



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019015832-4 A2



(22) Data do Depósito: 02/02/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 31/03/2020

(54) **Título:** MÉTODO DE TRATAMENTO DE ZUMBIDO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL AGUDA, E MÉTODO DE TRATAMENTO DA DOENÇA DE MÉNIÈRE

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/437; A61K 31/424; A61P 25/00.

(30) **Prioridade Unionista:** 03/02/2017 US 62/454,280; 10/07/2017 US 62/530,528; 25/07/2017 US 62/536,669.

(71) **Depositante(es):** OVID THERAPEUTICS INC..

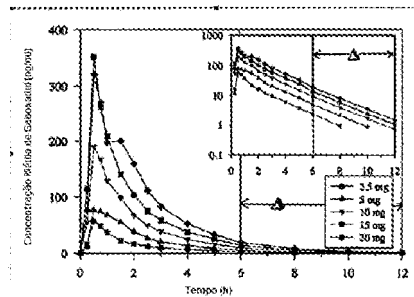
(72) **Inventor(es):** MATTHEW DURING.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018016602 de 02/02/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/144827 de 09/08/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 31/07/2019

(57) **Resumo:** Trata-se de métodos de tratamento do zumbido com gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Também são fornecidas composições terapêuticas que podem ser usadas para melhorar um ou mais sintomas do zumbido. São fornecidos métodos de tratamento de perda auditiva neurossensorial aguda ou doença de Ménière com gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Também são fornecidas composições terapêuticas que podem ser usadas para melhorar um ou mais sintomas de perda auditiva neurossensorial aguda ou doença de Ménière.



MÉTODO DE TRATAMENTO DE ZUMBIDO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL AGUDA, E MÉTODO DE TRATAMENTO DA DOENÇA DE MÉNIÈRE

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica benefício de e a prioridade para o Pedido Provisório n° US 62/454.280, depositado em 3 de fevereiro de 2017; Pedido Provisório n° US 62/530.528, depositado em 10 de julho de 2017; e Pedido Provisório n° US 62/536.669, depositado em 25 de julho de 2017, que são aqui incorporados a título de referência em suas respectivas totalidades.

CAMPO DA TÉCNICA

[002] Métodos de tratamento, perda auditiva neurossensorial aguda, doença de Ménière ou zumbido.

ANTECEDENTES

[003] O zumbido é caracterizado por uma sensação auditiva na ausência de som externo. Em muitos casos, o zumbido é subjetivamente perceptivo, ou seja, apenas o indivíduo pode perceber os sintomas. Os sintomas do zumbido incluem zumbido, ruído, estática, zunido, chiados e assobios em um ou ambos os ouvidos. O ruído pode ser intermitente ou contínuo. De acordo com o Instituto Nacional sobre Surdez e outros Distúrbios da Comunicação (NIDCD), aproximadamente 10% da população adulta dos EUA, ou cerca de 25 milhões de americanos, experimentaram algum grau de zumbido. De acordo com a American Tinnitus Association, 20 milhões desses pacientes sofrem com zumbido crônico pesado, enquanto 2 milhões têm casos extremos e debilitantes. O zumbido grave pode levar à depressão e a outros problemas de saúde mental

que afetam gravemente o paciente e os membros da família do paciente. Terapias como mascaramento, terapia de som, estimulação elétrica e fármacos mostraram algum benefício. Infelizmente, esses tratamentos podem ser insuficientes e muitos pacientes continuam sofrendo com o zumbido. Portanto, o tratamento do zumbido continua sendo uma necessidade significativa.

[004] A perda auditiva neurossensorial aguda (ASNHL) também é conhecida como perda auditiva neurossensorial súbita (SSNHL), surdez súbita e perda auditiva sensorial aguda. A perda auditiva neurossensorial aguda idiopática é uma forma de perda auditiva neurossensorial aguda na qual nenhuma causa clara é conhecida. O termo "agudo perda de audição neurossensorial" ou "ASNHL" será aqui utilizado por conveniência e engloba SNSA, surdez repentina, a perda de audição sensorial aguda e perda de audição neurossensorial aguda idiopática. Em certos casos, uma perda auditiva neurossensorial fofa pode ser definida como o início da perda auditiva neurossensorial unilateral em menos de 72 horas. Ocupa cerca de 5-20/100.000 pessoas por ano. Em alguns casos, a ASNHL pode ocorrer após várias lesões no ouvido interno. Em certos casos, a ASNHL pode ser provocada pela exposição ao ruído excessivo (trauma acústico, agudo ou não), infecções virais ou bacterianas no ouvido interno, distúrbios do suprimento sanguíneo do ouvido interno, cirurgia do ouvido médio e interno, exposição a fármacos ototóxicas, traumatismo craniano, um tumor no nervo que liga o ouvido ao cérebro e uma variedade de outros incidentes. Em certos casos, a ASNHL pode estar associada a trauma acústico induzido pela cirurgia. A queixa mais comum na ASNHL é a sensação de plenitude aurial (às vezes descrita como

pressão no ouvido), seguida de queixas de perda auditiva e zumbido. A plenitude auricular é um sintoma não específico. O tratamento mais comum para a ASNHL, especialmente nos casos em que a causa é desconhecida, são os corticosteroides. Os corticosteroides podem estar associados à diminuição da resposta imune, o que pode ser prejudicial nos casos em que a ASNHL é causada por infecção bacteriana ou viral.

[005] A doença de Ménière é um distúrbio do ouvido interno que causa episódios de vertigem e perda auditiva flutuante com uma perda progressiva e definitiva da audição, zumbido no ouvido (zunido) e, às vezes, uma sensação de plenitude ou pressão na orelha afetada. Um sintoma comum da doença de Ménière é a hipersensibilidade aos sons. Em muitos casos, a doença de Ménière afeta apenas um ouvido, pelo menos inicialmente; no entanto, com o tempo, ambos os ouvidos podem se envolver. A causa da doença de Ménière não é clara, mas pode envolver fatores genéticos e ambientais. A doença de Ménière foi associada a uma quantidade anormal de líquido (endolinfa) no ouvido interno. Embora não haja cura para a doença de Ménière, medicamentos para reduzir náusea, como dimenidrinato, meclizina ou proclorperazina podem ser administrados. Medicamentos anti-inflamatórios, como NSAIDS ou corticosteroides, também podem ser administrados.

[006] O gaboxadol (4,5,6,7-tetra-hidroisoxazol [5,4-c]piridina-3-ol) (THIP)) é descrito na Patente n° EP 0000338 e na Patente n° EP 0840601, Patentes n° US 4.278.676, 4.362.731, 4.353.910 e WO 2005/094820. O gaboxadol é uma agonista de receptor de GABA_A seletivo com uma preferência para δ-subunidade

que contém receptores de GABA_A. No início dos anos 80, o gaboxadol foi objeto de uma série de estudos piloto que testaram sua eficácia como analgésico e ansiolítico, bem como um tratamento para discinesia tardia, doença de Huntington, doença de Alzheimer e espasticidade. Na década de 1990, o gaboxadol passou para o estágio avançado de desenvolvimento do tratamento da insônia. O desenvolvimento foi descontinuado após o composto não ter mostrado efeitos significativos no início do sono e manutenção do sono em um estudo de eficácia de três meses. Além disso, pacientes com histórico de abuso de fármacos que receberam gaboxadol tiveram um aumento acentuado nos eventos adversos psiquiátricos.

[007] Embora o gaboxadol tenha sido sugerido para o tratamento do zumbido, pesquisas recentes indicam que a inibição tônica mediada por gaboxadol GABA_A no tálamo auditivo/corpo geniculado medial (MGB) pode causar aumentos significativos relacionados ao zumbido contralateral à exposição ao som. Consulte, por exemplo, Sametsky et al., *Journal of Neuroscience*, (24 de junho de 2015) 35(25):9.369 a 9.380.

[008] Os benzodiazepínicos são uma classe de medicamentos de uso clínico amplo como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. Os mesmos agem aumentando a função do receptor GABA_A no sistema nervoso central. O complexo receptor de GABA_A é constituído por 5 subunidades glicoproteicas, cada uma com múltiplas isoformas. Os receptores GABA_A contêm 2 subunidades α , 2 subunidades β e 1 subunidade γ . Cada complexo receptor possui 2 sítios de ligação ao GABA, mas apenas 1 sítio de ligação da benzodiazepina (BZD). O receptor

BZD foi classificado em vários tipos, com base nas isoformas da subunidade α e nos efeitos clínicos relacionados a cada tipo. Consulte Griffin III et al., Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects. The Ochsner Journal: Summer 2013, vol. 13, n2, páginas 214 a 223. Benzodiazepínicos têm sido sugeridos para uso no controle do zumbido. Consulte, Jufas e Wood, Journal of Laryngology & Otology (2015) 129 (Suplemento S3) S14-S22. No entanto, o uso de benzodiazepínicos no tratamento clínico do zumbido subjetivo não tem uma base robusta de evidências. Id. O clonazepam mostrou-se eficaz no tratamento do zumbido em três estudos, dois estudos com alprazolam mostraram resultados opostos, o diazepam mostrou-se ineficaz em dois estudos e o oxazepam mostrou-se eficaz em um estudo. Id.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[009] Os métodos de tratamento do zumbido aqui descritos incluem a administração, a um paciente em necessidade, de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora do zumbido. Os métodos de tratamento do zumbido aqui descritos incluem a administração a um paciente com necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora de um ou mais sintomas de zumbido. Os métodos de tratamento do zumbido aqui descritos incluem a administração, a um paciente em necessidade, de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora do zumbido no dia seguinte. Os

métodos para o tratamento do zumbido aqui descritos incluem a administração a um paciente com necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora ao paciente durante mais de 6 horas após a administração ao paciente. São aqui descritos métodos de tratamento do zumbido que incluem a administração a um paciente com necessidade de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que o método fornece um perfil plasmático *in vivo* incluindo uma $C_{máx}$ inferior a cerca de 400 ng/ml e em que o método fornece o paciente durante mais de 6 horas após a administração do gaboxadol ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. São aqui descritos métodos de tratamento do zumbido que incluem a administração a um paciente em necessidade de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que o método fornece um perfil plasmático *in vivo* que compreende um AUC_{6-12} de menos de cerca de 900 ng•h/ml e o método fornece melhora do paciente durante mais de 6 horas após a administração do gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. São aqui descritos métodos de tratamento do zumbido que incluem a administração a um paciente com necessidade de uma primeira composição farmacêutica que compreende gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica que compreende gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a segunda composição farmacêutica fornece um *in vivo* perfil de plasma que compreende um $AUC_{0-\infty}$ médio de pelo menos 20% menor do que a primeira composição farmacêutica. São aqui descritos métodos de tratamento

do zumbido que incluem a administração a um paciente com necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com uma benzodiazepina em que o método fornece melhora do zumbido. Os métodos de tratamento do zumbido são aqui descritos e incluem a administração a um paciente com necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com clobazam em que o método fornece melhora do zumbido. Os métodos de tratamento do zumbido são aqui descritos, que incluem administrar a um paciente em necessidade de cerca de 10 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em combinação com 10 mg de clobazam, em que o método fornece melhora do zumbido.

[0010] Os métodos de tratamento da perda auditiva neurossensorial aguda aqui descritos incluem a administração a um paciente com necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora da perda auditiva neurossensorial aguda. São aqui descritos métodos de tratamento de perda auditiva neurossensorial aguda que incluem a administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com uma benzodiazepina em que o método fornece melhora da perda auditiva neurossensorial aguda. Métodos de tratamento de perda auditiva neurossensorial aguda são aqui descritos que incluem a administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com clobazam em que o método fornece

melhora da perda auditiva neurossensorial aguda. Métodos de tratamento de perda auditiva neurossensorial aguda são aqui descritos que incluem a administração a um paciente em necessidade de cerca de 10 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com 10 mg de clobazam em que o método fornece melhora da perda auditiva neurossensorial aguda.

[0011] Os métodos de tratamento da doença de Ménière aqui descritos incluem a administração a um paciente diso necessitado de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora da doença de Ménière. Métodos de tratamento da doença de Ménière são aqui descritos que incluem a administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com uma benzodiazepina em que o método fornece melhora da doença de Ménière. Métodos da doença de Ménière são aqui descritos, que incluem a administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com clobazam, em que o método fornece melhora da doença de Ménière. Métodos de tratamento da doença de Ménière são aqui descritos, que incluem a administração a um paciente em necessidade de cerca de 10 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com 10 mg de clobazam, em que o método fornece melhora da doença de Ménière.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0012] A Figura 1 mostra os perfis de média

aritmética da concentração plasmática-tempo de gaboxadol após doses orais únicas (2,5, 5, 10, 15 e 20 mg) como descrito no Exemplo 1 com linhas horizontais A indicando a alteração entre 6 e 12 horas.

[0013] A Figura 2 mostra os perfis de média aritmética da concentração plasmática-tempo de gaboxadol após doses orais únicas (2,5, 5, 10, 15 e 20 mg) como descrito no Exemplo 1.

[0014] A Figura 3 ilustra esquematicamente o tratamento de três grupos ao longo de um curso proposto de 12 semanas de tratamento com gaboxadol: 1) dose única à noite 2) dose de manhã e à noite e 3) placebo.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0015] São aqui descritos métodos de tratamento de zumbido com gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Também são aqui descritos métodos de tratamento de perda auditiva neurossensorial aguda com gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Também são aqui descritos métodos de tratamento de uma doença de Ménière com gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0016] Muitos produtos farmacêuticos são administrados como uma dose fixa, a intervalos regulares, para alcançar eficácia terapêutica. Sua duração de ação é refletida pela sua meia-vida plasmática. O gaboxadol é um agonista seletivo do receptor GABA_A com meia-vida relativamente curta ($t_{1/2} = 1,5$ h). Uma vez que a eficácia é frequentemente dependente da exposição suficiente no sistema nervoso central, a administração de fármacos do SNC com uma semivida curta pode requerer doses de

manutenção frequentes.

[0017] Vantajosamente revelados aqui são métodos de tratamento do zumbido por administração de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Por exemplo, em modalidades, são fornecidos métodos de tratamento do zumbido que incluem a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora por mais de 6 horas após administração ao paciente.

[0018] Descrevem-se com vantagem aqui descritos métodos de tratamento de perda auditiva neurosensorial aguda por administração de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Por exemplo, em modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de perda auditiva neurosensorial aguda que incluem a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora para mais de 6 horas após a administração ao paciente.

[0019] Vantajosamente revelados aqui são métodos de tratamento da doença de Ménière por administração de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Por exemplo, em modalidades, são fornecidos métodos de tratamento da doença de Ménière que incluem administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora durante mais de 6

horas após a administração ao paciente.

