

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0005415 (43) 공개일자 2017년01월13일
<hr/>		
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/55 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)	(71) 출원인 밸런스 테라퓨틱스 인크. 미국 캘리포니아주 94066 샌 부르노 베이힐 드라이브 1250 #125	
(52) CPC특허분류 A61K 31/55 (2013.01) A61K 9/0053 (2013.01)	(72) 발명자 리엔, 린든 미국 캘리포니아주 94010 힐스버러 로빈우드 레인 300	
(21) 출원번호 10-2016-7031237	(74) 대리인 특허법인 광장리앤고	
(22) 출원일자(국제) 2015년04월14일 심사청구일자 없음		
(85) 번역문제출일자 2016년11월08일		
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/025696		
(87) 국제공개번호 WO 2015/160766 국제공개일자 2015년10월22일		
(30) 우선권주장 61/979,918 2014년04월15일 미국(US)		
<hr/>		
전체 청구항 수 : 총 38 항		
<hr/>		
(54) 발명의 명칭 과수면증의 치료 방법		

(57) 요약

대상체에서의 과수면증을 치료하기 위한 방법, 제형 및 투여 섭생이 본원에 제공된다. 예를 들어, 본원에 제공된 방법은 GABA_A 클로라이드 채널 차단제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 펜틸렌테트라졸(P TZ)이다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

C07D 487/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

펜틸렌테트라졸(PTZ)을 과수면증(hypersomnia)을 가진 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 과수면증의 치료 방법으로서, 상기 투여가 과수면증을 치료하는 데에 효과적인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 적어도 연속 5일 동안 1일에 적어도 1회 투여되는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 PTZ 길항제가 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 1mg 내지 1,500mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 5mg 내지 1,000mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 10mg 내지 800mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 25mg 내지 600mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 25 내지 25,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 50 내지 20,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 100 내지 15,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 500 내지 10,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 1,000 내지 8,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 3,000 내지 6,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 대상체의 야간 수면 동안 또는 그 전에 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 대상체의 아침 각성(wake-up) 기간 동안 또는 그 전에 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 C_{max}가 뇌에서 달성되는, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 경구 제형으로 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 지연 방출(delayed release) 제형으로 투여되는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 지연 방출 제형이 뇌에서의 PTZ의 피크 농도를 투여 시간으로부터 30분 내지 12시간 지연시키는, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 지연 방출 제형이 대상체의 야간 수면 동안 또는 아침 각성 기간 동안 PTZ를 방출하는, 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 서방출(sustained release) 제형으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 서방출 제형이 PTZ의 치료학적 유효 용량을 투여 후 30분 내지 12시간 동안 유지시키는, 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 500ng*hr/mL 내지 150,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된, 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 1,000ng*hr/mL 내지 100,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된, 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 5,000ng*hr/mL 내지 50,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된, 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 10,000ng*hr/mL 내지 20,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된, 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 약 1,000ng*hr/mL 내지 50,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된, 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 대상체가 사람인, 방법

청구항 29

제1항에 있어서, 과수면증을 가진 상기 대상체의 뇌척수액(cerebrospinal fluid: CSF)이 과수면증을 갖지 않은 대상체의 CSF에 비해 상승된 수준의 내생 양성(endogenous positive) GABA_A 수용체 알로스테릭 조절제(allosteric modulator)를 포함하는, 방법.

청구항 30

제1항에 있어서, 상기 과수면증 증상이 대상체에서의 내생 양성 알로스테릭 GABA_A 수용체 조절제에 의해 중재되는, 방법

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 과수면증이 원발성(primary) 과수면증인, 방법.

청구항 32

제1항에 있어서, 상기 과수면증이 특발성 과수면증, 재발성 과수면증, 교대근무 수면장애(shift work sleeping disorder), 하지불안증후군(restless leg syndrome), 야간 근육긴장이상(nocturnal dystonia), 야간 운동장애, 클라인 레빈 증후군(Klein-Levin syndrome), 파킨슨병, 과도 수면, 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea), REM 행동장애, 엔도제핀 관련 재발성 혼미(endozepine related recurrent stupor), 전두 야간 근육긴장이상(frontal nocturnal dystonia), 야간 운동장애, 기면증 및 암페타민 내성 과수면증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 유형인, 방법.

청구항 33

제1항에 있어서, 상기 과수면증이 특발성 과수면증인, 방법.

청구항 34

제1항에 있어서, 상기 과수면증이 탈력발작(cataplexy, 脱力發作)이 없는 기면증인, 방법.

청구항 35

제1항에 있어서, 상기 과수면증이 탈력발작을 동반한 기면증인, 방법.

청구항 36

제1항에 있어서, 과수면증을 가진 상기 대상체가 스탠포드 수면 척도(Stanford Sleepiness Scale: SSS), 엠피웬스 졸림 척도(Epworth Sleepiness Scale: ESS), 다중 수면 잠재(multiple sleep latency: MSL) 검사, 각성상태 유지(maintenance of wakefulness: MWT) 검사, 객관적(objective) 심동 각성(psychomotor vigilance: PVT) 과제, 수면 설문지 기능적 결과(Functional Outcomes of Sleep Questionnaire: FOSQ), 다차원 피로 검사(Multidimensional Fatigue Inventory: MFI), 전반적 임상 인상-중증도 척도(Clinical Global Impression of Severity: CGI-S), 전반적 임상 인상-변화 척도(Clinical Global Impression of Change: CGI-C), 벡 우울증 검사(Beck Depression Inventory: BDI-II), 자가 보고된 포기니스 스코어(self-reported foggiess scores), 자가 보고된 무드 스코어(self-reported mood scores) 또는 자가 보고된 졸림 스코어(self-reported sleepiness scores)에 따라 평가되는, 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 과수면증을 가진 상기 대상체가 ESS에 대해 적어도 약 3포인트, MWT에서 수면잠복기(sleep onset latency: SOL)에 대해 적어도 약 2분, FOSQ에 대해 적어도 약 8포인트, 하나 이상의 MFI 척도에 대해 적어도 약 4포인트, CGI-S 또는 CGI-C에 대해 적어도 약 1포인트, BDI-II에 대해 적어도 약 4포인트 또는 자가 보고된 포기니스 스코어에 대해 적어도 약 1.0포인트 개선되는, 방법.

청구항 38

제1항에 있어서, 상기 PTZ가 적어도 1주의 기간 동안 100mg의 용량으로 1일 2회 투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 펜틸렌테트라졸(P TZ)의 투여에 의해 대상체에서의 과수면증(hypersomnia)을 치료하는 방법과 과수면증의 치료에 유용한 제형 및 투여 섭생이 본원에 제공된다.

배경 기술

[0002] 과수면증은 인구의 약 5%에서 발생하고 있고, 예를 들어, 자동차를 조작하거나, 사회생활을 하거나 직장생활을 유지하는 능력을 방해함으로써 개인에게 부담이 될 수 있다. 이것은 과도한 주간 졸림(excessive daytime sleepiness: EDS)을 특징으로 하는 장애이다. 넓게 분류하여 원발성(primary) 과수면증 및 이차(secondary) 과수면증이 있다. 원발성 과수면증은 수면과 각성을 조절하는 개인의 뇌 기능의 문제에 기인하는 것으로 여겨진다. 원발성 과수면증은 다른 내재적 질환 또는 병태에 관계없이 발생하는 것으로 생각된다. 이차 과수면증은 야간 수면 문제, 충분한 수면 불능, 또는 졸림을 야기하는, 예를 들어, 감염, 우울증, 신부전, 만성 피로 증후군, 및 파킨슨병 및 근긴장성이영양증과 같은 신경변성 질환을 포함한 다른 의학적 문제에 의한 것으로 여겨진다. 과수면증의 보다 구체적인 분류는, 예를 들어, "International Classification of Sleep Disorders - Second Edition(ICSD-2)(American Academy of Sleep Medicine, Westchester IL 2005); *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition(DSM-V)(American Psychiatric Association, Washington DC 2013)"를 포함한다. 과수면증의 임상적 특징을 기재하고 있는 다른 문헌들은, 예를 들어, "Ali et al., 2009, *J. Clin. Sleep Med.* 5, 562-568; Harris et al., 2012, *Neurol. Clin.* 30, 1027-1044"이다.

[0003] 원발성 과수면증의 기저를 이루는 병리 생리학에 대해서는 알려진 것이 많지 않다. 연구자들은 다른 것들 중에서도 아드레날린작동성 뉴런의 손상 또는 저하된 히스타민 수준이 원발성 과수면증과 관련이 있을 것으로 제안하였다. 예를 들어, "Montplaisir et al., 1982, *Neurology* 32(11), 1299-302; Kanbayashi et al., 2009, *Sleep* 32(2), 181-7; Harris et al., 2012, *Neurol Clin* 30, 1027-104"를 참조한다. 다른 사람들은 원발성 과수면증을 과수면증 환자에서의 타입 A 감마-아미노부티르산(type A gamma-aminobutyric acid: GABA_A) 수용체 활성의 내생 증대와 관련시켰다. 예를 들어, "Rye et al., 2012, *Sci. Transl. Med.* 4, 161ral51 (pages 1-10); Trotti, et al., 2013, *J. Psychopharmacol.*, 0269881113515062[online publication], Kelty et al., 2014, *J. Psychopharmacol.*, 0269881114523865[online publication]"를 참조한다.

[0004] 원발성 과수면증의 치료는 카페인, 암페타민, 모다피닐 및 아르모다피닐과 같은 자극제 및 각성 증진제를 포함한다. 예를 들어, "Ali et al., 2009, *J. Clin. Sleep Med.* 5, 562-568; Harris et al., 2012, *Neurol Clin* 30, 1027-104"를 참조한다. GABA 관련된 과수면증의 가능성이 있는 치료가 "미국 특허 출원 공보 제US 2011/0028418 A1호(Parker et al.)(2011년 2월 3일 공개); Trotti, et al., 2013, *J. Psychopharmacol.*, 0269881113515062[online publication], Kelty et al., 2014, *J. Psychopharmacol.*, 0269881114523865[online publication]"와 같은 문헌들에 기재되었다.

[0005] 바람직하지 않은 부작용이 없거나 복용시 습관성이 안되는, 예를 들어, 경구 투여될 수 있는 과수면증의 치료제가 요구된다.

발명의 내용

[0006] 펜틸렌테트라졸(P TZ)을 과수면증을 가진 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 과수면증의 치료 방법으로서, 상기 투여가 과수면증을 치료하는 데에 효과적인 방법이 본원에 제공된다.

[0007] 일부 실시양태에서, 상기 P TZ는 적어도 연속 5일 동안 1일에 적어도 1회 투여된다.

[0008] 일부 실시양태에서, 상기 P TZ 길항제는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여된다.

[0009] 일부 실시양태에서, 상기 P TZ는 약 1mg 내지 1,500mg의 용량으로 투여된다.

[0010] 일부 실시양태에서, 상기 P TZ는 약 5mg 내지 1,000mg의 용량으로 투여된다.

[0011] 일부 실시양태에서, 상기 P TZ는 약 10mg 내지 800mg의 용량으로 투여된다.

[0012] 일부 실시양태에서, 상기 P TZ는 약 25mg 내지 600mg의 용량으로 투여된다.

