



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114340624 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 12

(21) 申请号 202080034710.X

(22) 申请日 2020.05.08

(30) 优先权数据

62/845,599 2019.05.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/032188 2020.05.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/227672 EN 2020.11.12

(71) 申请人 纽罗克里生物科学有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 蔡雪桃 芭芭拉·舒尔茨 林思瑜

艾里·W·罗伯茨

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 安佳宁

(51) Int.Cl.

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

权利要求书7页 说明书41页

(54) 发明名称

施用某些VMAT2抑制剂的方法

(57) 摘要

提供了向有需要的患者施用囊泡单胺转运
体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其中所述患者经历一
种或多种临床显著的帕金森样病征或症状。

1. 向有需要的患者施用囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其包括:
向所述患者施用治疗有效量的所述VMAT2抑制剂;
监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;并且
如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则调整向所述患者施用的所述VMAT2抑制剂的量,

其中如果所述VMAT2抑制剂为丁苯那嗪或氘代丁苯那嗪,则正在施用所述VMAT2抑制剂以治疗除亨廷顿氏病以外的疾病或病症。

2. 治疗患有神经或精神疾病或病症的患者的方法,其包括:
向所述患者施用治疗有效量的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂;
监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;并且
如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则调整向所述患者施用的所述VMAT2抑制剂的量,

其中如果所述VMAT2抑制剂为丁苯那嗪或氘代丁苯那嗪,则正在施用所述VMAT2抑制剂以治疗除亨廷顿氏病以外的疾病或病症。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述调整所述VMAT2抑制剂的量为施用减少量的所述VMAT2抑制剂。

4. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述调整所述VMAT2抑制剂的量为中断所述VMAT2抑制剂的治疗。

5. 治疗患有多动性运动障碍的患者的方法,其包括:
向所述患者口服施用有效量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂;
监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;并且
如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则向所述患者施用减少量的所述VMAT2抑制剂。

6. 治疗患有多动性运动障碍的患者的方法,其包括:
向所述患者口服施用有效量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂;
监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;并且
如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则中断对所述患者的所述VMAT2抑制剂的治疗。

7. 向有需要的患者施用选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其中所述患者正在经历一种或多种临床显著的帕金森样病征或症状,所述方法包括:

向所述患者施用减少量的所述VMAT2抑制剂,其中所施用的VMAT2的所述减少量小于向未经一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的治疗有效量。

8. 治疗患有神经或精神疾病或病症的患者的方法,其包括:
向所述患者施用减少量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂,其中所施用的VMAT2的所述减少量小于向未经一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的治疗有效量。

9. 如权利要求3、5、7和8中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂的量相比于向未经一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的治疗有效量减少至少约10%。

10. 如权利要求3、5、7和8中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂的量相比于向未经一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的治疗有效量减少至少约20%。

11. 如权利要求3、5、7和8中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂的量相比于向未经一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的治疗有效量减少至少约30%。

12. 如权利要求3、5、7和8中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂的量相比于向未经一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的治疗有效量减少至少约40%。

13. 如权利要求3、5、7和8中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂的量相比于向未经一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的治疗有效量减少至少约50%。

14. 如权利要求3、5和7至13中任一项所述的方法,其还包括基于所述患者耐受一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的能力中断所述VMAT2抑制剂的施用。

15. 如权利要求1或7所述的方法,其中向所述患者施用所述VMAT2抑制剂以治疗神经或精神疾病或病症。

16. 如权利要求15所述的方法,其中所述神经或精神疾病或病症为多动性运动障碍、心境障碍、双相障碍、精神分裂症、分裂情感障碍、心境障碍中的躁狂症、心境障碍中的抑郁症、难治性强迫症、与莱施-奈恩综合征相关的神经功能障碍、与阿尔兹海默氏病相关的激越、脆性X染色体综合征或脆性X染色体相关的震颤-共济失调综合征、孤独症谱系障碍、雷特氏综合征或舞蹈症-棘红细胞增多症。

17. 如权利要求2至4、8和16中任一项所述的方法,其中所述神经或精神疾病或病症为多动性运动障碍。

18. 如权利要求5、6、9至13和17中任一项所述的方法,其中所述多动性运动障碍为迟发性运动障碍。

19. 如权利要求5、6、9至13和17中任一项所述的方法,其中所述多动性运动障碍为抽搐症。

20. 如权利要求5、6、9至13和17中任一项所述的方法,其中所述抽搐症为图雷特综合征。

21. 如权利要求5、6、9至13和17中任一项所述的方法,其中所述多动性运动障碍为亨廷顿氏病。

22. 如权利要求5、6、9至13和17中任一项所述的方法,其中所述多动性运动障碍为与亨廷顿氏病相关的舞蹈症。

23. 如权利要求5、6、9至13和17中任一项所述的方法,其中所述多动性运动障碍为共济失调、舞蹈症、肌张力障碍、亨廷顿氏病、肌阵挛、不宁腿综合征或震颤。

24. 如权利要求1至23中任一项所述的方法,其中所述一个或多个临床显著的帕金森样

病征或症状选自移动困难、丧失自主移动肌肉的能力、震颤、步态紊乱和流涎。

25. 如权利要求1至23中任一项所述的方法, 其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自运动不能、严重震颤、步态紊乱(拖曳、慌张步态)和流涎。

26. 如权利要求1至23中任一项所述的方法, 其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自跌倒、步态紊乱、震颤、流涎和运动功能减退。

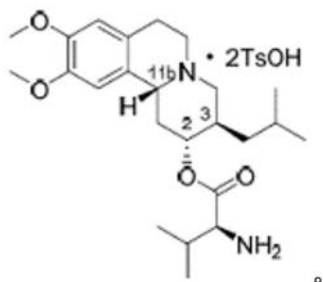
27. 如权利要求1至23中任一项所述的方法, 其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自颤抖、身体僵硬、移动或行走困难和保持平衡困难。

28. 如权利要求1至4和9至13中任一项所述的方法, 其中所述(VMAT2)抑制剂选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体。

29. 如权利要求1至28中任一项所述的方法, 其中所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪或其药学上可接受的盐。

30. 如权利要求1至29中任一项所述的方法, 其中所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪甲苯磺酸盐。

31. 如权利要求1至30中任一项所述的方法, 其中所述VMAT2抑制剂为由下式表示的缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐:



32. 如权利要求31所述的方法, 其中所述缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐是基本上结晶的。

33. 如权利要求32所述的方法, 其中所述缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐具有包含在 6.3° 、 17.9° 和 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 的 $2-\theta$ 角处的X-射线衍射峰的XRPD衍射图。

34. 如权利要求1至33中任一项所述的方法, 其中所述治疗有效量为等同于每日一次约20mg至约160mg的缙苯那嗪游离碱的量。

35. 如权利要求1至33中任一项所述的方法, 其中所述治疗有效量为等同于每日一次约20mg缙苯那嗪游离碱的量。

36. 如权利要求1至33中任一项所述的方法, 其中所述治疗有效量为等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱的量。

37. 如权利要求1至33中任一项所述的方法, 其中所述治疗有效量为等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱的量。

38. 如权利要求1至33中任一项所述的方法, 其中所述治疗有效量为等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱的量。

39. 如权利要求1至33中任一项所述的方法, 其中所述治疗有效量为等同于每日一次约120mg缙苯那嗪游离碱的量。

40. 如权利要求1至33中任一项所述的方法, 其中所述VMAT2抑制剂以第一量施用持续第一时间段, 然后将所述量增加至第二量。

41. 如权利要求40所述的方法, 其中所述第一时间段为一周。

42. 如权利要求40或41所述的方法,其中所述第一量等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。

43. 如权利要求40至42中任一项所述的方法,其中所述第二量等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。

44. 如权利要求1至43中任一项所述的方法,其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状在施用所述VMAT2抑制剂的头两周内出现。

45. 如权利要求1至43中任一项所述的方法,其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状在增加向所述患者施用的所述VMAT2抑制剂的量的头两周内出现。

46. 如权利要求1至45中任一项所述的方法,其中口服施用所述VMAT2抑制剂。

47. 如权利要求1至46中任一项所述的方法,其中以片剂或胶囊的形式施用所述VMAT2抑制剂。

48. 如权利要求1至47中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂随食物或不随食物施用。

49. 如权利要求1至48中任一项所述的方法,其中在施用所述治疗有效量的所述VMAT2抑制剂之前,所述患者具有<0.3的辛普森-安格斯量表评分。

50. 如权利要求1或49中任一项所述的方法,其中在施用所述治疗有效量的所述VMAT2抑制剂之后,所述患者具有辛普森-安格斯量表评分>1的变化。

51. 如权利要求1至50中任一项所述的方法,其中在所述施用之前,所述患者处于增加的经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的风险。

52. 如权利要求51所述的方法,其中所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为正在被共同施用一种或多种抗精神病药、抗抑郁症药、抗癫痫药或已知可能引起帕金森综合征的其他药物的患者。

53. 如权利要求51所述的方法,其中所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为患有先前存在的帕金森综合征的患者。

54. 如权利要求1至53中任一项所述的方法,其还包括告知所述患者或医护人员向患者施用所述VMAT2抑制剂可导致一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状。

55. 如权利要求1至53中任一项所述的方法,其还包括告知所述患者或医护人员向患者施用所述VMAT2抑制剂可导致所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的增加了的风险。

56. 如权利要求1至54中任一项所述的方法,其还包括告知所述患者向医护人员报告任何临床显著的帕金森样病征或症状。

57. 如权利要求4、6和14中任一项所述的方法,其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状中的至少一者在中断施用所述VMAT2抑制剂后解决。

58. 治疗患有多动性运动障碍的患者的方法,其包括:

向所述患者口服施用治疗有效量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂;

监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;并且

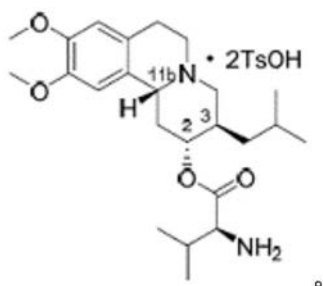
如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则向所述患者施用减少量的所述VMAT2抑制剂或中断所述VMAT2抑制剂的治疗。

59. 如权利要求58所述的方法, 其中所述多动性运动障碍为迟发性运动障碍。

60. 如权利要求58所述的方法, 其中所述多动性运动障碍为亨廷顿氏病。

61. 如权利要求58所述的方法, 其中所述多动性运动障碍为与亨廷顿氏病相关的舞蹈症。

62. 如权利要求58至61中任一项所述的方法, 其中所述VMAT2抑制剂为由下式表示的缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐:



63. 如权利要求62所述的方法, 其中所述缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐基本上是结晶的。

64. 如权利要求63所述的方法, 其中所述缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐具有包含在6.3、17.9和19.7°±0.2°的2-θ角处的X-射线衍射峰的XRPD衍射图。

65. 如权利要求58至64中任一项所述的方法, 其中所述VMAT2抑制剂的量减少至少约10%。

66. 如权利要求58至64中任一项所述的方法, 其中所述VMAT2抑制剂的量减少至少约20%。

67. 如权利要求58至64中任一项所述的方法, 其中所述VMAT2抑制剂的量减少至少约40%。

68. 如权利要求58至67中任一项所述的方法, 其中所述治疗有效量等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。

69. 如权利要求58至64中任一项所述的方法, 其中所述治疗有效量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。

70. 如权利要求58至64中任一项所述的方法, 其中所述治疗有效量等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。

71. 如权利要求58至70中任一项所述的方法, 其中以片剂或胶囊的形式施用所述VMAT2抑制剂。

72. 如权利要求58至70中任一项所述的方法, 其中所述VMAT2抑制剂随食物或不随食物施用。

73. 如权利要求58至72中任一项所述的方法, 其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自跌倒、步态紊乱、震颤、流涎和运动功能减退。

74. 如权利要求58至72中任一项所述的方法, 其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状在开始向所述患者施用所述VMAT2抑制剂或增加向所述患者施用的所述VMAT2抑制剂的剂量之后头两周内出现。

75. 如权利要求58至74中任一项所述的方法, 其还包括告知所述患者或医护工作者向患者施用所述VMAT2抑制剂可导致所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的增加了的风险。

76. 如权利要求58至75中任一项所述的方法,其还包括告知所述患者向医护人员工作者报告任何临床显著的帕金森样病征或症状。

77. 如权利要求58至76中任一项所述的方法,其还包括在减少向所述患者施用的VMAT2抑制剂的量后,基于所述患者耐受一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的能力,中断施用所述VMAT2抑制剂。

78. 如权利要求58至77中任一项所述的方法,其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状中的至少一者在中断施用所述VMAT2抑制剂之后解决。

79. 用于治疗患有疾病或病症的患者的组合物,其包含治疗有效量的选自缙苯那嗪, (+) - α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇, 及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的VMAT2抑制剂,其中正在监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状。

80. 如权利要求79所述的组合物,其中所述疾病或病症为神经或精神疾病或病症。

81. 如权利要求80所述的组合物,其中所述神经或精神疾病或病症为多动性运动障碍、心境障碍、双相障碍、精神分裂症、分裂情感障碍、心境障碍中的躁狂症、心境障碍中的抑郁症、难治性强迫症、与莱施-奈恩综合征相关的神经功能障碍、与阿尔兹海默氏病相关的激越、脆性X染色体综合征或脆性X染色体相关的震颤-共济失调综合征、孤独症谱系障碍、雷特氏综合征或舞蹈症-棘红细胞增多症。

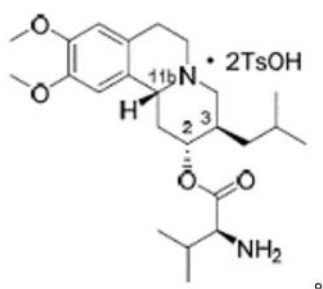
82. 如权利要求80或81所述的组合物,其中所述神经或精神疾病或病症为多动性运动障碍。

83. 如权利要求82所述的组合物,其中所述多动性运动障碍为迟发性运动障碍。

84. 如权利要求82所述的组合物,其中所述多动性运动障碍选自抽搐症、图雷特综合征、亨廷顿氏病和与亨廷顿氏病相关的舞蹈症。

85. 如权利要求82所述的组合物,其中所述VMAT2抑制剂选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体。

86. 如权利要求79至85中任一项所述的组合物,其中所述VMAT2抑制剂为由下式表示的缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐:



87. 如权利要求86所述的组合物,其中所述缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐基本上是结晶的。

88. 如权利要求79至87中任一项所述的组合物,其中所述治疗有效量为每日一次约20mg至约120mg的缙苯那嗪游离碱。

89. 如权利要求79至87中任一项所述的组合物,其中所述治疗有效量为每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。

90. 如权利要求79至87中任一项所述的组合物,其中所述治疗有效量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。

91. 如权利要求79至87中任一项所述的组合物,其中所述治疗有效量等同于每日一次约80mg 缙苯那嗪游离碱。

92. 如权利要求79至91中任一项所述的组合物,其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自移动困难、丧失自主移动肌肉的能力、震颤、步态紊乱和流涎。

93. 如权利要求79至91中任一项所述的组合物,其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自运动不能、严重震颤、步态紊乱(拖曳、慌张步态)和流涎。

94. 如权利要求79至91中任一项所述的组合物,其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自跌倒、步态紊乱、震颤、流涎和运动功能减退。

95. 如权利要求79至94中任一项所述的组合物,其中所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状在增加向所述患者施用的所述VMAT2抑制剂的量的头两周内出现。

96. 如权利要求79至95中任一项所述的组合物,其还包括告知所述患者或医护人员向患者施用所述VMAT2抑制剂可导致一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状。

97. 如权利要求79至96中任一项所述的组合物,其还包括告知所述患者或医护人员向患者施用所述VMAT2抑制剂可导致一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的增加了的风险。

98. 如权利要求79至97中任一项所述的组合物,其还包括告知所述患者向医护人员报告任何临床显著的帕金森样病征或症状。

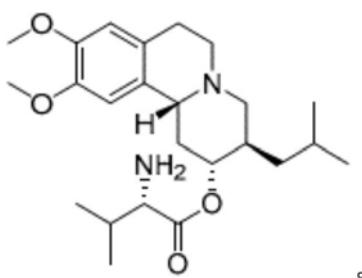
99. 如权利要求79至98中任一项所述的组合物,其还包括确定所述患者是否经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的步骤。

100. 如权利要求99所述的组合物,所述治疗有效量为约20mg至约100mg的缙苯那嗪游离碱。

施用某些VMAT2抑制剂的方法

[0001] 多巴胺能系统的失调与数种中枢神经系统 (CNS) 病症 (包括神经及精神疾病和病症) 是不可或缺的。这些神经及精神疾病和病症包括多动性运动障碍和诸如精神分裂症和情绪障碍的病况。转运蛋白囊泡单胺转运体-2 (VMAT2) 在突触前多巴胺释放中起重要作用并且调节从细胞质至用于储存和释放的突触囊泡的单胺摄取。

