(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0148385
(43) 공개일자 2023년10월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/137 (2006.01) *A61K 31/485* (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/137 (2013.01)
A61K 31/485 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7034772(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년11월05일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7013910
원출원일자(국제) 2014년11월05일
심사청구일자 2022년05월20일
(85) 번역문제출일자 2023년10월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/064184
(87) 국제공개번호 WO 2015/069809
국제공개일자 2015년05월14일
(30) 우선권주장
61/900,354 2013년11월05일 미국(US)

(71) 출원인
안테씨프 바이오벤쳐스 투 엘엘씨
미국, 뉴욕 10111, 뉴욕, 630 피프쓰 애비뉴
(72) 발명자
타부토 헤리엇
미국 10111 뉴욕주 뉴욕 스위트 2000 피프쓰 애버뉴 630
(74) 대리인
김진희, 김태홍

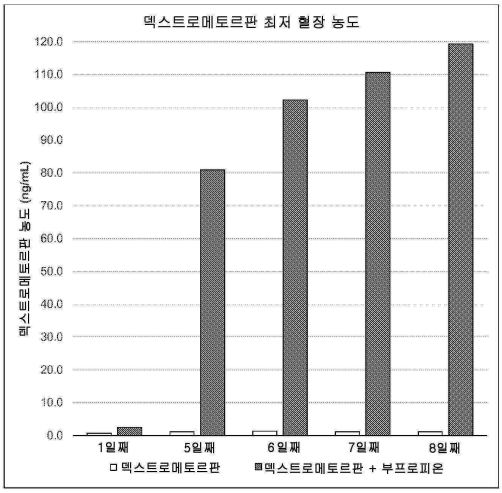
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **부프로피온 또는 관련 화합물과 덱스트로메토르판을 포함하는 조성물 및 방법**

(57) 요 약

본 개시 내용은 신경 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 항우울제 화합물과 덱스트로메토르판을 투여하는 것에 의한 신경 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 이 방법은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자인 인간에 유용할 수 있다. 항우울제 화합물과 덱스트로메토르판을 포함하는 조성물, 약제 및 제형이 또한 설명되어 있다.

대 표 도 - 도7



(52) CPC특허분류
A61P 25/22 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

부프로피온 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 덱스트로메토르판 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 불안 장애의 치료가 필요한 인간에서 불안 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 약학적 조성물은 인간에게 투여될 때 투여 제형으로 존재하고, 투여 제형은 인간에게 매일 투여되며, 40 mg 내지 120 mg의 1일 용량의 덱스트로메토르판 및 100 mg 내지 300 mg의 1일 용량의 부프로피온이 투여되고, 인간은 덱스트로메토로판의 광범위 대사자인 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 단일 제형은 덱스트로메토르판의 즉시 방출 및 부프로피온의 지속 방출을 제공하는 것인 약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 불안 장애가 공포증인 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 불안 장애가 범불안 장애인 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 불안 장애가 사회 불안 장애인 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 불안 장애가 공황 장애인 약학적 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 불안 장애가 광장 공포증인 약학적 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 불안 장애가 강박 장애인 약학적 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 불안 장애가 외상 후 스트레스 장애(PTSD)인 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 60 mg 내지 120 mg의 덱스트로메토르판이 1일마다 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 60 mg 내지 100 mg의 덱스트로메토르판이 1일마다 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 100 mg 내지 250 mg의 부프로피온이 1일마다 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 200 mg 내지 250 mg의 부프로피온이 1일마다 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 약 105 mg의 부프로피온 염산염이 1일 2회 경구로 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 약 44 mg 내지 약 46 mg의 덱스트로메토르판 하이드로브로마이드가 1일 2회 경구로 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 덱스트로메토르판이 1일 용량의 약 전체 양인 양으로 1일 1회, 또는 1일 용량의 약 반의 양인 양으로 1일 2회 또는 12시간마다 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 부프로피온이 1일 용량의 약 전체 양인 양으로 1일 1회, 또는 1일 용량의 약 반의 양인 양으로 1일 2회 또는 12시간마다 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 투여 제형은 적어도 8일 동안 인간에게 매일 투여되고, 투여 제형의 투여 8일째에, 인간이 덱스트로메토르판의 부전 대사자로 전환되는 것인 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 덱스트로메토르판은 진해제로서 널리 사용되고 있다. 부프로피온은 우울증과 금연의 치료에 승인된 항우울제이다.

발명의 내용

[0002] 항우울제 화합물, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물이 덱스트로메토르판의 치료 특성을 개선하는데, 예컨대 신경 장애의 치료에 사용될 수 있다. 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물은 입체 화학에 관계 없이 몇몇 인간에서 덱스트로메토르판의 대사를 억제하거나 감소시키는데 효과적일 수 있다. 이는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물, 및 덱스트로메토르판을 공동 투여(co-administration)함으로써 달성될 수 있다.

[0003] 일부 실시형태는 신경 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 항우울제 화합물과 덱스트로메토르판을 투여하는 것을 포함하는, 신경 장애의 치료 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자인 치료 방법을 포함한다.

[0004] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에서 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 인간에게 덱스트로메토르판과 함께 부프로피온을 공동 투여하는 것을 포함하는 증가 방법을 포함한다.

[0005] 일부 실시형태는 인간에게 부프로피온을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 덱스트로메토르판은 부프로피온과 동시에 인간의 체내에 존재하는 억제 방법을 포함한다.

[0006] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온을 투여하는 것을 포함하는,

덱스트로메토르판의 대사 수명을 증가시키는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 덱스트로메토르판은 부프로피온과 동시에 인간의 체내에 존재하는 증가 방법을 포함한다.

[0007] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판의 광범위 대사를 보정하는 방법으로서, 부프로피온을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 보정 방법을 포함한다.

[0008] 일부 실시형태는 기침의 치료를 필요로 하는 인간에게 덱스트로메토르판의 투여와 병용으로 부프로피온을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 진해 특성을 개선하는 방법을 포함한다.

[0009] 일부 실시형태는 기침을 치료하는 방법으로서, 부프로피온과 덱스트로메토르판을 병용하여 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 포함한다.

[0010] 일부 실시형태는 신경 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온과 덱스트로메토르판을 투여하는 것을 포함하는, 신경 장애의 치료 방법으로서, 부프로피온과 덱스트로메토르판을 적어도 1일 1회로 적어도 8일간 투여하는 치료 방법을 포함한다.

[0011] 일부 실시형태는 신경 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온 약 150 mg/일 내지 약 300 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 15 mg/일 내지 약 60 mg/일을 투여하는 것을 포함하는, 신경 장애의 치료 방법을 포함한다.

[0012] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에서 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 인간에게 덱스트로메토르판과 함께 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 공동 투여하는 것을 포함하는 증가 방법을 포함한다.

[0013] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에서 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 인간에게 덱스트로메토르판과 함께 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 공동 투여하는 것을 포함하는 증가 방법을 포함한다.

[0014] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에서 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 인간에게 덱스트로메토르판과 함께 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 공동 투여하는 것을 포함하는 증가 방법을 포함한다.

[0015] 일부 실시형태는 인간에게 부프로피온을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 덱스트로메토르판은 부프로피온과 동시에 인간의 체내에 존재하는 억제 방법을 포함한다.

[0016] 일부 실시형태는 인간에게 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 덱스트로메토르판은 히드록시부프로피온과 동시에 인간의 체내에 존재하는 억제 방법을 포함한다.

[0017] 일부 실시형태는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 덱스트로메토르판은 에리트로히드록시부프로피온과 동시에 인간의 체내에 존재하는 억제 방법을 포함한다.

[0018] 일부 실시형태는 인간에게 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 덱스트로메토르판은 트레오히드록시부프로피온과 동시에 인간의 체내에 존재하는 억제 방법을 포함한다.

[0019] 일부 실시형태는 인간에게 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 대사 수명을 증가시키는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 덱스트로메토르판은 히드록시부프로피온과 동시에 인간의 체내에 존재하는 증가 방법을 포함한다.

[0020] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 대사 수명을 증가시키는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 덱스트로메토르판은 에리트로히드록시부프로피온과 동시에 인간의 체내에 존재하는 증가 방법을 포함한다.

[0021] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 대사 수명을 증가시키는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 덱스트로메토르판은 트레오히드록시부프로피온과 동시에 인간의 체내에 존재하

는 증가 방법을 포함한다.

[0022] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온과 덱스트로메토르판을 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 부프로피온은 덱스트로메토르판과 부프로피온의 공동 투여의 적어도 2일 중 제1 일에 투여되고, 덱스트로메토르판 혈장 농도의 증가는 부프로피온 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판과 비교하여 부프로피온과 덱스트로메토르판이 공동 투여되는 제1 일에 일어나는 증가 방법을 포함한다.

[0023] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물은 덱스트로메토르판과 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물의 공동 투여의 적어도 2일 중 제1 일에 투여되고, 덱스트로메토르판 혈장 농도의 증가는 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판과 비교하여 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판이 공동 투여되는 제1 일에 일어나는 증가 방법을 포함한다.

[0024] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물은 덱스트로메토르판과 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물의 공동 투여의 적어도 2일 중 제1 일에 투여되고, 덱스트로메토르판 혈장 농도의 증가는 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판과 비교하여 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판이 공동 투여되는 제1 일에 일어나는 증가 방법을 포함한다.

[0025] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물은 덱스트로메토르판과 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물의 공동 투여의 적어도 2일 중 제1 일에 투여되고, 덱스트로메토르판 혈장 농도의 증가는 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판과 비교하여 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판이 공동 투여되는 제1 일에 일어나는 증가 방법을 포함한다.

[0026] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온과 덱스트로메토르판을 적어도 연속 5일간 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판 혈장 농도는 5일째에 부프로피온 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판을 연속 5일간 투여함으로써 달성될 덱스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 증가 방법을 포함한다.

[0027] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 적어도 연속 5일간 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판 혈장 농도는 5일째에 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판을 연속 5일간 투여함으로써 달성될 덱스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 증가 방법을 포함한다.

[0028] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 적어도 연속 5일간 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판 혈장 농도는 5일째에 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판을 연속 5일간 투여함으로써 달성될 덱스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 증가 방법을 포함한다.

[0029] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 적어도 연속 5일간 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판 혈장 농도는 5일째에 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판을 연속 5일간 투여함으로써 달성될 덱스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 증가 방법을 포함한다.

[0030] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온과 덱스트로메토르판을 적어도 연속 6일간 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 덱스트로

메토르판 혈장 농도는 6일째에 부프로피온 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판을 연속 6일간 투여함으로써 달성될 덱스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 증가 방법을 포함한다.

[0031] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 적어도 연속 6일간 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판 혈장 농도는 6일째에 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판을 연속 6일간 투여함으로써 달성될 덱스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 증가 방법을 포함한다.

[0032] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 적어도 연속 6일간 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판 혈장 농도는 6일째에 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판을 연속 6일간 투여함으로써 달성될 덱스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 증가 방법을 포함한다.

[0033] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 적어도 연속 6일간 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판 혈장 농도는 6일째에 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판을 연속 6일간 투여함으로써 달성될 덱스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 증가 방법을 포함한다.

[0034] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온과 덱스트로메토르판을 공동 투여하는 것을 포함하는 덱스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 부프로피온은 덱스트로메토르판에 의한 치료의 적어도 2일 중 제1 일에 투여되고, 덱스트로르판 혈장 농도의 감소는 부프로피온 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판과 비교하여 부프로피온과 덱스트로메토르판이 공동 투여되는 제1 일에 일어나는 감소 방법을 포함한다.

[0035] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 공동 투여하는 것을 포함하는 덱스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물은 덱스트로메토르판에 의한 치료의 적어도 2일 중 제1 일에 투여되고, 덱스트로르판 혈장 농도의 감소는 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판과 비교하여 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판이 공동 투여되는 제1 일에 일어나는 감소 방법을 포함한다.

[0036] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 공동 투여하는 것을 포함하는 덱스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물은 덱스트로메토르판에 의한 치료의 적어도 2일 중 제1 일에 투여되고, 덱스트로르판 혈장 농도의 감소는 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판과 비교하여 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판이 공동 투여되는 제1 일에 일어나는 감소 방법을 포함한다.

[0037] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 공동 투여하는 것을 포함하는 덱스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물은 덱스트로메토르판에 의한 치료의 적어도 2일 중 제1 일에 투여되고, 덱스트로르판 혈장 농도의 감소는 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판과 비교하여 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판이 공동 투여되는 제1 일에 일어나는 감소 방법을 포함한다.

[0038] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온과 덱스트로메토르판을 적어도 연속 8일간 공동 투여하는 것을 포함하는 덱스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 덱스트로르판 혈장 농도는 8일째에 부프로피온 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판을 연속 8일간 투여함으로써 달성될 덱스트로르판 혈장 농도보다 더 낮은 감소 방법을 포함한다.

[0039] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 적어도 연속 8일간 공동 투여하는 것을 포함하는 덱스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 덱스트로르판 혈장 농도는 8일째에 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동

일 양의 덱스트로메토르판을 연속 8일간 투여함으로써 달성될 덱스트로르판 혈장 농도보다 더 낮은 감소 방법을 포함한다.

[0040] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 적어도 연속 8일간 공동 투여하는 것을 포함하는 덱스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 덱스트로르판 혈장 농도는 8일째에 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판을 연속 8일간 투여함으로써 달성될 덱스트로르판 혈장 농도보다 더 낮은 감소 방법을 포함한다.