- [0013] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 25 내지 25,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 50 내지 20,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 100 내지 15,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 500 내지 10,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 1,000 내지 8,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 3,000 내지 6,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 300 내지 3,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 500 내지 3,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 1,000 내지 3,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 2,000 내지 3,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 대상체의 야간 수면 동안 또는 그 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 대상체의 아침 각성(wake-up) 기간 동안 또는 그 전에 투여된다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 상기 Cmax는 뇌에서 달성된다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 경구 제형으로 투여된다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 지연 방출(delayed release) 제형으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 지연 방출 제형은 뇌에서의 PTZ의 피크 농도를 투여 시간으로부터 30분 내지 12시간 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 지연 방출 제형은 대상체의 야간 수면 동안 또는 아침 각성 기간 동안 PTZ를 방출한다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 서방출(sustained release) 제형으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 서방출 제형은 PTZ의 치료학적 유효 용량을 투여 후 30분 내지 12시간 동안 유지시킨다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 500ng*hr/mL 내지 150,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 1,000ng*hr/mL 내지 100,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 5,000ng*hr/mL 내지 50,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 10,000ng*hr/mL 내지 20,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된다.
- [0032] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 1,000ng*hr/mL 내지 15,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 2,500ng*hr/mL 내지 12,500ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된다.
- [0034] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 5,000ng*hr/mL 내지 10,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된다.
- [0035] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 약 7,500ng*hr/mL 내지 12,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된다.
- [0036] 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 사람이다.
- [0037] 일부 실시양태에서, 과수면증을 가진 상기 대상체의 뇌척수액(cerebrospinal fluid: CSF)이 과수면증을 갖지 않은 대상체의 CSF에 비해 상승된 수준의 내생 양성(endogenous positive) GABA_A 수용체 알로스테릭 조절제(allosteric modulator)를 포함한다.
- [0038] 일부 실시양태에서, 상기 과수면증 증상은 대상체에서의 내생 양성 알로스테릭 GABA_A 수용체 조절제에 의해 중재된다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은 원발성 과수면증이다.
- [0040] 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은 특발성 과수면증, 재발성 과수면증, 교대근무 수면장애(shift work

sleeping disorder), 하지불안증후군(restless leg syndrome), 야간 근육긴장이상(nocturnal dystonia), 야간 운동장애, 클라인 레빈 증후군(Klein-Levin syndrome), 파킨슨병, 과도 수면, 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea), REM 행동장애, 엔도제핀 관련 재발성 혼미(endozepine related recurrent stupor), 전두 야간 근육긴장이상(frontal nocturnal dystonia), 야간 운동장애, 기면증 및 암페타민 내성 과수면증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 유형이다.

- [0041] 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은 특발성 과수면증이다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은 탈력발작(cataplexy, 脫力發作)이 없는 기면증이다.
- [0043] 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은 기면증 타입 1(탈력발작 동반)이다.
- [0044] 일부 실시양태에서, 과수면증을 가진 상기 대상체는 스탠포드 수면 척도(Stanford Sleepiness Scale: SSS), 엠플스 졸림 척도(Epworth Sleepiness Scale: ESS), 다중 수면 잠재(multiple sleep latency: MSL) 검사, 각성상태 유지 검사(maintenance of wakefulness test: MWT), 객관적(objective) 심동 각성(psychomotor vigilance: PVT) 과제, 수면 설문지 기능적 결과(Functional Outcomes of Sleep Questionnaire: FOSQ), 다차원 피로 검사(Multidimensional Fatigue Inventory: MFI), 전반적 임상 인상-중증도 척도(Clinical Global Impression of Severity: CGI-S), 전반적 임상 인상-변화 척도(Clinical Global Impression of Change: CGI-C), 벡 우울증 검사(Beck Depression Inventory: BDI-II), 자가 보고된 포기니스 스코어(self-reported foggiess scores), 자가 보고된 무드 스코어(self-reported mood scores) 또는 자가 보고된 졸림 스코어(self-reported sleepiness scores)에 따라 평가된다.
- [0045] 일부 실시양태에서, 과수면증을 가진 상기 대상체는 ESS에 대해 적어도 약 2포인트, MWT에서 수면잠복기(sleep onset latency: SOL)에 대해 적어도 약 2분, FOSQ에 대해 적어도 약 8포인트, 하나 이상의 MFI 척도에 대해 적어도 약 4포인트, CGI-S 또는 CGI-C에 대해 적어도 약 1포인트, BDI-II에 대해 적어도 약 4포인트 또는 자가 보고된 포기니스 스코어에 대해 적어도 약 1.0포인트 개선된다.
- [0046] 일부 실시양태에서, 상기 PTZ는 적어도 1주의 기간 동안 100mg의 용량으로 1일 2회 투여된다.
- [0047] 다른 양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제를 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 피로, 피곤 또는 포기니스의 치료 방법으로서, 상기 투여가 피로, 피곤 또는 포기니스의 치료에 효과적인 방법이 본원이 제공된다. 일부 실시양태에서, 피로는, 예를 들어, 종합적 피로, 육체적 피로 또는 정신적 피로를 포함할 수 있다.
- [0048] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 다차원 피로 검사(MFI)를 사용하여 대상체에서의 피로를 평가함으로써 피로의 치료에서의 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 효능을 평가하는 방법을 포함한다.
- [0049] 다른 양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체를 선택하고, GABA_A 클로라이드 채널 차단제를 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체에 투여하고, 선택적으로, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스의 치료에서의 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 효능을 평가하는 것을 포함하는, 대상체에서의 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스의 치료 방법으로서, 상기 투여가 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스의 치료에 효과적인 방법이 본원이 제공된다.
- [0050] 또 다른 양태에서, 환자에서의 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 치료하기 위한 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 용도가 본원이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 PTZ이다.
- [0051] **용어**
- [0052] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는"은 약제학적 조성물 또는 제형의 다른 성분들과 혼화성이고, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 면역원성 또는 다른 복합증없이 합당한 이익/위험 비율과 비례하여 대상체의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 성분을 지칭한다.
- [0053] 본원에 사용된 약어 "GABA"는 감마-아미노부티르산을 지칭한다.
- [0054] 본원에 사용된 약어 "GABA_A"는 타입 A 감마-아미노부티르산 수용체를 지칭한다.
- [0055] 본원에 사용된 "대상체"는 동물, 바람직하게는, 예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 기니 피그, 염소, 소, 말, 돼지, 양, 원숭이, 영장류, 유인원 또는 사람을 포함하는 포유동물을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "

개인"은 대상체가 사람인 경우이다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "PTZ 유도체"는 PTZ의 구조적 동족체를 말한다. PTZ 유도체의 예는, 예를 들어, 국제 특허 출원 제 PCT/US2012/036217(WO 2012/151343으로공개)에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, PTZ 유도체는 PTZ에 비해 증가된 대사 안정성을 갖는다. 증가된 대사 안정성을 갖는 PTZ 유도체는, 특정 실시양태에서, 예를 들어, (a) PTZ의 치료 효과를 달성하는데 필요한 투여수를 줄임으로써 대상체 순응을 증가시키고/시키거나, (b) PTZ의 치료 효과를 달성하는데 필요한 용량을 줄이고/줄이거나 잠재적인 부작용의 발생을 감소시키고/시키거나, (c) 보다 효과적인 약물 및/또는 의도적이든 아니든 다제투여에 보다 안전한 약물을 생성시키고/시키거나, (d) PTZ를 정상적으로 대사하는 효소의 다형으로 인한 환자간 변동성을 약화시킴으로써, PTZ에 비해 치료적 이점을 제공할 수 있다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "피크 농도"는 대상체에 투여된 후 일어나는 화합물, 예를 들어, GABA_A 수용체 길항제의 최대 농도를 말한다. 다양한 실시양태에서, 피크 농도는, 예를 들어, 대상체의 혈액, 혈장, 뇌, 뇌척수액 등에 있을 수 있다. 피크 농도는, 예를 들어, C_{max}일 수 있다.

[0058] 본원에 사용된 용어 "그래프 면적(area under the curve: AUC)"은 시간에 대한 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 혈장 농도 플롯에서의 곡선 아래의 면적을 말한다. 특정 실시양태에서, AUC는 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 투여 시간에 개시하고 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 혈장 농도가 무시해도 될 정도로 작아질 때 종결하여 계산한다. 특정 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 혈장 농도는 이산 시간점(discrete time-points)에 측정하고, AUC는, 예를 들어, 사다리꼴 공식(trapezoidal rule)을 사용하여 수학적 근사치를 구한다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "투여 섭생"은 투여 기간 동안 시간 단위당 투여(예를 들어, 7일 동안 3회/일)되는 화합물의 특정된 양을 말한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060] 한 양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제를 과수면증을 가진 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 과수면증의 치료 방법으로서, 상기 투여가 과수면증을 치료하는 데에 효과적인 방법이 본원에 제공된다.

[0061] 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은 원발성 과수면증이다. 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은 특발성 과수면증(idiopathic hypersomnia: IHS)이다. 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은 기면증이다. 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은 탈력발작이 없는 기면증이다.

[0062] 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은 기면증 타입 I(탈력발작 동반)이다.

[0063] 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은, 그 전문이 본원에 참조로 원용된, "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-V), 361-422"에 따른 불면증 장애이다. 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은, 그 전문이 본원에 참조로 원용된, "International Classification of Sleep Disorders International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual ©2001 American Academy of Sleep Medicine, ISBN 0-9657220-1-5, pages 27-72 (Intrinsic Sleep Disorders)"에 따른 내인성 수면 장애이다.

[0064] 일부 실시양태에서, 상기 과수면증은 GABA와 관련된 것이다.

[0065] GABA와 관련된 과수면증은, 예를 들어, 과수면증을 가진 대상체에서의 뇌척수액(CSF)에서의 GABA_A 수용체 조절제의 농도가 과수면증을 갖지 않는 사람들의 농도에 비해 더 커서 야기된 과도한 GABA_A 수용체 활성이 특징일 수 있다.

[0066] 특정 실시양태에서, 상기 과수면증은 대상체의 CSF에서의 내생 양성 알로스테릭 GABA_A 수용체 조절제에 의해 중재된다. 특정 실시양태에서, 상기 양성 알로스테릭 GABA_A 수용체 조절제는 트립신 민감성이다. 특정 실시양태에서, 상기 양성 알로스테릭 GABA_A 수용체 조절제는 500 내지 3,000달톤(Dalton)의 몰 질량을 갖는다.

[0067] 특정 실시양태에서, 상기 과수면증은 이차 과수면증이다.

[0068] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 상기 과수면증은 재발성 과수면증, 교대근무 수면장애, 하지불안증후군, 야간 근육긴장이상, 야간 운동장애, 클라인 레빈 증후군, 파킨슨병, 과도 수면, 폐쇄성 수면

무호흡증, REM 행동장애, 엔도제핀 관련 재발성 혼미, 전두 야간 근육긴장이상, 야간 운동장애, 기면증 및 암페타민 내성 과수면증이다.

