

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880017291.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 27/10 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

[43] 公开日 2010年3月24日

[11] 公开号 CN 101677974A

[22] 申请日 2008.6.6

[21] 申请号 200880017291.8

[30] 优先权

[32] 2007.6.8 [33] EP [31] 07252336.8

[32] 2007.6.8 [33] US [31] 60/933,808

[32] 2008.4.7 [33] EP [31] 08006925.5

[86] 国际申请 PCT/EP2008/004531 2008.6.6

[87] 国际公布 WO2008/148564 英 2008.12.11

[85] 进入国家阶段日期 2009.11.24

[71] 申请人 莫茨药物股份两合公司

地址 德国美因河畔法兰克福

[72] 发明人 A·汉施曼 A·施特夫勒

M·阿尔特豪斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 于巧玲

权利要求书2页 说明书29页

[54] 发明名称

供治疗眼球震颤的奈拉美生

[57] 摘要

本发明关于诊断患有眼球震颤的个体的治疗，其包含给予该个体有效量的1-氨基烷基环己烷衍生物(例如奈拉美生(Neramexane))或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)。

1. 用于治疗眼球震颤的 1-氨基烷基环己烷衍生物。
2. 1-氨基烷基环己烷衍生物在制备治疗眼球震颤用的药剂上的用途。
3. 根据权利要求 1 或 2 的衍生物/用途, 其中该 1-氨基烷基环己烷衍生物为奈拉美生。
4. 根据权利要求 3 的衍生物/用途, 其中该 1-氨基烷基环己烷衍生物为奈拉美生的药学上可接受的盐。
5. 根据权利要求 4 的衍生物/用途, 其中该奈拉美生的药学上可接受的盐为甲磺酸奈拉美生。
6. 根据前述权利要求任一项的衍生物/用途, 其中该 1-氨基烷基环己烷衍生物以约 5 毫克至约 150 毫克/天的用量给予。
7. 根据权利要求 6 的衍生物/用途, 其中该用量是在 5 毫克至 100 毫克/天的范围内, 或其中该用量是在 5 毫克至 75 毫克/天的范围内, 或其中该用量为 75 毫克/天, 或其中该用量为 50 毫克/天。
8. 根据前述权利要求任一项的衍生物/用途, 其中该 1-氨基烷基环己烷衍生物被一天给予一次、一天给予两次 (b. i. d.) 或一天给予三次。
9. 根据权利要求 8 的衍生物/用途, 其中该 1-氨基烷基环己烷衍生物被一天给予三次。
10. 根据权利要求 9 的衍生物/用途, 其中该 1-氨基烷基环己烷衍生物以立即释放型调配物或修饰释放型调配物给予。
11. 根据前述权利要求任一项的衍生物/用途, 其中该 1-氨基烷基环己烷衍生物与显示有效治疗眼球震颤的额外的药剂组合。
12. 根据权利要求 11 的衍生物/用途, 其中该额外的药剂选自巴氯芬、加巴喷丁、氨己烯酸、普瑞巴林、美金刚、4-氨基吡啶、3,4-二氨基吡啶、东莨菪碱和氯硝西洋。
13. 用于治疗眼球震颤的药物组合物, 其包含治疗上有效量的 1-氨基烷基环己烷衍生物及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

14. 根据权利要求 13 的药物组合物, 其中该 1-氨基烷基环己烷衍生物为奈拉美生或其药学上可接受的盐。

15. 药物组合物, 其包含与显示有效治疗眼球震颤的额外的药剂组合的治疗上有效量的奈拉美生或其药学上可接受的盐, 以及任选至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

16. 根据前述权利要求任一项的衍生物/用途, 其中该治疗上有效量的 1-氨基烷基环己烷衍生物以每天给予至少三(3)个月的第一周期, 接着至少一(1)个月的第二周期, 其中该 1-氨基烷基环己烷衍生物以 0-75% 的治疗上有效用量的用量给予。

17. 根据权利要求 16 的衍生物/用途, 其中在该第二周期期间, 该 1-氨基烷基环己烷衍生物以大于 0-75% 的治疗上有效用量的用量给予, 或其以 20-75% 的治疗上有效用量的用量给予, 或其以 25-50% 的治疗上有效用量的用量给予。

18. 根据权利要求 16 或 17 的衍生物/用途, 其中在该第二周期期间不给予该 1-氨基烷基环己烷衍生物, 在该第二周期之后重复治疗。

19. 根据前述权利要求任一项的衍生物/用途, 其中所述衍生物以提供快速且安全获得有效用量的滴定方案予以给予。

20. 根据权利要求 19 的衍生物/用途, 其中该奈拉美生或其药学上可接受的盐根据下列时程给予: 在第一周每天 25 毫克的用量每天一次, 在第二周每天 50 毫克的用量每天一次, 以及任选在第三周每天 75 毫克的用量每天一次。

供治疗眼球震颤的奈拉美生

【技术领域】

本发明关于治疗诊断患有眼球震颤的个体，其包含给予该个体有效量的 1-氨基烷基环己烷衍生物，诸如奈拉美生或其药学上可接受的盐，诸如甲磺酸奈拉美生。

【背景技术】

本发明关于治疗受眼球震颤所苦的患者方法。眼球震颤被定义成重复且非自愿眼睛移动（即震动）。这些颤动可为水平、垂直或扭曲，或三种方式的任何组合。眼球震颤有时也被称为眼睛颤动或振动幻视症。

迄今已归类出四十种以上的眼球震颤亚类型。眼球震颤可具有先天性或后天性形式，并可基于移动的方向及/或速度或潜在疾病而进一步归类。幼儿性或先天性眼球震颤可为自发性或与眼睛病症（诸如视网膜疾病，包括白化症、视网膜脱落、早期先天性白内障或青光眼及视神经异常）有关联。后天性眼球震颤与许多神经性、眼科或代谢/毒性疾病（诸如多发性硬化症、中风、头部创伤、网前庭障碍、脑部肿瘤、梅尼尔氏（Ménière）症、高沙可夫（Wernicke-Korsakoff）综合征、脑病、侧髓综合征、无虹膜症、视神经发育不全症、努南（Noonan）综合征及家族性脑中叶硬化综合征（Pelizaeus-Merzbacher syndrome））有关联。眼球震颤包括垂直向下眼球震颤、垂直向上眼球震颤、上下动眼球震颤、周期交替性眼球震颤及后天摆动性眼球震颤。

目前没有任何经核准用于治疗眼球震颤的药物。在英国的神经病学医师及眼科医师中发表的后天性眼球震颤的药理管理的研究（Choudhuri 等人，Eye, 2006）披露最常使用巴氯芬（baclofen）及加巴喷丁（gabapentin），接着为氯硝西泮（clonazepam）及各种其

它药物，包括卡马西平（carbamazepine）、苯海索（benzhexol）、昂丹司琼（ondansetron）、丁螺环酮（buspirone）、美金刚（memantine）及肉毒杆菌毒素；然而，大部分的医师评估盖巴喷丁及巴氯芬的平均治疗效应为 25% 或更少的视觉敏锐度改善，且仅少数比例的眼球震颤的症状改善高于 25%。因此，对用于眼球震颤得改善的药物治疗法存有需求。

