(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112888437 A
(43)申请公布日 2021.06.01

(21)申请号 201980069028.1

(22)申请日 2019.08.22

(30)优先权数据
62/721,013 2018.08.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/047673 2019.08.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/041574 EN 2020.02.27

(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 王纯婧 郑霞

(51)Int.Cl.
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/00(2006.01)
A61K 31/4353(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)

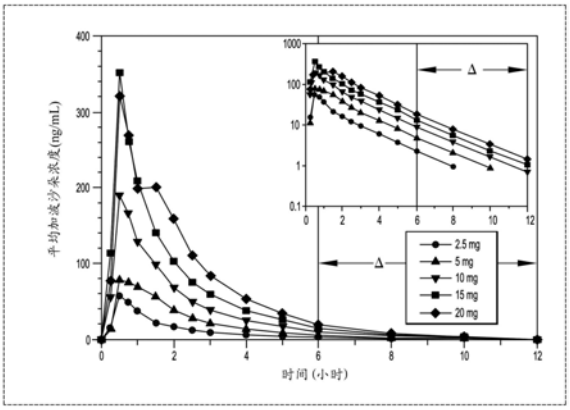
权利要求书4页 说明书55页 附图2页

(54)发明名称

加波沙朵在治疗胃肠道紊乱和哮喘中的用途

(57)摘要

提供了使用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗肠易激综合征、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎和哮喘。还提供了可以被用于改善肠易激综合征、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘中的一种或更多种症状的治疗性组合物。



CN 112888437 A

1.一种治疗肠易激综合征的方法,包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供所述患者的肠易激综合征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至约15mg的加波沙朵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,其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时,所述患者的体内血浆概况被降低超过50%。

5.根据权利要求1所述的方法,其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时,所述患者的AUC_{6-12}小于所施用的剂量的75%。

6.根据权利要求1所述的方法,其中所述方法提供至少一种选自由以下组成的组的症状的改善:痉挛、反复腹痛、腹胀、腹泻和便秘。

7.根据权利要求2所述的方法,其中所述组合物提供持续至少12小时的所述患者的改善。

8.一种治疗肠易激综合征的方法,包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况,并且其中所述方法提供在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的所述患者的改善。

9.一种治疗肠易激综合征的方法,包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况,并且其中所述方法提供在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的所述患者的改善。

10.一种治疗克罗恩病的方法,包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供所述患者的克罗恩病的一种或更多种症状的改善。

11.根据权利要求10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。

12.根据权利要求10所述的方法,其中所述患者被施用包含约1mg至约15mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的组合物。

13.根据权利要求10所述的方法,其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时,所述患者的体内血浆概况被降低超过50%。

14.根据权利要求10所述的方法,其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时,所述患者的AUC_{6-12}小于所施用的剂量的75%。

15.根据权利要求10所述的方法,其中所述方法提供至少一种选自由以下组成的组的症状的改善:腹泻、痉挛、腹痛、贫血、发热和恶心。

16.根据权利要求11所述的方法,其中所述组合物提供持续至少12小时的所述患者的改善。

17.一种治疗克罗恩病的方法,包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况,并且其中所述方法提供在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的所述患者的改

善。

18.一种治疗克罗恩病的方法，包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的所述患者的改善。

19.一种治疗乳糜泻的方法，包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供所述患者的乳糜泻的一种或更多种症状的改善。

20.根据权利要求19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。

21.根据权利要求19所述的方法，其中所述患者被施用包含约1mg至约15mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的组合物。

22.根据权利要求19所述的方法，其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，所述患者的体内血浆概况被降低超过50％。

23.根据权利要求19所述的方法，其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，所述患者的AUC_{6-12}小于所施用的剂量的75％。

24.根据权利要求19所述的方法，其中所述方法提供至少一种选自由以下组成的组的症状的改善：腹胀、慢性腹泻、便秘、胀气、恶心、苍白、恶臭粪便、胃痛和营养物吸收不良、青春期延迟、婴儿发育停滞、缓慢的生长和体重损失。

25.根据权利要求20所述的方法，其中所述组合物提供持续至少12小时的所述患者的改善。

26.一种治疗乳糜泻的方法，包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的所述患者的改善。

27.一种治疗乳糜泻的方法，包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的所述患者的改善。

28.一种治疗溃疡性结肠炎的方法，包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供所述患者的溃疡性结肠炎的一种或更多种症状的改善。

29.根据权利要求28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。

30.根据权利要求28所述的方法，其中所述患者被施用包含约1mg至约15mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的组合物。

31.根据权利要求28所述的方法，其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，所述患者的体内血浆概况被降低超过50％。

32.根据权利要求28所述的方法，其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，所述患者的AUC_{6-12}小于所施用的剂量的75％。

33.根据权利要求28所述的方法，其中所述方法提供至少一种选自由以下组成的组的症状的改善：迫切需要排便、血性排便、发热、严重的腹部痉挛、疲劳、恶心、食欲不振、体重

损失、贫血、关节痛和皮疹。

34.根据权利要求29所述的方法，其中所述组合物提供持续至少12小时的所述患者的改善。

35.一种治疗乳糜泻的方法，包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的所述患者的改善。

36.一种治疗乳糜泻的方法，包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的所述患者的改善。

37.一种治疗显微镜下结肠炎的方法，包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供所述患者的显微镜下结肠炎的一种或更多种症状的改善。

38.根据权利要求37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。

39.根据权利要求37所述的方法，其中所述患者被施用包含约1mg至约15mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的组合物。

40.根据权利要求37所述的方法，其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，所述患者的体内血浆概况被降低超过50％。

41.根据权利要求37所述的方法，其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，所述患者的AUC_{6-12}小于所施用的剂量的75％。

42.根据权利要求37所述的方法，其中所述方法提供至少一种选自由以下组成的组的症状的改善：慢性水样非血性腹泻、排便的强烈紧迫性、疼痛、痉挛、腹胀、体重损失、恶心和大便失禁。

43.根据权利要求38所述的方法，其中所述组合物提供持续至少12小时的所述患者的改善。

44.一种治疗显微镜下结肠炎的方法，包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的所述患者的改善。

45.一种治疗显微镜下结肠炎的方法，包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的所述患者的改善。

46.一种治疗哮喘的方法，包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供所述患者的哮喘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至约15mg的加波沙朵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，其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，所述患者的体内血浆概况被降低超过50％。

50.根据权利要求46所述的方法，其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，所述患者的AUC_{6-12}小于所施用的剂量的75％。

51.根据权利要求46所述的方法，其中所述方法提供至少一种选自由以下组成的组的症状的改善：喘息、胸部紧迫感、呼吸短促和咳嗽。

52.根据权利要求47所述的方法，其中所述组合物提供持续至少12小时的所述患者的改善。

53.一种治疗哮喘的方法，包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的所述患者的改善。

54.一种治疗哮喘的方法，包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的所述患者的改善。

加波沙朵在治疗胃肠道紊乱和哮喘中的用途

技术领域

[0001] 治疗胃肠道紊乱和哮喘的方法。

[0002] 背景

[0003] 胃肠道紊乱包括肠易激综合征(IBS)、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎和显微镜下结肠炎。根据美国国家糖尿病和消化及肾疾病研究所(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)(NIDDK),IBS是一组同时出现的症状,包括痉挛(cramping)、反复腹痛、腹胀和排便(bowel movement)的改变,该排便的改变可以是腹泻、便秘或两者。这些症状可能在消化道中没有任何明显的损害或疾病迹象的情况下出现。IBS被分类为三种类型,1)便秘型IBS(IBS-C),2)腹泻型IBS(IBS-D),以及3)混合肠习惯型IBS(IBS-M)。IBS的一个或更多个原因(cause or causes)尚不清楚。IBS的某些病例可能由感染触发,被称为感染后IBS。饮食的改变、生活方式改变、益生菌、心理健康疗法和药物被用于治疗IBS。抗腹泻药物诸如洛哌丁胺(loperamide)被用于治疗IBS-D。纤维补充剂和缓泻药例如鲁比前列酮(lubiprostone)被用于治疗IBS-C。解痉药诸如双环胺或薄荷油和抗抑郁药例如三环素、SSRI可以被用于治疗与IBS相关的总体症状、痉挛和腹痛。对于治疗IBS的有效疗法存在持续的需求。

[0004] 根据NIDDK,克罗恩病是一种最常影响小肠和大肠的开端的炎性肠病。然而,它可以影响消化道的任何部位,诸如口、食道、胃和肛门。克罗恩病的一个或更多个原因尚不清楚。在一些情况下,它可能是遗传的。在某些情况下,它可能是引起炎症的自身免疫反应。其他可能的原因是吸烟、非甾体抗炎药、抗生素和口服避孕药。高脂肪饮食也可能有助于克罗恩病的发展。克罗恩病的症状包括腹泻、痉挛、腹痛、贫血、发热和恶心。由克罗恩病引起的并发症包括肠梗阻、瘘管、脓肿、肛裂、溃疡、营养物不良和身体其他部位的炎症。没有对于克罗恩病的所有病例起作用的单一的治疗。饮食和药物的改变可以被用于治疗克罗恩病。药物包括可以减少炎症的氨基水杨酸盐、降低免疫系统的活性并减少炎症的皮质类固醇以及降低免疫系统活性的免疫调节剂。单克隆抗体也已经被用于降低免疫系统的活性,从而减少炎症。前述药物可能与严重的副作用相关。对于治疗克罗恩病的有效疗法存在持续的需求。

[0005] 根据NIDDK,乳糜泻是一种损害小肠的消化紊乱。它由含有麸质的食物的摄入触发,麸质是一种例如在小麦、大麦和黑麦中发现的蛋白质,其引起自身免疫反应。乳糜泻在性质上看起来是遗传的。症状在儿童中是更常见的,并且包括腹胀、慢性腹泻、便秘、胀气(gas)、恶心、苍白、恶臭粪便、胃痛和可以引起对牙釉质的损害的营养物吸收不良、青春期延迟、婴儿发育停滞、缓慢的生长和体重损失。成人不太可能具有消化系统症状(digestive symptom),但可能呈现出贫血、舌头发红发亮(red,shiny tongue)、骨骼或关节疼痛、抑郁、头痛、疱疹样皮炎、不孕、口疮、癫痫发作、疲劳和虚弱、脆骨症。成人胃肠(GI)症状包括腹痛、腹胀、肠阻塞、胃或肠衬壁(intestinal lining)上的溃疡。治疗通常涉及避免含麸质的食物。对于减少或消除乳糜泻的症状的有效疗法存在持续的需求。

[0006] 根据NIDDK,溃疡性结肠炎是一种在大肠的内衬壁上引起炎症和溃疡的慢性疾病。

溃疡性结肠炎最通常逐渐开始，并且随着时间的推移可以变得恶化。症状可以是轻度到重度的。大多数人具有缓解期—当症状消失时的时间—该缓解期可以持续数周或数年。护理的目标是使人长期保持缓解。溃疡性结肠炎的确切原因是未知的。以下因素可能在引起溃疡性结肠炎中起作用：遗传预先倾向性、靶向肠的内衬壁的异常免疫反应、非甾体抗炎药、抗生素和口服避孕药。症状包括迫切需要排便、疲劳、恶心、食欲不振、体重损失、发热、贫血、关节痛和皮疹。约10％的人可能具有严重的症状，诸如频繁的血性排便；发热；以及严重的腹部痉挛。溃疡性结肠炎症状的治疗通常涉及药物，诸如可以减少炎症的氨基水杨酸盐、降低免疫系统的活性并减少炎症的皮质类固醇以及降低免疫系统活性的免疫调节剂。单克隆抗体也已经被用于降低免疫系统的活性，从而减少炎症。前述药物可能与严重的副作用相关。对于治疗溃疡性结肠炎的有效疗法存在持续的需求。