- [0069] 일부 실시양태에서, 상기 GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 펜틸렌테트라졸(P TZ), 빌로발라이드(bilobalide: BB), 페니실린 및 징코라이드(ginkgolide) B로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0070] 이론으로 제한하려는 것은 아니지만, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 GABA_A 클로라이드 채널 차단제가 아닌 GABA_A 수용체 길항제에 비해 과수면증의 치료에 더 우수하다고 여겨진다. 예를 들어, 본원의 실시예에서 GABA_A 클로라이드 채널 차단제 PTZ는 GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 결합 위치에 결합하는 알로스테릭 GABA_A 길항제인 플루마제닐에 비해 또는 클라리트로마이신과 같이 GABA_A 길항제로 추정되는 다른 것들에 비해 과수면증의 치료에 더 우수한 효과를 갖는 것이 입증됐다.
- [0071] 특정 실시양태에서, 상기 GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 PTZ이다.
- [0072] 특정 실시양태에서, 상기 GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 PTZ, BB, 페니실린 또는 징코라이드 B의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0073] 특정 실시양태에서, 상기 GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 PTZ, BB, 페니실린 또는 징코라이드 B의 유도체이다.
- [0074] 특정 실시양태에서, 상기 GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 PTZ의 유도체, 예를 들어, 중수소화 PTZ이다. 다른 실시양태에서, 상기 PTZ 유도체는 불소화 PTZ이다. 특정 실시양태에서, 상기 GABA_A 클로라이드 채널 차단제는, 그 전문이 본원에 참조로 인용된, 국제 특허출원 제PCT/US2012/036217호(WO 2012/151343으로 공개)에 기재된 PTZ 유도체이다.
- [0075] 다른 양태에서, GABA_A 길항제를 과수면증을 가진 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 과수면증의 치료 방법으로서, 상기 투여가 과수면증을 치료하는 데에 효과적인 방법이 본원에 제공된다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 상기 GABA_A 길항제는 GABA_A 클로라이드 채널 차단제이다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 상기 GABA_A 길항제는 역작동제이다.
- [0078] GABA_A 수용체 서브타입은 발현, 생물물리학적 특성 및 약리학의 뚜렷한 패턴을 갖는다. 예를 들어, α5 서브타입은 전체 뇌 GABA_A 수용체의 대략 5% 내지 10%만을 구성하고; 그렇지만, 하마의 경우, 이 서브타입을 약 25%로 포함한다. 따라서, α5 서브타입에 대해 보다 높은 친화성 및/또는 효능을 갖는 GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 뇌의 특정 영역 또는 특정 뉴런에서 주로 그 기능을 발휘하고 다른 영역에서는 덜하여서, 특정한 효과를 제공하는 것으로 예상할 수 있다. 상기 특정한 효과는 GABA_A 수용체의 특정 서브타입의 뇌에서의 국소화로부터 추정될 수 있거나, 실험으로 측정할 수 있다.
- [0079] 일부 실시양태에서, GABA_A 길항제는 GABA_A 수용체의 다양한 서브타입 각각에 필적할만한 친화성 및/또는 효능을 갖고, 이에 따라 GABA_A 수용체의 다양한 서브타입에 대해 GABA_A의 억제 효과를 양적으로 유사하게 감소시킨다("비선택적 GABA_A 길항제"). 다른 실시양태에서, GABA_A 길항제는 GABA_A 수용체의 다양한 서브타입 각각과는 상이한 친화성 및/또는 효능을 갖고, 이에 따라 GABA_A 수용체의 다양한 서브타입에 대해 GABA_A의 억제 효과를 양적으로 상이하게 감소시킨다("선택적 GABA_A 길항제"). 선택적 GABA_A 수용체 길항제의 GABA_A 수용체의 다양한 서브타입에 대한 GABA_A의 억제 효과의 이러한 양적으로 상이한 감소는 각성의 증가 및 주간 졸음의 저하를 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 특정한 효과를 초래할 수 있다. α5 서브타입에 대해 α1, α2 또는 α3 서브타입보다 큰 친화성 및/또는 효능을 갖는 GABA_A 길항제의 예는 Ro 15-4513, L-655,708, RY-080(Skolnick et al., 1997 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 283:488-93), PWZ-029(8-클로로-3-메톡시메틸)-5-메틸-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-6-온), R04938581(Ballard et al., 2009 *Psychopharmacology* 202:207-23), α5IA(3-(5-메틸이소사졸-3-일)-6-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메톡시][1,2,4]트리아졸로[3,4-a]프탈라진, NGD 97-1(CP-457,920; Bednar et al., 2004 *Clin. Pharmacol. Ther.* 75:P30), MRK-536(Chambers et al., 2002 *J. Med. Chem.* 45:1176-79; Chambers et al., 2003 *Med. Chem.* 46:2227-40; Atack et al., 2011 *Curr. Top. Med. Chem.*

11(9): 1203-14), MRK-016(Chambers et al., 2004 *J. Med. Chem.* 47:5829-32), RY-023, S-8510([2-(3-이속사졸릴)-3,6,7,9-테트라하이드로이미다조[4,5-d]피라노[4,3-b]피리딘 모노포스페이트 모노하이드레이트), RY-80, AC-3933(5-(3-메톡시페닐)-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,6-나프티리딘), 특정한 벤조티오펜 유도체(Chambers et al., 2003 *J. Med. Chem.* 46 (11):2227-40), 특정한 트리아졸로프탈라진 유도체(Sternfeld et al., 2004 *J. Med. Chem.* 47(9):2176-9; Street et al., 2004 *J. Med. Chem.* 47(14):3642-57), 특정한 피라졸로트리아진 유도체(Chambers et al., 2004 *J. Med. Chem.* 47(24): 5829-32) 및 RG1662를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

- [0080] 과수면증의 치료 방법의 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체에 투여되는 GABA_A 길항제는 GABA_A 클로라이드 채널 차단제이다.
- [0081] 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 사람이다.
- [0082] 상기 대상체는 어떤 연령이든 가능하다. 예를 들어, 사람 대상체는 성인 또는 아동(예를 들어, 신생아, 유아, 어린이, 청소년)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 십대 중후반 또는 이십대 초반일 수 있다.
- [0083] 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 아동기부터 과수면증을 갖는다. 다른 실시양태에서, 상기 대상체는 연령이 증가함에 따라 과수면증이 발전된다.
- [0084] 일부 이러한 실시양태에서, 상기 대상체는 원발성 과수면증을 갖는다.
- [0085] 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 적당한, 또는 일반적으로 이상 수면양(예를 들어, 야간당 10시간 초과)에도 불구하고 만성된 주간 졸음을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 상쾌하지 않은 또는 원기회복이 안 되는 수면을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 비몽사몽인 상태(sleep inertia)를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 수면에 취한 상태(sleep drunkenness)(그로기 상태의 느낌을 수반한 잠에서 깨어나기 어려운 상태 및 깨어났을 때 방향 감각 상실)를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 잠을 "숙면"으로 묘사하고 잠에서 각성하기 어려운, 예를 들어, 다수의 알람 시계가 필요한 개인이다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체의 주간 낮잠은 수 시간 규모(예를 들어, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간 또는 5시간 이상)이고, 상쾌하지 않음을 경험한다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 마취제, 수면제 또는 술과 같은 진정 약물에 과민성을 나타낸다.
- [0086] 다른 양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제를 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 피로, 피곤 또는 포기니스의 치료 방법으로서, 상기 투여가 피로, 피곤 또는 포기니스의 치료에 효과적인 방법이 본원이 제공된다. 일부 실시양태에서, 피로는, 예를 들어, 종합적 피로, 육체적 피로 또는 정신적 피로를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 다차원 피로 검사(MFI)를 사용하여 대상체에서의 피로를 평가함으로써 피로의 치료에서의 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 효능을 평가하는 것을 포함한다.
- [0087] 다른 양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체를 선택하고, GABA_A 클로라이드 채널 차단제를 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체에 투여하고, 선택적으로, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스의 치료에서의 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 효능을 평가하는 것을 포함하는, 대상체에서의 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스의 치료 방법으로서, 상기 투여가 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스의 치료에 효과적인 방법이 본원이 제공된다.
- [0088] 일부 실시양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 상기 대상체는 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖지 않는 대상체의 CSF에 비해 상승된 수준 또는 활성의 내생 양성 GABA_A 수용체 알로스테릭 조절제를 갖는다.
- [0089] 일부 실시양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 상기 대상체는 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 투여 전에 GABA_A 클로라이드 채널 차단제 이외의 GABA_A 수용체 길항제에 반응하지 않았거나, 일부만 반응하였거나, 내성이 없었다. 일부 실시양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 상기 대상체는 PTZ의 투여 전에 PTZ 이외의 GABA_A 수용체 길항제에 반응하지 않았거나, 일부만 반응하였거나, 내성이 없었다. 일부 실시양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 상기 대상체는 PTZ의 투여 전에 플루마제닐 또는 클라리트로마이신에 반응하지 않았다.

- [0090] 일부 실시양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 상기 대상체는 GABA_A 클로라이드 채널 차단제 이외의 GABA_A 수용체 길항제보다 GABA_A 클로라이드 채널 차단제에 더 잘 반응한다. 일부 실시양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 상기 대상체는 PTZ 이외의 GABA_A 수용체 길항제보다 PTZ에 더 잘 반응한다. 일부 실시양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 상기 대상체는 플루마제닐 또는 클라리트로마이신보다 PTZ에 더 잘 반응한다.
- [0091] 또 다른 실시양태에서, PTZ를 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 사고의 명료함을 개선시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0092] 일부 실시양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체의 ESS 총 스코어는 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체에게 플루마제닐 또는 클라리트로마이신을 투여한 후보다 PTZ를 투여한 후가 적어도 2포인트, 적어도 3포인트, 적어도 4포인트 또는 적어도 5포인트 더 낮다.
- [0093] 일부 실시양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체의 FOSQ 총 스코어는 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체에게 플루마제닐 또는 클라리트로마이신을 투여한 후보다 PTZ를 투여한 후가 적어도 2포인트, 적어도 3포인트, 적어도 4포인트 또는 적어도 5포인트 더 높다.
- [0094] 일부 실시양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체의 MFI 스코어(예를 들어, 종합적 피로 척도, 육체적 피로 척도, 저하된 행동 척도, 저하된 동기 척도, 정신적 피로 척도)는 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체에게 플루마제닐 또는 클라리트로마이신을 투여한 후보다 PTZ를 투여한 후가 적어도 2포인트, 적어도 3포인트, 적어도 4포인트 또는 적어도 5포인트 더 낮다.
- [0095] 일부 실시양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체의 CGI-S 또는 CGI-C 스코어는 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스를 갖는 대상체에게 플루마제닐 또는 클라리트로마이신을 투여한 후보다 PTZ를 투여한 후가 적어도 1포인트, 적어도 2포인트, 적어도 3포인트 또는 적어도 4포인트 더 낮다.
- [0096] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체의 뇌척수액(CSF)은 과수면증을 갖지 않는 대상체의 CSF에 비해 상승된 수준 또는 활성의 내생 양성 GABA_A 수용체 알로스테릭 조절제를 갖는다. "Rye et al., 2012, *Sci. Transl. Med.* 4, 161ra151, page 2"에 기재된 세포 기초한 패치 클램프 분석(cell-based patch clamp assay)을 과수면증을 갖는 대상체와 과수면증을 갖지 않는 대상체로부터의 CSF 샘플 중의 GABA_A 수용체 알로스테릭 조절제의 상대적 수준 또는 활성을 비교하는 데에 사용할 수 있다.
- [0097] 특정 실시양태에서, 상기 대상체는 동물이다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 과수면증에 대한 동물 모델이다.
- [0098] 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 단일 용량이 대상체에 한 번에 투여된다. 다른 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 다중 용량이 대상체에 일정 기간(예를 들어, 수 시간, 수 일, 수 주, 수 개월 또는 심지어 수 년)에 걸쳐 제공된다. 특정한 투여 경로(예를 들어, 경피)의 경우, 투여는 연속적이다.
- [0099] 정확한 투여량, 투여 시간 및 치료 기간은 대상체의 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태와, 과수면증의 중증도, 투여 경로, 대상체의 대사 및 분비 기능 수준, 사용된 투여형 및 투여된 특별한 GABA_A 클로라이드 채널 차단제에 따라 변할 수 있는 것으로 이해된다. 투여량, 투여 시간 및 치료 기간은 당업계의 기술자가 공지된 시험 프로토콜을 사용하여, 또는 생체내 또는 시험관내 시험 또는 진단 데이터의 외삽에 의해 경험적으로 결정할 수 있다.
- [0100] 본원에 제공된 GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 간질 행동을 유발할 수 있어서, 발작을 유도할 용량보다 훨씬 적게 투여해야 한다. 추가로, 특정 환자의 경우, 특정 투여량 섭생이 개인의 요구, 및 GABA_A 클로라이드 채널 차단제를 투여하거나 이를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조절될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0101] PTZ는 사람에 있어서 발작을 일으키는 것으로 보고되었다. 예를 들어, "Redlich, 1939, *Am J. Psychiatry* 96, 193-204"를 참조한다. 일부 실시양태에서, PTZ의 용량은 발작 유도 용량보다 적다. 발작 유도 용량에 근사한 용량이 투여되면, PTZ를 전문의의 감독하에 투여해야 한다. 이론으로 한정하려는 것은 아니나, PTZ의 발작 유도 용량은 과수면증을 갖지 않는 사람에서보다 과수면증을 갖는 사람에서 더 높다. 과수면증을 갖는 사람에서의 보다 높은 PTZ의 발작 유도 용량은, 예를 들어, 과수면증을 갖는 사람의 CSF에서 검출가능한, 증가된 수준의 양성

알로스테릭 GABA_A 조절제에 기인한다.