[0041] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 적어도 연속 8일간 공동 투여하는 것을 포함하는 덱스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 덱스트로르판 혈장 농도는 8일째에 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판을 연속 8일간 투여함으로써 달성될 덱스트로르판 혈장 농도보다 더 낮은 감소 방법을 포함한다.

[0042] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 덱스트로메토르판과 함께 부프로피온을 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 최저 효과(trough effect)를 감소시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판은 덱스트로메토르판과 함께 부프로피온을 공동 투여한 후 12 시간에 혈장 농도가 부프로피온 없이 동일 양의 덱스트로메토르판을 투여함으로써 달성될 혈장 농도의 적어도 2배인 감소 방법을 포함한다.

[0043] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 덱스트로메토르판과 함께 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 최저 효과를 감소시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판은 덱스트로메토르판과 함께 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 공동 투여한 후 12 시간에 혈장 농도가 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 동일 양의 덱스트로메토르판을 투여함으로써 달성될 혈장 농도의 적어도 2배인 감소 방법을 포함한다.

[0044] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 덱스트로메토르판과 함께 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 최저 효과를 감소시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판은 덱스트로메토르판과 함께 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 공동 투여한 후 12 시간에 혈장 농도가 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 동일 양의 덱스트로메토르판을 투여함으로써 달성될 혈장 농도의 적어도 2배인 감소 방법을 포함한다.

[0045] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 덱스트로메토르판과 함께 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 최저 효과를 감소시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판은 덱스트로메토르판과 함께 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 공동 투여한 후 12 시간에 혈장 농도가 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 동일 양의 덱스트로메토르판을 투여함으로써 달성될 혈장 농도의 적어도 2배인 감소 방법을 포함한다.

[0046] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 부프로피온과 덱스트로메토르판을 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판에 의한 치료와 관련되는 유해 사례를 감소시키는 방법으로서, 인간 환자는 덱스트로메토르판으로 치료되는 결과로서 유해 사례를 겪을 위험이 있는 감소 방법을 포함한다.

[0047] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판에 의한 치료와 관련되는 유해 사례를 감소시키는 방법으로서, 인간 환자는 덱스트로메토르판으로 치료되는 결과로서 유해 사례를 겪을 위험이 있는 감소 방법을 포함한다.

[0048] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판에 의한 치료와 관련되는 유해 사례를 감소시키는 방법으로서, 인간 환자는 덱스트로메토르판으로 치료되는 결과로서 유해 사례를 겪을 위험이 있는 감소 방법을 포함한다.

[0049] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판에 의한 치료와 관련되는 유해 사례를 감소시키는 방법으로서, 인간 환자는 덱스트로메토르판으로 치료되는 결과로서 유해 사례를 겪을 위험이 있는 감소 방법을 포함한다.

[0050] 일부 실시형태는 부프로피온 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 덱스트로메토르판과 부프로피온을 공동 투여하는 것을 포함하는, 부프로피온에 의한 치료와 관련되는 유해 사례를 감소시키는 방법으로서, 인간 환자는 부프로피온으로 치료되는 결과로서 유해 사례를 겪을 위험이 있는 감소 방법을 포함한다.

[0051] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판의 광범위 대사를 보정하는 방법으로서, 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 보정 방법을 포함한다.

[0052] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판의 광범위 대사를 보정하는 방법으로서, 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 보정 방법을 포함한다.

[0053] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판의 광범위 대사를 보정하는 방법으로서, 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 보정 방법을 포함한다.

[0054] 일부 실시형태는 기침의 치료를 필요로 하는 인간에게 덱스트로메토르판의 투여와 병용으로 부프로피온을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 진해 특성을 개선하는 방법을 포함한다.

[0055] 일부 실시형태는 기침의 치료를 필요로 하는 인간에게 덱스트로메토르판의 투여와 병용으로 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 진해 특성을 개선하는 방법을 포함한다.

[0056] 일부 실시형태는 기침의 치료를 필요로 하는 인간에게 덱스트로메토르판의 투여와 병용으로 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 진해 특성을 개선하는 방법을 포함한다.

[0057] 일부 실시형태는 기침의 치료를 필요로 하는 인간에게 덱스트로메토르판의 투여와 병용으로 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 진해 특성을 개선하는 방법을 포함한다.

[0058] 일부 실시형태는 기침을 치료하는 방법으로서, 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 병용하여 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 포함한다.

[0059] 일부 실시형태는 기침을 치료하는 방법으로서, 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 병용하여 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 포함한다.

[0060] 일부 실시형태는 기침을 치료하는 방법으로서, 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물과 덱스트로메토르판을 병용하여 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 포함한다.

[0061] 일부 실시형태는 신경 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온과 덱스트로메토르판을 투여하는 것을 포함하는, 신경 장애의 치료 방법으로서, 부프로피온과 덱스트로메토르판을 적어도 1일 1회로 적어도 8일간 투여하는 치료 방법을 포함한다.

[0062] 일부 실시형태는 신경 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물, 및 덱스트로메토르판을 투여하는 것을 포함하는, 신경 장애의 치료 방법으로서, 상기 부프로피온과 덱스트로메토르판을 적어도 1일 1회로 적어도 8일간 투여하는 치료 방법을 포함한다.

[0063] 일부 실시형태는 신경 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물, 및 덱스트로메토르판을 투여하는 것을 포함하는, 신경 장애의 치료 방법으로서, 상기 부프로피온과 덱스트로메토르판을 적어도 1일 1회로 적어도 8일간 투여하는 치료 방법을 포함한다.

[0064] 일부 실시형태는 신경 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물, 및 덱스트로메토르판을 투여하는 것을 포함하는, 신경 장애의 치료 방법으로서, 상기 부프로피온과 덱스트로메토르판을 적어도 1일 1회로 적어도 8일간 투여하는 치료 방법을 포함한다.

[0065] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판용 경구 지속 방출 전달 시스템으로서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 전구 약물, 덱스트로메토르판, 및 수용성 비히클을 포함하는 경구 지속 방출 전달 시스템을 포함한다.

[0066] 일부 실시형태는 효능의 상실 없이 투여될 수 있는 덱스트로메토르판의 투여 횟수를 감소시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 전구 약물의 유효량을 경구 투여하는 것을 포함하는 감소 방법을 포함한다.

[0067] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판의 치료 유효량, 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물의 치료 유효량, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약학 조성물, 제형, 또는 약제를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0068] 도 1은 덱스트로메토르판 단독 또는 덱스트로메토르판과 부프로피온을 투여한 대상에 대해 투약 후 8일째에 경시적으로 덱스트로메토르판의 평균 혈장 농도의 플롯이다.

도 2는 덱스트로메토르판 단독 또는 덱스트로메토르판과 부프로피온을 투여한 대상에 대해 8일째에 덱스트로메토르판의 평균 AUC_{0-12}를 도시한다.

도 3은 덱스트로메토르판 단독 또는 덱스트로메토르판과 부프로피온을 투여한 대상에 대해 8일째에 덱스트로메토르판의 평균 AUC_{0-24}를 도시한다.

도 4는 덱스트로메토르판 단독 또는 덱스트로메토르판과 부프로피온을 투여한 대상에 대해 8일째에 평균 AUC_{0-inf}를 도시한다.

도 5는 덱스트로메토르판과 부프로피온에 비교하여 덱스트로메토르판을 단독으로 투여한 대상에 대해 8일째에 덱스트로메토르판의 AUC에서 배수 변화(fold change)를 도시한다.

도 6은 덱스트로메토르판 단독 또는 덱스트로메토르판과 부프로피온을 투여한 대상에 대해 1일과 8일째에 덱스트로메토르판의 평균 AUC_{0-12}를 도시한다.

도 7은 덱스트로메토르판 단독 또는 덱스트로메토르판과 부프로피온을 투여한 대상에 대해 평균 덱스트로메토르판 최저 혈장 농도를 도시한다.

도 8은 덱스트로메토르판 단독 또는 덱스트로메토르판과 부프로피온을 투여한 대상에 대해 1일과 8일째에 평균 덱스트로메토르판 최대 혈장 농도를 도시한다.

도 9는 덱스트로메토르판 단독 또는 덱스트로메토르판과 부프로피온을 투여한 대상에 대해 투약 후 8일째에 경시적으로 덱스트로르판의 평균 혈장 농도의 플롯이다.

도 10은 덱스트로메토르판 단독 또는 덱스트로메토르판과 부프로피온을 투여한 대상에 대해 1일과 8일째에 평균 덱스트로르판 최대 혈장 농도를 도시한다.

도 11은 덱스트로메토르판 단독 또는 덱스트로메토르판과 부프로피온을 투여한 대상에 대해 1일과 8일째에 덱스트로르판의 평균 AUC_{0-12}를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] 일부 실시형태는 신경 장애의 치료 방법으로서, 덱스트로메토르판의 치료 유효량 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 포함한다.

[0070] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판, 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 공동 투여하는 것을 포함하는, 신경 장애의 치료에서 덱스트로메토르판의 치료 특성을 향상시키는 방법을 포함한다.

[0071] 일부 실시형태는 항우울제 화합물, 예컨대 부프로피온, 및 덱스트로메토르판을 인간에게 공동 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 광범위 대사자인 인간에서 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법을 포함한다.

[0072] 일부 실시형태는 항우울제 화합물, 예컨대 부프로피온을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간인 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 덱스트로메토르판은 항우울제와 동시에 인간의 체내에 존재하는 억제 방법을 포함한다.

[0073] 일부 실시형태는 항우울제 화합물, 예컨대 부프로피온을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의

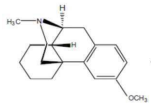
대사 수명을 증가시키는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 덱스트로메토르판은 항우울제 화합물과 동시에 인간의 체내에 존재하는 증가 방법을 포함한다.

[0074] 일부 실시형태는 덱스트로메토르판의 광범위 대사를 보정하는 방법으로서, 항우울제 화합물, 예컨대 부프로피온을 이를 필요로 하는 인간, 예컨대 통증에 대한 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 보정 방법을 포함한다.

[0075] 일부 실시형태는 신경 장애에 대한 치료를 필요로 하는 인간에게 덱스트로메토르판의 투여와 병용으로 항우울제 화합물, 예컨대 부프로피온을 투여하는 것을 포함하는, 신경 장애의 치료에서 덱스트로메토르판의 치료 특성을 개선하는 방법을 포함한다.

[0076] 일부 실시형태는 신경 장애의 치료 방법으로서, 항우울제 화합물, 예컨대 부프로피온, 및 덱스트로메토르판을 병용하여 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 포함한다.

[0077] 덱스트로메토르판은 하기 제시된 구조를 가진다.

[0078] 

[0079] 덱스트로메토르판은 진해제로서 사용된다. FDA의 시판 의약 승인 하 덱스트로메토르판 품질 표지 조건 [21CFR341.74]에 의하면, 덱스트로메토르판은 1일 6회(4 시간마다), 1일 4회(6 시간마다), 또는 1일 3회(8 시간마다) 투여되어야 한다.

[0080] 덱스트로메토르판은 인간의 간에서 신속히 대사된다. 이러한 급속 간 대사는 광범위 대사자인 개인에서 전신 약물 폭로를 제한할 수 있다. 인간은 1) 덱스트로메토르판의 광범위 대사자 - 덱스트로메토르판을 신속히 대사하는 대사자; 2) 덱스트로메토르판의 부전 대사자 - 덱스트로메토르판을 단지 저조하게 대사하는 대사자; 또는 3) 덱스트로메토르판의 중간 대사자 - 덱스트로메토르판의 대사가 광범위 대사자 및 부전 대사자의 대사 사이 어느 곳에 있는 대사자일 수 있다. 광범위 대사자는 또한 초고속 대사자일 수 있다. 덱스트로메토르판의 광범위 대사자는 인간 개체군의 대부분이다. 덱스트로메토르판은 예를 들어 덱스트로르판으로 대사될 수 있다.

[0081] 동일 경구 용량의 덱스트로메토르판이 제공될 때, 덱스트로메토르판의 혈장 농도는 덱스트로메토르판의 광범위 대사자와 비교하여 부전 대사자 또는 중간 대사제에서 상당히 더 크다. 덱스트로메토르판의 낮은 혈장 농도는 덱스트로메토르판의, 광범위 대사자, 및 가능하게는 중간 대사자에 대해 단일 작용제로서 이의 임상 이용성을 제한할 수 있다. 일부 항우울제, 예컨대 부프로피온은 덱스트로메토르판의 대사를 억제하며, 따라서 치료 효능을 개선할 수 있다. 유사하게, 항우울제는 치료 효능의 상실 없이 덜 빈번하게, 예컨대 1일 2회 대산에 1일 1회, 1일 3회 대신에 1일 1회, 1일 4회 대신에 1일 1회, 1일 3회 대신에 1일 2회, 또는 1일 4회 대신에 1일 2회로 덱스트로메토르판이 제공되게 할 수 있다.