奈拉美生（还已知为 1-氨基-1, 3, 3, 5, 5-五甲基环己烷）为口服活性的 1-氨基烷基环己烷的类别的成员，并发现有用于各种疾病的治疗方法，尤其用于某些神经性疾病，包括阿尔茨海默症及神经病性疼痛。奈拉美生及其衍生物被详细地揭示于美国专利第 6, 034, 134 号及第 6, 071, 966 号中，将该专利得主题并入本文以供参考。认为奈拉美生的治疗作用与抑制在神经细胞的 N-甲基-D-天冬氨酸酯（NMDA）受体上的过量的谷氨酸酯效应有关，就该理由而言，该化合物也被分类成 NMDA 拮抗剂或 NMDA 受体拮抗剂。更特别地，奈拉美生显示为一低至中的亲和性的非竞争性 NMDA-受体拮抗剂，认为以选择性阻断与异常的谷氨酸酯传送有关连的兴奋毒性效应。

根据发表的报导，没有任何以奈拉美生在诊断患有眼球震颤的患者中的临床研究。NMDA 受体拮抗剂美金刚证明在由于多发性硬化症的后天摆动性眼球震颤中具有活性（Starck 等人的 J. Neurol., 1997, 244, 9-16 及 Starck 等人的 J. Neurol., 1999, 246 (Suppl. 1), 41），并且最近的临床研究（McLean 等人的 Ann. Neurol., 2007, 61, 130-138）也证明 NMDA 受体拮抗剂美金刚可有效治疗先天自发性及后天性眼球震颤。

【发明内容】

本发明关于诊断患有眼球震颤的个体的治疗，其包含给予该个体有效量的 1-氨基烷基环己烷（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）。

本发明的另一方面关于 1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美

生)或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)于制造供治疗诊断患有眼球震颤的个体的另一方面的药剂上的用途。

本发明的另一方面关于用于治疗眼球震颤的药物组合物,其包含治疗上有效量的1-氨基烷基环己烷衍生物(诸如奈拉美生)或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明的另一方面关于用于治疗眼球震颤的药物组合物,其包含在立即或修饰释放型调配物中的治疗上有效量的1-氨基烷基环己烷衍生物(诸如奈拉美生)或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)。

本发明的另一方面关于治疗诊断患有眼球震颤的个体,其包含给予该个体1-氨基烷基环己烷衍生物(诸如奈拉美生)或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)及已显示有效治疗眼球震颤的额外的药剂。

本发明的另一方面关于诊断患有眼球震颤的个体的治疗,其包含给予该个体1-氨基烷基环己烷衍生物(诸如奈拉美生)或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)及选自美金刚、加巴喷丁、氨己烯酸(vigabatrin)、普瑞巴林(pregabalin)、4-氨基吡啶、3,4-二氨基吡啶、巴氯芬、东莨菪碱及氯硝西泮的药剂。

本发明的另一方面关于一种含有与其它用于眼球震颤的治疗法组合的治疗上有效量的1-氨基烷基环己烷衍生物(诸如奈拉美生)或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)以及任选至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

本发明的另一方面关于一种含有与已显示有效治疗眼球震颤的额外的药剂组合的治疗上有效量的1-氨基烷基环己烷衍生物(诸如奈拉美生)或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)以及任选至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

本发明的另一方面关于一种含有与已显示有效治疗眼球震颤的治疗上有效量的额外的药剂组合的治疗上有效量的1-氨基烷基环己烷

衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）以及任选至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

本发明的另一方面包括一种含有治疗上有效量的 1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生），选自美金刚、加巴喷丁、巴氯芬、氨己烯酸、普瑞巴林、4-氨基吡啶、3,4-二氨基吡啶、东莨菪碱及氯硝西洋的药剂，及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

本发明的另一方面包括一种含有在立即或修饰释放型调配物中的治疗上有效量的 1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生），及选自美金刚、加巴喷丁、氨己烯酸、普瑞巴林、4-氨基吡啶、3,4-二氨基吡啶、巴氯芬、东莨菪碱及氯硝西洋的药剂的药物组合物。

在本发明的另一方面中，即在眼球震颤的治疗期内，将治疗上有效量的 1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）经过间隔治疗法给予，即在其最广义的方面中，以每天给予至少三（3）个月的第一周期，接着至少一（1）个月的第二周期，其中该 1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）以 0-75% 的治疗上有效用量的用量给予。

1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）以及本文所指定的药剂可根据以上讨论的给予方式给予。在一个具体实施例中，使衍生物/药剂尤其适合提供患者关于给予方案的各自的信息。关于特殊的给予方案的各自的信息可经过例如在包装中或其上的各自的信息、剂型，诸如其外观，例如经过片剂颜色或片剂形式及/或包装单及/或患者信息提供。

在本发明的另一方面中，治疗上有效量的 1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）以每天给予至少三（3）个月的周期，接着至少一个月的周期，其中 1-氨基烷基环己烷衍生物以大于 0 至 75% 的治疗上有效用量的用量给

予，诸如 20-75%（例如，25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%），或诸如 25-50%。

在给予治疗上有效用量与给予 0-75%的治疗上有效用量（诸如大于 0-75%或 20-75%，诸如 20-50%）之间的 1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）的用量减少可以逐步执行。每天 50 毫克甲磺酸奈拉美生的用量可以 12.5 毫克的步阶减少至 25 毫克的用量，其中将 37.5 毫克的用量例如给予至少一周。可将每天 75 毫克甲磺酸奈拉美生例如减少至 25 毫克/天的用量。该减少可以 12.5 毫克步阶执行，其中可将 62.5 毫克/天、50 毫克/天及 37.5 毫克/天的用量例如各给予至少一周。另一选择地，可将每天 75 毫克甲磺酸奈拉美生的用量例如减少至 50 毫克/天的用量。该减少可以 12.5 毫克步阶执行，其中可将 62.5 毫克/天的用量例如给予至少一周。在进一步的具体实施例中，可将每天 75 毫克甲磺酸奈拉美生的用量例如减少至 12.5 毫克/天的用量。该减少可以 12.5 毫克步阶执行，其中可将 62.5 毫克/天的用量、50 毫克/天的用量、37.5 毫克/天的用量及 25 毫克/天的用量例如各给予至少一周。

本发明的另一方面关于受眼球震颤折磨的个体的治疗方案，其包含给予该个体治疗上有效量的 1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生），其中治疗上有效量的 1-氨基烷基环己烷衍生物以每天给予至少三（3）个月的周期，接着至少一个月的周期，其中该 1-氨基烷基环己烷衍生物以 0 至 75% 的治疗上有效用量的用量给予，诸如大于 0-75%，或 20-75% 或 25-50%，在眼球震颤复发之后重复该治疗方案。

在一个具体实施例中，在用量减少至维持用量之前，患有眼球震颤复发的患者以治疗上有效用量持续至少三个月，诸如至少一年。

另一选择地，治疗方案可在指定期间之后重复，诸如在给予 0-75%，或大于 0-75%，或 20-75%（诸如 25-50%）的治疗上有效用量的用量三（3）至六（6）个月（例如，3、4、5 或 6 个月）期间之后。

在本发明的另一方面中，治疗上有效量的 1-氨基烷基环己烷衍生

物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）以每天给予至少三（3）个月的第一周期，接着至少一个月的第二周期（诸如至少三（3）个月），其中1-氨基烷基环己烷衍生物不给予，在该（第二）期之后重复该治疗方案。治疗或不治疗的该期间次序可重复数次，通常取决于治疗的受试者中的症状进度而定。

治疗方案可在指定期间之后重复，诸如在三（3）至六（6）个月（例如，3、4、5或6个月）期间之后。

根据本发明，用量减少以及用量增加可以逐步执行。

在本发明的另一方面中，将治疗上有效量的奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）给予受试者，其中治疗上有效量的该化合物以每天给予至少三（3）个月的周期，接着至少一（1）个月的周期，其中该化合物以0-75%或大于0-75%（诸如20-75%）的治疗上有效用量的用量给予，若必要时重复治疗。

