(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0029267
(43) 공개일자 2025년03월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4745 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4745 (2013.01)
A61P 25/14 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2025-7005033(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년05월06일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2024-7001490
원출원일자(국제) 2015년05월06일
심사청구일자 2024년02월13일
(85) 번역문제출일자 2025년02월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/029519
(87) 국제공개번호 WO 2015/171802
국제공개일자 2015년11월12일
(30) 우선권주장
61/989,240 2014년05월06일 미국(US)

(71) 출원인
뉴로크린 바이오사이언시즈 인코퍼레이티드
미국 92130 캘리포니아주 산 디에고 엘 카미노 리얼 12780
(72) 발명자
오브라이언, 크리스토퍼, 에프.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 엘 카미노 레알 12780
(74) 대리인
양영준, 김영

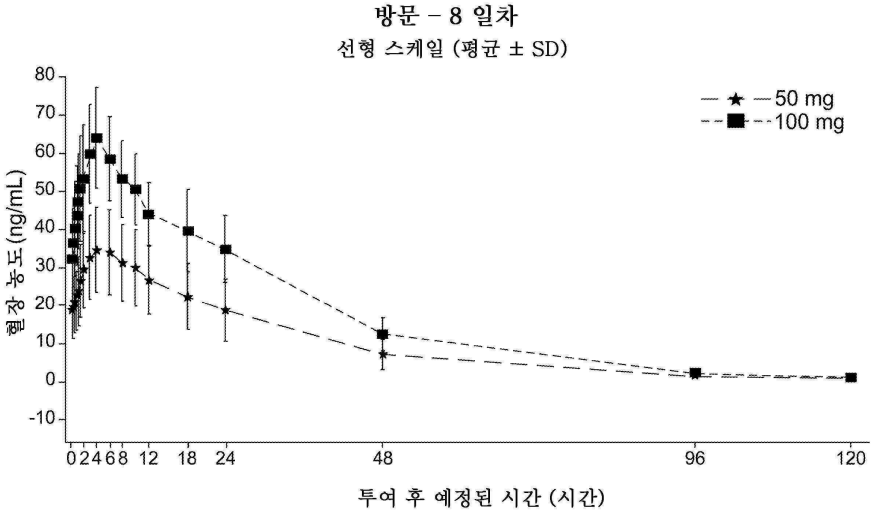
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **과다운동성 운동 장애의 치료를 위한 VMAT2 억제제**

(57) 요 약

지연성 운동장애와 같은, 과다운동성 질병 및 장애의 치료 방법이 제공된다. 소정의 실시양태에서, 강력한 VMAT2 억제제 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올((+)α-HTBZ)이 이를 필요로 하는 대상을 치료하기 위한 본원에서 기재되는 방법에 사용된다.

대 표 도



명 세 서

청구범위

청구항 1

제약 조성물의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 효능 있는 혈장 농도가 달성되는 대상에서의 과다운동성 운동 장애의 최적의 치료를 얻는 방법이 본원에서 제공된다.

배 경 기 술

[0002] 도파민계의 조절장애는 과다운동성 운동 장애 (예를 들어, 지연성 운동장애 (TD)) 및 정신분열증 및 양극성 장애와 같은 질환을 포함하여, 여러 중추신경계 (CNS) 장애에 포함되어 있다. 수송체 단백질 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2)는 저장 및 분비를 위한 세포질로부터 시냅스 소포로의 모노아민 흡수를 조절하여, 시냅스전 도파민 분비에서 중요한 역할을 한다. 인간 뇌 대 내분비 조직에서의 VMAT2의 차등 발현은 CNS 장애의 치료에 잠재적으로 유용한 VMAT2를 선택적으로 표적하는 좋은 내약성인 작용제의 사용에 대한 기회를 제공한다 (예를 들어, 문헌 [Weihe and Eiden, *The FASEB Journal* 2000, 14: 2345-2449]를 참조).

[0003] 지연성 운동장애 (TD)는 구강 안면 영역 (즉, 혀, 입술, 턱, 얼굴)의 불수의운동 및 사지와 몸통에서의 무도성 무적위 운동을 특징으로 하는 신경계 질환이다. 경미한 증상의 TD는 일반적으로 치료되지 않는다. 경미한 TD를 갖는 환자는 전형적으로 불수의운동을 인지하지 못하고 그들은 치료를 구하지 않는다. 증상 중증도가 증가함에 따라, 과다운동성 운동이 정상적인 언어 능력, 씹기, 숨쉬기, 얼굴 표정, 사지 운동, 걷기 및 균형에 지장을 주기 시작한다. 이 지점에서 약물 치료의 잠재적인 이점은 치료와 관련된 부작용의 잠재적인 위험보다 더 크다. 가장 심각한 경우에, TD는 자해, 표피박탈, 찢김, 입거나, 먹거나, 마실 수 없는 것을 야기할 수 있다. 지연성 증후군의 최근 개요에 대하여는, 문헌 [Bhidayasiri and Boonyawairoj, *Postgrad Med J* 2011, 87(1024): 132-141]을 참조하여라.

[0004] TD는 장기간의 신경이완제 약물 사용으로 발병되고 문제가 되는 투약의 중단 후에 종종 지속된다. 도파민 수용체 차단 약물로 치료된 환자 중 적은 비율이 TD를 발병하고; 대부분 이러한 환자는 정신분열증을 갖는다. TD의 병태생리학이 완전히 이해되지 않지만, 선조체에서의 시냅스후 도파민 과민이 가장 두드러진 특징이다. TD는 좌불안석증 또는 파킨슨증과 같은 도파민 차단의 급성 징후 및 증상과 구별된다. 이러한 급성 노출 증상은 지연성 또는 지체 반응이 아닌, 종종 "주체외로 부작용" 또는 EPSE로 기술된다. 단기간 노출 후의 TD의 격리 사례 보고가 존재하지만, 대부분의 TD는 수개월 내지 수년에 걸친 장기 치료 후 나타난다. 신경이완제 노출의 지속 기간 및 양에 추가로, TD에 대한 다른 위험 요인은 노령, 정신분열증 및 인지 장애 (문헌[Margolese et al., *Can J Psychiatry* 2005, 50 (9): 541-47])를 포함하는 것으로 보인다.

[0005] TD에 관한 가장 최근 문헌은 다른 비-정신병 인구에서 극히 낮은 비율과 함께 정신병 환자의 대략 15 %에서 TD의 유병률을 암시하였다 (예를 들어, 문헌 [Tarsy and Baldessarini, *Movement Disorders* 2006, 21(5): 589-98] 참조). 정신분열증 환자에서의 이러한 TD의 클러스터화는 TD가 보통 만성 노출의 환경에서 나타난다는 것을 반영할 법하다. 그에 반해서, 도파민 길항제의 단기 사용은 TD와 거의 관련되지 않는다. TD의 대부분의 리뷰는 평균적으로 5년보다 긴 이러한 작용제에의 노출을 기술한다. TD에 대한 임상 연구 기준 (예를 들어, 1982의 스쿨러-케인 기준(the Schooler-Kane Criteria of 1982)) 및 DSM-IV는 진단을 확인하기 위해 3 개월보다 길게 노출이 기록되는 요건을 주목한다. 최근 평가는 만성 신경이완제 투약을 받는 환자에서 지연성 과다운동성 운동의 발생이 연간 노출의 대략 1-5 %인 것을 나타낸다 (예를 들어, 문헌 [Tenback et al, *J Psychopharmacol* 2010, 24: 1031] 및 문헌 [Woods et al, *J Clin Psychiatry* 2010, 71(4): 463-74] 참조). 수년간 문제가 되는 작용제를 더이상 투여하지 않는 환자의 30-60 %에서 완화가 보고된다.