[0007] 根据NIDDK，显微镜下结肠炎是一种只能够用显微镜看到的炎症。显微镜下结肠炎的两种类型是胶原性结肠炎和淋巴细胞性结肠炎。在两种类型的显微镜下结肠炎中，淋巴细胞数目的增加可以在结肠的上皮中看到。两种类型的结肠炎以略微不同的方式影响结肠组织。在淋巴细胞性结肠炎中，淋巴细胞的数目较高，并且结肠的组织和衬壁具有正常厚度。在胶原性结肠炎中，在上皮下面的胶原层堆积并且变得比正常的厚。尽管显微镜下结肠炎的确切原因是未知的，但据信它可能是由于对正常生活在结肠中的细菌的异常免疫应答导致的。若干其他因素可能在引起显微镜下结肠炎中起作用，包括自身免疫疾病、药物、感染、遗传因素和胆汁酸吸收不良。显微镜下结肠炎的最常见的症状是慢性水样非血性腹泻。腹泻的发作可能持续数周、数月或甚至数年。然而，许多患有显微镜下结肠炎的人可能长时间没有腹泻。显微镜下结肠炎的其他迹象和症状可以包括排便的强烈紧迫性或需要快速去洗手间，腹部的疼痛、痉挛或鼓胀(通常是轻度的)，体重损失，恶心，大便失禁，即粪便或流体从直肠意外排出(passing)，特别是在晚上，以及由于没有摄入足够的液体以代替通过腹泻损失的流体而导致的脱水。溃疡性结肠炎症状的治疗通常涉及药物，诸如抗腹泻药诸如碱式水杨酸铋(bismuth subsalicylate)、地芬诺酯(diphenoxylate)/阿托品(atropine)和洛哌丁胺，皮质类固醇诸如布地奈德(budesonide)和泼尼松(prednisone)，抗炎药物诸如美沙拉嗪(mesalamine)和柳氮磺吡啶(sulfasalazine)，考来烯胺(cholestyramine)树脂(一种阻断胆汁酸的药物)，抗生素诸如甲硝唑和红霉素，免疫调节剂诸如巯基嘌呤、硫唑嘌呤和甲氨蝶呤，以及抗TNF疗法诸如英夫利昔单抗(infliximab)和阿达木单抗(adalimumab)。前述药物中的一些可能与严重的副作用相关。对于治疗显微镜下结肠炎的有效疗法存在持续的需求。

[0008] 根据美国国家心肺和血液研究所(National Heart,Lung and Blood Institute)(NHLBI)，哮喘是一种使气道发炎和变窄的慢性肺病。当气道反应时，围绕它们的肌肉收紧。这使气道变窄，引起较少的空气流入肺中。肿胀还可能恶化，使气道甚至更窄。这种连锁反应可以导致哮喘症状。哮喘引起喘息、胸部紧迫感(chest tightness)、呼吸短促和咳嗽的复发周期(recurring period)。每次气道发炎都可能发生症状。哮喘影响所有年龄的人，但它最常在儿童时期开始。在美国，已知超过2500万人患有哮喘。这些人中的约700万是儿童。哮喘的确切原因不是已知的。哮喘是一种无法治愈的长期疾病。哮喘治疗的目标是控制疾病。大多数患有哮喘的人需要每天服用长期控制药物，以帮助预防症状。吸入性皮质类固醇是用于长期控制哮喘的优选的药物。其他长期控制药物包括抗炎药物诸如色甘酸、免疫调

节剂诸如奥马珠单抗(omalizumab)(抗IgE)、吸入性长效β2-激动剂、白三烯调节剂和茶碱。前述药物中的一些可能与严重的副作用相关。对于治疗哮喘的有效疗法存在持续的需求。

[0009] 加波沙朵(4,5,6,7-四氢异噁唑并[5,4-c]吡啶-3-醇)(THIP))在欧洲专利第0000338号和欧洲专利第0840601号、美国专利第4,278,676号、第4,362,731号、第4,353,910号以及WO 2005/094820中描述。加波沙朵是一种选择性$GABA_A$受体激动剂,具有对包含δ-亚基的$GABA_A$受体的偏好。在20世纪80年代早期,加波沙朵是一系列初步研究的主题,这些初步研究测试了加波沙朵作为镇痛药和抗焦虑药的效力,以及作为对迟发性运动障碍、亨廷顿病、阿尔茨海默病和痉挛状态(spasticity)的治疗的效力。在20世纪90年代,加波沙朵进入治疗失眠的后期开发。在该化合物在三个月的效力研究中未能在睡眠开始(sleep onset)和睡眠维持方面示出显著作用之后,开发中断。另外,接受加波沙朵的具有药物滥用史的患者经历了精神不良事件的急剧增加。

[0010] 概述

[0011] 本文描述的治疗肠易激综合征的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供肠易激综合征的改善。本文描述的治疗肠易激综合征的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供肠易激综合征的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗肠易激综合征的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供次日肠易激综合征的改善。本文描述的治疗肠易激综合征的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供在施用至患者之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗肠易激综合征的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况,并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗肠易激综合征的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况,并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗肠易激综合征的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物,其中第二药物组合物提供的体内血浆概况包括比第一药物组合物小至少20%的平均$AUC_{0-\infty}$。本文描述了治疗肠易激综合征的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用与选自由抗腹泻药、解痉药和抗抑郁药组成的组的药物组合的约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供肠易激综合征的改善。

[0012] 本文描述的治疗克罗恩病的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供克罗恩病的改善。本文描述的治疗克罗恩病的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供克罗恩病的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗克罗恩病的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供次日克罗恩病的改善。本文描述的治疗克罗恩病的方法

包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供在施用至患者之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况包括比第一药物组合物小至少20％的平均$AUC_{0-\infty}$。本文描述了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用与选自由抗腹泻药、解痉药、氨基水杨酸盐、皮质类固醇、免疫调节剂和抗抑郁药组成的组的药物组合的约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供克罗恩病的改善。

[0013] 本文描述的治疗乳糜泻的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供乳糜泻的改善。本文描述的治疗乳糜泻的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供乳糜泻的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗乳糜泻的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供次日乳糜泻的改善。本文描述的治疗乳糜泻的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供在施用至患者之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况包括比第一药物组合物小至少20％的平均$AUC_{0-\infty}$。本文描述了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用与选自由抗腹泻药、解痉药和抗抑郁药组成的组的药物组合的约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供乳糜泻的改善。

[0014] 本文描述的治疗溃疡性结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供溃疡性结肠炎的改善。本文描述的治疗溃疡性结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供溃疡性结肠炎的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗溃疡性结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg

的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供次日溃疡性结肠炎的改善。本文描述的治疗溃疡性结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供在施用至患者之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况包括比第一药物组合物小至少20％的平均$AUC_{0-\infty}$。本文描述了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用与选自由抗腹泻药、解痉药、氨基水杨酸盐、皮质类固醇、免疫调节剂和抗抑郁药组成的组的药物组合的约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供溃疡性结肠炎的改善。

[0015] 本文描述的治疗显微镜下结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供显微镜下结肠炎的改善。本文描述的治疗显微镜下结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供显微镜下结肠炎的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗显微镜下结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供次日显微镜下结肠炎的改善。本文描述的治疗显微镜下结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供在施用至患者之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况包括比第一药物组合物小至少20％的平均$AUC_{0-\infty}$。本文描述了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用与选自由抗腹泻药、解痉药、氨基水杨酸盐、皮质类固醇、免疫调节剂和抗抑郁药组成的组的药物组合的约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供显微镜下结肠炎的改善。

[0016] 本文描述的治疗哮喘的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供哮喘的改善。本文描述的治疗哮喘的

方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供哮喘的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗哮喘的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供次日哮喘的改善。本文描述的治疗哮喘的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供在施用至患者之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况包括比第一药物组合物小至少20％的平均$AUC_{0-\infty}$。本文描述了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用与选自由抗炎剂、免疫调节剂、长效β2-激动剂、白三烯调节剂和茶碱组成的组的药物组合的约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供哮喘的改善。

[0017] 附图简述

[0018] 图1示出了如实施例1中描述的单次口服剂量(2.5mg、5mg、10mg、15mg和20mg)后加波沙朵的算术平均血浆浓度-时间概况(arithmetic mean plasma concentration-time profile)，其中水平线Δ指示6小时和12小时之间的变化。

[0019] 图2示出了如实施例1中描述的单次口服剂量(2.5mg、5mg、10mg、15mg和20mg)后加波沙朵的算术平均血浆浓度-时间概况。

[0020] 详述

[0021] 本文描述了用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗肠易激综合征的方法。如本文所使用的，“肠易激综合征”包括IBS-C、IBS-D和IBS-M。本文还描述了用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗克罗恩病的方法。本文还描述了用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗乳糜泻的方法。本文还描述了用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗溃疡性结肠炎的方法。本文还描述了用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗显微镜下结肠炎的方法。如本文所使用的，“显微镜下结肠炎”包括胶原性结肠炎和淋巴细胞性结肠炎。本文还描述了用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗哮喘的方法。

[0022] 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。药物产品的作用持续时间由其血浆半衰期反映。加波沙朵是一种选择性$GABA_A$受体激动剂，具有相对短的半衰期(t1/2＝1.5h)。由于效力通常取决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。

[0023] 有利地，本文公开了通过施用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗IBS的方法。例如，在实施方案中，提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施

用至患者之后持续多于6小时的改善。

[0024] 有利地，本文公开了通过施用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗克罗恩病的方法。例如，在实施方案中，提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用至患者之后持续多于6小时的改善。

[0025] 有利地，本文公开了通过施用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗溃疡性结肠炎的方法。例如，在实施方案中，提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用至患者之后持续多于6小时的改善。

[0026] 有利地，本文公开了通过施用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗乳糜泻的方法。例如，在实施方案中，提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用至患者之后持续多于6小时的改善。

[0027] 有利地，本文公开了通过施用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗显微镜下结肠炎的方法。例如，在实施方案中，提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用至患者之后持续多于6小时的改善。

[0028] 有利地，本文公开了通过施用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗哮喘的方法。例如，在实施方案中，提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用至患者之后持续多于6小时的改善。

[0029] 本文描述的治疗IBS的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供IBS的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗IBS的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供次日IBS的改善。本文描述的治疗IBS的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供在施用至患者之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况包括比第一药物组合物小至少20％的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0030] 本文描述的治疗克罗恩病的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供克罗恩病的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗克罗恩病的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg

的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供次日克罗恩病的改善。本文描述的治疗克罗恩病的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供在施用至患者之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况包括比第一药物组合物小至少20％的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0031] 本文描述的治疗乳糜泻的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供乳糜泻的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗乳糜泻的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供次日乳糜泻的改善。本文描述的治疗乳糜泻的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供在施用至患者之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况包括比第一药物组合物小至少20％的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0032] 本文描述的治疗溃疡性结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供溃疡性结肠炎的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗溃疡性结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供次日溃疡性结肠炎的改善。本文描述的治疗溃疡性结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供在施用至患者之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的

AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况包括比第一药物组合物小至少20％的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0033] 本文描述的治疗显微镜下结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供显微镜下结肠炎的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗显微镜下结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供次日显微镜下结肠炎的改善。本文描述的治疗显微镜下结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供在施用至患者之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况包括比第一药物组合物小至少20％的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0034] 本文描述的治疗哮喘的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供哮喘的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗哮喘的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供次日哮喘的改善。本文描述的治疗哮喘的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供在施用至患者之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供包括小于约900ng·hr/ml的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续多于6小时的患者的改善。本文描述了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况包括比第一药物组合物小至少20％的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0035] 本文描述的实施方案的条件是，有相应需要的患者被施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。加波沙朵或其药学上可接受的盐可以作为酸加成盐、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(bis-methylenesalicylic acid)、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(citraconic acid)、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸(itaconic acid)、乙醇酸、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。在其他合适的实施方案中，可以使用无机酸加成盐，包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸的加成盐。

[0036] 在实施方案中，加波沙朵作为加波沙朵一水合物被提供。本领域技术人员将容易地理解，药物组合物中活性成分的量将取决于所提供的加波沙朵的形式。例如，包含5.0mg、10.0mg或15.0mg加波沙朵的药物组合物对应于5.6mg、11.3mg或16.9mg加波沙朵一水合物。

[0037] 在实施方案中，加波沙朵是结晶的，诸如结晶盐酸盐、结晶氢溴酸盐或结晶两性离子一水合物。在实施方案中，加波沙朵作为结晶一水合物被提供。

[0038] 先前已经用一些类别的药物证明了药物的氘化改善药代动力学(PK)、药效动力学(PD)和毒性概况。因此，富含氘的加波沙朵的使用被预期并且在本文描述的方法和组合物的范围内。根据本领域已知的合成程序，氘可以被合成地并入任何位置以代替氢。例如，氘可以经由质子-氘平衡交换被并入至具有可交换质子的多个位置，诸如胺N--H。因此，氘可以通过本领域已知的方法被选择性地或非选择性地并入以提供富含氘的加波沙朵。参见Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals 19(5)689-702(1982)。

[0039] 富含氘的加波沙朵可以通过在分子中的给定位置处代替氢并入氘的百分比来描述。例如，给定位置处1％的氘富集(deuterium enrichment)意指给定样品中1％的分子在该指定位置处包含氘。氘富集可以使用常规分析方法诸如质谱法和核磁共振光谱学来确定。在实施方案中，富含氘的加波沙朵意味着，指定位置富含高于天然存在的分布(即，高于约0.0156％)的氘。在实施方案中，氘富集是在指定位置处不少于约1％、不少于约5％、不少于约10％、不少于约20％、不少于约50％、不少于约70％、不少于约80％、不少于约90％或不少于约98％的氘。

[0040] 在实施方案中，治疗IBS的方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中，治疗克罗恩病的方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中，治疗溃疡性结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中，治疗乳糜泻的方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中，治疗显微镜下结肠炎的方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中，治疗哮喘的方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0041] 在实施方案中，药物组合物包含0.1mg至25mg、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的加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0042] 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的加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0043] 在实施方案中，药物组合物包含0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、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的加波沙朵或其药学上可接受的盐，或者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的加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0044] 在实施方案中，本文的药物组合物可以以片剂、胶囊、栓剂、吸入剂、溶液、悬浮液或乳液的形式被提供。在实施方案中，本文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.)。本文的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进行施用，并且可以被包装在单剂量容器或多剂量容器中。肠胃外组合物可以被包含在袋、玻璃小瓶、塑料小瓶或瓶中。

[0045] 在实施方案中，提供了用于肠胃外施用至受试者的液体药物组合物，该液体药物组合物包含约0.005μg/ml至约500μg/ml的浓度的加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中，组合物包含例如约0.005μg/ml至约250μg/ml、约0.005μg/ml至约200μg/ml、约0.005μg/ml至约150μg/ml、约0.005μg/ml至约100μg/ml或约0.005μg/ml至约50μg/ml的浓度的加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0046] 在实施方案中，用于肠胃外施用的组合物包含例如约0.05μg/ml至约50μg/ml、约0.1μg/ml至约50μg/ml、约0.05μg/ml至约25μg/ml、约0.05μg/ml至约10μg/ml、约0.05μg/ml至约5μg/ml或约0.05μg/ml至约1μg/ml的浓度的加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中，用于肠胃外施用的组合物包含例如约0.05μg/ml至约15μg/ml、约0.5μg/ml至约10μg/ml、约0.5μg/ml至约7μg/ml、约1μg/ml至约10μg/ml、约5μg/ml至约10μg/ml或约5μg/ml至约15μg/ml的浓度的加波沙朵或其药学上可接受的盐。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。

[0047] 在实施方案中，提供了用于肠胃外施用的组合物，该组合物包含约0.05mg至约100mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中，药物组合物包含约例如0.1mg至25mg、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的加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0048] 在实施方案中，用于肠胃外施用的药物组合物包含约例如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的加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中，用于肠胃外施用的药物组合物包含约例如0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、7mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，或者是这样的剂量的倍数的量。

[0049] 在实施方案中，提供了用于肠胃外施用的药物组合物，该药物组合物包含加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中加波沙朵或其药学上可接受的盐以小于约1.0M的摩尔浓度存在。在实施方案中，加波沙朵或其药学上可接受的盐以大于例如约0.0001M、约0.001M、约0.01M、约0.1M、约0.2M、大于约0.5M、大于约1.0M、大于约1.2M、大于约1.5M、大于约1.75M、

大于约2.0M或大于约2.5M的摩尔浓度存在。在实施方案中，加波沙朵或其药学上可接受的盐以在例如约0.00001M至约0.1M、约0.01M至约0.1M、约0.1M至约1.0M、约1.0M至约5.0M或约5.0M至约10.0M之间的摩尔浓度存在。在实施方案中，加波沙朵或其药学上可接受的盐以小于例如约0.01M、约0.1M、约1.0M、约5.0M或约10.0M的摩尔浓度存在。

[0050] 在实施方案中，当例如在25℃的水中测量时，用于肠胃外施用的组合物中的加波沙朵或其药学上可接受的盐的溶解度大于例如约10mg/mL、约15mg/mL、约20mg/mL、约25mg/mL、约30mg/mL、约40mg/mL、约50mg/mL、约75mg/mL、约100mg/mL、约150mg/mL。

[0051] 在实施方案中，当例如在25℃的水中测量时，用于肠胃外施用的组合物中的加波沙朵或其药学上可接受的盐的溶解度在例如约1mg/mL至约50mg/mL、约5mg/mL至约50mg/mL、约10mg/mL至约50mg/mL、约20mg/mL至约50mg/ml、从约20mg/mL至约30mg/mL或从约10mg/mL至约45mg/mL之间。

[0052] 在实施方案中，提供了用于肠胃外施用的药物组合物，其中该药物组合物在至少六个月内是稳定的。在实施方案中，本文的药物组合物在例如3个月或6个月之后呈现出不超过约5％的加波沙朵或其药学上可接受的盐的减少。在实施方案中，加波沙朵或其药学上可接受的盐降解的量不超过约例如2.5％、1％、0.5％或0.1％。在实施方案中，加波沙朵或其药学上可接受的盐的降解在至少六个月内少于约例如5％、2.5％、1％、0.5％、0.25％、0.1％。

[0053] 在实施方案中，提供了用于肠胃外施用的药物组合物，其中该药物组合物保持可溶。在实施方案中，提供了稳定的、可溶的、局部部位相容的和/或可即用的(ready-to-use)的药物组合物。在实施方案中，本文的药物组合物是可即用的，用于直接施用至有相应需要的患者。

[0054] 本文的肠胃外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加波沙朵或药学上可接受的盐的稳定性、生物利用度、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。

[0055] 因此，在实施方案中，提供了加波沙朵或其药学上可接受的盐的肠胃外组合物，该肠胃外组合物包含稳定量的至少一种赋形剂。例如，赋形剂可以选自缓冲剂、增溶剂、张度剂、抗氧化剂、螯合剂、抗微生物剂、防腐剂及其组合。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限定的组。

[0056] 在实施方案中，提供了用于肠胃外施用的药物组合物，该药物组合物包含加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂，其中该赋形剂包含稳定量的缓冲剂。在实施方案中，缓冲剂可以是柠檬酸盐、磷酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、碳酸盐、谷氨酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、碳酸氢盐缓冲剂及其组合。例如，柠檬酸钠、无水柠檬酸三钠、柠檬酸三钠二水合物、柠檬酸钠脱水物、三乙醇胺(TRIS)、柠檬酸三钠五水合物二水合物(即，柠檬酸三钠脱水物)、乙酸、柠檬酸、谷氨酸、磷酸可以被用作缓冲剂。在实施方案中，缓冲剂可以是氨基酸、碱金属或碱土金属缓冲剂。例如，缓冲剂可以是乙酸钠或磷酸氢盐。在实施方案中，本文提供了加波沙朵或其药学上可接受的盐的肠胃外组合物，其中该组合物的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、约6.0至约8.0、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、约7.0至约7.8、约7.2至约7.8或约7.3至约7.6之

间。在实施方案中，加波沙朵的水溶液的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。

[0057] 在实施方案中，提供了用于肠胃外施用的药物组合物，该药物组合物包含加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂，其中该赋形剂包括增溶剂。例如，根据本发明的增溶剂可以包括，例如，氢氧化钠、L-赖氨酸、L-精氨酸、碳酸钠、碳酸钾、磷酸钠和/或磷酸钾。在实施方案中，本文提供了包含加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂的药物组合物，其中该赋形剂包括颗粒形成抑制剂(particulate formation inhibitor)。颗粒形成抑制剂指的是具有在肠胃外组合物中抑制颗粒形成的期望性质的化合物。本发明的颗粒形成抑制剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐，例如，乙二胺四乙酸钙二钠盐(优选地作为水合物)；乙二胺四乙酸二铵盐(优选地作为水合物)；乙二胺四乙酸二钾盐(优选地作为二水合物)；乙二胺四乙酸二钠盐(优选地作为二水合物，并且如果需要，作为无水形式)；乙二胺四乙酸四钠盐(优选地作为水合物)；乙二胺四乙酸三钾盐(优选地作为二水合物)；乙二胺四乙酸三钠盐(优选地作为水合物)和乙二胺四乙酸二钠盐，USP(优选地作为二水合物)。

[0058] 在实施方案中，本文提供了用于肠胃外施用的药物组合物，该药物组合物包含加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂，其中该赋形剂包括增溶剂。例如，增溶剂可以包括，但不限于酸，诸如羧酸、氨基酸。在其他实例中，增溶剂可以是饱和的羧酸、不饱和的羧酸、脂肪酸、酮酸、芳香族羧酸、二羧酸、三羧酸、α-羟基酸、氨基酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、月桂酸、硬脂酸、丙烯酸、二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸、丙酮酸、苯甲酸、水杨酸、醛糖二酸(aldaric acid)、草酸、丙二酸、苹果酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、柠檬酸、乳酸、丙氨酸、精氨酸、天门冬素(aspargine)、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸及其组合。

[0059] 在实施方案中，本文提供了用于肠胃外施用的药物组合物，该药物组合物包含加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂，其中该赋形剂致使组合物等渗。本文的等渗药物组合物可以通过添加适当量的氯化钠、葡萄糖、左旋糖(laevulose)、右旋糖、甘露糖醇或氯化钾、或氯化钙、或葡萄糖酸葡庚糖酸钙(calcium gluconoglucoheptonate)或其混合物来实现。在实施方案中，本文提供了包含加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂的药物组合物，其中该赋形剂包括自由基拮抗剂。在实施方案中，自由基拮抗剂是抗坏血酸、抗坏血酸衍生物、具有至少一个巯基的有机化合物、烷基多羟基化的化合物和环烷基多羟基化的化合物及其组合。

