(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115697314 A
(43)申请公布日 2023.02.03

(21)申请号 202180038675.3

(22)申请日 2021.03.29

(30)优先权数据
63/002,132 2020.03.30 US
63/016,178 2020.04.27 US
63/032,517 2020.05.29 US
63/032,567 2020.05.30 US
16/894,713 2020.06.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.11.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/024718 2021.03.29

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/202419 EN 2021.10.07

(71)申请人 安泰赛普生物风投二代有限责任公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 赫里奥特·塔布提奥

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限责任公司 11258
专利代理师 张兵兵

(51)Int.Cl.
A61K 31/137(2006.01)
A61K 31/485(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/34(2006.01)

权利要求书1页 说明书104页 附图19页

(54)发明名称

安非他酮和右美沙芬组合用于治疗神经病症的用途

(57)摘要

本文提供了用于治疗与阿尔茨海默氏病相关的重度抑郁症或激越的方法,包括施用包含安非他酮和右美沙芬的组合治疗。具体提供的方法包括向约41岁或年龄更大的人受试者每天一次或每天两次施用约105mg盐酸安非他酮和约45mg氢溴酸右美沙芬。

CN 115697314 A

1.一种治疗与阿尔茨海默氏病相关的重度抑郁症或激越的方法,包括向有需要的人每天一次或每天两次施用药物组合,其中所述人约41岁或年龄更大,其中所述药物组合包含:

约105mg盐酸安非他酮或摩尔当量的游离碱或另一种盐形式的安非他酮;和

约45mg氢溴酸右美沙芬,或摩尔当量的以游离碱或另一种盐形式的右美沙芬。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述人患有与阿尔茨海默氏病相关的激越。

3.根据权利要求2所述的方法,其中每天两次向所述人施用约105mg盐酸安非他酮和约45mg氢溴酸右美沙芬。

4.根据权利要求2所述的方法,其中至少连续8天每天两次向所述人施用约105mg盐酸安非他酮和约45mg氢溴酸右美沙芬。

5.根据权利要求2所述的方法,其中至少连续14天每天两次向所述人施用约105mg盐酸安非他酮和约45mg氢溴酸右美沙芬。

6.根据权利要求2所述的方法,其中至少连续30天每天两次向所述人施用约105mg盐酸安非他酮和约45mg氢溴酸右美沙芬。

7.根据权利要求1所述的方法,其中所述人患有重度抑郁症。

8.根据权利要求7所述的方法,其中每天两次向所述人施用约105mg盐酸安非他酮和约45mg氢溴酸右美沙芬。

9.根据权利要求7所述的方法,其中至少连续8天每天两次向所述人施用约105mg盐酸安非他酮和约45mg氢溴酸右美沙芬。

10.根据权利要求7所述的方法,其中至少连续14天每天两次向所述人施用约105mg盐酸安非他酮和约45mg氢溴酸右美沙芬。

11.根据权利要求7所述的方法,其中至少连续30天每天两次向所述人施用约105mg盐酸安非他酮和约45mg氢溴酸右美沙芬。

安非他酮和右美沙芬组合用于治疗神经病症的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年3月30日提交的美国临时专利申请号63/002,132;2020年4月27日提交的美国临时专利申请号63/016,178;2020年5月29日提交的美国临时专利申请号63/032,517的权益;本申请也是2020年6月5日提交的美国专利申请号16/894,713的部分延续申请;所有这些在先文件以其全文通过引用方式并入本文。

发明内容

[0003] 一些实施方式包括增加人中的右美沙芬血浆水平的方法,所述方法包括将安非他酮、羟基安非他酮(hydroxybupropion)、赤式羟基安非他酮(erythrohydroxybupropion)、苏式羟基安非他酮(threohydroxybupropion),或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药与右美沙芬共施用(co-administering)。

[0004] 一些实施方式包括增加人的右美沙芬血浆水平的方法,所述方法包括将赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬向所述人共施用,其中以导致右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约40ng·hr/mL的量施用赤式羟基安非他酮或其前药。

[0005] 一些实施方式包括增加人的右美沙芬血浆水平的方法,所述方法包括将赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬向所述人共施用,其中以导致右美沙芬的$C_{最大}$为至少约6ng/mL的量施用赤式羟基安非他酮或其前药。

[0006] 一些实施方式包括增加人的右美沙芬血浆水平的方法,所述方法包括向所述人共施用赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬,其中以导致在两次单独并且连续的右美沙芬施用之间的时段内右美沙芬的C_{avg}为至少约5ng/mL的量施用赤式羟基安非他酮或其前药。

