간은 1주이다. 특정 실시양태에서, 제1 양은 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가이다. 특정 실시양태에서, 제2 양은 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가이다.

- [0108] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 혈장 mL당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)- $\alpha$ -DHTBZ의 최대 혈장 농도 ( $C_{max}$ ) 및 8시간 기간에 걸쳐 혈장 mL당 적어도 15 ng의 (+)- $\alpha$ -DHTBZ의 최소 혈장 농도 ( $C_{min}$ )를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0109] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 혈장 mL당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)- $\alpha$ -DHTBZ의 최대 혈장 농도 ( $C_{max}$ ) 및 12시간 기간에 걸쳐  $C_{max}$ 의 대략적으로 약 적어도 33%-50%의 최소 혈장 농도 ( $C_{min}$ )를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0110] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 (i) 혈장 mL당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)- $\alpha$ -DHTBZ의 치료 농도 범위; 및 (ii) 약 8시간 내지 약 24시간의 기간에 걸쳐 혈장 mL당 적어도 15 ng의 (+)- $\alpha$ -DHTBZ의 역치 농도를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0111] 특정 실시양태에서, R,R,R-DHTBZ의  $C_{max}$ 는 약 15 ng/mL, 약 20 ng/mL, 약 25 ng/mL, 약 30 ng/mL, 약 35 ng/mL, 약 40 ng/mL, 약 45 ng/mL, 약 50 ng/mL, 약 55 ng/mL 또는 약 60 ng/mL 혈장이다. 특정 실시양태에서, R,R,R-DHTBZ의  $C_{min}$ 은 8시간, 12시간, 16시간, 20시간, 24시간, 28시간 또는 32시간의 기간에 걸쳐 적어도 15 ng/mL, 적어도 20 ng/mL, 적어도 25 ng/mL, 적어도 30 ng/mL 또는 적어도 35 ng/mL 혈장이다. 특정 실시양태에서, R,R,R-DHTBZ의  $C_{min}$ 은 약 15 ng/mL 내지 약 35 ng/mL이다.
- [0112] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 R,R,R-DHTBZ의  $C_{max}$  및 24시간 기간에 걸쳐  $C_{max}$ 의 대략 적어도 33%의  $C_{min}$ 을 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 R,R,R-DHTBZ의  $C_{max}$  및 24시간 기간에 걸쳐  $C_{max}$ 의 대략 적어도 50%의  $C_{min}$ 을 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 R,R,R-DHTBZ의  $C_{max}$  및 24시간 기간에 걸쳐  $C_{max}$ 의 대략적으로 약 적어도 33%-50%의  $C_{min}$ 을 제공하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0113] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 R,R,R-DHTBZ의  $C_{max}$  및 12시간 기간에 걸쳐  $C_{max}$ 의 대략 적어도 33%의  $C_{min}$ 을 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 R,R,R-DHTBZ의  $C_{max}$  및 12시간 기간에 걸쳐  $C_{max}$ 의 대략 적어도 50%의  $C_{min}$ 을 제공하기에 충분한 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 R,R,R-DHTBZ의  $C_{max}$  및 12시간 기간에 걸쳐  $C_{max}$ 의 대략적으로 약 적어도 33%-50%의  $C_{min}$ 을 제공하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0114] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 R,R,R-DHTBZ의  $C_{max}$  및 24시간 기간에 걸쳐 약 5 ng/mL 내지 약 30 ng/mL 혈장의  $C_{min}$ 을 제공하는 양으로 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 R,R,R-DHTBZ의  $C_{max}$  및 24시간 기간에 걸쳐 약 7.5 ng/mL 내지 약 30 ng/mL 혈장의  $C_{min}$ 을 제공하는 양으로 대상체에게 투여된다.
- [0115] 특정 실시양태에서, 대상체에게 활성 제약 성분으로서 VMAT2 억제제를 포함하는 제약 조성물을 (i) 혈장 mL당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 R,R,R-DHTBZ의 치료 농도 범위; 및 (ii) 약 8시간 내지 약 24시간의 기간에 걸쳐 혈장 mL당 적어도 15 ng의 R,R,R-DHTBZ의 역치 농도를 제공하기에 충분한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0116] 특정 실시양태에서, 치료 농도 범위는 혈장 mL당 약 15 ng 내지 약 35 ng, 내지 약 40 ng, 내지 약 45 ng, 내지 약 50 ng, 또는 내지 약 55 ng의 R,R,R-DHTBZ이다.
- [0117] 특정 실시양태에서, R,R,R-DHTBZ의 역치 농도는 약 8시간, 약 12시간, 약 16시간, 약 20시간, 약 24시간, 약 28시간 또는 약 32시간의 기간에 걸쳐 약 15 ng/mL, 약 20 ng/mL, 약 25 ng/mL, 약 30 ng/mL, 약 35 ng/mL, 약 40 ng/mL, 약 45 ng/mL, 약 50 ng/mL, 약 55 ng/mL 또는 약 60 ng/mL 혈장이다. 특정 실시양태에서, R,R,R-DHTBZ의 역치 농도는 약 8시간 내지 약 24시간의 기간에 걸쳐 약 15 ng/mL 내지 약 35 ng/mL이다.
- [0118] 혈장 농도는 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 및 일반적으로는 탠덤 질량 분광분석법에 의해 측정될 수 있

다.

- [0119] 또한, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하며 이전에 CYP2D6 저 대사자인 것으로 결정된 환자에게 치료 유효량의 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 VMAT2 억제제가 제공된다.
- [0120] 또한, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 투여하고, 후속적으로 환자가 CYP2D6 저 대사자인 것으로 결정하고, 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 계속 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 VMAT2 억제제가 제공된다.
- [0121] 또한, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하며 이전에 CYP2D6 저 대사자인 것으로 결정된 환자에게 치료 유효량의 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 투여하고, 후속적으로 1종 이상의 VMAT2 억제제 노출-관련 유해 반응을 견딜 수 없는 환자를 선택하고, 환자에게 감소된 양, 예컨대 1일 1회 40 mg의 VMAT2 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 VMAT2 억제제가 제공된다.
- [0122] 또한, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하며 이전에 CYP2D6 저 대사자인 것으로 결정된 환자에게 치료 유효량의 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 투여하고, 후속적으로 1종 이상의 노출-관련 유해 반응을 견딜 수 있는 환자를 선택하고, 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 계속 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 VMAT2 억제제가 제공된다.
- [0123] 발베나진은 미국 특허 번호 8,039,627 및 8,357,697에 따라 제조될 수 있으며, 이들 각각의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 테트라베나진은 PCT 공개 WO 2010/018408, WO 2011/019956 및 WO 2014/047167에 개시된 제제화를 포함한 다양한 방법에 의해 투여될 수 있으며, 이들 각각의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 발베나진은 미국 일련 번호 15/338,214에 개시된 바와 같은 다형성 형태 I이며, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0124] 제약 조성물
- [0125] 또한, 치료 유효량의 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 포함하는, VMAT2 억제제를 필요로 하며 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6) 저 대사자인 환자를 치료하기 위한 조성물이 제공된다.
- [0126] 특정 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 노출-관련 유해 반응에 대해 모니터링된다.
- [0127] 특정 실시양태에서, 조성물 중 투여되는 VMAT2 억제제의 양은 1종 이상의 노출-관련 유해 반응을 견디는 환자의 능력에 기초하여 감소된다.
- [0128] 또한, 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 포함하는, VMAT2 억제제를 필요로 하며 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6) 저 대사자인 환자를 치료하기 위한 조성물이며, 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 포함하는 조성물의 투여 후 CYP2D6 저 대사자인 것으로 후속적으로 결정된 환자에게, CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여되는 것보다 더 적은 양의 VMAT2 억제제를 포함하는 조성물이 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물이 제공된다.
- [0129] 또한, 발베나진 및 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 포함하는, VMAT2 억제제를 필요로 하며 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6) 저 대사자인 환자를 치료하기 위



한 조성물이며, 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 포함하는 조성물의 투여 후 CYP2D6 저 대사자인 것으로 후속적으로 결정된 환자에게, CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여되는 것과 동일한 양의 VMAT2 억제제를 포함하는 조성물이 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물이 제공된다.