[0020] Os métodos de tratamento do zumbido aqui descritos incluem a administração a um paciente com necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora de um ou mais sintomas de zumbido. Os métodos de tratamento do zumbido aqui descritos incluem a administração, a um paciente em necessidade, de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora do zumbido no dia seguinte. Os métodos para o tratamento do zumbido aqui descritos incluem a administração a um paciente com necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora ao paciente durante mais de 6 horas após a administração ao paciente. São aqui descritos métodos de tratamento do zumbido que incluem a administração a um paciente com necessidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece um perfil plasmático *in vivo* incluindo uma C_{\max} inferior a cerca de 400 ng/ml e em que o método fornece o paciente durante mais de 6 horas após a administração do gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. São aqui descritos métodos de tratamento do zumbido que incluem a administração a um paciente com necessidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece um perfil plasmático *in vivo* que compreende uma AUC_{6-12} inferior a cerca de 900 ng•h/ml h/ml e em que o método fornece melhora do paciente durante mais

de 6 horas após a administração do gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. São aqui descritos métodos de tratamento do zumbido que incluem a administração a um paciente com necessidade de uma primeira composição farmacêutica que compreende gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica que compreende gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a segunda composição farmacêutica fornece um perfil de plasma *in vivo* que compreende uma $AUC_{0-\infty}$ média de pelo menos 20% menor do que a primeira composição farmacêutica.

[0021] Os métodos de tratamento da perda auditiva neurossensorial aguda aqui descritos incluem a administração a um paciente com necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora de um ou mais sintomas de perda auditiva neurossensorial aguda. Os métodos de tratamento da perda auditiva neurossensorial aguda aqui descritos incluem a administração a um paciente com necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora da perda auditiva neurossensorial aguda no dia seguinte. Os métodos de tratamento da perda auditiva neurossensorial aguda aqui descritos incluem a administração a um paciente com necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora ao paciente durante mais de 6 horas após a administração ao paciente. Métodos de tratamento de perda auditiva neurossensorial aguda são aqui descritos que incluem a

administração a um paciente com necessidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece um perfil plasmático *in vivo* incluindo uma $C_{máx}$ inferior a cerca de 400 ng/ml e em que o método fornece melhora do paciente durante mais de 6 horas após a administração do gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. São aqui descritos métodos de tratamento de perda auditiva neurossensorial aguda que incluem a administração a um paciente com necessidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece um perfil plasmático *in vivo* que compreende uma AUC_{6-12} inferior a cerca de 900 ng•h/ml h/ml e em que o método fornece melhora do paciente durante mais de 6 horas após a administração do gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Métodos de tratamento de perda auditiva neurossensorial aguda são aqui descritos que incluem a administração a um paciente em necessidade de uma primeira composição farmacêutica que compreende gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica que compreende gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a segunda composição farmacêutica fornece um perfil de plasma *in vivo* que compreende uma $AUC_{0-∞}$ de pelo menos 20% menor do que a primeira composição farmacêutica.

[0022] Os métodos de tratamento da doença de Ménière aqui descritos incluem a administração a um paciente com necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora de um ou mais sintomas da doença de Ménière. Os

métodos de tratamento da doença de Ménière aqui descritos incluem a administração, a um paciente em necessidade, de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora da doença de Ménière no dia seguinte. Métodos de tratamento da doença de Ménière descrito aqui inclui administrar a um paciente em necessidade do mesmo cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora do paciente durante mais de 6 horas após a administração ao paciente. Métodos de tratamento da doença de Ménière são aqui descritos que incluem a administração a um paciente em necessidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece um perfil de plasma *in vivo* incluindo uma C_{max} inferior a cerca de 400 ng/ml e em que o método fornece melhora do paciente durante mais de 6 horas após a administração do gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. São aqui descritos métodos de tratamento da doença de Ménière que incluem a administração a um paciente em necessidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece um perfil plasmático *in vivo* que compreende uma AUC_{6-12} inferior a cerca de 900 ng•h/ml h/ml e em que o método fornece melhora do paciente durante mais de 6 horas após a administração do gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Os métodos de tratamento da doença de Ménière são aqui descritos que incluem a administração a um paciente em necessidade da mesma de uma primeira compreendendo gaboxadol composição farmacêutica ou um

sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica que compreende gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a segunda composição farmacêutica que fornece uma *em* perfil de plasma vivo que compreende uma $AUC_{0-\infty}$ média de pelo menos 20% menor do que a primeira composição farmacêutica.

[0023] As modalidades aqui descritas providenciam que um paciente com necessidade disso seja administrado com uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. O gaboxadol ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo pode ser fornecido como um sal de adio de ido, um hidrato de íon de zwitter, anidrato de íon de zwitter, cloridrato ou sal de bromidrato, ou na forma do mono-hidrato de íon de zwitter. Os sais de adição de ácido incluem, mas não se limitam a, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bismetenossalicílico, metanossulfônico, etano-dissulfônico, acético, propiônico, tartárico, salicílico, cítrico, glucônico, láctico, málico, sais de adição de ácido acético, cinâmico, citracônico, aspártico, esteárico, palmítico, itacônico, glicólico, p-amino-benzoico, glutâmico, benzeno sulfônico ou teofilino-acético, bem como as 8-haloteofilinas, por exemplo 8-bromo-teofilina. Em outras modalidades adequadas, podem ser utilizados sais de adição de ácido inorgânico, incluindo, sem limitação, sais de adição de ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico ou nítrico.

[0024] Em modalidades, o gaboxadol é fornecido como mono-hidrato de gaboxadol. Um versado na técnica entenderá

prontamente que as quantidades de ingrediente ativo em uma composição farmacêutica dependerão da forma de gaboxadol fornecida. Por exemplo, composições farmacêuticas incluindo 5,0, 10,0 ou 15,0 mg de gaboxadol correspondem a 5,6, 11,3 ou 16,9 mg de mono-hidrato de gaboxadol.

[0025] Em modalidades, o gaboxadol é cristalino, como o sal do ácido clorídrico cristalino, o sal do ácido bromídrico cristalino ou o mono-hidrato do íon zwitter cristalino. Em modalidades, o gaboxadol é fornecido como um mono-hidrato cristalino.

[0026] Deuteração de produtos farmacêuticos para melhorar os perfis de farmacocinética (PK), farmacodinâmica (PD) e toxicidade, foi demonstrada anteriormente com algumas classes de fármacos. Conseqüentemente, o uso de gaboxadol enriquecido em deutério é contemplado e dentro do âmbito dos métodos e composições aqui descritos. O deutério pode ser incorporado em qualquer posição em substituição de hidrogênio sinteticamente, de acordo com os procedimentos sintéticos conhecidos na técnica. Por exemplo, o deutério pode ser incorporado em várias posições tendo um próton permutável, como a amina N-H, através da troca de equilíbrio próton-deutério. Assim, o deutério pode ser incorporado seletivamente ou não seletivamente através de métodos conhecidos na técnica para fornecer gaboxadol enriquecido em deutério. Consulte *Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals* 19(5) 689 a 702 (1982).

[0027] O gaboxadol enriquecido com deutério pode ser descrito pela porcentagem de incorporação de deutério em uma determinada posição na molécula no lugar do hidrogênio. Por

exemplo, o enriquecimento de deutério de 1% em uma determinada posição significa que 1% das moléculas em uma determinada amostra contêm deutério nessa posição especificada. O enriquecimento de deutério pode ser determinado usando métodos analíticos convencionais, como espectrometria de massa e espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Em modalidades, o gaboxadol enriquecido em deutério significa que a posição especificada enriquecida com deutério acima da distribuição de ocorrência natural (isto é, acima de cerca de 0,056%). Em modalidades, o enriquecimento com deutério não é inferior a 1%, não inferior a cerca de 5%, não inferior a cerca de 10%, não inferior a cerca de 20%, não inferior a cerca de 50%, não inferior a cerca de 70% cerca de 80%, não menos do que cerca de 90%, ou não menos do que cerca de 98% de deutério em uma posição especificada.

[0028] Em modalidades, os métodos de tratamento do zumbido incluem a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em modalidades, os métodos de tratamento de perda auditiva neurossensorial aguda incluem administrar a um paciente em necessidade uma composição farmacêutica incluindo cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em modalidades, os métodos de tratamento da doença de Ménière incluem a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0029] Em modalidades, as composições farmacêuticas

incluem 0,1 mg a 25 mg, 0,1 mg a 20 mg, 0,1 mg a 15 mg, 0,5 mg a 25 mg, 0,5 mg a 20 mg, 0,5 a 15 mg, 1 mg a 25 mg, 1 mg 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1,5 mg a 25 mg, 1,5 mg a 20 mg, 1,5 mg a 15 mg, 2 mg a 25 mg, 2 mg a 20 mg, 2 mg a 15 mg, 2,5 mg a 25 mg, 2,5 mg a 20 mg, 2,5 mg a 15 mg, 3 mg a 25 mg, 3 mg a 20 mg, 3 mg a 15 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0030] Em modalidades, as composições farmacêuticas incluem 5 mg a 20 mg, 5 mg a 10 mg, 4 mg a 6 mg, 6 mg a 8 mg, 8 mg a 10 mg, 10 mg a 12 mg, 12 mg a 14 mg, 14 mg a 16 mg, 16 mg a 18 mg, ou 18 mg a 20 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0031] Em modalidades, as composições farmacêuticas incluem 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 7,5 mg, 8 mg, 8,5 mg, 9 mg, 9,5 mg, 10 mg, 10,5 mg, 11 mg, 12 mg, 12,5 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, ou 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou quantidades que são múltiplas dessas doses. Em modalidades, as composições farmacêuticas incluem 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0032] As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser fornecidas com perfis de liberação imediata, liberação retardada, liberação prolongada ou liberação modificada. Em modalidades, composições farmacêuticas com diferentes perfis de liberação de fármaco podem ser combinadas para criar um perfil de liberação de duas ou três fases. Por exemplo, as composições farmacêuticas podem ser fornecidas com

uma libertação imediata e um perfil de libertação prolongada. Em modalidades, as composições farmacêuticas podem ser fornecidas com um perfil de liberação prolongada e liberação retardada. Tal composição pode ser fornecida como formulações pulsáteis, comprimidos de múltiplas camadas, ou cápsulas contendo comprimidos, pérolas, grânulos, etc. As composições podem ser preparadas usando um "carreador" farmacêuticamente aceitável composto de materiais que são considerados seguros e eficazes. O "carreador" inclui todos os componentes presentes na formulação farmacêutica além do ingrediente ou ingredientes ativos. O termo "carreador" inclui, sem limitação, diluentes, aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, cargas e composições de revestimento.

[0033] Em modalidades, as composições farmacêuticas aqui descritas são administradas uma, duas ou três vezes ao dia, ou em dias alternados. Em modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é fornecida ao paciente à noite. Em modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é fornecida ao paciente uma vez à noite e uma vez pela manhã. Em modalidades, a quantidade total de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo administrado a um indivíduo em um período de 24 horas é de 1 mg a 30 mg. Em modalidades, a quantidade total de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo administrado a um indivíduo em um período de 24 horas é de 1 mg a 20 mg. Em modalidades, a quantidade total de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo administrado a um indivíduo em um período de 24 horas 5 mg, 10 mg ou 15 mg. Em modalidades, a quantidade total de gaboxadol ou

um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo administrado a um indivíduo em um período de 24 horas é de 20 mg.

[0034] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora de pelo menos um sintoma do zumbido. Os sintomas podem incluir, sem limitação, zumbidos, rugidos, estáticos, zunidos, assobios, ruídos de grilo, ruídos de britadeiras e/ou assobios em um ou ambos os ouvidos. Os sintomas podem ser intermitentes ou contínuos. A melhora dos sintomas do zumbido através da administração de gaboxadol é surpreendente, tendo em vista Sametsky et al., *Supra*.

[0035] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de perda auditiva neurosensorial aguda, incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora de, pelo menos, um sintoma da perda auditiva neurosensorial aguda. Os sintomas podem incluir, sem limitação, perda auditiva, plenitude aurál e zumbido.

[0036] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento da doença de Ménière incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora de pelo menos um sintoma da doença de Ménière. Os sintomas podem incluir, sem limitação, vertigem, perda auditiva, zumbido, hipersensibilidade

aos sons e plenitude aural no ouvido afetado.

[0037] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora de pelo menos um sintoma de zumbido durante mais de 4 horas após administração da composição farmacêutica ao paciente. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma do zumbido durante mais de 6 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma de zumbido por mais de, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma de zumbido para, pelo menos, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma do zumbido durante 12 horas após administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação.

[0038] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de ASNHL incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL durante mais de 4 horas após administração do medicamento.

composição ao paciente. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL durante mais de 6 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL para mais do que, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma ASNHL para, pelo menos, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração da composição farmacêutica para o paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, é fornecida a melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL durante 12 horas após administração da composição farmacêutica ao paciente de acordo com a presente revelação.

[0039] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento da doença de Ménière incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora de pelo menos um sintoma de doença de Ménière durante mais de 4 horas após a administração de a composição farmacêutica para o paciente. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma da doença de Ménière durante mais de 6 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma da doença de Ménière por mais do que, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24

horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida em acordo com a presente revelação. Em modalidades, é fornecida uma melhora de pelo menos um sintoma da doença de Ménière durante, pelo menos, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma da doença de Ménière durante 12 horas após administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação.

[0040] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol em combinação com um segundo agente farmacologicamente ativo. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de ASNHL, incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol em combinação com um segundo agente farmacologicamente ativo. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento da doença de Ménière, incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol em combinação com um segundo agente farmacologicamente ativo.

[0041] O segundo agente ativo pode incluir analgésicos, agentes anti-inflamatórios, antidepressivos, antagonistas dos canais de cálcio, antagonistas do receptor de glutamato, agonistas do CGRP, antagonistas do CGRP, anticonvulsivantes (por exemplo, tipo baclofeno),

osmorreguladores, bloqueadores dos canais de sódio, anticonvulsivantes, antiarrítmicos e neuroprotectores. Em modalidades, os analgésicos podem incluir opioides, analgésicos não esteroides, gabapentina e agonistas alfa-adrenérgicos. Em modalidades, o segundo agente ativo pode incluir uma sulfonamida, por exemplo, acetazolamida, azosemida, bumetanida, clortalidona, clopamida, furosemida, hidroclorotiazida (HCT, HCTZ, HZT), indapamida, mefrusida, metolazona, piretanida, tripamida xipamida, diclorfenamida (DCP), dorzolamida, etoxzolamida, sultiame ou zonisamida. Em modalidades, o segundo agente ativo pode incluir uma tiazida, por exemplo, bendroflumetiazida, benzotiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, metilclotiazida, politiazida, tricloro-metaiazida, clortalidona, indapamida, metolazona ou quinetazona.