[0007] 一些实施方式包括增加右美沙芬的代谢寿命的方法,包括将苏式羟基安非他酮或其前药向需要以右美沙芬治疗的人施用,其中该人为右美沙芬的快代谢者,以及其中右美沙芬与苏式羟基安非他酮同时存在于该人的体内。

[0008] 一些实施方式包括减少与右美沙芬治疗相关的不良事件的方法,所述方法包括将苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬向需要右美沙芬治疗的人类患者共施用,其中该人类患者有因用右美沙芬治疗经历不良事件的风险。

[0009] 一些实施方式包括右美沙芬的口服缓释递送系统,该口服缓释递送系统包含安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的前药,右美沙芬,以及水溶性载体。

[0010] 一些实施方式包括在不损失效力的情况下减少能够施用的右美沙芬的剂量数的方法,所述方法包括将有效量的安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或这些化合物中的任何化合物的前药向需要以右美沙芬治疗的人口服施用。

[0011] 一些实施方式包括降低右啡烷(dextrorphan)血浆水平的方法,包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用,其中苏式羟基安非他酮或其前药在右美沙芬治疗至少两天的第一天施用,其中与在无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量右美沙芬相比,在苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用的第

一天出现右啡烷血浆水平的降低。

[0012] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用，其中羟基安非他酮或其前药在右美沙芬治疗至少两天的第一天施用，其中与在无羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量右美沙芬相比，在羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用的第一天出现右啡烷血浆水平的降低。

[0013] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用，其中安非他酮在右美沙芬治疗至少两天的第一天施用，其中与在无安非他酮的情况下施用相同量右美沙芬相比，在安非他酮与右美沙芬共施用的第一天出现右啡烷血浆水平的降低。

[0014] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用，其中赤式羟基安非他酮或其前药在右美沙芬治疗至少两天的第一天施用，其中与在无赤式羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量右美沙芬相比，在赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用的第一天出现右啡烷血浆水平的降低。

[0015] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续8天，其中，在第8天，右啡烷血浆水平比若以在无安非他酮的情况下以相同量右美沙芬施用连续8天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0016] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续8天，其中，在第8天，右啡烷血浆水平比若在无羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续8天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0017] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续8天，其中，在第8天，右啡烷血浆水平比若在无赤式羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续8天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0018] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续8天，其中，在第8天，右啡烷血浆水平比若在无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续8天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0019] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续9天，其中，在第9天，右啡烷血浆水平比在无安非他酮的情况下施用相同量的右美沙芬连续9天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0020] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续9天，其中，在第9天，右啡烷血浆水平比在无羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量的右美沙芬连续9天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0021] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续9天，其中，在第9天，右啡烷血浆水平比在无赤式羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量的右美沙芬连续9天

所获得的右啡烷血浆水平低。

[0022] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续9天，其中，在第9天，右啡烷血浆水平比在无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量的右美沙芬连续9天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0023] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续9天，其中，在第9天，右啡烷血浆水平比在无安非他酮的情况下施用相同量的右美沙芬连续9天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0024] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续9天，其中，在第9天，右啡烷血浆水平比在无羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量的右美沙芬连续9天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0025] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续9天，其中，在第9天，右啡烷血浆水平比在无赤式羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量的右美沙芬连续9天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0026] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续9天，其中，在第9天，右啡烷血浆水平比在无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量的右美沙芬连续9天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0027] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续9天，其中，在第9天，右啡烷血浆水平比在无安非他酮的情况下施用相同量的右美沙芬连续9天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0028] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续9天，其中，在第9天，右啡烷血浆水平比在无羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量的右美沙芬连续9天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0029] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续9天，其中，在第9天，右啡烷血浆水平比在无赤式羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量的右美沙芬连续9天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0030] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续9天，其中，在第9天，右啡烷血浆水平比在无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量的右美沙芬连续9天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0031] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续10天，其中，在第10天，右啡烷血浆水平比在无安非他酮的情况下施用相同量的右美沙芬连续10天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0032] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将羟基安非他酮或

其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续10天，其中，在第10天，右啡烷血浆水平比在无羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量的右美沙芬连续10天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0033] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续10天，其中，在第10天，右啡烷血浆水平比在无赤式羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量的右美沙芬连续10天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0034] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续10天，其中，在第10天，右啡烷血浆水平比在无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下施用相同量的右美沙芬连续10天所获得的右啡烷血浆水平低。

[0035] 抗抑郁剂化合物例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢物或前药可用于改善右美沙芬的治疗特性，例如在治疗神经病症中的治疗特性。不论具有何种立体化学，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢物或前药可有效抑制或降低右美沙芬在一些人体内的代谢。这可以通过将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬共施用来实现。