- [0130] 특정 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 노출-관련 유해 반응에 대해 모니터링된다.
- [0131] 특정 실시양태에서, 조성물 중 투여되는 VMAT2 억제제의 양은 1종 이상의 노출-관련 유해 반응을 견디는 환자의 능력에 기초하여 감소된다.
- [0132] 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자인 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올의 증가된 노출을 유발할 수 있다는 것이 환자 또는 의료 관리 종사자에게 통지된다.
- [0133] 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자인 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 1종 이상의 노출-관련 유해 반응의 증가된 위험을 유발할 수 있다는 것이 환자 또는 의료 관리 종사자에게 통지된다.
- [0134] 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자인 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 환자의 QT 간격을 연장시킬 수 있다는 것이 환자 또는 의료 관리 종사자에게 통지된다.
- [0135] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여되는 양보다 더 적다.
- [0136] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여되는 것과 동일한 양이다.
- [0137] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다.
- [0138] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 경구로 투여된다.
- [0139] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 정제 또는 캡슐의 형태로 투여된다.
- [0140] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여된다.
- [0141] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체이다.
- [0142] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0143] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 토실레이트 염이다.
- [0144] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진의 디토실레이트 염이다.
- [0145] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 L-발린, (2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시- $d_3$ )-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-일 에스테르인 동위원소 변형체 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0146] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체이다.
- [0147] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0148] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 (+)- $\alpha$ -3-이소부틸-9,10-디(메톡시- $d_3$ )-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올인 동위원소 변형체 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0149] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 160 mg에 등가인 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 20 mg에 등가인 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가인 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가인 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가인 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 120 mg에 등가인 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 유리 염기 약 160 mg에 등가인 양으로 투여된다.
- [0150] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 제1 기간 동안 제1 양으로 투여되고, 이어서 양은 제2 양으로 증가된다. 특정 실시양태에서, 제1 기간은 1주이다. 특정 실시양태에서, 제1 양은 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가이다. 특정 실시양태에서, 제2 양은 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가이다.



- [0151] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 혈장 mL당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)- $\alpha$ -DHTBZ의 최대 혈장 농도 ( $C_{max}$ ) 및 8시간 기간에 걸쳐 혈장 mL당 적어도 15 ng의 (+)- $\alpha$ -DHTBZ의 최소 혈장 농도 ( $C_{min}$ )를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0152] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 혈장 mL당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)- $\alpha$ -DHTBZ의 최대 혈장 농도 ( $C_{max}$ ) 및 12시간 기간에 걸쳐  $C_{max}$ 의 대략적으로 약 적어도 33%-50%의 최소 혈장 농도 ( $C_{min}$ )를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0153] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제는 (i) 혈장 mL당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)- $\alpha$ -DHTBZ의 치료 농도 범위; 및 (ii) 약 8시간 내지 약 24시간의 기간에 걸쳐 혈장 mL당 적어도 15 ng의 (+)- $\alpha$ -DHTBZ의 역치 농도를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0154] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양보다 10-90% 더 적다.
- [0155] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양보다 20-80% 더 적다.
- [0156] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양보다 30-70% 더 적다.
- [0157] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양보다 40-60% 더 적다.
- [0158] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여될 양보다 약 50% 더 적다.
- [0159] 또한, 활성 제약 성분으로서 VMAT2 억제제를, 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 조합하여 포함하는, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다.
- [0160] 부형제의 선택은 특정한 투여 방식, 활성 성분의 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 투여 형태의 성질과 같은 인자에 크게 좌우된다.
- [0161] 본원에 제공된 제약 조성물은 단위 투여 형태 또는 다중-투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 단위-투여 형태는, 인간 및 동물 대상체에 대한 투여에 적합하고 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 개별적으로 패키징된 물리적 이산 단위를 지칭한다. 각각의 단위-용량은 필요한 제약 담체 또는 부형제와 함께, 목적하는 치료 효과를 가져오기에 충분한 미리 결정된 양의 활성 성분(들)을 함유한다. 단위-투여 형태의 예는 앰플, 시린지 및 개별적으로 패키징된 정제 및 캡슐을 포함한다. 단위 투여 형태는 그의 분획으로 또는 다중으로 투여될 수 있다. 다중-투여 형태는 분리된 단위-투여 형태로 투여될, 단일 용기 내에 패키징된 복수의 동일한 단위-투여 형태이다. 다중-투여 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병, 또는 파인트 또는 갤런의 병을 포함한다.
- [0162] 본원에 제공된 제약 조성물은 단독으로, 또는 본원에 제공된 1종 이상의 다른 화합물, 1종 이상의 다른 활성 성분과 조합되어 투여될 수 있다. 본원에 제공된 제약 조성물은 경구, 비경구 및 국소 투여를 위한 다양한 투여 형태로 제제화될 수 있다. 제약 조성물은 또한 지연-, 연장-, 장기-, 지속-, 펄스형-, 제어-, 가속- 및 신속-, 표적화-, 프로그램화-방출을 포함한 변형 방출 투여 형태, 및 위 체류 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 이들 투여 형태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다. 본원에 제공된 제약 조성물은 한번에 또는 시간 간격을 두고 다수회 투여될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료 지속 기간은 치료될 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라 달라질 수 있고, 공지된 시험 프로토콜을 사용하여 실험적으로 또는 생체내 또는 시험관내 시험 또는 진단 데이터로부터의 외삽에 의해 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 임의의 특정한 개체의 경우, 구체적 투여 요법이 개체의 필요에 따라 및 제제를 투여하거나 또는 투여를 감독하는 자의 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 한다는 것이 추가로 이해된다.
- [0163] 경구 투여
- [0164] 본원에 제공된 제약 조성물은 경구 투여를 위해 고체, 반고체 또는 액체 투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 경구 투여는 또한 흡착, 설측 및 설하 투여를 포함한다. 적합한 경구 투여 형태는 정제, 캡슐, 환제, 트로키, 로젠지, 파스틸, 카세, 펠릿, 약물첨가 추잉 검, 과립, 벌크 분말, 발포성 또는 비-발포성 분말 또는

과립, 용액, 에멀전, 현탁액, 용액, 웨이퍼, 살포제, 엘릭시르 및 시럽을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성 성분(들) 이외에도, 제약 조성물은 결합제, 충전제, 희석제, 봉해제, 습윤제, 윤활제, 활택제, 착색제, 염료-이동 억제제, 감미제 및 향미제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다.

[0165] 결합제 또는 과립화제는 정제에 응집력을 부여하여, 정제가 압축 후에도 무손상으로 유지되는 것을 보장한다. 적합한 결합제 또는 과립화제는 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비-젤라틴화 전분 (예를 들어, 스타치(STARCH) 1500); 젤라틴; 당, 예컨대 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 당밀 및 락토스; 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아이리쉬 모스의 추출물, 판위 검, 가티 검, 차전자피의 점액, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 비검, 라치 아라보갈락탄, 분말화 트라가칸트 및 구아 검; 셀룰로스, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스 (HEC), 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC); 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 아비셀(AVICEL)-PH-101, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-581, 아비셀-PH-105 (에프엠씨 코퍼레이션(FMC Corp.)), 펜실베니아주 마르쿠스 후크); 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 충전제는 활석, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화 전분 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 결합제 또는 충전제는 본원에 제공된 제약 조성물 중에 약 50 내지 약 99 중량%로 존재할 수 있다.

[0166] 적합한 희석제는 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토스, 소르비톨, 수크로스, 이노시톨, 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건조 전분 및 분말화 당을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 희석제, 예컨대 만니톨, 락토스, 소르비톨, 수크로스 및 이노시톨은, 충분한 양으로 존재하는 경우, 저작함으로써 구강에서 봉해되도록 하는 특성을 일부 압축 정제에 부여할 수 있다. 이러한 압축 정제는 저작성 정제로서 사용될 수 있다.

[0167] 적합한 봉해제는 한천; 벤토나이트; 셀룰로스, 예컨대 메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스; 목재 제품; 천연 스폰지; 양이온-교환 수지; 알긴산; 검, 예컨대 구아 검 및 비검 HV; 시트러스 펄프; 가교 셀룰로스, 예컨대 크로스카르멜로스; 가교 중합체, 예컨대 크로스포비돈; 가교 전분; 탄산칼슘; 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 소듐 스타치 글리콜레이트; 폴라크릴린 포타슘; 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분 및 예비-젤라틴화 전분; 점토; 알긴; 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 제공된 제약 조성물 중 봉해제의 양은 제제의 유형에 따라 달라지며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 식별가능하다. 본원에 제공된 제약 조성물은 약 0.5 내지 약 15 중량% 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제를 함유할 수 있다.