[0042] Em modalidades, o segundo agente ativo pode incluir um antagonista do receptor NK1, por exemplo, ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazina-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida ou sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida do ácido trifluoro-2-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico ou os sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexa-hidro-pirrol [1,2-a]-pirazin-2-il)-[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida do ácido piperidino-1-carboxílico ou os sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0043] Em modalidades, o segundo agente ativo pode

incluir uma benzodiazepina. A benzodiazepina pode incluir diazepam, alprazolam, estazolam, clobazam, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, flurazepam, triazolam, temazepam, midazolam, halazepam, quazepam, lorazepam, oxazepam, derivados dos mesmos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0044] Em modalidades, o segundo agente ativo pode incluir clonazepam e/ou clobazam. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêutico do mesmo em qualquer uma das quantidades descritas acima e clonazepam. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêutico do mesmo em qualquer uma das quantidades descritas acima e clobazam. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de ASNHL incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêutico do mesmo em qualquer uma das quantidades descritas acima e clonazepam. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de ASNHL incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêutico do mesmo em qualquer uma das quantidades descritas acima e clobazam. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento da doença de Ménière, incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma, de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêutico do mesmo em qualquer uma das

quantidades descritas acima e clonazepam. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento da doença de Ménière incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêutico do mesmo em qualquer uma das quantidades descritas acima e clobazam.

[0045] As combinações reveladas podem fornecer um tratamento melhorado em comparação com qualquer agente ativo sozinho. Por exemplo, as combinações podem fornecer sinergia, por exemplo, tratamentos de baixa dosagem podem ser particularmente eficazes na redução ou eliminação de sintomas de zumbido subjetivo. Do mesmo modo, as combinações podem fornecer sinergia, por exemplo, tratamentos com doses baixas podem ser particularmente eficazes na redução ou eliminação de sintomas de ASNHL. Do mesmo modo, as combinações podem fornecer sinergia, por exemplo, tratamentos com doses baixas podem ser particularmente eficazes na redução ou eliminação de sintomas da doença de Ménière.

[0046] Em modalidades, as composições farmacêuticas incluem 0,1 mg a 30 mg, 0,1 mg a 20 mg, 0,1 mg a 15 mg, 0,5 mg a 25 mg, 0,5 mg a 20 mg, 0,5 a 15 mg, 1 mg a 25 mg, 1 mg 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1,5 mg a 25 mg, 1,5 mg a 20 mg, 1,5 mg a 15 mg, 2 mg a 25 mg, 2 mg a 20 mg, 2 mg a 15 mg, 2,5 mg a 25 mg, 2,5 mg a 20 mg, 2,5 mg a 15 mg, 3 mg a 25 mg, 3 mg a 20 mg, 3 mg a 15 mg de clobazam ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0047] Em modalidades, as composições farmacêuticas incluem 5 mg a 20 mg, 5 mg a 10 mg, 4 mg a 6 mg, 6 mg a 8 mg, 8 mg a 10 mg, 10 mg a 12 mg, 12 mg a 14 mg, 14 mg a 16 mg, 16 mg a

18 mg, ou 18 mg a 20 mg de clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0048] Em modalidades, as composições farmacêuticas incluem 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 7,5 mg, 8 mg, 8,5 mg, 9 mg, 9,5 mg, 10 mg, 10,5 mg, 11 mg, 12 mg, 12,5 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg ou 30 mg de clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou quantidades que são múltiplas dessas doses. Em modalidades, as composições farmacêuticas incluem 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg de clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0049] Em modalidades, a dose adulta de clobazam pode ser 5-60 mg diariamente em doses divididas ou como uma dose única administrada à noite. Por exemplo, a dose adulta de clobazam pode ser 5 a 10 mg, 5 a 20 mg, 5 a 25 mg, 5 a 30 mg, 5 a 35 mg, 5 a 40 mg, 5 a 50 mg, 5 a 55 mg, 10 a 15 mg, 10 a 20 mg, 10 a 25 mg, 10 a 30 mg, 10 a 35 mg, 10 a 40 mg, 10 a 45 mg, 10 a 50 mg, 10 a 55 mg, 10 a 60 mg, 15 a 20 mg, 15 a 25 mg, 15 a 30 mg, 15 a 35 mg, 15 a 40 mg, 15 a 50 mg, 15 a 55 mg, 15 a 60 mg, 20 a 25 mg, 20 a 30 mg, 20 a 35 mg, 20 a 40 mg, 20 a 45 mg, 20 a 50 mg, 20 a 55 mg, 20 a 60 mg, 25 a 30 mg, 25 a 35 mg, 25 a 40 mg, 25 a 50 mg, 25 a 55 mg, 25 a 60 mg, 30 a 35 mg, 30 a 40 mg, 30 a 45 mg, 30 a 50 mg, 30 a 55 mg, 30 a 60 mg, 35 a 40 mg, 35 a 50 mg, 35 a 55 mg, 35 a 60 mg, 40 a 45 mg, 40 a 50 mg, 40 a 55 mg, 40 a 60 mg, 45 a 50 mg, 45 a 55 mg, 45 a 60 mg, 50 a 55 mg, ou 55 a 60 mg, diariamente em doses divididas, como duas vezes ao dia, três vezes ao dia, ou em dose única administrada à

noite.

[0050] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em conjunto ou separadamente, em que o paciente experimenta melhora de pelo menos um sintoma de zumbido para mais de 4 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma de zumbido durante mais de 6 horas após administração do gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e o clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma de zumbido durante mais do que, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração do gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente é fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, melhora de pelo menos um sintoma de zumbido durante pelo menos, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração do gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e o clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente é fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, é fornecida a melhora de pelo menos um sintoma de zumbido durante 12 horas após administração do gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e o clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do

mesmo ao paciente de acordo com a presente revelação.

[0051] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de ASNHL incluindo a administração a um paciente em necessidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em conjunto ou separadamente, em que o paciente experimenta melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL para mais de 4 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL durante mais de 6 horas após a administração do gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e o clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL por mais do que, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração do gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL por pelo menos, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração do gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e o clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente fornecido de acordo com a presente revelação. Em modalidades, é fornecida a melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL durante 12 horas após administração do gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e o clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do

mesmo ao paciente, de acordo com a presente revelação.

[0052] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento da doença de Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em conjunto ou separadamente, em que o paciente experimenta melhora de pelo menos uma doença de Ménière sintoma durante mais de 4 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma da doença de Ménière durante mais de 6 horas após a administração do gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e o clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente é fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, melhora de pelo menos um sintoma de doença de Ménière por mais do que, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração do gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e o clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente é fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora do sintoma da doença de pelo menos um sintoma da doença de Ménière por pelo menos por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração do gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e o clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente fornecido de acordo com a presente revelação. Em modalidades, é fornecida a melhora de pelo menos um sintoma da doença de Ménière durante 12 horas após a administração do

gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e o clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ao paciente de acordo com a presente revelação.

[0053] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora de pelo menos um sintoma de zumbido por mais de 4 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma do zumbido durante mais de 6 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma de zumbido por mais de, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma de zumbido para, pelo menos, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma do zumbido durante 12 horas após administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação.

[0054] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de ASNHL incluindo a administração a um paciente com necessidade de uma composição farmacêutica incluindo

gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL por mais de 4 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL durante mais de 6 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL por mais do que, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma ASNHL para, pelo menos, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração da composição farmacêutica para o paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, é fornecida a melhora de pelo menos um sintoma de ASNHL durante 12 horas após administração da composição farmacêutica ao paciente de acordo com a presente revelação.

[0055] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento da doença de Ménière incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora de pelo menos um sintoma da doença de Ménière durante mais de 4 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente. Em

modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma da doença de Ménière durante mais de 6 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma da doença de Ménière por mais do que, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida em acordo com a presente revelação. Em modalidades, é fornecida uma melhora de pelo menos um sintoma da doença de Ménière durante, pelo menos, por exemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas ou 24 horas após a administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação. Em modalidades, a melhora de pelo menos um sintoma da doença de Ménière durante 12 horas após administração da composição farmacêutica ao paciente ser fornecida de acordo com a presente revelação.

[0056] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora do zumbido no dia seguinte. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de ASNHL, incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma, de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora do ASNHL no dia seguinte. Em modalidades, são fornecidos neste documento métodos de tratamento da doença de Ménière incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma

composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora da doença de Ménière no dia seguinte.

[0057] Em modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo administração a um paciente em necessidade de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo em combinação com clobazam ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora do zumbido no dia seguinte. Em modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de ASNHL incluindo a administração a um paciente em necessidade de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo em combinação com clobazam ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora de ASNHL no dia seguinte. Em modalidades, são fornecidos métodos de tratamento da doença de Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo em combinação com clobazam ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora da doença de Ménière no dia seguinte.

[0058] Em modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e clobazam ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora do zumbido no dia seguinte.

[0059] A Figura 1 mostra os perfis de média aritmética da concentração plasmática-tempo de gaboxadol após doses orais únicas (2,5, 5, 10, 15 e 20 mg) (consulte o Exemplo

1, abaixo) com linhas horizontais A indicando a alteração entre 6 e 12 horas. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo*, em que o perfil plasmático *in vivo* do paciente 6 horas após a administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é reduzido em mais de 50% e o método fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo*, em que o perfil plasmático *in vivo* do paciente 6 horas após a administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é reduzido em mais de 55% e o método fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo*, em que o perfil plasmático *in vivo* do paciente 6 horas após a administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é reduzido em mais de 60% e o método fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a

administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo*, em que o perfil plasmático *in vivo* do paciente 6 horas após a administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é reduzido em mais de 65% e o método fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo*, em que o perfil plasmático *in vivo* do paciente 6 horas após a administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é reduzido em mais de 70% e o método fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo*, em que o perfil plasmático *in vivo* do paciente 6 horas após a administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é reduzido em mais de 75% e o método fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após administração.

[0060] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido em que a quantidade de gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo no paciente, cerca de 4

horas após administração da composição farmacêutica, inferior a cerca de 75% da dose administrada. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos em que a quantidade de gaboxadol ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo no interior do paciente sobre, por exemplo, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, ou 20 horas após a administração da composição farmacêutica é menos de cerca de 75%.

[0061] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido em que a quantidade de gaboxadol ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo no paciente cerca de 4 horas após a administração da composição farmacêutica é inferior a cerca de 80% da dose administrada. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos em que a quantidade de gaboxadol ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo no interior do paciente sobre, por exemplo, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, ou 20 horas após a administração da composição farmacêutica é menos do que cerca de 80% da dose administrada.

[0062] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido em que a quantidade de gaboxadol ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo no paciente cerca de 4 horas após a administração da composição farmacêutica está entre cerca de 65% e cerca de 85% da dose administrada. Em modalidades, a quantidade de gaboxadol ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo no interior do paciente depois de cerca de, por exemplo, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, ou 20 horas após a administração da composição farmacêutica se situa entre cerca de 65% a cerca de 85% da dose administrada.

[0063] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos

de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece uma concentração no plasma *in vivo* 6 horas após administração que seja inferior a 75% do administrada e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece uma concentração no plasma *in vivo* 6 horas após administração que seja inferior a 80% do administrada e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece uma concentração plasmídica *in vivo* 6 horas após administração que seja inferior a 85% do administrada e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece uma concentração no plasma *in vivo* 6 horas após administração que seja inferior a 90% do administrada e fornece melhora do

paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece uma concentração no plasma *in vivo* 6 horas após administração que seja inferior a 95% do administrada e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece uma concentração no plasma *in vivo* 6 horas após administração que seja inferior a 100% do administrada e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração.

[0064] Em modalidades, são aqui descritos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmídico *in vivo*, em que o perfil plasmídico *in vivo* do paciente 6 horas após a administração do gaboxadol ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo é reduzido em mais de 50% e o método fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui descritos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo

administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo*, em que o perfil plasmático *in vivo* do paciente 6 horas após a administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é reduzido em mais de 55% e o método fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui descritos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo*, em que o perfil plasmático *in vivo* do paciente 6 horas após a administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é reduzido em mais de 60% e o método fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui descritos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo*, em que o perfil plasmático *in vivo* do paciente 6 horas após a administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é reduzido em mais de 65% e o método fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui descritos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a

cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo*, em que o perfil plasmático *in vivo* do paciente 6 horas após a administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é reduzido em mais de 70% e o método fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui descritos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo*, em que o perfil plasmático *in vivo* do paciente 6 horas após a administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é reduzido em mais de 75% e o método fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração.

[0065] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière em que a quantidade de gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo no paciente cerca de 4 horas após administração da composição farmacêutica é inferior a cerca de 75% da dose administrada. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos em que a quantidade de gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo no interior do paciente sobre, por exemplo, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, ou 20 horas após a administração da composição farmacêutica é menos de cerca de 75%.

[0066] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière em que a quantidade

de gaboxadol ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo dentro do paciente cerca de 4 horas após administração da composição farmacêutica é menor do que cerca de 80% da dose administrada. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos em que a quantidade de gaboxadol ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo no interior do paciente sobre, por exemplo, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, ou 20 horas após a administração da composição farmacêutica é menos do que cerca de 80% da dose administrada.

[0067] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière em que a quantidade de gaboxadol ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo no paciente cerca de 4 horas após administração da composição farmacêutica encontra-se entre cerca de 65% e cerca de 85% da dose administrada. Em modalidades, a quantidade de gaboxadol ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo no interior do paciente depois de cerca de, por exemplo, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, ou 20 horas após a administração da composição farmacêutica se situa entre cerca de 65% a cerca de 85% da dose administrada.

[0068] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de doença de ASNHL ou Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece uma concentração plasmídica *in vivo* 6 horas após administração que seja inferior a 75% da dose administrada e melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração.

Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de doença de ASNHL ou Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece uma concentração no plasma *in vivo* 6 horas após administração que seja inferior a 80% da dose administrada e melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de doença de ASNHL ou Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece uma concentração no plasma *in vivo* 6 horas após administração que seja inferior a 85% da dose administrada e melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos para o tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece uma concentração plasmídica *in vivo* 6 horas após administração que seja inferior a 90% da dose administrada e melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de doença de ASNHL ou Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece uma concentração no plasma *in vivo* 6 horas

após administração que seja inferior a 95% da dose administrada e melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de doença de ASNHL ou Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece uma concentração no plasma *in vivo* 6 horas após administração que seja inferior a 100% da dose administrada e melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração.

[0069] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* com uma $C_{\text{máx}}$ inferior a cerca de 500 ng/ml. Em modalidades, a composição fornece melhora durante mais de 6 horas após administração ao paciente.

