

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0091043

(43) 공개일자 2024년06월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/137 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/137 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7017593(분할)

(22) 출원일자(국제) 2019년02월25일

심사청구일자 2024년05월27일

(62) 원출원 특허 10-2023-7017449

원출원일자(국제) 2019년02월25일

심사청구일자 2023년05월23일

(85) 번역문제출일자 2024년05월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2019/019445

(87) 국제공개번호 WO 2019/165379

국제공개일자 2019년08월29일

(30) 우선권주장

62/634,718 2018년02월23일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

액섬 테라퓨틱스, 인크.

미국, 뉴욕 (우:10007), 뉴욕, 원 월드 트레이드
센터, 트윈티세컨드 플로어

(72) 발명자

타부토, 헤리엇

미국 뉴욕 10007 뉴욕 코틀랜드 스트리트 22 16층

(74) 대리인

김정훈

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 거울상이성질체적으로 농후한 또는 순수한 부프로피온을 위한 투여 형태 및 방법

(57) 요약

거울상이성질체적으로 농후한 (S)-부프로피온 또는 거울상이성질체적으로 농후한 (R)-부프로피온의 투여 형태가 본원에서 기술된다. (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온은 중수소 농후화될 수 있거나 자연 동위원소 존재비를 가질 수 있다. 이들 투여 형태는 본원에 언급된 병태를 치료하기 위해, 부프로피온 또는 부프로피온의 대사산물의 특정 약동학 매개변수를 달성하기 위해 및/또는 텍스트로메토르판 혈장 수준을 향상시키기 위해 급식 또는 단식 상태에서 투여될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/18 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 25/30 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/794,469 2019년01월18일 미국(US)
62/809,480 2019년02월22일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한(enantiomerically pure) (S)-부프로피온 50 mg 내지 100 mg 또는 100mg 내지 200mg을 포함하고,

(S)-부프로피온 외에 임의의 다른 활성 약학 제제를 함유하지 않는, 투여 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 투여 조성물이 이를 필요로 하는 인간에게 투여될 때 적어도 500 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 투여 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 투여 조성물이 이를 필요로 하는 인간에게 투여될 때 적어도 400 ng · hr/mL인 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 투여 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 투여 조성물이 이를 필요로 하는 인간에게 투여될 때 적어도 7000 ng · hr/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 투여 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 투여 조성물이 (S)-부프로피온의 서방출을 제공하는, 투여 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 투여 조성물이 인간에게 투여될 때 내약성이 우수한(well tolerated), 투여 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 인간이 라세미 부프로피온의 제1 양을 함유하는 참조 투여 조성물을 제1 투여 빈도로 경구 투여함으로써 치료될 수 있는 병태를 갖고;

적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온의 제2 양을 함유하는 투여 조성물을 제1 투여 빈도로 경구 투여하여, 참조 투여 조성물을 제1 투여 빈도로 투여함으로써 달성될 수 있는 동일한 치료 효과를 달성하는 것을 포함하고;

상기 제1 투여 빈도가 1일 1회 또는 1일 2회이고;

상기 제2 양이 상기 제1 양의 40% 내지 60%인, 투여 조성물.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 관한 상호참조

본 출원은 2018년 2월 23일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/634,718호; 2019년 1월 18일에 출원된 제62/794,469호; 및 2019년 2월 22일에 출원된 제62/809,480호의 우선권 혜택을 주장하며, 이들 모두는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

발명의 내용

거울상이성질체적으로 농후한(enantiomerically enriched) (S)-부프로피온 또는 거울상이성질체적으로 농후한 (R)-부프로피온의 투여 형태가 본원에서 설명된다. (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온은 중수소 농후화될 수

있거나 자연 동위원소 존재비를 가질 수 있다. 이러한 투여 형태들은 본원에 언급된 병태를 치료하기 위해, 부프로피온 또는 부프로피온의 대사산물의 특정 약동학 매개변수를 달성하기 위해 및/또는 텍스트로메토르판 혈장 수준을 향상시키기 위해 급식 또는 단식 상태에서 투여될 수 있다.

- [0004] 일부 실시형태는 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한(enantiomerically pure) (S)-부프로피온 약 50 mg 내지 약 100 mg을 함유하는 투여 형태를 인간에게 적어도 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 부프로피온 또는 이의 대사산물을 혈장에 전달하는 방법을 포함한다.
- [0005] 일부 실시형태는 부프로피온을 인간의 혈장에 제공하는 방법으로서, 라세미 부프로피온의 제1 양을 함유하는 참조 투여 형태를 제1 투여 빈도로 경구 투여함으로써 제공된 약동학 프로파일로 부프로피온이 필요한 인간 환자를 선택하는 단계; 및 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온의 제2 양을 함유하는 투여 형태를 제1 투여 빈도로 경구 투여하여, 참조 투여 형태를 제1 투여 빈도로 투여함으로써 달성될 수 있는 동일한 약동학 프로파일을 달성하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 제1 투여 빈도가 1일 1회 또는 1일 2회이고; 상기 제2 양이 상기 제1 양의 약 40% 내지 약 60%인, 방법을 포함한다.
- [0006] 일부 실시형태는 라세미 부프로피온으로 치료될 수 있는 병태의 치료 방법으로서, 라세미 부프로피온의 제1 양을 함유하는 참조 투여 형태를 제1 투여 빈도로 경구 투여함으로써 치료될 수 있는 병태를 갖는 인간 환자를 선택하는 단계; 및 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온의 제2 양을 함유하는 투여 형태 제1 투여 빈도로 경구 투여하여, 참조 투여 형태를 제1 투여 빈도로 투여함으로써 달성될 수 있는 동일한 치료 효과를 달성하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 제1 투여 빈도가 1일 1회 또는 1일 2회이고; 상기 제2 양이 상기 제1 양의 약 40% 내지 약 60%인, 방법을 포함한다.
- [0007] 일부 실시형태는 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 텍스트로메토르판 및 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 적어도 약 90 mg을 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판 둘 다로의 치료가 필요한 인간에게 적어도 1일 1회 경구 공동투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법은 인간에서 적어도 약 90 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 달성하고, 상기 방법은 인간에게 동일한 양의 (R)-부프로피온을 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 C_{max} 와 비교하여 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법을 포함한다.
- [0008] 일부 실시형태는 (R,R)-하이드록시부프로피온과 텍스트로메토르판의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 텍스트로메토르판 및 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 적어도 약 90 mg을 (R,R)-하이드록시부프로피온과 텍스트로메토르판 둘 다로의 치료가 필요한 인간에게 적어도 1일 1회 경구 공동투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법은 인간에서 적어도 약 700 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하고, 상기 방법은 인간에게 동일한 양의 (R)-부프로피온을 투여함으로써 발생하는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 와 비교하여 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법을 포함한다.
- [0009] 일부 실시형태는 (S)-부프로피온의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 적어도 약 90 mg을 (S)-부프로피온 치료가 필요한 인간에게 적어도 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법은 적어도 약 20 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{min} 을 달성하고, 상기 방법은 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 C_{min} 과 비교하여 (S)-부프로피온의 C_{min} 을 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법을 포함한다.
- [0010] 일부 실시형태는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 적어도 약 90 mg을 (R,R)-하이드록시부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 적어도 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법은 인간에서 적어도 약 700 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{min} 을 달성하고, 상기 방법은 동일한 양의 (R)-부프로피온을 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{min} 과 비교하여 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{min} 을 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법을 포함한다.
- [0011] 일부 실시형태는 치료적 유효량의 적어도 약 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 투여 형태를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 중추신경계(CNS) 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

- [0012] 일부 실시형태는 치료적 유효량의 적어도 약 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 투여 형태를 부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 텍스트로메토르판 혈장 수준을 향상시키면서 (S)-부프로피온의 증가된 혈장 수준을 달성하는 방법을 포함한다.
- [0013] 일부 실시형태는 적어도 약 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판을 포함하는 투여 형태로서, 상기 투여 형태를 인간에게 경구 투여하는 것은 동일한 양의 (S)-부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는 참조 투여 형태를 경구 투여하는 것과 비교하여 인간의 텍스트로메토르판의 혈장 수준에 증가된 향상을 제공하는, 투여 형태를 포함한다.
- [0014] 일부 실시형태는 인간의 텍스트로메토르판 혈장 수준의 향상을 증가시키는 방법으로서, 적어도 약 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판을 포함하는 투여 형태를 인간에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투여 형태가 동일한 양의 (S)-부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는 참조 경구 투여 형태와 비교하여 인간의 텍스트로메토르판의 혈장 수준에 증가된 향상을 제공하는, 방법을 포함한다.
- [0015] 일부 실시형태는 인간에서 중추신경계(CNS) 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 적어도 약 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 포함하는 투여 형태를 인간에게 투여하여 CNS 장애를 치료하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 인간이 텍스트로메토르판을 투여받지 않는, 방법을 포함한다.
- [0016] 일부 실시형태는 (S)-부프로피온의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 치료적 유효량의 적어도 약 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 포함하고 텍스트로메토르판이 없는 투여 형태를 부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0017] 일부 실시형태는 (S)-부프로피온의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 적어도 약 90 mg을 함유하는 경구 투여 형태를 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판으로의 치료가 필요한 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법이 인간에서 적어도 약 90 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 달성하고, 상기 방법이 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 C_{max} 와 비교하여 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 적어도 3배 증가시키는 데 효과적이고, 상기 인간은 텍스트로메토르판을 투여받지 않는, 방법을 포함한다.
- [0018] 일부 실시형태는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 적어도 약 90 mg을 함유하는 경구 투여 형태를 (R,R)-하이드록시부프로피온과 텍스트로메토르판으로의 치료가 필요한 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법은 적어도 약 90 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하고, 여기서 상기 방법은 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 와 비교하여 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 적어도 3배 증가시키는 데 효과적이고, 상기 인간은 텍스트로메토르판을 투여받지 않는, 방법을 포함한다.
- [0019] 일부 실시형태는 적어도 95%의 거울상이성질체 초과량(enantiomeric excess)의 (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가 동일한 양의 (S)-부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는 참조 경구 투여 형태와 비교하여 인간의 텍스트로메토르판의 혈장 수준에 증가된 향상을 제공하는, 경구 투여 형태를 포함한다.
- [0020] 일부 실시형태는 (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여될 때 1일차 또는 8일차에서의 인간의 텍스트로메토르판의 혈장 수준을 참조 경구 투여 형태보다 훨씬 더 큰 정도로 향상시킬 수 있고, 상기 참조 경구 투여 형태가 라세미 부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 경구 투여 형태를 포함한다.
- [0021] 일부 실시형태는 (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가, 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여될 때 1일차에서의 인간의 텍스트로메토르판의 평균 C_{max} 를, 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여될 때 1일차에서의 참조 경구 투여 형태의 것과 비교하여 적어도 150% 증가시키고, 상기 참조 경구 투여 형태가 (S)-부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 경구 투여 형태를 포함한다.
- [0022] 일부 실시형태는 (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가, 인간

에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여될 때 8일차에서의 인간의 텍스트로메토르판의 평균 C_{max} 를, 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여될 때 8일차에서의 참조 경구 투여 형태의 것과 비교하여 적어도 25% 증가시키고, 상기 참조 경구 투여 형태가 (S)-부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 경구 투여 형태를 포함한다.

[0023] 일부 실시형태는 (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가, 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여될 때 8일차에서의 인간의 텍스트로메토르판의 평균 C_{max} 를 1일차에서의 참조 경구 투여 형태의 것과 비교하여 적어도 20배 증가시키고, 상기 참조 경구 투여 형태가 라세미 부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 경구 투여 형태를 포함한다.

[0024] 일부 실시형태는 (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가, 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 투여될 때 1일차에서의 인간의 텍스트로메토르판의 평균 C_{max} 를 1일차에서의 참조 경구 투여 형태의 것과 비교하여 적어도 60% 증가시키고, 상기 참조 경구 투여 형태가 라세미 부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 경구 투여 형태를 포함한다.

[0025] 일부 실시형태는 (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 투여될 때 8일차에서의 인간의 텍스트로메토르판의 평균 C_{max} 를 8일차에서의 참조 경구 투여 형태의 것과 비교하여 적어도 20% 증가시키고, 상기 참조 경구 투여 형태가 라세미 부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 경구 투여 형태를 포함한다.

[0026] 일부 실시형태는 1일차 또는 8일차에 텍스트로메토르판의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판을 함유하는 투여 형태를, 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여할 때 참조 투여 형태를 경구 투여하는 것보다 훨씬 더 많은 정도로 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 참조 투여 형태가 (S)-부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 방법을 포함한다.

[0027] 일부 실시형태는 임의의 상기 단락에서 설명된 투여 형태를 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경정신 장애의 치료 방법을 포함한다.

[0028] 일부 실시형태는 임의의 상기 단락에서 설명된 투여 형태를 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 감기 또는 기침의 치료 방법을 포함한다.

[0029] 일부 실시형태는 임의의 상기 단락에서 설명된 투여 형태를 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 통증의 완화 방법을 포함한다.

[0030] 일부 실시형태는 임의의 상기 단락에서 설명된 투여 형태를 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 중독의 치료 방법을 포함한다.

[0031] 일부 실시형태는 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로 치료될 수 있는 병태를 갖는 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 투여되는 상기 (S)-부프로피온의 양이 동일한 병태에 대해 동일한 인간을 치료하기 위해 투여될 수 있는 라세미 부프로피온 양의 약 20% 내지 약 70%가 되도록 선택되는, 방법을 포함한다.

[0032] 일부 실시형태는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 치료적으로 유효한 혈장 수준을 제공하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 (R,R)-하이드록시부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 (R,R)-하이드록시부프로피온이 인간 혈장 중에 존재하는 (R,R)-하이드록시부프로피온과 (S,S)-하이드록시부프로피온의 총량의 적어도 97%이고, 상기 방법이 인간에게 적어도 약 500 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법을 포함한다.

[0033] 일부 실시형태는 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 (S)-부프로피온이 인간을 치료하기 위해 사용되는 유일한 활성 제제인, 방법을 포함한다.

[0034] 일부 실시형태는 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 약 50 mg 내지 약 100 mg을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

- [0035] 일부 실시형태는 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법이 적어도 약 60 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법을 포함한다.
- [0036] 일부 실시형태는 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 (R,R)-하이드록시부프로피온이 인간 혈장 중에 존재하는 (R,R)-하이드록시부프로피온과 (S,S)-하이드록시부프로피온의 총량의 적어도 97%인, 방법을 포함한다.
- [0037] 일부 실시형태는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 치료적으로 유효한 혈장 수준을 제공하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 (R,R)-하이드록시부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 (R,R)-하이드록시부프로피온이 인간의 혈장 중에 존재하는 (R,R)-하이드록시부프로피온과 (S,S)-하이드록시부프로피온의 총량의 적어도 97%인, 방법을 포함한다.
- [0038] 일부 실시형태는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 치료적으로 유효한 혈장 수준을 제공하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 (R,R)-하이드록시부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법이 인간에서 적어도 약 500 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법을 포함한다.
- [0039] 일부 실시형태는 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법이 적어도 약 70 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법을 포함한다.
- [0040] 일부 실시형태는 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법이 적어도 약 600 ng · h/mL인 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법을 포함한다.
- [0041] 일부 실시형태는 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법이 적어도 약 800 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법을 포함한다.
- [0042] 일부 실시형태는 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법이 적어도 약 8,000 ng · h/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법을 포함한다.
- [0043] 일부 실시형태는 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법이 적어도 약 90 ng/mL인 에리트로하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법을 포함한다.
- [0044] 일부 실시형태는 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법이 적어도 약 1,000 ng · h/mL인 에리트로하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법을 포함한다.
- [0045] 일부 실시형태는 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법이 적어도 약 450 ng/mL인 트레오하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법을 포함한다.
- [0046] 일부 실시형태는 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법이 적어도 약 5,000 ng · h/mL인 트레오하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법을 포함한다.
- [0047] 일부 실시형태는 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 포함하는 투여 형태를 포함한다.

- [0048] 일부 실시형태는 (S)-부프로피온 또는 이의 대사산물의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 본원에 설명된 임의의 투여 형태를 부프로피온 또는 이의 대사산물의 치료가 필요한 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0049] 일부 실시형태는 임의의 상기 단락에 설명된 투여 형태를 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경계 병태의 치료 방법을 포함한다.
- [0050] 일부 실시형태는 텍스트로메토르판의 혈장 수준을 증가시키는 방법으로서, (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용물을 텍스트로메토르판에 의한 치료가 필요한 인간에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 (R)-부프로피온이 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한, 방법을 포함한다.
- [0051] 일부 실시형태는 (S)-부프로피온을 인간의 혈장에 전달하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0052] 일부 실시형태는 (R)-부프로피온과 (S)-부프로피온 둘 다를 인간의 혈장에 전달하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 (R)-부프로피온의 C_{max} 가 동일한 양의 라세미 부프로피온을 인간에게 투여함으로써 발생할 수 있는 (R)-부프로피온의 C_{max} 의 20% 이내인, 방법을 포함한다.
- [0053] 일부 실시형태는 부프로피온을 인간의 혈장에 전달하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 (R)-부프로피온의 AUC_{0-12} 이 동일한 양의 라세미 부프로피온을 인간에게 투여함으로써 발생할 수 있는 (R)-부프로피온의 AUC_{0-12} 의 20% 이내인, 방법을 포함한다.
- [0054] 일부 실시형태는 부프로피온을 인간의 혈장에 전달하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 가 동일한 양의 라세미 부프로피온을 인간에게 투여함으로써 발생할 수 있는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 의 20% 이내인, 방법을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0055] 일부 투여 형태는 거울상이성질체 초과량의 (S)-부프로피온 또는 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유한다. 예를 들어, (S)-부프로피온은 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.9% 또는 적어도 99.99% 거울상이성질체적으로 순수한, 최대(거의) 100%의 거울상이성질체 순도일 수 있다. 99.99% 거울상이성질체적으로 순수한(또는 거울상이성질체 초과량 또는 99.99% ee) (S)-부프로피온은 99.99% (S)-부프로피온 및 0.005%[[0.01%]] (R)-부프로피온을 함유한다. 편의상, 상기한 것 중 어느 것이라도 "(S)-부프로피온"으로서 지칭될 수 있다. 이러한 유형의 투여 형태는 증가된 수준의 (S)-부프로피온 및/또는 (R,R)-하이드록시부프로피온이 치료적으로 유리하거나 인간이 (S)-부프로피온 및/또는 (R,R)-하이드록시부프로피온으로의 치료를 필요로 하는 병태를 치료하는 데 유용할 수 있다. 게다가, 증가된 수준의 (S)-부프로피온 또는 (R,R)-하이드록시부프로피온은 예를 들어 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판을 공동투여함으로써 텍스트로메토르판의 생체이용율을 증가시키거나 혈장 수준을 증가시키는 데 유용할 수 있다. 따라서, 거울상이성질체 초과량의 (S)-부프로피온 또는 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판을 동일한 투여 형태로 또는 별개의 투여 형태로 공동투여하는 것은 텍스트로메토르판 단독 또는 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용물에 반응하는 병태를 치료하는 데 유용할 수 있다. 그러나, 일부 치료의 경우에, 텍스트로메토르판을 (S)-부프로피온 또는 (R,R)-하이드록시부프로피온과 함께 사용하는 것이 바람직하지 않을 수 있다. 따라서, 일부 투여 형태에는 실질적으로 텍스트로메토르판이 없고, 일부 치료는 텍스트로메토르판의 공동투여 없이 (S)-부프로피온의 투여를 포함한다.
- [0056] 일부 실시형태는 라세미 부프로피온의 약동학적 증가물을 인간의 혈장에 제공하는 방법으로서, 라세미 부프로피온의 제1 양을 함유하는 참조 투여 형태를 제1 투여 빈도로 경구 투여함으로써 제공되는 약동학 프로파일을 필요로 하는 인간 환자를 선택하는 단계; 및 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온의 제2 양을 함유하는 투여 형태를 경구 투여하여, 참조 투여 형태를 제1 투여 빈도로 투여함으로써 달성될 수 있는 동일한 약동학 프로파일을 달성하는 단계를 포함하고; 상기 제1 투여 빈도가 1일 1회 또는 1일 2회이고; 상기 제2 양이 제1 양의 약 20-70%, 약 40-60%, 약 45-55% 또는 약 50%인, 방법을 포함한다. 예를 들어, 특정 약동학 프로파일

이 라세미 부프로피온 150 mg을 함유하는 투여 형태를 경구 투여함으로써 달성될 수 있고 제2 양이 제1 양의 40 내지 60%일 경우, 제2 양은 60 내지 90 mg이다. 따라서, 이러한 상황에서, (S)-부프로피온 60 내지 90 mg을 1일 1회 투여하여, 라세미 부프로피온 150 mg을 1일 1회 투여함으로써 달성될 수 있는 것과 동일한 약동학 프로파일을 달성할 수 있거나; (S)-부프로피온 60 내지 90 mg을 1 일 2회 투여하여 라세미 부프로피온 150 mg을 1일 2회 투여함으로써 달성될 수 있는 것과 동일한 약동학 프로파일을 달성할 수 있다.