[0082] 통증 또는 다른 신경 장애는 이를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 덱스트로메토르판 및 치료 유효량의 항우울제 화합물, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0083] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 치료될 수 있거나, 효능 증가로 치료될 수 있는, 신경 장애의 예는 정동 장애, 정신 장애, 뇌기능 장애, 운동 장애, 치매, 운동 뉴런 질환, 신경 변성 질환, 발작 장애, 및 두통을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0084] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 치료될 수 있는 정동 장애는 우울증, 주요 우울증, 치료 저항성 우울증 및 치료 저항성 양극성 우울증, 순환 기분 장애, 계절 정동 장애, 조증, 불안 장애, 주의력 결핍 장애(ADD), 과잉 행동이 있는 주의력 결핍 장애(ADDH), 및 주의력 결핍/과잉 행동 장애(AD/HD)를 포함하는 양극성 장애, 양극성 및 조증 상태, 강박 장애, 과식증, 비만 또는 체중 증가, 기면증, 만성 피로 증후군, 월경 전 증후군, 물질 중독 또는 남용, 니코틴 중독, 정신성 성기능 장애, 감정 실금, 및 정서 불안정을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0085] 우울증은 정서의 변화, 심한 비애감, 절망, 정신 기능 저하, 집중력 저하, 비관적 근심, 초조, 및 자기 비난에 의해 드러날 수 있다. 우울증의 신체 증상은 불면증, 식욕 부진, 체중 감소, 감소된 에너지와 활력, 및 비정상 호르몬 일주기 리듬을 포함할 수 있다.

[0086] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 치료될 수 있는 정신 장애는 공포증, 범불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 광장 공포증, 강박 장애, 및 외상 후 스트레스 장애(PTSD)를 포함하나, 이들에 한정되지 않는, 불안 장애; 조증, 조울병, 경조증, 단극성 우울증, 우울증, 스트레스 장애, 신체형 장애, 인격 장애, 정신병, 정신분열증, 망상 장애, 분열 정동 장애, 정신분열형, 공격성, 알츠하이머병에서 공격성, 초조, 및 알츠하이머병에서 초조를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0087] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 치료될 수 있는 물질 중독 남용은 약물 의존성, 코카인, 정신자극제(예를 들어, 크랙, 코카인, 스피드, 메쓰), 니코틴, 알코올, 오피오이드, 항불안 및 수면약, 대마초(마리화나), 암페타민, 환각제, 펜시클리딘, 휘발성 용매, 및 휘발성 아질산염에 대한 중독을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 니코틴 중독은 모든 공지 형태, 예컨대 흡연용 시가렛, 시가 및/또는 파이프의 니코틴 중독, 및 씹는 담배에 대한 중독을 포함한다.

[0088] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 치료될 수 있는 뇌기능 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, 과다 운동 증후군, 및 정신분열증과 같은 지적 장애에 관련한 장애를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 뇌기능 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, 이들에 한정되지 않는, 뇌혈관 질환이 원인이 된 장애를 포함한다.

[0089] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 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, 근육 긴장 이상, 안검 경련증, 연축성 사경, 도파민 반응 근육 긴장 이상, 파킨슨병, 하지 불안 증후군(RLS), 진전, 수전증, 및 투렛 증후군, 및 윌슨병을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0090] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 치료될 수 있는 치매는 알츠하이머병, 파킨슨병, 혈관 치매, 루이소체 치매, 혼합형 치매, 전두측두엽 치매, 크로이츠펠트야콥병, 정상압 수두증, 헌팅턴병, 베르니케 코르사코프 증후군, 및 피크병을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0091] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 치료될 수 있는 운동 뉴런 질환은 근위축성 측색 경화증(ALS), 진행성 구 마비, 원발성 측색 경화증(PLS), 진행성 근위축증, 폴리오 후 증후군(PPS), 척수성 근위축증(SMA), 척수성 운동 위축증, 테이 삭스병, 산도프병(Sandoff disease), 및 유전성 강직성 하반신마비를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0092] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 치료될 수 있는 신경 변형 질환은 알츠하이머병, 프리온 관련 질환, 소뇌 실조증, 척수 소뇌 실조증(SCA), 척수성 근위축증(SMA), 구근 위축증, 프리드리히 실조증, 헌팅턴병, 루이소체병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증(ALS 또는 루게릭병), 다발성 경화증(MS), 다계통 위축증, 샤이 드래거 증후군, 대뇌피질 기저핵 변성증, 진행성 핵상 마비, 윌슨병, 멘케스병, 부신백질 이영양증, 피질하 경색 및 백질뇌증을 수반한 상염색체 우성 뇌동맥증(CADASIL), 근육성 이영양증, 샤르코 마리 투스병(CMT), 가족성 강직성 하반신마비, 신경 섬유종증, 올리브교 소뇌 위축증 또는 변성증, 선상체 흑질 변성증, 길랑 바레 증후군, 및 강직성 하반신마비를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0093] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 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, 이들에 한정되지 않는 부분 발작; 전신 강직 간대 발작, 결여 발작, 무긴장성 발작, 근간대성 발작, 청소년기 근간대성 발작, 및 영아 연축을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 전신 발작; 및 간질 지속증을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0094] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 치료될 수 있는 두통의 형태는 편두통, 긴장, 및 군발 두통을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0095] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 치료될 수 있는 다른 신경 장애는 레트 증후군, 자폐증, 이명, 의식 장애, 성기능 장애, 난치성 기침, 기면증, 탈력 발작; 외전형 연축성 발성 장애, 내전형 연축성 발성 장애, 근 장력 발성 장애, 및 음성 떨림을 포함하나, 이들에 한정되지 않는, 비조절 후두근 연축으로 인한 음성 장애; 당뇨 신경병, 화학 요법 유발 신경 독성, 예컨대 메토트렉세이트 신경 독성; 복합성 요실금, 절박 요실금, 및 대변 실금을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 실금; 및 발기 부전을 포함한다.

[0096] 일부 실시형태에서, 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물의 병용은 통증, 감정실금, 우울증(치료 저항성 우울증 포함), 기억 및 인지 관련 장애, 정신분열증, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 레트 증후군, 발작, 기침(만성 기침 포함), 등을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0097] 일부 실시형태에서, 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물의 병용은 피부염을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0098] 덱스트로메토르판의 통증 완화 특성은 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물의 대사산물 또는 전구 약물을 덱스트로메토르판과 함께 공동 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 향상될 수 있다.

[0099] 덱스트로메토르판의 통증 완화 특성은 덱스트로메토르판을 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물의 대사산물 또는 전구 약물과 함께 공동 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 향상될 수 있다.

[0100] 이들 방법은 근골격 통증, 신경병성 통증, 암 관련 통증, 급성 통증, 침해 수용성 통증, 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는, 어떠한 형태의 통증을 치료하거나, 완화시키는데 사용될 수 있다.

[0101] 근골격 통증의 예는 요통(즉 요천추통), 원발성 월경통, 및 관절통, 예컨대 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염, 골관절염, 강직성 척추염을 포함하는 축성 척추 관절염, 등을 포함한다.

[0102] 일부 실시형태에서, 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온의 병용은 만성 근골격 통증을 치료하는데 사용된다.

[0103] 신경병성 통증의 예는 당뇨병성 말초 신경병, 대상포진 후 신경통, 3차 신경통, 모노신경근병, 환상 사지 통증, 중추통, 등을 포함한다. 신경병성 통증의 다른 원인은 암 관련 통증, 요신경근 압박, 척수 손상, 뇌졸중 후 통증, 중추 다발성 경화증 통증, HIV 관련 신경병, 및 방사 요법 또는 화학 요법 관련 신경병, 등을 포함한다.

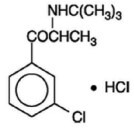
[0104] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 인간 또는 다른 동물에서 질병, 또는 그렇지 않으면 인간 또는 다른 동물의 신체의 구조 또는 어떤 기능에 영향을 미치는 임의 활동에 대해 진단, 치유, 완화, 치료, 또는 예방을 포함한다.

[0105] 임의 항우울제는 덱스트로메토르판과 병용하여 사용되어 덱스트로메토르판의 치료 특성을 개선할 수 있다. 덱스트로메토르판과 항우울제 화합물은 별도 조성물 또는 제형으로 투여될 수 있거나, 둘 다 포함하는 단일 조성물 또는 제형으로 투여될 수 있다.

[0106] 덱스트로메토르판과 공동 투여될 수 있는 항우울제 화합물은 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 클로미프라민, 독세핀, 플루옥세틴, 미안세린, 이미프라민, 2-클로로

이미프라민, 아미트립틸린, 아목사핀, 데시프라민, 프로트리프틸린, 트리미프라민, 노르트리프틸린, 마프로틸린, 페넬진, 이소카르복사지드, 트란일시프로민, 파록세틴, 트라조돈, 시탈로프람, 세르트랄린, 아릴옥시인다나민, 베낙티진, 에스시탈로프람, 플루복사민, 벤라팍신, 데스벤라팍신, 둘록세틴, 미르타자핀, 네파조돈, 셀레길린, 시부트라민, 밀나시프란, 테소펜신, 브라소펜신, 모클로베미드, 라사길린, 니알라미드, 이프로니아지드, 이프로클로지드, 톨록사톤, 부트리프틸린, 도술레핀, 디벤제핀, 이프린돌, 로페프라민, 오피프라몰, 노르폴루옥세틴, 다폭세틴, 등, 또는 이들 화합물의 대사산물 또는 전구 약물, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0107] 부프로피온은 하기에 제시된 구조를 가진다(제시된 부프로피온 염산염형).

[0108] 

[0109] 부프로피온의 덱스트로메토르판과 병용으로 그렇지 않으면 성분을 단독으로 투여함으로써 달성될 효능보다 더 큰 효능, 예컨대 더 큰 통증 완화를 제공할 수 있다. 광범위 대사자에서, 덱스트로메토르판은 신속하고 광범위하게 대사되어, 높은 용량에서도 낮은 전신 노출을 얻을 수 있다. 부프로피온은 항우울제와 진통제 특성을 가지는 것을 제외하고 덱스트로메토르판 대사의 억제제이다. 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온(또한 트레오히드로부프로피온 또는 트레오디히드로부프로피온으로 알려짐), 및 에리트로히드록시부프로피온(또한 에리트로히드로부프로피온 또는 에리트로디히드로부프로피온으로 알려짐)을 포함하는, 부프로피온의 대사산물은 또한 덱스트로메토르판 대사의 억제제이다. 따라서 부프로피온은 히드록시부프로피온, 트레오히드로부프로피온, 및 에리트로히드로부프로피온의 전구 약물이다.

[0110] 상기에 설명한 바와 같이, 이러한 억제는 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시켜, 통증, 우울증, 금연, 등을 포함하는 신경 장애의 완화와 같은 부가 또는 상승 효능을 얻을 수 있다. 따라서 덱스트로메토르판 대사의 억제가 병용의 많은 잠재적인 이점 중 단지 하나이지만, 부프로피온과 덱스트로메토르판의 공동 투여는 이로써 많은 개체에 대해 부프로피온의 효능을 향상시킬 수 있다. 부프로피온과 덱스트로메토르판의 공동 투여는 많은 개체에 대해 부프로피온의 진통 특성을 향상시킬 수 있다. 부프로피온과 덱스트로메토르판의 공동 투여는 또한 더 신속한 작용의 발현을 포함하여, 많은 개체에 대해 부프로피온의 항우울 특성을 향상시킬 수 있다.

[0111] 덱스트로메토르판과 부프로피온의 공동 투여에 대한 또 다른 잠재적인 이점은 이것이 덱스트로메토르판에 의한 치료와 관련된 유해 사례, 예컨대 기면(傾眠)에 대한 가능성을 줄이는데 유용할 수 있다는 것이다. 이는 예를 들어 덱스트로메토르판에 의해 치료되는 결과 유해 사례를 겪을 위험이 있는 인간 환자에서 유용할 수 있다.

[0112] 덱스트로메토르판과 부프로피온의 공동 투여에 대한 또 다른 잠재적인 이점은 이것이 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물에 의한 치료와 관련된 유해 사례, 예컨대 발작에 대한 가능성을 줄이는데 유용할 수 있다는 것이다. 이는 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물에 의해 치료되는 결과 유해 사례를 겪을 위험이 있는 인간 환자에서 유용할 수 있다.

[0113] 덱스트로메토르판, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물에 관해, 공동 투여는 중추 신경계 유해 사례, 위장 사례, 또는 이들 화합물 중 어느 하나에 관련된 또 다른 형태의 유해 사례를 줄일 수 있다. 중추 신경계(CNS) 유해 사례는 신경과민, 현기증, 불면증, 몽롱, 진전, 환각, 경련, CNS 우울증, 공포, 불안, 두통, 증가한 과민성 또는 흥분, 이명, 나른함, 현기증, 진정, 기면, 혼란, 방향 감각 상실, 무기력, 운동 실조, 피로, 다행증, 신경과민, 불면증, 수면 방해, 경련성 발작, 흥분, 긴장형 혼미 상태, 히스테리, 환각, 망상, 편집증, 두통 및/또는 편두통, 및 추체외로 증상 예컨대 안구 운동 발작, 사경, 과잉 흥분성, 증가한 근 긴장, 운동 실조, 및 혀 돌출을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0114] 위장 유해 사례는 메스꺼움, 구토, 복통, 소화 불량, 설사, 복부 팽만, 고창, 출혈 동반 소화 궤양, 묽은 변, 변비, 위통, 가슴앓이, 가스, 식욕 부진, 위 만복감, 위약, 복부 팽창, 위산 과다, 구강 건조, 위장 장애, 및 위장통을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0115] 덱스트로메토르판 및 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오

히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 공동 투여하는 것은 반드시 2종의 화합물이 동일 제형으로 투여되는 것을 필요로 하지 않는다. 예를 들어, 2종의 화합물은 단일 제형으로 투여될 수 있거나, 이들은 2개의 별도 제형으로 투여될 수 있다. 추가로, 2종의 화합물은 동시에 투여될 수 있지만, 이는 필요하지 않다. 화합물 둘 다 공동 투여에 의한 치료가 수행되는 시간 중 적어도 일부 시간 동안 동시에 인간 체내에 있는 한 이들은 상이한 시간에 제공될 수 있다.

