



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년12월21일
 (11) 등록번호 10-1931896
 (24) 등록일자 2018년12월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/485 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 31/485 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2017-7017050
 (22) 출원일자(국제) 2015년05월01일
 심사청구일자 2017년07월06일
 (85) 번역문제출일자 2017년06월21일
 (65) 공개번호 10-2017-0088926
 (43) 공개일자 2017년08월02일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2015/028901
 (87) 국제공개번호 WO 2016/081027
 국제공개일자 2016년05월26일
 (30) 우선권주장
 14/550,618 2014년11월21일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
 (56) 선행기술조사문헌
 Kotlyar, Michael 외. Inhibition of CYP2D6
 Activity by Bupropion. Journal of Clinical
 Psychopharmacology. June 2005, Volume 25,
 Issue 3, pp. 226-229*
 (뒷면에 계속)

(73) 특허권자
안테씨프 바이오벤처스 투 엘엘씨
 미국, 뉴욕 10111, 뉴욕, 630 피프쓰 애비뉴
 (72) 발명자
타부테우 헤리엇
 미국 10111 뉴욕주 뉴욕 스위트 2000 피프쓰 애비
 뉴 630
 (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 에리트로히드록시부프로피온을 이용한 약물의 혈장 농도의 조절 방법

(57) 요약

본 개시는 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물의 투여 방법에 관한 것이다. 또한, 텍스트로메토르판 또는 텍스트로르판 및 에리트로히드록시부프로피온 또는 에리트로히드록시부프로피온의 전구 약물과 관련된 제형, 약물 전달 시스템, 및 방법을 개시한다.

(52) CPC특허분류
A61K 2300/00 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

W02013158680 A2

W02009006194 A1

US5350756 A

W02012118562 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(30) 우선권주장

14/554,988 2014년11월26일 미국(US)

14/554,947 2014년11월26일 미국(US)

14/555,085 2014년11월26일 미국(US)

14/602,177 2015년01월21일 미국(US)

14/604,397 2015년01월23일 미국(US)

14/617,624 2015년02월09일 미국(US)

14/628,062 2015년02월20일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

텍스트로메토르판의 광범위 대사자(extensive metabolizer)이며 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는데 사용하기 위한 부프로피온을 포함하는 약학 조성물로서, 그 사용은 적어도 연속 8일간 인간에게 부프로피온을 텍스트로메토르판과 동시 투여하는 것을 포함하고, 부프로피온을 텍스트로메토르판과 동시 투여하는 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 400 ng·hr/mL인 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 부프로피온을 텍스트로메토르판과 동시 투여하는 제8일째에 텍스트로메토르판의 C_{max} 가 적어도 40 ng/mL인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 부프로피온을 텍스트로메토르판과 동시 투여하는 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 600 ng·hr/mL인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 하루에 40 mg 내지 140 mg의 텍스트로메토르판이 투여되는 것인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 하루에 60 mg 내지 100 mg의 텍스트로메토르판이 투여되는 것인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 하루에 100 mg 내지 250 mg의 부프로피온이 투여되는 것인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 하루에 200 mg 내지 250 mg의 부프로피온이 투여되는 것인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 부프로피온은, 제8일째에 인간에서 텍스트로메토르판의 혈장 농도를, 연속 8일간 부프로피온 없이 투여된 동일 양의 텍스트로메토르판의 제8일째의 혈장 농도의 적어도 10배가 되게 하는 양으로 투여되는 것인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 부프로피온은 통증 또는 신경 장애의 치료에 사용하기 위해 텍스트로메토르판과 동시 투여되는 것인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 통증은 수술 후 통증, 암 통증, 관절염 통증, 요천추통, 근골격 통증, 중추 다발성 경화증 통증, 통각 수용기성 통증, 또는 신경병증성 통증을 포함하는 것인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 신경 장애는 정동 장애, 정신 장애, 뇌기능 장애, 운동 장애, 치매, 운동 뉴런 질환, 신경 변성 질환, 발작 장애, 또는 두통인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 신경 장애는 우울증인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

제9항에 있어서, 신경 장애는 알츠하이머병에서의 초조인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 부프로피온은 단일 제형으로 텍스트로메토르판과 동시 투여되는 것인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 부프로피온은 부프로피온의 하나의 입체이성질체를 과잉으로 갖는 것인 부프로피온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

발명의 설명

발명의 내용

요약

[0001]

[0002]

[0003]

[0004]

[0005]

[0006]

[0007]

일부 실시양태는 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 동시 투여(co-administration)하는 단계를 포함하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 결과적으로 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 40 ng · hr/mL이 되는 양으로 투여하는 것인 방법을 포함한다.

일부 실시양태는 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 결과적으로 텍스트로메토르판의 C_{max} 가 적어도 약 6 ng/mL이 되는 양으로 투여하는 것인 방법을 포함한다.

일부 실시양태는 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 에리트로히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물을 결과적으로 텍스트로메토르판의 2회 분리된 연속 투여 사이의 기간에 걸친 텍스트로메토르판의 C_{avg} 가 적어도 약 5 ng/mL이 되는 양으로 투여하는 것인 방법을 포함한다.

일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 대사 수명을 증가시키는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 트레오히드록시부프로피온과 동시에 인간 체내에 존재하는 것인 방법을 포함한다.

일부 실시양태는 텍스트로메토르판 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판에 의한 치료와 관련된 부작용을 감소시키는 방법으로서, 인간 환자는 텍스트로메토르판으로 치료받은 결과로서 부작용을 경험할 위험에 있는 것인 방법을 포함한다.

일부 실시양태는 텍스트로메토르판을 위한 경구 서방형 전달 시스템으로서, 부프로피온, 히드록시부프로피온,

에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 전구 약물, 텍스트로메토르판, 및 수용성 비히클을 포함하는 경구 서방형 전달 시스템을 포함한다.

- [0008] 일부 실시양태는 효능의 손실 없이 투여할 수 있는 텍스트로메토르판의 투여 횟수를 감소시키는 방법으로서, 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 전구 약물의 유효량을 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0009] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 텍스트로메토르판에 의한 치료의 적어도 2일 중 제1일째에 투여하며, 텍스트로르판 혈장 농도의 감소가 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판과 비교하여 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물과 텍스트로메토르판을 동시 투여한 제1일째에 일어나는 것인 방법을 포함한다.
- [0010] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 히록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 텍스트로메토르판에 의한 치료의 적어도 2일 중 제1일째에 투여하며, 텍스트로르판 혈장 농도의 감소가 히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판과 비교하여 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여한 제1일째에 일어나는 것인 방법을 포함한다.
- [0011] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 부프로피온을 텍스트로메토르판에 의한 치료의 적어도 2일 중 제1일째에 투여하며, 텍스트로르판 혈장 농도의 감소가 부프로피온 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판과 비교하여 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 동시 투여한 제1일째에 일어나는 것인 방법을 포함한다.
- [0012] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 텍스트로메토르판에 의한 치료의 적어도 2일 중 제1일째에 투여하며, 텍스트로르판 혈장 농도의 감소가 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판과 비교하여 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여한 제1일째에 일어나는 것인 방법을 포함한다.
- [0013] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 적어도 연속 8일간 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 제8일째에 텍스트로르판 혈장 농도가 부프로피온 없이 연속 8일간 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성된 텍스트로르판 혈장 농도보다 더 낮은 것인 방법을 포함한다.
- [0014] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 적어도 연속 8일간 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 제8일째에 텍스트로르판 혈장 농도가 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 연속 8일간 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성된 텍스트로르판 혈장 농도보다 더 낮은 것인 방법을 포함한다.
- [0015] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 적어도 연속 8일간 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 제8일째에 텍스트로르판 혈장 농도가 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 연속 8일간 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성된 텍스트로메토르판 혈장 농도보다 더 낮은 것인 방법을 포함한다.
- [0016] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 적어도 연속 8일간 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로르판 혈장 농도를 감소시키는 방법으로서, 제8일째에 텍스트로르판 혈장 농도가 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 연속 8일간 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성된 텍스트로르판 혈장 농도보다 더 낮은 것인 방법을 포함한다.

것인 방법을 포함한다.

- [0017] 항우울제 화합물, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물을 사용하여, 예를 들어 신경 장애의 치료에서, 텍스트로메토르판의 치료 특성을 개선할 수 있다. 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물은 입체화학과 상관없이 일부 인간에서 텍스트로메토르판의 대사를 억제 또는 감소시키는데 효과적일 수 있다. 이는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하여 달성될 수 있다.
- [0018] 일부 실시양태는 신경 장애의 치료 방법으로 항우울제 화합물 및 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자인 방법을 포함한다.
- [0019] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 인간에게 텍스트로메토르판 및 부프로피온을 동시 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0020] 일부 실시양태는 인간에게 부프로피온을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 부프로피온과 동시에 인간 체내에 존재하는 것인 방법을 포함한다.
- [0021] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 대사 수명을 증가시키는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 부프로피온과 동시에 인간 체내에 존재하는 것인 방법을 포함한다.
- [0022] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판의 광범위한 대사를 수정하는 방법으로서, 부프로피온을 이의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0023] 일부 실시양태는 기침의 치료를 필요로 하는 인간에게 텍스트로메토르판의 투여와 함께 부프로피온을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 진해 특성을 개선하는 방법을 포함한다.
- [0024] 일부 실시양태는 기침의 치료 방법으로서, 부프로피온 및 텍스트로메토르판의 조합물을 이의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0025] 일부 실시양태는 신경 장애의 치료 방법으로 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 적어도 8일간 적어도 1일 1회 투여하는 것인 방법을 포함한다.
- [0026] 일부 실시양태는 신경 장애의 치료 방법으로서, 약 150 mg/일 내지 약 300 mg/일의 부프로피온 및 약 15 mg/일 내지 약 60 mg/일의 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0027] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0028] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0029] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이며, 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0030] 일부 실시양태는 인간에게 부프로피온을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 부프로피온과 동시에 인간 체내에 존재하는 것인 방법을 포함한다.
- [0031] 일부 실시양태는 인간에게 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토

르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 히드록시부프로피온과 동시에 인간 체내에 존재하는 것인 방법을 포함한다

- [0032] 일부 실시양태는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 에리트로히드록시부프로피온과 동시에 인간 체내에 존재하는 것인 방법을 포함한다
- [0033] 일부 실시양태는 인간에게 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 트레오히드록시부프로피온과 동시에 인간 체내에 존재하는 것인 방법을 포함한다.
- [0034] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 대사 수명을 증가시키는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 히드록시부프로피온과 동시에 인간 체내에 존재하는 것인 방법을 포함한다.
- [0035] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 대사 수명을 증가시키는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 에리트로히드록시부프로피온과 동시에 인간 체내에 존재하는 것인 방법을 포함한다.
- [0036] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 부프로피온을 텍스트로메토르판과 함께 부프로피온의 동시 투여의 적어도 2일 중 제1일째에 투여하고, 텍스트로메토르판 혈장 농도의 증가가 부프로피온 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판과 비교하여 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 동시 투여한 제1일째에 일어나는 것인 방법을 포함한다.
- [0037] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 텍스트로메토르판과 함께 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물의 동시 투여의 적어도 2일 중 제1일째에 투여하고, 텍스트로메토르판 혈장 농도의 증가가 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판과 비교하여 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여한 제1일째에 일어나는 것인 방법을 포함한다.
- [0038] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 텍스트로메토르판과 함께 에리트로부프로피온, 또는 이의 전구 약물의 동시 투여의 적어도 2일 중 제1일째에 투여하고, 텍스트로메토르판 혈장 농도의 증가가 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판과 비교하여 에리트로부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여한 제1일째에 일어나는 것인 방법을 포함한다.
- [0039] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 텍스트로메토르판과 함께 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물의 동시 투여의 적어도 2일 중 제1일째에 투여하고, 텍스트로메토르판 혈장 농도의 증가가 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판과 비교하여 트레오히드록시부프로피온 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여한 제1일째에 일어나는 것인 방법을 포함한다.
- [0040] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 적어도 연속 5일간 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 제5일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도가 부프로피온 없이 연속 5일간 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성된 텍스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 것인 방법을 포함한다.
- [0041] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 적어도 연속 5일간 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판 혈장 농도를

증가시키는 방법으로서, 제5일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도가 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 적어도 연속 5일간 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성된 텍스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 것인 방법을 포함한다.

[0042] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 적어도 연속 5일간 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 제5일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도가 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 연속 5일간 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성된 텍스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 것인 방법을 포함한다.

[0043] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 적어도 연속 5일간 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 제5일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도가 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 연속 5일간 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성된 텍스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 것인 방법을 포함한다.

[0044] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 적어도 연속 6일간 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 제6일째에 텍스트로르판 혈장 농도가 부프로피온 없이 적어도 연속 6일간 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성된 텍스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 것인 방법을 포함한다.

[0045] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 적어도 연속 6일간 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 제6일째에 텍스트로르판 혈장 농도가 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 연속 6일간 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성된 텍스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 것인 방법을 포함한다.

[0046] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 적어도 연속 6일간 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 제6일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도가 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 연속 6일간 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성된 텍스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 것인 방법을 포함한다.

[0047] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 적어도 연속 6일간 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 제6일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도가 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 연속 6일간 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성된 텍스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높은 것인 방법을 포함한다.

[0048] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 텍스트로메토르판과 함께 부프로피온을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 최저 효과(trough effect)를 감소시키는 방법으로서, 텍스트로메토르판이 텍스트로메토르판과 함께 부프로피온을 동시 투여한 후 12시간에 부프로피온 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성되는 혈장 농도의 적어도 2배인 혈장 농도를 갖는 것인 방법을 포함한다.

[0049] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 텍스트로메토르판과 함께 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 최저 효과를 감소시키는 방법으로서, 텍스트로메토르판이 텍스트로메토르판과 함께 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 동시 투여한 후 12시간에 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성되는 혈장 농도의 적어도 2배인 혈장 농도를 갖는 것인 방법을 포함한다.

[0050] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 텍스트로메토르판과 함께 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 최저 효과를 감소시키는 방법으로서, 텍스트로메토르판이 텍스트로메토르판과 함께 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 동시 투여한 후 12시간에 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성되는 혈장 농도의 적어도 2배인 혈장 농도를 갖는 것인 방법을 포함한다.

- [0051] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 텍스트로메토르판과 함께 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 최저 효과를 감소시키는 방법으로서, 텍스트로메토르판이 텍스트로메토르판과 함께 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 동시 투여한 후 12시간에 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성되는 혈장 농도의 적어도 2배인 혈장 농도를 갖는 것인 방법을 포함한다.
- [0052] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판에 의한 치료와 관련된 부작용을 감소시키는 방법으로서, 인간 환자는 텍스트로메토르판으로 치료받은 결과로서 부작용을 경험할 위험에 있는 것인 방법을 포함한다.
- [0053] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판에 의한 치료와 관련된 부작용을 감소시키는 방법으로서, 인간 환자는 텍스트로메토르판으로 치료받은 결과로서 부작용을 경험할 위험에 있는 것인 방법을 포함한다.
- [0054] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판에 의한 치료와 관련된 부작용을 감소시키는 방법으로서, 인간 환자는 텍스트로메토르판으로 치료받은 결과로서 부작용을 경험할 위험에 있는 것인 방법을 포함한다.
- [0055] 일부 실시양태는 부프로피온의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 부프로피온에 의한 치료와 관련된 부작용을 감소시키는 방법으로서, 인간 환자는 부프로피온으로 치료받은 결과로서 부작용을 경험할 위험에 있는 것인 방법을 포함한다.
- [0056] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판의 광범위한 대사를 수정하는 방법으로서, 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0057] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판의 광범위한 대사를 수정하는 방법으로서, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0058] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판의 광범위한 대사를 수정하는 방법으로서, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0059] 일부 실시양태는 기침 치료를 필요로 하는 인간에게 텍스트로메토르판의 투여와 함께 부프로피온을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 진해 특성을 개선하는 방법을 포함한다.
- [0060] 일부 실시양태는 기침 치료를 필요로 하는 인간에게 텍스트로메토르판의 투여와 함께 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 진해 특성을 개선하는 방법을 포함한다.
- [0061] 일부 실시양태는 기침 치료를 필요로 하는 인간에게 텍스트로메토르판의 투여와 함께 에리트로부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 진해 특성을 개선하는 방법을 포함한다.
- [0062] 일부 실시양태는 기침 치료를 필요로 하는 인간에게 텍스트로메토르판의 투여와 함께 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 진해 특성을 개선하는 방법을 포함한다.
- [0063] 일부 실시양태는 기침 치료 방법으로서, 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물과 텍스트로메토르판의 조합물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0064] 일부 실시양태는 기침 치료 방법으로서, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물과 텍스트로메토르판의 조합물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0065] 일부 실시양태는 기침 치료 방법으로서, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물과 텍스트로메토르판의 조합물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0066] 일부 실시양태는 신경 장애 치료 방법으로 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 적어도 8일간 적어도 1일 1회 투여하는 것인 방법을 포함한다.
- [0067] 일부 실시양태는 신경 장애 치료 방법으로 히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 이

를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 적어도 8일간 적어도 1일 1회 투여하는 것인 방법을 포함한다.

[0068] 일부 실시양태는 신경 장애 치료 방법으로 에리트로부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 이 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 적어도 8일간 적어도 1일 1회 투여하는 것인 방법을 포함한다.

[0069] 일부 실시양태는 신경 장애 치료 방법으로 트레오히드록시부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 이 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 적어도 8일간 적어도 1일 1회 투여하는 것인 방법을 포함한다.

[0070] 일부 실시양태는 치료 유효량의 텍스트로메토르판, 치료 유효량의 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물, 제형 또는 의약을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0071] [도 1]은 텍스트로메토르판 단독 또는 텍스트로메토르판과 부프로피온을 투여받은 피험자에 대해 투여 후 제8일째에 시간에 경과에 따른 텍스트로메토르판의 평균 혈장 농도의 플롯이다.

[도 2]는 텍스트로메토르판 단독 또는 텍스트로메토르판과 부프로피온을 투여받은 피험자에 대해 제8일째에 텍스트로메토르판의 평균 AUC_{0-12} 를 도시한다.

[도 3]은 텍스트로메토르판 단독 또는 텍스트로메토르판과 부프로피온을 투여받은 피험자에 대해 제8일째에 텍스트로메토르판의 평균 AUC_{0-24} 를 도시한다.

[도 4]는 텍스트로메토르판 단독 또는 텍스트로메토르판과 부프로피온을 투여받은 피험자에 대해 제8일째에 텍스트로메토르판의 평균 AUC_{0-inf} 를 도시한다.

[도 5]는 텍스트로메토르판과 부프로피온에 비교하여 텍스트로메토르판을 단독 투여받은 피험자에 대해 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC에서 변화율(fold change)을 도시한다.

[도 6]은 텍스트로메토르판 단독 또는 텍스트로메토르판과 부프로피온을 투여받은 피험자에 대해 제1일째와 제8일째에 텍스트로메토르판의 평균 AUC_{0-12} 를 도시한다.

[도 7]은 텍스트로메토르판 단독 또는 텍스트로메토르판과 부프로피온을 투여받은 피험자에 대해 평균 텍스트로메토르판 최저 혈장 농도를 도시한다.

[도 8]은 텍스트로메토르판 단독 또는 텍스트로메토르판과 부프로피온을 투여받은 피험자에 대해 제1일째와 제8일째에 평균 텍스트로메토르판 최대 혈장 농도를 도시한다.

[도 9]는 텍스트로메토르판 단독 또는 텍스트로메토르판과 부프로피온을 투여받은 피험자에 대해 투여 후 제8일째에 시간 경과에 따른 텍스트로메토르판의 평균 혈장 농도의 플롯이다.

[도 10]은 텍스트로메토르판 단독 또는 텍스트로메토르판과 부프로피온을 투여받은 피험자에 대해 제1일째와 제8일째에 평균 텍스트로메토르판 최대 혈장 농도를 도시한다.

[도 11]은 텍스트로메토르판 단독 또는 텍스트로메토르판과 부프로피온을 투여받은 피험자에 대해 제1일째와 제8일째에 텍스트로메토르판의 평균 AUC_{0-12} 를 도시한다.

[도 12]는 인간 간 미세세포에서 텍스트로메토르판의 대사 억제에 대한 다양한 항우울제 화합물의 효능을 도시한다.

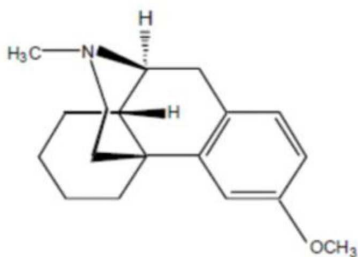
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0072] 상세한 설명

[0073] 일부 실시양태는 신경 장애의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 텍스트로메토르판 및 치료 유효량의 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물을 이 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계를 포함하는

방법을 포함한다.

- [0074] 일부 실시양태는 신경 장애 치료에 텍스트로메토르판의 치료 특성을 향상시키는 방법으로서, 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0075] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판의 광범위 대사자인 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 인간에게 항우울제 화합물, 예를 들어 부프로피온, 및 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0076] 일부 실시양태는 항우울제 화합물, 예를 들어 부프로피온을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 항우울제와 동시에 인간 체내에 존재하는 것인 방법을 포함한다.
- [0077] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판의 제거(elimination) 반감기($T_{1/2}$)를 증가시키는 방법을 포함한 텍스트로메토르판의 대사 수명을 증가시키는 방법을 포함한다. 이들 실시양태는 인간에게 항우울제 화합물, 예를 들어 부프로피온을 투여하는 단계를 포함할 수 있으며, 이때, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 항우울제 화합물과 동시에 인간 체내에 존재한다.
- [0078] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판의 광범위한 대사를 수정하는 방법으로서, 항우울제 화합물, 예를 들어 부프로피온을 이를 필요로 하는 인간, 예를 들어 통증 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0079] 일부 실시양태는 신경 장애를 치료하는데 텍스트로메토르판의 치료 특성을 개선하는 방법으로서, 신경 장애 치료를 필요로 하는 인간에게 텍스트로메토르판의 투여와 함께 항우울제 화합물, 예를 들어 부프로피온을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0080] 일부 실시양태는 신경 장애 치료 방법으로서, 항우울제 화합물, 예를 들어 부프로피온과 텍스트로메토르판의 조합물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0081] 텍스트로메토르판과 함께 항우울제 화합물, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 항우울제 화합물의 전구 약물의 동시 투여는 1일 동안, 또는 연속 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 30, 60, 90일 이상 동안 1회 이상 일어날 수 있다. 일부 실시양태에서, 동시 투여는 적어도 연속 2일간 적어도 매일이다.
- [0082] 텍스트로메토르판은 하기 구조를 갖는다.



