



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110709071 A

(43)申请公布日 2020.01.17

(21)申请号 201780088736.0

(22)申请日 2017.10.10

(30)优先权数据

62/451,605 2017.01.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.09.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/055877 2017.10.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/140092 EN 2018.08.02

(71)申请人 纽罗克里生物科学有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 克里斯托弗·F·奥勃良

黑格·P·博齐根

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理  
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

A61K 31/13(2006.01)

A61K 31/47(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

A61K 31/417(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61K 31/4045(2006.01)

C07K 14/47(2006.01)

C12N 9/02(2006.01)

权利要求书5页 说明书31页

(54)发明名称

用于施用某些VMAT2抑制剂的方法

(57)摘要

提供了向有需要的患者施用选自缙苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2(VMAT2)抑制剂的方法,其中所述患者正在用细胞色素P450 3A4(CYP3A4)强诱导剂进行治疗。

1. 向有需要的患者施用选自缬苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,包括:

向所述患者施用治疗有效量的所述VMAT2抑制剂,以及

告知所述患者或医护人员,不建议共同施用细胞色素P450 3A4 (CYP3A4) 强诱导剂。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中告知所述患者或医护人员,应避免或停止共同施用CYP3A4强诱导剂。

3. 向有需要的患者施用选自缬苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其中所述患者正在用细胞色素P450 3A4 (CYP3A4) 强诱导剂进行治疗,包括:

停止所述CYP3A4强诱导剂的治疗,以及然后

向所述患者施用所述VMAT2抑制剂,从而避免所述VMAT2抑制剂与所述CYP3A4强诱导剂组合使用。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述CYP3A4强诱导剂选自奈韦拉平、戊巴比妥、苯妥英、鲁玛卡托(lumacaftor)、利福布汀、利福平、卡马西平、磷苯妥英、苯巴比妥、扑米酮、扑米酮、恩杂鲁胺、米托坦和贯叶连翘(St. John's Wort)。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述CYP3A4强诱导剂选自利福平、卡马西平、苯妥英和贯叶连翘。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述CYP3A4强诱导剂是利福平。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中向所述患者施用所述VMAT2抑制剂以治疗神经或精神疾病或病症。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中神经或精神疾病或病症是多动性运动障碍、情感障碍、双相障碍、精神分裂症、情感分裂障碍、情感障碍中的躁狂、情感障碍中的抑郁、治疗难治性强迫性障碍、与Lesch-Nyhan综合征相关的神经功能障碍、与阿尔茨海默病相关的躁动、脆性X综合征或脆性X相关的震颤-共济失调综合征、自闭症谱系障碍、Rett综合征或舞蹈病-棘状红细胞增多症。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述神经或精神疾病或病症是多动性运动障碍。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述多动性运动障碍是迟发性运动障碍。

11. 根据权利要求9所述的方法,其中所述多动性运动障碍是图雷特(Tourette)综合征。

12. 根据权利要求9所述的方法,其中所述多动性运动障碍是亨廷顿病。

13. 根据权利要求9所述的方法,其中所述多动性运动障碍是抽搐。

14. 根据权利要求9所述的方法,其中所述多动性运动障碍是与亨廷顿病相关的舞蹈病。

15. 根据权利要求9所述的方法,其中所述多动性运动障碍是共济失调、舞蹈病、肌张力障碍、亨廷顿病、肌阵挛、不宁腿综合征或震颤。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂经口服施用。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂以片剂或胶囊的

形式施用。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂伴随或不伴随食物施用。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂是缙苯那嗪或其药物可接受的盐和/或同位素变体。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂是缙苯那嗪或其药物可接受的盐。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂是缙苯那嗪甲苯磺酸盐。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂是缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐。

23. 根据权利要求19所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂是同位素变体,所述同位素变体是(2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二(甲氧基-d<sub>3</sub>)-3-(2-甲基丙基)-2H-苯并[a]喹嗪-2-基L-缙氨酸酯或其药物可接受的盐。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂以等同于约20mg至约160mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂以等同于约20mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。

26. 根据权利要求24所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂以等同于约40mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。

27. 根据权利要求24所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂以等同于约60mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。

28. 根据权利要求24所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂以等同于约80mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。

29. 根据权利要求24所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂以等同于约120mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。

30. 根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂以第一量施用第一时间段并且随后所述量增加至第二量。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述第一时间段是一周。

32. 根据权利要求30或31所述的方法,其中所述第一量等同于约40mg的缙苯那嗪游离碱。

33. 根据权利要求30至32中任一项所述的方法,其中所述第二量等同于约80mg的缙苯那嗪游离碱。

34. 根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中以足以在8小时的时间内实现每mL血浆约15ng至约60ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的最大血浆浓度(C<sub>max</sub>)和每mL血浆至少15ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的最小血浆浓度(C<sub>min</sub>)的量施用所述VMAT2抑制剂。

35. 根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中以足以在12小时的时间内实现每mL血浆约15ng至约60ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的最大血浆浓度(C<sub>max</sub>)和约为C<sub>max</sub>的约至少33%至50%的最小血浆浓度(C<sub>min</sub>)的量施用所述VMAT2抑制剂。

36. 根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂以这样的量施用,所述量足以在约8小时至约24小时的时间段内实现:(i) 每mL血浆约15ng至约60ng的(+)- $\alpha$ -

DHTBZ的治疗浓度范围;以及(ii)每mL血浆至少15ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的阈值浓度。

37. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂是(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体。

38. 根据权利要求37所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂是(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐。

39. 根据权利要求37所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂是同位素变体,所述同位素变体是(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二(甲氧基-d<sub>3</sub>)-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐。

40. 用于治疗需要选自缛苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的患者的组合物,包含治疗有效量的所述VMAT2抑制剂,

其中告知所述患者或医护人员,不建议共同施用细胞色素P4503A4 (CYP3A4) 强诱导剂。

41. 根据权利要求40所述的组合物,其中告知所述患者或医护人员,应避免或停止共同施用所述CYP3A4强诱导剂。

42. 用于治疗需要选自缛苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂并且正在用细胞色素P450 3A4 (CYP3A4) 强诱导剂进行治疗的患者的组合物,包含

所述VMAT2抑制剂,

其中在将组合物施用于所述患者之前,停止所述CYP3A4强诱导剂的治疗,从而避免所述组合物与所述CYP3A4强诱导剂组合使用。

43. 根据权利要求40至42中任一项所述的组合物,其中所述CYP3A4强诱导剂选自奈韦拉平、戊巴比妥、苯妥英、鲁玛卡托、利福布汀、利福平、卡马西平、磷苯妥英、苯巴比妥、扑米酮、扑米酮、恩杂鲁胺、米托坦和贯叶连翘。

44. 根据权利要求43所述的组合物,其中所述CYP3A4强诱导剂选自利福平、卡马西平、苯妥英和贯叶连翘。

45. 根据权利要求44所述的组合物,其中所述CYP3A4强诱导剂是利福平。

46. 根据权利要求40至45中任一项所述的组合物,其中所述组合物用于治疗神经或精神疾病或病症。

47. 根据权利要求46所述的组合物,其中神经系统疾病或障碍或精神疾病或障碍是多动性运动障碍、情感障碍、双相障碍、精神分裂症、情感分裂障碍、情感障碍中的躁狂、情感障碍中的抑郁、治疗难治性强迫性障碍、与Lesch-Nyhan综合征相关的神经功能障碍、与阿尔茨海默病相关的躁动、脆性X综合征或脆性X相关的震颤-共济失调综合征、自闭症谱系障碍、Rett综合征或舞蹈病-棘状红细胞增多症。

48. 根据权利要求47所述的组合物,其中所述神经或精神疾病或病症是多动性运动障碍。

49. 根据权利要求48所述的组合物,其中所述多动性运动障碍是迟发性运动障碍。

50. 根据权利要求48所述的组合物,其中所述多动性运动障碍是图雷特综合征。
51. 根据权利要求48所述的组合物,其中所述多动性运动障碍是亨廷顿病。
52. 根据权利要求48所述的组合物,其中所述多动性运动障碍是抽搐。
53. 根据权利要求48所述的组合物,其中所述多动性运动障碍是与亨廷顿病相关的舞蹈病。
54. 根据权利要求48所述的组合物,其中所述多动性运动障碍是共济失调、舞蹈病、肌张力障碍、亨廷顿病、肌阵挛、不宁腿综合征或震颤。
55. 根据权利要求40至54中任一项所述的组合物,特征在于,所述组合物经口服施用。
56. 根据权利要求40至55中任一项所述的组合物,特征在于,所述组合物以片剂或胶囊的形式施用。
57. 根据权利要求40至56中任一项所述的组合物,特征在于,所述组合物伴随或不伴随食物施用。
58. 根据权利要求40至57中任一项所述的组合物,其中所述VMAT2抑制剂是缙苯那嗪或其药物可接受的盐和/或同位素变体。
59. 根据权利要求58所述的组合物,其中所述VMAT2抑制剂是缙苯那嗪或其药物可接受的盐。
60. 根据权利要求59所述的组合物,其中所述VMAT2抑制剂是缙苯那嗪甲苯磺酸盐。
61. 根据权利要求60所述的组合物,其中所述VMAT2抑制剂是缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐。
62. 根据权利要求40至61中任一项所述的组合物,特征在于,所述组合物以等同于所述VMAT2抑制剂的约20mg至约120mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。
63. 根据权利要求62所述的组合物,特征在于,所述组合物以等同于所述VMAT2抑制剂的约20mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。
64. 根据权利要求62所述的组合物,特征在于,所述组合物以等同于所述VMAT2抑制剂的约40mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。
65. 根据权利要求62所述的组合物,特征在于,所述组合物以等同于所述VMAT2抑制剂的约80mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。
66. 根据权利要求62所述的组合物,特征在于,所述组合物以等同于所述VMAT2抑制剂的约60mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。
67. 根据权利要求62所述的组合物,特征在于,所述组合物以等同于所述VMAT2抑制剂的约120mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。
68. 根据权利要求40至61中任一项所述的组合物,特征在于,所述组合物以所述VMAT2抑制剂的第一量施用第一时间段并且随后所述量增加至第二量。
69. 根据权利要求68所述的组合物,其中所述第一时间段是一周。
70. 根据权利要求68或69所述的组合物,其中所述第一量等同于约40mg的缙苯那嗪游离碱。
71. 根据权利要求68至70中任一项所述的组合物,其中所述第二量等同于约80mg的缙苯那嗪游离碱。
72. 根据权利要求40至61中任一项所述的组合物,特征在于,以足以在8小时的时间内

实现每mL血浆约15ng至约60ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的最大血浆浓度( $C_{max}$ )和每mL血浆至少15ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的最小血浆浓度( $C_{min}$ )的量施用所述组合物。

73. 根据权利要求40至61中任一项所述的组合物,特征在于,足以在12小时的时间内实现每mL血浆约15ng至约60ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的最大血浆浓度( $C_{max}$ )和约为 $C_{max}$ 的约至少33%至50%的最小血浆浓度( $C_{min}$ )的量施用所述组合物。

74. 根据权利要求40至61中任一项所述的组合物,特征在于,所述组合物以这样的量施用,所述量足以在约8小时至约24小时的时间段内实现:(i) 每mL血浆约15ng至约60ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的治疗浓度范围;以及(ii) 每mL血浆至少15ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的阈值浓度。

75. 根据权利要求58所述的组合物,其中所述VMAT2抑制剂是同位素变体,所述同位素变体是(2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二(甲氧基- $d_3$ )-3-(2-甲基丙基)-2H-苯并[a]喹啉-2-基L-缬氨酸酯或其药物可接受的盐。

76. 根据权利要求40至57中任一项所述的组合物,其中所述VMAT2抑制剂是(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体。

77. 根据权利要求76所述的组合物,其中所述VMAT2抑制剂是(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐。

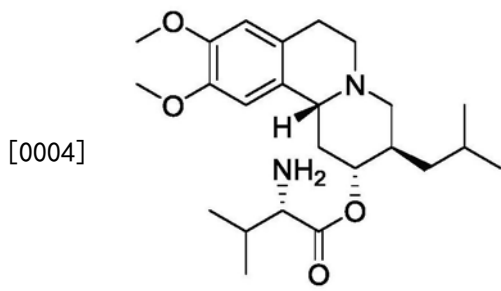
78. 根据权利要求76所述的组合物,其中所述VMAT2抑制剂是同位素变体,所述同位素变体是(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二(甲氧基- $d_3$ )-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐。

## 用于施用某些VMAT2抑制剂的方法

[0001] 本申请要求2017年1月27日提交的第62/451,605号的美国临时申请的权益,所述美国临时申请出于所有目的通过引用并入本文。

[0002] 多巴胺能系统的调节异常对几种中枢神经系统(CNS)病症(包括神经及精神疾病和病症)是不可或缺的。这些神经及精神疾病和病症包括多动性运动障碍和诸如精神分裂症和情绪障碍的病况。转运蛋白囊泡单胺转运体-2(VMAT2)在突触前的多巴胺释放中发挥重要作用并且调节从细胞质摄取单胺至突触泡用于储存和释放。

[0003] 尽管这个领域内已经取得进展,仍需要可用于治疗本文所述的神经及精神疾病和病症以及其他相关疾病或病况的新治疗产品。一种此类物质是缙苯那嗪(valbenazine),其具有以下化学结构:



[0005] 先前已经在FDA批准的药物标签 Ingrezza<sup>®</sup> 中报道了缙苯那嗪:4-甲苯磺酸盐(1:2)的制剂(本文中被称为“缙苯那嗪二甲苯磺酸盐”)。

[0006] 细胞色素P450酶系统(CYP450)负责药物从活性物质生物转化成可以从身体分泌的无活性代谢物。此外,CYP450对某些药物的代谢可以改变药物的PK特征并且导致那些药物随时间的亚治疗血浆水平。

[0007] 存在超过1500个分组为家族和亚家族的已知P450序列。细胞色素P450基因超家族由已经基于细胞色素P450的进化关系命名的至少207个基因组成。对于这种命名系统,比较了全部细胞色素P450基因的序列,并且那些共有至少40%同一性的细胞色素P450定义为家族(用CYP后接罗马数字或阿拉伯数字命名,例如,CYP3),并且进一步分成亚家族(用大写字母命名,例如,CYP3A),所述亚家族包含那些依据其推导的氨基酸序列至少55%相关的形式。最后,对每种独立形式的细胞色素P450的基因分配阿拉伯数字(例如,CYP3A4)。

[0008] CYP3A同工酶是构成至多60%的总人肝脏微粒体细胞色素P450并且已经在胃和肠的消化道及肝脏中发现的细胞色素P450超家族的成员。CYP3A还已经存在于肾上皮细胞、空肠粘膜和肺中。CYP3A是细胞色素P450超家族中最丰富的亚家族之一。

