(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0154700
(43) 공개일자 2024년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/196 (2006.01) *A61P 27/16* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/196 (2013.01)
A61P 27/16 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7034793(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년02월08일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7025754
원출원일자(국제) 2019년02월08일
심사청구일자 2022년02월07일
(85) 번역문제출일자 2024년10월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/017201
(87) 국제공개번호 WO 2019/157273
국제공개일자 2019년08월15일
(30) 우선권주장
62/628,020 2018년02월08일 미국(US)
62/628,541 2018년02월09일 미국(US)

(71) 출원인
오비드 테라퓨틱스 인크.
미국, 뉴욕 10001, 뉴욕, 14 플로어, 9 에비뉴 441
(72) 발명자
듀링, 매튜
미국 코네티컷 06883, 웨스턴, 시더 레인 14
(74) 대리인
특허법인(유한) 대아

전체 청구항 수 : 총 94 항

(54) 발명의 명칭 **이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, 주의력 결핍 과잉행동 장애 및 중독의 치료에 있어서 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴) 시클로펜탄-1-카르복시산 및 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산의 용도**

(57) 요 약

(1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용해 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공된다. (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용해 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선하는 데 사용될 수 있는 약학적 조성물이 제공된다.

명 세 서

청구범위

청구항 1

이명을 치료하는 방법으로서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양을 0.01 mg 내지 500 mg의 양으로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 환자에서 이명의 하나 이상의 증상을 개선시키는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 개선은 투여 후 6시간을 초과하는 시간 동안 제공되는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 환자에게 약 1 mg 내지 100 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 환자에게 약 25 mg 내지 80 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 24시간의 기간 동안 대상체에게 투여되는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 1 mg 내지 500 mg인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 내지 4회 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 투여는 경구, 구강, 설하, 직장, 국소, 비강, 질 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 이루어지는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 방법은 한쪽 귀 또는 양쪽 귀의 울림(ringing), 웅웅거림(roaring), 잡음(static), 윙윙거림(buzzing), 쉿쉿거림(hissing), 쉭하는 소리(whooshing), 크리켓 소리(cricket noises), 잭해머 소리(jackhammer noises) 및/또는 휘파람 소리(whistling)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 증상을 개선시키는, 방법.

청구항 9

이명을 치료하는 방법으로서, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.01 mg 내지 75 mg의 양으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 대상체에게 0.1 mg 내지 50 mg의 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 이명을 치료하는 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 대상체에게 0.1 mg 내지 10 mg의 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 이명을 치료하는 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 24시간의 기간 동안 대상체에게 투여되는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 1 mg 내지 10 mg인, 이명을 치료하는 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 내지 4회 투여되는, 이명을 치료하는 방법.

청구항 14

제9항에 있어서, 투여는 경구, 구강, 설하, 직장, 국소, 비강, 질 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 이루어지는, 이명을 치료하는 방법.

청구항 15

제9항에 있어서, 상기 방법은 한쪽 귀 또는 양쪽 귀의 울림, 웅웅거림, 잡음, 윙윙거림, 쉿쉿거림, 쉭하는 소리, 크리켓 소리, 잭해머 소리 및/또는 휘파람 소리로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 증상을 개선시키는, 이명을 치료하는 방법.

청구항 16

급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법으로서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 0.01 mg 내지 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 환자에게서 이명의 하나 이상의 증상을 개선시키는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 개선은 투여 후 6시간을 초과하는 시간 동안 제공되는, 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 환자에게 약 1 mg 내지 100 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 환자에게 약 25 mg 내지 80 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 24시간의 기간 동안 대상체에게 투여되는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 1 mg 내지 500 mg인, 방법.

청구항 21

제16항에 있어서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 내지 4회 투여되는, 방법.

청구항 22

제16항에 있어서, 투여는 경구, 구강, 설하, 직장, 국소, 비강, 질 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 이루어지는, 방법.

청구항 23

제16항에 있어서, 상기 방법은 난청(hearing loss), 이충만감(aural fullness) 및 이명(tinnitus)으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 증상을 개선시키는, 방법.

청구항 24

급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법으로서, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.01 mg 내지 75 mg의 양으로 급성 감각신경성 난청 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 대상체에게 0.1 mg 내지 50 mg의 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 대상체에게 0.1 mg 내지 10 mg의 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 24시간의 기간 동안 대상체에게 투여되는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 1 mg 내지 10 mg인, 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법.

청구항 28

제24항에 있어서, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 내지 4회 투여되는, 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법.

청구항 29

제24항에 있어서, 투여는 경구, 구강, 설하, 직장, 국소, 비강, 질 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 이루어지는, 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법.

청구항 30

제24항에 있어서, 상기 방법은 난청, 이충만감 및 이명으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 증상을 개선시키는, 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법.

청구항 31

메니에르병을 치료하는 방법으로서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 0.01 mg 내지 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 환자에게서 메니에르병의 하나 이상의 증상을 개선시키는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 개선은 투여 후 6시간을 초과하는 시간 동안 제공되는, 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 환자에게 약 1 mg 내지 100 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 34

제31항에 있어서, 환자에게 약 25 mg 내지 80 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 35

제31항에 있어서, 24시간의 기간 동안 대상체에게 투여되는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜

탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 1 mg 내지 500 mg인, 방법.

청구항 36

제31항에 있어서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 내지 4회 투여되는, 방법.

청구항 37

제31항에 있어서, 투여는 경구, 구강, 설하, 직장, 국소, 비강, 질 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 이루어지는, 방법.

청구항 38

제31항에 있어서, 상기 방법은 손상된 귀에서 현기증(vertigo), 난청(hearing loss), 이명(tinnitus), 소리에 대한 과민증(hypersensitivity to sounds), 및 이충만감(aural fullness)으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 증상을 개선시키는, 방법.

청구항 39

메니에르병을 치료하는 방법으로서, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.01 mg 내지 75 mg의 양으로 급성 감각신경성 난청 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 대상체에게 0.1 mg 내지 50 mg의 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 메니에르병을 치료하는 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 대상체에게 0.1 mg 내지 10 mg의 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 메니에르병을 치료하는 방법.

청구항 42

제39항에 있어서, 24시간의 기간 동안 대상체에게 투여되는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 1 mg 내지 10 mg인, 메니에르병을 치료하는 방법.

청구항 43

제39항에 있어서, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 내지 4회 투여되는, 메니에르병을 치료하는 방법.

청구항 44

제39항에 있어서, 투여는 경구, 구강, 설하, 직장, 국소, 비강, 질 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 이루어지는, 메니에르병을 치료하는 방법.

청구항 45

제39항에 있어서, 상기 방법은 손상된 귀에서 현기증, 난청, 이명, 소리에 대한 과민증 및 이충만감으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 증상을 개선시키는, 메니에르병을 치료하는 방법.

청구항 46

투렛 증후군을 치료하는 방법으로서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 0.01 mg 내지 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 환자에게서 투렛 증후군의 하나 이상의 증상을 개선시키는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 개선은 투여 후 6시간을 초과하는 시간 동안 제공되는, 방법.

청구항 48

제46항에 있어서, 환자에게 약 1 mg 내지 100 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 49

제46항에 있어서, 환자에게 약 25 mg 내지 80 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 50

제46항에 있어서, 24시간의 기간 동안 대상체에게 투여되는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 1 mg 내지 500 mg인, 방법.

청구항 51

제46항에 있어서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 내지 4회 투여되는, 방법.

청구항 52

제46항에 있어서, 투여는 경구, 구강, 설하, 직장, 국소, 비강, 질 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 이루어지는, 방법.

청구항 53

제46항에 있어서, 상기 방법은 적어도 하나의 틱 증상의 개선시키는, 방법.

청구항 54

투렛 증후군을 치료하는 방법으로서, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.01 mg 내지 75 mg의 양으로 투렛 증후군 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 대상체에게 0.1 mg 내지 50 mg의 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 투렛 증후군을 치료하는 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 대상체에게 0.1 mg 내지 10 mg의 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 투렛 증후군을 치료하는 방법.

청구항 57

제54항에 있어서, 24시간의 기간 동안 대상체에게 투여되는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 1 mg 내지 10 mg인, 투렛 증후군을 치료하는 방법.

청구항 58

제54항에 있어서, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 내지 4회 투여되는, 투렛 증후군을 치료하는 방법.

청구항 59

제54항에 있어서, 투여는 경구, 구강, 설하, 직장, 국소, 비강, 질 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 이루어지는, 투렛 증후군을 치료하는 방법.

청구항 60

제54항에 있어서, 상기 방법은 적어도 하나의 틱 증상의 개선시키는, 투렛 증후군을 치료하는 방법.

청구항 61

주의력 결핍 과잉행동 장애를 치료하는 방법으로서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 0.01 mg 내지 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 환자에게서 주의력 결핍 과잉행동 장애의 하나 이상의 증상을 개선시키는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 개선은 투여 후 6시간을 초과하는 시간 동안 제공되는, 방법.

청구항 63

제61항에 있어서, 환자에게 약 1 mg 내지 100 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 64

제61항에 있어서, 환자에게 약 25 mg 내지 80 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 65

제61항에 있어서, 24시간의 기간 동안 대상체에게 투여되는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 1 mg 내지 500 mg인, 방법.

청구항 66

제61항에 있어서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 내지 4회 투여되는, 방법.

청구항 67

제61항에 있어서, 투여는 경구, 구강, 설하, 직장, 국소, 비강, 질 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 이루어지는, 방법.

청구항 68

제61항에 있어서, 하나 이상의 증상은 부주의, 과잉 행동-충동적 행동, 또는 부주의 및 과잉행동-충동적 행동의 조합인, 방법.

청구항 69

주의력 결핍 과잉행동 장애를 치료하는 방법으로서, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.01 mg 내지 75 mg의 양으로 주의력 결핍 과잉행동 장애 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 대상체에게 0.1 mg 내지 50 mg의 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 주의력 결핍 과잉행동 장애를 치료하는 방법.

청구항 71

제69항에 있어서, 대상체에게 0.1 mg 내지 10 mg의 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 주의력 결핍 과잉행동 장애를 치료하는 방법.

청구항 72

제69항에 있어서, 24시간의 기간 동안 대상체에게 투여되는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 1 mg 내지 10 mg인, 주의력 결핍 과잉행동 장애를 치료하는 방법.

청구항 73

제69항에 있어서, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 내지 4회 투여되는, 주의력 결핍 과잉행동 장애를 치료하는 방법.

청구항 74

제69항에 있어서, 투여는 경구, 구강, 설하, 직장, 국소, 비강, 질 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 이루어지는, 주의력 결핍 과잉행동 장애를 치료하는 방법.

청구항 75

제69항에 있어서, 상기 방법은 주의력 결핍 과잉행동 장애의 적어도 하나의 증상을 개선시키며, 상기 적어도 하나의 증상은 부주의, 과잉행동-충동적 행동, 또는 부주의 및 과잉행동-충동적 행동의 조합인, 주의력 결핍 과잉행동 장애를 치료하는 방법.

청구항 76

중독을 치료하는 방법으로서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 0.01 mg 내지 500 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 환자에게서 중독의 하나 이상의 증상을 개선시키는, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 개선은 투여 후 6시간을 초과하는 시간 동안 제공되는, 방법.

청구항 78

제76항에 있어서, 환자에게 약 1 mg 내지 100 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 79

제76항에 있어서, 환자에게 약 25 mg 내지 80 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 투여되는, 방법.

청구항 80

제76항에 있어서, 24시간의 기간 동안 대상체에게 투여되는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 1 mg 내지 500 mg인, 방법.

청구항 81

제76항에 있어서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 내지 4회 투여되는, 방법.

청구항 82

제76항에 있어서, 투여는 경구, 구강, 설하, 직장, 국소, 비강, 질 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 이루어지는, 방법.

청구항 83

제76항에 있어서, 하나 이상의 증상은 부정적인 결과에도 불구하고 보상적 자극에 강박적으로 참여하는 것, 물질에 대한 조절 장해, 행위에 대한 조절 장애, 물질에 대한 집착, 행위에 대한 집착, 결과에 불구하는 지속적인 사용 및 지연된 악영향과 결합된 즉각적인 만족으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 84

제76항에 있어서, 중독은 약물 중독, 음식 중독, 도박 중독 및 성적 중독으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 약물 중독은 알코올 중독, 암페타민 중독, 코카인 중독, 니코틴 중독, 아편 중독 및 벤조디아제핀 중독으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 86

중독을 치료하는 방법으로서, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.01 mg 내지 75 mg의 양으로 중독 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 대상체에게 0.1 mg 내지 50 mg의 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 중독을 치료하는 방법.

청구항 88

제86항에 있어서, 대상체에게 0.1 mg 내지 10 mg의 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 중독을 치료하는 방법.

청구항 89

제86항에 있어서, 24시간의 기간 동안 대상체에게 투여되는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 1 mg 내지 10 mg인, 중독을 치료하는 방법.

청구항 90

제86항에 있어서, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 내지 4회 투여되는, 중독을 치료하는 방법.

청구항 91

제86항에 있어서, 투여는 경구, 구강, 설하, 직장, 국소, 비강, 질 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 이루어지는, 중독을 치료하는 방법.

청구항 92

제86항에 있어서, 상기 방법은 중독의 적어도 하나의 증상을 개선시키고, 상기 적어도 하나의 증상은 부정적인 결과에도 불구하고 보상적 자극에 강박적으로 참여하는 것, 물질에 대한 조절 장해, 행위에 대한 조절 장애, 물질에 대한 집착, 행위에 대한 집착, 결과에 불구하는 지속적인 사용 및 지연된 악영향과 결합된 즉각적인 만족으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 중독을 치료하는 방법.

청구항 93

제86항에 있어서, 중독은 약물 중독, 음식 중독, 도박 중독 및 성적 중독으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 중독을 치료하는 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 약물 중독은 알코올 중독, 암페타민 중독, 코카인 중독, 니코틴 중독, 아편 중독 및 벤조디아

제핀 중독으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 2월 8일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/628,020호 및 2018년 2월 9일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/628,541호의 이익과 이에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] 기술분야

[0004] 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, 주의적 결핍 과잉행동 장애 또는 중독의 치료 방법.

배 경 기 술

[0005] 이명(tinnitus)은 외부 소리의 부재 시의 청각을 특징으로 한다. 많은 경우에, 이명은 주관적으로 인지된다. 즉, 대상체만이 증상을 인지할 수 있다. 이명의 증상은 한쪽 귀 또는 양쪽 귀의 울림(ringing), 웅웅거림(roaring), 잡음(static), 윙윙거림(buzzing), 쉿쉿거림(hissing) 및 휘파람소리(whistling)를 포함한다. 소음은 간헐적이거나 연속적일 수 있다. 국립 난청과 대화 장애 연구소(NIDCD: National Institute on Deafness and other Communication Disorders)에 따르면, 미국 성인 집단의 약 10% 또는 약 2500만 명의 미국인이 어느 정도의 이명을 경험한 적이 있다. 미국 이명 협회(American Tinnitus Association)에 따르면, 고통을 받고 있는 이들 중 2000만 명은 힘든 만성 이명과 싸우고 있는 반면, 200만 명의 이들은 극단적으로 쇠약해지는 사례를 갖는다. 중증 이명은 환자와 환자 가족 구성원에게 심각한 영향을 미치는 우울증과 다른 정신 건강 문제를 초래할 수 있다. 마스킹(masking), 음향 요법(sound therapy), 전기적 자극(electrical stimulation) 및 약물과 같은 치료는 약간의 효과가 있었다. 불행하게도, 이러한 치료는 충분하지 않을 수 있으며 많은 환자들은 계속해서 이명을 겪고 있다. 따라서, 이명 치료가 여전히 매우 필요하다.

[0006] 급성 감각신경성 난청(ASNHL: acute sensorineural hearing loss)은 돌발성 감각신경성 난청(SSNHL: sudden sensorineural hearing loss), 돌발성 난청(sudden deafness) 및 급성 청각 상실(acute sensory hearing loss)로도 알려져 있다. 특발성 급성 감각신경성 난청(idiopathic acute sensorineural hearing loss)은 명백한 원인이 알려져 있지 않은 급성 감각신경성 난청의 한 형태이다. 용어 "급성 감각신경성 난청" 또는 "ASNHL"이 편의상 본원에서 사용되며 SSNHL, 돌발성 난청, 급성 청각 상실 및 특발성 급성 감각신경성 난청을 포함한다. 일부 경우에, 급성 감각신경성 난청은 72시간 미만 이내에 일측 감각신경성 난청의 발병으로 정의될 수 있다. 이는 매년 100,000명당 약 5~20명 꼴로 발생한다. 일부 경우에, ASNHL은 다양한 내이(inner ear) 손상에 따라 발생할 수 있다. 일부 경우에, ASNHL은 과도한 소음에 대한 노출(음향 외상, 급성인 경우 또는 다르게는), 내이에서의 바이러스성 또는 세균성 감염, 내이 혈액 공급 장애, 중이 및 내이 수술, 중독성 약물에 대한 노출, 두부 외상, 귀를 뇌와 연결하는 신경에서의 종양 및 다양한 기타 사고에 의해 촉발될 수 있다. 특정 경우에, ASNHL은 수술 유도성 음향 외상과 연관이 있을 수 있다. ASNHL에서 가장 흔한 불만은 이충만감(feeling of aural fullness)(때로는 먹먹함(pressure in the ear)으로 기술됨)이며, 난청과 이명에 대한 불만이 그 뒤를 따른다. 이충만감은 비-특이적 증상이다. ASNHL에 대한 가장 흔한 치료제는 코르티코스테로이드(corticosteroids)이며, 원인이 알려지지 않는 경우에는 특히 그러하다. 코르티코스테로이드는 면역 반응 저하와 연관이 있을 수 있는데, 이는 ASNHL이 세균 또는 바이러스 감염에 의해 야기되는 경우에 유해할 수 있다.

