



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112261938 A

(43) 申请公布日 2021.01.22

(21) 申请号 201980023215.6

(22) 申请日 2019.02.08

(30) 优先权数据

62/628,020 2018.02.08 US

62/628,541 2018.02.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.09.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/017201 2019.02.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/157273 EN 2019.08.15

(71) 申请人 奥维德医疗公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 马修·杜林

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 高瑜 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

权利要求书6页 说明书41页

(54) 发明名称

(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸和(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸在治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、注意缺陷多动障碍和成瘾中的用途

(57) 摘要

提供了用(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法。提供了用(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法。还提供了可以被用于改善耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾中的一种或更多种症状的治疗性组合物。

1. 一种治疗耳鸣的方法,包括将从0.01mg至500mg的量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中所述方法提供所述患者的耳鸣的一种或更多种症状的改善。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述改善被提供在施用之后持续多于6小时。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者被施用包含约1mg至100mg的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的组合物。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者被施用包含约从25mg至80mg的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的组合物。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中在二十四小时时间段内被施用至所述受试者的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的总量在1mg和500mg之间。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐被每天施用从一次至四次。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中施用经由选自由口服、含服、舌下、直肠、外用、鼻内、阴道和肠胃外组成的组的途径来完成。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法提供选自由以下组成的组的至少一种症状的改善:在一只耳朵或两只耳朵中的嗡嗡响、喘鸣症、静电噪声、蜂鸣声、嘶嘶声、嗖声、蟋蟀噪声、手提钻噪声和/或哨声。

9. 一种治疗耳鸣的方法,包括将从0.01mg至75mg的量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至患有耳鸣的受试者。

10. 根据权利要求9所述的治疗耳鸣的方法,其中所述受试者被施用从0.1mg至50mg的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求9所述的治疗耳鸣的方法,其中所述受试者被施用从0.1mg至10mg的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求9所述的治疗耳鸣的方法,其中在二十四小时时间段内被施用至所述受试者的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐的总量在1mg和10mg之间。

13. 根据权利要求9所述的治疗耳鸣的方法,其中(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐被每天施用从一次至四次。

14. 根据权利要求9所述的治疗耳鸣的方法,其中施用经由选自由口服、含服、舌下、直肠、外用、鼻内、阴道和肠胃外组成的组的途径来完成。

15. 根据权利要求9所述的治疗耳鸣的方法,其中所述方法提供选自由以下组成的组的至少一种症状的改善:在一只耳朵或两只耳朵中的嗡嗡响、喘鸣症、静电噪声、蜂鸣声、嘶嘶声、嗖声、蟋蟀噪声、手提钻噪声和/或哨声。

16. 一种治疗急性感音神经性听力损失的方法,包括将从0.01mg至500mg的量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中所述方法提供所述患者的耳鸣的一种或更多种症状的改善。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述改善被提供在施用之后持续多于6小时。

18. 根据权利要求16所述的方法,其中所述患者被施用包含约1mg至100mg的(1S,3S)-

3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的组合物。

19. 根据权利要求16所述的方法,其中所述患者被施用包含约从25mg至80mg的(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的组合物。

20. 根据权利要求16所述的方法,其中在二十四小时时间段内被施用至所述受试者的(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的总量在1mg和500mg之间。

21. 根据权利要求16所述的方法,其中(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐被每天施用从一次至四次。

22. 根据权利要求16所述的方法,其中施用经由选自由口服、含服、舌下、直肠、外用、鼻内、阴道和肠胃外组成的组的途径来完成。

23. 根据权利要求16所述的方法,其中所述方法提供选自由听力损失、耳胀和耳鸣组成的组的至少一种症状的改善。

24. 一种治疗急性感音神经性听力损失的方法,包括将从0.01mg至75mg的量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至患有急性感音神经性听力损失的受试者。

25. 根据权利要求24所述的治疗急性感音神经性听力损失的方法,其中所述受试者被施用从0.1mg至50mg的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求24所述的治疗急性感音神经性听力损失的方法,其中所述受试者被施用从0.1mg至10mg的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

27. 根据权利要求24所述的治疗急性感音神经性听力损失的方法,其中在二十四小时时间段内被施用至所述受试者的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐的总量在1mg和10mg之间。

28. 根据权利要求24所述的治疗急性感音神经性听力损失的方法,其中(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐被每天施用从一次至四次。

29. 根据权利要求24所述的治疗急性感音神经性听力损失的方法,其中施用经由选自由口服、含服、舌下、直肠、外用、鼻内、阴道和肠胃外组成的组的途径来完成。

30. 根据权利要求24所述的治疗急性感音神经性听力损失的方法,其中所述方法提供选自由听力损失、耳胀和耳鸣组成的组的至少一种症状的改善。

31. 一种治疗梅尼埃病的方法,包括将从0.01mg至500mg的量的(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中所述方法提供所述患者的梅尼埃病的一种或更多种症状的改善。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述改善被提供在施用之后持续多于6小时。

33. 根据权利要求31所述的方法,其中所述患者被施用包含约1mg至100mg的(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的组合物。

34. 根据权利要求31所述的方法,其中所述患者被施用包含约从25mg至80mg的(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的组合物。

35. 根据权利要求31所述的方法,其中在二十四小时时间段内被施用至所述受试者的

(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的总量在1mg和500mg之间。

36. 根据权利要求31所述的方法,其中(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐被每天施用从一次至四次。

37. 根据权利要求31所述的方法,其中施用经由选自由口服、含服、舌下、直肠、外用、鼻内、阴道和肠胃外组成的组的途径来完成。

38. 根据权利要求31所述的方法,其中所述方法提供选自由以下组成的组的至少一种症状的改善:在受影响的耳朵中的眩晕、听力损失、耳鸣、对声音的超敏和耳胀。

39. 一种治疗梅尼埃病的方法,包括将从0.01mg至75mg的量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至患有急性感音神经性听力损失的受试者。

40. 根据权利要求39所述的治疗梅尼埃病的方法,其中所述受试者被施用从0.1mg至50mg的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

41. 根据权利要求39所述的治疗梅尼埃病的方法,其中所述受试者被施用从0.1mg至10mg的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

42. 根据权利要求39所述的治疗梅尼埃病的方法,其中在二十四小时时间段内被施用至所述受试者的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐的总量在1mg和10mg之间。

43. 根据权利要求39所述的治疗梅尼埃病的方法,其中(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐被每天施用从一次至四次。

44. 根据权利要求39所述的治疗梅尼埃病的方法,其中施用经由选自由口服、含服、舌下、直肠、外用、鼻内、阴道和肠胃外组成的组的途径来完成。

45. 根据权利要求39所述的治疗梅尼埃病的方法,其中所述方法提供选自由以下组成的组的至少一种症状的改善:在受影响的耳朵中的眩晕、听力损失、耳鸣、对声音的超敏和耳胀。

46. 一种治疗图雷特氏综合征的方法,包括将从0.01mg至500mg的量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中所述方法提供所述患者的图雷特氏综合征的一种或更多种症状的改善。

47. 根据权利要求46所述的方法,其中所述改善被提供在施用之后持续多于6小时。

48. 根据权利要求46所述的方法,其中所述患者被施用包含约1mg至100mg的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的组合物。

49. 根据权利要求46所述的方法,其中所述患者被施用包含约从25mg至80mg的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的组合物。

50. 根据权利要求46所述的方法,其中在二十四小时时间段内被施用至所述受试者的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的总量在1mg和500mg之间。

51. 根据权利要求46所述的方法,其中(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐被每天施用从一次至四次。

52. 根据权利要求46所述的方法,其中施用经由选自由口服、含服、舌下、直肠、外用、鼻

内、阴道和肠胃外组成的组的途径来完成。

53. 根据权利要求46所述的方法,其中所述方法提供至少一种抽搐症状的改善。

54. 一种治疗图雷特氏综合征的方法,包括将从0.01mg至75mg的量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至患有图雷特氏综合征的受试者。

55. 根据权利要求54所述的治疗图雷特氏综合征的方法,其中所述受试者被施用从0.1mg至50mg的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

56. 根据权利要求54所述的治疗图雷特氏综合征的方法,其中所述受试者被施用从0.1mg至10mg的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

57. 根据权利要求54所述的治疗图雷特氏综合征的方法,其中在二十四小时时间段内被施用至所述受试者的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐的总量在1mg和10mg之间。

58. 根据权利要求54所述的治疗图雷特氏综合征的方法,其中(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐被每天施用从一次至四次。

59. 根据权利要求54所述的治疗图雷特氏综合征的方法,其中施用经由选自由口服、含服、舌下、直肠、外用、鼻内、阴道和肠胃外组成的组的途径来完成。

60. 根据权利要求54所述的治疗图雷特氏综合征的方法,其中所述方法提供至少一种抽搐症状的改善。

61. 一种治疗注意缺陷多动障碍的方法,包括将从0.01mg至500mg的量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中所述方法提供所述患者的注意缺陷多动障碍的一种或更多种症状的改善。

62. 根据权利要求61所述的方法,其中所述改善被提供在施用之后持续多于6小时。

63. 根据权利要求61所述的方法,其中所述患者被施用包含约1mg至约100mg的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的组合物。

64. 根据权利要求61所述的方法,其中所述患者被施用包含约从25mg至80mg的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的组合物。

65. 根据权利要求61所述的方法,其中在二十四小时时间段内被施用至所述受试者的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的总量在1mg和500mg之间。

66. 根据权利要求61所述的方法,其中(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐被每天施用从一次至四次。

67. 根据权利要求61所述的方法,其中施用经由选自由口服、含服、舌下、直肠、外用、鼻内、阴道和肠胃外组成的组的途径来完成。

68. 根据权利要求61所述的方法,其中所述一种或更多种症状是注意力不集中、多动-冲动或注意力不集中和多动-冲动的组合。

69. 一种治疗注意缺陷多动障碍的方法,包括将从0.01mg至75mg的量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至患有注意缺陷多动障碍的受试者。

70. 根据权利要求69所述的治疗注意缺陷多动障碍的方法,其中所述受试者被施用从

0.1mg至50mg的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

71. 根据权利要求69所述的治疗注意缺陷多动障碍的方法,其中所述受试者被施用从0.1mg至10mg的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

72. 根据权利要求69所述的治疗注意缺陷多动障碍的方法,其中在二十四小时时间段内被施用至所述受试者的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐的总量在1mg和10mg之间。

73. 根据权利要求69所述的治疗注意缺陷多动障碍的方法,其中(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐被每天施用从一次至四次。

74. 根据权利要求69所述的治疗注意缺陷多动障碍的方法,其中施用经由选自由口服、含服、舌下、直肠、外用、鼻内、阴道和肠胃外组成的组的途径来完成。

75. 根据权利要求69所述的治疗注意缺陷多动障碍的方法,其中所述方法提供注意缺陷多动障碍的至少一种症状的改善,其中所述至少一种症状是注意力不集中、多动-冲动或注意力不集中和多动-冲动的组合。

76. 一种治疗成瘾的方法,包括将从0.01mg至500mg的量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中所述方法提供所述患者的成瘾的一种或更多种症状的改善。

77. 根据权利要求76所述的方法,其中所述改善被提供在施用之后持续多于6小时。

78. 根据权利要求76所述的方法,其中所述患者被施用包含约1mg至100mg的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的组合物。

79. 根据权利要求76所述的方法,其中所述患者被施用包含约从25mg至80mg的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的组合物。

80. 根据权利要求76所述的方法,其中在二十四小时时间段内被施用至所述受试者的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐的总量在1mg和500mg之间。

81. 根据权利要求76所述的方法,其中(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐被每天施用从一次至四次。

82. 根据权利要求76所述的方法,其中施用经由选自由口服、含服、舌下、直肠、外用、鼻内、阴道和肠胃外组成的组的途径来完成。

83. 根据权利要求76所述的方法,其中所述一种或更多种症状选自由以下组成的组:尽管有不良后果但仍然强迫性参与奖励刺激、对物质的控制受损、对行为的控制受损、专注于物质、专注于行为、尽管有后果但仍然继续使用、以及与延迟的有害效果相结合的即时满足。

84. 根据权利要求76所述的方法,其中所述成瘾选自由以下组成的组:药物成瘾、食物成瘾、赌博成瘾和性成瘾。

85. 根据权利要求84所述的方法,其中所述药物成瘾选自由以下组成的组:酒精中毒、安非他命成瘾、可卡因成瘾、尼古丁成瘾、阿片成瘾和苯并二氮杂萘成瘾。

86. 一种治疗成瘾的方法,包括将从0.01mg至75mg的量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至患有成瘾的受试者。

87. 根据权利要求86所述的治疗成瘾的方法,其中所述受试者被施用从0.1mg至50mg的

(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

88. 根据权利要求86所述的治疗成瘾的方法,其中所述受试者被施用从0.1mg至10mg的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐。

89. 根据权利要求86所述的治疗成瘾的方法,其中在二十四小时时间段内被施用至所述受试者的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐的总量在1mg和10mg之间。

90. 根据权利要求86所述的治疗成瘾的方法,其中(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐被每天施用从一次至四次。

91. 根据权利要求86所述的治疗成瘾的方法,其中施用经由选自由口服、含服、舌下、直肠、外用、鼻内、阴道和肠胃外组成的组的途径来完成。

92. 根据权利要求86所述的治疗成瘾的方法,其中所述方法提供成瘾的至少一种症状的改善,其中所述至少一种症状选自由以下组成的组:尽管有不良后果仍然强迫性参与奖励刺激、对物质的控制受损、对行为的控制受损、专注于物质、专注于行为、尽管有后果但仍然继续使用、以及与延迟的有害效果相结合的即时满足。

93. 根据权利要求86所述的治疗成瘾的方法,其中所述成瘾选自由以下组成的组:药物成瘾、食物成瘾、赌博成瘾和性成瘾。

94. 根据权利要求93所述的方法,其中所述药物成瘾选自由以下组成的组:酒精中毒、安非他命成瘾、可卡因成瘾、尼古丁成瘾、阿片成瘾和苯并二氮杂革成瘾。

(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸和(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸在治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、注意缺陷多动障碍和成瘾中的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年2月8日提交的美国临时申请第62/628,020号和2018年2月9日提交的美国临时申请第62/628,541号的权益和优先权,这些临时申请通过引用以其整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 治疗耳鸣(tinnitus)、急性感音神经性听力损失(acute sensorineural hearing loss)、梅尼埃病(Meniere's disease)、图雷特氏综合征(Tourette's syndrome)、注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder)或成瘾的方法。

[0004] 背景

[0005] 耳鸣的特征是在没有外界声音的情况下的听觉感觉。在许多情况下,耳鸣是主观感知的,即只有受试者能够感知症状。耳鸣的症状包括在一只耳朵或两只耳朵中的嗡嗡响(ringing)、喘鸣症(roaring)、静电噪声(static)、蜂鸣声(buzzing)、嘶嘶声(hissing)和哨声(whistling)。噪音可以是间歇的或连续的。根据国家耳聋和其他交流障碍研究所(National Institute on Deafness and other Communication Disorders)(NIDCD),约10%的美国成年人口或约2500万美国人已经经历一定程度的耳鸣。根据美国耳鸣协会(American Tinnitus Association),这些患病者(sufferer)中的2000万患病者与恼人的慢性耳鸣抗争,而200万患病者具有极端的和衰弱性的病例。严重耳鸣可以导致严重地影响患者和患者的家庭成员的抑郁症和其他精神健康挑战。诸如掩蔽(masking)、声音疗法(sound therapy)、电刺激和药物的疗法已经显示出一些益处。不幸的是,这些治疗可能是不够的,并且许多患者继续遭受耳鸣。因此,耳鸣的治疗仍然是重要的需求。