[0070] Em modalidades, a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* com uma $C_{\text{máx}}$ inferior a cerca de, por exemplo, 450 ng/ml, 400 ng/ml 350 ng/ml ou 300 ng/ml e em que a composição fornece melhoras em um ou mais sintomas de zumbido um dia após a administração. Em modalidades, a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* com uma $C_{\text{máx}}$ inferior a cerca de, por exemplo, 250 ng/ml, 200 ng/ml de 150 ng/ml ou 100 ng/ml e em que a composição fornece melhora de um ou mais sintomas de zumbido um dia após a administração.

[0071] Em modalidades, são fornecidos aqui métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma $AUC_{0-\infty}$ de menos do que cerca de 900 ng•h/ml. Em modalidades, a composição fornece melhora de um ou mais sintomas de zumbido um dia após a administração. Em modalidades, as composições fornecem um perfil de plasma *in vivo* que tem uma $AUC_{0-\infty}$ de menos do que cerca de, por exemplo, 850 ng•h/ml, 800 ng•h/ml, 750 ng•h/ml, ou 700 ng•h/ml e em que a composição fornece melhora de um ou mais sintomas de zumbido um dia após a administração. Em modalidades, a composição fornece melhora de um ou mais sintomas de zumbido durante mais de 6 horas após a administração.

[0072] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente com necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma $AUC_{0-\infty}$ inferior a cerca de, por exemplo, 650 ng•h/ml, 600 ng•h/ml, 550 ng•h/ml, 500 ng•h/ml, ou 450 ng•h/ml. Em modalidades, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma $AUC_{0-\infty}$ de menos do que cerca de, por exemplo, 400 ng•h/ml, 350 ng•h/ml, 300 ng•h/ml, 250 ng•h/ml, ou 200 ng•h/ml. Em modalidades, a composição fornece um perfil do plasma *in vivo* que tem uma $AUC_{0-\infty}$ de menos do que cerca de, por exemplo, 150 ng•h/ml, 100 ng•h/ml, 75 ng•h/ml, ou 50 ng•h/ml. Em modalidades, a composição fornece

sintomas de melhora do zumbido por mais do que, por exemplo, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas ou 12 horas, após a administração da composição ao paciente.

[0073] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente com necessidade de uma quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que forneça um perfil plasmático *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 75% do $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido, incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma quantidade de gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, que fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma AUC_{6-12} inferior a 80% do $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido, incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma quantidade de gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, que fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma AUC_{6-12} que é inferior a 85% do $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma de uma quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil de plasma *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 90% do $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16,

18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido que incluem a administração a um paciente em necessidade de uma quantidade de gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma AUC_{6-12} que é inferior a 95% do $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da mesma de uma quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil de plasma *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 100% do $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração.

[0074] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma AUC_{12} que é inferior a 75% da $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 80% da $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a

administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 85% da $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 90% da $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 95% da $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 100% da $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a

administração.

[0075] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil plasmídico *in vivo* com uma AUC_{6-12} que é inferior a 75% da dose administrada e melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 80% da dose administrada e melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 85% da dose administrada e melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 90% da dose administrada e melhora do

paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento do zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 95% da dose administrada e melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* possuindo uma AUC_{6-12} que é inferior a 100% da dose administrada e melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da primeira composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a segunda composição farmacêutica fornece uma perfil de plasma *in vivo* possuindo uma $AUC_{0-\infty}$ média de pelo menos cerca de 20% menor do que a primeira composição farmacêutica.

[0076] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de doença de ASNHL ou Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente

aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* com uma $C_{\text{máx}}$ inferior a cerca de 500 ng/ml. Em modalidades, a composição fornece melhora durante mais de 6 horas após administração ao paciente.

[0077] Em modalidades, a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* que tem uma $C_{\text{máx}}$ inferior a cerca de, por exemplo, 450 ng/ml, 400 ng/ml 350 ng/ml ou 300 ng/ml e em que a composição fornece melhora de um ou mais sintomas de ASNHL ou doença de Ménière um dia após a administração. Em modalidades, a composição fornece um perfil de plasma *in vivo* que tem uma $C_{\text{máx}}$ inferior a cerca de, por exemplo, 250 ng/ml, 200 ng/ml de 150 ng/ml ou 100 ng/ml e em que a composição fornece melhora de um ou mais sintomas de ASNHL ou doença de Ménière um dia após a administração.

[0078] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de doença de ASNHL ou Ménière, incluindo a administração a um paciente com necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma $AUC_{0-\infty}$ inferior a cerca de 900 ng•h/ml. Em modalidades, a composição fornece melhora de um ou mais sintomas de ASNHL ou doença de Ménière um dia depois da administração. Em modalidades, as composições fornecem um perfil de plasma *in vivo* que tem uma $AUC_{0-\infty}$ de menos do que cerca de, por exemplo, 850 ng•h/ml, 800 ng•h/ml, 750 ng•h/ml, ou 700 ng•h/ml e em que a composição fornece melhora de um ou mais sintomas de ASNHL ou doença de Ménière um dia após a administração. Em

modalidades, a composição fornece melhora de um ou mais sintomas da doença ASNHL ou de Ménière durante mais de 6 horas após a administração.

[0079] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de doença de ASNHL ou Ménière, incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma $AUC_{0-\infty}$ inferior a sobre, por exemplo, 650 ng•h/ml, 600 ng•h/ml, 550 ng•h/ml, 500 ng•h/ml, ou 450 ng•h/ml. Em modalidades, a composição fornece um perfil do plasma *in vivo* que tem uma $AUC_{0-\infty}$ de menos do que cerca de, por exemplo, 400 ng•h/ml, 350 ng•h/ml, 300 ng•h/ml, 250 ng•h/ml, ou 200 ng•h/ml. Em modalidades, a composição fornece um perfil do plasma *in vivo* que tem uma $AUC_{0-\infty}$ de menos do que cerca de, por exemplo, 150 ng•h/ml, 100 ng•h/ml, 75 ng•h/ml, ou 50 ng•h/ml. Em modalidades, a composição fornece sintomas de melhora da ASNHL ou doença de Ménière por mais do que, por exemplo, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas ou 12 horas, após a administração da composição ao paciente.

[0080] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo a administração a um paciente com necessidade de uma quantidade de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma AUC_{6-12} inferior a 75% da C_{\max} e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em

modalidades, são aqui fornecidos métodos para o tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma AUC_{6-12} inferior a 80% da $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de doença de ASNHL ou de Ménière, incluindo administração a um paciente em necessidade de uma quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, que fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma AUC_{6-12} inferior a 85% da $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo a administração a um paciente com necessidade de uma quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que forneça um perfil plasmático *in vivo* com uma AUC_{6-12} inferior a 90% da $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos para o tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo a administração a um paciente com necessidade de uma quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que forneça um perfil plasmático *in vivo* com uma AUC_{6-12} inferior a 95% da $C_{máx}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de doença de ASNHL ou de Ménière

incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo que fornece um perfil de plasma *in vivo* com uma AUC_{6-12} que é inferior a 100% da $C_{m\acute{a}x}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração.

[0081] Em modalidades, são fornecidos aqui métodos para tratar a doença de Ménière ASNHL ou incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma AUC_{6-12} que é menos superior a 75% da $C_{m\acute{a}x}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos para tratar a doença de Ménière ASNHL ou incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma AUC_{6-12} que é menos superior a 80% da $C_{m\acute{a}x}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos para tratar a doença de Ménière ASNHL ou incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma AUC_{6-12} que é menos superior a 85% da $C_{m\acute{a}x}$ e fornece melhora do paciente por mais de

6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos para tratar a doença de Ménière ASNHL ou incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma AUC_{6-12} que é menos superior a 90% da $C_{m\acute{a}x}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos para tratar a doença de Ménière ASNHL ou incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma AUC_{6-12} que é menos superior a 95% da $C_{m\acute{a}x}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos para tratar a doença de Ménière ASNHL ou incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma AUC_{6-12} que é menos superior a 100% da $C_{m\acute{a}x}$ e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração.

[0082] Em modalidades, são fornecidos aqui métodos para tratar a doença de Ménière ASNHL ou incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma AUC_{6-12} que é menos superior a 75% da dose administrada e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos para tratar a doença de Ménière ASNHL ou incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma AUC_{6-12} que é menos do que 80% da dose administrada e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos para tratar a doença de Ménière ASNHL ou incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma AUC_{6-12} que é menos do que 85% da dose administrada e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos para tratar a doença de Ménière ASNHL ou incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma AUC_{6-12} que é menos superior a 90% da dose administrada e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos para

tratar a doença de Ménière ASNHL ou incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma AUC_{6-12} que é menos superior a 95% da dose administrada e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são fornecidos aqui métodos para tratar a doença de Ménière ASNHL ou incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma AUC_{6-12} que é menos do que 100% da dose administrada e fornece melhora do paciente por mais de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ou 24 horas após a administração. Em modalidades, são aqui descritos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade da primeira composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que o segundo farmacêutico composição fornece um perfil de plasma *in vivo* com uma $AUC_{0-\infty}$ média de pelo menos cerca de 20% menor do que a primeira composição farmacêutica.

[0083] Em modalidades, a primeira e/ou a segunda composições farmacêuticas são administradas uma vez, duas ou três vezes ao dia, ou em dias alternados. Em modalidades, a primeira ou a segunda composição farmacêutica é fornecida ao paciente à

noite. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica inclui uma quantidade de gaboxadol que é pelo menos um terço da quantidade de gaboxadol fornecida na primeira composição farmacêutica. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica inclui uma quantidade de gaboxadol que é pelo menos metade da quantidade de gaboxadol fornecida na primeira composição farmacêutica. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica inclui clozapam ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica inclui clobazam ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0084] Em modalidades, a primeira ou a segunda composição farmacêutica é fornecida ao paciente uma vez à noite e uma de manhã. Em modalidades, a quantidade total de gaboxadol ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo administrado a um indivíduo em um período de 24 horas de 1 mg a 30 mg. Em modalidades, a quantidade total de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo administrado a um indivíduo em um período de 24 horas é de 1 mg a 20 mg. Em modalidades, a quantidade total de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo administrado a um indivíduo em um período de 24 horas é 10 mg, 15 mg ou 20 mg. Em modalidades, a quantidade total de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo administrado a um indivíduo em um período de 24 horas é de 20 mg.

[0085] Em modalidades, a primeira e/ou a segunda composição farmacêutica pode ser fornecida com perfis de liberação imediata, liberação retardada, liberação prolongada ou liberação modificada. A primeira e a segunda composições

farmacêuticas podem ser fornecidas ao mesmo tempo ou separadas por um intervalo de tempo, por exemplo, 6 horas, 12 horas, etc. Em modalidades, a primeira e segunda composições farmacêuticas podem ser fornecidas com diferentes perfis de libertação de fármaco para criar um perfil de libertação de duas fases. Por exemplo, a primeira composição farmacêutica pode ser fornecida com um perfil de libertação imediata e a segunda composição farmacêutica pode fornecer um perfil de libertação prolongada. Em modalidades, uma ou ambas da primeira e da segunda composições farmacêuticas podem ser fornecidas com um perfil de libertação prolongada ou de libertação retardada. Tais composições podem ser fornecidas como formulações pulsáteis, comprimidos multicamadas ou cápsulas contendo comprimidos, contas, grânulos, etc. Em modalidades, a primeira composição farmacêutica é uma composição de libertação imediata. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica é uma composição de libertação imediata. Em modalidades, a primeira e a segunda composições farmacêuticas são fornecidas como composições separadas de libertação imediata, por exemplo, comprimidos ou cápsulas. Em modalidades, a primeira e segunda composição farmacêutica são fornecidas com 12 horas de intervalo.

[0086] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da primeira composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a segunda composição farmacêutica fornece uma *no* perfil de plasma *in vivo* que tem uma

AUC_{0-∞} de pelo menos cerca de, por exemplo, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% ou 50% menor que a primeira composição farmacêutica. Em modalidades, a composição fornece melhora de um ou mais sintomas de zumbido um dia após a administração. Por exemplo, a composição pode fornecer melhora de um ou mais sintomas durante mais do que cerca de, por exemplo, 6 horas, 8 horas, 10 horas ou 12 horas após a administração da primeira e/ou segunda composição farmacêutica.

[0087] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade da primeira composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a segunda composição farmacêutica fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma AUC_{0-∞} média inferior a cerca de 900 ng•h/ml. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica que fornece um perfil de plasma *in vivo* que tem uma AUC_{0-∞} de menos do que cerca de, por exemplo, 800 ng•h/ml, 750 ng•h/ml, 700 ng•h/ml, 650 ng•h/ml, ou 600 ng•h/ml. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma AUC_{0-∞} inferior a cerca de, por exemplo, 550 ng•h/ml, 500 ng•h/ml, 450 ng•h/ml, 400 ng•h/ml, ou 350 ng•h/ml. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica que fornece um perfil de plasma *in vivo* que tem uma AUC_{0-∞} menor que cerca de, por exemplo, 300 ng•h/ml, 250 ng•h/ml, 200 ng•h/ml, 150 ng•h/ml, ou 100 ng•h/ml. Em modalidades, a primeira e a segunda composições farmacêuticas são administradas em que as

composições fornecem melhora do funcionamento do dia seguinte do paciente. Em modalidades, a primeira composição farmacêutica fornece melhora de um ou mais sintomas durante mais do que, por exemplo, 6 horas, 8 horas ou 12 horas após a administração da primeira composição farmacêutica.

[0088] Em modalidades, são fornecidos aqui métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade do mesmo uma primeira composição farmacêutica incluindo o gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica, incluindo o gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a primeira composição fornece uma *em* perfil de plasma vivo com uma $C_{máx}$ que é mais do que cerca de 50% maior do que a $C_{máx}$ fornecida pela administração da segunda composição farmacêutica. Como usado no presente documento, a $C_{máx}$ fornecida pela administração da segunda composição farmacêutica pode ou não incluir a contribuição do perfil do plasma da primeira composição farmacêutica. Em modalidades, a administração da segunda composição farmacêutica não inclui a contribuição do perfil plasmático da primeira composição farmacêutica. Em modalidades, a primeira composição fornece um perfil de plasma *in vivo* que tem uma $C_{máx}$ que é mais do que cerca de, por exemplo, 60%, 70%, 80% ou 90% maior que a $C_{máx}$ fornecida pela administração da segunda composição farmacêutica.