- [0102] 특정 실시양태에서, 치료학적 유효량의 GABA_A 클로라이드 채널 차단제, 예를 들어, PTZ 또는 PTZ 유도체가 과수면증을 갖는 대상체에 투여된다.
- [0103] 본원에 제공된 바와 같은, GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 투여량 및 투여 섭생은 또한 치료학적 효능에 관해 독성에 의해 영향을 받는다. 독성 및 치료학적 효능은, 예를 들어, LD50(집단의 50%가 치사하는 용량, 또는 다르게는, 본원에 제공된 방법의 경우, 집단의 50%에서 발작을 일으키거나 유발하는 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료학적으로 효과적인 용량)을 측정하는 것을 포함한, 세포 배지 및/또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 따라 측정될 수 있다. 독성과 치료학적 효능 사이의 용량 비율이 치료 지수이고 이는 LD50/ED50 비율로서 표현할 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 화합물이 일반적으로 바람직하다.
- [0104] 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널의 투여는 수면-각성 주기에 영향을 미치는 대상체의 뇌 영역(예를 들어, 시상 또는 망상조각 활성화 시스템(reticular activating system: RAS))에서의 GABA_A 클로라이드 채널만 차단하는데, 그 이유는 상기 화합물이 대상체의 이러한 뇌 영역으로(예를 들어, 시상하부 또는 RAS에 또는 그 근처에 이식된 장치를 통해 또는 분자 신호를 통해) 특이적으로 전달되기 때문이다.
- [0105] 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 대상체의 생체 내 1일 주기(circadian cycle)의 특정 시점에서 투여된다. 이러한 생체 내 1일 주기에 민감한 투여는 질환 진행, 증상, 위험 또는 치료 효능이 최고일 동안 대상체의 상기 1일 주기의 일부에 상기 화합물 또는 약제학적 조성물을 표적화 하기 위함이다. 상기 1일 주기에 민감한 투여는 부작용을 일으키는 용량에 비해 더 큰 치료학적 윈도우를 제공하기 위해 보다 낮은 용량으로 효능 잠재력을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 대상체의 뇌에서의 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 치료학적 수준 또는 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 활성 대사물의 치료학적 수준이 대상체가 잘 때 상기 1일 주기의 일부 동안에 달성되도록 투여된다. 일부 이러한 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 아침에 투여된다. 다른 이러한 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 저녁에 투여된다. 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제 화합물은 6am에서 12pm 사이에 투여된다. 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 6pm에서 12am 사이에 투여된다. 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 대상체의 수면 주기 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 대상체가 잠든 동안 대상체에서 발생하는 피크 농도를 야기할 형태(예를 들어, 지연 방출 또는 서방출 또는 다른 적합한 형태)로 대상체에 투여된다.
- [0106] GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 단일 1일 용량으로 투여되거나, 총 1일 용량이 분할 용량으로 1일당 2회, 3회 또는 그보다 많게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 투여 섭생은 적어도 약 2일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 1개월 또는 그보다 길게 유지된다. 일부 실시양태에서, 간헐적 투여 섭생, 예를 들어, 1달에 한 번, 2주에 한 번, 격일, 주당 1회, 주당 2회 등이 사용된다. 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 적어도 연속 5일 동안 1일에 적어도 1회 투여된다.
- [0107] 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 초기 저용량으로 투여된 다음 상기 초기 저용량보다 많은 용량으로 1회 이상 후속 투여된다. 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 초기 고용량으로 투여된 다음 상기 초기 고용량보다 적은 용량으로 1회 이상 후속 투여된다. 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 1회 이상의 주기로 투여된다. 특정 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제 투여 주기는 약 1일 주기, 2일 주기, 3일 주기, 4일 주기, 5일 주기, 6일 주기, 1주 주기, 2주 주기, 4주 주기, 6주 주기 또는 3개월 주기이다. 일반적으로, GABA_A 클로라이드 채널 차단제 투여의 주기는 약 1주 주기이다. 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제 투여의 2회 이상의 주기는 휴약기에 의해 나뉜다. 특정 실시양태에서, 휴약기는 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주 또는 4주 지속된다.
- [0108] 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 유효 용량은 중추신경계의 GABA_A 수용체에서의 클로라이드 유입을, 예를 들어, 적어도 약 1분, 적어도 약 5분, 적어도 약 30분, 적어도 약 1시간 또는 그 이상, 보통 약 4시간 이하, 약 3시간 이하 또는 약 2시간 이하의 기간 동안 일시적으로 저하시킬 것이다. 그러나, 유효 용량이

중추신경계의 GABA_A 수용체에서의 클로라이드 이온 유입을 보다 길게, 예를 들어, 적어도 약 5시간, 적어도 약 6시간, 적어도 약 7시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 9시간, 적어도 약 10시간, 적어도 약 11시간, 적어도 약 12시간 또는 그 이상 동안 지속적으로 저하시키는 실시양태도 또한 있을 수 있다. 이러한 실시양태는, 예를 들어 연속 펌프를 사용하거나 1일 1회가 넘는(예를 들어, 1일당 2회, 3회 4회 및 그 이상) 유효 용량을 투여함으로써, 보다 연속적인 활성 프로파일을 제공할 수 있다.

[0109] GABA_A 클로라이드 채널 차단제는, 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 비히클 중에 유효량의 GABA_A 클로라이드 채널 차단제를 포함하는 약제학적 조성물로서 대상체에 투여될 수 있다. 이는 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와의 조합에 의해 치료적 투여용의 다양한 제형으로 도입될 수 있고, 정제, 캡슐제, 산제, 입제, 연고, 용액, 좌제, 주사제, 흡입제, 젤, 미소구 및 에어로졸과 같은 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태의 제제로 제형화될 수 있다.

[0110] 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 지연 방출 제형으로서 제형화된다. 지연 방출 제형용의 적합한 약제학적 부형제 및 단위 용량 구성은 미국 특허 제3,062,720호 및 제3,247,066호에 기재된 것들을 포함할 수 있다. 지연 방출 제형은 사람의 위장관에서 지연 분해시키기 위한 공지된 방법을 사용하여 코팅할 수 있는 정제로 제형화될 수 있다. 예로서, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 물질이 정제를 코팅하는 데에 사용될 수 있다. 추가의 예로서, 정제를 미국 특허 제4,256,108호, 제4,160,452호 및 제4,265,874호에 기재된 방법을 사용하여 코팅하여 삼투압적으로 제어되는 방출 정제를 형성할 수 있다. 경구 투여된 약물을 사람 환자의 소장 또는 대장에서 특이적으로 방출하는 경구 조성물을 공지된 기술로 만들 수 있다. 예를 들어, 결장을 포함한 위장관 시스템으로 전달되는 제형은, 예를 들어, 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트)와 같은, pH 6 이상에서만 가용성이어서 소장 입구에서만 용해되기 시작하는 메타크릴레이트 공중합체를 기초로 한 장용 시스템을 포함한다. 이러한 중합체 제형이 분해되는 위치는 장의 수송 속도 및 존재하는 중합체의 양에 좌우된다. 예를 들어, 비교적 두꺼운 중합체 코팅은 근위 결장으로의 전달에 사용된다. "Hardy et al., 1987 Aliment Pharmacol. Ther. 1 :273-80"을 참조한다. 위치 특이적 결장 전달을 할 수 있는 중합체가 또한 사용될 수 있고, 상기 중합체는 상기 중합체의 효소적 분해를 제공하기 위해 대장의 세균총을 필요로 하며, 이에 따라 약물이 방출된다. 예를 들어, 아조폴리머(미국 특허 제4,663,308호), 글리코사이드(Friend & Chang 1984 J. Med. Chem. 27:261-6) 및 다양한 천연적으로 이용가능한 및 변형된 폴리사카라이드(PCT 출원 PCT/GB89/00581 참조)가 이러한 제형에 사용될 수 있다.

[0111] 특정 실시양태에서, 지연 방출 제형은 뇌에서의 PTZ의 피크 농도를 투여 시간으로부터 30분 내지 12시간 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 지연 방출 제형은 대상체의 야간 수면 동안 또는 아침 각성 기간 동안 PTZ를 방출시킨다.

[0112] 다른 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 서방출 제형으로서 제형화된다. 서방출 제형용의 적합한 약제학적 부형제 및 단위 용량 구성은 미국 특허 제3,062,720호 및 제3,247,066호에 기재된 것들을 포함할 수 있다. 유리 형태로 또는 염으로서 신경 억제를 감소시킬 수 있는 화합물을 폴리락트산-글리콜산(PLGA), 폴리-(I)-락트산-글리콜산-타르타르산(P(I)LGT)(WO 01/12233), 폴리글리콜산(미국 특허 제3,773,919호), 폴리락트산(미국 특허 제4,767,628호), 폴리(ε-카프로락톤) 및 폴리(알킬렌 옥사이드)(U.S. 20030068384)와 같은 중합체와 조합하여 서방출 제형을 만들 수 있다. 이러한 제형은 중합체, 중합체의 입자 크기 및 이식물의 크기에 따라 수 시간, 1일, 수 일, 수 주 또는 수 개월에 걸쳐 약물을 방출하는 이식물에 사용될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제6,620,422호 참조). 다른 서방출 제형은 EP 0 467 389 A2, WO 93/241150, 미국 특허 제5,612,052호, WO 97/40085, WO 03/075887, WO 01/01964A2, 미국 특허 제5,922,356호, WO 94/155587, WO 02/074247A2, WO 98/25642, 미국 특허 제5,968,895호, 제6,180,608호, U.S. 20030171296, U.S. 20020176841, 미국 특허 제5,672,659호, 제5,893,985호, 제5,134,122호, 제5,192,741호, 제5,192,741호, 제4,668,506호, 제4,713,244호, 제5,445,832호, 제4,931,279호, 제5,980,945호, WO 02/058672, WO 9726015, WO 97/04744 및 US20020019446에 기재되어 있다. 이러한 서방출 제형에서, 약물의 미립자는 중합체 미립자와 배합된다. 하나 이상의 서방출 이식물이 대장, 소장 또는 둘 다에 배치될 수 있다. 미국 특허 제6,011,011호 및 WO 94/06452는 폴리에틸렌 글리콜(PEG 300 및 PEG 400이 가장 바람직한 경우) 또는 트리아세틴을 제공하는 서방출 제형을 기재하고 있다. WO 03/053401은 GI 관내에서 생체이용률을 증가시키고 약물의 제어 방출을 제공할 수 있는 제형을 기재하고 있다. 추가의 서방출 제형은 WO 02/38129, EP 326 151, 미국 특허 제5,236,704호, WO 02/30398, WO 98/13029; U.S. 20030064105, U.S. 20030138488A1, U.S. 20030216307A1, 미국 특허 제6,667,060호, WO 01/49249, WO 01/49311, WO 01/49249, WO 01/49311 및 미국 특허 제5,877,224호에 기재되어 있다.