[0006] 急性感音神经性听力损失(ASNHL)也被称为突发性感音神经性听力损失(SSNHL)、突发性耳聋和急性感觉性听力损失(acute sensory hearing loss)。特发性急性感音神经性听力损失是急性感音神经性听力损失的一种形式,其中不知道其明确原因。为了方便,术语“急性感音神经性听力损失”或“ASNHL”将在本文中被使用并且涵盖SSNHL、突发性耳聋、急性感觉性听力损失和特发性急性感音神经性听力损失。在某些情况下,急性感音神经性听力损失可以被定义为在少于72小时内单侧感音神经性听力损失的发作。据估计,其每年侵袭5-20/100,000人。在一些情况下,ASNHL可能在多种内耳损伤之后发生。在某些情况下,ASNHL可以由以下引起:暴露于过度噪音(声创伤,急性或以其他方式)、内耳中的病毒性或细菌性感染、内耳血液供应的扰乱、中耳和内耳手术、暴露于耳毒性药物、头部创伤、将耳与脑连接的神经上的肿瘤以及多种其他事件。在某些情况下,ASNHL可能与手术诱导的声创伤有关。ASNHL中最常见的抱怨是耳胀感(有时被描述为耳朵中的压力),随后是听力损失和耳鸣的抱怨。耳胀是非特异性症状。用于ASNHL的最常见的治疗(特别是在其中原因未知的情

况下)是皮质类固醇。皮质类固醇可以与降低的免疫应答有关,这在其中ASNHL由细菌性或病毒性感染引起的情况下可能是有害的。

[0007] 梅尼埃病是内耳的紊乱,其引起眩晕和波动性听力损失(fluctuating hearing loss)的发作,并伴有进行性、最终永久性的听力损失、耳中嗡嗡响(耳鸣)以及有时受影响的耳朵中的饱胀感或压力感。梅尼埃病的常见症状是对声音的超敏(hypersensitivity to sounds)。在许多情况下,梅尼埃病仅影响一只耳朵,至少最初如此;然而,随着时间的推移,可能变得涉及两只耳朵。梅尼埃病的原因尚不清楚,但可能涉及遗传因素和环境因素两者。梅尼埃病已经与内耳中异常量的流体(内淋巴)有关。虽然对于梅尼埃病没有治愈方法,但可以施用减轻恶心的药物,例如茶苯海明(dimenhydrinate)、敏克静(meclizine)或普鲁氯嗪(prochlorperazine)。还可以施用抗炎药物,例如NSAIDS或皮质类固醇。

[0008] 图雷特氏综合征(TS)是一种神经紊乱,其特征是被称为抽搐(tic)的复发的、刻板的、无意识的运动和发声。TS的第一症状几乎总是在儿童时期被注意到,通常出现在3岁和12岁之间。一些更常见的抽搐包括眨眼(eye blinking)和其他视力异常(vision irregularity)、清喉咙(throat clearing)、嘟哝(grunting)、面部表情痛苦(facial grimacing)、耸肩(shoulder shrugging)和头或肩的猝然一动(head or shoulder jerking)。也许最剧烈和致残的抽搐是导致自我伤害的抽搐,例如捶打自己;或发声抽搐,包括秽语症(说脏话)或模仿言语(重复别人的词语或短语)。可以施用药物来控制TS的一些症状。例如,典型的和非典型的精神抑制药,包括利培酮、齐拉西酮、氟哌啶醇、匹莫齐特和氟奋乃静,可以被使用,但是可能具有长期和短期的副作用。抗高血压剂例如可乐定和胍法辛也被用于治疗抽搐。

[0009] 注意缺陷/多动障碍(ADHD)是一种由干扰功能或发育的注意力不集中(inattention)和/或多动-冲动的持续模式所标记的脑紊乱。根据DSM-5(2013),ADHD的标准包括注意力不集中的六种或更多种症状和对于多达16岁的儿童而言多动和冲动的六种或更多种症状,或对于17岁或更大的青少年和成人而言5种或更多种这样的症状。注意力不集中症状包括:1.经常不能对细节给予密切关注或在课业中、在工作时或在其他活动的情况下犯粗心的错误,2.经常在任务或游戏活动上具有保持注意力的困难,3.当直接与人说话时似乎经常没有倾听,4.经常不遵循指令并且不能完成课业、杂务或工作场所中的职责(例如,失去焦点,离题(side-tracked)),5.经常具有组织任务和活动的困难,6.经常容易分心,以及7.经常在日常活动中健忘。多动和冲动症状包括:1.经常手或脚不安或轻拍手或脚或者在座位上扭动,2.经常在期望保持就座的情况下离开座位,3.经常在不适当的情况下乱跑或攀爬(青少年或成人可能限于感到不安),4.经常不能安静地玩耍或参加休闲活动,5.经常是“忙得不可开交的”动作,如同“被马达驱动”一样,6.经常过度地讲话,7.经常打断或打扰他人(例如,插入谈话或游戏中),8.经常在问题已经完成之前将答案脱口而出。可以施用药物来控制ADHD的一些症状。兴奋剂例如哌甲酯、甲基苯丙胺、右旋安非他命(dextroamphetamine)可以被开处方,但是可能具有副作用,例如食欲减退(diminished appetite)和头痛。非兴奋剂药物,例如托莫西汀、安非他酮、胍法辛和可乐定,可以被用作替代物或被添加至兴奋剂疗法。

[0010] 成瘾是一种脑紊乱,其特征是尽管有不良后果但仍然强迫性参与奖励刺激。成瘾是脑的奖励系统的紊乱,其通过转录和表观遗传机制引起,并且随着时间从长期高水平暴

露于成瘾性刺激物(例如,食用食物、药物的使用、参与性交合、参与高兴奋的文化活动例如赌博等)而发生。成瘾的典型症状包括对物质或行为的控制受损、专注于物质或行为以及尽管有后果但仍然继续使用。与成瘾有关的习惯和模式典型地特征是与延迟的有害效果(长期成本)相结合的即时满足(immediate gratification)(短期奖励)。药物成瘾和行为成瘾的实例包括:酒精中毒、安非他命成瘾、可卡因成瘾、尼古丁成瘾、阿片成瘾(opiate addiction)、苯并二氮杂 萘成瘾、食物成瘾、赌博成瘾和性成瘾。酒精成瘾的药物治疗包括如纳曲酮、双硫仑、阿坎酸和托吡酯的药物。阿片成瘾可以用麻醉剂拮抗剂或替代药物例如丁丙诺啡和美沙酮来治疗。目前,通常对于行为成瘾的治疗不存在批准的药物,但是用于治疗药物成瘾的一些药物还可以有益于特定的行为成瘾。加巴喷丁和普瑞巴林可以结合成瘾的治疗被使用。

#### [0011] 概述

[0012] 提供了治疗耳鸣的方法,并且在实施方案中,该方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供耳鸣的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日耳鸣的改善。在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括将有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供耳鸣的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日耳鸣的改善。

[0013] 在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括:将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐和(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。

[0014] 在实施方案中,本文描述了治疗耳鸣的方法,所述方法包括将与苯并二氮杂 萘组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供耳鸣的改善。在实施方案中,本文描述了治疗耳鸣的方法,所述方法包括将与苯并二氮杂 萘组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供耳鸣的改善。在实施方案中,苯并二氮杂 萘是氯巴占。

[0015] 在实施方案中,本文描述的治疗急性感音神经性听力损失的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供急性感音神经性听力损失的改善。在实施方案中,本文描述的治疗急性感音神经性听力损失的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供急性感音神经性听力损失的改善。在实施方案中,本文描述的治疗急性感音神经性听力损失的方法包括将与苯并二氮杂

草组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供急性感音神经性听力损失的改善。在实施方案中,本文描述的治疗急性感音神经性听力损失的方法包括将与苯并二氮杂草组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供急性感音神经性听力损失的改善。在实施方案中,苯并二氮杂草是氯巴占。

[0016] 在实施方案中,本文描述的治疗梅尼埃病的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供梅尼埃病的改善。在实施方案中,本文描述的治疗梅尼埃病的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供梅尼埃病的改善。在实施方案中,本文描述的治疗梅尼埃病的方法包括将与苯并二氮杂草组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供梅尼埃病的改善。在实施方案中,本文描述的治疗梅尼埃病的方法包括将与苯并二氮杂草组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供梅尼埃病的改善。在实施方案中,苯并二氮杂草是氯巴占。

[0017] 在实施方案中,本文描述的治疗图雷特氏综合征的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供图雷特氏综合征的改善。在实施方案中,本文描述的治疗图雷特氏综合征的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供图雷特氏综合征的改善。在实施方案中,本文描述的治疗图雷特氏综合征的方法包括将与利培酮、齐拉西酮、氟哌啶醇、匹莫齐特、氟奋乃静、可乐定或胍法辛组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供图雷特氏综合征的改善。在实施方案中,本文描述的治疗图雷特氏综合征的方法包括将与利培酮、齐拉西酮、氟哌啶醇、匹莫齐特、氟奋乃静、可乐定或胍法辛组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供图雷特氏综合征的改善。

[0018] 在实施方案中,本文描述的治疗ADHD的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供ADHD的改善。在实施方案中,本文描述的治疗ADHD的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供ADHD的改善。在实施方案中,本文描述的治疗ADHD的方法包括将与哌甲酯、甲基苯丙胺、右旋安非他命、托莫西汀、安非他酮、胍法辛或可乐定组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供ADHD的改善。在实施方案中,本文描述的治疗ADHD的方法包括将与哌甲酯、甲基苯丙胺、右旋安非他命、托莫西汀、安非他酮、胍法辛或可乐定组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供ADHD的改善。

[0019] 在实施方案中,本文描述的治疗成瘾的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供成瘾

的改善。在实施方案中,本文描述的治疗成瘾的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供成瘾的改善。在实施方案中,本文描述的治疗成瘾的方法包括将与纳曲酮、双硫仑、阿坎酸、托吡酯、丁丙诺啡、美沙酮、加巴喷丁或普瑞巴林组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供成瘾的改善。在实施方案中,本文描述的治疗成瘾的方法包括将与纳曲酮、双硫仑、阿坎酸、托吡酯、丁丙诺啡、美沙酮、加巴喷丁或普瑞巴林组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该方法提供成瘾的改善。在实施方案中,成瘾是以下中的一种或更多种:酒精中毒、安非他命成瘾、可卡因成瘾、尼古丁成瘾、阿片成瘾、苯并二氮杂革成瘾、食物成瘾、赌博成瘾和性成瘾。

[0020] 详述

[0021] 本文描述了用于治疗耳鸣的方法和组合物,所述方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合施用至有相应需要的受试者。本文还描述了用于治疗急性感音神经性听力损失的方法和组合物,所述方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合施用至有相应需要的受试者。本文还描述了用于治疗梅尼埃病的方法和组合物,所述方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合施用至有相应需要的受试者。本文还描述了用于治疗图雷特氏综合征的方法和组合物,所述方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合施用至有相应需要的受试者。本文还描述了用于治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)的方法和组合物,所述方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合施用至有相应需要的受试者。本文还描述了用于治疗成瘾的方法和组合物,所述方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合施用至有相应需要的受试者。

[0022] 本文描述了用(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合治疗耳鸣的方法。本文还描述了用(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合治疗急性感音神经性听力损失的方法。本文还描述了用(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合治疗梅尼埃病的方法。本文还描述了用(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合治

疗图雷特氏综合征的方法。本文还描述了用(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合治疗ADHD的方法。本文还描述了用(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合治疗成瘾的方法。

[0023] 提供了治疗耳鸣的方法,并且在实施方案中,该方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的耳鸣的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日耳鸣症状的改善。在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括将有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供耳鸣的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日耳鸣症状的改善。在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括将与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。

[0024] 提供了治疗急性感音神经性听力损失的方法,并且在实施方案中,该方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗急性感音神经性听力损失的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供急性感音神经性听力损失的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗急性感音神经性听力损失的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日急性感音神经性听力损失的改善。在实施方案中,治疗急性感音神经性听力损失的方法包括将有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗急性感音神经性听力损失的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供急性感音神经性听力损失的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗急性感音神经性听力损失的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日急性感音神经性听力损失的改善。在实施方案中,治疗急性感音神经性听力损失的方法包括将与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。

[0025] 提供了治疗梅尼埃病的方法,并且在实施方案中,该方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的

受试者。在实施方案中,治疗梅尼埃病的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供梅尼埃病的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗梅尼埃病的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日梅尼埃病症状的改善。在实施方案中,治疗梅尼埃病的方法包括将有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗梅尼埃病的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供梅尼埃病的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗梅尼埃病的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日梅尼埃病症状的改善。在实施方案中,治疗梅尼埃病的方法包括将与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。

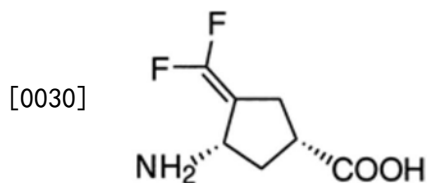
[0026] 提供了治疗图雷特氏综合征的方法,并且在实施方案中,该方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗图雷特氏综合征的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的图雷特氏综合征的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗图雷特氏综合征的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日图雷特氏综合征症状的改善。在实施方案中,治疗图雷特氏综合征的方法包括将有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗图雷特氏综合征的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供图雷特氏综合征的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗图雷特氏综合征的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日图雷特氏综合征症状的改善。在实施方案中,治疗图雷特氏综合征的方法包括将与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。

[0027] 提供了治疗ADHD的方法,并且在实施方案中,该方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗ADHD的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的ADHD的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗ADHD的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日ADHD症状的改善。在实施方案中,治疗ADHD的方法包括将有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗ADHD的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供ADHD的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治

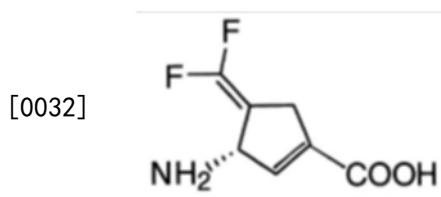
疗ADHD的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日ADHD症状的改善。在实施方案中,治疗ADHD的方法包括将与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。

[0028] 提供了治疗成瘾的方法,并且在实施方案中,该方法包括将有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗成瘾的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗成瘾的方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日成瘾症状的改善。在实施方案中,治疗成瘾的方法包括将有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。在实施方案中,治疗成瘾的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,治疗耳鸣的方法包括将(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者,以提供受试者的次日成瘾症状的改善。在实施方案中,治疗成瘾的方法包括将与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者。

[0029] (1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸的结构可以如下表示:



[0031] (S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸的结构可以如下表示:



[0033] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合,其中该组合物提供耳鸣的至少一种症状的改善。耳鸣的症状可以包括但不限于在一只耳朵或两只耳朵中的嗡嗡响、喘鸣症、静电噪声、蜂鸣声、嘶嘶声、嗖声、蟋蟀噪声、手提钻噪声和/或哨声。症状可以是间歇的或连续的。

[0034] 在实施方案中,本文提供了治疗急性感音神经性听力损失的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲

基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合,其中该组合物提供急性感音神经性听力损失的至少一种症状的改善。急性感音神经性听力损失的症状可以包括但不限于听力损失、耳胀和耳鸣。

[0035] 在实施方案中,本文提供了治疗梅尼埃病的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合,其中该组合物提供梅尼埃病的至少一种症状的改善。梅尼埃病的症状可以包括但不限于在受影响的耳朵中的眩晕、听力损失、耳鸣、对声音的超敏和耳胀。

[0036] 在实施方案中,本文提供了治疗图雷特氏综合征的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合,其中该组合物提供图雷特氏综合征的至少一种症状的改善。图雷特氏综合征的症状是抽搐,抽搐可以包括眨眼和其他视力异常、清喉咙、嘟哝、面部表情痛苦、耸肩和头或肩的猝然一动、自我伤害,以及声音抽搐,包括秽语症或模仿言语。

[0037] 在实施方案中,本文提供了治疗ADHD的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合,其中该组合物提供ADHD的至少一种症状的改善。ADHD的症状是干扰功能或发育的注意力不集中和/或多动-冲动。注意力不集中症状可以包括:1.经常不能对细节给予密切关注或在课业中、在工作时或在其他活动的情况下犯粗心的错误,2.经常在任务或游戏活动上具有保持注意力的困难,3.当直接与人说话时似乎经常没有倾听,4.经常不遵循指令并且不能完成课业、杂务或工作场所中的职责(例如,失去焦点,离题),5.经常具有组织任务和活动的困难,6.经常容易分心,以及7.经常在日常活动中健忘。多动和冲动症状可以包括:1.经常手或脚不安或轻拍手或脚或者在座位上扭动,2.经常在期望保持就座的情况下离开座位,3.经常在不适当的情况下乱跑或攀爬(青少年或成人可能限于感到不安),4.经常不能安静地玩耍或参加休闲活动,5.经常是“忙得不可开交的”动作,如同“被马达驱动”一样,6.经常过度地讲话,7.经常打断或打扰他人(例如,插入谈话或游戏中),8.经常在问题已经完成之前将答案脱口而出。

[0038] 在实施方案中,本文提供了治疗成瘾的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐、或前述的组合,其中该组合物提供成瘾的至少一种症状的改善。成瘾的症状可以包括但不限于尽管有不良后果但仍然强迫性参与奖励刺激、对物质或行为的控制受损、专注于物质或行为、尽管有后果但仍然继续使用、与延迟的有害效果(长期成本)相结合的即时满足(短期奖励)。药物成瘾和行为成瘾的实例包括酒精中毒、安非他命成瘾、可卡因成瘾、尼古丁成瘾、阿片成瘾、苯并二氮杂草成瘾、食物成瘾、赌博成瘾和性成瘾。

[0039] 如本文中所使用的,术语“有效量”或“治疗有效量”指的是对于实现与耳鸣症状有

关的特定的药理学效果和/或生理学效果有效的化合物、材料、组合物、药物或其他材料的量。同样地,术语“有效量”或“治疗有效量”指的是对于实现与急性感音神经性听力损失有关的特定的药理学效果和/或生理学效果有效的化合物、材料、组合物、药物或其他材料的量。同样地,术语“有效量”或“治疗有效量”指的是对于实现与梅尼埃病有关的特定的药理学效果和/或生理学效果有效的化合物、材料、组合物、药物或其他材料的量。同样地,术语“有效量”或“治疗有效量”指的是对于实现与图雷特氏综合征有关的特定的药理学效果和/或生理学效果有效的化合物、材料、组合物、药物或其他材料的量。同样地,术语“有效量”或“治疗有效量”指的是对于实现与ADHD有关的特定的药理学效果和/或生理学效果有效的化合物、材料、组合物、药物或其他材料的量。同样地,术语“有效量”或“治疗有效量”指的是对于实现与成瘾有关的特定的药理学效果和/或生理学效果有效的化合物、材料、组合物、药物或其他材料的量。

[0040] 因此,有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐被用于治疗患有耳鸣的受试者。有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐被用于治疗患有急性感音神经性听力损失的受试者。有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐被用于治疗患有梅尼埃病的受试者。有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐被用于治疗患有耳鸣的受试者。有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐被用于治疗患有急性感音神经性听力损失的受试者。有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐被用于治疗患有梅尼埃病的受试者。因此,有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐被用于治疗患有图雷特氏综合征的受试者。有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐被用于治疗患有ADHD的受试者。有效量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐被用于治疗患有成瘾的受试者。有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐被用于治疗患有图雷特氏综合征的受试者。有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐被用于治疗患有ADHD的受试者。有效量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐被用于治疗患有成瘾的受试者。

[0041] 受试者可以是动物,例如哺乳动物,例如人类等。如本文中所使用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”涵盖其中与耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾有关的状况、紊乱或疾病的症状或病理学被改善或以其他方式有益地改变的任何方式。在实施方案中,“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”可以指的是抑制疾病或状况,例如,阻止或减少疾病或状况的发展或其至少一种临床症状或亚临床症状。在实施方案中,“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”可以指的是缓解疾病或状况,例如,引起疾病或状况或其临床症状或亚临床症状中的至少一种的消退。对所治疗的受试者的益处可以是在统计学上有意义的、数学上有意义的或者至少是对受试者和/或对医师可感知的。

[0042] 有效的量可以根据多种因素而变化,例如受试者依赖性变量(例如,年龄、免疫系统、健康等)、所治疗的疾病或紊乱,以及施用的途径和所施用的剂的药代动力学。

[0043] 许多药物产品以固定的剂量、以规律的间隔施用以实现治疗效力。作用的持续时间典型地由药物的血浆半衰期反映。由于效力通常依赖于在中枢神经系统内的充分暴露，具有短半衰期的CNS药物的施用可能需要频繁的维持给药。(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸的血浆消除半衰期(plasma elimination half-life)在约4小时至6小时之间。 $C_{\text{最大}}$ 在5mg-500mg的范围内以剂量比例方式增加；而在剂量范围内存在AUC的大于比例的增加。(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸作为GABA-AT的灭活剂比(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸更有效9倍和10倍之间，并且可以呈现出类似的药代动力学。

[0044] 在实施方案中，(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸可以作为酸加成盐、两性离子水合物、两性离子无水物、盐酸盐或氢溴酸盐或者以两性离子一水合物的形式被提供。酸加成盐包括但不限于马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、草酸、双亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、泛酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸或茶碱乙酸的加成盐，以及8-卤代茶碱例如8-溴茶碱。在实施方案中，可以使用无机酸加成盐，包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸的加成盐。

[0045] 在实施方案中，(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸可以作为酸加成盐、两性离子水合物、两性离子无水物、盐酸盐或氢溴酸盐或者以两性离子一水合物的形式被提供。酸加成盐包括但不限于马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、草酸、双亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、泛酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸或茶碱乙酸的加成盐，以及8-卤代茶碱例如8-溴茶碱。在实施方案中，可以使用无机酸加成盐，包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸的加成盐。

[0046] 在实施方案中，方法包括通过将约0.1mg至约1500mg的(1S, 3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐例如其盐酸盐施用至有相应需要的受试者来治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾。在实施方案中，方法包括通过将约0.5mg至约1000mg的(1S, 3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐例如其盐酸盐施用至有相应需要的受试者来治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾。在实施方案中，(1S, 3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐例如其盐酸盐的量可以在0.1mg/天和1500mg/天之间或在0.01mg/kg/天至15mg/kg/天之间，用于治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾。在实施方案中，(1S, 3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐例如其盐酸盐的量可以在0.1mg/天和1000mg/天之间，用于治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾。例如，日剂量可以例如在以下的范围内：约0.1mg至1500mg、0.1mg至1250mg、0.1mg至1000mg、0.1mg至750mg、0.1mg至500mg、0.1mg至450mg、0.1mg至300mg、0.1mg至250mg、0.1mg至200mg、0.1mg至175mg、0.1mg至150mg、0.1mg至125mg、0.1mg至100mg、0.1mg至75mg、0.1mg至50mg、0.1mg至30mg、0.1mg至25mg、0.1mg至20mg、0.1mg至15mg、0.1mg至10mg、0.1mg至5mg、0.1mg至1mg、1mg至1500mg、1mg至1000mg、1mg至500mg、1mg至300mg、1mg至250mg、1mg至200mg、1mg至175mg、1mg至150mg、1mg至125mg、1mg至100mg、1mg至75mg、1mg至50mg、1mg至30mg、1mg至

25mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1mg至10mg、1mg至5mg、5mg至1500mg、5mg至1000mg、5mg至500mg、5mg至300mg、5mg至250mg、5mg至200mg、5mg至175mg、5mg至150mg、5mg至125mg、5mg至100mg、5mg至75mg、5mg至50mg、5mg至30mg、5mg至25mg、5mg至20mg、5mg至15mg、5mg至10mg、10mg至1500mg、10mg至1000mg、10mg至500mg、10mg至300mg、10mg至250mg、10mg至200mg、10mg至175mg、10mg至150mg、10mg至125mg、10mg至100mg、10mg至75mg、10mg至50mg、10mg至30mg、10mg至25mg、10mg至20mg、10mg至15mg、15mg至1500mg、15mg至1000mg、15mg至500mg、15mg至300mg、15mg至250mg、15mg至200mg、15mg至175mg、15mg至150mg、15mg至125mg、15mg至100mg、15mg至75mg、15mg至50mg、15mg至30mg、15mg至25mg、15mg至20mg、20mg至1500mg、20mg至1000mg、20mg至500mg、20mg至300mg、20mg至250mg、20mg至200mg、20mg至175mg、20mg至150mg、20mg至125mg、20mg至100mg、20mg至75mg、20mg至50mg、20mg至30mg、20mg至25mg、25mg至1500mg、25mg至1000mg、25mg至500mg、25mg至300mg、25mg至250mg、25mg至200mg、25mg至175mg、25mg至150mg、25mg至125mg、25mg至100mg、25mg至75mg、25mg至50mg、25mg至30mg、30mg至1500mg、30mg至1000mg、30mg至500mg、30mg至300mg、30mg至250mg、30mg至200mg、30mg至175mg、30mg至150mg、30mg至125mg、30mg至100mg、30mg至75mg、30mg至50mg、35mg至1500mg、35mg至1000mg、35mg至500mg、35mg至300mg、35mg至250mg、35mg至200mg、35mg至175mg、35mg至150mg、35mg至125mg、35mg至100mg、35mg至75mg、35mg至50mg、40mg至1500mg、40mg至1000mg、40mg至500mg、40mg至300mg、40mg至250mg、40mg至200mg、40mg至175mg、40mg至150mg、40mg至125mg、40mg至100mg、40mg至75mg、40mg至50mg、50mg至1500mg、50mg至1000mg、50mg至500mg、50mg至300mg、50mg至250mg、50mg至200mg、50mg至175mg、50mg至150mg、50mg至125mg、50mg至100mg、50mg至75mg、75mg至1500mg、75mg至1000mg、75mg至500mg、75mg至300mg、75mg至250mg、75mg至200mg、75mg至175mg、75mg至150mg、75mg至125mg、75mg至100mg、100mg至1500mg、100mg至1000mg、100mg至500mg、100mg至300mg、100mg至250mg、100mg至200mg、100mg至175mg、100mg至150mg、100mg至125mg、125mg至1500mg、125mg至1000mg、125mg至500mg、125mg至300mg、125mg至250mg、125mg至200mg、125mg至175mg、125mg至150mg、150mg至1500mg、150mg至1000mg、150mg至500mg、150mg至300mg、150mg至250mg、150mg至200mg、150mg至175mg、175mg至1500mg、175mg至1000mg、175mg至500mg、175mg至300mg、175mg至250mg、175mg至200mg、200mg至1500mg、200mg至1000mg、200mg至500mg、200mg至300mg、200mg至250mg、250mg至1500mg、250mg至1000mg、250mg至500mg、250mg至300mg、7.5mg至15mg、2.5mg至5mg、1mg至5mg，其中例如约0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、3.5mg、4.0mg、4.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、27.5mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、400mg和500mg的剂量是实例。

[0047] 在实施方案中，药物组合物可以包含以下量的(1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐：例如约0.01mg至500mg、0.1mg至500mg、0.1mg至450mg、0.1mg至300mg、0.1mg至250mg、0.1mg至200mg、0.1mg至175mg、0.1mg至150mg、0.1mg至125mg、0.1mg至100mg、0.1mg至75mg、0.1mg至50mg、0.1mg至30mg、0.1mg至25mg、0.1mg至20mg、0.1mg至15mg、0.1mg至10mg、0.1mg至5mg、0.1mg至1mg、0.5mg至500mg、0.5mg至450mg、0.5mg至300mg、0.5mg至250mg、0.5mg至200mg、0.5mg至175mg、0.5mg至150mg、0.5mg至

125mg、0.5mg至100mg、0.5mg至75mg、0.5mg至50mg、0.5mg至30mg、0.5mg至25mg、0.5mg至20mg、0.5mg至15mg、0.5mg至10mg、0.5mg至5mg、0.5mg至1mg、1mg至500mg、1mg至450mg、1mg至300mg、1mg至250mg、1mg至200mg、1mg至175mg、1mg至150mg、1mg至125mg、1mg至100mg、1mg至75mg、1mg至50mg、1mg至30mg、1mg至25mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1mg至10mg、1mg至5mg、5mg至500mg、5mg至450mg、5mg至300mg、5mg至250mg、5mg至200mg、5mg至175mg、5mg至150mg、5mg至125mg、5mg至100mg、5mg至75mg、5mg至50mg、5mg至30mg、5mg至25mg、5mg至20mg、5mg至15mg、5mg至10mg、10mg至500mg、10mg至450mg、10mg至300mg、10mg至250mg、10mg至200mg、10mg至175mg、10mg至150mg、10mg至125mg、10mg至100mg、10mg至75mg、10mg至50mg、10mg至30mg、10mg至25mg、10mg至20mg、10mg至15mg、15mg至500mg、15mg至450mg、15mg至300mg、15mg至250mg、15mg至200mg、15mg至175mg、15mg至150mg、15mg至125mg、15mg至100mg、15mg至75mg、15mg至50mg、15mg至30mg、15mg至25mg、15mg至20mg、20mg至500mg、20mg至450mg、20mg至300mg、20mg至250mg、20mg至200mg、20mg至175mg、20mg至150mg、20mg至125mg、20mg至100mg、20mg至75mg、20mg至50mg、20mg至30mg、20mg至25mg、25mg至500mg、25mg至450mg、25mg至300mg、25mg至250mg、25mg至200mg、25mg至175mg、25mg至150mg、25mg至125mg、25mg至100mg、25mg至80mg、25mg至75mg、25mg至50mg、25mg至30mg、30mg至500mg、30mg至450mg、30mg至300mg、30mg至250mg、30mg至200mg、30mg至175mg、30mg至150mg、30mg至125mg、30mg至100mg、30mg至75mg、30mg至50mg、40mg至500mg、40mg至450mg、40mg至400mg、40mg至250mg、40mg至200mg、40mg至175mg、40mg至150mg、40mg至125mg、40mg至100mg、40mg至75mg、40mg至50mg、50mg至500mg、50mg至450mg、50mg至300mg、50mg至250mg、50mg至200mg、50mg至175mg、50mg至150mg、50mg至125mg、50mg至100mg、50mg至75mg、75mg至500mg、75mg至450mg、75mg至300mg、75mg至250mg、75mg至200mg、75mg至175mg、75mg至150mg、75mg至125mg、75mg至100mg、100mg至500mg、100mg至450mg、100mg至300mg、100mg至250mg、100mg至200mg、100mg至175mg、100mg至150mg、100mg至125mg、125mg至500mg、125mg至450mg、125mg至300mg、125mg至250mg、125mg至200mg、125mg至175mg、125mg至150mg、150mg至500mg、150mg至450mg、150mg至300mg、150mg至250mg、150mg至200mg、200mg至500mg、200mg至450mg、200mg至300mg、200mg至250mg、250mg至500mg、250mg至450mg、250mg至300mg、300mg至500mg、300mg至450mg、300mg至400mg、300mg至350mg、350mg至500mg、350mg至450mg、350mg至400mg、400mg至500mg、400mg至450mg，其中0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg和500mg是实例。

