



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113260362 A

(43) 申请公布日 2021.08.13

(21) 申请号 201980087887.3

(22) 申请日 2019.11.05

(30) 优先权数据

62/755,674 2018.11.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.07.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/059822 2019.11.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/097045 EN 2020.05.14

(71) 申请人 奥维德医疗公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 马修·杜林

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 凌翠 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

权利要求书2页 说明书32页 附图2页

(54) 发明名称

加波沙朵、加奈索酮和别孕烯醇酮用于治疗运动障碍的用途

(57) 摘要

加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐用于治疗有相应需要的受试者的颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的用途。

1. 一种治疗运动障碍的方法,所述运动障碍选自由颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症和肌张力障碍组成的组,所述方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供所述患者的所述颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。

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

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

4. 根据权利要求1所述的方法,其中在施用所述加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时,所述患者的体内血浆概况被降低超过50%。

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

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述组合物提供在施用之后持续超过12小时的所述患者的改善。

7. 一种治疗运动障碍的方法,所述运动障碍选自由颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍组成的组,所述方法包括向有相应需要的患者施用约0.01mg至约20mg的别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供所述患者的所述颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述改善被提供在施用之后持续超过6小时。

9. 根据权利要求7所述的方法,其中所述患者被施用包含约1mg至约10mg的别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐的组合物。

10. 根据权利要求7所述的方法,其中在施用所述别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐之后6小时,所述患者的体内血浆概况被降低超过50%。

11. 根据权利要求7所述的方法,其中在施用所述别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐之后6小时,所述患者的 AUC_{6-12} 小于所施用的剂量的75%。

12. 根据权利要求7所述的方法,其中所述组合物提供在施用之后持续超过12小时的所述患者的改善。

13. 一种治疗运动障碍的方法,所述运动障碍选自由颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍组成的组,所述方法包括向有相应需要的患者施用约5mg至约2000mg的加奈索酮或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供所述患者的所述颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述改善被提供在施用之后持续超过6小时。

15. 根据权利要求13所述的方法,其中所述患者被施用包含约200mg至约1000mg的加奈索酮或其药学上可接受的盐的组合物。

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

17. 根据权利要求13所述的方法,其中在施用所述加奈索酮或其药学上可接受的盐之后6小时,所述患者的 AUC_{6-12} 小于所施用的剂量的75%。

18. 根据权利要求13所述的方法,其中所述组合物提供在施用之后持续超过12小时的所述患者的改善。

19. 根据权利要求13所述的方法,其中所述患者每天被施用高达1,800mg的加奈索酮。

20. 根据权利要求15所述的方法,其中所述组合物包含200mg或400mg的加奈索酮。

加波沙朵、加奈索酮和别孕烯醇酮用于治疗运动障碍的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年11月5日提交的美国临时申请第62/755,674号的权益和优先权,该美国临时申请通过引用以其整体并入本文。

发明领域

[0003] 提供了用加波沙朵(gaboxadol)、加奈索酮(ganaxolone)和别孕烯醇酮(allopregnanolone)或其药用盐治疗运动障碍的方法。

[0004] 背景

[0005] 运动障碍是引起运动问题诸如增加的运动或者减少的或缓慢的运动的状况(condition)。它们可能导致痉挛性运动。运动障碍可能涉及肌张力和运动控制的异常。它们可以包括神经退行性障碍和神经发育性障碍。以下状况为运动障碍。

[0006] 颈部肌张力障碍(cervical dystonia)引起颈部肌肉的持续收缩(肌痉挛)或间歇性收缩,引起颈部以不同的方式转动。多系统萎缩(multiple system atrophy)是一种影响许多脑系统的不常见的进行性神经病学障碍。多系统萎缩引起运动障碍,诸如共济失调或帕金森综合征(parkinsonism)。它还可以引起低血压和受损的膀胱功能。肌阵挛引起肌肉或肌肉群的闪电般快速的猝动(lightning-quick jerk)。进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy)是一种引起行走、平衡和眼运动的问题的罕见的神经病学障碍。它可能类似于帕金森病,但为不同的状况。下肢不宁综合征(Restless legs syndrome)引起在放松或躺下时腿部的令人不愉快的异常感觉,该感觉通常通过运动来缓解。威尔逊病(Wilson's disease)是一种引起过量的铜在体内积累,从而引起运动障碍的罕见的遗传性障碍。共济失调的特征是不协调的或笨拙的平衡、言语或四肢运动。舞蹈症的特征是通常涉及面部、嘴、躯干和四肢的重复的、短暂的、不规则的、稍微快速的、不自主的运动。肌张力障碍涉及伴有扭转、重复运动的持续的不自主的肌肉收缩。肌张力障碍可以影响整个身体(全身性肌张力障碍)或身体的一部分(局部性肌张力障碍)。

[0007] 加波沙朵(4,5,6,7-四氢异噁唑并[5,4-c]吡啶-3-醇)(THIP)在欧洲专利第0000338号中、在欧洲专利第0840601号中和在美国专利第4,278,676号、第4,362,731号、第4,353,910号以及WO 2005/094820中描述。加波沙朵是一种选择性的GABA_A受体激动剂,具有对包含 δ -亚基的GABA_A受体的偏好。在20世纪80年代早期,加波沙朵是一系列初步研究的主题,这些初步研究测试了加波沙朵作为镇痛药和抗焦虑药的效力,以及作为对迟发性运动障碍、亨廷顿病、阿尔茨海默病和痉挛状态的治疗的效力。在20世纪90年代,加波沙朵进入用于治疗失眠的后期开发,但在三个月的效力研究中未能在睡眠开始(sleep onset)和睡眠维持方面示出显著作用。另外,接受加波沙朵的具有药物滥用史的患者经历了精神不良事件的急剧增加。由于这些负面结果,加波沙朵的开发在那时被终止。

[0008] 别孕烯醇酮,也被称为3 α ,5 α -四氢孕酮(THP),是一种由孕酮衍生的神经活性类固醇。与孕酮相反,别孕烯醇酮不与孕酮受体结合,而是 γ -氨基丁酸(GABA)_A受体的正向变构调节剂。别孕烯醇酮从脑中快速地重新分布,并且第一房室半衰期(first compartment

half-life) 非常短。Turkmen等人, *British Journal of Pharmacology* (2011) 162 (2) 311-327。别孕烯醇酮的半衰期为约35分钟。Budimirovic, *Neurotherapeutics* (2017) 14:1070-1072。别孕烯醇酮已经在临床试验中用于治疗创伤性脑损伤、由于阿尔茨海默病引起的轻度认知受损和脆性X相关震颤/共济失调综合征 (FXTAS)。

[0009] 加奈索酮是别孕烯醇酮的3 β -甲基化合类似物, 并且也被分类为神经类固醇。加奈索酮是GABA-A受体的正向变构调节剂。

[0010] 加奈索酮在以悬浮液口服施用后的 $T_{\text{最大}}$ 是1.2h-2.5h, 其中血浆半衰期为约20h。Nohria和Giller, *Neurotherapeutics* (2007) 1月; 4 (1) :102-105。加奈索酮已经在临床试验中用于产后抑郁、PCDH19女性小儿癫痫、CDKL5缺乏障碍、脆性X综合征和创伤后应激障碍。

[0011] 概述

[0012] 提供了用于治疗运动障碍的方法, 所述运动障碍包括颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍。提供了治疗前述运动障碍的方法, 该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵、加奈索酮或别孕烯醇酮或前述任何一种的药学上可接受的盐。

[0013] 治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐, 以提供颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。提供了包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物, 用于治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍。治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中, 治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐, 以提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后一天对患者的颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的症状的改善。

[0014] 本文描述了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法, 该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐, 其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的 $C_{\text{最大}}$ 的体内血浆概况, 并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续超过6小时的患者的改善。本文描述了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法, 该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的组合物, 其中该组合物提供包括小于约400ng/ml的 $C_{\text{最大}}$ 的体内血浆概况, 并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续超过6小时的患者的改善。本文描述了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法, 该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受

的盐,其中所述方法提供包括小于约900ng·h/ml的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续超过6小时的患者的改善。本文描述了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的组合物,其中该组合物提供包括小于约900ng·h/ml的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且其中该组合物提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续超过6小时的患者的改善。本文描述了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物,其中第二药物组合物提供具有比第一药物组合物小至少20%的平均 $AUC_{0-\infty}$ 的体内血浆概况。

[0015] 治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐,以提供颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。提供了包含别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐的药物组合物,用于治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍。治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用包含别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中,治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用包含别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐,以提供在施用别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐之后一天对患者的颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的症状的改善。本文描述了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供在施用别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐之后持续超过6小时的患者的改善。

[0016] 治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用加奈索酮或其药学上可接受的盐,以提供颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。提供了包含加奈索酮或其药学上可接受的盐的药物组合物,用于治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍。治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用包含加奈索酮或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中,治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用加奈索酮或其药学上可接受的盐,以提供在施用

加奈索酮或其药学上可接受的盐之后一天对患者的颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的症状的改善。本文描述了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用加奈索酮或其药学上可接受的盐，其中所述方法提供在施用加奈索酮或其药学上可接受的盐之后持续超过6小时的患者的改善。

[0017] 附图简述

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

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

[0020] 详细描述

[0021] 本文描述了用于治疗运动障碍诸如颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法和组合物。本文描述的方法和组合物涉及加波沙朵、加奈索酮和/或别孕烯醇酮或前述任何一种的药学上可接受的盐。

[0022] 在实施方案中, 治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法可以包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中, 治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法可以包括向有相应需要的患者施用包含别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐的药物组合物。在实施方案中, 治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法可以包括向有相应需要的患者施用包含加奈索酮或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0023] 许多药物产品以固定的剂量、以规律的间隔施用以实现治疗效力。作用的持续时间由产品的血浆半衰期反映。加波沙朵是一种选择性GABA_A受体激动剂, 具有相对短的半衰期 ($t_{1/2}=1.5h$)。别孕烯醇酮的半衰期为约35分钟。加奈索酮的半衰期为约20h。由于效力通常取决于在中枢神经系统内的充分暴露, 具有短半衰期的CNS药物的施用可能需要频繁的维持给药。

[0024] 有利地, 本文公开了通过施用加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法。例如, 在实施方案中, 提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法, 该方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约75mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物, 其中该组合物提供在施用至患者之后持续超过6小时的改善。在实施方案中, 提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法, 该方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约10mg的别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐的药物组合物, 其中该

组合物提供在施用至患者之后持续超过6小时的颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的改善。在实施方案中,提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约2000mg的加奈索酮或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供在施用至患者之后持续超过6小时的颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的改善。

[0025] 本文描述的治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后一天颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。

[0026] 本文描述的治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用0.05mg至约10mg的别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约10mg的别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供在施用别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐之后一天颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。

[0027] 本文描述的治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约2000mg的加奈索酮或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。本文描述的治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约2000mg的加奈索酮或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供在施用加奈索酮或其药学上可接受的盐之后一天颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。

[0028] 在实施方案中,本文描述了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括

向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供包括小于约400ng/ml的 $C_{\text{最大}}$ 的体内血浆概况,并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续超过6小时的患者的改善。在实施方案中,本文描述了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中所述方法提供包括小于约900ng·h/ml的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且其中所述方法提供在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后持续超过6小时的患者的改善。在实施方案中,本文描述了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物,其中第二药物组合物提供包括比第一药物组合物小至少20%的平均 $AUC_{0-\infty}$ 的体内血浆概况。