- [0113] 특정 실시양태에서, 지연 방출 제형은 대상체에서 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 피크 농도가 투여 시간으로부터 30분 내지 8시간에 발생하도록 한다. 특정 실시양태에서, 지연 방출 제형은 대상체의 혈액 또는 대상체의 뇌에서 상기 피크를 투여 시간으로부터 30분 내지 1시간, 1시간 내지 4시간 또는 4시간 내지 8시간 지연시킨다.
- [0114] 특정 실시양태에서, 서방출 제형은 대상체에서 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 피크 농도가 대상체에 투여한 후 30분 내지 8시간 동안 유지되도록 한다. 특정 실시양태에서, 서방출 제형은 대상체의 혈액 또는 대상체의 뇌에서 상기 피크를 대상체에 투여한 후 30분 내지 60분 동안, 1시간 내지 4시간 동안 또는 4시간 내지 8시간 동안 유지시킨다.
- [0115] 약제학적 조성물은 목적한 제형에 따라 동물 또는 사람 투여용의 약제학적 조성물을 제형화하는 데에 통상 사용되는 비히클로서 정의되는 약제학적으로 허용되는 비독성 담체 또는 희석제를 포함할 수 있다. 희석제는 상기 배합물의 생물학적 활성에 영향을 미치지 않도록 선택된다. 이러한 희석제의 예는 증류수, 완충수, 생리학적 식염수, PBS, 링거액, 텍스트로스 용액 및 헵크(Hank) 용액이다. 또한, 상기 약제학적 조성물 또는 제형은 다른 담체, 보조제, 또는 비독성, 비치료적, 비면역원성 안정화제, 부형제 등을 포함할 수 있다. 상기 조성물은 또한 pH 조절제 및 완충제, 독성 조정제, 습윤제 및 세제와 같이 생리학적 조건에 비슷하게 하는 추가 물질을 포함할 수 있다. 상기 조성물은 또한, 예를 들어, 항산화제와 같은 다양한 안정화제를 포함할 수 있다. 정제 제형은 약제학적으로 세련되고 맛있는 제제를 제공하기 위해 감미제, 방향제, 착색제, 보존제 또는 이들의 특정 조합을 포함할 수 있다. 다양한 유형의 투여에 적합한 제형에 대한 추가의 안내는 "Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing 20 Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985)"에서 찾을 수 있다.
- [0116] 경구 투여의 경우, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 캡슐제, 정제 및 산제와 같은 고체 투여형으로, 또는 엘릭시르, 시럽 및 현탁액과 같은 액체 투여형으로 투여될 수 있다. 상기 화합물은 불활성 성분 및 분말 담체, 예를 들어, 글루코스, 락토스, 수크로스, 만니톨, 전분, 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 나트륨 사카린, 탭검, 탄산마그네슘과 함께 젤라틴 캡슐에 캡슐화될 수 있다. 목적한 색상, 맛, 안정성, 완충능, 분산 또는 다른 공지된 목적한 특징을 제공하기 위해 첨가할 수 있는 추가의 불활성 성분의 예는 레드 산화철, 실리카겔, 나트륨 라우릴 설페이트, 이산화티탄 및 식용가능한 화이트 잉크이다. 유사한 희석제를 압축 정제를 만드는데 사용할 수 있다. 정제 및 캡슐제 모두 일정 시간에 걸쳐 약제의 연속 방출을 제공하는 서방출 제품으로서 제조될 수 있다. 압축 정제는 불쾌한 맛을 차폐하고 정제를 대기로부터 보호하기 위해 당 코팅되거나 필름 코팅될 수 있고, 또는 위장관에서의 선택적 분해를 위해 장용될 수 있다. 경구 투여용 액체 투여형은 환자의 수용성을 높이기 위해 착색제 및 방향제를 함유할 수 있다.
- [0117] 비경구 투여용으로 적합한 제형은 제형을 의도된 수용체의 혈액과 등장성으로 만드는 항산화제, 완충제, 세균발육저지제 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성, 등장성 살균 주사액, 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보조제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 살균 현탁액을 포함한다.
- [0118] 상기 약제학적 조성물을 제형화하는 데에 사용되는 성분들은 바람직하게는 고순도이고 잠재적으로 유해한 오염물을 실질적으로 함유하지 않는다(예를 들어, 적어도 NF(National Food) 등급, 일반적으로 적어도 분석 등급, 보다 일반적으로는 적어도 약제학적 등급). 게다가, 생체내 용도의 조성물은 보통 살균된 것이다. 제시된 조성물을 사용 전에 합성해야 할 정도까지, 일반적으로 생성된 생성물은 합성 또는 정제 과정에 존재할 수 있는 잠재적 독성제, 특히 내독소를 실질적으로 함유하지 않는다. 비경구 투여용 조성물은 또한 살균된 것이고, 실질적으로 등장성이며, GMP 조건하에서 만들어진 것이다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PTZ를 0.005mg/kg 내지 25mg/kg, 0.01mg/kg 내지 10mg/kg, 0.001mg/kg 내지 0.2mg/kg, 0.01mg/kg 내지 2mg/kg, 0.03mg/kg 내지 6mg/kg 또는 0.05mg/kg 내지 0.5mg/kg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PTZ를 환자 체중 1kg당 약 25mg, 약 20mg, 약 10mg, 약 5mg, 약 3mg, 약 1mg, 약 0.3mg, 약 0.1mg, 약 0.05mg, 약 0.025mg 또는 약 0.01mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PTZ를 0.1mg/일 내지 5gm/일, 1mg/일 내지 1g/일 또는 3mg/일 내지 300mg/일의 1일 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 투여 용량은 약 1.5gm, 약 1.25gm, 약 1gm, 약 750mg, 약 500mg, 약 250mg, 약 200mg, 약 100mg, 약 50mg, 약 25mg, 약 10mg, 약 5mg, 약 1mg, 약 0.5mg, 약 0.25mg 또는 약 0.05mg이다.

- [0122] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PTZ를 약 1mg 내지 5gm, 약 1mg 내지 3gm, 약 1mg 내지 2gm, 약 1mg 내지 1.5gm, 약 1mg 내지 1.25gm, 약 5mg 내지 1gm, 약 10 내지 800mg, 약 25mg 내지 600mg, 약 50mg 내지 400mg 또는 약 100mg 내지 200mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PTZ를 약 5gm, 약 4gm, 약 3gm, 약 2gm, 약 1.5gm, 약 1.25gm, 약 1gm, 약 750mg, 약 500mg, 약 250mg, 약 200mg, 약 100mg, 약 50mg, 약 25mg, 약 10mg, 약 5mg, 약 1mg, 약 0.5mg, 약 0.25mg 또는 약 0.05mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0123] 일부 실시양태에서, PTZ의 용량은 1일 용량, 1주 용량, 격주 용량 또는 1개월 용량이다. 일부 실시양태에서, PTZ의 용량은 단일 용량으로 (예를 들어, 캡슐제로) 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ의 용량은 이식가능한 장치로 투여된다. 다양한 실시양태에서, PTZ의 용량은 상기 이식가능한 장치로부터 일정 시간에 걸쳐 방출된다. 특정 실시양태에서, 상기 일정 시간은 6시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 2일 이상, 3일 이상, 5일 이상, 1주 이상, 2주 이상 또는 1개월 이상이다.
- [0124] 일부 실시양태에서, PTZ는 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년, 적어도 5년, 적어도 8년 또는 적어도 10년의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ는 만성적으로 투여된다. 예를 들어, PTZ는 대상체의 생애 중 수년에 걸쳐 또는 대상체의 생애 동안 투여될 수 있다.
- [0125] 일부 실시양태에서, PTZ의 용량은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 또는 그보다 많이 투여된다.
- [0126] 일부 실시양태에서, PTZ는 약 200mg 내지 300mg의 용량으로 1일 2회 또는 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ의 1일 용량은 약 400mg 내지 900mg이다.
- [0127] 일부 실시양태에서, PTZ는 약 5gm, 약 4gm, 약 3gm, 약 2gm, 약 1.5gm, 약 1.25gm, 약 1gm, 약 750mg, 약 500mg, 약 250mg, 약 200mg, 약 100mg, 약 50mg, 약 25mg, 약 10mg, 약 5mg, 약 1mg, 약 0.5mg, 약 0.25mg 또는 약 0.05mg의 1일 1회 용량으로 투여된다.
- [0128] 일부 실시양태에서, PTZ는 약 50mg 내지 300mg, 약 100mg 내지 200mg 또는 약 5mg 내지 50mg의 용량으로 1일 2회 또는 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ는 약 5mg의 용량으로 1일 2회 또는 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ는 약 10mg의 용량으로 1일 2회 또는 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ는 약 25mg의 용량으로 1일 2회 또는 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ는 약 50mg의 용량으로 1일 2회 또는 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ는 약 100mg의 용량으로 1일 2회 또는 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ는 약 200mg의 용량으로 1일 2회 또는 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ의 1일 용량은 약 100mg 내지 800mg, 약 200mg 내지 600mg 또는 약 300mg 내지 약 400mg이다. 일부 실시양태에서, PTZ의 1일 용량은 약 5mg 내지 약 100mg, 약 10mg 내지 75mg 또는 약 25mg 내지 50mg이다. 일부 실시양태에서, PTZ의 1일 용량은 약 200mg, 약 300mg, 약 400mg, 약 500mg, 약 600mg, 약 700mg 또는 약 800mg이다. 일부 실시양태에서, PTZ의 1일 용량은 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 50mg, 약 75mg, 약 100mg 또는 약 150mg이다.
- [0129] 일부 실시양태에서, PTZ는 약 100mg의 용량으로 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ는 적어도 1주, 적어도 2주 또는 적어도 3주의 기간 동안 약 100mg의 용량으로 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ의 1일 용량은 약 200mg이다.
- [0130] 일부 실시양태에서, PTZ는 1일 2회 투여된다. 예를 들어, PTZ는 1일 2회로 1일 2회 투여의 각 경우당 약 25mg 내지 약 300mg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, PTZ는 1일 2회로 1일 2회 투여의 각 경우당 약 200mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ는 1일 2회로 1일 2회 투여의 각 경우당 약 200mg의 용량으로 적어도 1주, 적어도 2주 또는 적어도 3주의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ의 1일 용량은 약 600mg이다.
- [0131] 일부 실시양태에서, PTZ는 1일 3회 투여된다. 예를 들어, PTZ는 1일 3회로 1일 3회 투여의 각 경우당 약 25mg 내지 약 300mg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, PTZ는 1일 3회로 1일 3회 투여의 각 경우당 약 200mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ는 1일 3회로 1일 3회 투여의 각 경우당 약 200mg의 용량으로 적어도 1주, 적어도 2주 또는 적어도 3주의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ의 1일 용량은 약 600mg이다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 위에 정의한 바와 같은 PTZ 유도체를 0.005mg/kg 내지 20mg/kg, 0.01mg/kg 내지 10mg/kg, 0.001mg/kg 내지 0.2mg/kg, 0.01mg/kg 내지 2mg/kg, 0.03mg/kg 내지 6mg/kg 또는

0.05mg/kg 내지 0.5mg/kg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.