[0048] 典型地，用于治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的剂量可以每天一次、每天两次、每天三次或每天四次、每隔一天、每周一次或每月一次被施用至受试者。在实施方案中，(1S, 3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐以1mg/施用-50mg/施用的剂量、每天两次(例如，早晨和晚上)或每天三次(例如，在早餐、午餐和晚餐时)被施用至受试者。在实施方案中，(1S, 3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐以一剂或更多剂被如下施用至受试者：100mg/每天、95mg/每天、90mg/每天、85mg/每天、80mg/每天、75mg/每天、70mg/每天、65mg/每天、

60mg/每天、55mg/每天、50mg/每天、45mg/每天、40mg/每天、35mg/每天、30mg/每天、25mg/每天、20mg/每天、15mg/每天、10mg/每天、5mg/每天、4mg/每天、3mg/每天、2mg/每天、1mg/每天。在实施方案中,用于治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的成人剂量可以是约5mg/天至80mg/天,并且可以被增加至150mg/天。婴儿和儿童的剂量可以比成人的剂量低。在实施方案中,用于治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的儿科剂量可以是每天一次或以分开的2剂、3剂或4剂的约0.1mg至50mg。在实施方案中,用于治疗耳鸣的儿科剂量可以是0.75mg/kg/天至1.5mg/kg/天。在实施方案中,用于治疗急性感音神经性听力损失的儿科剂量可以是0.75mg/kg/天至1.5mg/kg/天。在实施方案中,用于治疗梅尼埃病的儿科剂量可以是0.75mg/kg/天至1.5mg/kg/天。在实施方案中,用于治疗图雷特氏综合征的儿科剂量可以是0.75mg/kg/天至1.5mg/kg/天。在实施方案中,用于治疗ADHD的儿科剂量可以是0.75mg/kg/天至1.5mg/kg/天。在实施方案中,用于治疗成瘾的儿科剂量可以是0.75mg/kg/天至1.5mg/kg/天。在实施方案中,受试者可以以低剂量开始并且剂量随时间递增。

[0049] 在实施方案中,(1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐经由药物组合物被施用。本文中的药物组合物(还被简单地称为组合物)涵盖剂型。本文中的剂型涵盖单位剂量。在实施方案中,如下文讨论的,包括常规制剂和修改的释放制剂的多种剂型可以被每天施用一次或更多次。可以利用任何合适的施用途径,例如口服途径、直肠途径、鼻途径、肺途径、阴道途径、舌下途径、经皮途径、静脉内途径、动脉内途径、肌内途径、腹膜内途径和皮下途径。合适的剂型包括片剂、胶囊、口服液、粉末剂、气雾剂、经皮形式诸如外用液体、贴剂、乳膏剂和软膏剂、肠胃外制剂和栓剂。

[0050] 在实施方案中,提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将包含(1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐的药物组合物施用至有相应需要的受试者,其中该组合物提供在施用至受试者之后持续多于1小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将包含(1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐的药物组合物施用至有相应需要的受试者,其中该组合物提供在施用至受试者之后持续多于2小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将包含(1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐的药物组合物施用至有相应需要的受试者,其中该组合物提供在施用至受试者之后持续多于3小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将包含(1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐的药物组合物施用至有相应需要的受试者,其中该组合物提供在施用至受试者之后持续多于4小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方

法包括将包含 (1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐的药物组合物施用至有相应需要的受试者,其中该组合物提供在施用至受试者之后持续多于6小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将包含 (1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐的药物组合物施用至有相应需要的受试者,其中该组合物提供在施用至受试者之后持续多于8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,药物组合物提供在施用至受试者之后次日耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。例如,药物组合物可以提供在睡觉时或更早和从一夜睡眠中醒来在施用之后持续多于约例如2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。

[0051] 在实施方案中,(1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐组合被施用至患有耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的受试者。在实施方案中,(1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐可以以单独的剂型或组合成一种剂型被施用至患有耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的受试者。在实施方案中,(1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐可以同时地或以间隔开的间隔被施用至患有耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的受试者。

[0052] 在实施方案中,方法包括通过将约0.005mg至约750mg的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐例如盐酸盐施用至有相应需要的受试者来治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾。在实施方案中,(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐例如盐酸盐的量可以在0.005mg/天和1000mg/天之间或0.005mg/kg/天至14mg/kg/天之间,用于治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾。例如,日剂量可以例如在以下的范围内:约0.01mg至750mg、0.01mg至700mg、0.01mg至500mg、0.01mg至250mg、0.01mg至200mg、0.01mg至175mg、0.01mg至150mg、0.01mg至125mg、0.01mg至100mg、0.01mg至75mg、0.01mg至50mg、0.01mg至30mg、0.01mg至25mg、0.01mg至20mg、0.01mg至15mg、0.01mg至10mg、0.01mg至5mg、0.01mg至4mg、0.01mg至3mg、0.01mg至2mg、0.01mg至1mg、0.01mg至0.75mg、0.01mg至0.5mg、0.01mg至0.25mg、0.01mg至0.1mg、0.1mg至750mg、0.1mg至700mg、0.1mg至500mg、0.1mg至250mg、0.1mg至200mg、0.1mg至175mg、0.1mg至150mg、0.1mg至125mg、0.1mg至100mg、0.1mg至75mg、0.1mg至50mg、0.1mg至30mg、0.1mg至25mg、0.1mg至20mg、0.1mg至15mg、0.1mg至10mg、0.1mg至5mg、0.1mg至4mg、0.1mg至3mg、0.1mg至2mg、0.1mg至1mg、0.1mg至0.75mg、0.1mg至0.5mg、0.1mg至0.25mg、0.25mg至750mg、0.25mg

至700mg、0.25mg至500mg、0.25mg至250mg、0.25mg至200mg、0.25mg至175mg、0.25mg至150mg、0.25mg至125mg、0.25mg至100mg、0.25mg至75mg、0.25mg至50mg、0.25mg至30mg、0.25mg至25mg、0.25mg至20mg、0.25mg至15mg、0.25mg至10mg、0.25mg至5mg、0.25mg至4mg、0.25mg至3mg、0.25mg至2mg、0.25mg至1mg、0.25mg至0.75mg、0.25mg至0.5mg、0.3mg至750mg、0.3mg至700mg、0.3mg至500mg、0.3mg至250mg、0.3mg至200mg、0.3mg至175mg、0.3mg至150mg、0.3mg至125mg、0.3mg至100mg、0.3mg至75mg、0.3mg至50mg、0.3mg至30mg、0.3mg至25mg、0.3mg至20mg、0.3mg至15mg、0.3mg至10mg、0.3mg至5mg、0.3mg至4mg、0.3mg至3mg、0.3mg至2mg、0.3mg至1mg、0.3mg至0.75mg、0.3mg至0.5mg、0.4mg至750mg、0.4mg至700mg、0.4mg至500mg、0.4mg至250mg、0.4mg至200mg、0.4mg至175mg、0.4mg至150mg、0.4mg至125mg、0.4mg至100mg、0.4mg至75mg、0.4mg至50mg、0.4mg至30mg、0.4mg至25mg、0.4mg至20mg、0.4mg至15mg、0.4mg至10mg、0.4mg至5mg、0.4mg至4mg、0.4mg至3mg、0.4mg至2mg、0.4mg至1mg、0.4mg至0.75mg、0.4mg至0.5mg、0.5mg至750mg、0.5mg至700mg、0.5mg至500mg、0.5mg至250mg、0.5mg至200mg、0.5mg至175mg、0.5mg至150mg、0.5mg至125mg、0.5mg至100mg、0.5mg至75mg、0.5mg至50mg、0.5mg至30mg、0.5mg至25mg、0.5mg至20mg、0.5mg至15mg、0.5mg至10mg、0.5mg至5mg、0.5mg至4mg、0.5mg至3mg、0.5mg至2mg、0.5mg至1mg、0.5mg至0.75mg、0.75mg至750mg、0.75mg至700mg、0.75mg至500mg、0.75mg至250mg、0.75mg至200mg、0.75mg至175mg、0.75mg至150mg、0.75mg至125mg、0.75mg至100mg、0.75mg至75mg、0.75mg至50mg、0.75mg至30mg、0.75mg至25mg、0.75mg至20mg、0.75mg至15mg、0.75mg至10mg、0.75mg至5mg、0.75mg至4mg、0.75mg至3mg、0.75mg至2mg、0.75mg至1mg、1mg至750mg、1mg至700mg、1mg至500mg、1mg至250mg、1mg至200mg、1mg至175mg、1mg至150mg、1mg至125mg、1mg至100mg、1mg至75mg、1mg至50mg、1mg至30mg、1mg至25mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1mg至10mg、1mg至5mg、1mg至4mg、1mg至3mg、1mg至2mg、2mg至750mg、2mg至700mg、2mg至500mg、2mg至250mg、2mg至200mg、2mg至175mg、2mg至150mg、2mg至125mg、2mg至100mg、2mg至75mg、2mg至50mg、2mg至30mg、2mg至25mg、2mg至20mg、2mg至15mg、2mg至10mg、2mg至5mg、2mg至4mg、2mg至3mg、3mg至750mg、3mg至700mg、3mg至500mg、3mg至250mg、3mg至200mg、3mg至175mg、3mg至150mg、3mg至125mg、3mg至100mg、3mg至75mg、3mg至50mg、3mg至30mg、3mg至25mg、3mg至20mg、3mg至15mg、3mg至10mg、3mg至5mg、3mg至4mg、4mg至750mg、4mg至700mg、4mg至500mg、4mg至250mg、4mg至200mg、4mg至175mg、4mg至150mg、4mg至125mg、4mg至100mg、4mg至75mg、4mg至50mg、4mg至30mg、4mg至25mg、4mg至20mg、4mg至15mg、4mg至10mg、4mg至5mg、5mg至750mg、5mg至700mg、5mg至500mg、5mg至250mg、5mg至200mg、5mg至175mg、5mg至150mg、5mg至125mg、5mg至100mg、5mg至75mg、5mg至50mg、5mg至30mg、5mg至25mg、5mg至20mg、5mg至15mg、5mg至10mg、7.5mg至15mg、2.5mg至5mg, 其中例如约0.01mg、0.025mg、0.05mg、0.075mg、0.1mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、3.5mg、4.0mg、4.5mg、5mg、6mg、7mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、27.5mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、400mg和500mg的剂量是实例。

[0053] 在实施方案中, 药物组合物可以包含以下量的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐: 例如约0.001mg至500mg、0.01mg至500mg、0.01mg至450mg、0.01mg至300mg、0.01mg至250mg、0.01mg至200mg、0.01mg至175mg、0.01mg至150mg、

0.01mg至125mg、0.01mg至100mg、0.01mg至75mg、0.01mg至50mg、0.01mg至30mg、0.01mg至25mg、0.01mg至20mg、0.01mg至15mg、0.01mg至10mg、0.01mg至5mg、0.01mg至1mg、0.025mg至500mg、0.025mg至450mg、0.025mg至300mg、0.025mg至250mg、0.025mg至200mg、0.025mg至175mg、0.025mg至150mg、0.025mg至125mg、0.025mg至100mg、0.025mg至75mg、0.025mg至50mg、0.025mg至30mg、0.025mg至25mg、0.025mg至20mg、0.025mg至15mg、0.025mg至10mg、0.025mg至5mg、0.025mg至1mg、0.05mg至500mg、0.05mg至450mg、0.05mg至300mg、0.05mg至250mg、0.05mg至200mg、0.05mg至175mg、0.05mg至150mg、0.05mg至125mg、0.05mg至100mg、0.05mg至75mg、0.05mg至50mg、0.05mg至30mg、0.05mg至25mg、0.05mg至20mg、0.05mg至15mg、0.05mg至10mg、0.05mg至5mg、0.05mg至1mg、0.075mg至500mg、0.075mg至450mg、0.075mg至300mg、0.075mg至250mg、0.075mg至200mg、0.075mg至175mg、0.075mg至150mg、0.075mg至125mg、0.075mg至100mg、0.075mg至75mg、0.075mg至50mg、0.075mg至30mg、0.075mg至25mg、0.075mg至20mg、0.075mg至15mg、0.075mg至10mg、0.075mg至5mg、0.075mg至1mg、0.1mg至500mg、0.1mg至450mg、0.1mg至300mg、0.1mg至250mg、0.1mg至200mg、0.1mg至175mg、0.1mg至150mg、0.1mg至125mg、0.1mg至100mg、0.1mg至75mg、0.1mg至50mg、0.1mg至30mg、0.1mg至25mg、0.1mg至20mg、0.1mg至15mg、0.1mg至10mg、0.1mg至5mg、0.1mg至1mg、0.25mg至500mg、0.25mg至450mg、0.25mg至300mg、0.25mg至250mg、0.25mg至200mg、0.25mg至175mg、0.25mg至150mg、0.25mg至125mg、0.25mg至100mg、0.25mg至75mg、0.25mg至50mg、0.25mg至30mg、0.25mg至25mg、0.25mg至20mg、0.25mg至15mg、0.25mg至10mg、0.25mg至5mg、0.25mg至1mg、0.5mg至500mg、0.5mg至450mg、0.5mg至300mg、0.5mg至250mg、0.5mg至200mg、0.5mg至175mg、0.5mg至150mg、0.5mg至125mg、0.5mg至100mg、0.5mg至75mg、0.5mg至50mg、0.5mg至30mg、0.5mg至25mg、0.5mg至20mg、0.5mg至15mg、0.5mg至10mg、0.5mg至5mg、0.5mg至1mg、1mg至500mg、1mg至450mg、1mg至300mg、1mg至250mg、1mg至200mg、1mg至175mg、1mg至150mg、1mg至125mg、1mg至100mg、1mg至75mg、1mg至50mg、1mg至30mg、1mg至25mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1mg至10mg、1mg至5mg、1mg至4mg、1mg至3mg、1mg至2mg、2mg至500mg、2mg至450mg、2mg至300mg、2mg至250mg、2mg至200mg、2mg至175mg、2mg至150mg、2mg至125mg、2mg至100mg、2mg至75mg、2mg至50mg、2mg至30mg、2mg至25mg、2mg至20mg、2mg至15mg、2mg至10mg、2mg至5mg、3mg至500mg、3mg至450mg、3mg至300mg、3mg至250mg、3mg至200mg、3mg至175mg、3mg至150mg、3mg至125mg、3mg至100mg、3mg至75mg、3mg至50mg、3mg至30mg、3mg至25mg、3mg至20mg、3mg至15mg、3mg至10mg、3mg至5mg、4mg至500mg、4mg至450mg、4mg至300mg、4mg至250mg、4mg至200mg、4mg至175mg、4mg至150mg、4mg至125mg、4mg至100mg、4mg至75mg、4mg至50mg、4mg至30mg、4mg至25mg、4mg至20mg、4mg至15mg、4mg至10mg、4mg至5mg、5mg至500mg、5mg至450mg、5mg至300mg、5mg至250mg、5mg至200mg、5mg至175mg、5mg至150mg、5mg至125mg、5mg至100mg、5mg至75mg、5mg至50mg、5mg至30mg、5mg至25mg、5mg至20mg、5mg至15mg、5mg至10mg、10mg至500mg、10mg至450mg、10mg至300mg、10mg至250mg、10mg至200mg、10mg至175mg、10mg至150mg、10mg至125mg、10mg至100mg、10mg至75mg、10mg至50mg、10mg至30mg、10mg至25mg、10mg至20mg、10mg至15mg、15mg至500mg、15mg至450mg、15mg至300mg、15mg至250mg、15mg至200mg、15mg至175mg、15mg至150mg、15mg至125mg、15mg至100mg、15mg至75mg、15mg至50mg、15mg至30mg、15mg至25mg、15mg至20mg、20mg至500mg、20mg至450mg、20mg至300mg、20mg至250mg、20mg至200mg、20mg至175mg、20mg至150mg、20mg至125mg、20mg至