[0009] 至少五(5)种形式的CYP存在于人CYP3A亚家族中,并且这些形式负责代谢许多结构上多样的药物。在未诱导的个体中,CYP3A可以构成肝脏中15%的P450酶;在肠细胞中,CYP3A亚家族的成员构成超过70%含有CYP的酶。

[0010] CYP3A负责代谢多种药物,包括硝苯地平、大环内酯类(macrolide)抗生素(包括红霉素和醋竹桃霉素)、环孢霉素、FK506、特非那丁、他莫昔芬、利多卡因、咪达唑仑、三唑仑、氨苯砜、地尔硫卓、洛伐他汀、奎尼丁、乙基雌二醇、睾酮和阿芬太尼。CYP3A涉及红霉素N去

甲基化、环孢菌素氧化、硝苯地平氧化、咪达唑仑羟基化、睾酮6- $\beta$ -羟基化和皮质醇6- $\beta$ -羟基化。还已经显示CYP3A在体外参与几种致癌物的生物激活途径和解毒途径。

[0011] 对以下方法存在明显的、未满足的需求,所述方法向有需要的患者施用VMAT2抑制剂(如缙苯那嗪或(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇)或其药物可接受的盐和/或同位素变体,其中所述患者还正接受可能与VMAT2抑制剂相互作用的另一种物质(例如CYP3A4抑制剂)治疗。本公开内容满足了这些需求和其他需求,如参考以下公开内容显而易见。

[0012] 简述

[0013] 提供向有需要的患者施用选自缙苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,所述方法包括:向患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂,并且告知患者或医护工作者,不建议共同施用细胞色素P450 3A4 (CYP3A4) 强诱导剂。

[0014] 还提供向有需要的患者施用选自缙苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其中患者正在接受细胞色素P450 3A4 (CYP3A4) 强诱导剂治疗,所述方法包括:停止CYP3A4诱导剂治疗并且随后向患者施用VMAT2强抑制剂,从而避免VMAT2抑制剂与CYP3A4强诱导剂组合使用。

[0015] 本发明的这些方面和其他方面在参考以下详述是显而易见额。为此,本文中阐述了多种参考文献,它们更详细地描述某些背景信息、程序、化合物和/或组合物,并且从而各自通过引用整体并入本文。

[0016] 详述

[0017] 在以下描述中,阐述某些具体细节,以提供对各种实施方案的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,可以在没有这些细节的情况下实践本发明。在其他情况下,没有详细显示或描述熟知的结构以避免不必要地模糊对实施方案的描述。除非上下文另有要求,否则在整个本说明书和随后的权利要求中,词语“包含(comprise)”及其变体例如“包含(comprises)”和“包含(comprising)”解释为开放性、包含性意义,即,解释为“包括但不限于”。另外,在本文中提供的标题仅为了方便并且不解释要求保护的发明的范围或含义。

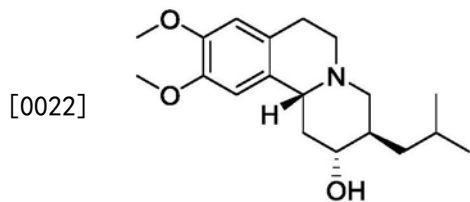
[0018] 在整个本说明书中对“一个实施方案”或“实施方案”或“一些实施方案”或“某个实施方案”的提及意指与实施方案有关所描述的具体特征、结构或特性包含在至少一个实施方案中。因此,短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”或“在一些实施方案中”或“在某个实施方案中”在整个本说明书中各种位置的出现并不必然地所有都指相同的实施方案。另外,具体特征、结构或特性可以在一个或多个实施方案中以任何适合的方式组合。

[0019] 另外,如本说明书和所附权利要求中所用,除非上下文另外清楚地说明,否则单数形式“一(a)”、“一(an)”和“该”包括复数指示物。

[0020] 如本文所用,“缙苯那嗪”可以称作(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸酯;或称作(2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二甲氧基-3-(2-甲基丙基)-2H-苯并[a]喹啉-2-基L-缙氨酸酯或称作NBI-98854。

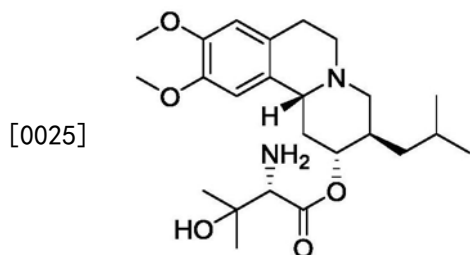
[0021] 如本文所用,“(+) - $\alpha$ -HTBZ”意指作为缙苯那嗪的活性代谢物的化合物,其具有结

构:



[0023] (+)- $\alpha$ -HTBZ可以称作(2R,3R,11bR)-DHTBZ或称作(+)- $\alpha$ -DHTBZ或称作(+)- $\alpha$ -HTBZ或称作R,R,R-DHTBZ或称作(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇;或称作(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或称作NBI-98782。

[0024] 如本文所用,“NBI-136110”意指作为缙苯那嗪的代谢物的化合物,其具有结构:



[0026] 如本文所用,“同位素变体”意指在构成这种化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素的化合物。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,所述同位素包括但不限于氢( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、氚( $^3\text{H}$ )、碳-11( $^{11}\text{C}$ )、碳-12( $^{12}\text{C}$ )、碳-13( $^{13}\text{C}$ )、碳-14( $^{14}\text{C}$ )、氮-13( $^{13}\text{N}$ )、氮-14( $^{14}\text{N}$ )、氮-15( $^{15}\text{N}$ )、氧-14( $^{14}\text{O}$ )、氧-15( $^{15}\text{O}$ )、氧-16( $^{16}\text{O}$ )、氧-17( $^{17}\text{O}$ )、氧-18( $^{18}\text{O}$ )、氟-17( $^{17}\text{F}$ )、氟-18( $^{18}\text{F}$ )、磷-31( $^{31}\text{P}$ )、磷-32( $^{32}\text{P}$ )、磷-33( $^{33}\text{P}$ )、硫-32( $^{32}\text{S}$ )、硫-33( $^{33}\text{S}$ )、硫-34( $^{34}\text{S}$ )、硫-35( $^{35}\text{S}$ )、硫-36( $^{36}\text{S}$ )、氯-35( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-36( $^{36}\text{Cl}$ )、氯-37( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81( $^{81}\text{Br}$ )、碘-123( $^{123}\text{I}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )、碘-127( $^{127}\text{I}$ )、碘-129( $^{129}\text{I}$ )和碘-131( $^{131}\text{I}$ )。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”处于稳定形式,即,无放射性。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,所述同位素包括但不限于氢( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、碳-12( $^{12}\text{C}$ )、碳-13( $^{13}\text{C}$ )、氮-14( $^{14}\text{N}$ )、氮-15( $^{15}\text{N}$ )、氧-16( $^{16}\text{O}$ )、氧-17( $^{17}\text{O}$ )和氧-18( $^{18}\text{O}$ )。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”处于不稳定形式,即,有放射性。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,所述同位素包括但不限于氚( $^3\text{H}$ )、碳-11( $^{11}\text{C}$ )、碳-14( $^{14}\text{C}$ )、氮-13( $^{13}\text{N}$ )、氧-14( $^{14}\text{O}$ )和氧-15( $^{15}\text{O}$ )。应理解,在如本文提供的化合物中,在根据本领域技术人员判断可行的情况下,作为例子,任何氢可以是 $^2\text{H}$ ,或作为例子,任何碳可以是 $^{13}\text{C}$ ,或作为例子,任何氮可以是 $^{15}\text{N}$ ,并且作为例子,任何氧可以是 $^{18}\text{O}$ 。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的氘。

[0027] 关于本文提供的化合物,当特定原子位置命名为具有氘或“D”或“d”时,可以理解,氘在该位置的丰度基本上大于氘的天然丰度,后者为约0.015%。在某些实施方案中,命名为具有氘的位置通常在每个命名的氘位置具有至少1000(掺入15%氘)、至少2000(掺入30%氘)、至少3000(掺入45%氘)、至少3500(掺入52.5%氘)、至少4000(掺入60%氘)、至少4500(掺入67.5%氘)、至少5000(掺入75%氘)、至少5500(掺入82.5%氘)、至少6000(掺入90%氘)、至少6333.3(掺入95%氘)、至少6466.7(掺入97%氘)、至少6600(掺入99%氘)或

至少6633.3 (掺入99.5%氘)的最小同位素富集因子。可以使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法(包括质谱法、核磁共振光谱法和结晶学)测定本文提供的化合物的同位素富集。

[0028] 如本文所用,当物质可以通过酶作用于该物质被化学转化时,它是酶活性的“底物”。底物可以由酶激活或失活。

[0029] “酶活性”广泛地指酶的比活性(即,每mg或摩尔酶的酶转化底物的速率)以及这类转化的代谢作用。

[0030] 当酶的比活性或其比活性的代谢作用可能因存在某物质而下降时,所述物质是酶活性的“抑制剂”,不涉及此类下降的精确机制。例如,物质可以是通过竞争性、非竞争性、变构或其他类型的酶抑制作用、通过减少酶表达或其他直接或间接机制的酶活性的抑制剂。给定药物与抑制剂的共同施用可以降低所述药物通过所列代谢途径代谢的速率。

[0031] 当酶的比活性或其比活性的代谢作用可能因存在某物质而升高时,所述物质是酶活性的“诱导物”,不涉及此类升高的精确机制。例如,物质可以是通过增加反应速率、通过增加酶表达、通过变构活化或者其他直接或间接机制的酶活性的诱导物。给定药物与酶诱导物的共同施用可以增加通过所示途径代谢的药物的排泄速率。

[0032] 在不考虑临床意义的情况下,这些对酶活性的作用中任一种可以在单个样品、供体或患者中在给定的活性剂浓度时出现。某物质可能是酶活性的底物、抑制剂或诱导物。例如,所述物质可以是通过一种机制的酶活性的抑制剂并且是通过另一种机制的酶活性的诱导物。物质(底物、抑制剂或诱导物)相对于酶的活性的功能可以取决于环境条件。

[0033] 可以例如在[http://www.genemedrx.com/Cytochrome\\_P450\\_Metabolism\\_Table.php](http://www.genemedrx.com/Cytochrome_P450_Metabolism_Table.php)和其他网址以及[http://www.ildcare.eu/downloads/artseninfo/drugs\\_metabolized\\_by\\_cyp450s.pdf](http://www.ildcare.eu/downloads/artseninfo/drugs_metabolized_by_cyp450s.pdf)中发现CYP3A4的抑制剂、诱导物和底物的列表。

[0034] 如本文所用,“CYP3A4强诱导剂”是减少CYP3A4途径的敏感指数底物的浓度时间曲线下的面积(AUC)  $\geq 80\%$ 的化合物。指数底物可预测地表现出由于抑制或诱导给定代谢途径所致的暴露量增加并且常用于前瞻性临床药物-药物相互作用研究中。敏感指数底物是在临床药物-药物相互作用研究中给定代谢途径的强的指数抑制剂的情况下表现AUC增加  $\geq 5$  倍的指数底物。CYP3A途径的敏感指数底物的实例是咪达唑仑和三唑仑。参见,例如在<https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm>的药物开发和药物相互作用:底物、抑制剂和诱导物列表。

[0035] 如本文所用,“多动性障碍”或“多动性运动障碍”或“运动过度”是指特征为过多异常的非自主运动的病症或疾病。这些神经病症包括震颤、肌张力障碍、肌阵挛、手足多动症、亨廷顿病、迟发性运动障碍、图雷特综合征、肌张力障碍、偏侧投掷症、舞蹈病、老年舞蹈病或抽搐。

[0036] 如本文所用,“迟发性综合征”涵盖但不限于迟发性运动障碍、迟发性肌张力障碍、迟发性失静症、迟发性抽搐、肌阵挛、震颤和紧急戒断综合征。迟发性运动障碍特征在于面部、四肢或躯干的快速、反复、刻板性非自主运动。

[0037] 如本文所用,“约”意指规定值的  $\pm 20\%$ 、并且更具体地包括规定值的  $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$  和  $\pm 1\%$ 。

[0038] 如本文所用,“AUC”是指给药事件后活性药物成分或代谢物的血浆浓度随时间的曲线下的面积或积分。

[0039] 如本文所用,“AUC<sub>0-t</sub>”是从时间0(给药)至时间“t”的血浆浓度曲线下的积分。

[0040] 如本文所用,“AUC<sub>0-∞</sub>”是从时间0(给药)至时间无限的AUC。除非另外说明,否则AUC是指AUC<sub>0-∞</sub>。通常,药物以盐形式包装,例如缙苯那嗪二甲苯磺酸盐,并且剂型强度是指这种盐形式的质量或相应游离碱(缙苯那嗪)的等同质量。

[0041] 如本文所用,“C<sub>max</sub>”是药代动力学参数,其表示递送活性药物成分后最大的观测血浆浓度。C<sub>max</sub>在最高血浆浓度t<sub>max</sub>时出现。

[0042] 如本文所用,“共同施用(co-administer)”和“共同施用(co-administration)”及其变体意指将至少两种药物依次、同时或因此在时间上彼此接近(例如,在同日或同周或相同30天时间段内,或足以接近,从而至少两种药物中的每一种可以在血浆中同时检出)施用于患者。当共同施用,两种或更多种活性剂可以共同配制为相同组合物的一部分或作为单独的制剂施用。这在本文中也可以称作“同时”施用或其变体。

[0043] 如本文所用,“调节施用”、“改变施用”、“调节给药”或“改变给药”均是等同的并且意指逐渐减少、减少或增加物质的剂量、停止向患者施用物质或用不同的活性剂替换所述物质。

[0044] 如本文所用,“向患者施用”是指经由本领域认可的引入手段,将组合物或剂型引入患者的过程。

[0045] 如本文所用,术语“病症”旨在通常与术语“疾病”、“综合征”和“病况”(如医学病况中)是同义的并且与其互换使用,它们均反映人或动物身体或其部分之一的异常状况,所述异常状况损害正常功能,通常表现为区别性体征和症状。

[0046] 如本文所用,“剂量”意指由患者一次服用的活性剂的测定量。在某些实施方案中,其中活性剂不是缙苯那嗪游离碱,量为与相应量的缙苯那嗪游离碱等同的摩尔数。例如,药物通常以药物可接受的盐形式包装,例如缙苯那嗪二甲苯磺酸盐,并且剂量强度是指相应游离碱(缙苯那嗪)的摩尔等同物的质量。作为一个例子,73mg的缙苯那嗪甲苯磺酸盐是40mg的缙苯那嗪游离碱的摩尔等同物。

[0047] 如本文所用,“给药方案”意指患者在第一次服用的活性剂的剂量和由患者服用活性剂的任何后续剂量的间期,所述后续剂量例如约20mg至约160mg每日一次,例如,约20mg、约40mg、约60mg、约80mg、约100mg、约120mg或约160mg每日一次。活性剂的额外剂量可以不同于第一次服用的剂量。

