



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119112906 A

(43) 申请公布日 2024.12.13

(21) 申请号 202411286310.4

A61K 9/10 (2006.01)

(22) 申请日 2017.08.10

A61K 9/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/373,589 2016.08.11 US

62/490,293 2017.04.26 US

(62) 分案原申请数据

201780057575.9 2017.08.10

(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

专利代理人 王玮玮 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 31/57 (2006.01)

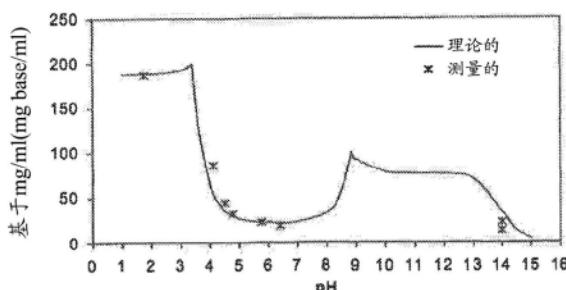
权利要求书1页 说明书35页 附图4页

(54) 发明名称

用于治疗癫痫性紊乱的方法和组合物

(57) 摘要

本申请涉及用于治疗癫痫性紊乱的方法和组合物。变构调节剂和/或加波沙朵(gaboxadol)用于治疗有相应需要的受试者中的癫痫性紊乱的用途。



1. 加奈索酮或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗有相应需要的患者的CDKL5紊乱的药物组合物的用途。
2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物组合物包含200mg至600mg加奈索酮或其药学上可接受的盐。
3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物组合物是用于静脉内施用的组合物,其中所述药物组合物的静脉内施用提供小于900ng • hr/ml的加奈索酮血浆浓度。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中,当所述药物组合物被使用时,1mg至2500mg加奈索酮在24小时时间段内被施用至人类患者以治疗CDKL5紊乱。
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途,其中,在24小时时间段内被施用的加奈索酮的总量小于2000mg。
6. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途,其中,在24小时时间段内被施用的加奈索酮的总量小于1500mg。
7. 根据权利要求1所述的用途,其中所述加奈索酮或其药学上可接受的盐作为静脉内输注被施用,以维持小于650ng • hr/ml的加奈索酮血浆浓度。
8. 根据权利要求1-7中任一项所述的用途,其中被施用的加奈索酮的总量是700mg/天。
9. 根据权利要求1-7中任一项所述的用途,其中被施用的加奈索酮的总量是650mg/天。
10. 根据权利要求1-7中任一项所述的用途,其中被施用的加奈索酮的总量是500mg/天。
11. 根据权利要求1-7中任一项所述的用途,其中所述患者是人类患者。
12. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物组合物是用于口服施用的悬浮液。

用于治疗癫痫性紊乱的方法和组合物

[0001] 本申请是申请日为2017年08月10日,申请号为201780057575.9,发明名称为“用于治疗癫痫性紊乱的方法和组合物”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2016年8月11日提交的美国临时申请第62/373,589号及于2017年4月26号提交的美国临时申请第62/490,293号的权益及优先权,其通过引用以其各自整体并入本文。

技术领域

[0004] 使用变构调节剂和/或加波沙朵(gaboxadol)或其药学上可接受的盐用于治疗有相应需要的受试者中的癫痫性紊乱的方法。

背景

[0006] 变构调节剂诸如神经甾体(例如加奈索酮(ganaxolone)、别孕烯醇酮(allopregnanolone))、苯二氮卓类(benzodiazapines)(例如地西泮(diazepam))和钾通道开放剂(例如瑞替加宾(ritigabine))已经被用于治疗癫痫。然而,用这些剂的治疗通常仅限于对传统药物无响应的患者。例如,目前正在开发将别孕烯醇酮用于超难治性癫痫持续状态的治疗中。另外,地西泮目前被销售(Diastat[®])用于在紧急情况中使用,以终止正在服用其他药物治疗癫痫的人群的丛集性癫痫发作(cluster seizure)。

[0007] 加波沙朵(4,5,6,7-四氢异噁唑并[5,4-c]吡啶-3-醇)(THIP)被描述在EP专利第0000338号中、EP专利第0840601号中以及美国专利第4,278,676号、第4,362,731号、第4,353,910号和WO 2005/094820中。加波沙朵是一种选择性GABA_A受体激动剂,具有对包含δ亚基的GABA_A受体的偏好。在20世纪80年代早期,加波沙朵是一系列试验性研究的主题,这些试验性研究测试了其作为镇痛药和抗焦虑药的功效,以及对迟发性运动紊乱、亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's disease)、阿尔茨海默氏病和痉挛状态的治疗的功效。在20世纪90年代,加波沙朵进入用于治疗失眠的开发后期阶段,但在三个月的功效研究中,未能显示出对入睡开始(sleep onset)和睡眠维持的显著作用。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,加波沙朵的开发被终止。

[0008] 肠胃外剂型意图作为注射剂或输注剂施用。常见的注射类型是静脉内(在静脉内)、皮下(在皮肤之下)和肌内(在肌肉内)。输注通常通过静脉途径给予。肠胃外制剂通常包含赋形剂以增强或维持活性成分溶解度(增溶剂)和/或稳定性(缓冲剂、抗氧化剂、螯合剂、冷冻保护剂(cryoprotectant)和冻干保护剂 lyoprotectant)。赋形剂在肠胃外制剂中也是重要的,以确保安全性(抗微生物防腐剂)、使注射后的疼痛和刺激最小化(张度剂)、以及控制或延长药物递送(聚合物)。然而,赋形剂也可能产生负面作用,诸如药物溶解度、活性和/或稳定性的损失。

[0009] 在本领域中,对提供癫痫性治疗的安全且有效的方法和药物组合物仍然存在需求。因此,本公开内容提供了可用于癫痫性紊乱诸如癫痫持续状态的应用中的药物组合物

和方法。

[0010] 概述

[0011] 提供了用于通过向有相应需要的患者施用包含变构调节剂的药物组合物治疗癫痫性紊乱的方法,所述癫痫性紊乱包括癫痫(epilepsy)、癫痫伴有全身性强直阵挛发作、癫痫伴肌阵挛性失神、额叶癫痫、颞叶癫痫、Landau-Kleffner综合征、大田原综合征(Ohtahara syndrome)、Rasmussen综合征、West综合征、Lennox-Gastaut综合征(LGS)、Rett综合征、CDKL5紊乱、儿童失神性癫痫、特发性震颤、Dravet综合征、Doose综合征、急性反复性癫痫发作(acute repetitive seizures)、良性罗兰多癫痫(benign rolandic epilepsy)、癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态(SRSE)、PCDH19小儿癫痫、增加的癫痫发作活动(increased seizure activity)或突发性癫痫发作(breakthrough seizures)(增加的癫痫发作活动,也称连续性或从集性癫痫发作)和1型钠通道蛋白 α 亚基(Scn1a)-相关性紊乱。变构调节剂包括神经甾体、苯二氮卓类和钾通道开放剂中的一种或更多种。在实施方案中,提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含与加波沙朵或其药学上可接受的盐的组合的变构调节剂的药物组合物。

[0012] 本文提供了加波沙朵或其药学上可接受的盐的肠胃外制剂。提供了用加波沙朵或其药学上可接受的盐的肠胃外制剂治疗癫痫性紊乱包括癫痫持续状态的方法。在实施方案中,包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的肠胃外制剂,单独地或与变构调节剂组合地被施用至有相应需要的患者以治疗癫痫性紊乱。

[0013] 在实施方案中,提供了用于通过向有相应需要的患者施用包含单独的与加波沙朵或其药学上可接受的盐组合的变构调节剂的药物组合物治疗癫痫性紊乱的方法,所述癫痫性紊乱包括癫痫持续状态、良性罗兰多癫痫(BRE)、顽固性儿童癫痫(ICE)、儿童失神性癫痫(CAE)、青少年肌阵挛性癫痫(JME)、婴儿痉挛(infantile spasm)(或West综合征)、Dravet综合征和Lennox-Gastaut综合征(LGS)。在实施方案中,提供了用于通过向有相应需要的患者施用包含单独的或与变构调节剂组合的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗癫痫性紊乱的方法,所述癫痫性紊乱包括癫痫持续状态、良性罗兰多癫痫(BRE)、顽固性儿童癫痫(ICE)、儿童失神性癫痫(CAE)、青少年肌阵挛性癫痫(JME)、婴儿痉挛(或West综合征)、Dravet综合征和Lennox-Gastaut综合征(LGS)。

[0014] 在实施方案中,提供了用于治疗被表征为1型钠通道蛋白 α 亚基(Scn1a)-相关性紊乱为特征的癫痫性紊乱的方法。Scn1a-相关性紊乱包括全身性癫痫伴热性惊厥附加症、顽固性儿童癫痫伴全身性强直阵挛发作(intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures)、顽固性婴儿部分癫痫发作(intractable infantile partial seizures, myoclonic-astatic epilepsy)、肌阵挛性-站立不能性癫痫(myoclonic-astatic epilepsy)、婴儿期严重肌阵挛性癫痫(severe myoclonic epilepsy in infancy)、单纯型热性惊厥(simple febrile seizures)、Dravet综合征、Lennox-Gastaut综合征(LGS)、婴儿痉挛、及疫苗相关性脑病和癫痫发作。在实施方案中,提供了用于通过向有相应需要的患者施用包含变构调节剂的药物组合物治疗1型钠通道蛋白 α 亚基(Scn1a)-相关性紊乱的方法。在实施方案中,提供了用于通过向有相应需要的患者施用包含与加波沙朵或其药学上可接受的盐组合的变构调节剂的药物组合物治疗1型钠通道

蛋白 α 亚基(Scn1a)-相关性紊乱的方法。在实施方案中,提供了用于通过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治疗1型钠通道蛋白 α 亚基(Scn1a)-相关性紊乱的方法。在实施方案中,提供了用于通过向有相应需要的患者施用包含与变构调节剂组合的加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗1型钠通道蛋白 α 亚基(Scn1a)-相关性紊乱的方法。在实施方案中,提供了用于通过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肠胃外制剂治疗1型钠通道蛋白 α 亚基(Scn1a)-相关性紊乱的方法。在实施方案中,提供了用于通过向有相应需要的患者施用包含与包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的肠胃外制剂组合的变构调节剂的药物组合物治疗1型钠通道蛋白 α 亚基(Scn1a)-相关性紊乱的方法。

[0015] 在实施方案中,变构调节剂例如神经甾体、苯二氮卓类或钾通道开放剂的组合,可以被施用至有相应需要的患者。在实施方案中,一种或更多种变构调节剂和加波沙朵或其药学上可接受的盐的组合被施用至有相应需要的患者。

附图简述

[0017] 图1示出了加波沙朵在不同pH值的理论溶解度和测量溶解度。

[0018] 图2是描绘了用于评价研究别孕烯醇酮、加奈索酮和加波沙朵在大鼠中阻断苯二氮卓类耐受性的癫痫持续状态的能力的时间线的示意图。

[0019] 图3是描绘了对于别孕烯醇酮、加奈索酮或加波沙朵的保护百分比对剂量的柱状图。

[0020] 图4是描绘了对于别孕烯醇酮、加奈索酮或加波沙朵的基于剂量的24小时存活率结果的柱状图。

[0021] 图5是显示观察到的癫痫发作的次数对别孕烯醇酮、加奈索酮或加波沙朵的剂量的柱状图。

[0022] 图6A是将癫痫持续状态后24小时的体重改变显示为损失百分比对剂量的函数的柱状图。

[0023] 图6B是显示对于0.5mg/kg剂量组的24小时体重减轻的柱状图。

[0024] 图7是描绘了对于别孕烯醇酮、加奈索酮和加波沙朵在大鼠中协同阻断苯二氮卓类耐受性的癫痫持续状态的能力的前瞻性评价研究的时间线的示意图。

详细描述

[0026] 本文描述了治疗癫痫性紊乱的方法,所述癫痫性紊乱包括癫痫、癫痫伴全身性强直阵挛发作、癫痫伴肌阵挛性失神、额叶癫痫、颞叶癫痫、Landau-Kleffner综合征、大田原综合征、Rasmussen综合征、婴儿痉挛(或West综合征)、Lennox-Gastaut综合征(LGS)、Rett综合征、Dravet综合征、Doose综合征、CDKL5紊乱、顽固性儿童型癫痫(ICE)、儿童型失神性癫痫(CAE)、青少年肌阵挛性癫痫(JME)、特发性震颤、急性反复性癫痫发作、良性罗兰多癫痫、癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态(SRSE)、PCDH19幼儿癫痫、增加的癫痫发作活动或突发性癫痫发作(增加的癫痫发作活动;也称连续性或丛集性癫痫发作)。本文描述的组合物和方法可以用于治疗被表征为1型钠通道蛋白 α 亚基(Scn1A)-相关性紊乱的癫痫性紊乱。例如,Scn1A相关性紊乱包括全身性癫痫伴热性惊厥附加症、顽固

性儿童型癫痫伴全身性强直阵挛发作、顽固性婴儿部分性发作、肌阵挛性-站立不能性癫痫、婴儿期严重肌阵挛性癫痫、单纯型热性惊厥、Dravet综合征、Lennox-Gastaut综合征、婴儿痉挛及疫苗相关性脑病和癫痫发作。本文描述的组合物和方法涉及变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0027] 在实施方案中,治疗癫痫性紊乱的方法可以包括向有相应需要的患者施用包含变构调节剂的药物组合物。在实施方案中,治疗癫痫性紊乱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,治疗癫痫性紊乱的方法可以包括向有相应需要的患者施用与变构调节剂组合的加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中,治疗癫痫性紊乱的方法可以包括向有相应需要的患者施用包含变构调节剂的肠胃外药物制剂。在实施方案中,治疗癫痫性紊乱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肠胃外药物组合物。在实施方案中,治疗癫痫性紊乱的方法可以包括向有相应需要的患者施用包含变构调节剂和加波沙朵或其药学上可接受的盐的肠胃外药物组合物。

[0028] 许多药物产品以规律间隔的固定剂量被施用,以实现治疗功效。作用持续时间由产品的血浆半衰期反映。由于功效通常取决于在中枢神经系统内的足够暴露,具有短半衰期的CNS药物的施用可能需要频繁的维持性给药。有利地,本文公开了通过施用变构调节剂治疗癫痫性紊乱的方法。例如,在实施方案中,提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约2000mg变构调节剂的药物组合物,其中所述组合物提供在向患者施用后的持续多于6小时的改进。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癫痫性紊乱的方法。例如,在实施方案中,提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述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,其中所述组合物提供在向患者施用后的持续多于6小时的改进。

[0029] 在实施方案中,治疗癫痫性紊乱的方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.05mg至约50mg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,治疗癫痫性紊乱的方法包括向有相应需要的患者施用包含约0.1mg至约30mg加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0030] 例如,剂量可以包括在约,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的范围内的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量,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的剂量是具体的剂量实例。

[0031] 通常,加波沙朵或其药学上可接受的盐的剂量被每天一次或两次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降低的不良事件和/或增加的功效。在实施方案中,剂量为约,例如,0.05-30mg/天、0.1-20mg/天或0.2-15mg/天或0.5-10mg/天或0.75-5mg/天,例如,0.1mg/天、0.2mg/天、0.5mg/天、0.75mg/天、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。