- [0133] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PTZ 유도체를 환자 체중 1kg당 약 20mg, 약 10mg, 약 5mg, 약 3mg, 약 1mg, 약 0.3mg, 약 0.1mg, 약 0.05mg, 약 0.025mg 또는 약 0.01mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0134] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PTZ의 유도체를 0.1mg/일 내지 5gm/일, 1mg/일 내지 1g/일, 3mg/일 내지 300mg/일, 10mg/일 내지 300mg/일, 50mg/일 내지 300mg/일, 100mg/일 내지 300mg/일 또는 150mg/일 내지 250mg/일의 1일 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PTZ의 유도체를 100mg/일 내지 800mg/일, 200mg/일 내지 600mg/일 또는 400mg/일 내지 600mg/일의 1일 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PTZ의 유도체를 약 200mg/일, 약 300mg/일, 약 400mg/일, 약 500mg/일, 약 600mg/일, 약 700mg/일 또는 약 800mg/일의 1일 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0135] 다양한 실시양태에서, PTZ 유도체의 투여 용량은 약 1.5gm, 약 1.25gm, 약 1gm, 약 750mg, 약 500mg, 약 250mg, 약 200mg, 약 100mg, 약 50mg, 약 25mg, 약 10mg, 약 5mg, 약 1mg, 약 0.5mg, 약 0.25mg 또는 약 0.05mg이다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PTZ의 유도체를 약 1mg 내지 5gm, 약 1mg 내지 3gm, 약 1mg 내지 2gm, 약 1mg 내지 1.5gm, 약 1mg 내지 1.25gm, 약 5mg 내지 1gm, 약 10mg 내지 800mg, 약 25mg 내지 600mg, 약 50mg 내지 400mg 또는 약 100mg 내지 200mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PTZ의 유도체를 약 1.5gm, 약 1.25gm, 약 1gm, 약 750mg, 약 500mg, 약 250mg, 약 200mg, 약 100mg, 약 50mg, 약 25mg 또는 약 10mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 PTZ를 약 25 내지 25,000ng/ml, 약 50 내지 20,000ng/ml, 약 100 내지 15,000ng/ml, 약 500 내지 10,000ng/ml, 약 1,000 내지 8,000ng/ml 또는 약 3,000 내지 6,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, PTZ는 약 300 내지 3,000ng/ml, 약 500 내지 3,000ng/ml, 약 1,000 내지 3,000ng/ml 또는 약 2,000 내지 3,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 위에 정의한 바와 같은 PTZ의 유도체를 약 25 내지 25,000ng/ml, 약 50 내지 20,000ng/ml, 약 100 내지 15,000ng/ml, 약 500 내지 10,000ng/ml, 약 1,000 내지 8,000ng/ml 또는 약 3,000 내지 6,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 위에 정의한 바와 같은 PTZ의 유도체를 약 300 내지 3,000ng/ml, 약 500 내지 3,000ng/ml, 약 1,000 내지 3,000ng/ml 또는 약 2,000 내지 3,000ng/ml의 평균 Cmax를 달성하기에 충분한 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 상기 Cmax는 대상체의 뇌에서 달성된다.
- [0140] 일부 실시양태에서, PTZ는 약 500ng*hr/mL 내지 150,000ng*hr/mL, 약 1,000ng*hr/mL 내지 100,000ng*hr/mL, 약 5,000ng*hr/mL 내지 50,000ng*hr/mL 또는 약 10,000ng*hr/mL 내지 20,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, PTZ는 약 1,000ng*hr/mL 내지 15,000ng*hr/mL, 약 2,500ng*hr/mL 내지 12,500ng*hr/mL, 약 5,000ng*hr/mL 내지 10,000ng*hr/mL 또는 약 7,500ng*hr/mL 내지 12,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된다.
- [0141] 일부 실시양태에서, PTZ의 유도체는 약 500ng*hr/mL 내지 150,000ng*hr/mL, 약 1,000ng*hr/mL 내지 100,000ng*hr/mL, 약 5,000ng*hr/mL 내지 50,000ng*hr/mL 또는 약 10,000ng*hr/mL 내지 20,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, PTZ의 유도체는 약 1,000ng*hr/mL 내지 15,000ng*hr/mL, 약 2,500ng*hr/mL 내지 12,500ng*hr/mL, 약 5,000ng*hr/mL 내지 10,000ng*hr/mL 또는 약 7,500ng*hr/mL 내지 12,000ng*hr/mL의 AUC를 달성하도록 제형화된다.
- [0142] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 활성 약제학적 성분(API) 및 부형제를 포함하는 조성물이 대상체에 투여되고, 상기 API는 PTZ 또는 이의 염으로 구성된다.
- [0143] 일부 실시양태에서, 상기 API는 중수소화, 불소화 또는 다른 종류의 PTZ 유도체 또는 이의 염으로 구성된다.
- [0144] 투여
- [0145] GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 졸림을 바람직하게 개선시킬 수 있는 통상의 수단을 사용하여 대상체에 투여할 수 있다. 투여 경로는 경구, 직장, 비경구, 정맥내, 두개내, 복막내, 피내, 경피, 척추강내, 비내, 기관내, 모

세혈관내, 피하, 국소, 근육내, 직장, 비강, 흡입, 질, 뇌척수액내 주사, 체강내 주사 또는 뇌로의 직접 주사를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 경구 투여는, 예를 들어, 구강, 혀 또는 설하 투여를 포함할 수 있다. 경피 투여는, 예를 들어, 국소 투여를 포함할 수 있다. 신경 억제를 저하시킬 수 있는 화합물은 투여 후 전신성일 수 있거나, 국소 투여, 벽내(intramural) 투여의 사용 또는 이식 위치에 활성 용량을 유지시키는 작용을 하는 이식 물의 사용에 의해 국소화될 수 있다. 약물 전달 방법의 간단한 검토를 위해, 예를 들어, "Langer 1990 Science 249: 1527-1533"를 참조한다.

[0146] 일부 실시양태에서, PTZ는 야간 수면 동안 또는 그 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, PTZ는 아침 각성 기간 동안 또는 그 전에 투여된다.

[0147] 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 경구 또는 비경구 투여 후 중추신경계에서 생물활성이어서 혈액 뇌 장벽(blood brain barrier: BBB)을 횡단할 수 있다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물 GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 BBB를 횡단할 수 없다. 이러한 실시양태에서, BBB를 통해 약물을 전달하기 위한 한 가지 전략은 만니톨 또는 류코트리엔과 같은 삼투성 수단에 의한 또는 브래디키닌(bradykinin)과 같은 혈관활성 물질의 사용에 의한 BBB의 붕괴를 수반한다. 특정 제제를 표적화하기 위해 BBB 개구의 사용 가능성도 선택가능하다. BBB 붕괴제는 조성물이 정맥내 주사로 투여된 경우 신경 억제를 저하시킬 수 있는 화합물과 함께 공동 투여될 수 있다. BBB를 통과하는 다른 전략들은 글루코스 및 아미노산 담체와 같은 담체 매개된 수송체, 인슐린 또는 트랜스페린에 대한 수송체 매개된 통과세포외배출(transcytosis) 및 p-당단백질과 같은 활성 유출 수송체를 포함한 내생 수송 시스템의 사용을 수반할 수 있다. 혈관의 상피벽을 통한 수송을 용이하게 하기 위해 활성 수송 잔기가 또한 본 발명에 사용되는 치료학적 또는 이미징 화합물에 접합될 수 있다. 그렇지 않으면, BBB 뒤에서 치료학적 또는 이미징 제제를 옴마야(Ommaya) 저장소를 통하는 것과 같이 두개골로 직접 척추강내 전달시켜 약물을 전달할 수 있다(Balis et al. 1989 Am J. Pediatr. Hematol. Oncol. 11 :74-6).

[0148] 치료 효능 평가는 당업계에 알려진 시험 또는 프로토콜을 사용하여 평가할 수 있다. 일부 실시양태에서, 과수면 증을 갖는 대상체를 스탠포드 수면 척도(SSS), 애플스 졸림 척도(ESS)에 따라 평가한다. 일부 실시양태에서, 대상체를 다중 수면 잠재(MSL) 검사 또는 객관적 심동 각성(PVT) 과제를 사용하여 평가한다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체를 각성상태 유지 검사(MWT)에 따라 평가한다. 일부 실시양태에서, 대상체를 자가 보고된 무드 스코어 또는 자가 보고된 졸림 스코어를 사용하여 평가한다. 이러한 시험은, 예를 들어, 본원에 제공된 방법에 따라 GABA_A 클로라이드 채널 차단제가 투여된 대상체에서의 졸림 또는 각성을 평가하는 데에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체를 GABA_A 클로라이드 채널 차단제로 치료하기 전 및 치료한 후 둘 다의 각성 또는 졸림에 대해 평가한다.

[0149] 일부 실시양태에서, ESS에서의 총 스코어는 0 내지 24 범위이다. 당업계의 기술자는 ESS 스코어에서 상기 척도의 하한(0쪽)이 대상체의 과수면증의 개선을 가리킨다는 것을 인지할 것이다. 일부 실시양태에서, 10 이상의 스코어는 대상체에서의 현저한 과수면증 증상을 가리킨다. 일부 실시양태에서, ESS에서의 2 내지 3포인트의 변화는 대상체의 과수면증의 임상적으로 의미있는 개선을 가리킨다.

[0150] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 ESS에서(예를 들어, ESS 총 스코어에 대해) 적어도 약 2포인트, 적어도 약 3포인트, 적어도 약 5포인트, 적어도 약 8포인트, 적어도 약 10포인트, 적어도 약 12포인트 또는 적어도 약 16포인트 개선된다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 ESS에서(예를 들어, ESS 총 스코어에 대해) 약 2포인트 내지 16포인트, 약 3포인트 내지 16포인트, 약 4포인트 내지 16포인트, 약 6포인트 내지 14포인트 또는 약 8포인트 내지 12포인트 개선된다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 ESS에서(예를 들어, ESS 총 스코어에 대해) 약 2포인트, 약 3포인트, 약 5포인트, 약 8포인트, 약 10포인트, 약 12포인트, 약 14포인트 또는 약 16포인트 개선된다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 과수면증을 갖는 대상체에 PTZ를 투여하기 전에 약 10포인트 이상의 ESS 스코어를 기록하고, 과수면증을 갖는 대상체는 과수면증을 갖는 대상체에 PTZ를 투여한 후에 약 10포인트 미만의 ESS 스코어(예를 들어, ESS 총 스코어)를 기록한다.

[0151] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 수면 설문지의 기능적 결과(FOSQ)를 사용하여 평가한다. FOSQ는, 예를 들어, 특정 카테고리 내의 활동의 척도에 대한 수면 장애의 영향을 평가하기 위해 대상체에게 질문함으로써 대상체에 적용할 수 있다. 일부 실시양태에서, FOSQ 총 스코어를 측정한다. 일부 실시양태에서, FOSQ 총 스코어를 하나 이상의 서브스케일 스코어(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 그 이상의 서브스케일 스코어)로 측정한다. 일부 실시양태에서, FOSQ 서브스케일 스코어는, 예를 들어, 종합적 생산성 스코어(General Productivity Score), 사회적 결과 스코어(Social Outcome Score), 활동 수준 스코어(Activity Level Score),

각성 스코어(Vigilance Score) 또는 친밀 관계 및 성생활 스코어(Intimate Relationship and Sexual Activity Score)를 포함할 수 있다. 당업계의 기술자는 보다 높은 FOSQ 총 스코어 또는 서브스케일 스코어가 대상체의 과수면증의 개선을 가리킨다는 것을 인지할 것이다. 일부 실시양태에서, FOSQ 총 스코어는 약 5 내지 20일 수 있다. 일부 실시양태에서, FOSQ 서브스케일 스코어는 약 1 내지 4일 수 있다.

[0152] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 FOSQ에서(예를 들어, FOSQ 총 스코어에 대해) 적어도 약 2포인트, 적어도 약 3포인트, 적어도 약 5포인트, 적어도 약 8포인트, 적어도 약 10포인트, 적어도 약 12포인트 또는 적어도 약 16포인트 개선된다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 FOSQ에서(예를 들어, FOSQ 총 스코어에 대해) 약 2포인트 내지 16포인트, 약 3포인트 내지 16포인트, 약 4포인트 내지 16포인트, 약 6포인트 내지 14포인트 또는 약 8포인트 내지 12포인트 개선된다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 FOSQ에서(예를 들어, FOSQ 총 스코어에 대해) 약 2포인트, 약 3포인트, 약 5포인트, 약 8포인트, 약 10포인트, 약 12포인트, 약 14포인트 또는 약 16포인트 개선된다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 과수면증을 갖는 대상체에 PTZ를 투여하기 전에 약 10포인트 이하의 FOSQ 스코어를 기록하고, 과수면증을 갖는 대상체는 과수면증을 갖는 대상체에 PTZ를 투여한 후에 약 10포인트 초과 FOSQ 스코어(예를 들어, FOSQ 총 스코어)를 기록한다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 하나 이상의 FOSQ 서브스케일 스코어(예를 들어, 종합적 생산성 스코어, 사회적 결과 스코어, 활동 수준 스코어, 각성 스코어, 친밀 관계 및 성생활 스코어)가 약 1.0 포인트 이상 또는 약 2.0 포인트 이상 개선된다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 하나 이상의 FOSQ 서브스케일에서 약 1.5포인트, 약 2.0포인트 또는 약 2.5포인트 개선된다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 하나 이상의 FOSQ 서브스케일에서 약 1.0포인트 내지 약 3.0포인트 또는 약 1.5포인트 내지 약 2.0포인트 개선된다.