[0048] 如本文所用,试剂、化合物、组合物或组合的“有效量”和“治疗有效量”是施用于受试者或患者(例如,人受试者或患者)时无毒并有效产生某些所需治疗效果的量。受试者的精确治疗有效量可以取决于例如受试者的体格和健康、病况的性质和程度、选择用于施用的疗法或疗法组合和本领域技术人员已知的其他变量。给定病状的有效量通过常规实验确定并处于临床医生的判断范围内。

[0049] 如本文所用,“告知”意指提到或提供已公开的材料,例如,向使用者提供活性剂连同公开的材料;或口头陈述信息,例如,通过在学术会议、会议或其他教育演讲时提出、通过药物销售代表与医护人员之间的谈话或通过医护人员与患者之间的谈话来提出;或出于理解目的,向使用者展示预期的信息。

[0050] 如本文所用,“标签”意指关于药物产品或剂型或伴随这类药物产品或剂型的全部标签或其他的书面、印刷、图形、电子、言语或展示性沟通的手段。

[0051] 如本文所用,“医护人员”意指可能需要或利用关于活性剂(包括其剂型)的信息(包括关于安全性、功效、给药、施用或药代动力学的信息)的健康保健领域的工作人员。医护工作者的实例包括医师、药剂师、医师助手、护士、辅助人员、看护人员(可以包括家庭成员或监护人)、急救医疗工作者和兽医师。

[0052] 如本文所用,“药物指南”意指FDA批准的针对药物产品的患者标签,其符合在21CFR 208和其他适用法规中所述的规定,所述适用法规含有患者如何安全使用药物产品的信息。药物指南在科学上是准确的并且以依据21CFR 201.57批准的药物的专业标签为基础并且不与之冲突,但是语言不必与已批准的标签中与药物指南对应的部分相同。药物指南一般可用于具有特殊风险管理信息的药物产品。

[0053] 如本文所用,“患者”或“个体”或“受试者”意指需要治疗的哺乳动物(包括人)并且通常是指治疗的接受者。

[0054] 如本文所用,“患者包装说明书”意指患者如何安全使用药物产品的信息,所述信息是FDA已批准标签的一部分。它是调配产品时可以分配给患者的药物的专业标签的扩展,其以外行语言提供关于产品的面向消费者的信息,例如它可以描述益处、风险、如何识别风险、剂量或施用。

[0055] 如本文所用,“药物可接受的”是指并非在生物上或以其他方式不利的材料,即,可以将材料并入向患者施用的药物组合中,而不造成任何不利的生物学作用或不以有害方式与组合中含有的任何其他组分相互作用。当术语“药物可接受的”用于是指药物载体或赋形剂时,暗示载体或辅料已经满足要求的毒理学检验和生产检验的标准,并且暗示它包含在美国食品药品监督管理局编制的非活性成分指南上。如在“药理学活性”(或“活性”)衍生物或类似物中的“药理学活性”(或简单地“活性”)是指具有与母体化合物相同类型药理学活性并且程度上大致等同的衍生物或类似物。术语“药物可接受的盐”包括用无机酸(例如氢氯酸或磷酸)或这类有机酸(例如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等)形成的酸加成盐。用游离羧基形成的盐也可以来自无机碱,例如,氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁和这类有机碱如异丙胺、三甲胺、组氨酸、普鲁卡因等。

[0056] 如本文所用,“产品”或“药物产品”意指活性剂的剂型加公开的材料,以及任选地包装物。

[0057] 如本文所用,“产品说明书”意指药物产品的专业标签(处方信息)、药物产品的患者药品说明书或药物产品的药物指南。

[0058] 如本文所用,“专业标签”或“处方信息”意指由监管药物产品销售的监管机构(例如,FDA或EMA)批准的药物的正式说明书,其包括药物的安全和有效使用所需要的必备科学信息的概要,例如,适应症和用法;剂量和施用;谁应服用它;不良事件(副作用);特殊人群(孕妇、儿童、老年人等)的使用说明;面向患者的安全信息等。

[0059] 如本文所用,“公开的材料”意指提供信息的媒介,包括印刷、音频、视频或电子介质,例如传单、广告、产品说明书、印制标签、互联网网站、互联网网页、互联网弹窗、无线电或电视播出、光盘、DVD、录音或其他记录或电子媒介。

[0060] 如本文所用,“风险”意指由医学治疗引起的不良反应、损伤或其他不利结果的概

率或几率。“可接受的风险”意指由个体或群体耐受的医学治疗引起的伤害、损伤或疾病的风险度量。风险是否“可接受”将取决于个体或群体意识到作为承担风险的回报可获得的优势、他们是否接受无论提供任何关于风险幅度的科学建议和其他建议,以及许多其他的政治和社会因素。不良反应的“可接受风险”意指个体或社会群体愿意承担或经历这样的风险:可能发生不良反应,原因是不良反应是其发生概率小或其后果如此轻微、或活性剂的(感知到或真实的)益处如此巨大的一种反应。不良反应的“不可接受风险”意指当权衡不良反应的发生概率、不良反应的后果和活性剂的(感知到或真实的)益处时,个体或社会群体不愿意承担或经历这样的风险:可能发生不良反应。“面临风险”意指处于特征为高水平风险或敏感性的状态或状况。风险评估由鉴定并表征与产品的使用相关的风险的性质、频率和严重程度组成。

[0061] 如本文所用,“安全性”意指与施用活性剂相关的不良事件的发生率或严重程度,所述不良事件包括与患者相关因素(例如,年龄、性别、族裔、人种、目标疾病、肾或肝功能的异常、共病(co-morbid illnesses)、诸如代谢状态的遗传特性、或环境)和活性剂相关因素(例如,剂量、血浆水平、暴露持续时间或伴同药物)相关的不良作用。

[0062] 如本文所用,“ $t_{\max}$ ”是药代动力学参数,其表示递送活性药物成分后至最大血浆浓度的时间。

[0063] 如本文所用,“ $t_{1/2}$ ”或“血浆半衰期”或“消除半衰期”等是药代动力学参数,其表示表观血浆末期半衰期,即,药物吸收和分布完成后血浆浓度降低一半的时间。

[0064] 如本文所用,“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指减缓或制止病症进展的治疗性应用、防止病症发展的预防性应用和/或逆转病症。逆转病症不同于减缓或停止病症进展的治疗性应用,不同在于采用逆转方法,不仅完全停止病症进展,而且细胞行为在某种程度上移向缺少病症的情况下将观察到的正常状态。

[0065] 如本文所用,“VMAT2”是指人囊泡单胺转运体同工型2,一种用于将单胺、尤其是神经递质如多巴胺、去甲肾上腺素、血清素和组胺从细胞胞质溶胶转运入突触泡的整合膜蛋白。

[0066] 如本文所用,术语“VMAT2抑制剂”、“抑制VMAT2”或“VMAT2的抑制”是指本文公开的化合物改变VMAT2的功能的能力。VMAT2抑制剂可以通过在抑制剂与VMAT2之间形成可逆或不可逆性共价键或通过形成非共价键合的复合物来阻断或降低VMAT2的活性。这种抑制可以仅表现在特定细胞类型中或可以取决于特定的生物学事件。术语“VMAT2抑制剂”、“抑制VMAT2”或“抑制VMAT2”还指通过减少在VMAT2与天然底物之间形成复合物的概率来改变VMAT2的功能。

[0067] 提供向有需要的患者施用选自缬苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2(VMAT2)抑制剂的方法,所述方法包括:向患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂,并且告知患者或医护工作者,不建议共同施用细胞色素P450 3A4(CYP3A4)强诱导剂。

[0068] 在某些实施方案中,所述方法还包括确定患者是否正在施用CYP3A4强诱导剂。

[0069] 在某些实施方案中,告知患者或医护工作者,应避免或停止共同施用CYP3A4强诱导剂。

[0070] 还提供向有需要的患者施用选自缬苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,

3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其中所述患者正在用细胞色素P450 3A4 (CYP3A4) 强诱导剂进行治疗,所述方法包括:停止CYP3A4强诱导剂治疗并且随后向患者施用VMAT2抑制剂,从而避免VMAT2抑制剂与CYP3A4强诱导剂组合使用。

[0071] 在某些实施方案中,CYP3A4强诱导剂选自奈韦拉平、戊巴比妥、苯妥英、鲁玛卡托(lumacaftor)、利福布汀、利福平、卡马西平、磷苯妥英、苯巴比妥、扑米酮、扑米酮、恩杂鲁胺、米托坦和贯叶连翘。在某些实施方案中,CYP3A4强诱导剂选自利福平、卡马西平、苯妥英和贯叶连翘(St. John's Wort)。在某些实施方案中,CYP3A4强诱导剂是利福平。

[0072] 在某些实施方案中,向患者施用VMAT2抑制剂以治疗神经或精神疾病或病症。

[0073] 在某些实施方案中,神经或精神疾病或病症是多动性运动障碍、情感障碍、双相障碍、精神分裂症、情感分裂障碍、情感障碍中的躁狂、情感障碍中的抑郁、治疗难治性强迫性障碍、与Lesch-Nyhan综合征相关的神经功能障碍、与阿尔茨海默病相关的躁动、脆性X综合征或脆性X相关的震颤-共济失调综合征、自闭症谱系障碍、Rett综合征或舞蹈病-棘状红细胞增多症。

[0074] 在某些实施方案中,神经或精神疾病或病症是多动性运动障碍。在某些实施方案中,多动性运动障碍是迟发性运动障碍。在某些实施方案中,多动性运动障碍是图雷特综合征。在某些实施方案中,多动性运动障碍是亨廷顿病。在某些实施方案中,多动性运动障碍是抽搐。在某些实施方案中,多动性运动障碍是与亨廷顿病相关的舞蹈病。在某些实施方案中,多动性运动障碍是共济失调、舞蹈病、肌张力障碍、亨廷顿病、肌阵挛、不宁腿综合征或震颤。

[0075] 在某些实施方案中,口服施用VMAT2抑制剂。

[0076] 在某些实施方案中,以片剂或胶囊的形式施用VMAT2抑制剂。

[0077] 在某些实施方案中,VMAT2抑制剂伴随或不伴随食物施用。

[0078] 在某些实施方案中,VMAT2抑制剂是缙苯那嗪或其药物可接受的盐和/或同位素变体。在某些实施方案中,VMAT2抑制剂是缙苯那嗪或其药物可接受的盐。在某些实施方案中,VMAT2抑制剂是缙苯那嗪甲苯磺酸盐。在某些实施方案中,VMAT2抑制剂是缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐。在某些实施方案中,VMAT2抑制剂是同位素变体,其是(2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二(甲氧基-d<sub>3</sub>)-3-(2-甲基丙基)-2H-苯并[a]喹啉-2-基L-缙氨酸酯或其药物可接受的盐。

[0079] 在某些实施方案中,VMAT2抑制剂是(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体。在某些实施方案中,VMAT2抑制剂是(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐。在某些实施方案中,VMAT2抑制剂是同位素变体,其是(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二(甲氧基-d<sub>3</sub>)-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐。

[0080] 在某些实施方案中,VMAT2抑制剂以等同于约20mg至约160mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。在某些实施方案中,VMAT2抑制剂以等同于约20mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。在某些实施方案中,VMAT2抑制剂以等同于约40mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。在某些实施方案中,VMAT2抑制剂以等同于约60mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。在某些实施方案中,VMAT2

抑制剂以等同于约80mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。在某些实施方案中,VMAT2抑制剂以等同于约120mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。在某些实施方案中,VMAT2抑制剂以等同于约160mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。

[0081] 在某些实施方案中,VMAT2抑制剂以第一量施用第一时间段并且随后将量增加至第二量。在某些实施方案中,第一时间段是一周。在某些实施方案中,第一量等同于约40mg的缙苯那嗪游离碱。在某些实施方案中,第二量等同于约80mg的缙苯那嗪游离碱。

[0082] 在某些实施方案中,以足以在8小时的时间内实现每mL血浆约15ng至约60ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的最大血浆浓度( $C_{max}$ )和每mL血浆至少15ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的最小血浆浓度( $C_{min}$ )的量施用VMAT2抑制剂。

[0083] 在某些实施方案中,以足以在12小时的时间内实现每mL血浆约15ng至约60ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的最大血浆浓度( $C_{max}$ )和大约为 $C_{max}$ 的约至少33%至50%的最小血浆浓度( $C_{min}$ )的量施用VMAT2抑制剂。

[0084] 在某些实施方案中,VMAT2抑制剂以足以在约8小时至约24小时的时间内实现以下的量施用:(i)每mL血浆约15ng至约60ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的治疗浓度范围;以及(ii)每mL血浆至少15ng的(+)- $\alpha$ -DHTBZ的阈值浓度。

[0085] 在某些实施方案中,在此提供用于治疗神经或精神疾病或病症的方法,所述方法包括以足以在8小时的时间内实现每mL血浆约15ng至约60ng的R,R,R-DHTBZ的最大血浆浓度( $C_{max}$ )和每mL血浆至少15ng的R,R,R-DHTBZ的最小血浆浓度( $C_{min}$ )的量,向受试者施用包含VMAT2抑制剂的药物组合物。

[0086] 在某些实施方案中,R,R,R-DHTBZ的 $C_{max}$ 是约15ng/mL血浆、约20ng/mL血浆、约25ng/mL血浆、约30ng/mL血浆、约35ng/mL血浆、约40ng/mL血浆、约45ng/mL血浆、约50ng/mL血浆、约55ng/mL血浆或约60ng/mL血浆。在某些实施方案中,在8小时、12小时、16小时、20小时、24小时、28小时或32小时的时间内,R,R,R-DHTBZ的 $C_{min}$ 是至少15ng/mL血浆、至少20ng/mL血浆、至少25ng/mL血浆、至少30ng/mL血浆、或至少35ng/mL血浆。在某些实施方案中,R,R,R-DHTBZ的 $C_{min}$ 为约15ng/mL至约35ng/mL。

[0087] 在某些实施方案中,以足以在24小时的时间内提供每mL血浆约15ng至约60ng的R,R,R-DHTBZ的 $C_{max}$ 和 $C_{max}$ 的约至少33%的 $C_{min}$ 的量施用药物组合物。在某些实施方案中,以足以在24小时的时间内提供每mL血浆约15ng至约60ng的R,R,R-DHTBZ的 $C_{max}$ 和 $C_{max}$ 的约至少50%的 $C_{min}$ 的量施用药物组合物。在某些实施方案中,以足以在24小时的时间内提供每mL血浆约15ng至约60ng的R,R,R-DHTBZ的 $C_{max}$ 和约为 $C_{max}$ 的约至少33%至50%的 $C_{min}$ 的量施用药物组合物。