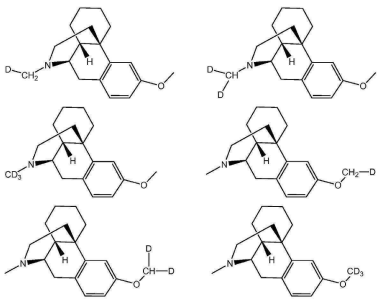
[0116] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물을 병용하여 공동 투여하면 병용의 통증 완화 특성에 기여하는, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물, 및 덱스트로메토르판 둘 다를 얻는다. 예를 들어, 병용은 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 단독과 비교하거나, 덱스트로메토르판 단독과 비교할 때, 잠재적으로 더 빠른 작용의 발현을 포함하여, 개선된 통증 완화 특성을 가질 수 있다.

[0117] 일부 실시형태에서, 병용은 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 단독과 비교할 때, 적어도 약 0.5%, 적어도 약 1%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 50%, 적어도 100%, 약 500% 이하 또는 1000% 이하, 약 0.5% 내지 약 1000%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 110%, 약 110% 내지 약 120%, 약 120% 내지 약 130%, 약 130% 내지 약 140%, 약 140% 내지 약 150%, 약 150% 내지 약 160%, 약 160% 내지 약 170%, 약 170% 내지 약 180%, 약 180% 내지 약 190%, 약 190% 내지 약 200%, 또는 이들 값의 어느 하나에 매인 범위에서 통증 완화의 임의 양, 또는 이들 값의 어느 하나 사이의 향상된 통증 완화 특성을 가질 수 있다.

[0118] 일부 실시형태에서, 병용은 덱스트로메토르판 단독과 비교할 때, 적어도 약 0.5%, 적어도 약 1%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 50%, 적어도 100%, 약 500% 이하 또는 1000% 이하, 약 0.5% 내지 약 1000%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 110%, 약 110% 내지 약 120%, 약 120% 내지 약 130%, 약 130% 내지 약 140%, 약 140% 내지 약 150%, 약 150% 내지 약 160%, 약 160% 내지 약 170%, 약 170% 내지 약 180%, 약 180% 내지 약 190%, 약 190% 내지 약 200%, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 통증 완화의 임의 양의 향상된 통증 완화 특성을 가질 수 있다.

[0119] 별도로 지시되지 않는 한, 본원에서 화합물, 예컨대 덱스트로메토르판, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온에 대해 구조, 명칭, 또는 임의의 다른 수단에 의한 언급은 약학적으로 허용 가능한 염; 대체 고형, 예컨대 다형체, 용매화물, 수화물, 등; 호변이성체; 중수소 변성 화합물, 예컨대 중수소 변성 덱스트로메토르판; 또는 화합물이 본원에서 기재한 바와 같이 사용되는 조건 하에 본원에서 기재한 화합물로 신속히 전환될 수 있는 임의 화학종을 포함한다.

[0120] 중수소 변성 화합물의 예는 하기 제시된 예를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0121] 

[0122] 제형 또는 조성물은 단독으로 또는 비히클 내에서, 덱스트로메토르판 및 덱스트로메토르판의 대사를 억제하는 화합물, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물의 블렌드 또는 혼합물일 수 있다. 예를 들어, 덱스트로메토르판과 부프로피온은 서로 분산될 수 있거나 비히클 내에서 함께 분산될 수 있다. 분산물은 개별 소형 입자가 실질적으로 한 화합물이지만, 소형 입자가 서로 분산되며, 이는 2종의 상이한 약물의 2 분말이 고체 비히

클 물질과 블렌딩되면 일어날 수 있으며, 블렌딩은 고형으로 수행되는, 고체 물질의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 덱스트로메토르판과 부프로피온은 조성물 또는 제형 내부에 실질적으로 균일하게 분산될 수 있다. 대안으로, 덱스트로메토르판과 부프로피온은 조성물 또는 제형 내부에 별도 도메인 또는 상으로 있을 수 있다. 예를 들어, 한 약물은 코팅에 있고, 또 다른 약물은 코팅 내 코어에 있을 수 있다. 예를 들어, 한 약물은 지속 방출을 위해 제제화될 수 있고, 또 다른 약물은 즉시 방출을 위해 제제화될 수 있다.

[0123] 일부 실시형태는 지속 방출을 제공하는 형태로 부프로피온 및 즉시 방출을 제공하는 형태로 덱스트로메토르판을 함유하는 정제의 투여를 포함한다. 부프로피온의 지속 방출이 달성될 수 있는 많은 방식이 있지만, 일부 실시형태에서 부프로피온은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스와 조합된다. 예를 들어, 부프로피온 염산염의 입자는 미결정 셀룰로오스와 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(예를 들어 메토셀(METHOCEL®)과 블렌딩되어 블렌딩된 분말의 혼화물을 형성할 수 있다. 이는 게다가 즉시 방출 덱스트로메토르판과 단일 정제로 조합될 수 있다.

[0124] 덱스트로메토르판 및/또는 항우울제, 예컨대 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온 및 에리트로히드록시부프로피온, 또는 부프로피온이 아닌 항우울제(이들 모두는 본원에서 일괄하여 편의상 "치료 화합물"로서 언급된다)는 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 2005]에 기재한 바와 같이 선택된 투여 경로와 표준 약학 실무에 기초하여 선택되는 약학적 담체와 조합될 수 있다. 활성 성분과 담체의 상대 비율은 예를 들어 화합물의 용해도와 화학적 특성, 선택된 투여 경로 및 표준 약학 실무에 의해 결정될 수 있다.

[0125] 치료 화합물은 환자의 신체에서 원하는 작용의 부위 또는 부위(들)와 활성제(들)의 접촉을 얻을 수 있는 임의 수단에 의해 투여될 수 있다. 화합물은 개별 치료제로서 또는 치료제의 병용으로 약제와 함께 사용에 이용 가능한 임의의 종래 수단에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 이들은 약학 조성물에 단독 활성제로서 투여될 수 있거나, 이들은 다른 치료 활성 성분과 함께 사용될 수 있다.

[0126] 치료 화합물은 인간 환자에게 선택된 투여의 경로에 적합한 다양한 형태로, 예를 들어 경구로 또는 비경구로 투여될 수 있다. 이에 관해 비경구 투여는 하기 경로에 의한 투여를 포함한다: 정맥 내, 근육 내, 피하, 안 내, 활액낭 내; 경피, 안과, 설하 및 구강을 포함하는 경상피; 안과, 피부, 눈, 직장 및 흡입에 의한 비공 흡입을 포함하여 국소로, 에어로졸 및 직장 침투.

[0127] 덱스트로메토르판 대 부프로피온의 비는 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 덱스트로메토르판 대 부프로피온의 중량 비는 약 0.1 내지 약 10, 약 0.1 내지 약 2, 약 0.2 내지 약 1, 약 0.1 내지 약 0.5, 약 0.1 내지 약 0.3, 약 0.2 내지 약 0.4, 약 0.3 내지 약 0.5, 약 0.5 내지 약 0.7, 약 0.8 내지 약 1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.45, 약 0.6, 약 0.9, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의 비율일 수 있다. 0.1의 비는 덱스트로메토르판의 중량이 부프로피온의 1/10 중량인 것을 나타낸다. 10의 비는 덱스트로메토르판의 중량이 부프로피온의 중량 10 배인 것을 나타낸다.

[0128] 치료 조성물에서 덱스트로메토르판의 양은 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 액체 조성물은 덱스트로메토르판 약 0.0001% (w/v) 내지 약 50% (w/v), 약 0.01% (w/v) 내지 약 20% (w/v), 약 0.01% 내지 약 10% (w/v), 약 0.001% (w/v) 내지 약 1% (w/v), 약 0.1% (w/v) 내지 약 0.5% (w/v), 약 1% (w/v) 내지 약 3% (w/v), 약 3% (w/v) 내지 약 5% (w/v), 약 5% (w/v) 내지 약 7% (w/v), 약 7% (w/v) 내지 약 10% (w/v), 약 10% (w/v) 내지 약 15% (w/v), 약 15% (w/v) 내지 약 20% (w/v), 약 20% (w/v) 내지 약 30% (w/v), 약 30% (w/v) 내지 약 40% (w/v), 또는 약 40% (w/v) 내지 약 50% (w/v)를 포함할 수 있다.

[0129] 일부 액체 제형은 덱스트로메토르판 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 30 mg 내지 약 350 mg, 약 50 mg 내지 약 200 mg, 약 50 mg 내지 약 70 mg, 약 20 mg 내지 약 50 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 40 mg 내지 약 50 mg, 약 40 mg 내지 약 42 mg, 약 42 mg 내지 약 44 mg, 약 44 mg 내지 약 46 mg, 약 46 mg 내지 약 48 mg, 약 48 mg 내지 약 50 mg, 약 80 mg 내지 약 100 mg, 약 110 mg 내지 약 130 mg, 약 170 mg 내지 약 190 mg, 약 45 mg, 약 60 mg, 약 90 mg, 약 120 mg, 또는 약 180 mg, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 덱스트로메토르판의 임의 양을 함유할 수 있다.

[0130] 일부 고체 조성물은 덱스트로메토르판 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 70% (w/w) 내지 약 80% (w/w), 또는 약 80% (w/w) 내지 약 90% (w/w)를 포함할 수 있다.

[0131] 일부 고체 제형은 덱스트로메토르판 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 30 mg 내지 약 350 mg, 약 20 mg 내지 약 50 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 40 mg 내지 약 50 mg, 약 40 mg 내지 약 42 mg, 약 42 mg 내지 약 44 mg, 약 44 mg 내지 약 46 mg, 약 46 mg 내지 약 48 mg, 약 48 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 200 mg, 약 50 mg 내지 약 70 mg, 약 80 mg 내지 약 100 mg, 약 110 mg 내지 약 130 mg, 약 170 mg 내지 약 190 mg, 약 60 mg, 약 90 mg, 약 120 mg, 또는 약 180 mg, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 덱스트로메토르판의 임의 양을 함유할 수 있다.

[0132] 치료 조성물에서 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물의 양은 달라질 수 있다. 덱스트로메토르판의 혈장 농도 증가가 필요한 경우, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물은 덱스트로메토르판의 혈장 농도를 증가시키는 양으로 투여되어야 한다. 예를 들어, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물은 8일째의 인간에서의 덱스트로메토르판의 혈장 농도를 얻는 양으로, 즉 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 투여되는 덱스트로메토르판의 동일 양의 혈장 농도의 적어도 약 2 배, 적어도 약 5 배, 적어도 약 10 배, 적어도 약 15 배, 적어도 약 20 배, 적어도 약 30 배, 적어도 약 40 배, 적어도 약 50 배, 적어도 약 60 배, 적어도 약 70 배, 또는 적어도 약 80 배로 투여되어야 한다.

[0133] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물은 8일째에, 덱스트로메토르판의 투여의 시간으로부터 곡선 하 12 시간 면적(AUC_{0-12}), 또는 투여 후 12 시간 동안 인간에서 평균 혈장 농도(C_{avg})를 얻는 양으로, 즉 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 투여되는 덱스트로메토르판의 동일 양의 혈장 농도의 적어도 약 2 배, 적어도 약 5 배, 적어도 약 10 배, 적어도 약 15 배, 적어도 약 20 배, 적어도 약 30 배, 적어도 약 40 배, 적어도 약 50 배, 적어도 약 60 배, 적어도 약 70 배, 또는 적어도 약 80 배로 인간에게 투여될 수 있다.

[0134] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물은 8일째의 인간에서의 덱스트로메토르판의 최대 혈장 농도(C_{max})를 얻는 양으로, 즉 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 투여되는 덱스트로메토르판의 동일 양의 혈장 농도의 적어도 약 2 배, 적어도 약 5 배, 적어도 약 10 배, 적어도 약 15 배, 적어도 약 20 배, 적어도 약 30 배, 또는 적어도 약 40 배로 인간에게 투여될 수 있다.

[0135] 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물의 공동 투여를 위해, 덱스트로메토르판 혈장 농도의 증가는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 투여되는 덱스트로메토르판의 동일 양과 비교할 때, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물이 투여되는 제1 일에 일어날 수 있다. 예를 들어, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물이 투여되는 제1 일에 덱스트로메토르판 혈장 농도는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 덱스트로메토르판의 동일 양을 투여함으로써 달성될 농도의 적어도 약 1.5 배, 적어도 약 2 배, 적어도 약 2.5 배, 적어도 약 3 배, 적어도 약 4 배, 적어도 약 5 배, 적어도 약 6 배, 적어도 약 7 배, 적어도 약 8 배, 적어도 약 9 배, 또는 적어도 약 10 배일 수 있다.