[0057] 일부 실시형태는 라세미 부프로피온으로 치료될 수 있는 병태의 치료 방법으로서, 라세미 부프로피온의 제1 양을 함유하는 참조 투여 형태를 제1 투여 빈도로 경구 투여함으로써 치료될 수 있는 병태를 갖는 인간 환자를 선택하는 단계; 및 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온의 제2 양을 함유하는 투여 형태를 제1 투여 빈도로 경구 투여하여, 참조 투여 형태를 제1 투여 빈도로 투여함으로써 달성될 수 있는 동일한 치료 효과를 달성하는 단계를 포함하고; 상기 제1 투여 빈도가 1일 1회 또는 1일 2회이고; 상기 제2 양이 제1 양의 약 40-60%, 약 45-55% 또는 약 50%인, 방법을 포함한다. 예를 들어, 병태가 라세미 부프로피온 150 mg을 함유하는 투여 형태를 경구 투여함으로써 치료될 수 있고 제2 양이 제1 양의 40 내지 60%일 경우, 제2 양은 60 내지 90 mg이다. 따라서, 이러한 상황에서, 라세미 부프로피온 150 mg을 1일 1회 투여함으로써 달성될 수 있는 동일한 치료 효과가 달성되도록 (S)-부프로피온 60 내지 90 mg을 1일 1회 투여하여 병태를 치료할 수 있거나; 라세미 부프로피온 150 mg을 1일 2회 투여함으로써 달성될 수 있는 동일한 치료 효과가 달성되도록 (S)-부프로피온 60-90 mg을 1일 2회 투여하여 병태를 치료할 수 있다.

[0058] 본 개시내용의 목적상, 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태가 라세미 부프로피온을 함유하는 투여 형태와 생물학적으로 동등한 것으로 FDA에 의해 인정된다면, 두 투여 형태는 동일한 약동학 프로파일을 갖는다.

[0059] 일부 실시형태에서, (S)-부프로피온의 C_{max} , (R)-부프로피온의 C_{max} , (S)-부프로피온과 (R)-부프로피온의 합산 (combined) C_{max} , (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} , (S,S)-하이드록시부프로피온의 C_{max} , (R,R)-하이드록시부프로피온과 (S,S)-하이드록시부프로피온의 C_{max} , 트레오하이드록시부프로피온의 C_{max} , 에리트로하이드록시부프로피온의 C_{max} , (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} , (R)-부프로피온의 AUC_{0-12} , (S)-부프로피온과 (R)-부프로피온의 합산 AUC_{0-12} , (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} , (S,S)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} , (R,R)-하이드록시부프로피온과 (S,S)-하이드록시부프로피온의 합산 AUC_{0-12} , 트레오하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} , 에리트로하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 또는 이들의 임의의 조합은 서로의 20% 이내이다. 하나의 투여 형태가 1의 값을 가질 경우, 제2 투여 형태가 0.8 내지 1.2 범위의 값을 갖는다면 두 투여 형태는 서로의 20% 내에 있는 것으로 간주된다.

[0060] 일부 투여 형태는 거울상이성질체 초과량의 (R)-부프로피온 또는 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-부프로피온을 함유한다. 예를 들어, (R)-부프로피온은 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.9% 또는 적어도 99.99% 거울상이성질체적으로 순수한, 최대(거의) 100% 거울상이성질체 순도일 수 있다. 편의상, 상기한 것 중 어느 것이라도 "(R)-부프로피온"으로서 지칭될 수 있다. 이러한 유형의 투여 형태는, 예를 들어, (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판을 공동투여함으로써 텍스트로메토르판의 생체이용율을 증가시키거나 혈장 수준을 증가시키는 데 유용할 수 있다. 따라서, 거울상이성질체 초과량의 (R)-부프로피온 또는 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판을 단일 투여 형태로 또는 별개의 투여 형태로 공동투여하는 것은 텍스트로메토르판에 반응하는 병태를 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0061] 상기 설명한 투여 형태 및 방법은 부프로피온에 의한 치료와 관련된 이상반응(adverse event)을 감소시키는 방법, 부프로피온 혈장 수준을 증가시키는 방법, 예컨대 (S)-부프로피온 혈장 수준을 증가시키는 방법, 효능의 손실 없이 투여되어야 하는 부프로피온의 투여량(dose amount) 또는 투여 횟수를 감소시키는 방법, 부프로피온의 치료적 특성을 개선시키는 방법, 부프로피온의 최저 효과(trough effect)를 감소시키는 방법 또는 기타 방법에 통합될 수 있다.

[0062] 텍스트로메토르판과 관련하여 상기 설명한 투여 형태 및 방법은 텍스트로메토르판 혈장 수준을 증가시키는 방법, 텍스트로메토르판의 대사 수명을 증가시키는 방법, 텍스트로메토르판에 의한 치료와 관련된 이상반응을 감소시키는 방법, 효능의 손실 없이 투여되어야 하는 텍스트로메토르판의 투여량 또는 투여 횟수를 감소시키는 방법, 텍스트로메토르판 혈장 수준을 감소시키는 방법, 텍스트로메토르판의 치료적 특성을 개선시키는 방법, 텍스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법, 텍스트로메토르판의 광범위한 대사를 교정하는 방법, 텍스트로메토르

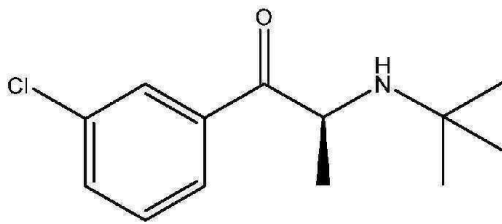
의 진해 특성을 개선시키는 방법, 기침의 치료 방법, 텍스트로메토르판의 최저 효과를 감소시키는 방법 또는 기타 방법에 통합될 수 있다.

[0063] 또한, 상기 설명한 투여 형태는 신경계 장애, 중추신경계 장애, 정신 장애, 신경정신 장애 및 관련 병태에 적용될 수 있다.

[0064] 상기 또는 본 개시내용의 다른 부분에서 설명한 바와 같은 거울상이성질체적으로 농후한 (S)-부프로피온 또는 거울상이성질체적으로 농후한 (R)-부프로피온 및/또는 텍스트로메토르판의 투여는 1일 1회 이상, 예를 들어 경구 투여에 의해 또는 다수의 연속일과 같은 다수의 날 동안 일어날 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 농후한 (S)-부프로피온은 단독으로 또는 텍스트로메토르판과 조합하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9-13, 14, 15-20, 21, 22-27, 28, 29, 30, 31, 32-59, 60, 61-89, 90일 또는 그 이상의 연속일 동안 1일 1회 또는 2회 투여될 수 있다. 대안적으로, 거울상이성질체적으로 농후한 (R)-부프로피온은 단독으로 또는 텍스트로메토르판과 조합하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9-13, 14, 15-20, 21, 22-27, 28, 29, 30, 31, 32-59, 60, 61-89, 90일 또는 그 이상의 연속일 동안 1일 1회 또는 2회 투여될 수 있다. 환자는 (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온 및/또는 텍스트로메토르판을 함유하는 투여 형태의 경구 투여 전에 단식할 수 있다.

[0065] 일부 실시형태에서, 상기 설명한 치료는 (R)-부프로피온 또는 (S)-부프로피온을 단독으로 또는 텍스트로메토르판과 조합하여 함유하는 투여 형태를 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일 동안 1일 1회 투여한 다음, 1일 2회 치료를 포함할 수 있다. 예를 들어, (R)-부프로피온 또는 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태는 1일차, 2일차 및 3일차에 1일 1회 투여된 다음, 4일차에 시작하여 1일 2회 투여될 수 있고 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9-13, 14, 15-20, 21, 22-27, 28, 29, 30, 31, 32-59, 60, 61-89, 90일 또는 그 이상의 연속일과 같은 연장된 기간 동안 또는 나머지 치료 기간 동안 1일 2회로 지속될 수 있다. 단기간 동안 1일 1회 투약으로 시작한 다음, 투여 빈도를 1일 2회로 증가시키는 것은 발작 위험을 감소시키는 데 도움이 될 수 있다.

[0066] (S)-부프로피온은 하기에 나타낸 구조를 갖는다.



[0067]

[0068] 달리 지시되지 않는 한, 구조, 명칭 또는 임의의 다른 수단에 의한 (S)-부프로피온, (R)-부프로피온 또는 텍스트로메토르판과 같은 본원의 화합물체의 임의의 언급은 약학적으로 허용되는 염; 다형체, 결정, 용매화물, 수화물 등과 같은 대체 고체 형태; 호변이성질체; 중수소-변형된 텍스트로메토르판과 같은 중수소-변형된 화합물; 또는 본원에 기재된 화합물이 본원에 기재된 바와 같이 사용되는 조건 하에 본원에 기재된 화합물로 신속하게 전환될 수 있는 임의의 화학 종을 포함할 수 있다.

[0069] 거울상이성질체 초과량의 (S)-부프로피온을 포함하는 투여 형태의 경우에, 임의의 적합한 양의 (S)-부프로피온이 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여 형태는 (S)-부프로피온 적어도 약 40 mg, 적어도 약 50 mg, 적어도 약 60 mg, 적어도 약 70 mg, 적어도 약 80 mg, 적어도 약 90 mg, 적어도 약 100 mg, 약 4-90 mg, 약 50-100 mg, 약 50-150 mg, 약 70-95 mg, 약 50-70 mg, 약 60-80 mg, 약 60-90 mg, 약 70-80 mg, 약 70-74 mg, 약 72-76 mg, 약 74-76 mg, 약 74-78 mg, 약 70-90 mg, 약 90-110 mg, 약 90-120 mg, 약 100-200 mg, 약 100-140 mg, 약 140-160 mg, 약 160-200 mg, 약 104-106 mg, 약 100-110 mg, 약 110-120 mg, 약 120-130 mg, 약 130-140 mg, 약 140-150 mg, 약 145-155 mg, 약 148-152 mg, 약 150-200 mg, 약 200-400 mg, 약 250-350 mg, 약 280-320 mg, 약 290-310 mg, 약 200-250 mg, 약 250-300 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 105 mg, 약 110 mg, 약 150 mg, 약 10-50 mg, 약 50-100 mg, 약 40-90 mg, 약 70-95 mg 또는 약 50-150 mg 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 양을 함유한다. 상기 범위 또는 중점 중 임의의 것을 조합하여 수득된 (S)-Bu 양의 범위도 고려되며, 특히 수득된 범위가 투여 형태 중의 (S)-부프로피온의 양에 대해 다음 값 중 하나 이상을 포함하거나 그에 근접한 경우에 고려된다: 약 50 mg, 약 60 mg, 약 75 mg 또는 약 90 mg, 약 105 mg 또는 약 150 mg. 이들은 잠재적으로 특정한 유효성이 있다고 사료되는 값이다. 상기 열거된 양의 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태는 상기 열거된 임의의 투여량 또는 임의의 용량 범위의 1배, 2배 또는 3배인 1일 용량에 대해 1일 1회, 2회 또는 3회 투여될 수 있으며, 예를 들어 180 내지 240 mg의 1일 용량

에 대해 90-120 mg로 2회 또는 270-360 mg의 1일 용량에 대해 90-120 mg로 3회 투여될 수 있다. 상기 용량 범위 또는 종말점 중 임의의 것을 조합하고 그 결과에 1, 2 또는 3을 곱하여 수득된 임의의 1일 용량도 고려되며, 특히 수득된 범위가 다음 값 중 하나 이상을 포함하거나 그에 근접한 경우에 고려된다: 약 150 mg, 약 210 mg 또는 약 250 mg. 이들은 잠재적으로 특정한 유용성이 있다고 사료되는 값이다.

[0070] 일부 고체 조성물은 중량을 기준으로 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 약 10-30%, 약 30-50%, 약 50-80%, 약 80-95%, 약 10-50%, 약 30-70% 또는 약 50-90%의 (S)-부프로피온을 포함할 수 있다.

[0071] 일부 실시형태에서, 투여 형태에는 (S)-부프로피온 이외의 임의의 활성 약학 제제 또는 약물이 없을 수 있거나 실질적으로 없을 수 있다. 예를 들어, 투여 형태는 (S)-부프로피온의 중량과 비교하여 10중량% 미만, 5중량% 미만, 1중량% 미만 또는 0.1중량% 미만의 임의의 기타 활성 약학 제제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여 형태는 (S)-부프로피온의 중량과 비교하여 10중량% 미만, 5중량% 미만, 1중량% 미만 또는 0.1중량% 미만의 텍스트로메토르판을 함유할 수 있거나 텍스트로메토르판을 함유하지 않을 수 있다. 대안적으로, (S)-부프로피온은 투여 형태에서 텍스트로메토르판과 같은 다른 화합물과 조합될 수 있다.

[0072] (S)-부프로피온의 투여는 (S)-부프로피온의 혈장 수준을 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 수득되는 (R)-부프로피온의 혈장 수준과 비교하여 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.2배, 적어도 약 1.3배, 적어도 약 1.4배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 1.6배, 적어도 약 1.7배, 적어도 약 1.8배, 적어도 약 1.9배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 약 5-20배, 적어도 약 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 150배, 적어도 약 200배 또는 그 이상, 약 10-15배, 약 10-25배, 약 5-20배, 약 20-30배, 약 30-40배, 약 40-50배, 약 50-60배, 약 60-70배, 약 70-80배, 약 80-90배, 약 90-100배, 약 100-110배, 약 110-120배, 약 120-130배, 약 130-140배, 약 140-150배, 약 150-160배, 약 160-170배, 약 170-180배, 약 180-190배 또는 약 190-200배 증가시키는 데 유용할 수 있다.

[0073] 일부 실시형태에서, 본 방법은 산술평균(average) AUC_{0-12} , 평균(mean) AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 개체의 AUC_{0-12} 와 같은 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 수득되는 (R)-부프로피온의 AUC_{0-12} 와 비교하여 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.2배, 적어도 약 1.3배, 적어도 약 1.4배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 1.6배, 적어도 약 1.7배, 적어도 약 1.8배, 적어도 약 1.9배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 8배, 적어도 약 10배, 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 150배, 적어도 약 200배 또는 그 이상, 약 10-15배, 약 10-25배, 약 5-20배, 약 20-30배, 약 30-40배, 약 40-50배, 약 50-60배, 약 60-70배, 약 70-80배, 약 80-90배, 약 90-100배, 약 100-110배, 약 110-120배, 약 120-130배, 약 130-140배, 약 140-150배, 약 150-160배, 약 160-170배, 약 170-180배, 약 180-190배 또는 약 190-200배 증가시키는 데 효과적이다.

[0074] 일부 실시형태에서, 본 방법은 적어도 약 300 ng·hr/mL, 적어도 약 400 ng·hr/mL, 적어도 약 500 ng·hr/mL, 적어도 약 600 ng·hr/mL, 적어도 약 700 ng·hr/mL, 적어도 약 750 ng·hr/mL, 적어도 약 800 ng·hr/mL, 적어도 약 850 ng·hr/mL, 적어도 약 900 ng·hr/mL, 적어도 약 950 ng·hr/mL, 적어도 약 1,000 ng·hr/mL, 적어도 약 1,100 ng·hr/mL, 적어도 약 1,200 ng·hr/mL, 약 1,200 ng·hr/mL 이하, 약 1,300 ng·hr/mL 이하, 약 1,400 ng·hr/mL 이하, 약 1,500 ng·hr/mL 이하, 약 1,600 ng·hr/mL 이하, 약 1,700 ng·hr/mL 이하, 약 1,800 ng·hr/mL 이하, 약 300-400 ng·hr/mL, 약 400-500 ng·hr/mL, 약 500-600 ng·hr/mL, 약 600-700 ng·hr/mL, 약 700-800 ng·hr/mL, 약 800-900 ng·hr/mL, 약 900-1,000 ng·hr/mL, 약 1,000-1,100 ng·hr/mL, 약 1,100-1,200 ng·hr/mL, 약 1,200-1,300 ng·hr/mL, 약 1,300-1,400 ng·hr/mL, 약 1,400-1,500 ng·hr/mL, 약 1,500-1,600 ng·hr/mL, 약 1,600-1,700 ng·hr/mL, 약 1,700-1,800 ng·hr/mL, 약 300-600 ng·hr/mL, 약 600-900 ng·hr/mL, 약 900-1,200 ng·hr/mL, 약 1,200-1,500 ng·hr/mL, 약 1,500-1,800 ng·hr/mL, 약 300-800 ng·hr/mL, 약 800-1,300 ng·hr/mL, 약 1,300-1,800 ng·hr/mL 또는 약 300-1,800 ng·hr/mL인, 산술평균 AUC_{0-12} , 평균 AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 개체의 AUC_{0-12} 와 같은 (S)-부프로피온 또는 조합된 (S)-부프로피온과 (R)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성한다. 상기 범위 또는 종점을 조합하여 수득된 AUC_{0-12} 의 범위도 고려되며, 특히 수득된 범위가 다음 AUC_{0-12} 값 중 하나 이상을 포괄하거나 그 근처인 경우에 고려된다: 350 ng·hr/mL, 400 ng·hr/mL, 750 ng·hr/mL, 900 ng·hr/mL, 1,150 ng·hr/mL 또는 1,400 ng·hr/mL. 이들은 잡

재적으로 특정한 유용성이 있다고 사료되는 값이다. 표적이 되는 AUC 범위는 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차 또는 그 이후에 관찰될 수 있다.

[0075] 일부 실시형태에서, 본 방법은 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여할 때와 비교하여 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.2배, 적어도 약 1.3배, 적어도 약 1.4배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 1.6배, 적어도 약 1.7배, 적어도 약 1.8배, 적어도 약 1.9배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 8배, 약 5-20배, 적어도 약 10배, 약 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 150배, 적어도 약 200배 또는 그 이상, 약 10-15배, 약 10-25배, 약 5-20배, 약 20-30배, 약 30-40배, 약 40-50배, 약 50-60배, 약 70-80배, 약 80-90배, 약 90-100배, 약 100-110배, 약 110-120배, 약 120-130배, 약 130-140배, 약 140-150배, 약 150-160배, 약 160-170배, 약 170-180배, 약 180-190배 또는 약 190-200배 증가시키는 데 효과적이다.