[0007] 메니에르병(Meniere's disease)은 내이의 장애로서 현기증; 점진적이고, 궁극적으로는 영구적 난청으로 이어지는 변동성 난청; 귀울림(이명); 및 가끔씩 손상된 귀의 이충만감 또는 먹먹함을 유발한다. 메니에르병의 흔한 증상은 소리에 대한 과민증(hypersensitivity)이다. 많은 경우에, 메니에르병은 적어도 초기에는 한쪽 귀에만 영향을 미치지만, 시간이 지남에 따라 두 귀가 모두가 영향을 받을 수 있다. 메니에르병의 원인은 명확하지 않지만, 유전적 요인과 환경적 요인 둘 다를 포함할 수 있다. 메니에르병은 내이에서의 비정상적인 양의 체액(내림프액)과 연관된 것으로 보고된 적이 있다. 메니에르병을 완치할 수는 없지만, 디멘하이드리네이트(dimenhydrinate), 메클리진(meclizine) 또는 프로클로르페라진(prochlorperazine)과 같이 메스꺼움을 줄이기 위한 약물을 투여할 수 있다. NSAIDS 또는 코르티코스테로이드와 같은 항염증제를 투여할 수도 있다.

[0008] 투렛 증후군(TS)은 틱(tics)으로 불리는 반복적, 고정적, 비수의적 운동 및 음성을 특징으로 하는 신경 장애이다. TS의 첫 번째 증상은 거의 항상 유아기에 발견되며, 일반적으로 3 내지 12세에 나타난다. 보다 흔한 틱 중

일부는 눈 깜박임(eye blinking)과 눈 돌리기(visual irregularities), 헛기침(throat clearing), 킁킁거림(grunting), 얼굴 찡그림(facial grimacing), 어깨 실룩거림(shoulder shrugging) 및 머리와 어깨 흔들기(head and shoulder jerking)를 포함한다. 가장 극적이고 무력하게 하는 틱은 아마도 자해를 초래하는 것들, 예컨대, 스스로를 때리는 것, 또는 외설증(욕설 내뱉기) 또는 반향 언어증(타인의 단어나 말 반복하기)을 포함하는 음성 틱일 것이다. TS의 일부 증상을 조절하기 위한 약물을 투여할 수 있다. 예를 들어, 리스페리돈(risperidone), 지프라시돈(ziprasidone), 할로페리돌(haloperidol), 피모자이드(pimozide) 및 플루페나진(fluphenazine)을 포함하는 정형 및 부정형 신경이완제를 사용할 수 있지만, 장기 및 단기 부작용이 있을 수 있다. 클로니딘(clonidine) 및 구안파신(guanfacine)과 같은 혈압강하제(antihypertensive agent)도 틱을 치료하는 데 사용된다.

[0009] 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)는 기능 또는 발달을 방해하는 부주의 및/또는 과잉행동-충동적 행동의 지속적 패턴에 의해 표시되는 뇌 장애이다. DSM-5(2013)에 따르면, ADHD 기준은 16세 이하의 소아를 대상으로 한 부주의에 대한 6가지 이상의 증상, 및 과잉행동과 충동적 행동에 대한 6가지 이상의 증상; 및 17세 이상의 청소년과 성인을 대상으로 한 5가지 이상의 이러한 증상을 포함한다. 부주의 증상은 다음을 포함한다: 1. 종종 학업, 일 또는 다른 활동에 있어서 세부적인 사항에 집중할 수 없거나 부주의로 인한 실수가 잦음; 2. 종종 업무 또는 활동 수행에 대한 주의를 유지하는 데 문제가 있음; 3. 종종 직접 얘기했음에도 듣지 않는 것 같음; 4. 종종 지시를 따르지 않고 학업, 일상적인 일 또는 직장에서의 업무를 수행하지 못함(예: 초점을 잃고, 옆길로 샘); 5. 종종 업무와 활동을 체계화하는 데 문제가 있음; 6. 종종 쉽게 산만해짐; 및 7. 종종 일상적인 활동을 망각함. 과잉행동 및 충동적 행동의 증상은 다음을 포함한다: 1. 종종 손이나 발을 만지작거리거나 치거나, 가만히 앉아 있지 못함; 2. 자리에 남아 있을 것으로 예상되는 상황에서 종종 자리를 떠남; 3. 종종 적절하지 않은 상황에서 뛰어다니거나 기어 올라 감(청소년이나 성인은 들썩이는 감정에 한정될 수 있음); 4. 종종 조용히 여가 활동을 즐기거나 이에 참여할 수 없음; 5. 종종 마치 "모터가 달린 것처럼" "쉴 새 없이" 움직임; 6. 종종 말이 과도하게 많음; 7. 종종 타인을 방해하거나 끼어듦(예를 들어, 대화나 게임에 불쑥 끼어듦); 8. 종종 질문이 끝나기 전에 답변을 불쑥 내뱉음. ADHD의 일부 증상을 조절하기 위한 약물을 투여할 수 있다. 메틸페니데이트(methylphenidate), 메탐페타민(methamphetamine), 덱스트로암페타민(dextroamphetamine)과 같은 흥분제(stimulants)가 처방될 수 있지만, 식욕 감퇴와 두통과 같은 부작용이 있을 수 있다. 아토목세틴(atomoxetine), 부프로피온(bupropion), 구안파신(guanfacine) 및 클로니딘(clonidine)과 같은 비-흥분성 약물이 대안으로서 사용되거나, 흥분제 요법에 추가될 수 있다.

[0010] 중독(addiction)은 부정적인 결과에도 불구하고 보상적 자극에 강박적으로 참여하는 것을 특징으로 하는 뇌 장애이다. 중독은 전사 메커니즘과 후성적 메커니즘을 통해 발생하는 뇌 보상 체계의 장애로서, 높은 수준의 중독성 자극(예: 음식 섭취, 약물 사용, 성교에의 참여, 도박과 같은 높은 스릴의 문화 활동에의 참여 등)에 만성적으로 노출됨으로써 시간이 지남에 따라 발생한다. 중독의 고전적인 증상으로는 물질이나 행위에 대한 조절 장애, 물질이나 행위에 대한 집착, 및 결과에 불구하는 지속적인 사용을 포함한다. 중독과 연관된 습관 및 패턴은 일반적으로 지연된 악영향(장기 비용)과 결합된 즉각적인 만족(단기 보상)을 특징으로 한다. 약물 및 행위 중독의 예는: 알코올중독, 암페타민 중독, 코카인 중독, 니코틴 중독, 아편 중독, 벤조디아제핀 중독, 음식 중독, 도박 중독 및 성적 중독을 포함한다. 알코올 중독에 대한 약물학적 치료에는 날트렉손(naltrexone), 디설피람(disulfiram), 아캄프로세이트(acamprosate) 및 토피라메이트(topiramate)와 같은 약물이 포함된다. 아편 중독은 마약 길항제(narcotic antagonist) 또는 부프레노르핀(buprenorphine) 및 메타돈(methadone)과 같은 대체 약물을 이용해 치료할 수 있다. 현재, 일반적으로 행위 중독의 치료를 위해 승인된 약물은 없지만, 약물 중독의 치료에 사용되는 일부 약물이 특정 행위 중독에 도움이 될 수도 있다. 가바펜틴(gabapentin) 및 프레가발린(pregabalin)을 중독 치료와 관련하여 사용할 수 있다.

발명의 내용

[0011] 이명을 치료하는 방법이 제공되며, 구현예에서, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은 이명의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은 대상체에서 바로 다음 날 이명을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량

을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은 이명의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은 대상체에서 바로 다음 날 이명을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0012] 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은: (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0013] 구현예에서, 이명을 치료하는 방법이 본원에 기술되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 벤조디아제핀과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 이명을 개선시킨다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법이 본원에 기술되며, 상기 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 벤조디아제핀과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 이명을 개선시킨다. 구현예에서, 벤조디아제핀은 클로바잠(clobazam)이다.

[0014] 구현예에서, 본원에 기술된 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 급성 감각신경성 난청을 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 급성 감각신경성 난청을 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 벤조디아제핀과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 급성 감각신경성 난청을 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 벤조디아제핀과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 급성 감각신경성 난청을 개선시킨다. 구현예에서, 벤조디아제핀은 클로바잠(clobazam)이다.

[0015] 구현예에서, 본원에 기술된 메니에르병을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 메니에르병을 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 메니에르병을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 메니에르병을 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 메니에르병을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 벤조디아제핀과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 메니에르병을 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 메니에르병을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 벤조디아제핀과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 메니에르병을 개선시킨다. 구현예에서, 벤조디아제핀은 클로바잠(clobazam)이다.

[0016] 구현예에서, 본원에 기술된 투렛 증후군을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 투렛 증후군을 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 투렛 증후군을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 투렛 증후군을 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 투렛 증후군을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 리스페리돈(risperidone), 지프라시돈(ziprasidone), 할로페리돌(haloperidol), 피모자이드(pimozide), 플루페나진(fluphenazine), 클로니딘(clonidine) 또는 구안파신(guanfacine)과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 투렛 증후군을 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 투렛 증후군을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 리스페리돈, 지프라시돈, 할로페리돌,

피모자이드, 플루페나진, 클로니딘 또는 구안파신과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 투렛 증후군을 개선시킨다.

[0017] 구현예에서, 본원에 기술된 ADHD를 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 ADHD를 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 ADHD를 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 ADHD를 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 ADHD를 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 메틸페니데이트(methylphenidate), 메탐페타민(methamphetamine), 덱스트로암페타민(dextroamphetamine), 아토목세틴(atomoxetine), 부프로피온(bupropion), 구안파신(guanfacine) 또는 클로니딘(clonidine)과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 ADHD를 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 ADHD를 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 메틸페니데이트, 메탐페타민, 덱스트로암페타민, 아토목세틴, 부프로피온, 구안파신 또는 클로니딘과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 ADHD를 개선시킨다.

[0018] 구현예에서, 본원에 기술된 중독을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 중독을 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 중독을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 중독을 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 중독을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 날트렉손(naltrexone), 디술피람(disulfiram), 아캄프로세이트(acamprosate), 토피라메이트(topiramate), 부프레노르핀(buprenorphine), 메타돈(methadone), 가바펜틴(gabapentin) 또는 프레가발린(pregabalin)과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 중독을 개선시킨다. 구현예에서, 본원에 기술된 중독을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 날트렉손, 디술피람, 아캄프로세이트, 토피라메이트, 부프레노르핀, 메타돈, 가바펜틴 또는 프레가발린과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 방법은 중독을 개선시킨다. 구현예에서, 중독은 알코올중독, 암페타민 중독, 코카인 중독, 니코틴 중독, 아편 중독, 벤조디아제핀 중독, 음식 중독, 도박 중독 및 성적 중독 중 하나 이상이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이명을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 본원에 기술되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 급성 감각신경성 난청을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 본원에 기술되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 메니에르병을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 본원에 기술되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 투렛 증후군을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 본원에 기술되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)를 치료하기 위한 방법 및 조성물이 본원에 기술되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 중독을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 본원에 기술되며, 상기 방법은

(1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0020] (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합을 사용해 이명을 치료하는 방법이 본원에 기술된다. 또한, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합을 사용해 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법이 본원에 기술된다. 또한, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합을 사용해 메니에르병을 치료하는 방법이 본원에 기술된다. 또한, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합을 사용해 투렛 증후군을 치료하는 방법이 본원에 기술된다. 또한, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합을 사용해 ADHD를 치료하는 방법이 본원에 기술된다. 또한, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합을 사용해 중독을 치료하는 방법이 본원에 기술된다.

[0021] 이명을 치료하는 방법이 제공되며, 구현예에서, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은 대상체에서 이명의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은 바로 다음 날 대상체의 이명 증상을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은 이명의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은 바로 다음 날 대상체의 이명 증상을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0022] 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법이 제공되며, 구현예에서, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법은 급성 감각신경성 난청의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법은 바로 다음 날 대상체의 급성 감각신경성 난청을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법은 급성 감각신경성 난청의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법은 바로 다음 날 대상체의 급성 감각신경성 난청을 개선하기

위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 급성 감각신경성 난청을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0023] 메니에르병을 치료하는 방법이 제공되며, 구현예에서, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법은 메니에르병의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법은 바로 다음 날 메니에르병의 증상을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법은 메니에르병의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법은 바로 다음 날 대상체에서 메니에르병의 증상을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

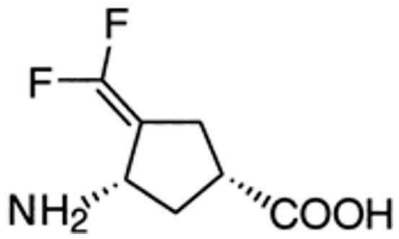
[0024] 투렛 증후군을 치료하는 방법이 제공되며, 구현예에서, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 투렛 증후군을 치료하는 방법은 대상체에서 투렛 증후군의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 투렛 증후군을 치료하는 방법은 바로 다음 날 대상체에서 투렛 증후군의 증상을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 투렛 증후군을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 투렛 증후군을 치료하는 방법은 투렛 증후군의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 투렛 증후군을 치료하는 방법은 바로 다음 날 대상체의 투렛 증후군의 증상을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 투렛 증후군을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0025] ADHD를 치료하는 방법이 제공되며, 구현예에서, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, ADHD를 치료하는 방법은 대상체에서 ADHD의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, ADHD를 치료하는 방법은 바로 다음 날 대상체의 ADHD의 증상을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, ADHD를 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, ADHD를 치료하는 방법은 ADHD의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

구현예에서, ADHD를 치료하는 방법은 바로 다음 날 대상체의 ADHD의 증상을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, ADHD를 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

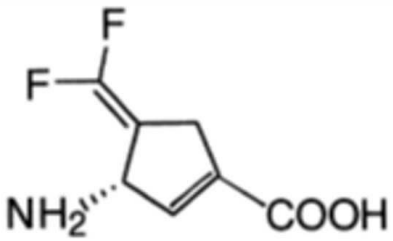
[0026] 중독을 치료하는 방법이 제공되며, 구현예에서, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 중독을 치료하는 방법은 대상체에서 중독의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 중독을 치료하는 방법은 바로 다음 날 대상체의 중독의 증상을 개선하기 위해 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 중독을 치료하는 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 중독을 치료하는 방법은 중독의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법은 바로 다음 날 대상체의 중독 증상을 개선하기 위해 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 중독을 치료하는 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0027] (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산의 구조는 다음과 같이 나타낼 수 있다:



[0028]

[0029] (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산의 구조는 다음과 같이 나타낼 수 있다:



[0030]

[0031] 구현예에서, 이명을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 이명의 적어도 한 가지 증상을 개선시킨다. 이명의 증상은 한쪽 귀 또는 양쪽 귀의 울림, 웅웅거림, 잡음, 윙윙거림, 쉿쉿거림, 쉭하는 소리(wooshing), 크리켓 소리(cricket noise), 잭해머 소리(jackhammer noise) 및/또는 휘파람 소리를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 증상은 간헐적이거나 연속적일 수 있다.

[0032] 구현예에서, 급성 감각신경성 난청을 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메

틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 급성 감각신경성 난청의 적어도 한 가지 증상을 개선시킨다. 급성 감각신경성 난청의 증상은 난청, 이충만감 및 이명을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다.

[0033] 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 메니에르병의 적어도 한 가지 증상을 개선시킨다. 메니에르병의 증상은 현기증, 난청, 소리에 대한 과민증 및 손상된 귀의 이충만감을 포함할 수 있지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0034] 구현예에서, 투렛 증후군을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 투렛 증후군의 적어도 한 가지 증상을 개선시킨다. 투렛 증후군의 증상은: 눈 깜박임과 눈 돌리기, 헛기침, 킁킁거림, 얼굴 찡그림, 어깨 실룩거림 및 머리 또는 어깨 흔들기를 포함할 수 있는 틱; 자해; 및 외설증과 반향 언어증을 포함하는 음성 틱이다.

[0035] 구현예에서, ADHD를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 ADHD의 적어도 한 가지 증상을 개선시킨다. ADHD의 증상은 부주의 및/또는 기능 또는 발달을 방해하는 과잉행동-충동적 행동이다. 부주의 증상은 다음을 포함할 수 있다: 1. 종종 학업, 일 또는 다른 활동에 있어서 세부적인 사항에 집중할 수 없거나 부주의로 인한 실수가 잦음; 2. 종종 업무 또는 활동 수행에 대한 주의를 유지하는 데 문제가 있음; 3. 종종 직접 얘기했음에도 듣지 않는 것 같음; 4. 종종 지시를 따르지 않고 학업, 일상적인 일 또는 직장에서의 업무를 수행하지 못함(예: 초점을 잃고, 옆길로 샘); 5. 종종 업무와 활동을 체계화하는 데 문제가 있음; 6. 종종 쉽게 산만해짐; 및 7. 종종 일상적인 활동을 망각함. 과잉행동 및 충동적 행동의 증상은 다음을 포함할 수 있다: 1. 종종 손이나 발을 만지작거리거나 치거나, 가만히 앉아 있지 못함; 2. 자리에 남아 있을 것으로 예상되는 상황에서 종종 자리를 떠남; 3. 종종 적절하지 않은 상황에서 뛰어다니거나 기어 올라 감(청소년이나 성인은 들썩이는 감정에 한정될 수 있음); 4. 종종 조용히 여가 활동을 즐기거나 이에 참여할 수 없음; 5. 종종 마치 "모터가 달린 것처럼" "쉴 새 없이" 움직임; 6. 종종 말이 과도하게 많음; 7. 종종 타인을 방해하거나 끼어듦(예를 들어, 대화나 게임에 불쑥 끼어듦); 8. 종종 질문이 끝나기 전에 답변을 불쑥 내뱉음.

[0036] 구현예에서, 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들의 조합을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 중독의 적어도 한 가지 증상을 개선시킨다. 중독의 증상은 부정적인 결과에도 불구하고 보상적 자극에 강박적으로 참여하는 것; 물질 또는 행위에 대한 조절 장애; 물질이나 행위에 대한 집착; 결과에 불구하는 지속적인 사용; 지연된 악영향(장기 비용)과 결합된 즉각적인 만족(단기 보상)을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 약물 및 행위 중독의 예는: 알코올중독, 암페타민 중독, 코카인 중독, 니코틴 중독, 아편 중독, 벤조디아제핀 중독, 음식 중독, 도박 중독 및 성적 중독을 포함한다.