[0136] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물이 투여되는 제1 일에 덱스트로메토르판 AUC는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 덱스트로메토르판의 동일 양을 투여함으로써 달성될 AUC에 적어도 2 배일 수 있다.

[0137] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물이 투여되는 제1 일에 덱스트로메토르판 C_{max}는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 덱스트로메토르판의 동일 양을 투여함으로써 달성될 C_{max}에 적어도 2 배일 수 있다.

[0138] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물이 투여되는 제1 일에 덱스트로메토르판 최저치(예를 들어 투여 12 시간 후 혈장 농도)는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 덱스트로메토르판의 동일 양을 투여함으로써 달성될 최저치에 적어도 2 배일 수 있다.

[0139] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물은 덱스트로메토르판에 의한 치료의 적어도 2일 중 제1 일에 투여되며, 여기서 덱스트로메토르판 혈장 농도의 감소는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판과 비교할 때, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물, 및 덱스트로메토르판이 공동 투여되는 제1 일에 일어난다. 예를 들어, 제1 일에 덱스트로메토르판 혈장 농도는 부프로피온 없이 덱스트로메토르판의 동일 양을 투여함으로써 달성될 덱스트로메토르판 혈장 농도와 비교할 때 적어도 5% 줄어들 수 있다.

[0140] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물은 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 적어도 5일간 연속하여 공동 투여되며, 여기서 5일째에 덱스트로메토르판 혈장 농도는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 투여되는 덱스트로메토르판의 동일 양을 5일간 연속하여 투여함으로써 달성될 덱스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높다. 예를 들어, 5일째에 덱스트로메토르판 혈장 농도(예를 들어 투여 후 0 시간, 1 시간, 3 시간, 6 시간, 또는 12 시간에)는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 덱스트로메토르판의 동일 양을 5일간 연속하여 투여함으로써 달성될 농도의 적어도 5 배, 적어도 10 배, 적어도 20 배, 적어도 40 배, 적어도 50 배, 적어도 60 배, 적어도 65 배, 또는 약 500 배 이하일 수 있다.

[0141] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물, 및 덱스트로메토르판은 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 적어도 6일간 연속하여 공동 투여되며, 여기서 6일째에 덱스트로메토르판 혈장 농도는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 투여되는 덱스트로메토르판의 동일 양을 6일간 연속하여 투여함으로써 달성될 덱스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높다. 예를 들어, 6일째에 덱스트로메토르판 혈장 농도(예를 들어 투여 후 0 시간, 1 시간, 3 시간, 6 시간, 또는 12 시간에)는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 덱스트로메토르판의 동일 양을 6일간 연속하여 투여함으로써 달성될 농도의 적어도 5 배, 적어도 10 배, 적어도 20 배, 적어도 30 배, 적어도 50 배, 적어도 60 배, 적어도 70 배, 적어도 75 배, 또는 약 500 배 이하일 수 있다.

[0142] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물, 및 덱스트로메토르판은 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 적어도 7일간 연속하여 공동 투여되며, 여기서 7일째에 덱스트로메토르판 혈장 농도는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 투여되는 덱스트로메토르판의 동일 양을 7일간 연속하여 투여함으로써 달성될 덱스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높다. 예를 들어, 7일째에 덱스트로메토르판 혈장 농도(예를 들어 투여 후 0 시간, 1 시간, 3 시간, 6 시간, 또는 12 시간에)는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물

없이 덱스트로메토르판의 동일 양을 7일간 연속하여 투여함으로써 달성될 농도의 적어도 5 배, 적어도 10 배, 적어도 20 배, 적어도 30 배, 적어도 50 배, 적어도 70 배, 적어도 80 배, 적어도 90 배, 또는 약 500 배 이하일 수 있다.

[0143] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물, 및 덱스트로메토르판은 적어도 8일간 연속하여 공동 투여되며, 여기서 8일째에 덱스트로메토르판은 예를 들어 덱스트로메토르판과 부프로피온의 공동 투여 후 0 시간, 1 시간, 3 시간, 6 시간, 또는 12 시간에, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 투여되는 덱스트로메토르판의 동일 양을 8일간 연속하여 투여함으로써 달성될 혈장 농도의 적어도 5 배, 적어도 10 배, 적어도 20 배, 적어도 30 배, 적어도 50 배, 적어도 60 배, 적어도 70 배, 적어도 80 배, 적어도 90 배, 적어도 100 배, 또는 약 1,000 배 이하인 혈장 농도를 가진다.

[0144] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물, 및 덱스트로메토르판은 덱스트로메토르판으로의 치료를 필요로 하는 인간에게 적어도 8일간 연속하여 공동 투여되며, 여기서 8일째에 덱스트로르판 혈장 농도는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 투여되는 덱스트로메토르판의 동일 양을 8일간 연속하여 투여함으로써 달성될 덱스트로르판 혈장 농도보다 더 낮다. 예를 들어, 8일째에 덱스트로르판 혈장 농도(예를 들어 투여 후 0 시간, 1 시간, 3 시간, 6 시간, 또는 12 시간에)는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사산물 또는 전구 약물 없이 덱스트로메토르판의 동일 양을 7일간 연속하여 투여함으로써 달성될 덱스트로르판 혈장 농도와 비교하여, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% 줄어들 수 있다.

[0145] 일부 실시형태에서, 부프로피온은 적어도 약 100 ng·hr/mL, 적어도 약 200 ng·hr/mL, 적어도 약 500 ng·hr/mL, 적어도 약 600 ng·hr/mL, 적어도 약 700 ng·hr/mL, 적어도 약 800 ng·hr/mL, 적어도 약 900 ng·hr/mL, 적어도 약 1,000 ng·hr/mL, 적어도 약 1,200 ng·hr/mL, 적어도 1,600 ng·hr/mL, 또는 약 15,000 ng·hr/mL 이하인, 8일째의 인간에서의 부프로피온의 AUC_{0-12}를 얻는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0146] 일부 실시형태에서, 부프로피온은 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 20 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, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 120 ng/mL, 또는 약 1,500 ng/mL 이하인, 8일째의 인간에서의 부프로피온의 C_{avg}를 얻는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0147] 일부 실시형태에서, 부프로피온은 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 110 ng/mL, 적어도 약 120 ng/mL, 적어도 약 130 ng/mL, 적어도 약 140 ng/mL, 적어도 200 ng/mL, 또는 약 1,500 ng/mL 이하인, 8일째의 인간에서의 부프로피온의 C_{max}를 얻는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0148] 일부 액체 조성물은 부프로피온 약 0.0001% (w/v) 내지 약 50% (w/v), 약 0.01% (w/v) 내지 약 20% (w/v), 약 0.01% 내지 약 10% (w/v), 약 1% (w/v) 내지 약 3% (w/v), 약 3% (w/v) 내지 약 5% (w/v), 약 5% (w/v) 내지 약 7% (w/v), 약 5% (w/v) 내지 약 15% (w/v), 약 7% (w/v) 내지 약 10% (w/v), 약 10% (w/v) 내지 약 15% (w/v), 약 15% (w/v) 내지 약 20% (w/v), 약 20% (w/v) 내지 약 30% (w/v), 약 30% (w/v) 내지 약 40% (w/v), 또는 약 40% (w/v) 내지 약 50% (w/v), 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 부프로피온의 임의의 양을 포함할 수 있다.

[0149] 일부 액체 제형은 부프로피온 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지 약 90 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 70 mg 내지 약 95 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 105 mg 내지 약 200 mg, 약 110 mg 내지 약 140 mg, 약 180 mg 내지 약 220 mg, 약 280 mg 내지 약 320 mg, 약 200 mg, 약 150 mg, 또는 약 300 mg, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 부프로피온의 임의의 양을 함유할 수 있다.

[0150] 일부 고체 조성물은 부프로피온 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 70% (w/w) 내지 약 80% (w/w), 또는 약 80% (w/w) 내지 약 90% (w/w), 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 부프로피온의 임의의 양을 포함할 수 있다.

[0151] 일부 고체 제형은 부프로피온 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지 약 90 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 70 mg 내지 약 95 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 105 mg 내지 약 200 mg, 약 110 mg 내지 약 140 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 180 mg 내지 약 220 mg, 약 280 mg 내지 약 320 mg, 약 200 mg, 약 150 mg, 또는 약 300 mg, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 부프로피온의 임의의 양을 함유할 수 있다.

[0152] 일부 실시형태에서, 부프로피온은 약 0.1 μM 내지 약 10 μM, 약 0.1 μM 내지 약 5 μM, 약 0.2 μM 내지 약 3 μM, 0.1 μM 내지 약 1 μM, 약 0.2 μM 내지 약 2 μM, 1 μM 내지 약 10 μM, 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 2 μM 내지 약 3 μM, 또는 약 2.8 μM 내지 약 3 μM, 약 1.5 μM 내지 약 2 μM, 약 4.5 μM 내지 약 5 μM, 약 2.5 μM 내지 약 3 μM, 약 1.8 μM, 약 4.8 μM, 약 2.9 μM, 약 2.8 μM의 부프로피온 혈장 농도, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의 혈장 농도를 얻는 용량으로 투여된다.

[0153] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온 또는 히드록시부프로피온의 전구 약물은 약 0.1 μM 내지 약 10 μM, 약 0.1 μM 내지 약 5 μM, 약 0.2 μM 내지 약 3 μM, 0.1 μM 내지 약 1 μM, 약 0.2 μM 내지 약 2 μM, 1 μM 내지 약 10 μM, 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 2 μM 내지 약 3 μM, 또는 약 2.8 μM 내지 약 3 μM, 약 1.5 μM 내지 약 2 μM, 약 4.5 μM 내지 약 5 μM, 약 2.5 μM 내지 약 3 μM, 약 1.8 μM, 약 4.8 μM, 약 2.9 μM, 약 2.8 μM의 히드록시부프로피온 혈장 농도, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의 혈장 농도를 얻는 용량으로 투여된다.

[0154] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온 또는 히드록시부프로피온의 전구 약물은 적어도 약 3,000 ng·hr/mL, 적어도 약 7,000 ng·hr/mL, 적어도 약 10,000 ng·hr/mL, 적어도 약 15,000 ng·hr/mL, 적어도 약 20,000 ng·hr/mL, 적어도 약 30,000 ng·hr/mL, 약 50,000 ng·hr/mL 이하, 약 150,000 ng·hr/mL 이하인, 8일째의 인간에서의 히드록시부프로피온의 AUC_{0-12}를 얻는 양으로, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의 AUC를 얻는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0155] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온 또는 히드록시부프로피온의 전구 약물은 적어도 약 300 ng/mL, 적어도 약 700 ng/mL, 적어도 약 1,000 ng/mL, 적어도 약 1,500 ng/mL, 적어도 약 2,000 ng/mL, 적어도 약 4,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 이하, 약 50,000 ng/mL 이하인, 8일째의 인간에서의 히드록시부프로피온의 C_{max}를 얻는 양으로, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의 C_{max}를 얻는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0156] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온 또는 히드록시부프로피온의 전구 약물은 적어도 약 200 ng/mL, 적어도 약 300 ng/mL, 적어도 약 700 ng/mL, 적어도 약 1,000 ng/mL, 적어도 약 1,500 ng/mL, 적어도 약 2,000 ng/mL, 적어도 약 4,000 ng/mL, 약 10,000 ng/mL 이하, 약 50,000 ng/mL 이하인, 8일째의 인간에서의 히드록시부프로피온의 C_{avg}를 얻는 양으로, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의 C_{avg}를 얻는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0157] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 트레오히드록시부프로피온의 전구 약물은 약 0.1 μM 내지 약 10 μM, 약 0.1 μM 내지 약 5 μM, 약 0.2 μM 내지 약 3 μM, 0.1 μM 내지 약 1 μM, 약 0.2 μM 내지 약 2 μM, 1 μM 내지 약 10 μM, 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 2 μM 내지 약 3 μM, 또는 약 2.8 μM 내지 약 3 μM, 약 1.5 μM 내지 약 2 μM, 약 4.5 μM 내지 약 5 μM, 약 2.5 μM 내지 약 3 μM, 약 1.8 μM, 약 4.8 μM, 약 2.9 μM, 약 2.8 μM의 트레오히드록시부프로피온 혈장 농도, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의 혈장 농도를 얻는 용량으로 투여된다.

[0158] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 트레오히드록시부프로피온의 전구 약물은 적어도 약 1,000 ng·hr/mL, 적어도 약 2,000 ng·hr/mL, 적어도 약 4,000 ng·hr/mL, 적어도 약 5,000 ng·hr/mL, 적어도 약 8,000 ng·hr/mL, 약 10,000 ng·hr/mL 이하, 약 40,000 ng·hr/mL 이하인, 8일째의 인간에

서의 트레오히드록시부프로피온의 AUC_{0-12}를 얻는 양으로, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의 AUC를 얻는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0159] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 트레오히드록시부프로피온의 전구 약물은 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 200 ng/mL, 적어도 약 400 ng/mL, 적어도 약 500 ng/mL, 적어도 약 600 ng/mL, 적어도 약 800 ng/mL, 약 2,000 ng/mL 이하, 약 10,000 ng/mL 이하인, 8일째의 인간에서의 트레오히드록시부프로피온의 C_{max}를 얻는 양으로, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의 C_{max}를 얻는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0160] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 트레오히드록시부프로피온의 전구 약물은 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 300 ng/mL, 적어도 약 400 ng/mL, 적어도 약 600 ng/mL, 적어도 약 800 ng/mL, 약 2,000 ng/mL 이하, 약 10,000 ng/mL 이하인, 8일째의 인간에서의 트레오히드록시부프로피온의 C_{avg}를 얻는 양으로, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의 C_{avg}를 얻는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0161] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 에리트로히드록시부프로피온의 전구 약물은 약 0.1 μM 내지 약 10 μM, 약 0.1 μM 내지 약 5 μM, 약 0.2 μM 내지 약 3 μM, 0.1 μM 내지 약 1 μM, 약 0.2 μM 내지 약 2 μM, 1 μM 내지 약 10 μM, 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 2 μM 내지 약 3 μM, 또는 약 2.8 μM 내지 약 3 μM, 약 1.5 μM 내지 약 2 μM, 약 4.5 μM 내지 약 5 μM, 약 2.5 μM 내지 약 3 μM, 약 1.8 μM, 약 4.8 μM, 약 2.9 μM, 약 2.8 μM의 에리트로히드록시부프로피온 혈장 농도, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의의 혈장 농도를 얻는 용량으로 투여된다.