[0076] 일부 실시형태에서, 본 방법은 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 95 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 105 ng/mL, 적어도 약 110 ng/mL, 적어도 약 115 ng/mL, 적어도 약 120 ng/mL, 적어도 약 125 ng/mL, 적어도 약 130 ng/mL, 적어도 약 140 ng/mL, 최대 약 130 ng/mL, 최대 약 140 ng/mL, 최대 약 150 ng/mL, 최대 약 160 ng/mL, 최대 약 170 ng/mL, 최대 약 180 ng/mL, 최대 약 190 ng/mL, 최대 약 200 ng/mL, 최대 약 210 ng/mL, 최대 약 220 ng/mL, 약 30-40 ng/mL, 약 40-50 ng/mL, 약 50-60 ng/mL, 약 60-70 ng/mL, 약 70-80 ng/mL, 약 80-90 ng/mL, 약 90-100 ng/mL, 약 100-110 ng/mL, 약 110-120 ng/mL, 약 120-130 ng/mL, 약 130-140 ng/mL, 약 140-150 ng/mL, 약 150-160 ng/mL, 약 160-170 ng/mL, 약 170-180 ng/mL, 약 180-190 ng/mL, 약 190-200 ng/mL, 약 200-210 ng/mL, 약 210-220 ng/mL, 약 50-70 ng/mL, 약 70-90 ng/mL, 약 30-60 ng/mL, 약 60-90 ng/mL, 약 90-120 ng/mL, 약 120-160 ng/mL, 약 160-220 ng/mL, 약 30-90 ng/mL, 약 90-150 ng/mL, 약 150-220 ng/mL, 약 30-110 ng/mL, 약 130-190 ng/mL, 약 110-220 ng/mL 또는 약 30-220 ng/mL인, 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 (S)-부프로피온의 C_{max} 또는 (S)-부프로피온과 (R)-부프로피온의 합산 C_{max} 를 달성한다. 상기 범위 또는 종점 중 임의의 것을 조합하여 수득된 C_{max} 의 범위도 고려되며, 특히 수득된 범위가 C_{max} 에 대해 다음 값 중 하나 이상을 포함하거나 그에 근접한 경우에 고려된다: 45 ng/mL, 90 ng/mL, 130 ng/mL, 160 ng/mL 또는 190 ng/mL. 이들은 잠재적으로 특정한 유용성이 있다고 사료되는 값이다. 표적이 되는 C_{max} 범위는 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차 또는 그 이후에 관찰될 수 있다.

[0077] 일부 실시형태에서, 본 방법은 산술평균 C_{min} , 평균 C_{min} , 중간값 C_{min} 또는 개체의 C_{min} 와 같은 (S)-부프로피온의 C_{min} 를, 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여할 때와 비교하여 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.2배, 적어도 약 1.3배, 적어도 약 1.4배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 1.6배, 적어도 약 1.7배, 적어도 약 1.8배, 적어도 약 1.9배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 8배, 적어도 약 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 150배, 적어도 약 200배 또는 그 이상, 약 10-15배, 약 10-25배, 약 5-20배, 약 20-30배, 약 30-40배, 약 40-50배, 약 50-60배, 약 70-80배, 약 80-90배, 약 90-100배, 약 100-110배, 약 110-120배, 약 120-130배, 약 130-140배, 약 140-150배, 약 150-160배, 약 160-170배, 약 170-180배, 약 180-190배 또는 약 190-200배 증가시키는 데 효과적이다.

[0078] 일부 실시형태에서, 본 방법은 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 약 20-60 ng/mL, 약 25-30 ng/mL, 약 30-35 ng/mL, 약 35-40 ng/mL, 약 30-40 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 30-50 ng/mL, 약 40-50 ng/mL 또는 약 50-60 ng/mL인, 산술평균 C_{min} , 평균 C_{min} , 중간값 C_{min} 또는 개체의 C_{min} 와 같은 (S)-부프로피온의 C_{min} 을 달성한다. 상기 범위 또는 종점 중 임의의 것을 조합하여 수득된 C_{min} 의 범위도 고려되며, 특히 수득된 범위가 C_{min} 에 대해 다음 값 중 하나 이상을 포함하거나 그에 근접한 경우에 고려된다: 20 ng/mL, 30 ng/mL, 40 ng/mL 또는 50 ng/mL. 이들은 잠재적으로 특정한 유용성이 있다고 사료되는 값이다.

[0079] (S)-부프로피온의 투여는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 혈장 수준을 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여할 때와 비교하여 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 40배, 적어도 약 50배, 적어

도 약 100배, 적어도 약 150배, 적어도 약 200배 또는 그 이상, 약 5-10배, 약 5-25배, 약 5-20배, 약 20-30배, 약 30-40배, 약 40-50배, 약 50-60배, 약 70-80배, 약 80-90배, 약 90-100배, 약 100-110배, 약 110-120배, 약 120-130배, 약 130-140배, 약 140-150배, 약 150-160배, 약 160-170배, 약 170-180배, 약 180-190배 또는 약 190-200배 증가시키는 데 유용할 수 있다.

[0080] (S)-부프로피온의 투여는 산술평균 AUC_{0-12} , 평균 AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 AUC_{0-12} 와 같은 (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여할 때와 비교하여 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 5배, 약 6배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 40배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 150배, 적어도 약 200배 또는 그 이상, 약 5-10배, 약 5-25배, 약 5-20배, 약 20-30배, 약 30-40배, 약 40-50배, 약 50-60배, 약 70-80배, 약 80-90배, 약 90-100배, 약 100-110배, 약 110-120배, 약 120-130배, 약 130-140배, 약 140-150배, 약 150-160배, 약 160-170배, 약 170-180배, 약 180-190배 또는 약 190-200배 증가시키는 데 유용할 수 있다.

[0081] 일부 실시형태에서, 본 방법은 적어도 약 1,000 ng·hr/mL, 적어도 약 3,000 ng·hr/mL, 적어도 약 4,000 ng·hr/mL, 적어도 약 6,000 ng·hr/mL, 적어도 약 7,000 ng·hr/mL, 적어도 약 7,500 ng·hr/mL, 적어도 약 8,000 ng·hr/mL, 적어도 약 8,500 ng·hr/mL, 적어도 약 9,000 ng·hr/mL, 적어도 약 9,500 ng·hr/mL, 적어도 약 10,000 ng·hr/mL, 적어도 약 12,000 ng·hr/mL, 적어도 약 13,000 ng·hr/mL, 약 4,000-6,000 ng·hr/mL, 약 6,000-8,000 ng·hr/mL, 약 8,000-10,000 ng·hr/mL, 약 10,000-12,000 ng·hr/mL, 약 12,000-14,000 ng·hr/mL, 약 14,000-16,000 ng·hr/mL, 약 16,000-18,000 ng·hr/mL, 약 18,000-20,000 ng·hr/mL, 약 20,000-22,000 ng·hr/mL, 약 22,000-24,000 ng·hr/mL, 약 4,000-10,000 ng·hr/mL, 약 10,000-16,000 ng·hr/mL, 약 16,000-24,000 ng·hr/mL, 약 4,000-24,000 ng·hr/mL, 최대 약 14,000 ng·hr/mL, 최대 약 16,000 ng·hr/mL, 최대 약 18,000 ng·hr/mL, 최대 약 20,000 ng·hr/mL, 최대 약 22,000 ng·hr/mL, 최대 약 24,000 ng·hr/mL 또는 최대 약 30,000 ng·hr/mL인, 산술평균 AUC_{0-12} , 평균 AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 개체의 AUC_{0-12} 와 같은 (R,R)-하이드록시부프로피온 또는 조합된 (S,S)-하이드록시부프로피온과 (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성한다. 상기 범위 또는 중점 중 임의의 것을 조합하여 수득된 AUC_{0-12} 의 범위도 고려되며, 특히 수득된 범위가 AUC_{0-12} 에 대해 다음 값 중 하나 이상을 포함하거나 그에 근접한 경우에 고려된다: 4,000 ng·hr/mL, 5,000 ng/mL, 10,000 ng·hr/mL, 13,400 ng·hr/mL, 16,000 ng·hr/mL 또는 22,000 ng·hr/mL. 이들은 잠재적으로 특정한 유용성이 있다고 사료되는 값이다. 표적이 되는 AUC 범위는 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차 또는 그 이후에 관찰될 수 있다.

[0082] (S)-부프로피온의 투여는 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를, 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여할 때와 비교하여 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.2배, 적어도 약 1.3배, 적어도 약 1.4배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 1.6배, 적어도 약 1.7배, 적어도 약 1.8배, 적어도 약 1.9배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 약 6배, 적어도 약 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 150배, 적어도 약 200배 또는 그 이상, 약 5-10배, 약 10-20배, 약 5-20배, 약 20-30배, 약 30-40배, 약 40-50배, 약 50-60배, 약 70-80배, 약 80-90배, 약 90-100배, 약 100-110배, 약 110-120배, 약 120-130배, 약 130-140배, 약 140-150배, 약 150-160배, 약 160-170배, 약 170-180배, 약 180-190배 또는 약 190-200배 증가시키는 데 유용할 수 있다.

[0083] 일부 실시형태에서, 본 방법은 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 150 ng/mL, 적어도 약 200 적어도 약 300 ng/mL, 적어도 약 400 ng/mL, 적어도 약 500 ng/mL, 적어도 약 600 ng/mL, 적어도 약 700 ng/mL, 적어도 약 800 ng/mL, 적어도 약 900 ng/mL, 적어도 약 1,000 ng/mL, 적어도 약 1,100 ng/mL, 적어도 약 1,200 ng/mL, 적어도 약 1,300 ng/mL, 최대 약 1,400 ng/mL, 최대 약 1,500 ng/mL, 최대 약 1,600 ng/mL, 최대 약 1,700 ng/mL, 최대 약 1,800 ng/mL, 최대 약 1,900 ng/mL, 최대 약 2,000 ng/mL, 최대 약 2,100 ng/mL, 최대 약 2,200 ng/mL, 최대 약 2,300 ng/mL, 약 300-400 ng/mL, 약 400-500 ng/mL, 약 500-600 ng/mL, 약 600-700 ng/mL, 약 700-800 ng/mL, 약 800-900 ng/mL, 약 900-1,000 ng/mL, 약 1,000-1,100 ng/mL, 약 1,100-1,200 ng/mL, 약 1,200-1,300 ng/mL, 약 1,300-1,400 ng/mL, 약 1,400-1,500 ng/mL, 약 1,500-1,600 ng/mL, 약 1,600-1,700 ng/mL, 약 1,700-1,800 ng/mL, 약 1,800-1,900 ng/mL, 약 1,900-2,000 ng/mL, 약 2,000-2,100 ng/mL, 약 2,100-2,200 ng/mL, 약 2,200-2,300 ng/mL, 약 300-800 ng/mL, 약 800-1,300 ng/mL, 약 1,300-2,300 ng/mL 또는 약 300-2,300 ng/mL인, 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 (R,R)-

하이드록시부프로피온 또는 조합된 (S,S)-하이드록시부프로피온과 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성한다. 상기 범위 또는 종점 중 임의의 것을 조합하여 수득된 C_{max} 의 범위도 고려되며, 특히 수득된 범위가 C_{max} 에 대해 다음 값 중 하나 이상을 포함하거나 그에 근접한 경우에 고려된다: 400 ng/mL, 950 ng/mL, 1,100 ng/mL, 1,250 ng/mL, 1,400 ng/mL 또는 2,100 ng/mL. 이들은 잠재적으로 특정한 유용성이 있다고 사료되는 값이다. 표적이 되는 C_{max} 범위는 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차 또는 그 이후에 관찰될 수 있다.

[0084] (S)-부프로피온의 투여는 산술평균 C_{min} , 평균 C_{min} , 중간값 C_{min} 또는 개체의 C_{min} 과 같은 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{min} 을 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여할 때와 비교하여 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.2배, 적어도 약 1.3배, 적어도 약 1.4배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 1.6배, 적어도 약 1.7배, 적어도 약 1.8배, 적어도 약 1.9배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 50배, 적어도 약 60배, 적어도 약 100배, 적어도 약 150배, 적어도 약 200배 또는 그 이상, 약 1-5배, 약 5-10배, 약 5-20배, 약 20-30배, 약 30-40배, 약 40-50배, 약 50-60배, 약 60-70배, 약 70-80배, 약 80-90배, 약 90-100배, 약 100-110배, 약 110-120배, 약 120-130배, 약 130-140배, 약 140-150배, 약 150-160배, 약 160-170배, 약 170-180배, 약 180-190배 또는 약 190-200배 증가시키는 데 유용할 수 있다.

[0085] 일부 실시형태에서, 본 방법은 적어도 약 150 ng/mL, 적어도 약 200 ng/mL, 적어도 약 300 ng/mL, 적어도 약 400 ng/mL, 적어도 약 500 ng/mL, 적어도 약 600 ng/mL, 적어도 약 700 ng/mL, 적어도 약 800 ng/mL, 적어도 약 900 ng/mL, 적어도 약 1,000 ng/mL, 적어도 약 1,100 ng/mL, 적어도 약 1,200 ng/mL, 최대 약 1,300 ng/mL, 최대 약 1,400 ng/mL, 최대 약 1,500 ng/mL, 최대 약 1,600 ng/mL, 최대 약 1,700 ng/mL, 최대 약 1,800 ng/mL, 최대 약 1,900 ng/mL, 최대 약 2,000 ng/mL, 최대 약 2,100 ng/mL, 최대 약 2,200 ng/mL, 최대 약 2,300 ng/mL, 약 200-300 ng/mL, 약 300-400 ng/mL, 약 400-500 ng/mL, 약 500-600 ng/mL, 약 600-700 ng/mL, 약 700-800 ng/mL, 약 800-900 ng/mL, 약 900-1,000 ng/mL, 약 1,000-1,100 ng/mL, 약 1,100-1,200 ng/mL, 약 1,200-1,300 ng/mL, 약 1,300-1,400 ng/mL, 약 1,400-1,500 ng/mL, 약 1,500-1,600 ng/mL, 약 300-700 ng/mL, 약 700-1,100 ng/mL, 약 1,100-1,600 ng/mL 또는 약 800-1,200 ng/mL인, 산술평균 C_{min} , 평균 C_{min} , 중간값 C_{min} 또는 개체의 C_{min} 과 같은 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{min} 을 달성한다. 상기 범위 또는 종점 중 임의의 것을 조합하여 수득된 C_{min} 의 범위도 고려되며, 특히 수득된 범위가 C_{min} 에 대해 다음 값 중 하나 이상을 포함하거나 그에 근접한 경우에 고려된다: 350 ng/mL, 600 ng/mL, 800 ng/mL, 1,000 ng/mL, 1,200 ng/mL 또는 1,400 ng/mL. 이들은 잠재적으로 특정한 유용성이 있다고 사료되는 값이다.

[0086] 인간에게 (S)-부프로피온을 투여하는 것은 (R,R)-하이드록시부프로피온이 인간의 혈장 중에 존재하는 (R,R)-하이드록시부프로피온과 (S,S)-하이드록시부프로피온의 총량의 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 97.2%, 적어도 적어도 97.4%, 적어도 97.6%, 적어도 97.8% 또는 적어도 98%이 되도록 할 수 있다.

[0087] 일부 실시형태에서, 본 방법은 적어도 약 500 ng · hr/mL, 적어도 약 600 ng · hr/mL, 적어도 약 800 ng · hr/mL, 적어도 약 1,000 ng · hr/mL, 적어도 약 1,200 ng · hr/mL, 적어도 약 1,400 ng · hr/mL, 적어도 약 1,500 ng · hr/mL, 적어도 약 1,600 ng · hr/mL, 적어도 약 1,800 ng · hr/mL, 적어도 약 2,000 ng · hr/mL, 최대 약 1,400 ng · hr/mL, 최대 약 1,600 ng · hr/mL, 최대 약 1,800 ng · hr/mL, 최대 약 2,000 ng · hr/mL, 최대 약 2,200 ng · hr/mL, 최대 약 2,400 ng · hr/mL, 최대 약 2,600 ng · hr/mL, 최대 약 2,800 ng · hr/mL, 최대 약 3,000 ng · hr/mL, 약 500-600 ng · hr/mL, 약 600-800 ng · hr/mL, 약 800-1,000 ng · hr/mL, 약 1,000-1,200 ng · hr/mL, 약 1,200-1,400 ng · hr/mL, 약 1,400-1,600 ng · hr/mL, 약 1,600-1,800 ng · hr/mL, 약 1,800-2,000 ng · hr/mL, 약 2,000-2,200 ng · hr/mL, 약 2,200-2,400 ng · hr/mL, 약 2,400-2,600 ng · hr/mL, 약 2,600-2,800 ng · hr/mL, 약 2,800-3,000 ng · hr/mL, 약 500-1,000 ng · hr/mL, 약 1,000-1,500 ng · hr/mL, 약 1,500-2,000 ng · hr/mL, 약 2,000-2,500 ng · hr/mL, 약 2,500-3,000 ng · hr/mL, 약 500-1,500 ng · hr/mL, 약 1,500-3,000 ng · hr/mL, 약 2,000-3,000 ng · hr/mL 또는 약 500-3,000 ng · hr/mL인, 산술평균 AUC_{0-12} , 평균 AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 개체의 AUC_{0-12} 와 같은 에리트로하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성한다. 상기 범위 또는 종점 중 임의의 것을 조합하여 수득된 AUC_{0-12} 의 범위도 고려되며, 특히 수득된 범위가 AUC_{0-12} 에 대해 다음 값 중 하나 이상을 포함하거나 그에 근접한 경우에 고려된다: 500 ng · hr/mL, 1,300 ng · hr/mL, 1,500 ng · hr/mL, 1,800 ng · hr/mL 또는 2,600 ng · hr/mL. 이들은 잠재적으로 특정한 유용성이 있다고 사료되는 값이다. 표적이 되는 AUC

범위는 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차 또는 그 이후에 관찰될 수 있다.

[0088]

일부 실시형태에서, 본 방법은 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 120 ng/mL, 적어도 약 140 ng/mL, 적어도 약 160 ng/mL, 적어도 약 180 ng/mL, 적어도 약 200 ng/mL, 최대 약 160 ng/mL, 최대 약 180 ng/mL, 최대 약 200 ng/mL, 최대 약 220 ng/mL, 최대 약 240 ng/mL, 최대 약 260 ng/mL, 최대 약 280 ng/mL, 약 40-60 ng/mL, 약 60-80 ng/mL, 약 80-100 ng/mL, 약 100-120 ng/mL, 약 120-140 ng/mL, 약 140-160 ng/mL, 약 160-180 ng/mL, 약 180-200 ng/mL, 약 200-220 ng/mL, 약 220-240 ng/mL, 약 240-260 ng/mL, 약 260-280 ng/mL, 약 280-300 ng/mL, 약 40-100 ng/mL, 약 100-150 ng/mL, 약 150-200 ng/mL, 약 200-250 ng/mL, 약 250-280 ng/mL, 약 40-120 ng/mL, 약 120-200 ng/mL, 약 200-280 ng/mL 또는 약 40-280 ng/mL인, 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 에리트로하이드록시부프로피온의 C_{max} 을 달성한다. 상기 범위 또는 종점 중 임의의 것을 조합하여 수득된 C_{max} 의 범위도 고려되며, 특히 수득된 범위가 C_{max} 에 대해 다음 값 중 하나 이상을 포함하거나 그에 근접한 경우에 고려된다: 60 ng/mL, 120 ng/mL, 130 ng/mL, 200 ng/mL 또는 240 ng/mL. 이들은 잠재적으로 특정한 유용성이 있다고 사료되는 값이다. 표적이 되는 C_{max} 범위는 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차 또는 그 이후에 관찰될 수 있다.