[0060] 在实施方案中，本文提供了用于肠胃外施用的药物组合物，该药物组合物包含加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂，其中该赋形剂包括防腐剂。在实施方案中，防腐剂选自苯扎氯铵、苄索氯铵(benzethoniumchloride)、苄醇、氯丁醇、氯甲酚、间甲酚、苯酚、硝酸苯汞、乙酸苯汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯和硫柳汞(thimerosal)。在其他实施方案中，防腐剂选自由以下组成的组：苯酚、间甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸酯(例如，对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯)、苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、苯汞盐(例如，乙酸盐、硼酸盐或硝酸盐)及其组合。

[0061] 当施用时，本文的肠胃外组合物在人类患者中提供约1小时或更多小时(例如，约1.5小时或更多小时)的加波沙朵的最大血浆浓度的时间($T_{最大}$)。在实施方案中，人类患者中

的加波沙朵的$T_{最大}$在例如约1小时至约5小时、约1小时至约4小时、约1小时至约3小时、约1小时至约2小时之间的范围内。在实施方案中，观察到大于约1.5小时的人类患者中的加波沙朵的$T_{最大}$。在实施方案中，观察到小于约3小时的人类患者中的加波沙朵的$T_{最大}$。一旦输注完成，测量最大血浆浓度的时间。

[0062] 在本文的实施方案中，剂型包含从约1mg至约500mg的加波沙朵，其中所述剂型的肠胃外施用(例如，肌内、静脉内、皮下、腹膜内或鞘内)提供的加波沙朵的体内血浆概况包括多于约25ng·hr/ml的平均$AUC_{0-\infty}$。在实施方案中，剂型的单剂量施用提供的加波沙朵的体内血浆概况包括多于约例如50ng·hr/ml、75ng·hr/ml、150ng·hr/ml、250ng·hr/ml、500ng·hr/ml、1000ng·hr/ml或1500ng·hr/ml的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0063] 在实施方案中，用于肠胃外施用的剂型包含从约1mg至约500mg的加波沙朵，其中所述剂型的施用提供的加波沙朵的体内血浆概况包括小于约10000ng/ml的平均$C_{最大}$。在实施方案中，用于肠胃外施用的组合物的单剂量施用提供小于约例如5000ng/ml、2500ng/ml、1000ng/ml、500ng/ml、250ng/ml或100ng/ml的平均$C_{最大}$的加波沙朵的体内血浆概况。

[0064] 在实施方案中，用于肠胃外施用的药物组合物包含加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中肠胃外施用呈现出以下药代动力学概况：在施用肠胃外组合物之后约1分钟至约120分钟的$T_{最大}$；随后是持续约90分钟至约360分钟的持续时间的至少50％$C_{最大}$的血浆药物浓度。在实施方案中，肠胃外施用加波沙朵之后是持续例如约10分钟至约60分钟、约15分钟至约90分钟、约30分钟至约120分钟、约60分钟至约180分钟、约90分钟至约180分钟的持续时间的至少50％$C_{最大}$的血浆药物浓度。

[0065] 本文的药物组合物可以以立即释放概况、延迟释放概况、延长释放概况或改性释放概况被提供。在实施方案中，具有不同药物释放概况的药物组合物可以被组合以产生两相释放概况或三相释放概况。例如，药物组合物可以以立即释放概况和延长释放概况被提供。在实施方案中，药物组合物可以以延长释放概况和延迟释放概况被提供。这样的组合物可以作为脉冲式制剂(pulsatile formulation)、多层片剂或含有片剂、珠、颗粒剂等的胶囊被提供。组合物可以使用包括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”包括在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。

[0066] 在实施方案中，本文描述的药物组合物可以每天一次、每天两次或每天三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在晚上被提供给患者。在实施方案中，本文描述的药物组合物在就寝时间被提供给患者。在实施方案中，本文描述的药物组合物在晚上被提供给患者一次并且在早晨被提供给患者一次。在实施方案中，在24小时时间段内被施用至受试者的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量是1mg至30mg。在实施方案中，在24小时时间段内被施用至受试者的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量是1mg至20mg。在实施方案中，在24小时时间段内被施用至受试者的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量是5mg、10mg或15mg。在实施方案中，在24小时时间段内被施用至受试者的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量是20mg。

[0067] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供IBS的至少一种症

状的改善。IBS的症状可以包括，但不限于，痉挛、反复腹痛、腹胀和排便的改变，该排便的改变可以是腹泻、便秘或两者。

[0068] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供克罗恩病的至少一种症状的改善。克罗恩病的症状可以包括，但不限于，腹泻、痉挛、腹痛、贫血、发热和恶心。

[0069] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供乳糜泻的至少一种症状的改善。乳糜泻的症状可以包括，但不限于，腹胀、慢性腹泻、便秘、胀气、恶心、苍白、恶臭粪便、胃痛和营养物吸收不良、青春期延迟、婴儿发育停滞、缓慢的生长和体重损失。

[0070] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供溃疡性结肠炎的至少一种症状的改善。溃疡性结肠炎的症状可以包括，但不限于，迫切需要排便、血性排便、发热、严重的腹部痉挛、疲劳、恶心、食欲不振、体重损失、发热、贫血、关节痛和皮疹。

[0071] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供显微镜下结肠炎的至少一种症状的改善。显微镜下结肠炎的症状可以包括，但不限于，慢性水样非血性腹泻、排便的强烈紧迫性、疼痛、痉挛、腹胀、体重损失、恶心和大便失禁。

[0072] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供哮喘的至少一种症状的改善。哮喘的症状可以包括，但不限于，喘息、胸部紧迫感、呼吸短促和咳嗽。

[0073] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在向患者施用药物组合物之后持续多于4小时的至少一种IBS症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续多于6小时的至少一种IBS症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续多于例如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IBS症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续至少例如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IBS症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续12小时的至少一种IBS症状的改善。

[0074] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在向患者施用药物组合物之后持续多于4小时的至少一种克罗恩病症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续多于6小时的至少一种克罗恩病症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续多于例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种克罗恩病症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续至少例如8

小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种克罗恩病症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续12小时的至少一种克罗恩病症状的改善。

[0075] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在向患者施用药物组合物之后持续多于4小时的至少一种乳糜泻症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续多于6小时的至少一种乳糜泻症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续多于例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种乳糜泻症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续至少例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种乳糜泻症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续12小时的至少一种乳糜泻症状的改善。

[0076] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在向患者施用药物组合物之后持续多于4小时的至少一种溃疡性结肠炎症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续多于6小时的至少一种溃疡性结肠炎症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续多于例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种溃疡性结肠炎症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续至少例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种溃疡性结肠炎症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续12小时的至少一种溃疡性结肠炎症状的改善。

[0077] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在向患者施用药物组合物之后持续多于4小时的至少一种显微镜下结肠炎症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续多于6小时的至少一种显微镜下结肠炎症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续多于例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种显微镜下结肠炎症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续至少例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种显微镜下结肠炎症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续12小时的至少一种显微镜下结肠炎症状的改善。

[0078] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在向患者施用药物组合物之后持续多于4小时的至少一种哮喘症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续多于6小时的至少一种哮喘症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续多于例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种哮喘症状的改善。在实施方案

中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续至少例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种哮喘症状的改善。在实施方案中，根据本公开内容，提供了在向患者施用药物组合物之后持续12小时的至少一种哮喘症状的改善。

[0079] 图1示出了单次口服剂量(2.5mg、5mg、10mg、15mg和20mg)后加波沙朵的算术平均血浆浓度-时间概况(参见下文实施例1)，其中水平线Δ指示6小时和12小时之间的变化。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过50％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过55％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过60％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过65％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过70％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过75％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0080] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量小于约75％。

[0081] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量小于所施用的剂量的约

80％。

[0082] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其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。

[0083] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的75％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的80％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的85％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的90％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的95％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的100％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0084] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过50％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过55％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约

30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过60％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过65％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过70％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过75％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0085] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量小于约75％。

[0086] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量小于所施用的剂量的约80％。

[0087] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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小时之后，患者内的加波沙朵或其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。

[0088] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的75％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的80％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本

文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的85％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的90％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的95％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的100％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0089] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过50％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过55％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过60％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过65％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过70％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波

沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过75％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0090] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量小于约75％。

[0091] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量小于所施用的剂量的约80％。

[0092] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其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。

[0093] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的75％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的80％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的85％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的90％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的95％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施

用之后6小时小于所施用的剂量的100％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0094] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过50％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过55％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过60％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过65％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过70％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过75％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0095] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量小于约75％。

[0096] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量小于所施用的剂量的约80％。

[0097] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其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。

[0098] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的75％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的80％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的85％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的90％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的95％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的100％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0099] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过50％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过55％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患

者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过60％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过65％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过70％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过75％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0100] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量小于约75％。

[0101] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量小于所施用的剂量的约80％。

[0102] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其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。

[0103] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的75％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的80％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实

施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的85％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的90％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的95％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的100％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0104] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过50％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过55％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过60％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过65％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过70％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其

药学上可接受的盐，这提供体内血浆概况，其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时，患者的体内血浆概况被降低超过75％，并且该方法提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0105] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量小于约75％。

[0106] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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，患者内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量小于所施用的剂量的约80％。

[0107] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，其中在施用药物组合物之后约4小时，患者内的加波沙朵或其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小时之后，患者内的加波沙朵或其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。

[0108] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的75％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的80％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的85％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的90％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的95％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于

所施用的剂量的100％的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0109] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约500ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用至患者之后持续多于6小时的改善。

[0110] 在实施方案中，组合物提供具有小于约例如450ng/ml、400ng/ml、350ng/ml或300ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对IBS的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如250ng/ml、200ng/ml、150ng/ml或100ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对IBS的一种或更多种症状的改善。

[0111] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约900ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用之后一天对IBS的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如850ng·hr/ml、800ng·hr/ml、750ng·hr/ml或700ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对IBS的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供在施用之后持续多于6小时的一种或更多种IBS症状的改善。

[0112] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物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$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，其中组合物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$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如150ng·hr/ml、100ng·hr/ml、75ng·hr/ml或50ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在向患者施用组合物之后持续多于例如4小时、6小时、8小时、10小时或12小时的IBS的症状改善。

[0113] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0114] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0115] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物

组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0116] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况具有比第一药物组合物小至少约20％的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0117] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约500ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用至患者之后持续多于6小时的改善。

[0118] 在实施方案中，组合物提供具有小于约例如450ng/ml、400ng/ml、350ng/ml或300ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对克罗恩病的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如250ng/ml、200ng/ml、150ng/ml或100ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对克罗恩病的一种或更多种症状的改善。

[0119] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约900ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用之后一天对克罗恩病的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如850ng·hr/ml、800ng·hr/ml、750ng·hr/ml或700ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对克罗恩病的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供在施用之后持续多于6小时的一种或更多种克罗恩病症状的改善。

[0120] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物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$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，其中组合物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$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案

中，组合物提供具有小于约例如150ng·hr/ml、100ng·hr/ml、75ng·hr/ml或50ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在向患者施用组合物之后持续多于例如4小时、6小时、8小时、10小时或12小时的克罗恩病的症状改善。

[0121] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0122] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案

中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0123] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0124] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况具有比第一药物组合物小至少约20％的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0125] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约500ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用至患者之后持续多于6小时的改善。

[0126] 在实施方案中，组合物提供具有小于约例如450ng/ml、400ng/ml、350ng/ml或300ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对乳糜泻的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如250ng/ml、200ng/ml、150ng/ml或100ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对乳糜泻的一种或更多种症状的改善。