[0037] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량(effective amount)" 또는 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은, 이명과 관련하여 특정한 약물학적 및/또는 생리학적 효과를 달성하는 데 효과적인 화합물, 물질, 조성물, 약물 또는 기타 물질의 양을 지칭한다. 마찬가지로, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 급성 감각신경성 난청과 관련하여 특정한 약물학적 및/또는 생리학적 효과를 달성하는 데 효과적인 화합물, 물질, 조성물, 약물 또는 기타 물질의 양을 지칭한다. 마찬가지로, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 메니에르병과 관련하여 특정한 약물학적 및/또는 생리학적 효과를 달성하는 데 효과적인 화합물, 물질, 조성물, 약물 또는 기타 물질의 양을 지칭한다. 마찬가지로, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 투렛 증후군과 관련

하여 특정한 약물학적 및/또는 생리학적 효과를 달성하는 데 효과적인 화합물, 물질, 조성물, 약물 또는 기타 물질의 양을 지칭한다. 마찬가지로, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, ADHD와 관련하여 특정한 약물학적 및/또는 생리학적 효과를 달성하는 데 효과적인 화합물, 물질, 조성물, 약물 또는 기타 물질의 양을 지칭한다. 마찬가지로, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 중독과 관련하여 특정한 약물학적 및/또는 생리학적 효과를 달성하는 데 효과적인 화합물, 물질, 조성물, 약물 또는 기타 물질의 양을 지칭한다.

[0038] 따라서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 이명 환자의 치료에 사용된다. (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 급성 감각신경성 난청 환자의 치료에 사용된다. (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 메니에르병 환자의 치료에 사용된다. (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 이명 환자의 치료에 사용된다. (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 급성 감각신경성 난청 환자의 치료에 사용된다. (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 메니에르병 환자의 치료에 사용된다. 따라서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 투렛 증후군 환자의 치료에 사용된다. (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 ADHD 환자의 치료에 사용된다. (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 중독 환자의 치료에 사용된다. (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 투렛 증후군 환자의 치료에 사용된다. (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 ADHD 환자의 치료에 사용된다. (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 중독 환자의 치료에 사용된다.

[0039] 대상체은 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간 등일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "치료(treat, treatment 또는 treating)"는, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독과 연관된 병태, 장애 또는 질환의 증상 또는 병상(pathology)이 개선되거나 달리 유리하게 변경되는 임의의 방식을 포함한다. 구현예에서, "치료(treating, treat 또는 treatment)"는 질환이나 병태를 억제하는 것, 예를 들어, 질환이나 병태, 또는 이의 적어도 한 가지 임상 증상 또는 무임상 증상이 발생하는 것을 저지하거나 감소시키는 것을 지칭할 수 있다. 구현예에서, "치료(treating, treat 또는 treatment)"는 질환이나 병태를 완화시키는 것, 예를 들어, 질환이나 병태, 또는 이의 적어도 한 가지 임상 증상 또는 무임상 증상의 퇴행을 유도하는 것을 지칭할 수 있다. 치료 중인 대상체에 대한 이점은 통계학적으로 유의미하거나, 수학적으로 유의미하거나, 대상체 및/또는 의사에게 적어도 인지될 수 있다.

[0040] 유효량은 대상체-의존적 변수(예: 연령, 면역 체계, 건강 등), 치료 중인 질환 또는 장애뿐만 아니라 투여 중인 제제의 투여 경로 및 약동학과 같은 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다.

[0042] 많은 약학적 생성물이 치료적 효능을 달성하기 위해 고정 투여량으로, 일정한 간격으로 투여된다. 작용 지속 시간은 일반적으로 약물의 혈장 반감기에 의해 반영된다. 효능은 종종 중추 신경계 내에서의 충분한 노출에 따라 달라지므로, 반감기가 짧은 CNS 약물의 경우, 빈번한 유지 투여가 필요할 수 있다. (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산의 혈장 제거 반감기는 약 4 내지 6시간이다. C_{max}는 5 mg 내지 500 mg의 범위에 걸쳐 투여량에 비례하는 방식으로 증가하는 반면; 해당 투여량 범위에서의 AUC는 비례하는 것보다 더 많이 증가한다. (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산보다 GABA-AT의 불활성화제로서 9 내지 10배 더 강력하며, 유사한 약동학을 나타낼 수 있다.

[0043] 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산은 산 부가염, 쌍성이온 수화물, 쌍성이온 무수물, 하이드로클로라이드 또는 하이드로브로마이드 염으로서 제공되거나, 쌍성이온 일수화물의 형태로 제공될 수 있다. 산 부가염은 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 숙신산, 옥살산, 비스-메틸렌살리실산, 메탄술폰산, 에탄-디술폰산, 메탄술폰산, 에탄-디술폰산, 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 구연산, 글루콘산, 락트산, 말산, 만델산, 신남산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 이타콘산, 글리콜산, 판토텐산, p-아미노-벤조산, 글루탐산, 벤젠 술폰산 또는 테오필린 아세트산의 부가염뿐만

아니라 8-할로테오필린, 예를 들어, 8-브로모-테오필린을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 구현예에서, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 술팜산, 인산 또는 질산의 부가염을 포함하되 이들로 한정되지 않는 무기산 부가염이 사용될 수 있다.

[0044] 구현예에서, (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산이 산 부가염, 쌍성이온 수화물, 쌍성이온 무수물, 하이드로클로라이드 또는 하이드로브로마이드 염으로서 제공되거나, 쌍성이온 일수화물의 형태로 제공될 수 있다. 산 부가염은 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 숙신산, 옥살산, 비스-메틸렌살리실산, 메탄술폰산, 에탄-디술폰산, 메탄술폰산, 에탄-디술폰산, 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 구연산, 글루콘산, 락트산, 말산, 만델산, 신남산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 이타콘산, 글리콜산, 판토텐산, p-아미노-벤조산, 글루탐산, 벤젠 술폰산 또는 테오필린 아세트산의 부가염뿐만 아니라 8-할로테오필린, 예를 들어, 8-브로모-테오필린을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 구현예에서, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 술팜산, 인산 또는 질산의 부가염을 포함하되 이들로 한정되지 않는 무기산 부가염이 사용될 수 있다.

[0045] 구현예에서, 상기 방법은 약 0.1 mg 내지 약 1500 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어, 이의 염산염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 약 0.5 mg 내지 약 1000 mg의 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어, 이의 염산염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하기 위한 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어, 이의 염산염의 양은 0.1 내지 1500 mg/일, 또는 0.01 mg/kg/일 내지 15 mg/kg/일일 수 있다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하기 위한 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어, 이의 염산염의 양은 0.1 내지 1000 mg/일일 수 있다. 예를 들어, 매일 투여량은 예를 들어 약 0.1 내지 1500 mg, 0.1 내지 1250 mg, 0.1 내지 1000 mg, 0.1 내지 750 mg, 0.1 내지 500 mg, 0.1 내지 450 mg, 0.1 내지 300 mg, 0.1 내지 250 mg, 0.1 내지 200 mg, 0.1 내지 175 mg, 0.1 내지 150 mg, 0.1 내지 125 mg, 0.1 내지 100 mg, 0.1 내지 75 mg, 0.1 내지 50 mg, 0.1 내지 30 mg, 0.1 내지 25 mg, 0.1 내지 20 mg, 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 5 mg, 0.1 내지 1 mg, 1 내지 1500 mg, 1 내지 1000 mg, 1 내지 500 mg, 1 내지 300 mg, 1 내지 250 mg, 1 내지 200 mg, 1 내지 175 mg, 1 내지 150 mg, 1 내지 125 mg, 1 내지 100 mg, 1 내지 75 mg, 1 내지 50 mg, 1 내지 30 mg, 1 내지 25 mg, 1 내지 20 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 5 내지 1500 mg, 5 내지 1000 mg, 5 내지 500 mg, 5 내지 300 mg, 5 내지 250 mg, 5 내지 200 mg, 5 내지 175 mg, 5 내지 150 mg, 5 내지 125 mg, 5 내지 100 mg, 5 내지 75 mg, 5 내지 50 mg, 5 내지 30 mg, 5 내지 25 mg, 5 내지 20 mg, 5 내지 15 mg, 5 내지 10 mg, 10 내지 1500 mg, 10 내지 1000 mg, 10 내지 500 mg, 10 내지 300 mg, 10 내지 250 mg, 10 내지 200 mg, 10 내지 175 mg, 10 내지 150 mg, 10 내지 125 mg, 10 내지 100 mg, 10 내지 75 mg, 10 내지 50 mg, 10 내지 30 mg, 10 내지 25 mg, 10 내지 20 mg, 10 내지 15 mg, 15 내지 1500 mg, 15 내지 1000 mg, 15 내지 500 mg, 15 내지 300 mg, 15 내지 250 mg, 15 내지 200 mg, 15 내지 175 mg, 15 내지 150 mg, 15 내지 125 mg, 15 내지 100 mg, 15 내지 75 mg, 15 내지 50 mg, 15 내지 30 mg, 15 내지 25 mg, 15 내지 20 mg, 20 내지 1500 mg, 20 내지 1000 mg, 20 내지 500 mg, 20 내지 300 mg, 20 내지 250 mg, 20 내지 200 mg, 20 내지 175 mg, 20 내지 150 mg, 20 내지 125 mg, 20 내지 100 mg, 20 내지 75 mg, 20 내지 50 mg, 20 내지 30 mg, 20 내지 25 mg, 25 내지 1500 mg, 25 내지 1000 mg, 25 내지 500 mg, 25 내지 300 mg, 25 내지 250 mg, 25 내지 200 mg, 25 내지 175 mg, 25 내지 150 mg, 25 내지 125 mg, 25 내지 100 mg, 25 내지 75 mg, 25 내지 50 mg, 25 내지 30 mg, 30 내지 1500 mg, 30 내지 1000 mg, 30 내지 500 mg, 30 내지 300 mg, 30 내지 250 mg, 30 내지 200 mg, 30 내지 175 mg, 30 내지 150 mg, 30 내지 125 mg, 30 내지 100 mg, 30 내지 75 mg, 30 내지 50 mg, 35 내지 1500 mg, 35 내지 1000 mg, 35 내지 500 mg, 35 내지 300 mg, 35 내지 250 mg, 35 내지 200 mg, 35 내지 175 mg, 35 내지 150 mg, 35 내지 125 mg, 35 내지 100 mg, 35 내지 75 mg, 35 내지 50 mg, 40 내지 1500 mg, 40 내지 1000 mg, 40 내지 500 mg, 40 내지 300 mg, 40 내지 250 mg, 40 내지 200 mg, 40 내지 175 mg, 40 내지 150 mg, 40 내지 125 mg, 40 내지 100 mg, 40 내지 75 mg, 40 내지 50 mg, 50 내지 1500 mg, 50 내지 1000 mg, 50 내지 500 mg, 50 내지 300 mg, 50 내지 250 mg, 50 내지 200 mg, 50 내지 175 mg, 50 내지 150 mg, 50 내지 125 mg, 50 내지 100 mg, 50 내지 75 mg, 75 내지 1500 mg, 75 내지 1000 mg, 75 내지 500 mg, 75 내지 300 mg, 75 내지 250 mg, 75 내지 200 mg, 75 내지 175 mg, 75 내지 150 mg, 75 내지 125 mg, 75 내지 100 mg,

100 내지 1500 mg, 100 내지 1000 mg, 100 내지 500 mg, 100 내지 300 mg, 100 내지 250 mg, 100 내지 200 mg, 100 내지 175 mg, 100 내지 150 mg, 100 내지 125 mg, 125 내지 1500 mg, 125 내지 1000 mg, 125 내지 500 mg, 125 내지 300 mg, 125 내지 250 mg, 125 내지 200 mg, 125 내지 175 mg, 125 내지 150 mg, 150 내지 1500 mg, 150 내지 1000 mg, 150 내지 500 mg, 150 내지 300 mg, 150 내지 250 mg, 150 내지 200 mg, 150 내지 175 mg, 175 내지 1500 mg, 175 내지 1000 mg, 175 내지 500 mg, 175 내지 300 mg, 175 내지 250 mg, 175 내지 200 mg, 200 내지 1500 mg, 200 내지 1000 mg, 200 내지 500 mg, 200 내지 300 mg, 200 내지 250 mg, 250 내지 1500 mg, 250 내지 1000 mg, 250 내지 500 mg, 250 내지 300 mg, 7.5 내지 15 mg, 2.5 내지 5 mg, 1 내지 5 mg 범위일 수 있고, 예를 들어, 약 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.25 mg, 1.5 mg, 1.75 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27.5 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 400 mg 및 500 mg의 투여량일 수 있다.

[0046] 구현예에서, 예시로서, 약학적 조성물은 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 예를 들어, 약 0.01 내지 500 mg, 0.1 내지 500 mg, 0.1 내지 450 mg, 0.1 내지 300 mg, 0.1 내지 250 mg, 0.1 내지 200 mg, 0.1 내지 175 mg, 0.1 내지 150 mg, 0.1 내지 125 mg, 0.1 내지 100 mg, 0.1 내지 75 mg, 0.1 내지 50 mg, 0.1 내지 30 mg, 0.1 내지 25 mg, 0.1 내지 20 mg, 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 5 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.5 내지 500 mg, 0.5 내지 450 mg, 0.5 내지 300 mg, 0.5 내지 250 mg, 0.5 내지 200 mg, 0.5 내지 175 mg, 0.5 내지 150 mg, 0.5 내지 125 mg, 0.5 내지 100 mg, 0.5 내지 75 mg, 0.5 내지 50 mg, 0.5 내지 30 mg, 0.5 내지 25 mg, 0.5 내지 20 mg, 0.5 내지 15 mg, 0.5 내지 10 mg, 0.5 내지 5 mg, 0.5 내지 1 mg, 1 내지 500 mg, 1 내지 450 mg, 1 내지 300 mg, 1 내지 250 mg, 1 내지 200 mg, 1 내지 175 mg, 1 내지 150 mg, 1 내지 125 mg, 1 내지 100 mg, 1 내지 75 mg, 1 내지 50 mg, 1 내지 30 mg, 1 내지 25 mg, 1 내지 20 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 5 내지 500 mg, 5 내지 450 mg, 5 내지 300 mg, 5 내지 250 mg, 5 내지 200 mg, 5 내지 175 mg, 5 내지 150 mg, 5 내지 125 mg, 5 내지 100 mg, 5 내지 75 mg, 5 내지 50 mg, 5 내지 30 mg, 5 내지 25 mg, 5 내지 20 mg, 5 내지 15 mg, 5 내지 10 mg, 10 내지 500 mg, 10 내지 450 mg, 10 내지 300 mg, 10 내지 250 mg, 10 내지 200 mg, 10 내지 175 mg, 10 내지 150 mg, 10 내지 125 mg, 10 내지 100 mg, 10 내지 75 mg, 10 내지 50 mg, 10 내지 30 mg, 10 내지 25 mg, 10 내지 20 mg, 10 내지 15 mg, 15 내지 500 mg, 15 내지 450 mg, 15 내지 300 mg, 15 내지 250 mg, 15 내지 200 mg, 15 내지 175 mg, 15 내지 150 mg, 15 내지 125 mg, 15 내지 100 mg, 15 내지 75 mg, 15 내지 50 mg, 15 내지 30 mg, 15 내지 25 mg, 15 내지 20 mg, 20 내지 500 mg, 20 내지 450 mg, 20 내지 300 mg, 20 내지 250 mg, 20 내지 200 mg, 20 내지 175 mg, 20 내지 150 mg, 20 내지 125 mg, 20 내지 100 mg, 20 내지 75 mg, 20 내지 50 mg, 20 내지 30 mg, 20 내지 25 mg, 25 내지 500 mg, 25 내지 450 mg, 25 내지 300 mg, 25 내지 250 mg, 25 내지 200 mg, 25 내지 175 mg, 25 내지 150 mg, 25 내지 125 mg, 25 내지 100 mg, 25 내지 80 mg, 25 내지 75 mg, 25 내지 50 mg, 25 내지 30 mg, 30 내지 500 mg, 30 내지 450 mg, 30 내지 300 mg, 30 내지 250 mg, 30 내지 200 mg, 30 내지 175 mg, 30 내지 150 mg, 30 내지 125 mg, 30 내지 100 mg, 30 내지 75 mg, 30 내지 50 mg, 40 내지 500 mg, 40 내지 450 mg, 40 내지 400 mg, 40 내지 250 mg, 40 내지 200 mg, 40 내지 175 mg, 40 내지 150 mg, 40 내지 125 mg, 40 내지 100 mg, 40 내지 75 mg, 40 내지 50 mg, 50 내지 500 mg, 50 내지 450 mg, 50 내지 300 mg, 50 내지 250 mg, 50 내지 200 mg, 50 내지 175 mg, 50 내지 150 mg, 50 내지 125 mg, 50 내지 100 mg, 50 내지 75 mg, 75 내지 500 mg, 75 내지 450 mg, 75 내지 300 mg, 75 내지 250 mg, 75 내지 200 mg, 75 내지 175 mg, 75 내지 150 mg, 75 내지 125 mg, 75 내지 100 mg, 100 내지 500 mg, 100 내지 450 mg, 100 내지 300 mg, 100 내지 250 mg, 100 내지 200 mg, 100 내지 175 mg, 100 내지 150 mg, 100 내지 125 mg, 125 내지 500 mg, 125 내지 450 mg, 125 내지 300 mg, 125 내지 250 mg, 125 내지 200 mg, 125 내지 175 mg, 125 내지 150 mg, 150 내지 500 mg, 150 내지 450 mg, 150 내지 300 mg, 150 내지 250 mg, 150 내지 200 mg, 200 내지 500 mg, 200 내지 450 mg, 200 내지 300 mg, 200 내지 250 mg, 250 내지 500 mg, 250 내지 450 mg, 250 내지 300 mg, 300 내지 500 mg, 300 내지 450 mg, 300 내지 400 mg, 300 내지 350 mg, 350 내지 500 mg, 350 내지 450 mg, 350 내지 400 mg, 400 내지 500 mg, 400 내지 450 mg의 양으로 포함하거나, 예를 들어, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg 또는 500 mg의 양으로 포함할 수 있다.