在本发明的另一方面中，甲磺酸奈拉美生在第一周期期间以约5毫克至约150毫克/天为范围给予，或在第一周期期间以约5毫克至约100毫克/天为范围给予，或在第一周期期间以约5毫克至约75毫克/天为范围给予，或在第一周期期间以约50毫克/天给予，或在第一周期期间以约75毫克/天给予。

在本发明的另一方面中，1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）以一天给予一次，一天给予两次（b. i. d.）或一天给予三次。给予可通过立即释放型调配物或修饰释放型调配物实现。

本发明的另一方面关于上述指定的衍生物/用途，其中1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）以提供快速且安全获得有效用量的滴定方案给予。

本发明的另一方面关于上述指定的衍生物/用途，其中该滴定方案包含1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）经4至5周的向上滴定（up-titration），以达到有效用量。

在本发明的另一方面中，滴定方案包含 1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）经 4 至 5 周的向上滴定，以实现每天 5 至 150 毫克的有效用量。

在本发明的另一方面中，滴定方案包含 1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）经 4 至 5 周的向上滴定，以实现每天 50 至 75 毫克的有效用量。

在本发明的另一方面中，滴定方案包含 1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）以每周间隔增加 25 毫克或 12.5 毫克步阶的向上滴定。

在本发明的另一方面中，1-氨基烷基环己烷衍生物为奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）。

在本发明的另一方面中，滴定方案包含奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）经 4 周的向上滴定，以实现每天 50 毫克的有效用量，同时使副作用减至最低。

在本发明的另一方面中，奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）根据下列时程给予：在第一周以每天 12.5 毫克的用量每天一次；在第二周以每天两次，其中每次用量为 12.5 毫克；在第三周以每天两次，其中一次用量为 12.5 毫克及另一次用量为 25 毫克；及在第四周以每天两次，其中每次用量为 25 毫克。

在本发明的另一方面中，奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）根据下列时程给予：在第一周以每天 12.5 毫克的用量每天一次；在第二周以每天两次，其中每次用量为 12.5 毫克；在第三周以每天两次，其中一次用量为 12.5 毫克及另一次用量为 25 毫克；及在第四周以每天两次，其中每次用量为 25 毫克，其中在周期间给予混合用量，含有较高浓度的用量以第二个日用量给予。

在本发明的另一方面中，滴定方案包含奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）的向上滴定，该滴定方案容许奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）经 5 周的向上滴定，以达成每天 75 毫克的有效用量，同时使副作用减至最低。

在本发明的另一方面中，奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）根据下列时程给予：在第一周以每天 12.5 毫克的用量每天一次；在第二周以每天两次，其中每次用量为 12.5 毫克；在第三周以每天两次，其中一次用量为 12.5 毫克及另一次用量为 25 毫克；及在第四周以每天两次，其中每次用量为 25 毫克；及在第五周以每天两次，其中每次用量为 37.5 毫克，其中在周期间给予混合用量，含有较高浓度的用量以第二个日用量给予。

在本发明的另一方面中，奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）根据下列时程以每天一次的修饰释放型调配物形式给予：在第一周以 12.5 毫克的用量每天一次；在第二周以 25 毫克的用量每天一次；在第三周以 37.5 毫克的用量每天一次；在第四周以 50 毫克的用量每天一次，该受试者具有至多 90 公斤体重，除了上述之外，就具有超过 90 公斤体重的受试者而言，以 75 毫克的用量每天一次。

在本发明的另一方面中，含有奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）的组合物根据下列时程以每天一次的修饰释放型调配物形式给予：在第一周以 25 毫克的用量每天一次；在第二周以 50 毫克的用量每天一次，该受试者具有至多 90 公斤体重，除了上述之外，就具有超过 90 公斤体重的受试者而言，以 75 毫克的用量每天一次。

在进一步的方面中，本发明关于上述指定的滴定方案中的至少一者，其中含有甲磺酸奈拉美生的组合物系根据这些时程给予。如果其另一药学上可接受的盐、溶剂化物、异构物、共轭物、前药或衍生物（诸如奈拉美生盐酸盐）根据个别的滴定方案给予时，则等摩尔量的其另一药学上可接受的盐、溶剂化物、异构物、共轭物、前药或衍生物（诸如奈拉美生盐酸盐）也可适合。

本发明的另一方面关于诊断患有眼球震颤的个体的治疗，其包含给予该个体有效量的奈拉美生或其前药、衍生物或药学上可接受的盐。

本发明的另一方面关于诊断患有眼球震颤的个体的治疗，其包含

给予该个体约 5 毫克至约 150 毫克/天的范围内，约 5 毫克至约 100 毫克/天的范围内，约 5 毫克至约 75 毫克/天的范围内，约 50 毫克/天或约 75 毫克/天的奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）。

本发明的另一方面关于奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）用于制造用于治疗眼球震颤的药剂上的用途，其中所制造的药剂以约 5 毫克至约 150 毫克/天的用量，约 5 毫克至约 100 毫克/天的范围内的用量，约 5 毫克至约 75 毫克/天的范围内的用量，约 50 毫克/天的用量或约 75 毫克/天的用量给予。

本发明的另一方面关于奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）用于制造用于治疗眼球震颤的药剂上的用途。

本发明的另一方面关于用于治疗眼球震颤的药物组合物，其包含治疗上有效量的奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明的另一方面关于用于治疗眼球震颤的药物组合物，其包含在立即或修饰释放型调配物中的治疗上有效量的奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）。

本发明的另一方面关于奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）用于制造用于治疗眼球震颤的药剂上的用途，其中所制造的药剂提供在立即或修饰释放型调配物中的奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）。

本发明的另一方面关于诊断患有眼球震颤的个体的治疗，其包含给予该个体奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）及已显示有效治疗眼球震颤的额外的药剂。

本发明的另一方面关于诊断患有眼球震颤的个体的治疗，其包含给予该个体奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）及已显示有效治疗眼球震颤的额外的药剂，其中奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）及额外的药剂共同或以单一调配物给予。

本发明的另一方面关于与已显示有效治疗眼球震颤的额外的药剂组合的奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）用于制造用于治疗眼球震颤的药剂上的用途。

本发明的另一方面关于诊断患有眼球震颤的个体的治疗，其包含给予该个体奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）及选自美金刚、加巴喷丁、氨己烯酸、普瑞巴林、4-氨基吡啶、3,4-二氨基吡啶、巴氯芬、东莨菪碱及氯硝西泮的药剂。

本发明的另一方面关于与选自美金刚、加巴喷丁、氨己烯酸、普瑞巴林、4-氨基吡啶、3,4-二氨基吡啶、巴氯芬、东莨菪碱及氯硝西泮的额外的药剂组合的奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）用于制造用于治疗眼球震颤的药剂上的用途。

本发明的另一方面关于含有与其它用于眼球震颤的治疗方法组合的治疗上有效量的奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）以及任选至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

本发明的另一方面包括含有治疗上有效量的奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生），选自美金刚、加巴喷丁、巴氯芬、氨己烯酸、普瑞巴林、4-氨基吡啶、3,4-二氨基吡啶、东莨菪碱及氯硝西泮的药剂，以及任选至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