[0006] TD의 발병은 비정형 또는 소위 2 세대 정신병치료 의약이 이용 가능해진 후 실질적으로 훨씬 낮은 것으로 기대되었다. 그러나, 발병에서의 감소는 문헌에 의하여 부분적으로만 사실임이 증명되었다. 12 개월 이하의 단기 시험은 거의 TD를 보고하지 않았지만, 더 긴, 비-업계 후원 실험은 유병률이 4-6 %에 가깝다는 것을 암시한다 (예를 들어, 문헌 [Correll and Schenk, *Curr Opin Psychiatry* 2008, 21(2): 151-6] 참조). 양극성 장애 (BD)가 있는 환자는 특히 제일선의 의약에 무반응성이라면 정신병치료 의약이 또한 처방되었다. 2 세대 비정형 정신병치료제는 BD 치료로 흔히 처방된다. BD에 대한 대안적인 치료가 가능하고 (예를 들어, 리튬, 발프로에이트 등); 따라서, TD가 나타나는 징후를 갖는 환자는 종종 문제가 되는 작용제에의 노출을 중단하고 TD의 완화를 허용할 수 있는, 그들의 표준 치료를 계속할 수 있다.

[0007] TD는 도파민 수용체 길항제 (예를 들어, 위마비를 위한 레글란(REGLAN)® [메토클로프라미드(metoclopramide)])에의 제한된 지속 시간 및 간혹 더 긴-지속 시간 노출로 치료된, 정신병 장애가 없는 환자에서 발병할 수 있다. 레글란®과 관련된 부작용의 자각이 증가하였고 집단소송 사건의 초점이 되는 동안, 메토클로프라미드-유도 TD는 약물에 노출된 <1 %의 환자에서 실제로 일어나는 것으로 보인다 (예를 들어, 문헌 [Rao et al, *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 31(1): 11] 참조).

[0008] 표준 치료 요법이나 승인된 약물 중 어느 것도 TD의 치료에 이용 가능하지 않다. 이러한 질환을 치료하는 제1 단계는 일반적으로 해당 질환을 야기하는 것으로 의심되는 신경이완제 약물의 사용을 중단하거나 최소화하는 것이다. 문제가 되는 약물을 클로자핀과 같은 대안적인 정신병약으로 대체하는 것은 일부 환자에게 도움을 줄 수 있다. 일부 실험적 연구는 중증 사례에 대해 뇌심부자극술과 같은 보다 공격적인 시술로 수행되었다. 또한, 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제는 지연성 운동장애를 포함하여, 다양한 운동 장애의 치료에서 효과적인 것으로 나타났다 (예를 들어, 문헌 [Ondo et al, *Am J Psychiatry* 1999, 156(8): 1279-1281] 및 문헌 [Jankovic and Beach, *Neurology* 1997, 48: 359-362] 참조). 중등도 또는 중증 TD를 갖는 환자에 대한 좋은 내성의 경구 의약은 이러한 질환에 대한 중요한 선택할 수 있는 치료 방법을 제공할 수 있다. 따라서, TD를 치료하는 데 유용한 요법에 대한 필요가 당업계에서 존재한다.

발명의 내용

[0009] 본원에서 하기의 실시양태가 제공된다.

[0010] 실시양태 1. 8 시간의 기간에 걸쳐 mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 60 ng (+)α-HTBZ인 C_{max} 및 mL 혈장 당 15 ng 이상의 (+)α-HTBZ인 C_{min}을 제공하는 데 충분한 양으로 (a) 테트라베나진 (TBZ); (b) (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르; (c) 중수소화 TBZ; (d) 중수소화 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르; (e) (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ); 및 (f) 중수소화 (+)α-HTBZ에서 선택되는 VMAT2 억제제를 포함하는 제약 조성물을 대상에 투여하는 것을 포함하는 대상에서의 과다운동성 운동 장애 치료 방법.

[0011] 실시양태 2. C_{max}가 mL 혈장 당 약 15 ng, 약 20 ng, 약 25 ng, 약 30 ng, 약 35 ng, 약 40 ng, 약 45 ng, 약 55 ng, 또는 약 60 ng (+)α-HTBZ인 실시양태 1에 따른 치료 방법.

[0012] 실시양태 3. C_{min}이 mL 혈장 당 20 ng 이상, 25 ng 이상, 30 ng 이상, 또는 35 ng 이상의 (+)α-HTBZ인 실시양태 1 또는 2에 따른 치료 방법.

[0013] 실시양태 4. C_{min}이 mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 35 ng (+)α-HTBZ인 실시양태 또는 2에 따른 치료 방법.

[0014] 실시양태 5. C_{min}이 12 시간, 16 시간, 20 시간, 또는 24 시간의 기간에 걸쳐 mL 혈장 당 15 ng 이상의 (+)α-HTBZ인 실시양태 1 내지 실시양태 4 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0015] 실시양태 6. 약 8 시간 내지 약 24 시간의 기간에 걸쳐 (i) mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 60 ng (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 치료 농도 범위; 및 (ii) mL 혈장 당 15 ng 이상의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)인 역치 농도를 제공하는 데 충분한 양으로 (a) 테트라베나진 (TBZ); (b) (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도

[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르; (c) 중수소화 TBZ; (d) 중수소화 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르; (e) (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올((+)α-HTBZ); 및 (f) 중수소화 (+)α-HTBZ에서 선택되는 VMAT2 억제제를 포함하는 제약 조성물을 대상에 투여하는 것을 포함하는 대상에서의 과다운동성 운동 장애 치료 방법.

[0016] 실시양태 7. (+)α-HTBZ의 치료 농도 범위가 약 15 ng/mL 내지 약 35 ng/mL인 실시양태 6에 따른 치료 방법.

[0017] 실시양태 8. (+)α-HTBZ의 치료 농도가 약 15 ng/mL 내지 약 40 ng/mL인 실시양태 6에 따른 치료 방법.

[0018] 실시양태 9. (+)α-HTBZ의 치료 농도가 약 15 ng/mL 내지 약 45 ng/mL인 실시양태 6에 따른 치료 방법.

[0019] 실시양태 10. (+)α-HTBZ의 치료 농도가 약 15 ng/mL 내지 약 50 ng/mL인 실시양태 6에 따른 치료 방법.

[0020] 실시양태 11. (+)α-HTBZ의 치료 농도가 약 15 ng/mL 내지 약 55 ng/mL인 실시양태 6에 따른 치료 방법.

[0021] 실시양태 12. (+)α-HTBZ의 역치 농도가 약 15 ng/mL인 실시양태 6 내지 실시양태 11 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0022] 실시양태 13. (+)α-HTBZ의 역치 농도가 약 20 ng/mL인 실시양태 6 내지 실시양태 11 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0023] 실시양태 14. (+)α-HTBZ의 역치 농도가 약 8 시간의 기간에 걸쳐 유지되는 것인 실시양태 6 내지 실시양태 13 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0024] 실시양태 15. (+)α-HTBZ의 역치 농도가 약 12 시간의 기간에 걸쳐 유지되는 것인 실시양태 6 내지 실시양태 13 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0025] 실시양태 16. (+)α-HTBZ의 역치 농도가 약 16 시간의 기간에 걸쳐 유지되는 것인 실시양태 6 내지 실시양태 13 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0026] 실시양태 17. (+)α-HTBZ의 역치 농도가 약 20 시간의 기간에 걸쳐 유지되는 것인 실시양태 6 내지 실시양태 13 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0027] 실시양태 18. (+)α-HTBZ의 역치 농도가 약 24 시간의 기간에 걸쳐 유지되는 것인 실시양태 6 내지 실시양태 13 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0028] 실시양태 19. 과다운동성 운동 장애가 지연성 운동장애인 실시양태 1 내지 실시양태 18 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0029] 실시양태 20. 과다운동성 운동 장애가 투렛 증후군인 실시양태 1 내지 실시양태 18 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0030] 실시양태 21. 과다운동성 운동 장애가 헌팅턴병이 아닌 것인 실시양태 1 내지 실시양태 18 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0031] 실시양태 22. 충분한 양의 VMAT2 억제제가 하루에 12 시간 이상 동안 C_{max}의 50 % 이상의 농도로 (+)α-HTBZ를 제공하는 것인 실시양태 1 내지 실시양태 21 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0032] 실시양태 23. 제약 조성물이 VMAT2 억제제의 연장 방출 제제를 포함하는 것인 실시양태 1 내지 실시양태 22 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0033] 실시양태 24. VMAT2 억제제가 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르인 실시양태 1 내지 실시양태 23 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0034] 실시양태 25. (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르가 약 40 mg 내지 약 80 mg의 1일 투여량으로 투여되는 것인 실시양태 24에 따른 치료 방법.