100mg、20mg至75mg、20mg至50mg、20mg至30mg、20mg至25mg、25mg至500mg、25mg至450mg、25mg至300mg、25mg至250mg、25mg至200mg、25mg至175mg、25mg至150mg、25mg至125mg、25mg至100mg、25mg至80mg、25mg至75mg、25mg至50mg、25mg至30mg、30mg至500mg、30mg至450mg、30mg至300mg、30mg至250mg、30mg至200mg、30mg至175mg、30mg至150mg、30mg至125mg、30mg至100mg、30mg至75mg、30mg至50mg、40mg至500mg、40mg至450mg、40mg至400mg、40mg至250mg、40mg至200mg、40mg至175mg、40mg至150mg、40mg至125mg、40mg至100mg、40mg至75mg、40mg至50mg、50mg至500mg、50mg至450mg、50mg至300mg、50mg至250mg、50mg至200mg、50mg至175mg、50mg至150mg、50mg至125mg、50mg至100mg、50mg至75mg、75mg至500mg、75mg至450mg、75mg至300mg、75mg至250mg、75mg至200mg、75mg至175mg、75mg至150mg、75mg至125mg、75mg至100mg、100mg至500mg、100mg至450mg、100mg至300mg、100mg至250mg、100mg至200mg、100mg至175mg、100mg至150mg、100mg至125mg、125mg至500mg、125mg至450mg、125mg至300mg、125mg至250mg、125mg至200mg、125mg至175mg、125mg至150mg、150mg至500mg、150mg至450mg、150mg至300mg、150mg至250mg、150mg至200mg、200mg至500mg、200mg至450mg、200mg至300mg、200mg至250mg、250mg至500mg、250mg至450mg、250mg至300mg、300mg至500mg、300mg至450mg、300mg至400mg、300mg至350mg、350mg至500mg、350mg至450mg、350mg至400mg、400mg至500mg、400mg至450mg，其中0.01mg、0.025mg、0.05mg、0.075mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg和500mg是实例。

[0054] 典型地，剂量可以每天一次、每天两次、每天三次或每天四次、每隔一天、每周一次或每月一次被施用至受试者。在实施方案中，(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐以0.01mg/施用-50mg/施用的剂量、每天两次(例如早晨和晚上)或每天三次(例如在早餐、午餐和晚餐时)被施用至受试者。在实施方案中，(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐以一剂或更多剂被如下施用至受试者：75mg/每天、70mg/每天、65mg/每天、60mg/每天、55mg/每天、50mg/每天、45mg/每天、40mg/每天、35mg/每天、30mg/每天、25mg/每天、20mg/每天、15mg/每天、10mg/每天、7.5mg/每天、5.5mg/每天、5mg/每天、4.5mg/每天、4mg/每天、3.5mg/每天、3mg/每天、2.5mg/每天、2mg/每天、1.5mg/每天、1mg/每天、0.5mg/每天、0.25mg/每天。在实施方案中，用于治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的成人剂量可以是约0.5mg/天至50mg/天，并且可以被增加至75mg/天。儿童的剂量可以比成人的剂量低。在实施方案中，用于治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的儿科剂量可以是每天一次或以分开的2剂、3剂或4剂的从约0.01mg/天至10mg/天。在实施方案中，用于治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的儿科剂量可以是0.075mg/kg/天至1.0mg/kg/天。在实施方案中，受试者可以以低剂量开始并且剂量随时间递增。

[0055] 在实施方案中，(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐经由药物组合物被施用。在实施方案中，如下文讨论的，可以每天一次或更多次地施用多种剂型，包括包含(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受

的盐的常规制剂和修改的释放制剂。可以利用任何合适的施用途径,例如口服途径、直肠途径、鼻途径、肺途径、阴道途径、舌下途径、经皮途径、静脉内途径、动脉内途径、肌内途径、腹膜内途径和皮下途径。合适的剂型包括片剂、胶囊、口服液、粉末剂、气雾剂、经皮形式诸如外用液体、贴剂、乳膏剂和软膏剂、肠胃外制剂和栓剂。

[0056] 在实施方案中,提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将包含(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐的药物组合物施用至有相应需要的受试者,其中该组合物提供在施用至受试者之后持续多于1小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将包含(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐的药物组合物施用至有相应需要的受试者,其中该组合物提供在施用至受试者之后持续多于2小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将包含(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐的药物组合物施用至有相应需要的受试者,其中该组合物提供在施用至受试者之后持续多于3小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将包含(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐的药物组合物施用至有相应需要的受试者,其中该组合物提供在施用至受试者之后持续多于4小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将包含(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐的药物组合物施用至有相应需要的受试者,其中该组合物提供在施用至受试者之后持续多于6小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将包含(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐的药物组合物施用至有相应需要的受试者,其中该组合物提供在施用至受试者之后持续多于8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,药物组合物提供受试者的次日功能的改善。例如,药物组合物可以提供在睡觉时或更早和从一夜睡眠中醒来在施用之后持续多于约例如2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。

[0057] 在实施方案中,(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐与(1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐组合被施用至患有耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的受试者。在

实施方案中, (S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐或(1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐可以以单独的剂型或组合成一种剂型被施用至患有耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的受试者。在实施方案中, (S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐或(1S,3S)-3-氨基-4-二氟亚甲基-1-环戊酸或其药学上可接受的盐可以同时地或以间隔开的间隔被施用至患有耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的受试者。

[0058] 在实施方案中, 本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法, 该方法包括将单独的或与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者, 这提供了体内血浆概况, 其中在施用单独的或与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐之后10小时, 受试者的体内血浆概况被降低多于50%, 并且该方法提供在施用之后持续多于10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的受试者中的改善。在实施方案中, 本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法, 该方法包括将单独的或与(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者, 这提供了体内血浆概况, 其中在施用单独的或与(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐之后10小时, 受试者的体内血浆概况被降低多于50%, 并且该方法提供在施用之后持续多于10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的受试者中的改善。

[0059] 在实施方案中, 本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法, 该方法包括将单独的或与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者, 这提供了体内血浆概况, 其中在施用单独的或与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐之后10小时, 受试者的体内血浆概况被降低多于55%, 并且该方法提供在施用之后持续多于10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的受试者中的改善。在实施方案中, 本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法, 该方法包括将单独的或与(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者, 这提供了体内血浆概况, 其中在施用单独的或与(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐之后10小时, 受试者的体内血浆概况被降低多于

55%，并且该方法提供在施用之后持续多于10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的受试者中的改善。

[0060] 在实施方案中，本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法，该方法包括将单独的或与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者，这提供了体内血浆概况，其中在施用单独的或与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐之后10小时，受试者的体内血浆概况被减低多于60%，并且该方法提供在施用之后持续多于10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的受试者中的改善。在实施方案中，本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法，该方法包括将单独的或与(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者，这提供了体内血浆概况，其中在施用单独的或与(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐之后10小时，受试者的体内血浆概况被降低多于60%，并且该方法提供在施用之后持续多于10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的受试者中的改善。

[0061] 在实施方案中，本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法，该方法包括将单独的或与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者，这提供了体内血浆概况，其中在施用单独的或与(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或其药学上可接受的盐之后10小时，受试者的体内血浆概况被降低多于65%，并且该方法提供在施用之后持续多于10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的受试者中的改善。在实施方案中，本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法，该方法包括将单独的或与(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐施用至有相应需要的受试者，这提供了体内血浆概况，其中在施用单独的或与(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或前述中的任一种的药学上可接受的盐组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸或其药学上可接受的盐之后10小时，受试者的体内血浆概况被降低多于65%，并且该方法提供在施用之后持续多于10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的受试者中的改善。

[0062] 在实施方案中，本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，受试者内的活性物质例如单独地或以任何组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸、或(S)-3-

氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)、或前述中的任一种的药学上可接受的盐的量小于所施用的剂量的约75%。在实施方案中,本文提供了方法,其中在施用药物组合物之后约例如6小时、8小时、10小时、12小时、15小时或20小时,受试者内的单独地或以任何组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)、或前述中的任一种的药学上可接受的盐的量小于约75%。

[0063] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,其中在施用药物组合物之后约4小时,受试者内的活性物质例如单独地或以任何组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)、或前述中的任一种的药学上可接受的盐的量小于所施用的剂量的约80%。在实施方案中,本文提供了方法,其中在施用药物组合物之后约例如6小时、8小时、10小时、12小时、15小时或20小时,受试者内的单独地或以任何组合的活性物质例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)、或前述中的任一种的药学上可接受的盐的量小于所施用的剂量的约80%。

[0064] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,其中在施用药物组合物之后约4小时,受试者内的活性物质例如单独地或以任何组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)、或前述中的任一种的药学上可接受的盐的量在所施用的剂量的约65%至约85%之间。在实施方案中,在施用药物组合物之后约例如6小时、8小时、10小时、12小时、15小时或20小时,受试者内的单独地或以任何组合的活性物质例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)、或前述中的任一种的药学上可接受的盐的量在所施用的剂量的约65%至约85%之间。

[0065] 在实施方案中,本文描述的药物组合物可以每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或每隔一天被施用。在实施方案中,本文描述的药物组合物可以通过连续输注被施用。在实施方案中,本文描述的药物组合物在早晨被提供给受试者。在实施方案中,本文描述的药物组合物在晚上被提供给受试者。在实施方案中,本文描述的药物组合物在晚上被提供给受试者一次并且在早晨被提供给受试者一次。在实施方案中,本文描述的药物组合物在早晨被提供给受试者一次,在下午被提供给受试者一次并且在晚上被提供给受试者一次。

[0066] 在实施方案中,如先前提及的,本文中的药物组合物可以以常规释放概况或修改的释放概况被提供。药物组合物可以使用包含被认为是安全且有效的材料的药学上可接受的“载体”来制备。“载体”包括药物制剂中存在的除了一种或更多种活性成分(active ingredient or ingredients)以外的所有组分。术语“载体”包括但不限于稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、填充剂和包衣组合物。本领域技术人员熟悉这样的药物载体以及使用这样的载体调配(compounding)药物组合物的方法。

[0067] 在实施方案中,本文中的药物组合物是提供修改的释放概况的修改的释放剂型。修改的释放概况可以呈现出立即释放概况、延迟释放概况或延长释放概况。常规的(或未修改的)释放口服剂型例如片剂、胶囊、栓剂、糖浆、溶液和悬浮液典型地随着片剂、胶囊壳或

栓剂溶解将药物释放到口、胃或肠中,或者在糖浆、溶液和悬浮液的情况下,当它们被吞咽时将药物释放到口、胃或肠中。从修改的释放(MR)剂型的药物释放的模式是由常规剂型的药物释放的模式有意地改变而来,以实现期望的治疗目标和/或更好的患者依从性。MR药物产品的类型包括提供立即释放的口腔崩解剂型(ODDF)、延长释放剂型、延迟释放剂型(例如,肠溶包衣)和脉冲式释放剂型。

[0068] ODDF是包含药用物质或活性成分的固体剂型,该固体剂型通常在当放置于舌上时几秒钟内快速崩解。ODDF的崩解时间通常在从一秒或两秒至约一分钟的范围内。ODDF被设计成与唾液接触后快速崩解或溶解。这种施用模式对于可能具有吞咽片剂问题的人可以是有益的,无论该问题本质上是来自身体虚弱还是精神疾病。患有耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一些受试者可能呈现出这样的行为。ODDF可以提供通过黏膜向血流快速递送药物,导致快速起效。ODDF的实例包括口腔崩解片剂、胶囊和快速溶解的膜和薄片(wafer)。

[0069] 延长释放剂型(ERDF)具有延长释放概况,并且是与由常规剂型例如溶液或未修改的释放剂型呈现的给药频率相比,允许给药频率的降低的那些剂型。ERDF提供药物的持续的作用持续时间。提供延长释放概况的合适制剂是本领域熟知的。例如,包衣的缓慢释放的珠或颗粒剂(“珠”和“颗粒剂”在本文中可互换地使用),其中(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸、(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐被应用至珠,例如confectioners nonpareil珠,并且然后用常规的释放延缓材料诸如蜡、肠溶包衣及类似物来包衣。在实施方案中,可以形成珠,其中(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐与材料混合以提供药物从其中浸出的团块(mass)。在实施方案中,珠可以被工程化为通过改变包衣或团块的特性,例如厚度、孔隙度、使用不同的材料等来提供不同的释放速率。具有不同释放速率的珠可以被组合成单一剂型,以提供可变的或连续的释放。珠可以被包含在胶囊中,或被压缩成片剂。

[0070] 在实施方案中,本文中的修改的剂型并入具有延迟释放概况的延迟释放剂型。延迟释放剂型可以包括延迟释放片剂或延迟释放胶囊。延迟释放片剂是固体剂型,该固体剂型在施用之后以不同于迅速释放的时间释放一种药物(或更多种药物)(a drug (or drugs)),例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐。延迟释放胶囊是固体剂型,其中药物被包封在由合适形式的明胶制成的硬或软的可溶性容器中,并且该固体剂型在施用之后以不同于迅速释放的时间释放一种药物(或更多种药物)。例如,肠溶包衣的片剂、胶囊、颗粒和珠是延迟释放剂型的熟知的实例。肠溶包衣的片剂、胶囊、颗粒和珠穿过胃,并且在肠中释放药物。在实施方案中,延迟释放片剂是固体剂型,该固体剂型包含在施用之后以不同于迅速释放的时间释放一种药物(或更多种药物)的药用颗粒的团聚物(conglomerate)。在实施方案中,药用颗粒的团聚物用延迟药物的释放的包衣覆盖。在实施方案中,延迟释放胶囊是固体剂型,该固体剂型包含在施用之后以不同于迅速释放的时间释放一种药物(或更多种药物)的药用颗粒的团聚物。在实施方案中,药用颗粒的团聚物用延迟药物的释放的包衣覆盖。