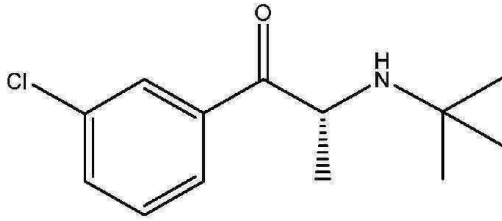
[0089]

일부 실시형태에서, 본 방법은 적어도 1,000 ng·hr/mL, 적어도 약 2,000 ng·hr/mL, 적어도 약 3,000 ng·hr/mL, 적어도 약 4,000 ng·hr/mL, 적어도 약 5,000 ng·hr/mL, 적어도 약 6,000 ng·hr/mL, 적어도 약 7,000 ng·hr/mL, 적어도 약 8,000 ng·hr/mL, 최대 약 8,000 ng·hr/mL, 최대 약 9,000 ng·hr/mL, 최대 약 10,000 ng·hr/mL, 최대 약 11,000 ng·hr/mL, 최대 약 12,000 ng·hr/mL, 최대 약 13,000 ng·hr/mL, 최대 약 14,000 ng·hr/mL, 최대 약 15,000 ng·hr/mL, 약 2,000-15,000 ng·hr/mL, 약 2,000-3,000 ng·hr/mL, 약 3,000-4,000 ng·hr/mL, 약 4,000-5,000 ng·hr/mL, 약 5,000-6,000 ng·hr/mL, 약 6,000-7,000 ng·hr/mL, 약 7,000-8,000 ng·hr/mL, 약 8,000-9,000 ng·hr/mL, 약 9,000-10,000 ng·hr/mL, 약 10,000-11,000 ng·hr/mL, 약 11,000-12,000 ng·hr/mL, 약 12,000-13,000 ng·hr/mL, 약 13,000-14,000 ng·hr/mL, 약 14,000-15,000 ng·hr/mL, 약 2,000-6,000 ng·hr/mL, 약 6,000-10,000 ng·hr/mL, 약 10,000-15,000 ng·hr/mL, 약 2,000-9,000 ng·hr/mL 또는 약 9,000-15,000 ng·hr/mL인, 산술평균 AUC_{0-12} , 평균 AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 개체의 AUC_{0-12} 와 같은 트레오하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성한다. 상기 범위 또는 종점 중 임의의 것을 조합하여 수득된 AUC_{0-12} 의 범위도 고려되며, 특히 수득된 범위가 AUC_{0-12} 에 대해 다음 값 중 하나 이상을 포함하거나 그에 근접한 경우에 고려된다: 3,000 ng·hr/mL, 6,000 ng·hr/mL, 8,000 ng·hr/mL 또는 12,000 ng·hr/mL. 이들은 잠재적으로 특정한 유용성이 있다고 사료되는 값이다. 표적이 되는 AUC 범위는 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차 또는 그 이후에 관찰될 수 있다.

[0090]

일부 실시형태에서, 본 방법은 적어도 약 200 ng/mL, 적어도 약 300 ng/mL, 적어도 약 400 ng/mL, 적어도 약 450 ng/mL, 적어도 약 500 ng/mL, 적어도 약 600 ng/mL, 적어도 약 700 ng/mL, 적어도 약 800 ng/mL, 최대 약 800 ng/mL, 최대 약 900 ng/mL, 최대 약 1,000 ng/mL, 최대 약 1,100 ng/mL, 최대 약 1,200 ng/mL, 최대 약 1,300 ng/mL, 최대 약 1,400 ng/mL, 약 200-300 ng/mL, 약 300-400 ng/mL, 약 400-500 ng/mL, 약 500-600 ng/mL, 약 600-700 ng/mL, 약 700-800 ng/mL, 약 800-900 ng/mL, 약 900-1000 ng/mL, 약 1,000-1,100 ng/mL, 약 1,100-1,200 ng/mL, 약 1,200-1,300 ng/mL, 약 1,300-1,400 ng/mL, 약 200-500 ng/mL, 약 500-800 ng/mL, 약 800-1,100 ng/mL, 약 1,100-1,400 ng/mL, 약 200-800 ng/mL, 약 800-1400 ng/mL, 400-600 ng/mL 또는 약 200-1,400 ng/mL인, 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 트레오하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성한다. 상기 범위 또는 종점 중 임의의 것을 조합하여 수득된 C_{max} 의 범위도 고려되며, 특히 수득된 범위가 C_{max} 에 대해 다음 값 중 하나 이상을 포함하거나 그에 근접한 경우에 고려된다: 300 ng/mL, 500 ng/mL, 600 ng/mL, 900 ng/mL 또는 1,200 ng/mL. 이들은 잠재적으로 특정한 유용성이 있다고 사료되는 값이다. 표적이 되는 C_{ma} 범위는 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차 또는 그 이후에 관찰될 수 있다.

[0091] (R)-부프로피온은 하기에 나타낸 구조를 갖는다.



[0092]

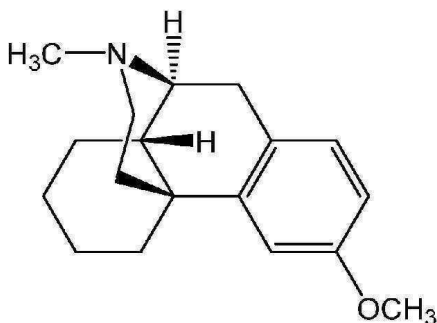
[0093] 거울상이성질체 초과량의 (R)-부프로피온을 포함하는 투여 형태의 경우에, 임의의 적합한 양의 (R)-부프로피온이 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여 형태는 (R)-부프로피온 적어도 약 80 mg, 적어도 약 90 mg, 적어도 약 100 mg, 약 90-110 mg, 약 100-200 mg, 약 100-150 mg, 약 100-140 mg, 약 140-160 mg, 약 160-200 mg, 약 104-106 mg, 약 100-110 mg, 약 110-120 mg, 약 120-130 mg, 약 130-140 mg, 약 140-150 mg, 약 145-155 mg, 약 148-152 mg, 약 150-200 mg, 약 200-400 mg, 약 250-350 mg, 약 280-320 mg, 약 290-310 mg, 약 200-250 mg, 약 250-300 mg, 약 100 mg, 약 105 mg, 약 110 mg 또는 약 150 mg 또는 이러한 값의 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 양을 함유한다. 이러한 투여 형태는 텍스트로메토르판과 함께 투여될 수 있으며, 여기서 텍스트로메토르판은 (R)-부프로피온과 별개의 투여 형태로 또는 동일한 투여 형태로 투여될 수 있다. 상기 열거된 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태는 상기 열거된 임의의 투여량 또는 용량 범위의 1배, 2배 또는 3배인 1일 용량에 대해 1일 1회, 2회 또는 3회 투여될 수 있다.

[0094] 일부 실시형태에서, 투여 형태에는 (R)-부프로피온 및/또는 텍스트로메토르판 이외의 임의의 활성 약학 제제 또는 약물이 없을 수 있거나 실질적으로 없을 수 있다. 예를 들어, 투여 형태는 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 중량과 비교하여 10중량% 미만, 5중량% 미만, 1중량% 미만 또는 0.1중량% 미만의 임의의 다른 활성 약학 제제를 함유할 수 있다.

[0095] 일부 고체 조성물은 적어도 약 5% (w/w), 적어도 약 10% (w/w), 적어도 약 20% (w/w), 적어도 약 50% (w/w), 적어도 약 70% (w/w), 적어도 약 80%, 약 10% (w/w) 내지 약 30% (w/w), 약 10% (w/w) 내지 약 20% (w/w), 약 20% (w/w) 내지 약 30% (w/w), 약 30% (w/w) 내지 약 50% (w/w), 약 30% (w/w) 내지 약 40% (w/w), 약 40% (w/w) 내지 약 50% (w/w), 약 50% (w/w) 내지 약 80% (w/w), 약 50% (w/w) 내지 약 60% (w/w), 약 60% (w/w) 내지 약 70% (w/w), 약 70% (w/w) 내지 약 80% (w/w) 또는 약 80% (w/w) 내지 약 90% (w/w)의 (R)-부프로피온을 포함할 수 있다.

[0096] 상기 설명한 바와 같이, 특정 치료적 필요에 따라, 거울상이성질체 초과량의 (S)-부프로피온 또는 거울상이성질체 초과량의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태는 텍스트로메토르판과 함께 투여될 수 있거나 텍스트로메토르판을 함유할 수 있다.

[0097] 텍스트로메토르판은 하기에 나타낸 구조를 갖는다.



[0098]

[0099] 달리 지시되지 않는 한, 구조, 명칭 또는 임의의 다른 수단에 의한 (S)-부프로피온, (R)-부프로피온, 및/또는 텍스트로메토르판과 같은 본원의 화합물체의 임의의 언급은 약학적으로 허용되는 염; 다형체, 결정, 용매화물, 수화물 등과 같은 대체 고체 형태; 호변이성질체; 중수소-변형된 텍스트로메토르판과 같은 중수소-변형된 화합물; 또는 본원에 기재된 화합물이 본원에 기재된 바와 같이 사용되는 조건 하에 본원에 기재된 화합물로 신속하게 전환될 수 있는 임의의 화학 종을 포함할 수 있다.

[0100] 텍스트로메토르판은 중수소 농후화될 수 있거나 자연 동위원소 존재비를 가질 수 있다.

- [0101] 텍스트로메토르판은 기침 억제제로서 사용된다. OTC 모노그래프(Monograph) [21CFR341.74] 하의 FDA의 텍스트로메토르판 제품 표지 요건에 따르면, 텍스트로메토르판은 1일 6회(4시간마다), 1일 4회(6시간마다) 또는 1일 3회(8시간마다) 투여되어야 한다.
- [0102] 텍스트로메토르판은 인간의 간에서 신속하게 대사된다. 이러한 신속한 간 대사는 광범위 대사자인 개체의 전신 약물 노출을 제한할 수 있다. 인간은: 1) 텍스트로메토르판의 광범위 대사자 - 텍스트로메토르판을 신속하게 대사하는 인간; 2) 텍스트로메토르판의 열악한 대사자 - 텍스트로메토르판을 열악하게만 대사하는 인간; 또는 3) 텍스트로메토르판의 중간 대사자 - 텍스트로메토르판의 대사가 광범위 대사자와 열악한 대사자 사이의 어딘가에 있는 인간일 수 있다. 광범위 대사자는 초신속 대사자일 수도 있다. 텍스트로메토르판의 광범위 대사자는 인간 집단의 상당 부분을 차지한다. 텍스트로메토르판(DM)은, 예를 들어, 텍스트로판(DX)으로 대사될 수 있다. DM/DX 비는 종종 텍스트로메토르판의 대사 정도를 나타내는 데 사용될 수 있다. 더 낮은 DM/DX 비는 텍스트로메토르판의 더 높은 대사 정도를 나타낸다. DM/DX 비가 0.3 미만인 사람은 통상적으로 표현형상 광범위 대사자로서 간주된다.
- [0103] 동일한 경구 용량의 텍스트로메토르판을 투여할 때, 텍스트로메토르판의 혈장 수준은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자에 비해 열악한 대사자 또는 중간 대사자에서 상당히 높다. 텍스트로메토르판의 낮은 혈장 농도는 텍스트로메토르판의 광범위 대사자 및 가능하게는 중간 대사자를 위한 단일 제제로서의 임상적 유용성을 제한할 수 있다. (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온과 같은 항우울제를 포함하는 일부 치료적 활성 화합물은 텍스트로메토르판의 대사를 억제하고 텍스트로메토르판의 혈장 농도를 상승시키고 따라서 이의 치료 효능을 개선시킬 수 있다. 마찬가지로, (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온은, 텍스트로메토르판이 1일 2회 대신에 1일 1회, 1일 3회 대신에 1일 1회, 1일 4회 대신에 1일 1회, 1일 3회 대신에 1일 2회 또는 1일 4회 대신에 1일 2회와 같이 덜 빈번하게, 치료적 효능의 손실 없이 제공되도록 할 수 있다. 또한, (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온은 텍스트로메토르판의 각 투여량 또는 총 투여량 또는 둘 다가 더 적게 제공되도록 할 수 있다.
- [0104] 이를 위해 사용되는 텍스트로메토르판을 함유하는 투여 형태는 보조 투여 형태로서 투여되거나 (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온과 함께 단일 투여 형태로 조합되며, 약 1-150 mg, 약 10-100 mg, 약 10-50 mg, 약 20-50 mg, 약 10-20, 약 15-25, 약 20-30, 약 25-35, 약 30-40, 약 35-45, 약 30-50 mg, 약 40-50 mg, 약 43-48 mg, 약 44-46 mg, 약 50-100 mg, 약 50-80 mg, 약 80-100 mg 약 85-95 mg, 약 88-92 mg, 약 100-150 mg, 약 30 mg, 약 45 mg 또는 약 60 mg의 텍스트로메토르판 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 양의 텍스트로메토르판과 같은 임의의 적합한 양의 텍스트로메토르판을 함유할 수 있다. 상기 열거된 양의 텍스트로메토르판을 함유하는 투여 형태는 상기 열거된 임의의 투여량 또는 임의의 용량 범위의 1배, 2배 또는 3배인 1일 용량에 대해 1일 1회, 2회 또는 3회 투여될 수 있다.
- [0105] 일부 고체 조성물은 적어도 약 5% (w/w), 적어도 약 10% (w/w), 적어도 약 20% (w/w), 적어도 약 50% (w/w), 적어도 약 70% (w/w), 적어도 약 80%, 약 10% (w/w) 내지 약 30% (w/w), 약 10% (w/w) 내지 약 20% (w/w), 약 20% (w/w) 내지 약 30% (w/w), 약 30% (w/w) 내지 약 50% (w/w), 약 30% (w/w) 내지 약 40% (w/w), 약 40% (w/w) 내지 약 50% (w/w), 약 50% (w/w) 내지 약 80% (w/w), 약 50% (w/w) 내지 약 60% (w/w), 약 60% (w/w) 내지 약 70% (w/w), 약 70% (w/w) 내지 약 80% (w/w) 또는 약 80% (w/w) 내지 약 90% (w/w)의 텍스트로메토르판을 포함할 수 있다.
- [0106] (S)-부프로피온, (R)-부프로피온 및/또는 텍스트로메토르판은, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 2005]에 설명된 바와 같이 선택된 투여 경로 및 표준 약학 관행을 기초로 선택된 약학 담체와 조합될 수 있다. 활성 성분과 담체의 상대적 비율은, 예를 들어, 화합물의 용해도 및 화학적 성질, 선택된 투여 경로 및 표준 약학 관행에 따라 결정할 수 있다.
- [0107] (S)-부프로피온, (R)-부프로피온 및/또는 텍스트로메토르판은 선택된 투여 경로, 예를 들어 경구(orally) 또는 비경구 투여에 맞춰진 다양한 형태로 인간 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 측면에서 비경구 투여는 다음 경로에 의한 투여를 포함한다: 정맥내, 근육내, 피하, 안내, 활액내, 경피를 포함한 경상피; 눈; 설하 및 구강(buccal), 및 눈; 피부; 안구; 직장 및 비강을 포함하는 국소 투여.
- [0108] (S)-부프로피온, (R)-부프로피온 및/또는 텍스트로메토르판은, 예를 들어, 불활성 희석제 또는 식용 담체와 함께 경구 투여용으로 제형화될 수 있거나, 경질 또는 연질 쉘 젤라틴 캡슐에 봉입되거나, 정제로 압착되거나, 식이용 식품과 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼입되어, 섭취 가능한 정제, 구강정(buccal tablet), 트로키제, 캡슐제, 엘릭서제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수

있다.

- [0109] (S)-부프로피온, (R)-부프로피온 및/또는 텍스트로메토르판을 함유하는 정제, 트로키제, 환제, 캡슐제 등은 다음 중 하나 이상을 또한 포함할 수 있다: 트라카칸트검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 인산이칼슘과 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제; 수크로스, 락토스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 윈터그린 오일 또는 체리 향과 같은 향미제. 투여 형태가 캡슐제인 경우, 이는 상기 유형의 물질 이외에도 액체 담체를 포함할 수 있다. 다양한 다른 물질이 코팅으로서 존재할 수 있으며, 예를 들어 정제, 환제 또는 캡슐제는 셀락, 당 또는 둘 다로 코팅될 수 있다. 시럽제 또는 엘릭서제는 활성 화합물, 감미제로서 수크로스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료, 및 체리 또는 오렌지 향과 같은 향미제를 포함할 수 있다. 투여 형태 또는 약학적 조성물 중의 물질이 약학적으로 순수하고 사용되는 양에서 실질적으로 비독성인 것이 바람직할 수 있다.
- [0110] 일부 조성물 또는 투여 형태는 액체일 수 있거나, 액체에 분산된 고체상을 포함할 수 있다.
- [0111] (S)-부프로피온, (R)-부프로피온 및/또는 텍스트로메토르판은 비경구 또는 복강내 투여용으로 제형화될 수 있다. 유리 염기 또는 약학적으로 허용되는 염으로서 활성 화합물의 용액은 계면활성제와 적당하게 혼합된 물 속에서 제조될 수 있다. 분산물은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물 내에 분산된 또는 중에 분산된 오일을 가질 수 있다. 통상의 저장 및 사용 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유할 수 있다.
- [0112] (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판 둘 다를 함유하는 투여 형태 또는 조성물은 단독의 또는 비히클 내의 부프로피온과 텍스트로메토르판의 블렌드 또는 혼합물일 수 있다. 예를 들어, (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판은 서로 분산될 수 있거나 비히클 내에서 함께 분산될 수 있다. 분산물은 개개의 소형 입자가 실질적으로 하나의 화합물이지만, 소형 입자가 서로 분산되어 있는 고체 물질의 혼합물, 예컨대 2종의 상이한 약물의 2종의 분말이 고체 비히클 물질과 블렌딩되고 블렌딩이 고체 형태로 이루어지는 경우에 발생할 수 있는 고체 물질의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온은 조성물 또는 투여 형태 내에서 실질적으로 균일하게 분산될 수 있다. 대안적으로, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온은 조성물 또는 투여 형태 내에 별개의 도메인 또는 상으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 한 약물은 코팅 내에 있을 수 있고, 다른 약물은 코팅 내의 코어 내에 있을 수 있다. 예를 들어, 한 약물은 서방출용으로 제형화될 수 있고 다른 하나의 약물은 속방출용으로 제형화될 수 있다.
- [0113] 일부 실시형태는 서방출을 제공하는 형태의 (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온 및 존재할 경우 속방출을 제공하는 형태의 텍스트로메토르판을 함유하는 정제의 투여를 포함한다. 부프로피온의 서방출을 달성할 수 있는 다양한 방법이 있으나, 일부 실시형태에서 (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온은 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 조합된다. 예를 들어, (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온의 입자는 미정질 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(예를 들어, METHOCEL™)와 블렌딩되어, 블렌딩된 분말의 혼합물을 형성할 수 있다. 그 후, 이는 단일 정제 중에서 속방출 텍스트로메토르판과 조합될 수 있다.
- [0114] (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용물을 텍스트로메토르판에 의한 치료가 필요한 인간에게 투여하는 것은 동일한 양의 (S)-부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판의 병용물을 투여할 때와 비교하여 텍스트로메토르판 수준을 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 C_{max} , 또는 산술평균 AUC_{0-12} , 평균 AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 개체의 AUC_{0-12} 와 같은 AUC_{0-12} , 또는 산술평균 $AUC_{0-\infty}$, 평균 $AUC_{0-\infty}$, 중간값 $AUC_{0-\infty}$ 또는 텍스트로메토르판의 $AUC_{0-\infty}$ 와 같은 $AUC_{0-\infty}$ 는 동일한 양의 (S)-부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 투여할 때와 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 80%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150% 또는 적어도 약 200% 증가한다. 이러한 증가는 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 6일차, 7일차, 8일차 또는 그 이후에 관찰될 수 있다. 일부 실시형태에서, 증가는 1일차에 관찰된다. 일부 실시형태에서, 증가는 8일차에 관찰된다.
- [0115] 일부 실시형태에서, (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 30-150 ng · hr/mL, 약 50-100 ng · hr/mL, 약 80-100 ng · hr/mL, 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL,

약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL, 약 1000 ng · hr/mL 내지 약 1300 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC₀₋₁₂인, 예컨대 1일차 내지 60일차에서의 산술평균 AUC₀₋₁₂, 평균 AUC₀₋₁₂, 중간값 AUC₀₋₁₂ 또는 개체의 AUC₀₋₁₂와 같은 텍스트로메토르판의 AUC₀₋₁₂를 달성한다.

[0116] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC₀₋₁₂인, 5일차에서의 산술평균 AUC₀₋₁₂, 평균 AUC₀₋₁₂, 중간값 AUC₀₋₁₂ 또는 개체의 AUC₀₋₁₂와 같은 텍스트로메토르판의 AUC₀₋₁₂를 달성한다.