[0036] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，所述方法包括向有此需要的人施用：1)右美沙芬，或2)抗抑郁剂化合物和右美沙芬的组合，其中该人为右美沙芬的快代谢者。

[0037] 一些实施方式包括在需要以右美沙芬治疗的人中增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将安非他酮与右美沙芬共施用至该人，其中该人为右美沙芬的快代谢者。

[0038] 一些实施方式包括抑制右美沙芬代谢的方法，包括将安非他酮向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与安非他酮同时存在于该人体内。

[0039] 一些实施方式包括增加右美沙芬的代谢寿命的方法，包括将安非他酮向需要以右美沙芬治疗的人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与安非他酮同时存在于该人体内。

[0040] 一些实施方式包括纠正对右美沙芬的快代谢的方法，包括将安非他酮向有此需要的人施用。

[0041] 一些实施方式包括改善右美沙芬的镇咳性能的方法，包括与右美沙芬的施用联合地将安非他酮向需要治疗咳嗽的人施用。

[0042] 一些实施方式包括治疗咳嗽的方法，所述方法包括将安非他酮或另一种活性化合物与右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0043] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，所述方法包括将1)右美沙芬或2)安非他酮和右美沙芬向有此需要的人施用，其中每天至少一次施用1)右美沙芬或2)安非他酮和右美沙芬持续至少8天、至少9天或至少10天。

[0044] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，包括将安非他酮以约150mg/天至约300mg/天以及右美沙芬以约15mg/天至约60mg/天向有此需要的人施用。

[0045] 一些实施方式包括在需要以右美沙芬治疗的人中增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人，其中该人为右美沙芬的快代谢

者。

[0046] 一些实施方式包括在需要以右美沙芬治疗的人中增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人，其中该人为右美沙芬的快代谢者。

[0047] 一些实施方式包括在需要以右美沙芬治疗的人中增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人，其中该人为右美沙芬的快代谢者。

[0048] 一些实施方式包括抑制右美沙芬代谢的方法，包括将安非他酮向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与安非他酮同时存在于该人体内。

[0049] 一些实施方式包括抑制右美沙芬代谢的方法，包括将羟基安非他酮或其前药向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与羟基安非他酮同时存在于该人体内。

[0050] 一些实施方式包括抑制右美沙芬代谢的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与赤式羟基安非他酮同时存在于该人体内。

[0051] 一些实施方式包括抑制右美沙芬代谢的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与苏式羟基安非他酮同时存在于该人体内。

[0052] 一些实施方式包括增加右美沙芬的代谢寿命的方法，包括将羟基安非他酮或其前药向需要以右美沙芬治疗的人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与羟基安非他酮同时存在于该人体内。

[0053] 一些实施方式包括增加右美沙芬的代谢寿命的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药向需要以右美沙芬治疗的人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与赤式羟基安非他酮同时存在于该人体内。

[0054] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用，其中安非他酮在安非他酮与右美沙芬共施用至少两天的第一天施用，其中与无安非他酮的情况下施用的相同量右美沙芬相比，在安非他酮与右美沙芬共施用的第一天出现右美沙芬血浆水平的增加。

[0055] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用，其中羟基安非他酮或其前药在羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至少两天的第一天施用，其中与无羟基安非他酮或其前药的情况下施用的相同量右美沙芬相比，在羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用的第一天出现右美沙芬血浆水平的增加。

[0056] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用，其中赤式羟基安非他酮或其前药在赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至少两天的第一天施用，其中与无赤式羟基安非他酮或其前药的情况下施用的相同量右美沙芬相比，在赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用的第一天出现右美沙芬血浆水平的增加。

[0057] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其

前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用,其中苏式羟基安非他酮或其前药在苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至少两天的第一天施用,其中与无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下使用的相同量右美沙芬相比,在苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用的第一天出现右美沙芬血浆水平的增加。

[0058] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法,包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续5天,其中,在第5天,右美沙芬血浆水平比若在无安非他酮的情况下以相同量右美沙芬施用连续5天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0059] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法,包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续5天,其中,在第5天,右美沙芬血浆水平比若在无羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续5天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0060] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法,包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续5天,其中,在第5天,右美沙芬血浆水平比若在无赤式羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续5天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0061] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法,包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续5天,其中,在第5天,右美沙芬血浆水平比若在无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续5天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0062] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法,包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续6天,其中,在第6天,右美沙芬血浆水平比若在无安非他酮的情况下以相同量右美沙芬施用连续6天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0063] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法,包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续6天,其中,在第6天,右美沙芬血浆水平比若在无羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续6天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0064] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法,包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续6天,其中,在第6天,右美沙芬血浆水平比若在无赤式羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续6天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0065] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法,包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续6天,其中,在第6天,右美沙芬血浆水平比若在无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续6天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0066] 一些实施方式包括减弱右美沙芬谷效应(trough effect)的方法,包括将安非他酮与右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人类患者共施用,其中右美沙芬在安非他酮与右美沙芬共施用后12小时具有的血浆水平是若在无无安非他酮的情况下以相同量右美沙芬施用所获得的血浆水平的至少两倍。