[0088] 在某些实施方案中,以足以在12小时的时间内提供每mL血浆约15ng至约60ng的R,R,R-DHTBZ的 $C_{max}$ 和 $C_{max}$ 的约至少33%的 $C_{min}$ 的量施用药物组合物。在某些实施方案中,以足以在12小时的时间内提供每mL血浆约15ng至约60ng的R,R,R-DHTBZ的 $C_{max}$ 和 $C_{max}$ 的约至少50%的 $C_{min}$ 的量施用药物组合物。在某些实施方案中,以足以在12小时的时间内提供每mL血浆约15ng至约60ng的R,R,R-DHTBZ的 $C_{max}$ 和约为 $C_{max}$ 的约至少33%至50%的 $C_{min}$ 的量施用药物组合物。

[0089] 在某些实施方案中,药物组合物以在24小时的时间内提供每mL血浆约15ng至约60ng的R,R,R-DHTBZ的 $C_{max}$ 和约5ng至约30ng的 $C_{min}$ 的量施用于受试者。在某些实施方案中,

药物组合物以在24小时的时间内提供每mL血浆约15ng至约60ng的R,R,R-DHTBZ的 $C_{max}$ 和约7.5ng至约30ng的 $C_{min}$ 的量施用于受试者。

[0090] 在某些实施方案中,本文提供用于治疗神经或精神疾病或病症的方法,所述方法包括以足以在约8小时至约24小时的时间内提供以下的量向受试者施用包含VMAT2抑制剂作为活性药物成分的药物组合物:(i) 每mL血浆约15ng至约60ng的R,R,R-DHTBZ的治疗浓度范围和(ii) 每mL血浆至少15ng的R,R,R-DHTBZ的阈值浓度。

[0091] 在某些实施方案中,治疗浓度范围是约15ng至约35ng、至约40ng、至约45ng、至约50ng或至约55ng R,R,R-DHTBZ/mL血浆。

[0092] 在某些实施方案中,在约8小时、约12小时、约16小时、约20小时、约24小时、约28小时或约32小时的时间内,R,R,R-DHTBZ的阈值浓度是约15ng/mL血浆、约20ng/mL血浆、约25ng/mL血浆、约30ng/mL血浆、约35ng/mL血浆、约40ng/mL血浆、约45ng/mL血浆、约50ng/mL血浆、约55ng/mL血浆或约60ng/mL血浆。在某些实施方案中,在约8小时至约24小时的时间内,R,R,R-DHTBZ的阈值浓度是约15ng/mL至35ng/mL。

[0093] 可以通过本领域已知的方法测量血浆浓度并且通常通过串联质谱法测量血浆浓度。

[0094] 还提供选自缬苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂,用于治疗有需要的患者中的神经或精神疾病或病症的方法中,其中事先已经确定患者已经停止CYP3A4强诱导剂的治疗,所述方法包括:向患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂。

[0095] 还提供选自缬苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂,用于治疗有需要的患者中的神经或精神疾病或病症的方法中,所述方法包括:确定患者是否正在施用CYP3A4强诱导剂,选择患者用于治疗,其中患者未正在施用CYP3A4强诱导剂,以及向选择的患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂。

[0096] 还提供选自缬苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂,用于治疗有需要的患者中的神经或精神疾病或病症的方法中,所述方法包括:向患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂,随后确定患者是否正在施用CYP3A4强诱导剂,选择患者用于治疗,其中患者未正在施用CYP3A4强诱导剂,以及向患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂。

[0097] 可以根据第8,039,627号和第8,357,697号美国专利制备缬苯那嗪,所述美国专利各自的公开内容通过引用整体并入本文。可以通过多种方法施用四苯喹嗪,所述方法包括在PCT公开WO 2010/018408、WO 2011/019956和WO 2014/047167中公开的制剂,所述PCT公开各自的公开内容通过引用整体并入本文。在某些实施方案中,用于本文提供的组合物和方法中的缬苯那嗪是如第15/338,214号美国序列号中公开的多晶型I,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0098] 药物组合物

[0099] 还提供用于治疗需要选自缬苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,

7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的患者的组合物,所述组合物包含治疗有效量的VMAT2抑制剂,其中告知患者或医护人员,不建议共同施用细胞色素P450 3A4 (CYP3A4) 强诱导剂。

[0100] 在某些实施方案中,告知患者或医护人员应避免或停止共同施用CYP3A4强诱导剂。

[0101] 还提供用于治疗需要选自缙苯那嗪和(+)- $\alpha$ -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或其药物可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂并且正在用细胞色素P450 3A4 (CYP3A4) 强诱导剂进行治疗的患者的组合物,所述组合物包含VMAT2抑制剂,其中在将组合物施用于患者之前,停止CYP3A4强诱导剂的治疗,从而避免组合物与CYP3A4强诱导剂组合使用。

[0102] 在某些实施方案中,组合物用于治疗神经或精神疾病或病症。

[0103] 在某些实施方案中,组合物以等同于VMAT2抑制剂的约20mg至约120mg的缙苯那嗪游离碱的量施用。在某些实施方案中,组合物以等同于约20mg的VMAT2抑制剂的缙苯那嗪游离碱的量施用。在某些实施方案中,组合物以等同于约40mg的VMAT2抑制剂的缙苯那嗪游离碱的量施用。在某些实施方案中,组合物以等同于约80mg的VMAT2抑制剂的缙苯那嗪游离碱的量施用。在某些实施方案中,组合物以等同于约60mg的VMAT2抑制剂的缙苯那嗪游离碱的量施用。在某些实施方案中,组合物以等同于约120mg的VMAT2抑制剂的缙苯那嗪游离碱的量施用。

[0104] 在某些实施方案中,组合物以VMAT2抑制剂的第一量施用第一时间段并且随后将量增加至第二量。在某些实施方案中,第一时间段是一周。在某些实施方案中,第一量等同于约40mg的缙苯那嗪游离碱。在某些实施方案中,第二量等同于约80mg的缙苯那嗪游离碱。

[0105] 本文中还提供用于治疗神经或精神疾病或病症的药物组合物,所述药物组合物包含与一种或多种药物可接受的载体或赋形剂组合的VMAT2抑制剂作为活性药物成分。

[0106] 赋形剂的选择将在很大程度上取决于多种因素,例如特定的施用模式、赋形剂对活性成分的溶解度和稳定性的作用以及剂型的性质。

[0107] 本文提供的药物组合物可以以单位剂型或多剂型提供。如本文中使用的单位剂型是指适合用于施用于人和动物受试者并如本领域已知地单独包装的物理上离散的单元。每个单位剂量含有预定量的足以产生期望治疗效果的活性成分,以及所需的药用载体或赋形剂。单位剂型的实例包括安瓿、注射器、以及单独包装的片剂和胶囊。单位剂型可以以其部分或多份施用。多剂型是被包装在单个容器中以分离的单位剂型施用的多个相同的单位剂型。多剂型的实例包括小瓶、片剂或胶囊的瓶子、或品脱或加仑的瓶子。

[0108] 本文提供的药物组合物可以单独施用,或与本文提供的一种或多种其他化合物、一种或多种其他活性成分组合施用。本文提供的药物组合物可以配制成多种用于口服施用、胃肠外施用和局部施用的剂型。所述药物组合物还可以配制为调释剂型,包括延迟释放剂型、延长释放剂型、持久释放剂型、持续释放剂型、脉冲释放剂型、控制释放剂型、加速和快速释放剂型、靶向释放剂型、程序化释放剂型和胃滞留剂型。这些剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备。本文提供的药物组合物可以单次施用或以间期多次施用。应理解,精确剂量和治疗的持续时间可以随正在治疗的患者的年龄、重量和状况而变化,并且可以使用已知的试验方案或通过从体内或体外试验或诊断数据外推而经验地确

定。进一步理解,对于任何特定个体,应根据个体需要和施用制剂或监督制剂施用的人员的专业判断随时间调整具体剂量方案。

#### [0109] 口服施用

[0110] 本文提供的药物组合物可以以用于口服施用的固体、半固体或液体剂型提供。本文中使用的口服施用还包括口腔含服施用、舌施用和舌下施用。合适的口服剂型包括,但不限于,片剂、胶囊、丸剂、糖锭、锭剂、软锭剂、扁囊剂、小丸、含药口香糖、颗粒剂、整装粉剂、泡腾的或非泡腾的粉剂或颗粒剂、溶液、乳剂、混悬液、溶液、糯米纸囊剂、喷洒剂、酞剂和糖浆剂。除所述活性成分外,所述药物组合物可以含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,包括但不限于,粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、着色剂、染料迁移抑制剂、甜味剂和矫味剂。

[0111] 粘合剂或制粒剂给片剂赋予粘聚性以确保片剂在压缩后保持完整。合适的粘合剂或制粒剂包括但不限于,淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉(例如,STARCH 1500);明胶;糖,诸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖;天然的和合成的树胶,例如阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸盐、鹿角菜提取物、潘瓦尔胶、印度胶、车前皮粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、硅酸镁铝、落叶松阿拉伯半聚乳糖、黄蓍胶粉末和瓜尔胶;纤维素,例如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);微晶纤维素,例如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA);及其混合物。合适的填充剂包括但不限于:滑石粉、碳酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、葡聚糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉、及其混合物。所述粘合剂或填充剂可以以约50重量%至约99重量%存在于本文提供的药物组合物中。

[0112] 合适的稀释剂包括但不限于磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和糖粉末。某些稀释剂,诸如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇,当以足够量存在时,可以给某些压缩片剂赋予允许通过咀嚼在口中崩解的特性。这样的压缩片剂可以用作咀嚼片剂。

[0113] 合适的崩解剂包括但不限于:琼脂;皂粘土;纤维素,例如甲基纤维素和羧甲基纤维素;木材制品;天然海绵;阳离子-交换树脂;海藻酸;树胶,例如瓜尔胶和硅酸镁铝HV;柑橘浆;交联的纤维素,例如交联羧甲基纤维素;交联的聚合物,例如交聚维酮;交联淀粉;碳酸钙;微晶纤维素,例如淀粉羟乙酸钠;波拉克林钾;淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预胶化淀粉;粘土;褐藻酸(algins);及其混合物。在本文提供的药物组合物中的崩解剂的量随制剂的类型而变化,且是本领域普通技术人员可容易识别的。本文提供的药物组合物可以含有约0.5重量%至约15重量%或约1重量%至约5重量%的崩解剂。

[0114] 合适的润滑剂包括但不限于:硬脂酸钙;硬脂酸镁;矿物油;轻矿物油;甘油;山梨醇;甘露醇;二醇类,例如山嵛酸甘油酯和聚乙二醇(PEG);硬脂酸;月桂基硫酸钠;滑石;氢化植物油,包括花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;硬脂酸锌;油酸乙酯;月桂酸乙酯;琼脂;淀粉;石松粉(lycopodium);二氧化硅或硅胶,例如AEROSIL®200(W.R.Grace Co., Baltimore, MD)和CAB-0-SIL®(Cabot Co. of Boston, MA);及其混合物。本文提供的药物组合物可以含有约0.1重量%至约5重量%的润滑剂。合适的助流剂包括胶体二氧化硅、CAB-0-SIL®(Cabot Co. of Boston, MA)和无石棉滑石。着

色剂包括以下任一种：经批准的、经验证的、水溶性的FD&C染料，和悬浮于氧化铝水合物上的不溶于水的FD&C染料，和色淀及其混合物。色淀是通过将水溶性染料吸附至重金属的水合氧化物从而产生染料的不溶性形式而形成的组合。矫味剂包括从植物（例如水果）提取的天然矫味剂，和产生令人愉快的味道感觉的化合物（例如薄荷和水杨酸甲酯）的合成掺合物。甜味剂包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆剂、甘油和人工甜味剂，例如糖精和阿司帕坦。合适的乳化剂包括明胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、皂粘土和表面活性剂，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯（TWEEN®20）、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯80（TWEEN®80）和三乙醇胺油酸酯。助悬剂和分散剂包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄蓍胶、硅酸镁铝、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。防腐剂包括甘油、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸，苯甲酸钠和醇。润湿剂包括丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。溶剂包括甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。在乳剂中利用的非水性液体的实例包括矿物油和棉籽油。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳的来源包括碳酸氢钠和碳酸钠。

[0115] 应理解，许多载体和赋形剂即使在同一制剂内也可发挥几种功能。可以将本文提供的药物组合物提供为压缩片剂、模印片剂（table triturates）、可咀嚼锭剂、速溶片剂、复压片剂、或肠溶包衣片剂、糖包衣或薄膜包衣片剂。肠溶包衣片剂是用物质包被的压缩片剂，所述物质耐受胃酸的作用但在肠中溶解或崩解，从而保护活性成分免于胃的酸性环境。肠包衣剂包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡类、紫胶、氨化紫胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素。糖包衣片剂是被糖衣包裹的压缩片剂，所述糖衣可有助于掩盖令人不快的味道或气味以及保护片剂免于氧化。薄膜包衣片剂是被水溶性材料的薄层或薄膜覆盖的压缩片剂。薄膜包衣剂包括，但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸乙酸纤维素。薄膜包衣赋予与糖包衣相同的一般特征。复压片剂是通过超过一个压缩循环制成的压缩片剂，包括多层片剂、以及压制包衣片剂或干燥包衣片剂。

[0116] 所述片剂剂型可以从粉末、结晶或颗粒形式的活性成分单独地或与一种或多种本文描述的载体或赋形剂组合地制备，所述载体或赋形剂包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂。矫味剂和甜味剂在咀嚼片剂和锭剂的形成中是特别有用的。

[0117] 可以将本文提供的药物组合物提供为软胶囊或硬胶囊，其可以从明胶、甲基纤维素、淀粉或藻酸钙制成。也被称作干填充胶囊（DFC）的硬明胶胶囊由两个部分组成，一个部分滑套在另一个部分上，由此完全包封所述活性成分。软弹性胶囊（SEC）是软的球状壳，例如明胶壳，其通过添加甘油、山梨醇或类似的多元醇而塑化。软明胶壳可以含有防腐剂以防止微生物的生长。合适的防腐剂是如本文中所述的那些，包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、以及山梨酸。本文提供的液体、半固体和固体剂型可以被封装入胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液和混悬液。如本领域技术人员已知的，还可以包被胶囊以改变或保持活性成分的溶解。

[0118] 本文提供的药物组合物可以以液体和半固体剂型提供，包括乳剂、溶液、混悬液、酏剂和糖浆剂。乳剂是两相系统，其中一种液体以小球形式分散在整个另一种液体中，所述乳剂可以是水包油或油包水。乳剂可以包括药学上可接受的非水性液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。悬浮液可以包括药学上可接受的助悬剂和防腐剂。水性醇溶液可以包括药学上可接受的缩醛，例如低级烷基醛的二（低级烷基）缩醛（术语“低级”是指具有1-6个碳原子的烷