[0117] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC₀₋₁₂인, 6일차에서의 산술평균 AUC₀₋₁₂, 평균 AUC₀₋₁₂, 중간값 AUC₀₋₁₂ 또는 개체의 AUC₀₋₁₂와 같은 텍스트로메토르판의 AUC₀₋₁₂를 달성한다.

[0118] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC₀₋₁₂인, 7일차에서의 산술평균 AUC₀₋₁₂, 평균 AUC₀₋₁₂, 중간값 AUC₀₋₁₂ 또는 개체의 AUC₀₋₁₂와 같은 텍스트로메토르판의 AUC₀₋₁₂를 달성한다.

[0119] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약

820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL, 약 1000 ng · hr/mL 내지 약 1300 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC₀₋₁₂인, 8일차에서의 산술평균 AUC₀₋₁₂, 평균 AUC₀₋₁₂, 중간값 AUC₀₋₁₂ 또는 개체의 AUC₀₋₁₂와 같은 텍스트로메토르판의 AUC₀₋₁₂를 달성한다.

[0120] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC₀₋₁₂인, 9일차에서의 산술평균 AUC₀₋₁₂, 평균 AUC₀₋₁₂, 중간값 AUC₀₋₁₂ 또는 개체의 AUC₀₋₁₂와 같은 텍스트로메토르판의 AUC₀₋₁₂를 달성한다.

[0121] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC₀₋₁₂인, 10일차에서의 산술평균 AUC₀₋₁₂, 평균 AUC₀₋₁₂, 중간값 AUC₀₋₁₂ 또는 개체의 AUC₀₋₁₂와 같은 텍스트로메토르판의 AUC₀₋₁₂를 달성한다.

[0122] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC₀₋₁₂인, 11일차에서의 산술평균 AUC₀₋₁₂, 평균 AUC₀₋₁₂, 중간값 AUC₀₋₁₂ 또는 개체의 AUC₀₋₁₂와 같은 텍스트로메토르판의 AUC₀₋₁₂를 달성한다.

[0123] 일부 실시형태에서, (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 약 2-20 ng/mL, 5-10 ng/mL, 약 10-15 ng/mL, 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL,

약 95-100 ng/mL, 약 100-110 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 1일차 내지 60일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0124]

일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 5일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0125]

일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 6일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0126]

일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 7일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0127]

일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL, 약 100-110 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 8일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값

C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0128] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 9일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0129] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 10일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0130] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 11일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0131] 텍스트로메토르판 변동지수값 FI(%)는 다음 식에 의해 결정될 수 있다:

$$FI(\%) = \frac{(C_{max} - C_{min})}{C_{avg}} \times 100$$

[0132]

[0133] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 100% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 약 20-50%, 약 20-40%, 약 20-30% 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 FI(%) 값인, 8일차에서의 산술평균 FI(%) 값, 평균 FI(%) 값, 중간값 FI(%) 값 또는 개체의 FI(%) 값과 같은 텍스트로메토르판의 FI(%) 값을 달성한다.

[0134] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 100% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 약 20-50%, 약 20-40%, 약 20-30% 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 FI(%) 값인, 9일차에서의 산술평균 FI(%) 값, 평균 FI(%) 값, 중간값 FI(%) 값 또는 개체의 FI(%) 값과 같은 텍스트로메토르판의 FI(%) 값을 달성한다.

판의 FI(%) 값을 달성한다.

- [0135] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여와 (R)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 100% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 약 20-50%, 약 20-40%, 약 20-30% 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 FI(%) 값인, 10일차에서의 산술평균 FI(%) 값, 평균 FI(%) 값, 중간값 FI(%) 값 또는 개체의 FI(%) 값과 같은 텍스트로메토르판의 FI(%) 값을 달성한다.
- [0136] (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용물을 텍스트로메토르판에 의한 치료가 필요한 인간에게 투여하는 것이 동일한 양의 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용물을 투여하는 것과 비교하여 텍스트로메토르판 수준을 증가시킬 수 있지만, (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용물을 투여하는 것은 (S)-부프로피온의 투여 없이 텍스트로메토르판을 투여하는 것과 비교하여 여전히 텍스트로메토르판 혈장 수준을 증가시킬 수 있다.
- [0137] 일부 실시형태에서, (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용물을 텍스트로메토르판에 의한 치료가 필요한 인간에게 투여하는 것은 동일한 양의 라세미-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용물을 투여하는 것과 비교하여 텍스트로메토르판 수준을 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 증가는 유의하거나 실질적일 수 있다.
- [0138] 일부 실시형태에서, (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 10-50 ng · hr/mL, 약 20-40 ng · hr/mL, 약 30-100 ng · hr/mL, 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL, 약 1000-1100 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC₀₋₁₂인, 예컨대 1일차 내지 60일차에서의 산술평균 AUC₀₋₁₂, 평균 AUC₀₋₁₂, 중간값 AUC₀₋₁₂ 또는 개체의 AUC₀₋₁₂와 같은 텍스트로메토르판의 AUC₀₋₁₂를 달성할 수 있다.
- [0139] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC₀₋₁₂인, 5일차에서의 산술평균 AUC₀₋₁₂, 평균 AUC₀₋₁₂, 중간값 AUC₀₋₁₂ 또는 개체의 AUC₀₋₁₂와 같은 텍스트로메토르판의 AUC₀₋₁₂를 달성할 수 있다.
- [0140] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC₀₋₁₂인, 6일차에서의 산

산술평균 AUC_{0-12} , 평균 AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 개체의 AUC_{0-12} 와 같은 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 를 달성할 수 있다.

[0141] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC_{0-12} 인, 7일차에서의 산술평균 AUC_{0-12} , 평균 AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 개체의 AUC_{0-12} 와 같은 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 를 달성할 수 있다.

[0142] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL, 약 1000-1100 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC_{0-12} 인, 8일차에서의 산술평균 AUC_{0-12} , 평균 AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 개체의 AUC_{0-12} 와 같은 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 를 달성할 수 있다.

[0143] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC_{0-12} 인, 9일차에서의 산술평균 AUC_{0-12} , 평균 AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 개체의 AUC_{0-12} 와 같은 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 를 달성할 수 있다.

[0144] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng · hr/mL, 약 425-450 ng · hr/mL, 약 400-450 ng · hr/mL, 약 450-475 ng · hr/mL, 약 475-500 ng · hr/mL, 약 450-500 ng · hr/mL, 약 500-510 ng · hr/mL, 약 510-520 ng · hr/mL, 약 520-530 ng · hr/mL, 약 530-540 ng · hr/mL, 약 540-560 ng · hr/mL, 약 500-550 ng · hr/mL, 약 550-575 ng · hr/mL, 약 575-600 ng · hr/mL, 약 550-600 ng · hr/mL, 약 600-650 ng · hr/mL, 약 650-700 ng · hr/mL, 약 700-750 ng · hr/mL, 약 750-800 ng · hr/mL, 약 800-820 ng · hr/mL, 약 820-840 ng · hr/mL, 약 840-850 ng · hr/mL, 약 800-850 ng · hr/mL, 약 850-860 ng · hr/mL, 약 860-870 ng · hr/mL, 약 870-880 ng · hr/mL, 약 880-890 ng · hr/mL, 약 890-900 ng · hr/mL, 약 850-900 ng · hr/mL, 약 900-910 ng · hr/mL, 약 910-930 ng · hr/mL, 약 930-950 ng · hr/mL, 약 900-950 ng · hr/mL, 약 950-1000 ng · hr/mL

또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC_{0-12} 인, 10일차에서의 산술평균 AUC_{0-12} , 평균 AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 개체의 AUC_{0-12} 와 같은 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 를 달성할 수 있다.

[0145] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 400-425 ng·hr/mL, 약 425-450 ng·hr/mL, 약 400-450 ng·hr/mL, 약 450-475 ng·hr/mL, 약 475-500 ng·hr/mL, 약 450-500 ng·hr/mL, 약 500-510 ng·hr/mL, 약 510-520 ng·hr/mL, 약 520-530 ng·hr/mL, 약 530-540 ng·hr/mL, 약 540-560 ng·hr/mL, 약 500-550 ng·hr/mL, 약 550-575 ng·hr/mL, 약 575-600 ng·hr/mL, 약 550-600 ng·hr/mL, 약 600-650 ng·hr/mL, 약 650-700 ng·hr/mL, 약 700-750 ng·hr/mL, 약 750-800 ng·hr/mL, 약 800-820 ng·hr/mL, 약 820-840 ng·hr/mL, 약 840-850 ng·hr/mL, 약 800-850 ng·hr/mL, 약 850-860 ng·hr/mL, 약 860-870 ng·hr/mL, 약 870-880 ng·hr/mL, 약 880-890 ng·hr/mL, 약 890-900 ng·hr/mL, 약 850-900 ng·hr/mL, 약 900-910 ng·hr/mL, 약 910-930 ng·hr/mL, 약 930-950 ng·hr/mL, 약 900-950 ng·hr/mL, 약 950-1000 ng·hr/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 텍스트로메토르판의 임의의 AUC_{0-12} 인, 11일차에서의 산술평균 AUC_{0-12} , 평균 AUC_{0-12} , 중간값 AUC_{0-12} 또는 개체의 AUC_{0-12} 와 같은 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 를 달성할 수 있다.

[0146] 일부 실시형태에서, (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 1-10 ng/mL, 약 2-5 ng/mL, 약 5-10 ng/mL, 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL, 약 100-110 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 예컨대 1일차 내지 60일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0147] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 5일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0148] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 6일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0149] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 40-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL,

약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 7일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0150] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 44-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL, 약 100-110 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 8일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0151] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 44-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 9일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0152] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 44-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 10일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0153] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 약 40-43 ng/mL, 약 43-45 ng/mL, 약 44-45 ng/mL, 약 45-48 ng/mL, 약 48-50 ng/mL, 약 45-50 ng/mL, 약 50-51 ng/mL, 약 51-52 ng/mL, 약 52-53 ng/mL, 약 53-54 ng/mL, 약 54-56 ng/mL, 약 50-55 ng/mL, 약 55-58 ng/mL, 약 58-60 ng/mL, 약 55-60 ng/mL, 약 60-65 ng/mL, 약 65-70 ng/mL, 약 70-75 ng/mL, 약 75-80 ng/mL, 약 80-82 ng/mL, 약 82-84 ng/mL, 약 84-85 ng/mL, 약 80-85 ng/mL, 약 85-86 ng/mL, 약 86-87 ng/mL, 약 87-88 ng/mL, 약 88-89 ng/mL, 약 89-90 ng/mL, 약 85-90 ng/mL, 약 90-91 ng/mL, 약 91-93 ng/mL, 약 93-95 ng/mL, 약 90-95 ng/mL, 약 95-100 ng/mL 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 C_{max} 인, 11일차에서의 산술평균 C_{max} , 평균 C_{max} , 중간값 C_{max} 또는 개체의 C_{max} 와 같은 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0154] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 100% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 약 20-50%, 약 20-40%, 약 20-30% 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 FI(%) 값인, 8일차에서의 산술평균 FI(%) 값, 평균 FI(%) 값, 중간값 FI(%) 값 또는 개체의 FI(%) 값과 같은 텍스트로메토르판의 FI(%) 값을 달성할 수 있다.

- [0155] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 100% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 약 20-50%, 약 20-40%, 약 20-30% 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 FI(%) 값인, 9일차에서의 산술평균 FI(%) 값, 평균 FI(%) 값, 중간값 FI(%) 값 또는 개체의 FI(%) 값과 같은 텍스트로메토르판의 FI(%) 값을 달성할 수 있다.
- [0156] 일부 실시형태에서, 예를 들어 텍스트로메토르판 약 30-60 mg의 1일 2회 투여 및 (S)-부프로피온 약 50-150 mg의 1일 2회 투여에 의한 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용은 100% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 약 20-50%, 약 20-40%, 약 20-30% 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 FI(%) 값인, 10일차에서의 산술평균 FI(%) 값, 평균 FI(%) 값, 중간값 FI(%) 값 또는 개체의 FI(%) 값과 같은 텍스트로메토르판의 FI(%) 값을 달성할 수 있다.
- [0157] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준에 의해 치료될 수 있는 신경계 장애 또는 중추신경계 장애의 예는 정동 장애, 정신 장애, 대뇌 기능 장애, 운동 장애, 치매, 운동 뉴런 질환, 신경퇴행성 질환, 발작 장애 및 두통을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0158] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준에 의해 치료될 수 있는 정동 장애는 우울증, 주요 우울증, 치료 저항성 우울증 및 치료 저항성 양극성 우울증, 순환기분장장애를 포함하는 양극성 장애, 계절성 정동 장애, 기분 장애, 만성 우울증 (기분저하증), 정신병적 우울증, 산후 우울증, 월경전 불쾌장애(PMDD), 상황성 우울증, 비정형 우울증, 조증, 불안 장애, 주의력 결핍장애(ADD), 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit disorder with hyperactivity: ADDH) 및 주의력 결핍/과잉행동 장애 (AD/HD), 양극성 및 조증성 병태, 강박 신경성 장애, 폭식증, 비만 또는 체중 증가, 기면증, 만성 피로 증후군, 월경전 증후군, 중독 장애, 물질 중독 또는 남용, 니코틴 중독, 정신성성기능장애, 감정실금(pseudobulbar affect) 및 정서적 불안정을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0159] 우울증은 우울증 증상으로 나타날 수 있다. 이러한 증상은 정서의 변화, 심한 비애감, 절망, 정신기능 저하, 집중력 저하, 비관적 근심, 초조, 불안, 과민성, 죄책감, 분노, 무가치한 느낌, 무모한 행동, 자살 충동 또는 시도 및/또는 자기 비하와 같은 심리적 변화를 포함할 수 있다. 우울증의 신체적 증상은 불면증, 식욕 부진, 식욕 상실, 체중 감소, 체중 증가, 에너지 및 활력 감소, 피로, 안절부절(restlessness), 아픔, 통증, 두통, 경련, 소화 문제 및/또는 비정상적 호르몬 일주기 리듬을 포함할 수 있다.
- [0160] 일부 환자는 항우울제와 같은 약제로 치료한 후에도 치료에 대한 부적절한 반응을 나타내거나 반응이 없을 수 있다. 치료 저항성 우울증(TRD) 또는 치료 불응 성 우울증은 일반적으로 적어도 2가지 항우울제로의 치료에 실패한 환자와 관련된 병태이다. TRD 진단의 일부분은 환자가 적절한 용량과 적절한 과정 후에도 항우울제 치료에 대해 부적절한 반응을 나타낸다는 것이다. TRD는 약물/알코올 남용 또는 섭식 장애와 같은 다른 의학적 또는 심리적 질병의 공존이환(comorbidity) 또는 오진되는 TRD로 인해 치료가 더 어려울 수 있다. 일부 TRD 환자는 1가지, 2가지, 3가지 또는 그 이상의 적절한 항우울제 치료 시험에 대해 부적절한 반응을 나타냈거나 1가지, 2가지, 3가지 또는 그 이상의 이전 항우울제 치료에 실패하였거나 부적절한 반응을 나타냈다. 일부 실시형태에서, 치료 저항성 우울증에 대해 치료받는 환자는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10가지 또는 그 이상의 항우울 요법으로의 치료에 실패하였다.
- [0161] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준에 의해 개선될 수 있는 치료 효과의 측정법은: 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale: MADRS), 삶의 향유 및 만족감의 질문지(Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire) 단문식, 손상 기능 도구의 범위(Range of Impaired Functioning Tool), 쉬한 장애 척도(Sheehan Disability Scale), 환자 평가 부작용 일람표(Patient Rated Inventory of Side Effects: PRISE), 컬럼비아 대학 자살 심각성 평가 척도(Columbia Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS), 우울 종합적 증상의 신속 일람표, 자기 보고(Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self Report)(QID(S)-SR), 전반적 임상 인상(CGI) 척도, 매사추세츠 종합병원 인지 및 신체 기능 설문지(Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire: CPFQ), 17항목 해밀턴 우울증 평가 척도(17-item Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D17), 매사추세츠 종합병원 항우울제 치료 반응 설문지(Massachusetts General Hospital

Antidepressant Treatment Response Questionnaire: MGH ATRQ), 16항목 우울 종합적 증상의 신속 일람표-자기 보고(16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report: QID(S)-SR16), 쉬한 장애 척도 (Sheehan Disability Scale: SDS), 질병 중증도의 전반적 임상 인상(Clinical Global Impression of Severity of Illness: CGI-S), 변화에 대한 전반적 임상 인상(Clinical Global Impression of Change: CGI-C), EuroQol 5-차원 5-수준(EuroQOL 5 Dimension 5 Level), 변화에 대한 환자의 전반적 인상(Patient Global Impression of Change: PGIC), 7항목 범불안 장애(7-item Generalized Anxiety Disorder: GAD-7), 전반적 임상 인상-개선 (Clinical Global Impressions-Improvement: CGI-I), 쉬한 장애 척도(Sheehan Disability Scale: SDS), 16항목 우울 종합적 증상의 신속 일람표-자기 보고(16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report: QID(S)-SR16), 해밀톤 불안 척도(Hamilton Anxiety Scale: HAM-A), 매사추세츠 종합병원 인지 및 신체 기능 설문지(Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire: CPFQ), CPFQ-인지 하위척도(항목 4 내지 7), 간략한 정신과적 평가 척도(Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS) 등; 숫자 기호 바꿔쓰기 시험(Digit Symbol Substitution Test: DSST), Rey 청각성 언어 학습 과제(Rey Auditory Verbal Learning Task: RAVLT), 선 잇기 검사(Trail-making Test: TMT), 스트룹 색깔 맞추기 검사 Stroop Color Naming Test: STROOP), 단순 반응 시간(Simple Reaction Time: SRT), 선택 반응 시간(Choice Reaction Time: CRT) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0162] 본원에 설명된 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 환자는 약 18세 미만, 약 0-5세, 약 5-10세, 약 10-12세 또는 약 12-18세의 환자와 같은 소아청소년 환자, 약 18-65세; 약 18-30세; 약 30-50세; 약 50-65세의 환자와 같은 성인 환자 및 65세 이상; 약 65-75세; 약 75-90세; 또는 90세 이상의 환자와 같은 노인 환자를 포함한다.

[0163] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준을 사용한 TRD 치료는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 최대 약 100% 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 다른 감소 백분율의 우울증 증상의 감소를 초래할 수 있다.

[0164] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준을 사용하여 치료될 수 있는 정신 장애는 공포증, 범불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 광장 공포증, 강박 장애 및 외상 후 스트레스 장애(PTSD)와 같은 불안 장애; 조증, 조울병, 경조증, 단극성 우울증, 우울증, 스트레스 장애, 신체형 장애, 인격 장애, 정신병, 조현병, 망상 장애, 분열 정동 장애, 조현형(schizotypy), 공격성, 알츠하이머병에서의 공격성, 초조, 및 알츠하이머병에서의 초조를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0165] 알츠하이머병과 관련된 초조는 질환이 진행됨에 따라 발생한다. 초조는 부적절한 언어적, 감정적 및/또는 신체적 행동으로서 나타날 수 있다. 부적절한 행동은 비논리적인 재잘거림, 부적절한 정서적 반응, 주의 요구, 위협, 과민성, 좌절, 비명, 반복적인 질문, 기분의 두드러진 변화, 악담, 욕설, 신체적 폭발, 정서적 고통, 안절부절, 조마조마함(shredding), 수면 장애, 망상, 환각, 서성거림, 방황, 탐색, 뒤지기, 반복적인 신체 동작, 비축하기, 미행, 때리기, 긁기, 물기, 호전성, 과잉 행동 및/또는 발차기를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0166] 일부 실시형태에서, (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준을 사용하는 알츠하이머병과 관련된 초조의 치료는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 최대 약 100% 또는 이러한 값 중 임의의 것에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 다른 감소 백분율의 초조-관련 증상의 감소를 초래할 수 있다.