[0002] 尽管在这个领域中已经取得了进展,但仍需要可用于治疗本文所述的神经及精神疾病和病症以及其他相关疾病或病况的新的治疗产品。一种这样的药剂是缙苯那嗪 (valbenazine), 其具有以下化学结构:



[0003] VMAT2抑制剂,缙苯那嗪:4-甲苯磺酸盐 (1:2) (本文中称作“二甲苯磺酸缙苯那嗪”或“缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐”)的制剂先前已在FDA批准的药物标签INGREZZA® (下文中称作INGREZZA) 中报导。美国于2017年4月11日批准INGREZZA用于治疗患有迟发性运动障碍 (TD) 的成人。

[0004] 对向具有减少的不良事件 (诸如帕金森综合征 (parkinsonism)) 的有需要的患者施用VMAT2抑制剂,诸如缙苯那嗪或其药学上可接受的盐和/或其同位素变体的方法存在显著的未满足的需要。本公开满足这些和其他需要,如参考下列公开内容所显而易见的。

概述

[0005] 提供了向有需要的患者施用囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其包括:

向所述患者施用治疗有效量的所述VMAT2抑制剂;

监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;并且

如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则向所述患者施用减少量的所述VMAT2抑制剂,

其中如果所述VMAT2抑制剂为丁苯那嗪 (tetraabenazine) 或氘代丁苯那嗪 (deutetabenazine),则正在施用所述VMAT2抑制剂以治疗除亨廷顿氏病 (Huntington's Disease) 以外的疾病或病症。

[0006] 还提供向有需要的患者施用囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其中所述患者正在经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,其包括向所述患者施用减少量的所述VMAT2抑制剂,其中所施用的所述VMAT2的减少量小于将向未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的治疗有效量,其中如果所述VMAT2抑制剂为丁苯那嗪或氘代丁苯那嗪,则正在施用所述VMAT2抑制剂以治疗除亨廷顿氏病以外的疾病或病症。

[0007] 在一些实施方案中,所述方法还包括基于所述患者耐受一个或多个临床显著的帕金森样病征和症状的能力,中断施用所述VMAT2抑制剂。

[0008] 还提供向有需要的患者施用囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其包括:
向所述患者施用治疗有效量的所述VMAT2抑制剂;

监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;并且

如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则中断向所述患者施用所述VMAT2抑制剂,

其中如果所述VMAT2抑制剂为丁苯那嗪或氘代丁苯那嗪,则正在施用所述VMAT2抑制剂以治疗除亨廷顿氏病以外的疾病或病症。

[0009] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂选自缙苯那嗪或其药学上可接受的盐和/或同位素变体。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪甲苯磺酸盐。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪甲苯磺酸盐。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐。在一些其他实施方案中,所述缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐基本上为结晶。

[0010] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为同位素变体,其为L-缙氨酸, (2R, 3R, 11bR) -1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二(甲氧基-d3) -3-(2-甲基丙基) -2H-苯并[a]喹嗪-2-基酯或其药学上可接受的盐。

[0011] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为丁苯那嗪(9,10-二甲氧基-3-异丁基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮),或其药学上可接受的盐和/或同位素变体。在一些实施方案中,丁苯那嗪选自丁苯那嗪的RR、SS、RS和SR异构体及其混合物。在一些实施方案中,丁苯那嗪为RR和SS异构体的混合物。

[0012] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为氘代丁苯那嗪。

[0013] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂选自二氢丁苯那嗪(2-羟基-3-(2-甲基丙基) -1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二甲氧基-苯并(a)喹嗪),或其药学上可接受的盐和/或同位素变体。在一些实施方案中,二氢丁苯那嗪选自二氢丁苯那嗪的RRR、SSS、SSRR、RSS、SSR、RRS、RSR和SRS异构体及其混合物。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为RRR异构体((+) - α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇),或其药学上可接受的盐和/或同位素变体。

[0014] 还提供治疗患有多动性运动障碍(诸如迟发性运动障碍)的患者的方法,其包括:

向所述患者口服施用治疗有效量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂持续至多两周的时间;以及

如果所述患者在至多两周的时间期间未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则继续以治疗有效剂量施用所述VMAT2抑制剂或开始以增加的剂量施用所述VMAT2抑制剂。

[0015] 还提供治疗患有多动性运动障碍(诸如迟发性运动障碍)的患者的方法,其包括:

向所述患者口服施用治疗有效量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂持续至多两周的时间;以及

如果所述患者在至多两周的时间期间经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则中断以治疗有效剂量施用所述VMAT2抑制剂或开始以减少的剂量施用所述VMAT2抑制剂。

[0016] 在一些实施方案中,所述方法还包括如果在开始或增加向所述患者施用的VMAT2

抑制剂的剂量后在前两周内患者未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则选择继续用VMAT2抑制剂治疗的所述患者。

[0017] 本发明的这些方面和其他方面会在参考以下详述而显而易见。为此目的,本文中阐述了多种参考文献,它们更详细地描述某些背景信息、程序、化合物和/或组合物,并且因而各自通过引用的方式以其整体并入。

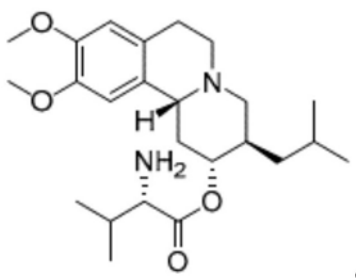
发明详述

[0018] 在以下描述中,阐述了某些具体细节,以提供对各种实施方案的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,可以在没有这些细节的情况下实施本发明。在其他情况下,没有详细示出或描述熟知的结构以避免不必要地模糊对实施方案的描述。除非上下文另有要求,否则本说明书和后附权利要求书通篇内,词“包含/包括(comprise)”及其变体,如“包含/包括(comprises)”和“包含/包括(comprising)”应以开放性、包含性意义解释,即,解释为“包括但不限于”。另外,本文中提供的标题仅为了方便而不解释要求保护的发明的范围或含义。

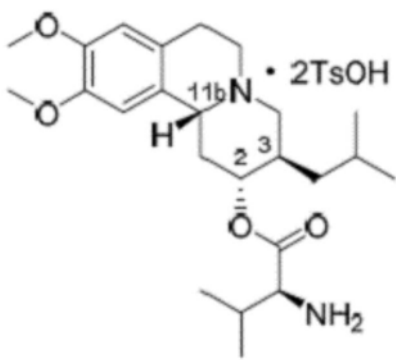
[0019] 本说明书通篇内对“一个实施方案”或“实施方案”或“一些实施方案”或“某个实施方案”的提及意指关于实施方案所描述的具体特征、结构或特点包含于至少一个实施方案中。因此,短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”或“在一些实施方案中”或“在某个实施方案中”在本说明书通篇内各个地方的出现不一定全部指代相同的实施方案。另外,具体特征、结构或特点可以在一个或多个实施方案中以任何适合的方式组合。

[0020] 另外,如本说明书和所附权利要求书中所用,除非上下文另外清楚地说明,否则单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“该/所述(the)”包括复数指称。

[0021] 如本文所用,“缬苯那嗪”或“缬苯那嗪游离碱”可以称作(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸酯;或称作(2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二甲氧基-3-(2-甲基丙基)-2H-苯并[a]喹嗪-2-基L-缬氨酸酯或称作NBI-98854,具有以下结构:

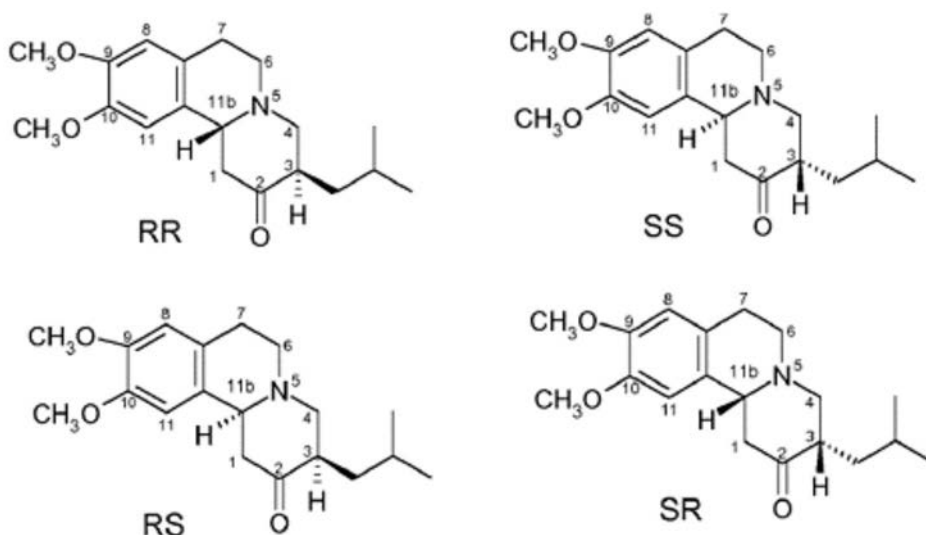


INGREZZA含有缬苯那嗪,以缬苯那嗪二甲苯磺酸盐呈现,具有化学名称:L-缬氨酸,(2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二甲氧基-3-(2-甲基丙基)-2H-苯并[a]喹嗪-2-基酯,4-甲基苯磺酸盐(1:2)。二甲苯磺酸盐缬苯那嗪微溶于水。其分子式为C₃₈H₅₄N₂O₁₀S₂,及其分子量为762.97/mol(二甲苯磺酸盐),具有以下结构:



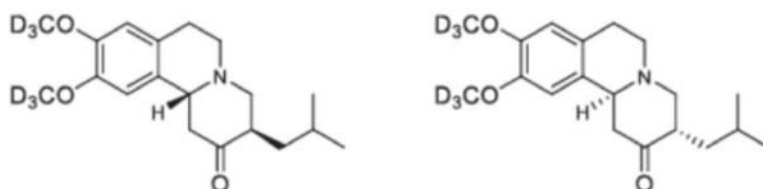
[0022] 二甲苯磺酸缙苯那嗪可以以无定形形式和结晶形式I-VI存在。二甲苯磺酸缙苯那嗪的无定形形式和结晶形式I-VI的合成和表征已描述于美国专利10,065,952中,出于所有目的其全文以引用的方式并入本文中。

[0023] 如本文中所用,“丁苯那嗪”可指1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二甲氧基-3-(2-甲基丙基)-2H-苯并(a)喹嗪-2-酮。所述化合物在3和11b碳原子处具有手性中心,因此理论上可以总计四种异构体形式存在,如下所示:



可市面上购得的丁苯那嗪为RR和SS异构体的外消旋混合物。参见,例如,XENAZINE (丁苯那嗪) US Prescribing Information (处方信息), 2017年9月13日,出于所有目的其全文以引用的方式并入本文中。

[0024] 如本文中所用,“氘代丁苯那嗪”可以指(RR,SS)-1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二(甲氧基d3)-3-(2-甲基丙基)-2H-苯并[a]喹嗪-2-酮。氘代丁苯那嗪为含有下列化合物的外消旋混合物:

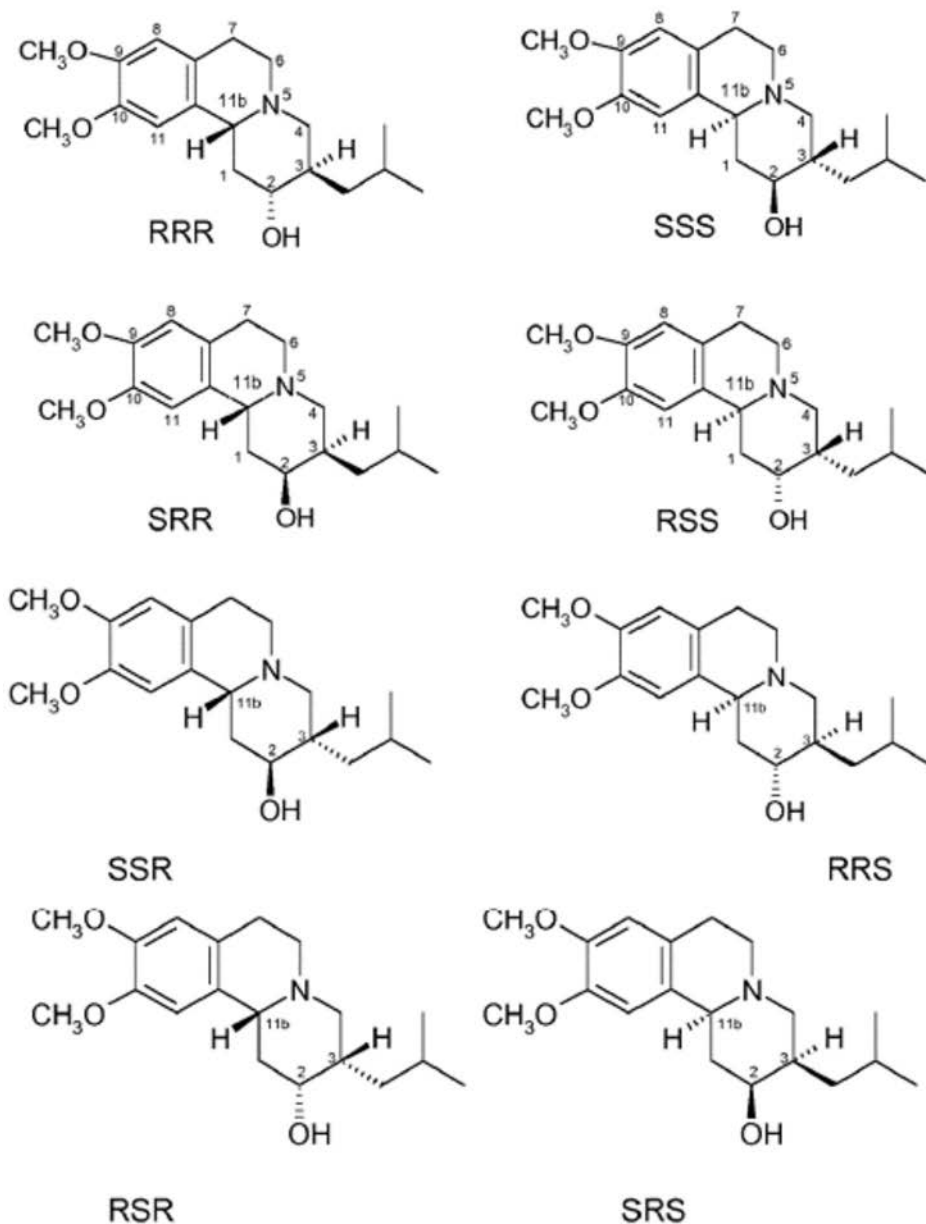


RR-氘代丁苯那嗪

SS-氘代丁苯那嗪

参见,例如,AUSTEDO (氘代丁苯那嗪) US处方信息, 2018年6月6日,出于所有目的其全文以引用的方式并入本文中。

[0025] 如本文中所用,“二氢丁苯那嗪”可以指2-羟基-3-(2-甲基丙基)-1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二甲氧基-苯并(a)喹嗪。所述化合物具有三个手性中心,因此理论上可以总计八种异构体形式存在,如下所示:



八种异构体的合成和表征由Sun等人, (2011) Eur. J. Med. Chem. 1841-1848有所描述,出于所有目的其全文以引用的方式并入本文中。

[0026] 如本文所用,“同位素变体”意指在构成这种化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素的化合物。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,所述同位素包括但不限于氢(^1H)、氘(^2H)、氚(^3H)、碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、氟-18(^{18}F)、磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)、碘-123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-127(^{127}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”处

于稳定的形式,即,非放射性的。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢(^1H)、氘(^2H)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)和氧-18(^{18}O)。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”处于不稳定的形式,即,放射性的。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氚(^3H)、碳-11(^{11}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氧-14(^{14}O)和氧-15(^{15}O)。应当理解,在如本文提供的化合物中,根据本领域技术人员的判断在可行的情况下,作为实例,任何氢可以是 ^2H ,或作为实例,任何碳可以是 ^{13}C ,或作为实例,任何氮可以是 ^{15}N ,并且作为实例,任何氧可以是 ^{18}O 。在某些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的氘。

[0027] 就本文提供的化合物而言,当特定原子位置被指示为具有氘或“D”或“d”时,可以理解,该位置处氘的丰度基本上大于氘的天然丰度氘的天然丰度为约0.015%。被指示为具有氘的位置通常在特定实施方案中在每个指示的氘位置处具有至少1000(15%氘掺入)、至少2000(30%氘掺入)、至少3000(45%氘掺入)、至少3500(52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)的最小同位素富集是数。使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法,包括质谱法、核磁共振光谱法和结晶学,可以确定本文提供的化合物的同位素富集。

[0028] 如本文所用,“约”意指所指定值的 $\pm 20\%$ 、并且更具体地包括所指定值的 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 和 $\pm 1\%$ 。