[0067] 一些实施方式包括减弱右美沙芬谷效应的方法,包括将羟基安非他酮或其前药与

右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人类患者共施用,其中右美沙芬在羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用后12小时具有的血浆水平是若在无羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用所获得的血浆水平的至少两倍。

[0068] 一些实施方式包括减弱右美沙芬谷效应的方法,包括将赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人类患者共施用,其中右美沙芬在赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用后12小时具有的血浆水平是若在无赤式安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用所获得的血浆水平的至少两倍。

[0069] 一些实施方式包括减弱右美沙芬谷效应的方法,包括将苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人类患者共施用,其中右美沙芬在苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用后12小时具有的血浆水平是若在无苏式安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用而所获得的血浆水平的至少两倍。

[0070] 一些实施方式包括减少与右美沙芬治疗相关的不良事件的方法,所述方法包括将安非他酮和右美沙芬向需要右美沙芬治疗的人类患者共施用,其中该人类患者有因右美沙芬治疗出现不良事件的风险。

[0071] 一些实施方式包括减少与右美沙芬治疗相关的不良事件的方法,所述方法包括将羟基安非他酮或其前药与右美沙芬向需要右美沙芬治疗的人类患者共施用,其中该人类患者有因用右美沙芬治疗经历不良事件的风险。

[0072] 一些实施方式包括减少与右美沙芬治疗相关的不良事件的方法,所述方法包括将赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬向需要右美沙芬治疗的人类患者共施用,其中该人类患者有因用右美沙芬治疗经历不良事件的风险。

[0073] 一些实施方式包括减少与安非他酮治疗相关的不良事件的方法,所述方法包括将右美沙芬和安非他酮向需要安非他酮治疗的人类患者共施用,其中该人类患者有因安非他酮治疗出现不良事件的风险。

[0074] 一些实施方式包括纠正对右美沙芬的快代谢的方法,包括将羟基安非他酮或其前药向有此需要的人施用。

[0075] 一些实施方式包括纠正对右美沙芬的快代谢的方法,包括将赤式羟基安非他酮或其前药向有此需要的人施用。

[0076] 一些实施方式包括纠正对右美沙芬的快代谢的方法,包括将苏式羟基安非他酮或其前药向有此需要的人施用。

[0077] 一些实施方式包括改善右美沙芬的镇咳性能的方法,包括与右美沙芬的施用联合地将安非他酮向有需要治疗咳嗽的人施用。

[0078] 一些实施方式包括改善右美沙芬的镇咳性能的方法,包括与右美沙芬的施用联合地将羟基安非他酮或其前药向有需要治疗咳嗽的人施用。

[0079] 一些实施方式包括改善右美沙芬的镇咳性能的方法,包括与右美沙芬的施用联合地将赤式羟基安非他酮或其前药向有需要治疗咳嗽的人施用。

[0080] 一些实施方式包括改善右美沙芬的镇咳性能的方法,包括与右美沙芬的施用联合地将苏式羟基安非他酮或其前药向有需要治疗咳嗽的人施用。

[0081] 一些实施方式包括治疗咳嗽的方法,包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0082] 一些实施方式包括治疗咳嗽的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0083] 一些实施方式包括治疗咳嗽的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0084] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，所述方法包括将安非他酮和右美沙芬向有此需要的人施用，其中每天至少一次施用安非他酮和右美沙芬持续至少8天、至少9天或至少10天。

[0085] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，所述方法包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向有此需要的人施用，其中每天至少一次施用安非他酮和右美沙芬持续至少8天、至少9天或至少10天。

[0086] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，所述方法包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向有此需要的人施用，其中每天至少一次施用赤式羟基安非他酮和右美沙芬持续至少8天、至少9天或至少10天。

[0087] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，所述方法包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向有此需要的人施用，其中每天至少一次施用苏式羟基安非他酮和右美沙芬持续至少8天、至少9天或至少10天。

[0088] 一些实施方式包括药物组合物、剂型或药物，包含治疗上有效量的右美沙芬，治疗上有效量的抗抑郁剂例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药，以及药学上可接受的赋形剂。