[0167] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준에 의해 개선될 수 있는 초조의 치료 효과의 측정법은: 신경정신병학 일람표-임상의(Neuropsychiatric Inventory-Clinician: NPI-C) 평가 척도, 전반적 및 모든 영역; 신경정신병학 일람표-임상의(NPI-C) 평가 척도 초조 영역; 코헨-맨스필드 초조 일람표(Cohen-Mansfield Agitation Inventory: CMAI); 치매에서의 우울증에 대한 코넬 척도(Cornell Scale for Depression in Dementia: CSDD); 신경정신병학 일람표(NPI 초조/공격 영역); 병용 약제(병용 약제의 사용 빈도); 알츠하이머병 협력 연구-일상 생활 활동 일람표(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory: ADC(S)-ADL); 신경정신병학 일람표(NPI) 개별 영역 및 NPI 총 점수(범

위 0-144) NPI-C 무관심 영역 포함, NPI 초조/공격 보호자 고통(NPI Agitation/Aggression Caregiver Distress), 수정된 알츠하이머병 협력 연구-초조 변화에 대한 전반적 임상 인상(Modified Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change Agitation), 변화에 대한 환자의 전반적 인상(Patient Global Impression of Change: PGIC)(간병인에 의해 평가), 치매 삶의 질(Dementia Quality of Life: DEMQOL), 알츠하이머병 삶의 질 측정(Quality of Life-Alzheimer's disease measure: QoL-AD), Zarit 부담 척도(Zarit Burden Scale), 치매에서의 자원 활용(Resource Utilization in Dementia: RUD), 알츠하이머병 평가 척도-인지 하위척도(Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale: ADA(S)-Cog), 간이 정신상태 검사(Mini Mental State Examination: MMSE), 보호자 긴장 지수(Caregiver Strain Index: CSI), 신경정신병학 일람표의 개별 영역(Individual Domain of the Neuropsychiatric Inventory)(NPI), 총 신경정신병학 일람표(Total Neuropsychiatric Inventory)(NPI) 점수, 신경정신병학 일람표(NPI의 초조/공격 영역), 신경정신병학 일람표(NPI 영역에 대한 보호자 고통) 등을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0168] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준에 의해 치료될 수 있는 물질 중독 남용은 약물 의존성, 코카인, 정신자극제(예를 들어, 크랙(crack), 코카인, 스피드, 메타암페타민(meth)), 니코틴, 알코올, 오피오이드, 항불안 약물 및 수면제, 대마초(마리화나), 암페타민, 환각제, 펜시클리딘, 휘발성 용매, 및 휘발성 아질산염에 대한 중독을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 니코틴 중독은 모든 공지된 형태의 니코틴 중독, 예컨대 담배 흡연, 여송연 및/또는 파이프, 전자 담배 및 씹는 담배에 대한 중독을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0169] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준에 의해 치료될 수 있는 대뇌 기능 장애는 노인성 치매, 알츠하이머형 치매, 기억 상실, 기억상실증/기억상실 증후군, 간질, 의식 장애, 혼수, 주의력 저하, 언어 장애, 후두 경련(voice spasm), 파킨슨병, 레녹스 가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome), 자폐증, 파다운증 증후군, 및 조현병과 같은 지적능력 결함에 관련한 장애를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 대뇌 기능 장애는 또한 증상이 의식 장애, 노인성 치매, 혼수, 주의력 저하 및 언어 장애를 포함하는, 뇌졸중, 뇌경색증, 뇌출혈, 뇌동맥 경화증, 뇌정맥 혈전증, 두부 손상 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 뇌혈관 질환에 의해 유발되는 장애를 포함한다.

[0170] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준에 의해 치료될 수 있는 운동 장애는 좌불안석증, 무동증, 연합 운동, 무정위 운동증, 운동 실조, 발리스무스(ballismus), 헤미발리스무스, 운동 완서, 뇌성마비, 무도증, 헌팅턴병, 류마티스 무도병, 시드남 무도병, 운동 이상증, 지연성 운동 장애, 근긴장이상증, 안검 경련증, 연축성 사경, 도파민 반응성 근긴장이상증, 파킨슨병, 하지불안 증후군(RLS), 진전, 본태성 진전 및 투렛 증후군, 및 윌슨병을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0171] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준에 의해 치료될 수 있는 치매는 알츠하이머병, 파킨슨병, 혈관 치매, 루이소체 치매, 혼합형 치매, 전두측두엽 치매, 크로이츠펔트 야콥병, 정상압 수두증, 헌팅턴병, 베르니케 코르사코프 증후군, 및 피크병을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0172] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준에 의해 치료될 수 있는 운동 뉴런 질환은 근위축성 측삭경화증(ALS), 진행성 구 마비, 원발성 측삭경화증(PLS), 진행성 근위축증, 폴리오 후 증후군(PPS), 척수성 근위축증(SMA), 척수성 운동 위축증, 테이 삭스병, 산도프병(Sandoff disease) 및 유전성 강직성 하반신마비를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0173] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용률 또는 향상된 혈장 수준에 의해 치료될 수 있는 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 프리온 관련 질환, 소뇌 실조증, 척수 소뇌 실조증(SCA), 척수성 근위축증(SMA), 구근 위축증, 프리드리히 실조증, 헌팅턴병, 루이소체병, 파킨슨병, 근위축성 측삭경화증(ALS 또는 루게릭병), 다발성 경화증(MS), 다계통 위축증, 샤이 드러거 증후군, 대뇌피질 기저핵 변성증, 진행성 핵상 마비, 윌슨병, 멘케스병, 부신백질 이영양증, 피질하 경색 및 백질뇌증을 수반한 상염색체 우성 뇌동맥증

(CADASIL), 근육 이영양증, 샤르코 마리 투스병(CMT), 가족성 강직성 하반신마비, 신경 섬유종증, 올리브교 소뇌 위축증 또는 변성증, 선상체흑질 변성증, 길랑 바레 증후군 및 강직성 하반신마비를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0174] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준에 의해 치료될 수 있는 발작 장애는 간질성 발작, 비간질성 발작, 간질, 열성 발작; 단순 부분 발작, 작소니안 발작, 복합 부분 발작 및 지속성 부분성 간질을 포함하나 이에 한정되지 않는 부분 발작; 전신 강직 간대 발작, 결여 발작, 무긴장성 발작, 근간대성 발작, 청소년기 근간대성 발작 및 영아 연축을 포함하나 이에 한정되지 않는 전신 발작; 및 간질 지속증을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0175] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준에 의해 치료될 수 있는 두통의 유형은 편두통, 긴장 및 군발 두통을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0176] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준에 의해 치료될 수 있는 기타 신경계 장애는 레트 증후군(Rett Syndrome), 자폐증, 이명, 의식 장애, 성기능 부전, 난치성 기침, 기면증, 탈력 발작; 외전형 연축성 발성 장애, 내전형 연축성 발성 장애, 근장력 발성 장애, 및 음성 떨림을 포함하나 이에 한정되지 않는, 비제어 후두근 연축으로 인한 음성 장애; 당뇨 신경병증, 화학요법 유발 신경독성, 예컨대 메토크세이트 신경독성; 스트레스 요실금, 절박 요실금 및 대변 실금을 포함하나 이에 한정되지 않는 실금; 및 발기부전을 포함한다.

[0177] 일부 실시형태에서, (S)-부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준은 통증, 관절통, 겸상 적혈구 질환과 관련된 통증, 감점실금, 우울증(치료 저항성 우울증을 포함), 기억 및 인지 관련 장애, 조현병, 파킨슨병, 근위축성 측삭경화증(ALS), 레트 증후군(Rhett's syndrome), 발작, 기침(만성 기침을 포함), 등을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0178] 일부 실시형태에서, (S)-부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준은 난치성 우울증을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0179] (S)-부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준은 근골격 통증, 신경병증성 통증, 암 관련 통증, 급성 통증, 침해수용성 통증, 염증성 통증, 관절염 통증, 복합부위 통증 증후군 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 유형의 통증을 치료하거나 이의 완화를 제공하는 데 사용될 수 있다.

[0180] 일부 실시형태에서, (S)-부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준은 신경병증성 통증을 완화하는 데 유용할 수 있다.

[0181] 신경병증성 통증의 예는 당뇨병성 말초 신경병증, 대상포진 후 신경통, 3차 신경통, 모노신경근병, 환상 사지 통증, 중추통, 등을 포함한다. 신경병증성 통증의 다른 원인은 암 관련 통증, 요신경근 압박, 척수 손상, 뇌졸중 후 통증, 중추 다발성 경화증 통증, HIV 관련 신경병증 및 방사선 요법 또는 화학 요법 관련 신경병증 등을 포함한다.

[0182] 일부 실시형태에서, (S)-부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, (R,R)-하이드록시부프로피온의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준, 및/또는 텍스트로메토르판의 향상된 생체이용율 또는 향상된 혈장 수준은 섬유근육통을 완화하기 위해 투여될 수 있다.

[0183] 본원에 설명된 방법에 의해 회피되거나 감소될 수 있는 부프로피온 또는 텍스트로메토르판과 관련된 이상반응은 중추신경계 이상반응, 위장 이상반응 또는 이들 화합물 중 어느 하나와 관련된 또 다른 형태의 이상반응을 포함한다. 중추신경계(CNS) 이상반응은 신경과민, 현기증, 불면증, 몽롱함, 진전, 환각, 경련, CNS 우울증, 공포, 불안, 두통, 과민성 또는 흥분 증가, 이명, 나른함, 현기증, 진정, 기면, 혼란, 방향감각 상실, 무기력, 운동실조, 피로, 다행증, 신경과민, 불면증, 수면 방해, 경련성 발작, 흥분, 긴장증-유사 상태(catatonic-like

state), 히스테리, 환각, 망상, 편집증, 두통 및/또는 편두통, 및 추체외로 증상, 예컨대 안구운동 발작, 사경, 과잉흥분성, 근긴장도 증가, 운동실조 및/또는 혀 내밀기(tongue protrusion)를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0184] 위장 이상반응은 오심, 구토, 복통, 연하 곤란, 소화불량, 설사, 복부 팽만, 고창(flatulence), 출혈을 동반한 소화궤양, 묽은 변, 변비, 위통, 속쓰림, 가스, 식욕 부진, 위 만복감, 소화불량, 복부팽만, 위산과다, 구강 건조, 위장 장애 및 위장통을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0185] 본원에 설명된 방법에 의해 감소되거나 회피될 수 있는 이상반응은 비정상적인 회전 및 움직임 감각, 초조, 팔 마비(arm weakness), 복부팽만, 시야 흐림, 눈의 작열감, 귀에서 웅웅거리는 소리, 활력 징후(심박수, 호흡수, 체온, 혈압을 포함하나 이에 한정되지는 않음)의 변화, 냉감, 변비, 집중력 저하, 수면 곤란, 입면 곤란, 배뇨 곤란, 배변 곤란, 귀의 불편함, 눈의 불편함, 위의 불편함, 현기증, 입술 건조, 구강 건조, 건조한 목, 월경통, 피로, 열감, 머리가 무거운 느낌, 평소보다 더 초조함, 평소보다 더 피곤함, 피곤함, 손 떨림, 손 무력증(hand weakness), 두통, 속쓰림, 상열감, 혈압 증가, 피부 민감도 증가, 머리와 얼굴의 피부 민감도 증가, 불수의근 수축, 전신의 불수의근 수축, 무릎 통증, 다리 무력증(leg weakness), 현기증, 무른 변, 식욕 상실, 요통, 월경 장애, 미각이상(metallic taste), 평소보다 더 많은 타액, 점막 건조, 코막힘, 오심, 콧물, 눈의 가벼운 압박감, 스트레칭 또는 하품할 때 떨림, 피부 민감성, 팔, 얼굴 및/또는 머리의 피부 민감성, 수면 장애, 묽은 변, 위통, 위의 불편함, 땀이 많이 나는 손 및/또는 발, 목 자극(throat irritation), 인후통, 이명, 떨림 및/또는 쇠약을 포함한다. 이러한 부작용 중 어느 것이라도 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities)(MedRA)에서 찾아볼 수 있는 상응하는, 동등한 또는 그 밖에 관련 용어에 따라 언급되거나 분류될 수 있다.

[0186] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 인간 또는 다른 동물의 질환의 진단, 치유, 경감, 치료 또는 예방, 또는 인간 또는 다른 동물의 신체 구조 또는 임의의 신체 기능에 영향을 미치는 그 밖에 임의의 활동을 포함한다.

[0187] 본원에 설명된 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 환자는 약 18세 미만, 약 0-5세, 약 5-10세, 약 10-12세 또는 약 12-18세의 환자와 같은 소아청소년 환자; 약 18-65세, 약 18-30세, 약 30-50세, 약 50-65세의 환자와 같은 성인 환자; 65세 이상, 약 65-75세, 약 75-90세 또는 90세 이상의 환자와 같은 노인 환자를 포함한다.

[0188] 2017년 7월 10일에 출원된 출원 제15/645,939호로부터 "텍스트로메토르판의 대사 수명 및 관련 약력학적 효과를 증가시키기 위한 조성물 및 방법(Compositions and methods for increasing the metabolic lifetime of dextromethorphan and related pharmacodynamics effects)"라는 표제로 Herriot Tabuteau에게 2018년 1월 16일에 허여된 미국 특허 제9,867,819호는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 특히, 미국 특허 제9,867,819호에서 부프로피온에 대해 설명된 양 및 투약 요법은 본원에 설명된 (S)-부프로피온 또는 (R)-부프로피온에 적용될 수 있다. 또한, 미국 특허 제9,867,819호에 설명된 텍스트로메토르판에 대한 양 및 투약 요법이 본원에 적용될 수 있다. 추가로, 미국 특허 제9,867,819호에 설명된 투여 형태로 치료될 수 있는 병태도 본원에 설명된 투여 형태 및 방법을 사용하여 유사한 방식으로 치료할 수 있다.

[0189] 다음의 실시형태가 고려된다:

[0190] 실시형태 1. 부프로피온 또는 이의 대사산물을 혈장에 전달하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 약 50 mg 내지 약 100 mg을 함유하는 투여 형태를 인간에게 적어도 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0191] 실시형태 2. 부프로피온을 인간의 혈장에 제공하는 방법으로서,

[0192] 라세미 부프로피온의 제1 양을 함유하는 참조 투여 형태를 제1 투여 빈도로 경구 투여함으로써 제공되는 약동학 프로파일을 필요로 하는 인간 환자를 선택하는 단계; 및

[0193] 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온의 제2 양을 함유하는 투여 형태를 제1 투여 빈도로 경구 투여하여, 참조 투여 형태를 제1 투여 빈도로 투여함으로써 달성될 수 있는 동일한 약동학 프로파일을 달성하는 단계를 포함하고;

[0194] 상기 제1 투여 빈도가 1일 1회 또는 1일 2회이고;

[0195] 상기 제2 양이 상기 제1 양의 약 40% 내지 약 60%인, 방법.

[0196] 실시형태 3. 라세미 부프로피온으로 치료될 수 있는 병태의 치료 방법으로서,

- [0197] 라세미 부프로피온의 제1 양을 함유하는 참조 투여 형태를 제1 투여 빈도로 경구 투여함으로써 치료될 수 있는 병태를 갖는 인간 환자를 선택하는 단계; 및
- [0198] 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온의 제2 양을 함유하는 투여 형태를 제1 투여 빈도로 경구 투여하여, 참조 투여 형태를 제1 투여 빈도로 투여함으로써 달성될 수 있는 동일한 치료 효과를 달성하는 단계를 포함하고;
- [0199] 상기 제1 투여 빈도가 1일 1회 또는 1일 2회이고;
- [0200] 상기 제2 양이 상기 제1 양의 약 40% 내지 약 60%인, 방법.
- [0201] 실시형태 4. 실시형태 1에 있어서, 인간이 (S)-부프로피온으로의 치료를 필요로 하는, 방법.
- [0202] 실시형태 5. 실시형태 1, 2, 3 또는 4에 있어서, 상기 방법이 적어도 약 60 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0203] 실시형태 6. 실시형태 1, 2, 3, 4 또는 5에 있어서, 상기 방법이 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 C_{max} 와 비교하여 적어도 5배 증가시키는 데 효과적인, 방법.
- [0204] 실시형태 7. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5 또는 6에 있어서, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 500 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0205] 실시형태 8. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 있어서, 상기 방법이 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{min} 을 동일한 양의 (R)-부프로피온을 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{min} 과 비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법.
- [0206] 실시형태 9. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에 있어서, 투여 형태가 1일 1회 투여되는, 방법.
- [0207] 실시형태 10. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에 있어서, 투여 형태가 1일 2회 투여되는, 방법.
- [0208] 실시형태 11. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10에 있어서, (R,R)-하이드록시부프로피온이 인간의 혈장 중에 존재하는 (R,R)-하이드록시부프로피온과 (S,S)-하이드록시부프로피온의 총량의 적어도 97%인, 방법.
- [0209] 실시형태 12. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11에 있어서, (R,R)-하이드록시부프로피온의 치료적으로 유효한 혈장 수준을 제공하는 데 효과적인 방법.
- [0210] 실시형태 13. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12에 있어서, (S)-부프로피온의 치료적으로 유효한 혈장 수준을 제공하는 데 효과적인 방법.
- [0211] 실시형태 14. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13에 있어서, 인간이 (R,R)-하이드록시부프로피온으로의 치료를 필요로 하는, 방법.
- [0212] 실시형태 15. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14에 있어서, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 500 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0213] 실시형태 16. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 8일 동안 투여되는, 방법.
- [0214] 실시형태 17. 실시형태 16에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 14일 동안 투여되는, 방법.
- [0215] 실시형태 18. 실시형태 16에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 21일 동안 투여되는, 방법.
- [0216] 실시형태 19. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 60 mg 내지 약 90 mg을 함유하는, 방법.
- [0217] 실시형태 20. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되도록, 투여 형태가 연속 1일 내지 3일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 투여 형태가 적어도 다음 연속 4일 내지 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.
- [0218] 실시형태 21. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20에 있어

서, 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되도록, 투여 형태가 연속 1일 내지 7일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 투여 형태가 적어도 다음 연속 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.

- [0219] 실시형태 22. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 70 mg 내지 약 80 mg을 함유하는, 방법.
- [0220] 실시형태 23. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22에 있어서, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 70 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0221] 실시형태 24. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23에 있어서, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 400 ng · hr/mL인 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법.
- [0222] 실시형태 25. 실시형태 24에 있어서, 상기 방법이 인간에서 약 500 ng · hr/mL 내지 약 900 ng · hr/mL인 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법.
- [0223] 실시형태 26. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온의 서방출을 제공하는, 방법.
- [0224] 실시형태 27. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 또는 26에 있어서, 투여 형태가 텍스트로메토르판을 추가로 함유하는, 방법.
- [0225] 실시형태 28. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 70 mg 내지 약 80 m을 함유하는, 방법.
- [0226] 실시형태 29. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28에 있어서, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 600 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0227] 실시형태 30. 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 29에 있어서, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 7000 ng · hr/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법.
- [0228] 실시형태 31. 실시형태 30에 있어서, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 8000 ng · hr/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법.
- [0229] 실시형태 32. (S)-부프로피온 및 텍스트로메토르판의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 텍스트로메토르판 및 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 적어도 약 90 mg을 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판 둘 다로의 치료가 필요한 인간에게 적어도 1일 1회 경구 공동투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 90 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 달성하고, 상기 방법이 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 C_{max} 와 비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법.
- [0230] 실시형태 33. 실시형태 32에 있어서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온이 적어도 연속 8일 동안 공동투여되는, 방법.
- [0231] 실시형태 34. 실시형태 32에 있어서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온이 적어도 연속 14일 동안 공동투여되는, 방법.
- [0232] 실시형태 35. 실시형태 32에 있어서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온이 단일 투여 형태로 공동투여되는, 방법.
- [0233] 실시형태 36. 실시형태 33, 34 또는 35에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되도록, 투여 형태가 연속 1일 내지 3일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 투여 형태가 적어도 다음 연속 4일 내지 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.
- [0234] 실시형태 37. 실시형태 33, 34 또는 35에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되도록, 투여 형태가 연속 1일 내지 7일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 투여 형태가 적어도 다음 연속 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.