[0029] 如本文所用,“共施用(co-administer)”和“共同施用(co-administration)”及其变体意指将至少两种药物依次、同时或因此在时间上彼此接近(例如,在同日或一周或30天的时间段内,或足够接近使得至少两种药物中的每一种可以在血浆中同时检测到)施用至患者。当共施用时,可以将两种或更多种活性剂作为同一组合物的一部分共同配制或作为单独的制剂施用。这在本文中也可以称作“相伴的(concomitant)”施用或其变体。

[0030] 如本文所用,“调节施用”、“改变施用”、“调节给药”或“改变给药”均是等同的并且意指逐渐减少、降低或增加物质的剂量、停止向患者施用物质或用不同的活性剂替代该物质。

[0031] 如本文所用,“向患者施用”指通过本领域公认的引入手段,将组合物或剂型引入患者的过程。

[0032] 如本文中所用,“临床稳定”意指患者处于健康状态或预期不会立即发生任何变化的疾病状态。例如,如果患者接受一致剂量的药物持续至少一个月,则认为所述患者是临床稳定的。临床稳定的患者可能有症状;然而,所述症状在类型和严重程度方面应处于一致水平。

[0033] 如本文中所用,“临床显著”是指治疗个体的医生认为重要的个体的临床病情(诸如副作用的程度)的变化。

[0034] 如本文所用,“剂量”意指患者一次服用的活性剂的测定量。在某些实施方案中,其中活性剂不是缙苯那嗪游离碱,则该量是相应量的缙苯那嗪游离碱的摩尔当量。例如,药物经常以药学上可接受的盐形式包装,例如缙苯那嗪二甲苯磺酸盐,并且剂量规格指相应游

离碱(缙苯那嗪)的摩尔当量的质量。作为实例,73mg的缙苯那嗪二甲苯磺酸盐是40mg的缙苯那嗪游离碱的摩尔当量。

[0035] 如本文所用,“给药方案”意指患者首次服用的活性剂的剂量和患者服用该活性剂的任何后续剂量的间隔(时间或症状),如每日一次约20mg至约160mg,例如,每日一次约20mg、约40mg、约60mg、约80mg、约100mg、约120mg或约160mg。活性剂的其他剂量可以不同于首次服用的剂量。

[0036] 如本文所用,药剂、化合物、药物、组合物或组合的“有效量”和“治疗有效量”是施用至受试者或患者(例如,人类受试者或患者)时无毒的、可耐受的并有效用于产生某些所需治疗效果的量。受试者的精确治疗有效量可以取决于例如受试者的体格和健康、病况的性质和程度、选择用于施用的治疗剂或治疗剂的组合以及本领域技术人员已知的其他变量。给定情况的有效量通过常规实验确定并且在临床医务人员的判断内。

[0037] 如本文所用,“告知”意指提到或提供已公开的资料,例如,向使用者提供具有公开的资料活性剂;或口头传达信息,例如,通过在研讨会、会议或其他教育演讲时传达、通过药物销售代表和医护工作者之间的谈话或通过医护工作者与患者之间的谈话;或出于理解目的,向使用者展示预期的信息。

[0038] 如本文所用,“标记”意指关于药物产品或剂型或伴随这类药物产品或剂型的全部标签或其他的书面、印刷、图形、电子、言语或说明性沟通手段。

[0039] 如本文所用,“医护工作者”意指可能需要或利用关于活性剂(包括其剂型)的信息(包括关于安全性、疗效、给药、施用或药代动力学的信息)的卫生保健领域工作者。医护工作者的实例包括医师、药剂师、医师助理、护士、辅助人员、看护人员(可以包括家庭成员或监护人)、急救医疗工作者和兽医。

[0040] 如本文所用,“用药指南”意指FDA批准的针对药物产品的患者标签,其符合在21 CFR 208和其他适用法规中所述的规定,包含患者如何安全使用药物产品的信息。用药指南在科学上是准确的并且基于且不与21 CFR 201.57下的批准的针对药品的专业标签相冲突,但是语言不必与其对应的批准的标签的部分相同。用药指南一般可用于具有特殊风险管理信息的药品。

[0041] 如本文中所用,“帕金森样病征或症状”或“帕金森综合征”为通用术语,其是指一组与运动功能相关的神经病况或病症,其类似于在帕金森氏病(Parkinson's disease)中看到的病况或病症,但是可由除帕金森氏病以外的病况引起。可利用辛普森-安格斯量表(SAS)评价帕金森综合征。参见,Simpson等人,(1970) Acta Psychiatry Scand Suppl 212: 11-19。此量表含有10项内容:步态、手臂下垂、肩膀抖动、肘部僵硬、手腕僵硬、腿下垂、头部下垂、眉间轻叩、震颤和流涎。各项在0与4之间评分。通过将所述项加起来并除以10获得总评分。认为至多0.3的评分在正常范围内。

[0042] 如本文所用,“患者”或“个体”或“对象”意指需要治疗的哺乳动物,包括人,并且通常指治疗的接受者。

[0043] 如本文所用,“患者包装说明书”意指关于患者如何安全使用药品的信息,所述信息是FDA批准的标签的一部分。其是可以在配药时分发给患者的该药品的专业标签的延伸,其以非专业语言提供有关产品的面向消费者的信息,例如其可以描述益处、风险、如何识别风险、剂量或施用。

[0044] 如本文所用,“药学上可接受的”指不是生物学上或其他方面不理想的材料,即,可以将该材料掺入向患者施用的药物组合物中,而不会造成任何不理想的生物学效果或以有害方式与含有该材料的组合物的任何其他组分相互作用。当术语“药学上可接受的”用来指药物载体或赋形剂时,蕴涵了载体或赋形剂已经满足要求的毒理学和生产测试标准,或者蕴涵了其包含在美国食品药品监督管理局编制的非活性成分指南上。如在“药理活性”(或“活性”)衍生物或类似物中的“药理活性”(或简称“活性”)指与母体化合物具有相同类型的药理活性并且程度上大致相当的衍生物或类似物。

[0045] 如本文中所用,“药学上可接受的盐”意指本文中所提供的化合物的任何盐,所述盐保留其生物性质并且针对医药用途无毒或在其它方面不是不合需要的。这类盐可衍生自本领域中熟知的各种有机和无机抗衡离子。这类盐包括但不限于:(1)与有机酸或无机酸形成的酸加成盐,所述有机酸或无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氨基磺酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸、丙酸、己酸、环戊基丙酸、乙醇酸、戊二酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、山梨酸、抗坏血酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、苦味酸、苯乙酸、扁桃酸、酞酸、月桂酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、苯甲酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、环己基氨基磺酸、奎尼酸、粘康酸和类似的酸;或(2)当存在于母体化合物中的酸性质子(a)被金属离子,例如,碱金属离子、碱土金属离子或铝离子,或碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物,诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化锌和氢氧化钡、氨替换,或(b)与有机碱,诸如脂肪族、脂环族或芳香族有机胺,诸如氨、甲胺、二甲胺、二乙胺、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、N-甲基葡萄糖胺哌嗪、三(羟甲基)-氨基甲烷、四甲基氢氧化铵等配位时,形成的盐。药学上可接受的盐还包括(仅举例而言并且不限于)钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等,并且当化合物含有碱性官能团时,无毒性有机或无机酸的盐,诸如氢卤化物,例如盐酸盐和氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、硝酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊基丙酸盐、乙醇酸盐、戊二酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、山梨酸盐、抗坏血酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、苦味酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、酞酸盐、月桂酸盐、甲磺酸盐(mesylate)、乙磺酸盐、1,2-乙烷二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐(besylate)、4-氯苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲苯磺酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸盐、葡庚糖酸盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、月桂基硫酸盐、葡萄糖酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、羟基萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、环己基氨基磺酸盐、奎尼酸盐、粘康酸盐等。

[0046] 如本文中所用,“结晶”是指其中构成原子、分子或离子被以规则定向的重复的三维模式包装的固体。特别地,结晶化合物或盐可呈一种或多种晶型产生。不同晶型可通过X-射线粉末衍射(XRPD)图区分。

[0047] 如本文中所用,“基本上结晶”是指至少为特定重量百分比的结晶的化合物或盐。在一些实施方案中,所述化合物或盐是基本上结晶。结晶形式或基本上结晶形式的实例包

括单一结晶形式或不同结晶形式的混合物。特定重量百分比包括50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%和99.9%。在一些实施方案中,基本上结晶是指至少70%结晶的化合物或盐。在一些实施方案中,基本上结晶是指至少80%结晶的化合物或盐。在一些实施方案中,基本上结晶是指至少85%结晶的化合物或盐。在一些实施方案中,基本上结晶是指至少90%结晶的化合物或盐。在一些实施方案中,基本上结晶是指至少95%结晶的化合物或盐。在一些实施方案中,基本上结晶是指至少98%结晶的化合物或盐。在一些实施方案中,基本上结晶是指至少99%结晶的化合物或盐。

[0048] 如本文所用,“产品”或“药品”意指活性剂的剂型加公开的资料,和任选的包装。

[0049] 如本文所用,“产品插页”意指药品的专业标签(处方信息)、药品的患者包装插页或药品的用药指南。

[0050] 如本文所用,“专业标签”或“处方信息”意指由监管药品的营销的监管机构(例如,FDA或EMA)批准的药品的官方说明,其包括为安全和有效使用药物所需要的必要科学信息的概要,诸如,例如适应症和用法;剂量和施用;谁应当服用它;不良事件(副作用);在特殊人群(孕妇、儿童、老年人等)中使用的说明;针对患者的安全信息等。

[0051] 如本文所用,“公开的资料”意指提供信息的媒介,包括印刷、音频、视频或电子媒介,例如传单、广告、产品插页、印制标签、互联网网站、互联网网页、互联网弹窗、无线电广播或电视广播、光盘、DVD、录音或其他记录或电子媒介。

[0052] 如本文所用,“风险”意指由医学治疗引起的不良反应、损伤或其他不理想结果的概率或机会。“可接受风险”意指个体或群体将忍受的由医学治疗引起的伤害、损伤或疾病的风险的度量。风险是否是“可接受的”将取决于个体或群体意识到的作为承担风险的回报的可获得的优势、他们是否接受关于风险程度而提供的任何科学和其他建议,以及众多其他因素(政治的和社会的)。不良反应的“可接受的风险”意指个体或社会群体愿意承担或承受可能发生不良反应的风险,因为不良反应是其发生概率小或其后果如此轻微的一种反应,或者活性剂的(感知到的或真实的)益处如此之大。不良反应的“不可接受的风险”意指当权衡不良反应的发生概率、不良反应的后果和活性剂的(感知到的或真实的)益处时,个体或社会群体不愿意承担或承受可能发生不良反应的风险。“面临风险”意指处于特征为高水平风险或敏感性的状态或状况。风险评估由辨识并表征与产品的使用相关的风险的性质、频率和严重程度组成。

[0053] 如本文所用,“安全性”意指与施用活性剂相关的不良事件的发生率或严重性,所述不良事件包括与患者相关因素(例如,年龄、性别、种族、民族、目标疾病、肾功能或肝功能异常、共病、遗传特征如代谢状态、或环境)和活性剂相关因素(例如,剂量、血浆水平、暴露持续时间或相伴的药物)相关的不良作用。

[0054] 如本文所用,“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”指减缓或制止病症的进展的治疗性应用、防止病症发展的预防性应用和/或逆转病症。逆转病症不同于减缓或制止病症的进展的治疗性应用的地方在于采用逆转方法,不仅病症的进展得以完全制止,而且细胞行为在某种程度移向没有该病症下观察到的正常状态。

[0055] 如本文所用,“VMAT2”指人囊泡单胺转运体同工型2,即起作用以将单胺、尤其是神经递质如多巴胺、去甲肾上腺素、血清素和组胺从细胞的胞质溶胶转运至突触囊泡中的整

合膜蛋白。

[0056] 如本文所用,术语“VMAT2抑制剂”、“抑制VMAT2”或“VMAT2的抑制”表示本文中公开的化合物的改变VMAT2的功能的能力。VMAT2抑制剂可以通过在所述抑制剂和VMAT2之间形成可逆的或不可逆的共价键,或通过形成非共价地结合的复合物,阻断或减小VMAT2的活性。这样的抑制可以仅在特定细胞类型中表现,或可以是在特定生物事件上偶然的。术语“VMAT2抑制剂”、“抑制VMAT2”或“VMAT2的抑制”也表示通过减小在VMAT2和天然底物之间形成复合物的概率来改变VMAT2的功能。

[0057] 如本文中所用,“经历”与“发展”和“发生”具有相同含义。

[0058] 如本文中所用,“超敏感性”或“超敏反应”是指由于药物和/或其代谢物的免疫致敏。一般而言,存在四种类型的超敏感性:

I型,IgE介导的速发型的超敏感性,包括全身性超敏感性(例如,过敏反应和荨麻疹)和呼吸超敏感性(例如,哮喘);

II型,IgG或IgM介导的抗体介导的细胞毒性反应和III型,IgG介导的免疫复合物反应,其经常同时发生并且通常与全身或器官超敏反应相关。II型和III型免疫性疾病包括贫血症、白血球减少症、血小板减少症、肺炎、血管炎、类狼疮反应或肾小球性肾炎;和

IV型,T淋巴细胞介导的延迟型超敏反应,其最常以延迟型超敏皮肤反应出现。

[0059] 本文提供向有需要的患者施用选自缛苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其中所述患者正在经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,所述方法包括:中断施用所述VMAT2抑制剂。

[0060] 还提供向有需要的患者施用选自缛苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其中所述患者正在经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,所述方法包括:施用减少量的所述VMAT2抑制剂,其中所述减少量小于将向未正在经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的治疗有效量。

[0061] 还提供向有需要的患者施用选自缛苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其包括:向所述患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂;监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;以及中断向所述患者施用VMAT2抑制剂。

[0062] 还提供向有需要的患者施用选自缛苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其包括:向所述患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂;监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;以及向所述患者施用减少量的VMAT2抑制剂。

[0063] 还提供向有需要的患者施用囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其包括:向所述患者施用第一治疗有效量的VMAT2抑制剂;监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;以及如果所述患者正在经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则向所述患者施用第二治疗有效量的VMAT2抑制剂,并且其中如果所述VMAT2抑制剂为丁苯那嗪或氘代丁苯那嗪,则正在施用所述VMAT2抑制剂以治疗除亨廷顿氏病以外的疾病或病症。

[0064] 还提供向有需要的患者施用囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其包括:向

所述患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂;监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;以及如果所述患者未在经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则向所述患者施用相同治疗有效量或增加量的VMAT2抑制剂,并且其中如果所述VMAT2抑制剂为丁苯那嗪或氘代丁苯那嗪,则正在施用所述VMAT2抑制剂以治疗除亨廷顿氏病以外的疾病或病症。

[0065] 在一些实施方案中,所述剂量自治疗有效量增加至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%或至少60%。在一些实施方案中,所述治疗有效量为每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱,所述增加的量为每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述治疗有效量为每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱,所述增加的量为每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述治疗有效量为每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱,所述增加的量为每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。

[0066] 还提供向有需要的患者施用囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂的方法,其包括:向所述患者施用第一治疗有效量的VMAT2抑制剂;监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;以及如果所述患者未在经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则向所述患者施用第二治疗有效量的VMAT2抑制剂,并且其中如果所述VMAT2抑制剂为丁苯那嗪或氘代丁苯那嗪,则正在施用所述VMAT2抑制剂以治疗除亨廷顿氏病以外的疾病或病症。

[0067] 还提供治疗患有神经或精神疾病或病症的患者的方法,其包括:向所述患者施用治疗有效量的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂;监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;以及如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则调整向所述患者的VMAT2抑制剂的量,其中如果所述VMAT2抑制剂为丁苯那嗪或氘代丁苯那嗪,则正在施用所述VMAT2抑制剂以治疗除亨廷顿氏病以外的疾病或病症。

[0068] 在一些实施方案中,调整所述量为中断治疗。在一些实施方案中,调整所述量为施用减少的量。

[0069] 还提供治疗患有多动性运动障碍的患者的方法,其包括:向所述患者口服施用有效量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂;监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;以及如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则向所述患者施用减少量的VMAT2抑制剂。

[0070] 还提供治疗患有多动性运动障碍的患者的方法,其包括:向所述患者口服施用有效量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂;监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;以及如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则向所述患者中断VMAT2抑制剂的治疗。

[0071] 还提供治疗患有神经或精神疾病或病症的患者的方法,其包括:向所述患者施用减少量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂,其中所施用的VMAT2的减少量小于将向未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的治疗有效量。

[0072] 还提供治疗患有多动性运动障碍的患者的方法,其包括:向所述患者口服施用治疗有效量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂;监测

所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状；以及如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状，则向所述患者施用减少的量的VMAT2抑制剂或中断VMAT2抑制剂的治疗。

[0073] 还提供治疗患有多动性运动障碍(诸如迟发性运动障碍)的患者的方法，其包括：

向所述患者口服施用治疗有效量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂持续至多两周的时间；以及

如果所述患者在所述至多两周的时间期间未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状，则继续以相同的治疗有效剂量施用所述VMAT2抑制剂或开始以增加的剂量施用所述VMAT2抑制剂。