[0029] 本文描述的实施方案提供的是,有相应需要的患者被施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。加波沙朵或其药学上可接受的盐可以作为酸加成盐、两性离子水合物、两性离子无水物、盐酸盐或氢溴酸盐或者以两性离子一水合物的形式被提供。酸加成盐包括但不限于,马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、草酸、双亚甲基水杨酸(bis-methylenesalicylic acid)、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠康酸(citraconic acid)、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸(itaconic acid)、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸或茶碱乙酸的加成盐、以及8-卤代茶碱例如8-溴-茶碱。在实施方案中,可以使用无机酸加成盐,包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸的加成盐。

[0030] 在实施方案中,加波沙朵作为加波沙朵一水合物被提供。本领域技术人员将容易地理解,药物组合物中活性成分的量将取决于所提供的加波沙朵的形式。例如,包含5.0mg、10.0mg或15.0mg加波沙朵的药物组合物对应于5.6mg、11.3mg或16.9mg加波沙朵一水合物。

[0031] 在实施方案中,加波沙朵是结晶的,诸如结晶盐酸盐、结晶氢溴酸盐或结晶两性离子一水合物。在实施方案中,加波沙朵作为结晶一水合物被提供。

[0032] 在实施方案中,别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐可以作为酸加成盐被提供,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸的加成盐,例如硫酸盐。在实施方案中,别孕烯醇酮可以是硫酸钠盐或三乙基铵盐。

[0033] 先前已经用一些类别的药物证明了药物的氘化改善药代动力学(PK)、药效动力学(PD)和毒性概况。因此,富含氘的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮的使用被预期并且在本文描述的方法和组合物的范围内。根据本领域已知的合成程序,氘可以被合成地并入到任何位置以代替氢。例如,氘可以经由质子-氘平衡交换被并入至具有可交换质子的多个位置,诸如胺N-H。因此,氘可以通过本领域中已知的方法被选择性地或非选择性地并入以提供富含氘的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮。参见Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals 19(5) 689-702 (1982)。

[0034] 富含氘的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮可以通过在相应的分子中的给定位置处氘代替氢的并入百分比来描述。例如,给定位置处1%的氘富集(deuterium enrichment)意指给定样品中1%的分子在该指定位置处包含氘。氘富集可以使用常规分析方法诸如质

谱法和核磁共振光谱学来确定。在实施方案中,富含氘的加波沙朵意味着,指定位置富含高于天然存在的分布(即,高于约0.0156%)的氘。在实施方案中,氘富集是在指定位置处不少于约1%、不少于约5%、不少于约10%、不少于约20%、不少于约50%、不少于约70%、不少于约80%、不少于约90%或不少于约98%的氘。

[0035] 如上文提及的,在实施方案中,治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0036] 例如,剂量可以包括在以下范围内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量:约例如0.05mg至50mg、1mg至30mg、1mg至20mg、1mg至15mg、0.01mg至10mg、0.1mg至15mg、0.1mg至30mg、0.15mg至12.5mg或0.2mg至10mg,其中0.05mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.5mg、1.0mg、1.75mg、2mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.5mg、3.75mg、4mg、4.5mg、4.75mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、10mg、11mg、12mg、15mg、20mg、25mg和30mg的剂量是剂量的特定实例。

[0037] 在实施方案中,药物组合物包含0.1mg至25mg、0.1mg至20mg、0.1mg至15mg、0.5mg至25mg、0.5mg至20mg、0.5mg至15mg、1mg至25mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1.5mg至25mg、1.5mg至20mg、1.5mg至15mg、2mg至25mg、2mg至20mg、2mg至15mg、2.5mg至25mg、2.5mg至20mg、2.5mg至15mg、3mg至25mg、3mg至20mg、3mg至15mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0038] 在实施方案中,药物组合物包含5mg至20mg、5mg至10mg、4mg至6mg、6mg至8mg、8mg至10mg、10mg至12mg、12mg至14mg、14mg至16mg、16mg至18mg或18mg至20mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0039] 在实施方案中,药物组合物包含0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、10mg、10.5mg、11mg、12mg、12.5mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、17.5mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg或30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,或者是这样的剂量的倍数的量。在实施方案中,药物组合物包含2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg或20mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0040] 在实施方案中,加波沙朵或其药学上可接受的盐的剂量每天一次、每天两次、每天三次或每天四次被施用至有相应需要的患者。本文描述的方法和组合物可以提供降低的给药频率和减少的不良事件和/或增加的效力。在实施方案中,剂量是约例如0.05mg/天-30mg/天、0.1mg/天-20mg/天、或0.2mg/天-15mg/天、或0.5mg/天-10mg/天、或0.75mg/天-5mg/天,例如0.1mg/天、0.2mg/天、0.5mg/天、0.75mg/day、1mg/天、1.5mg/天、2mg/天、3mg/天、4mg/天、5mg/天、6mg/天、7mg/天、8mg/天、9mg/天、10mg/天、11mg/天、12mg/天、13mg/天、14mg/天、15mg/天、16mg/天、17mg/天、18mg/天、19mg/天、20mg/天、21mg/天、22mg/天、23mg/天、24mg/天、25mg/天、26mg/天、27mg/天、28mg/天、29mg/天或30mg/天。在实施方案中,加波沙朵或其药学上可接受的盐,或其衍生物或类似物,在婴儿中以0.2mg至1mg的剂量被施用,或在成人中以1mg-20mg的剂量被施用,每天一次。

[0041] 在实施方案中,在24小时时间段内被施用至受试者的加波沙朵或其药学上可接受的盐和/或加波沙朵的总量是1mg至50mg。在实施方案中,在24小时时间段内被施用至受试者的加波沙朵或其药学上可接受的盐和/或加波沙朵的总量是1mg至20mg。在实施方案中,

在24小时时间段内被施用至受试者的加波沙朵或其药学上可接受的盐和/或加波沙朵的总量是5mg、10mg、15mg或20mg。在实施方案中,在24小时时间段内被施用至受试者的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量是1mg至50mg。在实施方案中,受试者可以以低剂量开始,并且剂量逐步增加。以这种方式,可以确定药物在受试者中是否被良好耐受。剂量对于儿童可以比对于成人低。在实施方案中,用于儿童的加波沙朵的剂量可以是0.1mg/kg至1mg/kg。在实施方案中,加波沙朵或其药学上可接受的盐被肠胃外地施用。

[0042] 在实施方案中,治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐。别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐可以在以下范围内的剂量被施用:例如,从0.01mg/kg至20mg/kg、0.02mg/kg至19mg/kg、0.03mg/kg至18mg/kg、0.04mg/kg至17mg/kg、0.05mg/kg至16mg/kg、0.06mg/kg至15mg/kg、0.07mg/kg至14mg/kg、0.08mg/kg至14mg/kg、0.09mg/kg至13mg/kg、0.1mg/kg至12mg/kg、0.2mg/kg至11mg/kg、0.3mg/kg至10mg/kg、0.4mg/kg至9mg/kg、0.5mg/kg至8mg/kg、0.6mg/kg至7mg/kg、0.7mg/kg至6mg/kg、0.8mg/kg至5mg/kg、0.9mg/kg至4mg/kg或1mg/kg至3mg/kg。在实施方案中,别孕烯醇酮剂量可以是例如0.01mg、0.05mg、0.75mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg或20mg。

[0043] 别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐可以例如每天一次、每天两次、每天三次或每天四次被施用。在实施方案中,别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐可以每周一次被施用。在实施方案中,别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐可以被肠胃外地施用。在实施方案中,别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐可以以逐步增加的剂量被肠胃外地施用。

[0044] 在实施方案中,治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括向有相应需要的患者施用加奈索酮或其药学上可接受的盐。加奈索酮或其药学上可接受的盐可以在以下范围内的剂量被施用:从10mg/kg至40mg/kg,例如,11mg/kg至39mg/kg、12mg/kg至38mg/kg、13mg/kg至37mg/kg、14mg/kg至36mg/kg、15mg/kg至35mg/kg、16mg/kg至34mg/kg、17mg/kg至33mg/kg、18mg/kg至32mg/kg、19mg/kg至31mg/kg、20mg/kg至30mg/kg、21mg/kg至29mg/kg、22mg/kg至28mg/kg、23mg/kg至27mg/kg或24mg/kg至26mg/kg。在实施方案中,加奈索酮剂量可以是例如50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1225mg、1250mg、1275mg、1300mg、1325mg、1350mg、1375mg、1400mg、1425mg、1450mg、1475mg、1500mg、1525mg、1550mg、1575mg、1600mg、1625mg、1650mg、1675mg、1700mg、1725mg、1750mg、1775mg、1800mg、1825mg、1850mg、1875mg、1900mg、1925mg、1950mg、1975mg或2000mg。

[0045] 加奈索酮或其药学上可接受的盐可以例如每天一次、每天两次、每天三次或每天四次被施用。在实施方案中,加奈索酮或其药学上可接受的盐可以每周一次被施用。在实施方案中,加奈索酮或其药学上可接受的盐可以被肠胃外地施用。在实施方案中,加奈索酮或其药学上可接受的盐可以以逐步增加的剂量被肠胃外地施用。

[0046] 在实施方案中,提供了通过向有相应需要的受试者施用单独的或与别孕烯醇酮或药学上可接受的盐、衍生物或类似物组合的有效量的加波沙朵或其药学上可接受的盐来治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法。在实施方案中,提供了通过向有相应需要的受试者施用单独的或与加奈索酮或药学上可接受的盐、衍生物或类似物组合的有效量的加波沙朵或其药学上可接受的盐来治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法。在实施方案中,提供了通过向有相应需要的受试者施用单独的或与加波沙朵或其药学上可接受的盐组合的有效量的别孕烯醇酮或药学上可接受的盐、衍生物或类似物或其组合来治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法。在实施方案中,提供了通过向有相应需要的受试者施用单独的或与加波沙朵或其药学上可接受的盐组合的有效量的加奈索酮或药学上可接受的盐、衍生物或类似物或其组合来治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法。

[0047] 有效量或治疗有效量可以是足以治疗、抑制或减轻颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种相应的症状诸如降低增加的运动的频率或严重程度、降低减少的或缓慢的运动的频率或严重程度和/或降低痉挛性运动的频率或严重程度的剂量。其他症状包括颈部肌肉的持续性收缩(肌痉挛)或间歇性收缩(如在颈部肌张力障碍中),共济失调或帕金森综合征(如在多系统萎缩中),肌肉或肌肉群的闪电般快速的抖动(如在肌阵挛中),行走、平衡和眼运动的问题(如在进行性核上性麻痹中),在放松或躺下时腿部的令人不愉快的异常感觉(如在下肢不宁综合征中),不协调的或笨拙的平衡、言语或四肢运动(共济失调),通常涉及面部、嘴、躯干和四肢的重复的、短暂的、不规则的、稍微快速的、不自主的运动(舞蹈症),以及伴有扭转、重复运动的持续的不自主肌肉收缩(肌张力障碍)。

[0048] 有效量或治疗有效量也可以提供期望的药理学效果和/或生理学效果,例如,减少、抑制或逆转运动障碍的神经功能失调所基于的一种或更多种潜在的病理生理学机制。精确的剂量将根据多种因素而变化,诸如受试者依赖性变量(例如,年龄、免疫系统健康、临床症状等)。在实施方案中,受试者可以以低剂量开始,并且剂量逐步增加。以这种方式,可以确定药物在受试者中是否被良好耐受。剂量对于儿童可以比对于成人低。