- [0083]
- [0084] 텍스트로메토르판은 진해제로서 사용된다. OTC 모노그래프 [21CFR341.74] 하 FDA의 텍스트로메토르판 제품 표시 요건에 의하면, 텍스트로메토르판은 1일 6회(4시간마다), 1일 4회(6시간마다), 또는 1일 3회(8시간마다) 투여되어야 한다.
- [0085] 텍스트로메토르판은 인간의 간에서 신속히 대사된다. 이러한 신속한 간 대사는 광범위 대사자인 개인에서 전신 약물 노출을 제한할 수 있다. 인간은 1) 텍스트로메토르판의 광범위 대사자 - 텍스트로메토르판을 신속하게 대사하는 대사자; 2) 텍스트로메토르판의 부전 대사자 - 텍스트로메토르판을 단지 저조하게 대사하는 대사자; 또는 3) 텍스트로메토르판의 중간 대사자 - 텍스트로메토르판의 대사가 광범위 대사자와 부전 대사자의 대사 사이 어디엔가 있는 대사자일 수 있다. 광범위 대사자는 또한 초고속 대사자일 수 있다. 텍스트로메토르판의 광범위 대사자는 인구의 상당 부분을 차지한다. 텍스트로메토르판은, 예를 들어, 텍스트로르판으로 대사될 수 있다.

- [0086] 동일한 경구 용량의 텍스트로메토르판이 제공될 때, 텍스트로메토르판의 혈장 농도는 텍스트로메토르판의 광범위 대사자와 비교하여 부전 대사자 또는 중간 대사제에서 상당히 더 높다. 텍스트로메토르판의 낮은 혈장 농도는 텍스트로메토르판의 광범위 대사자, 및 가능하게는 중간 대사자에 대해 단일 작용제로서 그의 임상적 유용성을 제한할 수 있다. 일부 항우울제, 예를 들어 부프로피온은 텍스트로메토르판의 대사를 억제하며, 따라서 치료 효능을 개선할 수 있다. 유사하게, 항우울제는 텍스트로메토르판이 치료 효능의 손실 없이 더 낮은 빈도로, 예를 들어 1일 2회 대신 1일 1회, 1일 3회 대신 1일 1회, 1일 4회 대신 1일 1회, 1일 3회 대신에 1일 2회, 또는 1일 4회 대신에 1일 2회로 제공되도록 할 수 있다.
- [0087] 텍스트로메토르판 또는 텍스트로르판과 함께 항우울제 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 동시 투여는 작용 기전, 또는 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판의 약리학적 특성을 향상시킬 수 있다. 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판의 작용 기전은 시그마-1 작용제 및 NMDA 길항제 특성, 칼슘 통로 차단, 무스카린 결합, 세로토닌 수송체(5HTT) 억제, 및 뮤 수용체 강화를 포함할 수 있다.
- [0088] 일부 실시양태는 텍스트로메토르판 또는 텍스트로르판과 함께 항우울제 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 동시 투여를 포함하여, 시그마-1 수용체, 또는 NMDA 수용체에 효현작용(agonize), 길항작용하거나, 이들을 조절하고; 칼슘 통로를 차단하고; 무스카린 수용체에 결합하고; 세로토닌 수송체 (5HTT)를 억제하거나; 뮤 수용체를 강화한다.
- [0089] 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판의 약리학적 특성은 NMDA 친화성 부위, NMDR-2A, 및 기능적 NMDR-2B 수용체 길항작용, 시그마-1 자극, 추정 mTOR 활성화(시그마-1 자극, 뮤 강화, 베타 아드레날린 수용체 자극, 및 5HTT 억제에 의함), 추정 AMPA 수용체 수송(mTOR 활성화, PCP 길항작용, 시그마-1 자극, 베타 자극, 뮤 강화, 및 5HTT 억제에 의함), 및 수상 돌기 생성(dendritogenesis), 수상 돌기 가지 생성(spinogenesis), 시냅스 형성(synaptogenesis), 및 NMDA 길항작용에 의한 신경 생존 및 시그마-1 및 mTOR 신호전달을 포함할 수 있다. 일부 실시양태는 텍스트로메토르판 또는 텍스트로르판과 함께 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 동시 투여를 포함하여, NMDA 고친화성 부위, NMDR-2A, 기능적 NMDR-2B 수용체, 시그마-1 수용체, 추정 mTOR 수용체(예를 들어, 시그마-1의 자극, 뮤 수용체의 강화, 베타 아드레날린 수용체의 자극, 또는 5HTT의 억제에 의해), 또는 추정 AMPA 수용체(예를 들어, mTOR의 활성화, PCP 활성의 길항작용, 시그마-1 수용체의 자극, 베타 아드레날린 수용체의 자극, 뮤 수용체의 강화, 또는 5HTT의 억제에 의한)에 결합하거나, 이들에 효현작용 또는 길항작용하거나, 이들을 자극, 활성화, 또는 억제하거나, 이들의 수송에 영향을 주거나, 이들을 조절한다. 일부 실시양태는 텍스트로메토르판 또는 텍스트로르판과 함께 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 동시 투여를 포함하여, 수상 돌기 형성, 수상 돌기 가지 형성, 또는 시냅스 형성을 유발, 증가, 감소 또는 그 외 조절한다. 일부 실시양태는 텍스트로메토르판 또는 텍스트로르판과 함께 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 동시 투여를 포함하여, NMDA 길항작용에 의한 신경 생존 및/또는 시그마-1 및/또는 mTOR 신호전달을 유발, 증가, 감소, 또는 그 외 조절한다.
- [0090] 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판의 약리학적 특성은 5HTT 및 노르에피네프린 수송체 억제, 시그마-1 자극, NMDA 및 PCP 길항작용, 및 가능한 세로토닌 5HT1b/d 수용체 자극을 포함할 수 있다. 일부 실시양태는 텍스트로메토르판 또는 텍스트로르판과 함께 항우울제 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 동시 투여를 포함하여, 5HTT 및/또는 노르에피네프린 수송체, 시그마-1 수용체, NMDA 및/또는 PCP 수용체에 결합하거나, 이들에 효현작용, 또는 길항작용하거나, 이들을 자극, 활성화 또는 억제하거나, 이들의 수송에 영향을 주거나 이들을 조절하고/거나 세로토닌 5HT1b/d 수용체를 자극한다.
- [0091] 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판의 추가적인 특성은 가능한 시냅스 이전의 알파-2 아드레날린 수용체 길항작용 또는 시냅스 이후의 알파-2 자극, 베타 자극 및 가능한 무스카린 및 뮤 길항작용을 포함할 수 있다. 일부 실시양태는 텍스트로메토르판 또는 텍스트로르판과 함께 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 동시 투여를 포함하여, 시냅스 이전의 알파-2 아드레날린 수용체, 시냅스 이후의 알파-2 수용체, 베

타 아드레날린 수용체, 무스카린 수용체, 또는 뮤 수용체에 결합하거나, 이들에 효현 작용, 또는 길항작용하거나, 이들을 자극, 활성화 또는 억제하거나, 이들의 수송에 영향을 주거나, 이들을 조절한다. 텍스트로메토르판 및 텍스트로르판은 신경교세포 조절 인자일 수 있다. 일부 실시양태는 텍스트로메토르판 또는 텍스트로르판과 함께 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 동시 투여를 포함하여 신경교세포를 조절한다.

[0092] 통증 또는 기타 신경 장애는 치료 유효량의 텍스트로메토르판 및 치료 유효량의 항우울제 화합물, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0093] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물에 의해 치료될 수 있거나, 효능 증가로 치료될 수 있는 신경 장애의 예는 정동 장애, 정신 장애, 뇌기능 장애, 운동 장애, 치매, 운동 뉴런 질환, 신경 변성 질환, 발작 장애, 및 두통을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0094] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물에 의해 치료될 수 있는 정동 장애는 우울증, 주요 우울증, 항료성(treatment-resistant) 우울증 및 항료성 양극성 우울증, 순환 기분 장애를 포함하는 양극성 장애, 계절성 정동 장애, 기분장애, 조증, 불안 장애, 주의력 결핍 장애(ADD), 과잉 행동이 동반된 주의력 결핍 장애(ADHD), 및 주의력 결핍/과잉 행동 장애(AD/HD), 양극성 및 조증 상태, 강박 장애, 폭식증, 비만 또는 체중 증가, 기면증, 만성 피로 증후군, 월경 전 증후군, 물질 중독 또는 남용, 니코틴 중독, 정신성 성기능 장애, 감정 실금(pseudobulbar affect), 및 정서 불안정을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0095] 우울증은 정서의 변화, 심한 비애감, 절망, 정신 기능 저하, 집중력 소실, 비관적 근심, 초조, 및 자기 비난에 의해 나타날 수 있다. 우울증의 신체적 증상은 불면증, 식욕 부진, 체중 감소, 에너지 및 성욕 감소, 및 비정상 호르몬 1일 주기 리듬을 포함할 수 있다.

[0096] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물에 의해 치료될 수 있는 정신 장애는 공포증, 범불안 장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 광장 공포증, 강박 장애, 및 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 조증, 조울병, 경조증, 단극성 우울증, 우울증, 스트레스 장애, 신체형 장애, 인격 장애, 정신병, 정신분열증, 망상 장애, 분열 정동 장애, 정신분열형, 공격성, 알츠하이머병에서 공격성, 초조, 및 알츠하이머병에서 초조를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0097] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물에 의해 치료될 수 있는 물질 중독 남용은 약물 의존성, 코카인, 정신자극제(예를 들어, 크랙, 코카인, 스피드, 메쓰), 니코틴, 알코올, 오피오이드, 항불안 및 수면약, 대마초(마리화나), 암페타민, 환각제, 펜시클리딘, 휘발성 용매, 및 휘발성 아질산염에 대한 중독을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 니코틴 중독은 모든 공지된 형태, 예를 들어 흡연용 시가렛, 시가 및/또는 파이프의 니코틴 중독, 및 씹는 담배에 대한 중독을 포함한다.

[0098] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물에 의해 치료될 수 있는 뇌기능 장애는 노인성 치매, 알츠하이머형 치매, 기억 상실, 기억상실증/기억상실 증후군, 간질, 의식 장애, 혼수, 주의력 저하, 언어 장애, 후두 경련(voice spasm), 파킨슨병, 레녹스 가스토 증후군, 자폐증, 과다 운동 증후군, 및 정신분열증과 같은 지적 장애를 수반하는 장애를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 뇌기능 장애는 또한 증상이 의식 장애, 노인성 치매, 혼수, 주의력 저하, 및 언어 장애를 포함하는, 뇌졸중, 뇌경색증, 뇌출혈, 뇌동맥 경화증, 뇌정맥 혈전증, 두부 손상 등을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는, 뇌혈관 질환에 의해 유발되는 장애를 포함한다.

[0099] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물에 의해 치료될 수

있는 운동 장애는 좌불안석증, 무동증, 연합 운동, 무정위 운동증, 운동 실조, 발리스무스(ballismus), 헤미발리스무스, 운동 완서, 뇌성마비, 무도증, 헌팅턴병, 류마티스 무도병, 시드남 무도병, 운동 이상증, 지연성 운동 장애, 근육 긴장 이상, 안검 경련증, 연속성 사경, 도파민 반응 근육 긴장 이상, 파킨슨병, 하지 불안증후군(RLS), 진전, 수전증, 및 투렛 증후군, 및 윌슨병을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0100] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물에 의해 치료될 수 있는 치매는 알츠하이머병, 파킨슨병, 혈관 치매, 루이소체 치매, 혼합형 치매, 전측두엽 치매, 크로이츠펠트 야콥병, 정상압 수두증, 헌팅턴병, 베르니케 코르사코프 증후군, 및 피크병을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0101] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물에 의해 치료될 수 있는 운동 뉴런 질환은 근위축성 측색 경화증(ALS), 진행성 구 마비, 원발성 측색 경화증(PLS), 진행성 근위축증, 폴리오 후 증후군(PPS), 척수성 근위축증(SMA), 척수성 운동 위축증, 테이 삭스병, 샌드호프병, 및 유전성 강직성 하반신마비를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0102] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물에 의해 치료될 수 있는 신경 변성 질환은 알츠하이머병, 프리온 관련 질환, 소뇌 실조증, 척수 소뇌 실조증(SCA), 척수성 근위축증(SMA), 구근 위축증, 프리드리히 실조증, 헌팅턴병, 루이소체병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증(ALS 또는 루게릭병), 다발성 경화증(MS), 다계통 위축증, 샤이 드래거 증후군, 대뇌피질 기저핵 변성증, 진행성 핵상 마비, 윌슨병, 멘케스병, 부신백질 이영양증, 피질하 경색 및 백질뇌증을 동반하는 상염색체 우성 뇌동맥증(CADASIL), 근육성 이영양증, 샤르코 마리 투스병(CMT), 가족성 강직성 하반신마비, 신경 섬유유증, 올리브교 소뇌 위축증 또는 변성증, 선상체 흑질 변성증, 길랑 바레 증후군, 및 강직성 하반신마비를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0103] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물에 의해 치료될 수 있는 발작 장애는 간질성 발작, 비간질성 발작, 간질, 열성 발작; 단순 부분 발작, 잭슨 발작, 복합 부분 발작, 및 지속성 부분 간질을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는, 부분 발작; 전신 강직 간대 발작, 결여 발작, 무 긴장성 발작, 근간대성 발작, 소아 근간대성 발작, 및 영아 연속을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는, 전신 발작; 및 간질 지속증을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0104] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물에 의해 치료될 수 있는 두통의 형태는 편두통, 긴장, 및 군발 두통을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0105] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물에 의해 치료될 수 있는 기타 신경 장애는 레트 증후군, 자폐증, 이명, 의식 장애, 성기능 장애, 난치성 기침, 기면증, 탈력 발작; 외전형 연속성 발성 장애, 내전형 연속성 발성 장애, 근 장력 발성 장애, 및 음성 떨림을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는, 비조절 후두근 연속으로 인한 음성 장애; 당뇨병 신경병증, 화학 요법 유발 신경 독성, 예를 들어 메토티렉세이트 신경 독성; 복합성 요실금, 절박 요실금, 및 대변 실금을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는, 실금; 및 발기 부전을 포함한다.

[0106] 일부 실시양태에서, 텍스트로메토르판과 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물은 통증, 관절 통증, 겸상적혈구증과 관련된 통증, 감정실금, 우울증(난치성(treatment refractory) 우울증 포함), 기억 및 인지 관련 장애, 정신분열증, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 레트 증후군, 발작, 기침(만성 기침 포함) 등을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0107] 일부 실시양태에서, 텍스트로메토르판과 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물은 난치성 우울증 치료하는데 사용될 수 있다.

[0108] 일부 실시양태에서, 텍스트로메토르판과 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록

시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물은 이질통을 치료하는데 사용될 수 있다.

- [0109] 일부 실시양태에서, 텍스트로메토르판과 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물은 난치성 통각 과민증을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 텍스트로메토르판과 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 조합물은 피부염을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0111] 텍스트로메토르판의 통증 완화 특성은 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물을 텍스트로메토르판과 함께 동시 투여하는 단계를 포함하는 방법에 의해 향상될 수 있다.
- [0112] 부프로피온의 통증 완화 특성은 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물과 함께 텍스트로메토르판을 동시 투여하는 단계를 포함하는 방법에 의해 향상될 수 있다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 케타민 또는 또 다른 NMDA 수용체 길항제는 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물과 함께 투여될 수 있다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 텍스트로메토르판 및 퀴니딘은 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물과 함께 동시 투여될 수 있다.
- [0115] 이들 방법은 근골격 통증, 신경병증성 통증, 암 관련 통증, 급성 통증, 통각 수용기성 통증, 염증성 통증, 관절염 통증, 복합 부위 통증 증후군 등을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는, 임의의 유형의 통증을 치료하거나, 완화하는데 사용될 수 있다.
- [0116] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물과 함께 텍스트로메토르판의 동시 투여는 염증과 관련된 통증을 포함한 염증 또는 염증성 병태, 예를 들어 크론병을 치료하거나 감소시키는데 사용될 수 있다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물과 함께 텍스트로메토르판의 동시 투여는 건선, 암, 바이러스 감염을 치료하거나 다발성 골수종의 보조 치료법으로서 사용될 수 있다.
- [0118] 근골격 통증의 예는 요통(즉, 요천추통), 원발 월경통, 및 관절염 통증, 예를 들어 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염, 골관절염, 강직성 척추염을 포함한 축성 척추관절염, 척추 분쇄 골절 관련 통증, 섬유 이형성증, 불완전 골형성증, 파제트 골질환, 일과성 골다공증, 및 고관절의 일과성 골다공증 등을 포함한다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 텍스트로메토르판과 항우울제, 예를 들어 부프로피온의 조합물을 경구 투여하여 요통, 및 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염, 골관절염, 미란 골관절염, 혈청반응 음성(비류마티즘) 관절증, 비-관절 류마티즘, 관절주위 장애, 강직성 척추염을 포함한 축성 척추관절염, 파제트병, 섬유 이형성증, SAPHO 증후군, 고관절의 일과성 골관절염, 척추 분쇄 골절, 골다공증 등과 관련된 통증을 포함한 근골격 통증을 완화할 수 있다.
- [0120] 일부 실시양태에서 텍스트로메토르판과 항우울제, 예를 들어 부프로피온의 조합물을 투여하여 근골격 통증, 관절염 통증, 및 복합 부위 통증 증후군을 포함하는 염증성 통증을 완화할 수 있다.
- [0121] 관절염은 통증과 관련될 수 있는 염증성 관절 질환을 언급한다. 관절염 통증의 예는 골관절염, 미란 골관절염, 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염, 혈청반응 음성(비류마티즘) 관절증, 비-관절 류마티즘, 관절주위 질환, 샤르코 발을 포함한 신경병증성 관절증, 강직성 척추염을 포함한 축성 척추관절염, 및 SAPHO 증후군과 관련된 통증을 포함한다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 텍스트로메토르판과 항우울제, 예를 들어 부프로피온의 조합물은 만성 근골격 통증을 치료하는데 사용된다.

[0123] 일부 실시양태에서, 텍스트로메토르판과 항우울제, 예를 들어 부프로피온의 조합물을 투여하여 복합 부위 통증 증후군, 예를 들어 복합 부위 통증 증후군 I형(CRPS-I), 복합 부위 통증 증후군 II형(CRPS-II), CRPS-NOS, 또는 또 다른 유형의 CRPS를 완화할 수 있다. CRPS는 염증성 통증의 한 유형이다. CRPS는 또한 신경병증성 요소를 가질 수 있다. 복합 부위 통증 증후군은 허약성 통증 증후군이다. 이는 부종, 및 자율성 운동 및 감각 변화와 수반될 수 있는 사지의 심한 통증을 특징으로 한다.

[0124] 일부 실시양태에서 텍스트로메토르판과 항우울제, 예를 들어 부프로피온의 조합물을 경구 투여하여 신경병증성 통증을 완화할 수 있다.

[0125] 신경병증성 통증의 예는 당뇨병성 말초 신경병증, 대상포진 후 신경통, 3차 신경통, 단발성 신경근병증, 환상 사지 통증, 중추성 통증 등을 포함한다. 신경병증성 통증의 다른 원인은 암 관련 통증, 요신경근 압박, 척수 손상, 뇌졸중 후 통증, 중추 다발성 경화증 통증, HIV 관련 신경병증, 및 방사- 또는 화학-요법 관련 신경병증 등을 포함한다.

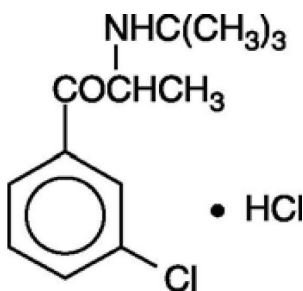
[0126] 일부 실시양태에서, 텍스트로메토르판과 항우울제, 예를 들어 부프로피온의 조합물을 투여하여 섬유근육통을 완화할 수 있다.

[0127] 용어 "치료"("treating" 또는 "treatment")는 인간 또는 다른 동물에서 질환, 또는 그 외에 인간 또는 다른 동물의 신체의 구조 또는 임의의 기능에 영향을 주는 임의의 활성의 진단, 치유, 완화, 치료, 또는 예방을 포함한다.

[0128] 임의의 항우울제는 텍스트로메토르판과 함께 사용되어 텍스트로메토르판의 치료 특성을 개선할 수 있다. 텍스트로메토르판과 항우울제 화합물은 별개의 조성물 또는 제형으로 투여될 수 있거나, 둘 다를 포함하는 단일 조성물 또는 제형으로 투여될 수 있다.

[0129] 텍스트로메토르판과 동시 투여될 수 있는 항우울제 화합물은 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 클로미프라민, 독세핀, 플루옥세틴, 미안세린, 이미프라민, 2-클로로 이미프라민, 아미트립틸린, 아목사핀, 데시프라민, 프로트리프틸린, 트리미프라민, 노르트리프틸린, 마프로틸린, 페넨진, 이소카복사지드, 트란일시프로민, 파록세틴, 트라조돈, 시탈로프라미, 설트랄린, 아틸옥시인 다나민, 베낙티진, 에스시탈로프람, 플루복사민, 벤라팍신, 데스벤라팍신, 둘록세틴, 미르타자핀, 네파조돈, 셀레길린, 시부트라민, 밀나시프란, 테소펜신, 브라소펜신, 모클로베미드, 라사길린, 니알라미드, 이프로니아지드, 이프로클로지드, 톨록사톤, 부트리프틸린, 도솔레핀, 디벤제핀, 이프린돌, 로페프라민, 오피프라몰, 노르플루옥세틴, 다폭세틴 등, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0130] 부프로피온은 하기에 나타낸 구조(제시된 부프로피온 염산염 형태)를 갖는다.