[0074] 在一些实施方案中，所述剂量自治疗有效量增加至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%或至少60%。在一些实施方案中，所述治疗有效量为每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱，所述增加量为每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中，所述治疗有效量为每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱，所述增加量为每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中，所述治疗有效量为每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱，所述增加量为每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。

[0075] 还提供治疗患有多动性运动障碍(诸如迟发性运动障碍)的患者的方法，其包括：

向所述患者口服施用治疗有效量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂持续至多两周的时间；以及

如果所述患者在所述至多两周的时间期间经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状，则向所述患者施用减少量的所述VMAT2抑制剂。

[0076] 还提供治疗患有多动性运动障碍(诸如迟发性运动障碍)的患者的方法，其包括：

向所述患者口服施用治疗有效量的选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂持续至多两周的时间；以及

如果所述患者在所述至多两周的时间期间经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状，则中断施用所述VMAT2抑制剂。

[0077] 还提供囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂在制备用于治疗患者的疾病或病症的药物中的用途，其中所述药物包含治疗有效量的VMAT2抑制剂；监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状；如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状，则减少向所述患者施用的VMAT2抑制剂的量或中断施用VMAT2抑制剂，并且如果所述VMAT2抑制剂为丁苯那嗪或氘代丁苯那嗪，则所述疾病或病症不为亨廷顿氏病。

[0078] 还提供选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂在制备用于治疗患者的疾病或病症的药物中的用途，其中所述药物包含治疗有效量的VMAT2抑制剂；监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状；如果所述患者经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状，则减少向所述患者施用的VMAT2抑制剂的量或中断施用VMAT 2抑制剂。

[0079] 还提供选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂在制备用于治疗患者的疾病或病症的药物中的用途，其中所述药物包含治疗有效量的VMAT2抑制剂；监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状；如果所述患者在至多两周的时间期间未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状，则

继续以相同的治疗有效剂量施用VMAT2抑制剂或开始以增加的剂量施用VMAT2抑制剂。

[0080] 还提供选自缛苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂在制备用于治疗患者的疾病或病症的药物中的用途,其中所述药物包含治疗有效量的VMAT2抑制剂;监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;如果所述患者在至多两周的时间期间经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则中断施用VMAT2抑制剂。

[0081] 还提供选自缛苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 抑制剂在制备用于治疗患者的疾病或病症的药物中的用途,其中所述药物包含治疗有效量的VMAT2抑制剂;监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状;如果所述患者在至多两周的时间期间经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则以减少的量施用VMAT2抑制剂。

[0082] 在一些实施方案中,所述患者为成人。

[0083] 在一些实施方案中,所述方法或用途还包括在施用减少量或减少剂量的VMAT2抑制剂之后基于患者耐受一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的能力中断施用VMAT2抑制剂。在一些实施方案中,中断施用持续第一时间段,诸如至少一周,例如,1、2、3或4周,然后以减少的剂量继续施用。

[0084] 在一些实施方案中,所述方法或用途还包括告知患者或医护工作者向所述患者施用VMAT2抑制剂可导致一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状。在一些实施方案中,所述方法还包括告知患者或医护工作者向所述患者施用VMAT2抑制剂可导致一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的增加了的风险。在一些实施方案中,所述方法或用途还包括告知患者或医护工作者向所述患者施用VMAT2抑制剂可导致先前存在的帕金森综合征或帕金森样病征或症状的恶化。在一些实施方案中,所述方法或用途还包括告知患者向医护工作者报告任何临床显著的帕金森样病征或症状。

[0085] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂不向患有先前存在的帕金森综合征的患者施用。在一些实施方案中,所述方法或用途还包括在开始用VMAT2抑制剂治疗之前确定所述患者是否患有先前存在的帕金森综合征。

[0086] 在一些实施方案中,所述方法或用途还包括向正在经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用用于治疗帕金森病的一种或多种药物。在一些实施方案中,所述药物为多巴胺脱羧酶抑制剂与多巴胺前体的组合,例如,多巴胺脱羧酶抑制剂卡比多巴(carbidopa)或苄丝肼(benserazide)与多巴胺前体左旋多巴(levodopa)组合。在一些实施方案中,所述药物为儿茶酚-o-甲基转移酶(COMT)抑制剂,诸如恩他卡朋(entacapone)、托卡朋(tolcapone)或阿片哌酮(opicapone)。在一些实施方案中,所述药物为多巴胺脱羧酶抑制剂与多巴胺前体组合,进一步与COMT抑制剂组合。在一些实施方案中,所述药物为多巴胺激动剂,诸如普拉克索(pramipexole)、罗匹尼罗(ropinirole)、阿朴吗啡(apomorphine)、溴麦角环肽(bromocriptine)或罗替戈汀(rotigotine)。在一些实施方案中,所述药物为单胺氧化酶B抑制剂,诸如司来吉兰(selegiline)、雷沙吉兰(rasagiline)或沙芬酰胺(safinamide)。在一些实施方案中,所述药物为金刚烷胺(amantadine)。在一些实施方案中,所述药物为抗胆碱能药物,诸如苯海索(trihexyphenidyl)或苯托品(benztropine)。在一些实施方案中,所述药物选自左旋多巴、卡比多巴和阿片哌酮。在一些

实施方案中,所述药物选自左旋多巴、卡比多巴和恩他卡朋。在一些实施方案中,所述药物为左旋多巴与卡比多巴和阿片哌酮组合。在一些实施方案中,所述药物选自利斯的明(rivastigmine)、卡利拉嗪(cariprazine)和帕利哌酮(paliperidone)。

[0087] 在一些实施方案中,在施用治疗有效量的VMAT2抑制剂之前,所述患者具有 <0.3 的辛普森-安格斯量表评分。在一些实施方案中,在施用治疗有效量的VMAT2抑制剂之后,所述患者具有辛普森-安格斯量表评分 >1 的变化。

[0088] 在一些实施方案中,在施用之前,所述患者处于增加的经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的风险。

[0089] 在一些实施方案中,所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为被共同施用一种或多种抗精神病药、抗抑郁药、抗癫痫药或已知可引起帕金森综合征的其他药物的患者。在一些实施方案中,所述患者被共同施用选自以下的一种或多种药物:氨氯地平(amlodipine)、阿托品(atropine)、苯托品、氯硝西泮(clonazepam)、氯氮平(clozapine)、氟西汀(flouxetine)、加巴喷丁(gabapentin)、拉莫三嗪(Lamictal)、赖诺普利(lisinopril)、锂、卢拉西酮(lurasidone)、奥氮平(olanzapine)、氧可酮(oxycodone)、帕利哌酮、普瑞巴林(pregabalin)、哌唑嗪(prazosin)、喹硫平(quetiapine)、替沃噻吨(tiotixene)、替扎尼定(tizanidine)、丙戊酸和丙戊酸盐。在一些实施方案中,所述正被共同施用一种或多种其它药物的患者是临床稳定的。

[0090] 在一些实施方案中,所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为被共同施用一种或多种抗精神病药的患者。在一些实施方案中,所述抗精神病药物为典型的抗精神病药物。在一些实施方案中,所述典型的抗精神病药物为氟非那嗪(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、洛沙平(loxapine)、吗茛酮(molindone)、羟哌氯丙嗪(perphenazine)、哌咪清(pimozide)、舒必利(sulpiride)、硫利哒嗪(thioridazine)或三氟吡拉嗪(trifluoperazine)。在一些实施方案中,所述抗精神病药物为非典型的抗精神病药物。在一些实施方案中,所述非典型的抗精神病药物为阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、氯氮平、伊潘立酮(iloperidone)、奥氮平、帕利哌酮、喹硫平、利培酮(risperidone)或齐拉西酮(ziprasidone)。在一些实施方案中,所述非典型的抗精神病药物为氯氮平。

[0091] 在一些实施方案中,所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为患有先前存在的帕金森综合征的患者。在一些实施方案中,所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为患有先前存在的帕金森氏病(也被称作特发性帕金森氏病)的患者。在一些实施方案中,所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为患有先前存在的选自以下的病况的患者:皮质基底节变性、路易体(Lewy Bodies)痴呆、药物诱导的帕金森综合征、特发性震颤、多系统萎缩、进行性核上性麻痹和血管性帕金森综合征。在一些实施方案中,所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为患有先前存在的步态障碍的患者。在一些实施方案中,所述患有先前存在的病况的患者是临床稳定的。

[0092] 在一些实施方案中,在施用治疗有效量的VMAT2抑制剂之前,所述患者具有 ≥ 0.3 的辛普森-安格斯量表评分。在一些实施方案中,在施用治疗有效量的VMAT2抑制剂之后,所述患者具有辛普森-安格斯量表评分 >1 的变化。

[0093] 在一些实施方案中,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自移动困难或丧失自主移动肌肉的能力、震颤、步态紊乱和流涎。在一些实施方案中,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自运动不能、严重震颤、步态紊乱(拖曳、慌张步态)和流涎。在一些实施方案中,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自跌倒、步态紊乱、震颤、流涎和运动功能减退。在一些实施方案中,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自颤抖、身体僵硬、移动或行走困难和保持平衡困难。

[0094] 在一些实施方案中,在开始向患者施用VMAT2抑制剂或增加向患者施用的VMAT2抑制剂的剂量后,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状在头两周内出现。

[0095] 在一些实施方案中,所述方法还包括如果所述患者在开始或增加向所述患者施用的VMAT2抑制剂的剂量之后在头两周内未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则选择继续用VMAT2抑制剂治疗的患者。

[0096] 在一些实施方案中,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状在施用VMAT2抑制剂的头两周内出现。在一些实施方案中,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状在增加向患者施用的VMAT2抑制剂的量的头两周内出现。

[0097] 在一些实施方案中,在中断施用VMAT2抑制剂后,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状中的至少一者的严重度降低。在一些实施方案中,在中断施用VMAT2抑制剂后,解决了所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状中的至少一者。在另一实施方案中,所述VMAT2抑制剂为二甲苯磺酸缙苯那嗪。

[0098] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪盐。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪二甲苯磺酸盐。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐。在一些实施方案中,所述缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐是无定形。

[0099] 在一些实施方案中,所述缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐基本上是无定形的。在一些实施方案中,所述缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐是基本上结晶的。在一些实施方案中,所述结晶的缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐具有包含在 6.3 、 17.9 和 $19.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的 $2-\theta$ 角处的X-射线衍射峰的XRPD衍射图。在一些实施方案中,所述结晶的缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐具有包含在 6.3 和 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的 $2-\theta$ 角处的X-射线衍射峰的XRPD衍射图。在一些实施方案中,所述结晶的缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐具有包含在 $6.3 \pm 0.2^{\circ}$ 的 $2-\theta$ 角处的X-射线衍射峰的XRPD衍射图。在一些实施方案中,晶型I具有的DSC温谱图包含具有约 240°C 的起始温度和约 243°C 的峰的吸热事件。

[0100] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂选自二氢丁苯那嗪(2-羟基-3-(2-甲基丙基)-1,3,4,6,7,11b-六氢-9,10-二甲氧基-苯并(a)喹啉)及其药学上可接受的盐和/或同位素变体。在一些实施方案中,二氢丁苯那嗪选自二氢丁苯那嗪的RRR、SSS、SSRR、RSS、SSR、RRS、RSR和SRS异构体,及其混合物。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为RRR异构体((+)- α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇),或其药学上可接受的盐和/或同位素变体。

[0101] 在一些实施方案中,口服施用所述VMAT2抑制剂。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以片剂或胶囊的形式施用。

[0102] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂是随食物或不随食物施用。

[0103] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约20mg至约160mg、约20mg至约150mg、约20mg至约140mg、约20mg至约130mg、约20mg至120mg、约30mg至120mg、或约40mg至约120mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约20mg至约100mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约20mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约40mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约50mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约60mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约70mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约80mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约100mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约120mg的量施用。

[0104] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约20mg至约160mg、约20mg至约150mg、约20mg至约140mg、约20mg至约130mg、约20mg至120mg、约30mg至120mg、或约40mg至约120mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约20mg至约100mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约20mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约40mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约50mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约60mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约70mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约80mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约100mg的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约120mg的量施用。

[0105] 在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约20mg至约160mg、约20mg至约150mg、约20mg至约140mg、约20mg至约130mg、约20mg至120mg、约20mg至110mg、约20mg至100mg、约30mg至120mg、或约40mg至约120mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约20mg至约100mg的缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约20mg至约120mg的缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约20mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约50mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约70mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约100mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约120mg缙苯那嗪游离碱的量。

[0106] 在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约20mg至约160mg、约20mg至约150mg、约20mg至约140mg、约20mg至约130mg、约20mg至120mg、约20mg至110mg、约20mg至100mg、约30mg至120mg、或约40mg至约120mg的缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约20mg至约100mg的缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约20mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约40mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约50mg

缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约60mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约70mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约80mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约100mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约120mg缙苯那嗪游离碱的量。

[0107] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约10%的向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约20%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约30%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约40%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约50%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约60%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约70%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约80%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约90%的治疗有效量。

[0108] 在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量比向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量少10%至90%。在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量比向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量少20%至80%。在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量比向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量少30%至70%。在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量比向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量少40%至60%。在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量比向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量少约50%。在一些实施方案中,向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量为约20mg/天至约120mg/天。在一些实施方案中,向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量为每日一次约40mg、约60mg或80mg。

[0109] 在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量为每天约10mg至约80mg、约10mg至约70mg、约10mg至约60mg、约10mg至约50mg、约10mg至约40mg、约10mg至约30mg、约20mg至约80mg、约20mg至约70mg、约20mg至约60mg、约20mg至约50mg、约20mg至约40mg、约20mg至约30mg、约30mg至约80mg、约30mg至约70mg、约30mg至约60mg、约30mg至约50mg、约30mg至约40mg的缙苯那嗪。在另一实施方案中,每日一次施用所述VMAT 2抑制剂。

[0110] 在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量或减少的剂量为每天约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg或约60mg缙苯那嗪。在一些实施方案中,所述减少的量为约40mg缙苯那嗪/天。在一些实施方案中,所述减少的量为约60mg缙苯那嗪/天。在另一实施方案中,每日一次施用所述VMAT 2抑制剂。

[0111] 例如,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量为约40mg/天,个体可接受约36、35、32、30、28、25、24、20、16、12、8或

4mg/天的减少的剂量。同样,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量为约60mg/天,个体可接受约56、50、48、45、40、32、30、24、16或8/天的减少的剂量。同样,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量为约80mg/天,个体可接受约72、64、60、56、50、48、45、40、32、30、24、20、16或8/天的减少的剂量。在另一实施方案中,每日一次施用所述VMAT2抑制剂。

[0112] 例如,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约40mg/天,个体可接受约4mg/天至36mg/天、约8mg/天至32mg/天、约12mg/天至28mg/天、约mg/天16至24mg/天,或在某些实施方案中,约20mg/天的减少的剂量。在一些实施方案中,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约80mg/天,个体可接受约8mg/天至72mg/天、约16mg/天至64mg/天、约24mg/天至56mg/天、约32mg/天至48mg/天,或在某些实施方案中,约24mg/天的减少的剂量。在另一实施方案中,每日一次施用所述VMAT2抑制剂。

[0113] 在一些实施方案中,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约40mg/天,个体可接受约5mg/天至35mg/天、约10mg/天至30mg/天、约15mg/天至30mg/天、约15mg/天至25mg/天,或在某些实施方案中,约20mg/天或约30mg/天的减少的剂量。在一些实施方案中,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约40mg/天,个体可接受每隔一天约40mg的相同剂量,每隔一天约5至35mg、每隔一天约10至30mg、每隔一天约15至30mg、每隔一天约15至25mg,或在某些实施方案中,每隔一天约20mg或每隔一天约30mg的减少的剂量。

[0114] 在一些实施方案中,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约60mg/天,个体可接受约5mg/天至75mg/天、约10mg/天至70mg/天、约15mg/天至65mg/天、约20mg/天至60mg/天、约25mg/天至55mg/天、约30mg/天至50mg/天,或在某些实施方案中,约40mg/天的减少的剂量。在一些实施方案中,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约60mg/天,个体可接受每隔一天约60mg的相同剂量,每隔一天约5mg至75mg、每隔一天约10mg至70mg、每隔一天约15mg至65mg、每隔一天约20mg至60mg、每隔一天约25mg至55mg、每隔一天约30mg至50mg,或在某些实施方案中,每隔一天约40mg的减少的剂量。

[0115] 在一些实施方案中,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约80mg/天,个体可接受约5mg/天至75mg/天、约10mg/天至70mg/天、约15mg/天至65mg/天、约20mg/天至60mg/天、约25mg/天至55mg/天、约30mg/天至50mg/天,或在某些实施方案中,约40mg/天的减少的剂量。在一些实施方案中,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约80mg/天,个体可接受每隔一天约80mg的相同剂量,每隔一天约5mg至75mg、每隔一天约10mg至70mg、每隔一天约15mg至65mg、每隔一天约20mg至60mg、每隔一天约25mg至55mg、每隔一天约30mg至50mg,或在某些实施方案中,每隔一天约40mg的减少的剂量。