[0035] 실시양태 26. (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르가 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65

mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 또는 약 80 mg의 1일 투여량으로 투여되는 것인 실시양태 25에 따른 치료 방법.

[0036] 실시양태 27. VMAT2 억제제가 TBZ인 실시양태 1 내지 실시양태 23 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0037] 실시양태 28. VMAT2 억제제가 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)인 실시양태 1 내지 실시양태 23 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0038] 실시양태 29. VMAT2 억제제가 중수소화된 것인 실시양태 1 내지 실시양태 28 중 어느 하나에 따른 치료 방법.

[0039] 실시양태 30. 대상의 혈장에서 제공된 (+)α-HTBZ가 중수소화된 것인 실시양태 29에 따른 치료 방법.

[0040] 이들 및 다른 실시양태는 하기 상세한 설명에 대한 참고 시 명백해질 것이다. 이 목적으로, 소정의 배경 정보, 절차, 화합물 및 조성물을 보다 상세하게 설명하는 다양한 참고문헌이 본원에 제시되며, 각각 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0041] 본원에 구체적으로 정의되지 않은 용어는 개시내용 및 문맥의 관점에서 당업자에 의해 그들에게 주어지는 의미로 주어져야 한다. 그러나, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 반대로 특정되지 않는다면, 용어는 지시된 의미를 갖는다.

[0042] 본 명세서 전반에 걸쳐 "한 실시양태" 또는 "실시양태"에 대한 언급은 실시양태와 관련되어 기재된 특정 특성, 구조 또는 특징이 적어도 한 실시양태에 포함되는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 장소에서 어구 "한 실시양태에서" 또는 "실시양태에서"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시양태를 언급하지는 않는다. 또한, 특정 특성, 구조, 또는 특징은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0043] 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태 관사 ("a", "an", 및 "the")는 내용이 명백하게 달리 나타내지 않는다면 복수 언급대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "비-인간 동물"에 대한 언급은 하나 이상의 비-인간 동물, 또는 복수의 이러한 동물을 지칭할 수 있으며, "세포" 또는 "그 세포"에 대한 언급은 하나 이상의 세포 및 당업자에게 공지된 그의 등가물 (예를 들어, 복수의 세포) 등에 대한 언급을 포함한다. 방법의 단계가 기재되거나 청구되고, 단계가 특정 순서로 일어나는 것으로 기재되는 경우, 제2 단계에 "앞서" (즉, 전에) 일어나는 (또는 수행되는) 제1 단계의 기재는 다시 쓰여진다면 제2 단계가 제1 단계 "후속으로" 일어나는 (또는 수행되는) 것을 진술하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 수 또는 수치 범위에 대해 언급하는 경우 용어 "약"은 언급된 수 또는 수치 범위가 실험적 가변성 내의 (또는 통계학적인 실험적 오차 내의) 근사치임을 의미하며, 따라서 수 또는 수치 범위는 진술된 수 또는 수치 범위의 1 % 및 15 %로 다양할 수 있다. 또한, 용어 "또는"은 일반적으로 내용이 명백하게 달리 나타내지 않는다면 그의 의미에 "및(또는)"을 포함하여 사용됨을 유념해야 한다. 용어 "적어도 하나의"는 예를 들어 적어도 하나의 화합물 또는 적어도 하나의 조성물에 대해 언급하는 경우, 용어 "하나 이상의"와 동일한 의미 및 이해를 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0044] 도 1은 NBI-98854 다중 투여량 코호트 연구에서의 환자에 대해 8 일차에 활성 대사물질 (+)α-HTBZ 대 투여 후 예정된 시간의 평균 혈장 농도 데이터 (선형 스케일)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 명시된 기간의 시간에 걸쳐 활성 대사물질 (예를 들어, (+)α-HTBZ)의 농도를 얻거나 유지하는 화합물의 투여량으로 화합물 TBZ 또는 그의 유사체를 대상에 투여함에 의해 대상에서 테트라베나진 (3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온, TBZ) 중 하나 이상의 활성 대사물질의 최적의 농도를 얻거나 유지하여, 이로써 과다운동성 운동 장애 (예를 들어, TD)를 치료하는 임상적인 이점을 최적화하는 방법이 제공된다. 본원에서의 개시 이전에, 대상에 최적의 임상적인 이점을 야기하는 TBZ 또는 그의 유사체의 투여량은 개별적인 치료된 대상에 대해 달라지는 것으로 보인다.

[0046] 테트라베나진 (제나진(XENAZINE)®)은 VMAT2 억제 활성을 갖는 승인된 작용제, 헌팅턴병과 관련된 무도병의 치료에 대해 2008년에 승인된 도파민-고갈성 작용제이다. 그러나, 제나진은 TD에 대하여 승인되지 않았고, 테트라베나진은 헌팅턴병 환자에게만 배부를 제한하는 엄격한 의약품 위해관리제도 (REMS) 프로그램을 갖는다. TD 및 다양한 과다운동성 운동 장애의 치료를 위해 피지시안(Physician) IND 하에서 사용될 때 테트라베나진의 임상적인 이점이 기술되었다 (예를 들어, 문헌 [Ondo et al, *Am J Psychiatry* 1999, 156(8): 1279-1281]; 문헌

[Jankovic and Beach, *Neurology* 1997, 48: 359-362] 참조). 목적하는 과다운동성 불수의운동에 미치는 테트라베나진의 유리한 약리상 효과뿐만 아니라, 지나친 모노아민 결핍, 예를 들어 진정제 치료, 우울증, 좌불안석증 및 파킨슨증과 관련된 부작용이 기록되었다. 테트라베나진의 이러한 부작용의 발생은 제한적 REMS 프로그램 하에서 치료-관련 부작용의 관리, 투여량 적정 및 개별화된 투여에 대한 필요를 야기하였다.

[0047] 임상에서 테트라베나진의 투여량 적정에 대한 조건은 이의 광범위한 및 가변적인 대사 때문일 수 있다. 두 개의 키랄 중심을 포함하고 두 입체이성질체의 라세미 혼합인 TBZ는 이의 환원형인, 디히드로테트라베나진 (HTBZ)으로도 알려진, 3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올로 신속히 및 광범위하게 *생체내* 대사 작용된다. HTBZ는 네 개의 개별적인 이성질체: (±)α-HTBZ 및 (±) 베타-HTBZ로 존재하는 것으로 생각된다. (2*R*, 3*R*, 11b*R*)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 또는 (+)α-HTBZ는 가장 활성인 대사물질의 절대 배위인 것으로 여겨진다 (예를 들어, 문헌 [Kilbourn *Chirality* 1997 9:59-62] 참조). 테트라베나진은 신속히 대사 작용되고, 이의 경구 투여 시에 매우 낮은 테트라베나진의 노출이 관찰되기 때문에, 테트라베나진의 치료 효능은 주로 활성 대사물질 (+)α-HTBZ 및 (+)β-HTBZ의 작용 때문인 것으로 보인다 (예를 들어, 문헌 [Kilbourn et al., *Eur J Pharmacol* 1995, 278: 249-252]; 및 문헌 [Mehvar et al., *Drug Metabolism and Disposition* 1987, 15(2): 250-255]; 및 문헌 [Xenazine Package Insert, Biovail Laboratories International, 2009] 참조). (±)α-HTBZ 및 (±)β-HTBZ로의 테트라베나진의 대사는 환자 간에 매우 가변적이다 (예를 들어, 문헌 [Mehvar et al., *Drug Metabolism and Disposition* 1987, 15(2): 250-255] 참조). 추가적으로, HTBZ의 이러한 입체이성질체는 여러 약리를 보인다 (즉, 오프-타겟(off-target) 단백질 수용체에 결합)(예를 들어, 문헌 [Kilbourn et al., *Eur J Pharmacol* 1995, 278: 249-252] 참조). 이는 환자에 더해진 위험 및 환자의 투여 요법을 적극적으로 관리하는 면에서 의사에 대한 문제의 원인을 나타낸다.