[0049] 在实施方案中,本文描述的方法对于减少、延迟或预防上文描述的颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种其他临床症状是有效的。例如,可以将加波沙朵或其药学上可接受的盐,和/或别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐、衍生物或类似物,和/或加奈索酮或其药学上可接受的盐、衍生物或类似物对特定症状、药理学指征或生理学指征的影响与未经治疗的受试者或治疗前的受试者的状况进行比较。在实施方案中,症状、药理学指征和/或生理学指征在治疗之前在受试者中进行测量,并且在治疗开始之后再测量一次或更多次。在实施方案中,对照是参考水平,或基于测量一名或更多名未患待治疗的疾病或状况的受试者(例如,健康受试者)的症状、药理学指征或生理学指征而确定的平均值。在实施方案中,将治疗的效果与本领域中已知的常规治疗进行比较。

[0050] 在实施方案中,以低剂量的加波沙朵和/或别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐、衍生物或类似物和/或加奈索酮或其药学上可接受的盐、衍生物或类似物来提供组合物和治疗方法,使得患者被提供与上文描述的运动障碍相关的一种或更多种有益效果。本文提供了给药方案,该给药方案允许有效治疗运动障碍,具有潜在有限的或大体上很少的负面副作用,例如,惊厥和/或睡眠中断。因此,本文描述的方法可以提供可能被认为是令人惊讶的和出乎意料的运动障碍的治疗。例如,本文提供了治疗有相应需要的患者的运动障碍的方法,该方法可以不引起睡眠中断。在实施方案中,本文描述的方法可以提供对运动障碍的有效治疗,而不中断慢波睡眠(Slow Wave Sleep)。在实施方案中,提供了治疗运动障碍而不引起失眠或入睡困难的方法。

[0051] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的药物组合物,其中该组合物提供在向患者施用药物组合物之后持续超过4小时的至少一种颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供在向患者施用药物组合物之后持续超过6小时的至少一种颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供在向患者施用药物组合物之后持续超过例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供在向患者施用药物组合物之后持续至少例如8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍症状的改善。在实施方案中,根据本公开内容提供在向患者施用药物组合物之后持续12小时的至少一种颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍症状的改善。

[0052] 图1示出了单次口服剂量(2.5mg、5mg、10mg、15mg和20mg)后加波沙朵的算术平均血浆浓度-时间概况(参见下文实施例1),其中水平线 Δ 指示6小时和12小时之间的变化。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,这提供体内血浆概况,其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时,患者的体内血浆概况被降低超过50%,并且该方法提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,这提供体内血浆概况,其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时,患者的体内血浆概况被降低超过55%,并且该方法提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的

患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,这提供体内血浆概况,其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时,患者的体内血浆概况被降低超过60%,并且该方法提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,这提供体内血浆概况,其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时,患者的体内血浆概况被降低超过65%,并且该方法提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,这提供体内血浆概况,其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时,患者的体内血浆概况被降低超过70%,并且该方法提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用约0.05mg至约30mg的加波沙朵或其药学上可接受的盐,这提供体内血浆概况,其中在施用加波沙朵或其药学上可接受的盐之后6小时,患者的体内血浆概况被降低超过75%,并且该方法提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。

[0053] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,其中在施用药物组合物之后约4小时,患者内的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的量小于所施用的剂量的约75%。在实施方案中,本文提供了方法,其中在施用药物组合物之后约例如6小时、8小时、10小时、12小时、15小时或20小时,患者内的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的量小于所施用的剂量的约75%。

[0054] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,其中在施用药物组合物之后约4小时,患者内的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的量小于所施用的剂量的约80%。在实施方案中,本文提供了方法,其中在施用药物组合物之后约例如6小时、8小时、10小时、12小时、15小时或20小时,患者内的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的量小于所施用的剂量的约80%。

[0055] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,其中在施用药物组合物之后约4小时,患者内的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的量在所施用的剂量的约65%至约85%之间。在实施方案中,在施用药物组合物之后

约例如6小时、8小时、10小时、12小时、15小时或20小时，患者内的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的量在所施用的剂量的约65%至约85%之间。

[0056] 在实施方案中，本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的75%的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的80%的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的85%的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的90%的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的95%的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中，本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的药物组合物，其中该组合物提供在施用之后6小时小于所施用的剂量的100%的体内血浆浓度，并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。

[0057] 在实施方案中，本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法，该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中该组合物提供具有小于约500ng/ml的 $C_{\text{最大}}$ 的体内血浆概况。在实施方案中，组合物提供在施用至患

者之后持续超过6小时的改善。

[0058] 在实施方案中,组合物提供具有小于约例如450ng/ml、400ng/ml、350ng/ml或300ng/ml的 $C_{\text{最大}}$ 的体内血浆概况,并且其中该组合物提供在施用之后一天对颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,组合物提供具有小于约例如250ng/ml、200ng/ml、150ng/ml或100ng/ml的 $C_{\text{最大}}$ 的体内血浆概况,并且其中该组合物提供在施用之后一天对颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。

[0059] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于约900ng·h/ml的 $AUC_{0-\infty}$ 的体内血浆概况。在实施方案中,组合物提供在施用之后一天对颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,组合物提供具有小于约例如850ng·h/ml、800ng·h/ml、750ng·h/ml或700ng·h/ml的 $AUC_{0-\infty}$ 的体内血浆概况,并且其中该组合物提供在施用之后一天对颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。在实施方案中,组合物提供在施用之后持续超过6小时的一种或更多种颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍症状的改善。

[0060] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于约例如650ng·h/ml、600ng·h/ml、550ng·h/ml、500ng·h/ml或450ng·h/ml的 $AUC_{0-\infty}$ 的体内血浆概况。在实施方案中,组合物提供具有小于约例如400ng·h/ml、350ng·h/ml、300ng·h/ml、250ng·h/ml或200ng·h/ml的 $AUC_{0-\infty}$ 的体内血浆概况。在实施方案中,组合物提供具有小于约例如150ng·h/ml、100ng·h/ml、75ng·h/ml或50ng·h/ml的 $AUC_{0-\infty}$ 的体内血浆概况。在实施方案中,组合物提供在向患者施用组合物之后持续超过例如4小时、6小时、8小时、10小时或12小时的颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的症状改善。

[0061] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐,这提供具有小于 $C_{\text{最大}}$ 的75%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐,这提供具有小于 $C_{\text{最大}}$ 的80%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、

20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐,这提供具有小于 $C_{\text{最大}}$ 的85%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐,这提供具有小于 $C_{\text{最大}}$ 的90%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐,这提供具有小于 $C_{\text{最大}}$ 的95%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用一定量的加波沙朵或其药学上可接受的盐,这提供具有小于 $C_{\text{最大}}$ 的100%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。

[0062] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于 $C_{\text{最大}}$ 的75%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于 $C_{\text{最大}}$ 的80%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于 $C_{\text{最大}}$ 的85%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于 $C_{\text{最大}}$ 的90%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12

小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于 $C_{\text{最大}}$ 的95%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于 $C_{\text{最大}}$ 的100%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。

[0063] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的75%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的80%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的85%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的90%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合物提供具有小于所施用的剂量的95%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者的改善。在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中该组合

物提供具有小于所施用的剂量的100%的 AUC_{6-12} 的体内血浆概况,并且提供在施用之后持续超过6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的患者改善。

[0064] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的第二药物组合物,其中第二药物组合物提供具有比第一药物组合物小至少约20%的平均 $AUC_{0-\infty}$ 的体内血浆概况。

[0065] 在实施方案中,本文的药物组合物可以以片剂、胶囊、栓剂、膜、吸入剂、溶液、悬浮液或乳液的形式被提供。在实施方案中,本文的药物组合物适合于肠胃外施用,包括,例如,肌肉(i.m.)、静脉内(i.v.)、皮下(s.c.)、腹膜内(i.p.)或鞘内(i.t.)。本文的肠胃外组合物必须是无菌的,用于通过注射、输注或植入到身体内进行施用,并且可以被包装在单剂量容器或多剂量容器中。肠胃外组合物可以被容纳在袋、玻璃小瓶、塑料小瓶或瓶中。

[0066] 在实施方案中,本文描述的药物组合物每天一次、每天两次、每天三次或每天四次、每隔一天或每周一次被施用。在实施方案中,本文描述的药物组合物在晚上被提供给患者。在实施方案中,本文描述的药物组合物在早晨被提供给患者。在实施方案中,本文描述的药物组合物在下午被提供给患者。在实施方案中,本文描述的药物组合物在晚上被提供给患者一次并且在早晨被提供给患者一次。在实施方案中,在症状出现之后尽可能快地提供本文的药物组合物。在实施方案中,本文的药物组合物被连续地提供,例如通过输注提供。

[0067] 本文的药物组合物可以以常规释放概况或改性释放概况被提供。常规的(或未改性的)释放口服剂型,诸如片剂或胶囊,通常随着片剂或胶囊壳溶解将药物释放到胃或肠中。从改性释放(MR)剂型中药物释放的模式被有意地从常规剂型的药物释放的模式改变,以实现期望的治疗目的和/或更好的患者依从性。MR药物产品的类型包括立即释放剂型、延迟释放剂型和延长释放剂型。口腔崩解剂型(ODDF)提供药物的立即释放。在实施方案中,具有不同药物释放概况的药物组合物可以被组合以产生两相释放概况或三相释放概况。例如,药物组合物可以以立即释放概况和延长释放概况被提供。在实施方案中,药物组合物可以以延长释放概况和延迟释放概况被提供。这样的组合物可以作为脉冲式制剂(pulsatile formulation)、多层片剂或含有片剂、珠、颗粒剂等的胶囊被提供。肠溶包衣剂型是延迟释放剂型的实例。组合物可以使用包括被认为是安全且有效的材料的药学上可接受的“载体”来制备。“载体”包括在药物制剂中存在的除了一种或更多种活性成分(active ingredient or ingredients)以外的所有组分。术语“载体”包括,但不限于,稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、填充剂和包衣组合物。

[0068] ODDF是包含药用物质或活性成分的固体剂型,该固体剂型通常在当放置于舌上时在几秒内快速崩解。ODDF的崩解时间通常在从一秒或两秒至约一分钟的范围内。ODDF被设计成在与唾液接触时快速崩解或溶解。这种施用模式对于可能具有吞咽片剂的问题的人可以是有益的,无论该问题本质上是由于身体虚弱还是精神疾病。在实施方案中,当被施用于口腔时,本文的ODDF在小于1分钟、小于55秒、小于50秒、小于45秒、小于40秒、小于35秒、小

于30秒、小于25秒、小于20秒、小于15秒、小于10秒或小于5秒内崩解。

[0069] 口腔崩解片剂 (ODT) 是包含药用物质或活性成分的固体剂型, 该固体剂型通常在当放置于舌上时在几秒内快速崩解。ODT的崩解时间通常在从若干秒至约一分钟的范围内。ODT被设计成在与唾液接触时快速崩解或溶解, 因此消除了对于咀嚼片剂、吞咽完整的片剂或将片剂与液体一起服用的需要。在实施方案中, 本文的ODT在小于1分钟、小于55秒、小于50秒、小于45秒、小于40秒、小于35秒、小于30秒、小于25秒、小于20秒、小于15秒、小于10秒或小于5秒内崩解, 基于例如2008年8月1日修订官方公报第701节阐述的美国药典 (USP) 崩解测试方法。

[0070] 可以在本文中使用的其他ODDF包括快速溶解膜, 其为薄的口服条 (oral strip), 该口服条在施用至口腔之后快速释放药物诸如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。该膜被置于患者的舌或任何其他粘膜表面上, 并且立即被唾液润湿, 于是该膜快速水合并且溶解以释放药物。Fastcap是一种基于明胶胶囊的快速崩解药物递送系统。冷冻干燥 (冻干) 的糯米纸囊剂 (wafer) 是含有药剂的快速崩解的薄基质。糯米纸囊剂或膜在口腔中快速崩解, 并且释放溶解或分散在唾液中的药物。本领域技术人员熟悉用于制造ODDF的多种技术, 诸如冷冻干燥、喷雾干燥、相变加工、熔融造粒、升华、团块挤出 (mass extrusion)、棉花糖加工、直接压缩等。