[0131]

[0132] 텍스트로메토르판과 부프로피온의 병용은 그렇지 않으면 어느 한 성분을 단독으로 투여하여 달성되는 것보다 더 큰 효능, 예를 들어 더 큰 통증 완화를 제공할 수 있다. 광범위 대사자에서, 텍스트로메토르판은 신속하고 광범위하게 대사되어, 고용량에서도 전신 노출을 낮출 수 있다. 부프로피온은 항우울제와 진통제 특성을 가질 뿐 아니라 텍스트로메토르판 대사의 억제제이다. 부프로피온은 도파민 및 노르에피네프린 재흡수 억제제이다. 또한, 니코틴 아세틸콜린 수용체 길항제일 수 있으며, 염증 질환과 관련된 사이토카인을 조절할 수 있다. 부프로피온은 중앙 피사 인자-알파 및 인터페론-감마의 농도에 영향을 줄 수 있다. 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온(트레오히드록시부프로피온 또는 트레오디히드록시부프로피온으로도 알려짐), 및 에리트로히드록시부프로피온(에리트로히드록시부프로피온 또는 에리트로디히드록시부프로피온으로도 알려짐)을 포함하는 부프로피온의 대사 물질은 또한 텍스트로메토르판 대사의 억제제이다. 따라서 체내에서 신속하게 전환되는 부프로피온 형태(예를 들어, 염, 수화물, 용매화물, 다형체 등)를 포함하여, 부프로피온은 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피

온, 및 에리트로히드로부프로피온의 전구 약물이다. 부프로피온의 전구 약물은 N-메틸부프로피온 및 N-벤질부프로피온을 포함할 수 있다.

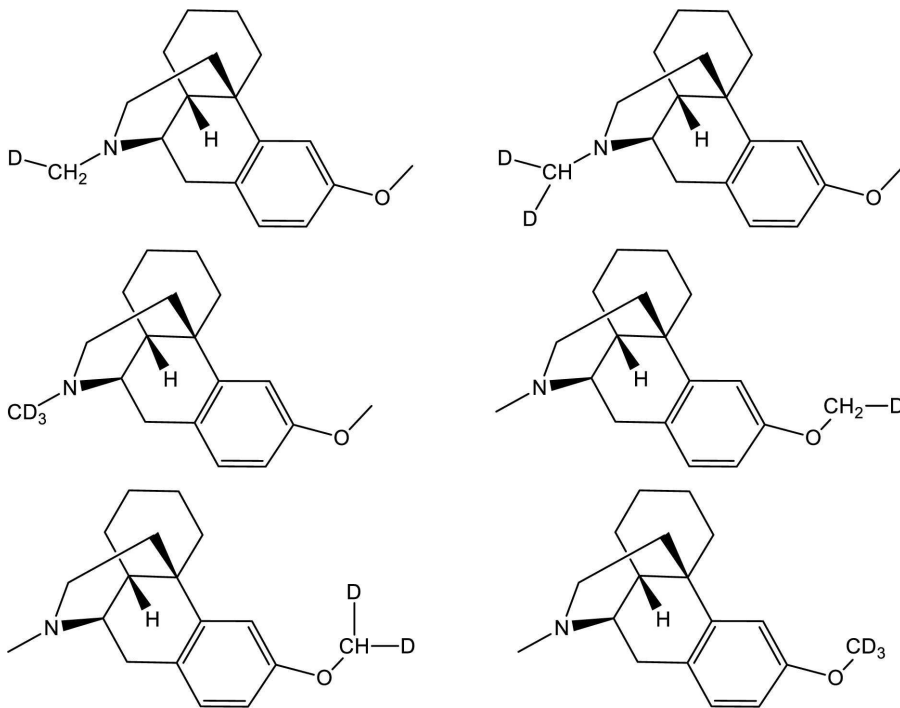
- [0133] 상기에 설명한 바와 같이, 이러한 억제제는 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시켜, 결과적으로 통증, 우울증, 금연 등을 포함한 신경 장애의 완화와 같은 부가 또는 상승 효능을 얻을 수 있다. 따라서 텍스트로메토르판 대사의 억제제는 병용의 많은 가능한 이점 중 단지 하나이지만, 부프로피온과 텍스트로메토르판의 동시 투여는 이로써 많은 개체에 대해 부프로피온의 효능을 향상시킬 수 있다. 부프로피온과 텍스트로메토르판의 동시 투여는 많은 개체에 대해 부프로피온의 진통제 특성을 향상시킬 수 있다. 부프로피온과 텍스트로메토르판의 동시 투여는 또한 더 신속한 작용의 개시를 포함하여, 많은 개체에 대해 부프로피온의 항우울제 특성을 향상시킬 수 있다.
- [0134] 텍스트로메토르판과 부프로피온의 동시 투여의 또 다른 가능한 이점은 텍스트로메토르판에 의한 치료와 관련된 부작용, 예를 들어 경면의 가능성을 감소시키는데 유용할 수 있다는 것이다. 이는 예를 들어 텍스트로메토르판으로 치료받은 결과로서 부작용을 경험할 위험에 있는 인간 환자에서 유용할 수 있다.
- [0135] 텍스트로메토르판과 부프로피온의 동시 투여의 또 다른 가능한 이점은 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물에 의한 치료와 관련된 부작용, 예를 들어 발작의 가능성을 감소시키는데 유용할 수 있다는 것이다. 이는 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물로 치료받은 결과로서 부작용을 경험할 위험에 있는 인간 환자에서 유용할 수 있다.
- [0136] 텍스트로메토르판, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물과 관련하여, 동시 투여는 중추 신경계 부작용, 위장 부작용, 또는 이들 화합물 중 어느 하나와 관련된 또 다른 형태의 부작용을 감소시킬 수 있다. 중추 신경계(CNS) 부작용은 신경과민, 현기증, 불면증, 몽롱함, 진전, 환각, 경련, CNS 우울증, 공포, 불안, 두통, 과민성 또는 흥분 증가, 이명, 졸음, 어지럼증, 진정, 경면, 혼란, 방향상실, 권태, 조화 운동 불능, 피로, 다행증, 신경과민, 불면증, 수면 방해, 경련성 발작, 흥분, 긴장성 유사 상태, 히스테리, 환각, 망상, 편집증, 두통 및/또는 편두통, 및 추체외로 증상, 예를 들어, 안구 운동 발작, 사경, 과다 흥분성, 근 긴장 증가, 운동 실조, 및 혀 내밀기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0137] 위장 부작용은 메스꺼움, 구토, 복통, 연하곤란, 소화불량, 설사, 복부 팽만, 고창, 출혈 동반 소화 궤양, 묽은 변, 변비, 위통, 속쓰림, 가스, 식욕 상실, 위 만복감, 소화불량, 복부 팽만감, 위산 과다증, 구강 건조증, 위장 장애, 및 위통을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0138] 텍스트로메토르판 및 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 동시 투여는 반드시 2종의 화합물이 동일 제형으로 투여될 것을 요구하지는 않는다. 예를 들어, 2종의 화합물은 단일 제형으로 투여될 수 있거나, 이들은 2개의 별도 제형으로 투여될 수 있다. 추가로, 2종의 화합물은 동시에 투여될 수 있지만, 이것이 요구되지는 않는다. 화합물 두 가지 모두가 동시 투여에 의한 치료가 수행되는 기간 중 적어도 일부 기간에 인간 체내에서 동시에 존재하기만 한다면 이들은 상이한 시간에 제공될 수 있다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물과 텍스트로메토르판의 조합물의 동시 투여는 결과적으로 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물, 및 텍스트로메토르판 두 가지 모두가 조합물의 통증 완화 특성에 기여하도록 한다. 예를 들어, 조합물은 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 단독과 비교하거나 텍스트로메토르판 단독과 비교하여, 가능하게는 작용의 더 신속한 개시를 포함하여 향상된 통증 완화 특성을 가질 수 있다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 조합물은 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물, 단독과 비교하여 적어도 약 0.5%, 적어도 약 1%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 50%, 적어도 100%, 최대 약 500% 또는 최대 1000%, 약 0.5% 내지 약 1000%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 약 90% 내지

약 100%, 약 100% 내지 약 110%, 약 110% 내지 약 120%, 약 120% 내지 약 130%, 약 130% 내지 약 140%, 약 140% 내지 약 150%, 약 150% 내지 약 160%, 약 160% 내지 약 170%, 약 170% 내지 약 180%, 약 180% 내지 약 190%, 약 190% 내지 약 200%, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 통증 완화 양의 개선된 통증 완화 특성을 가질 수 있다.

[0141] 일부 실시양태에서, 조함물은 텍스트로메토르판 단독과 비교하여 적어도 약 0.5%, 적어도 약 1%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 50%, 적어도 100%, 최대 약 500% 또는 최대 1000%, 약 0.5% 내지 약 1000%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 110%, 약 110% 내지 약 120%, 약 120% 내지 약 130%, 약 130% 내지 약 140%, 약 140% 내지 약 150%, 약 150% 내지 약 160%, 약 160% 내지 약 170%, 약 170% 내지 약 180%, 약 180% 내지 약 190%, 약 190% 내지 약 200%, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 통증 완화 양의 개선된 통증 완화 특성을 가질 수 있다.

[0142] 달리 명시되지 않는다면, 구조, 명칭, 또는 임의의 다른 수단에 의해 본원에서 화합물, 예를 들어 텍스트로메토르판, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온에 대한 임의의 언급은 약학적으로 허용 가능한 염; 대체 고체 형태, 예를 들어 다형체, 용매화물, 수화물 등; 호변이성체; 중수소로 변형된 화합물, 예를 들어 중수소로 변형된 텍스트로메토르판; 또는 화합물이 본원에서 기재한 바와 같이 사용되는 조건하에 본원에서 기재한 화합물로 신속히 전환될 수 있는 임의의 화학 종을 포함한다.

[0143] 중수소로 변형된 화합물의 예는 하기 나타낸 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.



[0144]

[0145] 제형 또는 조성물은 단독으로 또는 비히클 내에서, 텍스트로메토르판 및 텍스트로메토르판의 대사를 억제하는 화합물, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 블렌드 또는 혼합물일 수 있다. 예를 들어, 텍스트로메토르판과 부프로피온은 서로 안에서 분산될 수 있거나 비히클 내에서 함께 분산될 수 있다. 분산물은 고체 물질의 혼합물을 포함할 수 있으며, 여기서, 개별 소형 입자들은 실질적으로 하나의 화합물이지만, 상이한 약물의 2가지 분말이 고체 비히클 물질과 블렌딩된다면 일어날 수 있는 것 같이 소형 입자는 서로 안에서 분산되고, 블렌딩은 고체 형태로 수행된다. 일부 실시양태에서, 텍스트로메토르판과 부프로피온은 조성물 또는 제형 내부에 실질적으로 균일하게 분산될 수 있다. 별법으로, 텍스트로메토르판과 부프로피온은 조성물 또는 제형 내부에 별도 영역 또는 상으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 한 약물은 코팅에 존재하고, 또 다른 약물은 코팅 내 코어에 존재할 수 있다. 예를 들어, 한 약물은 지속 방출용으로 제제화될 수 있고, 또 다른 약물은 즉시 방출용으로 제제화될 수 있다.

- [0146] 일부 실시양태는 지속 방출을 제공하는 형태의 부프로피온 및 즉시 방출을 제공하는 형태의 텍스트로메토르판을 함유하는 정제의 투여를 포함한다. 부프로피온의 지속 방출이 달성될 수 있는 많은 방식이 있지만, 일부 실시양태에서, 부프로피온은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스와 조합된다. 예를 들어, 부프로피온 염산염의 입자는 미세결정형 셀룰로오스와 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(예를 들어 메토셀(METHOCEL®))과 블렌딩되어 블렌딩된 분말의 혼합물을 형성할 수 있다. 그 후 이는 즉시 방출 텍스트로메토르판과 단일 정제로 조합될 수 있다.
- [0147] 텍스트로메토르판 및/또는 항우울제, 예를 들어 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온 및 에리트로히드록시부프로피온, 또는 비-부프로피온 항우울제(이들 모두는 편의상 본원에서 일괄하여 "치료 화합물"로서 언급된다)는 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 2005]에 기재된 바와 같이 선택된 투여 경로와 표준 약학 실무에 기초하여 선택되는 약학적 담체와 조합될 수 있다. 활성 성분과 담체의 상대적인 비율은, 예를 들어 화합물의 용해도와 화학적 특성, 선택된 투여 경로 및 표준 약학 실무에 의해 결정될 수 있다.
- [0148] 치료 화합물은 결과적으로 환자의 체내에서 요망하는 작용의 부위 또는 부위(들)와 활성제(들)의 접촉을 일으킬 수 있는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 화합물은 개별 치료제로서 또는 치료제의 조합물로서 약제와 함께 사용 가능한 임의의 종래 수단에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 이들은 약학 조성물 내에 유일한 활성제로서 투여될 수 있거나, 이들은 다른 치료 활성 성분과 함께 사용될 수 있다.
- [0149] 치료 화합물은 선택된 투여의 경로, 예를 들어 경구로 또는 비경구에 적합한 형태로 인간 환자에게 투여될 수 있다. 이점에 있어, 비경구 투여는 하기 경로에 의한 투여를 포함한다: 정맥 내, 근육 내, 피하, 안 내, 활액낭 내; 경피, 눈, 설하 및 구강을 포함하는 경상피; 흡입, 에어로졸 및 직장 침투에 의한 눈, 피부, 안구, 직장 및 비강 흡입을 포함하여 국소적으로.
- [0150] 텍스트로메토르판 대 부프로피온의 비율은 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 텍스트로메토르판 대 부프로피온의 중량비는 약 0.1 내지 약 10, 약 0.1 내지 약 2, 약 0.2 내지 약 1, 약 0.1 내지 약 0.5, 약 0.1 내지 약 0.3, 약 0.2 내지 약 0.4, 약 0.3 내지 약 0.5, 약 0.5 내지 약 0.7, 약 0.8 내지 약 1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.45, 약 0.6, 약 0.9, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 비율일 수 있다. 0.1의 비율은 텍스트로메토르판의 중량이 부프로피온의 1/10 중량인 것을 나타낸다. 10의 비율은 텍스트로메토르판의 중량이 부프로피온의 10배 중량인 것을 나타낸다.
- [0151] 치료 조성물 내 텍스트로메토르판의 양은 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 액체 조성물은 약 0.0001%(w/v) 내지 약 50%(w/v), 약 0.01%(w/v) 내지 약 20%(w/v), 약 0.01% 내지 약 10%(w/v), 약 0.001%(w/v) 내지 약 1%(w/v), 약 0.1%(w/v) 내지 약 0.5%(w/v), 약 1%(w/v) 내지 약 3%(w/v), 약 3%(w/v) 내지 약 5%(w/v), 약 5%(w/v) 내지 약 7%(w/v), 약 7%(w/v) 내지 약 10%(w/v), 약 10%(w/v) 내지 약 15%(w/v), 약 15%(w/v) 내지 약 20%(w/v), 약 20%(w/v) 내지 약 30%(w/v), 약 30%(w/v) 내지 약 40%(w/v), 또는 약 40%(w/v) 내지 약 50%(w/v)의 텍스트로메토르판을 포함할 수 있다.
- [0152] 일부 액체 제형은 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 30 mg 내지 약 350 mg, 약 50 mg 내지 약 200 mg, 약 50 mg 내지 약 70 mg, 약 20 mg 내지 약 50 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 40 mg 내지 약 50 mg, 약 40 mg 내지 약 42 mg, 약 42 mg 내지 약 44 mg, 약 44 mg 내지 약 46 mg, 약 46 mg 내지 약 48 mg, 약 48 mg 내지 약 50 mg, 약 80 mg 내지 약 100 mg, 약 110 mg 내지 약 130 mg, 약 170 mg 내지 약 190 mg, 약 45 mg, 약 60 mg, 약 90 mg, 약 120 mg, 또는 약 180 mg의 텍스트로메토르판, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 양의 텍스트로메토르판을 함유할 수 있다.
- [0153] 일부 고체 조성물은 적어도 약 5%(w/w), 적어도 약 10%(w/w), 적어도 약 20%(w/w), 적어도 약 50%(w/w), 적어도 약 70%(w/w), 적어도 약 80%(w/w), 약 10%(w/w) 내지 약 30%(w/w), 약 10%(w/w) 내지 약 20%(w/w), 약 20%(w/w) 내지 약 30%(w/w), 약 30%(w/w) 내지 약 50%(w/w), 약 30%(w/w) 내지 약 40%(w/w), 약 40%(w/w) 내지 약 50%(w/w), 약 50%(w/w) 내지 약 80%(w/w), 약 50%(w/w) 내지 약 60%(w/w), 약 70%(w/w) 내지 약 80%(w/w), 또는 약 80%(w/w) 내지 약 90%(w/w)의 텍스트로메토르판을 포함할 수 있다.
- [0154] 일부 고체 제형은 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 30 mg 내지 약 350 mg, 약 20 mg 내지 약 50 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 40 mg 내지 약 50 mg, 약 40 mg 내지 약 42 mg, 약 42 mg 내지 약 44 mg, 약 44 mg 내지 약 46 mg, 약 46 mg 내지 약 48 mg, 약 48 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 200 mg, 약 50 mg 내지 약 70 mg, 약 80 mg 내지 약 100 mg, 약 110 mg 내지 약 130 mg, 약 170 mg 내지 약 190 mg, 약 60 mg, 약 90 mg, 약 120 mg, 또는 약 180 mg의 텍스트로메토르판, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들

값 사이의 임의의 양의 텍스트로메토르판을 함유할 수 있다.

[0155] 치료 조성물 내 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 양은 달라질 수 있다. 텍스트로메토르판의 혈장 농도 증가가 바람직한 경우 경우, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물은 텍스트로메토르판의 혈장 농도를 증가시키는 양으로 투여되어야 한다. 예를 들어, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물은 결과적으로 제8일째에 인간에서 텍스트로메토르판의 혈장 농도가 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판의 혈장 농도의 적어도 약 2배, 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 30배, 적어도 약 40배, 적어도 약 50배, 적어도 약 60배, 적어도 약 70배, 또는 적어도 약 80배가 되는 양으로 투여될 수 있다.

[0156] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물은 결과적으로 제8일째에, 텍스트로메토르판의 투여의 시간으로부터 12시간 곡선 하 면적(AUC₀₋₁₂), 또는 투여 후 12시간 동안 인간에서 평균 혈장 농도(C_{avg})가 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판의 혈장 농도의 적어도 약 2배, 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 30배, 적어도 약 40배, 적어도 약 50배, 적어도 약 60배, 적어도 약 70배, 또는 적어도 약 80배가 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0157] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물은 결과적으로 제8일째에 인간에서 텍스트로메토르판의 최대 혈장 농도(C_{max})가 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판의 혈장 농도의 적어도 약 2배, 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 30배, 적어도 약 40배가 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0158] 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물의 동시 투여 경우, 텍스트로메토르판 혈장 농도의 증가는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판과 비교하여, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제1일째에 일어날 수 있다. 예를 들어, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제1일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성되는 농도의 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 또는 적어도 약 10배일 수 있다.

[0159] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제1일째에 텍스트로메토르판 AUC는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여함으로써 달성될 AUC에 적어도 2배일 수 있다.

[0160] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제1일째에 텍스트로메토르판 AUC₀₋₁₂는 적어도 약 15 ng·hr/mL, 적어도 약 17 ng·hr/mL, 적어도 약 19 ng·hr/mL, 적어도 약 20 ng·hr/mL, 적어도 약 22 ng·hr/mL, 적어도 약 23 ng·hr/mL, 적어도 약 24 ng·hr/mL, 적어도 약 25 ng·hr/mL, 적어도 약 26 ng·hr/mL, 적어도 약 27 ng·hr/mL, 적어도 약 28 ng·hr/mL, 적어도 약 29 ng·hr/mL, 적어도 약 30 ng·

hr/mL, 적어도 약 31 ng·hr/mL, 적어도 약 32 ng·hr/mL, 적어도 약 33 ng·hr/mL, 적어도 약 34 ng·hr/mL, 적어도 약 35 ng·hr/mL, 적어도 약 36 ng·hr/mL, 적어도 약 37 ng·hr/mL, 적어도 약 38 ng·hr/mL, 적어도 약 39 ng·hr/mL, 적어도 약 40 ng·hr/mL, 적어도 약 41 ng·hr/mL, 적어도 약 42 ng·hr/mL, 적어도 약 43 ng·hr/mL, 적어도 약 44 ng·hr/mL, 적어도 약 45 ng·hr/mL, 적어도 약 46 ng·hr/mL, 적어도 약 47 ng·hr/mL, 적어도 약 48 ng·hr/mL, 적어도 약 49 ng·hr/mL, 적어도 약 50 ng·hr/mL, 적어도 약 51 ng·hr/mL, 적어도 약 52 ng·hr/mL, 적어도 약 53 ng·hr/mL, 적어도 약 54 ng·hr/mL, 적어도 약 55 ng·hr/mL, 적어도 약 56 ng·hr/mL, 또는 적어도 약 56.7 ng·hr/mL일 수 있고, 최대 10,000 ng·hr/mL일 수 있다.