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以在婴儿中以每天一次0.2mg至1mg的剂量或在成人中以每天一次1mg至20mg的剂量被施用。

[0032] 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加波沙朵或其药学上可接受的盐。

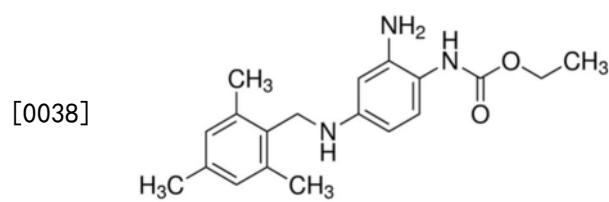
[0033] 在实施方案中,药物组合物包含5mg至20mg、5mg至10mg、4mg至6mg、6mg至8mg、8mg至10mg、10mg至12mg、12mg至14mg、14mg至16mg、16mg至18mg或18mg至20mg加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0034] 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、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg加波沙朵或其药学上可接受的盐或者是这些剂量的倍数的量。在实施方案中,药物组合物包含2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg或20mg加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0035] 在实施方案中,在24小时时间段内向受试者施用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小时时间段内向受试者施用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小时时间段内向受试者施用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小时时间段内向受试者施用的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量为1mg至50mg。在实施方案中,受试者可以以低剂量开始并递增剂量。以这种方式,可以确定该药物在受试者中是否耐受良好。儿童的剂量可以比成人的剂量低。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。

[0036] 变构调节剂可以包括神经甾体例如加奈索酮或别孕烯醇酮,苯二氮卓类例如咪达唑仑、氯巴占、氯硝西洋、地西洋、劳拉西洋、氟西洋、劳拉西洋等,或钾通道开放剂例如瑞替加宾或氟吡汀。

[0037] 在实施方案中,提供了用于通过向有相应需要的患者施用加奈索酮治疗癫痫性紊乱的方法。在实施方案中,提供了用于通过向有相应需要的患者施用别孕烯醇酮治疗癫痫性紊乱的方法。在实施方案中,提供了用于通过施用式I的化合物治疗癫痫性紊乱的方法:



[0039] 在实施方案中,变构调节剂或其药学上可接受的盐以范围为约0.001mg/kg至约30mg/kg有相应需要的患者的体重,例如,约0.01mg/kg至20mg/kg的剂量每天施用至少一次。例如,剂量可以包括在约,例如,1mg至30mg、1mg至25mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1mg至10mg、0.01mg至10mg、0.1mg至15mg、0.15mg至12.5mg或0.1mg至10mg、或0.2mg至10mg的范围内的变构调节剂或其药学上可接受的盐的量,其中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、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg和30mg的剂量是具体的剂量实例。例如,剂量可以包括在约,例如,50mg至75mg、75mg至100mg、100mg至125mg、125mg至150mg、150mg至175mg、175mg至200mg、200mg至225mg、225mg至250mg、250mg至275mg、275mg至300mg、300mg至325mg、325mg至350mg、350mg至375mg、375mg至400mg、400mg至425mg、425mg至450mg、450mg至475mg、475mg至500mg、500mg至525mg、525mg至550mg、550mg至575mg、575mg至600mg、600mg至625mg、625mg至650mg、650mg至675mg、675mg至700mg、700mg至725mg、725mg至750mg、750mg至775mg、775mg至800mg、800mg至825mg、825mg至850mg、850mg至875mg、875mg至900mg、900mg至925mg、925mg至950mg、950mg至975mg、975mg至1000mg、1000mg至1025mg、1025mg至1050mg、1050mg至1075mg、1075mg至1100mg、1100mg至1125mg、1125mg至1150mg、1150mg至1175mg、1175mg至1200mg、1200mg至1225mg、1225mg至1250mg、1250mg至1275mg、1275mg至1300mg、1300mg至1325mg、1325mg至1350mg、1350mg至1375mg、1375mg至1400mg、1400mg至1425mg、1425mg至1450mg、1450mg至1475mg、1475mg至1500mg、1500mg至1525mg、1525mg至1550mg、1550mg至1575mg、1575mg至1600mg、1600mg至1625mg、1625mg至1650mg、1650mg至1675mg、1675mg至1700mg、1700mg至1725mg、1725mg至1750mg、1750mg至1775mg、1775mg至1800mg、1800mg至1825mg、1825mg至1850mg、1850mg至1875mg、1875mg至1900mg、1900mg至1925mg、1925mg至1950mg、1950mg至1975mg或1975mg至2000mg的范围内的变构调节剂或其药学上可接受的盐的量。

[0040] 通常,变构调节剂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。在实施方案中,变构调节剂可以每周一次被施用。本文描述的方法和组合物可以提供降低的给药频率和降低的不良事件和/或增加的功效。在实施方案中,变构调节剂的剂量可以是约,例如,0.1-20mg/天、或0.2-15mg/天、或0.5-10mg/天、或0.75-5mg/天,例如,0.2mg/天、0.5mg/天、0.75mg/天、1mg/天、1.5mg/天、2mg/天、3mg/天、4mg/天、5mg/天、6mg/天、7mg/天、8mg/天、9mg/天、或10mg/天。在实施方案中,患者可以被施用以下量的变构调节剂:例如,10mg/天至25mg/天、25mg/天至50mg/天、50mg/天至75mg/天、75mg/天至100mg/天、100mg/天至125mg/天、125mg/天至150mg/天、150mg/天至175mg/天、175mg/天至200mg/天、200mg/天至225mg/天、225mg/天至250mg/天、250mg/天至275mg/天、275mg/天至300mg/天、300mg/天至325mg/天、325mg/天至350mg/天、350mg/天至375mg/天、375mg/天至400mg/天、400mg/天至425mg/天、425mg/天至450mg/天、450mg/天至475mg/天、475mg/天至500mg/天、500mg/天至525mg/天、525mg/天至550mg/天、550mg/天至575mg/天、575mg/天至600mg/天、600mg/天至625mg/天、625mg/天至650mg/天、650mg/天至675mg/天、675mg/天至700mg/天、700mg/天至725mg/天、725mg/天至750mg/天、750mg/天至775mg/天、775mg/天至800mg/天、800mg/天至825mg/天、825mg/天至850mg/天、850mg/天至875mg/天、875mg/天至900mg/天、900mg/天至925mg/天、925mg/天至950mg/天、950mg/天至975mg/天、975mg/天至1000mg/天、1000mg/天至1025mg/天、1025mg/天至1050mg/天、1050mg/天至1075mg/天、1075mg/天至1100mg/天、1100mg/天至1125mg/天、1125mg/天至1150mg/天、1150mg/天至1175mg/天、1175mg/天至1200mg/天、1200mg/天至1225mg/天、1225mg/天至1250mg/天、1250mg/天至1275mg/天、1275mg/天至1300mg/天、1300mg/天至

1325mg/天、1325mg/天至1350mg/天、1350mg/天至1375mg/天、1375mg/天至1400mg/天、1400mg/天至1425mg/天、1425mg/天至1450mg/天、1450mg/天至1475mg/天、1475mg/天至1500mg/天、1500mg/天至1525mg/天、1525mg/天至1550mg/天、1550mg/天至1575mg/天、1575mg/天至1600mg/天、1600mg/天至1625mg/天、1625mg/天至1650mg/天、1650mg/天至1675mg/天、1675mg/天至1700mg/天、1700mg/天至1725mg/天、1725mg/天至1750mg/天、1750mg/天至1775mg/天、1775mg/天至1800mg/天、1800mg/天至1825mg/天、1825mg/天至1850mg/天、1850mg/天至1875mg/天、1875mg/天至1900mg/天、1900mg/天至1925mg/天、1925mg/天至1950mg/天、1950mg/天至1975mg/天或1975mg/天至2000mg/天。在实施方案中，变构调节剂或其衍生物或类似物在婴儿中以每天一次0.2mg至1mg的剂量或在成人中以每天一次1-20mg的剂量被施用。

[0041] 在实施方案中，治疗癫痫性紊乱诸如癫痫持续状态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以范围为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的剂量被施用。在实施方案中，加奈索酮的剂量可以是，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。

[0042] 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被每周一次施用。在实施方案中，加奈索酮或其药学上可接受的盐可以在癫痫发作后尽快被肠胃外施用。在实施方案中，加奈索酮或其药学上可接受的盐可以在癫痫发作后尽快以递增剂量被肠胃外施用。

[0043] 在实施方案中，治疗癫痫性紊乱诸如癫痫持续状态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以范围为例如，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的剂量被施用。在实施方案中，别孕烯醇酮的剂量可以是例如，1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg或20mg。

[0044] 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被每周一次施用。在实施方案中，别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐可以在癫痫发作后尽快被肠胃外施用。在

实施方案中,别孕烯醇酮或其药学上可接受的盐可以在癫痫发作后尽快以递增剂量被肠胃外施用。

[0045] 提供了通过向有相应需要的受试者施用有效量的单独的或与变构调节剂或其药学上可接受的盐、衍生物或类似物或其组合组合的加波沙朵或其药学上可接受的盐治疗癫痫性紊乱的方法。提供了通过向有相应需要的受试者施用有效量的单独的(或与加波沙朵或其药学上可接受的盐组合的变构调节剂或药学上可接受的盐、衍生物或类似物或其组合治疗癫痫性紊乱的方法。

[0046] 有效量或治疗有效量可以是足以治疗、抑制或减轻癫痫性紊乱的一种或更多种症状,诸如降低癫痫发作的频率或严重程度、降低行为异常(或以其他方式改进行为)的剂量;或提供期望的药理学和/或生理学作用,例如,降低、抑制或逆转一种或更多种引起神经功能异常的可能的病理生理学机制、增加多巴胺水平或信号传导或其组合的剂量。精确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、免疫系统健康状况、临床症状等)。在实施方案中,受试者可以以低剂量开始,并递增剂量。以这种方式,可以确定该药物在受试者中是否耐受良好。儿童的剂量可以比成人的剂量低。

[0047] 在实施方案中,本文描述的方法有效降低、延迟或预防癫痫性紊乱的一种或更多种其他临床症状,诸如急性反复性癫痫发作。例如,加波沙朵或其药学上可接受的盐和/或变构调节剂或其药学上可接受的盐、衍生物或类似物对特定症状、药理学或生理学指标的影响可以与未治疗的受试者或治疗前受试者的状况进行比较。在实施方案中,在治疗前测量受试者的症状、药理学和/或生理学指标,并且同样在治疗开始后测量一次或更多次。在实施方案中,对照是基于测量不患有待治疗的疾病或状况的一个或更多个受试者(例如,健康受试者)中的症状、药理学或生理学指标确定的参考水平或平均值。在实施例中,将该治疗与本领域已知的常规治疗的效果进行比较。

[0048] 在实施方案中,提供了具有低剂量的加波沙朵和/或变构调节剂的组合物和治疗方法,使得为患者提供与癫痫性紊乱相关的一种或更多种有益效果,诸如降低的癫痫发作活动、降低的疲劳、增加的情绪、增加的注意力(increased concentration)、增加的行为控制和/或增加的认知能力。本文提供了给药方案,所述给药方案允许有效治疗癫痫性紊乱,不利副作用(例如惊厥和/或睡眠中断)可能是有限或基本上很少。因此,本文描述的方法可以提供对癫痫性紊乱的治疗,这可以被认为是令人惊讶且意想不到的。例如,本文提供了治疗有相应需要的患者中的癫痫性紊乱的方法,所述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癫痫性紊乱的有效治疗而不中断慢波睡眠(Slow Wave Sleep)。在实施方案中,提供了治疗癫痫性紊乱而不引起失眠或入睡困难的方法。

[0049] 在实施方案中,本文描述的方法可以用于治疗癫痫性紊乱,包括急性反复性癫痫发作、Landau-Kleffner综合征、Lennox-Gastaut综合征(LGS)和Dravet综合征。在实施方案中,所述方法包括治疗急性反复性癫痫发作。

[0050] 在实施方案中,本文描述的方法可以用于治疗癫痫性紊乱,包括良性罗兰多癫痫(BRE)、顽固性儿童癫痫(ICE)、儿童失神性癫痫(CAE)、青少年肌阵挛性癫痫(JME)、婴儿痉挛(或West综合征)、全身性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+)和Lennox-Gastaut综合征(LGS)。

[0051] 在实施方案中,本文描述的方法可以用于治疗1型钠通道蛋白 α 亚基(Scn1A)-相关

性紊乱。例如Scn1A-相关性紊乱包括全身性癫痫伴热性惊厥附加症、顽固性儿童癫痫伴全身性强直阵挛发作、顽固性婴儿部分性发作、肌阵挛性-站立不能性癫痫、婴儿期严重肌阵挛性癫痫、单纯型热性惊厥、Dravet综合征、Lennox-Gastaut综合征 (LGS)、婴儿痉挛及疫苗相关性脑病和癫痫发作。

[0052] 本文描述的方法对于经历顽固性癫痫发作、癫痫持续状态、运动不能发作 (akinetic seizures)、肌阵挛性癫痫发作、失神性癫痫发作或婴儿期严重肌阵挛性癫痫 (SMEI) 的受试者。在实施方案中,这些病症的特征是顽固性癫痫。顽固性癫痫发作(也称为“不受控制”或“难治性”癫痫发作)是常规治疗无法控制的癫痫发作。例如,受试者可能患有顽固性癫痫发作或以顽固性癫痫发作为特征的另一种紊乱,或以癫痫持续状态为特征的紊乱。癫痫持续状态是其中癫痫发作一个接一个而在它们之间没有意识恢复的状况。因此,在实施方案中,所公开的方法用于治疗对一种或更多种常规疗法原本 (otherwise) 就耐受的受试者。

[0053] 本文描述的方法对于治疗儿童和婴儿,以及对于治疗在婴儿或儿童期间发病的紊乱可以是特别有用的。在实施方案中,所公开的方法的受试者是新生儿、婴儿、步期儿童 (toddler)、学龄前儿童、学龄期儿童、青春期前的孩童 (tween) 或青少年。在实施方案中,受试者为18岁或更年幼、12岁或更年幼、10岁或更年幼、8岁或更年幼、6岁或更年幼、4岁或更年幼、2岁或更年幼、1岁或更年幼。在实施方案中,受试者是超过18岁的成人。

[0054] 在实施方案中,癫痫性紊乱以与癫痫 (epilepsy) 相关的发作 (seizures) 为特征。在实施方案中,发作是与癫痫不同的非癫痫性发作 (non-epileptic seizures) (NES) 或分离性癫痫发作 (dissociative seizures)。非癫痫性发作包括有机非癫痫性发作 (organic non-epileptic seizures) 和精神性发作 (psychogenic seizures)。

[0055] 癫痫是一种当脑中的神经细胞活动受到破坏时,导致癫痫发作或一段时间的异常行为、感觉且有时丧失意识而发生的神经紊乱。当具有没有明显原因的两次癫痫发作时,受试者可以被称为患有癫痫。癫痫可以在成人和儿童两者中发生,并且可能与特定综合征相关。因此,在实施方案中,受试者患有儿童癫痫综合征,诸如良性罗兰多癫痫 (BRE)、儿童失神性癫痫 (CAE)、青少年肌阵挛性癫痫 (JME)、婴儿痉挛 (或West综合征)、Dravet综合征或Lennox-Gastaut综合征 (LGS)。