[0048] 과다운동성 운동 장애를 갖는 대상을 혈장에서 [+]α-디히드로테트라베나진의 특정 기간의 시간 동안 적절한 농도를 달성하도록 하는 충분한 양으로 [+]α-디히드로테트라베나진 또는 그의 전구체로 치료하는 방법이 본원에서 기재된다.

[0049] 한 실시양태에서, [+]α-디히드로테트라베나진의 에스테르가 투여된다. 에스테르가 발린 에스테르인 하나의 실시양태에서 화합물은 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르 (NBI-98854)이다. 보다 특정한 실시양태에서, (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르 또는 그의 염은 중수소화된다.

[0050] 또 다른 실시양태에서, 테트라베나진 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 투여된다. 테트라베나진은 PCT 공보 WO 2010/018408, WO 2011/019956, 및 WO 2014/047167에서 개시된 제제를 포함하여 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0051] 또 다른 실시양태에서, 미국 특허 제8,524,733호에 개시된 d_6-테트라베나진은 혈장에서 활성 대사물질 (+)α-3-이소부틸-9,10-d_6-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 (중수소화 (+)α-HTBZ) 또는 중수소화 (+)β-HTBZ의 특정 기간의 시간 동안 적절한 농도를 야기하며 투여된다. d_6-테트라베나진은 PCT 공보 WO 2014/047167에 개시된 제제를 포함하여 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0052] 한 실시양태에서, 본원에서 기재된 방법에 사용된 TBZ 화합물은 치환된 3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 디히드로테트라베나진 (HTBZ)으로도 알려진, 3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올이고, 그의 개별적인 이성질체, (±) 알파-HTBZ 및 (±) 베타-HTBZ, 및 그의 제약상 허용가능한 염을 포함한다. 또 다른 특정한 실시양태에서 HTBZ는 중수소화된다.

[0053] 한 측면에서, 8 시간의 기간에 걸쳐 mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 최대의 혈장 농도 (C_{max}) 및 mL 혈장 당 15 ng 이상의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 최소의 혈장 농도 (C_{min})를 달성하는 데 충분한 양으로 본원에서 기재되는 VMAT2 억제제를 포함하는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는 과다운동성 운동 장애의 치료 방법이

본원에서 제공된다.

[0054] 소정의 실시양태에서, VMAT2 억제제는 테트라베나진 (TBZ); (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르; 중수소화 TBZ; 중수소화 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르; (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ); 또는 중수소화 (+)α-HTBZ이다.

[0055] 본원에 기재된 방법에서 (+)α-HTBZ의 혈장 농도에 대한 기준은 중수소화 (+)α-HTBZ 및 비-중수소화 (+)α-HTBZ를 모두 포함한다. 본원에서 기재된 중수소화 VMAT2 억제제가 대상에 투여되었다면 (예를 들어, 중수소화 TBZ, 중수소화 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르, 또는 중수소화 (+)α-HTBZ), 중수소화 (+)α-HTBZ가 대상의 혈장에 나타날 것이고 측정될 것이라는 것은 당업자에게 명백하다. 본원에서 기재된 비-중수소화 VMAT2 억제제가 대상에 투여되었다면 (예를 들어, TBZ, (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르, (+)α-HTBZ), 비-중수소화 (+)α-HTBZ가 대상의 혈장에 나타날 것이고 측정될 것이다. 본원에서 기재된 중수소화 및 비-중수소화 VMAT2 억제제의 조합이 대상에 투여된다면, 중수소화 및 비-중수소화 (+)α-HTBZ 모두 대상의 혈장에 나타날 것이고 이들 모두 측정될 것이다.

[0056] 소정의 실시양태에서, (+)α-HTBZ의 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. 소정의 실시양태에서 (+)α-HTBZ의 C_{min}은 8 hrs, 12 hrs, 16 hrs, 20 hrs, 24 hrs, 28 hrs, 또는 32 hrs의 기간에 걸쳐 15 ng/mL 이상, 20 ng/mL 이상, 25 ng/mL 이상, 30 ng/mL 이상, 또는 35 ng/mL 혈장 이상이다. 소정의 실시양태에서, (+)α-HTBZ의 C_{min}은 약 15 ng/mL 내지 약 35 ng/mL이다.

[0057] 소정의 실시양태에서, 8 시간 기간에 걸쳐 mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)β-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)β-HTBZ)의 최대의 혈장 농도 (C_{max}) 및 mL 혈장 당 15 ng 이상의 (+)β-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)β-HTBZ)의 최소의 혈장 농도 (C_{min})를 달성하는 데 충분한 양으로 본원에서 기재되는 VMAT2 억제제를 포함하는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는 과다운동성 운동 장애의 치료 방법이 본원에서 제공된다.

[0058] 소정의 실시양태에서, (+)β-HTBZ의 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. 소정의 실시양태에서, (+)β-HTBZ의 C_{min}은 8 hrs, 12 hrs, 16 hrs, 20 hrs, 24 hrs, 28 hrs, 또는 32 hrs의 기간에 걸쳐 15 ng/mL 이상, 20 ng/mL 이상, 25 ng/mL 이상, 30 ng/mL 이상, 또는 35 ng/mL 혈장 이상이다. 소정의 실시양태에서, (+)β-HTBZ의 C_{min}은 약 15 ng/mL 내지 약 35 ng/mL이다.

[0059] 소정의 실시양태에서 VMAT2 억제제는 i) 8 시간 기간에 걸쳐 mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)α-HTBZ의 C_{max} 및 mL 혈장 당 15 ng 이상의 (+)α-HTBZ의 C_{min}을 달성; 및(또는) ii) 8 시간 기간에 걸쳐 mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)β-HTBZ의 C_{max} 및 mL 혈장 당 15 ng 이상의 (+)β-HTBZ의 C_{min}을 달성하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0060] 하나의 실시양태에서, 제약 조성물은 24 시간 기간에 걸쳐 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 C_{max} 및 C_{max}의 대략 33 % 이상의 C_{min}을 제공하는 데 충분한 양으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 24 시간 기간에 걸쳐 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 C_{max} 및 C_{max}의 대략 50 % 이상의 C_{min}을 제공하는 데 충분한 양으로 투여된다. 소정의 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 24 시간 기간에 걸쳐 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 C_{max} 및 C_{max}의 대략 약 33 %-50 % 이상의 C_{min}을 제공하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0061] 다른 소정의 실시양태에서, 제약 조성물은 12 시간 기간에 걸쳐 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 C_{max} 및 C_{max}의 대략 33 % 이상의 C_{min}을 제공하는 데 충분한 양으로 투여된다. 또한 또 다른 소정의 실시양태에서, 제약 조성물은 12 시간 기간에 걸쳐 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 C_{max} 및 C_{max}의 대략 50 % 이상의 C_{min}을 제공하는 데 충분한 양으로 투여된다. 소정의 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 12 시간 기간에 걸쳐 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 C_{max} 및 C_{max}의 대략 약 33 %-50 % 이상의 C_{min}을 제공하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0062] 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 24 시간 기간에 걸쳐 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 C_{max} 및 약 5 ng/mL 내지 약 30 ng/mL 혈장의 C_{min}을 제공하는 양으로 이를 필요로 하는 대상에 투여된다. 또한 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 24 시간 기간에 걸쳐 약 15 ng/mL 내지 약 60 ng/mL 혈장의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 C_{max} 및 약 7.5 ng/mL 내지 약 30 ng/mL 혈장의 C_{min}을 제공하는 양으로 이를 필요로 하는 대상에 투여된다.