[0168] 적합한 윤활제는 스테아르산칼슘; 스테아르산마그네슘; 미네랄 오일; 경질 미네랄 오일; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리콜, 예컨대 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 스테아르산; 소듐 라우릴 술페이트; 활석; 수소화 식물성 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 해바라기 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 스테아르산아연; 에틸 올레에이트; 에틸 라우레이트; 한천; 전분; 석송; 실리카 또는 실리카 겔, 예컨대 에어로실(AEROSIL)®200 (더블유.알. 그레이스 캄파니(W.R. Grace Co.)), 메릴랜드주 볼티모어) 및 캡-오-실(CAB-O-SIL)® (매사추세츠주 보스턴 소재의 캐보트 캄파니(Cabot Co.)); 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 제공된 제약 조성물은 약 0.1 내지 약 5 중량%의 윤활제를 함유할 수 있다. 적합한 활택제는 콜로이드성 이산화규소, 캡-오-실® (매사추세츠주 보스턴 소재의 캐보트 캄파니) 및 석면-무함유 활석을 포함한다. 착색제는 임의의 승인되고 공인된 수용성 FD&C 염료, 및 알루미늄 수화물에 현탁된 수불용성 FD&C 염료, 및 착색 레이크 및 그의 혼합물을 포함한다. 착색 레이크는 수용성 염료의 중금속 수화 산화물에 대한 흡착에 의해 불용성 형태의 염료를 생성하는 조합물이다. 향미제는 식물, 예컨대 과일로부터 추출된 천연 향미제, 및 유쾌한 미각을 가져오는 화합물의 합성 블렌드, 예컨대 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트를 포함한다. 감미제는 수크로스, 락토스, 만니톨, 시럽, 글리세린, 및 인공 감미제, 예컨대 사카린 및 아스파르탐을 포함한다. 적합한 유화제는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트, 및 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 (트윈(TWEEN)® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 80 (트윈® 80) 및 트리에탄올아민 올레에이트를 포함한다. 현탁화제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 펙틴, 트라가칸트, 비검, 아카시아, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 보존제는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조산나트륨 및 알콜을 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알콜 및 시럽을 포함한다. 에멀전에 이용되는 비-수성 액체의 예는 미네랄 오일 및 목화씨 오일을 포함한다. 유기 산은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 공급원은 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함한다.

- [0169] 많은 담체 및 부형제가 심지어 동일한 제제 내에서도 여러 기능을 제공할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 제공된 제약 조성물은 압축 정제, 습제 정제, 저작성 로젠지, 신속 용해 정제, 다중 압축 정제, 또는 장용-코팅 정제, 당-코팅 또는 필름-코팅 정제로서 제공될 수 있다. 장용 코팅 정제는 위산의 작용에는 저항하지만 장에서는 용해 또는 분해되어 위의 산성 환경으로부터 활성 성분을 보호하는 물질로 코팅된 압축 정제이다. 장용-코팅은 지방산, 지방, 페닐살리실레이트, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 당-코팅 정제는 거부할만한 맛 또는 냄새를 감추고 정제를 산화로부터 보호하는데 유익할 수 있는 당 코팅에 의해 둘러싸인 압축 정제이다. 필름-코팅 정제는 수용성 물질의 박층 또는 박막으로 덮힌 압축 정제이다. 필름 코팅은 히드록시에틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 필름 코팅은 당 코팅과 동일한 일반적 특징을 부여한다. 다중 압축 정제는 층상 정제, 및 프레스-코팅 또는 건조-코팅 정제를 포함한, 1회 초과 압축 주기에 의해 제조된 압축 정제이다.
- [0170] 정제 투여 형태는 분말화, 결정질 또는 과립 형태의 활성 성분으로부터 단독으로, 또는 결합제, 분해제, 제어-방출 중합체, 윤활제, 희석제 및/또는 착색제를 포함한 본원에 기재된 1종 이상의 담체 또는 부형제와 조합되어 제조될 수 있다. 향미제 및 감미제는 저작성 정제 및 로젠지의 형성에 특히 유용하다.
- [0171] 본원에 제공된 제약 조성물은 젤라틴, 메틸셀룰로스, 전분 또는 알긴산칼슘으로 제조될 수 있는 연질 또는 경질 캡슐로서 제공될 수 있다. 건조-충전 캡슐 (DFC)로서 또한 공지된 경질 젤라틴 캡슐은 2개의 섹션으로 이루어지며, 하나가 다른 것 위에 미끄러지듯 덮여, 활성 성분을 완전히 봉입시킨다. 연질 탄성 캡슐 (SEC)은 글리세린, 소르비톨 또는 유사한 폴리올의 첨가에 의해 가소화되는 연질, 구상 셀, 예컨대 젤라틴 셀이다. 연질 젤라틴 셀은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함한, 본원에 기재된 것들이다. 본원에 제공된 액체, 반고체 및 고체 투여 형태는 캡슐에 캡슐화될 수 있다. 적합한 액체 및 반고체 투여 형태는 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세리드 중의 용액 및 현탁액을 포함한다. 캡슐은 또한 활성 성분의 용해를 변형 또는 지속시키기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다.
- [0172] 본원에 제공된 제약 조성물은 에멀전, 용액, 현탁액, 엘릭시르 및 시럽을 포함한, 액체 및 반고체 투여 형태로 제공될 수 있다. 에멀전은 한 액체가 또 다른 액체 전체에 걸쳐 작은 구상체의 형태로 분산되어 있는 2-상 시스템이며, 이는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 에멀전은 제약상 허용되는 비-수성 액체 또는 용매, 유화제, 및 보존제를 포함할 수 있다. 현탁액은 제약상 허용되는 현탁화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 수성 알콜성 용액은 제약상 허용되는 아세탈, 예컨대 저급 알킬 알데히드의 디(저급 알킬) 아세탈 (용어 "저급"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미함), 예를 들어 아세트알데히드 디에틸 아세탈; 및 1개 이상의 히드록실기를 갖는 수산화성 용매, 예컨대 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함할 수 있다. 엘릭시르는 투명한, 감미된 및 히드로알콜성 용액이다. 시럽은 당, 예를 들어 수크로스의 농축 수용액이고, 또한 보존제를 함유할 수 있다. 액체 투여 형태의 경우, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액은 투여를 위해 편리하게 측정되도록 충분한 양의 제약상 허용되는 액체 담체, 예를 들어 물로 희석될 수 있다.
- [0173] 다른 유용한 액체 및 반고체 투여 형태는 본원에 제공된 활성 성분(들), 및 1,2-디메톡시메탄, 디글리콜, 트리글리콜, 테트라글리콜, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르를 포함한 디알킬화 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜을 함유하는 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 지칭한다. 이들 제제는 1종 이상의 항산화제, 예컨대 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 히드로퀴논, 히드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 인산, 비술파이트, 소듐 메타비술파이트, 티오디프로피온산 및 그의 에스테르, 및 디티오카르바메이트를 추가로 포함할 수 있다.
- [0174] 경구 투여를 위해 본원에 제공된 제약 조성물은 또한 리포솜, 미셀, 마이크로구체 또는 나노시스템의 형태로 제공될 수 있다.
- [0175] 본원에 제공된 제약 조성물은 액체 투여 형태로 재구성될 비발포성 또는 발포성 과립 및 분말로서 제공될 수 있다. 비-발포성 과립 또는 분말에 사용되는 제약상 허용되는 담체 및 부형제는 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 제약상 허용되는 담체 및 부형제는 유기 산 및 이산화탄소 공급원을 포함할 수 있다. 착색제 및 향미제는 모든 상기 투여 형태에 사용될 수 있다. 본원에 제공된 제약 조성물은 지연-, 지속-, 펄스-, 제어-, 표적화- 및 프로그램화-방출 형태를 포함한, 즉시 또는 변형 방출 투여 형

태로서 제제화될 수 있다.

- [0176] 본원에 제공된 제약 조성물은 목적하는 치료 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 성분과, 또는 목적하는 작용을 보충하는 물질, 예컨대 재산제, 양성자 펌프 억제제 및 H<sub>2</sub>-수용체 길항제와 공동-제제화될 수 있다.
- [0177] 본원에 제공된 제약 조성물은 국부 또는 전신 투여를 위해 주사, 주입 또는 이식에 의해 비경구로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활막내 및 피하 투여를 포함한다.
- [0178] 비경구 투여
- [0179] 본원에 제공된 제약 조성물은 주사 전 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 용액, 현탁액, 에멀전, 미셀, 리포솜, 마이크로구체, 나노시스템 및 고체 형태를 포함한, 비경구 투여에 적합한 임의의 투여 형태로 제제화될 수 있다. 이러한 투여 형태는 제약 과학 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0180] 비경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물은 수성 비히클, 수혼화성 비히클, 비-수성 비히클, 미생물의 성장에 대항하는 항미생물제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 증진제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국부 마취제, 현탁화제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트화제, 동결보호제, 동결건조보호제, 증점제, pH 조정제 및 불활성 기체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 및 부형제를 포함할 수 있다.
- [0181] 적합한 수성 비히클은 물, 염수, 생리 염수 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS), 염화나트륨 주사, 링거 주사, 등장성 텍스트로스 주사, 멸균수 주사, 텍스트로스 및 락테이트화 링거 주사를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 비-수성 비히클은 식물성 기원의 고정 오일, 피마자 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 올리브 오일, 땅콩 오일, 페퍼민트 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 대두 오일, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두 오일, 및 코코넛 오일의 중쇄 트리글리세리드, 및 야자씨 오일을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 수혼화성 비히클은 에탄올, 1,3-부탄디올, 액체 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸아세트아미드 및 디메틸술폭시드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0182] 적합한 항미생물제 또는 보존제는 페놀, 크레졸, 수은제, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-히드록시벤조에이트, 티메로살, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 메틸- 및 프로필과라벤, 및 소르브산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 등장화제는 염화나트륨, 글리세린 및 텍스트로스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 완충제는 포스페이트 및 시트레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 항산화제는 비스피이트 및 소듐 메타비스피이트를 포함한, 본원에 기재된 바와 같은 것들이다. 적합한 국부 마취제는 프로카인 히드로클로라이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 현탁화제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한, 본원에 기재된 바와 같은 것들이다. 적합한 유화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80 및 트리에탄올아민 올레이트를 포함한, 본원에 기재된 것들을 포함한다. 적합한 격리제 또는 킬레이트화제는 EDTA를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 pH 조정제는 수산화나트륨, 염산, 시트르산 및 락트산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 착화제는 알파-시클로텍스트린, 베타-시클로텍스트린, 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-베타-시클로텍스트린 및 술포부틸에테르 7-베타-시클로텍스트린 (캡티솔(CAPTISOL)®, 캔자스주 레넥사 소재 시덱스(CyDex))을 포함한 시클로텍스트린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0183] 본원에 제공된 제약 조성물은 단일 또는 다중 투여량 투여를 위해 제제화될 수 있다. 단일 투여 제제는 앰플, 바이알 또는 시린지에 패키징된다. 다중 투여 비경구 제제는 정박테리아 또는 정진균 농도에서의 항미생물제를 함유해야 한다. 모든 비경구 제제는 관련 기술분야에 공지되고 실시되는 바와 같이 멸균성이어야 한다.
- [0184] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 즉시 사용가능한 멸균 용액으로서 제공된다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성될, 동결건조 분말 및 피하 정제를 포함한 멸균 건조 가용성 생성물로서 제공된다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 즉시 사용가능한 멸균 현탁액으로서 제공된다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성될 멸균 건조 불용성 생성물로서 제공된다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 즉시 사용가능한 멸균 에멀전으로서 제공된다.