[0071] 延迟释放剂型是本领域技术人员已知的。例如,包衣的延迟释放的珠或颗粒剂,其中(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐被应用至珠,例如confectioners nonpareil珠,并且然后用常规的释放延迟材料诸如蜡、肠溶包衣及类似物来包衣。在实施方案中,可以形成珠,其中(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐与材料混合以提供药物从其中浸出的团块。在实施方案中,珠可以被工程化为通过改变包衣或团块的特性,例如厚度、孔隙度、使用不同的材料等来提供不同的释放速率。在实施方案中,(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐的肠溶包衣颗粒剂可以被包含在肠溶包衣的胶囊或片剂中,该肠溶包衣的胶囊或片剂在小肠中释放颗粒剂。在实施方案中,颗粒剂具有包衣,该包衣保持完整直到包衣颗粒剂至少到达回肠,并且此后在结肠中提供药物的延迟释放。合适的肠溶包衣材料是本领域熟知的,例如,Eudragit®包衣诸如甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯聚合物及其他。颗粒剂可以被包含在胶囊中,或被压缩成片剂。

[0072] 在实施方案中,(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐被并入提供延迟释放概况的多孔惰性载体中。在实施方案中,多孔惰性载体并入通道或通路,药物从这些通道或通路扩散到周围的流体中。在实施方案中,(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐被并入离子交换树脂中以提供延迟释放概况。当药物-树脂复合物接触胃肠流体和溶解在其中的离子成分时,药物从树脂以预先确定的速率释放可以导致延迟作用。在实施方案中,膜被用于控制从包含药物的储库中释放的速率。在实施方案中,液体制品还可以被用于提供延迟释放概况。例如,由分散在整个液相中的固体颗粒组成的液体制品,所述颗粒不可溶于该液相中。悬浮液被配制成为作为常规剂型(例如,作为溶液或迅速释放药物的常规固体剂型)呈现的药物的给药频率相比,至少允许给药频率的降低。例如,离子交换树脂成分或微珠的悬浮液。

[0073] 在实施方案中,本文描述的药物组合物适合于肠胃外施用,包括,例如,肌内(i.m.)、静脉内(i.v.)、皮下(s.c.)、腹膜内(i.p.)或鞘内(i.t.)。肠胃外组合物必须是无菌的,用于通过注射、输注或植入到身体内施用,并且可以被包装在单剂量容器或多剂量容器中。在实施方案中,用于肠胃外施用至受试者的液体药物组合物包含处于任何上文描述的相应的量的活性物质,例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸、(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在实施方案中,用于肠胃外施用的药物组合物被配制为约例如10ml、20ml、25ml、50ml、100ml、200ml、250ml或500ml的总体积。在实施方案中,组合物被包括在袋、玻璃小瓶、塑料小瓶或瓶中。

[0074] 在实施方案中,用于肠胃外施用的药物组合物包含上文关于(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐描述的相应的量。在实施方案中,用于肠胃外

施用的药物组合物包含约0.05mg至约500mg的活性物质,例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)、或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在实施方案中,用于肠胃外施用至受试者的药物组合物包含处于约0.005mg/ml至约500mg/ml的相应浓度的活性物质,例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)、或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在实施方案中,用于肠胃外施用的药物组合物包含处于例如,约0.05mg/ml至约50mg/ml、约0.1mg/ml至约50mg/ml、约0.1mg/ml至约10mg/ml、约0.05mg/ml至约25mg/ml、约0.05mg/ml至约10mg/ml、约0.05mg/ml至约5mg/ml或约0.05mg/ml至约1mg/ml的相应浓度的活性物质,例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)、或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在实施方案中,用于肠胃外施用的药物组合物包含处于例如约0.05mg/ml至约15mg/ml、约0.5mg/ml至约10mg/ml、约0.25mg/ml至约5mg/ml、约0.5mg/ml至约7mg/ml、约1mg/ml至约10mg/ml、约5mg/ml至约10mg/ml或约5mg/ml至约15mg/ml的相应浓度的活性物质,例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸、或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)、或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0075] 在实施方案中,提供了用于肠胃外施用的药物组合物,其中药物组合物持续至少六个月是稳定的。在实施方案中,用于肠胃外施用的药物组合物在例如3个月或6个月内呈现出不超过约5%的活性物质的减少,所述活性物质例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在实施方案中,(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐的量降解不超过约例如2.5%、1%、0.5%或0.1%。在实施方案中,降解在至少六个月内小于约例如5%、2.5%、1%、0.5%、0.25%、0.1%。

[0076] 在实施方案中,提供了用于肠胃外施用的药物组合物,其中药物组合物保持可溶。在实施方案中,提供了用于肠胃外施用的药物组合物,该药物组合物是稳定的、可溶性的、局部部位相容的和/或可即用的(ready-to-use)。在实施方案中,本文中的药物组合物是可即用的,用于直接施用至有相应需要的受试者。

[0077] 本文提供的用于肠胃外施用的药物组合物可以包含一种或更多种赋形剂,例如溶剂、溶解度增强剂、悬浮剂、缓冲剂、等渗剂、稳定剂或抗微生物防腐剂。当使用时,肠胃外组合物的赋形剂将不会不利地影响组合物中使用的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐的稳定性、生物可利用度、安全性和/或效力。因此,提供了肠胃外组合物,其中在剂型的任何组分之间不存在不相容性。

[0078] 在实施方案中,包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐的肠胃外组合物包含稳定量的至少一种赋形剂。例如,赋形剂可以选自由以下组成的组:缓冲剂、增溶剂、张度剂、抗氧化剂、螯合剂、抗微生物剂和防腐剂。本领域技术人员将理解,赋形剂可以具有多于一种功能,并且被分类成一个或更多个定义的组。

[0079] 在实施方案中,肠胃外组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲

酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及赋形剂,其中赋形剂以小于约例如10%、5%、2.5%、1%或0.5%的重量百分比(w/v)存在。在实施方案中,赋形剂以在约例如1.0%至10%之间、10%至25%之间、15%至35%之间、0.5%至5%之间、0.001%至1%之间、0.01%至1%之间、0.1%至1%之间或0.5%至1%之间的重量百分比存在。在实施方案中,赋形剂以约例如0.001%至1%之间、0.01%至1%之间、1.0%至5%之间、10%至15%之间或1%至15%之间的重量百分比存在。

[0080] 在实施方案中,肠胃外组合物可以根据需要例如每天一次、每天两次、每天三次或每天四次或更多次被施用,或者取决于受试者的需要连续地被施用。

[0081] 在实施方案中,提供了活性物质的肠胃外组合物,所述活性物质例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中组合物的pH在约4.0至约8.0之间。在实施方案中,组合物的pH在例如,约5.0至约8.0之间、约6.0至约8.0之间、约6.5至约8.0之间。在实施方案中,组合物的pH在例如,约6.5至约7.5之间、约7.0至约7.8之间、约7.2至约7.8之间或约7.3至约7.6之间。在实施方案中,含水溶液的pH是,例如,约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.7、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4或约8.6。

[0082] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将本文描述的相应的量的药物组合物施用至有相应需要的受试者,所述药物组合物包含活性物质例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中该组合物单独地或组合地提供具有小于约800ng/ml的C<sub>最大</sub>的体内血浆概况。在实施方案中,该组合物提供在施用至受试者之后持续多于6小时的改善。

[0083] 在实施方案中,包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐的药物组合物单独地或组合地提供具有小于约例如2000ng/ml、1000ng/ml、850ng/ml、800ng/ml、750ng/ml、700ng/ml、650ng/ml、600ng/ml、550ng/ml、450ng/ml、400ng/ml、350ng/ml或300ng/ml的C<sub>最大</sub>的体内血浆概况,并且其中该组合物提供受试者的次日耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的症状的改善。在实施方案中,药物组合物单独地或组合地提供具有小于约例如250ng/ml、200ng/ml、150ng/ml或100ng/ml的C<sub>最大</sub>的体内血浆概况,并且其中该组合物提供受试者的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的症状的改善。在实施方案中,药物组合物提供在施用之后持续多于6小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善。

[0084] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的受试者,所述药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中该组合物单独地或组合地提供具有小于约900ng·hr/ml的AUC<sub>0-∞</sub>的一致体

内血浆概况。在实施方案中,药物组合物提供次日耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的症状的改善。在实施方案中,该组合物单独地或组合地提供具有小于约例如850ng·hr/ml、800ng·hr/ml、750ng·hr/ml或700ng·hr/ml的AUC<sub>0-∞</sub>的体内血浆概况,并且其中药物组合物提供受试者的次日耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的症状的改善。在实施方案中,该组合物提供在施用之后持续多于6小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失或梅尼埃病的一种或更多种症状的改善。

[0085] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的受试者,所述药物组合物包含活性物质例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中药物组合物单独地或组合地提供具有小于约例如650ng·hr/ml、600ng·hr/ml、550ng·hr/ml、500ng·hr/ml或450ng·hr/ml的AUC<sub>0-∞</sub>的体内血浆概况。在实施方案中,该组合物单独地或组合地提供具有小于约例如400ng·hr/ml、350ng·hr/ml、300ng·hr/ml、250ng·hr/ml或200ng·hr/ml的AUC<sub>0-∞</sub>的体内血浆概况。在实施方案中,药物组合物单独地或组合地提供具有小于约例如150ng·hr/ml、100ng·hr/ml、75ng·hr/ml或50ng·hr/ml的AUC<sub>0-∞</sub>的体内血浆概况。在实施方案中,药物组合物提供在将组合物施用至受试者之后持续多于例如4小时、6小时、8小时、10小时或12小时的施用后受试者的次日耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的症状的改善。

[0086] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将第一药物组合物和第二药物组合物施用至有相应需要的受试者,所述第一药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐,所述第二药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0087] 在实施方案中,第二药物组合物提供具有与第一药物组合物的平均AUC<sub>0-∞</sub>约相同的平均AUC<sub>0-∞</sub>的体内血浆概况。在实施方案中,第二药物组合物提供具有比第一药物组合物小至少约20%的平均AUC<sub>0-∞</sub>的体内血浆概况。在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将第一药物组合物和第二药物组合物施用至有相应需要的受试者,所述第一药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐,所述第二药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中所述第二药物组合物提供具有比所述第一药物组合物小至少约例如25%、30%、35%、40%、45%或50%的平均AUC<sub>0-∞</sub>的稳定的体内血浆概况。在实施方案中,该组合物提供在施用之后次日受试者的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的症状的改善。在实施方案中,药物组合物可以提供在施用第一药物组合物和/

或第二药物组合物之后持续多于约例如6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的一种或更多种症状的改善。

[0088] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将第一药物组合物和第二药物组合物施用至有相应需要的受试者,所述第一药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐,所述第二药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中所述第二药物组合物提供具有小于约900ng·hr/ml的平均AUC<sub>0-∞</sub>的体内血浆概况。在实施方案中,第二药物组合物提供具有小于约例如800ng·hr/ml、750ng·hr/ml、700ng·hr/ml、650ng·hr/ml或600ng·hr/ml的AUC<sub>0-∞</sub>的体内血浆概况。在实施方案中,第二药物组合物提供具有小于约例如550ng·hr/ml、500ng·hr/ml、450ng·hr/ml、400ng·hr/ml或350ng·hr/ml的AUC<sub>0-∞</sub>的体内血浆概况。在实施方案中,第二药物组合物提供具有小于约例如300ng·hr/ml、250ng·hr/ml、200ng·hr/ml、150ng·hr/ml或100ng·hr/ml的AUC<sub>0-∞</sub>的体内血浆概况。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物被施用,其中组合物提供在受试者中施用后次日耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的症状的改善。在实施方案中,第一药物组合物提供在施用第一药物组合物之后持续多于例如6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的一种或更多种症状的改善。

[0089] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将第一药物组合物和第二药物组合物施用至有相应需要的受试者,所述第一药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐,所述第二药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中所述第一组合物提供的体内血浆概况具有的C<sub>最大</sub>比通过施用第二药物组合物提供的C<sub>最大</sub>大超过约50%。如本文中所使用的,通过施用第二药物组合物提供的C<sub>最大</sub>可以包括或不包括第一药物组合物的血浆概况贡献。在实施方案中,第二药物组合物的施用不包括第一药物组合物的血浆概况贡献。在实施方案中,第一组合物提供的体内血浆概况具有的C<sub>最大</sub>比通过施用第二药物组合物提供的C<sub>最大</sub>大超过约例如60%、70%、80%或90%。

[0090] 在实施方案中,第一药物组合物的T<sub>最大</sub>小于3小时。在实施方案中,第一药物组合物的T<sub>最大</sub>小于2.5小时。在实施方案中,第一药物组合物的T<sub>最大</sub>小于2小时。在实施方案中,第一药物组合物的T<sub>最大</sub>小于1.5小时。在实施方案中,第一药物组合物的T<sub>最大</sub>小于1小时。在实施方案中,第一药物组合物的T<sub>最大</sub>小于0.5小时。在实施方案中,第一药物组合物的T<sub>最大</sub>小于0.25小时。在实施方案中,第二药物组合物的T<sub>最大</sub>小于3小时。在实施方案中,第二药物组合物的T<sub>最大</sub>小于2.5小时。在实施方案中,第二药物组合物的T<sub>最大</sub>小于2小时。在实施方案中,第二药物组合物的T<sub>最大</sub>小于1.5小时。在实施方案中,第二药物组合物的T<sub>最大</sub>小于1小时。在实施方案中,第二药物组合物的T<sub>最大</sub>小于0.5小时。在实施方案中,第二药物组合物的T<sub>最大</sub>小于0.25小

时。

[0091] 在实施方案中,第一药物组合物提供在施用至有相应需要的受试者的起初20分钟内至少约80%的溶出度。在实施方案中,第一药物组合物提供在施用至有相应需要的受试者的起初20分钟内至少约例如85%、90%或95%的溶出度。在实施方案中,第一药物组合物提供在施用至有相应需要的受试者的起初10分钟内至少80%的溶出度。

[0092] 在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物的施用可以是同时的或相隔一定的时间间隔以实现耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的至少一种症状的长期改善。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物可以间隔1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时或12小时被施用。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物可以间隔12小时被施用。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物可以在例如15分钟、30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、18小时、24小时等内被施用。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物可以相隔至少例如15分钟、30分钟、1小时、2小时、12小时、18小时、24小时等被施用。在实施方案中,提供了在施用至受试者之后持续多于8小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的至少一种症状的改善。在实施方案中,提供了在施用至受试者之后持续多于约例如10小时、12小时、15小时、18小时、20小时、24小时、30小时、36小时、42小时、或48小时的改善。

[0093] 在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物的施用可以提供协同效应以改善耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的至少一种症状。

[0094] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将第一药物剂量施用至有相应需要的受试者,所述第一药物剂量包括(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐的亚治疗量(sub-therapeutic amount)。在实施方案中,治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾包括将第一药物剂量施用至有相应需要的受试者,所述第一药物剂量包括(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐的亚治疗量,其中该组合物提供在施用之后持续多于6小时的耳鸣、急性感音神经性听力损失或梅尼埃病的一种或更多种症状的改善。

[0095] 在实施方案中,第一药物组合物和/或第二药物组合物包含亚治疗剂量。亚治疗剂量是小于治疗效果通常所需的量的活性物质的量,所述活性物质例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在实施方案中,亚治疗剂量是(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐的量,该量单独地可以不提供耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾,但是足以维持这样的改善。在实施方案中,该方法提供施用第一药物组合物和第二组合物,所述第一药物组合物提供耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合

征、ADHD或成瘾的至少一种症状的改善,所述第二组合物维持该改善。在实施方案中,第二组合物包含亚治疗剂量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在实施方案中,在施用第一药物组合物之后,第二药物组合物可以提供协同效应以改善耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的至少一种症状。在实施方案中,第二药物组合物可以提供协同效应以改善耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的至少一种症状。