[0089] Em modalidades, o $T_{máx}$ da primeira composição farmacêutica é inferior a 3 horas. Em modalidades, o $T_{máx}$ da primeira composição farmacêutica é inferior a 2,5 horas. Em modalidades, o $T_{máx}$ da primeira composição farmacêutica é inferior

a 2 horas. Em modalidades, o $T_{máx}$ da primeira composição farmacêutica é inferior a 1,5 horas. Em modalidades, o $T_{máx}$ da primeira composição farmacêutica é inferior a 1 hora.

[0090] Em modalidades, a primeira composição farmacêutica fornece uma dissolução de pelo menos cerca de 80% nos primeiros 20 minutos de administração a um paciente em necessidade. Em modalidades, a primeira composição farmacêutica fornece uma dissolução de, pelo menos, cerca de 85%, 90% ou 95% nos primeiros 20 minutos de administração a um paciente em necessidade. Em modalidades, a primeira composição farmacêutica fornece uma dissolução de pelo menos 80% nos primeiros 10 minutos de administração a um paciente em necessidade.

[0091] Em modalidades, são aqui descritos métodos de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade da primeira composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que o segundo farmacêutico composição fornece um perfil de plasma *in vivo*, que tem uma $AUC_{0-\infty}$ de pelo menos cerca de, por exemplo, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% ou 50% menor que a primeira composição farmacêutica. Em modalidades, a composição fornece melhora de um ou mais sintomas de ASNHL ou doença de Ménière um dia depois da administração. Por exemplo, a composição pode fornecer melhora de um ou mais sintomas durante mais do que cerca de, por exemplo, 6 horas, 8 horas, 10 horas ou 12 horas após a administração da primeira e/ou segunda composição farmacêutica.

[0092] Em modalidades, são aqui descritos métodos

de tratamento de ASNHL ou doença de Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade da primeira composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que o segundo farmacêutico composição fornece um perfil de plasma *in vivo* com uma $AUC_{0-\infty}$ média inferior a cerca de 900 ng•h/ml. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica que fornece um perfil de plasma *in vivo* que tem uma $AUC_{0-\infty}$ de menos do que cerca de, por exemplo, 800 ng•h/ml, 750 ng•h/ml, 700 ng•h/ml, 650 ng•h/ml, ou 600 ng•h/ml. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica fornece um perfil plasmático *in vivo* com uma $AUC_{0-\infty}$ inferior a cerca de, por exemplo, 550 ng•h/ml, 500 ng•h/ml, 450 ng•h/ml, 400 ng•h/ml ou 350 ng • h/ml. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica que fornece um perfil de plasma *in vivo* que tem uma $AUC_{0-\infty}$ de menos do que cerca de, por exemplo, 300 ng•h/ml, 250 ng•h/ml, 200 ng•h/ml, 150 ng•h/ml, ou 100 ng•h/ml. Em modalidades, a primeira e a segunda composições farmacêuticas são administradas em que as composições fornecem melhora do funcionamento do dia seguinte do paciente. Em modalidades, a primeira composição farmacêutica fornece melhora de um ou mais sintomas de ASNHL ou doença de Ménière por mais do que, por exemplo, 6 horas, 8 horas ou 12 horas após a administração da primeira composição farmacêutica.

[0093] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de doença de ASNHL ou Ménière incluindo administração a um paciente em necessidade de uma primeira

composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que a primeira composição fornece um perfil plasmídico *in vivo* com uma $C_{máx}$ que é maior que cerca de 50% maior que a $C_{máx}$ fornecida pela administração da segunda composição farmacêutica. Como usado no presente documento, a $C_{máx}$ fornecida pela administração da segunda composição farmacêutica pode ou não incluir a contribuição do perfil do plasma da primeira composição farmacêutica. Em modalidades, a administração da segunda composição farmacêutica não inclui a contribuição do perfil plasmático da primeira composição farmacêutica. Em modalidades, a primeira composição fornece um perfil de plasma *in vivo* que tem uma $C_{máx}$ que é maior que cerca de, por exemplo, 60%, 70%, 80% ou 90% maior que a $C_{máx}$ fornecida pela administração da segunda composição farmacêutica.

[0094] Em modalidades, a primeira e/ou a segunda composição farmacêutica são dosagens subterapêuticas. Uma dosagem subterapêutica é uma quantidade de sal farmaceuticamente aceitável do gaboxadol que é inferior à quantidade requerida para um efeito terapêutico. Em modalidades, uma dosagem subterapêutica é uma quantidade de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo por gaboxadol que, por si só, não pode fornecer melhora de pelo menos um sintoma do zumbido, mas é suficiente para manter essa melhora. Em modalidades, uma dosagem subterapêutica é uma quantidade de sal farmaceuticamente aceitável do gaboxadol, que por si só pode não fornecer melhora de, pelo menos, um sintoma de ASNHL ou doença de Ménière, mas é suficiente para manter essa melhora. Em

modalidades, os modos fornecem a administração de uma primeira composição farmacêutica que fornece melhora de pelo menos um sintoma do zumbido e uma segunda composição que mantém a melhora. Em modalidades, os métodos fornecem a administração de uma primeira composição farmacêutica que fornece melhora de pelo menos um sintoma da doença de ASNHL ou de Ménière e uma segunda composição que mantém a melhora. Em modalidades, após a administração da primeira composição farmacêutica, a segunda composição farmacêutica pode fornecer um efeito sinérgico para melhorar pelo menos um sintoma do zumbido. Em modalidades, após a administração da primeira composição farmacêutica, a segunda composição farmacêutica pode fornecer um efeito sinérgico para melhorar pelo menos um sintoma da ASNHL ou da doença de Ménière. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica pode fornecer um efeito sinérgico para melhorar pelo menos um sintoma do zumbido. Em modalidades, a segunda composição farmacêutica pode fornecer um efeito sinérgico para melhorar pelo menos um sintoma da ASNHL ou da doença de Ménière.

[0095] Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de zumbido incluindo a administração a um paciente em necessidade de uma composição farmacêutica incluindo uma primeira dosagem farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora durante mais de 6 horas após administração e uma segunda substância farmacêutica incluindo uma dosagem subterapêutica de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em modalidades, são aqui fornecidos métodos de tratamento de doença de ASNHL ou Ménière incluindo administração a um paciente em

necessidade de uma composição farmacêutica incluindo uma primeira dosagem farmacêutica incluindo gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a composição fornece melhora durante mais de 6 horas após administração e uma segunda composição farmacêutica incluindo uma dosagem subterapêutica de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0096] A administração da primeira e da segunda composições farmacêuticas pode ser separada por um intervalo de tempo para alcançar melhora a longo prazo em pelo menos um sintoma do zumbido. Em modalidades, a primeira e a segunda composições farmacêuticas podem ser administradas com 6 horas de intervalo. Em modalidades, a primeira e a segunda composições farmacêuticas podem ser administradas com 12 horas de intervalo. Em modalidades, a primeira e a segunda composições farmacêuticas podem ser administradas dentro de, por exemplo, 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, etc., em modalidades, a primeira e a segunda composições farmacêuticas podem ser administradas separados por, pelo menos, por exemplo, 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, etc. Em modalidades fornecida melhora de pelo menos um sintoma do zumbido durante mais de 8 horas após a administração ao paciente. Em modalidades, é fornecida melhora para mais do que cerca de, por exemplo, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas, ou 24 horas após a administração ao paciente. Em modalidades, é fornecida melhora de pelo menos um sintoma do zumbido durante mais de 8 horas após a administração ao paciente. Em modalidades, é fornecida melhora para mais do que cerca de, por exemplo, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas, ou 24 horas após a administração ao paciente.

[0097] A administração da primeira e da segunda composições farmacêuticas pode ser separada por um intervalo de tempo para alcançar melhora a longo prazo em pelo menos um sintoma de ASNHL ou doença de Ménière. Em modalidades, a primeira e segunda composição farmacêutica podem ser administradas com 6 horas de intervalo. Em modalidades, a primeira e segunda composição farmacêutica podem ser administradas com 12 horas de intervalo. Em modalidades, a primeira e a segunda composições farmacêuticas podem administrado dentro de, por exemplo, 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, etc., em modalidades, a primeira e a segunda composições farmacêuticas podem ser administradas separadas por pelo menos, por exemplo, 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, etc. Em modalidades, fornecida melhora de pelo menos um sintoma da ASNHL ou da doença de Ménière durante mais de 8 horas após a administração ao paciente. Em modalidades, melhora para mais do que cerca de, por exemplo, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas, ou 24 horas após a administração ao paciente é fornecida. Em modalidades, é fornecida melhora de pelo menos um sintoma da ASNHL ou da doença de Ménière durante mais de 8 horas após a administração ao paciente. Em modalidades, é fornecida melhora por mais do que cerca de, por exemplo, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas, ou 24 horas após a administração ao paciente.

[0098] Em modalidades, a primeira composição farmacêutica e/ou a segunda composição farmacêutica incluem cerca de 0,1 mg a cerca de 40 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. A quantidade de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo na primeira

composição farmacêutica e na segunda composição farmacêutica pode ser a mesma ou diferente. Em modalidades, a administração da primeira e segunda composição farmacêutica pode fornecer um efeito sinérgico para melhorar pelo menos um sintoma do zumbido. Em modalidades, a administração da primeira e segunda composição farmacêutica pode fornecer um efeito sinérgico para melhorar pelo menos um sintoma da ASNHL ou da doença de Ménière.

[0099] Em modalidades, a primeira e/ou a segunda composição farmacêutica inclui 0,1 mg a 25 mg, 0,1 mg a 20 mg, 0,1 mg a 15 mg, 0,5 mg a 25 mg, 0,5 mg a 20 mg, 0,5 a 15 mg, 1 mg para 25 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1,5 mg a 25 mg, 1,5 mg a 20 mg, 1,5 mg a 15 mg, 2 mg a 25 mg, 2 mg a 20 mg, 2 mg a 15 mg, 2,5 mg a 25 mg, 2,5 mg a 20 mg, 2,5 mg a 15 mg, 3 mg a 25 mg, 3 mg a 20 mg, ou 3 mg a 15 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00100] Em modalidades, a primeira e/ou a segunda composição farmacêutica incluem 5 mg a 15 mg, 5 mg a 10 mg, 4 mg a 6 mg, 6 mg a 8 mg, 8 mg a 10 mg, 10 mg a 12 mg, 12 mg a 14 mg, 14 mg a 16 mg, 16 mg a 18 mg, ou 18 mg a 20 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00101] Em modalidades, a primeira e/ou a segunda composição farmacêutica incluem 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou quantidades que são múltiplos de tais doses. Em modalidades, as primeiras composições farmacêuticas incluem 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em modalidades, as segundas

composições farmacêuticas incluem 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg de gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00102] A menos que definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm os mesmos significados que os normalmente entendidos por um perito na técnica ao qual pertence a presente revelação.

[00103] O termo "cerca de" ou "aproximadamente" como usado no presente documento significa dentro de um intervalo de erro aceitável para o valor particular como determinado por um especialista na técnica, que dependerá em parte de como o valor é medido ou determinado, isto é, as limitações do sistema de medição. Por exemplo, "cerca de" pode significar dentro de 3 ou mais de 3 desvios padrão, de acordo com a prática na arte. Alternativamente, "cerca de" pode significar um intervalo de até 20%, até 10%, até 5% e/ou até 1% de um determinado valor. Alternativamente, particularmente em relação a sistemas ou processos biológicos, o termo pode significar dentro de uma ordem de grandeza, de preferência dentro de 5 vezes, e mais preferivelmente dentro de 2 vezes, de um valor.

[00104] "Melhora" se refere ao tratamento do zumbido, ASNHL ou doença de Ménière medido em relação a pelo menos um sintoma.

[00105] "Melhora de um ou mais sintomas de zumbido, ASNHL ou doença de Ménière um dia após a administração" se refere à melhora de que o efeito benéfico de pelo menos um sintoma dura por um período de tempo, por exemplo, 6 horas, 12 horas, 24 horas etc.

[00106] "PK" se refere ao perfil farmacocinético. A $C_{m\acute{a}x}$ é definida como a maior concentração plasmática de fármaco estimada durante uma experiência (ng/ml). $T_{m\acute{a}x}$ é definido como o tempo em que $C_{m\acute{a}x}$ é estimada (min). $AUC_{0-\infty}$ é a área total sob a curva da concentração plasmática do fármaco-tempo, desde a administração do fármaco até o fármaco ser eliminado (ng·h/ml). A área sob a curva é governada pela folga. A folga é definida como o volume de sangue ou plasma que é totalmente eliminado do seu conteúdo de droga por unidade de tempo (ml/min).

[00107] "Tratar" ou "tratamento" se refere ao alívio ou retardo do aparecimento de sintomas clínicos de uma doença ou condição em um indivíduo que pode ser afetado ou predisposto para a doença ou condição, mas que ainda não sofre ou exibe sintomas clínicos ou subclínicos da doença ou condição. Em certas modalidades, "tratar" ou "tratamento" pode referir-se à prevenção do aparecimento de sintomas clínicos de uma doença ou condição em um indivíduo que pode ser afligido ou predisposto à doença ou condição, mas ainda não experimenta ou exibe sintomas clínicos ou subclínicos da doença ou condição. "Tratar" ou "tratamento" também se refere à inibição da doença ou condição, por exemplo, interromper ou reduzir o seu desenvolvimento ou pelo menos um sintoma clínico ou subclínico do mesmo. "Tratar" ou "tratamento" se refere ainda ao alívio da doença ou condição, por exemplo, causando a regressão da doença ou condição ou pelo menos um dos seus sintomas clínicos ou subclínicos. O benefício para um indivíduo a ser tratado pode ser estatisticamente significativo, matematicamente significativo, ou pelo menos perceptível ao indivíduo e/ou ao médico. No entanto, o tratamento profilático

(preventivo) e terapêutico (curativo) são dois aspectos separados da revelação aqui apresentada.

[00108] "Farmaceuticamente aceitável" se refere a entidades moleculares e composições que são "geralmente consideradas como seguras" - por exemplo, que são fisiologicamente toleráveis e não produzem tipicamente uma reação alérgica ou similar, como perturbações gástricas e semelhantes, quando administradas a um ser humano. Em modalidades, esse termo se refere a entidades moleculares e composições aprovadas por uma agência reguladora do governo federal ou estadual, como a lista GRAS sob a seção 204(s) e 409 da Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, que está sujeita a revisão pré-comercialização e aprovação pela FDA ou listas similares, a Farmacopeia dos EUA ou outra farmacopeia geralmente reconhecida para uso em animais, e mais particularmente em seres humanos.

[00109] "Quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma dosagem suficiente para aliviar um ou mais sintomas de um distúrbio, doença ou condição sendo tratada, por exemplo, zumbido, ASNHL ou doença de Ménière, ou para fornecer um resultado efeito farmacológico e/ou fisiológico desejado.