[0162] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 에리트로히드록시부프로피온의 전구 약물은 적어도 약 200 ng·hr/mL, 적어도 약 400 ng·hr/mL, 적어도 약 700 ng·hr/mL, 적어도 약 1,000 ng·hr/mL, 적어도 약 1,500 ng·hr/mL, 적어도 약 3,000 ng·hr/mL, 약 5,000 ng·hr/mL 이하, 약 30,000 ng·hr/mL 이하인, 8일째의 인간에서의 에리트로히드록시부프로피온의 AUC_{0-12}를 얻는 양으로, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의의 혈장 농도를 얻는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0163] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 에리트로히드록시부프로피온의 전구 약물은 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 150 ng/mL, 적어도 약 200 ng/mL, 적어도 약 300 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 이하인, 8일째의 인간에서의 에리트로히드록시부프로피온의 C_{max}를 얻는 양으로, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의 C_{max}를 얻는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0164] 일부 실시형태에서, 부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 에리트로히드록시부프로피온의 전구 약물은 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 150 ng/mL, 적어도 약 200 ng/mL, 적어도 약 300 ng/mL, 약 1,000 ng/mL 이하, 약 5,000 ng/mL 이하인, 8일째의 인간에서의 에리트로히드록시부프로피온의 C_{avg}를 얻는 양으로, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의 C_{avg}를 얻는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0165] 덱스트로메토르판과 부프로피온을 둘 다 포함하는 조성물에 대해, 일부 액체는 결합한 덱스트로메토르판 및 부프로피온 약 0.0001% (w/v) 내지 약 50% (w/v), 약 0.01% (w/v) 내지 약 20% (w/v), 약 0.01% 내지 약 10% (w/v), 약 1% (w/v) 내지 약 3% (w/v), 약 3% (w/v) 내지 약 5% (w/v), 약 5% (w/v) 내지 약 7% (w/v), 약 5% (w/v) 내지 약 15% (w/v), 약 7% (w/v) 내지 약 10% (w/v), 약 10% (w/v) 내지 약 15% (w/v), 약 15% (w/v) 내지 약 20% (w/v), 약 20% (w/v) 내지 약 30% (w/v), 약 30% (w/v) 내지 약 40% (w/v), 약 40% (w/v) 내지 약 50% (w/v), 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의의 양을 포함할 수 있다. 일부 고체 조성물은 결합한 덱스트로메토르판 및 부프로피온 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 70% (w/w) 내지 약 80% (w/w), 약 80% (w/w) 내지 약 90% (w/w), 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의의 양을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 단일 조성물 또는 제형에서 덱스트로메토르판 대 부프로피온의 중량 비는 약 0.1 내지 약 2, 약 0.2 내지 약 1, 약 0.1 내지 약 0.3, 약 0.2 내지 약 0.4, 약 0.3 내지 약 0.5, 약 0.5 내지 약 0.7, 약 0.8 내지 약 1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.45, 약 0.6, 약 0.9, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의의 비일 수 있다.

[0166] 치료 화합물의 치료 유효량은 상황에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 덱스트로메토르판의 1일 용량은 경우에 따라 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 약 40 mg 내지 약 1000 mg, 약 20 mg 내지 약 600 mg, 약 60 mg 내지 약 700 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 35 mg, 약 35 mg 내지 약 40 mg, 약 40 mg 내지 약 45 mg, 약 45 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 55 mg, 약 55 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 140 mg, 약 160 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 220 mg 내지 약 260 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 340 mg 내지 약 380 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg 범위, 약 15 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 180 mg, 약 240 mg, 약 360 mg, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의의 1일 용량일 수 있다. 덱스트로메토르판은 1일 1회; 또는 각각 1일 용량의 약 반, 3분의 1, 4분의 1, 또는 6분의 1인 양으로 1일 2회 또는 12 시간마다, 1일 3회, 1일 4회, 또는 1일 6회 투여될 수 있다.

[0167] 부프로피온의 1일 용량은 경우에 따라 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 70 mg 내지 약 95 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 105 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 300 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 200 mg 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 600 mg, 약 360 mg 내지 약 440 mg, 약 560 mg 내지 약 640 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 600 mg 범위, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 600 mg, 또는 이들 값 중 어느 하나에 의해 경계가 있는 범위에서, 또는 이들 값 중 어느 하나의 사이에서 임의의 1일 용량일 수 있다. 부프로피온은 1일 1회; 또는 각각 1일 용량의 약 반 또는 3분의 1인 양으로 1일 2회 또는 12 시간마다, 또는 1일 3회 투여될 수 있다.

[0168] 일부 실시형태에서, 1) 부프로피온 약 50 mg/일 내지 약 100 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 150 mg/일, 약 150 mg/일 내지 약 300 mg/일, 약 150 mg/일 내지 약 200 mg/일, 약 200 mg/일 내지 약 250 mg/일, 약 250 mg/일 내지 약 300 mg/일, 또는 부프로피온 약 300 mg/일 내지 약 500 mg/일; 및/또는 2) 덱스트로메토르판 약 15 mg/일 내지 약 60 mg/일, 약 15 mg/일 내지 약 30 mg/일, 약 30 mg/일 내지 약 45 mg/일, 약 45 mg/일 내지 약 60 mg/일, 약 60 mg/일 내지 약 100 mg/일, 약 80 mg/일 내지 약 110 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 150 mg/일, 또는 약 100 mg/일 내지 약 300 mg/일이 이를 필요로 하는 인간에게 투여된다.

[0169] 일부 실시형태에서, 부프로피온 약 150 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 30 mg/일, 부프로피온 약 150 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 60 mg/일, 부프로피온 약 150 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 90 mg/일, 부프로피온 약 150 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 120 mg/일, 부프로피온 약 200 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 30 mg/일, 부프로피온 약 200 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 60 mg/일, 부프로피온 약 200 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 90 mg/일, 부프로피온 약 200 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 120 mg/일, 부프로피온 약 300 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 30 mg/일, 부프로피온 약 300 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 60 mg/일, 부프로피온 약 300 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 90 mg/일, 부프로피온 약 300 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 120 mg/일이 인간에게 투여된다.

[0170] 일부 실시형태에서, 부프로피온 약 100 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 15 mg/일을 1, 2 또는 3일간 인간에게 투여한 후, 부프로피온 약 200 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 30 mg/일을 투여한다. 일부 실시형태에서, 부프로피온 약 100 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 30 mg/일을 1, 2 또는 3일간 인간에게 투여한 후, 부프로피온 약 200 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 60 mg/일을 투여한다.

[0171] 일부 실시형태에서, 부프로피온 약 75 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 15 mg/일을 1, 2 또는 3일간 인간에게 투여한 후, 부프로피온 약 150 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 30 mg/일을 투여한다. 일부 실시형태에서, 부프로피온 약 75 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 30 mg/일을 1, 2 또는 3일간 인간에게 투여한 후, 부프로피온 약 150 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 60 mg/일을 투여한다.

[0172] 항우울제 화합물, 예컨대 부프로피온은 신경학적 상태, 예컨대 통증, 우울증 또는 기침을 치료하는데 필요한 동안 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항우울제 화합물, 예컨대 부프로피온, 및 덱스트로메토르판은 적어도 1일, 적어도 3일, 적어도 5일, 적어도 7일, 적어도 8일, 적어도 14일, 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 적어도 180일, 적어도 365일, 또는 그 이상동안 적어도 1일 1회, 예컨대 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다.

[0173] 치료 화합물은 경구 투여를 위해 예를 들어 불활성 희석제와 또는 식용 담체와 제제화될 수 있거나, 경질 또는 연질 셸 젤라틴 캡슐에 봉입되거나, 정제로 압축되거나, 음식물의 식품과 직접 일체화될 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 활성 화합물은 부형제와 일체화될 수 있고, 섭취 가능한 정제, 버컬정(buccal tablet), 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 등의 형태로 사용될 수 있다.

[0174] 정제, 트로키, 환제, 캡슐 등은 또한 하기 중 1종 이상을 함유할 수 있다: 결합제 예컨대 검 트래거캔스, 아카시아, 옥수수 전분, 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 인산이칼슘; 붕해제 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산, 등; 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘; 감미제 예컨대 수크로스, 락토스, 또는 사카린; 또는 향미제 예컨대 페퍼민트, 노루발풀의 오일, 또는 체리 향료. 단위 제형이 캡슐인 경우, 이것은 상기 형태의 물질 외에 액체 담체를 함유할 수 있다. 다양한 다른 물질이 코팅으로서 존재할 수 있으며, 예를 들어, 정제, 환제, 또는 캡슐은 셸락, 슈거 또는 둘 다로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 감미제로서 수크로스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향료, 예컨대 체리 또는 오렌지 향미료를 함유할 수 있다. 제형 또는 약학 조성물에서 물질이 사용된 양에서 약학적으로 순수하고, 실질적으로 무독성인 것이 바람직할 수 있다.

[0175] 일부 조성물 또는 제형은 액체일 수 있거나, 액체에 분산된 고체 상을 포함할 수 있다.

[0176] 치료 화합물은 비경구 또는 복강 내 투여를 위해 제제화될 수 있다. 유리 염기 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 활성 화합물의 용액은 계면활성제, 예컨대 히드록시프로필셀룰로오스와 적절히 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산물은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌글리콜, 및 이들의 혼합물 내에 분산되거나, 이들 중에 분산된 오일을 가질 수 있다. 저장과 사용의 통상 상태 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하는 보존제를 함유할 수 있다.

[0177] 구체적으로 예상되는 실시형태

[0178] 하기는 발명자가 구체적으로 예상하는 실시형태의 예이다:

[0179] **실시형태 1.** 통증 또는 신경 장애의 치료 방법으로서, 덱스트로메토르판의 치료 유효량과 항우울제 화합물의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

[0180] **실시형태 2.** 통증의 치료 방법으로서, 항우울제 화합물과 덱스트로메토르판을 병용하여 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

[0181] **실시형태 3.** 덱스트로메토르판의 통증 완화 특성을 향상시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판과 항우울제 화합물을 공동 투여하는 것을 포함하는 향상 방법.

[0182] **실시형태 4.** 덱스트로메토르판의 광범위 대사자인 인간에서 덱스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 덱스트로메토르판이 투여를 포함하는 치료를 받고 있는 인간에게 항우울제 화합물을 공동 투여하는 것을 포함하는 증가 방법.

[0183] **실시형태 5.** 인간에게 항우울제 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 덱스트로메토르판은 항우울제 화합물과 동시에 인간의 체내에 존재하는 억제 방법.

[0184] **실시형태 6.** 인간에게 항우울제 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 덱스트로메토르판의 대사 수명을 증가시키는 방법으로서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 덱스트로메토르판은 항우울제 화합물과 동시에 인간의 체내에 존재하는 증가 방법.

[0185] **실시형태 7.** 덱스트로메토르판의 광범위 대사를 보정하는 방법으로서, 항우울제 화합물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 보정 방법.

[0186] **실시형태 8.** 덱스트로메토르판의 통증 완화 특성을 개선하는 방법으로서, 덱스트로메토르판의 투여와 병용으로 항우울제 화합물을 통증에 대한 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 개선 방법.

[0187] **실시형태 9.** 덱스트로메토르판의 진해 특성을 개선하는 방법으로서, 기침에 대한 치료를 필요로 하는 인간에게

덱스트로메토르판의 투여와 병용으로 항우울제 화합물을 투여하는 것을 포함하는 개선 방법.

[0188] **실시형태 10.** 기침을 치료하는 방법으로서, 항우울제 화합물과 덱스트로메토르판을 병용하여 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

[0189] **실시형태 11.** 덱스트로메토르판의 치료 특성을 개선하는 방법으로서, 덱스트로메토르판의 투여와 병용으로 항우울제 화합물을 신경 장애에 대한 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 개선 방법.

[0190] **실시형태 12.** 신경 장애를 치료하는 방법으로서, 항우울제 화합물과 덱스트로메토르판을 병용하여 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

[0191] **실시형태 13.** 신경 장애를 치료하는 방법으로서, 항우울제 화합물과 덱스트로메토르판을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하며, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자인 치료 방법.

[0192] **실시형태 14.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 13에 있어서, 덱스트로메토르판과 항우울제 화합물은 별도 제형으로 투여되는 것인 방법.