- [0235] 실시형태 38. 실시형태 32, 33, 34, 35, 36 또는 37에 있어서, (S)-부프로피온이 (S)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 110 mg을 함유하는 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0236] 실시형태 39. 실시형태 32, 33, 34, 35, 36, 37 또는 38에 있어서, (S)-부프로피온의 C_{max} 가 인간에서 적어도 약 110 ng/mL인, 방법.
- [0237] 실시형태 40. 실시형태 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 또는 39에 있어서, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 800 ng · hr/mL인 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법.
- [0238] 실시형태 41. 실시형태 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40에 있어서, (S)-부프로피온이 (S)-부프로피온의 서방출을 제공하는 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0239] 실시형태 42. (R,R)-하이드록시부프로피온 및 텍스트로메토르판의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 텍스트로메토르판 및 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 적어도 약 90 mg을 (R,R)-하이드록시부프로피온과 텍스트로메토르판 둘 다로의 치료가 필요한 인간에게 적어도 1일 1회 경구 공동투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 700 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하고, 상기 방법이 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 와 비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법.
- [0240] 실시형태 43. 실시형태 42에 있어서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온이 적어도 연속 8일 동안 공동투여되는, 방법.
- [0241] 실시형태 44. 실시형태 42에 있어서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온이 적어도 연속 21일 동안 공동투여되는, 방법.
- [0242] 실시형태 45. 실시형태 42, 43 또는 44에 있어서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온이 단일 투여 형태로 공동투여되는, 방법.
- [0243] 실시형태 46. 실시형태 42, 43, 44 또는 45에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되도록, 투여 형태가 연속 1일 내지 3일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 투여 형태가 적어도 다음 연속 4일 내지 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.
- [0244] 실시형태 47. 실시형태 42, 43, 44, 45 또는 46에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되도록, 투여 형태가 연속 1일 내지 7일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 투여 형태가 적어도 다음 연속 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.
- [0245] 실시형태 48. 실시형태 42, 43, 44, 45, 46 또는 47에 있어서, (S)-부프로피온이 (S)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 110 mg을 함유하는 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0246] 실시형태 49. 실시형태 42, 43, 44, 45, 46, 47 또는 48에 있어서, (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 가 인간에서 적어도 약 900 ng/mL인, 방법.
- [0247] 실시형태 50. 실시형태 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 또는 49에 있어서, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 10,000 ng · hr/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법.
- [0248] 실시형태 51. 실시형태 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50에 있어서, (S)-부프로피온이 (S)-부프로피온의 서방출을 제공하는 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0249] 실시형태 52. (S)-부프로피온의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 적어도 약 90 mg을 (S)-부프로피온 치료가 필요한 인간에게 적어도 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 적어도 약 20 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{min} 를 달성하고, 상기 방법이 (S)-부프로피온의 C_{min} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 C_{min} 과 비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법.
- [0250] 실시형태 53. 실시형태 52에 있어서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온이 적어도 연속 8일 동안 공동투여되는, 방법.
- [0251] 실시형태 54. 실시형태 52에 있어서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온이 적어도 연속 14일 동안 공동투여되

는, 방법.

- [0252] 실시형태 55. 실시형태 52, 53 또는 54에 있어서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온이 단일 투여 형태로 공동 투여되는, 방법.
- [0253] 실시형태 56. 실시형태 52, 53, 54 또는 55에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되도록, 투여 형태가 연속 1일 내지 3일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 투여 형태가 적어도 다음 연속 4일 내지 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.
- [0254] 실시형태 57. 실시형태 52, 53, 54, 55 또는 56에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되도록, 투여 형태가 연속 1일 내지 7일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 투여 형태가 적어도 다음 연속 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.
- [0255] 실시형태 58. 실시형태 52, 53, 54, 55, 56 또는 57에 있어서, (S)-부프로피온이 (S)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 110 mg을 함유하는 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0256] 실시형태 59. 실시형태 52, 53, 54, 55, 56, 57 또는 58에 있어서, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 110 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0257] 실시형태 60. 실시형태 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58 또는 59에 있어서, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 800 ng · hr/mL인 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법.
- [0258] 실시형태 61. 실시형태 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60에 있어서, (S)-부프로피온이 (S)-부프로피온의 서방출을 제공하는 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0259] 실시형태 62. (R,R)-하이드록시부프로피온의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 적어도 약 90 mg을 (R,R)-하이드록시부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 적어도 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 700 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{min} 을 달성하고, 상기 방법이 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{min} 을 동일한 양의 (R)-부프로피온을 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{min} 과 비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법.
- [0260] 실시형태 63. 실시형태 62에 있어서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온이 적어도 연속 8일 동안 공동투여되는, 방법.
- [0261] 실시형태 64. 실시형태 62에 있어서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온이 적어도 연속 21일 동안 공동투여되는, 방법.
- [0262] 실시형태 65. 실시형태 62, 63 또는 64에 있어서, 텍스트로메토르판과 (S)-부프로피온이 단일 투여 형태로 공동 투여되는, 방법.
- [0263] 실시형태 66. 실시형태 62, 63, 64 또는 65에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되도록, 투여 형태가 연속 1일 내지 3일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 투여 형태가 적어도 다음 연속 4일 내지 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.
- [0264] 실시형태 67. 실시형태 62, 63, 64, 65 또는 66에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되도록, 투여 형태가 연속 1일 내지 7일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 투여 형태가 적어도 다음 연속 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.
- [0265] 실시형태 68. 실시형태 62, 63, 64, 65, 66 또는 67에 있어서, (S)-부프로피온이 (S)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 110 mg을 함유하는 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0266] 실시형태 69. 실시형태 62, 63, 64, 65, 66, 66, 67 또는 68에 있어서, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 900 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0267] 실시형태 70. 실시형태 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68 또는 69에 있어서, 상기 방법이 적어도 약 10,000 ng · hr/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법.
- [0268] 실시형태 71. 실시형태 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 또는 70에 있어서, (S)-부프로피온이 (S)-부프로피온의 서방출을 제공하는 투여 형태로 투여되는, 방법.

- [0269] 실시형태 72. 인간에서 중추신경계(CNS) 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 적어도 약 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 투여 형태를 인간에게 투여하여 CNS 장애를 치료하는 단계를 포함하는 방법.
- [0270] 실시형태 73. 실시형태 72에 있어서, CNS 장애가 우울증을 포함하는, 방법.
- [0271] 실시형태 74. 실시형태 72에 있어서, CNS 장애가 치료 저항성 우울증을 포함하는, 방법.
- [0272] 실시형태 75. 실시형태 72에 있어서, CNS 장애가 중독 장애를 포함하는, 방법.
- [0273] 실시형태 76. 실시형태 72에 있어서, CNS 장애가 니코틴 중독을 포함하는, 방법.
- [0274] 실시형태 77. 실시형태 72에 있어서, CNS 장애가 알코올 중독을 포함하는, 방법.
- [0275] 실시형태 78. 실시형태 72에 있어서, CNS 장애가 알츠하이머병을 포함하는, 방법.
- [0276] 실시형태 79. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77 또는 78에 있어서, 투여 형태가 정제, 캡슐제 또는 시럽제의 형태인, 방법.
- [0277] 실시형태 80. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78 또는 79에 있어서, 투여 형태가 인간에게 경구 투여되는, 방법.
- [0278] 실시형태 81. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80에 있어서, 투여 형태가 인간에게 매일 경구 투여되는, 방법.
- [0279] 실시형태 82. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80 또는 81에 있어서, 투여 형태가 인간에게 1일 1회 경구 투여되는, 방법.
- [0280] 실시형태 83. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81 또는 82에 있어서, 투여 형태가 인간에게 1일 2회 경구 투여되는, 방법.
- [0281] 실시형태 84. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 또는 83에 있어서, 투여 형태가 음식 상태 하에 인간에게 경구 투여되는, 방법.
- [0282] 실시형태 85. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83 또는 84에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 8일 동안 매일 인간에게 경구 투여되는, 방법.
- [0283] 실시형태 86. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 또는 85에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 200 mg을 함유하는, 방법.
- [0284] 실시형태 87. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 또는 86에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 104 mg 내지 약 106 mg을 함유하는, 방법.
- [0285] 실시형태 88. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 또는 87에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 148 mg 내지 약 152 mg을 함유하는, 방법.
- [0286] 실시형태 89. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87 또는 88에 있어서, (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판 둘 다가 투여 형태 중에 있는, 방법.
- [0287] 실시형태 90. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88 또는 89에 있어서, 투여 형태가 텍스트로메토르판 약 10 mg 내지 약 50 mg을 함유하는, 방법.
- [0288] 실시형태 91. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 또는 90에 있어서, 투여 형태가 텍스트로메토르판 약 44 mg 내지 약 46 mg을 함유하는, 방법.
- [0289] 실시형태 92. 실시형태 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 또는 91에 있어서, 투여 형태가 내약성이 우수한(well tolerated), 방법.
- [0290] 실시형태 93. 텍스트로메토르판 혈장 수준을 향상시키면서 (S)-부프로피온의 증가된 혈장 수준을 달성하는 방법으로서, 치료적 유효량의 적어도 약 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 투여 형태를 부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0291] 실시형태 94. 실시형태 93에 있어서, 상기 방법이, 동일한 양의 라세미 부프로피온을 투여할 때와 비교하여 증

가된 (S)-부프로피온의 $C_{\max}$ 를 달성하는, 방법.

- [0292] 실시형태 95. 실시형태 93 또는 94에 있어서, 상기 방법이, 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 $C_{\max}$ 보다 적어도 3배 높은 (S)-부프로피온의 $C_{\max}$ 를 달성하는 데 효과적인, 방법.
- [0293] 실시형태 96. 실시형태 93, 94 또는 95에 있어서, 상기 방법이, 동일한 양의 라세미 부프로피온을 투여할 때와 비교하여 증가된 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는 데 효과적인, 방법.
- [0294] 실시형태 97. 실시형태 96에 있어서, 상기 방법이, 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 AUC_{0-12} 보다 적어도 3배 높은 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는 데 효과적인, 방법.
- [0295] 실시형태 98. 실시형태 95, 96 또는 97에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 8일 동안 적어도 1일 1회 투여되는, 방법.
- [0296] 실시형태 99. 실시형태 95, 96, 97 또는 98에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되도록, 투여 형태가 연속 1일 내지 3일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 투여 형태가 적어도 다음 연속 4일 내지 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.
- [0297] 실시형태 100. 내약성이 우수한, 실시형태 95, 96, 97, 98 또는 99의 투여 형태.
- [0298] 실시형태 101. 적어도 약 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판을 포함하는 투여 형태로서, 상기 투여 형태를 인간에게 경구 투여하는 것이 동일한 양의 (S)-부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는 참조 투여 형태를 경구 투여하는 것과 비교하여 인간의 텍스트로메토르판의 혈장 수준에 증가된 향상을 제공하는, 투여 형태.
- [0299] 실시형태 102. 실시형태 101에 있어서, 상기 투여 형태가 (R)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 200 mg을 함유하는, 투여 형태.
- [0300] 실시형태 103. 실시형태 102에 있어서, 상기 투여 형태가 (R)-부프로피온 약 104 mg 내지 약 106 mg을 함유하는, 투여 형태.
- [0301] 실시형태 104. 실시형태 102에 있어서, 상기 투여 형태가 (R)-부프로피온 약 148 mg 내지 약 152 mg을 함유하는, 투여 형태.
- [0302] 실시형태 105. 실시형태 101, 102, 103 또는 104에 있어서, 상기 투여 형태가 텍스트로메토르판 약 10 mg 내지 약 50 mg을 함유하는, 투여 형태.
- [0303] 실시형태 106. 실시형태 105에 있어서, 상기 투여 형태가 텍스트로메토르판 약 44 mg 내지 약 46 mg을 함유하는, 투여 형태.
- [0304] 실시형태 107. 실시형태 101에 있어서, 상기 투여 형태가 (R)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 110 mg 및 텍스트로메토르판 약 40 mg 내지 약 50 mg을 함유하는, 투여 형태.
- [0305] 실시형태 108. 실시형태 101, 102, 103, 104, 105, 106 또는 107에 있어서, 상기 투여 형태가 인간에게 매일 경구 투여되는, 투여 형태.
- [0306] 실시형태 109. 실시형태 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 또는 108에 있어서, 상기 투여 형태가 인간에게 1일 1회 경구 투여되는, 투여 형태.
- [0307] 실시형태 110. 실시형태 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 또는 108에 있어서, 상기 투여 형태가 인간에게 1일 2회 경구 투여되는, 투여 형태.
- [0308] 실시형태 111. 실시형태 109 또는 110에 있어서, 상기 투여 형태가 적어도 연속 8일 동안 매일 인간에게 경구 투여되는, 투여 형태.
- [0309] 실시형태 112. 실시형태 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110 또는 111에 있어서, 투여 형태가 금식 상태 하에 인간에게 경구 투여되는, 투여 형태.
- [0310] 실시형태 113. 실시형태 111에 있어서, 상기 투여 형태가, 이 투여 형태를 연속 8일 동안 매일 경구 투여한지 8

일차에 인간에서 적어도 약 80 ng/mL의 텍스트로메토르판의 C_{max} 를 달성하는, 투여 형태.

- [0311] 실시형태 114. 실시형태 113에 있어서, 상기 투여 형태가 시럽제, 정제, 캡슐제, 스프레이 또는 로젠지제의 형태인, 투여 형태.
- [0312] 실시형태 115. 실시형태 113 또는 114에 있어서, 상기 투여 형태가 이를 필요로 하는 인간에서 신경정신 장애를 치료하기 위해 사용되는, 투여 형태.
- [0313] 실시형태 116. 실시형태 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114 또는 115에 있어서, 상기 투여 형태가 이를 필요로 하는 인간에서 감기 또는 기침을 치료하기 위해 사용되는, 투여 형태.
- [0314] 실시형태 117. 실시형태 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114 또는 115에 있어서, 상기 투여 형태가 이를 필요로 하는 인간에서 통증을 완화하기 위해 사용되는, 투여 형태.
- [0315] 실시형태 118. 실시형태 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114 또는 115에 있어서, 상기 투여 형태가 이를 필요로 하는 인간에서 중독의 치료를 위해 사용되는, 투여 형태.
- [0316] 실시형태 119. 실시형태 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117 또는 118에 있어서, 상기 투여 형태가 인간에게 투여될 때 내약성이 우수한, 투여 형태.
- [0317] 실시형태 120. 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 수준의 향상을 증가시키는 방법으로서, 적어도 약 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판을 포함하는 투여 형태를 인간에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 투여 형태가 동일한 양의 (S)-부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는 참조 경구 투여 형태와 비교하여 인간의 텍스트로메토르판의 혈장 수준에 증가된 향상을 제공하는, 방법.
- [0318] 실시형태 121. 실시형태 120에 있어서, 투여 형태가 (R)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 200 mg을 함유하는, 방법.
- [0319] 실시형태 122. 실시형태 120에 있어서, 투여 형태가 (R)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 110 mg을 함유하는, 방법.
- [0320] 실시형태 123. 실시형태 120에 있어서, 투여 형태가 (R)-부프로피온 약 148 mg 내지 약 152 mg을 함유하는, 방법.
- [0321] 실시형태 124. 실시형태 120, 121, 122 또는 123에 있어서, 투여 형태가 텍스트로메토르판 약 10 mg 내지 약 50 mg을 함유하는, 방법.
- [0322] 실시형태 125. 실시형태 124에 있어서, 투여 형태가 텍스트로메토르판 약 40 mg 내지 약 50 mg을 함유하는, 방법.
- [0323] 실시형태 126. 실시형태 125에 있어서, 투여 형태가 (R)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 110 mg 및 텍스트로메토르판 약 40 mg 내지 약 50 mg을 함유하는, 방법.
- [0324] 실시형태 127. 실시형태 120, 121, 122, 123, 124, 125 또는 126에 있어서, 투여 형태가 음식 상태 하에 인간에게 경구 투여되는, 방법.
- [0325] 실시형태 128. 실시형태 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126 또는 127에 있어서, 투여 형태가 내약성이 우수한, 방법.
- [0326] 실시형태 129. 인간에서 중추신경계(CNS) 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 적어도 약 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 포함하는 투여 형태를 인간에게 투여하여 CNS 장애를 치료하는 단계를 포함하고, 상기 인간이 텍스트로메토르판을 투여받지 않는, 방법.
- [0327] 실시형태 130. 실시형태 129에 있어서, CNS 장애가 우울증을 포함하는, 방법.
- [0328] 실시형태 131. 실시형태 129 또는 130에 있어서, CNS 장애가 치료 저항성 우울증을 포함하는, 방법.
- [0329] 실시형태 132. 실시형태 129, 130 또는 131에 있어서, CNS 장애가 중독 장애인, 방법.
- [0330] 실시형태 133. 실시형태 132에 있어서, CNS 장애가 니코틴 중독인, 방법.
- [0331] 실시형태 134. 실시형태 132에 있어서, CNS 장애가 알코올 중독인, 방법.

- [0332] 실시형태 135. 실시형태 132에 있어서, CNS 장애가 알츠하이머병인, 방법.
- [0333] 실시형태 136. 실시형태 129, 130, 131, 132, 133, 134 또는 135에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 이외의 활성 약학 제제를 함유하지 않는, 방법.
- [0334] 실시형태 137. 실시형태 129, 130, 131, 132, 133, 134 또는 135에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 이외의 임의의 활성 약학 제제를 0.1% 미만으로 함유하는, 방법.
- [0335] 실시형태 138. 실시형태 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 또는 137에 있어서, 투여 형태가 정제, 캡슐제 또는 시럽제의 형태인, 방법.
- [0336] 실시형태 139. 실시형태 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137 또는 138에 있어서, 투여 형태가 인간에게 매일 경구 투여되는, 방법.
- [0337] 실시형태 140. 실시형태 139에 있어서, 투여 형태가 인간에게 1일 1회 경구 투여되는, 방법.
- [0338] 실시형태 141. 실시형태 139에 있어서, 투여 형태가 인간에게 1일 2회 경구 투여되는, 방법.
- [0339] 실시형태 142. 실시형태 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140 또는 141에 있어서, 투여 형태가 금식 상태 하에 인간에게 경구 투여되는, 방법.
- [0340] 실시형태 143. 실시형태 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141 또는 142에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 8일 동안 매일 인간에게 경구 투여되는, 방법.
- [0341] 실시형태 144. 실시형태 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142 또는 143에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 200 mg을 함유하는, 방법.
- [0342] 실시형태 145. 실시형태 144에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 104 mg 내지 약 106 mg을 함유하는, 방법.
- [0343] 실시형태 146. 실시형태 144에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 148 mg 내지 약 152 mg을 함유하는, 방법.
- [0344] 실시형태 147. (S)-부프로피온의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 치료적 유효량의 적어도 약 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 포함하고 텍스트로메토르판이 없는 투여 형태를 부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0345] 실시형태 148. 실시형태 147에 있어서, 상기 방법이 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 증가시키는 데 효과적인, 방법.
- [0346] 실시형태 149. 실시형태 147 또는 148에 있어서, 상기 방법이 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 C_{max} 와 비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법.
- [0347] 실시형태 150. 실시형태 147, 148 또는 149에 있어서, 상기 방법이 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 향상시키는 데 효과적인, 방법.
- [0348] 실시형태 151. 실시형태 147, 148, 149 또는 150에 있어서, 상기 방법이 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 AUC_{0-12} 와 비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법.
- [0349] 실시형태 152. 실시형태 147, 148, 149, 150 또는 151에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 8일 동안 1일 1회 투여되는, 방법.
- [0350] 실시형태 153. 실시형태 152에 있어서, 경구 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되도록, 경구 투여 형태가 연속 1일 내지 3일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 경구 투여 형태가 적어도 다음 연속 4일 내지 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.
- [0351] 실시형태 154. 실시형태 147, 148, 149, 150, 151, 152 또는 153의 투여 형태가 내약성이 우수한, 투여 형태.
- [0352] 실시형태 155. (S)-부프로피온의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 적어도 약 90 mg을 함유하는 경구 투여 형태를 (S)-부프로피온과 텍스트로메토르판으로의 치료

가 필요한 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 90 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 달성하고, 상기 방법이 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 C_{max} 와 비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적이고, 상기 인간이 텍스트로메토르판을 투여받지 않는, 방법.