[0063] 또 다른 측면에서, 약 8 시간 내지 약 24 시간의 기간에 걸쳐 (i) mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 치료 농도 범위; 및 (ii) mL 혈장 당 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 15 ng 이상의 역치 농도를 제공하는 데 충분한 양으로 본원에서 기재되는 VMAT2 억제제를 포함하는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는 과다운동성 운동 장애의 치료 방법이 본원에서 제공된다.

[0064] 소정의 실시양태에서, VMAT2 억제제는 테트라베나진 (TBZ); (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르; 중수소화 TBZ; 중수소화 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르; (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ); 또는 중수소화 (+)α-HTBZ이다.

[0065] 소정의 실시양태에서, 치료 농도 범위는 mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 35 ng, 내지 약 40 ng, 내지 약 45 ng, 내지 약 50 ng, 또는 내지 약 55 ng (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)이다.

[0066] 소정의 실시양태에서, (+)α-HTBZ의 역치 농도는 약 8 hrs, 약 12 hrs, 약 16 hrs, 약 20 hrs, 약 24 hrs, 약 28 hrs, 또는 약 32 hrs의 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. 구체적인 실시양태에서, (+)α-HTBZ의 역치 농도는 약 8 시간 내지 약 24 시간의 기간에 걸쳐 약 15 ng/mL 내지 약 35 ng/mL이다.

[0067] 또 다른 측면에서, 약 8 시간 내지 약 24 시간의 기간에 걸쳐 (i) mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)β-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)β-HTBZ)의 치료 농도 범위; 및 (ii) mL 혈장 당 (+)β-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)β-HTBZ)의 15 ng 이상의 역치 농도를 제공하는 데 충분한 양으로 본원에서 기재되는 VMAT2 억제제를 포함하는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는 과다운동성 운동 장애의 치료 방법이 본원에서 제공된다.

[0068] 소정의 실시양태에서, 치료 농도 범위는 mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 35 ng, 약 40 ng, 약 45 ng, 약 50 ng, 또는 약 55 ng (+)β-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)β-HTBZ)이다.

[0069] 소정의 실시양태에서, (+)β-HTBZ의 역치 농도는 약 8 hrs, 약 12 hrs, 약 16 hrs, 약 20 hrs 또는 약 24 hrs의 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.

[0070] 소정의 실시양태에서, 본원에서 기재되는 VMAT2 억제제는: A) 약 8 시간 내지 약 24 시간의 기간에 걸쳐 (i) mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 치료 농도 범위; 및 (ii) mL 혈장 당 (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)의 15 ng 이상의 역치 농도; 및(또는) B) 8 시간 내지 약 24 시간의 기간에 걸쳐 (i) mL 혈장 당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)β-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)β-HTBZ)의 치료 농도 범위; 및 (ii) mL 혈장 당 (+)β-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)β-HTBZ)의 15 ng 이상의 역치 (또는 최소값) 농도를 제공하는 데 충분한 양으로 투여된다.

[0071] 구체적인 실시양태에서, 본원에서 기재된 방법에 사용되는 제약 조성물은 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르를 포함한다. 보다 구체적인 실시양태에서, 화합물은 디히드로클로라이드 또는 디토실레이트 염이다.

[0072] 구체적인 실시양태에서, 대상은 본원에서 기재되는 방법에서, 중수소화 또는 비-중수소화될 수 있는, 약 40 mg 내지 약 80 mg의 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르의 1일 투여량이 투여된다. 보다 구체적인 실시양태에서, 대상은 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 또는 약 80 mg의 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르의 1일 투여량이 투여된다.

[0073] 또 다른 실시양태에서, 본원에서 기재된 방법에 사용되는 제약 조성물은 1 일 동안에 걸쳐 다중 투여로 및(또는) 연장 방출 제제로서 대상에 투여되는, (+)α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 ((+)α-HTBZ)을 포함한다.

[0074] 또 다른 실시양태에서, 본원에서 기재된 방법에 사용되는 제약 조성물은 1 일 동안에 걸쳐 다중 투여로 및(또는) 연장 방출 제제로서 대상에 투여되는, 테트라베나진 (TBZ)을 포함한다.

[0075] 또한 또 다른 실시양태에서, 본원에서 기재된 방법에 사용되는 제약 조성물은 1 일 동안에 걸쳐 다중 투여로 및(또는) 연장 방출 제제로서 대상에 투여되는, d_6-테트라베나진 (TBZ)을 포함한다.

[0076] (+)α-HTBZ, (+)β-HTBZ, 및 본원에서 개시된 화합물의 혈장 농도는 문헌 [*Derangula et al, Biomedical Chromatography 2013* 27(6): 792-801], 문헌 [Mehvar et al, *Drug Metabolism and Distribution* 1987 15(2): 250-55]에서 기재된 방법에 의해 및 일반적으로 직렬식 질량분석법에 의해 측정될 수 있다.

[0077] 본원에서 논의되는 바와 같이, 본원에서 기재되는 화합물 및 그의 염은 인간 모노아민 수송체 이소형 2 (VMAT2)를 억제함으로써 중추신경계 내 모노아민의 공급을 감소시킬 수 있다. 이와 같이, 이러한 화합물 및 그의 염은 넓은 치료 분야에 걸쳐 유용성을 가질 수 있고, 인간 모노아민 수송체 이소형 2에 의해 발생하거나 이의 억제와 관련된 다양한 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 이러한 장애는 과다운동 장애를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원에서 기재되는 화합물에 의해 치료될 수 있는 질환은 이에 제한되지 않으나, 과다운동 장애, 예를 들어 헌팅턴병, 지연성 운동장애, 투렛 증후군, 근육긴장이상, 편무도병, 무도병 및 틱증을 포함한다. 소정의 실시양태에서, 본원에서 기재되는 방법에 따라 본원에서 기재되는 화합물에 의해 치료되는 과다운동 장애는 헌팅턴병을 포함하지 않는다.

[0078] 본원에서 기재되는 화합물은 당업계에 기재된 공지된 유기 합성 기술에 따라 합성될 수 없다. 예를 들어, 일반적인 합성 반응식 및 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르 (미국 특허 제8,039,627호에서 2-1로 지칭)를 포함하는 구체적인 화합물의 합성 방법을 기재하는 미국 특허 제8,039,627호를 참조하여라.