[0127] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约900ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用之后一天对乳糜泻的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如850ng·hr/ml、800ng·hr/ml、750ng·hr/ml或700ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对乳糜泻的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供在施用之后持续多于6小时的一种或更多种乳糜泻症状的改善。

[0128] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物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$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，其中组合物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$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如150ng·hr/ml、100ng·hr/ml、75ng·hr/ml或50ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在向患者施用组合物之后持续多于例如4小时、6小时、8小时、10小时或12小时的乳糜泻的症状改善。

[0129] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的100％的

AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0130] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0131] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用

之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0132] 在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况具有比第一药物组合物小至少约20％的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0133] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约500ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用至患者之后持续多于6小时的改善。

[0134] 在实施方案中，组合物提供具有小于约例如450ng/ml、400ng/ml、350ng/ml或300ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对溃疡性结肠炎的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如250ng/ml、200ng/ml、150ng/ml或100ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对溃疡性结肠炎的一种或更多种症状的改善。

[0135] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约900ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用之后一天对溃疡性结肠炎的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如850ng·hr/ml、800ng·hr/ml、750ng·hr/ml或700ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对溃疡性结肠炎的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供在施用之后持续多于6小时的一种或更多种溃疡性结肠炎症状的改善。

[0136] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物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$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，其中组合物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$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如150ng·hr/ml、100ng·hr/ml、75ng·hr/ml或50ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在向患者施用组合物之后持续多于例如4小时、6小时、8小时、10小时或12小时的溃疡性结肠炎的症状改善。

[0137] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的75％的

AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0138] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案

中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0139] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0140] 在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况具有比第一药物组合物小至少约20％的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0141] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约500ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用至患者之后持续多于6小时的改善。

[0142] 在实施方案中，组合物提供具有小于约例如450ng/ml、400ng/ml、350ng/ml或300ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对显微镜下结肠炎的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如250ng/ml、

200ng/ml、150ng/ml或100ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对显微镜下结肠炎的一种或更多种症状的改善。

[0143] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约900ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用之后一天对显微镜下结肠炎的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如850ng·hr/ml、800ng·hr/ml、750ng·hr/ml或700ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对显微镜下结肠炎的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供在施用之后持续多于6小时的一种或更多种显微镜下结肠炎症状的改善。

[0144] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物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$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，其中组合物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$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如150ng·hr/ml、100ng·hr/ml、75ng·hr/ml或50ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在向患者施用组合物之后持续多于例如4小时、6小时、8小时、10小时或12小时的显微镜下结肠炎的症状改善。

[0145] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0146] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0147] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0148] 在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况具有比第一药物组合物小至少约20％的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0149] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约500ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用至患者之后持续多于6小时的改善。

[0150] 在实施方案中，组合物提供具有小于约例如450ng/ml、400ng/ml、350ng/ml或300ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对哮喘的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如250ng/ml、200ng/ml、150ng/ml或100ng/ml的$C_{最大}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对哮喘的一种或更多种症状的改善。

[0151] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约900ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用之后一天对哮喘的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如850ng·hr/ml、800ng·hr/ml、750ng·hr/ml或700ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况，并且其中该组合物提供在施用之后一天对哮喘的一种或更多种症状的改善。在实施方案中，组合物提供在施用之后持续多于6小时的一种或更多种哮喘症状的改善。

[0152] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物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$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，其中组合物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$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供具有小于约例如150ng·hr/ml、100ng·hr/ml、75ng·hr/ml或50ng·hr/ml的$AUC_{0-\infty}$的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在向患者施用组合物之后持续多于例如4小时、6小时、8小时、10小时或12小时的哮喘的症状改善。

[0153] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的75％的AUC_{6-12}的体内

血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，这提供具有小于$C_{最大}$的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0154] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于$C_{最大}$的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供

具有小于$C_{最大}$的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0155] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的75％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的80％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的85％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的90％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的95％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的100％的AUC_{6-12}的体内血浆概况，并且提供在施用之后持续多于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小时的患者的改善。

[0156] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况具有比第一药物组合物小至少约20％的平均$AUC_{0-\infty}$。

[0157] 在涉及施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物的实施方案中，第一药物组合物和/或第二药物组合物可以每天一次、每天两次或每天三次或每隔一天被施用。在实施方案中，第一药物组合物或第二药物组合物在晚上被提供给患者。在实施方案中，第二药物组合物包含的加波沙朵的量是第一药物组合物中提供的加波沙朵的量的至少三分之一。在实施方案中，第二药物组合物包含的加波沙朵的量是第一药物组合物中提供的加波沙朵的量的至少一半。

[0158] 在实施方案中，第一药物组合物或第二药物组合物在晚上被提供给患者一次并且在早晨被提供给患者一次。在实施方案中，在24小时时间段内被施用至受试者的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量是1mg至30mg。在实施方案中，在24小时时间段内被施用至受

试者的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量是1mg至20mg。在实施方案中，在24小时时间段内被施用至受试者的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量是10mg、15mg或20mg。在实施方案中，在24小时时间段内被施用至受试者的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量是20mg。

[0159] 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立即释放概况、延迟释放概况、延长释放概况或改性释放概况被提供。第一药物组合物和第二药物组合物可以同时或相隔一定的时间间隔例如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。例如，第一药物组合物可以以立即释放概况被提供，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种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式制剂、多层片剂或含有片剂、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的立即释放组合物例如片剂或胶囊被提供。在实施方案中，第一药物组合物和第二药物组合物间隔12小时被提供。

[0160] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况具有比第一药物组合物小至少约例如25％、30％、35％、40％、45％或50％的平均$AUC_{0-\infty}$。在实施方案中，组合物提供在施用之后一天对IBS的一种或更多种症状的改善。例如，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小时或12小时的一种或更多种症状的改善。

[0161] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供具有小于约900ng·hr/ml的平均$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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，其中组合物提供患者的次日功能的改善。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小时或12小时的一种或更多种症状的改善。

[0162] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第一组合物提供的体内血浆概况具有的$C_{最大}$比通过施用第二药物组合物提供的$C_{最大}$大超过约50％。如本文所使用的，通过施用第二药物组合物提供的$C_{最大}$可以包括或可以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$C_{最大}$比通过施用第二药物组合物提供的$C_{最大}$大超过约例如60％、70％、80％或90％。

[0163] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎或显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况具有比第一药物组合物小至少约例如25％、30％、35％、40％、45％或50％的平均$AUC_{0-\infty}$。在实施方案中，组合物提供在施用之后一天对克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎或显微镜下结肠炎的一种或更多种症状的改善。例如，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小时或12小时的一种或更多种症状的改善。

[0164] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎或显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供具有小于约900ng·hr/ml的平均$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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，其中组合物提供患者的次日功能的改善。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小时或12小时的一种或更多种症状的改善。

[0165] 在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎或显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第一组合物提供的体内血浆概况具有的$C_{最大}$比通过施用第二药物组合物提供的$C_{最大}$大超过约50％。如本文所使用的，通过施用第二药物组合物提供的$C_{最大}$可以包括或可以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$C_{最大}$比通过施用第二药物组合物提供的$C_{最大}$大超过约例如60％、70％、80％或90％。

[0166] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供的体内血浆概况具有比第一药物组合物小至少约例如25％、30％、35％、40％、45％或50％的平均$AUC_{0-\infty}$。在实施方案中，组合物提供在施用之后一天对哮喘的一种或更多种症状的改善。例如，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小时或12小时的一种或更多种症状的改善。

[0167] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施

用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第二药物组合物提供具有小于约900ng·hr/ml的平均$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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$AUC_{0-\infty}$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，其中组合物提供患者的次日功能的改善。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小时或12小时的一种或更多种症状的改善。

[0168] 在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物，其中第一组合物提供的体内血浆概况具有的$C_{最大}$比通过施用第二药物组合物提供的$C_{最大}$大超过约50％。如本文所使用的，通过施用第二药物组合物提供的$C_{最大}$可以包括或可以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$C_{最大}$比通过施用第二药物组合物提供的$C_{最大}$大超过约例如60％、70％、80％或90％。

[0169] 在涉及施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物的实施方案中，第一药物组合物的$T_{最大}$小于3小时。在实施方案中，第一药物组合物的$T_{最大}$小于2.5小时。在实施方案中，第一药物组合物的$T_{最大}$小于2小时。在实施方案中，第一药物组合物的$T_{最大}$小于1.5小时。在实施方案中，第一药物组合物的$T_{最大}$小于1小时。

[0170] 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(sub therapeutic dosage)。加波沙朵的亚治疗剂量是小于治疗效果所需的量的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量。在实施方案中，亚治疗剂量是加波沙朵或其药学上可接受的盐的量，该量单独地可以不提供IBS、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘的至少一种症状的改善，但足以维持这样的改善。在实施方案中，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IBS、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘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，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IBS、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘的至少一种症状。在实施方案中，第二药物组合物可以提供协同效应，以改善IBS、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘的至少一种症状。

[0171] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用药物组合物和第二药物组合物，所述药物组合物包含第一药物剂量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中该组合物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加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩

病、乳糜泻、溃疡性结肠炎或显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用药物组合物和第二药物组合物，所述药物组合物包含第一药物剂量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中该组合物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加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用药物组合物和第二药物组合物，所述药物组合物包含第一药物剂量的加波沙朵或其药学上可接受的盐，其中该组合物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加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0172] 第一药物组合物和第二药物组合物的施用可以相隔一定的时间间隔以实现IBS、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘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6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6小时、12小时、18小时、24小时等被施用。在实施方案中，提供了在施用至患者之后持续多于8小时的IBS、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘的至少一种症状的改善。在实施方案中，提供了在施用至患者之后持续多于约例如10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的改善。在实施方案中，提供了在施用至患者之后持续多于8小时的IBS、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘的至少一种症状的改善。在实施方案中，提供了在施用至患者之后持续多于约例如10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的改善。

[0173] 在实施方案中，第一药物组合物和/或第二药物组合物包含约0.1mg至约40mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐。第一药物组合物和第二药物组合物中的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量可以是相同的或不同的。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IBS、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘的至少一种症状。

[0174] 在实施方案中，第一药物组合物和/或第二药物组合物包含0.1mg至25mg、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或3mg至15mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0175] 在实施方案中，第一药物组合物和/或第二药物组合物包含5mg至15mg、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的加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0176] 在实施方案中，第一药物组合物和/或第二药物组合物包含0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、7mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐，或者是这样的剂量的倍数的量。在实施方案中，第一药物组合物包含2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg或20mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中，第二药物组合物包含2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg或20mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0177] 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患者的前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患者的前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患者的前10分钟内至少80％的溶出度。

[0178] 在实施方案中，本文提供了治疗IBS的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用与第二药物活性剂组合的包含加波沙朵的药物组合物。在实施方案中，本文提供了治疗克罗恩病的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用与第二药物活性剂组合的包含加波沙朵的药物组合物。在实施方案中，本文提供了治疗乳糜泻的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用与第二药物活性剂组合的包含加波沙朵的药物组合物。在实施方案中，本文提供了治疗溃疡性结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用与第二药物活性剂组合的包含加波沙朵的药物组合物。在实施方案中，本文提供了治疗显微镜下结肠炎的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用与第二药物活性剂组合的包含加波沙朵的药物组合物。在实施方案中，本文提供了治疗哮喘的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用与第二药物活性剂组合的包含加波沙朵的药物组合物。