基),例如,乙醛二乙基缩醛;以及具有一个或多个羟基的水可混溶的溶剂,例如丙二醇和乙醇。酞剂是澄清的、有甜味的和水醇的溶液。糖浆剂是糖(例如,蔗糖)的浓缩水溶液,并还可以含有防腐剂。对于液体剂型,例如,在聚乙二醇中的溶液,可以用足够量的药学上可接受的液体载体(例如,水)稀释,以便方便地测量用于施用。

[0119] 其他有用的液体和半固体剂型包括但不限于含有本文提供的活性成分、以及二烷基化的单亚烷基二醇或聚亚烷基二醇的那些,所述二烷基化的单亚烷基二醇或聚亚烷基二醇包括1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲基醚、聚乙二醇-550-二甲基醚、聚乙二醇-750-二甲基醚,其中350、550和750表示所述聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂可以进一步包含一种或多种抗氧化剂,例如丁羟甲苯(BHT)、丁羟茴香醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、偏亚硫酸氢钠、硫代二丙酸及其酯、以及二硫代氨基甲酸酯。

[0120] 本文提供的用于口服施用的药物组合物还可以以脂质体、胶束、微球或纳米系统的形式提供。

[0121] 可以将本文提供的药物组合物提供为非泡腾的或泡腾的颗粒和粉末,以重构为液体剂型。用于非泡腾的颗粒或粉末中的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。用于泡腾的颗粒或粉末中的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳来源。

[0122] 着色剂和矫味剂可以用在所有以上剂型中。可以将本文提供的药物组合物配制为立即释放剂型或调释剂型,包括延迟释放形式、持续释放形式、脉冲释放形式、控制释放形式、靶向释放形式和程序化释放形式。

[0123] 可以将本文提供的药物组合物与不会损害期望的治疗作用的其他活性成分、或与补充期望的作用的物质(例如抗酸药、质子泵抑制剂和H<sub>2</sub>-受体拮抗剂)共配制。

[0124] 可以通过注射、输注或植入胃肠外地施用本文提供的药物组合物,用于局部或全身施用。本文中使用的胃肠外施用包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内、滑膜内和皮下施用。

[0125] 胃肠外施用

[0126] 可以将本文提供的药物组合物配制成适合用于胃肠外施用的任何剂型,包括溶液、混悬液、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米系统和适合用于在注射前在液体中配成溶液或混悬液的固体形式。根据药物科学领域的技术人员已知的常规方法可以制备这样的剂型。

[0127] 旨在用于胃肠外施用的药物组合物可以包含一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂,包括但不限于,水性媒介物、水可混溶的媒介物、非水性的媒介物、抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、促溶剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、掩蔽剂或螯合剂、低温保护剂、冷冻保护剂、增稠剂、pH调节剂和惰性气体。

[0128] 合适的水性媒介物包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液、等渗的右旋糖注射液、无菌水注射液、右旋糖和乳酸盐林格氏注射液。非水性的媒介物包括但不限于植物来源的不挥发性油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油、和椰子油的中链

甘油三酯、以及棕榈籽油。水可混溶的媒介物包括但不限于乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二醇(例如,聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺和二甲基亚砷。

[0129] 合适的抗微生物剂或防腐剂包括但不限于苯酚、甲酚、汞制剂、苯甲醇、三氯叔丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵、苄索氯铵、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸。合适的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和右旋糖。合适的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂是如本文中所述的那些,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因。合适的助悬剂和分散剂是如本文中所述的那些,包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂包括本文描述的那些,包括聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯80和三乙醇胺油酸酯。合适的掩蔽剂或螯合剂包括但不限于EDTA。合适的pH调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括但不限于环糊精,包括 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、磺丁基醚- $\beta$ -环糊精和磺丁基醚7- $\beta$ -环糊精(CAPTISOL<sup>®</sup>, CyDex, Lenexa, KS)。

[0130] 可以将本文提供的药物组合物配制为用于单剂量或多剂量施用。所述单剂量制剂被包装在安瓿、小瓶或注射器中。所述多剂量胃肠外制剂必须含有抑制细菌或抑制真菌的浓度的抗微生物剂。如本领域已知和实践的,所有胃肠外制剂必须是无菌的。

[0131] 在某些实施方案中,将所述药物组合物提供为即用型的无菌溶液。在某些实施方案中,将所述药物组合物提供为无菌的干燥的可溶性产品,包括冻干粉剂和皮下片剂,以在使用前用媒介物重构。在某些实施方案中,将所述药物组合物提供为即用型的无菌混悬液。在某些实施方案中,将所述药物组合物提供为无菌的干燥的不溶性产品,以在使用前用媒介物重构。在某些实施方案中,将所述药物组合物提供为即用型的无菌乳剂。

[0132] 可以将本文提供的药物组合物配制为立即释放剂型或调释剂型,包括延迟释放形式、持续释放形式、脉冲释放形式、控制释放形式、靶向释放形式和程序化释放形式。

[0133] 可以将所述药物组合物配制为混悬液、固体、半固体或触变液体,用于作为植入贮库施用。在某些实施方案中,将本文提供的药物组合物分散在固体内部基质中,所述固体内部基质被外部聚合物膜包围,所述聚合物膜不溶于体液,但是允许所述药物组合物中的活性成分扩散穿过。

[0134] 合适的内部基质包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化的聚氯乙烯、塑化的尼龙、塑化的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、有机硅碳酸酯共聚物、亲水聚合物,例如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0135] 合适的外部聚合物膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶、表氯环氧丙烷橡胶、乙烯/乙醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙醇三元共聚物和乙烯/烯氧基乙醇共聚物。

[0136] 局部施用

[0137] 可以将本文提供的药物组合物局部地施用至皮肤、开口或粘膜。本文中使用的局部施用包括(真皮内)真皮、结膜、角膜内、眼内、眼部、耳部、透皮、鼻部、阴道、尿道、呼吸道和直肠施用。

[0138] 可以将本文提供的药物组合物配制为适合用于为局部或全身效应而局部施用的任何剂型,包括乳剂、溶液、混悬液、乳膏剂、凝胶、水凝胶、软膏剂、扑粉、敷料、酞剂、洗剂、混悬液、酞剂、糊剂、泡沫、薄膜、气雾剂、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带、真皮贴剂。本文提供的药物组合物的局部制剂还可以包括脂质体、胶束、微球、纳米系统、及其混合物。

[0139] 适合用于本文提供的局部制剂的药学上可接受的载体和赋形剂包括,但不限于,水性媒介物、水可混溶的媒介物、非水性的媒介物、抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、促溶剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、掩蔽剂或螯合剂、穿透促进剂、低温保护剂、冷冻保护剂、增稠剂和惰性气体。

[0140] 所述药物组合物还可以通过以下方法局部施用:电穿孔、离子透入法、超声透入疗法、超声促渗和显微操作针或无针注射,例如POWDERJECT™(Chiron Corp., Emeryville, CA),和BIOJECT™(Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR)。

[0141] 本文提供的药物组合物可以以软膏剂、乳膏剂和凝胶剂的形式提供。合适的软膏剂媒介物包括油性或烃基质,包括例如豚脂、苯甲酸豚脂、橄榄油、棉籽油和其他油、白矿脂;可乳化或吸收基质,例如亲水矿脂、羟基硬脂酸甘油硫酸酯和无水羊毛脂;除水基质,例如亲水软膏;水溶性软膏基质,包括不同分子量的聚乙二醇;乳剂基质,油包水(W/O)乳剂或水包油(O/W)乳剂,包括鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸。这些媒介物是软化剂,但是通常需要添加抗氧化剂和防腐剂。

[0142] 合适的乳膏基质可以是水包油或油包水。乳膏媒介物可以是可水洗的、并含有油相、乳化剂和水相。所述油相也被称为“内”相,其通常由矿脂和诸如鲸蜡醇或硬脂醇的脂肪醇构成。尽管非必须地,所述水相经常在体积上超过油相,并且通常含有保湿剂。乳膏制剂中的乳化剂可以是非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂或两性表面活性剂。

[0143] 凝胶是半固体混悬型系统。单相凝胶含有基本上均匀地分布在液体载体中的有机大分子。合适的胶凝剂包括交联的丙烯酸聚合物,例如卡波姆、羧基聚烯烃、Carbopol®;亲水聚合物,例如聚氧化乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和聚乙烯醇;纤维质聚合物,例如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和甲基纤维素;树胶,例如黄蓍胶和黄原胶;海藻酸钠;以及明胶。为了制备均匀的凝胶,可以加入诸如醇或甘油的分散剂,或可以通过研磨、机械混合和/或搅拌来分散胶凝剂。

[0144] 本文提供的药物组合物可以以栓剂、子宫托、杆剂、敷剂或泥敷剂、糊剂、粉剂、敷料、乳膏剂、硬膏剂、避孕药、软膏剂、溶液、乳剂、混悬液、卫生栓、凝胶、泡沫、喷雾剂或灌肠剂的形式直肠地、尿道地、阴道地或在阴道周围施用。可以使用常规方法制备这些剂型。

[0145] 直肠、尿道和阴道栓剂是用于插入身体开口的固体,其在常温下为固体,但是在体温下熔化或软化以在开口内释放活性成分。在直肠和阴道栓剂中利用的药学上可接受的载体包括媒介物(例如硬化剂),当其与本文提供的药物组合物配制时产生在体温附近的熔点;以及如本文中所述的抗氧化剂,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的媒介物包括,但不限于,可可脂(可可豆油)、甘油-明胶、碳蜡(聚氧乙烷二醇)、鲸蜡、石蜡、白蜡和黄蜡、

以及脂肪酸的单、二和三甘油酯的适当混合物、水凝胶,例如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟乙基酯、聚丙烯酸;甘油化的明胶。可以使用多种媒介物的组合。通过压缩方法或模塑可以制备直肠的和阴道栓剂。直肠和阴道栓剂的典型重量是约2g至3g。

[0146] 本文提供的药物组合物可以以溶液、混悬液、软膏剂、乳剂、形成凝胶的溶液、溶液用粉末、凝胶、眼部插入物和植入物的形式施用于眼部。

[0147] 本文提供的药物组合物可以鼻内地或通过吸入至呼吸道施用。所述药物组合物可以以气雾剂或溶液的形式提供,用于使用增压容器、泵、喷雾器、雾化器(例如使用电流体物理学产生细雾的雾化器)或喷洒器单独地或与合适的推进剂(例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)组合地递送。所述药物组合物还可以提供为用于单独地或与惰性载体(例如乳糖或磷脂)组合地吹入的干粉;以及滴鼻剂。对于鼻内使用,所述粉末可以包含生物粘附剂,包括壳聚糖或环糊精。

[0148] 可以将用于增压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器的溶液或混悬液配制含有:乙醇,含水乙醇,或用于分散、溶解、或延长本文提供的活性成分的释放的合适的替代试剂,作为溶剂的推进剂;和/或表面活性剂,例如脱水山梨糖醇三油酸酯、油酸或寡乳酸。

[0149] 本文提供的药物组合物可以微粉化为适合通过吸入递送的大小,例如50微米或更小,或者10微米或更小。使用本领域技术人员已知的粉碎方法,例如螺旋喷射研磨、流化床喷射研磨、形成纳米颗粒的超临界流体加工、高压匀浆化或喷雾干燥,可以制备这样大小的颗粒。

[0150] 可以将用于吸入器或吹入器的胶囊、泡罩和筒(cartridges)配制含有以下物质的粉末混合物:本文提供的药物组合物;合适的粉末基质,例如乳糖或淀粉;以及性能调节剂,例如L-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。所述乳糖可以是无水的或呈一水合物的形式。其他合适的赋形剂包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。用于吸入/鼻内施用的本文提供的药物组合物可以进一步包含合适的香料,例如薄荷醇和左薄荷脑,或甜味剂,例如糖精或糖精钠。

[0151] 可以将用于局部施用的本文提供的药物组合物配制成立即释放或调释,包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序化释放。

[0152] 调释

[0153] 可以将本文提供的药物组合物配制为调释剂型。本文中使用的术语“调释”表示这样的剂型:其中当通过相同途径施用时,所述活性成分的释放的速率或地方不同于立即释放剂型。调释剂型包括延迟释放、延长释放、持久释放、持续释放、脉动或脉冲释放、控制释放、加速和快速释放、靶向释放、程序化释放和胃滞留剂型。

[0154] 使用本领域技术人员已知的多种调释装置和方法,包括但不限于,基质控释装置、渗透控释装置、多颗粒控释装置、离子交换树脂、肠溶包衣、多层包衣、微球、脂质体和它们的组合,可以制备呈调释剂型的药物组合物。通过改变所述活性成分的粒度和多态性,也可以改变所述活性成分的释放速率。

[0155] 使用本领域技术人员已知的基质控释装置可以制造呈调释剂型的本文提供的药物组合物。

[0156] 在某些实施方案中,使用可侵蚀的基质装置配制呈调释剂型的本文提供的药物组合物,所述可侵蚀的基质装置是水可溶胀的、可蚀解的或可溶性的聚合物,包括合成的聚合

物和天然存在的聚合物和衍生物,例如多糖和蛋白。

[0157] 可用于形成可侵蚀的基质的材料包括、但不限于:甲壳质、壳聚糖、葡聚糖和普鲁兰多糖;琼脂,阿拉伯树胶、刺梧桐树胶、槐豆胶、黄耆树胶、角叉菜胶、印度树胶、瓜尔胶、黄原胶和硬葡聚糖;淀粉,例如糊精和麦芽糊精;亲水胶体,例如果胶;磷脂,例如卵磷脂;海藻酸盐;丙二醇海藻酸酯;明胶;胶原;以及纤维索材料,例如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、醋酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、醋酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、CAT、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、羟丙基甲基纤维素醋酸偏苯三甲酸酯(HPMCAT)和乙基羟基乙基纤维素(EHEC);聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯醇;聚乙酸乙烯酯;甘油脂肪酸酯;聚丙烯酰胺;聚丙烯酸;乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT<sup>®</sup>, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ);聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯);聚丙交酯;L-谷氨酸和L-谷氨酸乙酯的共聚物;可降解的乳酸羟乙酸共聚物;聚-D-(-)-3-羟基丁酸;以及其他丙烯酸衍生物,例如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯和甲基丙烯酸(三甲基氨基乙基)酯氯化物的同聚物和共聚物。

[0158] 在某些实施方案中,用不可侵蚀的基质装置配制所述药物组合物。将所述活性成分溶解或分散在惰性基质中,并主要在施用后通过在惰性基质中扩散而释放。适合用作不可侵蚀的基质装置的材料包括、但不限于:不溶性的塑料,例如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-醋酸乙烯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、氯乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶、表氯环氧丙烷橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化的尼龙、塑化的聚乙烯对苯二甲酸酯、天然橡胶、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、有机硅碳酸酯共聚物,以及;亲水聚合物,例如乙基纤维素、醋酸纤维素、交聚维酮和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯;以及脂肪族化合物,例如巴西棕榈蜡、微晶蜡和甘油三酯。