- [0185] 본원에 제공된 제약 조성물은 지연-, 지속, 펄스-, 제어, 표적화- 및 프로그램화-방출 형태를 포함한, 즉시 또는 변형 방출 투여 형태로서 제제화될 수 있다.
- [0186] 제약 조성물은 이식된 데포로서의 투여를 위한 현탁액, 고체, 반고체 또는 요변성 액체로서 제제화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제약 조성물은, 체액에서는 불용성이지만 제약 조성물 중의 활성 성분을 확산시키는 외부 중합체 막으로 둘러싸인 고체 내부 매트릭스에 분산된다.
- [0187] 적합한 내부 매트릭스는 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화 또는 비가소화 폴리비닐클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 히드로겔, 콜라겐, 가교 폴리비닐알콜 및 가교 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트를 포함한다.
- [0188] 적합한 외부 중합체 막은 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원공중합체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체를 포함한다.
- [0189] 국소 투여
- [0190] 본원에 제공된 제약 조성물은 피부, 구멍 또는 점막에 국소로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 국소 투여는 피부(내), 결막, 각막내, 안내, 눈, 귀, 경피, 코, 질, 요도, 호흡기 및 직장 투여를 포함한다.
- [0191] 본원에 제공된 제약 조성물은 에멀전, 용액, 현탁액, 크림, 겔, 히드로겔, 연고, 산포제, 드레싱, 엘릭시르, 로션, 현탁액, 팅크제, 페이스트, 폼, 필름, 에어로졸, 관주제, 스프레이, 좌제, 봉대, 피부 패치를 포함한, 국부 또는 전신 효과를 위한 국소 투여에 적합한 임의의 투여 형태로 제제화될 수 있다. 본원에 제공된 제약 조성물의 국소 제제는 또한 리포솜, 미셀, 마이크로구체, 나노시스템 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0192] 본원에 제공된 국소 제제에 사용하기에 적합한 제약상 허용되는 담체 및 부형제는 수성 비히클, 수혼화성 비히클, 비-수성 비히클, 미생물의 성장에 대항하는 항미생물제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 증진제, 등장화제, 완충제, 향산화제, 국부 마취제, 현탁화제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트화제, 침투 증진제, 동결보호제, 동결건조보호제, 증점제, 및 불활성 기체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0193] 제약 조성물은 또한 전기천공, 이온영동, 음과영동, 초음파영동 및 미세바늘 또는 바늘-무함유 주사, 예컨대 파우더젝트(POWDERJECT)<sup>TM</sup> (키론 코퍼레이션(Chiron Corp.), 캘리포니아주 에머리빌) 및 바이오젝트(BIOJECT)<sup>TM</sup> (바이오젝트 메디칼 테크놀로지스 인크.(Bioject Medical Technologies Inc.), 오레곤주 투알라틴)에 의해 국소로 투여될 수 있다.
- [0194] 본원에 제공된 제약 조성물은 연고, 크림 및 겔의 형태로 제공될 수 있다. 적합한 연고 비히클은 유질 또는 탄화수소 베이스, 예를 들어, 예컨대 라드, 벤조인화 라드, 올리브 오일, 목화씨 오일 및 다른 오일, 백색 페트롤라툼; 유화성 또는 흡수 베이스, 예컨대 친수성 페트롤라툼, 히드록시스테아린 술페이트, 및 무수 라놀린; 물-제거성 베이스, 예컨대 친수성 연고; 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한 수용성 연고 베이스; 세틸알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린 및 스테아르산을 포함한, 유중수 (W/O) 에멀전 또는 수중유 (O/W) 에멀전인 에멀전 베이스를 포함한다. 이들 비히클은 연화제이지만, 일반적으로 향산화제 및 보존제의 첨가를 필요로 한다.
- [0195] 적합한 크림 베이스는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 크림 비히클은 물-세척가능할 수 있고, 오일 상, 유화제 및 수성 상을 함유할 수 있다. 오일 상은 또한 "내부" 상으로 불리며, 이는 일반적으로 페트롤라툼 및 지방 알콜, 예컨대 세틸 또는 스테아릴 알콜로 구성된다. 수성 상은 통상적으로, 반드시 아니지만, 부피에 있어서 오일 상을 초과하며, 일반적으로 함습제를 함유한다. 크림 제제 중 유화제는 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제일 수 있다.
- [0196] 겔은 반고체, 현탁액-유형 시스템이다. 단일-상 겔은 액체 담체 전체에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분포된 유기 거대분자를 함유한다. 적합한 겔화제는 가교 아크릴산 중합체, 예컨대 카르보머, 카르복시폴리알킬렌, 카르보폴(Carbopol)<sup>®</sup>; 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 폴리비닐알콜; 셀룰로스 중합체, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸

셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 및 메틸셀룰로스; 검, 예컨대 트라가칸트 및 크산탄 검; 알긴산나트륨; 및 젤라틴을 포함한다. 균일한 겔을 제조하기 위해, 분산제, 예컨대 알콜 또는 글리세린이 첨가될 수 있거나, 또는 겔화제가 연화처리, 기계적 혼합 및/또는 교반에 의해 분산될 수 있다.

[0197] 본원에 제공된 제약 조성물은 좌제, 페사리, 부우지, 습포제 또는 찜질약, 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 플라스터, 피임제, 연고, 용액, 에멀전, 현탁액, 탐폰, 겔, 폼, 스프레이 또는 관장제의 형태로 직장, 요도, 질 또는 질주위로 투여될 수 있다. 이들 투여 형태는 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0198] 직장, 요도 및 질 좌제는 통상의 온도에서 고체이지만 체온에서는 용융 또는 연화되어 구멍 내부로 활성 성분(들)을 방출하는, 신체 구멍 내로의 삽입을 위한 고형체이다. 직장 및 질 좌제에 이용되는 제약상 허용되는 담체는, 본원에 제공된 제약 조성물과 함께 제제화되는 경우 체온 근처의 융점을 생성하는 비히클, 예컨대 강화제; 및 비술파이트 및 소듐 메타비술파이트를 포함한, 본원에 기재된 바와 같은 항산화제를 포함한다. 적합한 비히클은 코코아 버터 (테오브로마 오일), 글리세린-젤라틴, 카르보왁스 (폴리옥시에틸렌 글리콜), 경랍, 파라핀, 백색 및 황색 왁스, 및 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세리드의 적절한 혼합물, 히드로겔, 예컨대 폴리비닐 알콜, 히드록시에틸 메타크릴레이트, 폴리아크릴산; 글리세린화 젤라틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다양한 비히클의 조합물이 사용될 수 있다. 직장 및 질 좌제는 압축 방법 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 직장 및 질 좌제의 전형적인 중량은 약 2 내지 3 g이다.

[0199] 본원에 제공된 제약 조성물은 용액, 현탁액, 연고, 에멀전, 겔-형성 용액, 용액용 분말, 겔, 안구 삽입물 및 이식물의 형태로 눈에 투여될 수 있다.