[0047] 일반적으로, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하기 위한 투여량은 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여되거나, 2일에 1회, 매주 1회 또는 매월 1회 대상체에게 투여될 수 있다. 구

현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 매회 1~50 mg의 투여량으로 매일 2회(예: 아침과 저녁), 또는 매일 3회(예: 아침, 점심 및 저녁) 대상체에게 투여된다. 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 100 mg/일, 95 mg/일, 90 mg/일, 85 mg/일, 80 mg/일, 75 mg/일, 70 mg/일, 65 mg/일, 60 mg/일, 55 mg/일, 50 mg/일, 45 mg/일, 40 mg/일, 35 mg/일, 30 mg/일, 25 mg/일, 20 mg/일, 15 mg/일, 10 mg/일, 5 mg/일, 4 mg/일, 3 mg/일, 2 mg/일, 1 mg/일의 투여량으로 1회 이상 나누어서 대상체에게 투여된다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 치료를 위한 성인 투여량은 매일 약 5 내지 80 mg일 수 있고, 매일 150 mg까지 증가될 수 있다. 투여량은 성인보다 영아와 아동의 경우 더 낮을 수 있다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 치료를 위한 소아 투여량은 매일 약 0.1 내지 50 mg으로 1회 투여되거나, 2회, 3회 또는 4회 나누어서 투여될 수 있다. 구현예에서, 이명 치료를 위한 소아 투여량은 매일 0.75 mg/kg 내지 1.5 mg/kg일 수 있다. 구현예에서, 급성 감각신경성 난청 치료를 위한 소아 투여량은 매일 0.75 mg/kg 내지 1.5 mg/kg일 수 있다. 구현예에서, 메니에르병 치료를 위한 소아 투여량은 매일 0.75 mg/kg 내지 1.5 mg/kg일 수 있다. 구현예에서, 투렛 증후군 치료를 위한 소아 투여량은 매일 0.75 mg/kg 내지 1.5 mg/kg일 수 있다. 구현예에서, ADHD 치료를 위한 소아 투여량은 매일 0.75 mg/kg 내지 1.5 mg/kg일 수 있다. 구현예에서, 중독 치료를 위한 소아 투여량은 매일 0.75 mg/kg 내지 1.5 mg/kg일 수 있다. 구현예에서, 대상체는 낮은 투여량에서 시작할 수 있고, 투여량은 시간에 경과에 따라 증가한다.

[0048] 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적 조성물을 통해 투여된다. 본원에서의 약학적 조성물(단순히 조성물로도 지칭됨)은 투여 형태를 포함한다. 본원에서의 투여 형태는 단위 투여량을 포함한다. 구현예에서, 후술하는 바와 같이, 종래의 제형 및 변형된 방출 제형을 포함하는 다양한 투여 형태가 매일 1회 이상 투여될 수 있다. 임의의 적절한 투여 경로, 예를 들어, 경구, 직장, 비강, 폐, 질, 설하, 경피, 정맥 내, 동맥 내, 근육 내, 복강 내 및 피하 경로를 이용할 수 있다. 적절한 투여 형태는 정제, 캡슐, 경구액, 분말, 에어로졸, 경피 형식(예: 국소액(topical liquids), 패치, 크림 및 연고), 비경구 제형 및 좌제를 포함한다.

[0049] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에게 투여된 후 1시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에게 투여된 후 2시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에게 투여된 후 3시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에게 투여된 후 4시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에게 투여된 후 6시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에게 투여된 후 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는

중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 약학적 조성물은 대상체에게 투여된 다음 날에 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 예를 들어, 약학적 조성물은 취침 시간 또는 그 이전에 투여된 후 및 야간 수면에서 깨어난 후, 예를 들어, 약 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선할 수 있다.

[0050] 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독 환자에게 투여된다. 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 별도의 투여 형태로 또는 하나의 투여 형태로 조합되어 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독 환자에게 투여될 수 있다. 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 동시에 또는 일정 간격으로 이격되어 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독 환자에게 투여될 수 있다.

[0051] 구현예에서, 상기 방법은 약 0.005 mg 내지 약 750 mg의 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어, 이의 염산염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하기 위한 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어, 이의 염산염의 양은 0.005 내지 1000 mg/일 또는 0.005 mg/kg/일 내지 14 mg/kg/일일 수 있다. 예를 들어, 예시로서, 매일 투여량은 예를 들어 약 0.01 내지 750 mg, 0.01 내지 700 mg, 0.01 내지 500 mg, 0.01 내지 250 mg, 0.01 내지 200 mg, 0.01 내지 175 mg, 0.01 내지 150 mg, 0.01 내지 125 mg, 0.01 내지 100 mg, 0.01 내지 75 mg, 0.01 내지 50 mg, 0.01 내지 30 mg, 0.01 내지 25 mg, 0.01 내지 20 mg, 0.01 내지 15 mg, 0.01 내지 10 mg, 0.01 내지 5 mg, 0.01 내지 4 mg, 0.01 내지 3 mg, 0.01 내지 2 mg, 0.01 내지 1 mg, 0.01 내지 0.75 mg, 0.01 내지 0.5 mg, 0.01 내지 0.25 mg, 0.01 내지 0.1 mg, 0.1 내지 750 mg, 0.1 내지 700 mg, 0.1 내지 500 mg, 0.1 내지 250 mg, 0.1 내지 200 mg, 0.1 내지 175 mg, 0.1 내지 150 mg, 0.1 내지 125 mg, 0.1 내지 100 mg, 0.1 내지 75 mg, 0.1 내지 50 mg, 0.1 내지 30 mg, 0.1 내지 25 mg, 0.1 내지 20 mg, 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 5 mg, 0.1 내지 4 mg, 0.1 내지 3 mg, 0.1 내지 2 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.1 내지 0.75 mg, 0.1 내지 0.5 mg, 0.1 내지 0.25 mg, 0.25 내지 750 mg, 0.25 내지 700 mg, 0.25 내지 500 mg, 0.25 내지 250 mg, 0.25 내지 200 mg, 0.25 내지 175 mg, 0.25 내지 150 mg, 0.25 내지 125 mg, 0.25 내지 100 mg, 0.25 내지 75 mg, 0.25 내지 50 mg, 0.25 내지 30 mg, 0.25 내지 25 mg, 0.25 내지 20 mg, 0.25 내지 15 mg, 0.25 내지 10 mg, 0.25 내지 5 mg, 0.25 내지 4 mg, 0.25 내지 3 mg, 0.25 내지 2 mg, 0.25 내지 1 mg, 0.25 내지 0.75 mg, 0.25 내지 0.5 mg, 0.3 내지 750 mg, 0.5 내지 700 mg, 0.3 내지 500 mg, 0.3 내지 250 mg, 0.3 내지 200 mg, 0.3 내지 175 mg, 0.3 내지 150 mg, 0.3 내지 125 mg, 0.3 내지 100 mg, 0.3 내지 75 mg, 0.3 내지 50 mg, 0.3 내지 30 mg, 0.3 내지 25 mg, 0.3 내지 20 mg, 0.3 내지 15 mg, 0.3 내지 10 mg, 0.3 내지 5 mg, 0.3 내지 4 mg, 0.3 내지 3 mg, 0.3 내지 2 mg, 0.3 내지 1 mg, 0.3 내지 0.75 mg, 0.3 내지 0.5 mg,0.4 내지 750 mg, 0.4 내지 700 mg, 0.4 내지 500 mg, 0.4 내지 250 mg, 0.4 내지 200 mg, 0.4 내지 175 mg, 0.4 내지 150 mg, 0.4 내지 125 mg, 0.4 내지 100 mg, 0.4 내지 75 mg, 0.4 내지 50 mg, 0.4 내지 30 mg, 0.4 내지 25 mg, 0.4 내지 20 mg, 0.4 내지 15 mg, 0.4 내지 10 mg, {ut}0.4 내지 5 mg, 0.4 내지 4 mg, 0.4 내지 3 mg, 0.4 내지 2 mg, 0.4 내지 1 mg, 0.4 내지 0.75 mg, 0.4 내지 0.5 mg,0.5 내지 750 mg, 0.5 내지 700 mg, 0.5 내지 500 mg, 0.5 내지 250 mg, 0.5 내지 200 mg, 0.5 내지 175 mg, 0.5 내지 150 mg, 0.5 내지 125 mg, 0.5 내지 100 mg, 0.5 내지 75 mg, 0.5 내지 50 mg, 0.5 내지 30 mg, 0.5 내지 25 mg, 0.5 내지 20 mg, 0.5 내지 15 mg, 0.5 내지 10 mg, 0.5 내지 5 mg, 0.5 내지 4 mg, 0.5 내지 3 mg, 0.5 내지 2 mg, 0.5 내지 1 mg, 0.5 내지 0.75 mg, 0.75 내지 750 mg, 0.75 내지 700 mg, 0.75 내지 500 mg, 0.75 내지 250 mg, 0.75 내지 200 mg, 0.75 내지 175 mg, 0.75 내지 150 mg, 0.75 내지 125 mg, 0.75 내지 100 mg, 0.75 내지 75 mg, 0.75 내지 50 mg, 0.75 내지 30 mg, 0.75 내지 25 mg, 0.75 내지 20 mg, 0.75 내지 15 mg, 0.75 내지 10 mg, 0.75 내지 5 mg, 0.75 내지 4 mg, 0.75 내지 3 mg, 0.75 내지 2 mg, 0.75 내지 1 mg,1 내지 750 mg, 1 내지 700 mg, 1 내지 500 mg, 1 내지 250 mg, 1 내지 200 mg, 1 내지 175 mg, 1 내지 150 mg, 1 내지 125 mg, 1 내지 100 mg, 1 내지 75 mg, 1 내지 50 mg, 1 내지 30 mg, 1 내지 25 mg, 1 내지 20 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지

10 mg, 1 내지 5 mg, 1 내지 4 mg, 1 내지 3 mg, 1 내지 2 mg, 2 내지 750 mg, 2 내지 700 mg, 2 내지 500 mg, 2 내지 250 mg, 2 내지 200 mg, 2 내지 175 mg, 2 내지 150 mg, 2 내지 125 mg, 2 내지 100 mg, 2 내지 75 mg, 2 내지 50 mg, 2 내지 30 mg, 2 내지 25 mg, 2 내지 20 mg, 2 내지 15 mg, 2 내지 10 mg, 2 내지 5 mg, 2 내지 4 mg, 2 내지 3 mg, 3 내지 750 mg, 3 내지 700 mg, 3 내지 500 mg, 3 내지 250 mg, 3 내지 200 mg, 3 내지 175 mg, 3 내지 150 mg, 3 내지 125 mg, 3 내지 100 mg, 3 내지 75 mg, 3 내지 50 mg, 3 내지 30 mg, 3 내지 25 mg, 3 내지 20 mg, 3 내지 15 mg, 3 내지 10 mg, 3 내지 5 mg, 3 내지 4 mg, 4 내지 750 mg, 4 내지 700 mg, 4 내지 500 mg, 4 내지 250 mg, 4 내지 200 mg, 4 내지 175 mg, 4 내지 150 mg, 4 내지 125 mg, 4 내지 100 mg, 4 내지 75 mg, 4 내지 50 mg, 4 내지 30 mg, 4 내지 25 mg, 4 내지 20 mg, 4 내지 15 mg, 4 내지 10 mg, 4 내지 5 mg, 5 내지 750 mg, 5 내지 700 mg, 5 내지 500 mg, 5 내지 250 mg, 5 내지 200 mg, 5 내지 175 mg, 5 내지 150 mg, 5 내지 125 mg, 5 내지 100 mg, 5 내지 75 mg, 5 내지 50 mg, 5 내지 30 mg, 5 내지 25 mg, 5 내지 20 mg, 5 내지 15 mg, 5 내지 10 mg, 7.5 내지 15 mg, 2.5 내지 5 mg의 범위일 수 있고, 예를 들어, 약 0.01 mg, 0.025 mg, 0.05 mg, 0.075 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.25 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.25 mg, 1.5 mg, 1.75 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27.5 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 400 mg 및 500 mg의 투여량일 수 있다.

[0052] 구현예에서, 약학적 조성물은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 예를 들어, 약 0.001 내지 500 mg, 0.01 내지 500 mg, 0.01 내지 450 mg, 0.01 내지 300 mg, 0.01 내지 250 mg, 0.01 내지 200 mg, 0.01 내지 175 mg, 0.01 내지 150 mg, 0.01 내지 125 mg, 0.01 내지 100 mg, 0.01 내지 75 mg, 0.01 내지 50 mg, 0.01 내지 30 mg, 0.01 내지 25 mg, 0.01 내지 20 mg, 0.01 내지 15 mg, 0.01 내지 10 mg, 0.01 내지 5 mg, 0.01 내지 1mg, 0.025 내지 500 mg, 0.025 내지 450 mg, 0.025 내지 300 mg, 0.025 내지 250 mg, 0.025 내지 200 mg, 0.025 내지 175 mg, 0.025 내지 150 mg, 0.025 내지 125 mg, 0.025 내지 100 mg, 0.025 내지 75 mg, 0.025 내지 50 mg, 0.025 내지 30 mg, 0.025 내지 25 mg, 0.025 내지 20 mg, 0.025 내지 15 mg, 0.025 내지 10 mg, 0.025 내지 5 mg, 0.025 내지 1mg, 0.05 내지 500 mg, 0.05 내지 450 mg, 0.05 내지 300 mg, 0.05 내지 250 mg, 0.05 내지 200 mg, 0.05 내지 175 mg, 0.05 내지 150 mg, 0.05 내지 125 mg, 0.05 내지 100 mg, 0.05 내지 75 mg, 0.05 내지 50 mg, 0.05 내지 30 mg, 0.05 내지 25 mg, 0.05 내지 20 mg, 0.05 내지 15 mg, 0.05 내지 10 mg, 0.05 내지 5 mg, 0.05 내지 1mg, 0.075 내지 500 mg, 0.075 내지 450 mg, 0.075 내지 300 mg, 0.075 내지 250 mg, 0.075 내지 200 mg, 0.075 내지 175 mg, 0.075 내지 150 mg, 0.075 내지 125 mg, 0.075 내지 100 mg, 0.075 내지 75 mg, 0.075 내지 50 mg, 0.075 내지 30 mg, 0.075 내지 25 mg, 0.075 내지 20 mg, 0.075 내지 15 mg, 0.075 내지 10 mg, 0.075 내지 5 mg, 0.075 내지 1mg, 0.1 내지 500 mg, 0.1 내지 450 mg, 0.1 내지 300 mg, 0.1 내지 250 mg, 0.1 내지 200 mg, 0.1 내지 175 mg, 0.1 내지 150 mg, 0.1 내지 125 mg, 0.1 내지 100 mg, 0.1 내지 75 mg, 0.1 내지 50 mg, 0.1 내지 30 mg, 0.1 내지 25 mg, 0.1 내지 20 mg, 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 5 mg, 0.1 내지 1mg, 0.25 내지 500 mg, 0.25 내지 450 mg, 0.25 내지 300 mg, 0.25 내지 250 mg, 0.25 내지 200 mg, 0.25 내지 175 mg, 0.25 내지 150 mg, 0.25 내지 125 mg, 0.25 내지 100 mg, 0.25 내지 75 mg, 0.25 내지 50 mg, 0.25 내지 30 mg, 0.25 내지 25 mg, 0.25 내지 20 mg, 0.25 내지 15 mg, 0.25 내지 10 mg, 0.25 내지 5 mg, 0.25 내지 1mg, 0.05 내지 500 mg, 0.5 내지 450 mg, 0.5 내지 300 mg, 0.5 내지 250 mg, 0.5 내지 200 mg, 0.5 내지 175 mg, 0.5 내지 150 mg, 0.5 내지 125 mg, 0.5 내지 100 mg, 0.5 내지 75 mg, 0.5 내지 50 mg, 0.5 내지 30 mg, 0.5 내지 25 mg, 0.5 내지 20 mg, 0.5 내지 15 mg, 0.5 내지 10 mg, 0.5 내지 5 mg, 0.5 내지 1mg, 1 내지 500 mg, 1 내지 450 mg, 1 내지 300 mg, 1 내지 250 mg, 1 내지 200 mg, 1 내지 175 mg, 1 내지 150 mg, 1 내지 125 mg, 1 내지 100 mg, 1 내지 75 mg, 1 내지 50 mg, 1 내지 30 mg, 1 내지 25 mg, 1 내지 20 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 1 내지 4 mg, 1 내지 3 mg, 1 내지 2 mg, 2 내지 500 mg, 2 내지 450 mg, 2 내지 300 mg, 2 내지 250 mg, 2 내지 200 mg, 2 내지 175 mg, 2 내지 150 mg, 2 내지 125 mg, 2 내지 100 mg, 2 내지 75 mg, 2 내지 50 mg, 2 내지 30 mg, 2 내지 25 mg, 2 내지 20 mg, 2 내지 15 mg, 2 내지 10 mg, 2 내지 5 mg, 3 내지 500 mg, 3 내지 450 mg, 3 내지 300 mg, 3 내지 250 mg, 3 내지 200 mg, 3 내지 175 mg, 3 내지 150 mg, 3 내지 125 mg, 3 내지 100 mg, 3 내지 75 mg, 3 내지 50 mg, 3 내지 30 mg, 3 내지 25 mg, 3 내지 20 mg, 3 내지 15 mg, 3 내지 10 mg, 3 내지 5 mg, 4 내지 500 mg, 4 내지 450 mg, 4 내지 300 mg, 4 내지 250 mg, 4 내지 200 mg, 4 내지 175 mg, 4 내지 150 mg, 4 내지 125 mg, 4 내지 100 mg, 4 내지 75 mg, 4 내지 50 mg, 4 내지 30 mg, 4 내지 25 mg, 4 내지 20 mg, 4 내지 15 mg, 4 내지 10 mg, 4 내지 5 mg, 5 내지 500 mg, 5 내지 450 mg, 5 내지 300 mg, 5 내지 250 mg, 5 내지 200 mg, 5 내지 175 mg, 5 내지 150 mg, 5 내지 125 mg,