[0056] 在实施方案中,受试者未经历可诊断的癫痫发作,但表现出亚临床放电,亚临床放电指当用脑电图测量受试者的脑电波时的高比率的癫痫发作样活动。与这些癫痫发作样放电相关的癫痫综合征包括Landau-Kleffner综合征、Dravet综合征和慢波睡眠期间的持续性棘波活动 (Spike-wave Activity)。

[0057] 在实施方案中,通过本文描述的方法和组合物治疗的癫痫性紊乱包括Scn1A-相关性癫痫发作紊乱。Scn1A-相关性癫痫发作紊乱包括轻度结果的单纯型热性惊厥 (FS) 和全身性癫痫伴热性惊厥附加症 (GEFS+) 至严重结果的Dravet综合征和顽固性儿童癫痫伴全身性强直阵挛发作 (ICE-GTC)。具体的Scn1A相关性癫痫发作紊乱包括但不限于全身性癫痫伴热性惊厥附加症、顽固性儿童癫痫伴全身性强直阵挛发作、顽固性婴儿部分性癫痫发作、肌阵挛性-站立不能性癫痫、婴儿期严重肌阵挛性癫痫、单纯型热性惊厥、Dravet综合征、Lennox-Gastaut综合征 (LGS)、婴儿痉挛和疫苗相关性脑病。

[0058] 在实施方案中,受试者患有智力发育障碍 (intellectual developmental

disability) (IDD) , 诸如孤独症谱系紊乱 (ASD)。在实施方案中, 所公开的方法的受试者患有癫痫和IDD或ASD紊乱。伴有癫痫发作和癫痫的常见IDD和ASD包括但不限于脆性X综合征 (FXS) 、Rett综合征 (RTT) 、Angelman综合征、Prader-Willi综合征、腭心脸综合征 (Velocardiofacial syndrome) 、Smith-Lemli-Opitz综合征、神经连接蛋白 (neuroligin) 突变和起因于X连锁的无突触相关同源框 (aristaless-related homeobox, X-linked) (ARX) 和Nueropilin 2 (NRP2) 基因突变的“中间神经元病”。

[0059] 本文还提供了用于通过向有相应需要的患者共施用变构调节剂和加波沙朵、其衍生物或其药学上可接受的盐治疗癫痫性紊乱的方法和组合物。在实施方案中, 本文描述的方法和组合物包括包含加波沙朵或其药学上可接受的盐和变构调节剂的剂型。在实施方案中, 本文描述的方法和组合物可以包括包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的剂型, 和单独的包含变构调节剂或其药学上可接受的盐的剂型。

[0060] 加波沙朵或其药学上可接受的盐可以以酸加成盐、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—水合物的形式提供。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、双亚甲基水杨酸盐 (bis-methylenesalicylic) 、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠檬酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸或茶碱乙酸的加成盐, 以及8-卤代茶碱, 例如8-溴-茶碱。在其他合适的实施方案中, 可以使用无机酸加成盐, 包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸的加成盐。

[0061] 在实施方案中, 加波沙朵以加波沙朵一水合物提供。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5.6mg、11.3mg或16.9mg加波沙朵一水合物。

[0062] 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, 加波沙朵以结晶的一水合物的形式提供。

[0063] 先前已经证明一些药物类别的药物的氘化改进了药代动力学 (PK) 、药效动力学 (PD) 和毒性谱。因此, 富含氘的加波沙朵的使用被设想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, 通过合成氘可以被掺入任何位置以代替氢。例如, 氘可以通过质子-氘平衡交换被掺入至具有可交换质子的多种位置, 诸如胺N-H。因此, 氘可以通过本领域已知的方法被选择性地或非选择性地掺入, 以提供富含氘的加波沙朵 (gaboxadol)。参见Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals 19 (5) 689-702 (1982)。

[0064] 本文的药物组合物可以以立即释放、延迟释放、延长释放或修饰释放谱提供。在实施方案中, 具有不同药物释放谱的药物组合物可以被组合以产生两阶段或三阶段释放谱。例如, 药物组合物可以以立即释放和延长释放谱提供。在实施方案中, 药物组合物可以以延长释放和延迟释放谱提供。此类组合物可以作为脉冲式制剂 (pulsatile formulation) 、多层片剂或胶囊, 包括片剂、珠、颗粒等提供。组合物可以使用由被认为是安全且有效的材料制成的药学上可接受的“载体”来制备。“载体”包括药物制剂中存在的除了一种活性成分或更多种活性成分 (the 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、填料和包衣组合物。

[0065] 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、每天四次或每隔一天被施用。在实施方案中,本文描述的药物组合物在晚上被提供至患者。在实施方案中,本文描述的药物组合物以晚上一次和早晨一次被提供至患者。在实施方案中,本文的药物组合物在癫痫发作出现后尽快被提供。在实施方案中,本文的药物组合物被连续提供。

[0066] 在实施方案中,在24小时时间段内向受试者施用的变构调节剂和/或加波沙朵的总量是1mg至50mg。在实施方案中,在24小时时间段内向受试者施用的变构调节剂和/或加波沙朵的总量是1mg至20mg。在实施方案中,在24小时时间段内向受试者施用的变构调节剂和/或加波沙朵的总量是5mg、10mg或15mg。在实施方案中,在24小时时间段内向受试者施用的变构调节剂和/或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递增剂量。以这种方式,可以确定该药物在受试者中是否耐受良好。儿童的剂量可以比成人的剂量低。

[0067] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含变构调节剂和/或加波沙朵的药物组合物,其中所述组合物提供癫痫性紊乱的至少一种症状的改进。在实施方案中,提供了通过向有相应需要的受试者施用有效量的变构调节剂和/或加波沙朵或其组合治疗癫痫性紊乱的方法。有效量或治疗有效量可以是足以治疗、抑制或减轻癫痫性紊乱的一种或更多种症状,诸如降低癫痫发作的频率或严重程度、降低行为异常(或以其他方式改进行为)的剂量;或提供期望的药理学和/或生理学效应,例如,降低、抑制或逆转一种或更多种引起神经功能异常的潜在病理生理机制、增加多巴胺水平或信号传导或其组合的剂量。精确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、免疫系统健康状况、临床症状等)。

[0068] 在实施方案中,本文描述的方法有效降低、延迟或预防癫痫性紊乱的一种或更多种其他临床症状,例如癫痫或Dravet综合征。例如,可将包含变构调节剂和/或加波沙朵的组合物对特定症状、药理学或生理学指标的影响与未治疗的受试者或治疗前受试者的状况进行比较。在实施方案中,在治疗前测量受试者中的症状、药理学和/或生理学指标,并且同样在治疗开始后测量一次或更多次。在实施方案中,对照是基于测量不患有待治疗的疾病或状况的一个或更多个受试者(例如,健康受试者)中的症状、药理学或生理学指标确定的参考水平、或平均值。在实施方案中,将该治疗与本领域已知的常规治疗的效果进行比较。

[0069] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱,例如癫痫持续状态的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中组合物提供癫痫性紊乱的至少一种症状的改进。在实施方案中,所提供的方法还可以令人惊讶地且意想不到地降低或预防有相应需要的受试者中的癫痫发作或其症状。在实施方案中,所提供的方法可以降低或预防一种或更多种不同类型的癫痫发作。在实施方案中,所提供的方法还可以令人惊讶地且意想不到地降低或预防有相应需要的受试者中的癫痫发作或其症状。在实施方案中,所提供的方法可以降低或预防一种或更多种不同类型的癫痫发作。通常,癫痫发作可以包括惊厥、重复运动、异常感觉及其组合。癫痫发作可以被分类为局灶性癫痫发作(也称为部分性癫痫发作)和全身性癫痫发作。局灶性癫痫发作仅影响脑的一侧,而全身性癫痫发作影响脑的两侧。特定类型的局灶性癫痫发作包括单纯型局灶性癫痫发作、复杂型局灶性癫痫发作和继发的全身性癫痫发作。单纯型局灶性癫痫发作可以被限制或集中于特定的叶(例如颞叶、额叶、顶叶或枕叶)。比起单纯型局灶性癫痫

发作,复杂型局灶性癫痫发作通常影响一个半球的更大部分,但通常起源于颞叶或额叶。当局灶性癫痫发作从脑的一侧(半球)扩散至两侧时,癫痫发作被称为继发的全身性癫痫发作。特定类型的全身性癫痫发作包括失神(也称为癫痫小发作)、强直性癫痫发作、失张力性癫痫发作、肌阵挛性癫痫发作、强直性阵挛性癫痫发作(也称为癫痫大发作)和阵挛性癫痫发作。

[0070] 在实施方案中,与不存在治疗(例如,治疗前)相比,或与使用可选的常规治疗的治疗相比,本文描述的方法在治疗之后可以在受试者中降低癫痫发作的频率、降低癫痫发作的严重程度、改变癫痫发作类型(例如,从较严重的类型至不太严重的类型)或其组合。

[0071] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,其中在向患者施用药物组合物后,患者被提供持续多于4小时的至少一种症状的改进。在实施方案中,根据本公开内容提供了在向患者施用药物组合物后的持续多于6小时的至少一种症状的改进。在实施方案中,根据本公开内容提供了在向患者施用药物组合物后的持续多于,例如,8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种症状的改进。在实施方案中,根据本公开内容提供了在向患者施用药物组合物后的持续至少,例如,8小时、10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的至少一种症状的改进。在实施方案中,根据本公开内容提供了在向患者施用药物组合物后的持续12小时的至少一种症状的改进。

[0072] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用本文的药物组合物,其中组合物向患者提供次日功能的改进。

[0073] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,其中在施用药物组合物约4小时后,患者中活性物质,例如变构调节剂和/或加波沙朵的量是所施用剂量的小于约75%。在实施方案中,本文提供了方法,其中在施用药物组合物约,例如,6小时、8小时、10小时、12小时、15小时或20小时后,患者中变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐的量是小于约75%。

[0074] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,其中在施用药物组合物约4小时后,患者中活性物质,例如变构调节剂和/或加波沙朵的量是所施用剂量的小于约80%。在实施方案中,本文提供了方法,其中在施用药物组合物约,例如,6小时、8小时、10小时、12小时、15小时或20小时后,患者中的活性物质,例如变构调节剂和/或加波沙朵的量是所施用剂量的小于约80%。

[0075] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,其中在施用药物组合物约4小时后,患者中活性物质,例如变构调节剂和/或加波沙朵的量在所施用剂量的约65%至约85%之间。在实施方案中,在施用药物组合物约,例如,6小时、8小时、10小时、12小时、15小时或20小时后,患者中活性物质,例如变构调节剂和/或加波沙朵的量在所施用剂量的约65%至约85%之间。

[0076] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵的药物组合物,其中组合物提供具有小于约500ng/ml的C_{max}的体内血浆谱。在实施方案中,组合物提供在向患者施用后的持续多于6小时的改进。

[0077] 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_{max}的体内血浆谱,并且其中组合物向患者提供次日功能的改进。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_{max}的体内血浆谱,并且其中组合物向患者提供次日功能的改进。

[0078] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用药物组合物,其中组合物提供了具有小于约900ng • hr/ml的AUC_{0-∞}的恒定体内血浆谱。在实施方案中,组合物向患者提供次日功能的改进。在实施方案中,组合物提供具有小于约,例如,850ng • hr/ml、800ng • hr/ml、750ng • hr/ml或700ng • hr/ml的AUC_{0-∞}的体内血浆谱,并且其中组合物向患者提供次日功能的改进。在实施方案中,组合物提供在施用后的持续多于6小时的一种或更多种症状的改进。

[0079] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵的药物组合物,其中组合物提供具有小于约,例如,650ng • hr/ml、600ng • hr/ml、550ng • hr/ml、500ng • hr/ml或450ng • hr/ml的AUC_{0-∞}的体内血浆谱。在实施方案中,其中组合物提供具有小于约,例如,400ng • hr/ml、350ng • hr/ml、300ng • hr/ml、250ng • hr/ml或200ng • hr/ml的AUC_{0-∞}的体内血浆谱。在实施方案中,组合物提供具有小于约,例如,150ng • hr/ml、100ng • hr/ml、75ng • hr/ml或50ng • hr/ml的AUC_{0-∞}的体内血浆谱。在实施方案中,在向患者施用组合物后,在施用持续多于,例如,4小时、6小时、8小时、10小时或12小时后,组合物向患者提供次日功能的改进。

[0080] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述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和包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物。在一些实施方案中,第二药物组合物提供具有比第一药物组合物小至少约20%的平均AUC_{0-∞}的体内血浆谱。

[0081] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含变构调节剂的第一药物组合物和包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物。在实施方案中,第二药物组合物提供具有比第一药物组合物小至少约20%的平均AUC_{0-∞}的体内血浆谱。

[0082] 在实施方案中,第一药物组合物和/或第二药物组合物每天施用一次、每天两次、每天三次或每天四次,或者每隔一天被施用。在实施方案中,第一药物组合物或第二药物组合物在晚上被提供至患者。在实施方案中,第二药物组合物包含是第一药物组合物中变构调节剂的量的至少三分之一的量的加波沙朵。在实施方案中,第二药物组合物包含是在第一药物组合物中提供的变构调节剂的量的量的至少一半的量的加波沙朵。

[0083] 在实施方案中,第一药物组合物和/或第二药物组合物以晚上一次和早晨一次被提供至患者。在实施方案中,在24小时时间段内向受试者施用的变构调节剂的总量是1mg至2500mg。在实施方案中,在24小时时间段内向受试者施用的变构调节剂的总量是1mg/kg至35mg/kg。在实施方案中,在24小时时间段内向受试者施用的加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量是1mg至75mg。在实施方案中,在24小时时间段内向受试者施用的活性物质,例如,加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量小于约75mg、50mg、25mg、20mg、10mg或5mg。在实施方案中,在24小时时间段内向受试者施用的活性物质,例如,加波沙朵或其药学上可接受的盐的总量小于15mg。在实施方案中,在24小时时间段内向受试者施用的活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵的总量小于约2500mg、2250mg、2000mg、1750mg、1500mg、1250mg、

1000mg、750mg、500mg、250mg、200mg、175mg、150mg、125mg、100mg、75mg、50mg、25mg、20mg、10mg、或5mg。在实施方案中,在24小时时间段内向受试者施用的活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵的总量小于15mg。

[0084] 在实施方案中,第一药物组合物和/或第二药物组合物可以以立即释放、延迟释放、延长释放或修饰释放谱提供。第一药物组合物和第二药物组合物可以同时提供或相隔例如,6小时、12小时等的时间间隔。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物可以以不同的药物释放谱提供以产生两阶段释放谱。例如,第一药物组合物可以以立即释放谱提供,而第二药物组合物可以以延长释放谱提供。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物中的一个或两者可以以延长释放或延迟释放谱提供。此类组合物可以作为脉冲式制剂、多层片剂或胶囊,包括片剂、珠、颗粒等提供。在一些实施方案中,第一药物组合物是立即释放组合物。在实施方案中,第二药物组合物是立即释放组合物。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物以单独的立即释放组合物,例如,片剂或胶囊提供。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物相隔12小时提供。

[0085] 在实施方案中,本文描述的组合物适于肠胃外施用,包括,例如,肌内(i.m.)、静脉内(i.v.)、皮下(s.c.)、腹膜内(i.p.)或鞘内(i.t.)。肠胃外组合物必须是无菌的,以便通过注射、输注或植入到身体内施用,并且可以被包装在单剂量或多剂量容器中。