[0200] 본원에 제공된 제약 조성물은 비강내로 또는 흡입에 의해 기도로 투여될 수 있다. 제약 조성물은 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저, 예컨대 미세 연무를 생성하기 위한 전기유체역학을 사용하는 아토마이저, 또는 네블라이저를 사용하여 단독으로 또는 적합한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판과 조합하여 전달하기 위한 에어로졸 또는 용액의 형태로 제공될 수 있다. 제약 조성물은 또한 단독으로 또는 불활성 담체, 예컨대 락토스 또는 인지질과 조합하여 취입하기 위한 건조 분말; 및 점비제로서 제공될 수 있다. 비강내 사용의 경우, 분말은 키토산 또는 시클로텍스트린을 포함한 생체접착제를 포함할 수 있다.

[0201] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 네블라이저에 사용하기 위한 용액 또는 현탁액은 에탄올, 수성 에탄올, 또는 본원에 제공된 활성 성분의 분산, 가용화 또는 연장 방출을 위한 적합한 대체제, 용매로서의 추진제; 및/또는 계면활성제, 예컨대 소르비탄 트리올레에이트, 올레산 또는 올리고락트산을 함유하도록 제제화될 수 있다.

[0202] 본원에 제공된 제약 조성물은 흡입에 의해 전달하기에 적합한 크기, 예컨대 50 마이크로미터 이하, 또는 10 마이크로미터 이하로 마이크로화될 수 있다. 이러한 크기의 입자는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 과분쇄 방법, 예컨대 나선형 제트 밀링, 유동층 제트 밀링, 나노입자를 형성하기 위한 초임계 유체 가공, 고압 균질화, 또는 분무 건조를 사용하여 제조될 수 있다.

[0203] 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트리지는 본원에 제공된 제약 조성물의 분말 믹스; 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분; 및 성능 개질제, 예컨대 1-류신, 만니톨 또는 스테아르산마그네슘을 함유하도록 제제화될 수 있다. 락토스는 무수이거나 또는 1수화물 형태일 수 있다. 다른 적합한 부형제는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 크실리톨, 프룩토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다. 흡입/비강내 투여를 위한 본원에 제공된 제약 조성물은 적합한 향미제, 예컨대 멘톨 및 레보멘톨, 또는 감미제, 예컨대 사카린 또는 사카린 소듐을 추가로 포함할 수 있다.

[0204] 국소 투여를 위해 본원에 제공된 제약 조성물은 지연-, 지속-, 펄스-, 제어-, 표적화 및 프로그래밍 방출을 포함하는, 즉시 방출 또는 변형 방출되도록 제제화될 수 있다.

[0205] 변형 방출

[0206] 본원에 제공된 제약 조성물은 변형 방출 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "변형 방출"은 동일한 경로에 의해 투여되는 경우 활성 성분(들)의 방출의 속도 또는 장소가 즉시 투여 형태의 것과는 상이한 투여 형태를 지칭한다. 변형 방출 투여 형태는 지연-, 연장-, 장기-, 지속-, 펄스형- 또는 펄스-, 제어-, 가속- 및 신속-, 표적화-, 프로그래밍-방출, 및 위 체류 투여 형태를 포함한다.

[0207] 변형 방출 투여 형태의 제약 조성물은 매트릭스 제어 방출 장치, 삼투성 제어 방출 장치, 다중미립자 제어 방출

장치, 이온-교환 수지, 장용 코팅, 다중층 코팅, 마이크로구체, 리포솜 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 변형 방출 장치 및 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 활성 성분(들)의 방출 속도는 또한 활성 성분(들)의 입자 크기 및 다형성을 변화시킴으로써 변형될 수 있다.

[0208] 변형 방출 투여 형태의 본원에 제공된 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 매트릭스 제어 방출 장치를 사용하여 제작될 수 있다.

[0209] 특정 실시양태에서, 변형 방출 투여 형태의 본원에 제공된 제약 조성물은 합성 중합체, 및 자연 발생 중합체 및 유도체, 예컨대 폴리사카라이드 및 단백질을 포함한, 수팽윤성, 침식성 또는 가용성 중합체인 침식성 매트릭스 장치를 사용하여 제제화된다.

[0210] 침식성 매트릭스를 형성하는데 유용한 물질은 키틴, 키토산, 텍스트란 및 폴루란; 검 한천, 아라비아 검, 검 카라야, 로커스트 빈 검, 트라가칸트 검, 카라기난, 검 가티, 구아 검, 크산탄 검 및 스크레로글루칸; 전분, 예컨대 텍스트린 및 말토텍스트린; 친수성 콜로이드, 예컨대 펙틴; 포스파티드, 예컨대 레시틴; 알기네이트; 프로필렌 글리콜 알기네이트; 젤라틴; 콜라겐; 및 셀룰로스, 예컨대 에틸 셀룰로스 (EC), 메틸에틸 셀룰로스 (MEC), 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC), CMEC, 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 셀룰로스 아세테이트 (CA), 셀룰로스 프로피오네이트 (CP), 셀룰로스 부티레이트 (CB), 셀룰로스 아세테이트 부티레이트 (CAB), CAP, CAT, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), HPMCP, HPMCAS, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (HPMCAT) 및 에틸히드록시 에틸셀룰로스 (EHEC); 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 알콜; 폴리비닐 아세테이트; 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리아크릴아미드; 폴리아크릴산; 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체 (유드라짓(EUDRAGIT)®, 뉴저지주 피스카타웨이 소재 롬 아메리카, 인크.(Rohm America, Inc.)); 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트); 폴리락티드; L-글루탐산과 에틸-L-글루타메이트의 공중합체; 분해성 락트산-글리콜산 공중합체; 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산; 및 다른 아크릴산 유도체, 예컨대 부틸메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트 및 (트리메틸아미노에틸)메타크릴레이트 클로라이드의 단독중합체 및 공중합체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0211] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 비-침식성 매트릭스 장치로 제제화된다. 활성 성분(들)은 불활성 매트릭스 중에 용해 또는 분산되고, 투여 시 주로 불활성 매트릭스를 통한 확산에 의해 방출된다. 비-침식성 매트릭스 장치로서 사용하기에 적합한 물질은 불용성 플라스틱, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐 클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원공중합체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체; 친수성 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 크로스포비돈 및 가교 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트; 및 지방 화합물, 예컨대 카르나우바 왁스, 미세결정질 왁스 및 트리글리세리드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0212] 매트릭스 제어 방출 시스템에서, 목적하는 방출 동역학은, 예를 들어 사용되는 중합체 유형, 중합체 점도, 중합체 및/또는 활성 성분(들)의 입자 크기, 활성 성분(들) 대 중합체의 비, 및 조성물 중 다른 부형제를 통해 제어될 수 있다.

[0213] 변형 방출 투여 형태의 본원에 제공된 제약 조성물은 직접 압축, 건식 또는 습식 과립화 이후 압축, 용융-과립화 이후 압축을 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0214] 변형 방출 투여 형태의 본원에 제공된 제약 조성물은 1-챔버 시스템, 2-챔버 시스템, 비대칭 막 기술 (AMT) 및 압출 코어 시스템 (ECS)을 포함한 삼투성 제어 방출 장치를 사용하여 제작될 수 있다. 일반적으로, 이러한 장치는 다음 적어도 2가지 부품을 갖는다: (a) 활성 성분(들)을 함유하는 코어; 및 (b) 코어를 캡슐화하는, 적어도 1개의 전달 포트를 갖는 반투과성 막. 반투과성 막은 압출에 의해 전달 포트(들)를 통한 약물 방출을 유발하도록, 수성 사용 환경으로부터 코어로의 물의 유입을 제어한다.

[0215] 활성 성분(들) 이외에도, 삼투 장치의 코어는 사용 환경으로부터 장치의 코어 내로 물을 수송하기 위한 구동력을 생성하는 삼투제를 임의로 포함한다. 삼투제의 한 부류인 수팽윤성 친수성 중합체는 또한 "삼투중합체" 및

"히드로겔"로 지칭되며, 이는 친수성 비닐 및 아크릴 중합체, 폴리사카라이드, 예컨대 알긴산칼슘, 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리프로필렌 글리콜 (PPG), 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴) 산, 폴리(메타크릴) 산, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 가교 PVP, 폴리비닐 알콜 (PVA), PVA/PVP 공중합체, 소수성 단량체, 예컨대 메틸 메타크릴레이트 및 비닐 아세테이트와의 PVA/PVP 공중합체, 큰 PEO 블록을 함유하는 친수성 폴리우레탄, 소듐 크로스카르멜로스, 카라기난, 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC) 및 카르복시에틸 셀룰로스 (CEC), 알긴산나트륨, 폴리카르보필, 젤라틴, 크산탄 검, 및 소듐 스타치 글리콜레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0216] 다른 부류의 삼투제는 오스모젠이며, 이는 물을 흡수하여 둘러싸인 코팅의 장벽을 가로질러 삼투압 구배에 영향을 미칠 수 있다. 적합한 오스모젠은 무기 염, 예컨대 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 황산리튬, 염화칼륨 및 황산나트륨; 당, 예컨대 텍스트로스, 프룩토스, 글루코스, 이노시톨, 락토스, 말토스, 만니톨, 라피노스, 소르비톨, 수크로스, 트레할로스 및 크실리톨; 유기 산, 예컨대 아스코르브산, 벤조산, 푸마르산, 시트르산, 말레산, 세바스산, 소르브산, 아디프산, 에데트산, 글루탐산, p-톨루엔설폰산, 숙신산 및 타르타르산; 우레아; 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0217] 상이한 용해 속도의 삼투제를 사용하여 활성 성분(들)이 투여 형태로부터 초기에 신속히 전달되는 방법에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 무정형 당, 예컨대 만노겔(Mannogeme) EZ (에스피아이 파마(SPI Pharma), 텔라웨어주 루이스)를 사용하여, 처음 몇 시간 동안 목적하는 치료 효과를 즉시 가져오기 위해 보다 빠른 전달을 제공하고, 연장된 시간 기간에 걸쳐 목적하는 수준의 치료적 또는 예방적 효과를 유지하기 위해 잔류량을 점진적으로 및 연속적으로 방출할 수 있다. 이 경우, 활성 성분(들)은 대사 및 배출된 활성 성분의 양을 대체하기 위한 속도로 방출된다.