[0193] **실시형태 15.** 덱스트로메토르판의 치료 유효량, 항우울제 화합물의 치료 유효량, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

[0194] **실시형태 16.** 덱스트로메토르판의 광범위 대사자인 인간에서 덱스트로메토르판의 대사를 억제하는 항우울제 화합물의 유효량과 덱스트로메토르판 적어도 20 mg을 포함하는 경구 제형.

[0195] **실시형태 17.** 실시형태 16에 있어서, 덱스트로메토르판 약 30 mg 내지 약 350 mg이 제형에 존재하는 것인 경구 제형.

[0196] **실시형태 18.** 실시형태 16 또는 17에 있어서, 부프로피온 약 100 mg 내지 약 4000 mg이 제형에 존재하는 것인 경구 제형.

[0197] **실시형태 19.** 실시형태 16, 17, 또는 18에 있어서, 경구 제형이 인간에게 투여될 때 약 0.1 μM 내지 약 10 μM의 부프로피온 혈장 농도를 얻는 부프로피온의 양을 포함하는 경구 제형.

[0198] **실시형태 20.** 실시형태 19에 있어서, 경구 제형이 인간에게 투여될 때 약 0.1 μM 내지 약 2 μM의 부프로피온 혈장 농도를 얻는 부프로피온의 양을 포함하는 경구 제형.

[0199] **실시형태 21.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 13에 있어서, 부프로피온은 약 0.1 μM 내지 약 10 μM의 부프로피온 혈장 농도를 얻는 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0200] **실시형태 22.** 실시형태 21에 있어서, 부프로피온은 약 0.3 μM 내지 약 1 μM의 부프로피온 혈장 농도를 얻는 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0201] **실시형태 23.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17에 있어서, 항우울제 화합물은 부프로피온 또는 이의 대사산물인 방법, 조성물, 또는 제형.

[0202] **실시형태 24.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17에 있어서, 항우울제 화합물은 부프로피온인 방법, 조성물, 또는 제형.

[0203] **실시형태 25.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17에 있어서, 항우울제 화합물은 클로미프라민, 독세핀, 플루옥세틴, 미안세린, 이미프라민, 2-클로로이미프라민, 아미트립틸린, 아목사핀, 데시프라민, 프로트립틸린, 트리미프라민, 노르트립틸린, 마프로틸린, 페넬진, 이소카르복사지드, 트란일시프로민, 파록세틴, 트라조돈, 시탈로프람, 세르트랄린, 아릴옥시인단아민, 베낙티진, 에스시탈로프람, 플루복사민, 벤라팍신, 데스벤라팍신, 둘옥세틴, 미르타자핀, 네파조돈, 셀레길린, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염인 방법, 조성물, 또는 제형.

[0204] **실시형태 26.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 또는 25에 있어서, 덱스트로메토르판은 기침의 치료를 위해 인간에게 투여되는 것인 방법.

[0205] **실시형태 27.** 신경 장애를 치료하는 방법으로서, 부프로피온 약 150 mg/일 내지 약 300 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 30 mg/일 내지 약 120 mg/일을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

[0206] **실시형태 28.** 신경 장애를 치료하는 방법으로서, 부프로피온 및 덱스트로메토르판을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하며, 부프로피온 및 덱스트로메토르판은 적어도 8일간 적어도 1일 1회 투여되는 치료 방법.

[0207] **실시형태 29.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 또는 27에 있어서, 부프로피온은 적어도 8일간 적어도 매일 인간에게 투여되는 것인 방법.

[0208] **실시형태 30.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28에 있어서, 덱스트로메토르판은 적어도 8일간 적어도 매일 인간에게 투여되는 것인 방법.

[0209] **실시형태 31.** 실시형태 28, 29, 또는 30에 있어서, 부프로피온은 부프로피온 없이 투여되는 동일 양의 덱스트로메토르판의 혈장 농도의 적어도 10 배인, 8일째의 인간에서의 덱스트로메토르판의 혈장 농도를 얻는 양으로 투여되는 것인 방법.

[0210] **실시형태 32.** 실시형태 28, 29, 30, 또는 31에 있어서, 부프로피온은 적어도 약 3000 ng·hr/mL인, 8일째의 히드록시부프로피온의 AUC_{0-12}를 얻는 양으로 투여되는 것인 방법.

[0211] **실시형태 33.** 실시형태 28, 29, 30, 31, 또는 32에 있어서, 부프로피온은 적어도 약 400 ng·hr/mL인, 8일째의 에리트로히드록시부프로피온의 AUC_{0-12}를 얻는 양으로 투여되는 것인 방법.

[0212] **실시형태 34.** 실시형태 28, 29, 30, 31, 32, 또는 33에 있어서, 부프로피온은 적어도 약 2000 ng·hr/mL인, 8일째의 트레오히드록시부프로피온의 AUC_{0-12}를 얻는 양으로 투여되는 것인 방법.

[0213] **실시형태 35.** 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, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 또는 34에 있어서, 덱스트로메토르판 대 부프로피온의 중량 비는 약 0.1 내지 약 0.5인 방법, 조성물, 또는 제형.

[0214] **실시형태 36.** 실시형태 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35에 있어서, 인간은 덱스트로메토르판의 광범위 대사자인 방법.

[0215] **실시형태 37.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36에 있어서, 부프로피온 약 150 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 30 mg/일을 인간에게 투여하는 것인 방법.

[0216] **실시형태 38.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36에 있어서, 부프로피온 약 150 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 60 mg/일을 인간에게 투여하는 것인 방법.

[0217] **실시형태 39.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36에 있어서, 부프로피온 약 200 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 30 mg/일을 인간에게 투여하는 것인 방법.

[0218] **실시형태 40.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36에 있어서, 부프로피온 약 100 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 15 mg/일을 약 1 내지 약 3일간 인간에게 투여한 후, 부프로피온 약 200 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 30 mg/일을 투여하는 것인 방법.

[0219] **실시형태 41.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36에 있어서, 부프로피온 약 200 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 60 mg/일을 인간에게 투여하는 것인 방법.

[0220] **실시형태 42.** 실시형태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36에 있어서, 부프로피온 약 100 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 30 mg/일을 약 1 내지 약 3일간 인간에게 투여한 후, 부프로피온 약 200 mg/일 및 덱스트로메토르판 약 60 mg/일을 투여하는 것인 방법.

[0221] **실시형태 43.** 실시형태 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 또는 42에 있어서, 덱스트로메토르판은 통증의 치료를 위해 인간에게 투여되는 것인 방법.

[0222] **실시형태 44.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 수술 후 통증, 암성 통증, 관절통, 요천추통, 근골격 통증, 중추 다발성 경화증 통증, 침해 수용성 통증, 또는 신경병성 통증을 포함하는 것인 방법.

[0223] **실시형태 45.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 근골격 통증, 신경병성 통증, 암 관련 통증, 급성 통증, 또는 침해수용성 통증을 포함하는 것인 방법.

[0224] **실시형태 46.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 수술 후 통증을 포함하는 것인 방법.

[0225] **실시형태 47.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 암성 통증을 포함하는 것인 방법.

[0226] **실시형태 48.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 관절통을 포함하는 것인 방법.

[0227] **실시형태 49.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 요천추통을 포함하는 것인 방법.

[0228] **실시형태 50.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 근골격 통증을 포함하는 것인 방법.

[0229] **실시형태 51.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 신경병성 통증을 포함하는 것인 방법.

[0230] **실시형태 52.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 침해 수용성 통증을 포함하는 것인 방법.

[0231] **실시형태 53.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 만성 근골격 통증을 포함하는 것인 방법.

[0232] **실시형태 54.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 류마티스 관절염과 관련되는 것인 방법.

[0233] **실시형태 55.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 소아 류마티스 관절염과 관련되는 것인 방법.

[0234] **실시형태 56.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 골관절염과 관련되는 것인 방법.

[0235] **실시형태 57.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 축성 척추 관절염과 관련되는 것인 방법.

[0236] **실시형태 58.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 강직성 척추염과 관련되는 것인 방법.

[0237] **실시형태 59.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 당뇨병성 말초 신경병과 관련되는 것인 방법.

[0238] **실시형태 60.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 대상포진 후 신경통과 관련되는 것인 방법.

[0239] **실시형태 61.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 3차 신경통과 관련되는 것인 방법.

[0240] **실시형태 62.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 모노신경근병과 관련되는 것인 방법.

[0241] **실시형태 63.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 환상 사지 통증과 관련되는 것인 방법.

[0242] **실시형태 64.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 중추통과 관련되는 것인 방법.

[0243] **실시형태 65.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 암 관련 통증을 포함하는 것인 방법.

[0244] **실시형태 66.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 요신경근 압박과 관련되는 것인 방법.

[0245] **실시형태 67.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 척수 손상과 관련되는 것인 방법.

[0246] **실시형태 68.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 뇌졸중 후 통증과 관련되는 것인 방법.

[0247] **실시형태 69.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 중추 다발성 경화증 통증과 관련되는 것인 방법.

[0248] **실시형태 70.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 HIV 관련 신경병과 관련되는 것인 방법.

[0249] **실시형태 71.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 방사 요법 관련 신경병과 관련되는 것인 방법.

[0250] **실시형태 72.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 화학 요법 관련 신경병과 관련되는 것인 방법.

[0251] **실시형태 73.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 치통을 포함하는 것인 방법.

[0252] **실시형태 74.** 실시형태 43에 있어서, 통증은 원발성 월경통과 관련되는 것인 방법.

[0253] **실시형태 75.** 실시형태 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 또는 74에 있어서, 덱스트로메토르판 90 mg/일을 인간에게 투여하는 것인 방법.

[0254] **실시형태 76.** 실시형태 75에 있어서, 덱스트로메토르판 45 mg을 1일 2회 인간에게 투여하는 것인 방법.

[0255] **실시형태 77.** 실시형태 75 또는 76에 있어서, 부프로피온 150 mg/일을 인간에게 투여하는 것인 방법.

[0256] **실시형태 78.** 실시형태 75 또는 76에 있어서, 부프로피온 180 mg/일을 인간에게 투여하는 것인 방법.

[0257] **실시형태 79.** 실시형태 75 또는 76에 있어서, 부프로피온 200 mg/일을 인간에게 투여하는 것인 방법.

[0258] **실시형태 80.** 청구항 123 또는 124에 있어서, 부프로피온 300 mg/일을 인간에게 투여하는 것인 방법.

[0259] 미국 가특허출원 제61/900,354호 전체를 본원에서 참조로서 원용한다.

[0260] **실시예**

[0261] **실시예 1**

[0262] 하기 표 1에 제시한 바와 같이, 15명의 인간 대상을 덱스트로메토르판(DM)을 단독으로, 또는 부프로피온과 병용하여 DM을 수용하는 2개의 처리군 중 하나로 무작위화하였다.

표 1

[0263]

연구 디자인				
군	용량 수준 부프로피온/DM	투여 계획	기간	대상 총수
A	0 mg/60 mg	DM: 1일 2회, 1-8일째	1-8일	8
B	150 mg/60 mg	부프로피온: 1일 1회, 1-3일째; 1일 2회, 4-8일째 DM: 1일 2회, 1-8일째	1-8일	7

[0264] 모든 대상은 CYP2D6 유전자 검사에 의해 확인된 바와 같이, 덱스트로메토르판의 초고속 대사자를 포함하여, 광범위 대사자이었다. 덱스트로메토르판을 1-8일째에 12 시간 간격으로 투여하였고, 8일째에 최종 아침 용량이었다. 부프로피온을 1-3일째에 1일 1회 투여하였고, 이후 12 시간 간격으로 투여하였으며, 8일째에 최종 아침 용량이었다.덱스트로메토르판, 총 덱스트로르판, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 및 트레오히드록시부프로피온의 농도 분석을 위해 1일 및 8일째에 혈장 샘플을 수집하였다. 덱스트로메토르판의 최저 농도의 측정을 위해 1, 5, 6, 및 8일째에 투여 후 대략 12 시간에 혈장 샘플을 얻었다.LC-MS/MS를 사용하여 덱스트로메토르판, 총 덱스트로르판(비포합형 및 글루쿠로니드형), 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 및 트레오히드록시부프로피온의 농도를 측정하였다. 약물 동태 파라미터를 산출하였다. 문헌[Jurica et al. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2012, 37, 486-490]에 기재된 바와 같이 덱스트로메토르판/덱스트로르판 대사 비율을 계산함으로써 덱스트로메토르판 대사자 상태의 표현형 결정을 수행하였다. 투여 3 시간 후 덱스트로메토르판과 덱스트로르판의 혈장 농도를 사용하였고, 0.3 이상의 덱스트로메토르판/덱스트로르판 비는 부전 대사자 표현형을 나타냈다.

[0265] **결과**

[0266] 도 1과 표 2에 예시된 바와 같이, 덱스트로메토르판의 혈장 농도는 부프로피온 투여에 의해 상당히 증가하였다.