[0159] 在基质控释系统中,例如,通过采用的聚合物类型、聚合物粘度、聚合物和/或活性成分的粒度、活性成分相对于聚合物的比率、以及所述组合物中的其他赋形剂,可以控制期望的释放动力学。

[0160] 通过本领域技术人员已知的方法,包括直接压片、干法或湿法制粒并随后压缩、融化制粒并随后压缩,可以制备呈调释剂型的本文提供的药物组合物。

[0161] 使用渗透控释装置可以制造呈调释剂型的本文提供的药物组合物,所述渗透控释装置包括一室系统、两室系统、非对称膜技术(AMT)和挤出核心系统(ECS)。一般而言,这样的装置具有至少两个组件:(a)含有活性成分的核心;以及(b)包封所述核心的具有至少一个递送口的半透膜。所述半透膜控制水从使用的水性环境向所述核心的流入,从而通过穿过所述递送口的挤出造成药物释放。

[0162] 除所述活性成分以外,所述渗透装置的核心任选地包括渗透剂,所述渗透剂产生从使用环境向所述装置的核心运输水的驱动力。一类渗透剂是水可溶胀的亲水聚合物,其也被称为“渗透聚合物”和“水凝胶”,包括但不限于,亲水的乙烯基和丙烯酸聚合物、诸如藻酸钙的多糖、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(2-羟基乙基甲基丙烯

酸酯)、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、PVA/PVP与诸如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯的疏水单体的共聚物、含有大PEO嵌段的亲水聚氨酯、交联羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)和羧基乙基纤维素(CEC)、海藻酸钠、聚卡波非、明胶、黄原胶和淀粉羟乙酸钠。

[0163] 另一类渗透剂是渗透原(osmogen),其能够吸水以影响跨周围包衣屏障的渗透压梯度。合适的渗透原包括但不限于:无机盐,例如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾和硫酸钠;糖,例如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖和木糖醇;有机酸,例如抗坏血酸、苯甲酸、富马酸、柠檬酸、马来酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸、谷氨酸、对甲基苯磺酸、琥珀酸和酒石酸;脲;及其混合物。

[0164] 可以采用不同溶出速率的渗透剂来影响最初从所述剂型递送活性成分的速度。例如,诸如Mannogeme EZ(SPI Pharma,Lewes,DE)的无定形糖可以用于在前几小时内提供较快速递送以立即产生期望的治疗效果,并在延长的时间段内逐渐地且持续地释放剩余量以维持期望水平的治疗或预防效果。在这种情况下,以这样的速率释放活性成分来替代代谢的和排泄的活性成分的量。

[0165] 所述核心还可以包括多种如本文中所述的其他赋形剂和载体以增强所述剂型的表现或者促进稳定性或加工。

[0166] 可用于形成所述半透膜的材料包括各种等级的丙烯酸酯、乙烯基酯、醚、聚酰胺、聚酯和纤维质衍生物,其在生理学上相关的pH下是水可透过的且不溶于水的,或者易于通过化学改变(例如交联)而赋予水不溶性。可用于形成包衣的合适的聚合物的实例包括塑化的、未塑化的和增强的醋酸纤维素(CA)、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、CA丙酸酯、硝酸纤维素、醋酸丁酸纤维素(CAB)、CA氨基甲酸乙酯、CAP、CA氨基甲酸甲酯、CA琥珀酸酯、醋酸纤维素偏苯三甲酸酯(CAT)、CA二甲基氨基乙酸酯、CA碳酸乙酯、CA氯乙酸酯、CA草酸乙酯、CA磺酸甲酯、CA磺酸丁酯、CA对甲苯磺酸酯、乙酸琼脂、直链淀粉三乙酸酯、 $\beta$ 葡聚糖乙酸酯、 $\beta$ 葡聚糖三乙酸酯、乙醛乙酸二甲酯、槐豆胶的三乙酸酯、水合的乙烯-醋酸乙烯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚丙烯酸和酯以及聚甲基丙烯酸和酯及其共聚物、淀粉、葡聚糖、糊精、壳聚糖、胶原、明胶、聚烯烃、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚卤乙烯、聚乙烯基酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0167] 半透膜也可以是疏水的多微孔膜,其中所述孔基本上被气体填充且不会被水性介质润湿,但是可透过水,如在第5,798,119号美国专利中所公开的。这样的疏水的、但水透性的膜通常由疏水聚合物例如聚烯烃、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚卤乙烯、聚偏氟乙烯、聚乙烯基酯和醚、天然蜡和合成蜡组成。所述半透膜上的递送口可以在包衣后通过机械或激光打孔形成。还可以通过腐蚀水溶性材料塞或通过使所述膜在所述核心的缺口处的较薄部分破裂而在原位形成递送口。另外,可以在包衣过程中形成递送口。

[0168] 释放的活性成分的总量和释放速率可以基本上通过所述半透膜的厚度和孔隙率、所述核心的组成、以及所述递送口的数目、大小和位置进行调节。

[0169] 呈渗透控释剂型的药物组合物可以进一步包含本文所述的另外的常规赋形剂,以

促进所述制剂的性能或加工。

[0170] 根据本领域技术人员已知的常规方法和技术可以制备所述渗透控释剂型。

[0171] 在某些实施方案中,将本文提供的药物组合物配制为AMT控释剂型,其包含一种非对称渗透膜,所述非对称渗透膜包被包含所述活性成分和其他药学上可接受的赋形剂的核心。根据本领域技术人员已知的常规方法和技术,包括直接压片、干法制粒、湿法制粒和浸渍涂布方法,可以制备所述AMT控释剂型。

[0172] 在某些实施方案中,将本文提供的药物组合物配制为ESC控释剂型,所述ESC控释剂型包含渗透膜,所述渗透膜包被包含所述活性成分、羟基乙基纤维素和其他药学上可接受的赋形剂的核心。

[0173] 可以用多颗粒控释装置制造呈调释剂型的本文提供的药物组合物,所述多颗粒控释装置包含大量约10 $\mu$ m至约3mm、约50 $\mu$ m至约2.5mm、或约100 $\mu$ m至1mm直径的微粒、颗粒或小丸。通过本领域技术人员已知的方法,包括湿法制粒和干法制粒、挤出/滚圆、碾压、熔化-凝结、和喷涂种子核心,可以制备这样的多颗粒。

[0174] 可以将如本文中所述的其他赋形剂与所述药物组合物掺合以辅助加工和形成所述多颗粒。得到的颗粒本身可以构成所述多颗粒装置或者可以用多种薄膜形成材料包被,例如肠溶聚合物、水可溶胀的和可溶性的聚合物。所述多颗粒可以进一步加工为胶囊或片剂。

[0175] 靶向递送

[0176] 还可以将本文提供的药物组合物配制成靶向特定的组织、受体或要治疗的受试者的身体的其他区域,包括基于脂质体、基于重新包封的红细胞和基于抗体的递送系统。

[0177] 剂量

[0178] 在治疗、预防或改善抽搐病症或与VMAT2抑制有关的其他病况、病症或疾病的一种或多种症状中,适当的剂量水平通常是约0.001至100mg/千克患者体重/天(mg/kg/天)、约0.01至约80mg/kg/天、约0.1至约50mg/kg/天、约0.5至约25mg/kg/天或约1至约20mg/kg/天,所述剂量可以以单剂量或多剂量施用。在此范围内,所述剂量可以是0.005至0.05、0.05至0.5或0.5至5.0、1至15、1至20或1至50mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.001至100mg/kg/天。

[0179] 在某些实施方案中,所述剂量水平是约25至100mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.01至约40mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.1至约80mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.1至约50mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.1至约40mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.5至约80mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.5至约40mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.5至约25mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约1至约80mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约1至约75mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约1至约50mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约1至约40mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约1至约25mg/kg/天。

[0180] 在某些实施方案中,所述剂量水平是约5.0至150mg/天,并且在某些实施方案中是10至100mg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约80mg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约40mg/天。

[0181] 对于口服施用,所述药物组合物可以以片剂的形式提供,对于待治疗的患者的剂量的症状判断,所述片剂含有1.0至1,000mg活性成分,特别是约1、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约40、约45、约50、约75、约80、约100、约150、约200、约250、约300、约400、约500、约600、约750、约800、约900和约1,000mg活性成分。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约100mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约80mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约75mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约50mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约40mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约25mg活性成分的片剂形式提供。所述组合物可以以每天1至4次的方案施用,包括每天1次、2次、3次和4次。

[0182] 然而,应理解,任何特定患者的具体剂量水平和给药频率可以不同,这取决于多种因素,包括所使用的具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长短、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合、具体病况的严重性和经受治疗的宿主。

[0183] 本文提供的化合物还可以与其他药剂组合或组合使用,所述其他药剂可用于治疗、预防或改善本文提供的化合物对其有用的疾病或病况(包括抽搐病症和通常用抗精神病药物治疗的其他病况)的一种或多种症状。

[0184] 在某些实施方案中,本文提供的化合物还可以与典型的抗精神病药物组合或联合使用。在某些实施方案中,所述典型的抗精神病药物是氟奋乃静、氟哌啶醇、洛沙平、吗茛酮、奋乃静、匹莫齐特、舒必利、甲硫哒嗪或三氟拉嗪。在某些实施方案中,所述抗精神病药物是非典型抗精神病药物。在某些实施方案中,所述非典型抗精神病药物是阿立哌唑,阿塞那平,氯氮平,伊潘立酮,奥氮平,帕潘立酮,喹硫平,利培酮或齐拉西酮。在某些实施方案中,所述非典型抗精神病药物是氯氮平。

[0185] 此类其他药剂或药物可以与本文提供的化合物同时或依次以其常用途径和用量施用。当本文提供的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,可以利用除含有本文提供的化合物以外还含有这样的其他药物的药物组合物,但不要求这样。因此,本文提供的药物组合物包括除含有本文提供的化合物以外还含有一种或多种其他活性成分或治疗剂的药物组合物。

[0186] 本文提供的化合物与第二种活性成分的重量比可以变化,并取决于每种成分的有效剂量。通常,将使用每一种的有效剂量。因而,例如,当本文提供的化合物与第二种药物或含有这样的其他药物的药物组合物组合使用时,所述微粒与第二种药物的重量比可以为约1,000:1至约1:1,000、或约200:1至约1:200。

[0187] 本文提供的微粒和其他活性成分的组合通常也将在前述范围内,但是在每种情况下,应使用有效剂量的每种活性成分。

[0188] 以下实施例中提供了本公开的实施方案的实例。以下实施例仅以示例的方式提出,并且有助于普通技术人员使用本公开。实施例不意图以任何方式另外限制本公开的范围。

## 实施例

### [0189] 实施例1

[0190] 在健康受试者中评估利福平对缬苯那嗪甲苯磺酸盐的药代动力学的作用的I期、开放标签、单序列交叉研究

[0191] 这是在总计12位健康受试者(6位男性和6位女性)中对缬苯那嗪甲苯磺酸盐的I期、开放标签、单序列交叉、药物相互作用研究。在提供知情同意后,在第1天(研究药物施用的第一天)之前21天内,筛查受试者的参与本研究的合格性。符合合格性标准的受试者在第-1天(给药之前那天)的早晨入住研究中心。受试者在第1天和第11天在0800小时至1000小时接受单剂量80mg的缬苯那嗪甲苯磺酸盐。此外,受试者在第5天(在采集96小时PK样品后)至第14天在0830小时至1030小时每天一次接受600mg利福平(300mg×2个胶囊)。要求受试者在接受研究药物(缬苯那嗪甲苯磺酸盐和利福平)之前禁食过夜。在第15天(最终研究日或当提前终止时)在所有安全性评估和研究评估已经完成,受试者离开研究中心。

[0192] 在研究期间的计划时间内,采集血液样品用于PK分析NBI-98854及其代谢物、NBI-98782和NBI-136110以及用于利福平血浆浓度测定。在整个研究期间评估安全性。

[0193] 口服施用NBI-98854 40mg胶囊。NBI-98854的剂量基于二甲苯磺酸盐(剂量表述为游离碱)。在研究期间在第1天和第11天,受试者接受单剂量NBI-98854 80mg(作为两个40mg胶囊)两次。

[0194] 口服施用利福平300mg胶囊。在第5天(在采集96小时NBI-98854PK样品后)至第14天在0830小时至1030小时,受试者接受单剂量利福平600mg(作为两个300mg胶囊)。

### [0195] 药代动力学

[0196] 在第1天和第11天NBI-98854给药之前30分钟和NBI-98854给药后15、30和45分钟以及1、1.5、2、3、4、8、12、18、24、48、72和96小时或当提前终止时,采集血液样品以测定NBI-98854及代谢物NBI-98782和NBI-136110的血浆浓度。

[0197] • 评估NBI-98854、NBI-98782和NBI-136110的以下血浆PK参数:

[0198] • 从0至24小时(AUC<sub>0-24</sub>)的血浆浓度对时间曲线下的面积(AUC)

[0199] • 从0小时至最后可测量浓度(AUC<sub>t<sub>last</sub></sub>)的AUC

[0200] • 从0小时外推至无限(AUC<sub>0-∞</sub>)的AUC

[0201] • 最大血浆浓度(C<sub>max</sub>)

[0202] • 在第一可测量浓度之前的时间(T<sub>lag</sub>)

[0203] • 表观终末半衰期(t<sub>1/2</sub>)

[0204] • 至最大血浆浓度的时间(t<sub>max</sub>)

[0205] • 表观平均滞留时间(MRT)

[0206] • 代谢物NBI-98782和NBI-136110与母体药物NBI-98854的摩尔比

[0207] 仅计算NBI-98854的以下血浆PK参数:

[0208] • 口服施用后表观全身性清除率(CL/F)

[0209] • 口服施用后终末阶段期间的表观分布体积(V<sub>z</sub>/F)

[0210] t<sub>max</sub>、T<sub>lag</sub>、t<sub>1/2</sub>、MRT和V<sub>z</sub>/F的PK数据四舍五入为2位有效数字并且全部其他参数(AUC<sub>0-24</sub>、AUC<sub>t<sub>last</sub></sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub>和CL/F)四舍五入为3位有效数字。如果末位有效数字右侧的数字>5,则末位有效数字向上舍入,并且若其右侧的数字<4,则末位有效数字舍去。

[0211] 在第5天和第11天给药前30分钟和利福平给药后1、2.5、3.5、7.5、11.5和23.5小时；在第6天至第10天和第12天至第13天利福平给药后2.5小时；在第14天利福平给药后2.5小时和8小时；以及在第15天（最终研究日或提前终止时）约0800小时，采集血液样品以测定利福平血浆浓度。计算利福平的以下血浆PK参数： $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ 、 $C_{max}$ 和 $t_{max}$ 。