本发明的另一方面包括含有在立即或修饰释放型调配物中的治疗上有效量的奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）及选自美金刚、加巴喷丁、氨己烯酸、普瑞巴林、4-氨基吡啶、3,4-二氨基吡啶、巴氯芬、东莨菪碱及氯硝西泮的药剂的药物组合物。

本发明的另一方面关于奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）用于制造用于治疗眼球震颤的药剂上的用途，其中所制造的药剂用于以一天给予一次、一天给予两次（b. i. d.）或一天给予三次奈拉美生或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）。

本发明的活性成分（1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生））或组合物可用于治

疗眼球震颤，其中使药剂适合用于或经适当地制备用于如本文所揭示的特殊的给予方式（例如，间隔治疗、维持治疗法、一天给予一次、一天给予两次或一天给予三次）。就该目的而言，包装单及/或患者信息包括对应的数据。

本发明的详细说明

本文所使用的术语“治疗”意味减轻或缓和受试者中的疾病或症状的至少一种症状。在本发明的意义范围内，术语“治疗”也表示遏止、拖延疾病的发作（即在疾病的临床表现之前的期间）及/或减低疾病发展或恶化的风险。

如本文所使用的术语“眼球震颤”包含疾病的先天性及后天性形式，包括其亚类型。术语眼球震颤进一步包含疾病的病理性形式及从毒性或代谢原因所引起的眼球震颤，包括其亚类型。术语眼球震颤也包括眼睛颤动或振动幻视症。此外，眼球震颤也包含垂直向下眼球震颤、垂直向上眼球震颤、上下动眼球震颤、周期交替性眼球震颤及后天摆动性眼球震颤。在属于“先天性眼球震颤”分类范围内所述及的症状/疾病包括（但不限于此）特发症、白化症、无虹膜症、来伯氏（Leber）先天性黑障、双侧视神经发育不全症、双侧先天性白内障、杆状细胞单色视觉、视神经或黄斑疾病、持续性晶状体血管膜、隐性眼球震颤及眼球震颤阻滞综合征。在属于“病理性眼球震颤”定义范围内的疾病/症状的实例包括（但不限于此）周边性眼球震颤、位置性眼球震颤、以凝视诱发的眼球震颤、摇头后眼球震颤、自发性眼球震颤以及中枢性眼球震颤。在属于“后天性眼球震颤”定义范围内的症状/病症包括（但不限于此）良性阵发性位置性眩晕、头部创伤、中风、梅尼尔氏症及其它平衡病症、多发性硬化症、脑肿瘤、高沙可夫（Wernicke-Korsakoff）综合征、脑病、侧髓综合征、视神经发育不全症、努南（Noonan）综合征、家族性脑中叶硬化综合征（Pelizaeous-Merzbacher）、上规管骨缺损综合征、图利欧（tullio）现象、欧那氏（Horner）综合征。在属于“从毒性或代谢原因所引起

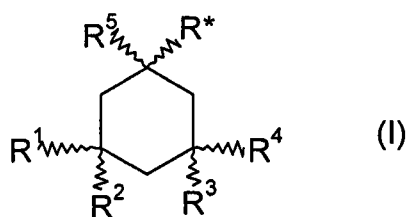
的眼球震颤”定义范围内的症状/病症包括(但不限于此)以酒精、锂、巴比妥酸盐、苯妥因、水杨酸盐、苯二氮杂革、LSD、苯环己哌啶、氨基糖苷、抗痉挛药物、镇静剂、亚甲二氧基甲基苯丙胺、韦尼克氏(Wernicke)脑病、维生素B不足。

此外, 1-氨基烷基环己烷衍生物(例如奈拉美生)或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)通常也可用于治疗眼睛病症/疾病。这些眼睛疾病包括(但不限于此)高眼压、青光眼、低眼压青光眼、糖尿病性视网膜病变、年龄相关的黄斑退化、糖尿病性黄斑水肿、缺血性视神经病变、视神经创伤、视神经炎、视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、视网膜水肿、视网膜缺血、由例如光凝固法及意外激光损伤所造成的视网膜损害。

此外, 该 1-氨基烷基环己烷衍生物(例如奈拉美生)或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)也可用于治疗上斜肌肌纤维颤动。

本文所使用的术语 1-氨基烷基环己烷衍生物叙述 1-氨基烷基环己烷或从 1-氨基烷基环己烷所衍生物的化合物, 例如 1-氨基烷基环己烷的药学上可接受的盐类。

本发明的 1-氨基烷基环己烷衍生物可以通式(I)表示:



其中 R^* 为 $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$,

其中 $n+m=0, 1$ 或 2 ,

其中 R^1 至 R^7 独立选自氢及 C_{1-6} 烷基, 其中 R^8 及 R^9 独立选自氢及 C_{1-6} 烷基或一起代表低级亚烷基 $-(CH_2)_x-$, 其中 x 为 2 至 5 (含),

及其光学异构物、对映异构体、水合物及药学上可接的盐类。

根据本发明所使用的 1-氨基烷基环己烷的非限制性实例包括:

1-氨基-1, 3, 5-三甲基环己烷,

1-氨基-1(反), 3(反), 5-三甲基环己烷,
1-氨基-1(顺), 3(顺), 5-三甲基环己烷,
1-氨基-1, 3, 3, 5-四甲基环己烷,
1-氨基-1, 3, 3, 5, 5-五甲基环己烷(奈拉美生),
1-氨基-1, 3, 5, 5-四甲基-3-己基环己烷,
1-氨基-1, 5, 5-三甲基-3, 3-二乙基环己烷,
1-氨基-1, 5, 5-三甲基-顺-3-乙基环己烷,
1-氨基-(1S, 5S)顺-3-乙基-1, 5, 5-三甲基环己烷,
1-氨基-1, 5, 5-三甲基-反-3-乙基环己烷,
1-氨基-(1R, 5S)反-3-乙基-1, 5, 5-三甲基环己烷,
1-氨基-1-乙基-3, 3, 5, 5-四甲基环己烷,
1-氨基-1-丙基-3, 3, 5, 5-四甲基环己烷,
N-甲基-1-氨基-1, 3, 3, 5, 5-五甲基环己烷,
N-乙基-1-氨基-1, 3, 3, 5, 5-五甲基环己烷,
N-(1, 3, 3, 5, 5-五甲基环己基)吡咯烷,
3, 3, 5, 5-四甲基环己基甲胺,
1-氨基-1-丙基-3, 3, 5, 5-四甲基环己烷,
1-氨基-1, 3, 3, 5(反)-四甲基环己烷(轴向氨基),
3-丙基-1, 3, 5, 5-四甲基环己胺半水合物,
1-氨基-1, 3, 5, 5-四甲基-3-乙基环己烷,
1-氨基-1, 3, 5-三甲基环己烷,
1-氨基-1, 3-二甲基-3-丙基环己烷,
1-氨基-1, 3(反), 5(反)-三甲基-3(顺)-丙基环己烷,
1-氨基-1, 3-二甲基-3-乙基环己烷,
1-氨基-1, 3, 3-三甲基环己烷,
顺-3-乙基-1(反)-3(反)-5-三甲基环己胺,
1-氨基-1, 3(反)-二甲基环己烷,
1, 3, 3-三甲基-5, 5-二丙基环己胺,
1-氨基-1-甲基-3(反)-丙基环己烷,