[0071] 当被施用, 含有单独的或与一种或更多种本文讨论的另外的药物 (本文被统称为“药物 (drug)”、“药物 (drugs)”、“活性剂 (active agent)”或“活性剂 (active agents)”) 一起的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的ODDF, 快速崩解以释放溶解或分散在唾液中的药物。随着唾液向下行进, 药物可以在口腔中被吸收, 例如舌下、含服、从咽和食道或从胃肠道的其他部分被吸收。在这样的情况下, 生物利用度可以显著大于从常规片剂剂型观察到的生物利用度, 所述常规片剂剂型行进到胃或肠, 在胃或肠处药物可以被释放。

[0072] 在实施方案中, 具有改性释放概况的药物组合物提供了导致快速起效和持续的作用持续时间两者的药代动力学性质。这样的药物组合物包括立即释放方面和延长释放方面。立即释放方面在上文结合ODDF被讨论。延长释放剂型 (ERDF) 具有延长释放概况, 并且是与由常规剂型例如溶液或未改性释放剂型呈现的给药频率相比允许给药频率的降低的那些剂型。ERDF提供持续的药物作用持续时间。在实施方案中, 本文的改性释放剂型是不具有ODDF方面的ERDF。在实施方案中, 本文的改性释放剂型并入ODDF方面以提供负载剂量的立即释放, 并且然后并入ERDF方面, ERDF方面提供延长的递送以将血液中的药物水平维持在期望的治疗范围内持续合意的时间段, 超过由单剂量的药物产生的活性。在实施方案中, ODDF方面立即释放药物, 并且此后ERDF方面提供药物的连续释放用于持续的作用。

[0073] 提供延长释放概况的合适的制剂在本领域中是熟知的。例如, 包衣的缓慢释放的珠或颗粒剂 (“珠”和“颗粒剂”在本文中可互换地使用), 其中, 例如, 将单独的或与一种或更多种药物组合的加波沙朵或其药学上可接受的盐施加至珠例如confectioners nonpareil珠, 并且然后用常规释放延缓材料诸如蜡、肠溶包衣及类似物进行包衣。在实施方案中, 一些珠并入一种药物, 而其他珠并入不同的药物。在实施方案中, 可以形成珠, 其中一种或更多种药物与材料混合以提供药物从其中浸出的团块。在实施方案中, 珠可以被工程改造以通过改变包衣或团块的特性例如厚度、孔隙度, 使用不同的材料等来提供不同的释放速率。

具有不同释放速率的珠可以被组合成单一剂型,以提供可变的或连续的释放。珠可以被容纳在胶囊中,或被压缩成片剂。在实施方案中,延长释放概况可以由多层片剂提供,每层具有不同的释放性质。多层压片机允许将两个或更多个单独的层并入到一个片剂中,所述两个或更多个单独的层可以被制备成以不同的速率释放一种或更多种药物。

[0074] 在实施方案中,一种或更多种药物被并入到提供延长释放概况的多孔惰性载体中。在实施方案中,多孔惰性载体并入通道或通路,药物从这些通道或通路扩散到周围的流体中。在实施方案中,一种或更多种药物被并入到离子交换树脂中以提供延长释放概况。当药物-树脂复合物接触胃肠流体和溶解在其中的离子成分时,延长的作用由于药物从树脂的预先确定的释放速率而引起。在实施方案中,膜被用于控制从包含药物的储库中释放的速率。在实施方案中,液体制品也可以被用于提供延长释放概况。例如,液体制品由分散在整个液相中的固体颗粒组成,所述颗粒不溶于该液相中。悬浮液被配制成与作为常规剂型(例如,作为溶液或立即释放药物的常规固体剂型)呈现的药物的给药频率相比,至少允许给药频率的降低。例如,离子交换树脂成分或微珠的悬浮液。在实施方案中,可吸收的(例如,乙交酯)或不可吸收的聚合物可以被用于形成ERDF。本领域技术人员已知多种ERDF,包括上文讨论的那些ERDF以及本文可以使用的其他ERDF。

[0075] 在实施方案中,本文的改性剂型并入具有延迟释放概况的延迟释放剂型。延迟释放剂型可以包括延迟释放片剂或延迟释放胶囊。延迟释放片剂是固体剂型,该固体剂型在施用之后以不同于立即释放的时间释放一种药物(或多种药物),诸如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。延迟释放胶囊是固体剂型,其中药物被包封在由合适形式的明胶制成的硬或软的可溶性容器中,并且该固体剂型在施用之后以不同于立即释放的时间释放一种药物(或多种药物)。例如,关于片剂或胶囊,肠溶包衣物品是延迟释放剂型的实例。在实施方案中,延迟释放片剂是固体剂型,该固体剂型包含在施用之后以不同于立即释放的时间释放一种药物(或多种药物)的药用颗粒的团聚物(conglomerate)。在实施方案中,药用颗粒的团聚物用延迟药物的释放的包衣覆盖。在实施方案中,延迟释放胶囊是固体剂型,该固体剂型包含在施用之后以不同于立即释放的时间释放一种药物(或多种药物)的药用颗粒的团聚物。在实施方案中,药用颗粒的团聚物用延迟药物的释放的包衣覆盖。

[0076] 延迟释放剂型是本领域技术人员已知的。例如,包衣的延迟释放的珠或颗粒剂(“珠”和“颗粒剂”在本文中可互换地使用),其中,将例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐和/或其他药物施加至珠例如confectioners nonpareil珠,并且然后用常规释放延迟材料诸如蜡、肠溶包衣及类似物进行包衣。在实施方案中,可以形成珠,其中药物与材料混合以提供药物从其中浸出的团块。在实施方案中,珠可以被工程改造以通过改变包衣或团块的特性例如厚度、孔隙度,使用不同的材料等来提供不同的释放速率。在实施方案中,药物的肠溶包衣颗粒剂可以被包含在肠溶包衣的胶囊或片剂中,该肠溶包衣的胶囊或片剂在小肠中释放颗粒剂。在实施方案中,颗粒剂具有包衣,该包衣保持完整直到包衣的颗粒剂至少到达回肠,并且此后在结肠中提供药物的延迟释放。合适的肠溶包衣材料在本领域中是熟知的,例如, Eudragit® 包衣诸如甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯聚合物及其他。颗粒剂可以被容纳在胶囊中,或被压缩成片剂。

[0077] 在实施方案中,本文的改性释放药物组合剂型包括脉冲式释放剂型(PRDF)。脉冲式

药物释放涉及在药物的初始释放后的一段延迟时间之后,快速释放明确量或离散量的一种药物(或多种药物),诸如加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中,PRDF可以提供单个脉冲。在实施方案中,PRDF可以随时间提供多个脉冲。多种PRDF对本领域技术人员是已知的。

[0078] 在实施方案中,用于肠胃外施用至受试者的液体药物组合物包含处于约0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的浓度的活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。在实施方案中,组合物包含处于例如约0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的浓度的活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。

[0079] 在实施方案中,组合物包含处于例如约0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的浓度的活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。在实施方案中,组合物包含处于例如约0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或约5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至约15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的浓度的活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。在实施方案中,用于肠胃外施用的药物组合物被配制为约例如10ml、20ml、25ml、50ml、100ml、200ml、250ml或500ml的总体积。在实施方案中,组合物被容纳在袋、玻璃小瓶、塑料小瓶或瓶中。

[0080] 在实施方案中,用于肠胃外施用的组合物包含约0.05mg至约100mg的活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。在实施方案中,药物组合物包含约例如0.1mg至25mg、0.1mg至20mg、0.1mg至15mg、0.5mg至25mg、0.5mg至20mg、0.5mg至15mg、1mg至25mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1.5mg至25mg、1.5mg至20mg、1.5mg至15mg、2mg至25mg、2mg至20mg、2mg至15mg、2.5mg至25mg、2.5mg至20mg、2.5mg至15mg、3mg至25mg、3mg至20mg、3mg至15mg的活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。

[0081] 在实施方案中,药物组合物包含约例如5mg至20mg、5mg至10mg、4mg至6mg、6mg至8mg、8mg至10mg、10mg至12mg、12mg至14mg、14mg至16mg、16mg至18mg或18mg至20mg的活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。在实施方案中,药物组合物包含约例如0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、7mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg的活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐,或者是这样的剂量的倍数的量的活性物质。组合物可以被容纳在袋、玻璃小瓶、塑料小瓶或瓶中。

[0082] 在实施方案中,用于肠胃外施用至受试者的药物组合物包含处于约0.005mg/ml至约500mg/ml的浓度的活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。在实施方案中,组合物包含处于例如约0.05mg/ml至约50mg/ml、约0.1mg/ml至约50mg/ml、约0.1mg/ml至约10mg/ml、约0.05mg/ml至约25mg/ml、约0.05mg/ml至约10mg/ml、约0.05mg/ml至约5mg/ml或约0.05mg/ml至约1mg/ml的浓度的活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。在实施方案中,组合物包含处于例如约

0.05mg/ml至约15mg/ml、约0.5mg/ml至约10mg/ml、约0.25mg/ml至约5mg/ml、约0.5mg/ml至约7mg/ml、约1mg/ml至约10mg/ml、约5mg/ml至约10mg/ml或约5mg/ml至约15mg/ml的浓度的活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。在实施方案中,用于肠胃外施用的药物组合物被配制为约例如10ml、20ml、25ml、50ml、100ml、200ml、250ml或500ml的总体积。在实施方案中,组合物被包装和储存在袋、玻璃小瓶、塑料小瓶或瓶中。

[0083] 在实施方案中,本文的药物组合物包含活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐,其中所述活性物质以小于约1.0M的摩尔浓度存在。在实施方案中,活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐,以大于例如约0.0001M、约0.001M、约0.01M、约0.1M、约0.2M,大于约0.5M,大于约1.0M,大于约1.2M,大于约1.5M,大于约1.75M,大于约2.0M或大于约2.5M的摩尔浓度存在。在实施方案中,活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐,以例如约0.00001M至约0.1M、约0.01M至约0.1M、约0.1M至约1.0M、约1.0M至约5.0M或约5.0M至约10.0M之间的摩尔浓度存在。在实施方案中,活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐,以小于例如约0.01M、约0.1M、约1.0M、约5.0M或约10.0M的摩尔浓度存在。

[0084] 在实施方案中,组合物中的活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的溶解度当例如在25°C的水中测量时,大于例如约10mg/mL、约15mg/mL、约20mg/mL、约25mg/mL、约30mg/mL、约40mg/mL、约50mg/mL、约75mg/mL、约100mg/mL、约150mg/mL。

[0085] 在实施方案中,组合物中的活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的溶解度当例如在25°C的水中测量时,在例如约1mg/mL至约50mg/mL、约5mg/mL至约50mg/mL、约10mg/mL至约50mg/mL、约20mg/mL至约50mg/mL、从约20mg/mL至约30mg/mL或从约10mg/mL至约45mg/mL之间。

[0086] 在实施方案中,提供了用于肠胃外施用的药物组合物,其中该药物组合物在至少六个月内是稳定的。在实施方案中,在例如3个月或6个月之后,本文的药物组合物呈现出活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的不超过约5%的减少。在实施方案中,加波沙朵或其药学上可接受的盐的量以不超过约例如2.5%、1%、0.5%或0.1%降解。在实施方案中,降解在至少六个月内少于约例如5%、2.5%、1%、0.5%、0.25%、0.1%。