[0218] 코어는 또한 투여 형태의 성능을 증진시키거나 또는 안정성 또는 가공성을 촉진시키기 위해 본원에 기재된 바와 같은 매우 다양한 다른 부형제 및 담체를 포함할 수 있다.

[0219] 반투과성 막을 형성하는데 유용한 물질은 생리학상 관련 pH에서 수투과성 및 수불용성이거나 또는 화학적 변경, 예컨대 가교에 의해 수불용성이 되기 쉬운 다양한 등급의 아크릴, 비닐, 에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르 및 셀룰로스 유도체를 포함한다. 코팅을 형성하는데 유용한 적합한 중합체의 예는 가소화, 비가소화 및 강화 셀룰로스 아세테이트 (CA), 셀룰로스 디아세테이트, 셀룰로스 트리아세테이트, CA 프로피오네이트, 셀룰로스 니트레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트 (CAB), CA 에틸 카르바메이트, CAP, CA 메틸 카르바메이트, CA 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), CA 디메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카르보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸 술포네이트, CA 부틸 술포네이트, CA p-톨루엔 술포네이트, 한천 아세테이트, 아밀로스 트리아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트리아세테이트, 아세트알데히드 디메틸 아세테이트, 로커스트 빈 검의 트리아세테이트, 히드록실화 에틸렌-비닐아세테이트, EC, PEG, PPG, PEG/PPG 공중합체, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리(아크릴) 산 및 에스테르 및 폴리(메타크릴) 산 및 에스테르 및 그의 공중합체, 전분, 텍스트란, 텍스트린, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알켄, 폴리에테르, 폴리술폰, 폴리에테르술폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스를 포함한다.

[0220] 반투과성 막은 또한 미국 특허 번호 5,798,119에 개시된 바와 같은 소수성 미세다공성 막일 수 있으며, 여기서 세공은 실질적으로 기체로 채워져 있고 수성 매질에 의해 습윤되지 않지만 물에 대해 투과성이다. 이러한 소수성이지만 수투과성 막은 전형적으로 소수성 중합체, 예컨대 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에테르, 폴리술폰, 폴리에테르술폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스로 구성된다. 반투과성 막상의 전달 포트(들)는 기계적 또는 레이저 드릴링에 의해 코팅후 형성될 수 있다. 전달 포트(들)는 또한 수용성 물질의 플러그의 침식에 의해 또는 코어 내 압입 위 막의 보다 얇은 부분의 파열에 의해 계내 형성될 수 있다. 추가로, 전달 포트는 코팅 과정 동안 형성될 수 있다.

[0221] 방출된 활성 성분(들)의 총량 및 방출 속도는 반투과성 막의 두께 및 다공성, 코어의 조성, 및 전달 포트의 수, 크기 및 위치를 통해 실질적으로 조정될 수 있다.

[0222] 삼투성 제어-방출 투여 형태의 제약 조성물은 제제의 성능 또는 가공성을 촉진시키기 위해 본원에 기재된 바와 같은 추가의 통상적인 부형제를 추가로 포함할 수 있다.



- [0223] 삼투성 제어-방출 투여 형태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다.
- [0224] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제약 조성물은 활성 성분(들) 및 다른 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코어를 코팅하는 비대칭 삼투막을 포함하는 AMT 제어-방출 투여 형태로서 제제화된다. AMT 제어-방출 투여 형태는 직접 압축, 건식 과립화, 습식 과립화 및 침지-코팅 방법을 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다.
- [0225] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제약 조성물은 활성 성분(들), 히드록실에틸 셀룰로스 및 다른 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투막을 포함하는 ESC 제어-방출 투여 형태로서 제제화된다.
- [0226] 변형 방출 투여 형태의 본원에 제공된 제약 조성물은 직경 약 10  $\mu\text{m}$  내지 약 3 mm, 약 50  $\mu\text{m}$  내지 약 2.5 mm, 또는 약 100  $\mu\text{m}$  내지 1 mm 범위의 다수의 입자, 과립 또는 펠릿을 포함하는 다중미립자 제어 방출 장치에 의해 제작될 수 있다. 이러한 다중미립자는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법, 예컨대 습식 및 건식 과립화, 압출/구형화, 롤러-압밀, 용융-응결 및 스프레이-코팅 시드 코어에 의해 제조될 수 있다.
- [0227] 본원에 기재된 바와 같은 다른 부형제는 제약 조성물과 블렌딩되어 다중미립자를 가공 및 형성하는 것을 보조할 수 있다. 생성된 입자는 그 자체가 다중미립자 장치를 구성할 수 있거나, 또는 다양한 필름형성 물질, 예컨대 장용 중합체, 수팽윤성 및 수용성 중합체에 의해 코팅될 수 있다. 다중미립자는 캡슐 또는 정제로서 추가로 가공될 수 있다.
- [0228] 표적화 전달
- [0229] 리포솜-, 재밀봉된 적혈구- 및 항체-기반 전달 시스템을 포함한, 본원에 제공된 제약 조성물은 또한 치료될 대상체의 특정한 조직, 수용체 또는 신체 다른 영역으로 표적화되도록 제제화될 수 있다.
- [0230] 투여량
- [0231] 틱 장애 또는 VMAT2 억제와 연관된 다른 상태, 장애 또는 질환의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 호전에 있어서, 적절한 투여량 수준은 일반적으로 1일에 kg 환자 체중당 약 0.001 내지 100 mg (1일에 mg/kg), 1일에 약 0.01 내지 약 80 mg/kg, 1일에 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 1일에 약 0.5 내지 약 25 mg/kg, 또는 1일에 약 1 내지 약 20 mg/kg이며, 이는 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 이 범위 내에서 투여량은 1일에 0.005 내지 0.05, 0.05 내지 0.5, 또는 0.5 내지 5.0, 1 내지 15, 1 내지 20, 또는 1 내지 50 mg/kg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.001 내지 100 mg/kg이다.
- [0232] 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 25 내지 100 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.01 내지 약 40 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.1 내지 약 80 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.1 내지 약 50 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.1 내지 약 40 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.5 내지 약 80 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.5 내지 약 40 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.5 내지 약 25 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 1 내지 약 80 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 1 내지 약 75 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 1 내지 약 50 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 1 내지 약 40 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 1 내지 약 25 mg/kg이다.
- [0233] 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 5.0 내지 150 mg이고, 특정 실시양태에서 1일에 10 내지 100 mg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 80 mg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 40 mg이다.
- [0234] 경구 투여의 경우, 제약 조성물은 치료될 환자에 대한 투여량의 대중적 조정을 위해 1.0 내지 1,000 mg의 활성 성분, 특히 약 1, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 40, 약 45, 약 50, 약 75, 약 80, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 750, 약 800, 약 900, 및 약 1,000 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 100 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 80 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 75 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 50 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 40 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다.

있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 25 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 조성물은 1일에 1회, 2회, 3회 및 4회를 포함한, 1일에 1 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다.

[0235] 그러나, 임의의 특정한 환자를 위한 구체적 용량 수준 및 투여 빈도는 사용되는 구체적 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합물, 특정한 상태의 중증도, 및 요법을 겪는 숙주를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있고 그에 좌우될 것임이 이해될 것이다.

[0236] 본원에 제공된 화합물은 또한 틱 장애 및 통상적으로 항정신병 약물을 사용하여 치료되는 다른 상태를 포함한, 본원에 제공된 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 호전에 유용한 다른 작용제와 조합되거나 또는 그와 조합되어 사용될 수 있다.