[0179] 当症状包括腹泻时，第二活性剂可以包括抗腹泻药物，诸如地芬诺酯/阿托品、洛哌丁胺、复方樟脑酊(paregoric)、碱式水杨酸铋。当便秘是症状时，第二活性剂可以包括缓泻药，例如成块剂(bulk-forming agent)，例如纤维；粪便软化剂，例如多库酯；润滑剂，例如矿物油；高渗剂，例如山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇；刺激剂(stimulant)，例如比沙可啶(bisacodyl)；或氯通道激活剂(chloride channel activator)，例如鲁比前列酮。第二活性剂可以包括解痉药，诸如双环胺、异丙嗪(promethazine)或薄荷油。第二活性剂可以包括抗抑郁药，例如三环素诸如阿米替林(amitriptyline)、地昔帕明(desipramine)、多虑平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、去甲替林(nortryptyline)和普罗替林(protriptyline)；SSRI诸如西酞普兰(citalopram)、艾司西酞普兰(escitalopram)、氟西汀(fluoxetine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)和维拉佐酮(vilazodone)；SNRI诸如度洛西汀(duloxetine)、文拉法辛(venlafaxine)和去甲文拉法辛(desvenlafaxine)；以及NDRI诸如安非他酮(bupropion)。第二活性剂可以包括抗炎药诸如氨基水杨酸盐，例如4-氨基水杨酸、巴柳氮(balsalazide)、奥沙拉嗪(olsalazine)、柳氮磺吡啶或美沙拉嗪(mesalazine)；或皮质类固醇诸如皮质醇、可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、地塞米松、倍他米松、曲安奈德(triamcinolone)或醋酸氟氢可的松。第二活性剂可以包括免疫调节剂，诸如硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、环孢菌素A、甲氨蝶呤和他克莫司(tacrolimus)。第二活性剂可以包括抗TNF抗体，诸如赛妥珠单抗(certolizumab)、阿达木单抗、英夫利昔单抗或那他珠单抗(natalizumab)。第二活性剂可以包括考来烯胺。第二活性剂可以包括抗生素，诸如青霉素G、氨苄青霉素、阿莫西林、甲氧西林、萘夫西林、苯唑西林(oxacillin)、氯唑西林(cloxacillin)、双氯西林(dicloxacillin)、羧苄青霉素、美洛西林(mezlocillin)、克拉维酸、舒巴坦、头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢唑啉、头孢拉定、氯碳头孢、头孢西丁、头孢地尼、阿奇霉素、克拉霉素、红霉素、非达霉素、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺异噁唑、磺胺甲噁唑、磺胺地托辛(sulfadimethoxine)、磺胺多辛(sulfadoxine)、林可霉素、克林霉素、链霉素、卡那霉素、庆大霉素、多西环素、金霉素、米诺环素、四环素、土霉素、氯霉素。第二活性剂可以包括止吐药，诸如丙氯拉嗪(prochloroperazine)、茶苯海明

(dimenhydrinate)或美克洛嗪(meclizine)。在哮喘中,第二活性剂可以包括皮质类固醇,诸如倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟替卡松、莫米松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙;或白三烯抑制剂,诸如孟鲁司特(montelukast)、扎鲁司特(zafirlukast)或齐留通;β-激动剂,诸如沙丁胺醇、福莫特罗(formoterol)、奥西那林(metaproterenol)、吡布特罗(pirbuterol)或沙美特罗(salmeterol);茶碱;异丙托溴铵;噻托品(tiotropium);色甘酸钠;奥马珠单抗;或美泊利单抗(mepolizumab)。前述第二活性剂是代表性的,并且不应被认为是限制性的。

[0180] 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公开内容所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。

[0181] 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内,其将部分地取决于值如何被测量或确定,即,测量系统的局限性。例如,根据本领域的实践,"约"可以意指在3个或多于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,特别是关于生物学系统或生物学过程,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。

[0182] "改善"指的是相对于至少一种相应的症状测量的IBS、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘的治疗。

[0183] "在施用之后一天对IBS、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘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一段时间例如6小时、12小时、24小时等的改善。"次日改善"指的是在施用活性剂之后一天出现的改善。

[0184] "PK"指的是药代动力学概况。$C_{最大}$被定义为在实验期间估计的最高血浆药物浓度(ng/ml)。$T_{最大}$被定义为当$C_{最大}$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(clearance)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)。

[0185] "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,引起疾病或状况或者其临床症状或亚临床症状中的至少一种的消退。对待治疗的受试者的益处可以是统计学上显著的、数学上显著的或至少是受试者和/或医师可感知的。尽管如此,预防性(prophylactic)(预防性(preventive))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。

[0186] "药学上可接受的"指的是"通常被认为是安全的"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通常不产生过敏反应或类似的不良反应诸如胃部不适(gastric upset)及类似反应。在实施方案中,该术语指的是这样的分子实体和组合物,所述分子实体和组合物是由联邦或州政府的管理机构批准的、

作为经历上市前审查并且被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用于在动物中并且更特别地在人类中使用的药典。

[0187] “组合物”、“药物组合物”、“治疗性组合物”、“制剂”、“药物制剂”在本文中可互换地使用。“组合物”、“药物组合物”、“治疗性组合物”、“制剂”、“药物制剂”涵盖剂型。剂型可以涵盖单位剂量。

[0188] “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IBS、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘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。

[0189] “与.....共施用”、“与.....组合”、“.....的组合”、“与.....一起施用”或“共疗法”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。剂可以同时一起被施用或以间隔开的间隔单独地被施用。剂可以以单一剂型或以单独的剂型被施用。

[0190] “有相应需要的患者”包括已经被诊断为IBS、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎或哮喘的个体。所述方法可以被提供给任何个体,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。

实施例

[0191] 本文提供的实施例被包括仅用于增加本文的公开内容,并且不应该被认为在任何方面是限制性的。

[0192] 实施例1

[0193] 以下实施例提供在从2.5mg至20mg的范围内的单次口服剂量后的加波沙朵一水合物的血浆浓度概况和剂量比例性(dose proportionality)。还评估了在从2.5mg至20mg的范围内的加波沙朵一水合物胶囊的绝对生物利用度。

[0194] 该研究包括10名健康成人受试者(每种性别至少4名受试者)的单独组,他们参与一项6周期、双盲、随机化的交叉研究,该研究被设计以获得跨越2.5mg至20mg的剂量范围的5种单次口服剂量的加波沙朵的剂量比例性和绝对生物利用度。在治疗周期1至5内,受试者接受5种单次口服剂量的加波沙朵(2.5mg;5mg;10mg;15mg;和20mg)的顺序是随机的。预期每名受试者完成所有6个治疗周期,并且在每个治疗周期之间存在至少4天的清除期(washout)。

[0195] 在治疗周期内的每次口服给药由在每次预定的给药同时服用的2个测试药物胶囊组成。用于口服施用的研究药物的治疗命名如下:治疗A-一个2.5mg加波沙朵胶囊和1个匹配的安慰剂胶囊;治疗B-一个5mg加波沙朵胶囊和1个匹配的安慰剂胶囊;治疗C-一个10mg加波沙朵胶囊和1个匹配的安慰剂胶囊;治疗D-一个15mg加波沙朵胶囊和1个匹配的安慰剂胶囊;以及治疗E-20mg加波沙朵(两个10mg加波沙朵胶囊)。受试者在禁食过夜之后在早晨约8:00AM用240mL的水接受其研究药物。除了在研究药物施用之前和之后的1小时内之外,允许随意饮水。在给药后4小时内不允许进食。

[0196] 对于每个治疗中的每名受试者,在给药后16小时内收集血浆和尿样品用于确定药代动力学参数(例如,AUC、$C_{最大}$、$T_{最大}$、表观t1/2、累积尿排泄、肾清除率、清除率和稳态分布体

积,视情况而定)。对加波沙朵的AUC和$C_{最大}$进行效力调整以便于比较跨越各研究的药代动力学数据。表1提供了在单次口服剂量(2.5mg、5mg、10mg、15mg和20mg)后加波沙朵的单独的效力调整的药代动力学参数。

[0197] 表1

在口服和 IV 施用后加波沙朵的药代动力学参数

[0198]

参数	几何平均数(N=10)						
	2.5 mg	5 mg	10 mg 口服	10 mg I.V.	15 mg	20 mg	斜率(90 % CI) ††
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	90	171	346	380	539	669	0.98 (0.95, 1.01)
$C_{最大}$ (ng/mL)†	61	110	232	212	382	393	0.95 (0.88, 1.02)
$T_{最大}$ (hr)‡	0.5	0.6	0.5	--	0.5	0.6	
表观 $t_{1/2}$ (hr)§	1.5	1.5	1.6	1.5	1.5	1.6	
CL/F (mL/min)ᵊ	461	488	476	438	469	499	
F_e (%)	43	45	53	53	50	53	
CL_R (mL/min)	196	222	250	208	234	265	
F (%) (90% CI)#	92% (0.86, 0.97)						

† 对于 10 mg IV 的 C_{coi} (ng/mL)。
‡ 中位数。
§ 调合平均数。
ᵊ 对于 10 mg IV 的 CL (mL/min)。
相对于 10 mg I.V.参考的生物利用度，基于合并的剂量调整(至 10 mg)的口服 $AUC_{0-\infty}$ 值。
†† 仅口服治疗的剂量比例性评估。

[0199] 图2示出了在单次口服剂量(2.5mg、5mg、10mg、15mg和20mg)后加波沙朵的算术平均血浆浓度-时间概况。加波沙朵的生物利用度是约92%。加波沙朵的血浆$AUC_{0-\infty}$和$C_{最大}$示出剂量比例性增加,并且在从2.5mg至20mg检查的整个剂量范围内表现为是线性的。加波沙朵的达到峰值血浆浓度的时间(time to peak plasma concentration)($T_{最大}$30min-60min)和半衰期(1.5h的t1/2)表现为与跨越2.5mg至20mg的加波沙朵剂量范围的剂量无关。加波沙朵的排泄主要经由尿,其中96.5%的剂量被回收;在施用之后4小时内75%被回收。

[0200] 实施例2

[0201] 由加波沙朵施用产生的后遗效应(Residual Effect)的评估

[0202] 该研究是一项双盲、双模拟(double-dummy)、随机化的、活性剂对照的和安慰剂对照的、单剂量的3周期交叉研究,随后是在健康老年男性和女性受试者中的开放标签(open-label)、单剂量、单周期研究。将受试者随机分配至3种治疗(治疗A、治疗B和治疗C)中的每一种,所述治疗在前3个治疗周期内以交叉方式被施用。对于治疗A,受试者接受单剂量的加波沙朵10mg;对于治疗B,受试者接受单剂量的氟西泮(flurazepam)30mg;并且对于治疗C,受试者接受单剂量的安慰剂。剂量在第1天在就寝时间被口服施用。受试者在每个治疗周期期间从给药的晚上很早直到给药后～36小时(第3天的早晨)在住处。参与治疗周期1-3的受试者参与了第四治疗周期。在该周期中,对于加波沙朵的PK,在第1天的早晨以开放标签的方式口服施用单剂量的加波沙朵10mg(治疗D)。在连续治疗周期的剂量之间存在至少14天的清除期。研究参与者包括年龄在65岁和80岁之间的健康的、老年男性和女性受试者,其中简易精神状态(Mini Mental Status)为24,体重为至少55kg。

[0203] 所有受试者接受10mg加波沙朵一水合物胶囊和30mg氟西泮(作为2×15mg胶囊提供),为加波沙朵和氟西泮两者提供匹配的安慰剂。

[0204] 所评价的主要终点包括药效动力学(pm给药后的精神运动性表现(psychomotor performance)、记忆力、注意力和日间嗜睡的测量)、加波沙朵药代动力学和安全性。对于主要终点选择反应时间(Choice Reaction Time)和临界闪光融合值(Critical Flicker Fusion),加波沙朵(单剂量10mg)在给药后9小时未示出后遗效应,而活性参考氟西泮(30mg单剂量)对相同的测试示出显著效应。此外,加波沙朵对研究中应用的其他测量(多次睡眠潜伏期测试(MSLT);数字符号替换测试(DSST)、追踪、记忆力测试、身体摇摆(Body Sway)和利兹睡眠评价问卷(Leeds Sleep Evaluation Questionnaire))未示出任何后遗效应的迹象。