5 내지 100 mg, 5 내지 75 mg, 5 내지 50 mg, 5 내지 30 mg, 5 내지 25 mg, 5 내지 20 mg, 5 내지 15 mg, 5 내지 10 mg, 10 내지 500 mg, 10 내지 450 mg, 10 내지 300 mg, 10 내지 250 mg, 10 내지 200 mg, 10 내지 175 mg, 10 내지 150 mg, 10 내지 125 mg, 10 내지 100 mg, 10 내지 75 mg, 10 내지 50 mg, 10 내지 30 mg, 10 내지 25 mg, 10 내지 20 mg, 10 내지 15 mg, 15 내지 500 mg, 15 내지 450 mg, 15 내지 300 mg, 15 내지 250 mg, 15 내지 200 mg, 15 내지 175 mg, 15 내지 150 mg, 15 내지 125 mg, 15 내지 100 mg, 15 내지 75 mg, 15 내지 50 mg, 15 내지 30 mg, 15 내지 25 mg, 15 내지 20 mg, 20 내지 500 mg, 20 내지 450 mg, 20 내지 300 mg, 20 내지 250 mg, 20 내지 200 mg, 20 내지 175 mg, 20 내지 150 mg, 20 내지 125 mg, 20 내지 100 mg, 20 내지 75 mg, 20 내지 50 mg, 20 내지 30 mg, 20 내지 25 mg, 25 내지 500 mg, 25 내지 450 mg, 25 내지 300 mg, 25 내지 250 mg, 25 내지 200 mg, 25 내지 175 mg, 25 내지 150 mg, 25 내지 125 mg, 25 내지 100 mg, 25 내지 80 mg, 25 내지 75 mg, 25 내지 50 mg, 25 내지 30 mg, 30 내지 500 mg, 30 내지 450 mg, 30 내지 300 mg, 30 내지 250 mg, 30 내지 200 mg, 30 내지 175 mg, 30 내지 150 mg, 30 내지 125 mg, 30 내지 100 mg, 30 내지 75 mg, 30 내지 50 mg, 40 내지 500 mg, 40 내지 450 mg, 40 내지 400 mg, 40 내지 250 mg, 40 내지 200 mg, 40 내지 175 mg, 40 내지 150 mg, 40 내지 125 mg, 40 내지 100 mg, 40 내지 75 mg, 40 내지 50 mg, 50 내지 500 mg, 50 내지 450 mg, 50 내지 300 mg, 50 내지 250 mg, 50 내지 200 mg, 50 내지 175 mg, 50 내지 150 mg, 50 내지 125 mg, 50 내지 100 mg, 50 내지 75 mg, 75 내지 500 mg, 75 내지 450 mg, 75 내지 300 mg, 75 내지 250 mg, 75 내지 200 mg, 75 내지 175 mg, 75 내지 150 mg, 75 내지 125 mg, 75 내지 100 mg, 100 내지 500 mg, 100 내지 450 mg, 100 내지 300 mg, 100 내지 250 mg, 100 내지 200 mg, 100 내지 175 mg, 100 내지 150 mg, 100 내지 125 mg, 125 내지 500 mg, 125 내지 450 mg, 125 내지 300 mg, 125 내지 250 mg, 125 내지 200 mg, 125 내지 175 mg, 125 내지 150 mg, 150 내지 500 mg, 150 내지 450 mg, 150 내지 300 mg, 150 내지 250 mg, 150 내지 200 mg, 200 내지 500 mg, 200 내지 450 mg, 200 내지 300 mg, 200 내지 250 mg, 250 내지 500 mg, 250 내지 450 mg, 250 내지 300 mg, 300 내지 500 mg, 300 내지 450 mg, 300 내지 400 mg, 300 내지 350 mg, 350 내지 500 mg, 350 내지 450 mg, 350 내지 400 mg, 400 내지 500 mg, 400 내지 450 mg의 양으로 포함할 수 있고, 예를 들어, 0.01 mg, 0.025 mg, 0.05 mg, 0.075 mg, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg 및 500의 양으로 포함할 수 있다.

[0053] 일반적으로, 투여량은 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회, 2일에 1회, 매주 1회, 또는 매월 1회 대상체에게 투여될 수 있다. 구현예에서, (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 매회 0.01~50 mg의 투여량으로 매일 2회(예: 아침과 저녁) 또는 매일 3회(예: 아침, 점심 및 저녁) 대상체에게 투여된다. 구현예에서, (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 약학적으로 허용 가능한 염은, 75 mg/일, 70 mg/일, 65 mg/일, 60 mg/일, 55 mg/일, 50 mg/일, 45 mg/일, 40 mg/일, 35 mg/일, 30 mg/일, 25 mg/일, 20 mg/일, 15 mg/일, 10 mg/일, 7.5 mg/일, 5.5 mg/일, 5 mg/일, 4.5 mg/일, 4 mg/일, 3.5 mg/일, 3 mg/일, 2.5 mg/일, 2 mg/일, 1.5 mg/일, 1 mg/일, 0.5 mg/일, 0.25 mg/일의 투여량으로 1회 이상 나누어서 대상체에게 투여된다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청력, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하기 위한 성인 투여량은 매일 약 0.5 내지 50 mg일 수 있고, 매일 75 mg까지 증가될 수 있다. 투여량은 성인보다 아동의 경우 더 낮을 수 있다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청력, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하기 위한 소아 투여량은 매일 약 0.01 내지 10 mg으로 1회 투여되거나, 2회, 3회 또는 4회 나누어서 투여될 수 있다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청력, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하기 위한 소아 투여량은 매일 약 0.075/mg/kg 내지 매일 1.0 mg/kg일 수 있다. 구현예에서, 대상체는 낮은 투여량에서 시작할 수 있고, 투여량은 시간에 경과에 따라 증가한다.

[0054] 구현예에서, (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적 조성물을 통해 투여된다. 구현예에서, 이하에서 논의되는 바와 같이, (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 종래의 제형 및 변형된 방출 제형을 포함하는 다양한 투여 형태가 매일 1회 이상 투여될 수 있다. 임의의 적절한 투여 경로, 예를 들어, 경구, 직장, 비강, 폐, 질, 설하, 경피, 정맥 내, 동맥 내, 근육 내, 복강 내 및 피하 경로를 이용할 수 있다. 적절한 투여 형태는 정제, 캡슐, 경구액, 분말, 에어로졸, 경피 형식(예: 국소액(topical liquids), 패치, 크림 및 연고), 비경구 제형 및 좌제를 포함한다.

[0055] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공되

며, 상기 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에게 투여된 후 1시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에게 투여된 후 2시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에게 투여된 후 3시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에게 투여된 후 4시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청,

[0056] 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에게 투여된 후 6시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 대상체에게 투여된 후 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 약학적 조성물은 바로 다음 날에 대상체의 기능을 개선시킨다. 예를 들어, 약학적 조성물은 취침 시간 또는 그 이전에 투여된 후 및 야간 수면에서 깨어난 후, 예를 들어, 약 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선할 수 있다.

[0057] 구현예에서, (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독 환자에게 투여된다. 구현예에서, (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 별도의 투여 형태로 또는 하나의 투여 형태로 조합되어 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독 환자에게 투여될 수 있다. 구현예에서, (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (1S,3S)-3-아미노-4-디플루오로메틸레닐-1-시클로펜타논산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 동시에 또는 일정 간격으로 이격되어 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독 환자에게 투여될 수 있다.

[0058] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 생체 내 혈장 프로파일을 제공하는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독으로, 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 단독으로, 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 투여된 후 10시간 차에 대상체의 생체 내 혈장 프로파일은 50%보다 많이 감소하며, 상기 방법은 투여 후 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 대상체에서 개선을 제공한다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청,

메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 생체 내 혈장 프로파일을 제공하는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독으로, 또는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시기 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 단독으로, 또는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 투여된 후 10시간 차에 대상체의 생체 내 혈장 프로파일은 50%보다 많이 감소하며, 상기 방법은 투여 후 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 대상체에서 개선을 제공한다.

[0059] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 생체 내 혈장 프로파일을 제공하는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독으로, 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 단독으로, 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 투여된 후 10시간 차에 대상체의 생체 내 혈장 프로파일은 55%보다 많이 감소하며, 상기 방법은 투여 후 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 대상체에서 개선을 제공한다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 생체 내 혈장 프로파일을 제공하는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독으로, 또는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 단독으로, 또는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 투여된 후 10시간 차에 대상체의 생체 내 혈장 프로파일은 55%보다 많이 감소하며, 상기 방법은 투여 후 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 대상체에서 개선을 제공한다.

[0060] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 생체 내 혈장 프로파일을 제공하는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독으로, 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 단독으로, 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 투여된 후 10시간 차에 대상체의 생체 내 혈장 프로파일은 60%보다 많이 감소하며, 상기 방법은 투여 후 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 대상체에서 개선을 제공한다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 생체 내 혈장 프로파일을 제공하는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독으로, 또는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 단독으로, 또는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 투여된 후 10시간 차에 대상체의 생체 내 혈장 프로파일은 60%보다 많이 감소하며, 상기 방법은 투여 후 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 대상체에서 개선을 제공한다.

[0061] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 생체 내 혈장 프로파일을 제공하는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독으로, 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복

시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 단독으로, 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 투여된 후 10시간 차에 대상체의 생체 내 혈장 프로파일은 65%보다 많이 감소하며, 상기 방법은 투여 후 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 대상체에서 개선을 제공한다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 생체 내 혈장 프로파일을 제공하는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독으로, 또는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 단독으로, 또는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 투여된 후 10시간 차에 대상체의 생체 내 혈장 프로파일은 65%보다 많이 감소하며, 상기 방법은 투여 후 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 대상체에서 개선을 제공한다.

[0062] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 약학적 조성물을 투여한 후 약 4시간차에 대상체 내에서의 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산, 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 개별적인 양 또는 임의의 조합된 양은 투여된 투여량의 약 75% 미만이다. 구현예에서, 약학적 조성물을 투여한 후, 예를 들어, 약 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간 또는 20시간차에 대상체 내에서 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산, 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 개별적인 양 또는 임의의 조합된 양이 약 75% 미만인 방법이 본원에 제공된다.

[0063] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 약학적 조성물을 투여한 후 약 4시간차에 대상체 내에서의 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산, 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 개별적인 양 또는 임의의 조합된 양은 투여된 투여량의 약 80% 미만이다. 구현예에서, 약학적 조성물을 투여한 후, 예를 들어, 약 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간 또는 20시간차에 대상체 내에서 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 개별적인 양 또는 임의의 조합된 양이 투여된 투여량의 약 80% 미만인 방법이 본원에 제공된다.

[0064] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 약학적 조성물을 투여한 후 약 4시간차에 대상체 내에서의 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산, 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 개별적인 양 또는 임의의 조합된 양은 투여된 투여량의 약 65% 내지 약 85%이다. 구현예에서, 약학적 조성물을 투여한 후, 예를 들어, 약 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간 또는 20시간 후에 대상체 내에서 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산, 또는 (S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 개별적인 양 또는 임의의 조합된 양은 투여된 투여량의 약 65% 내지 약 85%이다.

[0065] 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 매일 1회, 매일 2회, 매일 3회, 매일 4회 또는 2일에 1회 투여될 수 있다. 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 아침에 대상체에게 제공된다. 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 저녁에 대상체에게 제공된다. 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 저녁에 1회 및 아침에 1회 대상체에게 제공된다. 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 아침에 1회, 오후에 1회 및 저녁에 1회 대상체에게 제공된다.

[0066] 구현예에서, 전술한 바와 같이, 본원의 약학적 조성물은 종래의 방출 프로파일 또는 변형된 방출 프로파일로 제공된다. 약학적 조성물은 안전하고 효과적인 것으로 간주되는 물질로 구성된 약학적으로 허용 가능한 "담체"를 사용해 제조될 수 있다. "담체"는 활성 성분(들) 이외에 약학적 제형에 존재하는 모든 성분을 포함한다. 용어 "담체"는 희석제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 충전제 및 코팅 조성물을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다.

당업자는 이러한 약학적 담체 및 이러한 담체를 사용해 약학적 조성물을 화합하는 방법에 익숙하다.

[0067] 구현예에서, 본원의 약학적 조성물은 변형된 방출 프로파일을 제공하는 변형된 방출 투여 형태이다. 변형된 방출 프로파일은 즉시 방출 프로파일, 지연 방출성 프로파일 또는 연장 방출성 프로파일을 나타낼 수 있다. 정제, 캡슐, 좌제, 시럽, 용액 및 현탁액과 같은 종래의(또는 미변형) 방출 경구 투여 형태는 일반적으로 정제, 캡슐 껍질 또는 좌제가 용해될 때, 또는 시럽, 용액 또는 현탁액의 경우에는 이들을 삼킬 때 구내, 위 또는 장에서 약물을 방출한다. 변형된 방출(MR) 투여 형태로부터의 약물 방출 패턴은, 원하는 치료적 목적을 달성하고/하거나 더 양호한 환자 순응도(patient compliance)를 달성하기 위해 종래의 투여 형태로부터 의도적으로 변화된다. MR 의약품의 유형은 즉시 방출(immediate release)을 제공하는 경구 붕해성 투여 형태(ODDF: orally disintegrating dosage form), 연장 방출형 투여 형태(extended release dosage form), (예를 들어, 장용 물질로 코팅된) 지연 방출형 투여 형태(delayed release dosage form), 및 펄스 방출형 투여 형태(pulsatile release dosage form)를 포함한다.

[0068] ODDF는 혀 위에 놓일 때 급속히, 일반적으로는 수 초 이내에, 붕해되는 약물이나 활성 성분을 함유하는 고형 투여 형태이다. ODDF의 경우, 붕해 시간은 일반적으로 1초나 2초 내지 약 1분 범위이다. ODDF는 타액과 접촉 시 신속히 분해되거나 용해되도록 설계된다. 이러한 투여 방식은 신체적 허약하거나 정신과적으로 문제가 있어 정제를 삼키기 어려운 사람들에게 유익할 수 있다. 일부 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독 환자는 이러한 거동을 나타낼 수 있다. ODDF는 점막을 통해 혈류에 약물을 신속하게 전달하여 신속한 작용을 개시할 수 있다. ODDF의 예는 경구 붕해성 정제, 캡슐, 및 급속 용해 필름과 웨이퍼를 포함한다.

[0069] 지연 방출형 투여 형태(ERDF: extended release doseage form)는 지연 방출형 프로파일을 가지며, 종래의 투여 형태, 예를 들어 용액 또는 미변형 방출 투여 형태에 의해 제시된 것에 비해 투여 빈도의 감소시킬 수 있는 것들이다. ERDF는 약물의 작용 기간을 지속시킨다. 지연 방출형 프로파일을 제공하는 적합한 제형은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 , (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 비드(예: 제과용 논퍼렐 비드)에 적용된 다음 왁스, 장용성 코팅(enteric coating) 등과 같은 종래의 방출 지연 물질이 코팅된 서방성 비드 또는 과립("비드" 및 "과립"은 본원에서 상호 교환적으로 사용됨). 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이, 약물이 침출되는 연약(mass)을 만드는 물질과 혼합된 비드가 형성될 수 있다. 구현예에서, 비드는 다른 물질 등을 사용해 코팅 또는 연약의 특성, 예를 들어, 두께, 다공도를 변화시킴으로써 상이한 방출 속도를 제공하도록 조작될 수 있다. 상이한 방출 속도를 갖는 비드는 가변 방출 또는 연속 방출을 제공하는 단일 투여 형태로 조합될 수 있다. 비드는 캡슐에 담기거나 정제로 압축될 수 있다.

[0070] 구현예에서, 본원에서의 변형된 투여 형태는 지연 방출형 프로파일을 갖는 지연 방출형 투여 형태를 포함한다. 지연 방출형 투여 형태는 지연 방출형 정제 또는 지연 방출형 캡슐을 포함할 수 있다. 지연 방출형 정제는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염과 같은 약물(또는 약물들)을 투여 직후가 아닌 시간에 방출하는 고형 투여 형태이다. 지연 방출형 캡슐은 적절한 형태의 젤라틴으로 만들어진 경질 또는 연질 가용성 용기 내에 약물이 둘러싸인 고형 투여 형태로서, 투여 직후가 아닌 시간에 약물(또는 약물들)을 방출한다. 예를 들어, 장용 물질로 코팅된 정제, 캡슐, 입자 및 비드는 지연 방출형 투여 형태의 잘 알려진 예이다. 장용 물질로 코팅된 정제, 캡슐 및 입자와 비드는 위를 통과하여 장에서 약물을 방출시킨다. 구현예에서, 지연 방출성 정제는 의약 입자의 집합체를 함유하는 고형 투여 형태로서, 투여 직후가 아닌 시간에 약물(또는 약물들)을 방출한다. 구현예에서, 의약 입자의 집합체는 약물의 방출을 지연시키는 코팅으로 덮인다. 구현예에서, 지연 방출성 캡슐은 의약 입자의 집합체를 함유하는 고형 투여 형태로서, 투여 직후가 아닌 시간에 약물(또는 약물들)을 방출한다. 구현예에서, 의약 입자의 집합체는 약물의 방출을 지연시키는 코팅으로 덮인다.

[0071] 지연 방출성 투여 형태는 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 비드(예: 제과용 논퍼렐 비드)에 적용된 다음 왁스, 장용성 코팅 등과 같은 종래의 방출 지연 물질이 코팅된 지연 방출성 비드 또는 과립. 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으

로 허용 가능한 염이, 약물이 침출되는 연약(mass)을 만드는 물질과 혼합된 비드가 형성될 수 있다. 구현예에서, 비드는 다른 물질 등을 사용해 코팅 또는 연약의 특성, 예를 들어, 두께, 다공도를 변화시킴으로써 상이한 방출 속도를 제공하도록 조작될 수 있다. 구현예에서, 장용성 물질로 코팅된 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 과립은 소장에서 과립을 방출시키는 장용성 물질로 코팅된 캡슐 또는 정제에 함유될 수 있다. 구현예에서, 과립은, 코팅된 과립이 적어도 회장(ileum)에 도달할 때까지 온전하게 유지되는 코팅을 가지며, 그 후 결장에서 약물을 지연 방출시킨다. 적절한 장용 코팅 물질, 예를 들어, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트 중합체 등과 같은 Eudragit® 코팅이 당 업계에 잘 알려져 있다. 과립은 캡슐에 담기거나 정제로 압축될 수 있다.

[0072] 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염은 지연 방출성 프로파일을 제공하는 다공성 비활성 담체에 혼입된다. 구현예에서, 다공성 비활성 담체는 약물이 주변 유체로 확산하는 채널이나 통로에 혼입된다. 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염은 지연 방출성 프로파일을 제공하는 이온 교환 수지에 혼입된다. 지연된 작용은, 약물-수지 복합체가 위장액과 접촉하여 이온 성분이 용해될 때, 수지로부터의 미리 정해진 약물의 방출 속도에 기인할 수 있다. 구현예에서, 약물 함유 저장소로부터의 방출 속도를 조절하기 위해 막이 사용된다. 구현예에서, 지연 방출성 프로파일을 제공하기 위해 액체 제제가 사용될 수도 있다. 예를 들어, 입자들이 녹지 않는 액상 전체에 걸쳐 고형 입자가 분산된 액체 제제. 현탁액은 종래 투여 형태(예를 들어, 용액이나 즉시 약물 방출 형태, 종래 고형 투여 형태)로 제공되는 약물에 비해 적어도 투여 빈도를 감소시키도록 제형화된다. 예를 들어, 이온 교환 수지 성분 또는 마이크로비드로 이루어진 현탁액.