[0087] 在实施方案中,提供了用于肠胃外施用的药物组合物,其中该药物组合物保持可溶。在实施方案中,提供了药物组合物,该药物组合物是稳定的、可溶的、局部部位相容的和/或可即用的(ready-to-use)。在实施方案中,本文的药物组合物是可即用的,用于直接施用至有相应需要的患者。

[0088] 本文提供的肠胃外组合物可以包含一种或更多种赋形剂,例如溶剂、溶解度增强剂、悬浮剂、缓冲剂、等渗剂、稳定剂或抗微生物防腐剂。当使用时,肠胃外组合物的赋形剂将不会不利地影响组合物中使用的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的稳定性、生物利用度、安全性和/或效力。因此,提供了肠胃外组合物,其中在剂型的任何组分之间不存在不相容性。

[0089] 在实施方案中,加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的肠胃外组合物包含稳定量的至少一种赋形剂。例如,赋形剂可以选自由以下组成的组:缓冲剂、增溶剂、张度剂、抗氧化剂、螯合剂、抗微生物剂和防腐剂。本领域技术人员将理解,赋形剂可以具有超过一种功能并且被分类成一个或更多个限定的组。

[0090] 在实施方案中,药物组合物包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及赋形剂,其中赋形剂以小于约例如10%、5%、2.5%、1%或0.5%的重量百分比(w/v)存在。在实施方案中,赋形剂以在约例如1.0%至10%、10%至25%、15%至35%、0.5%至5%、0.001%至1%、0.01%至1%、0.1%至1%、或0.5%至1%之间的重量百分比存在。在实施方案中,赋形剂以在约例如0.001%至1%、0.01%至1%、1.0%至5%、10%至15%、或1%至15%之间的重量百分比存在。

[0091] 在实施方案中,提供了包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及赋形剂的药物组合物,其中赋形剂以例如约0.01:1至约0.45:1、约0.1:1至约0.15:1、约0.01:1至约0.1:1和约0.001:1至约0.01:1的赋形剂与加波沙朵或药学上可接受的盐的摩尔比存在。在实施方案中,赋形剂以约0.0001:1至约0.1:1或约0.001:1至约0.001:1的赋形剂与加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的摩尔比存在。

[0092] 在实施方案中,提供了包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及赋形剂的药物组合物,其中赋形剂包括稳定量的缓冲剂。缓冲剂可以被用于维持药物组合物的pH,其中加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐保持为可溶的、稳定的和/或生理学上相容的。例如,在实施方案中,肠胃外组合物包含缓冲剂,其中该组合物保持稳定,而没有显著的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的降解。在实施方案中,期望添加缓冲剂用于控制pH以增强稳定性,而不显著地催化或降解加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐和/或在输注时不引起患者疼痛。

[0093] 在实施方案中,缓冲剂可以是柠檬酸盐、磷酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、碳酸盐、谷氨酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、碳酸氢盐缓冲剂及其组合。例如,柠檬酸钠、无水柠檬酸三钠、柠檬酸三钠二水合物、柠檬酸钠脱水物、三乙醇胺(TRIS)、柠檬酸三钠五水合物二水合物(即,柠檬酸三钠脱水物)、乙酸、柠檬酸、谷氨酸、磷酸可以被用作缓冲剂。在实施方案中,缓冲剂可以是氨基酸、碱金属或碱土金属缓冲剂。例如,缓冲剂可以是乙酸钠或磷酸氢盐。

[0094] 在实施方案中,提供了活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的肠胃外组合物,其中该组合物的pH在约4.0至约8.0之间。在实施方案中,组合物的pH在例如约5.0至约8.0、约6.0至约8.0、约6.5至约8.0之间。在实施方案中,组合物的pH在例如约6.5至约7.5、约7.0至约7.8、约7.2至约7.8或约7.3至约7.6之间。在实施方案中,水溶液的pH是例如约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.7、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4或约8.6。

[0095] 在实施方案中,本文提供了活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及赋形剂的药物组合物,其中该赋形剂包括增溶剂。例如,根据本发明的增溶剂可以包括,例如,氢氧化钠、L-赖氨酸、L-精氨酸、碳酸钠、碳酸钾、磷酸钠和/或磷酸钾。组合物中增溶剂的量将足以使得溶液在所有浓度保持可溶,即不变得混浊和/或不

形成沉淀物。

[0096] 在实施方案中,本文提供了活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及赋形剂的药物组合物,其中该赋形剂包括颗粒形成抑制剂(particulate formation inhibitor)。颗粒形成抑制剂指的是具有抑制颗粒在肠胃外组合物中形成的期望性质的化合物。本发明的颗粒形成抑制剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐,例如,乙二胺四乙酸钙二钠盐(优选地作为水合物);乙二胺四乙酸二铵盐(例如,作为水合物);乙二胺四乙酸二钾盐(例如,作为二水合物);乙二胺四乙酸二钠盐(例如,作为二水合物,并且如果需要,作为无水形式);乙二胺四乙酸四钠盐(例如,作为水合物);乙二胺四乙酸三钾盐(例如,作为二水合物);乙二胺四乙酸三钠盐(优选地作为水合物)和乙二胺四乙酸二钠盐,USP(例如,作为二水合物)。在实施方案中,本文描述的药物组合物具有有效量的颗粒形成抑制剂。在实施方案中,赋形剂可以包括例如氨基酸、脲、醇、抗坏血酸、磷脂、蛋白质诸如血清白蛋白、胶原和明胶;盐诸如EDTA或EGTA,以及氯化钠、脂质体、聚乙烯吡咯烷酮、糖诸如右旋糖酐、甘露糖醇、山梨糖醇和甘油、丙二醇和聚乙二醇(例如PEG-4000、PEG-6000)、甘油、甘氨酸和/或脂质。

[0097] 在实施方案中,本文提供了活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及赋形剂的药物组合物,其中该赋形剂包括增溶剂。例如,增溶剂可以包括,但不限于酸,诸如羧酸、氨基酸。在其他实例中,增溶剂可以是饱和的羧酸、不饱和的羧酸、脂肪酸、酮酸、芳香族羧酸、二羧酸、三羧酸、 α -羟基酸、氨基酸及其组合。

[0098] 在实施方案中,本文提供了活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及赋形剂的药物组合物,其中该赋形剂包括增溶剂,诸如甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、月桂酸、硬脂酸、丙烯酸、二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸、丙酮酸、苯甲酸、水杨酸、醛糖二酸(aldaric acid)、草酸、丙二酸、苹果酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、柠檬酸、乳酸、丙氨酸、精氨酸、天门冬素(asparagine)、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸及其组合。

[0099] 在实施方案中,增溶剂选自乙酸、其盐及其组合(例如,乙酸/乙酸钠)、柠檬酸、其盐及其组合(例如,柠檬酸/柠檬酸钠)、DL精氨酸、L-精氨酸和组胺酸。在实施方案中,增溶剂是DL-精氨酸。在实施方案中,增溶剂是L-精氨酸。在实施方案中,增溶剂是乙酸/乙酸钠。在实施方案中,增溶剂是柠檬酸/柠檬酸钠。

[0100] 在实施方案中,本文提供了活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及赋形剂的药物组合物,其中该赋形剂致使组合物等渗。本文的等渗药物组合物可以通过添加适当量的氯化钠、葡萄糖、左旋糖(laevulose)、右旋糖、甘露糖醇或氯化钾、或氯化钙、或葡萄糖酸葡庚糖酸钙(calcium gluconoglucoheptonate)或其混合物来实现。例如,赋形剂可以包括一种或更多种张度剂,诸如例如氯化钠、氯化钾、甘油、甘露糖醇和/或右旋糖。张度剂可以被用于使组织损伤和刺激最小化,减少血细胞的溶血作用,和/或防止电解质失衡。例如,肠胃外组合物可以是包含氯化钠的水溶液,其中该组合物是等渗的。在实施方案中,等渗剂是氯化钠。在实施方案中,等渗剂的浓度在约0.01重量百分比和约2.0重量百分比之间。在实施方案中,药物组合物可以包含高达约10%的等渗剂。在实施方案中,药物组合物可以包含高达约例如0.25%、0.5%、1%、2.5%的等渗剂。在实

实施方案中,药物中的等渗剂的量在约例如0.01%至1%、0.1%至1%、0.25%至1%或0.5%至1%之间。

[0101] 在实施方案中,本文提供了活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及赋形剂的药物组合物,其中该赋形剂包括自由基拮抗剂。在实施方案中,自由基拮抗剂是抗坏血酸、抗坏血酸衍生物、具有至少一个巯基的有机化合物、烷基多羟基化的化合物和环烷基多羟基化的化合物及其组合。

[0102] 在实施方案中,本文提供了活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及赋形剂的药物组合物,其中该赋形剂包括选自巯基乙醇酸(thiolglycolic acid)、硫代乙酸、二硫苏糖醇、还原的谷胱甘肽、硫脲、 α -硫代甘油、半胱氨酸、乙酰半胱氨酸、巯基乙烷磺酸及其组合的自由基清除剂。

[0103] 在实施方案中,本文提供了活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及赋形剂的药物组合物,其中该赋形剂包括核黄素、二硫苏糖醇、硫代硫酸钠、硫脲、抗坏血酸、亚甲蓝、焦亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钠、没食子酸丙酯、乙酰半胱氨酸、苯酚、丙酮硫酸氢钠、抗坏血酸、抗坏血酸酯、丁基羟基茴香醚(butylhydroxyanisol)(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、半胱氨酸、去甲二氢愈创木酸(NDGA)、单硫代甘油、亚硫酸氢钠、重亚硫酸钠(sodium metabisulfate)、生育酚和/或谷胱甘肽。

[0104] 在实施方案中,本文提供了活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及赋形剂的药物组合物,其中该赋形剂包括防腐剂。在实施方案中,防腐剂选自苯扎氯铵、苄索氯铵(benzethonium chloride)、苄醇、氯丁醇、氯甲酚、间甲酚、苯酚、硝酸苯汞、乙酸苯汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯和硫柳汞(thimerosal)。在其他实施方案中,防腐剂选自自由以下组成的组:苯酚、间甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯)、苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、苯汞盐(例如,乙酸盐、硼酸盐或硝酸盐)及其组合。

[0105] 在实施方案中,本文的组合物可以包含共溶剂。例如,在一些情况下,加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的溶解度可能远低于治疗剂量,并且因此可以使用共溶剂系统。共溶剂是可以被用于实现足够高的溶解度并且可以增加稳定性的溶剂的混合物。例如,共溶剂可以是与水混溶的有机溶剂,诸如乙醇、丙烯、乙二醇、Capmul PG、丙二醇、甘油、聚乙二醇、山梨糖醇、二甲基乙酰胺和/或二甲基亚砷(DMSO)。在实施方案中,共溶剂可以占药物组合物的高达约75%。在其他实施方案中,所使用的共溶剂的量占药物组合物的高达约例如1%、5%、10%、15%、25%、40%、50%。

[0106] 剂型可以例如通过以下来制备:在无菌条件下在共混器中混合加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以及一种或更多种赋形剂(例如,缓冲剂、增溶剂、张度剂、抗氧化剂、螯合剂、抗微生物剂和/或防腐剂),直到获得均匀的共混物。然后,预灭菌的小瓶可以填充有适当量的无菌共混物。然后,可以在施用前将预先确定的量的无菌共混物与溶剂混合,所述溶剂例如水、盐水、约5%-10%的糖(例如,葡萄糖、右旋糖)溶液及其组合。此外,溶液可以在进一步加工之前被冷冻和解冻。