1-甲基-3(顺)-丙基环己胺,
1-氨基-1-甲基-3(反)-乙基环己烷,
1-氨基-1,3,3-三甲基-5(顺)-乙基环己烷,
1-氨基-1,3,3-三甲基-5(反)-乙基环己烷,
顺-3-丙基-1,5,5-三甲基环己胺,
反-3-丙基-1,5,5-三甲基环己胺,
N-乙基-1,3,3,5,5-五甲基环己胺,
N-甲基-1-氨基-1,3,3,5,5-五甲基环己烷,
1-氨基-1-甲基环己烷,
N,N-二甲基-1-氨基-1,3,3,5,5-五甲基环己烷,
2-(3,3,5,5-四甲基环己基)乙胺,
2-甲基-1-(3,3,5,5-四甲基环己基)丙-2-胺,
2-(1,3,3,5,5-五甲基环己基)-乙胺半水合物,
N-(1,3,3,5,5-五甲基环己基)-吡咯烷,
1-氨基-1,3(反),5(反)-三甲基环己烷,
1-氨基-1,3(顺),5(顺)-三甲基环己烷,
1-氨基-(1R,SS)反-5-乙基-1,3,3-三甲基环己烷,
1-氨基-(1S,SS)顺-5-乙基-1,3,3-三甲基环己烷,
1-氨基-1,5,5-三甲基-3(顺)-异丙基环己烷,
1-氨基-1,5,5-三甲基-3(反)-异丙基环己烷,
1-氨基-1-甲基-3(顺)-乙基环己烷,
1-氨基-1-甲基-3(顺)-甲基环己烷,
1-氨基-5,5-二乙基-1,3,3-三甲基-环己烷,
1-氨基-1,3,3,5,5-五甲基环己烷,
1-氨基-1,5,5-三甲基-3,3-三乙基环己烷,
1-氨基-1-乙基-3,3,5,5-四甲基环己烷,
N-乙基-1-氨基-1,3,3,5,5-五甲基环己烷,
N-(1,3,5-三甲基环己基)吡咯烷或哌啶,
N-[1,3(反)-5(反)-三甲基环己基]吡咯烷或哌啶,

N-[1,3(顺)-5(顺)-三甲基环己基]吡咯烷或哌啶,
N-(1,3,3,5-四甲基环己基)吡咯烷或哌啶,
N-(1,3,3,5,5-五甲基环己基)吡咯烷或哌啶,
N-(1,3,5,5-四甲基-3-乙基环己基)吡咯烷或哌啶,
N-(1,5,5-三甲基-3,3-二乙基环己基)吡咯烷或哌啶,
N-(1,3,3-三甲基-顺-5-乙基环己基)吡咯烷或哌啶,
N-[(1S,SS)顺-5-乙基-1,3,3-三甲基环己基]吡咯烷或哌啶,
N-(1,3,3-三甲基-反-5-乙基环己基)吡咯烷或哌啶,
N-[(1R,SS)反-5-乙基,3,3-三甲基环己基]吡咯烷或哌啶,
N-(1-乙基-3,3,5,5-四甲基环己基)吡咯烷或哌啶,
N-(1-丙基-3,3,5,5-四甲基环己基)吡咯烷或哌啶,
N-(1,3,3,5,5-五甲基环己基)吡咯烷,

及其光学异构物、非对映异构体、对映异构体、水合物、其药学上可接的盐类及混合物。

奈拉美生(1-氨基-1,3,3,5,5-五甲基环己烷)揭示于美国专利第6,034,134号及第6,071,966号中。奈拉美生可根据本发明以任何其药学上可接受的盐类、溶剂化物、异构物、共轭物、前药及衍生物形式使用,应了解在本说明书中任何论及的奈拉美生也指这些盐类、溶剂化物、异构物、共轭物、前药及衍生物。

奈拉美生的药学上可接受的盐类包括(但不限于此)酸加成盐类,诸如这些以氢氟酸、甲基磺酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、碳酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、羟乙烷磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、2-苯氧基苯甲酸及2-乙酰氧基苯甲酸所制得的盐。所有这些盐类(或其它类似盐类)皆可以常规的方式制备。盐的性质不重要,其先决条件是不具有毒性且实质上不干扰所期望的药理活性。

在本文以常规的药学意义所使用的术语“类似物”或“衍生物”

指在结构上类似于参照分子（诸如奈拉美生），但是已经以标靶及控制方式被改良，以替代的取代基置换参照分子的一或多个特定的取代基，由此产生在结构上类似于参照分子的分子。类似物的合成及筛选（例如，使用结构及/或生化分析）为医药化学中熟知的药物设计方法，用于验明可具有经改善或偏重的特点的已知化合物的略改良形式（诸如在特殊标靶的受体类型上较高的效力及/或选择性，较大的哺乳类血-脑障壁穿透能力、较少的副作用等）。

适用于用量或量的术语“治疗上有效”指在给予需要其的哺乳类时足以引起所期望活性的化合物或药物组合物的量。

如与本发明的组合物连接使用的术语“药学上可接受”指在给予哺乳类（例如，人类）时具有生理耐受性且典型地不产生不适宜的反应的分子实体及这些组合物的其它成分。如本文所使用的术语“药学上可接受”亦或另外意味由联邦或州政府或在美国药典或其它广泛认定的药典中所列的管理局核准用于哺乳类及更特别用于人类中。

适用于本发明的药物组合物的术语“载体”指与活性化合物（例如，奈拉美生）一起给予的稀释剂、赋形剂或媒剂。这些药物载体可为无菌液体，诸如水、食盐水溶液、葡萄糖水溶液、甘油水溶液及油，包括这些石油、动物、植物或合成来源的油，诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油及类似物。适合的医物载体叙述在 A. R. Gennaro 的第 20 版“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。

术语“约（about）”或“约（approximately）”经常意味在 20% 的既定值或范围内，或者在 10% 之内，包括在 5% 之内。另一选择地，尤其在生物系统中，术语“约（about）”意味在约对数范围内（即大小等级），包括在既定值的 2 倍值之内。

术语“滴定方案”意味一种如本文所讨论的治疗患者的疾病或症状的治疗方法，其中将例如在有用于治疗这些症状的药物组合物形式中的一或多种 1-氨基烷基环己烷衍生物的至少两种不同的剂量（用量）以逐步方式以每天一次或每天多次的方式给予，且其中在治疗初期给予较低用量及在后续的治疗周期给予较高用量。任选地，在其中

不同的剂量于同一天给予的这些治疗周中，滴定方案可提供在早上给予较低剂量及在晚上给予较高剂量，由此使一天的最富成效的数小时期间使药物诱发的副作用减至最低。

还提供与本发明的方法结合的药物组合物，其包含治疗上有效量的1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）。本发明的组合物可进一步包含载体或赋形剂（全部皆为药学上可接受）。可将组合物调配成一天给予一次、一天给予两次或一天给予三次。

根据本发明，1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）的剂型可为根据下列的固体、半固体或液体调配物。

可将1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）以含有常规的药学上可接受的无毒性载体的单位剂型调配物经口服、局部、胃肠外或黏膜（例如，颊内、吸入或直肠）给予。在给予小儿科受试者的另一具体实施例中，可将1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）调配成调味液体（例如，薄荷味道）。可将1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）以胶囊、片剂或类似物形式，或呈半固体或液体调配物（参见 A. R. Gennaro 的第 20 版 Remington's Pharmaceutical Sciences）经口服给予。

可将以片剂或胶囊形式经口给予的1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）与药学上可接受的无毒性赋形剂结合，诸如粘合剂（例如，预胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素）；填充剂（例如，乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇及其它还原糖及非还原糖、微晶纤维素、硫酸钙或磷酸氢钙）；润滑剂（例如，硬脂酸镁、滑石粉或二氧化硅、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠、山萘酸甘油酯、硬脂酸钙及类似物）；崩解剂（例如，马铃薯淀粉或淀粉乙醇酸钠）；或湿润剂（例如，月桂基硫酸钠）、着色及调味剂、明胶、甜味剂、天然及合成胶（诸如阿拉伯胶、黄蓍胶或藻酸盐）、缓冲盐、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡及类似物。