[0161] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제8일째에 텍스트로메토르판 AUC₀₋₁₂는 적어도 약 40 ng·hr/mL, 적어도 약 50 ng·hr/mL, 적어도 약 60 ng·hr/mL, 적어도 약 70 ng·hr/mL, 적어도 약 80 ng·hr/mL, 적어도 약 90 ng·hr/mL, 적어도 약 100 ng·hr/mL, 적어도 약 150 ng·hr/mL, 적어도 약 200 ng·hr/mL, 적어도 약 250 ng·hr/mL, 적어도 약 300 ng·hr/mL, 적어도 약 350 ng·hr/mL, 적어도 약 400 ng·hr/mL, 적어도 약 450 ng·hr/mL, 적어도 약 500 ng·hr/mL, 적어도 약 550 ng·hr/mL, 적어도 약 600 ng·hr/mL, 적어도 약 650 ng·hr/mL, 적어도 약 700 ng·hr/mL, 적어도 약 750 ng·hr/mL, 적어도 약 800 ng·hr/mL, 적어도 약 850 ng·hr/mL, 적어도 약 900 ng·hr/mL, 적어도 약 950 ng·hr/mL, 적어도 약 1000 ng·hr/mL, 적어도 약 1050 ng·hr/mL, 적어도 약 1100 ng·hr/mL, 적어도 약 1150 ng·hr/mL, 적어도 약 1200 ng·hr/mL, 적어도 약 1250 ng·hr/mL, 적어도 약 1300 ng·hr/mL, 적어도 약 1350 ng·hr/mL, 적어도 약 1400 ng·hr/mL, 적어도 약 1450 ng·hr/mL, 적어도 약 1500 ng·hr/mL, 적어도 약 1550 ng·hr/mL, 적어도 약 1600 ng·hr/mL, 적어도 약 1625 ng·hr/mL, 적어도 약 1650 ng·hr/mL, 적어도 약 1675 ng·hr/mL, 또는 적어도 약 1686.3 ng·hr/mL일 수 있고, 일부 실시양태에서, 최대 약 50,000 ng·hr/mL일 수 있다.

[0162] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제8일째에 텍스트로메토르판 AUC₀₋₂₄는 적어도 약 50 ng·hr/mL, 적어도 약 75 ng·hr/mL, 적어도 약 100 ng·hr/mL, 적어도 약 200 ng·hr/mL, 적어도 약 300 ng·hr/mL, 적어도 약 400 ng·hr/mL, 적어도 약 500 ng·hr/mL, 적어도 약 600 ng·hr/mL, 적어도 약 700 ng·hr/mL, 적어도 약 800 ng·hr/mL, 적어도 약 900 ng·hr/mL, 적어도 약 1000 ng·hr/mL, 적어도 약 1100 ng·hr/mL, 적어도 약 1200 ng·hr/mL, 적어도 약 1300 ng·hr/mL, 적어도 약 1400 ng·hr/mL, 적어도 약 1500 ng·hr/mL, 적어도 약 1600 ng·hr/mL, 적어도 약 1700 ng·hr/mL, 적어도 약 1800 ng·hr/mL, 적어도 약 1900 ng·hr/mL, 적어도 약 2000 ng·hr/mL, 적어도 약 2100 ng·hr/mL, 적어도 약 2200 ng·hr/mL, 적어도 약 2300 ng·hr/mL, 적어도 약 2400 ng·hr/mL, 적어도 약 2500 ng·hr/mL, 적어도 약 2600 ng·hr/mL, 적어도 약 2700 ng·hr/mL, 적어도 약 2800 ng·hr/mL, 적어도 약 2850 ng·hr/mL, 적어도 약 2900 ng·hr/mL, 적어도 약 2950 ng·hr/mL, 또는 적어도 약 2975.3 ng·hr/mL일 수 있고, 일부 실시양태에서, 최대 약 100,000 ng·hr/mL일 수 있다.

[0163] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제8일째에 텍스트로메토르판 AUC_{0-inf}는 적어도 약 75 ng·hr/mL, 적어도 약 100 ng·hr/mL, 적어도 약 200 ng·hr/mL, 적어도 약 300 ng·hr/mL, 적어도 약 400 ng·hr/mL, 적어도 약 500 ng·hr/mL, 적어도 약 600 ng·hr/mL, 적어도 약 700 ng·hr/mL, 적어도 약 800 ng·hr/mL, 적어도 약 900 ng·hr/mL, 적어도 약 1000 ng·hr/mL, 적어도 약 1100 ng·hr/mL, 적어도 약 1200 ng·hr/mL, 적어도 약 1300 ng·hr/mL, 적어도 약 1400 ng·hr/mL, 적어도 약 1500 ng·hr/mL, 적어도 약 1600 ng·hr/mL, 적어도 약 1700 ng·hr/mL, 적어도 약 1800 ng·hr/mL, 적어도 약 1900 ng·hr/mL, 적어도 약 2000 ng·hr/mL, 적어도 약 2100 ng·hr/mL, 적어도 약 2200 ng·hr/mL, 적어도 약 2300 ng·hr/mL, 적어도 약 2400 ng·hr/mL, 적어도 약 2500 ng·hr/mL, 적어도 약 2600 ng·hr/mL, 적어도 약 2700 ng·hr/mL, 적어도 약 2800 ng·hr/mL, 적어도 약 2900 ng·hr/mL, 적어도 약 3000 ng·hr/mL, 적어도 약 3100 ng·hr/mL, 적어도 약 3200 ng·hr/mL, 적어도 약 3300 ng·hr/mL, 적어도 약 3400 ng·hr/mL, 적어도 약 3500 ng·hr/mL, 적어도 약 3600 ng·hr/mL, 적어도 약 3700 ng·hr/mL, 적어도 약 3800 ng·hr/mL, 적어도 약 3900 ng·hr/mL, 적어도 약 4000 ng·hr/mL, 적어도 약 4100 ng·hr/mL, 적어도 약 4200 ng·hr/mL, 적어도 약 4300 ng·hr/mL, 적어도 약 4400 ng·hr/mL, 적어도 약 4500 ng·hr/mL, 적어도 약 4600 ng·hr/mL, 적어도 약 4700 ng·hr/mL, 적어도 약 4800 ng·hr/mL, 적어도 약 4900 ng·hr/mL, 적어도 약 5000 ng·hr/mL, 적어도 약 5100 ng·hr/mL, 적어도 약 5200 ng·hr/mL, 적어도 약 5300 ng·hr/mL, 적어도 약 5400 ng·hr/mL, 적어도 약 5500 ng·hr/mL, 적어도 약 5600 ng·hr/mL, 적어도 약 5700 ng·hr/mL, 적어도 약 5800 ng·hr/mL, 적어도 약 5900 ng·hr/mL, 적어도

약 6000 ng · hr/mL, 적어도 약 6100 ng · hr/mL, 적어도 약 6200 ng · hr/mL, 적어도 약 6300 ng · hr/mL, 적어도 약 6400 ng · hr/mL, 적어도 약 6500 ng · hr/mL, 적어도 약 6600 ng · hr/mL, 적어도 약 6700 ng · hr/mL, 적어도 약 6800 ng · hr/mL, 적어도 약 6900 ng · hr/mL, 적어도 약 7000 ng · hr/mL, 적어도 약 7100 ng · hr/mL, 적어도 약 7150 ng · hr/mL, 적어도 약 7200 ng · hr/mL, 또는 적어도 약 7237.3 ng · hr/mL일 수 있고, 일부 실시양태에서, 최대 약 100,000 ng · hr/mL일 수 있다.

[0164] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제1일째에 텍스트로메토르판 C_{max}는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성되는 C_{max}의 적어도 2 배일 수 있다.

[0165] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제1일째에 텍스트로메토르판 C_{max}는 적어도 약 1.0 ng/mL, 적어도 약 1.5 ng/mL, 적어도 약 2.0 ng/mL, 적어도 약 2.5 ng/mL, 적어도 약 3.0 ng/mL, 적어도 약 3.1 ng/mL, 적어도 약 3.2 ng/mL, 적어도 약 3.3 ng/mL, 적어도 약 3.4 ng/mL, 적어도 약 3.5 ng/mL, 적어도 약 3.6 ng/mL, 적어도 약 3.7 ng/mL, 적어도 약 3.8 ng/mL, 적어도 약 3.9 ng/mL, 적어도 약 4.0 ng/mL, 적어도 약 4.1 ng/mL, 적어도 약 4.2 ng/mL, 적어도 약 4.3 ng/mL, 적어도 약 4.4 ng/mL, 적어도 약 4.5 ng/mL, 적어도 약 4.6 ng/mL, 적어도 약 4.7 ng/mL, 적어도 약 4.8 ng/mL, 적어도 약 4.9 ng/mL, 적어도 약 5.0 ng/mL, 적어도 약 5.1 ng/mL, 적어도 약 5.2 ng/mL, 적어도 약 5.3 ng/mL, 적어도 약 5.4 ng/mL, 적어도 약 5.5 ng/mL, 적어도 약 5.6 ng/mL, 적어도 약 5.7 ng/mL, 적어도 약 5.8 ng/mL, 적어도 약 5.9 ng/mL, 적어도 약 6.0 ng/mL, 적어도 약 6.1 ng/mL, 적어도 약 6.2 ng/mL, 적어도 약 6.3 ng/mL, 적어도 약 6.4 ng/mL, 적어도 약 6.5 ng/mL, 적어도 약 6.6 ng/mL, 적어도 약 6.7 ng/mL, 적어도 약 6.8 ng/mL, 적어도 약 6.9 ng/mL, 적어도 약 7.0 ng/mL, 적어도 약 7.1 ng/mL, 적어도 약 7.2 ng/mL, 적어도 약 7.3 ng/mL, 적어도 약 7.4 ng/mL, 적어도 약 7.5 ng/mL, 적어도 약 7.6 ng/mL, 적어도 약 7.7 ng/mL, 적어도 약 7.8 ng/mL, 적어도 약 7.9 ng/mL, 적어도 약 8.0 ng/mL, 적어도 약 8.1 ng/mL, 적어도 약 8.2 ng/mL, 적어도 약 8.3 ng/mL, 적어도 약 8.4 ng/mL, 적어도 약 8.5 ng/mL, 적어도 약 8.6 ng/mL, 또는 적어도 약 8.7 ng/mL일 수 있고, 일부 실시양태에서, 최대 약 1000 ng · hr/mL일 수 있다.

[0166] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제8일째에 텍스트로메토르판 C_{max}는 적어도 약 6.0 ng/mL, 적어도 약 7.0 ng/mL, 적어도 약 8.0 ng/mL, 적어도 약 9.0 ng/mL, 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 15 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 45 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 55 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 65 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 75 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 85 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 95 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 105 ng/mL, 적어도 약 110 ng/mL, 적어도 약 115 ng/mL, 적어도 약 120 ng/mL, 적어도 약 125 ng/mL, 적어도 약 130 ng/mL, 적어도 약 135 ng/mL, 적어도 약 140 ng/mL, 적어도 약 145 ng/mL, 적어도 약 150 ng/mL, 적어도 약 155 ng/mL, 또는 적어도 약 158.1 ng/mL일 수 있고, 일부 실시양태에서 최대 약 10,000 ng/mL일 수 있다.

[0167] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물은 결과적으로 텍스트로메토르판의 2회 분리된 연속 투여 사이 기간에 걸친 텍스트로메토르판 C_{avg}가 적어도 약 4.0 ng/mL, 적어도 약 5.0 ng/mL, 적어도 약 6.0 ng/mL, 적어도 약 7.0 ng/mL, 적어도 약 8.0 ng/mL, 적어도 약 9.0 ng/mL, 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 15 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 45 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 55 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 65 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 75 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 85 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 95 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 105 ng/mL, 적어도 약 110 ng/mL, 적어도 약 115 ng/mL, 적어도 약 120 ng/mL, 적어도 약 125 ng/mL, 적어도 약 130 ng/mL, 적어도 약 135 ng/mL, 적어도 약 140 ng/mL, 또는 적어도 약 140.5 ng/mL가 되고, 일부 실시양태에서 최대 약 10,000 ng/mL이 될 수 있는 양으로 투여된다. 예를 들어, 텍스트로메토르판을 제1일째에 8 am 및 8 pm에 투여한다면, 텍스트로메토르판은 제1일째에 8 am 이후 및 8 pm 이전에 투여하지 않고, 텍스트로메토르판의 2회 분리된 연속 투여 사이의 기간은 제1일

째에 8 am 직후부터 8 pm 직전까지이다.

[0168] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제8일째에 텍스트로메토르판 C_{avg} 는 적어도 약 4.0 ng/mL, 적어도 약 5.0 ng/mL, 적어도 약 6.0 ng/mL, 적어도 약 7.0 ng/mL, 적어도 약 8.0 ng/mL, 적어도 약 9.0 ng/mL, 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 15 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 45 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 55 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 65 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 75 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 85 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 95 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 105 ng/mL, 적어도 약 110 ng/mL, 적어도 약 115 ng/mL, 적어도 약 120 ng/mL, 적어도 약 125 ng/mL, 적어도 약 130 ng/mL, 적어도 약 135 ng/mL, 적어도 약 140 ng/mL, 또는 적어도 약 140.5 ng/mL일 수 있고, 일부 실시양태에서, 최대 약 10,000 ng/mL일 수 있다. 상기에 주어진 C_{avg} 값은 텍스트로메토르판의 2회 분리된 연속 투여 사이 기간에 대한 것일 수 있거나, 텍스트로메토르판을 제8일째에 단지 1회만 투여한다면, C_{avg} 는 텍스트로메토르판의 최초 투여 후 12시간 동안에 대한 것일 수 있다.

[0169] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제1일째에 텍스트로메토르판 최저 농도 (예를 들어, 투여 후 12시간에 혈장 농도; " C_{min} "으로도 나타냄)는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성되는 최저 농도의 적어도 2배일 수 있다.

[0170] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제1일째에 텍스트로메토르판 C_{min} 은 적어도 약 0.8 ng/mL, 적어도 약 0.9 ng/mL, 적어도 약 1.0 ng/mL, 적어도 약 1.1 ng/mL, 적어도 약 1.2 ng/mL, 적어도 약 1.3 ng/mL, 적어도 약 1.4 ng/mL, 적어도 약 1.5 ng/mL, 적어도 약 1.6 ng/mL, 적어도 약 1.7 ng/mL, 적어도 약 1.8 ng/mL, 적어도 약 1.9 ng/mL, 적어도 약 2.0 ng/mL, 적어도 약 2.1 ng/mL, 적어도 약 2.2 ng/mL, 적어도 약 2.3 ng/mL, 적어도 약 2.4 ng/mL, 적어도 약 2.5 ng/mL, 또는 적어도 약 2.5 ng/mL일 수 있고, 최대 약 100 ng/mL일 수 있다.

[0171] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제5일째에 텍스트로메토르판 C_{min} 은 적어도 약 1.5 ng/mL, 적어도 약 2.0 ng/mL, 적어도 약 3.0 ng/mL, 적어도 약 4.0 ng/mL, 적어도 약 5.0 ng/mL, 적어도 약 6.0 ng/mL, 적어도 약 7.0 ng/mL, 적어도 약 8.0 ng/mL, 적어도 약 9.0 ng/mL, 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 15 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 45 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 55 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 65 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 75 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 또는 적어도 약 80.9 ng/mL일 수 있고, 최대 약 10,000 ng/mL일 수 있다.

[0172] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제6일째에 텍스트로메토르판 C_{min} 은 적어도 약 1.5 ng/mL, 적어도 약 2.0 ng/mL, 적어도 약 3.0 ng/mL, 적어도 약 4.0 ng/mL, 적어도 약 5.0 ng/mL, 적어도 약 6.0 ng/mL, 적어도 약 7.0 ng/mL, 적어도 약 8.0 ng/mL, 적어도 약 9.0 ng/mL, 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 15 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 45 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 55 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 65 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 75 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 85 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 95 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 또는 적어도 약 102.2일 수 있고, 최대 약 10,000 ng/mL일 수 있다.

[0173] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제7일째에 텍스트로메토르판 C_{min} 은 적어도 약 1.5 ng/mL, 적어도 약 2.0 ng/mL, 적어도 약 3.0 ng/mL, 적어도 약 4.0 ng/mL, 적어도 약 5.0 ng/mL, 적어도 약 6.0 ng/mL, 적어도 약 7.0 ng/mL, 적어도 약 8.0 ng/mL, 적어도 약 9.0 ng/mL, 적어도 약 10 ng/mL,

적어도 약 15 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 45 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 55 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 65 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 75 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 85 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 95 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 105 ng/mL, 적어도 약 110 ng/mL, 또는 적어도 약 110.6 ng/mL일 수 있고, 최대 약 10,000 ng/mL일 수 있다.

[0174] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물이 투여되는 제8일째에 텍스트로메토르판 C_{min}은 적어도 약 1.5 ng/mL, 적어도 약 2.0 ng/mL, 적어도 약 3.0 ng/mL, 적어도 약 4.0 ng/mL, 적어도 약 5.0 ng/mL, 적어도 약 6.0 ng/mL, 적어도 약 7.0 ng/mL, 적어도 약 8.0 ng/mL, 적어도 약 9.0 ng/mL, 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 15 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 25 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 35 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 45 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 55 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 65 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 75 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 85 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 95 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 105 ng/mL, 적어도 약 110 ng/mL, 적어도 약 115 ng/mL, 또는 적어도 약 119.3 ng/mL일 수 있고, 최대 약 10,000 ng/mL일 수 있다.

[0175] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물은 텍스트로메토르판에 의한 치료의 적어도 2일 중 제1일째에 투여되며, 여기서 텍스트로르판 혈장 농도의 감소는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판과 비교하여, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물, 및 텍스트로메토르판이 동시 투여되는 제1일째에 일어난다. 예를 들어, 제1일째에 텍스트로르판 혈장 농도는 부프로피온 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 투여하여 달성되는 텍스트로르판 혈장 농도와 비교하여 적어도 5% 감소될 수 있다.

[0176] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물은 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 적어도 연속 5일간 동시 투여되며, 여기서 제5일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 연속 5일간 투여하여 달성되는 텍스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높다. 예를 들어, 제5일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도(예를 들어 투여 후 0시간, 1시간, 3시간, 6시간, 또는 12시간에)는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 연속 5일간 투여하여 달성되는 농도의 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 65배, 또는 최대 약 500배일 수 있다.

[0177] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물, 및 텍스트로메토르판은 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 적어도 연속 6일간 동시 투여되며, 여기서 제6일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 연속 6일간 투여하여 달성되는 텍스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높다. 예를 들어, 제6일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도(예를 들어 투여 후 0시간, 1시간, 3시간, 6시간, 또는 12시간에)는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 연속 6일간 투여하여 달성되는 농도의 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 75배, 또는 최대 약 500배 일 수 있다.

[0178] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물, 및 텍스트로메토르판은 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 적어도 연속 7일간 동시 투여되며, 여기서 제7일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 연속 7일간 투여하여 달성되는 텍스트로메토르판 혈장 농도보다 더 높다. 예를 들어, 제7일째에 텍스트로메토르판 혈장 농도(예를 들

어 투여 후 0시간, 1시간, 3시간, 6시간, 또는 12시간에)는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 연속 7일간 투여하여 달성되는 농도의 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 50배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 또는 최대 약 500배 일 수 있다.

[0179] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물, 및 텍스트로메토르판은 적어도 연속 8일간 동시 투여되며, 여기서 제8일째에 텍스트로메토르판은, 예를 들어 텍스트로메토르판과 함께 부프로피온을 동시 투여한 후 0시간, 1시간, 3시간, 6시간, 또는 12시간에, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 연속 8일간 투여하여 달성되는 농도의 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 또는 최대 약 1000배인 혈장 농도를 갖는다.

[0180] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물, 및 텍스트로메토르판은 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 인간에게 적어도 연속 8일간 동시 투여되며, 여기서 제8일째에 텍스트로르판 혈장 농도는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판을 연속 8일간 투여하여 달성되는 텍스트로르판 혈장 농도보다 더 낮다. 예를 들어, 제8일째에 텍스트로르판 혈장 농도(예를 들어 투여 후 0시간, 1시간, 3시간, 6시간, 또는 12시간에)는 부프로피온, 히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 대사 물질 또는 전구 약물 없이 동일 양의 텍스트로메토르판을 연속 8일간 투여하여 달성되는 농도와 비교하여 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% 감소될 수 있다.

[0181] 일부 실시양태에서, 부프로피온은 결과적으로 제8일째에 인간에서 부프로피온의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 100 ng · hr/mL, 적어도 약 200 ng · hr/mL, 적어도 약 500 ng · hr/mL, 적어도 약 600 ng · hr/mL, 적어도 약 700 ng · hr/mL, 적어도 약 800 ng · hr/mL, 적어도 약 900 ng · hr/mL, 적어도 약 1,000 ng · hr/mL, 적어도 약 1,200 ng · hr/mL, 적어도 1,600 ng · hr/mL, 또는 최대 약 15,000 ng · hr/mL이 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0182] 일부 실시양태에서, 부프로피온은 결과적으로 제8일째에 인간에서 부프로피온의 C_{avg} 가 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 40 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 70 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 120 ng/mL, 또는 최대 약 1,500 ng/mL이 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0183] 일부 실시양태에서, 부프로피온은 결과적으로 제8일째에 인간에서 부프로피온의 C_{max} 가 적어도 약 10 ng/mL, 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 110 ng/mL, 적어도 약 120 ng/mL, 적어도 약 130 ng/mL, 적어도 약 140 ng/mL, 적어도 200 ng/mL, 또는 최대 약 1,500 ng/mL 이 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0184] 일부 액체 조성물은 약 0.0001%(w/v) 내지 약 50%(w/v), 약 0.01%(w/v) 내지 약 20%(w/v), 약 0.01% 내지 약 10%(w/v), 약 1%(w/v) 내지 약 3%(w/v), 약 3%(w/v) 내지 약 5%(w/v), 약 5%(w/v) 내지 약 7%(w/v), 약 5%(w/v) 내지 약 15%(w/v), 약 7%(w/v) 내지 약 10%(w/v), 약 10%(w/v) 내지 약 15%(w/v), 약 15%(w/v) 내지 약 20%(w/v), 약 20%(w/v) 내지 약 30%(w/v), 약 30%(w/v) 내지 약 40%(w/v), 또는 약 40%(w/v) 내지 약 50%(w/v)의 부프로피온, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 양의 부프로피온을 포함할 수 있다.

[0185] 일부 액체 제형은 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지 약 90 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 70 mg 내지 약 95 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 105 mg 내지 약 200 mg, 약 110 mg 내지 약 140 mg, 약 180 mg 내지 약 220 mg, 약 280 mg 내지 약 320 mg, 약 200 mg, 약 150 mg, 또는 약 300 mg의 부프로피온, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 양의 부프로피온을 함유할 수 있다.