[0079] 본원에서 기재되는 화합물은 일반적으로 유리산 또는 유리 염기로 사용될 수 있다. 다르게는, 화합물은 산 또는 염기 부가 염의 형태로 사용될 수 있다. 유리 아미노 화합물의 산 부가 염은 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있고, 유기 및 무기 산으로부터 형성될 수 있다. 적합한 유기 산은 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 숙신산, 메탄술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 옥살산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 락트산, 만델산, 신남산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 글리콜산, 글루탐산, 및 벤젠술폰산을 포함한다. 적합한 무기 산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 및 질산을 포함한다. 염기 부가 염은 카르복실레이트 음이온과 형성한 그러한 염 및 예를 들어 알칼리 및 알칼리 토금속 (예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 바륨 및 칼슘)으로부터 선택된 것과 같은 유기 및 무기 양이온과 형성된 염뿐만 아니

라, 암모늄 이온 및 그의 치환된 유도체 (예를 들어, 디벤질암모늄, 벤질암모늄, 2-히드록시에틸암모늄 등)를 포함하였다. 따라서, 본원에서 기재되는 화합물의 용어 "제약상 허용가능한 염"은 임의의 및 모든 허용가능한 염 형태를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0080] 입체이성질체에 관하여, 본원에서 기재되는 화합물은 키랄 중심을 가질 수 있으며, 라세미체, 라세미 혼합물로서 및 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 발생할 수 있다. 그의 혼합물을 포함하는 모든 이러한 이성질체 형태가 본 발명에 포함된다. 더욱이, 화합물의 결정질 형태의 일부는 본원에서 고려되는, 다형체로서 존재할 수 있다. 또한, 일부 화합물은 또한 물 또는 다른 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있다. 이러한 용매화물은 본원에서 기재되는 화합물의 범위 내에 유사하게 포함된다.

[0081] 당업자가 이해하듯이, 임의의 전술한 화합물은 방사성 동위원소를 혼입할 수 있다. 따라서, 본원에서 기재된 것과 동일한 동위원소-표지된 화합물의 사용이 또한 고려되고, 여기서 하나 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다. 이러한 화합물로 혼입될 수 있는 동위원소의 예시는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 이에 제한되지는 않으나, 예를 들어, 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, 및 ^{36}Cl을 포함한다. 소정의 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 ^{3}H 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것은 약물 또는 기질 조직 분포 분석에 또한 유용하다. 삼중수소 (^{3}H) 및 탄소-14 (^{14}C) 동위원소는 이의 제조 및 탐지 가능성의 용이함 때문에 특히 바람직하다. 중수소 (^{2}H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 야기되는 소정의 치료 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 조건을 제공할 수 있고, 따라서, 일부 경우에 바람직할 수 있다. 동위원소-표지된 화합물은 당업계에서 일상적으로 실시되는 방법을 수행함에 의해 일반적으로 제조될 수 있다.

[0082] 현재 프로토콜에 따라 투여될 때 테트라베나진은 모노아민의 신경 세포 결핍으로부터 야기되는 CNS 효과 (예를 들어, 기면, 현기증, 좌불안석증 (가만히 있지 못하고 서성거림(restless pacing), 기면, 피로, 신경과민증, 불면증, 불안, 파킨슨증 및 우울증)를 주로 일으킨다. 테트라베나진의 효과는 가역적이고 따라서 일과성이다. 인간에서, 테트라베나진은 테트라베나진에 대한 전신적인 노출이 사실상 무시할만하도록 이의 활성 대사물질 HTBZ로 신속히 대사 작용된다. 테트라베나진의 HTBZ로의 환원은 카르보닐 환원효소에 의해 촉매 작용되고 매우 가변적이며, HTBZ는 짧은 반감기를 갖는다. 이는 개별화된 투여 요법 (1일 1-3회 12.5 내지 225 mg/일)에 대한 필요를 야기한다. 본원에서 기재되는 바와 같이, 테트라베나진으로부터 형성된 HTBZ는 오프-타겟 수용체와 결합함에 의해 여러 약리를 야기하는 네 개의 입체이성질체의 혼합물이다 (예를 들어, 문헌 [Kilbourn et al., 1995 *supra*] 참조). 그러나, FDA가 50 mg 초과의 투여량에 대하여 CYP2D6 시험을 요구하기 때문에 현실적인 제한은 100 mg/kg/일이다 (문헌 [XENAZINE Package Insert, Biovail Laboratories International, 2009] 참조).

[0083] NBI-98854 ((S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르), 및 그의 제약상 허용가능한 염은 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제 ((+) 알파-HTBZ)의 경구 활성 발린 에스테르이며 오프-타겟 결합을 제한하고 인간 대상에서 개선된 안전 프로파일을 허용하도록 의도된 약동학적 (PK) 가변성 및 감소된 피크 혈장 농도로 제어된 방식에서 [+]α-HTBZ를 전달하도록 설계되었다.

[0084] VMAT2의 선택적인 타겟팅 및 활성 대사물질 [+]α-HTBZ의 약동학적 프로파일은 중대한 세로토닌, 노르에피네프린, 또는 히스타민 결핍의 흔적 없이 도파민 분비의 우선적이고 투여량-관련된 조절 둘 다를 제공하는 것으로 보인다. 이는 환자의 기존의 정신병치료제 투약과 함께 또는 정신병치료제 투약을 중단한 환자에 독립적으로 투여될 때 가능하여야 한다.

[0085] 의학 분야의 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 용어 "치료하다" 및 "치료"는 대상 (즉, 환자)의 질병, 장애 또는 질환의 의학적 관리를 지칭한다 (예를 들어, 스테드만 의학 사전 (Stedman's Medical Dictionary) 참조). 용어 "치료" 및 "치료하는"은 방지적, 즉 예방적, 또는 치료적, 즉 치유적 및(또는) 완화적 치료 둘 다를 포함한다. 따라서, 용어 "치료" 및 "치료하는"은 특히 명백한 형태로 질환이 이미 발병된 환자의 치료적 치료를 포함한다. 치료적 치료는 특정 징후의 증상을 완화시키기 위한 대증 치료, 또는 징후의 상태를 반전 또는 부분적으로 반전시키거나 질병의 진행을 중지 또는 늦추기 위한 원인적 치료일 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 예를 들어 일정 시간의 기간에 걸친 치료적 치료로서 뿐만 아니라 만성 요법에 사용될 수 있다. 또한, 용어 "치료" 및 "치료하는"은 예방적 치료, 즉, 상기 언급된 질환을 발병할 위험이 있는 환자의 치료, 따라서 위험을 감소시키는 것을 포함한다.

[0086] 본원에 기재된 조성물 및 방법을 필요로 하는 대상은 의학 및 정신의학 분야의 당업자에 의해 과다운동 장애(예를 들어, 지연성 운동장애)로 진단된 대상을 포함한다. 치료되어야 할 대상 (또는 환자)는 인간 또는 비-인간 영장류를 비롯한 포유동물일 수 있다. 포유동물은 가축, 예컨대 고양이 또는 개일 수 있다.

[0087] 치료적 및(또는) 예방적 유익은 예를 들어, 목적이 바람직하지 않은 생리학적 변화 또는 장애를 예방하거나 감속 또는 지연시키는 (줄이는) 것, 또는 이러한 장애의 확대 또는 중증도를 예방하거나 감속 또는 지연시키는 (줄이는) 것인 치료적 치료 및 예방적 또는 방지적 수단 둘다인 개선된 임상적 결과를 포함한다. 본원의 조성물의 예방적 투여는 신경이완제와 같은 도파민 수용체 차단 약물로의 1차 치료로 시작될 수 있다. 본원에서 논의된 바와 같이, 대상의 치료로부터의 유익한 또는 바람직한 임상적 결과로는 치료되어야 할 질병, 질환, 또는 장애로부터 초래되거나 이와 연관된 증상의 감소, 줄임, 또는 경감; 증상의 감소된 발생; 개선된 삶의 질; 보다 긴 질병이 없는 질환 (즉, 질병의 진단이 이루어지는 것에 기초하여 대상이 증상을 나타낼 가능성 또는 경향의 감소); 질병의 정도의 약화; 질병의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태; 질병 진행의 지연 또는 감속; 질병 상태의 개선 또는 완화; 및 검출가능하든 검출가능하지 않든 차도 (부분적이든 전체적이든); 및(또는) 전체적 생존을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. "치료"는 또한 대상이 치료를 받지 않는 경우 예상되는 생존과 비교하여 연장된 생존을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상은 이미 질환 또는 장애를 갖는 것들 뿐만 아니라 질병, 질환, 또는 장애 (예를 들어, TD 또는 본원에 기재된 다른 질환 또는 장애)를 발병시키기 쉽거나 그럴 위험이 있는 대상, 및 질병, 질환, 또는 장애가 예방되어야 할 (즉, 질병, 장애, 또는 질환의 발생의 가능성을 감소시킬) 것들을 포함한다. 본원에서 기재된 화합물 중 임의의 하나의 치료학적 유효량은 치료된 대상에 통계적으로 또는 임상적으로 의미있는 치료 및(또는) 예방적 이점을 제공하는 화합물의 양으로 본원에서 기재된다.