[0107] 赋形剂可以以固体形式或以溶液形式被使用。当以固体形式被使用时,赋形剂和加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐可以如上文所描述的混合在一起,并且然后在肠胃外施用前添加溶剂。当以溶液形式被使用时,加波沙朵、别孕烯醇酮或

加奈索酮或前述任何一种的药用盐可以在肠胃外施用前与赋形剂的溶液混合。

[0108] 包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的肠胃外溶液 (parenteral solution) 可以通过以下来制备: 将所需量的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐在肠胃外流体诸如D5W、蒸馏水、盐水或PEG中混合, 并且将该溶液的pH调节在6.8-8之间, 加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐可以在使用前被纯化。该过程可以在室温进行, 或者为了增加浓度, 溶液可以被适当升温。其他溶剂诸如PEG 400、PEG 600、聚丙二醇或其他二醇类可以被用于提高溶解度。在冷却至室温之后所得到的溶液可以通过已知的手段来灭菌, 诸如使用例如0.45微米过滤器的超滤或环氧乙烷处理或加热来灭菌, 并且可以被包装到适合于分配无菌肠胃外制剂的安瓿、小瓶或预填充的注射器中。

[0109] 当施用时, 本文的肠胃外组合物在人类患者中提供约1小时或更多小时 (例如, 约1.5小时或更多小时) 的加波沙朵的最大血浆浓度的时间 ($T_{\text{最大}}$)。在实施方案中, 人类患者中的加波沙朵的 $T_{\text{最大}}$ 在例如约1小时至约5小时、约1小时至约4小时、约1小时至约3小时、约1小时至约2小时之间的范围内。在实施方案中, 观察到大于约1.5小时的人类患者中的加波沙朵的 $T_{\text{最大}}$ 。在实施方案中, 观察到小于约3小时的人类患者中的加波沙朵的 $T_{\text{最大}}$ 。一旦输注完成, 测量最大血浆浓度的时间。

[0110] 在本文的实施方案中, 剂型包含从约1mg至约500mg的加波沙朵, 其中所述剂型的肠胃外施用 (例如, 肌内、静脉内、皮下、腹膜内或鞘内) 提供的加波沙朵的体内血浆概况包括超过约25ng · h/ml的平均 $AUC_{0-\infty}$ 。在实施方案中, 剂型的单剂量施用提供的加波沙朵的体内血浆概况包括超过约例如50ng · h/ml、75ng · h/ml、150ng · h/ml、250ng · h/ml、500ng · h/ml、1000ng · h/ml或1500ng · h/ml的平均 $AUC_{0-\infty}$ 。

[0111] 在实施方案中, 剂型包含从约1mg至约500mg的加波沙朵, 其中所述剂型的施用提供的加波沙朵的体内血浆概况包括小于约10000ng/ml的平均 $C_{\text{最大}}$ 。在实施方案中, 组合物的单剂量施用提供小于约例如5000ng/ml、2500ng/ml、1000ng/ml、500ng/ml、250ng/ml或100ng/ml的平均 $C_{\text{最大}}$ 的加波沙朵的体内血浆概况。

[0112] 在实施方案中, 用于肠胃外施用的药物组合物包含加波沙朵或其药学上可接受的盐, 其中肠胃外施用呈现出以下药代动力学概况: 在施用肠胃外组合物之后约1分钟至约120分钟的 $T_{\text{最大}}$; 随后是持续约90分钟至约360分钟的持续时间的至少50% $C_{\text{最大}}$ 的血浆药物浓度。在实施方案中, 肠胃外施用加波沙朵之后是持续例如约10分钟至约60分钟、约15分钟至约90分钟、约30分钟至约120分钟、约60分钟至约180分钟、约90分钟至约180分钟的持续时间的至少50% $C_{\text{最大}}$ 的血浆药物浓度。

[0113] 在实施方案中, 稳定的药物组合物以单位剂型提供在适合于肠胃外施用的小瓶或安瓿中, 该单位剂型具有溶解在无菌水中以形成溶液的治疗有效量的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐, 其中除了加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以外, 该组合物大体上不含任何赋形剂、有机溶剂、缓冲剂、酸、碱、盐。在实施方案中, 药物组合物保持足够可溶, 并且能够直接施用。在实施方案中, 药物组合物能够在不存在惰性气氛的情况下储存持续至少6个月。

[0114] 在实施方案中, 本文提供了以单位剂型在适合于肠胃外施用的小瓶或安瓿中的稳定的药物组合物, 该单位剂型具有溶解在无菌水中以形成溶液的治疗有效量的加波沙朵、

别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐,其中除了加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以外,该组合物不含任何赋形剂、有机溶剂、缓冲剂、酸、碱、盐。在实施方案中,药物组合物保持足够可溶,并且能够直接施用。在实施方案中,药物组合物能够在不存在惰性气氛的情况下储存持续至少6个月。

[0115] 在实施方案中,适合于肠胃外施用的稳定的药物组合物包含在水溶液中的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐,所述水溶液具有在225mOsm/kg和350mOsm/kg之间的摩尔渗透压浓度(osmolality)以及在7.0和8.0之间的范围内的pH。在实施方案中,水溶液具有在270mOsm/kg和310mOsm/kg之间的摩尔渗透压浓度。在实施方案中,水溶液具有在7.2和7.8之间的范围内的pH。

[0116] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用第一药物剂量,所述第一药物剂量包含亚治疗剂量的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐,其中组合物提供在施用之后持续超过6小时的改善。

[0117] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用第一药物剂量,所述第一药物剂量包含亚治疗剂量的加波沙朵或其药学上可接受的盐,其中组合物提供在施用之后持续超过6小时的改善。

[0118] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用包含加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的第一药物组合物以及包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物,其中第二药物组合物提供具有小于约900ng·h/ml的平均AUC_{0-∞}的体内血浆概况。在实施方案中,第二药物组合物提供具有小于约例如800ng·h/ml、750ng·h/ml、700ng·h/ml、650ng·h/ml或600ng·h/ml的AUC_{0-∞}的体内血浆概况。在实施方案中,第二药物组合物提供具有小于约例如550ng·h/ml、500ng·h/ml、450ng·h/ml、400ng·h/ml或350ng·h/ml的AUC_{0-∞}的体内血浆概况。在实施方案中,第二药物组合物提供具有小于约例如300ng·h/ml、250ng·h/ml、200ng·h/ml、150ng·h/ml或100ng·h/ml的AUC_{0-∞}的体内血浆概况。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物被施用,其中所述组合物提供患者的症状的改善。在实施方案中,第一药物组合物提供在施用第一药物组合物之后持续超过例如6小时、8小时或12小时的颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的一种或更多种症状的改善。

[0119] 在实施方案中,第一药物组合物的T_{最大}小于3小时。在实施方案中,第一药物组合物的T_{最大}小于2.5小时。在实施方案中,第一药物组合物的T_{最大}小于2小时。在实施方案中,第一药物组合物的T_{最大}小于1.5小时。在实施方案中,第一药物组合物的T_{最大}小于1小时。

[0120] 在实施方案中,第一药物组合物提供在施用至有相应需要的患者的前20分钟内至少约80%的溶出度。在实施方案中,第一药物组合物提供在施用至有相应需要的患者的前20分钟内至少约例如85%、90%或95%的溶出度。在实施方案中,第一药物组合物提供在施用至有相应需要的患者的前10分钟内至少80%的溶出度。

[0121] 在实施方案中,第一药物组合和/或第二药物组合是亚治疗剂量。亚治疗剂量是小于治疗效果所需的量的活性物质例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的量。在实施方案中,亚治疗剂量是加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的量,该量单独地可以不提供颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的至少一种症状的改善,但足以维持这样的改善。在实施方案中,方法提供施用第一药物组合和第二药物组合,所述第一药物组合提供颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的至少一种症状的改善,所述第二药物组合维持该改善。在实施方案中,在施用第一药物组合之后,第二药物组合可以提供协同效应以改善颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的至少一种症状。在实施方案中,第二药物组合可以提供协同效应,以改善颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的至少一种症状。

[0122] 在实施方案中,本文提供了治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法,该方法包括向有相应需要的患者施用第一药物组合和第二药物组合,所述第一药物组合包含第一药物剂量,其中该组合提供在施用之后持续超过6小时的改善,所述第二药物组合包含亚治疗剂量的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。

[0123] 第一药物组合和第二药物组合的施用可以是同时的或相隔一定的时间间隔,以实现颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的至少一种症状的立即、中期或长期的改善。在实施方案中,第一药物组合和第二药物组合可以间隔6小时被施用。在实施方案中,第一药物组合和第二药物组合可以间隔12小时被施用。在实施方案中,第一药物组合和第二药物组合可以在例如15分钟、30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、18小时、24小时等内被施用。在实施方案中,第一药物组合和第二药物组合可以一起被施用。在实施方案中,第一药物组合和第二药物组合可以相隔至少例如15分钟、30分钟、1小时、2小时、12小时、18小时、24小时等被施用。在实施方案中,提供了在施用至患者之后持续超过8小时的颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的至少一种症状的改善。在实施方案中,提供了在施用至患者之后持续超过约例如10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的改善。

[0124] 在实施方案中,第一药物组合和第二药物组合的施用可以提供协同效应,以改善颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的至少一种症状。

[0125] 在实施方案中,第一药物组合和/或第二药物组合包含任何上文提及的量的活性物质,例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。

[0126] 所公开的化合物,诸如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐,可以作为唯一的活性剂作为单一疗法被单独地使用。在实施方案中,提供了使用加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌

阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法。在实施方案中,治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍的方法包括施用与一种或更多种其他活性剂组合的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐,所述一种或更多种其他活性剂例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐。组合疗法可以包括将活性剂例如加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐以相同的混合物一起施用或者以单独的混合物施用。在实施方案中,药物组合物包含两种、三种或更多种活性剂。在实施方案中,组合对疾病或障碍的治疗产生多于加性的效果。因此,提供用被组合的剂的组合来治疗颈部肌张力障碍、多系统萎缩、肌阵挛、进行性核上性麻痹、下肢不宁综合征、威尔逊病、共济失调、舞蹈症或肌张力障碍,所述组合可以提供增强效力的协同效应。

[0127] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本文公开内容所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。

[0128] 如本文所使用的术语“约(about)”或“约(approximately)”意指在如由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差范围内,其将部分地取决于值如何被测量或确定,即,测量系统的局限性。例如,根据本领域的实践,“约”可以意指在3个或更多于3个标准偏差内。可选择地,“约”可以意指给定值的高达20%、优选地高达10%、更优选地高达5%并且仍然更优选地高达1%的范围。可选择地,特别是关于生物学系统或生物学过程,该术语可以意指在值的数量级内,优选地在值的5倍内,并且更优选地在值的2倍内。

[0129] 如本文所使用的,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”指的是减轻、减弱或延迟可能罹患或易患疾病或状况但尚未经历或呈现疾病或状况的临床症状或亚临床症状的受试者的疾病或状况的临床症状的出现。在某些实施方案中,“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”可以指的是防止可能罹患或易患疾病或状况但尚未经历或呈现疾病或状况的临床症状或亚临床症状的受试者的疾病或状况的临床症状的出现。“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”还可以指的是抑制疾病或状况,例如阻止或减少本文的运动障碍或其至少一种临床症状或亚临床症状。“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”还指的是缓解疾病或状况,例如,引起疾病或状况或其临床症状或亚临床症状中的至少一种的消退。对待治疗的受试者的益处可以是统计学上显著的、数学上显著的或至少是受试者和/或医师可感知的。尽管如此,预防性(prophylactic)(预防性(preventive))治疗和治疗性(therapeutic)治疗是本文公开内容的两个单独的实施方案。