片剂可以浓缩的糖溶液包衣，该糖溶液可包括例如阿拉伯胶、明胶、滑石粉、二氧化钛及类似物。另一选择地，片剂可以聚合物包衣，该聚合物溶解在可轻易挥发的有机溶剂或有机溶剂的混合物中。在特定的具体实施方式中，将奈拉美生调配在立即释放型（IR）或修饰释放型（MR）片剂中。立即释放型固体剂型允许大部分或全部的活性成分经短时间释放，诸如60分钟或更短，并使药物尽可能快速吸收（奈拉美生的立即释放型调配物被揭示在美国公开的申请案第2006/0002999号及第2006/0198884号中，将其主题并入本文以供参考）。修饰释放型固体口服剂型允许活性成分经延长的期间持续释放，成就于同样延长的时间间隔维持治疗上有效的血浆水平及/或改良活性成分的其它药物动力学性质（奈拉美生的修饰释放型调配物被揭示在美国申请序号第11/604,986号中，将其主题并入本文以供参考）。

可将活性物质与例如植物油或聚乙二醇掺合，用于调配软胶囊。硬胶囊可包括活性物质的颗粒，使用上述用于片剂的赋形剂，例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉（例如，马铃薯淀粉、玉米淀粉或分枝淀粉）、纤维素衍生物或明胶。还可将药物的液体或半固体填充至硬胶囊中。

还可将本发明的组合物引入例如从聚乙醇酸/乳酸（PGLA）制造的微球或微胶囊中（参见例如美国专利第5,814,344号、第5,100,669号及第4,849,222号；PCT公开第WO 95/11010号及第WO 93/07861号）。生物兼容性聚合物可用于达到药物的控制释放，包括例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸与聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ 己内酯、聚羟基丁酸、聚原酯、聚缩醛、聚氢吡喃、聚丙烯酸酞酯及水凝胶的交联或两亲媒性嵌段共聚物。

还可使用半固体或液体形式的1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）的调配物。1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）可构成调配物的介于0.1至99重量%之间，更特别地，就为了注射的调配物而言，介于0.5至20重量%之间，及就适

合于口服给予的调配物而言，介于 0.2 至 50 重量%之间。

在本发明的一个具体实施例中，1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）以修饰释放型调配物给予。修饰释放的剂型通过减少相反的药物反应发生率而提供用于改善患者顺从性及确保有效且安全的治疗法的方式。与立即释放的剂型相比，修饰释放的剂型可用于拖延在给予之后的药理作用且减少药物在整个剂量间隔内的血浆浓度变化性，由此消除或减少锐峰。

修饰释放的剂型可包括以药物包衣或含有药物的核心。接着将核心以修饰释放的聚合物包衣，药物分散在该聚合物内。修饰释放的聚合物逐渐崩解，随时间释放药物。因此，在组合物曝露于水性环境（即胃肠道）时，组合物的最外层有效地减慢及由此调节药物跨过包衣层扩散。药物的净扩散速度主要取决于胃液穿透包衣层或基质的能力及药物本身的溶解度而定。

在本发明的另一具体实施方式中，将 1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）调配在口服液体调配物中。用于口服给予的液体制剂可采取例如溶液、糖浆、乳液或悬浮液形式，或可以在使用前与水或其它适合的媒剂重组的干产物呈现。用于口服给予的制剂可经适当地调配，以供予经控制或延后释放活性化合物。奈拉美生的口服液体调配物被叙述在 PCT 国际申请第 PCT/US2004/037026 号中，将其主题并入本文以供参考。

1-氨基烷基环己烷衍生物（诸如奈拉美生）或其药学上可接受的盐（诸如甲磺酸奈拉美生）可与药学上可接受的无毒性惰性载体（例如，乙醇、甘油、水）；悬浮剂（例如，山梨醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪）、乳化剂（例如，卵磷脂或阿拉伯胶）、非水性媒剂（例如，杏仁油、油状酯、乙醇或分馏的植物油）、防腐剂（例如，对-羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸）及类似物组合，供以液体形式的口服给予。还可加入稳定剂，诸如抗氧化剂（BHA、BHT、没食子酸丙酯、山梨酸钠、柠檬酸），以稳定剂型。例如，溶液可包括约 0.2 重

量%至约约20重量%的奈拉美生,其余为糖及乙醇、水、甘油与丙二醇的混合物。这些液体调配物可任选包括着色剂、调味剂、作为增稠剂的糖精及羧甲基纤维素或其它赋形剂。

在另一具体实施方式中,将治疗上有效量的1-氨基烷基环己烷衍生物(诸如奈拉美生)或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)以含有防腐剂、甜味剂、溶解剂及溶剂的口服溶液给予。口服溶液可包括一或多种缓冲剂、调味剂或额外的赋形剂。在进一步的具体实施方式中,将薄荷或其它调味剂加入奈拉美生衍生物口服液体调配物中。

1-氨基烷基环己烷衍生物(诸如奈拉美生)或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)可方便地从使用适合的推进器(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适合的气体)的加压包或喷雾器以雾剂喷雾表现形式输送,供吸入给予。在加压雾剂的例子中,剂量单位可通过提供输送计量的阀决定。在吸入器或吹入器中使用的例如明胶的胶囊或药匣可经调配而含有化合物与适合的粉末基底(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

用于注射的胃肠外施予的溶液可在活性物质的水溶性药学上可接受的盐的水溶液中制备,优选地具有约0.5重量%至约10重量%的浓度。这些溶液还可包括稳定剂及/或缓冲剂,并可方便以各种剂量单位的安瓶提供。

用于直肠施予的剂量单位可为溶液或悬浮液,或可制备成含有奈拉美生与天然脂肪基底的混合物的栓剂或保留型灌肠形式或含有活性物质与植物油或石蜡油的掺合物的直肠胶囊。

可将本发明的调配物以胃肠外输送,即通过静脉内(i.v.)、脑室内(i.c.v.)、皮下(s.c.)、腹膜内(i.p.)、肌肉内(i.m.)、真皮下(s.d.)或皮内(i.d.)给予,通过经过例如快速注射或连续灌注的直接注射。用于注射的调配物可以具有添加防腐剂的单位剂型呈现,例如安瓶或多次用量容器。另一选择地,活性成分可具有在使用前与适合的媒剂(例如,无菌无热源的水)重组的粉末形式。

本发明还提供一种含有一或多个含有1-氨基烷基环己烷衍生物

(诸如奈拉美生)或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)以及任选更多的调配物成分的容器的医药包或套组。在特殊的具体实施方式中,奈拉美生系以口服溶液(2毫克/毫升)提供,使用2茶匙容量注射器(剂量KORC®)给予。每一口服注射器具有用于测量的蓝色影线标记,以注射器右边的线(尖端向下)代表茶匙单位及在左边的线代表毫升单位。

最适宜的治疗上有效量可由实验决定,考虑实际给予药物的给予模式、针对给予的适应症、所牵涉的受试者(例如,体重、健康、年龄、性别等)及负责的医师或兽医师的优先选择与经验。