[0088] 과다운동 장애 치료의 치료 유효성을 측정하는 방법은 의학 및 임상 분야의 당업자에 의해 당업계에서 일상적으로 실시된다. 예시로서, 과다운동 장애가 있는 대상은 비정상 불수의운동 스케일 (AIMS)에 의해 진단되고, 모니터링되고, 평가될 수 있다. AIMS는 1976년에 개발되고 운동 장애 평가에서 광범위하게 사용된 구조화된 신경계 검사이다. 이는 0이 없는 것으로 평가되고 4가 중증으로 평가되는 0부터 4까지의 등급으로 점수가 매겨지는 국소적 불수의 신체운동의 7 개의 별개의 평가로 구성된다.

[0089] 제약 조성물

[0090] 본 개시내용은 본원에서 기재되는 VMAT2 억제제 화합물 중 임의의 하나 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 과다운동 장애 치료 방법에 사용하기 위한 제약 조성물을 추가로 제공한다. 제약상 허용가능한 부형제는 유효 성분의 활성을 방해하지 않는 생리학상 및 제약상 적합한 비독성 및 비활성 물질 또는 성분이고; 부형제는 또한 캐리어로 지칭될 수 있다. 본원에서 기재되는 제제화 방법 및 부형제는 예시적이며 제한하는 것이 결코 아니다. 제약상 허용가능한 부형제는 예를 들어, 문헌 [Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety, 5th Ed., 2006] 및 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))]에서와 같이 제약 분야에서 잘 알려지고 기재되어 있다. 예시적인 제약상 허용가능한 부형제는 생리학적 pH에서의 멸균 식염수 및 인산 완충 식염수를 포함한다. 보존제, 안정화제, 염료, 완충액 등은 제약 조성물에 제공될 수 있다. 또한, 항산화제 및 현탁제가 또한 사용될 수 있다.

[0091] 액체 용액으로 제제화된 조성물에 대해, 허용가능한 캐리어 및(또는) 희석제는 식염수 및 멸균수를 포함하고, 항산화제, 완충액, 정균제 및 다른 흔한 첨가제를 임의적으로 포함할 수 있다. 조성물은 VMAT2 억제제에 추가로, 희석제, 분산제 및 계면 활성제, 결합제, 및 윤활제를 포함하는 환제, 캡슐제, 과립, 또는 정제로 또한 제제화될 수 있다. 당업자는 허용된 관행에 따라, 문헌 [*Remington, supra*]에 개시된 것과 같이, 적절한 방식으로 VMAT2 억제제를 추가로 제제화할 수 있다.

[0092] 또 다른 실시양태에서, 중추 또는 말초 신경계의 장애를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 이러한 방법은 이러한 질환을 치료하는 데 충분한 양으로 온혈 동물에 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 이런 맥락에서, "치료"는 예방적 투여를 포함한다. 이러한 방법은 본원에서 기재되는 VMAT2 억제제, 바람직하게 상기 논의된 바와 같은 제약 조성물의 형태로의 전신 투여를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 전신 투여는 투여의 경구 및 비경구 방법을 포함한다. 경구 투여에 대하여, 적합한 제약 조성물은 분말, 과립, 환제, 정제, 및 캡슐제뿐만 아니라 액체, 시럽, 현탁액, 및 에멀젼을 포함한다. 이러한 조성물은 향미료, 보존제, 현탁제, 증점제 및 유화제, 및 다른 제약상 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다. 비경구 투여에 대하여, 본 발명의 화합

물이 VMAT2 억제제에 추가로, 완충액, 항산화제, 정균제, 및 이러한 용액에서 흔히 이용되는 다른 첨가제를 포함할 수 있는 수성 주사 용액으로 제조될 수 있다.

[0093] 본원에서 기재되는 바와 같은 최적의 투여량은 실험 모델 및(또는) 임상 시험을 사용하여 일반적으로 결정된다. 최적의 투여량은 신체 질량, 중량, 혈액량, 또는 대상의 다른 개별적인 특성에 좌우될 수 있다. 예를 들어, 의학 분야의 당업자는 대상의 상태, 즉, 질병의 단계, 질병에 의한 증상의 중증도, 일반적인 건강 상태뿐만 아니라 나이, 성별, 및 질량, 및 의학 분야의 당업자에게 명백한 다른 요인을 고려할 수 있다. 보통, 본원에서 기재되는 화합물의 양은, 즉 대상의 kg 중량 당 약 0.1 mg 내지 약 2 mg 범위의 투여량으로 나타난다. 소정의 실시양태에서, 1일 투여량은 약 10 - 150 mg이다. 효과적인 요법을 제공하는 데 충분한 최소 투여량의 사용이 보통 바람직하다. 대상은 해당 방법이 통상의 기술자에게 익숙하고 본원에서 기재되는 (예를 들어, AIMS 평가), 치료되거나 예방되는 질환에 적합한 분석법 및 임상적인 평가에 의해 치료 효과에 대하여 일반적으로 모니터링될 수 있다. 대상에 투여되는 화합물의 농도는 생물학적 유체, 예를 들어, 혈액, 혈액 분획 (예를 들어, 혈장, 혈청), 및(또는) 소변, 및(또는) 대상으로부터의 다른 생물학적 샘플에서의 화합물의 농도를 측정함에 의해 모니터링될 수 있다. 화합물을 검출하기 위하여 당업계에서 실시되는 임의의 방법은 치료 요법 동안 화합물의 농도를 측정하는 데 사용될 수 있다.

[0094] 테트라베나진 및 d_6-테트라베나진의 연장 방출 제제는 당업계에 공지되어 있다. 연장 방출 제약 조성물은 PCT 공보 WO 2010/018408, WO 2011/019956 및 WO2014/047167에 기재되어 있다.

[0095] 본원에서 기재되는 VMAT2 억제제 화합물 중 하나 이상을 포함하는 본원에서 기재되는 제약 조성물은 화합물의 효과적인 양을 효과적으로 전달하는 몇몇 경로 중 임의의 하나에 의해 필요로 하는 대상에 투여될 수 있다. 이러한 투여 경로는 예를 들어, 경구, 비경구, 소화관내, 직장내, 비강내, 협측, 설하, 근육내 및 경피를 포함한다.

[0096] 실시예

[0097] 실시예 1

[0098] 인간 임상 시험 - NBI-98854

[0099] 하루에 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르 12.5 mg 내지 100 mg의 반복된 투여량이 투여된 TD 대상으로부터의 임상 데이터는 약물이 일반적으로 좋은 내약성이 있다는 것을 나타낸다. 효능은 활성 대사물질 [+]α-디히드로테트라베나진의 농도와 관련된다. 노출-반응 분석은 혈장에서의 30 ng/mL의 농도가 적합한 타겟이라는 것을 나타낸다. 혈장에서의 60 ng/mL 초과의 노출은 증가하는 이점이 거의 없지만 VMAT2 약리의 확대를 반영하는 유해 사례의 위험을 증가시킨다. 15 ng/mL 미만의 노출은 일반적인 TD 집단에 걸쳐 최적의 상태에 이르지 못한다.