표 2

[0267]

평균 8일째 덱스트로메토르판 혈장 농도(ng/mL)		
시간 (h)	덱스트로메토르판 (군 A)	덱스트로메토르판 + 부프로피온 (군 B)
0	1.2	110.6
1	2.4	129.3
2	3.6	153.9
3	3.6	151.6
4	3.3	149.1
6	2.5	150.0
8	1.9	144.4
12	1.1	119.3
24	0.4	95.3
36	0.1	69.0

[0268] 도 2-4에 도시한 바와 같이, 덱스트로메토르판의 AUC는 부프로피온의 투여에 의해 상당히 증가하였다. 도 5에 도시한 바와 같이, 덱스트로메토르판과 부프로피온의 투여로 덱스트로메토르판의 단독 투여와 비교할 때 8일째에 평균 덱스트로메토르판 AUC_{0-12}, AUC_{0-24}, 및 AUC_{0-inf}에서 대략 60 배, 80 배, 및 175 배 증가시켰다. 도 6에 도시한 바와 같이, 덱스트로메토르판 AUC의 증가가 1일째에 빨리 일어났다(AUC_{0-12}에서 대략 3 배 증가).덱스트로메토르판의 최저 혈장 농도는 도 7과 표 3에 예시한 바와 같이 부프로피온의 투여에 의해 상당히 증가하였다. 덱스트로메토르판과 부프로피온의 투여로 덱스트로메토르판의 단독 투여와 비교할 때 8일째에 덱스트로메토르판의 평균 최저 혈장 농도에서 대략 105 배 증가시켰다.8일째에 평균 덱스트로메토르판 평균 혈장 농도(C_{avg})는 덱스트로메토르판의 단독 투여와 비교할 때 부프로피온 투여에 의해 대략 60 배 증가하였다. 최대 평균 혈장 농도(C_{max})는 또한 도 8에 도시한 바와 같이 상당히 증가하였다.

표 3

[0269]

평균 최저 덱스트로메토르판 혈장 농도(ng/mL)			
	덱스트로메토르판 (군 A)	덱스트로메토르판 + 부프로피온 (군 B)	배수 변화
1일째	0.7	2.5	3.5
5일째	1.2	80.9	70
6일째	1.3	102.2	78
7일째	1.2	110.6	94
8일째	1.1	119.3	105

[0270] 덱스트로메토르판의 T_{max} 및 배출 반감기($T_{1/2\ el}$)는 8일째에 부프로피온의 투여에 의해 상당히 증가하였다. 덱스트로메토르판과 부프로피온의 투여는 덱스트로메토르판 단독에 대한 2.3 시간과 비교하여, 3.6 시간의 평균 T_{max}를 얻었다. 덱스트로메토르판과 부프로피온의 투여는 덱스트로메토르판 단독에 대한 6.6 시간과 비교하여, 27.7 시간의 평균 $T_{1/2\ el}$을 얻었다.도 9와 표 4에 예시한 바와 같이, 덱스트로르판의 혈장 농도는 부프로피온 투여에 의해 상당히 감소하였다.

표 4

[0271]

평균 8일째 덱스트로르판 혈장 농도(ng/mL)		
시간 (h)	덱스트로메토르판 (군 A)	덱스트로메토르판 + 부프로피온 (군 B)
0	132.4	165.3
1	688.9	190.7
2	959.1	214.9
3	778.1	214.4
4	594.9	205.1
6	324.7	172.5
8	189.6	159.6
12	74.8	152.8
24	12.2	133.0
36	0.1	107.6

[0272] 도 10-11에 도시한 바와 같이, 부프로피온의 투여에 의해 8일째에 평균 덱스트로르판 C_{max}에서 대략 78% 감소, 및 평균 덱스트로르판 AUC_{0-12}에서 대략 55% 감소가 있었다.덱스트로메토르판 대사자 상태의 표현형 결정에서는 1일째에 어느 처리 부문에서도 대상자가 부전 대사자가 아니었음을 보여주었다. 그러나 8일째에 부프로피온으로 처리된 대상의 100%는 덱스트로메토르판 단독으로 처리된 대상의 0%와 비교하여 부전 대사자 상태로 전환되었다. 평균 혈장 덱스트로메토르판/덱스트로르판 대사 비는 부프로피온 투여에 의해 1일째에 0.01에서 8일째에 0.71로 증가하였다. DM 단독으로 투여된 군에서 평균 비는 1일째에 0.00이었고, 8일째에 변화없이 유지되었다.8일째에 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 및 트레오히드록시부프로피온의 평균 혈장 농도는 부프로피온 투여 후 각각 적어도 10 ng/mL, 200 ng/mL, 20 ng/mL, 및 100 ng/mL이었다.본 섹

션에서 사용된 바와 같이, 용어 "배수 변화" 또는 "배수 증가"는 덱스트로메토르판과 함께 부프로피온에 대한 값 대 덱스트로메토르판 단독에 대한 동일한 값의 비(즉 덱스트로메토르판 단독에 대한 동일한 값으로 나눈 덱스트로메토르판과 함께 부프로피온에 대한 값)를 의미한다.

[0273] 달리 지시되지 않는 한, 명세서와 특허청구범위에서 사용되는, 성분의 양, 특성 예컨대 분자량, 반응 조건, 등을 표시하는 모든 숫자는 모든 경우에 정확한 값 둘 다를 나타내는 것으로서 그리고 용어 "약"으로 수식되는 것으로서 이해될 것이다. 따라서 반대로 지시되지 않는 한, 명세서와 첨부 특허청구범위에서 제시되는 숫자 파라미터는 얻어질 것으로 보이는 바람직한 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 적어도, 그리고 특허청구범위에 균등론의 적용을 제한하려는 시도로서가 아니라, 숫자 파라미터는 각각 적어도 기록된 유효 자릿수에 비추어 그리고 통상의 반올림 기법을 적용함으로써 해석되어야 한다.

[0274] 본 발명을 기술하는 문맥에서(특히 하기 특허청구범위의 문맥에서) 사용되는 용어 관사("a', "an", "the") 및 유사 대상물은 본원에서 달리 지시되지 않거나 문맥에서 명백하게 부인하지 않는 한, 단수와 복수 둘 다 포함하는 것으로 해석될 것이다. 본원에서 기재하는 모든 방법은 본원에서 달리 지시되지 않거나 문맥에서 명백하게 부인하지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에서 제공되는, 어느 하나의 예 및 모든 예, 또는 전형적인 언어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더 양호하게 밝히고자 하는 것이며, 어떠한 특허청구범위에 대한 제한이 되지 않는다. 명세서에서 어떠한 언어도 본 발명의 실시에 필수적인 주장하지 않은 어떠한 요소를 나타내는 것으로서 해석되지 않는다.

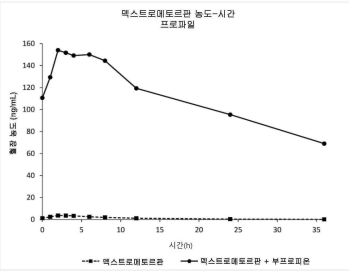
[0275] 본원에서 개시하는 대체 요소 또는 실시형태의 그룹화는 제한으로서 해석되지 않는다. 그룹 멤버는 각각 개별적으로 또는 그룹의 다른 멤버 또는 본원에서 발견되는 다른 요소와 임의 조합으로 언급되고 청구될 수 있다. 그룹 중 하나 이상의 멤버는 편리성 및/또는 특허성의 이유로 그룹에 포함되거나, 삭제될 수 있다는 것이 예상된다. 어느 하나의 이러한 포함 또는 삭제가 발생하는 경우, 명세서는 특허청구범위에서 사용되는 모든 마커쉬 그룹의 설명을 만족하도록 이와 같이 변형되는 그룹을 포함하는 것으로 생각된다.

[0276] 본 발명자들에게 알려진, 본 발명을 실시하기 위한 최상의 모드를 포함하여, 특정 실시형태가 본원에서 기재되어 있다. 물론, 이들 기재한 실시형태에 대한 변형은 상기 설명을 읽을 때 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명자는 숙련 기술자가 이러한 변형을 필요에 따라 사용할 것으로 예상하며, 본 발명자들은 본 발명이 본원에서 구체적으로 기재한 것 이외의 방법으로도 실시될 것을 의도한다. 따라서 특허청구범위는 적용 가능한 법이 허용하는 청구범위에 인용되는 주제의 모든 변형과 균등물을 포함한다. 더구나, 본원에서 달리 지시되지 않거나 그렇지 않으면 문맥에서 명백하게 부인하지 않는 한 이들의 모든 가능한 변형에서 상기에 기재한 요소의 임의 조합이 예상된다.

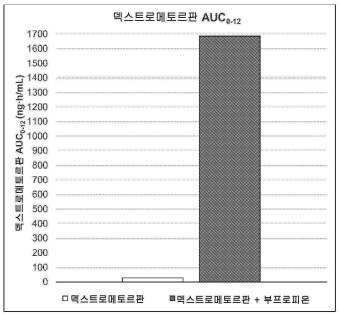
[0277] 끝으로, 본원에서 개시한 실시형태는 당연히 청구범위에 대한 원칙의 예시이다. 사용될 수 있는 다른 변형이 특허청구범위 내에 있다. 따라서 예로서, 그러나 제한은 아니게, 대체 실시형태는 본원에서의 교시에 따라 이용될 수 있다. 따라서 청구범위는 제시되고 기재한 바와 같이 정확하게 실시형태로 한정되지 않는다.

도면

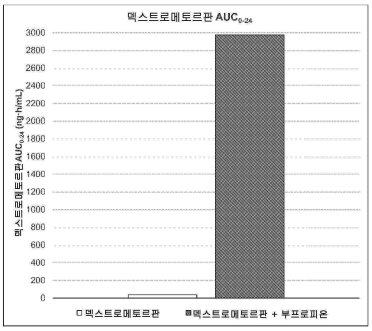
도면1



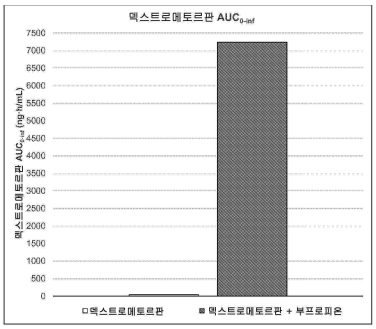
도면2



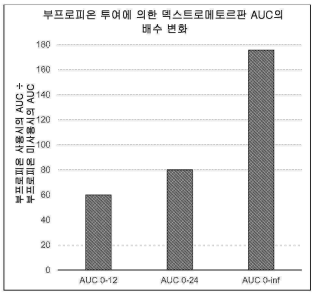
도면3



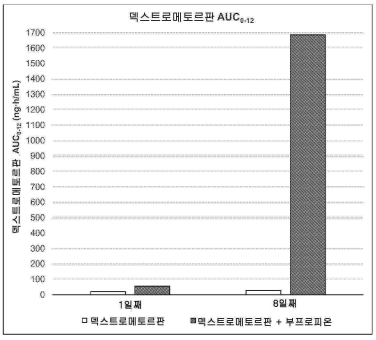
도면4



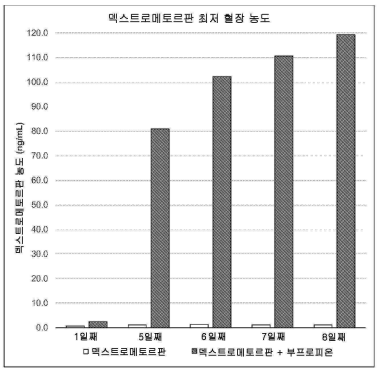
도면5



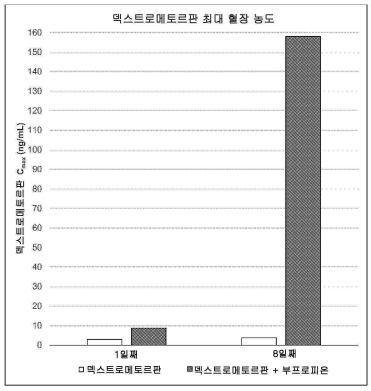
도면6



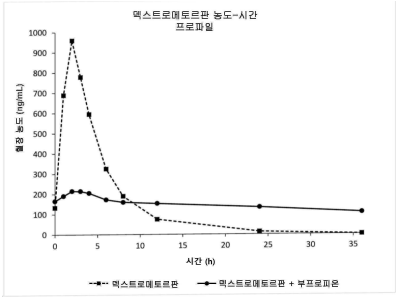
도면7



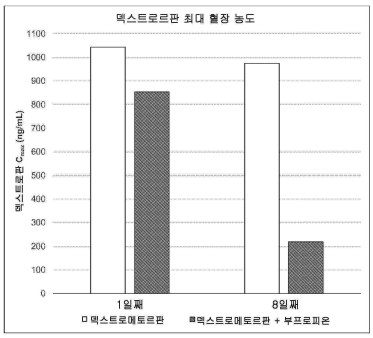
도면8



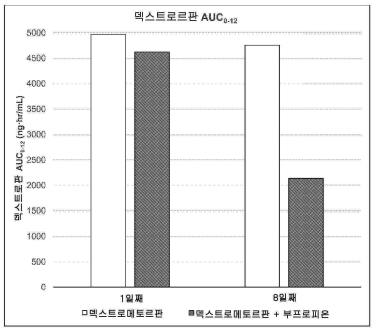
도면9



도면10


덱스트로르판 최대 혈장 농도
덱스트로르판 C_{max} (ng/mL)
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
1일째
8일째
덱스트로메토르판
덱스트로메토르판 + 부프로피온

도면11


덱스트로르판 AUC_{0-12}
덱스트로르판 AUC_{0-12} (ng·hr/mL)
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
1일째
8일째
덱스트로메토르판
덱스트로메토르판 + 부프로피온