[0130] “有相应需要的患者”可以包括已经被诊断患有本文的运动障碍的个体。“患者”和“受试者”在本文中可互换地使用。

[0131] “有效量”或“治疗有效量”意指足以减轻所治疗的障碍、疾病或状况的一种或更多种症状或者以其他方式提供期望的药理学效果和/或生理学效果的剂量。“有效量”或“治疗有效量”可以取决于化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的受试者的年龄、体重、身体状况和响应性而变化。在实施方案中,活性剂的治疗有效量是有效治疗本文的运动障碍的量。用于药理学作用的药物的有效量并且因此剂量规格(dosage strength)可以取决于疾病本身的进展。“有效量”或“治疗有效量”在本文中可互换地使用。

[0132] “改善”指的是相对于运动障碍的至少一种症状或状况测量的与本文的运动障碍

相关的症状或状况的治疗。

[0133] “次日功能的改善”、“其中存在次日功能的改善”或“在施用之后一天.....的改善”指的是从一夜睡眠期醒来之后的改善,其中施用单独的加波沙朵或其药学上可接受的盐,或单独的加奈索酮或其药学上可接受的盐,或单独的别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐,或与加奈索酮或别孕烯醇酮组合的加波沙朵中的一种或更多种的有益效果,适用于至少一种与本文的运动障碍相关的症状或状况,并且可由患者主观地或由观察者客观地辨别,持续一段时间,例如在醒来之后紧接着的1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、12小时、24小时等。

[0134] “组合物”、“药物组合物”、“制剂”、“药物制剂”在本文中可互换地使用。“组合物”、“药物组合物”、“制剂”、“药物制剂”涵盖剂型。剂型可以涵盖单位剂量。

[0135] “药学上可接受的”指的是“通常被认为是安全的”的分子实体和组合物,例如,所述分子实体和组合物是生理学上可耐受的并且当被施用至人类时通常不产生过敏反应或类似的不良反应诸如胃部不适 (gastric upset) 及类似反应。在实施方案中,该术语指的是这样的分子实体和组合物,所述分子实体和组合物是由联邦或州政府的管理机构批准的、作为经历上市前审查并且被FDA批准的根据联邦食品、药物和化妆品法案 (Federal Food, Drug and Cosmetic Act) 的第204(s) 和409节的GRAS清单或类似清单、美国药典或另一种公认的用于在动物中并且更特别地在人类中使用的药典。

[0136] 如本文所使用的,术语“预防 (prevention)”或“预防 (preventing)”意指将组合物施用至处于由疾病或障碍引起的一种或更多种症状的风险或具有易感性的受试者或系统,以有助于疾病或障碍的特定症状的停止、疾病或障碍的一种或更多种症状的减少或预防、疾病或障碍的严重程度的降低、疾病或障碍的完全消除、疾病或障碍的进展的稳定化或延迟。

[0137] “类似物 (analog)”、“类似物 (analogue)”和“衍生物”在本文中可互换地使用,并且指的是具有与母体化合物相同的核心但可以在键级、一个或更多个原子和/或原子团的不存在或存在及其组合的方面与母体化合物不同的化合物。衍生物可以例如在核心上存在的一个或更多个取代基方面与母体化合物不同,这可以包括一个或更多个原子、官能团或亚结构。通常,可以设想衍生物至少在理论上经由化学过程和/或物理过程由母体化合物形成。

[0138] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”指的是本文定义的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐被修饰。

[0139] “赋形剂”是除了药物组合物的活性药物物质之外的物质,该物质的安全性已经被适当地评价,并且该物质被包含在药物递送系统中,以帮助药物递送系统在其制造期间的加工;保护;支撑;增强稳定性、生物利用度或患者可接受性;协助产品识别;或者增强药物递送系统在储存或使用期间的总体安全性和有效性的任何其他属性。

[0140] “稳定剂”或“稳定量”指的是包含在肠胃外组合物中的一种或更多种赋形剂的量,所述赋形剂提供足够的稳定性,但不会不利地影响组合物中所使用的加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的生物利用度、安全性和/或效力。

[0141] “稳定的”意指加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐在指定的一段时间之后,例如在3个月或6个月之后,大体上没有降解。

[0142] “可溶的”意指加波沙朵、别孕烯醇酮或加奈索酮或前述任何一种的药用盐的溶液不变得混浊和/或在溶液中大体上没有沉淀物。

[0143] “足够可溶的”意指颗粒含量足够低,并且材料是足够无菌的,使得其可用于肠胃外施用。例如,液体组合物中颗粒的数目应当是,例如,在10ml体积的溶剂中应当存在少于60,000个10 μ m颗粒,优选地少于10,000个10 μ m颗粒、少于5,000个10 μ m颗粒、少于3,000个10 μ m颗粒、少于1,000个10 μ m颗粒或少于400个10 μ m颗粒。在一些实例中,液体组合物中颗粒的数目应当是在10ml体积中少于1000个25 μ m颗粒、少于600个25 μ m颗粒或少于200个25 μ m颗粒。

[0144] 本文中的“局部部位相容的”应当意指组合物在注射或输注的部位是耐受性的,从而最小化副作用,诸如局部皮肤刺激或静脉刺激,包括在输注部位处的炎性反应。本文的肠胃外组合物可以比常规产品具有更少的副反应,诸如皮肤刺激或静脉炎。

[0145] 如本文所使用的“纯化的”指的是在减少或消除无关材料的存在的条件下已经被分离的材料,所述无关材料即污染物,包括从中获得该材料的天然材料(native material)。如本文所使用的,术语“大体上不含”可操作地被用于材料的分析测试的上下文中。优选地,大体上不含污染物的纯化的材料是至少95%纯的;更优选地至少97%纯的,并且还更优选地至少99%纯的。纯度可以通过例如色谱法或本领域中已知的任何其他方法来评价。在实施方案中,纯化的意指污染物的水平低于监管机构关于安全施用至人类或非人类动物可接受的水平。

[0146] 本文的关于组合物的“可即用的”应当意指预填充在一次性容器诸如玻璃小瓶、输注袋或注射器中的、具有标准化的浓度和品质的、呈重构形式的、准备好直接施用至患者的制品。

[0147] 本文的关于组合物的“直接施用”应当意指立即施用,即无需另外的稀释、与其他物质预混合或以其他方式改变组合物的组成或配方。这样的组合物通常从输注装置中直接排出,并且经由血管接入端口(vascular access port)或通过中心线施用。

[0148] “剂量(dosage)”意图包括以 μ g/kg/天、 μ g/kg/h、mg/kg/天或mg/kg/h表示的制剂。剂量(dosage)是根据特定剂量方案施用的成分的量。“剂量(dose)”是以单位体积或单位质量施用至哺乳动物的剂的量,例如,以mg或 μ g的剂表示的绝对单位剂量(absolute unit dose)。剂量(dose)取决于制剂中剂的浓度,例如以摩尔每升(M)、质量每体积(m/v)或质量每质量(m/m)计。这两个术语密切相关,因为特定的剂量(particular dosage)是由一剂或更多剂的制剂的施用方案产生的。在任何情况下的特定的含义将从上下文中是明显的。

[0149] “与……共施用”、“与……组合”、“与……组合施用”、“……的组合”、“与……一起施用”或“共疗法”可以可互换地使用,并且意指在疗法的进程中施用两种或更多种剂。剂可以同时一起被施用或以间隔开的间隔单独地被施用。剂可以以单一剂型或以单独的剂型被施用。

[0150] “PK”指的是药代动力学概况。 $C_{\text{最大}}$ 被定义为在实验期间估计的最高血浆药物浓度(ng/ml)。 $T_{\text{最大}}$ 被定义为当 $C_{\text{最大}}$ 被估计时的时间(min)。 $AUC_{0-\infty}$ 是从药物施用直到药物被消除的血浆药物浓度-时间曲线下的总面积(ng·h/ml或 μ g·h/ml)。曲线下的面积由清除率(clearance)决定。清除率被定义为每单位时间完全清除其药物含量的血液或血浆的体积(ml/min)。

实施例

[0151] 本文提供的实施例被包括仅用于增加本文的公开内容,并且不应该被认为在任何方面是限制性的。

[0152] 实施例1

[0153] 加波沙朵血浆浓度概况

[0154] 以下实施例提供在从2.5mg至20mg的范围内的单次口服剂量后的加波沙朵一水合物的血浆浓度概况和剂量比例性(dose proportionality)。还评估了在从2.5mg至20mg的范围内的加波沙朵一水合物胶囊的绝对生物利用度。

[0155] 该研究包括10名健康成人受试者(每种性别至少4名受试者)的单独组,他们参与6周期、双盲、随机化的交叉研究,该研究被设计成获得跨越2.5mg至20mg的剂量范围的5个单次口服剂量的加波沙朵的剂量比例性和绝对生物利用度。在治疗周期1至5内,受试者接收5个单次口服剂量的加波沙朵(2.5mg;5mg;10mg;15mg;和20mg)的顺序是随机的。预期每名受试者完成所有6个治疗周期,并且在每个治疗周期之间存在至少4天的洗脱期(washout)。

[0156] 在治疗周期内的每次口服给药由在每次预定的给药时同时服用的2个测试药物胶囊组成。用于口服施用的研究药物的治疗命名如下:治疗A-一个2.5mg加波沙朵胶囊和1个匹配的安慰剂胶囊;治疗B-一个5mg加波沙朵胶囊和1个匹配的安慰剂胶囊;治疗C-一个10mg加波沙朵胶囊和1个匹配的安慰剂胶囊;治疗D-一个15mg加波沙朵胶囊和1个匹配的安慰剂胶囊;和治疗E-20mg加波沙朵(两个10mg加波沙朵胶囊)。受试者在禁食过夜之后在早晨约8:00AM用240mL的水接收其研究药物。除了在研究药物施用之前和之后的1小时内之外,允许随意饮水。在给药后4小时内不允许进食。

[0157] 对于每个治疗中的每名受试者,在给药后16小时内收集血浆和尿液样品用于确定药代动力学参数(例如,AUC、 $C_{\text{最大}}$ 、 $T_{\text{最大}}$ 、表观 $t_{1/2}$ 、累积尿排泄、肾清除率、清除率和稳态分布体积,视情况而定)。对用于加波沙朵的AUC和 $C_{\text{最大}}$ 进行效力调整以便于比较跨越各研究的药代动力学数据。表1提供了在单次口服剂量(2.5mg、5mg、10mg、15mg和20mg)后加波沙朵的单独的效力调整的药代动力学参数。