[0205] 实施例3

[0206] 加波沙朵在患有快乐木偶综合征的患者中的效力的评估

[0207] 该研究被设计成使用问卷、日记或体动数据(actimetry data)来确定加波沙朵是否将导致快乐木偶综合征的关键症状(粗略和精细运动功能、睡眠和行为问题)的改善以及对日常生活的相关影响。这项多中心、随机化的、平行(3组)、双盲、安慰剂对照的试验招募了88名患者,所述患者包括被诊断为患有快乐木偶综合征的年龄在13岁至49岁的成人(n=66)和青少年(n=22)。本研究被设计成跨越不同的剂量水平和以2个给药时间表评价患有快乐木偶综合征的受试者中的加波沙朵从基线至第6周和第12周的安全性和耐受性。针对安慰剂评估的给药时间表是每天一次(QD):晚剂,其被调整至15mg的目标剂量,除非不被耐受;以及每天两次(BID):晚剂和早剂,其被调整至15mg晚剂和10mg早剂的目标剂量,除非不被耐受。因此,所评价的三个组包括(1)加波沙朵在晚上的每天一次(QD)剂量(15mg);(2)加波沙朵的每天两次(BID)剂量(在早晨的10mg和在晚上的15mg);以及(3)安慰剂。

[0208] 临床总体印象(严重程度[CGI-S]和改善[CGI-I])被用于评估加波沙朵在受试者中的效力。CGI-S量表评估快乐木偶综合征的所有子域(粗略和精细运动能力、睡眠和适应行为),加上由研究者进行的全局评估。在CGI-S上,针对刻板行为3.7至3.1(3.3至3.6)和多动3.5至2.9(3.1至3.0)观察到QD(相对于安慰剂)的显著变化。临床总体印象改善(CGI-I)量表被用于评估快乐木偶综合征的所有子域(粗略和精细运动能力、睡眠和适应行为),加上由研究者和护理者进行的全局评估。CGI-I是一个7分制量表,在该量表中研究者评定与基线相比症状的改善或恶化。每天一次给药(QD)导致3.0相对于安慰剂组的3.8的CGI-I(p=0.0006)。如由临床医师评估的CGI-I在表II中提供。数据还示出在组合治疗组中快乐木偶综合征的预先指定的主要效力终点的显著结果(p=0.01)。

[0209] 此外,在每天一次剂量队列中总体症状的响应者(由CGI-I量表中的一分或更大的改善定义)的数目(相对于安慰剂)为70%(相对于26%),从25岁-49岁队列的60%(相对于22%)增加至18岁-24岁队列的73%(相对于27%),增加至13岁-17岁队列的83%(相对于29%)。此外,从年龄最大队列到年龄最小队列,相对于安慰剂组的QD组中在CGI-I方面极大改善的人的百分比从20%(相对于11%)至27%(相对于9%)至33%(相对于0%)进展。比较6周至12周的数据,改善也随着治疗的持续时间而增加。

[0210] 表II

[0211]

	安慰剂 (N=29)	QD 给药 (N=29)	BID 给药 (N=29)	组合 (N=58)
6 周 LS 平均值	3.60 (0.15)	3.54 (0.16)	3.54 (0.16)	3.45 (0.12)
6 周 LS 平均差异		-0.24 (0.21)	-0.06 (0.21)	-0.15 (0.18)
12 周 LS 平均值	3.79 (0.16)	3.00 (0.16)	3.58 (0.16)	3.29 (0.12)
12 周 LS 平均差异		-0.78 (0.22)	-0.21 (0.22)	-0.49 (0.19)
P 值*		0.0006	0.3446	0.010

[0212] 注释:受试者根据其随机分配的治疗进行分析。2:CGI-I由10个项目组成。对于改善,评分为:1=极大改善,2=大改善,3=最小改善,4=没有变化,5=最小恶化,6=大恶化,7=极大恶化。3:进行混合模型重复测量(MMRM)分析,所述分析包括年龄组1(青少年相对于成人)的访视、治疗的固定效应,以及通过使用非结构化协方差结构的治疗相互作用进行的访视。

[0213] *积极治疗减去安慰剂的差异的双侧p值。

[0214] 来自患者睡眠日记的最明显的变化是独立睡眠的夜晚数。在QD剂量队列中,四分之一的患者每个夜晚与父母一起睡眠,在12周,这已经改善至5个夜晚中仅1个夜晚;在安慰剂组中,最受影响的四分之一与父母一起睡眠4个夜晚中的3个夜晚,在12周这已经改善至4个夜晚中的2个夜晚(P<0.001,卡方)。晚上总睡眠时间小时数的观察值和相对于基线的变化(由受试者睡眠日记评估)在表III中提供。

[0215] 表III

[0216]

	安慰剂 (N=29)	QD 给药 (N=29)	BID 给药 (N=29)	组合 (N=58)
6 周 LS 平均睡眠时间	8.89 (1.4)	8.91 (1.5)	8.95 (1.1)	8.93 (1.3)
6 周 LS 平均差异		0.14 (0.81)	0.30 (1.1)	0.22 (0.94)
12 周 LS 平均睡眠时间	8.47 (1.4)	8.76 (1.2)	8.84 (1.1)	8.80 (1.1)
12 周 LS 平均差异		-0.04 (1.1)	0.18 (0.97)	0.07 (1.0)

[0217] 注释:受试者根据其随机分配的组进行分析。2:使用每次访视之前连续7天的窗口来计算基线、第6周访视和第12周访视的受试者的每日平均值。概括统计使用每名受试者的每日平均值进行报告。3:晚上总睡眠时间从睡眠开始时间到觉醒时间定义。日间嗜睡是来自日间睡眠日记的午睡的持续时间。

[0218] 特别重要的是,在29名安慰剂患者中的6名患者中和在每天一次加波沙朵组中的29名患者中的0名患者中观察到治疗相关的胃肠不良事件,包括恶心、呕吐和腹痛,这与该群体中胃肠症状的改善一致(P<0.01;卡方)。胃肠不良事件可以被认为是孤独症谱系障碍诸如孤独症和快乐木偶综合征中所看到的行为障碍的基础。治疗相关的和治疗突发的不良事件的发生率通过系统器官类别进行评价,其中与胃肠事件相关的发生率在表IV中提供。

[0219] 表IV

[0220]

	安慰剂 (N=29)	QD 给药 (N=29)	BID 给药 (N=29)	组合 (N=58)
至少 1 个不良事件	13 (45%)	18 (62%)	19 (66%)	37 (64%)
胃肠紊乱	6 (20%)	0	4 (13.8%)	4 (6.9%)
恶心	2 (6.9%)	0	2 (6.9%)	2 (3.4%)
呕吐	3 (10.3%)	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
腹泻	2 (6.9%)	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)
上腹痛	1 (3.4%)	0	0	0
干呕	0	0	1 (3.4%)	1 (1.7%)

[0221] 注释:受试者根据其实际治疗进行分析。2:所有不良事件使用MedDRA版本19.1进行编码。3:在每个系统器官类别和优选的项目内,受试者仅被计数一次。

[0222] 实施例4

[0223] 加波沙朵在患有IBS的患者中的效力的前瞻性评估

[0224] 该研究被设计成确定加波沙朵是否导致IBS的改善。该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评价患有IBS的成人受试者中的加波沙朵从基线至第6周和第12周的安全性和耐受性。可以针对安慰剂测试以下给药时间表:(1)每天一次(o.d.):晚剂,其被调整至15mg的目标剂量,除非不被耐受;以及(2)每天两次(b.i.d.):晚剂和早剂,其被调整至15mg晚剂和10mg早剂的目标剂量,除非不被耐受。

[0225] 与该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(Vital sign)(体重、血压、体温);(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)。

[0226] 该研究的次要目的可以包括识别一组参数,该组参数可以最好地表征用于随后效力试验的成人IBS受试者中加波沙朵的效力。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访视(筛选、基线、治疗中期(Interim)和治疗结束)时进行,以向成人IBS患者提供测试。评估可以部分地基于患者对症状的感知。

[0227] 该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,在以下三个治疗组的每一个中可以存在约25名受试者:1)单次晚剂,2)早剂和晚剂,以及3)安慰剂。所有受试者可以被上调至目标剂量,除非该目标剂量不被耐受(下文描述的调整惯例)。所有受试者可以以其最佳耐受的剂量接受持续最多12周的治疗。

[0228] 剂量可以以5mg增量(活性剂或安慰剂)逐渐增加至时间表A和时间表B中的3个胶囊晚剂以及时间表B中的2个胶囊早剂的目标剂量。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个胶囊(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),则在晚上添加另一个胶囊(活性剂或安慰剂)。同样,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个胶囊(活性剂或安慰剂)。下文的表V提供了调整时间表的图解说明。

[0229] 表V.调整时间表

[0230]

时间表/时间		第1天至第2天	第3天至第6天	第7天至第9天	第10天至第13天	第14天*
时间表A	晚上	5 mg 1个胶囊	10 mg 2个胶囊	15 mg 3个胶囊	15 mg 3个胶囊	15 mg 3个胶囊
	早晨	无	无	无	安慰剂 1个胶囊	安慰剂 2个胶囊
时间表B	晚上	5 mg 1个胶囊	10 mg 2个胶囊	15 mg 3个胶囊	15 mg 3个胶囊	15 mg 3个胶囊
	早晨	无	无	无	5 mg 1个胶囊	10 mg 2个胶囊
时间表C	晚上	安慰剂 1个胶囊	安慰剂 2个胶囊	安慰剂 3个胶囊	安慰剂 3个胶囊	安慰剂 3个胶囊
	早晨	无	无	无	安慰剂 1个胶囊	安慰剂 2个胶囊

[0231] *至研究治疗周期结束

[0232] 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。在先前的上调步骤之后或在12周治疗的进程期间,在耐受性不是可接受的情况下(例如,嗜睡、头晕、行为变化),进行下调,剂量可以被降低至先前的水平或甚至进一步降低。然而,在已经达到可耐受的剂量后,它在治疗周期的持续时间内应保持不变。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2个胶囊和在晚上3个胶囊)的最早日期,受试者可以保持稳定直到治疗访视结束(第12周),除非不可耐受性要求下调。

[0233] 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≥18岁,≤40岁;(2)必须具备IBS的临床诊断。描述性统计可以被用于按治疗组汇总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将是双侧95%置信区间。

[0234] 主要结果测量:肠易激综合征症状的缓解将被用于测量加波沙朵的有效性。用于评价加波沙朵的有效性的参数将包括i)腹痛(0=无疼痛,1=轻度疼痛,2=中度疼痛,3=重度疼痛);ii)疼痛的频率(每天疼痛的#);iii)腹部不适(0=无不适,1=轻度,2=中度,3=重度);iv)不适的频率(每天不适的#);v)每天粪便的#;vi)粪便的形态(外观)(0=正常,1=具有清晰的边缘的软块,2=糊状,3=水样)。次要结果测量:以下将被记录:便秘、头痛、头晕、高血压、胸痛、腹痛、肠胃气、焦虑、失眠、恶心、发热、疲劳和肌肉疼痛。