[0237] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 또한 정형 항정신병제 약물과 조합되거나 또는 그와 조합되어 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 정형 항정신병제 약물은 플루페나진, 할로페리돌, 룩사핀, 몰린돈, 페르페나진, 피모지드, 슬피리드, 티오리다진 또는 트리플루오페라진이다. 특정 실시양태에서, 항정신병 약물은 비정형 항정신병 약물이다. 특정 실시양태에서, 비정형 항정신병 약물은 아리피프라졸, 아세나핀, 클로자핀, 일로페리돈, 올란자핀, 팔리페리돈, 퀘티아핀, 리스페리돈 또는 지프라스리돈이다. 특정 실시양태에서, 비정형 항정신병 약물은 클로자핀이다.

[0238] 이러한 다른 작용제 또는 약물은 그의 통상적으로 사용되는 경로에 의해 및 양으로, 본원에 제공된 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 화합물이 1종 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우에, 본원에 제공된 화합물에 더하여 이러한 다른 약물을 함유하는 제약 조성물이 이용될 수 있으나, 요구되지는 않는다. 따라서, 본원에 제공된 제약 조성물은 본원에 제공된 화합물에 더하여, 1종 이상의 다른 활성 성분 또는 치료제를 또한 함유하는 것들을 포함한다.

[0239] 본원에 제공된 화합물 대 제2 활성 성분의 중량비는 각각의 성분의 유효 용량에 따라 달라질 수 있고 그에 좌우될 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물이 제2 약물, 또는 이러한 다른 약물을 함유하는 제약 조성물과 조합되어 사용되는 경우에, 미립자 대 제2 약물의 중량비는 약 1,000:1 내지 약 1:1,000, 또는 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 수 있다.

[0240] 본원에 제공된 미립자 및 다른 활성 성분의 조합물은 일반적으로 상기 언급된 범위 내에 포함될 것이나, 각각의 경우에서 각각의 활성 성분의 유효 용량이 사용되어야 한다.

[0241] 본 개시내용의 실시양태의 예가 하기 실시예에 제공된다. 하기 실시예는 단지 예시로서 제시되고 본 개시내용을 사용하는데 있어서 통상의 기술자를 보조한다. 실시예는 본 개시내용의 범주를 어떤 방식으로든 달리 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0242] 실시예

[0243] 실시예 1: 발베나진, 테트라베나진 및 그의 대사물의 약리학적 특징화

[0244] 경구 투여시, TBZ는 환원되어, 집합적으로 디히드로테트라베나진 (DHTBZ)으로 지칭되는 4종의 별개의 이성질체 2급 알콜 대사물을 형성하며, 이는 3개의 비대칭 탄소 중심 (C-2, C-3 및 C-11 $\beta$ )을 함유하고, 가설에 근거하여 8종의 입체이성질체를 생성할 수 있다. 그러나, C-3 및 C-11 $\beta$  탄소가 고정된 상대 배위를 갖기 때문에, 단지 4종의 입체이성질체만이 가능하다: R,R,R-DHTBZ 또는 (+)- $\alpha$ -DHTBZ (대안적 명명법) 또는 NBI-98782 (실험실 명명법); S,S,S-DHTBZ 또는 (-)- $\alpha$ -DHTBZ 또는 NBI-98771; S,R,R-DHTBZ 또는 (+)- $\beta$ -DHTBZ 또는 NBI-98795; 및 R,S,S-DHTBZ 또는 (-)- $\beta$ -DHTBZ 또는 NBI-98772.

[0245] 래트 전뇌 막에 대한 [ $^3$ H]-DHTBZ 결합의 억제에 의해 각각의 화합물의 친화도를 측정하였다. R,R,R-DHTBZ 대비 친화도를 또한 계산하였으며, 이를 제시한다. 데이터는 통계적 계산을 위한 Ki의 음의 로그 (pKi)와 평균 및 SEM을 결정하기 위해 사용된 정규 분포 결합 파라미터 둘 다로서 보고된다. Ki 값을 평균 pKi로부터 10(-pKi)로서 결정하였다. R,R,R-DHTBZ 입체이성질체는 래트 및 인간 VMAT2 둘 다에 대해 최고 친화도로 (Ki = 1.0 내지 4.2 nM) 결합한다. 비교하면, 나머지 3종의 DHTBZ 입체이성질체 (S,R,R-DHTBZ, S,S,S-DHTBZ, R,S,S-DHTBZ)는 VMAT2에 각각 9.7, 250 및 690 nM의 Ki 값으로 결합한다.

[0246] 래트 전뇌에서의 시험관내 VMAT2 결합 친화도

| 화합물         | VMAT2               |                          |    |                                 |
|-------------|---------------------|--------------------------|----|---------------------------------|
|             | K <sub>i</sub> , nm | pK <sub>i</sub> 평균 (SEM) | N  | R,R,R-DHTBZ 대비 친화도 <sup>a</sup> |
| R,R,R-DHTBZ | 4.2                 | 8.38 (0.42)              | 27 | 1.0                             |
| S,R,R-DHTBZ | 9.7                 | 8.01 (0.32)              | 6  | 2.3                             |
| S,S,S-DHTBZ | 250                 | 6.60 (0.22)              | 4  | 60                              |
| R,S,S-DHTBZ | 690                 | 6.16 (0.05)              | 5  | 160                             |

[0247]

[0248] <sup>a</sup>R,R,R-DHTBZ 대비 친화도를 동일한 연구에서 결정된 K<sub>i</sub> 값을 사용하여 계산하였다.

[0249] 발베나진 (VBZ, NBI-98854)의 1차 대사 클리어런스 경로는 가수분해 (R,R,R-DHTBZ를 형성함) 및 단일-산화 (대사물 NBI-136110을 형성함)이다. VBZ의 2종의 가장 풍부한 순환 대사물인 R,R,R-DHTBZ 및 NBI-136110이 점차 형성되고, 이들의 혈장 농도는 VBZ와 유사한 반감기로 감소한다.

[0250] VBZ 및 그의 대사물인 R,R,R-DHTBZ 및 NBI-136110을 세포주 또는 천연 조직에서 VMAT2에 대한 [<sup>3</sup>H]-DHTBZ의 결합을 억제하는 그의 능력에 대해 시험하였다. 각각의 화합물의 친화도를 인간 혈소판 또는 래트 선조체 막에 대한 [<sup>3</sup>H]-DHTBZ 결합의 억제에 의해 측정하였다. R,R,R-DHTBZ 대비 친화도를 또한 계산하였으며, 이를 제시한다. 데이터는 통계적 계산을 위한 K<sub>i</sub>의 음의 로그 (pK<sub>i</sub>)와 평균 및 SEM을 결정하기 위해 사용된 정규 분포 결합 파라미터 둘 다로서 보고된다 (각각의 조직에서 각각의 화합물에 대해 n=4). K<sub>i</sub> 값은 평균 pK<sub>i</sub>로부터 10<sup>(-pK<sub>i</sub>)</sup>로서 결정하였다. 1차 대사물인 R,R,R-DHTBZ는 래트 선조체 및 인간 혈소판 균질물에서 VMAT2의 가장 강력한 억제제였다.

[0251] 발베나진 및 그의 대사물의 시험관내 VMAT2 결합 친화도

| 화합물         | 래트 선조체              |                          |                    | 인간 혈소판              |                          |                    |
|-------------|---------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|--------------------|
|             | K <sub>i</sub> , nm | pK <sub>i</sub> 평균 (SEM) | R,R,R-DHTBZ 대비 친화도 | K <sub>i</sub> , nm | pK <sub>i</sub> 평균 (SEM) | R,R,R-DHTBZ 대비 친화도 |
| 발베나진        | 110                 | 6.95 (0.02)              | 39                 | 150                 | 6.82 (0.02)              | 45                 |
| R,R,R-DHTBZ | 1.98                | 8.70 (0.09)              | 1.0                | 3.1                 | 8.52 (0.03)              | 1.0                |
| NBI-136610  | 160                 | 6.80 (0.02)              | 57                 | 220                 | 6.65(0.04)               | 67                 |

[0252]

[0253] VBZ 및 NBI-136110은 VMAT2 억제에 대해 유사한 효과를 가졌지만, K<sub>i</sub> 값은 R,R,R-DHTBZ의 K<sub>i</sub> 값 (더 낮은 친화도)의 대략 40-65배였다. 이들 결과는 래트 전뇌에서 DHTBZ 입체이성질체 (즉, TBZ 대사물)의 방사성리간드 결합 검정에 의해 확증되었으며, 이는 또한 R,R,R-DHTBZ가 VMAT2의 가장 강력한 억제제이고, 그 다음이 S,R,R-DHTBZ라는 것을 나타냈다. 비교하면, TBZ의 다른 2종의 1차 대사물인 S,S,S-DHTBZ 및 R,S,S-DHTBZ는 R,R,R-DHTBZ보다 대략 60배 및 160배 더 약한 친화도를 갖는 불량한 VMAT2 억제제인 것으로 밝혀졌다.