[0086] 在实施方案中,用于向受试者胃肠外施用的液体药物组合物包含处于约0.005μg/ml至约500μg/ml的浓度的活性物质,例如变构调节剂和/或加波沙朵。在实施方案中,组合物包含处于例如约0.005μg/ml至约250μg/ml、约0.005μg/ml至约200μg/ml、约0.005μg/ml至约150μg/ml、约0.005μg/ml至约100μg/ml或约0.005μg/ml至约50μg/ml的浓度的活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵。

[0087] 在实施方案中,药物组合物包含处于例如约0.05μg/ml至约50μg/ml、约0.1μg/ml至约50μg/ml、约0.05μg/ml至约25μg/ml、约0.05μg/ml至约10μg/ml、约0.05μg/ml至约5μg/ml或约0.05μg/ml至约1μg/ml的浓度的活性物质,例如变构调节剂和/或加波沙朵。在实施方案中,药物组合物包含处于例如约0.05μg/ml至约15μg/ml、约0.5μg/ml至约10μg/ml、约0.5μg/ml至约7μg/ml、约1μg/ml至约10μg/ml、约5μg/ml至约10μg/ml或约5μg/ml至约15μg/ml的浓度的活性物质,例如变构调节剂和/或加波沙朵。在实施方案中,用于肠胃外施用的药物组合物被配制成约,例如,10ml、20ml、25ml、50ml、100ml、200ml、250ml或500ml的总体积。在实施方案中,组合物被包含在袋、玻璃小瓶、塑料小瓶或瓶中。

[0088] 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活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵。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活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵。

[0089] 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活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵。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活性

物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵或者是此类剂量的倍数的量。组合物可以包含在袋、玻璃小瓶、塑料小瓶或瓶中。

[0090] 在实施方案中,用于向受试者胃肠外施用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,变构调节剂和/或加波沙朵。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,变构调节剂和/或加波沙朵。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的浓度活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵。在实施方案中,用于肠胃外施用的药物组合物被配制成约,例如,10ml、20ml、25ml、50ml、100ml、200ml、250ml或500ml的总体积。在实施方案中,组合物被包装并储存在袋、玻璃小瓶、塑料小瓶或瓶中。

[0091] 在实施方案中,本文的药物组合物包含活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵,其中活性物质以小于约1.0M的摩尔浓度存在。在实施方案中,活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵以大于例如约0.0001M、约0.001M、约0.01M、约0.1M、约0.2M、大于约0.5、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,变构调节剂和/或加波沙朵以,例如,约0.00001M至约0.1M、约0.01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,变构调节剂和/或加波沙朵,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。

[0092] 在实施方案中,当例如在25°C的水中测量时,组合物中的活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵的溶解度大于,例如约10mg/ml、约15mg/ml、约20mg/ml、约25mg/ml、约30mg/ml、约40mg/ml、约50mg/ml、约75mg/ml、约100mg/ml、约150mg/ml。

[0093] 在实施方案中,当例如在25°C的水中测量时,组合物中的活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵的溶解度在,例如,约1mg/ml至约50mg/ml、约5mg/ml至约50mg/ml、约10mg/ml至约50mg/ml、约20mg/ml至约50mg/ml、约20mg/ml至约30mg/ml或约10mg/ml至约45mg/ml之间。

[0094] 在实施方案中,提供了用于胃肠外施用的药物组合物,其中药物组合物稳定持续至少六个月。在实施方案中,本文的药物组合物的活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵,例如在3个月或6个月后表现出不多于约5%的减少。在实施方案中,加波沙朵或其药学上可接受的盐降解的量不多于约,例如2.5%、1%、0.5%或0.1%。在实施方案中,降解在至少六个月内小于约,例如5%、2.5%、1%、0.5%、0.25%、0.1%。

[0095] 在实施方案中,提供了用于胃肠外施用的药物组合物,其中药物组合物保持可溶性的。在实施方案中,提供了稳定的、可溶性的、局部部位相容的和/或可即用的(ready-to-use)药物组合物。在实施方案中,本文的药物组合物是可即的,用于向有相应需要的患者直接施用。

[0096] 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不会不利地影响组合物中使用的变构调节剂和/或加波沙朵或药学上可接受的盐的稳定

性、生物可利用度、安全性和/或功效。因此,提供了肠胃外组合物,其中剂型的任何组分之间不存在不相容性。

[0097] 在实施方案中,变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐的肠胃外组合物包含稳定量的至少一种赋形剂。例如,赋形剂可以选自由缓冲剂、增溶剂、张度剂、抗氧化剂、螯合剂、抗菌剂和防腐剂组成的组。本领域技术人员将会理解,赋形剂可以具有多于一种功能,并且被分类到一个或更多个定义的组中。

[0098] 在实施方案中,药物组合物包含变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐和赋形剂,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。

[0099] 在实施方案中,提供了包含加波沙朵或其药学上可接受的盐和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率存在。在实施方案中,赋形剂以约0.0001:1至约0.1:1的赋形剂与加波沙朵或药学上可接受的盐的摩尔比率存在。

[0100] 在实施方案中,提供了包含加波沙朵或其药学上可接受的盐和赋形剂的药物组合物,其中赋形剂包括稳定量的缓冲剂。缓冲剂可以用于维持药物组合物的pH,其中加波沙朵或其药学上可接受的盐保持可溶性的、稳定的和/或生理上相容的。例如,在实施方案中,肠胃外组合物包含缓冲剂,其中组合物保持稳定的而没有显著的加波沙朵降解。在实施方案中,期望加入缓冲剂以用于控制pH以增强稳定性,而不显著催化或降解加波沙朵或其盐,和/或在输注后显著引起患者的疼痛。

[0101] 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。

[0102] 在实施方案中,提供了活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵的肠胃外组合物,其中组合物的pH在约4.0至约8.0之间。在实施方案中,组合物的pH在例如约5.0至约8.0、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,水性溶液的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。

[0103] 在实施方案中,活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂的药物组合物,其中赋形剂包括增溶剂。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是足够的,使得溶液在所有浓度保持可溶性的,即不变混浊和/或形成沉淀物。

[0104] 在实施方案中,本文提供了活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂的药物组合物,其中赋形剂包括颗粒形成抑制剂(particulate

formation inhibitor)。颗粒形成抑制剂是指具有抑制颗粒在肠胃外组合物中形成的期望特性的化合物。本发明的颗粒形成抑制剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐,例如乙二胺四乙酸钙二钠盐(优选地作为水合物);乙二胺四乙酸二铵盐(优选地作为水合物);乙二胺四乙酸二钾盐(优选地作为二水合物);乙二胺四乙酸二钠盐(优选地作为二水合物,并且如果期望,作为无水形式);乙二胺四乙酸四钠盐(优选地作为水合物);乙二胺四乙酸三钾盐(优选地作为二水合物);乙二胺四乙酸三钠盐(优选地作为水合物)和乙二胺四乙酸二钠盐USP(优选地作为二水合物)。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、尿素、醇、抗坏血酸、磷脂、蛋白,诸如血清白蛋白、胶原蛋白和明胶;盐诸如EDTA或EGTA、和氯化钠、脂质体、聚乙烯吡咯烷酮,糖类诸如右旋糖酐、甘露醇、山梨醇和甘油、丙二醇和聚乙二醇(例如PEG-4000、PEG-6000)、甘油、甘氨酸和/或脂质。

[0105] 在实施方案中,本文提供了活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂的药物组合物,其中赋形剂包括增溶剂。例如,增溶剂可以包括,但不限于酸类,诸如羧酸、氨基酸。在其他实施方案中,增溶剂可以是饱和的羧酸、不饱和的羧酸、脂肪酸、酮酸、芳族羧酸、二羧酸、三羧酸、 α -羟基酸、氨基酸及其组合。

[0106] 在实施方案中,本文提供了活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂的药物组合物,其中赋形剂包括增溶剂,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、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、天冬酰胺、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。

[0107] 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-精氨酸和组氨酸。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。

[0108] 在实施方案中,本文提供了活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂的药物组合物,其中赋形剂使组合物等渗。本文的等渗药物组合物可以通过加入适当量的氯化钠、葡萄糖、左旋糖(laevulose)、右旋糖、甘露醇、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、甘露醇和/或右旋糖。张度剂可以用于最小化组织损伤和刺激、减少血细胞溶血、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性溶液,其中组合物是等渗的。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多达约10%的等渗剂。在实施方案中,药物组合物可以包含至多达约,例如,0.25%、0.5%、1%、2.5%的等渗剂。在实施方案中,药物中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。

[0109] 在实施方案中,本文提供了活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂的药物组合物,其中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、烷基多羟基化化合物和环烷基多羟基化化合物及其组合。

[0110] 在实施方案中,本文提供了活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂的药物组合物,其中赋形剂包括选自巯基乙酸、硫羟乙酸(thiolacetic acid)、二硫苏糖醇、还原型谷胱甘肽、硫脲、 α -硫代甘油、半胱氨酸(cysteine)、乙酰半胱氨酸(acetyl cysteine)、巯基乙磺酸(mercaptoethane sulfonic acid)及其组合的自由基清除剂。

[0111] 在实施方案中,本文提供了具有活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂的药物组合物,其中赋形剂包括核黄素、二硫苏糖醇、硫代硫酸钠、硫脲、抗坏血酸、亚甲蓝、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、没食子酸丙酯、乙酰半胱氨酸、苯酚、丙酮合硫酸氢钠(acetone sodium bisulfate)、抗坏血酸、抗坏血酸酯、丁基羟基苯甲醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、半胱氨酸、去甲二氢愈创木酸(nordihydroguaiaretic acid)(NDGA)、单硫代甘油、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠(sodium metabisulfite)、生育酚和/或谷胱甘肽。

[0112] 在实施方案中,本文提供了活性物质,例如,变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐以及赋形剂的药物组合物,其中赋形剂包括防腐剂。在实施方案中,防腐剂选自苯扎氯铵、苄索氯铵(benzethonium chloride)、苯甲醇、氯丁醇、氯甲酚、间甲酚、苯酚、硝酸苯汞、乙酸苯汞(phenylmercuric acetate)、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。在其他实施方案中,防腐剂选自由苯酚、间甲酚、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯(例如甲酯、丙酯、丁酯)、苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、苯基汞盐(例如乙酸盐、硼酸盐或硝酸盐)及其组合组成的组。

[0113] 在实施方案中,本文的组合物包含共溶剂(co-solvent)。例如,在一些情况下,加波沙朵的溶解度可以远低于治疗剂量,并且因此可以使用共溶剂体系。共溶剂是可以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、山梨醇、二甲基乙酰胺和/或二甲基亚砜(DMSO)。在实施方案中,共溶剂可以占药物组合物的多达约75%。在其他实施方案中,使用的共溶剂的量构成药物组合物的多达约,例如1%、5%、10%、15%、25%、40%、50%。

[0114] 剂型可以,例如,通过在无菌条件下在搅拌机中使变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐和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)混合,直到获得均匀的共混物来制备。然后,可以用适量的无菌共混物填充预先灭菌的小瓶。然后,预定量的无菌共混物可以在施用之前与溶剂,例如水、盐水、约5%-10%的糖(例如葡萄糖、右旋糖)溶液及其组合混合。另外,溶液可以被冷冻并在进一步处理之前解冻。

[0115] 赋形剂可以以固体或溶液形式使用。当以固体形式使用时,可以如以上描述将赋形剂和变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐混合在一起,并且然后在肠胃外施用之前加入溶剂。当以溶液形式使用时,变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐可以在肠胃外施用之前与赋形剂的溶液混合。

[0116] 包含变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐的肠胃外溶液可以通过在

肠胃外流体诸如D5W、蒸馏水、盐水或PEG中混合所需量的变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐并且将该溶液的pH调整在6.8-8之间来制备,所述变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐可以在使用之前被纯化。该过程可以在室温进行,或者为了增加浓度,溶液可以被适当地温热。其他溶剂诸如PEG 400、PEG 600、聚丙二醇或其他二醇类可以用于增强溶解度。在冷却至室温后所得溶液可以通过已知的方法,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进行灭菌,并且可以被包装到适于分配无菌胃肠外制剂的安瓿、小瓶或预填充注射器中。

[0117] 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时间(T_{max})。在实施方案中,人类患者中的加波沙朵的 T_{max} 范围为在例如约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。在实施方案中,观察到人类患者中加波沙朵的 T_{max} 多于约1.5。在实施方案中,观察到人类患者中加波沙朵的 T_{max} 小于约3小时。在输注完成后,测量最大血浆浓度的时间。

[0118] 在本文的实施方案中,剂型包括约1mg至约500mg加波沙朵,其中剂型的胃肠外施用(例如,肌内、静脉内、皮下、腹膜内或鞘内)提供包括多于约25ng • hr/ml的平均 $AUC_{0-\infty}$ 的加波沙朵的体内血浆谱。在实施方案中,剂型的单剂量施用提供包括多于约,例如,50ng • hr/ml、75ng • hr/ml、150ng • hr/ml、250ng • hr/ml、500ng • hr/ml、1000ng • hr/ml或1500ng • hr/ml的平均 $AUC_{0-\infty}$ 值的加波沙朵的体内血浆谱。

[0119] 在实施方案中,剂型包括约1mg至约500mg的加波沙朵,其中剂型的施用提供包括小于约10000ng/ml的平均 C_{max} 的加波沙朵的体内血浆谱。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_{max} 的加波沙朵的体内血浆谱。

[0120] 在实施方案中,用于胃肠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,其中胃肠外施用在施用胃肠外组合物后表现出以下药代动力学谱:在约1分钟至约120分钟的 T_{max} ;随后是持续约90分钟至约360分钟的持续时间的至少50% C_{max} 的血浆药物浓度。在实施方案中,肠胃外施用加波沙朵后,血浆药物浓度为至少50% C_{max} ,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。

[0121] 在实施方案中,稳定的药物组合物以适于肠胃外施用的在小瓶或安瓿中的单位剂量被提供,该稳定的药物组合物具有的治疗有效量的变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐溶解于无菌水中以形成溶液,其中除了变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐以外,该组合物基本上不含任何赋形剂、有机溶剂、缓冲剂、酸、碱、盐。在实施方案中,药物组合物保持充分地可溶性的并能够直接施用。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至少6个月。

[0122] 在实施方案中,本文提供了适于肠胃外施用的在小瓶或安瓿中的单位剂量型的稳定的药物组合物,该稳定的药物组合物具有的治疗有效量的变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐溶解于无菌水中以形成溶液,其中除了变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐以外,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,药物组合物保持充分地可溶性的并能够直接施用。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至少6个月。

[0123] 在实施方案中,适于肠胃外施用的稳定的药物组合物在具有225m0sm/kg和350m0sm/kg之间的渗透压浓度(osmolarity)和在7.0和8.0之间的范围内的pH的水性溶液中包含变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐。在实施方案中,水性溶液具有在270和310之间的渗透压浓度。在实施方案中,水性溶液具有在7.2和7.8之间的范围内的pH。

[0124] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述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和/或变构调节剂的第一药物组合物和第二药物组合物,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,例如25%、30%、35%、40%、45%或50%的平均 $AUC_{0-\infty}$ 的稳定的体内血浆谱。在实施方案中,组合物向患者提供次日功能的改进。例如,在施用第一药物组合物和/或第二药物组合物后,组合物可以提供持续多于约,例如,6小时、8小时、10小时或12小时的一种或更多种症状的改进。