[00110] "Coadministrado com", "em combinação com", "uma combinação de" ou "administrado junto" pode ser usado de forma intercambiável e significar que dois ou mais agentes são administrados no curso da terapia. Os agentes podem ser administrados em conjunto ao mesmo tempo ou separadamente em intervalos espaçados. Os agentes podem ser administrados em uma forma de dosagem única ou em formas de dosagem separadas.

[00111] "Paciente que precisa disso" inclui indivíduos que foram diagnosticados com zumbido. Os métodos podem ser fornecidos a qualquer indivíduo incluindo, por exemplo, em que o paciente é um recém-nascido, lactente, um paciente pediátrico (6 meses a 12 anos), um adolescente (12 a 18 anos) ou adulto (acima de 18 anos). "Paciente" e "indivíduo" podem ser usados de forma intercambiável aqui.

EXEMPLOS

[00112] Os Exemplos aqui fornecidos são incluídos unicamente para aumentar a revelação aqui e não devem ser considerados como limitantes em qualquer aspecto.

EXEMPLO 1

[00113] O Exemplo seguinte fornece os perfis de concentração no plasma e a proporcionalidade da dose de monohidrato de gaboxadol após doses orais únicas variando entre 2,5 e 20 mg. A biodisponibilidade absoluta de cápsulas de monohidrato de gaboxadol variando de 2,5 a 20 mg também é avaliada.

[00114] Este estudo foi composto por grupos separados de 10 indivíduos adultos saudáveis (pelo menos 4 de cada gênero) que participaram em um estudo cruzado, aleatorizado, em dupla ocultação, com 6 períodos, concebido para avaliar a proporcionalidade da dose e biodisponibilidade absoluta de 5 doses orais únicas de gaboxadol ao longo do intervalo de dose de 2,5 a 20 mg. A ordem em que os indivíduos receberam as 5 doses orais únicas de gaboxadol (2,5; 5; 10; 15 e 20 mg) foi randomizada nos Períodos de Tratamento 1 a 5. Esperava-se que cada indivíduo completasse todos os 6 períodos de tratamento e que houvesse um intervalo de pelo menos 4 dias entre cada período de tratamento.

[00115] Cada dosagem oral dentro dos Períodos de Tratamento consistiu em 2 cápsulas de medicamento de teste tomadas simultaneamente em cada dosagem programada. As designações de tratamento para as fármacos do estudo administradas por via oral foram as seguintes: Tratamento A - uma cápsula de 2,5 mg de gaboxadol e uma cápsula de placebo correspondente; Tratamento B - uma cápsula de gaboxadol de 5 mg e 1 cápsula de placebo correspondente; Tratamento C - uma cápsula de 10 mg de gaboxadol e 1 cápsula de placebo correspondente; Tratamento D - uma cápsula de 15 mg de gaboxadol e 1 cápsula de placebo correspondente; e Tratamento E - 20 mg de gaboxadol (duas cápsulas de 10 mg de gaboxadol). Os indivíduos receberam o medicamento em estudo após um jejum noturno com 240 ml de água pela manhã, aproximadamente às 8:00 da manhã. A água foi permitida *ad libitum* exceto dentro de 1 hora antes e após a administração do fármaco do estudo. Nenhum alimento foi permitido por 4 horas após a dose.

[00116] Para cada indivíduo em cada tratamento, foram coletadas amostras de plasma e urina ao longo de 16 horas após a dosagem para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos (por exemplo, AUC, C máx, Tmáx, t_{1/2} aparente, excreção urinária cumulativa, depuração renal, depuração e volume de distribuição em estado estacionário, conforme apropriado). A AUC e a C_{máx} do gaboxadol foram ajustadas à potência para facilitar a comparação de dados farmacocinéticos entre os estudos. A Tabela 1 fornece os parâmetros farmacocinéticos ajustados de potência individuais do gaboxadol após doses orais únicas (2,5, 5, 10, 15 e 20 mg).

TABELA 1

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DO GABOXADOL APÓS
ADMINISTRAÇÃO ORAL E IV

Parâmetro	Média geométrica (N = 10)						Inclinação (IC de 90%) ††
	2,5 mg	5 mg	10 mg Oral	10 mg IV	15 mg	20 mg	
AUC _{0-∞} (ng · h/ml)	90	171	346	380	539	669	0,98 (0,95, 1,01)
C _{máx} (ng/ml) †	61	110	232	212	382	393	0,95 (0,88, 1,02)
T _{máx} (h) ‡	0,5	0,6	0,5	-	0,5	0,6	
Aparente t _{1/2} (h) §	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 (%) (IC de 90%) #	92% (0,86, 0,97)						

† C_{coi} (ng/ml) para 10 mg.IV.
‡ Mediana.
§ média harmônica.
¶ CL (ml/min) para 10 mg IV.
Biodisponibilidade relativa à referência de 10 mg por via intravenosa, com base em doses orais combinadas ajustadas à dose (para 10 mg)
Valores AUC_{0-∞}.
†† Avaliação da proporcionalidade da dose apenas em tratamentos orais.

[00117] A Figura 2 mostra os perfis de média aritmética da concentração plasmática-tempo de gaboxadol após doses orais únicas (2,5, 5, 10, 15 e 20 mg). A biodisponibilidade do gaboxadol é de aproximadamente 92%. A AUC_{0-∞} e C_{máx} plasmática do gaboxadol mostram aumentos proporcionais da dose e parecem ser lineares em todo o intervalo de dose examinado, desde 2,5 a 20 mg. O tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas (T_{máx} 30-60 min) e a semivida (t_{1/2} de 1,5 h) para o gaboxadol parecem ser independentes da dose ao longo do intervalo posológico do gaboxadol de 2,5 a 20 mg. A excreção de gaboxadol é principalmente via urina, onde 96,5% da dose é recuperada; 75%

é recuperado dentro de 4 horas após a administração.

EXEMPLO 2

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS RESIDUAIS RESULTANTES DA
ADMINISTRAÇÃO DE GABOXADOL

[00118] Este estudo foi duplo-cego, em dupla ocultação, randomizado, ativo e controlado por placebo, de dose única, estudo cruzado de 3 períodos, seguido por um estudo aberto, de dose única, período único em idosos saudáveis do sexo masculino e feminino. Os indivíduos foram randomizados para cada um dos 3 tratamentos (Tratamentos A, B e C) a serem administrados de uma maneira cruzada ao longo dos primeiros 3 períodos de tratamento. Para o Tratamento A, os indivíduos receberam uma dose única de gaboxadol 10 mg; para o Tratamento B, os indivíduos receberam uma dose única de 30 mg de flurazepam; e para o Tratamento C, os indivíduos receberam uma dose única de placebo. As doses foram administradas por via oral ao deitar no dia 1. Os indivíduos foram domiciliados desde o início da noite até às 36 horas após a dose (manhã do Dia 3) durante cada período de tratamento. Os indivíduos que participaram dos períodos de tratamento 1-3 participaram de um quarto período de tratamento. Nesse período, uma dose única de gaboxadol 10 mg (Tratamento D) foi administrada oralmente de um modo aberto na manhã do Dia 1 para a PK do gaboxadol. Houve pelo menos um intervalo de 14 dias entre as doses de períodos consecutivos de tratamento. Participaram do estudo indivíduos saudáveis, idosos, do sexo masculino e feminino, entre 65 e 80 anos de idade, com um Mini Mental Status 24, pesando no mínimo 55 kg.

[00119] Todos os indivíduos receberam 10 mg de

cápsulas de mono-hidrato de gaboxadol e 30 mg de flurazepam (fornecidos em cápsulas de 2 x 15 mg), tendo sido fornecido um placebo correspondente para gaboxadol e flurazepam.

[00120] Os desfechos primários avaliados incluíram farmacodinâmica (medição do desempenho psicomotor, memória, atenção e sonolência diurna na seguinte dosagem pós meio-dia), farmacocinética do gaboxadol e segurança. O gaboxadol (dose única de 10 mg) não mostrou efeito residual 9 horas após a dose nos desfechos primários do Choice Reaction Time and Critical Flicker Fusion, enquanto que o Flurazepam (30 mg dose única) mostrou efeito significativo nos mesmos testes. Além disso, o gaboxadol não mostrou nenhum sinal de efeitos residuais em outras medidas aplicadas no estudo (Teste de Latência Múltipla do Sono (MSLT); Teste de substituição de símbolo de dígitos (DSST), Rastreamento, Testes de memória, Body Sway e Leeds Sleep Evaluation Questionnaire).

EXEMPLO 3

ESTUDO DO DESEMPENHO DE CONDUÇÃO APÓS ADMINISTRAÇÃO DE GABOXADOL

[00121] Este estudo foi um estudo duplo-cego, randomizado, placebo e controle ativo cruzado de 5 vias para investigar o efeito da dosagem da noite e meio da noite de gaboxadol no desempenho de condução. Os participantes do estudo incluíram indivíduos saudáveis, homens e mulheres entre 21 e 45 anos de idade, com uma carteira de motorista válida por pelo menos 3 anos.

[00122] Os efeitos do gaboxadol no desempenho de condução foram investigados usando a condução real no cenário da

estrada. Os indivíduos receberam 15 mg de gaboxadol, à noite, antes de dormir ou às 4 horas da madrugada, após uma chamada de despertar. Após uma bateria de testes cognitivos e psicomotores, o teste de direção começou às 9h e durou uma hora. Gaboxadol 15 mg teve um efeito prejudicial clinicamente relevante na condução após administração no meio da noite.

[00123] Após a dose da noite, observou-se um efeito estatisticamente significativo do gaboxadol 15 mg na condução. No entanto, esse efeito foi menor do que o efeito observado em uma concentração de álcool no sangue de 0,05%, o limite de concentração em que a condução é proibida na maioria dos países europeus. Houve geralmente um efeito numericamente maior após zopiclona (7,5 mg) e zolpidem (10 mg) administrados à noite e no meio da noite, respectivamente. Tanto a dose da noite como a dose do meio da noite de gaboxadol foram bem toleradas, sendo os acontecimentos adversos mais frequentes tonturas, náuseas e sonolência no tratamento durante a noite e dores de cabeça e sonolência no tratamento noturno.

[00124] Os indivíduos da referência ativa zopiclona tiveram um efeito numericamente maior no mesmo teste. Não houve efeito sobre o teste de memória, oscilação corporal, DSST ou rastreamento crítico, enquanto o zopiclona teve efeito em vários desses testes.

EXEMPLO 4

ESTUDO DO DESEMPENHO DIURNO APÓS A RESTRIÇÃO DO SONO

[00125] Este estudo foi de 4 noites, em grupos paralelos, randomizado, duplo-cego (com cegueira interna), placebo-controlado, dose fixa estudo para avaliar os efeitos do

gaboxadol no desempenho diurno em adultos saudáveis submetidos a uma restrição de sono por 5 horas. O estudo incluiu um período de acompanhamento de placebo de 2 noites em dupla ocultação, um período de tratamento de 4 noites em dupla ocultação durante o qual o sono foi restringido a 5 horas e um período de eliminação de placebo de 2 noites em ocultação. O estudo incluiu voluntários saudáveis do sexo masculino e feminino com idade entre os 18 e os 55 anos de idade.

[00126] Período de run-in de 2 noites: todos os pacientes receberam placebo

[00127] Período de tratamento duplo-cego de 4 noites: Os pacientes foram randomizados para gaboxadol 15 mg ou placebo

[00128] Período de run-out de 2 noites: todos os pacientes receberam placebo

[00129] Os desfechos primários incluíram observações baseadas na avaliação do teste de latência múltipla do sono (MSLT) e do sono de ondas lentas (SWS). O objetivo primário foi avaliar a eficácia do gaboxadol (15 mg) comparado ao placebo na redução da propensão diurna ao sono medida pelo MSLT. Os pacientes com gaboxadol tiveram significativamente menos sonolência diurna durante o período de restrição ao sono do que os participantes do placebo ($p = 0,047$, 1 face). O MSLT foi em média 2,01 minutos a mais para indivíduos tratados com gaboxadol (15 mg) do que para aqueles com placebo nos dois últimos dias de restrição ao sono.

[00130] Além disso, um objetivo secundário foi avaliar a eficácia do gaboxadol comparado ao placebo em aumentar a quantidade de sono de ondas lentas (SWS) durante as últimas 2

noites de restrição de sono. Os indivíduos que receberam gaboxadol tiveram significativamente mais SWS durante o período de restrição ao sono do que os que receberam placebo ($p < 0,001$, 1 face). Além disso, os indivíduos tratados com gaboxadol, em média, tiveram 20,53 minutos de SWS mais longos do que aqueles tratados com placebo nas duas últimas noites de restrição ao sono.

[00131] Finalmente, este estudo examinou a eficácia do gaboxadol em comparação com o placebo durante as últimas 2 noites/dias de restrição de sono em: (1) melhora da memória e atenção, avaliada por uma bateria neurocomportamental; (2) reduzir a sonolência subjetiva medida pelo Karolinska Sleepiness Score (KSS); (3) alterar os parâmetros do sono (por exemplo, tempo total de sono, latência até o início do sono de ondas lentas (SWS), atividade de ondas lentas (SWA); e (4) reduzir o estresse biológico tipificado pelo aumento da variabilidade da frequência cardíaca e diminuição dos níveis de cortisol e diminuição dos níveis de catecolaminas, bem como diminuição da temperatura corporal.

[00132] Houve uma tendência de sonolência diurna menos subjetiva para os indivíduos com gaboxadol durante o período de restrição ao sono em comparação com os indivíduos que receberam placebo. O Karolinska Sleepiness Score (KSS) foi em média 0,68 menos para indivíduos tratados com gaboxadol do que para aqueles tratados com placebo nos dois últimos dias de restrição ao sono ($p = 0,058$, 1 face) conforme avaliado por um modelo de análise longitudinal de dados (LDA) com ajuste para KSS de base, sexo e idade. Uma análise de suporte usando

covariância (ANCOVA) também apoia esta descoberta. Os tamanhos de efeito calculados para a bateria neurocognitiva mostraram que não havia fortes evidências de que o gaboxadol melhorasse o desempenho durante o dia. Não houve diferenças entre gaboxadol e placebo em relação às medidas biofisiológicas de estresse (variabilidade da frequência cardíaca, níveis de cortisol, níveis de catecolaminas, temperatura corporal).

[00133] Comparado ao placebo, o gaboxadol tem um efeito protetor na redução da sonolência diurna medida pelo MSLT nos últimos 2 dias de 4 noites de restrição de sono. Comparado com placebo, o gaboxadol aumenta a quantidade de sono de ondas lentas (SWS) durante as últimas 2 noites de 4 noites de restrição de sono.