[0158] 表1.口服施用和IV施用后加波沙朵的药代动力学参数

口服施用和 IV 施用后加波沙朵的药代动力学参数

| 参数 | 几何平均数(N=10) | | | | | | 斜率(90% CI) ^{††} |
|---|-------------|------|-------------|---------------|----------|----------|--------------------------|
| | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg 口服 | 10 mg I.V. | 15 mg | 20 mg | |
| AUC _{0-∞} (ng·h/ml) | | | | | | | |
| C _{最大} (ng/mL) [†] | 90 | 171 | 346 | 380 | 539 | 669 | 0.98 (0.95, 1.01) |
| T _{最大} (hr) [‡] | 61 | 110 | 232 | 212 | 382 | 393 | 0.95 (0.88, 1.02) |
| 表观 t _{1/2} (hr) [§] | 0.5 | 0.6 | 0.5 | -- | 0.5 | 0.6 | |
| CL/F (mL/min) [¶] | 1.5 | 1.5 | 1.6 | 1.5 | 1.5 | 1.6 | |
| F _e (%) | 461 | 488 | 476 | 438 | 469 | 499 | |
| CL _R (mL/min) | 43 | 45 | 53 | 53 | 50 | 53 | |
| F (%) (90% CI) [#] | 196 | 222 | 250 | 208 | 234 | 265 | |
| 92% (0.86, 0.97) | | | | | | | |
| [†] 对于 10 mg IV 的 C _{coi} (ng/mL)。 [‡] 中位数。 [§] 调合平均数。 [¶] 对于 10 mg IV 的 CL (mL/min)。 [#] 相对于 10 mg I.V. 参考的生物利用度, 基于合并的剂量调整(至 10 mg) 的口服 AUC _{0-∞} 值。 ^{††} 仅口服治疗的剂量比例性评估。 | | | | | | | |

[0160] 图1示出了如实施例1中描述的单次口服剂量 (2.5mg、5mg、10mg、15mg和20mg) 后加波沙朵的算术平均血浆浓度-时间概况, 其中水平线 Δ 指示6小时和12小时之间的变化。图2示出了单次口服剂量 (2.5mg、5mg、10mg、15mg和20mg) 后加波沙朵的算术平均血浆浓度-时间概况。

[0161] 实施例2

[0162] 由加波沙朵施用产生的后遗效应(Residual Effect)的评估

[0163] 该研究是双盲、双模拟(double-dummy)、随机化的、活性剂对照的和安慰剂对照的、单剂量的3周期交叉研究, 随后是在健康老年男性和女性受试者中的开放标签(open-label)、单剂量、单周期研究。将受试者随机分配至3个治疗(治疗A、治疗B和治疗C)中的每一个, 所述治疗在前3个治疗周期内以交叉方式被施用。对于治疗A, 受试者接收单剂量的加波沙朵10mg; 对于治疗B, 受试者接收单剂量的氟西泮(flurazepam) 30mg; 并且对于治疗C, 受试者接收单剂量的安慰剂。剂量在第1天在就寝时间被口服施用。受试者在每个治疗周期期间从给药的晚上很早直到给药后~36小时(第3天的早晨)在住处。参与治疗周期1-3的受试者参与了第四治疗周期。在该周期中, 对于加波沙朵的PK, 在第1天的早晨以开放标签的方式口服施用单剂量的加波沙朵10mg(治疗D)。在连续治疗周期的剂量之间存在至少14天的洗脱期。研究参与者包括年龄在65岁和80岁之间的健康的、老年男性和女性受试者, 其中简易精神状态(Mini Mental Status)为24, 体重为至少55kg。所有受试者接收10mg的加波沙朵一水合物胶囊和30mg的氟西泮(作为2×15mg胶囊提供), 为加波沙朵和氟西泮两者提供匹配的安慰剂。

[0164] 评价的主要终点包括药效动力学(pm给药后的精神运动性表现(psychomotor performance)、记忆力、注意力和日间嗜睡的测量)、加波沙朵药代动力学和安全性。对于主

要终点选择反应时间 (Choice Reaction Time) 和临界闪光融合值 (Critical Flicker Fusion), 加波沙朵 (单剂量10mg) 在给药后9小时未示出后遗效应, 而活性参考氟西泮 (30mg 单剂量) 在相同的测试中示出显著效应。此外, 加波沙朵在研究中应用的其他测量 (多次睡眠潜伏期测试 (MSLT); 数字符号替换测试 (DSST)、追踪、记忆力测试、身体摇摆 (Body Sway) 和利兹睡眠评价问卷 (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire)) 上未示出任何后遗效应的迹象。

[0165] 本领域技术人员将认识到或者能够使用不超过常规的实验来确定本文描述的具体实施方案的许多等同物。这样的等同物意图被权利要求涵盖。

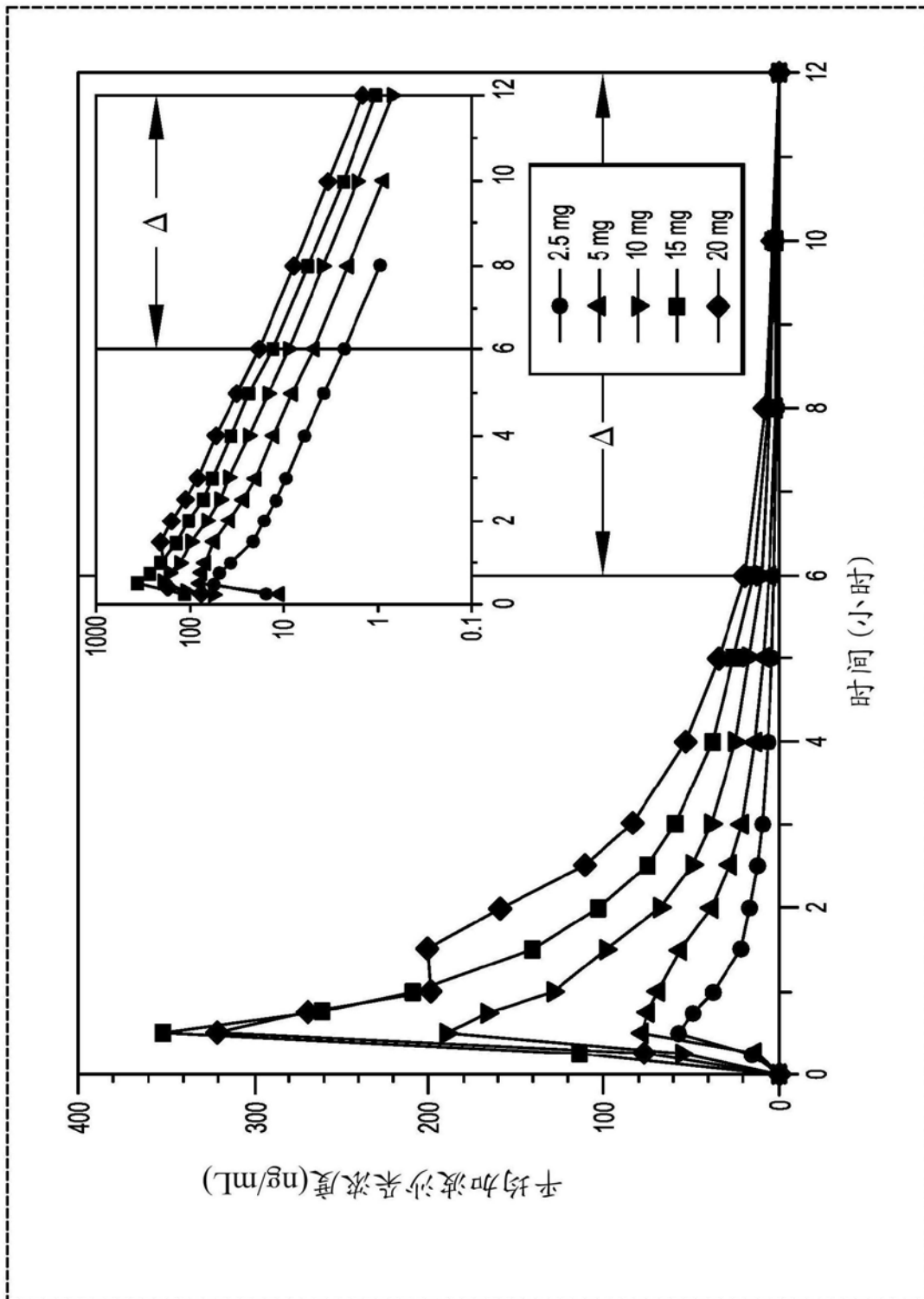


图1

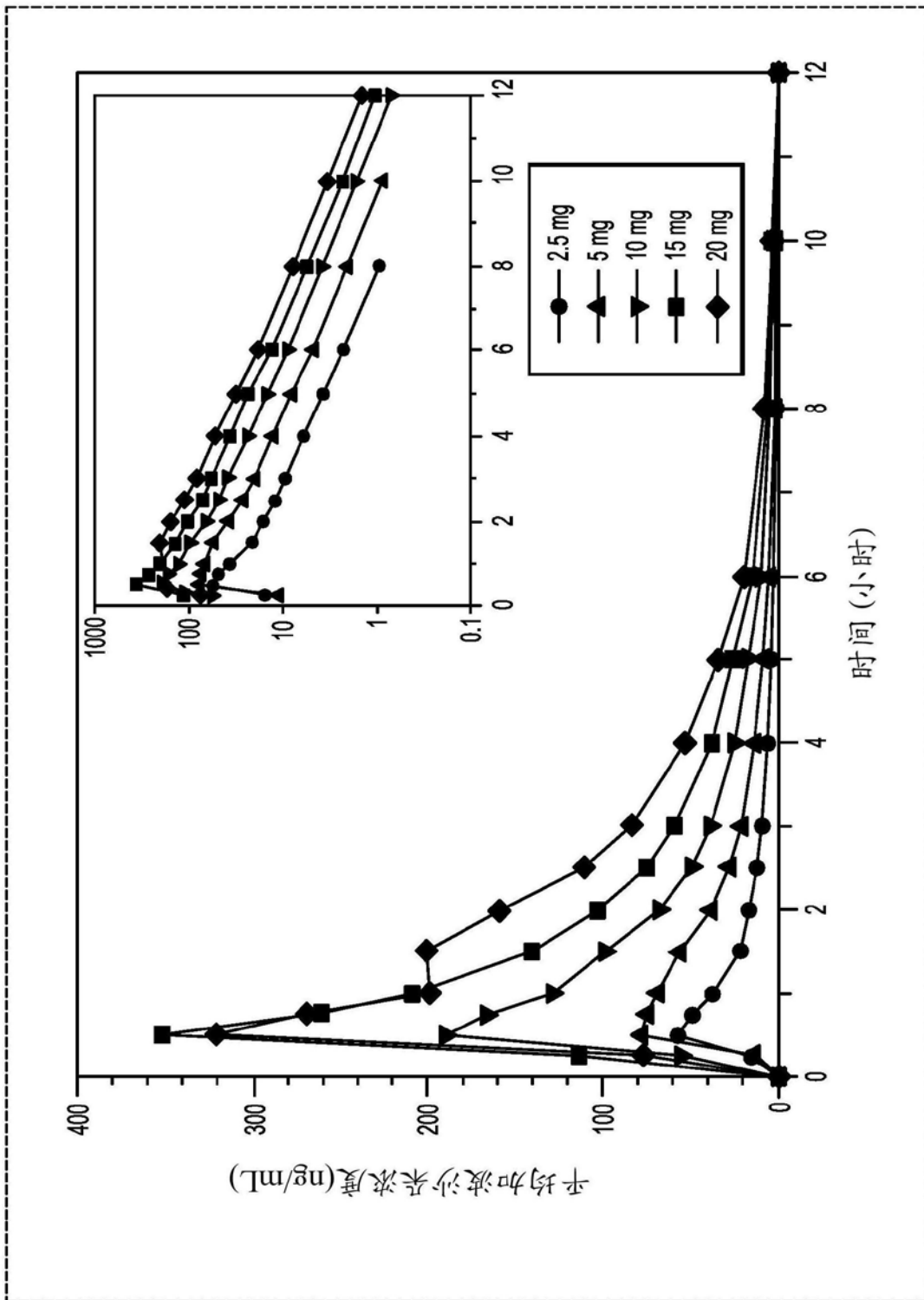


图2