[0235] 实施例5

[0236] 加波沙朵在患有哮喘的患者中的效力的前瞻性评估

[0237] 该研究被设计成确定加波沙朵是否导致哮喘的改善。该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评价患有哮喘的成人受试者中的加波沙朵从基线至第6周和第12周的安全性、耐受性和效力。可以针对安慰剂测试以下给药时间表:(1)每天一次(o.d.):晚剂,其被调整至15mg的目标剂量,除非不被耐受;以及(2)每天两次(b.i.d.):晚剂和早剂,其被调整至15mg晚剂和10mg早剂的目标剂量,除非不被耐受。

[0238] 与该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(体重、血压、体温);(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)。

[0239] 该研究的次要目的可以包括识别一组参数,该组参数可以最好地表征用于随后效力试验的成人哮喘受试者中加波沙朵的效力。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访视(筛选、基线、治疗中期和治疗结束)时进行,以向成人哮喘患者提供测试。评估可以部分地基于患者对症状的感知。

[0240] 该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,在以下三个治疗组的每一个中可以存在约25名受试者:1)单次晚剂,2)早剂和晚剂,以及3)安慰剂。所有受试者可以被上调至目标剂量,除非该目标剂量不被耐受(下文描述的调整惯例)。所有受试者可以以其最佳耐受的剂量接受持续最多12周的治疗。

[0241] 剂量可以以5mg增量(活性剂或安慰剂)逐渐增加至时间表A和时间表B中的3个胶囊晚剂以及时间表B中的2个胶囊早剂的目标剂量。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个胶囊(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),则在晚上添加另一个胶囊(活性剂或安慰剂)。同样,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个胶囊(活性剂或安慰剂)。下文的表VI提供了调整时间表的图解说明。

[0242] 表VI.调整时间表

[0243]

时间表/时间		第1天至第2天	第3天至第6天	第7天至第9天	第10天至第13天	第14天*
时间表A	晚上	5 mg 1个胶囊	10 mg 2个胶囊	15 mg 3个胶囊	15 mg 3个胶囊	15 mg 3个胶囊
	早晨	无	无	无	安慰剂 1个胶囊	安慰剂 2个胶囊
时间表B	晚上	5 mg 1个胶囊	10 mg 2个胶囊	15 mg 3个胶囊	15 mg 3个胶囊	15 mg 3个胶囊
	早晨	无	无	无	5 mg 1个胶囊	10 mg 2个胶囊
时间表C	晚上	安慰剂 1个胶囊	安慰剂 2个胶囊	安慰剂 3个胶囊	安慰剂 3个胶囊	安慰剂 3个胶囊
	早晨	无	无	无	安慰剂 1个胶囊	安慰剂 2个胶囊

[0244] *至研究治疗周期结束

[0245] 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。在先前的上调步骤之后或在12周治疗的进程期间,在耐受性不是可接受的情况下(例如,嗜睡、头晕、行为变化),进行下调,剂量可以被降低至先前的水平或甚至进一步降低。然而,在已经达到可耐受的剂量后,它在治疗周期的持续时间内应保持不变。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2个胶囊和在晚上3个胶囊)的最早日期,受试者可以保持稳定直到治疗访视结束(第12周),除非不可耐受性要求下调。

[0246] 在第一剂量施用之前多达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≥18岁,≤40岁;(2)必须具备IBS的临床诊断。描述性统计可以被用于按治疗组汇总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将是双侧95%置信区间。

[0247] 主要结果测量:如通过综合哮喘严重程度指数(CASI)测量的哮喘严重程度的变化在研究组之间的差异。次要结果测量:用力呼气量(FEV1)的变化,日间症状评分次数的平均变化,夜间症状次数的平均变化,短效β-激动剂(SABA)抢救药物的每日喷出/吸入次数的平均变化,所服用的吸入性糖皮质激素的每日剂量的平均变化(μg/天),具有哮喘恶化的患者百分比的平均变化。

[0248] 本领域技术人员将认识到或者能够使用不超过常规的实验来确定本文描述的具体实施方案的许多等同物。这样的等同物意图被权利要求涵盖。

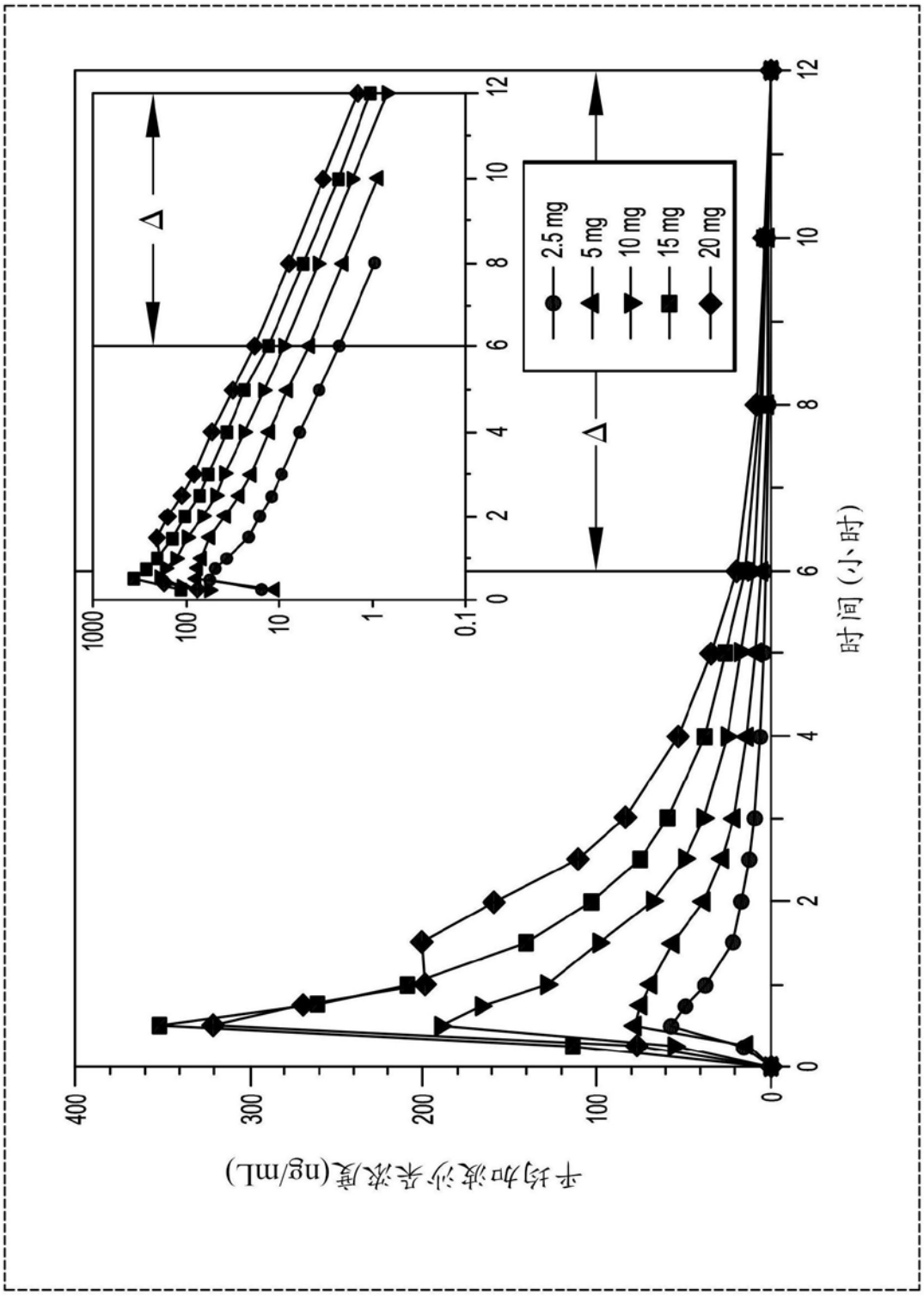


图1

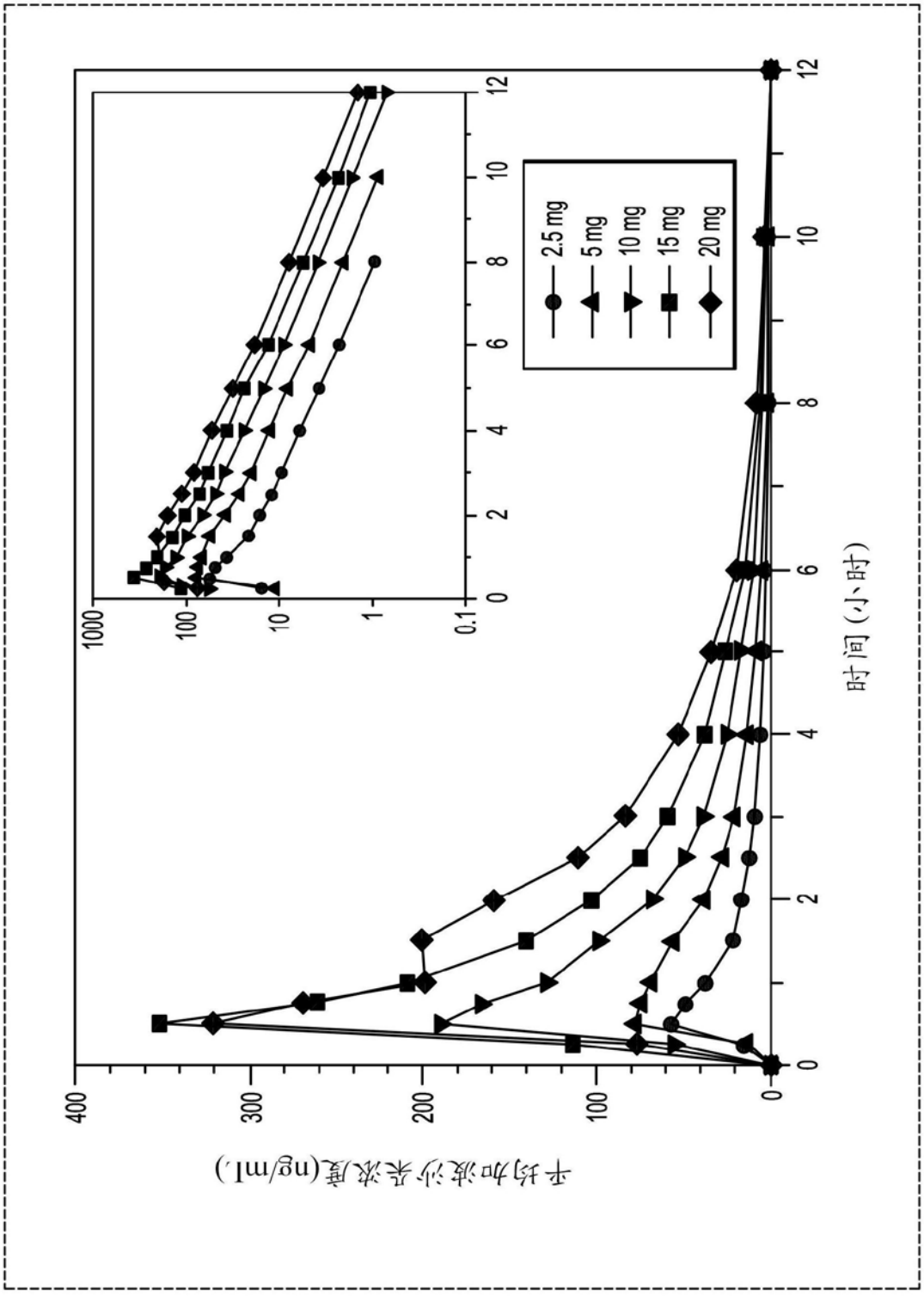


图2