EXEMPLO 5

AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DA EFICÁCIA DO GABOXADOL EM PACIENTES COM ZUMBIDO

[00134] Este estudo é projetado para determinar se o gaboxadol leva a uma melhora do zumbido. O principal objetivo deste estudo pode ser avaliar a segurança e a tolerabilidade desde o início até a semana 6 e a semana 12 do gaboxadol em indivíduos adultos com zumbido em diferentes níveis de dose e em dois esquemas de dosagem. Os seguintes esquemas de dosagem podem ser testados em comparação com placebo: (1) uma vez por dia (o.d.): uma dose à noite, titulada para a dose-alvo de 15 mg, a menos que não seja tolerada; e (2) duas vezes por dia (b.i.d): as doses da noite e da manhã tituladas para as doses-alvo de dose de 15 mg à noite e dose de manhã de 10 mg, a menos que isso não seja tolerado.

[00135] Os desfechos de segurança relacionados a este estudo podem incluir: (1) frequência e gravidade de eventos adversos (EAs) e eventos adversos graves; (2) sinais vitais (peso, pressão arterial, temperatura); (3) parâmetros laboratoriais (eletrólitos, lipídios, glicose, testes de função hepática e pancreática, hematologia, creatinina); (4) suicidalidade avaliada pela subescala ABC-Irritabilidade; (5) EEG (alteração na frequência de fundo, intensidade de descargas epileptiformes); e/ou (6) os cuidadores podem manter um diário eletrônico de crises (no mesmo dispositivo que o registro de sono).

[00136] O objetivo secundário deste estudo pode incluir a identificação de um conjunto de parâmetros que possam melhor caracterizar a eficácia do gaboxadol em indivíduos com zumbido em adultos para testes subsequentes de eficácia. Esses testes podem ser administrados em quatro visitas ao local de dia inteiro (Rastreio, Referência, Interim e Fim do Tratamento) por um profissional devidamente treinado para fornecer o teste a um paciente adulto com zumbido. As avaliações podem basear-se na percepção dos sintomas pelo paciente.

[00137] Sonoridade do zumbido - escala visual analógica (VAS) [Intervalo de Tempo: toda semana: o tempo entre os resultados do questionário no início e comparado com os resultados após cada semana após a administração inicial. Escala de sonoridade do zumbido: escala de 1 a 10. Os pacientes escolhem qual número reflete o volume do zumbido subjetivo do qual os pacientes sofrem. Quanto maior o número, mais alto o zumbido. Escala de Sofrimento de Zumbido: um intervalo de escala de 1 a

10. O paciente escolhe qual número reflete melhor o grau em que o zumbido faz com que o paciente sofra. Quanto maior a pontuação, pior é o zumbido.

[00138] A avaliação do sono pode incluir a análise por actigrafia para medir: (1) Latência de Início do Sono (SOL Onset Latency - SOL); (2) Tempo Total de Sono (TST); (3) Wake After Sleep Onset (WASO) = número total de épocas de vigília após o início do sono; (4) Despertar Noturno (NA); e/ou (5) Eficácia do Sono = tempo total de sono (TST) do tempo na cama (TIB). A avaliação adicional do sono pode incluir a análise dos registros dos padrões de sono dos pais/cuidadores que podem incluir: (1) horário de dormir; (2) tempo de início do sono; (3) número e duração dos despertares; (4) número de comportamento disruptivo; (5) tempo do último despertar; e (6) sonolência diurna.

[00139] Este estudo pode incluir três grupos de tratamento. Por exemplo, um total de aproximadamente 75 indivíduos pode ser inscrito e na conclusão do estudo, pode haver aproximadamente 25 indivíduos em cada um dos três grupos de tratamento: 1) dose única noturna 2) dose pela manhã e pela tarde e 3) placebo.

[00140] Todos os indivíduos podem receber uma dose matinal (ativa ou placebo) e uma dose noturna (ativa ou placebo) durante toda a duração do tratamento. Por exemplo, como ilustrado na A Figura 3, dois esquemas de dosagem de gaboxadol podem ser testados: uma única dose noturna (o.d.; Programação A) e uma dose matinal mais vespertina (proposta; Programa B) destinada a fornecer uma exposição mais sustentada. O horário C é placebo de manhã e à noite. Todos os indivíduos podem ser titulados para a

dose-alvo a menos que esta dose-alvo não seja tolerada (convenções de titulação descritas abaixo). Todos os indivíduos podem receber tratamento por um período máximo de 12 semanas em sua dose máxima tolerada.

[00141] As doses podem ser progressivamente aumentadas em incrementos de 5 mg (ativos ou placebo) para uma dose-alvo de 3 cápsulas para a dose noturna no esquema A e B e 2 cápsulas para dose matinal no esquema B. Cada escalonamento de dose pode ser efetuado após a tolerância adequada ter sido avaliada. Pelo cuidador e investigador. Por exemplo, início do tratamento no Dia 1 com 1 cápsula (ativo (Act) ou placebo (Plc)) à noite. A titulação tardia pode começar no Dia 3 (janela + 2 dias): se nenhum evento adverso (EA) relacionado ao medicamento do estudo for observado pelo cuidador e/ou investigador, uma outra cápsula (ativa ou placebo) é adicionada à tarde. Novamente no Dia 7 (janela + 2 dias), Dia 10 (janela + 2 dias e Dia 14 (janela + 2 dias) se nenhum EA relacionado ao medicamento do estudo for observado pelo cuidador e/ou o investigador, outra cápsula placebo) pode ser adicionado pela manhã. A Tabela II abaixo fornece uma ilustração gráfica do cronograma de titulação.

TABELA II CRONOGRAMA DE TITULAÇÃO

Programação/Tempo		Dias 1 a 2	Dias 3 a 6	Dias 7 a 9	Dias 10 a 13	Dia 14 *
Programação A	Tarde	5 mg 1 cápsula	10 mg 2 cápsulas	15 mg 3 cápsulas	15 mg 3 cápsulas	15 mg 3 cápsulas
	Manhã	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Placebo 1 cápsula	Placebo 2 cápsulas
Programação B	Tarde	5 mg 1 cápsula	10 mg 2 cápsulas	15 mg 3 cápsulas	15 mg 3 cápsulas	15 mg 3 cápsulas

Programação/Tempo		Dias 1 a 2	Dias 3 a 6	Dias 7 a 9	Dias 10 a 13	Dia 14 *
	Manhã	Nenhum	Nenhum	Nenhum	5 mg 1 cápsula	10 mg 2 cápsulas
Programação C	Tarde	Placebo 1 cápsula	Placebo 2 cápsulas	Placebo 3 cápsulas	Placebo 3 cápsulas	Placebo 3 cápsulas
	Manhã	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Placebo 1 cápsula	Placebo 2 cápsulas

* Até o final do período de tratamento do estudo

[00142] A titulação ascendente desacelerada ou a titulação ascendente atrasada será aceitável se a tolerância não permitir o aumento imediato da dose em qualquer um dos dias detalhados acima (3, 7, 10, 14). A titulação descendente no caso de tolerabilidade não é aceitável (por exemplo, sonolência, tonturas, alteração no comportamento) após uma etapa anterior de titulação ou durante o tratamento de 12 semanas, a dose pode ser reduzida para o nível anterior ou ainda mais. Contudo, uma vez atingida a dose tolerável, a mesma permanecerá constante durante o período de tratamento. Uma vez atingida a dose-alvo, o tratamento pode continuar. Por exemplo, no Dia 14: primeiro dia em que a dose-alvo pode ser alcançada (2 cápsulas de manhã e 3 à noite), o indivíduo pode ser mantido estável até a visita de Fim de Tratamento (semana 12) a menos que a intolerância exija titulação descendente.

[00143] Todos os indivíduos serão selecionados para participação no estudo até 28 dias antes da administração da primeira dose. Os critérios de inclusão podem incluir um ou mais dos seguintes: (1) Idade ≥ 18 anos, ≤ 40 anos; (2) Deve possuir

um diagnóstico clínico de zumbido. Estatísticas descritivas podem ser usadas para resumir todos os desfechos primários e secundários, bem como variáveis de linha de base, por grupo de tratamento. Para variáveis contínuas, n, número de valores ausentes, média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo serão fornecidos. Para variáveis categóricas, frequência e a porcentagem serão apresentadas para cada categoria. Intervalos de confiança (CI) serão fornecidos quando significativos. Todos os ICs terão intervalos de confiança de 95% nos dois lados.

EXEMPLO 6

AValiação PROSPECTIVA DA EFICÁCIA DO GABOXADOL E CLOBAZAM EM PACIENTES COM ZUMBIDO

[00144] Este estudo destina-se a determinar se o gaboxadol em combinação com o clobazam conduz a uma melhora do zumbido. O objetivo principal deste estudo pode ser avaliar a segurança e a tolerabilidade desde o início até a semana 6 e semana 12 do gaboxadol e clobazam em indivíduos adultos com zumbido em diferentes níveis de dose e em dois esquemas de dosagem. Os seguintes esquemas de dosagem podem ser testados contra placebo: (1) Uma vez por dia (o.d.): uma dose à noite, titulada para a dose-alvo de 10 mg de gaboxadol e 10 mg de clobazam, a menos que não seja tolerada; e (2) duas vezes por dia (b.i.d.): doses diárias e matinais tituladas para as doses-alvo dose noturna de 10 mg de gaboxadol e 10 mg de clobazam e dose da manhã de 10 mg de gaboxadol e 10 mg de clobazam, a menos que não tolerado.

[00145] Os parâmetros de segurança relacionados a este estudo podem incluir: (1) frequência e gravidade de eventos

adversos (EAs) e eventos adversos graves; (2) sinais vitais (peso, pressão arterial, temperatura); (3) parâmetros laboratoriais (eletrólitos, lipídios, glicose, testes de função hepática e pancreática, hematologia, creatinina); (4) suicidalidade avaliada pela subescala ABC-Irritabilidade; (5) EEG (alteração na frequência de fundo, intensidade de descargas epileptiformes); e/ou (6) os cuidadores podem manter um diário eletrônico de crises (no mesmo dispositivo que o registro de sono).

[00146] O objetivo secundário deste estudo pode incluir a identificação de um conjunto de parâmetros que possam melhor caracterizar a eficácia do gaboxadol em combinação com o clobazam em indivíduos com zumbido em adultos para testes subsequentes de eficácia. Esses testes podem ser administrados em quatro visitas de dia inteiro (Rastreo, Referência, Interim e Fim do Tratamento) por um profissional devidamente treinado para fornecer o teste a um paciente com zumbido adulto. As avaliações podem basear-se na percepção dos sintomas pelo paciente.

[00147] Luminosidade do zumbido - escala visual analógica (VAS) [Prazo: cada semana: o tempo entre os resultados do questionário no início e comparado com os resultados após cada semana após a administração inicial. Escala de sonoridade do zumbido: escala de 1 a 10. Os pacientes escolhem qual número reflete o volume do zumbido subjetivo do qual os pacientes sofrem. Quanto maior o número, mais alto o zumbido. Escala de Sofrimento de Zumbido: uma escala de 1 a 10. O paciente escolhe qual número reflete melhor o grau em que o zumbido faz com que o

paciente sofra. Quanto maior a pontuação, pior é o zumbido.

[00148] A avaliação do sono pode incluir a análise por actigrafia para medir: (1) Latência de Início do Sono (SOL Onset Latency - SOL); (2) Tempo Total de Sono (TST); (3) Wake After Sleep Onset (WASO) = número total de épocas de vigília após o início do sono; (4) Despertar Noturno (NA); e/ou (5) Eficácia do Sono = tempo total de sono (TST) do tempo na cama (TIB). A avaliação adicional do sono pode incluir a análise dos registros dos padrões de sono dos pais/cuidadores que podem incluir: (1) horário de dormir; (2) tempo de início do sono; (3) número e duração dos despertares; (4) número de comportamento disruptivo; (5) tempo do último despertar; e (6) sonolência diurna.

[00149] Este estudo pode incluir três grupos de tratamento. Por exemplo, um total de aproximadamente 75 indivíduos podem ser inscritos e na conclusão do estudo, pode haver aproximadamente 25 indivíduos em cada um dos três grupos de tratamento: 1) dose única noturna 2) dose matinal e noturna e 3) placebo.

[00150] Todos os indivíduos podem receber uma dose matinal (ativa ou placebo) e uma dose noturna (ativa ou placebo) durante toda a duração do tratamento. Por exemplo, dois esquemas de dosagem de gaboxadol e clobazam podem ser testados: uma única dose noturna (o.d.; Programação A) e uma dose matinal mais vespertina (proposta; Programação B) destinada a fornecer uma exposição mais sustentada. O horário C é placebo de manhã e à noite. Todos os indivíduos podem ser titulados para a dose-alvo a menos que esta dose-alvo não seja tolerada (convenções de titulação descritas abaixo). Todos os indivíduos podem receber

tratamento por um período máximo de 12 semanas em sua dose máxima tolerada.

[00151] As doses podem ser progressivamente aumentadas em incrementos de 5 mg (ativo ou placebo) para uma dose-alvo de 1 cápsula de dose noturna no esquema A e B, e 1 dose de cápsula matinal no horário B. Cada escalonamento de dose pode ser realizado após a tolerabilidade adequada ter sido avaliada pelo cuidador e investigador. Por exemplo, início do tratamento no Dia 1 com 1 cápsula (ativo (Act) ou placebo (Plc)) à noite. A titulação tardia pode começar no dia 3 (janela + 2 dias): se nenhum evento adverso (EA) relacionado aos medicamentos do estudo for observado pelo cuidador e/ou pelo investigador, outra cápsula (ativa ou placebo) é adicionada tarde. Novamente no dia 7 (janela + 2 dias), dia 10 (janela + 2 dias e dia 14 (janela + 2 dias) se nenhum EA relacionado aos medicamentos do estudo for observado pelo cuidador e/ou investigador, outra cápsula placebo) pode ser adicionado pela manhã. A Tabela III abaixo fornece uma ilustração gráfica do cronograma de titulação.