[0353] 실시형태 156. 실시형태 155에 있어서, 경구 투여 형태가 적어도 연속 8일 동안 투여되는, 방법.

[0354] 실시형태 157. 실시형태 156에 있어서, 경구 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여 되도록, 경구 투여 형태가 연속 1일 내지 3일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 경구 투여 형태가 적어도 다음 연속 4일 내지 7일 동안 1일 2회 투여되는, 방법.

[0355] 실시형태 158. 실시형태 155, 156 또는 157에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 110 mg을 함유하는, 방법.

[0356] 실시형태 159. 실시형태 155, 156, 157 또는 158에 있어서, (S)-부프로피온의 C_{max} 가 인간에서 적어도 약 110 ng/mL인, 방법.

[0357] 실시형태 160. (R,R)-하이드록시부프로피온의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 적어도 약 90 mg을 함유하는 경구 투여 형태를 (R,R)-하이드록시부프로피온과 텍스트로메토르판으로의 치료가 필요한 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 적어도 약 90 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하고, 상기 방법이 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 와 비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적이고, 상기 인간이 텍스트로메토르판을 투여받지 않는, 방법.

[0358] 실시형태 161. 실시형태 160에 있어서, 경구 투여 형태가 적어도 연속 8일 동안 투여되는, 방법.

[0359] 실시형태 162. 실시형태 161에 있어서, 경구 투여 형태가 연속 1일 내지 3일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 투여 형태가 적어도 다음 연속 4일 내지 7일 동안 1일 2회 투여되어, 투여 형태가 적어도 연속 총 8일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되는, 방법.

[0360] 실시형태 163. 실시형태 160, 161 또는 162에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 110 mg을 함유하는, 방법.

[0361] 실시형태 164. 적어도 95%의 거울상이성질체 초과량의 (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가 동일한 양의 (S)-부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는 참조 경구 투여 형태와 비교하여 인간의 텍스트로메토르판의 혈장 수준에 증가된 향상을 제공하는, 경구 투여 형태.

[0362] 실시형태 165. (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여될 때, 1일차 또는 8일차에서의 인간의 텍스트로메토르판 혈장 수준을 참조 경구 투여 형태보다 훨씬 더 큰 정도로 향상시킬 수 있고, 상기 경구 투여 형태가 라세미 부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 경구 투여 형태.

[0363] 실시형태 166. (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여될 때 1일차에서의 인간의 텍스트로메토르판의 평균 C_{max} 를 적어도 150% 증가시키고, 참조 경구 투여 형태가 (S)-부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 경구 투여 형태.

[0364] 실시형태 167. (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여될 때 8일차에서의 인간의 텍스트로메토르판의 평균 C_{max} 를 적어도 25% 증가시키고, 참조 경구 투여 형태가 (S)-부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 경구 투여 형태.

[0365] 실시형태 168. (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가, 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여될 때, 8일차에서의 인간의 텍스트로메토르판의 평균 C_{max} 를 1일차에서의 참조 투여 형태와 비교하여 적어도 20배 증가시키고, 상기 참조 경구 투여 형태가 라세미 부프로피온으로서

동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 경구 투여 형태.

- [0366] 실시형태 169. (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가, 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여될 때, 1일차에서의 인간의 텍스트로메토르판의 평균 C_{max} 를 적어도 60% 증가시키고, 참조 경구 투여 형태가 라세미 부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 경구 투여 형태.
- [0367] 실시형태 170. (R)-부프로피온 및 텍스트로메토르판을 포함하는 경구 투여 형태로서, 상기 투여 형태가, 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여될 때, 8일차에서의 인간의 텍스트로메토르판의 평균 C_{max} 를 적어도 20% 증가시키고, 참조 경구 투여 형태가 라세미 부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 경구 투여 형태.
- [0368] 실시형태 171. 1일차 또는 8일차에서의 텍스트로메토르판의 혈장 수준을 향상시키는 방법으로서, (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판을 함유하는 투여 형태를, 인간에게 적어도 연속 8일 동안 매일 경구 투여할 때, 참조 투여 형태를 경구 투여하는 것보다 훨씬 더 많은 정도로 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 참조 투여 형태가 (S)-부프로피온으로서 동일한 양의 부프로피온 및 동일한 양의 텍스트로메토르판을 함유하는, 방법.
- [0369] 실시형태 172. 투여 형태 중의 (R)-부프로피온이 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한, 실시형태 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170 또는 171의 투여 형태 또는 방법.
- [0370] 실시형태 173. 참조 투여 형태 중의 (S)-부프로피온이 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한, 실시형태 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170 또는 171의 투여 형태 또는 방법.
- [0371] 실시형태 174. 투여 형태가 (R)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 150 mg을 함유하는, 실시형태 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170 또는 171의 투여 형태 또는 방법.
- [0372] 실시형태 175. 실시형태 174에 있어서, 투여 형태가 (R)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 110 mg을 함유하는, 투여 형태 또는 방법.
- [0373] 실시형태 176. 투여 형태가 텍스트로메토르판 약 10 mg 내지 약 50 mg을 함유하는, 실시형태 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170 또는 171의 투여 형태 또는 방법.
- [0374] 실시형태 177. 실시형태 176에 있어서, 투여 형태가 텍스트로메토르판 약 40 mg 내지 약 50 mg을 함유하는, 투여 형태 또는 방법.
- [0375] 실시형태 178. 투여 형태가 1일 1회 경구 투여되는, 실시형태 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176 또는 177의 투여 형태 또는 방법.
- [0376] 실시형태 179. 투여 형태가 1일 2회 경구 투여되는, 실시형태 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176 또는 177의 투여 형태 또는 방법.
- [0377] 실시형태 180. 실시형태 178 또는 179에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 8일 동안 경구 투여되는, 투여 형태 또는 방법.
- [0378] 실시형태 181. 실시형태 180에 있어서, 투여 형태가 (R)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 110 mg 및 텍스트로메토르판 약 40 mg 내지 약 50 mg을 함유하는, 투여 형태 또는 방법.
- [0379] 실시형태 182. 실시형태 180 또는 181에 있어서, 경구 투여 형태가, 이 투여 형태를 연속 8일 동안 매일 경구 투여한지 8일차에 인간에서 적어도 약 80 ng/mL의 텍스트로메토르판의 평균 C_{max} 를 달성하는, 투여 형태 또는 방법.
- [0380] 실시형태 183. 실시형태 180, 181 또는 182에 있어서, 투여 형태가 시럽제, 정제, 캡슐제, 스프레이 또는 로젠지제의 형태인, 투여 형태 또는 방법.
- [0381] 실시형태 184. 상기 임의의 실시형태의 투여 형태를 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경정신 장애의 치료 방법.
- [0382] 실시형태 185. 상기 임의의 실시형태의 투여 형태를 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 감기 또는 기침의 치료 방법.

- [0383] 실시형태 186. 상기 임의의 실시형태의 투여 형태를 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 통증의 완화 방법.
- [0384] 실시형태 187. 상기 임의의 실시형태의 투여 형태를 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 중독의 치료 방법.
- [0385] 실시형태 188. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로 치료될 수 있는 병태를 갖는 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 투여되는 (S)-부프로피온의 양이 동일한 병태에 대해 동일한 인간을 치료하기 위해 투여될 수 있는 라세미 부프로피온의 양의 약 20% 내지 약 70%이 되도록 선택되는, 방법.
- [0386] 실시형태 189. (R,R)-하이드록시부프로피온의 치료적으로 유효한 혈장 수준을 제공하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 (R,R)-하이드록시부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, (R,R)-하이드록시부프로피온이 인간의 혈장 중에 존재하는 (R,R)-하이드록시부프로피온과 (S,S)-하이드록시부프로피온의 총량의 적어도 97%이고, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 500 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0387] 실시형태 190. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하고, (S)-부프로피온이 인간을 치료하기 위해 사용되는 유일한 활성 제제인, 방법.
- [0388] 실시형태 191. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온 약 50 mg 내지 약 100 mg을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0389] 실시형태 192. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 적어도 약 60 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0390] 실시형태 193. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, (R,R)-하이드록시부프로피온이 인간의 혈장 중에 존재하는 (R,R)-하이드록시부프로피온과 (S,S)-하이드록시부프로피온의 총량의 적어도 97%인, 방법.
- [0391] 실시형태 194. (R,R)-하이드록시부프로피온의 치료적으로 유효한 혈장 수준을 제공하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 (R,R)-하이드록시부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, (R,R)-하이드록시부프로피온이 인간의 혈장 중에 존재하는 (R,R)-하이드록시부프로피온과 (S,S)-하이드록시부프로피온의 총량의 적어도 97%인, 방법.
- [0392] 실시형태 195. (R,R)-하이드록시부프로피온의 치료적으로 유효한 혈장 수준을 제공하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 (R,R)-하이드록시부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 인간에서 적어도 약 500 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0393] 실시형태 196. 실시형태 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194 또는 195와 같은 임의의 상기 실시형태에 있어서, 텍스트로메토르판이 인간에게 투여되지 않는, 방법.
- [0394] 실시형태 197. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 적어도 약 70 ng/mL인 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0395] 실시형태 198. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 적어도 약 600 ng · h/mL인 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법.
- [0396] 실시형태 199. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고,

상기 방법이 적어도 약 800 ng/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.

- [0397] 실시형태 200. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 적어도 약 8,000 ng · h/mL인 (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법.
- [0398] 실시형태 201. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 적어도 약 90 ng/mL인 에리트로하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0399] 실시형태 202. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 적어도 약 1,000 ng · h/mL인 에리트로하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법.
- [0400] 실시형태 203. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 적어도 약 450 ng/mL인 트레오하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 달성하는, 방법.
- [0401] 실시형태 204. 인간의 치료 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 (S)-부프로피온으로의 치료가 필요한 인간에게 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법이 적어도 약 5,000 ng · h/mL인 트레오하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 달성하는, 방법.
- [0402] 실시형태 205. 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 포함하는 투여 형태.
- [0403] 실시형태 206. 실시형태 205에 있어서, (S)-부프로피온 약 100 mg 내지 약 200 mg을 함유하는 투여 형태.
- [0404] 실시형태 207. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 상기 투여 형태가 (S)-부프로피온 이외의 임의의 활성 약학 제제를 0.1% 미만으로 함유하는, 투여 형태.
- [0405] 실시형태 208. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 텍스트로메토르판을 추가로 포함하는 투여 형태.
- [0406] 실시형태 209. 실시형태 208에 있어서, 상기 투여 형태가 텍스트로메토르판 약 10 mg 내지 약 50 mg을 함유하는, 투여 형태.
- [0407] 실시형태 210. 실시형태 205, 206, 207, 208 또는 209의 투여 형태를 부프로피온 또는 이의 대사산물의 치료가 필요한 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, (S)-부프로피온 또는 이의 대사산물의 혈장 수준을 향상시키는 방법.
- [0408] 실시형태 211. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 상기 방법이 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 향상시키는 데 효과적인, 방법.
- [0409] 실시형태 212. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 상기 방법이 (S)-부프로피온의 C_{max} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 C_{max} 와 비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법.
- [0410] 실시형태 213. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 상기 방법이 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 향상시키는 데 효과적인, 방법.
- [0411] 실시형태 214. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 상기 방법이 (S)-부프로피온의 AUC_{0-12} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R)-부프로피온의 AUC_{0-12} 와 비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법.
- [0412] 실시형태 215. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 상기 방법이 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 향상시키는 데 효과적인, 방법.
- [0413] 실시형태 216. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 상기 방법이 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 와

비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법.

- [0414] 실시형태 217. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 상기 방법이 (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 향상시키는 데 효과적인, 방법.
- [0415] 실시형태 218. 실시형태 13에 있어서, 상기 방법이 (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 동일한 양의 (R)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 투여함으로써 발생하는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 와 비교하여 적어도 3배 증가시키는 데 효과적인, 방법.
- [0416] 실시형태 219. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 투여 형태가 적어도 연속 8일 동안 적어도 1일 1회 투여되는, 방법.
- [0417] 실시형태 220. 임의의 상기 실시형태의 투여 형태를 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경계 병태의 치료 방법.
- [0418] 실시형태 221. 실시형태 16에 있어서, 신경계 병태가 우울증인, 방법.
- [0419] 실시형태 222. 텍스트로메토르판의 혈장 수준을 증가시키는 방법으로서, (R)-부프로피온과 텍스트로메토르판의 병용물을 텍스트로메토르판에 의한 치료가 필요한 인간에게 투여하는 단계를 포함하고, (R)-부프로피온이 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한, 방법.
- [0420] 실시형태 223. 실시형태 18에 있어서, 텍스트로메토르판의 C_{max} 가 동일한 양의 (S)-부프로피온과 동일한 양의 텍스트로메토르판을 투여할 때와 비교하여 적어도 20% 증가되는, 방법.
- [0421] 실시형태 224. (S)-부프로피온을 인간의 혈장에 전달하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0422] 실시형태 225. (R)-부프로피온과 (S)-부프로피온 둘 다를 인간의 혈장에 전달하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하고, (R)-부프로피온의 C_{max} 가 동일한 양의 라세미 부프로피온을 인간에게 투여함으로써 발생할 수 있는 (R)-부프로피온의 C_{max} 의 20% 이내인, 방법.
- [0423] 실시형태 226. 부프로피온을 인간의 혈장에 전달하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하고, (R)-부프로피온의 AUC_{0-12} 가 동일한 양의 라세미 부프로피온을 인간에게 투여함으로써 발생할 수 있는 (R)-부프로피온의 AUC_{0-12} 의 20% 이내인, 방법.
- [0424] 실시형태 227. 부프로피온을 인간의 혈장에 전달하는 방법으로서, 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-부프로피온을 함유하는 투여 형태를 인간에게 경구 투여하는 단계를 포함하고, (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 가 동일한 양의 라세미 부프로피온을 인간에게 투여함으로써 발생할 수 있는 (R,R)-하이드록시부프로피온의 C_{max} 의 20% 이내인, 방법.
- [0425] 실시형태 228. 실시형태 224, 225, 226 또는 227에 있어서, (S)-부프로피온이 적어도 연속 8일 동안 투여되는, 방법.
- [0426] 실시형태 229. 실시형태 228에 있어서, (S)-부프로피온이 적어도 연속 14일 동안 투여되는, 방법.
- [0427] 실시형태 230. 실시형태 224, 225, 226, 227, 228 또는 229에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 50 mg 내지 약 150 mg을 함유하는, 방법.
- [0428] 실시형태 231. 실시형태 224, 225, 226, 227, 228 또는 229에 있어서, 투여 형태가 (S)-부프로피온 약 40 mg 내지 약 90 mg을 함유하는, 방법.
- [0429] 실시형태 232. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 투여 형태의 투여가 적어도 약 100 ng/mL인, 8일차에서의 (S)-부프로피온과 (R)-부프로피온의 합산 C_{max} 를 초래하는, 방법.
- [0430] 실시형태 233. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 투여 형태의 투여가 적어도 약 800 ng · hr/mL인, 8일차에서의

(S)-부프로피온과 (R)-부프로피온의 합산 AUC_{0-12} 를 초래하는, 방법.

- [0431] 실시형태 234. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 투여 형태의 투여가 적어도 약 1,000 ng/mL인, 8일차에서의 (S,S)-하이드록시부프로피온과 (R,R)-하이드록시부프로피온의 합산 C_{max} 를 초래하는, 방법.
- [0432] 실시형태 235. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 투여 형태의 투여가 적어도 약 10,000 ng · hr/mL인, 8일차에서의 (S,S)-하이드록시부프로피온과 (R,R)-하이드록시부프로피온의 합산 AUC_{0-12} 를 초래하는, 방법.
- [0433] 실시형태 236. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 투여 형태의 투여가 적어도 약 100 ng/mL인, 8일차에서의 에리트로하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 초래하는, 방법.
- [0434] 실시형태 237. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 투여 형태의 투여가 적어도 약 1,500 ng · hr/mL인, 8일차에서의 에리트로하이드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 를 초래하는, 방법.
- [0435] 실시형태 238. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 투여 형태의 투여가 적어도 약 600 ng/mL인, 8일차에서의 트레오하이드록시부프로피온의 C_{max} 를 초래하는, 방법.
- [0436] 실시형태 239. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 투여 형태의 투여가 적어도 약 5,000 ng · hr/mL인, 8일차에서의 트레오하이드록시부프로피온의 합산 AUC_{0-12} 를 초래하는, 방법.
- [0437] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용되는 성분의 수량, 양, AUC 수치 등과 같은 특성을 표현하는 모든 수치는 모든 경우에 제시한 정확한 값과 용어 "약"에 의해 수식되는 값 둘 다를 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 언급하지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 매개변수는 수득하고자 하는 원하는 특성에 따라 다양할 수 있는 근사치이다. 최소한 그리고 청구범위외의 균등론의 적용을 제한하고자 함이 아니라, 각각의 수치 매개변수는 적어도 보고된 유효 숫자의 관점에서 통상의 반올림 기법을 적용하여 해석되어야 한다.
- [0438] 본 발명의 기재에 관련하여 (특히 하기 청구범위와 관련하여) 사용되는 용어 하나("a", "an"), 상기("the") 및 유사 지시대상은, 본원에서 달리 언급하지 않는 한 또는 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 망라하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 언급하지 않는 한 또는 문맥상 달리 명백하게 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 실행될 수 있다. 본원에 제공되는 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 언어(예를 들어, "예컨대/~와 같은(such as)")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 예시하기 위한 것일 뿐 어떠한 청구범위에 대한 제한을 제기하는 것은 아니다. 본 명세서의 어떠한 언어도 본 발명의 실시예 필수적인 청구되지 않은 임의의 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 아니된다.
- [0439] 본 발명의 대안적인 요소 또는 실시형태의 그룹화는 제한의 의미로서 해석되어서는 아니된다. 각 그룹 구성원은 개별적으로 또는 본원에 개시된 다른 그룹 구성원 또는 다른 요소와 함께 언급될 수 있고 청구될 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원을 편의상 및/또는 특허성의 이유 때문에 그룹에 포함시킬 수 있거나 또는 그룹에서 삭제할 수 있음이 예상된다. 임의의 이러한 포함 또는 삭제가 일어나는 경우에, 본 명세서는 변형되고 그에 따라 첨부된 청구범위에서 사용되고 있는 모든 마쿠시(Markush) 그룹의 서지적 설명을 충족하는 것으로서 그 그룹을 포함하는 것으로 간주된다.
- [0440] 본 발명의 실시를 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 양태를 비롯하여 본 발명의 특정 실시형태가 본원에 기재되어 있다. 물론, 이러한 기재된 실시형태에 대한 변동은 전술한 상세한 설명을 정독하면 당업자에게 자명해질 것이다. 본 발명자들은 당업자가 경우에 따라 이러한 변동을 채용할 것으로 예상하며, 본 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 기재된 것 이외의 방법으로도 실시될 것을 지향한다. 따라서, 청구범위는 적용 법률에 의해 허용되는 청구범위에 열거된 요지의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 아울러, 본원에서 달리 표시하지 않는 한 또는 문맥상 달리 명백하게 모순되지 않는 한, 전술한 실시형태의 모든 가능한 변동내에서의 이러한 실시형태의 모든 조합이 본 발명에 의해 포함된다.
- [0441] 끝으로, 본원에 개시된 실시형태가 청구범위의 원리를 설명한다는 것이 이해될 것이다. 이용될 수 있는 다른 변형도 본 발명의 범위 내에 있다. 따라서, 제한하고자 함이 아닌 예로서, 대안적인 실시형태가 본원의 교시에 따라 이용될 수 있다. 따라서, 청구범위는 명확히 제시되고 기재된 실시형태로 제한되지 않는다.