[0116] 在一些实施方案中,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约80mg/天,个体可接受约10至75mg/天、约20至

70mg/天、约30至65mg/天、约40至65mg/天、约45至45mg/天,或在某些实施方案中,约60mg/天的减少的剂量。在一些实施方案中,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约80mg/天,个体可接受每隔一天约80mg的相同剂量,每隔一天约10至75mg、每隔一天约20至70mg、每隔一天约30至65mg、每隔一天约40至65mg、每隔一天约45至45mg,或在某些实施方案中,每隔一天约60mg的减少的剂量。

[0117] 在一些实施方案中,其中因施用第一治疗有效量的VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者,所述患者可接受第二治疗有效量,其中所述第二治疗有效量可为与第一治疗有效量相比相同或更高的量。在一些其他实施方案中,所述第一治疗有效量为约30mg至100mg的量并且所述第二治疗有效量为约40mg至约120mg的量。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg和约100mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第二治疗有效量为约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg和约120mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约80mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约80mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约80mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约80mg缙苯那嗪游离碱/天。

[0118] 在一些实施方案中,其中因施用第一治疗有效量的VMAT2抑制剂而经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者,所述患者可接受第二治疗有效量,其中所述第二治疗有效量为小于第一治疗有效量的量。在一些其他实施方案中,所述第一治疗有效量为约30mg至100mg的量并且所述第二治疗有效量为约40mg至约120mg的量。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg和约100mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第二治疗有效量为约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg或约60mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约30mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约80mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约80mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约30mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约20mg缙苯那嗪游离碱/天。

[0119] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以历时12小时时间段足以实现约15ng至约60ng/mL血浆的(+)- α -DHTBZ的最大血浆浓度(C_{max})和大约C_{max}的约至少33%至50%的最

小血浆浓度 (C_{min}) 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以历时约8小时至约24小时的时间段足以实现以下的量施用: (i) 约15ng至约60ng的 (+) - α -DHTBZ/mL血浆的治疗浓度范围;和 (ii) 至少15ng (+) - α -DHTBZ/mL血浆的阈值浓度。

[0120] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以第一量施用第一时间段,然后将所述量增加至第二量。在一些实施方案中,所述第一时间段为一周。在一些实施方案中,所述第一时间段是超过一周,诸如两周、三周或四周。在一些实施方案中,所述第一时间段为一个月、两个月、三个月或更长。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第二量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第二量等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。

[0121] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以第一量施用第一时间段,然后将所述量减少至第二量。在一些实施方案中,所述第一时间段为一周。在一些实施方案中,所述第一时间段是超过一周,诸如两周、三周或四周。在一些实施方案中,所述第一时间段为一个月、两个月、三个月或更长。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第二量等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第二量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱,并且所述第二量等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱,并且所述第二量等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱,并且所述第二量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。

[0122] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以第一量施用第一时间段,并且中断施用所述VMAT抑制剂。在一些实施方案中,所述第一时间段为一周。在一些实施方案中,所述第一时间段是超过一周,诸如两周、三周或四周。在一些实施方案中,所述第一时间段为一个月、两个月、三个月或更长。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。

[0123] 在一些实施方案中,向患者施用所述MAT2抑制剂以治疗神经或精神疾病或病症。在一些实施方案中,所述神经或精神疾病或病症为多动性运动障碍、心境障碍、双相障碍、精神分裂症、分裂情感障碍、心境障碍中的躁狂症、心境障碍中的抑郁症、难治性强迫症、与莱施-奈恩 (Lesch-Nyhan) 综合征相关的神经功能障碍、与阿尔兹海默氏病 (Alzheimer's disease) 相关的激越、脆性X染色体综合征或脆性X染色体相关的震颤-共济失调综合征、孤独症谱系障碍、雷特氏 (Rett) 综合征、或舞蹈症-棘红细胞增多症。

[0124] 在一些实施方案中,所述神经或精神疾病或病症为多动性运动障碍。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为迟发性运动障碍。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为抽搐症。在一些实施方案中,所述抽搐症为图雷特 (Tourette's) 综合征。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为亨廷顿氏病。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为舞蹈病样运动、全身性肌张力障碍、局灶性肌张力障碍和肌阵挛运动。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为与亨廷顿氏病相关的舞蹈症。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为

共济失调、舞蹈症、肌张力障碍、亨廷顿氏病、肌阵挛、不宁腿综合征或震颤。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为除亨廷顿氏病以外的疾病或病症。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为除亨廷顿氏病以外的疾病或病症并且所述VMAT2抑制剂为氘代丁苯那唑或丁苯那唑。

[0125] 在一些实施方案中,所述神经或精神疾病或病症为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的多动性运动障碍。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的迟发性运动障碍。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的抽搐症。在一些实施方案中,所述抽搐症为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的图雷特综合征。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的亨廷顿氏病。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的舞蹈病样运动、全身性肌张力障碍、局灶性肌张力障碍和肌阵挛运动。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的与亨廷顿氏病相关的舞蹈症。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的共济失调、舞蹈症、肌张力障碍、亨廷顿氏病、肌阵挛、不宁腿综合征或震颤。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的除亨廷顿氏病以外的疾病或病症。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的除亨廷顿氏病以外的疾病或病症并且所述VMAT2抑制剂为氘代丁苯那唑或丁苯那唑。

[0126] 在一些实施方案中,所述智力和发育性残疾(IDD)包括智力残疾和发育性残疾。在一些实施方案中,所述智力和发育性残疾(IDD)为智力残疾。在一些实施方案中,所述智力和发育性残疾(IDD)为发育性残疾。在一些实施方案中,所述智力和发育性残疾(IDD)特征在于身体部分或身体系统受影响。在另一实施方案中,所述身体部分或身体系统选自神经系统、感觉系统、代谢和退化系统。

[0127] 在一些实施方案中,向患者施用所述VMAT2抑制剂以治疗选自以下的疾病或病症:

共济失调或脊髓性肌萎缩,诸如脊髓小脑共济失调17型(SCA17)/HDL4、共济失调、脊髓性肌萎缩、肌萎缩侧索硬化、家族性肌萎缩侧索硬化、先天性延髓脊髓性肌萎缩、齿状核-红核-苍白球-丘脑下部(dentatorubral-pallidoluysian)萎缩、遗传性运动神经元疾病和遗传性痉挛性截瘫;

舞蹈症,诸如良性遗传性舞蹈症、舞蹈症、与线粒体疾病/病因相关的舞蹈症、与威尔逊氏(Wilson's)病相关的舞蹈症、妊娠舞蹈病、舞蹈症-棘红细胞增多症、药物诱导的舞蹈症、偏侧投掷症、风湿性/西登哈姆氏(Sydenham's)舞蹈症、和甲状腺毒性舞蹈症/甲状腺机能亢进性舞蹈症;

先天性畸形、变形或异常,诸如安吉曼(Angelman)综合征、先天性神经病症、艾卡迪氏(Aicardi's)综合征、神经纤维瘤病、先天性面部神经发育不良、莫比乌斯(Moebius) II 综合征、柯卡恩氏(Cockayne's)综合征、舍格伦-拉松(Sjogren-Larsson)综合征、劳-穆-巴-比氏(Laurence-Moon-Bardet-Biedl)综合征、脆性X染色体综合征和普拉德-威利(Prader-Willi)综合征;

痴呆,诸如AIDS相关痴呆、阿尔兹海默氏病、先天性神经变性、路易体痴呆、微梗死性痴呆、早老性痴呆、老年期痴呆和血管性痴呆;

口腔、唾液腺和颌的疾病,诸如舌痛/灼口综合征和颞下颌关节病症;

运动障碍,诸如咽部运动障碍、运动障碍、运动障碍(新生儿)、运动障碍(食管)、左旋多巴诱导的运动障碍、发作性运动诱发性运动障碍、发作性非运动诱发性运动障碍、和呼吸运动障碍;

肌张力障碍,诸如眼睑痉挛、颊舌(buccoglossal)综合征、药物诱导的急性肌张力障碍、肌张力障碍、早期发作原发性肌张力障碍、遗传性扭转肌张力障碍、手肌张力障碍/指痉挛、特发性非家族性肌张力障碍、特发性口面肌张力障碍/迈热氏(Meige's)病、喉肌张力障碍、口和下颌肌张力障碍、和痉挛性斜颈/颈肌张力障碍;

内分泌、营养和代谢疾病,诸如威尔逊氏病、糖尿病、肥胖症、综合征X、和莱施-奈恩综合征;

癫痫,诸如Baltic肌阵挛性癫痫、良性家族性新生儿惊厥、癫痫、先天性癫痫、拉福拉氏(Lafora's)肌阵挛性癫痫、婴儿的严重肌阵挛性癫痫和惊厥;

习惯与冲动障碍,诸如暴食症、偷窃癖、冲动控制障碍、拔毛发癖、间歇性暴发性障碍、病理性赌博和纵火狂;

亨廷顿氏病或相关病症,诸如亨廷顿氏病、亨廷顿氏病样综合征1至3、亨廷顿氏舞蹈症、和X连锁McLeod神经细胞增多(Neurocanthocytosis)综合征;

心境障碍或精神病症,诸如精神分裂症、精神病、躁狂症、双相障碍、抑郁症和心境障碍;

其他疾病或病症,诸如乱摸、运动功能减退、运动功能减退(新生儿)、运动障碍、兔唇综合征、痉挛状态、上下现象、哮喘、癌症、先天性眼球震颤、家族性偏瘫性偏头痛、胎儿运动障碍和类风湿性关节炎;

神经、应激相关和躯体形式障碍,诸如社交焦虑症、恐慌症、广泛性焦虑症、强迫症、创伤后应激障碍和心因性运动障碍;

基底神经节的其他退行性疾病,诸如泛酸盐(pantothenate)激酶相关的神经变性、进行性核上性麻痹、多系统萎缩、阅读障碍、基底神经节变性、和神经铁蛋白病;

其他锥体束外和运动障碍,诸如偏侧投掷症(hemiballismus)、锥体束外病症、特发性震颤、颈痉挛、肌张力过度、静坐不能、颤搐/偏侧投掷症、肌阵挛、和不宁腿综合征/威利斯-埃克博姆氏(Willis-Ekbom's)综合征;

其他神经系统或运动功能,诸如睡眠相关的磨牙症、异常不自主运动障碍、异肢综合征、阿尔兹海默氏病(激越)、笨拙、阵挛性偏侧面肌痉挛、嗅觉神经发育不良、先天性颅神经麻痹、运动共济失调综合征、家族性周期性麻痹、先天性轻偏瘫、精细运动延迟、精细运动技能功能障碍、大肌肉运动延迟、多发性硬化症、先天性松弛性瘫痪、先天性霍纳氏(Horner's)综合征、儿童交替性偏瘫、运动发展延迟、大脑性瘫痪、手足徐动症样大脑性瘫痪、姿态控制(posturing)、假麻痹、精神运动性多动症、运动徐缓、联带运动、运动不能、赖利-戴(Riley-Day)综合征、和手足徐动症;

帕金森氏病/帕金森综合征,诸如帕金森综合征、药物诱导的帕金森综合征、写字过小症和帕金森氏病;

士气消沉,包括士气消沉和主观无能;

儿科发作行为和心境障碍,诸如注意力缺陷多动症、注意力缺陷病症、运动过度、

运动过度(新生儿)、对立违抗性障碍、暂时性抽搐症、持续性(慢性)运动或发声抽动障碍、刻板性运动障碍、刻板症、和图雷特综合征;

广泛性发育障碍,诸如孤独症谱系障碍、雷特氏(Rett's)综合征、阿斯伯格氏(Asperger's)综合征、广泛性发育障碍NOS、和阅读障碍;和

物质滥用或依赖性,诸如成瘾症、酒精中毒、可卡因依赖性、非法药物滥用、甲基苯丙胺滥用、甲基苯丙胺成瘾/依赖、甲基苯丙胺使用障碍、吗啡滥用、吗啡类似物滥用、烟碱依赖性、多物质滥用和处方药物滥用。

[0128] 在一些实施方案中,已确定所述患者患有22q11.2缺失综合征。在一些实施方案中,由于所述患者患有22q11.2缺失综合征,所述患者易倾向于发展精神病症。在一些实施方案中,已确定所述患者具有COMT单倍不足。在一些实施方案中,由于所述患者具有COMT单倍不足,所述患者易倾向于发展精神病症。

[0129] 在一些实施方案中,已确定所述患者患有腭心面(Velocardiofacial)综合征(VCFS)。在一些实施方案中,所述患有腭心面综合征的患者具有3Mb缺失。在一些实施方案中,所述3Mb缺失包括COMT和TBX1的缺失。在一些实施方案中,所述患有腭心面综合征的患者具有1.5Mb缺失。在一些实施方案中,所述1.5Mb缺失包括TBX1和COMT的缺失。

[0130] 在一些实施方案中,所述方法或用途还包括监测所述患者的一个或多个暴露相关的不良反应。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自超敏反应。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自具有或不具有皮肤病学反应的超敏反应。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自具有皮肤病学反应的超敏反应。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自不具有皮肤病学反应的超敏反应。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自变应性皮炎、血管性水肿、瘙痒和荨麻疹。

[0131] 在一些实施方案中,超敏感性为I型超敏感性。在一些实施方案中,超敏感性为IV型超敏感性。

[0132] 在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自荨麻疹、瘙痒症、变应性皮炎和血管性水肿。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自荨麻疹、变应性皮炎和血管性水肿。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应为超敏反应和皮疹。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应为皮疹。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自皮疹、荨麻疹和与血管性水肿一致的反应。

[0133] 在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自与血管性水肿一致的反应。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的与血管性水肿一致的不良反应选自面部、唇和口的肿胀和呼吸困难。

[0134] 在一些实施方案中,处于增加的一个或多个暴露相关的不良反应的风险的有需要的患者具有过敏史。在一些实施方案中,所述患者具有对一种或多种药物,例如青霉素(penicillin)或帕罗西汀(paroxetine);对一种或多种食物,例如,鸡蛋、牛奶、花生、树坚果、鱼、甲壳类动物、小麦或大豆;和/或对猫的过敏史。在一些实施方案中,所述患者具有荨麻疹史。

[0135] 在一些实施方案中,所述方法或用途还包括向正在经历一个或多个暴露相关的不

良反应的患者施用选自类固醇和抗组胺的一种或多种药物。在一些实施方案中,所述类固醇为全身糖皮质激素,诸如泼尼松(prednisone)。在一些实施方案中,所述类固醇为氢化可的松(hydrocortisone)乳霜。在一些实施方案中,所述抗组胺为苯海拉明(diphenhydramine)。

[0136] 在一些实施方案中,所述患者还正在被施用地高辛(digoxin),并且所述方法还包括向所述患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂。在一些实施方案中,减少地高辛的剂量。

[0137] 在一些实施方案中,所述患者还正在被施用地高辛,并且所述方法还包括向所述患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂,随后确定所述患者开始用地高辛治疗,以及继续向所述患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂。在一些实施方案中,减少地高辛的剂量。

[0138] 在一些实施方案中,所述患者还正在被施用地高辛,并且所述方法还包括向所述患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂,其中所述施用产生比单独施用地高辛的患者的平均地高辛 $C_{\max}$ 高约1.5至2.5倍的平均地高辛 $C_{\max}$,和/或比单独施用地高辛的患者的平均地高辛 $AUC_{0-\infty}$ 高约1至约2倍的平均地高辛 $AUC_{0-\infty}$ 。

[0139] 在一些实施方案中,所述患者为细胞色素P450 2D6 (CYP2D6) 的弱代谢者。在某些实施方案中,所述患者具有CYP2D6弱代谢者基因型。在某些实施方案中,所述CYP2D6弱代谢者基因型选自CYP2D6G1846A基因型或CYP2D6C100T基因型。在某些实施方案中,所述CYP2D6弱代谢者基因型为CYP2D6G1846A (AA) 基因型或CYP2D6G1846A (AG) 基因型中的一者。在某些实施方案中,所述CYP2D6弱代谢者基因型为CYP2D6G1846A (AA) 基因型。在某些实施方案中,所述CYP2D6弱代谢者基因型为CYP2D6C100T (TT) 基因型或CYP2D6C100T (CT) 基因型中的一者。在某些实施方案中,所述CYP2D6弱代谢者基因型为CYP2D6C100T (TT) 基因型。在一些实施方案中,所述具有CYP2D6弱代谢者基因型的患者被施用每日一次约40mg缬苯那嗪游离碱的量。