TABELA III CRONOGRAMA DE TITULAÇÃO

Programação/Tempo		Dias 1 a 2	Dias 3 a 6	Dias 7 a 9	Dias 10 a 13	Dia 14 *
Programação A	Hora de dormir	5 mg de gaboxadol 5 mg de clobazam 1 cápsula	10 mg de gaboxadol 5 mg de clobazam 1 cápsula	10 mg de gaboxadol 10 mg de clobazam 1 cápsula	10 mg de gaboxadol 10 mg de clobazam 1 cápsula	10 mg de gaboxadol 10 mg de clobazam 1 cápsula
	Manhã	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Placebo 1 cápsula	Placebo 1 cápsula
Programação B	Tarde	5 mg de gaboxadol 5 mg de clobazam 1 cápsula	10 mg de gaboxadol 5 mg de clobazam 1 cápsula	10 mg de gaboxadol 10 mg de clobazam 1 cápsula	10 mg de gaboxadol 10 mg de clobazam 1 cápsula	10 mg de gaboxadol 10 mg de clobazam 1 cápsula

Programação/Tempo		Dias 1 a 2	Dias 3 a 6	Dias 7 a 9	Dias 10 a 13	Dia 14 *
	Manhã	Nenhum	Nenhum	5 mg de gaboxadol 5 mg de clobazam 1 cápsula	10 mg de gaboxadol 5 mg de clobazam 1 cápsula	10 mg de gaboxadol 10 mg de clobazam 1 cápsula
Programação C	Tarde	Placebo 1 cápsula	Placebo 1 cápsula	Placebo 1 cápsula	Placebo 1 cápsula	Placebo 1 cápsula
	Manhã	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Placebo 1 cápsula	Placebo 1 cápsula

* Até o fim do período de tratamento do estudo

[00152] A titulação ascendente desacelerada ou titulação ascendente atrasada serão aceitáveis se a tolerância não permitir o aumento imediato da dose em qualquer um dos dias detalhados acima (3, 7, 10, 14). A titulação descendente no caso de tolerabilidade não é aceitável (por exemplo, sonolência, tonturas, alteração no comportamento) após uma etapa anterior de titulação ou durante o tratamento de 12 semanas, a dose pode ser reduzida para o nível anterior ou ainda mais. Contudo, uma vez atingida a dose tolerável, a mesma permanecerá constante durante o período de tratamento. Uma vez atingida a dose-alvo, o tratamento pode continuar. Por exemplo, no Dia 14: primeiro dia em que a dose-alvo pode ser alcançada (1 cápsula de manhã e 1 à noite), o indivíduo pode ser mantido estável até a visita de Fim de Tratamento (semana 12) a menos que intolerância exija titulação diminuída.

[00153] Todos os indivíduos serão selecionados para participação no estudo até 28 dias antes da administração da primeira dose. Os critérios de inclusão podem incluir um ou mais

dos seguintes: (1) Idade ≥ 18 anos, ≤ 40 anos; (2) Deve possuir um diagnóstico clínico de zumbido. Estatísticas descritivas podem ser usadas para resumir todos os desfechos primários e secundários, bem como variáveis de linha de base, por grupo de tratamento. Para variáveis contínuas, n, número de valores omissos, média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo serão fornecidos. Para variáveis categóricas, frequência e porcentagem serão apresentadas para cada categoria. Intervalos de confiança (CI) serão fornecidos quando significativos. Todos os ICs terão intervalos de confiança de 95% nos dois lados.

[00154] Os versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de determinar utilizando não mais do que experimentação de rotina, muitos equivalentes às modalidades específicas aqui descritas. Tais equivalentes destinam-se a ser englobados pelas reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO DE TRATAMENTO DE ZUMBIDO, caracterizado por compreender a administração a um paciente em necessidade do mesmo de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora do paciente durante mais de 6 horas após a administração.

2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser administrada ao paciente uma composição que compreende cerca de 1 mg a cerca de 15 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser administrada ao paciente uma composição que compreende cerca de 1 mg a cerca de 10 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser administrada ao paciente uma composição que compreende cerca de 1 mg a cerca de 5 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo perfil de plasma *in vivo* do paciente, 6 horas após administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ser reduzido em mais de 50%.

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela AUC₆₋₁₂ do paciente, 6 horas após administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ser inferior a 75% da dose administrada.

7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por fornecer melhora de pelo menos um sintoma

selecionado do grupo que consiste em ressoar, rugido, estática, zumbido, assobio, chiado, ruídos de grilo e ruídos de britadeira e/ou apito em um ou em ambos os ouvidos.

8. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por fornecer melhora do paciente durante mais de 6 horas.

9. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por fornecer melhora do paciente durante mais de 8 horas.

10. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela composição fornecer melhora do paciente durante pelo menos 12 horas.

11. MÉTODO DE TRATAMENTO DE ZUMBIDO, caracterizado por compreender a administração a um paciente em necessidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece um perfil plasmático *in vivo* que compreende uma C_{\max} inferior a cerca de 400 ng/ml e em que o método fornece melhora do paciente para mais de 6 horas após a administração do gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

12. MÉTODO DE TRATAMENTO DE ZUMBIDO, caracterizado por compreender a administração a um paciente, em necessidade disso, gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece um perfil do plasma *in vivo* que compreende uma AUC_{6-12} de menos do que cerca de 900 ng•h/ml e em que o método fornece melhora do paciente durante mais de 6 horas após a administração do gaboxadol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

13. MÉTODO DE TRATAMENTO DE ZUMBIDO, caracterizado por compreender administrar a um paciente em necessidade uma primeira composição farmacêutica que compreende gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e uma segunda composição farmacêutica que compreende gaboxadol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a segunda composição farmacêutica fornece um perfil plasmático *in vivo* que compreende uma $AUC_{0-\infty}$ média de pelo menos 20% menos que a primeira composição farmacêutica.

14. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pela segunda composição farmacêutica fornecer um perfil de plasma *in vivo* que compreende uma $AUC_{0-\infty}$ de menos do que cerca de 900 ng•h/ml.

15. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por uma $C_{máx}$ da primeira composição farmacêutica ser mais de 20% maior que $C_{máx}$ da segunda composição farmacêutica.

16. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo $T_{máx}$ da primeira composição farmacêutica ser menor que 2 horas.

17. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pela primeira composição farmacêutica compreender uma dissolução de pelo menos 80% nos primeiros 10 minutos.

18. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pela primeira composição farmacêutica e pela segunda composição farmacêutica serem fornecidas em uma forma de dosagem única.

19. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por ser fornecido ao paciente cerca de 0,05

mg/kg/dia a cerca de 5 mg/kg/dia de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo na primeira composição farmacêutica.

20. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pela primeira composição farmacêutica compreender cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

21. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pela segunda composição farmacêutica compreender cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

22. MÉTODO DE TRATAMENTO DE ZUMBIDO, caracterizado por compreender a administração a um paciente em necessidade do mesmo de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com cerca de 1 mg a cerca de 30 mg de clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora de um ou mais sintomas de zumbido no paciente.

23. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pela quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser de 5 mg a 20 mg.

24. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pela quantidade de clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser de 5 mg a 20 mg.

25. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pela quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser de 10 mg.

26. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pela quantidade de clozapam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser de 10 mg.

27. MÉTODO DE TRATAMENTO DE PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL AGUDA, caracterizado por compreender a administração a um paciente em necessidade cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora do paciente durante mais de 6 horas após administração.

28. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por ser administrada ao paciente uma composição que compreende cerca de 1 mg a cerca de 15 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

29. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por ser administrada ao paciente uma composição que compreende cerca de 1 mg a cerca de 10 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

30. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por ser administrada ao paciente uma composição que compreende cerca de 1 mg a cerca de 5 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

31. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo perfil de plasma *in vivo* do paciente, 6 horas após administração do gaboxadol ou do sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ser reduzido em mais de 50%.

32. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pela AUC₆₋₁₂ do paciente, 6 horas após administração

do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ser menor que 75% da dose administrada.

33. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por fornecer melhora de pelo menos um sintoma selecionado do grupo que consiste em perda de audição, plenitude auricular e zumbido.

34 MÉTODO DE TRATAMENTO DE PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL AGUDA, caracterizado por compreender administrar a um paciente em necessidade cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com cerca de 1 mg a cerca de 30 mg de clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que método fornece melhora de um ou mais sintomas de perda auditiva neurosensorial aguda no paciente.

35. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pela quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser de 5 mg a 20 mg.

36. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pela quantidade de clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser de 5 mg a 20 mg.

37. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pela quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser de 10 mg.

38. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pela quantidade de clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser de 10 mg.

39. MÉTODO DE TRATAMENTO DA DOENÇA DE MÉNIÈRE, caracterizado por compreender a administração a um paciente em

necessidade disso de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora do paciente durante mais de 6 horas após administração.

40. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado por ser administrado ao paciente uma composição que compreende cerca de 1 mg a cerca de 15 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

41. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado por ser administrada ao paciente uma composição que compreende cerca de 1 mg a cerca de 10 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

42. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado por ser administrada ao paciente uma composição que compreende cerca de 1 mg a cerca de 5 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

43. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo perfil de plasma *in vivo* do paciente 6 horas após administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser reduzido em mais de 50%.

44. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pela AUC₆₋₁₂ do paciente, 6 horas após administração do gaboxadol ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ser menor que 75% da dose administrada.

45. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado por fornecer melhora de pelo menos um sintoma selecionado do grupo que consiste em vertigem, perda de audição, zumbido, hipersensibilidade a sons e plenitude auricular.

46. MÉTODO DE TRATAMENTO DA DOENÇA DE MÉNIÈRE, caracterizado por compreender a administração a um paciente em necessidade disso de cerca de 0,05 mg a cerca de 30 mg de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em combinação com cerca de 1 mg a cerca de 30 mg de clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método fornece melhora de um ou mais sintomas de perda auditiva neurossensorial aguda no paciente.

47. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pela quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser de 5 mg a 20 mg.

48. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pela quantidade de clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser de 5 mg a 20 mg.

49. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pela quantidade de gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser de 10 mg.

50. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pela quantidade de clobazam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ser de 10 mg.

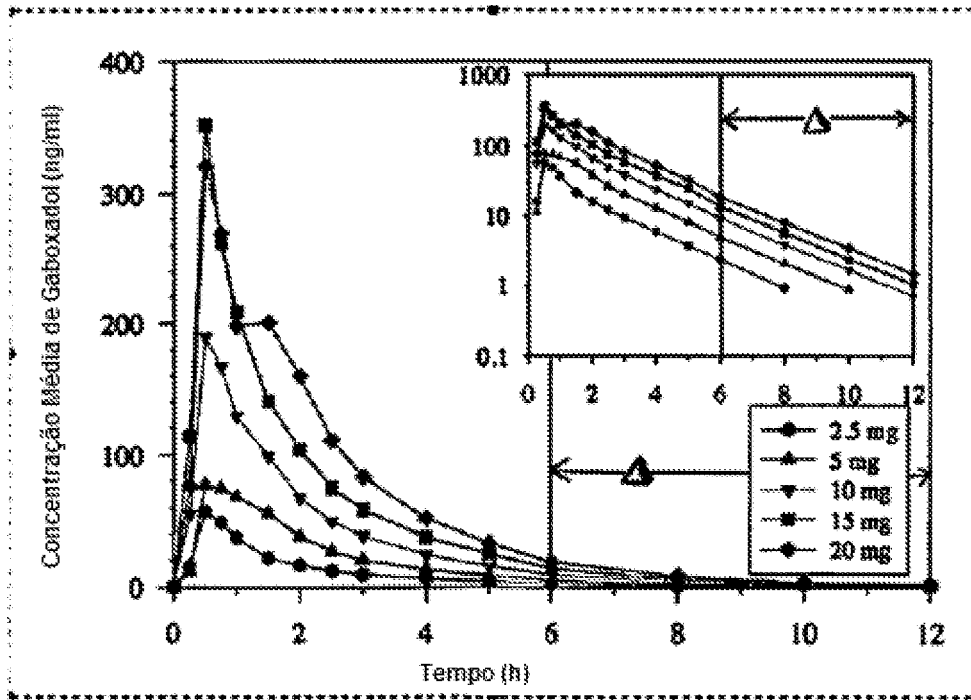


FIG. 1

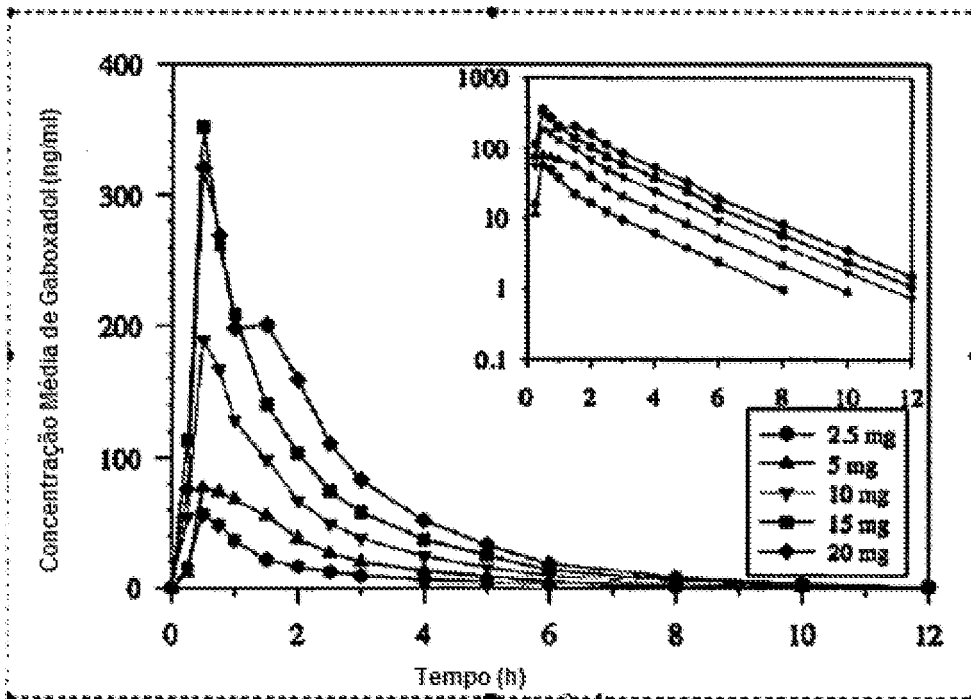


FIG. 2

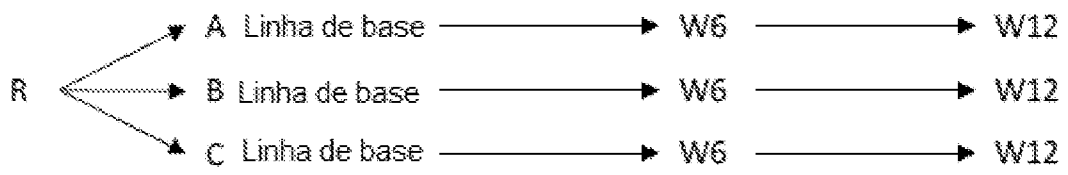


FIG. 3

RESUMO

MÉTODO DE TRATAMENTO DE ZUMBIDO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL AGUDA, E MÉTODO DE TRATAMENTO DA DOENÇA DE MÉNIÈRE

Trata-se de métodos de tratamento do zumbido com gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Também são fornecidas composições terapêuticas que podem ser usadas para melhorar um ou mais sintomas do zumbido. São fornecidos métodos de tratamento de perda auditiva neurosensorial aguda ou doença de Ménière com gaboxadol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Também são fornecidas composições terapêuticas que podem ser usadas para melhorar um ou mais sintomas de perda auditiva neurosensorial aguda ou doença de Ménière.