[0186] 일부 고체 조성물은 적어도 약 5%(w/w), 적어도 약 10%(w/w), 적어도 약 20%(w/w), 적어도 약 50%(w/w), 적어도 약 70%(w/w), 적어도 약 80%, 약 10%(w/w) 내지 약 30%(w/w), 약 10%(w/w) 내지 약 20%(w/w), 약 20%(w/w)

내지 약 30%(w/w), 약 30%(w/w) 내지 약 50%(w/w), 약 30%(w/w) 내지 약 40%(w/w), 약 40%(w/w) 내지 약 50%(w/w), 약 50%(w/w) 내지 약 80%(w/w), 약 50%(w/w) 내지 약 60%(w/w), 약 70%(w/w) 내지 약 80%(w/w), 또는 약 80%(w/w) 내지 약 90%(w/w)의 부프로피온, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 양의 부프로피온을 포함할 수 있다.

[0187] 일부 고체 제형은 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지 약 90 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 70 mg 내지 약 95 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 105 mg 내지 약 200 mg, 약 110 mg 내지 약 140 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 180 mg 내지 약 220 mg, 약 280 mg 내지 약 320 mg, 약 200 mg, 약 150 mg, 또는 약 300 mg의 부프로피온, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 양의 부프로피온을 함유할 수 있다.

[0188] 일부 실시양태에서, 부프로피온은 결과적으로 약 0.1 μM 내지 약 10 μM , 약 0.1 μM 내지 약 5 μM , 약 0.2 μM 내지 약 3 μM , 0.1 μM 내지 약 1 μM , 약 0.2 μM 내지 약 2 μM , 1 μM 내지 약 10 μM , 약 1 μM 내지 약 5 μM , 약 2 μM 내지 약 3 μM , or about 2.8 μM 내지 약 3 μM , 약 1.5 μM 내지 약 2 μM , 약 4.5 μM 내지 약 5 μM , 약 2.5 μM 내지 약 3 μM , 약 1.8 μM , 약 4.8 μM , 약 2.9 μM , 약 2.8 μM 의 부프로피온 혈장 농도, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 혈장 농도를 얻는 용량으로 투여된다.

[0189] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 또는 히드록시부프로피온의 전구 약물은 결과적으로 약 0.1 μM 내지 약 10 μM , 약 0.1 μM 내지 약 5 μM , 약 0.2 μM 내지 약 3 μM , 0.1 μM 내지 약 1 μM , 약 0.2 μM 내지 약 2 μM , 1 μM 내지 약 10 μM , 약 1 μM 내지 약 5 μM , 약 2 μM 내지 약 3 μM , 또는 약 2.8 μM 내지 약 3 μM , 약 1.5 μM 내지 약 2 μM , 약 4.5 μM 내지 약 5 μM , 약 2.5 μM 내지 약 3 μM , 약 1.8 μM , 약 4.8 μM , 약 2.9 μM , 약 2.8 μM 의 히드록시부프로피온 혈장 농도, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 혈장 농도를 얻는 용량으로 투여된다.

[0190] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 또는 히드록시부프로피온의 전구 약물은 결과적으로 제8 일제에 인간에서 히드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 3,000 ng·hr/mL, 적어도 약 7,000 ng·hr/mL, 적어도 약 10,000 ng·hr/mL, 적어도 약 15,000 ng·hr/mL, 적어도 약 20,000 ng·hr/mL, 적어도 약 30,000 ng·hr/mL, 최대 약 50,000 ng·hr/mL, 최대 약 150,000 ng·hr/mL, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 AUC 가 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0191] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 또는 히드록시부프로피온의 전구 약물은 결과적으로 제8 일제에 인간에서 히드록시부프로피온의 C_{max} 가 적어도 약 300 ng/mL, 적어도 약 700 ng/mL, 적어도 약 1,000 ng/mL, 적어도 약 1,500 ng/mL, 적어도 약 2,000 ng/mL, 적어도 약 4,000 ng/mL, 최대 약 10,000 ng/mL, 최대 약 50,000 ng/mL, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 C_{max} 가 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0192] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 또는 히드록시부프로피온의 전구 약물은 결과적으로 제8 일제에 인간에서 히드록시부프로피온의 C_{avg} 가 적어도 약 200 ng/mL, 적어도 약 300 ng/mL, 적어도 약 700 ng/mL, 적어도 약 1,000 ng/mL, 적어도 약 1,500 ng/mL, 적어도 약 2,000 ng/mL, 적어도 약 4,000 ng/mL, 최대 약 10,000 ng/mL, 최대 약 50,000 ng/mL, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 C_{avg} 가 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0193] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 트레오히드록시부프로피온의 전구 약물은 결과적으로 약 0.1 μM 내지 약 10 μM , 약 0.1 μM 내지 약 5 μM , 약 0.2 μM 내지 약 3 μM , 0.1 μM 내지 약 1 μM , 약 0.2 μM 내지 약 2 μM , 1 μM 내지 약 10 μM , 약 1 μM 내지 약 5 μM , 약 2 μM 내지 약 3 μM , 또는 약 2.8 μM 내지 약 3 μM , 약 1.5 μM 내지 약 2 μM , 약 4.5 μM 내지 약 5 μM , 약 2.5 μM 내지 약 3 μM , 약 1.8 μM , 약 4.8 μM , 약 2.9 μM , 약 2.8 μM 의 트레오히드록시부프로피온 혈장 농도, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 혈장 농도를 얻는 용량으로 투여된다.

[0194] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 트레오히드록시부프로피온의 전구 약물은 결과적으로 제8일제에 인간에서 트레오히드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 1,000 ng·hr/mL, 적어도 약 2,000 ng·hr/mL, 적어도 약 4,000 ng·hr/mL, 적어도 약 5,000 ng·hr/mL, 적어도 약 8,000 ng·hr/mL, 최대 약 10,000 ng·hr/mL, 최대 약 40,000 ng·hr/mL, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임

의의 이들 값 사이의 임의의 AUC가 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.

- [0195] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 트레오히드록시부프로피온의 전구 약물은 결과적으로 제8일째에 인간에서 트레오히드록시부프로피온의 C_{max} 가 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 200 ng/mL, 적어도 약 400 ng/mL, 적어도 약 500 ng/mL, 적어도 약 600 ng/mL, 적어도 약 800 ng/mL, 최대 약 2,000 ng/mL, 최대 약 10,000 ng/mL, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 C_{max} 가 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.
- [0196] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 트레오히드록시부프로피온의 전구 약물은 결과적으로 제8일째에 인간에서 트레오히드록시부프로피온의 C_{avg} 가 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 300 ng/mL, 적어도 약 400 ng/mL, 적어도 약 600 ng/mL, 적어도 약 800 ng/mL, 최대 약 2,000 ng/mL, 최대 약 10,000 ng/mL, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 C_{avg} 가 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 에리트로히드록시부프로피온의 전구 약물은 결과적으로 약 0.1 μ M 내지 약 10 μ M, 약 0.1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 0.2 μ M 내지 약 3 μ M, 0.1 μ M 내지 약 1 μ M, 약 0.2 μ M 내지 약 2 μ M, 1 μ M 내지 약 10 μ M, 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 2 μ M 내지 약 3 μ M, 또는 약 2.8 μ M 내지 약 3 μ M, 약 1.5 μ M 내지 약 2 μ M, 약 4.5 μ M 내지 약 5 μ M, 약 2.5 μ M 내지 약 3 μ M, 약 1.8 μ M, 약 4.8 μ M, 약 2.9 μ M, 약 2.8 μ M의 에리트로히드록시부프로피온 혈장 농도, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 혈장 농도를 얻는 용량으로 투여된다.
- [0198] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 에리트로히드록시부프로피온의 전구 약물은 결과적으로 제8일째에 인간에서 에리트로히드록시부프로피온의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 200 ng · hr/mL, 적어도 약 400 ng · hr/mL, 적어도 약 700 ng · hr/mL, 적어도 약 1,000 ng · hr/mL, 적어도 약 1,500 ng · hr/mL, 적어도 약 3,000 ng · hr/mL, 최대 약 5,000 ng · hr/mL, 최대 약 30,000 ng · hr/mL, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 혈장 농도가 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 에리트로히드록시부프로피온의 전구 약물은 결과적으로 제8일째에 인간에서 에리트로히드록시부프로피온의 C_{max} 가 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 60 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 150 ng/mL, 적어도 약 200 ng/mL, 적어도 약 300 ng/mL, 최대 약 1,000 ng/mL, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 C_{max} 가 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 또는 에리트로히드록시부프로피온의 전구 약물은 결과적으로 제8일째에 인간에서 에리트로히드록시부프로피온의 C_{avg} 가 적어도 약 20 ng/mL, 적어도 약 30 ng/mL, 적어도 약 50 ng/mL, 적어도 약 80 ng/mL, 적어도 약 90 ng/mL, 적어도 약 100 ng/mL, 적어도 약 150 ng/mL, 적어도 약 200 ng/mL, 적어도 약 300 ng/mL, 최대 약 1,000 ng/mL, 최대 약 5,000 ng/mL, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 C_{avg} 가 되는 양으로 인간에게 투여될 수 있다.
- [0201] 텍스트로메토르판 및 부프로피온 둘 다를 포함하는 조성물의 경우, 일부 액체 조성물은 약 0.0001%(w/v) 내지 약 50%(w/v), 약 0.01%(w/v) 내지 약 20%(w/v), 약 0.01% 내지 약 10%(w/v), 약 1%(w/v) 내지 약 3%(w/v), 약 3%(w/v) 내지 약 5%(w/v), 약 5%(w/v) 내지 약 7%(w/v), 약 5%(w/v) 내지 약 15%(w/v), 약 7%(w/v) 내지 약 10%(w/v), 약 10%(w/v) 내지 약 15%(w/v), 약 15%(w/v) 내지 약 20%(w/v), 약 20%(w/v) 내지 약 30%(w/v), 약 30%(w/v) 내지 약 40%(w/v), 약 40%(w/v) 내지 약 50%(w/v)의 조합된 텍스트로메토르판과 부프로피온, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 양을 포함할 수 있다. 일부 고체 조성물은 적어도 약 5%(w/w), 적어도 약 10%(w/w), 적어도 약 20%(w/w), 적어도 약 50%(w/w), 적어도 약 70%(w/w), 적어도 약 80%, 약 10%(w/w) 내지 약 30%(w/w), 약 10%(w/w) 내지 약 20%(w/w), 약 20%(w/w) 내지 약 30%(w/w), 약 30%(w/w) 내지 약 50%(w/w), 약 30%(w/w) 내지 약 40%(w/w), 약 40%(w/w) 내지 약 50%(w/w), 약 50%(w/w) 내지 약 80%(w/w), 약 50%(w/w) 내지 약 60%(w/w), 약 70%(w/w) 내지 약 80%(w/w), 약 80%(w/w) 내지 약 90%(w/w)의 조합된 텍스트로메토르판과 부프로피온, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는

범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 양을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물 또는 제형 내에서 텍스트로메토르판 대 부프로피온의 중량비는 약 0.1 내지 약 2, 약 0.2 내지 약 1, 약 0.1 내지 약 0.3, 약 0.2 내지 약 0.4, 약 0.3 내지 약 0.5, 약 0.5 내지 약 0.7, 약 0.8 내지 약 1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.45, 약 0.6, 약 0.9, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 비율 수 있다.

[0202] 치료 화합물의 치료 유효량은 경우에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 텍스트로메토르판의 1일 용량은 일부 경우에 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 약 40 mg 내지 약 1000 mg, 약 20 mg 내지 약 600 mg, 약 60 mg 내지 약 700 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 35 mg, 약 35 mg 내지 약 40 mg, 약 40 mg 내지 약 45 mg, 약 45 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 55 mg, 약 55 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 140 mg, 약 160 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 220 mg 내지 약 260 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 340 mg 내지 약 380 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 15 mg, 약 30 mg, 약 60 mg, 약 120 mg, 약 180 mg, 약 240 mg, 약 360 mg, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 1일 용량의 범위일 수 있다. 텍스트로메토르판은 1일 1회; 또는 1일 용량의 대략 절반, 3분의 1, 4분의 1, 또는 6분의 1인 양으로 각각 1일 2회 또는 12시간마다, 1일 3회, 1일 4회, 또는 1일 6회 투여될 수 있다.

[0203] 부프로피온의 1일 용량은 일부 경우에 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 70 mg 내지 약 95 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 105 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 300 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 600 mg, 약 360 mg 내지 약 440 mg, 약 560 mg 내지 약 640 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 600 mg, 또는 임의의 이들 값에 의해 경계를 나타내는 범위, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 1일 용량의 범위일 수 있다. 부프로피온은 1일 1회; 또는 1일 용량의 대략 절반, 3분의 1인 양으로 각각 1일 2회 또는 12시간마다, 또는 1일 3회 투여될 수 있다.

[0204] 일부 실시양태에서: 1) 약 50 mg/일 내지 약 100 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 150 mg/일, 약 150 mg/일 내지 약 300 mg/일, 약 150 mg/일 내지 약 200 mg/일, 약 200 mg/일 내지 약 250 mg/일, 약 250 mg/일 내지 약 300 mg/일의 부프로피온, 또는 약 300 mg/일 내지 약 500 mg/일의 부프로피온; 및/또는 2) 약 15 mg/일 내지 약 60 mg/일, 약 15 mg/일 내지 약 30 mg/일, 약 30 mg/일 내지 약 45 mg/일, 약 45 mg/일 내지 약 60 mg/일, 약 60 mg/일 내지 약 100 mg/일, 약 80 mg/일 내지 약 110 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 150 mg/일, 또는 약 100 mg/일 내지 약 300 mg/일의 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 인간에게 투여한다.

[0205] 일부 실시양태에서, 약 150 mg/일의 부프로피온 및 약 30 mg/일의 텍스트로메토르판, 약 150 mg/일의 부프로피온 및 약 60 mg/일의 텍스트로메토르판, 약 150 mg/일의 부프로피온 및 약 90 mg/일의 텍스트로메토르판, 약 150 mg/일의 부프로피온 및 약 120 mg/일의 텍스트로메토르판, 약 200 mg/일의 부프로피온 및 약 30 mg/일의 텍스트로메토르판, 약 200 mg/일의 부프로피온 및 약 60 mg/일의 텍스트로메토르판, 약 200 mg/일의 부프로피온 및 약 90 mg/일의 텍스트로메토르판, 약 200 mg/일의 부프로피온 및 약 120 mg/일의 텍스트로메토르판, 약 300 mg/일의 부프로피온 및 약 30 mg/일의 텍스트로메토르판, 약 300 mg/일의 부프로피온 및 약 60 mg/일의 텍스트로메토르판, 약 300 mg/일의 부프로피온 및 약 90 mg/일의 텍스트로메토르판, 또는 약 300 mg/일의 부프로피온 및 약 120 mg/일의 텍스트로메토르판을 인간에게 투여한다.

[0206] 일부 실시양태에서, 약 100 mg/일의 부프로피온 및 약 15 mg/일의 텍스트로메토르판을 1, 2, 또는 3일간 인간에게 투여한 후, 약 200 mg/일의 부프로피온 및 약 30 mg/일의 텍스트로메토르판을 투여한다. 일부 실시양태에서, 약 100 mg/일의 부프로피온 및 약 30 mg/일의 텍스트로메토르판을 1, 2, 또는 3일간 인간에게 투여한 후, 약 200 mg/일의 부프로피온 및 약 60 mg/일의 텍스트로메토르판을 투여한다.

[0207] 일부 실시양태에서, 약 75 mg/일의 부프로피온 및 약 15 mg/일의 텍스트로메토르판을 1, 2, 또는 3일간 인간에게 투여한 후, 약 150 mg/일의 부프로피온 및 약 30 mg/일의 텍스트로메토르판을 투여한다. 일부 실시양태에서, 약 75 mg/일의 부프로피온 및 약 30 mg/일의 텍스트로메토르판을 1, 2, 또는 3일간 인간에게 투여한 후, 약 150 mg/일의 부프로피온 및 약 60 mg/일의 텍스트로메토르판을 투여한다.

[0208] 항우울제 화합물, 예를 들어 부프로피온은 신경학적 병태, 예를 들어 통증, 우울증 또는 기침의 치료가 요구되

는 동안 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항우울제 화합물, 예를 들어 부프로피온, 및 텍스트로메토르판은 적어도 1일 1회, 예를 들어 1일 1회 또는 1일 2회로, 적어도 1일, 적어도 3일, 적어도 5일, 적어도 7일, 적어도 8일, 적어도 14일, 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 적어도 180일, 적어도 365일 이상동안 투여된다.

- [0209] 치료 화합물은 경구 투여를 위해, 예를 들어 불활성 희석제와 또는 식용 담체와 제제화될 수 있거나, 경질 또는 연질 셀룰라틴 캡슐에 봉입 되거나, 정제로 압축되거나, 식사 음식과 직접 혼합될 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 활성 화합물은 부형제와 혼합될 수 있고, 섭취 가능한 정제, 버컬정, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다.
- [0210] 정제, 트로키, 환제, 캡슐 등은 또한 하기 중 하나 이상을 함유할 수 있다: 결합제 예를 들어 검 트라가칸트, 아카시아, 옥수수 전분, 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어 인산이칼슘; 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트; 감미제, 예를 들어 수크로오스, 락토오스, 또는 사카린; 또는 향미제, 예를 들어 페퍼민트, 노루발 풀의 오일, 또는 체리 향료. 단위 제형이 캡슐일 경우, 이것은 상기 유형의 물질 외에 액체 담체를 함유할 수 있다. 다양한 다른 물질이 코팅으로서 존재할 수 있으며, 예를 들어, 정제, 환제, 또는 캡슐은 셀락, 당 또는 둘 다로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 감미제로서 수크로오스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향료, 예를 들어 체리 또는 오렌지 향미를 함유할 수 있다. 제형 또는 약학 조성물 내 물질이 약학적으로 순수하고, 사용된 양에서 실질적으로 무독성인 것이 바람직할 수 있다.
- [0211] 일부 조성물 또는 제형은 액체일 수 있거나, 액체에 분산된 고체 상을 포함할 수 있다.
- [0212] 치료 화합물은 비경구 또는 복강 내 투여용으로 제제화될 수 있다. 유리 염기 또는 약리적으로 허용 가능한 염으로서 활성 화합물의 용액은 계면활성제, 예를 들어 히드록시프로필셀룰로오스와 적절히 혼합된 물에 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌글리콜, 및 이들의 혼합물 내에 분산되거나, 이들 중에 분산된 오일을 가질 수 있다. 저장과 사용의 통상적인 조건하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0213] 구체적으로 고려되는 실시양태
- [0214] 하기는 발명자가 구체적으로 고려하는 실시양태의 예이다:
- [0215] **실시양태 1.** 통증 또는 신경 장애의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 텍스트로메토르판 및 치료 유효량의 항우울제 화합물을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0216] **실시양태 2.** 통증 치료 방법으로서, 항우울제 화합물과 텍스트로메토르판의 조합물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0217] **실시양태 3.** 텍스트로메토르판의 통증 완화 특성을 향상시키는 방법으로서, 텍스트로메토르판 및 항우울제 화합물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0218] **실시양태 4.** 텍스트로메토르판의 광범위 대사자인 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 텍스트로메토르판의 투여를 포함하는 치료를 받는 인간에게 항우울제 화합물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0219] **실시양태 5.** 인간에게 항우울제 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 대사를 억제하는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 항우울제 화합물과 동시에 인간 체내에 존재하는 것인 방법.
- [0220] **실시양태 6.** 인간에게 항우울제 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 텍스트로메토르판의 대사 수명을 증가시키는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자이고, 텍스트로메토르판은 항우울제 화합물과 동시에 인간 체내에 존재하는 것인 방법.
- [0221] **실시양태 7.** 텍스트로메토르판의 광범위한 대사를 수정하는 방법으로서, 항우울제 화합물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0222] **실시양태 8.** 텍스트로메토르판의 통증 완화 특성을 개선하는 방법으로서, 통증 치료를 필요로 하는 인간에게 텍스트로메토르판의 투여와 함께 항우울제 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0223] **실시양태 9.** 텍스트로메토르판의 진해 특성을 개선하는 방법으로서, 기침 치료를 필요로 하는 인간에게 텍

스트로메토르판의 투여와 함께 항우울제 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

- [0224] **실시양태 10.** 기침 치료 방법으로서, 항우울제 화합물과 텍스트로메토르판의 조합물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0225] **실시양태 11.** 텍스트로메토르판의 치료 특성을 개선하는 방법으로서, 신경 장애 치료를 필요로 하는 인간에게 텍스트로메토르판의 투여와 함께 항우울제 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0226] **실시양태 12.** 신경 장애의 치료 방법으로서, 항우울제 화합물과 텍스트로메토르판의 조합물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0227] **실시양태 13.** 신경 장애 치료 방법으로 항우울제 화합물 및 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자인 방법.
- [0228] **실시양태 14.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 13중 어느 한 실시양태에 있어서, 텍스트로메토르판 및 항우울제 화합물을 분리 제형으로 투여하는 것인 방법.
- [0229] **실시양태 15.** 치료 유효량의 텍스트로메토르판, 치료 유효량의 항우울제 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.
- [0230] **실시양태 16.** 텍스트로메토르판의 광범위 대사자인 인간에서 적어도 20 mg의 텍스트로메토르판 및 텍스트로메토르판의 억제 유효량의 항우울제 화합물을 포함하는 경구 제형.
- [0231] **실시양태 17.** 실시양태 16에 있어서, 약 30 mg 내지 약 350 mg의 텍스트로메토르판이 제형에 존재하는 것인 경구 제형.
- [0232] **실시양태 18.** 실시양태 16 또는 17에 있어서, 약 100 mg 내지 약 400 mg의 부프로피온이 제형에 존재하는 것인 경구 제형.
- [0233] **실시양태 19.** 실시양태 16, 17, 또는 18 중 어느 한 실시양태에 있어서, 경구 제형이 인간에게 투여될 때 결과적으로 약 0.1 μM 내지 약 10 μM 의 부프로피온 혈장 농도를 얻는 부프로피온 양을 포함하는 경구 제형.
- [0234] **실시양태 20.** 실시양태 19에 있어서, 경구 제형이 인간에게 투여될 때 결과적으로 약 0.1 μM 내지 약 2 μM 의 부프로피온 혈장 농도를 얻는 부프로피온 양을 포함하는 경구 제형.
- [0235] **실시양태 21.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 13중 어느 한 실시양태에 있어서, 부프로피온을 결과적으로 약 0.1 μM 내지 약 10 μM 의 부프로피온 혈장 농도를 얻는 용량으로 투여하는 것인 방법.
- [0236] **실시양태 22.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 21에 있어서, 부프로피온을 결과적으로 약 0.3 μM 내지 약 1 μM 의 부프로피온 혈장 농도를 얻는 용량으로 투여하는 것인 방법.
- [0237] **실시양태 23.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17중 어느 한 실시양태에 있어서, 항우울제 화합물이 부프로피온 또는 이의 대사 물질인 방법, 조성물, 또는 제형.
- [0238] **실시양태 24.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17중 어느 한 실시양태에 있어서, 항우울제 화합물이 부프로피온인 방법, 조성물, 또는 제형.
- [0239] **실시양태 25.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17중 어느 한 실시양태에 있어서, 항우울제 화합물이 클로미프라민, 독세핀, 플루옥세틴, 미안세린, 이미프라민, 2-클로로이미프라민, 아미트립틸린, 아목사핀, 데시프라민, 프로트리프틸린, 트리미프라민, 노르트립틸린, 마프로틸린, 페넨진, 이소카복사지드, 트란일시프로민, 파록세틴, 트라조돈, 시탈로프람, 설트랄린, 아틸옥시인다나민, 베낙티진, 에스시탈로프람, 플루복사민, 벤라팍신, 데스벤라팍신, 듀록세틴, 미르타자핀, 네파조돈, 셀레길린, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염인 방법, 조성물, 또는 제형.
- [0240] **실시양태 26.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 또는 25중 어느 한 실시양태에 있어서, 텍스트로메토르판을 기침 치료를 위해 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0241] **실시양태 27.** 신경 장애의 치료 방법으로서, 약 150 mg/일 내지 약 300 mg/일의 부프로피온 및 약 30 mg/일 내