[0140] 在一些实施方案中,向为CYP2D6的弱代谢者的患者的施用导致(+)- α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇的暴露增加。在一些实施方案中,向为CYP2D6的弱代谢者的患者的施用导致一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的风险增加。在一些实施方案中,向为CYP2D6的弱代谢者的患者的施用导致患者的QT间隔延长。在某些实施方案中,所述治疗有效量小于向非CYP2D6弱代谢者的患者施用的量。在某些实施方案中,所述治疗有效量为与向非CYP2D6弱代谢者的患者施用的量相同的量。

[0141] 本文中还提供药物组合物,其包含作为活性药物成分的VMAT2抑制剂,与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0142] 本文中还提供用于治疗患有疾病或病症的患者的包含治疗有效量的选自缬苯那嗪(+)- α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇及其药学上可接受的盐和/或同位素变体的VMAT2抑制剂的组合物,其中正监测所述患者的一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状。

[0143] 在一些实施方案中,所述患者为成人。

[0144] 在一些实施方案中,所述组合物还包括在施用减少的量或减少的剂量的VMAT2抑制剂之后,基于患者耐受一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的能力中断施用所述组合物的步骤。在一些实施方案中,中断施用持续第一时间段,诸如至少一周,例如,1、2、3

或4周,然后以VMAT2抑制剂的减少的剂量继续施用组合物。

[0145] 在一些实施方案中,所述组合物还包括告知患者或医护工作者向所述患者施用VMAT2抑制剂可导致一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的步骤。在一些实施方案中,所述组合物还包括告知患者或医护工作者向所述患者施用VMAT2抑制剂可导致一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的风险增加的步骤。在一些实施方案中,所述组合物还包括告知患者或医护工作者向所述患者施用VMAT2抑制剂可导致先前存在的帕金森综合征或帕金森样病征或症状恶化的步骤。在一些实施方案中,所述组合物还包括告知患者向医护工作者报告任何临床显著的帕金森样病征或症状的步骤。

[0146] 在一些实施方案中,不向患有先前存在的帕金森综合征的患者施用所述组合物。在一些实施方案中,所述组合物还包括在开始用VMAT2抑制剂治疗之前确定所述患者是否患有先前存在的帕金森综合征的步骤。

[0147] 在一些实施方案中,所述组合物包括向正在经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用用于治疗帕金森病的一种或多种药物的步骤。在一些实施方案中,所述药物为多巴胺脱羧酶抑制剂与多巴胺前体组合,例如,多巴胺脱羧酶抑制剂卡比多巴或苄丝肼与多巴胺前体左旋多巴组合。在一些实施方案中,所述药物为儿茶酚-o-甲基转移酶(COMT)抑制剂,诸如恩他卡朋、托卡朋或阿片哌酮。在一些实施方案中,所述药物为多巴胺脱羧酶抑制剂与多巴胺前体组合,进一步与COMT抑制剂组合。在一些实施方案中,所述药物为多巴胺激动剂,诸如普拉克索、罗匹尼罗、阿朴吗啡、溴麦角环肽或罗替戈汀。在一些实施方案中,所述药物为单胺氧化酶B抑制剂,诸如司来吉兰、雷沙吉兰或沙芬酰胺。在一些实施方案中,所述药物为金刚烷胺。在一些实施方案中,所述药物为抗胆碱能药物,诸如苯海索或苯托品。在一些实施方案中,所述药物选自左旋多巴、卡比多巴和阿片哌酮。在一些实施方案中,所述药物选自左旋多巴、卡比多巴和恩他卡朋。在一些实施方案中,所述药物为左旋多巴与卡比多巴和阿片哌酮组合。在一些实施方案中,所述药物选自利斯的明、卡利拉嗪和帕利哌酮。

[0148] 在一些实施方案中,在施用治疗有效量的VMAT2抑制剂之前,所述患者具有<0.3的辛普森-安格斯量表评分。在一些实施方案中,在施用治疗有效量的VMAT2抑制剂之后,所述患者具有辛普森-安格斯量表评分>1的变化。

[0149] 在一些实施方案中,在施用之前,所述患者处于增加的经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的风险。

[0150] 在一些实施方案中,所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为正在被共同施用一种或多种抗精神病药、抗抑郁药、抗癫痫药或已知可引起帕金森综合征的其他药物的患者。在一些实施方案中,所述患者正在被共同施用选自以下的一种或多种药物:氨氯地平、阿托品、苯托品、氯硝西洋、氯氮平、氟西汀、加巴喷丁、拉莫三嗪、赖诺普利、锂、卢拉西酮、奥氮平、氧可酮、帕利哌酮、普瑞巴林、哌唑嗪、喹硫平、替沃噻吨、替扎尼定、丙戊酸和丙戊酸盐。在一些实施方案中,所述正在被共同施用一种或多种其他药物的患者是临床稳定的。

[0151] 在一些实施方案中,所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为正在被共同施用一种或多种抗精神病药物的患者。在一些实施方案中,所述抗精神病药物为典型的抗精神病药物。在一些实施方案中,所述典型的抗精神病药物为氟非那嗪、

氟哌啶醇、洛沙平、吗茛酮、羟哌氯丙嗪、哌咪清、舒必利、硫利哒嗪或三氟吡拉嗪。在一些实施方案中,所述抗精神病药物为非典型的抗精神病药物。在一些实施方案中,所述非典型的抗精神病药物为阿立哌唑、阿塞那平、氯氮平、伊潘立酮、奥氮平、帕利哌酮、喹硫平、利培酮或齐拉西酮。在一些实施方案中,所述非典型的抗精神病药物为氯氮平。

[0152] 在一些实施方案中,所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为患有先前存在的帕金森综合征的患者。在一些实施方案中,所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为患有先前存在的帕金森氏病(也被称作特发性帕金森氏病)的患者。在一些实施方案中,所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为患有先前存在的选自以下的病况的患者:皮质基底节变性、路易体痴呆、药物诱导的帕金森综合征、特发性震颤、多系统萎缩、进行性核上性麻痹和血管性帕金森综合征。在一些实施方案中,所述处于增加的经历临床显著的帕金森样病征或症状的风险的患者为患有先前存在的步态障碍的患者。在一些实施方案中,所述患有先前存在的病况的患者是临床稳定的。

[0153] 在一些实施方案中,在施用治疗有效量的VMAT2抑制剂之前,所述患者具有 ≥ 0.3 的辛普森-安格斯量表评分。在一些实施方案中,在施用治疗有效量的VMAT2抑制剂之后,所述患者具有辛普森-安格斯量表评分 >1 的变化。

[0154] 在一些实施方案中,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自移动困难或丧失自主移动肌肉的能力、震颤、步态紊乱和流涎。在一些实施方案中,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自运动不能、严重震颤、步态紊乱(拖曳、慌张步态)和流涎。在一些实施方案中,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自跌倒、步态紊乱、震颤、流涎和运动功能减退。在一些实施方案中,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状选自颤抖、身体僵硬、移动或行走困难和保持平衡困难。

[0155] 在一些实施方案中,在开始向患者施用VMAT2抑制剂或增加向患者施用的VMAT2抑制剂的剂量后,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状在头两周内出现。

[0156] 在一些实施方案中,所述组合物还包括如果所述患者在开始或增加向所述患者施用的VMAT2抑制剂的剂量之后在头两周内未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状,则选择继续用VMAT2抑制剂治疗的患者的步骤。

[0157] 在一些实施方案中,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状在施用VMAT2抑制剂的头两周内出现。在一些实施方案中,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状在增加向患者施用的VMAT2抑制剂的量的头两周内出现。

[0158] 在一些实施方案中,在中断施用VMAT2抑制剂后,所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状中的至少一者的严重度降低。在一些实施方案中,在中断施用VMAT2抑制剂后,解决了所述一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状中的至少一者。在另一实施方案中,所述VMAT2抑制剂为二甲苯磺酸缙苯那嗪。

[0159] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂选自缙苯那嗪及其药学上可接受的盐和/或同位素变体。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪盐。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪甲苯磺酸盐。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂为缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐。在一些实施方案中,所述缙苯那嗪的二甲苯磺酸盐是无定形。

[0160] 在一些实施方案中,所述缬苯那嗪的二甲苯磺酸盐基本上是无定形的。在一些实施方案中,所述缬苯那嗪的二甲苯磺酸盐是基本上结晶的。在一些实施方案中,所述结晶的缬苯那嗪的二甲苯磺酸盐具有包含在 6.3 、 17.9 和 $19.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的 $2-\theta$ 角处的X-射线衍射峰的XRPD衍射图。在一些实施方案中,所述结晶的缬苯那嗪的二甲苯磺酸盐具有包含在 6.3 和 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的 $2-\theta$ 角处的X-射线衍射峰的XRPD衍射图。在一些实施方案中,所述结晶的缬苯那嗪的二甲苯磺酸盐具有包含在 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的 $2-\theta$ 角处的X-射线衍射峰的XRPD衍射图。在一些实施方案中,晶型I具有的DSC温谱图包含具有约 240°C 的起始温度和约 243°C 的峰的吸热事件。

[0161] 在一些实施方案中,口服施用所述组合物。在一些实施方案中,所述组合物以片剂或胶囊的形式施用。

[0162] 在一些实施方案中,所述组合物是随食物或不随食物施用。

[0163] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约 20mg 至约 160mg 、约 20mg 至约 150mg 、约 20mg 至约 140mg 、约 20mg 至约 130mg 、约 20mg 至 120mg 、约 30mg 至 120mg 、或约 40mg 至约 120mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约 20mg 至约 100mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约 20mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约 40mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约 50mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约 60mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约 70mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约 80mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约 100mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于每日一次约 120mg 的量施用。

[0164] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约 20mg 至约 160mg 、约 20mg 至约 150mg 、约 20mg 至约 140mg 、约 20mg 至约 130mg 、约 20mg 至 120mg 、约 30mg 至 120mg 、或约 40mg 至约 120mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约 20mg 至约 100mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约 20mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约 40mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约 50mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约 60mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约 70mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约 80mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约 100mg 的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以等同于约 120mg 的量施用。

[0165] 在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约 20mg 至约 160mg 、约 20mg 至约 150mg 、约 20mg 至约 140mg 、约 20mg 至约 130mg 、约 20mg 至 120mg 、约 30mg 至 120mg 、或约 40mg 至约 120mg 缬苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约 20mg 至约 100mg 的缬苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约 20mg 缬苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约 40mg 缬苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约 50mg 缬苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约 60mg 缬苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约 70mg 缬苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约 80mg 缬苯

那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约100mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于每日一次约120mg缙苯那嗪游离碱的量。

[0166] 在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约20mg至约160mg、约20mg至约150mg、约20mg至约140mg、约20mg至约130mg、约20mg至120mg、约30mg至120mg、或约40mg至约120mg的缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约20mg至约100mg的缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约20mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约40mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约50mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约60mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约70mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约80mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约100mg缙苯那嗪游离碱的量。在一些实施方案中,所述治疗有效量为等同于约120mg缙苯那嗪游离碱的量。

[0167] 在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约10%的向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约20%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约30%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约40%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约50%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约60%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约70%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约80%的治疗有效量。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量是减少至少约90%的治疗有效量。

[0168] 在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量比向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量少10至90%。在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量比向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量少20至80%。在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量比向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量少30至70%。在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量比向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量少40至60%。在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量比向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量少约50%。在一些实施方案中,向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量为约20mg至约120mg/天。在一些实施方案中,向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量为每日一次约40mg、约60mg或80mg。

[0169] 在某些实施方案中,所述VMAT2抑制剂的减少的量为每天约10mg至约80mg、约10mg至约70mg、约10mg至约60mg、约10mg至约50mg、约10mg至约40mg、约10mg至约30mg、约20mg至约80mg、约20mg至约70mg、约20mg至约60mg、约20mg至约50mg、约20mg至约40mg、约20mg至约

30mg、约30mg至约80mg、约30mg至约70mg、约30mg至约60mg、约30mg至约50mg、约30mg至约40mg的缙苯那嗪。在另一实施方案中，每日一次施用所述VMAT 2抑制剂。

[0170] 在某些实施方案中，所述VMAT2抑制剂的减少的量或减少的剂量为每天约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg缙苯那嗪。在另一实施方案中，每日一次施用所述VMAT 2抑制剂。

[0171] 例如，其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量为约40mg/天，个体可接受约36、35、32、30、28、25、24、20、16、12、8或4mg/天的减少的剂量。同样，其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量为约60mg/天，个体可接受约56、50、48、45、40、32、30、24、16或8/天的减少的剂量。同样，其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的量为约80mg/天，个体可接受约72、64、60、56、50、48、45、40、32、30、24、20、16或8/天的减少的剂量。在另一实施方案中，每日一次施用所述VMAT2抑制剂。

[0172] 例如，其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约40mg/天，个体可接受约4至36mg/天、约8至32mg/天、约12至28mg/天、约16至24mg/天，或在某些实施方案中，约20mg/天的减少的剂量。在一些实施方案中，其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约80mg/天，个体可接受约8至72mg/天、约16至64mg/天、约24至56mg/天、约32至48mg/天，或在某些实施方案中，约24mg/天的减少的剂量。在另一实施方案中，每日一次施用所述VMAT2抑制剂。

[0173] 在一些实施方案中，其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约40mg/天，个体可接受约5至35mg/天、约10至30mg/天、约15至30mg/天、约15至25mg/天，或在某些实施方案中，约20mg/天或约30mg/天的减少的剂量。在一些实施方案中，其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约40mg/天，个体可接受每隔一天约40mg的相同剂量，每隔一天约5至35mg、每隔一天约10至30mg、每隔一天约15至30mg、每隔一天约15至25mg，或在某些实施方案中，每隔一天约20mg或每隔一天约30mg的减少的剂量。

[0174] 在一些实施方案中，其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约60mg/天，个体可接受约5至75mg/天、约10至70mg/天、约15至65mg/天、约20至60mg/天、约25至55mg/天、约30至50mg/天，或在某些实施方案中，约40mg/天的减少的剂量。在一些实施方案中，其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约60mg/天，个体可接受每隔一天约60mg的相同剂量，每隔一天约5至75mg、每隔一天约10至70mg、每隔一天约15至65mg、每隔一天约20至60mg、每隔一天约25至55mg、每隔一天约30至50mg，或在某些实施方案中，每隔一天约40mg的减少的剂量。

[0175] 在一些实施方案中，其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约80mg/天，个体可接受约5至75mg/天、约10至70mg/天、约15至65mg/天、约20至60mg/天、约25至55mg/天、约30至50mg/天，或在某些实施方案中，约40mg/天的减少的剂量。在一些实施方案中，其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历

一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约80mg/天,个体可接受每隔一天约80mg的相同剂量,每隔一天约5至75mg、每隔一天约10至70mg、每隔一天约15至65mg、每隔一天约20至60mg、每隔一天约25至55mg、每隔一天约30至50mg,或在某些实施方案中,每隔一天约40mg的减少的剂量。

[0176] 在一些实施方案中,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约80mg/天,个体可接受约10至75mg/天、约20至70mg/天、约30至65mg/天、约40至65mg/天、约45至45mg/天,或在某些实施方案中,约60mg/天的减少的剂量。在一些实施方案中,其中向因施用VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者施用的剂量为约80mg/天,个体可接受每隔一天约80mg的相同剂量,每隔一天约10至75mg、每隔一天约20至70mg、每隔一天约30至65mg、每隔一天约40至65mg、每隔一天约45至45mg,或在某些实施方案中,每隔一天约60mg的减少的剂量。

[0177] 在一些实施方案中,其中因施用第一治疗有效量的VMAT2抑制剂而未经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者,所述患者可接受第二治疗有效量,其中所述第二治疗有效量可为与第一治疗有效量相比相同或更高的剂量。在一些其他实施方案中,所述第一治疗有效量为约30至100mg的量并且所述第二治疗有效量为约40mg至约120mg的量。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg和约100mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第二治疗有效量为约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg和约120mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约80mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约80mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约80mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约80mg缙苯那嗪游离碱/天。

[0178] 在一些实施方案中,其中因施用第一治疗有效量的VMAT2抑制剂而经历一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的患者,所述患者可接受第二治疗有效量,其中所述第二治疗有效量为小于第一治疗有效量的量。在一些其他实施方案中,所述第一治疗有效量为约30至100mg的量并且所述第二治疗有效量为约40mg至约120mg的量。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg和约100mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第二治疗有效量为约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg或约60mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约30mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约80mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约40mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约80mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约

60mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约30mg缙苯那嗪游离碱/天。在一些实施方案中,所述第一治疗有效量为约60mg缙苯那嗪游离碱/天,并且所述第二治疗有效量为约20mg缙苯那嗪游离碱/天。

[0179] 在一些实施方案中,所述组合物以历时12小时时间段足以实现约15ng至约60ng/mL血浆的(+)- α -DHTBZ的最大血浆浓度(C_{max})和大约C_{max}的约至少33%至50%的最小血浆浓度(C_{min})的量施用。在一些实施方案中,所述VMAT2抑制剂以历时约8小时至约24小时的时间段足以实现以下的量施用:(i) 约15ng至约60ng的(+)- α -DHTBZ/mL血浆的治疗浓度范围;和(ii) 至少15ng(+)- α -DHTBZ/mL血浆的阈值浓度。