[0100] (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르의 임상제2상시험으로부터의 비디오 평가에서 유래한 비정상 불수의운동 스케일 (AIMS) 및 관찰된 노출은 노출-반응 관계의 전개를 위해 이용되었다. 총 96 명의 환자가 위약 (N=41) 및 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르 (25 mg, 50 mg 또는 75 mg, N=45)에 무작위로 분류되었다. (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르를 받는 서른 여덟 명의 환자는 대사물질 [+]α-디히드로테트라베나진에 이용 가능한 PK 데이터를 가졌다. 따라서 총 79 명 (41 위약 및 38 약물 노출)의 환자로부터의 데이터가 노출-AIMS 분석에 사용되었다. 비디오 평가로부터 유래한 AIMS는 각 환자에서 기준선 및 6 주차에 이용 가능하였다. 기준선으로부터 6 주차에서의 변화 퍼센트는 반응 측정으로 역할을 하였다. 약 T_{max}에서 샘플링된 6 주차에서 [+]α-디히드로테트라베나진 농도는 각 환자에서 이용 가능하였고 이러한 C_{max} 정상 상태 (ss)를 노출 척도로 사용하였다.

[0101] 6 주차 C_{max} ss에 기초하여 [+]α-디히드로테트라베나진의 정량화할 수 있는 농도를 갖는 환자를 사분위수로 나눴다. 평균 C_{max} ss 및 기준선으로부터 평균 AIMS 감소를 각 사분위수에 대해 계산하였다. 하기 표에서 나타나는 위약 환자와 이러한 사분위수를 비교하였다.

표 1

	평균 혈장 농도 (Cmax ss, [+]α-HTBZ의 ng/mL)	평균 AIMS 감소 - % (6주 대 기준선)
위약	0	2
제1 사분위수	15	33
제2 사분위수	29	70
제3 사분위수	42	65
제4 사분위수	93	52

[0102]

[0103] 볼 수 있는 바와 같이, 6 주차 시점에서 위약 환자의 AIMS는 실질적으로 기준선 판독과 유사하였다. 제1 사분위수의 환자들 (투여된 NBI-98854의 투여량과 관계 없이 6 주차 시점에서 [+]α-HTBZ의 가장 낮은 C_{max} ss를 보인 환자들)은 대략 15 ng/mL의 [+]α-HTBZ의 평균 C_{max} ss 및 대략 33 %의 AIMS에서의 보통의 감소를 보였다. 다음 사분위수의 환자들은 대략 29 ng/mL의 [+]α-HTBZ의 평균 C_{max} ss 및 기준선 판독으로부터 대략 70 %의 AIMS에서의 최대의 감소를 보였다. 그 다음 2 사분위수에서 [+]α-HTBZ의 가장 높은 농도를 달성한 환자들은 제2 사분위수 환자들에 비하여 평균 AIMS 점수에서의 감소로 측정되는 TD 증상에서의 어떠한 더 큰 감소도 달성하지 않았다.

[0104] 실시예 2

[0105] NBI-98854 치료된 환자에서의 [+]α-HTBZ의 혈장 역치 농도의 유지

[0106] NBI-98854는 다중-투여 코호트의 환자에 8 일 동안 50 mg 또는 100 mg의 투여량으로 1 일에 한번 경구 투여되었다 (50 mg 투여량 그룹에 대해 n=13; 100 mg 투여량 그룹에 대해 n=4). 8 일차에 투여 후 예정된 시간에서 (+)α-HTBZ에 대한 개별적인 대상 혈장 농도 데이터를 수집하였고 (0 hr, 2 hr, 4 hr, 6 hr, 8 hr, 12 hr, 16 hr, 24 hr, 48 hr, 96 hr, 및 120 hr) 평균 혈장 농도 데이터 (선형 스케일)로 나타냈다 (도 1 참조). 8 일차에, 모든 투여량에 대해 (+)α-HTBZ에 대한 평균 시간 내지 T_{max}는 대략 4.0 시간이었다. 최대 농도 (C_{max})가 얻어진 후, (+)α-HTBZ 혈장 농도는 감소하는 것으로 보였고 대략 21 시간 (50 mg 투여량) 및 대략 19 시간 (100 mg 투여량)의 분명한 $t_{1/2}$을 나타냈다. 도 1에서 나타나는 바와 같이, NBI-98854의 50 mg 투여량은 약 8 내지 약 24 시간의 기간에 걸쳐 약 15 ng/mL의 역치 농도를 초과하여, mL 혈장 당 약 15 내지 약 60 ng의 (+)α-HTBZ의 바람직한 치료 농도 범위를 유지하는 것으로 보인다.

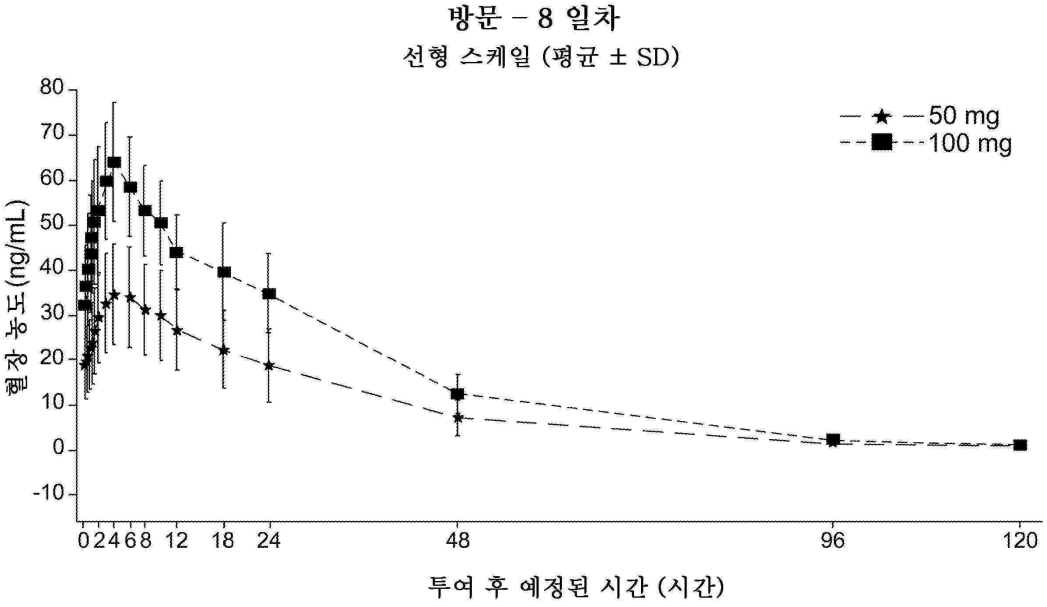
[0107] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)하에서 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 2014년 5월 6일에 출원된 미국 가출원 제61/989,240호에 이익을 주장한다.

[0108] 상기 기술된 다양한 실시양태는 조합되어 추가의 실시양태를 제공할 수 있다. 본 명세서에서 언급되고(되거나), 출원 데이터 시트(Application Data Sheet)에 열거된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비-특허 공개 문헌은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다. 필요한 경우, 다양한 특허, 출원, 및 공개의 개념을 사용하여 또 다른 추가의 실시양태를 제공하기 위해 본 실시양태의 측면들은 변형될 수 있다.

[0109] 상기의 상세한 설명에 비추어 실시양태에 대해 상기와 같이 및 다르게 변형될 수 있다. 일반적으로 하기 특허청구범위에서, 사용되는 용어는 특허청구범위를 명세서 및 특허청구범위에 개시된 구체적인 실시양태로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하며, 상기 특허청구범위의 자격이 있는 전 범주의 등가물과 함께 모든 가능한 실시양태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 특허청구범위는 본 개시내용에 의해 제한되지 않는다.

도면

도면1


방문 – 8 일차
선형 스케일 (평균 ± SD)
50 mg
100 mg
혈장 농도 (ng/mL)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
0 2 4 6 8 12 18 24 48 96 120
투여 후 예정된 시간 (시간)