[0096] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的方法,该方法包括将第一药物组合物和第二药物组合物施用于有相应需要的受试者,所述第一药物组合物包含第一药物剂量的例如(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中所述第一药物剂量提供在施用之后持续多于6小时的改善,所述第二药物组合物包含亚治疗剂量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0097] 在实施方案中,第一药物组合物或第二药物组合物在晚上一次且在早晨一次被提供给受试者。在实施方案中,在24小时时间段内被施用至受试者的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐的总量是本文描述的任何相应的量。

[0098] 在实施方案中,第一药物组合物和/或第二药物组合物可以以常规释放概况或修改的释放概况被提供。第一药物组合物和第二药物组合物可以同时被提供或相隔一定时间间隔例如1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、12小时等被提供。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物可以以不同的药物释放概况被提供,以产生两相释放概况(two-phase release profile)。例如,第一药物组合物可以以立即释放概况被提供,例如ODDF、肠胃外等,并且第二药物组合物可以提供延长释放概况。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物中的一种或两者可以以延长释放概况或延迟释放概况被提供。这样的组合物可以作为脉冲制剂(pulsatile formulation)、多层片剂或包含片剂、珠、颗粒剂等的胶囊被提供。在实施方案中,第一药物组合物是立即释放组合物。在实施方案中,第二药物组合物是立即释放组合物。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物作为单独立即释放组合物例如膜、片剂或胶囊被提供。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物相隔12小时被提供。

[0099] 应当理解,本文提供的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐的相应剂量的量可适用于本文描述的所有剂型,包括常规剂型、修改的剂型、第一药物组合物和第二药物组合物以及本文描述的肠胃外制剂。本领域技术人员将根据诸如剂型、施用的途径、受试者耐受性、效力、治疗目标和治疗益处的标准以及其他药学上可接受的标准来确定合适的量。

[0100] 利用(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚

甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐的组合疗法可以包括活性剂以同一混合物一起的施用或以单独的混合物的施用。在实施方案中,药物组合物可以包含两种、三种或更多种活性剂。在实施方案中,该组合对疾病或紊乱的治疗产生多于加性效应的效应。因此,提供用所组合的剂的组合对耳鸣、急性感音神经性听力损失、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾进行治疗,所述剂的组合可以提供增强效力的协同效应。

[0101] 在实施方案中,与单独施用的任何化合物相比,(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸和(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐的协同疗法(co-therapy)更有效地降低受试者的症状的频率或严重程度。在实施方案中,与单独地施用的化合物相比,协同疗法产生超过加性结果的结果。

[0102] 在实施方案中,受试者可以以低剂量开始并且剂量递增。以这种方式,可以确定药物在受试者中是否耐受良好。儿童的剂量可以比成人的剂量低。

[0103] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含与第二药学活性剂组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在实施方案中,本文提供了治疗ASNHL的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含与第二药学活性剂组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在实施方案中,本文提供了治疗梅尼埃病的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含与第二药学活性剂组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在实施方案中,本文提供了治疗图雷特氏综合征的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含与第二药学活性剂组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在实施方案中,本文提供了治疗ADHD的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含与第二药学活性剂组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐。在实施方案中,本文提供了治疗成瘾的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含与第二药学活性剂组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)中的一种或两种或前述中的任一种的药学上可接受的盐。

[0104] 第二药学活性剂可以包括镇痛药、抗炎剂、抗抑郁剂、钙通道拮抗剂、谷氨酸受体拮抗剂、CGRP激动剂、CGRP拮抗剂、抗惊厥药(例如巴氯芬型)、渗透压调节剂(osmoregulator)、钠通道阻断剂、抗惊厥药、抗心律失常药和神经保护剂。在实施方案中,镇痛药可以包括阿片样物质、非甾体类镇痛药、加巴喷丁和 $\alpha$ 肾上腺素能激动剂。在实施方

案中,第二活性剂可以包括磺酰胺,例如乙酰唑胺、阿佐塞米(azosemide)、布美他尼、氯噻酮、氯帕胺、呋塞米、氢氯噻嗪(HCT、HCTZ、HZT)、吲达帕胺、美夫西特、美托拉宗、吡咯他尼(piretanide)、曲帕胺、氯磺水杨胺(xipamide)、双氯非那胺(dichlorphenamide)(DCP)、多佐胺、依索唑胺(ethoxzolamide)、舒噻美(sultiame)或唑尼沙胺。在实施方案中,第二活性剂可以包括噻嗪化物,例如苄氟噻嗪、苄噻嗪、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪(methylclothiazide)、多噻嗪、三氯甲噻嗪、氯噻酮、吲达帕胺、美托拉宗或喹乙宗(quinethazone)。

[0105] 在实施方案中,第二活性剂可以包括NK1受体拮抗剂,例如2-(S)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-甲酸[1-(R)-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物、4-(S)-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-甲酸[1-(R)-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(S)-(8aS)-6-氧代-六氢-吡咯并[1,2-a]-吡嗪-2-基)-哌啶-1-甲酸[1-(R)-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0106] 在实施方案中,第二活性剂可以包括利培酮、齐拉西酮、氟哌啶醇、匹莫齐特、氟奋乃静、可乐定或胍法辛。在实施方案中,第二活性剂可以包括哌甲酯、甲基苯丙胺、右旋安非他命、托莫西汀、安非他酮、胍法辛或可乐定。在实施方案中,第二活性剂可以包括纳曲酮、双硫仑、阿坎酸、托吡酯、丁丙诺啡、美沙酮、加巴喷丁或普瑞巴林。

[0107] 在实施方案中,第二活性剂可以包括苯并二氮杂草。苯并二氮杂草可以包括地西泮、阿普唑仑、艾司唑仑、氯巴占、氯硝西洋、氯拉草酸(clorazepate)、利眠宁、氟西洋、三唑仑、替马西洋、咪达唑仑、哈拉西洋、夸西洋、劳拉西洋、奥沙西洋、其衍生物或其药学上可接受的盐。

[0108] 在实施方案中,第二活性剂可以包括氯硝西洋和/或氯巴占。在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含上文描述的任何量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯硝西洋。在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含上文描述的任何量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占。在实施方案中,本文提供了治疗ASNHL的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含上文描述的任何量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯硝西洋。在实施方案中,本文提供了治疗ASNHL的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含上文描述的任何量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占。在实施方案中,本文提供了治疗梅尼埃病的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含上文描述的任何量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲

基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯硝西洋。在实施方案中,本文提供了治疗梅尼埃病的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含上文描述的任何量的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占。

[0109] 与单独的任一种活性剂相比,所公开的组合可以提供改善的治疗。例如,这些组合可以提供协同作用,例如,低剂量治疗可以在减少或消除主观耳鸣的症状中是特别有效的。同样地,这些组合可以提供协同作用,例如,低剂量治疗可以在减少或消除ASNLH的症状中是特别有效的。同样地,这些组合可以提供协同作用,例如,低剂量治疗可以在减少或消除梅尼埃病的症状中是特别有效的。同样地,这些组合可以提供协同作用,例如,低剂量治疗可以在减少或消除图雷特氏综合征的症状中是特别有效的。同样地,这些组合可以提供协同作用,例如,低剂量治疗可以在减少或消除ADHD的症状中是特别有效的。同样地,这些组合可以提供协同作用,例如,低剂量治疗可以在减少或消除成瘾的症状中是特别有效的。

[0110] 在实施方案中,药物组合物包含0.1mg至30mg、0.1mg至20mg、0.1mg至15mg、0.5mg至25mg、0.5mg至20mg、0.5mg至15mg、1mg至25mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1.5mg至25mg、1.5mg至20mg、1.5mg至15mg、2mg至25mg、2mg至20mg、2mg至15mg、2.5mg至25mg、2.5mg至20mg、2.5mg至15mg、3mg至25mg、3mg至20mg、3mg至15mg氯巴占或其药学上可接受的盐。

[0111] 在实施方案中,药物组合物包含5mg至20mg、5mg至10mg、4mg至6mg、6mg至8mg、8mg至10mg、10mg至12mg、12mg至14mg、14mg至16mg、16mg至18mg、或18mg至20mg氯巴占或其药学上可接受的盐。

[0112] 在实施方案中,药物组合物包含0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、1.5mg、2.0mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、10mg、10.5mg、11mg、12mg、12.5mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、17.5mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg或30mg氯巴占或其药学上可接受的盐或包含是这样的剂量的倍数的量。在实施方案中,药物组合物包含2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、或20mg氯巴占或其药学上可接受的盐。

[0113] 在实施方案中,氯巴占的成人剂量可以是每天以分开的剂或作为单一的剂在夜晚给予的5mg-60mg。例如,氯巴占的成人剂量可以是每天以分开的剂例如一天两次、一天三次或作为单一的剂在夜晚给予的5mg-10mg、5mg-20mg、5mg-25mg、5mg-30mg、5mg-35mg、5mg-40mg、5mg-50mg、5mg-55mg、10mg-15mg、10mg-20mg、10mg-25mg、10mg-30mg、10mg-35mg、10mg-40mg、10mg-45mg、10mg-50mg、10mg-55mg、10mg-60mg、15mg-20mg、15mg-25mg、15mg-30mg、15mg-35mg、15mg-40mg、15mg-50mg、15mg-55mg、15mg-60mg、20mg-25mg、20mg-30mg、20mg-35mg、20mg-40mg、20mg-45mg、20mg-50mg、20mg-55mg、20mg-60mg、25mg-30mg、25mg-35mg、25mg-40mg、25mg-50mg、25mg-55mg、25mg-60mg、30mg-35mg、30mg-40mg、30mg-45mg、30mg-50mg、30mg-55mg、30mg-60mg、35mg-40mg、35mg-50mg、35mg-55mg、35mg-60mg、40mg-45mg、40mg-50mg、40mg-55mg、40mg-60mg、45mg-50mg、45mg-55mg、45mg-60mg、50mg-55mg或55mg-60mg。

[0114] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣的方法,该方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-

115) 或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐一起或单独地施用至有相应需要的患者,其中该患者经历在将药物组合物施用至患者之后持续多于4小时的至少一种耳鸣症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐施用至患者之后持续多于6小时的至少一种耳鸣症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐施用至患者之后持续多于例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种耳鸣症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐施用至患者之后持续至少例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种耳鸣症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐施用至患者之后持续12小时的至少一种耳鸣症状的改善。

[0115] 在实施方案中,本文提供了治疗ASNHL的方法,该方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐一起或单独地施用至有相应需要的患者,其中该患者经历在将药物组合物施用至患者之后持续多于4小时的至少一种ASNHL症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐施用至患者之后持续多于6小时的至少一种ASNHL症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐施用至患者之后持续多于例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种ASNHL症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐施用至患者之后持续至少例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种ASNHL症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐施用至患者之后持续12小时的至少一种ASNHL症状的改善。

[0116] 在实施方案中,本文提供了治疗梅尼埃病的方法,该方法包括将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐一起或单

独地施用至有相应需要的患者,其中该患者经历在将药物组合物施用至患者之后持续多于4小时的至少一种梅尼埃病症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐施用至患者之后持续多于6小时的至少一种梅尼埃病症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐施用至患者之后持续多于例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种梅尼埃病症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐施用至患者之后持续至少例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种梅尼埃病症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐以及氯巴占或其药学上可接受的盐施用至患者之后持续12小时的至少一种梅尼埃病症状的改善。

[0117] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含与氯巴占或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中该组合物提供在将药物组合物施用至患者之后持续多于4小时的至少一种耳鸣症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将药物组合物施用至患者之后持续多于6小时的至少一种耳鸣症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将药物组合物施用至患者之后持续多于例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种耳鸣症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将药物组合物施用至患者之后持续至少例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种耳鸣症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将药物组合物施用至患者之后持续12小时的至少一种耳鸣症状的改善。

[0118] 在实施方案中,本文提供了治疗ASNHL的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含与氯巴占或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中该组合物提供在将药物组合物施用至患者之后持续多于4小时的至少一种ASNHL症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将药物组合物施用至患者之后持续多于6小时的至少一种ASNHL症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将药物组合物施用至患者之后持续多于例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种ASNHL症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将药物组合物施用至患者之后持续至少例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种ASNHL症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将药物组合物施用至患者之后持续12小时的至少一种ASNHL症状

的改善。

[0119] 在实施方案中,本文提供了治疗梅尼埃病的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含与氯巴占或其药学上可接受的盐组合的(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中该组合物提供在将药物组合物施用至患者之后持续多于4小时的至少一种梅尼埃病症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将药物组合物施用至患者之后持续多于6小时的至少一种梅尼埃病症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将药物组合物施用至患者之后持续多于例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种梅尼埃病症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将药物组合物施用至患者之后持续至少例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种梅尼埃病症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供了在将药物组合物施用至患者之后持续12小时的至少一种梅尼埃病症状的改善。

[0120] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中该组合物提供次日耳鸣的改善。在实施方案中,本文提供了治疗ASNHL的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中该组合物提供次日ASNHL的改善。在实施方案中,本文提供了治疗梅尼埃病的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中该组合物提供次日梅尼埃病的改善。在实施方案中,本文提供了治疗图雷特氏综合征的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中该组合物提供次日图雷特氏综合征的改善。在实施方案中,本文提供了治疗ADHD的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中该组合物提供次日ADHD的改善。在实施方案中,本文提供了治疗成瘾的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐,其中该组合物提供次日成瘾的改善。

[0121] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣的方法,该方法包括将与氯巴占或其药学上可接受的盐组合的(1S, 3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该组合物提供次日耳鸣的改善。在实施方案中,本文提供了治疗

ASNHL的方法,该方法包括将与氯巴占或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该组合物提供次日ASNHL的改善。在实施方案中,本文提供了治疗梅尼埃病的方法,该方法包括将与氯巴占或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该组合物提供次日梅尼埃病的改善。在实施方案中,本文提供了治疗图雷特氏综合征的方法,该方法包括将与氯巴占或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该组合物提供次日图雷特氏综合征的改善。在实施方案中,本文提供了治疗ADHD的方法,该方法包括将与氯巴占或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该组合物提供次日ADHD的改善。在实施方案中,本文提供了治疗成瘾的方法,该方法包括将与氯巴占或其药学上可接受的盐组合的(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐施用至有相应需要的患者,其中该组合物提供次日成瘾的改善。

[0122] 在实施方案中,本文提供了治疗耳鸣的方法,该方法包括将药物组合物施用至有相应需要的患者,所述药物组合物包含(1S,3S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊烷-1-甲酸或(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸(KT-II-115)或前述中的任一种的药学上可接受的盐,以及氯巴占或其药学上可接受的盐,其中该组合物提供次日耳鸣的改善。

[0123] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本文中的公开内容所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。

[0124] 如本文所使用的术语“约(about)”或“约(approximately)”意指在如由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差范围之内,其将部分地取决于值如何被测量或确定,即,测量系统的限制。例如,根据本领域的实践,“约”可以意指在3个或更多于3个标准偏差内。可选择地,“约”可以意指给定值的多达20%、多达10%、多达5%和/或多达1%的范围。可选择地,特别是关于生物系统或生物过程,该术语可以意指在值的数量级内,优选地在值的5倍内,并且更优选地在值的2倍内。

[0125] “改善”指的是相对于至少一种症状测量的耳鸣、ASNHL或梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的治疗。