用于直肠给予的剂量单位可为溶液或悬浮液,或可制备成含有奈拉美生或其药学上可接受的盐(诸如甲磺酸奈拉美生)与天然脂肪基底的混合物的栓剂或保留型灌肠形式或含有活性物质与植物油或石蜡油的掺合物的明胶直肠胶囊。

本发明的组合物的毒性及治疗效率可在实验动物中以标准的医药程序测定,例如通过测定LD50(使50%的群体致命的用量)及ED50(使50%的群体治疗有效的用量)。在治疗与毒性效应之间的用量比为治疗指数且可以LD50/ED50之比表示。优选以展现大的治疗指数的组合物。

在人类的治疗中,适合的本发明活性化合物日用量针对口服给予为约0.01-10毫克/每公斤体重及针对胃肠外给予为0.001-10毫克/每公斤体重。就成人而言,适合的奈拉美生日用量是在每天约5毫克至约150毫克的范围内,诸如每天约5毫克至约120毫克,约5毫克至约100毫克,或约5毫克至约50毫克。就4-14岁的小儿科受试者而言,可将奈拉美生以约0.5毫克/天至高达10毫克/天的最大用量的口服液体剂型给予。

在人类的治疗中,适合的本发明活性化合物日用量针对口服给予为约0.01-10毫克/每公斤体重及针对胃肠外给予为0.001-10毫克/每公斤体重。例如,就成人而言,适合的甲磺酸奈拉美生日用量是在每天约5毫克至约150毫克的范围内,诸如每天约5毫克至约120毫

克, 约 5 毫克至约 100 毫克, 或约 5 毫克至约 75 毫克, 或约 5 毫克至约 50 毫克, 诸如 25 毫克或 50 毫克。可给予在约 20 毫克至约 150 毫克, 诸如 25 毫克至 100 毫克 (例如, 30 毫克、35 毫克、40 毫克、45 毫克、50 毫克、55 毫克、60 毫克、65 毫克、70 毫克、75 毫克、80 毫克、85 毫克、90 毫克或 95 毫克), 诸如 50 毫克至 75 毫克的范围内的甲磺酸奈拉美生日用量, 作为本发明的治疗上有效量。等摩尔量的其另一药学上可接受的盐、溶剂化物、异构物、共轭物、前药或衍生物 (诸如奈拉美生盐酸盐) 也适合。就 4-14 岁的小儿科受试者而言, 可将奈拉美生 (例如, 甲磺酸奈拉美生) 以约 0.5 毫克/天至高达 10 毫克/天的最大用量的口服液体剂型给予。

治疗期可为短期, 例如数周 (例如, 8-14 周) 或长期, 直到巡诊医施认为不再需要进一步给予为止。

可将 1-氨基烷基环己烷衍生物 (诸如奈拉美生) 或其药学上可接受的盐 (诸如甲磺酸奈拉美生) 以单治疗法或与用于治疗眼球震颤处方的另一剂组合给予。

适用于本文所使用的活性成分的术语“组合”是定义含有两种活性剂 (例如, 含有 1-氨基烷基环己烷衍生物 (诸如奈拉美生) 或其药学上可接受的盐 (诸如甲磺酸奈拉美生) 及用于治疗眼球震颤处方的另一剂) 的单一药物组合物 (调配物) 或两种共同给予的单独的药物组合物, 各含有活性剂 (例如, 含有奈拉美生或用于治疗眼球震颤处方的另一剂的药物组合物)。

在本发明的意义范围内所使用的术语“共同给予”是指同时给予在一个组合物中或同时给予在不同的组合物中, 或相继给予 1-氨基烷基环己烷衍生物 (诸如奈拉美生) 或其药学上可接受的盐 (诸如甲磺酸奈拉美生) 及第二种活性剂 (例如, 用于治疗眼球震颤处方的另一剂)。然而, 关于被视为“共同”的相继给予, 1-氨基烷基环己烷衍生物 (诸如奈拉美生) 或其药学上可接受的盐 (诸如甲磺酸奈拉美生) 及第二种活性剂必须在时间间隔内单独给予, 其仍允许所得的有利效应用于治疗哺乳类中的眼球震颤。

【实施例】

实施例

下列的实施例说明本发明，非限制其范围。

实施例 1：用于治疗眼球震颤的奈拉美生的双盲安慰剂对照的实验

该实验企划的目标是进行评定奈拉美生作为眼球震颤治疗的效率的临床试验。与安慰剂治疗的患者相比，可预期用奈拉美生治疗的眼球震颤患者证实在主要（例如，视觉敏锐度）及次要（例如，眼球震颤强度及扩大的眼球震颤视觉敏锐度功能[NAFX]、阅读能力等）结果上的改善。

研究设计

该研究的主要目标是研究与安慰剂相比而以高达 75 毫克的日剂量治疗先天自发性眼球震颤的安全性及效率。另外，包括多达 20 位遭受后天性眼球震颤痛苦的 MS 患者的亚组别且以探索方式分析。在两个患者组别中，使用两期交叉设计（各 7 周的两个治疗期，以清除期分开）评定与安慰剂相比的治疗效应。

将研究设计成使用两期交叉设计的随机双盲安慰剂对照的实验研究。将适合的患者随机指派成交叉实验的两种治疗顺序中的一（顺序 A-B 或 B-A），即以奈拉美生（A）及配合的安慰剂片剂（B）的双盲治疗。

用于分析的统计程序及群体

为了胜任参与研究，患者必须符合下列准则：

患者患有先天性眼球震颤（没有任何除了眼球震颤之外的病；主要分析群体）或在 MS 之后的后天性眼球震颤（仅以探索分析）：

- 筛选介于 18 与 80 岁（含）之间的男性或女性门诊患者；
- 患有 6/9 或更低（ $\leq 6/9$ ）的计量视觉敏锐度（VA）的患者；

■可能分娩的女性（最后一次月经在登记之前一年之内）：在基准线的阴性怀孕试验；在整个研究期间以无菌手术或使用医学上可接受的避孕方法；

■先天自发性眼球震颤患者：平静无事的肉眼神经性检查；

■MS患者：以McDonald准则为基准确认的“多发性硬化症”诊断；

■正常的视网膜电图（ERG）结果及以视觉诱发的电位（VEP）测试；可接受的病史结果（限定可接受期）；

■具有提供书面通知同意的患者；

■期望及愿意配合排程应诊、给药方式（特别为安慰剂）及其它的研究要求的患者；

■筛选正常的身体检查结果、心电图（ECG）结果及安全的实验室，或由研究员判断没有临床意义的不正常发现；

■在登记之前屈光状态，并在需要时，在基准线视觉敏锐度测量之前凭处方配制及接受新眼镜或隐形眼镜。

将符合下列准则的患者排除研究之外：

■多发性硬化症患者：癫痫发作病史或心律不整病史（以ECG证实）；出现急性复发的患者；

■出现急性视神经炎的患者；

■影响内耳前庭组织的疾病；

■具有除了先天自发性眼球震颤及/或后天眼球震颤（二期MS）之外的神经性病证的证据的患者，包括（但不限于此）癫痫症、视神经核病症，如良性阵发性位置性眩晕（BBPV）、网前庭神经炎、梅尼氏症、上规管骨缺损综合征、网前庭暴症或上斜肌肌纤维颤动；