[0212]  $t_{max}$ 、 $T_{lag}$ 、 $t_{1/2}$ 、MRT和 $V_z/F$ 的PK数据四舍五入为2位有效数字并且全部其他参数（ $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 和 $CL/F$ ）四舍五入为3位有效数字。如果末位有效数字右侧的数字 $\geq 5$ ，则末位有效数字向上舍入，并且若其右侧的数字 $\leq 4$ ，则末位有效数字舍去。

[0213] 药代动力学结果

[0214] 与仅施用NBI-98854相比，同时施用NBI-98854和利福平导致NBI-98854的 $C_{max}$ 下降约30%并且 $AUC_{0-\infty}$ 下降约70%。几何平均值比率的90%置信区间（CI）（ $C_{max}$ 为57.9%至80.3%；并且 $AUC_{0-\infty}$ 为25.5%至30.1%）位于80%至125%的“无影响”范围外，表明用利福平进行治疗影响NBI-98854的 $AUC_{0-\infty}$ 和 $C_{max}$ 。当NBI-98854与利福平一起施用，NBI-98854的平均 $t_{1/2}$ 从16小时降低至10小时。NBI-98854 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $t_{1/2}$ 的这种降低与利福平诱导型细胞色素P450（CYP）酶（例如，CYP3A4）在代谢NBI-98854中发挥明显作用的体外数据一致。

[0215] 与仅施用NBI-98854相比，共同施用NBI-98854和利福平还导致活性代谢物NBI-98782的 $C_{max}$ 下降约50%并且 $AUC_{0-\infty}$ 下降约80%。几何平均值比率的90%CI位于80%至125%的“无影响”范围外。当NBI-98854与利福平一起施用，NBI-98782的平均 $t_{1/2}$ 从19小时降低至12小时。NBI-98782 $C_{max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 的这种降低可能是由于其形成因NBI-98854的生物利用度降低和/或利福平诱导型CYP酶（例如，CYP3A4）对NBI-98782的代谢增加而减少。

[0216] 对于代谢物NBI-136110，平均 $C_{max}$ 增加1.4倍；然而，与仅施用NBI-98854相比，在用NBI-98854加利福平进行治疗后，平均 $AUC_{0-\infty}$ 降低约70%。几何平均值比率的90%CI位于80%至125%的“无影响”范围外。当NBI-98854与利福平一起施用，NBI-136110的平均 $t_{1/2}$ 从27小时降低至12小时。NBI-136110 $C_{max}$ 的增加与体外数据一致，表明CYP3A4参与NBI-98854转化成NBI-136110。另外，NBI-136110的AUC和 $t_{1/2}$ 的降低提供了NBI-136110由利福平诱导型CYP酶（例如，CYP3A4）进一步代谢的证据。

[0217] 药代动力学参数总结

参数 统计学	NBI-98854 (80 mg) (N=11)	NBI-98854 (80 mg) + 利福平(600 mg) (N=11)
AUC <sub>0-24</sub> (ng hr/mL) 平均值(SD) 几何 CV%	4480 (897) 19.8	1510 (471) 27.2
AUC <sub>0-tlast</sub> (ng hr/mL) 平均值(SD) 几何 CV%	5930 (1180) 20.0	1670 (555) 27.8
AUC <sub>0-∞</sub> (ng hr/mL) 平均值(SD) 几何 CV%	6020 (1210) 20.2	1700 (553) 27.3
C <sub>max</sub> (ng/mL) 平均值(SD) 几何 CV%	795 (386) 45.5	542 (299) 42.9
[0218] t <sub>max</sub> (小时) 中值(最大值, 最小值)	0.75 (0.50, 2.1)	0.75 (0.50, 1.0)
T <sub>lag</sub> (小时) 平均值(SD)	0.12 (0.13)	0.091 (0.13)
t <sub>1/2</sub> (小时) 平均值(SD) 几何 CV%	16 (2.3) 15	10 (2.1) 28
MRT (小时) 平均值(SD) 几何 CV%	17 (2.8) 16	8.7 (1.3) 17
CL/F (L/小时) 平均值(SD) 几何 CV%	13.8 (2.77) 20.2	50.3 (11.4) 27.3
Vz/F (L) 平均值(SD) 几何 CV%	330 (79) 25	730 (230) 37

[0219] 下文提供用与利福平组合的NBI-98854或单一NBI-98854治疗后NBI-98854的AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>的几何平均值比率和相关的90%CI。

参数	比率 <sup>a</sup> (%) (NBI-98854 与利福平一起对比单一 NBI-98854)	90%置信区间 <sup>b</sup>
[0220] AUC <sub>0-∞</sub> (ngxhr/mL)	27.7	25.5, 30.1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	68.2	57.9, 80.3

[0221] <sup>a</sup>几何最小二乘平均值的比率基于使用对数变换(底数10)数据的混合模式。

[0222] <sup>b</sup>几何平均值比率的90%置信区间基于使用对数变换(底数10)数据的最小二乘平均值

[0223] 与单一NBI-98854相比,NBI-98854与利福平组合施用后NBI-98854的AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>的几何平均值比率分别是27.7%和68.2%。AUC<sub>0-∞</sub>(25.5%至30.1%)和C<sub>max</sub>(57.9%至80.3%)的相应上限和下限90%CI界限位于80%至125%的“无影响”范围外,表明用利福平进行治疗对NBI-98854AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>的作用。

[0224] 下文总结用单一NBI-98854或NBI-98854与利福平组合治疗后NBI-98782的PK参数。

参数 统计学	NBI-98854 (80 mg) (N=11)	NBI-98854 (80 mg) + 利福平(600 mg) (N=11)
AUC <sub>0-24</sub> (ngxh/mL) 平均值(SD) 几何 CV%	364 (90.9) 24.0	115 (32.3) 25.0
AUC <sub>0-tlast</sub> (ngxh/mL) 平均值(SD) 几何 CV%	665 (193) 26.0	153 (43.9) 23.7
AUC <sub>0-∞</sub> (ngxh/mL) 平均值(SD) 几何 CV%	689 (203) 26.5	156 (43.9) 23.2
[0225] C <sub>max</sub> (ng/mL) 平均值(SD) 几何 CV%	21.5 (4.60) 22.6	11.2 (5.83) 44.8
t <sub>max</sub> (小时) 中值(最大值, 最小值)	4.0 (0.52, 18)	3.0 (0.50, 4.0)
T <sub>lag</sub> (小时) 平均值(SD)	0.25 (0.16)	0.23 (0.075)
t <sub>1/2</sub> (小时) 平均值(SD) 几何 CV%	19 (2.3) 13	12 (1.7) 15
MRT (小时) 平均值(SD) 几何 CV%	28 (3.8) 14	17 (2.5) 15

[0226] NBI-98854加利福平治疗后NBI-98782的平均C<sub>max</sub>比单一NBI-98854治疗后的平均C<sub>max</sub>低约50%。NBI-98854与利福平组合治疗后NBI-98782的平均AUC<sub>0-∞</sub>比单一NBI-98854治疗后的平均AUC<sub>0-∞</sub>低约80%。在NBI-98854加利福平治疗(3.0小时)和单一NBI-98854治疗(4.0小时)后,中位t<sub>max</sub>值类似,并且在NBI-98854加利福平治疗后的平均t<sub>1/2</sub>比单一NBI-98854治疗(分别是12小时和19小时)后的平均t<sub>1/2</sub>低。

[0227] 在单一NBI-98854治疗和NBI-98854与利福平组合治疗后,NBI-98782的AUC<sub>0-24</sub>、AUC<sub>tlast</sub>、t<sub>1/2</sub>和MRT的PK变异性(即,几何CV%)通常相似;但是在NBI-98854与利福平组合后,其C<sub>max</sub>的PK变异性较高。

[0228] 与单一NBI-98854相比,NBI-98854与利福平组合施用后NBI-98782的AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>的几何平均值比率分别是22.8%和48.5%。AUC<sub>0-∞</sub>(20.5%至25.4%)和C<sub>max</sub>(41.3%至56.9%)的相应上限和下限90%CI界限位于80%至125%的“无影响”范围外,表明用利福平进行治疗影响NBI-98782AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>。

[0229] 单一NBI-98854或NBI-98854与利福平组合的平均NBI-136110血浆浓度对时间的曲线示于以下。

参数 统计学	NBI-98854 (80 mg) (N=11)	NBI-98854 (80 mg) + 利福平 (600 mg) (N=11)
AUC <sub>0-24</sub> (ngxh/mL)		
平均值(SD)	963 (271)	554 (133)
几何 CV%	39.8	22.3
AUC <sub>0-tlast</sub> (ngxh/mL)		
平均值(SD)	1890 (451)	658 (166)
几何 CV%	28.3	22.4
AUC <sub>0-∞</sub> (ngxh/mL)		
平均值(SD)	2080 (463)	663 (166)
几何 CV%	24.0	22.3
[0230] C <sub>max</sub> (ng/mL)		
平均值(SD)	59.8 (16.9)	81.5 (24.6)
几何 CV%	45.7	29.6
t <sub>max</sub> (小时)		
中值(最大值, 最小值)	3.0 (2.0, 8.0)	1.5 (0.75, 2.1)
T <sub>lag</sub> (小时)		
平均值(SD)	0.23 (0.14)	0.16 (0.13)
t <sub>1/2</sub> (小时)		
平均值(SD)	27 (6.7)	12 (3.0)
几何 CV%	21	23
MRT (小时)		
平均值(SD)	39 (11)	12 (1.5)
几何 CV%	23	13

[0231] NBI-98854与利福平组合治疗后的平均C<sub>max</sub>比单一NBI-98854治疗后的平均C<sub>max</sub>高约1.4倍。NBI-98854与利福平组合治疗后NBI-136110的平均AUC<sub>0-∞</sub>比单一NBI-98854治疗后的平均AUC<sub>0-∞</sub>低约70%。NBI-98854与利福平组合治疗后的中值t<sub>max</sub>比单一NBI-98854治疗后的中值t<sub>max</sub>短1.5小时(1.5小时与3.0小时)。NBI-98854与利福平组合治疗后NBI-136110的平均t<sub>1/2</sub>比单一NBI-98854治疗后的平均t<sub>1/2</sub>短约40%。在单一NBI-98854治疗和NBI-98854与利福平组合治疗后,NBI-136110的AUC<sub>tlast</sub>和t<sub>1/2</sub>的PK变异性(即,几何CV%)通常相似;但是在NBI-98854与利福平组合后,其AUC<sub>0-24</sub>、MRT和C<sub>max</sub>的PK变异性较低。

[0232] 与单一NBI-98854相比,NBI-98854与利福平组合施用的后NBI-136110的AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>的几何平均值比率分别是31.9%和139.5%。AUC<sub>0-∞</sub>(28.9%至35.2%)和C<sub>max</sub>(112.3%至173.3%)的90%CI位于80%至125%的“无影响”范围外,表明用利福平进行治疗对NBI-136110AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>的作用。

[0233] 与仅施用NBI-98854相比,同时施用NBI-98854和利福平导致NBI-98854的C<sub>max</sub>下降约30%并且AUC<sub>0-∞</sub>下降约70%。几何平均值比率的90%CI(C<sub>max</sub>为57.9%至80.3%;并且AUC<sub>0-∞</sub>为25.5%至30.1%)位于80%至125%的“无影响”范围外,表明用利福平进行治疗对NBI-98854AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>的作用。当NBI-98854与利福平一起施用时,NBI-98854的平均t<sub>1/2</sub>从16小时降低至10小时。NBI-98854C<sub>max</sub>和AUC的这种降低与利福平诱导型CYP酶(例如,CYP3A4)在代谢NBI-98854中发挥显著作用的体外数据一致。

[0234] 与仅施用NBI-98854相比,同时施用NBI-98854和利福平还导致活性代谢物NBI-98782的C<sub>max</sub>下降约50%并且AUC<sub>0-∞</sub>下降约80%。几何平均值比率的90%CI位于80%至125%的“无影响”范围外。当NBI-98854与利福平一起施用时,NBI-98782的平均t<sub>1/2</sub>从19小时降低至12小时。NBI-98782C<sub>max</sub>和AUC的这种降低可能是由于其形成因NBI-98854的生物利用度降低和/或利福平诱导型CYP酶(例如,CYP3A4)对NBI-98782的代谢增加而减少。

[0235] 对于代谢物NBI-136110,平均 $C_{max}$ 增加1.4倍;然而,与仅施用NBI-98854相比,在用NBI-98854加利福平进行治疗后,平均 $AUC_{0-\infty}$ 降低少约70%。几何平均值比率的90%CI位于80%至125%的“无影响”范围外。当NBI-98854与利福平一起施用时,NBI-136110的平均 $t_{1/2}$ 从27小时降低至12小时。NBI-136110的 $C_{max}$ 增加与体外数据一致,表明CYP3A4参与NBI-98854转化成NBI-136110。另外,NBI-136110的 $AUC_{0-\infty}$ 降低提供了NBI-136110由利福平诱导型CYP酶(例如,CYP3A4)进一步代谢的证据。

[0236] 安全性

[0237] 基于不良事件(AE)、临床实验室试验、生命体征、体格检查和心电图(ECG)评估安全性。

[0238] 统计方法:用描述性统计学并且在图中总结NBI-98854、其代谢物NBI-98782和NBI-136110以及利福平的血浆浓度。方差分析(ANOVA)模型用于比较与利福平一起施用的NBI-98854的 $AUC_{0-\infty}$ 和 $C_{max}$ (“试验”)与单一NBI-98854的 $AUC_{0-\infty}$ 和 $C_{max}$ (“参比”)。还评估了NBI-98854和利福平的代谢物的PK参数。使用描述性统计学总结安全性数据。

[0239] 安全性结果

[0240] 这项研究中未报告因AE所致的死亡、严重或重度治疗发生的不良事件(TEAE)或停止。在启用利福平后,全部12位受试者(100%)均出现色素尿。色素尿是利福平的已知的副作用。其他最频繁报告的AE是头痛(3位受试者,25.0%)。

[0241] 除了色素尿以外,各治疗报告之间的AE的数目和类型不存在重大差异。在研究期间,临床实验室试验结果、生命体征量值或ECG参数在临床上没有显著变化,并且各自之间未记录到临床上重要的差异。大部分受试者在研究期间具有正常的体格检查并且认定没有异常发现在临床上重要的。从基线至最终就诊,不存重大的体重变化。使用Fridericia式(QTcF)间期>450毫秒或离基线的最大增加>30毫秒,没有受试者具有校正的QT间期。

[0242] 下文依据治疗总结经历TEAE的受试者的数目和百分数。

[0243] 经历治疗发生的不良事件的受试者的数目和百分数(安全分析集)