지 약 120 mg/일의 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

- [0242] **실시양태 28.** 신경 장애의 치료 방법으로 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 부프로피온 및 텍스트로메토르판을 적어도 8일간 적어도 1일 1회 투여하는 것인 방법.
- [0243] **실시양태 29.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 또는 27중 어느 한 실시양태에 있어서, 부프로피온을 인간에게 적어도 8일간 적어도 매일 투여하는 것인 방법.
- [0244] **실시양태 30.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28중 어느 한 실시양태에 있어서, 텍스트로메토르판을 인간에게 적어도 8일간 적어도 매일 투여하는 것인 방법.
- [0245] **실시양태 31.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 28, 29 또는 30중 어느 한 실시양태에 있어서, 부프로피온을 결과적으로 제8일째에 인간에서 텍스트로메토르판의 혈장 농도가 부프로피온 없이 투여한 동일 양의 텍스트로메토르판의 혈장 농도의 적어도 10배가 되는 양으로 투여하는 것인 방법.
- [0246] **실시양태 32.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 28, 29, 30, 또는 31중 어느 한 실시양태에 있어서, 부프로피온을 결과적으로 제8일째에 히드록시부프로피온의 AUC₀₋₁₂가 적어도 약 3000 ng·hr/mL이 되는 양으로 투여하는 것인 방법.
- [0247] **실시양태 33.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 28, 29, 30, 31, 또는 32중 어느 한 실시양태에 있어서, 부프로피온을 결과적으로 제8일째에 에리트로히드록시부프로피온의 AUC₀₋₁₂가 적어도 약 400 ng·hr/mL이 되는 양으로 투여하는 것인 방법.
- [0248] **실시양태 34.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 28, 29, 30, 31, 32 또는 33중 어느 한 실시양태에 있어서, 부프로피온을 결과적으로 제8일째에 트레오히드록시부프로피온의 AUC₀₋₁₂가 적어도 약 2000 ng·hr/mL이 되는 양으로 투여하는 것인 방법.
- [0249] **실시양태 35.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 또는 34중 어느 한 실시양태에 있어서, 텍스트로메토르판 대 부프로피온의 중량비가 약 0.1 내지 약 0.5인 방법, 조성물, 또는 제형.
- [0250] **실시양태 36.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자인 방법.
- [0251] **실시양태 37.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36중 어느 한 실시양태에 있어서, 약 150 mg/일의 부프로피온 및 약 30 mg/일의 텍스트로메토르판을 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0252] **실시양태 38.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36중 어느 한 실시양태에 있어서, 약 150 mg/일의 부프로피온 및 약 60 mg/일의 텍스트로메토르판을 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0253] **실시양태 39.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36중 어느 한 실시양태에 있어서, 약 200 mg/일의 부프로피온 및 약 30 mg/일의 텍스트로메토르판을 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0254] **실시양태 40.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36중 어느 한 실시양태에 있어서, 약 100 mg/일의 부프로피온 및 약 15 mg/일의 텍스트로메토르판을 인간에게 약 1 내지 약 3일간 투여한 후, 약 200 mg/일의 부프로피온 및 약 30 mg/일의 텍스트로메토르판을 투여하는 것인 방법.
- [0255] **실시양태 41.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36중 어느 한 실시양태에 있어서, 약 200 mg/일의 부프로피온 및 약 60 mg/일의 텍스트로메토르판을 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0256] **실시양태 42.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21,

22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36중 어느 한 실시양태에 있어서, 약 100 mg/일의 부프로피온 및 약 30 mg/일의 텍스트로메토르판을 약 1 내지 약 3일간 투여한 후, 약 200 mg/일의 부프로피온 및 약 60 mg/일의 텍스트로메토르판을 인간에게 투여하는 것인 방법.

- [0257] **실시양태 43.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 또는 42중 어느 한 실시양태에 있어서, 텍스트로메토르판을 통증 치료를 위해 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0258] **실시양태 44.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어, 실시양태 43에 있어서, 통증이 수술 후 통증, 압 통증, 관절염 통증, 요천추통, 근골격 통증, 중추 다발성 경화증 통증, 통각 수용기성 통증, 또는 신경병증성 통증을 포함하는 것인 방법.
- [0259] **실시양태 45.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어, 실시양태 43에 있어서, 통증이 근골격 통증, 신경병증성 통증, 압 관련 통증, 급성 통증, 또는 통각 수용기성 통증을 포함하는 것인 방법.
- [0260] **실시양태 46.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어, 실시양태 43에 있어서, 통증이 수술 후 통증을 포함하는 것인 방법.
- [0261] **실시양태 47.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어, 실시양태 43에 있어서, 통증이 압 통증을 포함하는 것인 방법.
- [0262] **실시양태 48.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어, 실시양태 43에 있어서, 통증이 관절염 통증을 포함하는 것인 방법.
- [0263] **실시양태 49.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어, 실시양태 43에 있어서, 통증이 요천추통을 포함하는 것인 방법.
- [0264] **실시양태 50.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 근골격 통증을 포함하는 것인 방법.
- [0265] **실시양태 51.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 신경병증성 통증을 포함하는 것인 방법.
- [0266] **실시양태 52.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 통각 수용기성 통증을 포함하는 것인 방법.
- [0267] **실시양태 53.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 만성 근골격 통증을 포함하는 것인 방법.
- [0268] **실시양태 54.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 류마티스 관절염과 관련되는 것인 방법.
- [0269] **실시양태 55.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 소아 류마티스 관절염과 관련되는 것인 방법.
- [0270] **실시양태 56.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 골관절염과 관련되는 것인 방법.
- [0271] **실시양태 57.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 축성 척추 관절염과 관련되는 것인 방법.
- [0272] **실시양태 58.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 강직성 척추염과 관련되는 것인 방법.
- [0273] **실시양태 59.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 당뇨병성 말초 신경병증과 관련되는 것인 방법.
- [0274] **실시양태 60.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 대상포진 후 신경통과 관련되는 것인 방법.
- [0275] **실시양태 61.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 3차 신경통과 관련되는 것인 방법.

- [0276] 실시양태 62. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 단발성 신경근 병증과 관련되는 것인 방법.
- [0277] 실시양태 63. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 환상 사지 통증과 관련되는 것인 방법.
- [0278] 실시양태 64. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 중추성 통증과 관련되는 것인 방법.
- [0279] 실시양태 65. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 암 관련 통증을 포함하는 것인 방법.
- [0280] 실시양태 66. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 요신경근 압박과 관련되는 것인 방법.
- [0281] 실시양태 67. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 척수 손상과 관련되는 것인 방법.
- [0282] 실시양태 68. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 뇌졸중 후 통증과 관련되는 것인 방법.
- [0283] 실시양태 69. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 중추 다발성 경화증 통증과 관련되는 것인 방법.
- [0284] 실시양태 70. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 HIV 관련 신경병증과 관련되는 것인 방법.
- [0285] 실시양태 71. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 방사 요법 관련 신경병증과 관련되는 것인 방법.
- [0286] 실시양태 72. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 화학 요법 관련 신경병증과 관련되는 것인 방법.
- [0287] 실시양태 73. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 치통을 포함하는 것인 방법.
- [0288] 실시양태 74. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 43에 있어서, 통증이 원발성 월경통과 관련되는 것인 방법.
- [0289] 실시양태 75. 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 또는 74중 어느 한 실시양태에 있어서, 90 mg/일의 텍스트로메토르판을 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0290] 실시양태 76. 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 75에 있어서, 45 mg의 텍스트로메토르판을 인간에게 1일 2회 투여하는 것인 방법.
- [0291] 실시양태 77. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 75 또는 76에 있어서, 150 mg/일의 부프로피온을 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0292] 실시양태 78. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 75 또는 76에 있어서, 180 mg/일의 부프로피온을 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0293] 실시양태 79. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 75 또는 76에 있어서, 200 mg/일의 부프로피온을 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0294] 실시양태 80. 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 123 또는 124에 있어서, 300 mg/일의 부프로피온을 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0295] 실시양태 81. 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 트레오히드록시부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 트레오히드록시부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프

로피온, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 결과적으로 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 40 ng·hr/mL 이 되는 양으로 투여하는 것인 방법.

- [0296] **실시양태 82.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 81에 있어서, 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 50 ng·hr/mL인 방법.
- [0297] **실시양태 83.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 81 또는 82에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 것인 방법.
- [0298] **실시양태 84.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 81, 82, 또는 83중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자인 방법.
- [0299] **실시양태 85.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 81, 82, 83, 또는 84중 어느 한 실시양태에 있어서, 트레오히드록시부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물, 및 텍스트로메토르판을 인간에게 적어도 8일간 적어도 매일 투여하는 것인 방법.
- [0300] **실시양태 86.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 85에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 100 ng·hr/mL인 방법.
- [0301] **실시양태 87.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 85 또는 86에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 400 ng·hr/mL인 방법.
- [0302] **실시양태 88.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 85, 86 또는 87중 어느 한 실시양태에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 800 ng·hr/mL인 방법.
- [0303] **실시양태 89.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 85, 86, 87 또는 88중 어느 한 실시양태에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 1500 ng·hr/mL인 방법.
- [0304] **실시양태 90.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 85, 86, 87, 88 또는 89중 어느 한 실시양태에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-24} 가 적어도 약 100 ng·hr/mL인 방법.
- [0305] **실시양태 91.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 85, 86, 87, 88, 89 또는 90중 어느 한 실시양태에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-24} 가 적어도 약 1500 ng·hr/mL인 방법.
- [0306] **실시양태 92.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 85, 86, 87, 88, 89, 90 또는 91중 어느 한 실시양태에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-24} 가 적어도 약 2900 ng·hr/mL인 방법.
- [0307] **실시양태 93.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91 또는 92중 어느 한 실시양태에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-inf} 가 적어도 약 100 ng·hr/mL인 방법.
- [0308] **실시양태 94.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92 또는 93중 어느 한 실시양태에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-inf} 가 적어도 약 1500 ng·hr/mL인 방법.
- [0309] **실시양태 95.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93 또는 94중 어느 한 실시양태에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-inf} 가 적어도 약 3500 ng·hr/mL인 방법.
- [0310] **실시양태 96.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94 또는 95중 어느 한 실시양태에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-inf} 가 적어도 약 5000 ng·hr/mL인 방법.
- [0311] **실시양태 97.** 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 트레오히드록시부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 트레오히드록시부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 결과적으로 텍스트로메토르판의 C_{max} 가 적어도 약 6 ng/mL이 되는 양으로 투여하는 것인 방법.
- [0312] **실시양태 98.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 97에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 것인 방법.

- [0313] **실시양태 99.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 97 또는 98에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자인 방법.
- [0314] **실시양태 100.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 97, 98 또는 99중 어느 한 실시양태에 있어서, 트레오히드록시부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물, 및 텍스트로메토르판을 인간에게 적어도 8일간 적어도 매일 투여하는 것인 방법 .
- [0315] **실시양태 101.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 100에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 C_{max} 가 적어도 약 20 ng/mL인 방법.
- [0316] **실시양태 102.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 100 또는 101에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 C_{max} 가 적어도 약 60 ng/mL인 방법.
- [0317] **실시양태 103.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 100, 101 또는 102 중 어느 한 실시양태에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 C_{max} 가 적어도 약 120 ng/mL인 방법.
- [0318] **실시양태 104.** 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 트레오히드록시부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 트레오히드록시부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 결과적으로 1회 투여 후 12시간에 걸친 텍스트로메토르판의 C_{avg} 가 적어도 약 5 ng/mL이 되는 양으로 투여하는 것인 방법.
- [0319] **실시양태 105.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 104에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 것인 방법.
- [0320] **실시양태 106.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 104 또는 105에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자인 방법.
- [0321] **실시양태 107.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 104, 105 또는 106중 어느 한 실시양태에 있어서, 트레오히드록시부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물, 및 텍스트로메토르판을 인간에게 적어도 8일간 적어도 매일 투여하는 것인 방법.
- [0322] **실시양태 108.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 107에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 C_{avg} 가 적어도 약 20 ng/mL인 방법.
- [0323] **실시양태 109.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 107 또는 108에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 C_{avg} 가 적어도 약 70 ng/mL인 방법.
- [0324] **실시양태 110.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 107, 108 또는 109중 어느 한 실시양태에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 C_{avg} 가 적어도 약 120 ng/mL인 방법.
- [0325] **실시양태 111.** 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 결과적으로 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 40 ng · hr/mL이 되는 양으로 투여하는 것인 방법.
- [0326] **실시양태 112.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 111에 있어서, 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 50 ng · hr/mL인 방법.
- [0327] **실시양태 113.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 111 또는 112에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 것인 방법.
- [0328] **실시양태 114.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 111, 112, 또는 113 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자인 방법.
- [0329] **실시양태 115.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 111, 112, 113, 또는 114중 어느 한 실시양태에 있어서, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 텍스트로메토르판과 적어도 연속 2일간 적어도 매일 동시 투여하는 것인 방법.

법.

- [0330] **실시양태 116.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 115에 있어서, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 적어도 8일간 적어도 매일 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0331] **실시양태 117.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 116에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 100 ng · hr/mL인 방법.
- [0332] **실시양태 118.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 116에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 800 ng · hr/mL인 방법.
- [0333] **실시양태 119.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 116에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-12} 가 적어도 약 1500 ng · hr/mL인 방법.
- [0334] **실시양태 120.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 116에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-24} 가 적어도 약 100 ng · hr/mL인 방법.
- [0335] **실시양태 121.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 116에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-24} 가 적어도 약 1500 ng · hr/mL인 방법.
- [0336] **실시양태 122.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 116에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{inf} 가 적어도 약 100 ng · hr/mL인 방법.
- [0337] **실시양태 123.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 116에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-inf} 가 적어도 약 3500 ng · hr/mL인 방법.
- [0338] **실시양태 124.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 116에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 AUC_{0-inf} 가 적어도 약 5000 ng · hr/mL인 방법.
- [0339] **실시양태 125.** 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 결과적으로 텍스트로메토르판의 C_{max} 가 적어도 약 6 ng/mL이 되는 양으로 투여하는 것인 방법.
- [0340] **실시양태 126.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 125에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 것인 방법.
- [0341] **실시양태 127.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 125 또는 126에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자인 방법.
- [0342] **실시양태 128.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 126, 127, 또는 128중 어느 한 실시양태에 있어서, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 텍스트로메토르판과 적어도 연속 2일간 적어도 매일 동시 투여하는 것인 방법.
- [0343] **실시양태 129.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 128에 있어서, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 적어도 8일간 적어도 매일 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0344] **실시양태 130.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 129에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 C_{max} 가 적어도 약 10 ng · hr/mL인 방법.
- [0345] **실시양태 131.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 129에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 C_{max} 가 적어도 약 60 ng/mL인 방법.
- [0346] **실시양태 132.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 129에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 C_{max} 가 적어도 약 120 ng/mL인 방법.
- [0347] **실시양태 133.** 인간에게 텍스트로메토르판과 함께 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 트레오히드록시부프로피온, 또는 이들 화합물 중 어느 하나의 전구 약물을 동시 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 텍스트로메토르판 혈장 농도를 증가시키는 방법으로서, 부프로피온 또는 이의 전구 약물을 결과적으로

텍스트로메토르판의 2회 분리된 연속 투여 사이 기간에 걸친 텍스트로메토르판의 C_{avg} 가 적어도 약 5 ng/mL이 되는 양으로 투여하는 것인 방법.

- [0348] **실시양태 134.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 134에 있어서, 부프로피온 또는 이의 전구 약물을 결과적으로 텍스트로메토르판의 2회 분리된 연속 투여 사이 기간에 걸친 텍스트로메토르판의 C_{avg} 가 적어도 약 60 ng/mL이 되는 양으로 투여하는 것인 방법.
- [0349] **실시양태 135.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 134에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판에 의한 치료를 필요로 하는 것인 방법.
- [0350] **실시양태 136.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 134 또는 135에 있어서, 인간은 텍스트로메토르판의 광범위 대사자인 방법.
- [0351] **실시양태 137.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 134, 135, 또는 136중 어느 한 실시양태에 있어서, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물을 텍스트로메토르판과 적어도 연속 2일간 적어도 매일 동시 투여하는 것인 방법.
- [0352] **실시양태 138.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 137에 있어서, 부프로피온, 또는 이의 전구 약물 및 텍스트로메토르판을 적어도 8일간 적어도 매일 인간에게 투여하는 것인 방법.
- [0353] **실시양태 139.** 선행하는 실시양태 중 어느 한 실시양태, 예를 들어 실시양태 138에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 C_{avg} 가 적어도 약 8 ng · hr/mL인 방법으로서, C_{avg} 는 텍스트로메토르판의 2회 분리된 연속 투여 사이 기간에 대한 것이거나, 텍스트로메토르판을 제8일째에 1회만 투여하는 경우 C_{avg} 는 제8일째에 텍스트로메토르판의 최초 투여 후 12시간 동안에 대한 것인 방법.
- [0354] **실시양태 140.** 선행하는 실시양태, 예를 들어 실시양태 138에 있어서, 제8일째에 텍스트로메토르판의 C_{avg} 가 적어도 약 120 ng/mL인 방법으로서, C_{avg} 는 텍스트로메토르판의 2회 분리된 연속 투여 사이 기간에 대한 것이거나, 텍스트로메토르판을 제8일째에 1회만 투여하는 경우 C_{avg} 는 제8일째에 텍스트로메토르판의 최초 투여 후 12시간 동안에 대한 것인 방법.
- [0355] 하기 문서는 그 전문이 참고로 포함된다: 미국 가출원 제61/900,354호; PCT 출원 PCT/US2014/64184호; 미국 특허 출원 제14/554,947호; 미국 특허 출원 제14/554,988호; 미국 특허 출원 제14/550,618호; 및 미국 특허 출원 제14/555,085호; 미국 특허 출원 제14/602,177호; 미국 특허 출원 제14/604,397호.

[0356] **실시예**

[0357] **실시예 1**

[0358] 하기 표 1에 제시한 바와 같이, 15명의 인간 피험자를 텍스트로메토르판(DM) 단독으로, 또는 부프로피온과 함께 DM을 받은 2개의 치료군 중 하나에 무작위 배정하였다.

[0359] <표 1>

연구 설계

군	용량 수준 부프로피온/DM	투약 용법	기간	총 피험자
A	0 mg/60 mg	DM: 1 일 2 회, 제 1-8 일	제 1-8 일	8
B	150 mg/60 mg	부프로피온: 1 일 1 회, 제 1-3 일; 1 일 2 회, 제 4-8 일 DM: 1 일 2 회, 제 1-8 일	제 1-8 일	7

- [0360]
- [0361] 모든 피험자는 CYP2D6 유전자 검사에 의해 확인된 바와 같이, 텍스트로메토르판의 초고속 대사자를 포함하여, 광범위 대사자였다. 텍스트로메토르판은 제1-8일에 12시간 간격으로 투여하였고 제8일 아침에 최종 투여하였다. 부프로피온은 제1-3일에 1일 1회 투여하고, 이후로 12시간 간격으로 투여하여, 제8일 아침에 최종 투여하였다.
- [0362] 텍스트로메토르판, 총 텍스트로르판, 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 및 트레오

히드록시부프로피온의 농도 분석을 위해 제1일 및 제8일째에 혈장 시료를 수집하였다. 텍스트로메토르판의 최저 농도의 측정을 위해 제1, 5, 6, 및 8일에 투여 후 대략 12시간에 혈장 시료를 얻었다.

[0363] 텍스트로메토르판, 총 텍스트로르판(비접합형 및 글루쿠로니드형), 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 및 트레오히드록시부프로피온의 농도는 LC-MS/MS를 이용하여 측정하였다. 약물 동태학적 매개변수를 계산하였다.

[0364] 텍스트로메토르판 대사자 상태의 표현형은 문헌[Jurica et al. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2012, 37, 486-490]에 기재된 바와 같이 텍스트로메토르판/텍스트로르판 대사 비율을 계산하여 결정하였다. 투여 후 3시간에 텍스트로메토르판과 텍스트로르판의 혈장 농도를 사용하였으며 0.3 이상의 텍스트로메토르판/텍스트로르판 비율로 부전 대사자 표현형을 나타냈다.