[0125] 在实施方案中,肠胃外组合物可以根据需要,例如每天一次、每天两次、每天三次或每天四次或每天更多次,或者根据患者的需求连续被施用。在实施方案中,肠胃外组合物可以在癫痫发作开始时被立即施用或在其后被尽快施用。在实施方案中,肠胃外组合物可以在表现出癫痫发作的警告迹象,诸如气味(auras)感、异味(unusual smells)感、异常感觉等时被尽快施用。

[0126] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含亚治疗剂量的变构调节剂的第一药物剂量,其中组合物提供施用后持续多于6小时的改进。

[0127] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含亚治疗剂量的加波沙朵或其药学上可接受的盐的第一药物剂量,其中组合物提供施用后持续多于6小时的改进。

[0128] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含变构调节剂的第一药物组合物和包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物,其中第二药物组合物提供具有小于约900ng • hr/ml的平均 $AUC_{0-\infty}$ 的体内血浆谱。在实施方案中,第二药物组合物提供具有小于约,例如800ng • hr/ml、750ng • hr/ml、700ng • hr/ml、650ng • hr/ml或600ng • hr/ml的 $AUC_{0-\infty}$ 的体内血浆谱。在实施方案中,第二药物组合物提供具有小于约,例如550ng • hr/ml、500ng • hr/ml、450ng • hr/ml、400ng • hr/ml或350ng • hr/ml的 $AUC_{0-\infty}$ 的体内血浆谱。在实施方案中,第二药物组合物提供具有小于约,例如300ng • hr/ml、250ng • hr/ml、200ng • hr/ml、150ng • hr/ml或100ng • hr/ml的 $AUC_{0-\infty}$ 的体内血浆谱。在实施方案中,施用第一药物组合物和第二药物组合物,其中组合物向患者提供次日功能的改进。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后的持续多于例如6小时、8小时或12小时的一种或更多种症状的改进。

[0129] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含变构调节剂的第一药物组合物和包含加波沙朵或其药学上可接受的盐的第二药物组合物,其中第一组合物提供具有比通过施用第二药物组合物提供的 C_{max} 大多于约50%的 C_{max} 的体内血浆谱。如本文使用的,通过施用第二药物组合物提供的 C_{max} 可以包括或可以不包括第一药物组合物的血浆谱贡献。在实施方案中,第二药物组合物的施用不包括第一药物组合物的血浆谱贡献。在实施方案中,第一组合物提供了具有比通过施用第二

药物组合物提供的 C_{max} 大多大于约,例如60%、70%、80%或90%的 C_{max} 的体内血浆谱。

[0130] 在实施方案中,第一药物组合物的 T_{max} 是小于3小时。在实施方案中,第一药物组合物的 T_{max} 是小于2.5小时。在实施方案中,第一药物组合物的 T_{max} 是小于2小时。在实施方案中,第一药物组合物的 T_{max} 是小于1.5小时。在实施方案中,第一药物组合物的 T_{max} 是小于1小时。

[0131] 在实施方案中,第一药物组合物提供在向有相应需要的患者施用的前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向有相应需要的患者施用的前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向有相应需要的患者施用的前10分钟内至少80%的溶出度。

[0132] 在实施方案中,第一药物组合物和/或第二药物组合物是亚治疗剂量。亚治疗剂量是小于治疗作用所需的量的活性物质,例如变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐的量。在实施方案中,亚治疗剂量是单独地不能提供癫痫性紊乱的至少一种症状的改进、但足以维持此类改进的变构调节剂或其药学上可接受的盐的量。在实施方案中,亚治疗剂量是单独地不能提供癫痫性紊乱的至少一种症状的改进、但足以维持此类改进的加波沙朵或其药学上可接受的盐的量。在实施方案中,所述方法提供施用第一药物组合物和第二药物组合物,所述第一药物组合物提供癫痫性紊乱的至少一种症状的改进,所述第二药物组合物维持该改进。在实施方案中,在施用第一药物组合物之后,第二药物组合物可提供协同作用以改进癫痫性紊乱的至少一种症状。在实施方案中,第二药物组合物可提供协同作用以改进癫痫性紊乱的至少一种症状。

[0133] 在实施方案中,本文提供了治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含第一药物剂量和第二药物组合物的药物组合物,在所述第一药物剂量中组合物提供施用后持续多于6小时的改进,所述第二药物组合物包含亚治疗剂量的加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0134] 第一药物组合物和第二药物组合物的施用可以同时或相隔一定的时间间隔以实现至少一种症状的立即、中期或长期改进。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物可以相隔6小时被施用。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物可以相隔12小时被施用。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物可以在例如15分钟、30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、18小时、24小时等内被施用。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物可以一起被施用。在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物可以相隔至少,例如15分钟、30分钟、1小时、2小时、12小时、18小时、24小时等被施用。在实施方案中,提供了在向患者施用后持续多于8小时的癫痫性紊乱的至少一种症状的改进。在实施方案中,提供了在向患者施用后持续多于约例如10小时、12小时、15小时、18小时、20小时或24小时的改进。

[0135] 在实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物的施用可以提供协同作用以改进癫痫性紊乱的至少一种症状。

[0136] 在实施方案中,第一药物组合物和/或第二药物组合物包含任何前述量的活性物质,例如变构调节剂和/或加波沙朵及其药学上可接受的盐。

[0137] 在实施方案中,第一药物组合物和/或第二药物组合物包含5mg至15mg、5mg至10mg、4mg至6mg、6mg至8mg、8mg至10mg、10mg至12mg、12mg至14mg、14mg至16mg、16mg至18mg

或18mg至20mg活性物质,例如变构调节剂和/或加波沙朵。

[0138] 在实施方案中,第一药物组合物和/或第二药物组合物包含0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、7mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg活性物质,例如变构调节剂和/或加波沙朵或者是此类剂量的倍数的量。在实施方案中,第一药物组合物包含2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg或20mg的变构调节剂。在实施方案中,第二药物组合物包含2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg或20mg的变构调节剂。

[0139] 在实施方案中,治疗癫痫性紊乱的方法包括与一种或更多种其他活性化合物组合施用变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐。组合疗法可以包括将活性剂在同一混合物中一起施用或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,该组合对疾病或紊乱的治疗产生了多于加和效应的效应。因此,提供了用剂的组合治疗癫痫性紊乱,被组合的剂可以提供增强功效的协同效应。

[0140] 在实施方案中,加波沙朵或其药学上可接受的盐与用于癫痫发作、癫痫或本文公开的其他紊乱之一的常规疗法组合施用。例如,用于癫痫发作和癫痫的常见常规疗法包括抗癫痫药物和非抗癫痫药物治疗,诸如低碳水化合物饮食(例如生酮饮食,诸如经典饮食、中链甘油三酯(MCT)饮食、改良阿特金斯饮食(Atkins diet) (MAD) 和低血糖指数治疗(LGIT))、静脉注射免疫球蛋白、甾体、排除饮食、外展神经刺激(valgus nerve stimulation)、corticetomy和多处软脑膜下横切术。

[0141] 可以与变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐组合使用的常见抗癫痫和抗惊厥活性化合物包括但不限于乙酰唑胺、乙酸艾司利卡西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉科酰胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、硝基安定、奥卡西平、吡仑帕奈、吡拉西坦、苯巴比妥、苯妥英、普瑞巴林、扑米酮、瑞替加宾、卢非酰胺、丙戊酸盐(valproate)、司替戊醇、噻加宾、托吡酯、氨己烯酸和唑尼沙胺。

[0142] 所公开的化合物,诸如加波沙朵或其药学上可接受的盐,或变构调节剂、其药学上可接受的盐、衍生物和/或类似物,可以作为唯一的活性剂单独用作单一疗法。在实施方案中,提供了使用变构调节剂或其药学上可接受的盐治疗癫痫性紊乱的方法。在实施方案中,治疗癫痫性紊乱的方法包括与一种或更多种其他活性剂,例如变构调节剂或加波沙朵组合施用变构调节剂、其药学上可接受的盐、衍生物和/或类似物。组合疗法可以包括将活性剂,例如变构调节剂或加波沙朵在同一混合物中一起施用或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,组合对疾病或紊乱的治疗产生多于加和性效应的效应。因此,提供了用剂的组合治疗癫痫性紊乱,被组合的剂可以提供增强功效的协同效应。

[0143] 在实施方案中,加波沙朵或其药学上可接受的盐、或变构调节剂、其药学上可接受的盐、衍生物和/或类似物,或两者,与用于癫痫发作、癫痫或本文公开的其他紊乱之一的常规疗法组合施用。例如,用于癫痫发作和癫痫的常见常规疗法包括抗癫痫药物和非抗癫痫药物治疗,诸如低碳水化合物饮食(例如生酮饮食,诸如经典饮食、中链甘油三酯(MCT)饮食、改良阿特金斯饮食(MAD) 和低血糖指数治疗(LGIT))、静脉注射免疫球蛋白、甾体、排除饮食、外展神经刺激、corticetomy和多处软脑膜下横切术。

[0144] 可以与变构调节剂组合使用的常见抗癫痫和抗惊厥活性化合物包括但不限于乙酰唑胺、卡马西平、氯巴占、氯硝西泮、乙酸艾司利卡西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉科酰胺、拉

莫三嗪、左乙拉西坦、硝基安定、奥卡西平、吡仑帕奈、吡拉西坦、苯巴比妥、苯妥英、普瑞巴林、扑米酮、瑞替加宾、卢非酰胺、丙戊酸盐、司替戊醇、噻加宾、托吡酯, 氨己烯酸和唑尼沙胺。

[0145] 在实施方案中, 变构调节剂、其药学上可接受的盐或其衍生物和加波沙朵或其药学上可接受的盐的共疗法与施用单独的任一化合物相比有效降低受试者中的癫痫发作频率或严重程度。在实施方案中, 与单独施用的化合物相比, 共疗法产生多于加性结果的结果。

[0146] 在实施方案中, 受试者可以以低剂量开始, 并递增剂量。以这种方式, 可以确定该药物在受试者中是否耐受良好。儿童的剂量可以比成人的剂量低。

[0147] 在实施方案中, 诸如组合疗法, 用于儿童的加波沙朵的剂量可以是0.1mg/kg至1mg/kg, 并且变构调节剂的剂量可以是0.01mg/kg至0.1mg/kg。在实施方案中, 加波沙朵和变构调节剂的重量/重量比率可以是10比1。然而, 基于活性药物成分 (API) 毫克数的给药比率, 加波沙朵比变构调节剂的范围可以分别为0.1比1至100比1。

[0148] 通过在一定时间段后与基线相比显示癫痫发作频率的降低(例如, 多于50%), 可以建立本文癫痫性紊乱(例如, 急性反复性发作)的有效治疗。例如, 在1个月的基线时间段后, 患者可以在2个月的双盲时间段期间被随机分配加波沙朵或变构调节剂或安慰剂作为标准疗法(诸如丙戊酸盐和氯巴占)的附加疗法。主要结果测量值可以包括对加波沙朵或变构调节剂和对安慰剂的响应者百分比, 其被定义为与基线相比在双盲期时间段的第二个月期间已经经历了阵挛性(或强直阵挛)癫痫发作频率的至少50%的降低。在双盲时间段期间出现癫痫持续状态的患者可能被视为无响应者。次要结果可以包括双盲时间段的第二个月期间阵挛性(或强直阵挛)癫痫发作的绝对计数(归一化为30天, 将原始计数除以准确观察天数并乘以30)和从基线的改变的百分比。

[0149] 可以在其他对照研究中建立加波沙朵和/或变构调节剂用于治疗公开的癫痫性紊乱(例如与Dravet综合征或Lennox-Gastaut综合征相关)的有效性。例如, 由4周基线时间段、随后是3周滴定时间段和12周维持时间段组成的随机化、双盲、安慰剂-对照研究可以被用于患有当前或先前被诊断为患有Dravet综合征或LGS的2-54岁年龄的患者。可以根据患者体重和具体给药方案测试加波沙朵和/或变构调节剂的多个靶维持剂量。主要的功效测量可以包括从4周基线时间段至12周维持时间段的跌倒癫痫发作(drop seizure)(失张力性、张力性或肌阵挛性)(也称为跌倒发作(drop attack))的每周频率的百分比降低。因此, 功效可以被测量为每周癫痫发作(例如, 失张力性、张力性或肌阵挛性)频率自基线的降低百分比, 例如, 0至<20、20至<40、40至<60、60至<80、80至<100。

[0150] 除非另有定义, 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含义。

[0151] 如本文使用的术语“约(about)”或“大约(approximately)”意指在如本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差范围内, 这将部分取决于值如何被测量或确定, 即测量系统的局限性。例如, 根据本领域的实践, “约”可以意指在3个或多于3个标准偏差范围内。可选地, “约”可以意指给定值的多达20%, 优选地多达10%, 更优选地多达5%, 且仍更优选地多达1%的范围。可选地, 特别地, 关于生物系统或过程, 该术语可以意指在值的数量级内, 优选地在值的5倍内, 且更优选地在值的2倍内。

[0152] 如本文使用的,术语“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”是指缓解、减轻或延迟可能罹患或易患疾病或状况但尚未经历或显示疾病或状况的临床或亚临床症状的受试者中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)”可以指预防可能罹患或易患疾病或状况但尚未经历或显示疾病或状况的临床或亚临床症状的受试者中疾病或状况的临床症状的出现。“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”还可以指抑制疾病或状况,例如,阻止或减少其发展或其至少一种临床或亚临床症状。“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”还指缓解疾病或状况,例如,引起疾病或状况或至少一种其临床或亚临床症状的消退。对待被治疗的受试者的益处可以是在统计学上显著的、数学上显著的或至少是受试者或和/或医师可感知的。尽管如此,预防性 (prophylactic) (预防性 (preventive)) 和治疗性 (therapeutic) 治疗是本文公开内容的两个独立的实施方案。

[0153] “有效量”或“治疗有效量”意指足以减轻所治疗的紊乱、疾病或状况的一种或更多种症状或者以其他方式提供期望的药理学和/或生理学作用的剂量。

[0154] “改进”是指相对于代谢性疾病的至少一种症状或状况测量的癫痫性紊乱相关的症状或状况的治疗。

[0155] “次日功能的改进”或“其中存在次日功能的改进”是指从过夜睡眠时间醒来后的改进,其中单独的加波沙朵或其药学上可接受的盐、或单独的变构调节剂、或与变构调节剂组合的加波沙朵中的一种或更多种的施用的有益作用适用于与癫痫性紊乱相关的至少一种症状或状况,并且在醒来后一定时间段,例如,立即、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、12小时、24小时等之内是患者主观地或观察者客观地可辨别的。

[0156] “组合物”、“药物组合物”、“制剂”、“药物制剂”在本文中可互换使用。“组合物”、“药物组合物”、“制剂”、“药物制剂”包括剂型。剂型可以包括单位剂量。

[0157] “药学上可接受的”是指“通常被认为是安全的”的分子实体和组合物,例如,是生理学上耐受的并且当被施用至人类时通常不产生过敏或类似的不良反应(诸如胃部不适等)。在实施方案中,该术语指被联邦或州政府的管理机构 (regulatory agency) 批准为 GRAS 列表 (经历上市之前审查并且根据联邦食品、药物和化妆品法案的第204 (s) 和409节被 FDA 批准) 或类似列表 (美国药典或另一种公认的用于在动物并且更特别地用于人类中使用的药典) 的分子实体和组合物作为。