[0073] 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은, 예를 들어, 근육 내(i.m.), 정맥 내(i.v.), 피하(s.c.), 복강 내(i.p.) 또는 경막 내(i.t.) 투여를 포함하는 비경구 투여에 적합하다. 비경구 조성물은 주사, 주입 또는 이식에 의해 체내에 투여하기 위해 멸균되어야 하며, 단일 투여량 또는 다중 투여량 용기에 포장될 수 있다. 구현예에서, 대상체에 대한 비경구 투여용 액체 약학적 조성물은 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 전술한 각각의 양 중 어느 하나로 포함한다. 구현예에서, 비경구 투여용 약학적 조성물은 예를 들어, 약 10 ml, 20 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 250 ml 또는 500 ml의 총량으로 제형화된다. 구현예에서, 조성물은 백, 유리 바이알, 플라스틱 바이알 또는 병에 담긴다.

[0074] 구현예에서, 비경구 투여용 약학적 조성물은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염에 대해 전술한 각각의 양을 포함한다. 구현예에서, 비경구 투여용 액체 약학적 조성물은 약 0.05 mg 내지 약 500 mg의 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 구현예에서, 대상체에 대한 비경구 투여용 약학적 조성물은 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 약 0.005 mg/ml 내지 약 500 mg/ml의 각각의 농도로 포함한다. 구현예에서, 비경구 투여용 약학적 조성물은 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을, 예를 들어, 약 0.05 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 mg/ml 내지 약 10 mg/ml, 약 0.05 mg/ml 내지 약 25 mg/ml, 약 0.05 mg/ml 내지 약 10 mg/ml, 약 0.05 mg/ml 내지 약 5 mg/ml, 또는 약 0.05 mg/ml 내지 약 1 mg/ml의 각각의 농도로 포함한다. 구현예에서, 비경구 투여용 약학적 조성물은 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을, 예를 들어, 약 0.05 mg/ml 내지 약 15 mg/ml, 약 0.5 mg/ml 내지 약 10 mg/ml, 약 0.25 mg/ml 내지 약 5 mg/ml, 약 0.5 mg/ml 내지 약 7 mg/ml, 약 1 mg/ml 내지 약 10 mg/ml, 약 5 mg/ml 내지 약 10

mg/ml 또는 약 5 mg/ml 내지 약 15 mg/ml의 각각의 농도로 포함한다.

[0075] 구현예에서, 비경구 투여용 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 약학적 조성물은 적어도 6개월 동안 안정적이다. 구현예에서, 비경구 투여용 약학적 조성물은 예를 들어 3개월 또는 6개월 동안 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 약 5% 이하의 감소를 나타낸다. 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산의 양*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 선행하는 임의의 약학적으로 허용 가능한 염의 양은 예를 들어 약 2.5%, 1%, 0.5% 또는 0.1% 이하로 분해된다. 구현예에서, 분해는 적어도 6개월 동안 예를 들어, 약 5%, 2.5%, 1%, 0.5%, 0.25%, 0.1% 미만이다.

[0076] 구현예에서, 비경구 투여용 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 약제학적 조성물은 가용성이다. 구현예에서, 비경구 투여용 약학적 조성물이 제공되며, 이들은 안정하고, 가용성이고, 국소 부위에 사용할 수 있고/있거나 즉시 사용 가능하다. 구현예에서, 본원의 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 직접 투여하기 위해 즉시 사용 가능하다.

[0077] 본원에서 제공되는 비경구 투여용 약학적 조성물은 하나 이상의 부형제, 예를 들어, 용매, 용해도 증강제, 현탁제, 완충제, 등장화제, 안정화제 또는 항균 보존제를 포함할 수 있다. 비경구 조성물의 부형제는, 사용 시, 조성물에 사용된 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 안정성, 생체이용률, 안전성 및/또는 효능에 악영향을 미치지 않을 것이다. 따라서, 투여 형태의 임의의 성분들 간에 부적합성이 없는 비경구 조성물이 제공된다.

[0078] 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 비경구 조성물은 적어도 하나의 부형제의 안정화 양(stabilizing amount)을 포함한다. 예를 들어, 부형제는 완충제, 가용화제, 등장화제, 항산화제, 킬레이트제, 항균제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 당업자는 부형제가 두 가지 이상의 기능을 가질 수 있고 하나 이상의 정의된 그룹으로 분류될 수 있음을 이해할 것이다.

[0079] 구현예에서, 경구 조성물은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 부형제를 포함하되, 부형제는 예를 들어 약 10%, 5%, 2.5%, 1% 또는 0.5% 이하의 중량%(w/v)로 존재한다. 구현예에서, 부형제는 예를 들어, 약 1.0% 내지 10%, 10% 내지 25%, 15% 내지 35%, 0.5% 내지 5%, 0.001% 내지 1%, 0.01% 내지 1%, 0.1% 내지 1%, 또는 0.5% 내지 1%의 중량%로 존재한다. 구현예에서, 부형제는 예를 들어, 약 0.001% 내지 1%, 0.01% 내지 1%, 1.0% 내지 5%, 10% 내지 15%, 또는 1% 내지 15%의 중량%로 존재한다.

[0080] 구현예에서, 비경구 조성물은 필요에 따라 예를 들어 매일 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상 투여되거나, 대상체의 필요에 따라 연속적으로 투여될 수 있다.

[0081] 구현예에서, 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 비경구 조성물이 제공되며, 조성물의 pH는 약 4.0 내지 약 8.0이다. 구현예에서, 조성물의 pH는, 예를 들어, 약 5.0 내지 약 8.0, 약 6.0 내지 약 8.0, 약 6.5 내지 약 8.0이다. 구현예에서, 조성물의 pH는, 예를 들어, 약 6.5 내지 약 7.5, 약 7.0 내지 약 7.8, 약 7.2 내지 약 7.8, 또는 약 7.3 내지 약 7.6이다. 구현예에서, 수용액의 pH는, 예를 들어, 약 6.8, 약 7.0, 약 7.2, 약 7.4, 약 7.6, 약 7.7, 약 7.8, 약 8.0, 약 8.2, 약 8.4, 또는 약 8.6이다.

[0082] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기술된 각각의 양으로 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 개별적으로 또는 조합된 약 800 ng/ml 미만의 C_{max}를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 구현예에서, 조성물은 대상에게 투여된 후 6시간을 초과

하는 시간 동안 개선을 제공한다.

[0083] 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은 개별적으로 또는 조합된, 예를 들어, 약 2000 ng/ml, 1000 ng/ml, 850 ng/ml, 800 ng/ml, 750 ng/ml, 700 ng/ml, 650 ng/ml, 600 ng/ml, 550 ng/ml, 450 ng/ml, 400 ng/ml 350 ng/ml 또는 300 ng/ml 미만의 C_{max}를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공하며, 조성물은 다음 날에 대상체에서 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 약학적 조성물은 개별적으로 또는 조합된, 예를 들어, 약 250 ng/ml, 200 ng/ml 150 ng/ml 또는 100 ng/ml의 C_{max}를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공하되, 조성물은 대상체에서 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 증상을 개선한다. 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 후 6시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다.

[0084] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 개별적으로 또는 조합된, 약 900 ng·시간/ml 미만의 $AUC_{0-\Delta}$를 갖는 일관된 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 구현예에서, 약학적 조성물은 다음 날에 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 조성물은 개별적으로 또는 조합된, 예를 들어, 약 850 ng·시간/ml, 800 ng·시간/ml, 750 ng·시간/ml 또는 700 ng·시간/ml 미만의 $AUC_{0-\Delta}$를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공하되, 약학적 조성물은 다음 날에 대상체에서 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 증상을 개선한다. 구현예에서, 조성물은 투여 후 6시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청 또는 메니에르병의 하나 이상의 증상을 개선시킨다.

[0085] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 약학적 조성물은 개별적으로 또는 조합된, 예를 들어, 약 650 ng·시간/ml, 600 ng·시간/ml, 550 ng·시간/ml, 500 ng·시간/ml 또는 450 ng·시간/ml 미만의 $AUC_{0-\Delta}$를 갖는 일관된 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 구현예에서, 조성물은 개별적으로 또는 조합된, 예를 들어, 약 400 ng·시간/ml, 350 ng·시간/ml, 300 ng·시간/ml, 250 ng·시간/ml 또는 200 ng·시간/ml 미만의 $AUC_{0-\Delta}$를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 구현예에서, 약학적 조성물은 개별적으로 또는 조합된, 예를 들어, 약 150 ng·시간/ml, 100 ng·시간/ml, 75 ng·시간/ml 또는 50 ng·시간/ml 미만의 $AUC_{0-\Delta}$를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 구현예에서, 약학적 조성물은 투여한 다음 날에 대상체에서 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 개선시키되, 대상체에게 조성물을 투여한 후 예를 들어, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간 또는 12시간 동안 개선시킨다.

[0086] 본원에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 약학적 조성물, 및 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0087] 구현예에서, 제2 약학적 조성물은 제1 약학적 조성물의 평균 $AUC_{0-\Delta}$와 거의 동일한 평균 $AUC_{0-\Delta}$를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물은 제1 약학적 조성물의 평균 $AUC_{0-\Delta}$보다 적어도 약 20% 더 적은 평균 $AUC_{0-\Delta}$를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청,

메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 약학적 조성물, 및 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 ($_S$)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 제2 약학적 조성물은 제1 약학적 조성물보다 적어도, 예를 들어, 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 더 적은 평균 $AUC_{0-\Delta}$를 갖는 안정한 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 구현예에서, 조성물은 대상체에게 투여된 다음 날에 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 약학적 조성물은 제1 및/또는 제2 약학적 조성물이 투여된 후, 예를 들어, 약 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간 또는 24시간를 초과하는 시간 동안 하나 이상의 증상을 개선시킨다.

[0088] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 약학적 조성물, 및 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 ($_S$)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 제2 약학적 조성물은 약 900 ng·시간/ml 미만의 평균 $AUC_{0-\Delta}$를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물은 예를 들어, 약 800 ng·시간/ml, 750 ng·시간/ml, 700 ng·시간/ml, 650 ng·시간/ml 또는 600 ng·시간/ml 미만의 $AUC_{0-\Delta}$를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물은 예를 들어, 약 550 ng·시간/ml, 500 ng·시간/ml, 450 ng·시간/ml, 400 ng·시간/ml 또는 350 ng·시간/ml 미만의 $AUC_{0-\Delta}$를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물은 예를 들어, 약 300 ng·시간/ml, 250 ng·시간/ml, 200 ng·시간/ml, 150 ng·시간/ml 또는 100 ng·시간/ml 미만의 $AUC_{0-\Delta}$를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 구현예에서, 제1 및 제2 약학적 조성물이 투여되고, 상기 조성물들은 대상체에게 투여된 다음 날에 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 제1 약학적 조성물은 제1 약학적 조성물이 투여된 후, 예를 들어, 약 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간 또는 24시간를 초과하는 시간 동안 하나 이상의 증상을 개선시킨다.

[0089] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 약학적 조성물, 및 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 ($_S$)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 제1 약학적 조성물은 제2 약학적 조성물의 투여로 제공되는 C_{max}보다 약 50% 더 큰 C_{max}를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 제2 약학적 조성물의 투여로 제공되는 C_{max}는 제1 약학적 조성물의 투여 혈장 프로파일 기여도를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 제2 약학적 조성물의 투여는 제1 약학적 조성물의 혈장 프로파일 기여도를 포함하지 않는다. 구현예에서, 제1 조성물은 제2 약학적 조성물의 투여로 제공되는 C_{max}보다 예를 들어, 약 60%, 70%, 80% 또는 90% 더 큰 C_{max}를 갖는 생체 내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0090] 구현예에서, 제1 약학적 조성물의 T_{max}는 3시간 미만이다. 구현예에서, 제1 약학적 조성물의 T_{max}는 2.5시간 미만이다. 구현예에서, 제1 약학적 조성물의 T_{max}는 2시간 미만이다. 구현예에서, 제1 약학적 조성물의 T_{max}는 1.5시간 미만이다. 구현예에서, 제1 약학적 조성물의 T_{max}는 1시간 미만이다. 구현예에서, 제1 약학적 조성물의 T_{max}는

0.5시간 미만이다. 구현예에서, 제1 약학적 조성물의 T_{max}는 0.25시간 미만이다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물의 T_{max}는 3시간 미만이다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물의 T_{max}는 2.5시간 미만이다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물의 T_{max}는 2시간 미만이다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물의 T_{max}는 1.5시간 미만이다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물의 T_{max}는 1시간 미만이다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물의 T_{max}는 0.5시간 미만이다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물의 T_{max}는 0.25시간 미만이다.

[0091] 구현예에서, 제1 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된 후 첫 20분 이내에 적어도 약 80%가 용해된다. 구현예에서, 제1 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된 후 첫 20분 이내에 예를 들어 적어도 약 85%, 90% 또는 95%가 용해된다. 구현예에서, 제1 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된 후 첫 10분 이내에 적어도 80%가 용해된다.

[0092] 구현예에서, 제1 및 제2 약학적 조성물의 투여는 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 적어도 하나의 증상의 장기적 개선을 달성하도록 동시에 이루어지거나 일정 시간 간격만큼 이격되어 이루어질 수 있다. 구현예에서, 제1 및 제2 약학적 조성물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12시간 간격으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 제1 및 제2 약학적 조성물은 12시간 간격으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 제1 및 제2 약학적 조성물은, 예를 들어, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 6시간, 12시간, 18시간, 24시간 등 이내에 투여될 수 있다. 구현예에서, 제1 및 제2 약학적 조성물은 적어도, 예를 들어, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 12시간, 18시간, 24시간 등만큼의 간격을 두고 투여될 수 있다. 구현예에서, 대상체에게 투여된 후 8시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 적어도 하나의 증상이 개선된다. 구현예에서, 대상체에게 투여된 후, 예를 들어, 약 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간, 24시간, 30시간, 36시간, 42시간 또는 48시간을 초과하는 시간 동안 개선이 제공된다.

[0093] 구현예에서, 제1 및 제2 약학적 조성물의 투여는 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 적어도 하나의 증상을 개선하는 시너지 효과를 제공할 수 있다.

[0094] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 준치료량(sub-therapeutic amount)을 포함하는 제1 약학적 투여량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 준 치료량(sub-therapeutic amount)을 포함하는 제1 약학적 투여량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 투여 후 6시간을 초과하는 시간 동안 이명, 급성 감각신경성 난청 또는 메니에르병의 하나 이상의 증상을 개선시킨다.

[0095] 구현예에서, 제1 및/또는 제2 약학적 조성물은 준치료 투여량(sub-therapeutic dosage)을 함유한다. 준치료 투여량은 활성 물질, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로서, 치료 효과를 위해 일반적으로 요구되는 양보다 적다. 구현예에서, 준치료 투여량은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로서, 단독으로는 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 개선시키지 않지만 이러한 개선을 유지하기에 충분한 양이다. 구현예에서, 상기 방법은 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 적어도 하나의 증상을 개선하는 제1 약학적 조성물 및 개선을 유지하는 제2 조성물을 투여하는 단계를 제공한다. 구현예에서, 제2 조성물은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 준치료 투여량을 함유한다. 구현예에서, 제1 및 제2 약학적 조성물의 투여 후, 제2 약학적 조성물은 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 적어도 하나의 증상을 개선하는 시너지 효과를 제공할 수 있다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물은 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투

렛 증후군, ADHD 또는 중독의 적어도 하나의 증상을 개선하는 시너지 효과를 제공할 수 있다.

[0096] 구현예에서, 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 예를 들어, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 제1 약학적 투여량을 포함하는 제1 약학적 조성물, 및 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 준치료 투여량을 포함하는 제2 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 제1 약학적 투여량은 투여 후 6시간을 초과하는 시간 동안 개선을 제공한다.

[0097] 구현예에서, 제1 또는 제2 약제학적 조성물은 저녁에 1회 및 아침에 1회 제공된다. 구현예에서, 24시간 동안 대상체에게 투여되는 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 총량은 본원에 기술된 각각의 투여량 중 어느 하나이다.

[0098] 구현예에서, 제1 및/또는 제2 약학적 조성물에게는 종래의 방출 프로파일 또는 변형된 방출 프로파일이 제공될 수 있다. 제1 및 제2 약학적 조성물은 동시에 제공되거나 일정 시간 간격, 예를 들어, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 12시간 등을 두고 제공될 수 있다. 구현예에서, 제1 및 제2 약학적 조성물에게는 2가지 상태의 방출 프로파일을 생성하기 위한 상이한 약물 방출 프로파일이 제공될 수 있다. 예를 들어, 제1 약학적 조성물에게는 즉시 방출 프로파일(예: ODDF, 비경구 등)이 제공될 수 있고, 제2 약학적 조성물은 연장 방출형 프로파일을 제공할 수 있다. 구현예에서, 제1 및 제2 약학적 조성물 중 하나 또는 모두에게는 종래의 연장 방출형 프로파일 또는 지연 방출형 프로파일이 제공될 수 있다. 이러한 조성물은 정제, 비드, 과립 등을 함유하는 펄스형 제형, 다층 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 구현예에서, 제1 약학적 조성물은 즉시 방출형 조성물이다. 구현예에서, 제2 약학적 조성물은 즉시 방출형 조성물이다. 구현예에서, 제1 및 제2 약학적 조성물은 별도의 즉시 방출형 조성물, 예를 들어, 필름, 정제 또는 캡슐로서 제공된다. 구현예에서, 제1 및 제2 약학적 조성물은 12시간 간격으로 제공된다.

[0099] 본원에 제공된 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염 각각의 투여량은, 본원에 기술된 종래의 투여 형태, 변형된 투여 형태, 제1 및 제2 약학적 조성물을 비롯하여 비경구 제형을 포함하여 본원에 기술된 모든 투여 형태에 적용될 수 있음을 이해해야 한다. 당업자는 약학적으로 허용 가능한 다른 기준 중에서 투여 형태, 투여 경로, 대상체의 내성, 효능, 치료 목표 및 치료 이점과 같은 기준에 따라 적절한 양을 결정할 것이다.