[0365] **결과**

[0366] [도 1]과 표 2에 나타난 바와 같이, 텍스트로메토르판의 혈장 농도는 부프로피온 투여와 함께 따라 상당히 증가하였다.

[0367] <표 2>

제 8 일의 평균 텍스트로메토르판 혈장 농도 (ng/mL)

시간	텍스트로메토르판 (A 군)	텍스트로메토르판 + 부프로피온 (B 군)
0	1.2	110.6
1	2.4	129.3
2	3.6	153.9
3	3.6	151.6
4	3.3	149.1
6	2.5	150.0
8	1.9	144.4
12	1.1	119.3
24	0.4	95.3
36	0.1	69.0

[0368]

[0369] [도 2-4]에 나타난 바와 같이, 텍스트로메토르판의 AUC는 부프로피온의 투여와 함께 상당히 증가하였다. [도 5] 및 표 2A에 나타난 바와 같이, 텍스트로메토르판과 함께 부프로피온의 투여는 결과적으로 텍스트로메토르판의 단독 투여와 비교할 때 제8일째에 평균 텍스트로메토르판 AUC₀₋₁₂, AUC₀₋₂₄, 및 AUC_{0-inf}에서 각각 대략 60배, 80배, 및 175배 증가를 가져왔다. [도 6] 및 표 2B에 나타난 바와 같이, 텍스트로메토르판 AUC의 증가는 제1일째에 일찍 일어났다(AUC₀₋₁₂에서 대략 3배 증가).

[0370] <표 2A>

제 8 일의 값

	텍스트로메토르판 (A 군)	텍스트로메토르판 + 부프로피온 (B 군)
AUC ₀₋₁₂ (ng*hr/mL)	28.1	1,686.3
AUC ₀₋₂₄ (ng*hr/mL)	37.1	2,975.3
AUC _{0-inf} (ng*hr/mL)	41.2	7,237.3
C _{max} (ng/mL)	3.8	158.1
C _{min} (ng/mL)	1.1	119.3
C _{avg} (ng/mL)	2.3	140.5

[0371]

[0372] <표 2B>

제 1 일의 값

	텍스트로메토르판 (A 군)	텍스트로메토르판 + 부프로피온 (B 군)
AUC ₀₋₁₂ (ng*hr/mL)	20.1	56.5
C _{max} (ng/mL)	3.0	8.7

[0373]

[0374] [도 7] 및 표 2A 및 3에 나타난 바와 같이, 텍스트로메토르판의 최저 혈장 농도("최소 평균 혈장 농도" 또는 "C_{min}"로도 언급함)는 부프로피온의 투여와 함께 상당히 증가하였다. 텍스트로메토르판과 부프로피온의 투여는 결과적으로 텍스트로메토르판의 단독 투여와 비교할 때 제8일째에 텍스트로메토르판의 평균 최저 혈장 농도에서 대략 105배 증가를 가져왔다.

[0375] 제8일째에 평균 텍스트로메토르판의 평균 혈장 농도(C_{avg})는 텍스트로메토르판의 단독 투여와 비교하여 부프로피온 투여와 함께 대략 60배 증가하였다. 최대 평균 혈장 농도(C_{max})는 또한 [도 8] 및 표 2A에 나타난 바와 같이 상당히 증가하였다.

[0376] <표 3>

평균 최저 텍스트로메토르판 혈장 농도(ng/mL)

	텍스트로메토르판 (A 군)	텍스트로메토르판 + 부프로피온 (B 군)	변화율 (배)
제 1 일	0.7	2.5	3.5
제 5 일	1.2	80.9	70
제 6 일	1.3	102.2	78
제 7 일	1.2	110.6	94
제 8 일	1.1	119.3	105

[0377]

[0378] 텍스트로메토르판의 T_{max} 및 제거 반감기(T_{1/2 el})는 제8일째에 부프로피온의 투여와 함께 상당히 증가하였다. T_{1/2 el}의 증가는 텍스트로메토르판의 대사 수명이 증가되었다는 것을 나타낸다. 텍스트로메토르판과 함께 부프로피온의 투여는 결과적으로 텍스트로메토르판 단독의 경우 2.3 시간과 비교하여, 3.6 시간의 평균 T_{max}를 얻었다. 텍스트로메토르판과 함께 부프로피온의 투여는 텍스트로메토르판 단독의 경우 6.6 시간과 비교하여, 27.7시간의 평균 T_{1/2 el}을 얻었다.

[0379] [도 9] 및 표 4에 나타난 바와 같이, 텍스트로르판의 혈장 농도는 부프로피온 투여와 함께 상당히 감소하였다.

[0380] <표 4>

제 8 일의 평균 텍스트로메토르판 혈장 농도 (ng/mL)

시간	텍스트로메토르판 (A 군)	텍스트로메토르판 + 부프로피온 (B 군)
0	132.4	165.3
1	688.9	190.7
2	959.1	214.9
3	778.1	214.4
4	594.9	205.1
6	324.7	172.5
8	189.6	159.6
12	74.8	152.8
24	12.2	133.0
36	0.1	107.6

[0381]

[0382] [도 10-11]에 나타낸 바와 같이, 부프로피온의 투여와 함께 제8일째에 평균 텍스트로르판 C_{max}가 대략 78% 감소하였고, 평균 텍스트로르판 AUC₀₋₁₂가 대략 55% 감소하였다.

[0383] 텍스트로메토르판 대사자 상태의 표현형의 결정은 제1일째에 어느 치료군의 피험자도 부전 대사자가 아님을 보여주었다. 그러나 제8일째에 텍스트로메토르판 단독으로 치료받은 피험자의 0%와 비교하여 부프로피온으로 치료받은 피험자의 100%가 부전 대사자 상태로 전환되었다. 평균 혈장 텍스트로메토르판/텍스트로르판 대사 비율은 부프로피온 투여와 함께 제1일째에 0.01에서 제8일째에 0.71로 증가하였다. DM 단독으로 투여된 군에서 평균 비율은 제1일째에 0.00이었고, 제8일째에 변화없이 유지되었다.

[0384] 제8일째에 부프로피온, 히드록시부프로피온, 에리트로히드록시부프로피온, 및 트레오히드록시부프로피온의 평균 혈장 농도는 부프로피온 투여 후 각각 적어도 10 ng/mL, 200 ng/mL, 20 ng/mL, 및 100 ng/mL이었다.

[0385] 상기 부분에서 사용된 용어 "변화율" 또는 "증가율"은 텍스트로메토르판과 부프로피온에 대한 값 대 텍스트로메토르판 단독에 대한 동일한 값의 비율(즉, 텍스트로메토르판과 부프로피온에 대한 값을 텍스트로메토르판 단독에 대한 동일한 값으로 나눔)를 의미한다.

[0386] 실시예 2

[0387] 다양한 항우울제 화합물의 텍스트로메토르판의 대사를 억제하는 능력에 대해 인간 간 미세소포를 이용하여 조사하였다. 7개의 증가하는 농도(0.1-100 μM)의 각각의 항우울제 화합물을 2개씩 텍스트로메토르판(5 μM)의 존재하에서 인간 간 미세소포(0.5 mg/mL)와 37°C에서 인큐베이션하였다. 200 μl의 분석 최종 부피로 5 mM 염화마그네슘을 함유하는 100 mM 인산칼륨(pH 7.4)중 2 mM NADPH의 존재하에서 분석을 실시하였다.

[0388] 37°C에서 최적의 인큐베이션 후에, 분석 정량을 위한 내부 표준을 함유하는 메탄올을 첨가하여 반응을 종료하였다. 켄칭된 시료를 4°C에서 10분간 인큐베이션하고 4°C에서 10분간 원심분리하였다. 상등액을 제거하고 텍스트로메토르판의 대사 물질(텍스트로르판)은 LC-MS/MS에 의해 분석하였다. 비히클과 비교하여 대사 물질의 형성의 감소를 이용하여 각 항우울제 화합물에 대한 IC₅₀ 값(텍스트로메토르판 대사의 50% 억제를 가져오는 시험 농도)을 계산하였다. IC₅₀가 낮을수록 더 큰 효능을 나타낸다.

[0389] 결과는 하기 표 5에 요약하며, 해당 효능은 [도 12]에 도시한다.

[0390] <표 5>

시험 화합물	평균 IC ₅₀ (μM)
데스벤라팍신	97.3
벤라팍신	27.7
에스시탈로프람	17.1
시탈로프람	14.1
(2S,3S)-히드록시부프로피온	12.5
부프로피온	9.1
(R,R)-히드록시부프로피온	8.2
플루복사민	6.5
설프랄린	5.1
(S)-듀록세틴	4.1
트레오히드록시부프로피온	3.9
에리트로히드록시부프로피온	1.4

[0391]

[0392] 달리 명시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용되는, 성분의 양, 특성 예를 들어 분자량, 반응 조건 등을 나타내는 모든 숫자는 모든 경우에 나타낸 정확한 값과 용어 "약"으로 수식된 것 둘 다를 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 따라서 반대로 명시되지 않는 한, 명세서와 첨부된 청구범위에서 개시된 숫자 매개변수는 얻고자 하는 바람직한 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 적어도 청구항의 범위에 균등론의 적용을 제한하려는 시도로서가 아니라, 각각의 숫자 파라미터는 적어도 기록된 유효 자릿수에 비추어 그리고 통상의 반올림 기법을 적용하여 해석되어야 한다.

[0393]

본 발명을 기재하는 문맥에서(특히 하기 청구범위의 문맥에서) 사용되는 용어 "하나"("a", "an", "the") 및 유사 지시어는 본원에서 달리 명시되지 않거나 문맥에서 명백하게 모순되지 않는다면, 단수와 복수 둘 다 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 명시되지 않거나 그 외 문맥에서 명백하게 모순되지 않는다면 임의의 적합한 순서로 실시될 수 있다. 본원에서 제공되는, 모든 예, 또는 예시적인 언어(예를 들어, "예를 들어(~과 같은)")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 분명히 하기 위한 것이며, 청구항의 범위에 대해 전혀 제한을 두지 않는다. 명세서에서 모든 언어는 본 발명의 실시예 필수적인 청구되지 않은 어떠한 요소를 나타내는 것으로 해석되서는 안된다.

[0394]

본원에서 개시된 대체 요소 또는 실시양태의 그룹화는 제한으로서 해석되어서는 안된다. 각 그룹 일원은 개별적으로 또는 그룹의 다른 일원 또는 본원에서 발견되는 다른 요소와 임의의 조합으로 언급되고 청구될 수 있다. 그룹 중 하나 이상의 일원은 편리성 및/또는 특허성의 이유로 그룹에 포함되거나, 그로부터 삭제될 수 있을 것으로 예상된다. 임의의 이러한 포함 또는 삭제가 발생하는 경우, 명세서는 변형되어서 첨부된 청구범위에서 사용되는 모든 마쿠쉬 그룹의 서면 설명을 충족시키는 그룹을 포함하는 것으로 생각된다.

[0395]

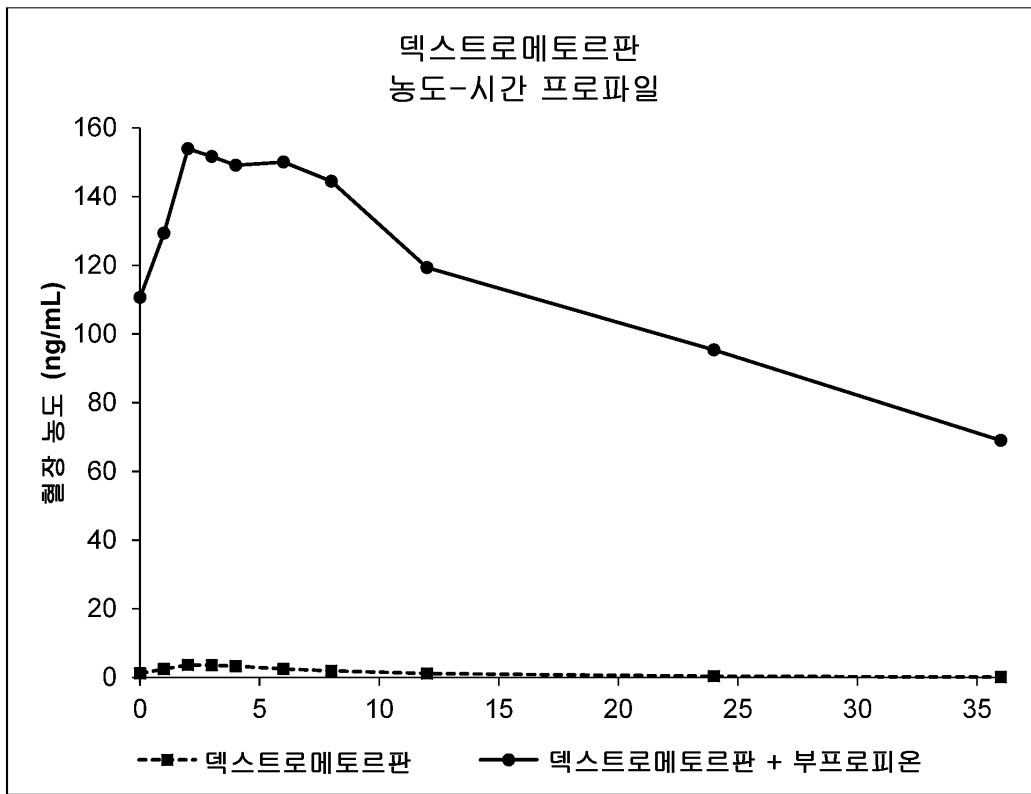
본 발명을 실시하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 방식을 포함하여, 특정 실시양태가 본원에서 기재되어 있다. 물론, 이들 기재된 실시양태에 대한 변형은 상기 설명을 읽을 때 당 업계의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명자는 숙련된 기술자가 이러한 변형을 적절하게 이용할 것을 기대하며, 본 발명자들은 본 발명이 본원에서 구체적으로 기재된 것 이외로 실시되기를 바란다. 따라서 청구범위는 적용 가능한 법이 허용하는 청구범위에서 열거된 주제의 모든 변형과 등가물을 포함한다. 게다가, 본원에서 달리 명시되지 않거나 그 외 문맥에서 명백하게 모순되지 않는 한 이들의 모든 가능한 변형에서 상기에 기재된 요소의 임의의 조합이 고려된다.

[0396]

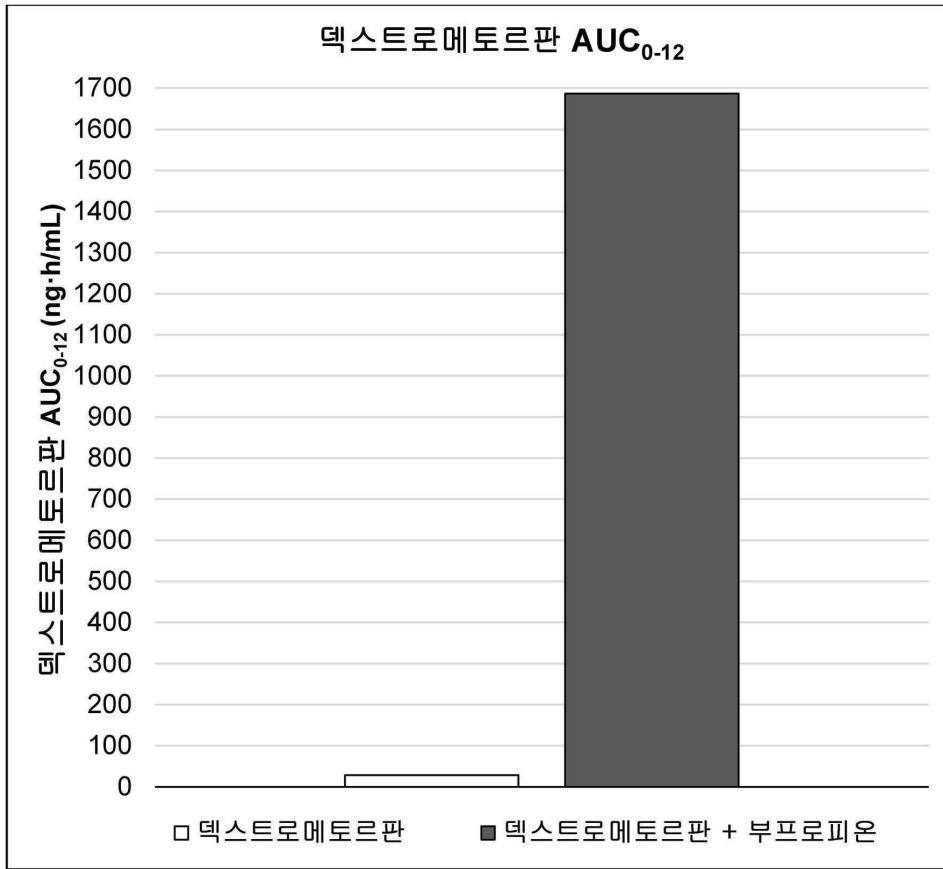
끝으로, 본원에서 개시된 실시양태는 청구범위에 대한 원리를 예시하는 것으로 이해되어야 한다. 이용될 수 있는 다른 변형은 청구항의 범위 내에 있다. 따라서 대체 실시양태는, 제한하는 것이 아니라 예로서 본원에서 교시에 따라 이용될 수 있다. 따라서 청구범위는 제시되고 기재된 바와 같이 정확하게 실시양태로 제한되지 않는다.