[0158] 如本文使用的,术语“预防 (prevention)”或“预防 (preventing)”意指将组合物施用至处于由疾病或紊乱引起的一种或更多种症状的风险或具有由疾病或紊乱引起的一种或更多种症状的倾向的受试者或系统,以促进疾病或紊乱的特定症状的停止、疾病或紊乱的一种或更多种症状的降低与预防、疾病或紊乱的严重程度的降低、疾病或紊乱的完全消除、疾病或紊乱的发展或进展的稳定或延迟。

[0159] 如本文使用的,“前药 (Prodrug)”是指以无活性 (或显著较少活性) 形式被施用至受试者的药理学物质 (药物)。在施用后,前药在身体内 (体内) 代谢为具有期望的药理学活性的化合物。

[0160] “类似物 (analog)”、“类似物 (analogue)”和“衍生物”在本文中可互换使用,并且是指与母体化合物具有相同核但可以在键级 (bond order)、一个或更多个原子和/或原子基团的不存在或存在、及其组合方面与母体化合物不同的化合物。衍生物可以例如,在核上

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、官能基团或亚结构。通常,可以设想衍生物至少在理论上通过化学和/或物理过程由母体化合物形成。

[0161] 如本文使用的,“立体异构体”是指具有相同分子式和键合原子顺序(构成),但它们的原子在空间中的三维取向不同的异构体分子。立体异构体的实例包括对映异构体和非对映异构体。如本文使用的,对映异构体是指光学活性或手性分子的两种镜像形式中的一种。非对映异构体(diastereomer) (或非对映异构体(diastereoisomer))是不为对映异构体(彼此不可重叠的镜像)的立体异构体。手性分子包含手性中心,也被称为立构中心(stereocenter)或立体中心(stereogenic center),分子中的任何点,但不一定是原子,该点携带使得任何两个基团的交换导致立体异构体的基团。在有机化合物中,手性中心通常是碳、磷或硫原子,但有机和无机化合物中其他原子是的立构中心也是可能的。一个分子可以具有多个立构中心,赋予它许多立体异构体。在其立体异构现象归因于四面体立体的中心(例如,四面体碳)的化合物中,假设可能的立体异构体的总数不会超过 $2n$,其中n是四面体立构中心的数目。具有对称性的分子通常具有比最大可能的立体异构体数目少的立体异构体数目。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物。可选地,对映异构体的混合物可以是对映异构体富集的,使得一种对映异构体以大于50%的量存在。对映异构体和/或非对映异构体可以使用本领域已知的技术来解析或分离。“手性”还包括轴向和平面手性。

[0162] 如本文使用的术语“药学上可接受的盐”是指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来改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基诸如胺的无机酸盐或有机酸盐;和酸性残基诸如羧酸的碱金属盐或有机盐。药学上可接受的盐包括例如由无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。此类常规无毒盐包括来源于无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸的那些盐;以及从以下有机酸制备的盐:诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、萘磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、以及羟基乙磺酸盐。化合物的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法由包含碱性或酸性部分的母体化合物合成。例如,加波沙朵可以使用药学上可接受的盐(包括酸加成盐、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-水合物的形式来配制以用于施用至患者。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)、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠檬酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸或茶碱乙酸的加成盐、以及8-卤代茶碱,例如8-溴-茶碱。在其他合适的实施方案中,可以使用无机酸加成盐,包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸加成盐。

[0163] “赋形剂”是除了药物组合物的活性药物物质(例如,加波沙朵)以外的物质,其已经被适当地评价安全性并且被包含在药物递送系统中以在其制造期间辅助药物递送系统的加工;保护;支持;增强稳定性、生物可利用度或患者可接受性;辅助产品鉴定;或增强药物递送系统在储存或使用期间的整体安全性和有效性的任何其他属性。

[0164] “稳定剂”或“稳定量”是指被包含在肠胃外组合物中的、提供足够的稳定性但不会

不利地影响组合物中使用的变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐的生物可利用度、安全性和/或功效的一种或更多种赋形剂的量。

[0165] “稳定”意指在指定的时间段之后,例如,在3个月或6个月之后,加波沙朵或其药学上可接受的盐基本上不存在降解。

[0166] “可溶性的”意指变构调节剂和/或加波沙朵或其药学上可接受的盐的溶液不变浑浊和/或溶液中基本上不存在沉淀物。

[0167] “足够可溶性的”意指颗粒含量足够低,并且该材料足够无菌,使得它可用于肠胃外施用。例如,液体组合物中的颗粒的数目应该,例如,以10ml体积的溶剂计少于6,000个10 μm 颗粒,优选地少于10,000个、少于5,000个、少于3,000个、少于1,000个、或少于400个10 μm 颗粒。在一些实例中,液体组合物中的颗粒的数目应该以10ml体积计少于1000个、少于600个或少于200个25 μm 颗粒。

[0168] 本文的“局部部位相容的”应意指组合物在注射或输注部位是耐受的,因此使副作用最小化,诸如局部皮肤刺激或静脉刺激,包括输注部位的炎性反应。本文的肠胃外组合物可以具有比常规产品更少的副反应,诸如皮肤刺激或静脉炎。

[0169] 如本文使用的,“纯化的”是指在减少或消除不相关物质(即污染物,包括从其获得该物质的天然材料)的存在的条件下已经被分离的物质。如本文使用的,术语“基本上不含”在该物质的分析测试的上下文中可操作地使用。优选地,基本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,且仍更优选地至少99%纯的。纯度可以例如通过色谱或本领域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(regulatory authorities)对于安全施用至人类或非人类动物的可接受的水平。

[0170] 提及本文的组合物“可即用的(ready-to-use)”应意指以重构形式的制品(preparation),具有标准化的浓度和质量,预填充在单次使用容器诸如玻璃小瓶、输注袋或注射器中,准备用于直接施用至患者。

[0171] 提及本文的组合物的“直接施用”应意指立即施用,即不经进一步稀释、不与其他物质预混或不以其他方式改变组合物或组合物的制剂。此类组合物通常从输注装置直接排出并且通过血管通路入口或通过中心管线施用。

[0172] “用量(dosage)”意图包括以术语 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 、 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 或 $\text{mg}/\text{kg}/\text{小时}$ 表示的制剂。用量是根据特定用量方案施用的成分的量。“剂量(dose)”是以单位体积或质量施用至哺乳动物的剂的量,例如,以剂的 mg 或 μg 的表示绝对单位剂量。剂量取决于制剂中的剂的浓度,例如摩尔/L(M)、质量/体积(m/v)或质量/质量(m/m)。这两个术语密切相关,因为特定用量起因于制剂的一个剂量或更多个剂量(a dose or doses of)的施用方案。任何情况下的特定含义将从上下文中是明显的。

[0173] “患者”和“受试者”在本文中可互换使用,且包括但不限于灵长类动物,诸如人类、犬科动物(canines)、猪、有蹄类动物(ungulates)、啮齿类动物、家禽(poultry)和鸟类(avian)。

[0174] “与……共施用(Co-administered with)”、“与……组合(in combination with)”、“与……组合施用(administered in combination with)”、“……的组合(a combination of)”、“与……一起施用(administered along with)”或“共疗(co-therapy)”,可以互换使用,并且意指在疗法过程中施用两种或更多种剂。剂可以在相同时

间一起被施用或以相隔的时间间隔单独被施用。剂可以以单一剂型或单独剂型被施用。

[0175] “PK”是指药代动力学谱。 C_{\max} 被定义为在实验期间估计的最高血浆药物浓度(ng/ml)。 T_{\max} 被定义为当 C_{\max} 被估计的时间(min)。 $AUC_{0-\infty}$ 是从药物施用直至药物被排出的血浆药物浓度时间曲线下的总面积(ng·hr/ml或 μ g·hr/ml)。曲线下的面积由清除率决定。清除率被定义为每单位时间完全清除其药物含量的血液或血浆的体积(ml/min)。

实施例

[0176] 本文提供的实施例被包括仅为了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。

[0177] 实施例1

[0178] 加波沙朵血浆浓度谱

[0179] 以下实施例提供在范围从2.5mg至20mg的单次口服剂量后的加波沙朵一水合物的血浆浓度谱和剂量比例关系(dose proportionality)。还评价了范围从2.5mg至20mg的加波沙朵一水合物胶囊的绝对生物可利用度。

[0180] 该研究包括10名健康成人受试者的单独的组(每种性别至少4名受试者),他们参加一项6周期、双盲、随机化、交叉研究,该研究被设计以评价跨2.5mg至20mg剂量范围的5个单次口服剂量的加波沙朵的剂量比例关系和绝对生物可利用度。在第1至第5治疗周期内,受试者接受5个单次口服剂量的加波沙朵(2.5mg;5mg;10mg;15mg;和20mg)的顺序是随机化的。预期每名受试者完成所有6个治疗周期,并且每个治疗周期之间存在至少4天的洗出(washout)。

[0181] 在治疗周期内的每次口服给药由在每次预定给药时同时服用的2粒试验药物胶囊组成。用于口服施用研究药物的治疗命名如下:治疗A-一粒2.5mg加波沙朵胶囊和一粒匹配的安慰剂胶囊;治疗B-一粒5mg加波沙朵胶囊和一粒匹配的安慰剂胶囊;治疗C-一粒10mg加波沙朵胶囊和一粒匹配的安慰剂胶囊;治疗D-一粒15mg加波沙朵胶囊和一粒匹配的安慰剂胶囊;和治疗E-20mg加波沙朵(两粒10mg加波沙朵胶囊)。受试者在禁食过夜之后在上午约8:00AM用240mL水接受其研究药物。除了在研究药物施用之前和之后的1小时内之外,允许随意饮水。给药后4小时不允许摄取食物。

[0182] 对于每次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以便确定药代动力学参数(例如,视情况而定为AUC、 C_{\max} 、 T_{\max} 、表观 $t_{1/2}$ 、累积尿排泄、肾清除率、清除率和稳态分布体积)。对加波沙朵的AUC和 C_{\max} 进行功效调整,以便于比较跨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)后加波沙朵的个体功效调整的药代动力学参数。

[0183] 表1.在口服及IV施用后加波沙朵的药代动力学参数

在口服及 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)						
	2.5 mg	5 mg	10 mg 口服	10 mg I.V.	15 mg	20 mg	斜率 (90 % CI) ^{††}
[0184]	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) [†]	90	171	346	380	539	669 0.98 (0.95, 1.01)
	C _{max} (ng/mL) [†]	61	110	232	212	382	393 0.95 (0.88, 1.02)
	T _{max} (hr) [†]	0.5	0.6	0.5	—	0.5	0.6
	表现 t _{1/2} (hr) [‡]	1.5	1.5	1.6	1.5	1.5	1.6
	CL/F (mL/min) [§]	461	488	476	438	469	499
	F _e (%)	43	45	53	53	50	53
	CL _R (mL/min)	196	222	250	208	234	265
	F (%) (90% CI) [¶]	92% (0.86, 0.97)					

[†] 对于 10 mg IV 为 C_{0-∞} (ng/mL)。
[‡] 中位数。
[§] 调和平均数。
[¶] 对于 10 mg IV 的 CL (mL/min)。
[¶] 相对于 10 mg I.V. 参考值的生物利用度, 基于合并的剂量调整 (至 10 mg) 的口服 AUC_{0-∞} 值。
^{††} 单独的口服治疗的剂量比例关系评价。

[0185] 实施例2

[0186] 由加波沙朵施用产生的剩余效应 (Residual Effect) 的评价

[0187] 该研究是一项双盲、双模拟 (double-dummy)、随机化、具有活性剂对照和安慰剂对照、单剂量、3周期交叉研究,随后是在健康的年老男性和女性受试者中的开放标签 (open-label)、单次剂量、单周期研究。将受试者随机分配到3种治疗 (治疗A、B和C) 中的每一种,所述治疗在前3个治疗周期内以交叉方式被施用。对于治疗A,受试者接受单次剂量的加波沙朵10mg;对于治疗B,受试者接受单次剂量的氟西泮30mg;并且对于治疗C,受试者接受单次剂量的安慰剂。剂量在第1天睡觉时被口服施用。受试者在每个治疗周期期间从给药的晚上早些时候直至给药后~36小时 (第3天的早晨) 居于住处。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天的上午以开放标签的方式口服施用单次剂量的加波沙朵10mg (治疗D)。在连续治疗周期的剂量之间存在至少14天的洗出。研究参与者包括年龄在65岁和80岁之间的健康、年老男性和女性受试者,其中简易精神状态 (Mini Mental Status) 为24,体重为至少55kg。所有受试者接受10mg加波沙朵一水合物胶囊和30mg氟西泮 (作为2×15mg胶囊提供),提供加波沙朵和氟西泮两者的匹配的安慰剂。

[0188] 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、注意力和日间瞌睡的测量)、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 (单次剂量10mg) 在给药后9小时未显示剩余效应,而活性参考物氟西泮 (30mg单次剂量) 针对相同的测试显示出显著效应。另外,加波沙朵针对研究中应用的其他测量 (多次睡眠潜伏期测试 (MSLT); 数字符号替换测试 (DSST)、追踪、记忆力测试、身体摇摆和利兹睡眠评价问卷) 未显示任何剩余效应征象。

[0189] 实施例3

[0190] 别孕烯醇酮、加奈索酮和加波沙朵阻断苯二氮卓类耐受的癫痫持续状态的能力评价

[0191] 评价别孕烯醇酮、加奈索酮和加波沙朵当在惊厥性癫痫持续状态开始后30min (通常对苯二氮卓类耐受的时间点) 以递增剂量施用时的急性抗惊厥功效。将用这些剂获得的

结果与从用媒介物治疗的动物的并行研究 (side-by-side studies) 中获得的结果进行比较。

[0192] 在施用化学惊厥药 (chemoconvulsant) 匹罗卡品 (pilocarpine) 24小时之前, 对雄性 Sprague Dawley 大鼠 ($n=10$ 次处理或治疗/组, 100-125g; Charles River Laboratories) 用氯化锂 (127mg/kg; (腹膜内 (i.p.))) 进行全身治疗。在第二天, 大鼠接受盐酸匹罗卡品 (50mg/kg; i.p.) 并被仔细监测惊厥性癫痫发作活动的存在或不存在。匹罗卡品的施用会在5-20min内诱发行为性癫痫发作, 并且在匹罗卡品施用的45min内未表现出惊厥性癫痫发作活动的任何大鼠都被排除在进一步的研究之外。在研究当天, 评价在首次观察到的惊厥性癫痫发作30min后以递增剂量 i.p. 施用的每种研究化合物 (别孕烯醇酮 (ALLO)、加奈索酮 (GNX) 或加波沙朵 (GBD)) 或媒介物 (VEH) (40% 羟丙基β-环糊精) 在癫痫持续状态的 Li-Pilo 模型中阻止惊厥性癫痫持续状态的能力。在整个研究中, 进行行为观察的实验人员对治疗条件 (即, 别孕烯醇酮、加奈索酮或加波沙朵) 是不知情的。在药物施用120min后, 观察所有大鼠并对其癫痫发作严重程度评分并且任何伴随的行为影响也由对治疗条件不知情的实验人员记录。在行为观察周期结束时, 向所有存活的大鼠施用乳酸林格氏溶液的3ml注射液, 以替代任何SE诱导的液体损失。