	NBI-98854 (80 mg) <sup>a</sup>	利福平 (600 mg) <sup>b</sup>	NBI-98854 (80 mg) + 利福平(600 mg) <sup>c</sup>
	N=12	N=12	N=11
[0244] 优选术语	n (%)	n (%)	n (%)
总计	6 (50.0)	12 (100)	1 (9.1)
腹痛	1 (8.3)	0	0
上腹痛	0	1 (8.3)	1 (9.1)

[0245] 非心源性胸痛	0	1 (8.3)	0
血管穿刺部位出血	1 (8.3)	0	0
节肢动物叮咬	1 (8.3)	0	0
头痛	3 (25.0)	0	1 (9.1)
感觉减退	0	0	1 (9.1)
感觉异常	0	1 (8.3)	0
色素尿	0	12 (100)	0

[0246] a在第一剂量的(第1天)的NBI-98854时或之后、但在第一剂量的利福平之前发作。

[0247] b在第一剂量的利福平时或之后、但在第11天NBI-98854加利福平给药之前发作。

[0248] c在第11天NBI-98854加利福平给药时或之后发作。

[0249] 注:受试者对于每个系统器官类型或优选术语可以具有多于一个TEAE。

[0250] 结论

[0251] NBI-98854的主要代谢清除途径是形成活性代谢物NBI-98782的酯水解及形成NBI-136110的单氧化。体外研究已经提示,NBI-98854水解以形成NBI-98782可能以酶促方式(经由酯酶)和非酶促方式(经由化学水解)发生,而CYP3A4/5是涉及NBI-98854氧化代谢的主要酶。代谢物NBI-98782的氧化代谢主要由CYP2D6介导,以及来自CYP3A4/5(和可能其他酶)的贡献。鉴于CYP酶在代谢和消除NBI-98854中的作用,预期多效性CYP诱导剂如利福平将降低NBI-98854及其代谢物的全身暴露量。

[0252] 来自本研究的数据提供了显示以下情况的临床数据:同时施用NBI-98854和利福平导致NBI-98854的全身暴露量下降,这与诱导型CYP酶(例如,CYP3A4)在代谢NBI-98854中发挥显著作用一致。NBI-98782的全身暴露量降低,这可能是由于(1)NBI-98854的生物利用度降低和/或(2)利福平诱导型CYP酶(例如,CYP3A4)对NBI-98782的代谢增加。利福平对NBI-136110暴露量测量值的作用以 $C_{max}$ 升高、但AUC下降为特征。NBI-136110的 $C_{max}$ 增加与体外数据一致,这表明CYP3A4参与NBI-98854转化成NBI-136110。预期这条途径的诱导将增加NBI-136110形成速率,如 $C_{max}$ 升高所证明。相反,NBI-136110的 $AUC_{0-\infty}$ 和 $t_{1/2}$ 的降低提供了NBI-136110由肝脏CYP酶代谢并消除的证据。

[0253] 总体上,NBI-98854在本研究中是良好耐受的。未报道死亡或严重或重度TEAE并且没有受试者因TEAE而停止研究。在研究期间,临床实验室试验结果、生命体征量值或ECG参数在临床上没有显著变化。

[0254] 同时施用NBI-98854和利福平导致NBI-98854和NBI-98782的全身暴露量下降。

[0255] 当单独施用或与利福平共同施用, NBI-98854 80mg在健康的受试者中是良好耐受的。

[0256] 实施例2:缬苯那嗪、四苯喹嗪及其代谢物的药理学表征

[0257] 经口服施用,TBZ被还原以形成四种独立的异构仲醇代谢物,统称为二氢四苯喹嗪(DHTBZ),其含有三个非对称碳中心(C-2、C-3和C-11 $\beta$ ),其可以假定产生八种立体异构体。然而,由于C-3和C-11 $\beta$ 碳具有固定的相对构型,因此仅可能有四种立体异构体:(R,R,R-DHTBZ或(+)- $\alpha$ -DHTBZ(备用命名法(alternate nomenclature))或NBI-98782(实验室命名法);S,S,S-DHTBZ或(-)- $\alpha$ -DHTBZ或NBI-98771;S,R,R-DHTBZ或(+)- $\beta$ -DHTBZ或NBI-98795;以及R,S,S-DHTBZ或(-)- $\beta$ -DHTBZ或NBI-98772。

[0258] 通过抑制 $[^3H]$ -DHTBZ与大鼠前脑膜的结合,测量每种化合物的亲和力。还计算并展示了相对于R,R,R-DHTBZ的亲和力。数据报告为用于统计计算的 $K_i$ 的负对数( $pK_i$ )和用于确定平均值和SEM的正态分布的结合参数。由平均 $pK_i$ 确定 $K_i$ 值为 $10^{-pK_i}$ 。R,R,R-DHTBZ立体异构体以最高亲和力与大鼠和人VMAT2两者结合( $K_i=1.0$ 至 $4.2$ nM)。相比之下,剩余三种DHTBZ立体异构体(S,R,R-DHTBZ、S,S,S-DHTBZ、R,S,S-DHTBZ)分别以 $9.7$ 、 $250$ 和 $690$ nM的 $K_i$ 值与VMAT2结合。

[0259] 大鼠前脑中的体外VMAT2结合亲和力

化合物	VMAT2			
	K <sub>i</sub> , nm	pK <sub>i</sub> 平均值 (SEM)	N	相 对 于 R,R,R-DHTBZ 的亲 和 力 <sup>a</sup>
[0260] R,R,R-DHTBZ	4.2	8.38 (0.42)	27	1.0
S,R,R-DHTBZ	9.7	8.01 (0.32)	6	2.3
S,S,S-DHTBZ	250	6.60 (0.22)	4	60
R,S,S-DHTBZ	690	6.16 (0.05)	5	160

[0261] <sup>a</sup>使用同一研究中测定的K<sub>i</sub>值,计算相对于R,R,R-DHTBZ的亲合力

[0262] 缬苯那嗪 (VBZ, NBI-98854) 的主要代谢清除途径是水解 (以形成R,R,R-DHTBZ) 和单氧化 (以形成代谢物NBI-136110)。R,R,R-DHTBZ和NBI-136110 (VBZ的两种最丰富循环型代谢物) 逐渐地形成并且它们的血浆浓度下降, 并且半寿期与VBZ类似。

[0263] 测试VBZ及其代谢物R,R,R-DHTBZ和NBI-136110抑制 [<sup>3</sup>H]-DHTBZ与细胞系或天然组织中的VMAT2的结合的能力。通过抑制结合至人血小板或大鼠纹状体膜的 [<sup>3</sup>H]-DHTBZ, 测量每种化合物的亲合力。还计算并展示了相对于R,R,R-DHTBZ的亲合力。数据报告为用于统计计算的K<sub>i</sub>的负对数 (pK<sub>i</sub>) 和正态分布的结合参数以用于确定平均值和SEM (每种组织中的每种化合物, n=4)。由平均pK<sub>i</sub>确定K<sub>i</sub>值为10<sup>(-pK<sub>i</sub>)</sup>。初级代谢物R,R,R-DHTBZ是大鼠纹状体和血小板匀浆中最强力的VMAT2抑制剂。

[0264] 缬苯那嗪及其代谢物的体外VMAT2结合亲合力

化合物	大鼠纹状体			人血小板		
	K <sub>i</sub> , nm	pK <sub>i</sub> 平均值 (SEM)	相 对 于 R,R,R-DHTBZ 的亲 和 力	K <sub>i</sub> , nm	pK <sub>i</sub> 均数 (SEM)	相 对 于 R,R,R-DHTBZ 的亲 和 力
[0265] 缬苯那嗪	110	6.95 (0.02)	39	150	6.82 (0.02)	45
R,R,R-DHTBZ	1.98	8.70 (0.09)	1.0	3.1	8.52 (0.03)	1.0
NBI-136610	160	6.80 (0.02)	57	220	6.65(0.04)	67

[0266] VBZ和NBI-136110对VMAT2抑制具有相似的影响,但K<sub>i</sub>值是R,R,R-DHTBZ的K<sub>i</sub>值 (更低的亲合力) 的大概40-65倍。通过大鼠前脑中DHTBZ立体异构体 (即, TBZ代谢物) 的放射配体结合分析,证实了这些结果,所述结果还显示R,R,R-DHTBZ是最强力的VMAT2的抑制剂,随后是S,R,R-DHTBZ。相比而言,发现TBZ的另外两种初级代谢物S,S,S-DHTBZ和R,S,S-DHTBZ是不良的VMAT2抑制剂,其亲合力比R,R,R-DHTBZ弱大概60倍和160倍。

[0267] 在多类别蛋白质靶标的广泛Cerep筛选中评估VBZ及其代谢物R,R,R-DHTBZ和NBI-136110对VMAT2以外的其他靶标的亲合力,所述的蛋白质靶标包括GPCR、细胞表面单胺转运体和离子通道 (包括心脏钾通道)、人乙酰胆碱样运动紊乱相关基因 (human ether-à-go-go-related gene, HERG)。

[0268] 对这些化合物的超过80种靶标的多靶标活性筛选 (Cerep筛选) 显示,VBZ及其代谢物R,R,R-DHTBZ和NBI-136110在1至10μM的浓度下以超过50%的形式不抑制同源配体与任何靶标的结合。相反,其他三种DHTBZ立体异构体 (S,R,R-DHTBZ、S,S,S-DHTBZ、R,S,S-DHTBZ) (其为TBZ的代谢物而非VBZ的代谢物) 对配体与多种受体亚型的结合显示出>50%的抑制,所述受体亚型包括血清素受体、多巴胺受体和肾上腺素能受体。结果表示为对照特异

性结合的百分数：(受试化合物特异性结合/对照特异性结合) × 100。全部化合物均在1或10 μM终浓度下进行测试并且结果是作为Cerep (每种靶标下每种化合物n=2) 下的初始筛选进行的较大的80种靶标组的节选。加粗的结果 (>50%) 表示靶标受体的活性。

[0269] 缙苯那嗪和DHTBZ立体异构体对多巴胺受体、血清素受体和肾上腺素能受体的体外活性

受体靶标	缙苯那嗪	<i>R,R,R</i> -DHTBZ	<i>S,R,R</i> -DHTBZ	<i>S,S,S</i> -DHTBZ/ <i>R,S,S</i> -DHTBZ <sup>a</sup>
血清素 5-HT <sub>1A</sub>	26	17	<b>69</b>	<b>96</b>
血清素 5-HT <sub>2A</sub>	1	-4	3	<b>84</b>
血清素 5-HT <sub>7</sub>	4	3	<b>80</b>	<b>98</b>
多巴胺 D <sub>1</sub>	8	-6	-5	<b>82</b>
多巴胺 D <sub>2(s)</sub>	2	6	25	<b>89</b>

[0271] <sup>a</sup>出于广谱筛选 (broad panel screen) 的目的, *S,S,S*-和*R,S,S*-代谢物作为50/50混合物进行测试。

[0272] 为了更详细地描述单胺体系, 对TBZ和VBZ的共同代谢物 (*R,R,R*-DHTBZ) 及TBZ和VBZ独有的其他相关代谢物的多巴胺受体亚型、血清素受体亚型和肾上腺素能受体亚型以及多巴胺转运体 (DAT)、血清素转运体 (SERT) 和去甲肾上腺素转运体 (NET) 进行详细的放射配体结合试验。这种详细分析揭示*R,R,R*-DHTBZ对VMAT2转运体的高特异性和其他TBZ代谢物的非特异性活性, 包括对多巴胺受体亚型和血清素受体亚型的相对高的亲和力。有趣的是, *R,R,R*-DHTBZ代谢物相对于单胺受体显示出最大的非选择性。TBZ代谢物或VBZ代谢物均对单胺转运体DAT、SERT或NET没有任何亲和力。为了完成VMAT2的选择性谱, 在表达VMAT1的细胞中测试这些化合物对人VMAT1转运体的功能活性。尽管VMAT1的非选择性不可逆性高亲和力摄取抑制剂-利血平大幅度抑制通过VMAT1的摄取, 但是在高达10 μM的浓度下, 不存在明显的TBZ、VBZ或其代谢物*R,R,R*-DHTBZ或NBI-136110的抑制活性。对于VMAT1和VMAT2两者, 在未转染的宿主细胞中测量摄取并且发现其与在过量利血平存在下转染的细胞相似。

[0273] 放射配体结合试验和广谱筛选表明, 除了对VMAT2转运体的效力不同外, TBZ的两种其他DHTBZ代谢物 (*S,S,S*-DHTBZ和*R,S,S*-DHTBZ) 与D1受体和D2受体相互作用。由于VBZ不代谢成这些DHTBZ立体异构体中的任一种, 故其直接或间接通过代谢物对突触后多巴胺受体的影响不存在。

[0274] 另外, 来自广谱筛选的结果显示, VBZ及其主要代谢物 (*R,R,R*-DHTBZ和NBI-136110) 对超过80个结合位点 (包括受体、单胺转运体和离子通道) 具有很小的亲和力或没有亲和力。该谱表明脱靶药理学效应的可能性低。此外, 使用TBZ、VBZ及其代谢物*R,R,R*-DHTBZ和NBI-136110的摄取研究证实了这些化合物对VMAT2的选择性, 因为与已知的VMAT1/VMAT2抑制剂利血平相比, 它们对通过VMAT1的单胺的摄取没有明显影响。

[0275] 使用药理作用的两种体内替代测量, 明显地证明了VBZ的选择性和特异性。已知经由肾上腺素能活化和来自垂体的催乳素释放而发生的通过D2多巴胺受体得以调节的上睑下垂证明了用TBZ和VBZ的治疗之间的差异。TBZ、VBZ和*R,R,R*-DHTBZ以等同的方式诱导上睑下垂。这证实, 通过给药TBZ或VBZ所形成的代谢物或者活性代谢物本身 (*R,R,R*-DHTBZ) 的给

药均对影响突触前单胺释放的VMAT2具有活性(在这种情况下,与去甲肾上腺素释放有关)以特定地诱导上睑下垂。在相似治疗后,但这次使用催乳素释放作为多巴胺能调节的替代物,R,R,R-DHTBZ和VBZ(在更低的程度上)引起与TBZ相似的血清催乳素水平升高。

[0276] 上文描述的多种实施方案可以组合以提供其他实施方案。本说明书中所引用的和/或申请数据表中所列的全部美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利公开均通过引用整体并入本文。如有必要,可以修改实施方案的诸方面,以利用各专利、申请和公开的构思进一步提供其他实施方案。

[0277] 可以根据以上详细描述对实施方案做出这些变化和其他改变。通常,在以下权利要求书中,所用术语不应当解释成将权利要求限制于说明书和权利要求书中公开的具体实施方案,而应当解释成包括全部可能的实施方案连同此权利要求书所享有的等同物的全部范围。因此,权利要求不受本公开限制。