[0254] GPCR, 세포-표면 모노아민 수송체, 및 인간 에테르-아-고-고-관련 유전자 (HERG)의 심장 칼륨 채널을 포함한 이온 채널을 비롯한 다중 부류의 단백질 표적의 광범위 세레프(Cerep) 스크린에서 VMAT2 이외의 다른 표적에 대한 VBZ 및 그의 대사물 R,R,R-DHTBZ 및 NBI-136110의 친화도를 평가하였다.

[0255] 이들 화합물에 대한 80개 초과 표적의 다중-표적 활성 스크린 (세레프 스크린)은 VBZ 및 그의 대사물 R,R,R-DHTBZ 및 NBI-136110이 1-10 μM의 농도에서 임의의 표적에 대한 동족 리간드의 결합을 50% 초과로 억제하지 않았다는 것을 입증하였다. 대조적으로, VBZ가 아니라 TBZ의 대사물인 다른 3종의 DHTBZ 입체이성질체 (S,R,R-DHTBZ, S,S,S-DHTBZ, R,S,S-DHTBZ)는 세로토닌, 도파민 및 아드레날린성 수용체를 포함한 다수의 수용체 하위유형에 대한 리간드 결합의 >50% 억제를 나타냈다. 결과는 대조군 특이적 결합의 퍼센트로서 표현되었다: (시험된 화합물 특이적 결합/대조군 특이적 결합) x 100. 모든 화합물을 1 또는 10 μM 최종 농도에서 시험하였으며, 결과는 세레프에서 초기 스크린으로서 수행된 보다 많은 80개 표적 패널로부터 발췌한 것이다 (각각의 표적에서 각각의 화합물에 대해 n=2). 볼드체 결과 (>50%)는 표적 수용체에서의 활성을 나타낸다.

[0256] 도파민, 세로토닌 및 아드레날린성 수용체에서의 발베나진 및 DHTBZ 입체이성질체의 시험관내 활성

| 수용체 표적                 | 발베나진 | <i>R,R,R</i> -DHTBZ | <i>S,R,R</i> -DHTBZ | <i>S,S,S</i> -DHTBZ/<br><i>R,S,S</i> -DHTBZ <sup>a</sup> |
|------------------------|------|---------------------|---------------------|----------------------------------------------------------|
| 세로토닌5-HT <sub>1A</sub> | 26   | 17                  | <b>69</b>           | <b>96</b>                                                |
| 세로토닌5-HT <sub>2A</sub> | 1    | -4                  | 3                   | <b>84</b>                                                |
| 세로토닌5-HT <sub>7</sub>  | 4    | 3                   | <b>80</b>           | <b>98</b>                                                |
| 도파민 D <sub>1</sub>     | 8    | -6                  | -5                  | <b>82</b>                                                |
| 도파민 D <sub>2(s)</sub>  | 2    | 6                   | 25                  | <b>89</b>                                                |

[0257]

[0258] <sup>a</sup> 광범위한 패널 스크린의 목적으로, *S,S,S*- 및 *R,S,S*-대사물을 50/50 혼합물로서 시험하였다.

[0259]

모노아민 시스템을 보다 상세히 설명하기 위해, TBZ 및 VBZ의 공통적인 대사물 (*R,R,R*-DHTBZ) 및 TBZ 및 VBZ에 고유한 다른 관련 대사물에 대한 도파민 (DAT), 세로토닌 (SERT) 및 노르에피네프린 (NET)의 수용체 뿐만 아니라 도파민, 세로토닌 및 아드레날린 수용체 하위유형에 대한 상세한 방사성리간드 결합 검정을 수행하였다. 이러한 상세한 분석은 *R,R,R*-DHTBZ의 VMAT2 수용체에 대한 높은 특이성, 및 다른 TBZ 대사물의 도파민 및 세로토닌 수용체 하위유형에 대한 비교적 높은 친화도를 포함한 비-특이적 활성을 보여주었다. 흥미롭게도, *R,R,R*-DHTBZ 대사물은 모노아민 수용체에 대해 가장 큰 비-선택성을 나타냈다. TBZ 또는 VBZ 대사물 중 어떤 것도 모노아민 수용체 DAT, SERT 또는 NET에 대해 친화도를 갖지 않았다. VMAT2에 대한 선택성 프로파일을 완성하기 위해, 이들 화합물의 인간 VMAT1 수용체에 대한 기능적 활성을 VMAT1을 발현하는 세포에서 시험하였다. VMAT1의 비-선택적 비가역적 고친화도 흡수 억제제인 레세르핀은 VMAT1을 통한 흡수를 실질적으로 억제하였지만, 최대 10 μM의 농도에서 TBZ, VBZ 또는 그의 대사물 *R,R,R*-DHTBZ 또는 NBI-136110의 유의한 억제 활성은 존재하지 않았다. VMAT1 및 VMAT2 둘 다에 대해, 형질감염되지 않은 숙주 세포에서 흡수를 측정하였으며, 이는 과량의 레세르핀의 존재 하의 형질감염된 세포와 유사한 것으로 밝혀졌다.

[0260]

방사성리간드 결합 검정 및 광범위한 패널 스크린은 VMAT2 수용체에서의 다양한 효력에 더하여, TBZ의 다른 DHTBZ 대사물 중 2종 (*S,S,S*-DHTBZ 및 *R,S,S*-DHTBZ)이 D1 및 D2 수용체와 상호작용한다는 것을 나타낸다. VBZ는 이들 DHTBZ 입체이성질체 중 어느 하나로도 대사되지 않기 때문에, 직간접적으로 대사물을 통한 시냅스후 도파민 수용체에 대한 그의 효과는 존재하지 않는다.

[0261]

또한, 광범위한 패널 스크린으로부터의 결과는 VBZ 및 그의 주요 대사물 (*R,R,R*-DHTBZ 및 NBI-136110)이 수용체, 모노아민 수송체 및 이온 채널을 포함한 80개 초과 of 결합 부위에 대한 친화도가 거의 내지 전혀 없다는 것을 나타낸다. 이 프로파일은 오프-타겟 약리학적 효과에 대한 낮은 잠재력을 시사한다. 또한, TBZ, VBZ 및 그의 대사물 *R,R,R*-DHTBZ 및 NBI-136110을 사용한 흡수 연구는 이들이 공지된 VMAT1/VMAT2 억제제인 레세르핀과 비교하여 VMAT1을 통한 모노아민의 흡수에 대해 유의한 효과를 갖지 않았기 때문에 VMAT2에 대한 이들 화합물의 선택성을 확인시켜 주었다.

[0262]

VBZ의 선택성 및 특이성은 약리학적 효과의 2가지 생체내 대응 측정을 사용하여 특징적으로 입증되었다. 아드레날린성 활성화 및 D2 도파민 수용체를 통해 조정되는 뇌하수체로부터의 프로락틴 방출에 의해 발생하는 것으로 공지된 안검하수증은, TBZ 및 VBZ를 사용한 치료 사이의 차이를 입증하였다. TBZ, VBZ 및 *R,R,R*-DHTBZ는 동등한 방식으로 안검하수증을 유도하였다. 이는 TBZ 또는 VBZ의 투여에 의해 형성된 대사물 또는 활성 대사물 자체 (*R,R,R*-DHTBZ)의 투여가 모두 시냅스전 모노아민 방출 (본 경우에는 안검하수증을 특이적으로 유도하는 노르에피네프린 방출에 관한 것임)에 영향을 미치는 VMAT2에서 활성을 갖는다는 것을 확인시켜 준다. 유사한 처리에 따라, 그러나 이번에는 도파민성 조절에 대한 대응물로서 프로락틴 방출을 사용하여, *R,R,R*-DHTBZ 및 VBZ (보다 적은 정도로)는 TBZ와 유사한 혈청 프로락틴 수준 증가를 유도하였다.

[0263]

12가지 임상 연구로부터의 풀링된 데이터에 기초하여 업데이트된 집단 약동학 모델을 사용하여, CYP2D6 저 대사자가 대략 1.7배 더 많은 대사물 노출을 나타내는 것으로 결정되었다.

[0264]

상기 기재된 다양한 실시양태는 조합되어 추가의 실시양태를 제공할 수 있다. 본 명세서에 언급되고/거나 출원 데이터 시트에 열거된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공보, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비-특허 공개물은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 실시양태의 측면은 필요에 따라 다양한 특허, 출원 및



공보의 개념을 사용하도록 변형되어 또 다른 추가 실시양태를 제공할 수 있다.

[0265]

상기 상세한 설명에 비추어 실시양태에 이들 및 다른 변화를 가할 수 있다. 일반적으로, 하기 청구범위에서 사용된 용어는 청구범위를 명세서 및 청구범위에 개시된 구체적 실시양태로 제한하는 것으로 해석되어서는 안되며, 이러한 청구범위가 부여하는 전체 범주의 등가물과 함께 모든 가능한 실시양태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 청구범위는 본 개시내용에 의해 제한되지 않는다.