[0193] 每种研究化合物 (别孕烯醇酮、加奈索酮或加波沙朵) 的剂量在10只大鼠的组中是变化的, 直到在100% 保护 (药物施用10min后不再有惊厥性癫痫发作) 和0% 保护的限值之间建立至少两个点。在50% 的动物 (ED50或TD50) 和95% 置信区间中产生所期望终点所需的药物剂量通过基于Probit方法 (Finney DJ. Probit Analysis. Cambridge University Press. 1971) 的计算机程序计算。这种剂量响应评价通常需要每种研究化合物多达5个治疗组, 每个化合物总计多达50只大鼠。因此, 可以使用多达150只大鼠用于这些研究化合物 (别孕烯醇酮、加奈索酮或加波沙朵) 的定量, 并且还存在一个媒介物治疗组 ($n=10$), 使得研究 1 中的啮齿动物总数为160只。研究中的所有动物在完成研究后被保留24小时用于评价体重改变。施用别孕烯醇酮、加奈索酮或加波沙朵的剂量是0.5mg/kg、2mg/kg、5mg/kg、10mg/kg 或20mg/kg。

[0194] 药代动力学样品收集: 可以从每个剂量的大鼠卫星群组 (satellite cohort of rats) 中收集脑和血浆以用于评价 ($n=3$ 只大鼠/剂量/化合物; 总计多达45只大鼠)。在4°C, $10,000 \times g$ 离心10min后, 从躯干血液 (trunk blood) 中收集血浆。抗凝剂是肝素锂 (lithiumheparin)。将脑在干冰上快速冷冻。所有样品在-20°C 储存。测试程序时间线如图2 中所示。

[0195] 构建剂量-响应曲线, 并以ED50 (95% 置信区间) 表示, 该ED50 (95% 置信区间) 是针对在首次观察到惊厥性癫痫发作30min后施用每种研究化合物 (别孕烯醇酮、加奈索酮或加波沙朵) 计算的。在由于缺乏功效, 数据不允许计算ED50 (95% 置信区间) 的情况下, 记录测试的最高剂量。对于所有治疗条件, 在研究期间, 还记录了对另外的作用的测量, 例如运动损伤、SE后体重改变或SE 24小时后的存活率。表2. 总存活率和保护结果

化合物 (剂量, mg/kg)	保护 (包括 PK 大鼠)	24- 小时存活率 (不包括 PK 大鼠)
VEH (40% HPBCD)	0/13 (0%)	8/11 [#] (72%)
ALLO (0.5 mg/kg)	0/13 (0%)	6/10 (60%)
GBD (0.5 mg/kg)	2/13 (15%)	7/10 (70%)
GNX (0.5 mg/kg)	0/13 (0%)	6/10 (60%)
ALLO (2 mg/kg)	0/13 (0%)	7/10 (70%)
GBD (2 mg/kg)	0/13 (0%)	8/10 (80%)
GNX (2 mg/kg)	0/13 (0%)	8/10 (80%)
ALLO (5 mg/kg)	0/13 (0%)	7/9 (72%)
GBD (5 mg/kg)	0/13 (0%)	6/11 [#] (55%)
GNX (5 mg/kg)	0/13 (0%)	7/10 (70%)
ALLO (10 mg/kg)	2/13 (15%)	9/10 (90%)
GBD (10 mg/kg)	0/13 (0%)	10/10 (100%)*
GNX (10 mg/kg)	1/13 (7.7%)	9/10 (90%)
ALLO (20 mg/kg)	1/13 (7.7%)	9/10 (90%)
GBD (20 mg/kg)	0/13 (0%)	7/9 (78%)
GNX (20 mg/kg)	4/13 (30.8%)*	9/10 (90%)

[0196] [0197] *与VEH显著差异, $p < 0.05$

[0198] #在PK组大鼠中在SE发作后110min在SE期间自发死亡,但收集样品。

[0199] 图3是显示关于别孕烯醇酮、加奈索酮或加波沙朵的保护百分比与剂量的柱状图。图4是显示关于别孕烯醇酮、加奈索酮或加波沙朵的基于剂量的24小时存活率结果的柱状图。图5是显示观察到的癫痫发作次数对剂量的柱状图。图6A是显示癫痫持续状态后24小时的体重改变作为损失百分比对剂量的函数的柱状图。图6B是显示对于0.5 mg/kg剂量组的24小时体重减轻的柱状图。苯二氮卓类耐受的癫痫持续状态期间的治疗的剂量-响应评估表明加奈索酮(i.p.)的剂量依赖性功效--在20mg/kg的保护的显著改进($p < 0.02$)。加波沙朵的倒U型响应曲线的潜能--在0.5mg/kg, $p = 0.071$ 。显示了对于加波沙朵治疗的大鼠(10mg/kg)的24小时存活率的显著改进。

[0200] 实施例4

[0201] 用于表征别孕烯醇酮、加奈索酮和加波沙朵阻断苯二氮卓类耐受的癫痫持续状态的能力的前瞻性研究

[0202] 通过腹膜内(i.p.)施用别孕烯醇酮(ALLO)、加奈索酮(GNX)和加波沙朵(GBD)的初始剂量-响应研究显示了对苯二氮卓类耐受的癫痫持续状态的功效的潜力(实施例3)。该研究将评价在Li-Pilo大鼠模型中加波沙朵与别孕烯醇酮、加奈索酮或苯二氮卓类,劳拉西泮(LZP)对苯二氮卓类耐受的癫痫持续状态的协同活性的潜力。特别地,低剂量(例如0.5mg/

kg)的加波沙朵将与固定剂量的别孕烯醇酮、加奈索酮或劳拉西洋组合施用。别孕烯醇酮和加奈索酮的剂量将是先前在实施例3中被发现赋予抗惊厥作用的那些剂量(表2)。劳拉西洋的剂量将是2mg/kg(Walton和Treiman,1990年,Neurology 40:990-994 1990)。每种化合物的活性也将被单独评价。将包括媒介物治疗组。癫痫持续状态发作后30min时,每种剂量或剂量组合的单次i.p.剂量(表3)将被施用至大鼠(n=13/组)。将观察大鼠进一步的惊厥性活动的存在或不存在。

[0203] 表3.待评价的研究化合物及组合(n=13只大鼠/治疗组,其中n=3只大鼠被处死用于PK分析)。

化合物	剂量(全部i.p.)	
GBD	0.25 mg/kg	
GBD	0.5 mg/kg	
ALLO	10 mg/kg	
GNX	20 mg/kg	
[0204]	GNX	30 mg/kg
	LZP	2 mg/kg
	GBD + ALLO	0.5 mg/kg + 10 mg/kg
	GBD + GNX	0.5 mg/kg + 20 mg/kg
	GBD + LZP	0.5 mg/kg + 2 mg/kg
	VEH	40% HPBCD

[0205] 在施用化学惊厥药匹罗卡品之前24小时,将雄性Sprague Dawley大鼠(n=13次治疗或治疗/组;来自Charles River Laboratories,到达时100-125g)用氯化锂(127mg/kg;i.p.)进行全身治疗。在第二天,大鼠将接受盐酸匹罗卡品(50mg/kg;(i.p.))并被仔细监测惊厥性癫痫发作活动的存在或不存在。匹罗卡品的施用在5-20min内诱发行为性癫痫发作,并且在匹罗卡品施用的45min内未表现出惊厥性癫痫发作活动的任何大鼠都被排除在进一步研究之外。在研究当天,在首次观察到的惊厥性癫痫发作30min后(如表3所概述的)施用的每种研究化合物(别孕烯醇酮、加奈索酮或加波沙朵)或媒介物(VEH)在癫痫持续状态Li-Pilo模型中阻止惊厥性癫痫持续状态的能力被评价。在整个研究中,进行行为观察的实验人员对治疗条件(即,别孕烯醇酮、加奈索酮或加波沙朵、劳拉西洋或VEH)是不知情的。在药物施用120min后,观察所有大鼠并对其癫痫发作严重程度评分并且任何伴随的行为影响也由对治疗条件不知情的实验人员记录。在行为观察周期结束时,向所有存活的大鼠施用乳酸林格氏溶液的3ml注射液,以替代任何癫痫持续状态诱导的液体损失。

[0206] 对于总计130只大鼠,每种研究化合物的剂量将被施用至大鼠(n=13/化合物剂量;表3)。对于用Li-C1预治疗、但在45分钟的时间段内不发展惊厥性癫痫持续状态的大鼠,预期无响应率为15%。因此,对于该研究将使用多达150只大鼠,其中包括潜在的无响应者。该研究中的所有动物将在研究完成后保留24小时,用于评价体重改变以及那时的整体行为表现(例如昏睡的/活跃的)。行为表现将由一名对治疗状况不知情的研究人员进行评价。

[0207] 药代动力学样品收集:将从对于每个剂量的大鼠群组中收集脑和血浆以用于评价

(n=3只大鼠/剂量/化合物)。在4℃,10,000×g离心10min后,从躯干血液中分离血浆。抗凝剂将是肝素锂。将脑在干冰上快速冷冻。测试程序时间线如图7所示。

[0208] 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确定本文描述的具体实施方案的许多等同方式。此类等同方式意图被权利要求所包括。

[0209] 本申请提供了以下内容:

[0210] 项目1.一种治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包含变构调节剂的药物组合物。

[0211] 项目2.根据项目1所述的方法,其中所述癫痫性紊乱选自由癫痫、癫痫伴全身性强直阵挛发作、癫痫伴肌阵挛性失神、额叶癫痫、颞叶癫痫、Landau-Kleffner综合征、大田原综合征、Rasmussen综合征、West综合征、Lennox-Gastaut综合征(LGS)、Rett综合征、CDKL5紊乱、儿童失神性癫痫、特发性震颤、Dravet综合征、Doose综合征、急性反复性癫痫发作、良性罗兰多癫痫、癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态(SRSE)、PCDH19小儿癫痫、增加的癫痫发作活动或突发性癫痫发作组成的组。

[0212] 项目3.根据项目1所述的方法,其中所述癫痫性紊乱是癫痫持续状态。

[0213] 项目4.根据项目1所述的方法,其中所述癫痫性紊乱是急性反复性癫痫发作。

[0214] 项目5.根据项目1所述的方法,其中所述癫痫性紊乱是Lennox-Gastaut综合征。

[0215] 项目6.根据项目1所述的方法,其中所述组合物在被诊断为患有癫痫性紊乱的患者中提供癫痫发作频率、癫痫发作严重程度或其组合的降低。

[0216] 项目7.根据项目1所述的方法,其中所述变构调节剂选自由神经甾体、苯二氮卓类和钾通道开放剂组成的组。

[0217] 项目8.根据项目1所述的方法,其中所述变构调节剂是加奈索酮。

[0218] 项目9.根据项目1所述的方法,其中所述变构调节剂是别孕烯醇酮。

[0219] 项目10.根据项目1所述的方法,其中所述变构调节剂是苯二氮卓类。

[0220] 项目11.根据项目10所述的方法,其中所述苯二氮卓类选自由咪达唑仑、氯巴占、氯硝西洋、地西洋、劳拉西洋、氟西洋和劳拉西洋组成的组。

[0221] 项目12.根据项目1所述的方法,其中所述变构调节剂是钾通道开放剂。

[0222] 项目13.根据项目12所述的方法,其中所述钾通道开放剂是瑞替加滨或氟吡汀。

[0223] 项目14.根据项目1所述的方法,其中所述患者还被施用加波沙朵或其药学上可接受的盐。

[0224] 项目15.根据项目1所述的方法,其中所述变构调节剂每天一次、每天两次、每天三次或每隔一天被施用。

[0225] 项目16.根据项目1所述的方法,所述方法还包括施用选自由乙酰唑胺、卡马西平、乙酸艾司利卡西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、硝基安定、奥卡西平、吡仑帕奈、吡拉西坦、苯巴比妥、苯妥英、普瑞巴林、扑米酮、卢非酰胺、丙戊酸钠、司替戊醇、噻加宾、托吡酯、氮己烯酸和唑尼沙胺组成的组的化合物。

[0226] 项目17.根据项目1所述的方法,其中所述药物组合物是肠胃外制剂。

[0227] 项目18.一种治疗癫痫性紊乱的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用包括加波沙朵或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0228] 项目19.根据项目18所述的方法,其中所述癫痫性紊乱选自由癫痫、癫痫伴全身性

强直阵挛发作、癫痫伴肌阵挛性失神、额叶癫痫、颞叶癫痫、Landau-Kleffner综合征、大田原综合征、Rasmussen综合征、West综合征、Lennox-Gastaut综合征(LGS)、Rett综合征、CDKL5紊乱、儿童失神性癫痫、特发性震颤、Dravet综合征、Doose综合征、急性反复性癫痫发作、良性罗兰多癫痫、癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态(SRSE)、PCDH19小儿癫痫、增加的癫痫发作活动或突发性癫痫发作组成的组。

- [0229] 项目20.根据项目18所述的方法,其中所述癫痫性紊乱是癫痫持续状态。
- [0230] 项目21.根据项目18所述的方法,其中所述癫痫性紊乱是急性反复性癫痫发作。
- [0231] 项目22.根据项目18所述的方法,其中所述癫痫性紊乱是Lennox-Gastaut综合征。
- [0232] 项目23.根据项目18所述的方法,其中所述组合物在被诊断为患有癫痫性紊乱的患者中提供癫痫发作频率、癫痫发作严重程度或其组合的降低。
- [0233] 项目24.根据项目18所述的方法,其中所述患者还被施用变构调节剂。
- [0234] 项目25.根据项目24所述的方法,其中所述变构调节剂选自由神经甾体、苯二氮卓类和钾通道开放剂组成的组。
- [0235] 项目26.根据项目24所述的方法,其中所述变构调节剂是加奈索酮。
- [0236] 项目27.根据项目24所述的方法,其中所述变构调节剂是别孕烯醇酮。
- [0237] 项目28.根据项目24所述的方法,其中所述变构调节剂是苯二氮卓类。
- [0238] 项目29.根据项目28所述的方法,其中所述苯二氮卓类选自由咪达唑仑、氯巴占、氯硝西洋、地西洋、劳拉西洋、氟西洋和劳拉西洋组成的组。
- [0239] 项目30.根据项目24所述的方法,其中所述变构调节剂是钾通道开放剂。
- [0240] 项目31.根据项目30所述的方法,其中所述钾通道开放剂是瑞替加滨或氟吡汀。
- [0241] 项目32.根据项目18所述的方法,其中所述加波沙朵或其药学上可接受的盐每天一次、每天两次、每天三次或每隔一天被施用。
- [0242] 项目33.根据项目32所述的方法,其中所述加波沙朵或其药学上可接受的盐在癫痫发作开始后立即被施用。
- [0243] 项目34.根据项目32所述的方法,其中所述加波沙朵或其药学上可接受的盐在癫痫发作警告迹象开始后被施用。
- [0244] 项目35.根据项目18所述的方法,所述方法还包括施用选自由乙酰唑胺、卡马西平、乙酸艾司利卡西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、硝基安定、奥卡西平、吡仑帕奈、吡拉西坦、苯巴比妥、苯妥英、普瑞巴林、扑米酮、卢非酰胺、丙戊酸钠、司替戊醇、噻加宾、托吡酯、氮己烯酸和唑尼沙胺组成的组的化合物。
- [0245] 项目36.根据项目18所述的方法,其中所述药物组合物是肠胃外制剂。
- [0246] 项目37.一种用于肠胃外施用的药物组合物,所述药物组合物包含约0.005 μ g/ml至约500 μ g/ml加波沙朵或其药学上可接受的盐。
- [0247] 项目38.一种用于肠胃外施用的药物组合物,所述药物组合物包含约0.05mg至约100mg加波沙朵或其药学上可接受的盐。
- [0248] 项目39.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述加波沙朵或其药学上可接受的盐以小于约10.0M的摩尔浓度存在。
- [0249] 项目40.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中在所述组合物中加波沙朵或其盐的溶解度在约1mg/ml至约50mg/ml之间。