[0100] (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하는 병용 요법은 동일한 혼합물 또는 별도의 혼합물 중에 활성제를 함께 투여하는 것을 포함할 수 있다. 구현예에서, 약학적 조성물은 2개, 3개 또는 그 이상의 활성제를 포함할 수 있다. 구현예에서, 병용 요법은 질환 또는 장애의 치료에 대한 부가 효과보다 많은 효과를 유도한다. 따라서, 조합된 제제의 조합을 사용하는 이명, 급성 감각신경성 난청, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독에 대한 치료는 효능을 향상시키는 시너지 효과를 제공할 수 있다.

[0101] 구현예에서, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 및 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 공동 요법(co-therapy)은 단독으로 투여되는 화합물 중 어느 것보다도 더 크게 대상체에서 증상의 빈도 또는 중증도를 감소시키는 데 효과적이다. 구현예에서, 공동 요법은 개별적으로 투여되는 화합물에 비해 부가 효과보다 더 많은 것을 생성한다.

[0102] 구현예에서, 대상체는 낮은 투여량에서 시작할 수 있고, 투여량은 증가한다. 이러한 방식으로, 대상체에서 약물의 내약성이 양호한지 여부를 결정할 수 있다. 투여량은 성인보다 아동의 경우 더 낮을 수 있다.

[0103] 구현예에서, 이명을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제2 약학적 활성제와

조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, ASNHL을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제2 약학적 활성제와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제2 약학적 활성제와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 투렛 증후군을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제2 약학적 활성제와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, ADHD를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제2 약학적 활성제와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115) 중 하나 또는 모두, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제2 약학적 활성제와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0104] 제2 약학적 활성제는 진통제, 항염증제, 항우울제, 칼슘 채널 길항제, 글루타메이트 수용체 길항제, CGRP 작용제, CGRP 길항제, 항경련제(예를 들어, 바클로펜 유형), 삼투압 조절제, 나트륨 채널 차단제, 항경련제, 항부정맥약 및 신경보호제를 포함할 수 있다. 구현예에서, 진통제는 오피오이드(opioid), 비-스테로이드성 진통제, 가바펜틴(gabapentin) 및 알파-아드레날린 작용제를 포함할 수 있다. 구현예에서, 제2 활성제는 술폰아미드(sulfonamide), 예를 들어, 아세타졸아미드(acetazolamide), 아조세미드(azosemide), 부메타니드(bumetanide), 클로르탈리돈(chlorthalidone), 클로파미드(clopamide), 푸로세미드(furosemide), 하이드로클로르티아지드(HCT, HCTZ, HZT), 인다파미드(indapamide), 메프루시드(mefruside), 메톨라존(metolazone), 피레타니드(piretanide), 트리파미드(tripamide), 지파미드(xipamide), 디클로르펜아미드(DCP), 도르졸아미드(dorzolamide), 에톡스졸아미드(ethoxzolamide), 설티암(sultiame) 또는 조니사미드(zonisamide)를 포함할 수 있다. 구현예에서, 제2 활성제는 티아지드(thiazide), 예를 들어 벤드로플루메티아지드(bendroflumethiazide), 벤즈티아지드(benzthiazide), 클로로티아지드(chlorothiazide), 하이드로클로로티아지드(hydrochlorothiazide), 하이드로플루메티아지드(hydroflumethiazide), 메틸클로티아지드(methylclothiazide), 폴리티아지드(polythiazide), 트리클로르메티아지드(trichlormethiazide), 클로르탈리돈(chlorthalidone), 인다파미드(indapamide), 메톨라존(metolazone) 또는 퀴네타존(quinethazone)을 포함할 수 있다.

[0105] 구현예에서, 제2 활성제는 NK1 수용체 길항제, 예를 들어, 2-(S)-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-피페라진-1-카르복시산 [1-(R)-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-메틸-아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화물, 4-(S)-(4-아세틸-피페라진-1-일)-2-(R)-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-피페라진-1-카르복시산 [1-(R)-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-메틸아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화합물, 및 2-(R)-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-4-(S)-((8aS)-6-옥소-헥사하이드로-피롤로[1,2- -a]-피라진-2-일)-피페리딘-1-카르복시산 [1-(R)-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-메틸아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화합물을 포함할 수 있다.

[0106] 구현예에서, 제2 활성제는 리스페리돈(risperidone), 지프라시돈(ziprasidone), 할로페리돌(haloperidol), 피모지드(pimozide), 플루페나진(fluphenazine), 클로니딘(clonidine) 또는 구안파신(guanfacine)을 포함할 수 있다. 구현예에서, 제2 활성제는 메틸페니데이트(methylphenidate), 메탐페타민(methamphetamine), 덱스트로암페타민(dextroamphetamine), 아토목세틴(atomoxetine), 부프로피온(bupropion), 구안파신(guanfacine) 또는 클로니딘(clonidine)을 포함할 수 있다. 구현예에서, 제2 활성제는 날트렉손(naltrexone), 디설피람(disulfiram), 아캄프로세이트(acamprosate), 토피라메이트(topiramate), 부프레노핀(buprenorphine), 메타돈(methadone), 가바펜틴(gabapentin) 또는 프레가발린(pregabalin)을 포함할 수 있다.

[0107] 구현예에서, 제2 활성제는 벤조디아제핀(benzodiazepine)을 포함할 수 있다. 벤조디아제핀은 디아제팜

(diazepam), 알프라졸람(alprazolam), 에스타졸람(estazolam), 클로바잠(clobazam), 클로나제팜(clonazepam), 클로라제페이트(clorazepate), 클로르디아제폭시드(chlordiazepoxide), 플루라제팜(flurazepam), 트리아졸람(triazolam), 테마제팜(temazepam), 미다졸람(midazolam), 할라제팜(halazepam), 쿠아제팜(quazepam), 로라제팜(lorazepam), 옥사제팜(oxazepam), 이들의 유도체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

[0108] 구현예에서, 제2 활성제는 클로나제팜 및/또는 클로바잠을 포함할 수 있다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물의 전술한 어느 하나의 양 및 클로나제팜을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 이명을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물의 전술한 어느 하나의 양 및 클로바잠을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, ASNHL을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물의 전술한 어느 하나의 양 및 클로나제팜을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, ASNHL을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물의 전술한 어느 하나의 양 및 클로바잠을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물의 전술한 어느 하나의 양 및 클로나제팜을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물의 전술한 어느 하나의 양 및 클로바잠을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0109] 개시된 조합은 어느 하나의 활성제가 단독으로 투여되는 것에 비해 개선된 치료를 제공할 수 있다. 예를 들어, 조합은 시너지 효과를 제공할 수 있는데, 예를 들어, 저 투여량 치료는 주관적 이명의 증상을 감소시키거나 제거하는 데 특히 효과적일 수 있다. 마찬가지로, 조합은 시너지 효과를 제공할 수 있는데, 예를 들어, 저 투여량 치료는 ASNHL의 증상을 감소시키거나 제거하는 데 특히 효과적일 수 있다. 마찬가지로, 조합은 시너지 효과를 제공할 수 있는데, 예를 들어, 저 투여량 치료는 메니에르병의 증상을 감소시키거나 제거하는 데 특히 효과적일 수 있다. 마찬가지로, 조합은 시너지 효과를 제공할 수 있는데, 예를 들어, 저 투여량 치료는 투렛 증후군의 증상을 감소시키거나 제거하는 데 특히 효과적일 수 있다. 마찬가지로, 조합은 시너지 효과를 제공할 수 있는데, 예를 들어, 저 투여량 치료는 ADHD의 증상을 감소시키거나 제거하는 데 특히 효과적일 수 있다. 마찬가지로, 조합은 시너지 효과를 제공할 수 있는데, 예를 들어, 저 투여량 치료는 중독의 증상을 감소시키거나 제거하는 데 특히 효과적일 수 있다.

[0110] 구현예에서, 약학적 조성물은 0.1 mg 내지 30 mg, 0.1 mg 내지 20 mg, 0.1 mg 내지 15 mg, 0.5 mg 내지 25 mg, 0.5 mg 내지 20 mg, 0.5 내지 15 mg, 1 mg 내지 25 mg, 1 mg 내지 20 mg, 1 mg 내지 15 mg, 1.5 mg 내지 25 mg, 1.5 mg 내지 20 mg, 1.5 mg 내지 15 mg, 2 mg 내지 25 mg, 2 mg 내지 20 mg, 2 mg 내지 15 mg, 2.5 mg 내지 25 mg, 2.5 mg 내지 20 mg, 2.5 mg 내지 15 mg, 3 mg 내지 25 mg, 3 mg 내지 20 mg, 3 mg 내지 15 mg의 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0111] 구현예에서, 약학적 조성물은 5 mg 내지 20 mg, 5 mg 내지 10 mg, 4 mg 내지 6 mg, 6 mg 내지 8 mg, 8 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 12 mg, 12 mg 내지 14 mg, 14 mg 내지 16 mg, 16 mg 내지 18 mg, 또는 18 mg 내지 20 mg의 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0112] 구현예에서, 약학적 조성물은 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 8 mg, 8.5 mg, 9 mg, 9.5 mg,10 mg, 10.5 mg, 11 mg, 12 mg, 12.5 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg

또는 30 mg의 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이러한 투여량의 배수인 양을 포함한다. 구현예에서, 약학적 조성물은 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg 또는 20 mg의 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0113] 구현예에서, 클로바잠의 성인 투여량은 매일 5~60 mg으로 여러 번 나누어서 투여되거나, 단일 투여량으로 야간에 투여될 수 있다. 예를 들어, 클로바잠의 성인 투여량은 매일 5~10 mg, 5~20 mg, 5~25 mg, 5~30 mg, 5~35 mg, 5~40 mg, 5~50 mg, 5~55 mg, 10~15 mg, 10~20 mg, 10~25 mg, 10~30 mg, 10~35 mg, 10~40 mg, 10~45 mg, 10~50 mg, 10~55 mg, 10~60 mg, 15~20 mg, 15~25 mg, 15~30 mg, 15~35 mg, 15~40 mg, 15~50 mg, 15~55 mg, 15~60 mg, 20~25 mg, 20~30 mg, 20~35 mg, 20~40 mg, 20~45 mg, 20~50 mg, 20~55 mg, 20~60 mg, 25~30 mg, 25~35 mg, 25~40 mg, 25~50 mg, 25~55 mg, 25~60 mg, 30~35 mg, 30~40 mg, 30~45 mg, 30~50 mg, 30~55 mg, 30~60 mg, 35~40 mg, 35~50 mg, 35~55 mg, 35~60 mg, 40~45 mg, 40~50 mg, 40~55 mg, 40~60 mg, 45~50 mg, 45~55 mg, 45~60 mg, 50~55 mg 또는 55~60 mg으로 1일 2회, 1일 3회와 같이 나누어서 투여되거나, 단일 투여량으로 밤에 투여될 수 있다.

[0114] 구현예에서, 이명을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 함께 투여하거나 별도로 투여하는 단계를 포함하되, 환자는 약학적 조성물이 환자에게 투여된 후 4시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 이명 증상이 개선되는 것을 경험한다. 구현예에서, 본 개시에 따라, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 환자에게 투여된 후 6시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 이명 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 환자에게 투여된 후, 예를 들어, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 이명 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 환자에게 투여된 후, 예를 들어, 적어도 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간 또는 24시간 동안 적어도 하나의 이명 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 환자에게 투여된 후 12시간 동안 적어도 하나의 이명 증상이 개선된다.

[0115] 구현예에서, ASNHL을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 함께 투여하거나 별도로 투여하는 단계를 포함하되, 환자는 약학적 조성물이 환자에게 투여된 후 4시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상이 개선되는 것을 경험한다. 구현예에서, 본 개시에 따라, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 환자에게 투여된 후 6시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 환자에게 투여된 후, 예를 들어, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 환자에게 투여된 후, 예를 들어, 적어도 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간 또는 24시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔

-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 환자에게 투여된 후 12시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상이 개선된다.

[0116] 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 함께 투여하거나 별도로 투여하는 단계를 포함하되, 환자는 약학적 조성물이 환자에게 투여된 후 4시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 메니에르병 증상이 개선되는 것을 경험한다. 구현예에서, 본 개시에 따라, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 환자에게 투여된 후 6시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 메니에르병 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 환자에게 투여된 후, 예를 들어, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 메니에르병 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 환자에게 투여된 후 적어도, 예를 들어, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간 또는 24시간 동안 적어도 하나의 메니에르병 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 환자에게 투여된 후 12시간 동안 적어도 하나의 메니에르병 증상이 개선된다.

[0117] 구현예에서, 이명을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 약학적 조성물이 환자에게 투여된 후 4시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 이명 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 본 개시에 따라, 환자에게 약학적 조성물이 투여된 후 6시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 이명 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, 환자에게 약학적 조성물이 투여된 후, 예를 들어, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 이명 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, 환자에게 약학적 조성물이 투여된 후, 예를 들어, 적어도 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간 또는 24시간 동안 적어도 하나의 이명 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, 환자에게 약학적 조성물이 투여된 후 12시간 동안 적어도 하나의 이명 증상이 개선된다.

[0118] 구현예에서, ASNHL을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 약학적 조성물이 환자에게 투여된 후 4시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 본 개시에 따라, 환자에게 약학적 조성물이 투여된 후 6시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, 환자에게 약학적 조성물이 투여된 후, 예를 들어, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, 환자에게 약학적 조성물이 투여된 후, 예를 들어, 적어도 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간 또는 24시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, 환자에게 약학적 조성물이 투여된 후 12시간 동안 적어도 하나의 ASNHL 증상이 개선된다.

[0119] 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은

약학적 조성물이 환자에게 투여된 후 4시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 메니에르병 증상을 개선시킨다. 구현예에서, 본 개시에 따라, 환자에게 약학적 조성물이 투여된 후 6시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 메니에르병 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, 환자에게 약학적 조성물이 투여된 후, 예를 들어, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간 또는 24시간을 초과하는 시간 동안 적어도 하나의 메니에르병 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, 환자에게 약학적 조성물이 투여된 후 적어도, 예를 들어, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간 또는 24시간 동안 적어도 하나의 메니에르병 증상이 개선된다. 구현예에서, 본 개시에 따라, 환자에게 약학적 조성물이 투여된 후 12시간 동안 적어도 하나의 메니에르병 증상이 개선된다.

[0120] 구현예에서, 이명을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 이명을 개선시킨다. 구현예에서, ASNHL을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 ASNHL을 개선시킨다. 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 메니에르병을 개선시킨다. 구현예에서, 투렛 증후군을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 투렛 증후군을 개선시킨다. 구현예에서, ADHD를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 ADHD를 개선시킨다. 구현예에서, 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 중독을 개선시킨다.

[0121] 구현예에서, 이명을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 이명을 개선시킨다. 구현예에서, ASNHL을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 ASNHL을 개선시킨다. 구현예에서, 메니에르병을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 메니에르병을 개선시킨다. 구현예에서, 투렛 증후군을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 투렛 증후군을 개선시킨다. 구현예에서, ADHD를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 클로바잠 또는 이의

약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 ADHD를 개선시킨다. 구현예에서, 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 중독을 개선시킨다.

[0122] 구현예에서, 이명을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 (1S,3S)-3-아미노-4-(디플루오로메틸리덴)시클로펜탄-1-카르복시산 또는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산(KT-II-115), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물 및 클로바잠 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 다음 날에 이명을 개선시킨다.

[0123] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본원의 개시가 속하는 기술분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0124] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약(about)" 또는 "대략(approximately)"은 당업자에 의해 결정되었을 때 특정 값에 대한 허용 가능한 오류 범위 내에 있음을 의미하며, 이는 값이 측정 또는 결정되는 방법, 즉 측정 시스템의 한계에 따라 부분적으로 달라지게 된다. 예를 들어, "약"은 당 업계의 관행에 따라 3개 이상의 표준 편차 이내에 있음을 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 최대 20%, 최대 10%, 최대 5%, 및/또는 최대 1%까지의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 공정과 관련하여, 상기 용어는 값의 10배 이내, 바람직하게는 5배 이내, 더 바람직하게는 2배 이내에 있음을 의미할 수 있다.

[0125] "개선(improvement)"이란 적어도 하나의 증상에 대해 측정된 이명, ASNHL, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독을 치료하는 것을 지칭한다.

[0126] "투여 다음 날에 이명, ASNHL, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상의 개선"은 적어도 하나의 증상에 대한 유익한 효과가 일정 기간, 예를 들어, 6시간, 12시간, 24시간 등에 걸쳐 지속되는 개선을 지칭한다.

[0127] "PK"는 약동학적 프로파일을 지칭한다. C_{max}는 실험 도중에 추정된 최고 혈장 약물 농도(ng/ml)로서 정의된다. T_{max}는 C_{max}가 추정되는 시간(분)으로서 정의된다. $AUC_{0-\Delta sms}$ 약물이 투여될 때부터 약물이 제거될 때까지의 혈장 약물 농도-시간 곡선 아래의 총 면적(ng·hr/ml)이다. 곡선 아래의 영역은 제거(clearance)에 의해 조절된다. 제거는 단위 시간당 약물의 함량이 완전히 제거되는 혈액 또는 혈장의 부피로서 정의된다(ml/분).

[0128] "치료(treating 또는 treatment)"는, 질환이나 병태에 걸렸거나 이에 취약할 수 있지만 아직 질환이나 병태의 임상 증상 또는 무임상 증상을 경험하지 않았거나 드러내지 않는 대상체에서 질환이나 병태의 임상 증상이 출현하는 것을 경감 또는 지연시키는 것을 지칭한다. 특정 구현예에서, "치료(treating 또는 treatment)"는, 질환이나 병태에 걸렸거나 이에 취약할 수 있지만 아직 질환이나 병태의 임상 증상 또는 무임상 증상을 경험하지 않았거나 드러내지 않는 대상체에서 질환이나 병태의 임상 증상이 출현하는 것을 예방하는 것을 지칭할 수 있다. "치료(treating 또는 treatment)"는 질환이나 병태를 억제하는 것, 예를 들어, 질환이나 병태, 또는 이의 적어도 한 가지 임상 증상 또는 무임상 증상이 발생하는 것을 저지하거나 감소시키는 것을 또한 지칭한다. 추가로, "치료(treating 또는 treatment)"는 질환이나 병태를 완화시키는 것, 예를 들어, 질병이나 병태, 또는 이의 적어도 한 가지 임상 증상 또는 무임상 증상의 퇴행을 유도하는 것을 지칭한다. 치료 대상 대상체에 대한 이점은 통계학적으로 유의미하거나, 수학적으로 유의미하거나, 대상체 및/또는 의사에게 적어도 인지될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 예방적(예방) 치료 및 치료적(치유) 치료는 본원 개시의 2개의 개별적인 양태이다.