[0180] 在一些实施方案中,所述组合物以第一量施用持续第一时间段,然后将所述量增加至第二量。在一些实施方案中,所述第一时间段为一周。在一些实施方案中,所述第一时间段是超过一周,诸如两周、三周或四周。在一些实施方案中,所述第一时间段为一个月、两个月、三个月或更长。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第二量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第二量等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。

[0181] 在一些实施方案中,所述组合物以第一量施用持续第一时间段,然后将所述量减少至第二量。在一些实施方案中,所述第一时间段为一周。在一些实施方案中,所述第一时间段是超过一周,诸如两周、三周或四周。在一些实施方案中,所述第一时间段为一个月、两个月、三个月或更长。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第二量等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第二量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱并且所述第二量等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱并且所述第二量等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱并且所述第二量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。

[0182] 在一些实施方案中,所述组合物以第一量施用持续第一时间段并中断施用所述VMAT抑制剂。在一些实施方案中,所述第一时间段为一周。在一些实施方案中,所述第一时间段是超过一周,诸如两周、三周或四周。在一些实施方案中,所述第一时间段为一个月、两个月、三个月或更长。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约40mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约60mg缙苯那嗪游离碱。在一些实施方案中,所述第一量等同于每日一次约80mg缙苯那嗪游离碱。

[0183] 在一些实施方案中,向患者施用所述组合物以治疗神经或精神疾病或病症。在一些实施方案中,所述神经或精神疾病或病症为多动性运动障碍、心境障碍、双相障碍、精神分裂症、分裂情感障碍、心境障碍中的躁狂症、心境障碍中的抑郁症、难治性强迫症、与莱施-奈恩综合征相关的神经功能障碍、与阿尔兹海默氏病相关的激越、脆性X染色体综合征或脆性X染色体相关的震颤-共济失调综合征、孤独症谱系障碍、雷特氏综合征、或舞蹈症-棘红细胞增多症。

[0184] 在一些实施方案中,所述神经或精神疾病或病症为多动性运动障碍。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为迟发性运动障碍。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为抽搐症。在一些实施方案中,所述抽搐症为图雷特综合征。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为亨廷顿氏病。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为舞蹈病样运动、全身性肌张力障碍、局灶性肌张力障碍和肌阵挛运动。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为与亨廷顿氏病相关的舞蹈症。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为共济失调、舞蹈症、肌张力障碍、亨廷顿氏病、肌阵挛、不宁腿综合征或震颤。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为除亨廷顿氏病以外的疾病或病症。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为除亨廷顿氏病以外的疾病或病症并且所述VMAT2抑制剂为氘代丁苯那唑或丁苯那唑。

[0185] 在一些实施方案中,所述神经或精神疾病或病症为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的多动性运动障碍。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的迟发性运动障碍。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的抽搐症。在一些实施方案中,所述抽搐症为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的图雷特综合征。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的亨廷顿氏病。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的舞蹈病样运动、全身性肌张力障碍、局灶性肌张力障碍和肌阵挛运动。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的与亨廷顿氏病相关的舞蹈症。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的共济失调、舞蹈症、肌张力障碍、亨廷顿氏病、肌阵挛、不宁腿综合征或震颤。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的除亨廷顿氏病以外的疾病或病症。在一些实施方案中,所述多动性运动障碍为具有智力和发育性残疾(IDD)的患者的除亨廷顿氏病以外的疾病或病症并且所述VMAT2抑制剂为氘代丁苯那唑或丁苯那唑。

[0186] 在一些实施方案中,所述智力和发育性残疾(IDD)包括智力残疾和发育性残疾。在一些实施方案中,所述智力和发育性残疾(IDD)为智力残疾。在一些实施方案中,所述智力和发育性残疾(IDD)为发育性残疾。在一些实施方案中,所述智力和发育性残疾(IDD)特征在于身体部分或身体系统受影响。在另一实施方案中,所述身体部分或身体系统选自神经系统、感觉系统、代谢和退化系统。

[0187] 在一些实施方案中,向患者施用所述组合物以治疗选自以下的疾病或病症:

共济失调或脊髓性肌萎缩,诸如脊髓小脑共济失调17型(SCA17)/HDL4、共济失调、脊髓性肌萎缩、肌萎缩侧索硬化、家族性肌萎缩侧索硬化、先天性延髓脊髓性肌萎缩、齿状核-红核-苍白球-丘脑下部(dentatorubral-pallidoluytian)萎缩、遗传性运动神经元疾病和遗传性痉挛性截瘫;

舞蹈症,诸如良性遗传性舞蹈症、舞蹈症、与线粒体疾病/病因相关的舞蹈症、与威尔逊氏病相关的舞蹈症、妊娠舞蹈病、舞蹈症-棘红细胞增多症、药物诱导的舞蹈症、偏侧投掷症、风湿性/西登哈姆氏舞蹈症、和甲状腺毒性舞蹈症/甲状腺机能亢进性舞蹈症;

先天性畸形、变形或异常,诸如安吉曼综合征、先天性神经病症、艾卡迪氏综合征、神经纤维瘤病、先天性面部神经发育不良、莫比乌斯II综合征、柯卡恩氏综合征、舍格伦-拉松综合征、劳-穆-巴-比氏综合征、脆性X染色体综合征和普拉德-威利综合征;

痴呆,诸如AIDS相关痴呆、阿尔兹海默氏病、先天性神经变性、路易体痴呆、微梗死性痴呆、早老性痴呆、老年期痴呆和血管性痴呆;

口腔、唾液腺和颌的疾病,诸如舌痛/灼口综合征和颞下颌关节病;

运动障碍,诸如咽部运动障碍、运动障碍、运动障碍(新生儿)、运动障碍(食管)、左旋多巴诱导的运动障碍、发作性运动诱发性运动障碍、发作性非运动诱发性运动障碍和呼吸运动障碍;

肌张力障碍,诸如眼睑痉挛、颊舌综合征、药物诱导的急性肌张力障碍、肌张力障碍、早期发作原发性肌张力障碍、遗传性扭转肌张力障碍、手肌张力障碍/指痉挛、特发性非家族性肌张力障碍、特发性口面肌张力障碍/迈热氏(Meige's)病、喉肌张力障碍、口和下颌肌张力障碍、和痉挛性斜颈/颈肌张力障碍;

内分泌、营养和代谢疾病,诸如威尔逊氏病、糖尿病、肥胖症、综合征X、和莱施-奈恩综合征;

癫痫,诸如Baltic肌阵挛性癫痫、良性家族性新生儿惊厥、癫痫、先天性癫痫、拉福拉氏肌阵挛性癫痫、婴儿的严重肌阵挛性癫痫和惊厥;

习惯与冲动障碍,诸如暴食症、偷窃癖、冲动控制障碍、拔毛发癖、间歇性暴发性障碍、病理性赌博和纵火狂;

亨廷顿氏病或相关病症,诸如亨廷顿氏病、亨廷顿氏病样综合征1至3、亨廷顿氏舞蹈症、和X连锁McLeod神经细胞增多症(Neurocanthocytosis)综合征;

情感或精神病,诸如精神分裂症、精神病、躁狂症、双相障碍、抑郁症、和心境障碍;

其他疾病或病症,诸如乱摸、运动功能减退、运动功能减退(新生儿)、运动障碍、兔唇综合征、痉挛状态、上下现象、哮喘、癌症、先天性眼球震颤、家族性偏瘫性偏头痛、胎儿运动障碍和类风湿性关节炎;

神经、应激相关和躯体形式障碍,诸如社交焦虑症、恐慌症、广泛性焦虑症、强迫症、创伤后应激障碍、和心因性运动障碍;

基底神经节的其他退行性疾病,诸如泛酸盐激酶相关的神经变性、进行性核上性麻痹、多系统萎缩、阅读障碍、基底神经节变性和神经铁蛋白病;

其他锥体外和运动障碍,诸如偏侧投掷症、锥体外病症、特发性震颤、颈痉挛、肌张力过度、静坐不能、颤搐/偏侧投掷症、肌阵挛、和不宁腿综合征/威利斯-埃克博姆氏综合征;

其他神经系统或运动功能,诸如睡眠相关的磨牙症、异常不自主运动障碍、异肢综合征、阿尔兹海默氏病(精神激动)、笨拙、阵挛性偏侧面肌痉挛、嗅觉神经发育不良、先天性颅神经麻痹、运动共济失调综合征、家族性周期性麻痹、先天性轻偏瘫、精细运动延迟、精细运动技能功能障碍、大肌肉运动延迟、多发性硬化症、先天性松弛性瘫痪、先天性霍纳氏综合征、儿童时期交替偏瘫、运动发展延迟、大脑性瘫痪、手足徐动症样大脑性瘫痪、姿态控制、假麻痹、精神运动性多动症、运动徐缓、联带运动、运动不能、赖利-戴综合征和手足徐动症;

帕金森氏/帕金森综合征,诸如帕金森综合征、药物诱导的帕金森综合征、写字过小症和帕金森氏病;

士气消沉,包括士气消沉和主观无能;

小儿科发作动作和心境障碍,诸如注意力缺陷多动症、注意力缺陷病症、运动过度、运动过度(新生儿)、对立违抗性障碍、暂时性抽搐症、持续性(慢性)运动或发声抽动障碍、刻板性运动障碍、刻板症、和图雷特综合征;

广泛性发育障碍,诸如孤独症谱系障碍、雷特氏综合征、阿斯伯格氏综合征、广泛性发育障碍NOS、和阅读障碍;和

物质滥用或依赖性,诸如成瘾症、酒精中毒、可卡因依赖性、非法药物滥用、甲基苯丙胺滥用、甲基苯丙胺成瘾/依赖性、甲基苯丙胺使用障碍、吗啡滥用、吗啡类似物滥用、烟碱依赖性、多物质滥用和处方药物滥用。

[0188] 在一些实施方案中,已确定所述患者患有22q11.2缺失综合征。在一些实施方案中,由于所述患者患有22q11.2缺失综合征,所述患者易倾向于发展精神病症。在一些实施方案中,已确定所述患者具有COMT单倍不足。在一些实施方案中,由于所述患者具有COMT单倍不足,所述患者易倾向于发展精神病症。

[0189] 在一些实施方案中,已确定所述患者患有腭心面综合征(VCFs)。在一些实施方案中,所述患有腭心面综合征的患者具有3Mb缺失。在一些实施方案中,所述3Mb缺失包括COMT和TBX1的缺失。在一些实施方案中,所述患有腭心面综合征的患者具有1.5Mb缺失。在一些实施方案中,所述1.5Mb缺失包括TBX1和COMT的缺失。

[0190] 本文中所述的各个和每种方法、组合物或用途还任选地包含限制“如果所述VMAT2抑制剂为氘代丁苯那嗪或丁苯那嗪,则向所述患者施用所述VMAT2抑制剂以治疗除亨廷顿氏病以外的神经或精神疾病或病症”。

[0191] 在一些实施方案中,所述组合物还包括监测所述患者的一个或多个暴露相关的不良反应的步骤。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自超敏反应。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自具有或不具有皮肤病学反应的超敏反应。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自具有皮肤病学反应的超敏反应。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自不具有皮肤病学反应的超敏反应。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自变应性皮炎、血管性水肿、瘙痒和荨麻疹。

[0192] 在一些实施方案中,超敏感性为I型超敏感性。在一些实施方案中,超敏感性为IV型超敏感性。

[0193] 在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自荨麻疹、瘙痒症、变应性皮炎和血管性水肿。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自荨麻疹、变应性皮炎和血管性水肿。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应为超敏反应和皮疹。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应为皮疹。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自皮疹、荨麻疹和与血管性水肿一致的反应。

[0194] 在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的不良反应选自与血管性水肿一致的反应。在一些实施方案中,所述一个或多个暴露相关的与血管性水肿一致的不良反应选自面部、唇和口的肿胀和呼吸困难。

[0195] 在一些实施方案中,处于增加的一个或多个暴露相关的不良反应的风险的有需要的患者具有过敏史。在一些实施方案中,所述患者具有对一种或多种药物,例如青霉素或帕

罗西汀；对一种或多种食物，例如，鸡蛋、牛奶、花生、树坚果、鱼、甲壳类动物、小麦或大豆；和/或对猫的过敏史。在一些实施方案中，所述患者具有荨麻疹史。

[0196] 在一些实施方案中，所述组合物还包括向正在经历一个或多个暴露相关的不良反应的患者施用选自类固醇和抗组胺的一种或多种药物的步骤。在一些实施方案中，所述类固醇为全身糖皮质激素，诸如泼尼松。在一些实施方案中，所述类固醇为氢化可的松乳霜。在一些实施方案中，所述抗组胺为苯海拉明。

[0197] 在一些实施方案中，所述患者还正在被施用地高辛，并且所述方法还包括向所述患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂。在一些实施方案中，减少地高辛的剂量。

[0198] 在一些实施方案中，所述患者还正在被施用地高辛，并且所述方法还包括向所述患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂，随后确定所述患者开始用地高辛治疗，以及继续向所述患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂。在一些实施方案中，减少地高辛的剂量。

[0199] 在一些实施方案中，所述患者还正在被施用地高辛，并且所述方法还包括向所述患者施用治疗有效量的VMAT2抑制剂，其中所述施用产生比单独施用地高辛的患者的平均地高辛 $C_{\max}$ 高约1.5至2.5倍的平均地高辛 $C_{\max}$ ，和/或比单独施用地高辛的患者的平均地高辛 $AUC_{0-\infty}$ 高约1至约2倍的平均地高辛 $AUC_{0-\infty}$ 。

[0200] 在一些实施方案中，所述患者为细胞色素P450 2D6 (CYP2D6) 的弱代谢者。在某些实施方案中，所述患者具有CYP2D6弱代谢者基因型。在某些实施方案中，所述CYP2D6弱代谢者基因型选自CYP2D6G1846A基因型或CYP2D6C100T基因型。在某些实施方案中，所述CYP2D6弱代谢者基因型为CYP2D6G1846A (AA) 基因型或CYP2D6G1846A (AG) 基因型中的一者。在某些实施方案中，所述CYP2D6弱代谢者基因型为CYP2D6G1846A (AA) 基因型。在某些实施方案中，所述CYP2D6弱代谢者基因型为CYP2D6C100T (TT) 基因型或CYP2D6C100T (CT) 基因型中的一者。在某些实施方案中，所述CYP2D6弱代谢者基因型为CYP2D6C100T (TT) 基因型。在一些实施方案中，所述具有CYP2D6弱代谢者基因型的患者被施用每日一次约40mg缬苯那嗪游离碱的量。

[0201] 在一些实施方案中，向为CYP2D6的弱代谢者的患者的施用导致(+) - α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇的暴露增加。在一些实施方案中，向为CYP2D6的弱代谢者的患者的施用导致一个或多个临床显著的帕金森样病征或症状的风险增加。在一些实施方案中，向为CYP2D6的弱代谢者的患者的施用导致患者的QT间隔延长。在某些实施方案中，所述治疗有效量小于向非CYP2D6弱代谢者的患者施用的量。在某些实施方案中，所述治疗有效量为与向非CYP2D6弱代谢者的患者施用的量相同的量。

[0202] 赋形剂的选择在很大程度上取决于多种因素，诸如特定的施用方式、所述赋形剂对所述活性成分的溶解度和稳定性的影响以及剂型的性质。

[0203] 本文提供的药物组合物可以以单位剂量形式或多剂量形式提供。本文中使用的单位剂量形式表示适合用于施用给人和动物受试者并如本领域已知地单独包装的物理上离散的单元。每个单位剂量含有预定量的足以产生期望治疗效果的活性成分，以及所需的药用载体或赋形剂。单位剂量形式的实例包括安瓿、注射器、以及单独包装的片剂和胶囊。单位剂量形式可以以其部分或多份施用。多剂量形式是被包装在单个容器中以被分离的单位剂量形式施用的多个相同的单位剂量形式。多剂量形式的实例包括小瓶、片剂或胶囊的瓶

子、或品脱或加仑的瓶子。

[0204] 本文提供的药物组合物可以单独施用,或与本文提供的一种或多种其他化合物、一种或多种其他活性成分组合施用。本文提供的药物组合物可以配制为多种用于口服施用、胃肠外施用和局部施用的剂型。所述药物组合物还可以配制为调释剂型,包括延迟释放剂型、延长释放剂型、持久释放剂型、持续释放剂型、脉冲释放剂型、控制释放剂型、加速和快速释放剂型、靶向释放剂型、程序化释放剂型和胃滞留剂型。这些剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备。本文提供的药物组合物可以单次施用或以时间间隔多次施用。应当理解,精确剂量和治疗的持续时间可以随正在治疗的患者的年龄、重量和状况而变化,并且可以使用已知的试验方案或通过从体内或体外试验或诊断数据外推而经验地确定。进一步理解,对于任何特定个体,应当根据个体需要和施用或监督制剂给药的人员的专业判断随时间调整具体剂量方案。