■由于肿瘤损伤的眼球震颤（例如，脑下腺肿瘤）；

■由于除了MS之外的发炎过程的眼球震颤；

■患有已知的高血压或不耐受于奈拉美生、金钢烷胺（amantadine）美金刚的患者；

■摄取未容许的附随药剂的患者（例如，镇静剂、抗痉挛药物、

干扰 GABA 能系统的药物，包括巴氯芬、氯硝西泮、加巴喷丁、普瑞巴林及氨己烯酸；NMDA 拮抗剂，包括金钢烷胺及美金刚；东莨菪碱；钾通道阻断剂，包括 4-氨基吡啶及 3,4-二氨基吡啶；钠通道阻断剂，包括拉莫三嗪（lamotrigine））；

■ 暴露于加巴喷丁或美金刚之前；

■ 同时参与另一临床试验；

■ 在筛选之前的两个月之内参与临床研究及/或接受研究化合物的患者；

■ 患有临床重要且活动性肺、胃肠道、肾、肝、内分泌或心血管系统疾病的患者（患有临床上控制稳定的高血压及/或糖尿病的患者可登记）；

■ 目前正进行治疗的肿瘤学诊断（血液学或固体肿瘤）、在过去 6 个月之内完成治疗或仍具有活动性疾病的证据的患者；

■ 已知或怀疑的酒精或药物成瘾；

■ 研究场所的雇员或雇员的直系亲属或大学医学生（可获得弃权）；

■ 按照研究员的意见阻止患者登记的任何其它状况。

用于评估每一位患者的排程应诊如下：

应诊 1（初期筛选）：在签署同意书的后，受试者进行肉眼神经性及眼科评估。评估视觉敏锐度与次要参数，包括眼球震颤强度及阅读速度。用于研究的患者资格经过包含/排除准则的评论来评估。

应诊 2（第一个七周顺序的基准线）：以包含/排除准则为基准评估受试者的研究资格。利用受试者来评论研究程序与伴随的药剂。评估视觉敏锐度与次要参数，包括眼球震颤强度及阅读速度。登记于研究中的受试者及药剂的分配叙述如下。

应诊 3：该应诊发生在第一个 3 周向上滴定顺序结束时。以受试者进行从最后应诊以来的附随药剂与相反事件出现的评论。评估视觉敏锐度与次要参数，包括眼球震颤强度及阅读速度。药剂的分配叙述

如下。

应诊 4: 该应诊发生在第一个 4 周固定用量双盲顺序结束时。以受试者进行从最后应诊以来的附随药剂与相反事件出现的评论。评估视觉敏锐度与次要参数, 包括眼球震颤强度及阅读速度。

应诊 5 (第二个七周顺序的基准线): 在四周清除期之后, 利用受试者来评论研究程序与伴随的药剂。评估视觉敏锐度与次要参数, 包括眼球震颤强度及阅读速度。药剂的分配叙述如下。

应诊 6: 该应诊发生在第二个 3 周向上滴定顺序结束时。以受试者进行从最后应诊以来的附随药剂与相反事件出现的评论。评估视觉敏锐度与次要参数, 包括眼球震颤强度及阅读速度。药剂的分配叙述如下。

应诊 7: 该应诊发生在第二个 4 周固定用量双盲顺序结束时。以受试者进行从最后应诊以来的附随药剂与相反事件出现的评论。评估视觉敏锐度与次要参数, 包括眼球震颤强度及阅读速度。

应诊 8: 该应诊发生在最后用量之后 30 天。评估视觉敏锐度与次要参数, 包括眼球震颤强度及阅读速度。

奈拉美生的给予

将 25 毫克甲磺酸奈拉美生的修饰释放型片剂及配合的安慰剂片剂以膜包衣片剂给予。

将奈拉美生 (或安慰剂) 向上滴定至最大 75 毫克的日用量, 其以 25 毫克的日用量开始一周, 及在以周间隔下以 25 毫克的步阶增加剂量。

治疗是在研究第 1 天的早上以门诊患者为基准开始。开始的日用量为 25 毫克奈拉美生, 进行 7 天 (每日早上 1 个片剂 1 周)。然后, 将奈拉美生日用量增加至 50 毫克再 7 天 (每日早上 2 个片剂 1 周)。于第 2 周结束时没有经历用量限制副作用的患者向上滴定至每日 75 毫克奈拉美生经至多 28 天 (每日早上 3 个片剂 4 周)。使不耐受于用量水平的患者接受减少剂量至最后完全耐受的用量经 7 周的总排程治

疗期的剩余期。例如，允许不耐受于 75 毫克用量的患者返回至 50 毫克用量。接着要求患者停留在 50 毫克用量经 7 周的总排程治疗期的剩余期。剂量方案示于表 1。

表 1-奈拉美生的给予

3 周向上滴定			4 周双盲期
第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 至 7 周
25 毫克/天	50 毫克/天	75 毫克/天	75 毫克/天

效率

视觉敏锐度 (VA) 是通过在临床试验的架构中测量在眼球震颤的药物疗法的结果的标准。使用距离视觉敏锐度测量来评估视觉，因为其相对简单且客观。在该研究中，使用最小的解析角度的对数 (LogMAR) 作为主要响应变量。

主要结果

在治疗 7 周之后，从基准线变化的最佳矫正的视觉敏锐度。

次要结果

- 从基准线变化在增加凝视怪癖下的视觉敏锐度
- 响应器的次数/频率
- 从基准线变化的眼球震颤强度
- 从基准线变化的扩大的眼球震颤视觉敏锐度功能 (NAFX)
- 从基准线变化的阅读速度
- 研究员评定以 5-级 VRS (0=最差, 1=差, 2=未改变, 3=好, 4=更好) 为基准的眼球震颤强度变化
- 以 5-级 VRS (0=最差, 1=差, 2=未改变, 3=好, 4=更好) 为基准评定的振动幻视症的患者主观变化 (CIN 患者)

■由男/女患者本身的视觉障碍（疾病相关的 QoL）的自我评定，例如视觉功能问卷 VF14。

数据分析

所有的 CIN 受试者的效率分析是在 TPP 副组别上进行，即完成两个研究期及不具有在盲检之前由主办者定义的明显的方案偏离的所有随机的受试者。描述的分析就 TPP 及 FAS 副组别二者来执行。

关于视觉敏锐度的主要效率参数及次要效率参数使用 ANCOVA 法分析，该分析方法同时适应于受试者之间及在具有作为固定效应的治疗、期间及顺序，作为随机效应的受试者及作为共同变量的基准线值的受试者因子范围内（即混合模式）二者。

使用相同的模式分析从基准线变化的眼球震颤强度、NAFX、阅读速度及以 VF-14 问卷测量的视觉障碍。关于在 1.2 公尺的眼球震颤强度及 NAFX，在所述的模式中计算及分析在零点测量值及在零点任一边的两个测量值的曲线下的面积（AUC）。

提供每一顺序的分类变量的交叉频率表。治疗效应的试验经过 Mainland-Gart 试验以适当地二分的非二元变量（例如，在眼球震颤强度变化的研究员评定）来执行。

就 MS 患者的所有效率分析仅以所述方式执行。

在两种患者组别中，使用如上述的两期交叉设计（各 7 周的两个治疗期，以清除期分开）评定与安慰剂相比的治疗效应。

讨论

奈拉美生的治疗组别证明主要结果（诸如视觉敏锐度）及次要结果（诸如眼球震颤强度及扩大的眼球震颤视觉敏锐度功能、阅读能力等）的改善，其系与安慰剂组别相比。

本发明不限于以本文所述的特殊具体实施方式的范围。事实上，除了本文所述的这些之外，本发明的各种改变由先前的叙述对本领域技术人员是明显的。意图使这些具体改变落在所附的权利要求范围内。

将本文所引用的各种专利、申请案、公开案、试验方法、文献及其它材料并入本文以供参考。