[0129] "약학적으로 허용 가능한(pharmaceutically acceptable)"은 "일반적으로 안전한 것으로 간주되는", 예를 들어, 인간에게 투여되었을 때, 생리학적으로 견딜 수 있고 알레르기 반응 또는 이와 유사한 바람직하지 않은 반응, 예컨대 배탈 등을 생성하지 않는 분자 엔티티 및 조성물을 지칭한다. 구현예에서, 본 용어는 연방 식품, 의약 및 화장품법 제204조 및 제409조에 따른 GRAS 목록으로서 연방 규제 기관 또는 주정부에 의해 승인된 분자 엔티티 및 조성물을 지칭하며, 동물 및 보다 구체적으로는 인간에서 사용하기 위해 FDA 또는 유사 목록, 미국 약전, 또는 일반적으로 인정되는 또 다른 약전에 의해 시판 전 검토 및 승인의 대상이 되는 분자 엔티티 및 조성물을 지칭한다.

[0130] "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료 중인 장애, 질환 또는 병태, 예를 들어, 이명, ASNHL, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독의 하나 이상의 증상을 완화시키거나, 달리 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 제공하기에 충분한 투여량을 의미한다.

[0131] "공동 투여(co-administered with", "공동 요법(co-theraphy)", "조합(a combination of)", "조합으로(combination with)" 또는 "함께 투여(administered along with)"는 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 치료 과정에서 둘 이상의 제제가 투여되는 것을 의미한다. 제제는 동시에 투여되거나 이격된 간격을 두고 별도로 투여될 수 있다. 제제는 단일 투여 형태로 또는 별도의 투여량 형태로 투여될 수 있다.

[0132] "이를 필요로 하는 환자(patient in need thereof)"는 이명, ASNHL, 메니에르병, 투렛 증후군, ADHD 또는 중독으로 진단된 개체를 포함한다. 상기 방법은, 예를 들어, 환자가 신생아, 영아, 소아 환자(6개월 내지 12세), 청소년 환자(12~18세) 또는 성인(18세 이상)인 경우를 포함하여, 임의의 개체에게 제공될 수 있다. "환자" 및 "대상체"은 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 영아에게는 소아 투여량이 투여될 수 있음을 이해해야 한다.

[0133] 실시예

[0134] 본원에서 제공된 실시예는 본원 개시를 보강하기 위한 목적으로만 포함되며, 어떠한 경우에도 한정하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0135] 실시예 1

[0136] 이명 환자에서 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산의 효능에 대한 전향적 평가

[0137] 이 연구는 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산이 이명의 개선을 유도하는지 여부를 결정하기 위해 설계되었다. 본 연구의 일차 목적은 이명을 가진 성인 대상체에서 베이스라인에서 6주 및 12주까지 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산의 안전성과 내약성을 상이한 투여량 수준에 걸쳐 2가지 투여 일정으로 평가하기 위한 것일 수 있다. 위약에 대해 다음 투여 일정을 시험할 수 있다: (1) 매일 1회(o.d.): 저녁 투여량; 및 (2) 매일 2회(b.i.d.): 목표 투여량으로 적정된 저녁 및 아침 투여량.

[0138] 본 연구와 관련된 안전성 평가변수는 다음을 포함할 수 있다: (1) 이상 사례(AE)와 심각한 이상 사례의 빈도 및 중증도; (2) 바이탈 사인(체중, 혈압, 체온); (3) 실험실 파라미터(전해질, 지질, 글루코스, 간 및 췌장 기능 시험, 혈액학, 크레아티닌); (4) ABC-과민성 하위척도에 의해 평가된 자살경향성; (5) EEG(간질양파의 배경 주파수, 강도의 변화); 및/또는 (6) 간병인에 의한 (수면 기록(sleep log)과 동일한 장치에서) 전자 발작 일지의 유지 가능성.

[0139] 본 연구의 이차 목적은 후속 효능 시험을 위해 성인 이명 환자에서 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산의 효능을 가장 잘 특성화할 수 있는 파라미터 세트를 식별하는 것을 포함할 수 있다. 이들 시험물질은 성인 이명 환자를 시험하기 위해 적절히 훈련된 전문가에 의해 4회의 전일 내원 시(스크리닝, 베이스라인, 치료의 중간 및 종료 시점)에 투여될 수 있다. 평가는 증상에 대한 환자의 인식에 기초할 수 있다.

[0140] 이명 강도(tinnitus loudness)-시각 통증 등급(VAS: visual analogue scale) [기간: 매주: 시작할 때의 설문 결과 시점과 초기 투여 후 매주 경과 후의 결과 시점 간의 비교. 이명 강도의 등급: 1~10등급 범위로서, 환자는 본인이 고통받고 있는 주관적 이명의 강도를 반영하는 숫자를 선택하며, 숫자가 높을수록 이명 강도가 높다. 이명 고통 등급: 1~10등급 범위로서, 환자는 이명으로 인한 환자의 고통 정도를 가장 잘 반영하는 숫자를 선택하며, 점수가 높을수록 이명이 더 나쁘다.

[0141] 수면 평가는 다음을 측정하기 위한, 운동 기록(actigraphy)에 의한 분석을 포함할 수 있다: (1) 입면 잠재기(SOL: Sleep Onset Latency); (2) 총 수면 시간(TST); (3) 입면 후 각성(WASO: Wake After Sleep Onset) = 입면 후 총 각성 회수(#); (4) 야간 각성(NA: Nocrurnal Awakening); 및/또는 (5) 수면 효율 = 총 침상 시간(TIB) 중 총 수면 시간(TST). 수면에 대한 추가 평가는 수면 패턴에 대한 부모/간병인 기록에 대한 분석을 포함할 수 있으며, 이는 다음을 포함할 수 있다: (1) 침상 시간; (2) 입면 시간; (3) 각성 회수 및 지속 시간; (4) 파괴적인 행위의 회수; (5) 마지막 각성 시간; 및 (6) 주간 졸음.

[0142] 본 연구는 3개의 치료군을 포함할 수 있다. 예를 들어, 총 약 75명의 대상체를 등록시킬 수 있고, 임상시험 완료 시, 3개의 치료군 각각에 약 25명의 대상체가 존재할 수 있다: 1) 저녁 단일 투여군, 2) 아침 및 저녁 투여군, 및 3) 위약군.

[0143] 전체 치료 기간 동안 모든 대상체에게 아침 투여량(활성제 또는 위약) 및 저녁 투여량(활성제 또는 위약)을 투여할 수 있다. 예를 들어, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산의 2가지 투여 일정을 시험할 수 있다: 단일 저녁 투여량(o.d.) 및 보다 지속적인 노출을 제공하도록 설계된 아침 및 저녁 투여량(b.i.d). 일정 C는 아침 및 저녁 위약이다. 목표 투여량이 내약성 범위를 벗어나지 않는 한, 모든 대상체에게 목표 투여량까지 상향 적정할 수 있다(적정 규칙은 후술함). 모든 대상체는 최적 내약 투여량으로 최대 12주 동안 치료를 받을 수 있다.

[0144] 투여량은 목표 투여량(저녁) 및 아침 투여량까지 (활성제 또는 위약의) 증분 단위로 점진적으로 증가될 수 있다. 각각의 투여량 증가는 간병인 및 연구원(investigator)에 의해 적절한 내약성이 평가된 후에 수행될 수 있다. 예를 들어, 1일차에 1 투여량(활성제(Act) 또는 위약(Plc))으로 저녁에 치료를 개시한다. 그런 다음, 3일차에 목표 상향 적정을 시작할 수 있다(윈도우 + 2일): 연구 약물과 관련된 이상 사례(AE)가 간병인 및/또는 연구원에 의해 관찰되지 않는 경우, 저녁에 또 다른 투여량(활성제 또는 위약)을 추가한다. 다시, 7일차(윈도우 + 2일), 10일차(윈도우 + 2일) 및 14일차(윈도우 + 2일)에 연구 약물과 관련된 AE가 간병인 및/또는 연구원에 의해 관찰되지 않는 경우, 저녁에 또 다른 투여량(활성제 또는 위약)을 추가할 수 있다.

[0145] 내약성으로 인해 전술한 세부 일차(3, 7, 10, 14) 중 어느 하나의 시점에 추가의 투여량 증가를 즉시 실시할 수 없는 경우에는 상향 적정을 늦추거나 상향 적정을 지연하는 것이 가능할 것이다. 이전의 상향 적정 단계 이후 또는 12주의 치료 과정 동안 내약성이 허용 가능한 수준을 벗어나는 경우의 하향 적정에서, 투여량을 이전 수준으로 감소시키거나 더 많이 감소시킬 수 있다. 그러나, 내약성 투여량에 도달하였다면, 치료 기간이 지속되는 동안 해당 투여량을 일정하게 유지해야 할 것이다. 일단 목표 투여량을 달성하면 치료를 계속할 수 있다. 예를 들어, 14일차에: (목표 투여량에 도달할 수 있는 가장 빠른 날짜임), 불내성(intolerability)으로 인해 하향 적정이 요구되지 않는 한, 치료 방문 내원(12주차)까지 대상체는 안정을 유지할 수 있다.

[0146] 모든 대상체를, 1차 투여 이전 최대 28일 동안 연구 참여에 대해 스크리닝하게 된다. 포함 기준은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (1) 연령 ≥ 18세, ≤ 40세, (2) 이명의 임상 진단을 가져야 함. 기술 통계를 사용하여 모든 일차 및 이차 평가병수뿐만 아니라 베이스라인 변수도 치료군별로 요약할 수 있다. 연속 변수의 경우, n, 누락 값의 회수, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값, 및 최대값이 제공될 것이다. 범주형 변수의 경우, 각 카테고리에 대해 빈도와 백분율이 제공될 것이다. 유의미한 경우, 신뢰 구간(CI)이 제공될 것이다. 모든 CI는 양측 95% 신뢰 구간이다.

[0147] 실시예 2

[0148] 이명 환자에서 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 및 클로바잠의 효능에 대한 전향적 분석

[0149] 이 연구는 클로바잠과 조합된 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산이 이명의 개선을 유도하는지 여부를 결정하기 위해 설계되었다. 본 연구의 일차 목적은 이명을 가진 성인 대상체에서 베이스라인에서 6주 및 12주까지 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 및 클로바잠의 안전성과 내약성을 상이한 투여량 수준에 걸쳐 2가지 투여 일정으로 평가하기 위한 것일 수 있다. 위약에 대해 다음 투여 일정을 시험할 수 있다: (1) 매일 1회(o.d.): 불내성이 없는 한, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 및 클로바잠의 야간 투여량 10 mg; 및 (2) 매일 2회(b.i.d.): 불내성이 없는 한, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 및 클로바잠 10 mg 야간 투여량 및 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 및 클로바잠 10 mg 아침 투여량으로 이루어진 야간 및 아침 투여량.

[0150] 본 연구와 관련된 안전성 평가변수는 다음을 포함할 수 있다: (1) 이상 사례(AE)와 심각한 이상 사례의 빈도 및 중증도; (2) 바이탈 사인(체중, 혈압, 체온); (3) 실험실 파라미터(전해질, 지질, 글루코스, 간 및 췌장 기능 시험, 혈액학, 크레아티닌); (4) ABC-과민성 하위척도에 의해 평가된 자살경향성; (5) EEG(간질양파의 배경 주파수, 강도의 변화); 및/또는 (6) 간병인에 의한 (수면 기록(sleep log)과 동일한 장치에서) 전자 발작 일지의 유지 가능성.

[0151] 본 연구의 이차 목적은 후속 효능 시험을 위해 성인 이명 환자에서 클로바잠과 조합된 (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산의 효능을 가장 잘 특성화할 수 있는 파라미터 세트를 식별하는 것을 포함할 수 있다. 이들 시험물질은 성인 이명 환자를 시험하기 위해 적절히 훈련된 전문가에 의해 4회의 전일 내원 시(스크리닝, 베이스라인, 치료의 중간 및 종료 시점)에 투여될 수 있다. 평가는 증상에 대한 환자의 인식

에 기초할 수 있다.

[0152] 이명 강도(tinnitus loudness)-시각 통증 등급(VAS: visual analogue scale) [기간: 매주: 시작할 때의 설문 결과 시점과 초기 투여 후 매주 경과 후의 결과 시점 간의 비교. 이명 강도의 등급: 1~10등급 범위로서, 환자는 본인이 고통받고 있는 주관적 이명의 강도를 반영하는 숫자를 선택하며, 숫자가 높을수록 이명 강도가 높다. 이명 고통 등급: 1~10등급 범위로서, 환자는 이명으로 인한 환자의 고통 정도를 가장 잘 반영하는 숫자를 선택하며, 점수가 높을수록 이명이 더 나쁘다.

[0153] 수면 평가는 다음을 측정하기 위한, 운동 기록(actigraphy)에 의한 분석을 포함할 수 있다: (1) 입면 잠재기(SOL: Sleep Onset Latency); (2) 총 수면 시간(TST); (3) 입면 후 각성(WASO: Wake After Sleep Onset) = 입면 후 총 각성 회수(#); (4) 야간 각성(NA: Nocrurnal Awakening); 및/또는 (5) 수면 효율 = 총 침상 시간(TIB) 중 총 수면 시간(TST). 수면에 대한 추가 평가는 수면 패턴에 대한 부모/간병인 기록에 대한 분석을 포함할 수 있으며, 이는 다음을 포함할 수 있다: (1) 침상 시간; (2) 입면 시간; (3) 각성 회수 및 지속 시간; (4) 파괴적인 행위의 회수; (5) 마지막 각성 시간; 및 (6) 주간 졸음.

[0154] 본 연구는 3개의 치료군을 포함할 수 있다. 예를 들어, 총 약 75명의 대상체를 등록시킬 수 있고, 임상시험 완료 시, 3개의 치료군 각각에 약 25명의 대상체가 존재할 수 있다: 1) 야간 단일 투여군, 2) 아침 및 야간 투여군, 및 3) 위약군.

[0155] 전체 치료 기간 동안 모든 대상체에게 아침 투여량(활성제 또는 위약) 및 저녁 투여량(활성제 또는 위약)을 투여할 수 있다. 예를 들어, (*S*)-3-아미노-4-(디플루오로메틸레닐)시클로펜트-1-엔-1-카르복시산 및 클로바잠의 2가지 투여 일정을 시험할 수 있다: 단일 저녁 투여량(o.d.) 및 보다 지속적인 노출을 제공하도록 설계된 아침 및 저녁 투여량(b.i.d.). 일정 C는 아침 및 저녁 위약이다. 목표 투여량이 내약성 범위를 벗어나지 않는 한, 모든 대상체에게 목표 투여량까지 상향 적정할 수 있다(적정 규칙은 후술함). 모든 대상체는 최적 내약 투여량으로 최대 12주 동안 치료를 받을 수 있다.

[0156] 투여량은 일정 B에서의 1회의 야간 투여량 및 1회의 아침 투여량으로 이루어진 목표 투여량까지 (활성제 또는 위약의) 증분 단위로 점진적으로 증가될 수 있다. 각각의 투여량 증가는 간병인 및 연구원에 의해 적절한 내약성이 평가된 후 수행될 수 있다. 예를 들어, 1일차에 1 투여량(활성제(Act) 또는 위약(Plc))으로 저녁에 치료를 개시한다. 그런 다음, 3일차에 목표 상향 적정을 시작할 수 있다(윈도우 + 2일): 연구 약물과 관련된 이상 사례(AE)가 간병인 및/또는 연구원에 의해 관찰되지 않는 경우, 저녁에 또 다른 투여량(활성제 또는 위약)을 추가한다. 다시, 7일차(윈도우 + 2일), 10일차(윈도우 + 2일) 및 14일차(윈도우 + 2일)에 연구 약물과 관련된 AE가 간병인 및/또는 연구원에 의해 관찰되지 않는 경우, 저녁에 또 다른 투여량(활성제 또는 위약)을 추가할 수 있다.

[0157] 내약성으로 인해 전술한 세부 일차(3, 7, 10, 14) 중 어느 하나의 시점에 추가의 투여량 증가를 즉시 실시할 수 없는 경우에는 상향 적정을 늦추거나 상향 적정을 지연하는 것이 가능할 것이다. 이전의 상향 적정 단계 이후 또는 12주의 치료 과정 동안 내약성이 허용 가능한 수준을 벗어나는 경우의 하향 적정에서, 투여량을 이전 수준으로 감소시키거나 더 많이 감소시킬 수 있다. 그러나, 내약성 투여량에 도달하였다면, 치료 기간이 지속되는 동안 해당 투여량을 일정하게 유지해야 할 것이다. 일단 목표 투여량을 달성하면 치료를 계속할 수 있다. 예를 들어, 14일차에: (1회의 아침 투여량 및 1회의 저녁 투여량으로 이루어진 목표 투여량에 도달할 수 있는 가장 빠른 날짜임), 불내성으로 인해 하향 적정이 요구되지 않는 한, 치료 방문 내원(12주차)까지 대상체는 안정을 유지할 수 있다.

[0158] 모든 대상체를, 1차 투여 이전 최대 28일 동안 연구 참여에 대해 스크리닝하게 된다. 포함 기준은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (1) 연령 ≥ 18세, ≤ 40세, (2) 이명의 임상 진단을 가져야 함. 기술 통계를 사용하여 모든 일차 및 이차 평가병수뿐만 아니라 베이스라인 변수도 치료군별로 요약할 수 있다. 연속 변수의 경우, n, 누락 값의 회수, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값, 및 최대값이 제공될 것이다. 범주형 변수의 경우, 각 카테고리에 대해 빈도와 백분율이 제공될 것이다. 유의미한 경우, 신뢰 구간(CI)이 제공될 것이다. 모든 CI는 양측 95% 신뢰 구간이다.

[0159] 본원에서 제공되는 실시예 및 구현예는 예시적인 실시예와 구현예라는 것을 이해해야 한다. 당업자는 본원의 개시의 범위와 일치하는 실시예 및 구현예의 다양한 변형을 고려할 것이다. 이러한 변형은 청구범위에 의해 포함되도록 의도된다.