도면

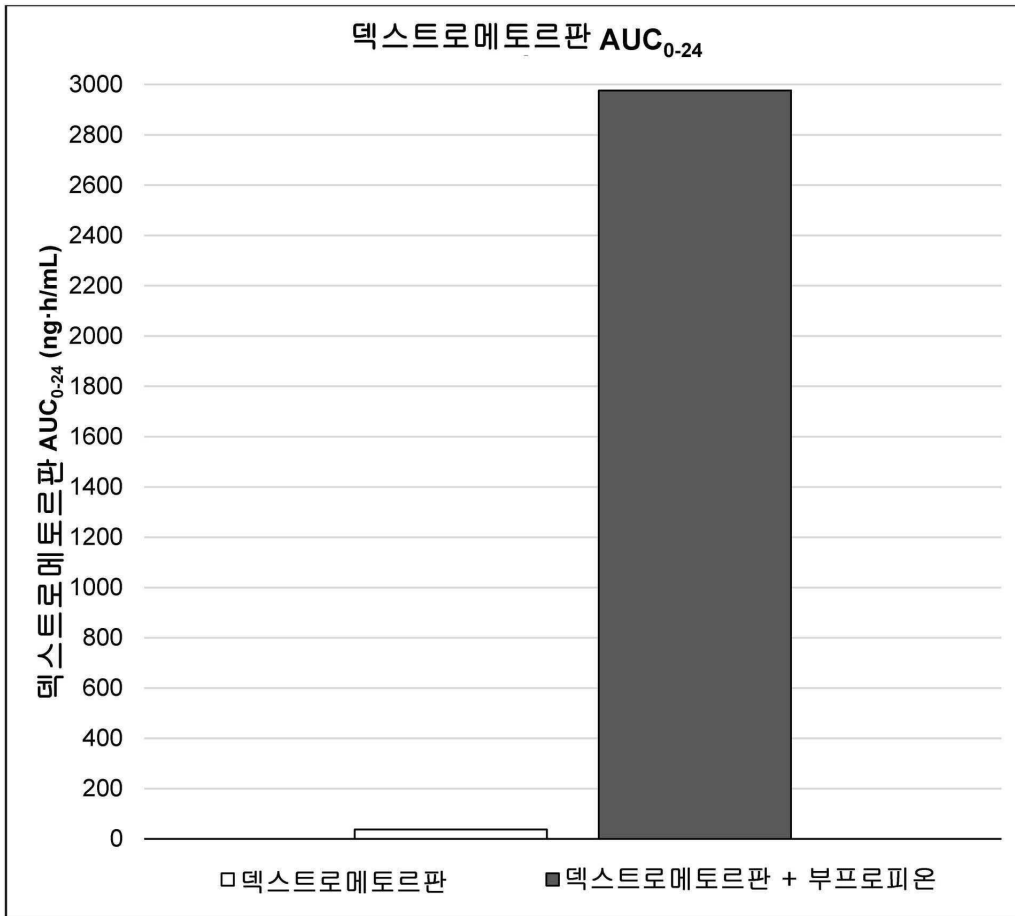
도면1



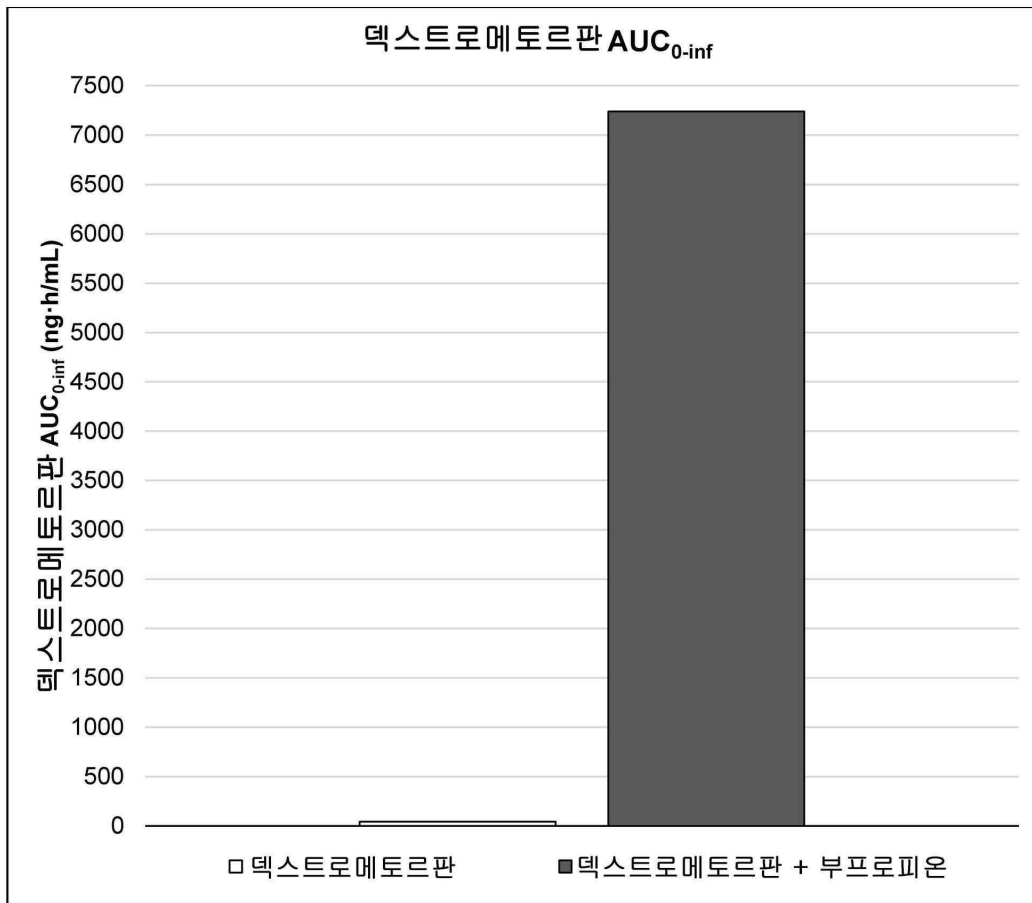
도면2



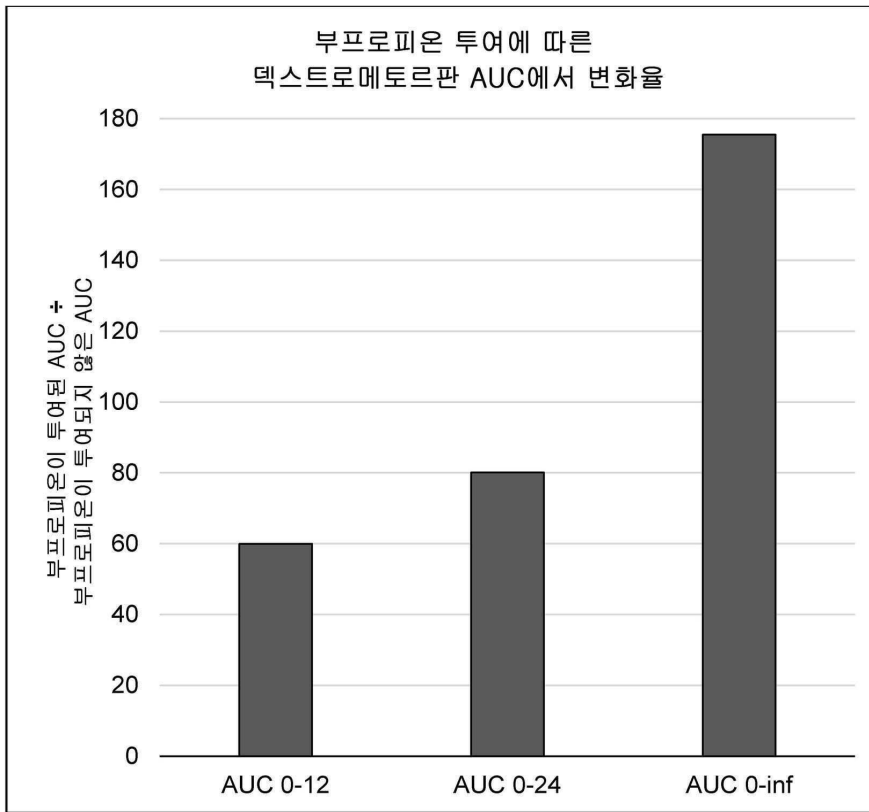
도면3



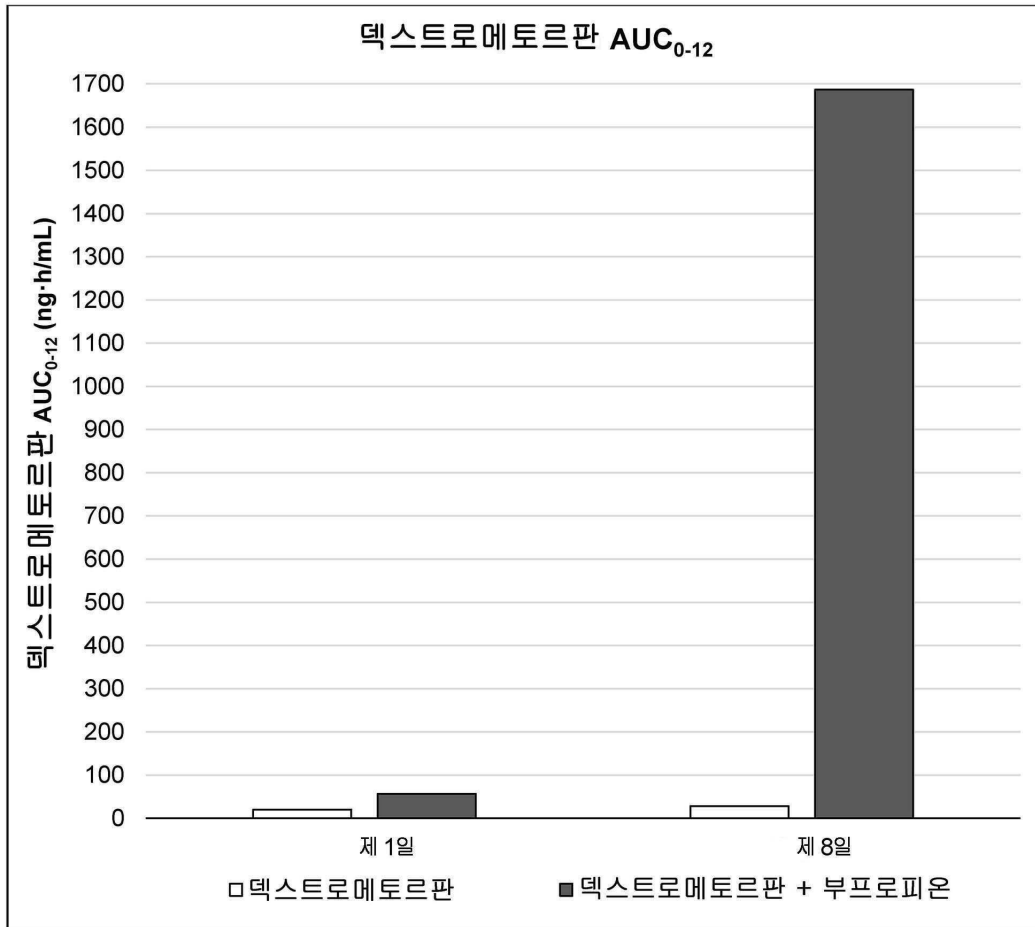
도면4



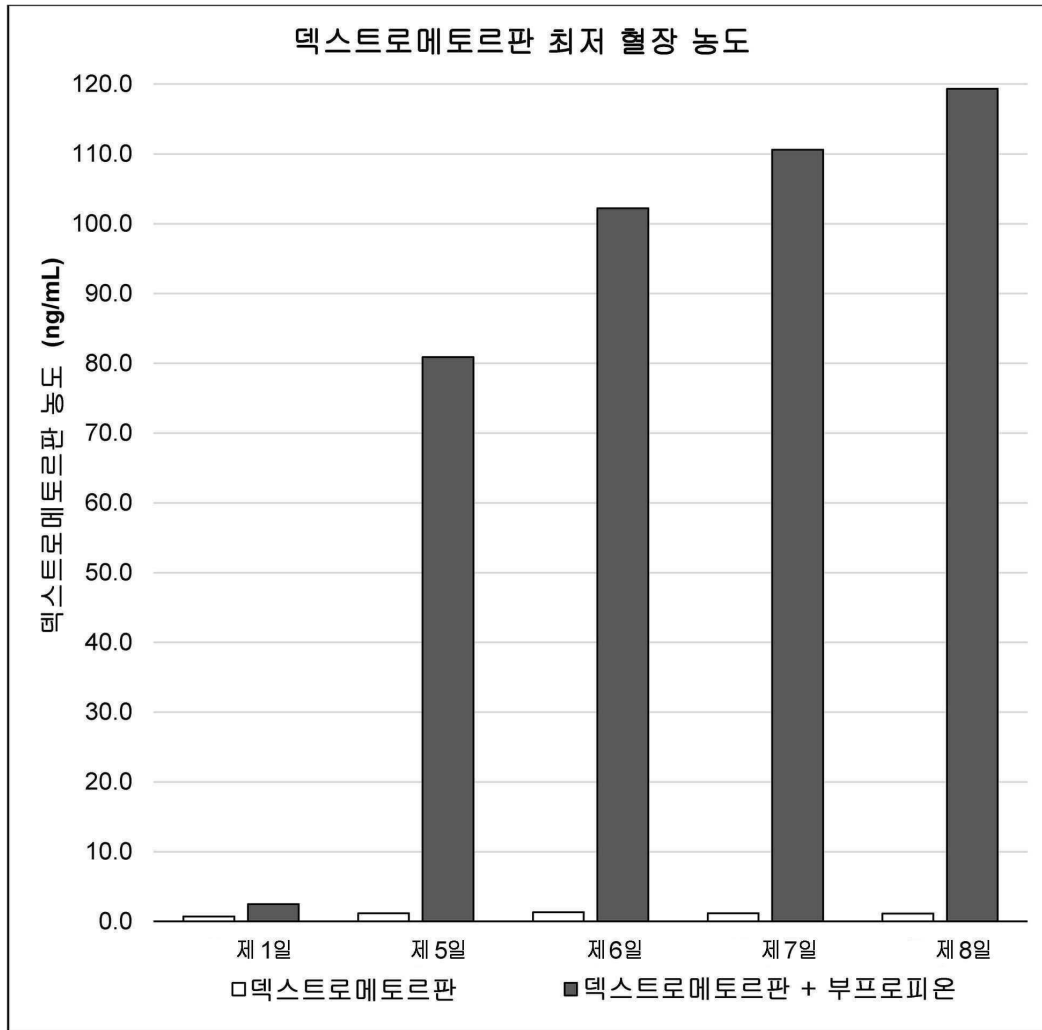
도면5



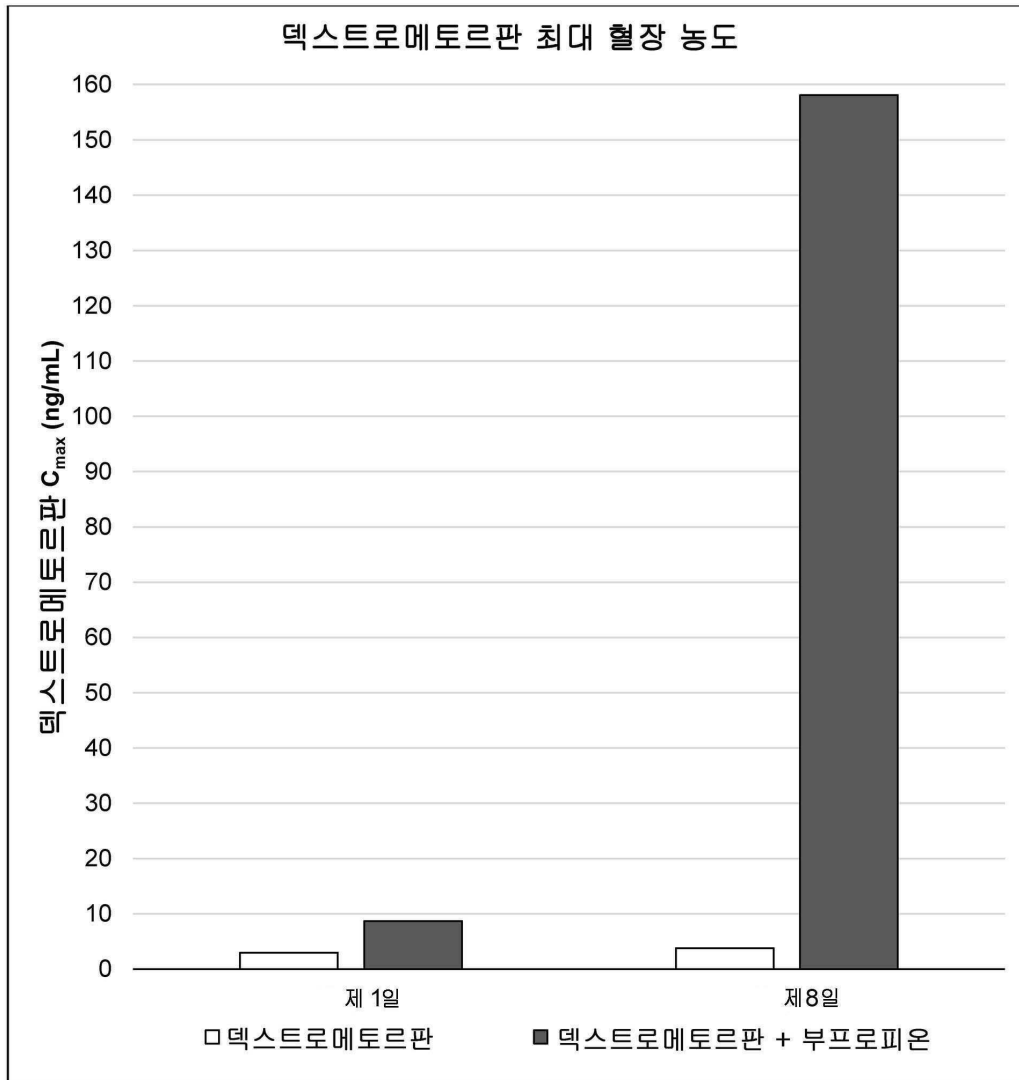
도면6



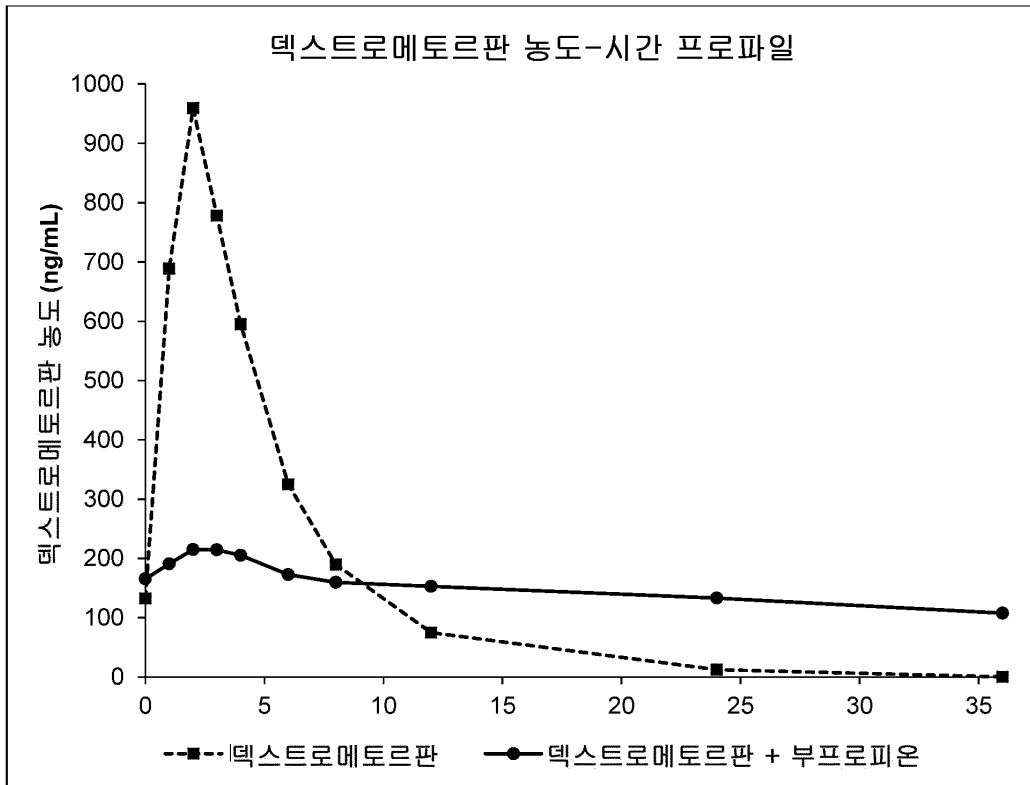
도면7



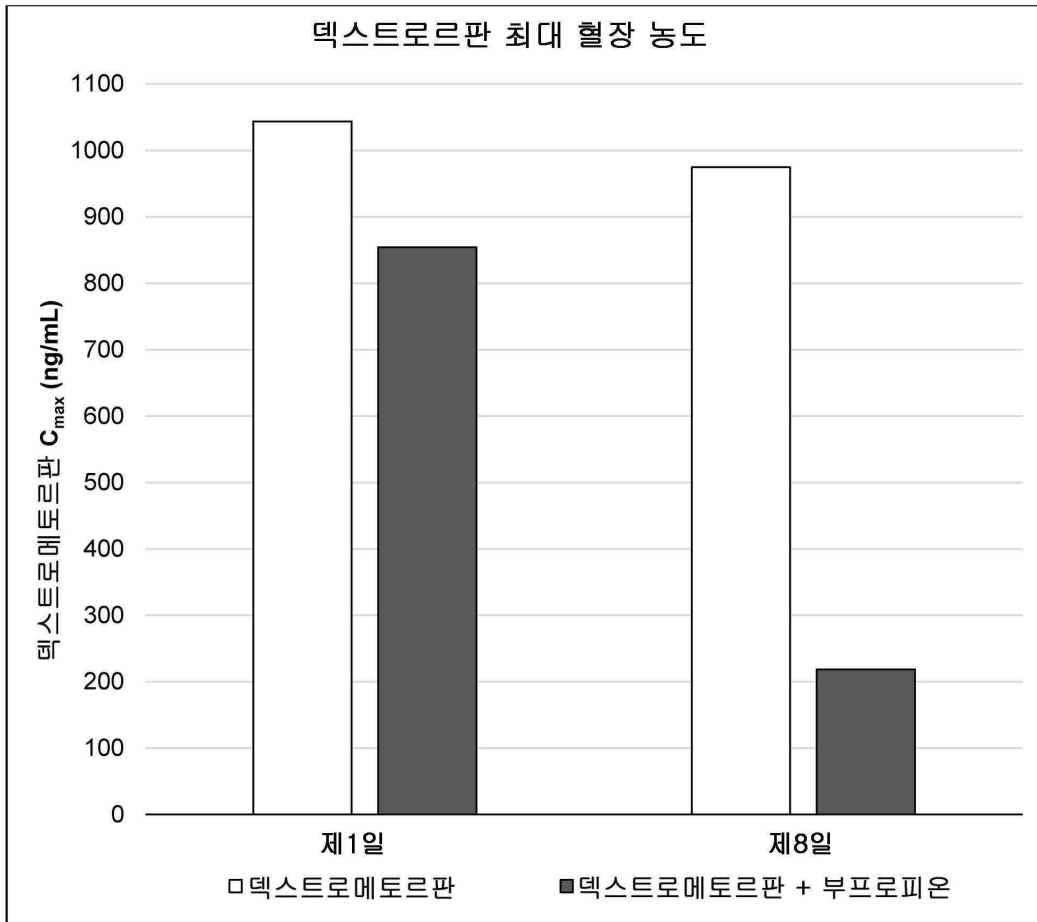
도면8



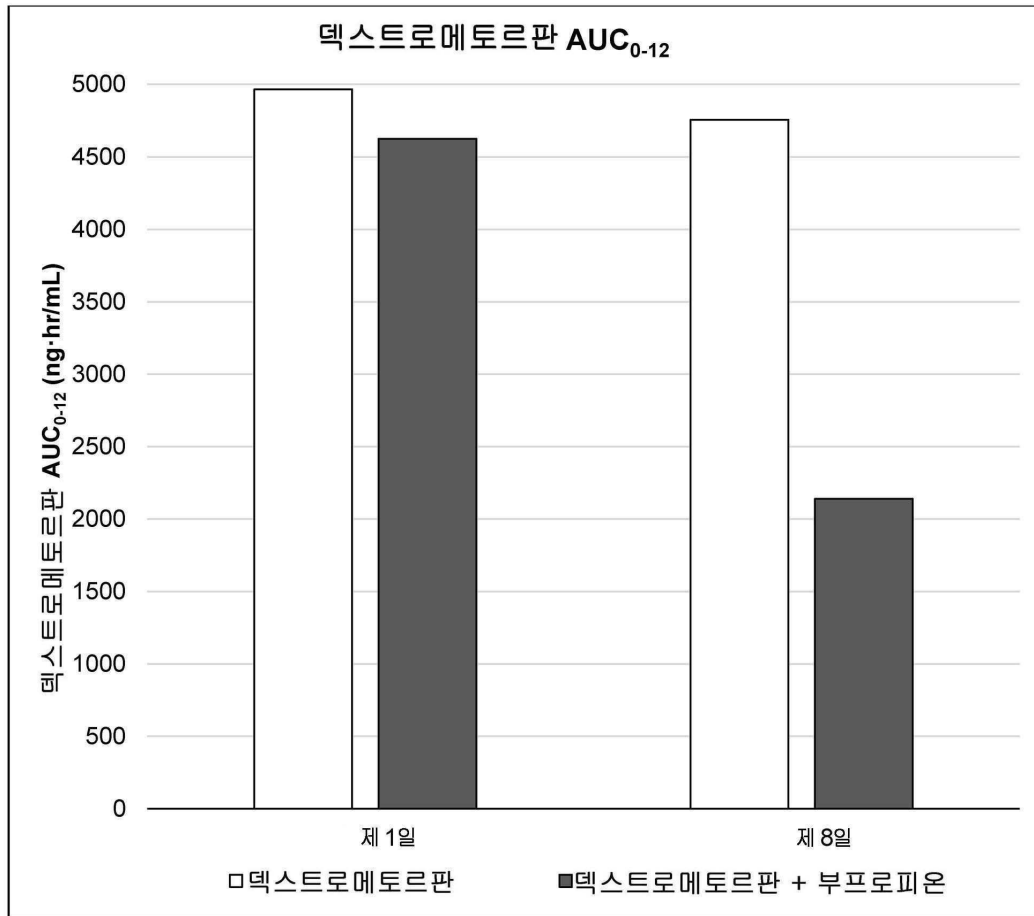
도면9



도면10



도면11



도면12