[0153] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 다차원 피로 검사(MFI)를 사용하여 평가한다. MFI는 일반적으로 피로의 5가지 차원을 평가하기 위해 설계된 20-아이템 척도이다. 일부 실시양태에서, 총 MFI 스코어를 계산한다. 일부 실시양태에서, MFI는 하나 이상의 척도(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 그 이상의 스코어)를 포함한다. 일부 실시양태에서, MFI 척도는, 예를 들어, 종합적 피로 척도(General Fatigue Scale), 육체적 활동 척도(Physical Activity Scale), 저하된 활동 척도(Reduced Activity Scale), 저하된 동기 척도(Reduced Motivation Scale) 또는 정신적 피로 척도(Mental Fatigue Scale)를 포함할 수 있다. 일반적으로, MFI에서 보다 낮은 스코어는 대상체의 불면증의 개선을 가리킨다.

[0154] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 MFI 척도(예를 들어, 종합적 피로 척도, 육체적 피로 척도, 저하된 활동 척도, 저하된 동기 척도)에서 적어도 약 3포인트, 적어도 약 4포인트, 적어도 약 5포인트, 적어도 약 8포인트, 적어도 약 10포인트, 적어도 약 12포인트 또는 적어도 약 15포인트 개선된다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 MFI 척도에서 약 3포인트 내지 15포인트, 약 5포인트 내지 12포인트 또는 약 8포인트 내지 12포인트 개선된다.

[0155] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 전반적 임상 인상-중증도 척도(CGI-S)를 사용하여 평가한다. 일부 실시양태에서, CGI-S에서, 스코어 1은 대상체가 정상이고 아프지 않은 것을 가리키고; 스코어 2는 대상체가 경계선상에 있는 것을 가리키고; 스코어 3은 대상체가 약간 아픈 것을 가리키고; 스코어 4는 대상체가 중간 정도로 아픈 것을 가리키고; 스코어 5는 대상체가 현저하게 아픈 것을 가리키고; 스코어 6은 대상체가 심하게 아픈 것을 가리키고; 스코어 7은 대상체가 가장 극심하게 아픈 대상체들 중에 있는 것을 가리킨다.

[0156] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 전반적 임상 인상-변화 척도(CGI-C)를 사용하여 평가한다. 일부 실시양태에서, CGI-C에서, 스코어 1은 대상체의 과수면증이 매우 많이 개선된 것을 가리키고; 스코어 2는 대상체의 과수면증이 많이 개선된 것을 가리키고; 스코어 3은 대상체의 과수면증이 극히 작게 개선된 것을 가리키고; 스코어 4는 대상체의 과수면증이 변하지 않은 것을 가리키고; 스코어 5는 대상체의 과수면증이 극히 작게 악화된 것을 가리키고; 스코어 6은 대상체의 과수면증이 많이 악화된 것을 가리키고; 스코어 7은 대상체의 과수면증이 매우 많이 악화된 것을 가리킨다.

[0157] 과수면증의 치료방법의 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체의 CGI-S 또는 CGI-C 스코어는 1포인트 이상, 2포인트 이상, 3포인트 이상, 4포인트 이상 또는 5포인트 이상 감소된다.

[0158] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 벡 우울증 검사(1966년에 발표된 현재 버전은 BDI-II이다)를 사용하여 평가한다. 일부 실시양태에서, BDI-II 총 스코어를 측정한다. 일부 실시양태에서, 0 내지 13의 BDI-II 총 스코어는 최저 우울증을 가리키고; 14 내지 19의 스코어는 가벼운 우울증을 가리키고; 20 내지 28의 스코어는 중간 정도의 우울증을 가리키고; 29 내지 63의 스코어는 심각한 우울증을 가리킨다.

- [0159] 과수면증의 치료방법의 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체의 BDI-II 총 스코어는 1포인트 이상, 5포인트 이상, 10포인트 이상, 15포인트 이상, 20포인트 이상 또는 25포인트 이상 감소된다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 자가 보고된 포기니스 스코어를 사용하여 평가한다. 포기니스 스코어는 대상체의 사고 명확성의 평가에 사용할 수 있는 것으로, 대상체의 인식 상태를 반영할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체에게, 예를 들어, 아침에 깨어난 이후로 또는 한낮 이후로, 대상체가 얼마나 가물가물하게 (foggy) 느끼는지를 질문한다. 자가 보고된 포기니스 스코어에서의 스코어링은, 예를 들어, 0 내지 3의 척도로 점수화한다. 일부 실시양태에서, 0의 자가 보고된 포기니스 스코어는 대상체가 가물거림을 전혀 느끼지 않는 것을 가리키고; 스코어 1은 대상체가 약간 가물거림을 느끼는 것을 가리키고; 스코어 2는 대상체가 중간 정도의 가물거림을 느끼는 것을 가리키고; 스코어 3은 대상체가 극도의 가물거림을 느끼는 것을 가리킨다.
- [0161] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체의 자가 보고된 포기니스 스코어는 1포인트 이상 또는 2포인트 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 자가 보고된 포기니스 스코어는 약 0.5 내지 2.0포인트 또는 약 1.0 내지 1.5포인트 감소된다. 일부 실시양태에서, 자가 보고된 포기니스 스코어는 약 1.3포인트 감소된다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체는 각성상태 유지 검사(MWT)를 사용하여 평가한다. 예를 들어, "Littner et al, Sleep Vol. 28, No.1, pp. 113-121 (2005)"를 참조한다. 일부 실시양태에서, MWT는 수면잠복기(SOL)를 측정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이는 대상체가 완전한 각성에서 수면, 일반적으로 비-REM 수면 단계의 가장 가벼운 단계로 전이되는데 걸리는 시간의 길이이다. 일부 실시양태에서, 약 0분 내지 5분의 SOL 스코어는 심각한 졸림을 가리키고; 약 5분 내지 10분의 SOL 스코어는 곤란한 졸림을 가리키고; 약 10분 내지 15분의 SOL 스코어는 감당할 수 있는 졸림을 가리키고; 약 15분 내지 20분의 SOL 스코어는 각성을 유지하는 일반적 능력을 가리킨다.
- [0163] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체의 SOL 스코어는 적어도 1분, 적어도 2분, 적어도 3분, 적어도 4분, 적어도 5분, 적어도 8분, 적어도 10분, 적어도 12분 또는 적어도 15분 증가된다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체의 SOL 스코어는 약 1분 내지 15분, 약 2분 내지 12분, 약 3분 내지 10분 또는 약 4분 내지 8분 증가된다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체의 SOL 스코어는 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 약 5분, 약 6분, 약 7분, 약 8분, 약 9분, 약 10분, 약 11분, 약 12분, 약 13분, 약 14분 또는 약 15분 증가된다.
- [0164] 대상체의 졸림 또는 각성의 개선은 수면 또는 각성 면에서 측정가능한 개선을 나타낼 수 있다는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체의 CSF를 GABA_A 수용체의 내생 양성 알로스테릭 조절제의 존재 또는 상대적 활성(즉, 과수면증을 갖지 않는 대상체로부터의 CSF에 대한 활성)에 대해 시험한다.
- [0165] 과수면증을 갖는 대상체의 평가는 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 투여 전에, GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 투여 기간 내내 또는 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 투여 후에 수행할 수 있다.
- [0166] 다른 양태에서, 대상체에 치료학적 유효량의 PTZ와 추가의 치료제를 공동 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 과수면증의 치료방법이 본원에 제공된다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 상기 추가의 치료제는 GABA_A 수용체 조절제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 추가의 치료제는 GABA_A 수용체 길항제 또는 역-작용제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 추가의 치료제는 플루마제닐(flumazenil), 클라리트로마이신(clarithromycin), 비쿠쿨린(bicuculline), 시쿠폭신(cicutoxin), 튜온(thujone), 린덴(lindane) 또는 예난토폭신(oenanthotoxin)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 추가의 치료제는 GABA_A 클로라이드 채널 차단제를 포함하지 않는다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 상기 추가의 치료제는 치료학적 유효량의 하나 이상의 추가의 치료제의 공동 투여를 포함한다. 이러한 실시양태에서, 본원에 사용된 "공동 투여"는 하나 이상의 추가의 치료제가 PTZ와 함께 단일 투여형의 일부로서(예를 들어, PTZ 및 하나 이상의 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물) 또는 개별의 다중 투여형으로서 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 그렇지 않으면, 하나 이상의 추가의 치료제가 PTZ의 투여 전에, 투여와 동시에 또는 투여 후에 투여될 수 있다. PTZ 및 하나 이상의 추가의 치료제를 둘 다 포함하는 약제학적 조성물의 대상체로의 투여는 치료 기간 동안 다른 시간에 PTZ 또는 하나 이상의 추가의 치료제의 대상체로의 투여를 가능하게 한다. 치료학적 유효량의 하나 이상의 추가의 치료제는 잘 알려진 방법으로 당업계의 기술자가 결정할 수 있다.
- [0169] 하나 이상의 추가의 치료제가 PTZ와 대상체에 공동 투여되는 본 발명의 일부 실시양태에서, PTZ의 치료학적 유효

효량은 하나 이상의 추가의 치료제가 투여되지 않을 때의 그의 치료학적 유효량보다 적다. 다른 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 치료제의 치료학적 유효량은 PTZ가 투여되지 않을 때의 그의 치료학적 유효량보다 적다. 보다 적은 치료학적 유효량을 투여함으로써, 고용량의 PTZ 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 연관된 바람직하지 않은 부작용이 최소화될 수 있다. (증가된 효능, 개선된 투여 섭생 및/또는 저하된 약제비를 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는) 다른 잠재적 이점이 당업계의 기술자에게 명백할 것이다.

[0170] 또 다른 양태에서, 본원은 대상체에서의 수면 장애의 치료 또는 예방을 위한, 단일 조성물 또는 개별 투여형으로서의 약제학적 조성물의 제조에 있어서 PTZ 단독 또는 하나 이상의 추가의 치료제와의 용도를 제공한다.

[0171] 또 다른 양태에서, 본원의 방법은 과수면증을 갖는 대상체의 선별 방법을 추가로 포함한다.

[0172] 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체의 선별은 대상체의 뇌척수액(CSF) 내의 내생 양성 알로스테릭 GABA_A 수용체 조절제의 존재 또는 부재를 측정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체의 선별은 대상체의 CSF 내의 내생 양성 알로스테릭 GABA_A 수용체 조절제의 수준을 측정하는 것을 포함한다. 내생 양성 알로스테릭 GABA_A 수용체 조절제는, 예를 들어, 패치 클램프 분석으로 검출할 수 있다. 예를 들어, "Rye et al, 2012, Sci. Transl. Med. 4, 161ra151 (pages 1-10)"를 참조한다. 일부 실시양태에서, 과수면증을 갖는 대상체의 선별은 과수면증을 갖는 대상체와 과수면증을 갖지 않는 대상체의 CSF 내의 GABA_A 수용체 기능의 내생 양성 알로스테릭 조절제의 수준을 비교하는 것을 포함한다.

[0173] 본원 전반에 제공된 방법에서의 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 용도가 본원에 또한 제공되는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 과수면증, 피로, 피곤 또는 포기니스의 치료를 위한 GABA_A 클로라이드 채널 차단제의 용도가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, GABA_A 클로라이드 채널 차단제는 PTZ이다.

[0174] 실시예 1

[0175] 본 예언적 실시예는 과수면증을 갖는 사람 환자에 PTZ를 투여하는 것에 의한 과수면증의 치료를 기재한다.