[0126] “在施用之后一天耳鸣、ASNHL、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状的改善”指的是其中至少一种症状的有益效果持续超过一定时间段例如6小时、12小时、24小时等的改善。

[0127] “PK”指的是药代动力学概况。 $C_{\text{最大}}$ 被定义为在实验期间估计的最高血浆药物浓度(ng/ml)。 $T_{\text{最大}}$ 被定义为当 $C_{\text{最大}}$ 被估计时的时间(min)。 $AUC_{0-\infty}$ 是从药物施用直到药物被消除的在血浆药物浓度-时间曲线下的总面积(ng·hr/ml)。曲线下的面积由清除率决定。清除率被定义为每单位时间完全清除其药物含量的血液或血浆的体积(ml/min)。

[0128] “治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”指的是减轻或延迟可能罹患或易患疾病或状况但尚未经历或显示疾病或状况的临床症状或亚临床症状的受试者的疾病或状况的临床症状的出现。在某些实施方案中，“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”可以指的是防止可能罹患或易患疾病或状况但尚未经历或显示疾病或状况的临床症状或亚临床症状的受试者的疾病或状况的临床症状的出现。“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”还指的是抑制疾病或状况，例如阻止或减少其发展或其至少一种临床症状或亚临床症状。“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”还指的是缓解疾病或状况，例如引起疾病或状况或至少一种其临床症状或亚临床症状的消退。对待被治疗的受试者的益处可以是在统计学上有意义的、数学上有意义的或者至少是对受试者和/或对医师可感知的。尽管如此，预防性 (prophylactic) (预防性 (preventive)) 治疗和治疗性 (therapeutic) (治愈性 (curative)) 治疗是本文公开内容的两个单独的方面。

[0129] “药学上可接受的”指的是“通常被认为是安全的”分子实体和组合物，例如，所述分子实体和组合物是生理学上可耐受的并且当被施用至人类时典型地不产生过敏或类似的不良反应诸如胃部不适及类似反应。在实施方案中，该术语指的是由联邦或州政府的管理机构批准的、作为经历上市之前审查并且被FDA批准的根据联邦食品、药物和化妆品法案 (Federal Food, Drug and Cosmetic Act) 的第204 (s) 和409节的GRAS清单或类似清单、美国药典或另一种公认的药典用于在动物并且更特别地用于在人类中使用的分子实体和组合物。

[0130] “有效量”或“治疗有效量”意指足以减轻所治疗的紊乱、疾病或状况例如耳鸣、ASNHL、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的一种或更多种症状或者以其他方式提供期望的药理学效果和/或生理学效果的剂量。

[0131] “与.....共施用”、“协同疗法”、“与.....组合 (in combination with)”、“.....的组合”、“与.....组合 (combined with)”或“与.....一起施用”可以可互换地使用，并且意指在疗法进程中施用两种或更多种剂。这些剂可以同时一起被施用或以间隔开的间隔单独地被施用。这些剂可以以单一剂型或以单独的剂型施用。

[0132] “有相应需要的患者”包括已经被诊断为耳鸣、ASNHL、梅尼埃病、图雷特氏综合征、ADHD或成瘾的个体。该方法可以被提供至任何个体，包括例如其中患者是新生儿、婴儿、儿科患者 (6个月至12岁)、青少年患者 (年龄12岁-18岁) 或成人 (超过18岁)。“患者”和“受试者”在本文中可互换地使用。应当理解，婴儿可以接受儿科剂量。

## 实施例

[0133] 本文提供的实施例被包括仅用于补充本文的公开内容，并且不应当被认为在任何方面是限制性的。

[0134] 实施例1

[0135] (S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸在患有耳鸣的患者中的效力的前瞻性评估

[0136] 本研究被设计成确定(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸是否导致耳鸣的改善。本研究的主要目的可以是跨越不同的剂量水平和以两个给药时间表来评价在患有耳鸣的成年受试者中(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸从基线至第6周和

第12周的安全性和耐受性。以下给药时间表可以相对于安慰剂来测试：(1) 每天一次 (o.d.)：晚剂；和(2) 每天两次 (b.i.d.)：晚剂和早剂被调整 (titrate) 至目标剂量。

[0137] 与本研究相关的安全性终点可以包括：(1) 不良事件 (AE) 及严重不良事件的频率和严重程度；(2) 生命体征 (重量、血压、温度)；(3) 实验室参数 (电解质、脂质、葡萄糖、肝和胰腺功能测试、血液学、肌酐)；(4) 通过ABC-易怒分量表 (ABC-Irritability Subscale) 评估的自杀倾向；(5) EEG (背景频率的变化, 癫痫样放电的强度)；和/或(6) 护理者可以维持电子癫痫发作日记 (在与睡眠日志相同的装置上)。

[0138] 本研究的次要目标可以包括识别一组参数, 该组参数可以最好地表征 (S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基) 环戊-1-烯-1-甲酸在成人耳鸣受试者中用于随后效力试验的效力。这些测试可以由受过适当培训的专业人员在四次全天实地随访 (筛选、基线、治疗中期和治疗结束) 时施用, 以向成人耳鸣患者提供测试。评估可以基于患者对症状的感知。

[0139] 耳鸣响度-视觉模拟量表 (VAS) [时间范围: 每周: 与在初始施用后的每周之后的结果相比在开始时的问卷调查结果之间的时间]。耳鸣响度量表: 1-10级的范围。患者选择哪个数字反映患者遭受的主观耳鸣的响度。数字越高, 耳鸣就越响亮。耳鸣伤害量表 (Tinnitus suffer scale): 1-10级的范围。患者选择哪个数字最能反映其中耳鸣引起患者伤害的程度。得分越高, 耳鸣就越严重。

[0140] 睡眠的评价可以包括通过体动记录仪的分析以测量：(1) 睡眠开始潜伏期 (SOL)；(2) 总睡眠时间 (TST)；(3) 睡眠开始之后的觉醒 (WASO) = 睡眠开始之后的觉醒时期的总数#；(4) 夜晚觉醒 (NA)；和/或(5) 睡眠效率 = 卧床时间 (TIB) 中的总睡眠时间 (TST)。另外的睡眠评价可以包括分析睡眠模式的父母/护理者日志, 其可以包括：(1) 就寝时间；(2) 睡眠开始的时间；(3) 觉醒的次数和持续时间；(4) 中断行为的次数；(5) 最后一次觉醒的时间；和(6) 日间瞌睡。

[0141] 本研究可以包括三个治疗组。例如, 可以招募总计约75名受试者, 并且在研究完成时, 在三个治疗组的每一个中可以存在约25名受试者: 1) 单一的晚剂, 2) 早剂和晚剂, 以及 3) 安慰剂。

[0142] 所有受试者在整个治疗持续时间期间都可以接收早剂 (活性剂或安慰剂) 和晚剂 (活性剂或安慰剂)。例如, 可以测试 (S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基) 环戊-1-烯-1-甲酸的两种给药时间表: 单一的晚剂 (o.d.) 和早剂加晚剂 (b.i.d.), 其被设计以提供更持久的暴露。时间表C是早晨和晚上安慰剂。除非该目标剂量不被耐受, 否则所有受试者都可以上调至该目标剂量 (下文描述的调整惯例)。所有受试者都可以以其最佳耐受的剂量接收治疗持续最多12周。

[0143] 剂量可以以增量 (活性剂或安慰剂) 逐渐增加至目标剂量 (在晚剂和早剂中)。在已经由护理者和研究者评估充分的耐受性之后, 可以进行每个剂量递增。例如, 在第1天在晚上用1剂 (活性剂 (Act) 或安慰剂 (Plc)) 开始治疗。然后, 可以在第3天 (窗口+2天) 开始目标上调: 如果护理者和/或研究者未观察到与研究药物相关的不良事件 (AE), 则在晚上添加另一剂 (活性剂或安慰剂)。再次, 在第7天 (窗口+2天)、第10天 (窗口+2天) 和第14天 (窗口+2天), 如果护理者和/或研究者未观察到与研究药物相关的AE, 则可以在早晨添加另一剂 (活性剂或安慰剂)。

[0144] 如果耐受性不允许在任何上文详述的日期 (第3天、第7天、第10天、第14天) 立即进

一步剂量递增,则减慢的上调或延迟的上调将是可接受的。在先前上调步骤之后或者在12周治疗的进程期间,在耐受性不是可接受的情况下,进行下调,剂量可以被降低至先前水平或甚至进一步降低。然而,在已经达到可耐受的剂量后,它在治疗期的持续时间应保持不变。在实现目标剂量后,治疗可以继续。例如,在第14天:可以达到目标剂量的最早日期,受试者可以保持稳定直到治疗随访结束(第12周),除非不可耐受性要求下调。

[0145] 在第一剂施用之前多达28天,将筛选参与该研究的所有受试者。入选标准可以包括以下中的一种或更多种:(1) 年龄 $\geq 18$ 岁, $\leq 40$ 岁;(2) 必须具备耳鸣的临床诊断。描述性统计可以被用于通过治疗组总结所有主要终点和次要终点以及基线变量。对于连续变量n,将提供缺失值的数目、平均值、标准偏差、中位数、最小值和最大值。对于分类变量,将针对每个类别呈现频率和百分比。置信区间(CI)将在有意义的情况下被提供。所有CI都将是双侧95%置信区间。

[0146] 实施例2

[0147] (S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸和氯巴占在患有耳鸣的患者中的效力的前瞻性评估。

[0148] 本研究被设计成确定与氯巴占组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸是否导致耳鸣的改善。本研究的主要目标可以是跨越不同的剂量水平和以两个给药时间表来评价在患有耳鸣的成年受试者中(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸和氯巴占从基线至第6周和第12周的安全性和耐受性。以下给药时间表可以相对于安慰剂来测试:(1) 每天一次(o.d.): (S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸在夜晚的剂量和氯巴占10mg,除非不被耐受;以及(2) 每天两次(b.i.d.): (S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸的晚剂和早剂以及氯巴占10mg晚剂,以及(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸和氯巴占10mg早剂,除非不被耐受。

[0149] 与本研究相关的安全性终点可以包括:(1) 不良事件(AE)及严重不良事件的频率和严重程度;(2) 生命体征(重量、血压、温度);(3) 实验室参数(电解质、脂质、葡萄糖、肝和胰腺功能测试、血液学、肌酐);(4) 通过ABC-易怒分量表评估的自杀倾向;(5) EEG(背景频率的变化,癫痫样放电的强度);和/或(6) 护理者可以维持电子癫痫发作日记(在与睡眠日志相同的装置上)。

[0150] 本研究的次要目标可以包括识别一组参数,该组参数可以最好地表征与氯巴占组合的(S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基)环戊-1-烯-1-甲酸在成人耳鸣受试者中用于随后效力试验的效力。这些测试可以由受过适当培训的专业人员在四次全天实地随访(筛选、基线、治疗中期和治疗结束)时施用,以向成人耳鸣患者提供测试。评估可以基于患者对症状的感知。

[0151] 耳鸣响度-视觉模拟量表(VAS)[时间范围:每周:与在初始施用后的每周之后的结果相比在开始时的问卷调查结果之间的时间]。耳鸣响度量表:1-10级的范围。患者选择哪个数字反映患者遭受的主观耳鸣的响度。数字越高,耳鸣就越响亮。耳鸣伤害量表:1-10级的范围。患者选择哪个数字最能反映其中耳鸣引起患者伤害的程度。得分越高,耳鸣就越严重。

[0152] 睡眠的评价可以包括通过体动记录仪的分析以测量:(1) 睡眠开始潜伏期(SOL);(2) 总睡眠时间(TST);(3) 睡眠开始之后的觉醒(WASO)=睡眠开始之后的觉醒时期的总

数#; (4) 夜晚觉醒 (NA); 和/或 (5) 睡眠效率 = 卧床时间 (TIB) 中的总睡眠时间 (TST)。另外的睡眠评价可以包括分析睡眠模式的父母/护理者日志, 其可以包括: (1) 就寝时间; (2) 睡眠开始的时间; (3) 觉醒的次数和持续时间; (4) 中断行为的次数; (5) 最后一次觉醒的时间; 和 (6) 日间瞌睡。

[0153] 本研究可以包括三个治疗组。例如, 可以招募总计约75名受试者, 并且在研究完成时, 在三个治疗组的每一个中可以存在约25名受试者: 1) 单一的晚剂, 2) 早剂和晚剂, 以及 3) 安慰剂。

[0154] 所有受试者在整个治疗持续时间期间都可以接收早剂 (活性剂或安慰剂) 和晚剂 (活性剂或安慰剂)。例如, 可以测试 (S)-3-氨基-4-(二氟亚甲基) 环戊-1-烯-1-甲酸和氯巴占的两种给药时间表: 单一的晚剂 (o. d.) 和早剂加晚剂 (b. i. d.), 其被设计以提供更持久的暴露。时间表C是早晨和晚上安慰剂。除非该目标剂量不被耐受, 否则所有受试者都可以上调至该目标剂量 (下文描述的调整惯例)。所有受试者都可以以其最佳耐受的剂量接收治疗持续最多12周。

[0155] 剂量可以以增量 (活性剂或安慰剂) 逐渐增加至时间表B中的1个晚剂和1个早剂的目标剂量。在已经由护理者和研究者评估充分的耐受性之后, 可以进行每个剂量递增。例如, 在第1天在晚上用1剂 (活性剂 (Act) 或安慰剂 (Plc)) 开始治疗。然后, 可以在第3天 (窗口+2天) 开始目标上调: 如果护理者和/或研究者未观察到与研究药物相关的不良事件 (AE), 则在晚上添加另一剂 (活性剂或安慰剂)。再次, 在第7天 (窗口+2天)、第10天 (窗口+2天) 和第14天 (窗口+2天), 如果护理者和/或研究者未观察到与研究药物相关的AE, 则可以在早晨添加另一剂 (活性剂或安慰剂)。

[0156] 如果耐受性不允许在任何上文详述的日期 (第3天、第7天、第10天、第14天) 立即进一步剂量递增, 则减慢的上调或延迟的上调将是可接受的。在先前上调步骤之后或者在12周治疗的进程期间, 在耐受性不是可接受的情况下, 进行下调, 剂量可以被降低至先前水平或甚至进一步降低。然而, 在已经达到可耐受的剂量后, 它在治疗期的持续时间应保持不变。在实现目标剂量后, 治疗可以继续。例如, 在第14天: 可以达到目标剂量 (在早晨1剂和晚上1剂) 的最早日期, 受试者可以保持稳定直到治疗随访结束 (第12周), 除非不可耐受性要求下调。

[0157] 在第一剂施用之前多达28天, 将筛选参与该研究的所有受试者。入选标准可以包括以下中的一种或更多种: (1) 年龄  $\geq 18$  岁,  $\leq 40$  岁; (2) 必须具备耳鸣的临床诊断。描述性统计可以被用于通过治疗组总结所有主要终点和次要终点以及基线变量。对于连续变量n, 将提供缺失值的数目、平均值、标准偏差、中位数、最小值和最大值。对于分类变量, 将针对每个类别呈现频率和百分比。置信区间 (CI) 将在有意义的情况下被提供。所有CI都将是双侧95%置信区间。

[0158] 应当理解, 本文提供的实施例和实施方案是示例性的实施例和实施方案。本领域技术人员将预想与本文公开内容的范围一致的实施例和实施方案的多种修改。这样的修改意图被权利要求涵盖。