口服施用

[0205] 本文提供的药物组合物可以以用于口服施用的固体、半固体或液体剂型提供。本文中使用的口服施用还包括口腔含服施用、舌施用和舌下施用。合适的口服剂型包括,但不限于,片剂、胶囊、丸剂、糖锭、锭剂、软锭剂、扁囊剂、小丸、含药口香糖、颗粒剂、整装粉剂、泡腾的或非泡腾的粉剂或颗粒剂、溶液、乳剂、混悬液、溶液、糯米纸囊剂、喷洒剂、酏剂和糖浆剂。除所述活性成分外,所述药物组合物可以含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,包括但不限于,粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、着色剂、染料迁移抑制剂、甜味剂和矫味剂。

[0206] 粘合剂或制粒剂给片剂赋予粘聚性以确保片剂在受压后保持完整。合适的粘合剂或制粒剂包括但不限于,淀粉,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉(例如, STARCH 1500);明胶;糖,诸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖;天然的和合成的树胶,诸如阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸盐、鹿角菜提取物、潘瓦尔胶、印度胶、车前皮粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、硅酸镁铝、落叶松阿拉伯半聚乳糖、黄蓍胶粉末和瓜尔胶;纤维素,诸如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);微晶纤维素,诸如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA);及其混合物。合适的填充剂包括但不限于:滑石粉、碳酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、葡聚糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉、及其混合物。所述粘合剂或填充剂可以以约50重量%至约99重量%存在于本文提供的药物组合物中。

[0207] 合适的稀释剂包括但不限于磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和糖粉末。某些稀释剂,诸如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇,当以足够量存在时,可以给某些压制片剂赋予允许通过咀嚼在口中崩解的特性。这样的压制片剂可以用作咀嚼片剂。

[0208] 合适的崩解剂包括但不限于:琼脂;皂粘土;纤维素,诸如甲基纤维素和羧甲基纤维素;木材制品;天然海绵;阳离子-交换树脂;海藻酸;树胶,诸如瓜尔胶和硅酸镁铝HV;柑橘浆;交联的纤维素,诸如交联羧甲基纤维素;交联的聚合物,诸如交联维酮;交联淀粉;碳酸钙;微晶纤维素,诸如淀粉羟乙酸钠;波拉克林钾;淀粉,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预胶化淀粉;粘土;褐藻酸(alginate);及其混合物。在本文提供的药物组合物中的崩解剂

的量随制剂的类型而变化,且是本领域普通技术人员可容易识别的。本文提供的药物组合物可以含有约0.5重量%至约15重量%或约1重量%至约5重量%的崩解剂。

[0209] 合适的润滑剂包括但不限于:硬脂酸钙;硬脂酸镁;矿物油;轻矿物油;甘油;山梨醇;甘露醇;二醇类,诸如山嵛酸甘油酯和聚乙二醇(PEG);硬脂酸;月桂基硫酸钠;滑石;氢化植物油,包括花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;硬脂酸锌;油酸乙酯;月桂酸乙酯;琼脂;淀粉;石松粉(*lycopodium*);二氧化硅或硅胶,诸如 **AEROSIL®200** (W.R.Grace Co., Baltimore, MD) 和 **CAB-O-SIL®** (Cabot Co. of Boston, MA); 及其混合物。本文提供的药物组合物可以含有约0.1重量%至约5重量%的润滑剂。合适的助流剂包括胶体二氧化硅、**CAB-O-SIL®** (Cabot Co. of Boston, MA) 和无石棉滑石。着色剂包括以下任一种:经批准的、经验证的、水溶性的FD&C染料,和悬浮于氧化铝水合物上的不溶于水的FD&C染料,和色淀及其混合物。色淀是通过将水溶性染料吸附至重金属的水合氧化物从而产生染料的不溶性形式而形成的组合。矫味剂包括从植物(诸如水果)提取的天然矫味剂,和产生令人愉快的味道感觉的化合物(诸如薄荷和水杨酸甲酯)的合成掺合物。甜味剂包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆剂、甘油和人工甜味剂,诸如糖精和阿司帕坦。合适的乳化剂包括明胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、皂粘土和表面活性剂,诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(**TWEEN®20**)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯80(**TWEEN®80**)和三乙醇胺油酸酯。助悬剂和分散剂包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄蓍胶、硅酸镁铝、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。防腐剂包括甘油、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸,苯甲酸钠和醇。润湿剂包括丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。溶剂包括甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。在乳剂中利用的非水性液体的实例包括矿物油和棉籽油。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳的来源包括碳酸氢钠和碳酸钠。

[0210] 应当理解,许多载体和赋形剂即使在同一制剂内也可发挥几种功能。可以将本文提供的药物组合物提供为压制片剂、模印片剂(table triturates)、可咀嚼锭剂、速溶片剂、复压片剂、或肠溶包衣片剂、糖包衣或薄膜包衣片剂。肠溶包衣片剂是用物质包被的压制片剂,所述物质耐受胃酸的作用但在肠中溶解或崩解,从而保护活性成分免于胃的酸性环境。肠包衣剂包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡类、紫胶、氨化紫胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素。糖包衣片剂是被糖衣包裹的压制片剂,所述糖衣可有助于掩盖令人不快的味道或气味以及保护片剂免于氧化。薄膜包衣片剂是被水溶性材料的薄层或薄膜覆盖的压制片剂。薄膜包衣剂包括,但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸乙酸纤维素。薄膜包衣赋予与糖包衣相同的一般特征。复压片剂是通过超过一个压制循环制成的压制片剂,包括多层片剂、和压制包衣片剂或干包衣片剂。

[0211] 所述片剂剂型可以从粉末、结晶或颗粒形式的活性成分单独地或与一种或多种本文描述的载体或赋形剂组合地制备,所述载体或赋形剂包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂。矫味剂和甜味剂在咀嚼片剂和锭剂的形成中是特别有用的。

[0212] 可以将本文提供的药物组合物提供为软或硬胶囊,其可以从明胶、甲基纤维素、淀粉或藻酸钙制成。也被称作干填充胶囊(DFC)的硬明胶胶囊由两个部分组成,一个部分滑套在另一个部分上,由此完全包封所述活性成分。软弹性胶囊(SEC)是软的球状壳,诸如明胶

壳,其通过添加甘油、山梨醇或类似的多元醇而塑化。软明胶壳可以含有防腐剂以防止微生物的生长。合适的防腐剂是如本文中所述的那些,包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、以及山梨酸。本文提供的液体、半固体和固体剂型可以被封装入胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液和混悬液。如本领域技术人员已知的,还可以包被胶囊以改变或保持所述活性成分的溶解。

[0213] 本文提供的药物组合物可以以液体和半固体剂型提供,包括乳剂、溶液、混悬液、酏剂和糖浆剂。乳剂是两相系统,其中一种液体以小球形式分散在整个另一种液体中,所述乳剂可以是水包油或油包水。乳剂可以包括药学上可接受的非水性液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。悬浮液可以包括药学上可接受的助悬剂和防腐剂。水性醇溶液可以包括药学上可接受的缩醛,诸如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛(术语“低级”是指具有1-6个碳原子的烷基),例如,乙醛二乙基缩醛;以及具有一个或多个羟基的水可混溶的溶剂,诸如丙二醇和乙醇。酏剂是澄清的、有甜味的和水醇的溶液。糖浆剂是糖(例如,蔗糖)的浓缩水溶液,并还可以含有防腐剂。对于液体剂型,例如,在聚乙二醇中的溶液,可以用足够量的药学上可接受的液体载体(例如,水)稀释,以便方便地测量用于施用。

[0214] 其他有用的液体和半固体剂型包括但不限于含有本文提供的活性成分、以及二烷基化的单-或聚亚烷基二醇的那些,所述二烷基化的单-或聚亚烷基二醇包括1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲基醚、聚乙二醇-550-二甲基醚、聚乙二醇-750-二甲基醚,其中350、550和750表示所述聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂可以进一步包含一种或多种抗氧化剂,诸如丁羟甲苯(BHT)、丁羟茴香醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、偏亚硫酸氢钠、硫代二丙酸及其酯、以及二硫代氨基甲酸酯。

[0215] 本文提供的用于口服施用的药物组合物还可以以脂质体、胶束、微球或纳米系统的形式提供。

[0216] 可以将本文提供的药物组合物提供为非泡腾的或泡腾的颗粒和粉末,以重构为液体剂型。用于非泡腾的颗粒或粉末中的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。用于泡腾的颗粒或粉末中的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳来源。着色剂和矫味剂可以用在所有以上剂型中。可以将本文提供的药物组合物配制为立即释放剂型或调释剂型,包括延迟释放形式、持续释放形式、脉冲释放形式、控制释放形式、靶向释放形式和程序化释放形式。

[0217] 可以将本文提供的药物组合物与不会损害期望的治疗作用的其他活性成分、或与补充期望的作用的物质(诸如抗酸药、质子泵抑制剂和H₂-受体拮抗剂)共配制。

剂量

[0218] 在治疗、预防或改善病症或其它病况、与VMAT2抑制有关的病症或疾病的一种或多种症状中,适当的剂量水平通常是约0.001-100mg/千克患者体重/天(mg/kg/天)、约0.01至约80mg/kg/天、约0.1至约50mg/kg/天、约0.5至约25mg/kg/天或约1至约20mg/kg/天,所述剂量可以以单剂量或多剂量施用。在此范围内,所述剂量可以是0.005-0.05、0.05-0.5或0.5-5.0、1-15、1-20或1-50mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.001-100mg/kg/天。

[0219] 在某些实施方案中,所述剂量水平是约25至100mg/kg/天。在某些实施方案中,所

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

[0220] 在某些实施方案中,所述剂量水平是约5.0至150mg/天,并且在某些实施方案中是10至100mg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约80mg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约40mg/天。

[0221] 对于口服施用,所述药物组合物可以以片剂的形式提供,所述片剂含有1.0-1,000mg活性成分,特别是约1、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约40、约45、约50、约75、约80、约100、约150、约200、约250、约300、约400、约500、约600、约750、约800、约900和约1,000mg活性成分,针对待治疗的患者的剂量的症状判断。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约100mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约80mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约75mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约50mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约40mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约25mg活性成分的片剂形式提供。所述组合物可以以每天1-4次的方案施用,包括每天1次、2次、3次和4次。

[0222] 然而,应理解,任何特定患者的具体剂量水平和给药频率可以不同,这取决于多种因素,包括所使用的具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长短、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合、具体病况的严重性和经受治疗的宿主。

[0223] 本文提供的化合物还可以与其他药剂组合或联合使用,所述其他药剂可用于治疗、预防或改善本文提供的化合物对其有用的疾病或病况的一种或多种症状以及通常用抗精神病药物治疗的其他病况。

[0224] 在某些实施方案中,本文提供的化合物还可以与典型的抗精神病药物组合或联合使用。在某些实施方案中,所述典型的抗精神病药物是氟奋乃静、氟哌啶醇、洛沙平、吗茛酮、奋乃静、匹莫齐特、舒必利、甲硫哒嗪或三氟拉嗪。在某些实施方案中,所述抗精神病药物是非典型抗精神病药物。在某些实施方案中,所述非典型抗精神病药物是阿立哌唑,阿塞那平,氯氮平,伊潘立酮,奥氮平,帕潘立酮,喹硫平,利培酮或齐拉西酮。在某些实施方案中,所述非典型抗精神病药物是氯氮平。

[0225] 这样的其他药剂或药物可以与本文提供的化合物同时或依次以其常用途径和用量施用。当本文提供的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,可以利用除含有本文提供的化合物以外还含有这样的其他药物的药物组合物,但不要求这样。因此,本文提供的药物组合物包括除含有本文提供的化合物以外还含有一种或多种其他活性成分或治疗剂的药物组合物。

[0226] 本文提供的化合物与第二种活性成分的重量比可以变化,并取决于每种成分的有效剂量。通常,将使用每一种的有效剂量。因而,例如,当本文提供的化合物与第二种药物或含有这样的其他药物的药物组合物联合使用时,所述微粒与第二种药物的重量比可以为约1,000:1至约1:1,000、或约200:1至约1:200。

[0227] 本文提供的微粒和其他活性成分的组合通常也将在前述范围内,但是在每种情况下,应当使用有效剂量的每种活性成分。

[0228] 以下实施例中提供了本公开内容的实施方案的实例。以下实施例仅以示例的方式提出,并且有助于普通技术人员使用本公开内容。实施例不意图以任何方式另外限制本公开内容的范围。

实施例

实施例1

1. 评估暴露

[0229] 基于通过专业药房对INGREZZA的分配来估计患者暴露,这是INGREZZA处方实现的主要途径。基于被分配INGREZZA的患者人数和截至2018年4月10日每位患者接受的供应天数来计算估计的总暴露量,以患者-月为单位。假设被分配INGREZZA的所有患者都根据标记的使用说明服药。自INGREZZA获批(2017年4月11日)至2018年4月10日,总计约10,269名患者接受了至少1载货量(shipment)的INGREZZA,估计暴露量约为31,248名患者月。

2. 方法学

[0230] 此安全性分析包括对来自赞助商的安全性数据库的所有相关售后病例的评价。赞助商的安全性数据库包括自发的和征求的报告二者。自赞助商的患者支持项目(Sponsor's Patient Support Program)和专业药房接收的报告被视为征集来源。

2.1. 售后不良反应分析方法学

[0231] 针对帕金森样事件(广泛的)的监管活动的标准化医学词典(MedDRA)查询(SMQ, MedDRA版本20.1)是用于识别具有映射到此SMQ的优选项(PT)的SAE的病例。研究周期是自2017年4月11日(INGREZZA批准日)至2018年5月10日。

3. 数据展示

3.1. 售后数据

[0232] 在售后安全性数据库中识别了具有研究标准中的1个或多个PT的总计19个病例报告。这些19个病例报告经过进一步医学评论并基于赞助商对帕金森样事件的因果关系评定而进行分类。在19个病例中的10个(7个征集,3个自发)中,至少1例报告的帕金森样事件被评估为可能与INGREZZA相关。

[0233] 在剩余9个(7个征集,2个自发)病例报告中,帕金森样事件被评定为没有充足的证据来建立与INGREZZA的因果关系。在几个病例中,报告了对帕金森样事件的替代解释。病例2017NBI01466的运动功能障碍事件在抗帕金森药物停药且同时开始INGREZZA之后出现。病例2018NBI01364的震颤在患有先前存在的震颤的患者中出现。在病例2018NBI01365中,震颤被解释为伴随的焦虑,以及在病例2017NBI00717中,震颤被解释为帕金森氏病史。在病例2017NBI01590和2018NBI00975中,在开始INGREZZA之后事件延迟发作(至发作的时间>3个月)使因果关系变得不太可能。在病例2017NBI01732和可能病例2018NBI00674中,在患者服

用了比USPI中推荐的剂量更高的剂量后报告了帕金森样事件。

[0234] 在患有迟发性运动障碍的成人中进行的2期和3期对照研究(治疗长达6周)中,在使用缙苯那嗪的长期治疗(长达48周)期间,帕金森样不良事件(AE)的发生率为3%(相对于关于安慰剂<1%)和4%。自迟发性运动障碍患者的NBI临床研究中未报告严重的帕金森样AE。

[0235] 在此报告中呈现的具有相关SAE的19个售后病例中,10个病例报告了严重的帕金森样事件,赞助商将其评估为可能与INGREZZA相关并且进行了详细的评论。这些事件(其中7个为征集)通常被描述为患者“被冻僵”、“几乎无法移动”、“无法行走”、“步态不稳”或“震颤恶化”。所述事件导致6个病例住院治疗,其他4个事件被评定为重要医学事件。结果被报告为7个病例被解决或正在解决,1个病例未解决。在剩余2个病例中未提供关于结果的信息。

[0236] 鉴于这10个病例中所报告的信息,在帕金森综合征的事件与INGREZZA之间存在可能的因果关系。所述可能的因果关系得到以下支持:

- 合理的时间关系;自开始施用INGREZZA至事件发作的时间范围为1天至2个月(在大多数病例中,自开始INGREZZA后2周内);
- 在数个病例(病例2017NBI00265、2017NBI00642、2018NBI00355和2018NBI00781)中报告了阳性去激发;
- 通过突触前人类囊泡单胺转运体2的可逆抑制来减少多巴胺释放的药物的药理学作用。

[0237] 上文描述的多种实施方案可以组合以提供其他实施方案。本说明书中所引用的和/或申请数据表中所列的全部美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利公开均通过引用整体并入本文。如有必要,可以修改实施方案的诸方面,以利用各专利、申请和公开的构思进一步提供其他实施方案。

[0238] 可以根据以上详细描述对实施方案做出这些变化和其他改变。通常,在以下权利要求书中,所用术语不应当解释成将权利要求限制于说明书和权利要求书中公开的具体实施方案,而应当解释成包括全部可能的实施方案连同此权利要求书所享有的等同物的全部范围。因此,权利要求不受本公开内容限制。