[0176] 의심가는 원발성 과수면증(예를 들어, 특발성 과수면증)의 진단을 기초로 PTZ 치료를 위해 환자를 선택한다. 진단은 특히 습관적 긴 수면(주당 70시간 이상)에도 불구하고 심각한 주간 졸림을 나타내는 환자를 기초로 한다. 진단은, 예를 들어, 다중 수면 잠재(MSL) 검사 또는 객관적 심동 각성(PVT) 과제를 사용하거나 환자의 뇌척수액(CSF) 내의 내생 양성 알로스테릭 GABA_A 수용체 조절제의 존재 또는 부재를 측정함으로써 확인할 수 있다. 환자의 졸림을 엡월스 졸림 척도(ESS) 또는 스탠포드 수면 척도(SSS)에 따라 스코어링한다.

[0177] 졸림의 가능성있는 통상의 이유는, 예를 들어, 진정제 또는 벤조디아제핀(BZD)에 대한 독성학 선별을 가동함으로써 또는 빈혈, 철 결핍 또는 갑상선 기능 저하증에 대한 대사 프로파일링(metabolic profiling) 또는 다른 방법에 의해 배제된다.

[0178] 환자에게 수면 및 각성 시간을 기록하고, 졸림 및 무드, 자각시, 반자각 및 전수면을 예정된 척도로 기록하도록 요청한다. 환자에게 PTZ 치료 섭생 전, 섭생 동안 및 섭생 후를 기록하도록 추가로 요청한다.

[0179] PTZ는 환자에게 약 25mg 내지 600mg의 용량으로 적어도 5일 동안 1일에 적어도 1회 투여된다.

[0180] 과수면증 환자의 졸림을 PTZ 치료 기간 전, 치료 동안 및 치료 종결 후에 평가한다.

[0181] 실시예 2

[0182] 본 실시예는 과수면증을 갖는 사람 환자에 PTZ를 투여하는 것에 의한 과수면증의 치료를 기재한다.

[0183] 환자는 원발성 과수면증의 임상적 진단 및 과수면증을 갖지 않는 대상체의 뇌척수액(CSF)에 비해 대상체의 CSF에서의 내생 양성 GABA_A 수용체 알로스테릭 조절제의 증가된 수준을 기초로 PTZ 치료를 위해 선택되었다. 환자의 졸림을 엡월스 졸림 척도(ESS), 수면 설문지의 기능적 결과(FOSQ) 총 스코어 및 다차원 피로 검사(MFI)에 따라 스코어링하였다. PTZ 치료 기간 동안 기록된 추가의 임상적 매개변수는 전반적 임상 인상-중증도 척도(CGI-S), 전반적 임상 인상-변화 척도(CGI-C), 백 우울증 검사(BDI-II) 총 스코어 및 환자의 포기니스에 대해 보고된 느낌을 포함하였다.

[0184] PTZ는 환자에게 TANGTM 브랜드 주스 중의 액체 형태로 100mg의 용량으로 1일2회 경구 투여하였다.

[0185] 환자에서의 PTZ 치료 결과를 표 1에 요약하였다.

표 1: 원발성 과수면증을 갖는 것으로 진단된 환자 및 PTZ로 치료된 환자에서 관찰된 임상적 매개변수

임상적 매개변수	치료 전	PTZ 치료 1주 후 (100mg, 1일 2회)
엠피스 졸림 척도(ESS) 총 스코어	19	13
수면 설문지 기능적 결과(FOSQ) 총 스코어	6.5	14.5
종합적 생산성 스코어	1.4	3.3
사회적 결과 스코어	1.0	3.0
활동 수준 스코어	1.4	2.9
각성 스코어	1.4	3.1
친밀 관계 및 성생활 스코어	1.0	2.0
다차원 피로 검사(MFI)		
종합적 피로 척도	17	18
육체적 피로 척도	18	14
저하된 활동 척도	20	16
저하된 동기 척도	14	9
정신적 피로 척도	19	7
전반적 임상 인상-중증도 척도(CGI-S)	6	5
전반적 임상 인상-변화 척도(CGI-C)	4	3
벡 우울증 검사(BDI-II) 총 스코어	9	8
오늘 아침에 깨어난 후로 얼마나 가물거림을 느꼈습니까? **	2.4	1.1
한낮 이후로 얼마나 가물거림을 느꼈습니까? **	2.0	0.1

**스코어는 1주에 걸친 1일 스코어의 평균을 나타낸다.

[0186]

[0187] 표 1에 나타난 결과는 원발성 과수면증을 갖는 것으로 진단된 환자가 1주의 PTZ 치료 후 몇몇 임상적 매개변수에 있어서 의미있는 개선을 나타냈음을 보여준다. 예를 들어, ESS 총 스코어는 6포인트 감소되었고, FOSQ 총 스코어는 8포인트 증가되었고, 육체적 피로 척도, 저하된 활동 척도, 저하된 동기 척도 및 정신적 피로 척도를 포함한 몇몇 MFI 척도 스코어가 개선되었다. 또한, 환자는 CGI-S, CGI-C 및 BDI-II 면에서 및 포기니스에 대한 환자의 주관적 느낌 면에서 개선되었다.

[0188] **실시예 3**

[0189] 본 실시예는 PTZ의 투여 전에 플루마제닐(환자 1) 또는 클라리트로마이신(환자 2)으로 치료된, 과수면증을 갖는 2명의 사람 환자에 PTZ를 투여하는 것에 의한 과수면증의 치료를 기재한다.

[0190] 본 실시예에서 환자 1은 실시예 2에 기재된 환자와 동일하며 아래 표 2에 나타난 데이터는 표 1에 나타난 데이터를 기반으로 한다.

[0191] 환자들을 PTZ 치료를 위해 선택하고 실시예 2에 기재된 대로 평가하였다. PTZ는 TANGTM 브랜드 주스 중의 액체 형태로 경구 투여하였다.

[0192] 환자들을 먼저 플루마제닐(환자 1) 또는 클라리트로마이신(환자 2)을 투여하면서 평가하였다. 이어서, 환자에게 플루마제닐 또는 클라리트로마이신 투여를 중단하고 1주 "워시 아웃(wash-out)" 기간 동안 어떠한 치료제도 투

여하지 않았다. 2명의 환자들의 두 번째 평가를 위시 아웃 기간 만료시 수행하였다. 이어서, PTZ를 환자 1에게 2주 동안 투여하였다. 첫 주 동안 PTZ를 환자 1에게 100mg의 용량으로 1일 2회 투여하고, 두 번째 주 동안 PTZ를 환자 1에게 200mg의 용량으로 투여하였다. PTZ를 환자 2에게 1주 동안 100mg의 용량으로 1일 2회 투여하였다. 상기 환자들을 첫 주 말(환자 1 및 2) 및 두 번째 주 말(환자 1)에 평가하였다.

상기 환자들에서의 PTZ 치료 결과를 표 2(환자 1) 및 표 3(환자 2)에 요약하였다.

표 2: PTZ 투여 전 플루마제닐로 치료된, 원발성 과수면증을 갖는 것으로 진단된 환자에서 관찰된 임상적 매개변수

임상적 매개변수	PTZ 치료 전- 플루마제닐	플루마제닐 위시 아웃 후 1주	PTZ 투여 (100mg, 1일 2회) 후 1주	PTZ 투여 (200mg, 제2주 동안 1일 2회) 후 2주
엠피스 졸림 척도(ESS) 총 스코어	12	19	13	9
수면 설문지의 기능적 결과 (FOSQ) 총 스코어	10	6.5	14.5	17.0
종합적 생산성 스코어	2.4	1.4	3.3	3.7
사회적 결과 스코어	3.0	1.0	3.0	3.5
활동 수준 스코어	1.4	1.4	2.9	2.9
각성 스코어	2.3	1.4	3.1	3.7
친밀 관계 및 성생활 스코어	1.0	1.0	2.0	3.0
다차원 피로 검사(MFI)				
종합적 피로 척도	19	17	18	15
육체적 피로 척도	19	18	14	14
저하된 활동 척도	19	20	16	16
저하된 동기 척도	12	14	9	11
정신적 피로 척도	16	19	7	8
전반적 임상 인상-중증도 척도(CGI-S)	6	6	5	4
전반적 임상 인상-변화 척도(CGI-C)	분석 안됨	4	3	2
벡 우울증 검사(BDI-II) 총 스코어	16	9	8	5
오늘 아침에 깨어난 후로 얼마나 가물거림을 느꼈습니까?**	분석 안됨	2.4	1.1	1.0
한낮 이후로 얼마나 가물거림을 느꼈습니까?***	분석 안됨	2.0	0.1	0.7

** 스코어는 1주에 걸친 1일 스코어의 평균을 나타낸다.

표 3: PTZ 투여 전 클라리트로마이신으로 치료된, 원발성 과수면증을
갖는 것으로 진단된 환자에서 관찰된 임상적 매개변수

임상적 매개변수	PTZ 치료 전- 클라리트로 마이신	클라리트로마이신 위시 아웃 후 1주	PTZ 투여 (100mg, 1일 2회) 후 1주
엠피스 졸림 척도 (ESS) 총 스코어	8	10	8
수면 설문지의 기능적 결과 (FOSQ) 총 스코어	15	14.5	16.5
종합적 생산성 스코어	3.4	3.1	3.4
사회적 결과 스코어	3.0	3.0	3.0
활동 수준 스코어	2.3	2.4	3.4
각성 스코어	2.1	1.9	2.9
친밀 관계 및 성생활 스코어	4.0	4.0	4.0
다차원 피로 검사(MFI)			
종합적 피로 척도	17	16	13
육체적 피로 척도	13	11	7
저하된 활동 척도	9	10	6
저하된 동기 척도	13	11	7
정신적 피로 척도	9	11	6
전반적 임상 인상-중증도 척도(CGI-S)	4	5	3
전반적 임상 인상-변화 척도 (CGI-C)	분석 안됨	5	2
벡 우울증 검사(BDI- II) 총 스코어	0	0	0
오늘 아침에 깨어난 후로 얼마나 가물거림을 느꼈습니까?*	분석 안됨	1.6	2.1
한달 이후로 얼마나 가물거림을 느꼈습니까?*	분석 안됨	1.2	1.2

** 스코어는 1주에 걸친 1일 스코어의 평균을 나타낸다.

[0195]

[0196]

표 1 및 표 2에 나타난 결과는 원발성 과수면증을 갖는 것으로 진단된 사람 환자의 과수면증 치료에 있어서 플루마제닐 및 클라리트로마이신에 비해 PTZ의 우수한 효능을 보여준다. 예를 들어, ESS, FOSQ, CGI-S, CGI-C 및 BD-II 스코어는 모두 환자 1을 플루마제닐로 치료했던 경우와 비교해 PTZ를 투여(100mg, 1일 2회)한 지 단지 1주 후에 많이 개선된 것으로 밝혀졌다. PTZ를 추가 주 동안 투여(200mg, 1일 2회)한 후 추가의 개선이 ESS, FOSQ, CGI-S, CGI-C 및 BD-II 스코어에서 관찰되었다. 유사한 경향이 치료(100mg, 1일 2회) 1주 후 환자 2에서 관찰되었다. 환자 2에서, FOSQ, MFI 및 CGI-S 스코어가 환자 2를 클라리트로마이신으로 치료했을 때보다 PTZ를 투여한 지 1주 후에 더 개선된 것으로 밝혀졌다.

[0197]

본원에 기재된 실시예는 실시양태의 제조방법 및 사용방법의 완전한 기재 및 서술을 당업계의 기술자에게 제공하기 위한 것이고, 본원 기재 내용의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 당업계의 기술자에게 명백한, 본원 기재 내용을 수행하기 위한 상기한 방식의 수정은 다음 청구항들의 범위 내에 있는 것이다.

[0198]

본원에 언급된 모든 문헌, 특허 및 특허 출원들은 각각의 이러한 문헌, 특허 및 특허 출원들이 특정하게 개별적으로 본원에 참조로 인용된다고 제시된 바와 같이 본원에 참조로 인용된다.