[0250] 项目41.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述药物组合物在施用肠胃外剂型后表现出约1小时或更多小时的加波沙朵的最大血浆浓度时间(T_{max})。

[0251] 项目42.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物的肠胃外施用提供包括多于约25ng • hr/ml的平均 $AUC_{0-\infty}$ 的加波沙朵的体内血浆谱。

[0252] 项目43.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物的肠胃外施用提供包括小于约10000ng/ml的平均 C_{max} 的加波沙朵的体内血浆谱。

[0253] 项目44.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中肠胃外施用在施用所述肠胃外组合物后表现出包括以下的药代动力学谱:在约1分钟至约120分钟时的 T_{max} ;随后是持续约90分钟至约360分钟的持续时间的至少50% C_{max} 的血浆药物浓度。

[0254] 项目45.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物被包含在袋、玻璃小瓶、塑料小瓶或瓶中。

[0255] 项目46.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物是水性的。

[0256] 项目47.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物是可即用的。

[0257] 项目48.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物是足够可溶性的。

[0258] 项目49.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物还包含选自由缓冲剂、增溶剂、张度剂、抗氧化剂、螯合剂、抗微生物剂和防腐剂组成的组的赋形剂。

[0259] 项目50.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物还包含赋形剂,所述赋形剂以小于约10%的重量百分比(w/v)存在。

[0260] 项目51.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物还包含赋形剂,所述赋形剂以约0.01%至约10%之间的重量百分比(w/v)存在。

[0261] 项目52.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述赋形剂以赋形剂与加波沙朵或其药学上可接受的盐的摩尔比率为约0.1:1至约0.25:1存在。

[0262] 项目53.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物包含赋形剂,所述赋形剂包括稳定性量的缓冲剂。

[0263] 项目54.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物处于约4至约8的pH。

[0264] 项目55.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物处于约6至约8的pH。

[0265] 项目56.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中组合物是水性溶液,并且所述水性溶液的pH为从约6.8至约7.8。

[0266] 项目57.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物还包含在约0.01和约2.0重量百分比之间的浓度的氯化钠。

[0267] 项目58.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物还包含在约0.9重量百分比的浓度的氯化钠。

[0268] 项目59.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中将所述组合物被配制成选自由20ml、50ml和100ml组成的组的总体积。

[0269] 项目60.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物被制备为用于皮下、肌内、透皮或静脉内施用。

[0270] 项目61.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物包含赋形剂,所述赋形剂是稳定性量的增溶剂。

[0271] 项目62.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物在40℃一个月后未显示出可检测的化学降解。

[0272] 项目63.根据项目37或38所述的用于肠胃外施用的药物组合物,其中所述组合物可以在环境条件储存并保持澄清和无色至少约12周。

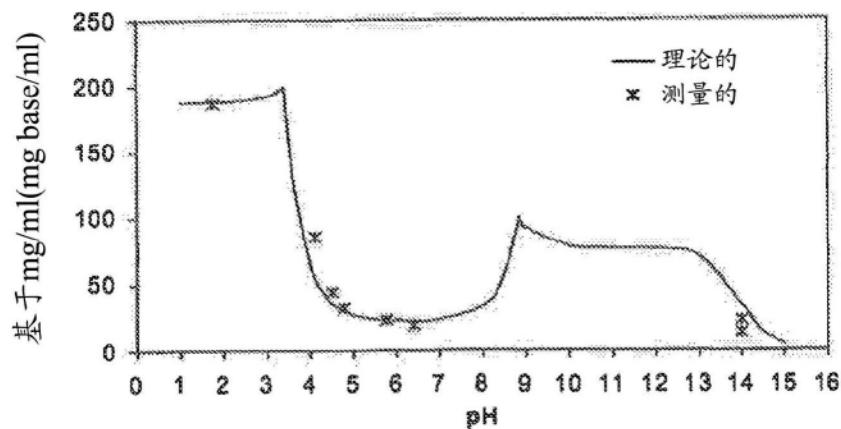


图1

研究时间线

(在研究当天之前24小时, 将所有动物用Li-Cl(127 mg/kg, i.p.)预处理)

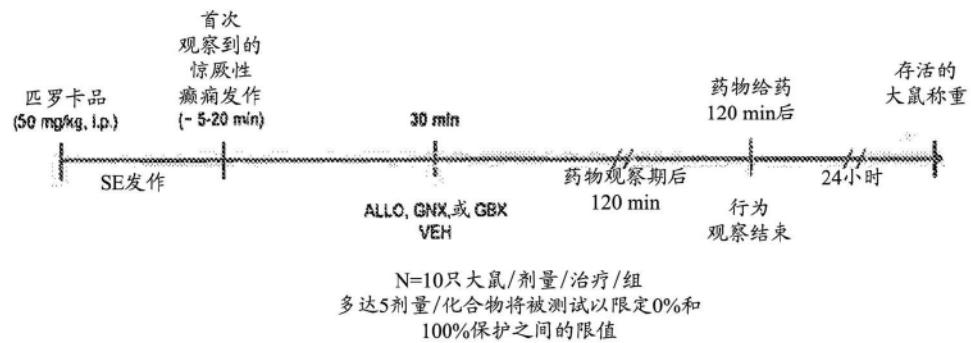


图2

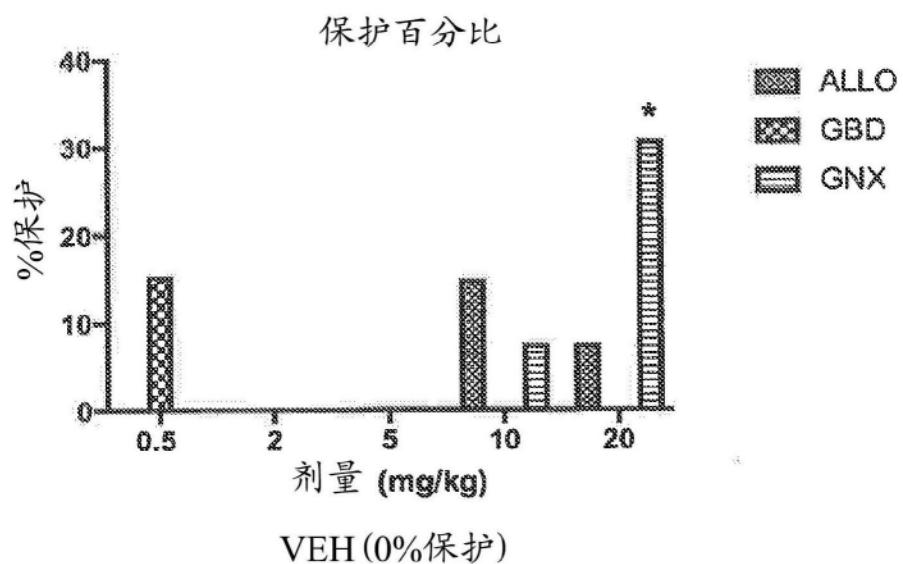


图3

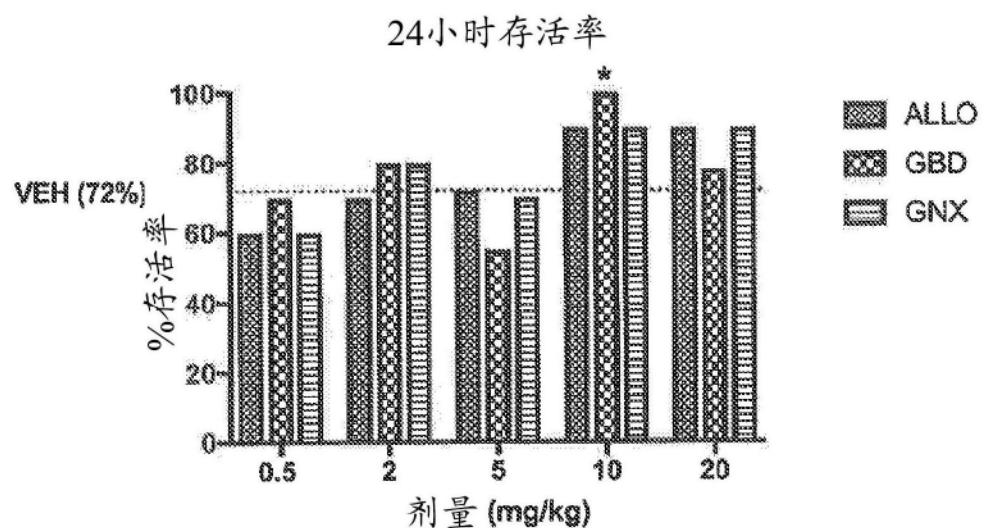


图4

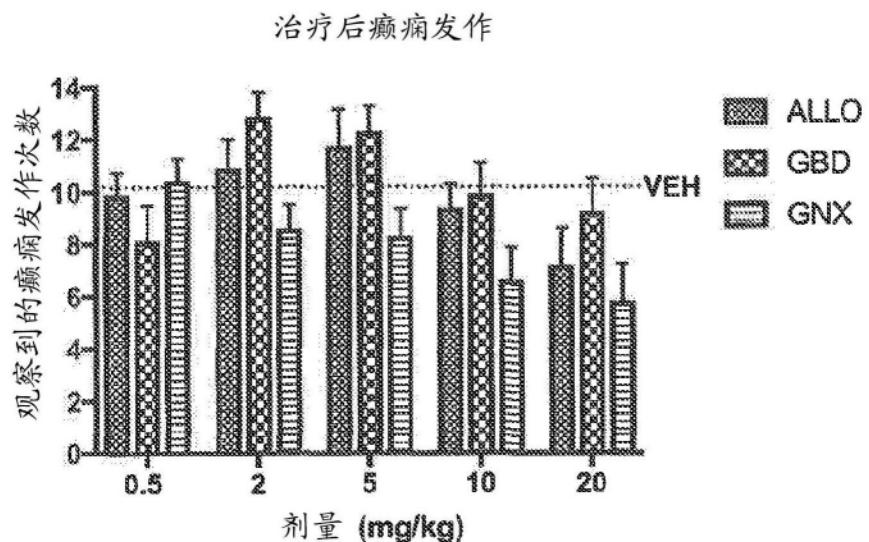


图5

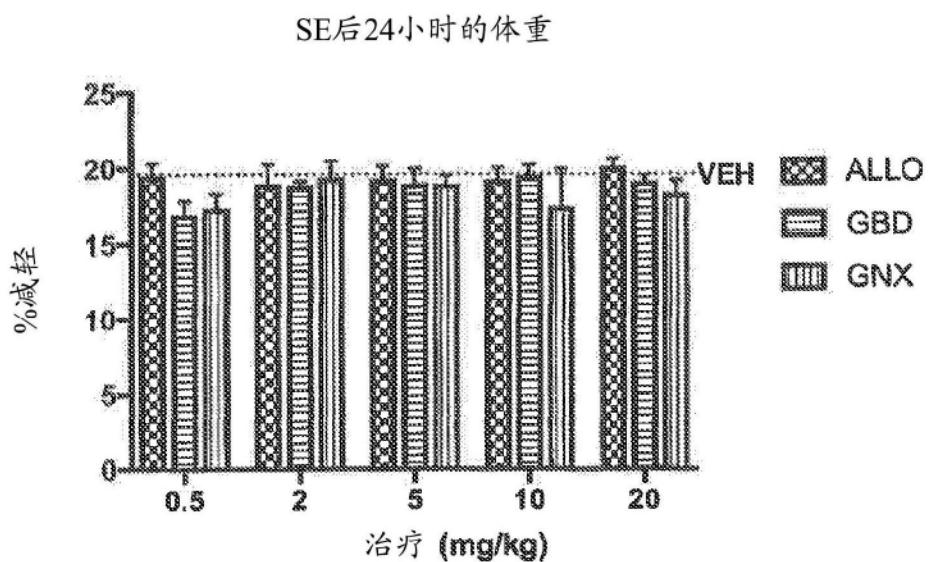
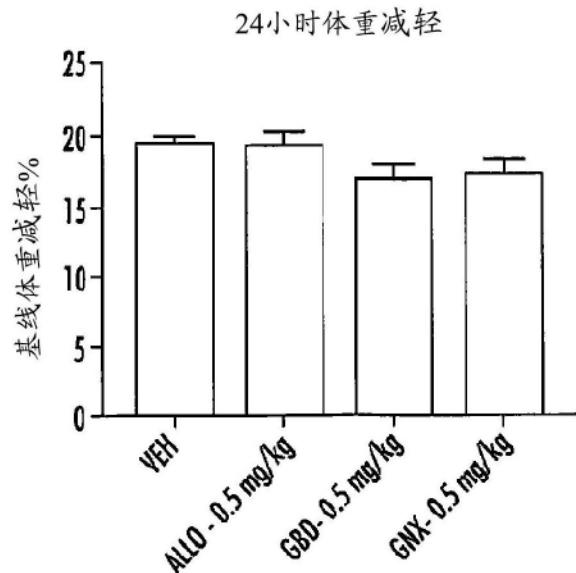


图6A



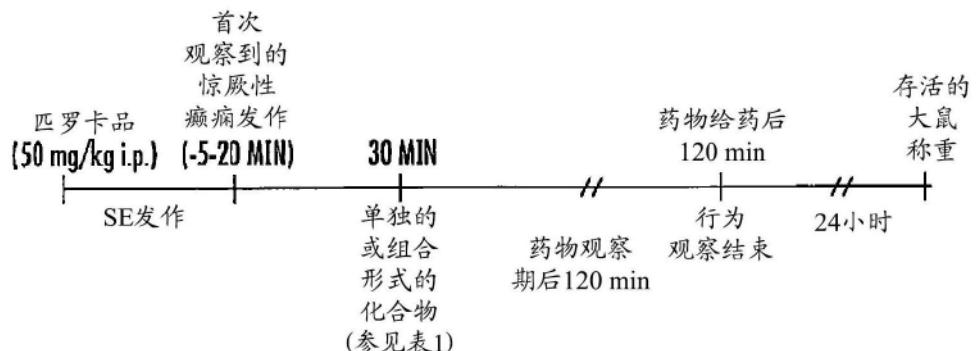
治疗的显著的主要作用: $F_{(3,23)}=3.123, p=0.045$

VEN对GBD 的DUNNETT'S POST-HOC 检验: $p=0.0545$

图6B

时间线

(在研究当天之前24小时, 将所有动物用Li-Cl(127 mg/kg, i.p.)预处理)



N=10只大鼠/剂量/治疗/组
N=3只大鼠, 在药物施用后120 min
用于卫星PK收集

图7