[0089] 一些实施方式包括降低与使用安非他酮治疗抑郁症相关的癫痫发作风险的方法，所述方法包括每天两次口服施用右美沙芬-安非他酮组合，其中所述方法：1)至少有效地治疗抑郁症，并且2)与每天两次向所述人单独口服施用150mg的安非他酮相同天数相比，降低所述人的癫痫发作风险。

[0090] 一些实施方式包括改善安非他酮在治疗抑郁症中的治疗效应的方法，所述方法包括每天两次向患有抑郁症的人口服共施用右美沙芬和安非他酮，其中该方法比通过每天两次向该人单独口服施用150mg的安非他酮持续5周来治疗该人的抑郁症更有效。

[0091] 在一些实施方式中，右美沙芬和安非他酮的组合比独立地口服施用相同量的单独右美沙芬或单独安非他酮更有效。

[0092] 一些实施方式包括改善安非他酮治疗抑郁症的功效的方法，所述方法包括每天一次或两次向患有抑郁症的人口服施用约90mg至约125mg的安非他酮与约0.3mg/kg至约1mg/kg的右美沙芬的组合持续至少23天，其中口服施用安非他酮与右美沙芬的组合比口服施用相同剂量方案的安非他酮而无右美沙芬更有效地治疗抑郁症。

[0093] 一些实施方式包括治疗抗治疗性抑郁症的方法，所述方法包括：选择先前用至少一种抗抑郁剂未能成功治疗的患有抑郁症的人；以及每天一次或两次向该人口服施用右美沙芬-安非他酮组合治疗持续至少约五周；其中该右美沙芬-安非他酮组合治疗包含约40mg至约70mg的右美沙芬和约100mg至约140mg的安非他酮。

[0094] 一些实施方式包括快速缓解抑郁症的症状的方法，所述方法包括每天一次或两次向有需要的人施用安非他酮和右美沙芬的组合，其中该人在施用安非他酮和右美沙芬的所述组合的第一天的2周内经历治疗效应。

[0095] 一些实施方式包括治疗抑郁症的方法，所述方法包括每天一次或两次向有需要的人施用安非他酮和右美沙芬的组合，其中该人为亚裔。

[0096] 一些实施方式包括治疗与吸烟相关的尼古丁成瘾的方法，所述方法包括每天向患有尼古丁成瘾的人施用安非他酮和右美沙芬的组合至少连续21天，其中该人是无限制(ad-lib)吸烟者，其中每天向该人施用总量为200mg至250mg的安非他酮和80mg至140mg的右美沙芬，并且其中该方法比施用相同量的单独安非他酮更有效。

[0097] 在一些涉及治疗尼古丁成瘾的实施方式中，如通过每天所抽的烟的平均数量的减少所测量的，与单独的安非他酮相比，安非他酮与右美沙芬的组合的施用导致尼古丁自施用的强度降低至少20％。

[0098] 在涉及治疗尼古丁成瘾的一些实施方式中，与单独的安非他酮相比，安非他酮与右美沙芬的组合的施用导致呼出的一氧化碳水平降低至少10％。

[0099] 在涉及治疗尼古丁成瘾的一些实施方式中，以2次相等的分剂量每天两次施用安非他酮与右美沙芬的组合导致在特定时间点(例如1周、2周、3周、4周或本文所述的另一时间点)与通过施用2次分剂量中的一次分剂量达相同的时间量所导致的或者通过不施用该组合所导致的相比，尼古丁自施用的强度降低更多。

附图说明

[0100] 图1为在第8天向经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者给药后右美沙芬的平均血浆浓度随时间变化的图。

[0101] 图2描述了第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右美沙芬AUC_{0-12}。

[0102] 图3描述了第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右美沙芬AUC_{0-24}。

[0103] 图4描述了第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右美沙芬AUC_{0-inf}。

[0104] 图5描述了与右美沙芬和安非他酮施用相比较，第8天经右美沙芬单独施用的受试者的右美沙芬AUC变化倍数。

[0105] 图6描述了第1和第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右美沙芬AUC_{0-12}。

[0106] 图7描述了经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右美沙芬谷血浆浓度。

[0107] 图8描述了第1和第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右美沙芬最大血浆浓度。

[0108] 图9为在第8天向经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者给药后右啡烷的平均血浆浓度随时间变化的图。

[0109] 图10描述了了第1和第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右啡烷最大血浆浓度。

[0110] 图11描述了第1和第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右啡烷AUC_{0-12}。

[0111] 图12描绘了各种抗抑郁剂化合物用于抑制人肝微粒体中右美沙芬的代谢的效力。

[0112] 图13是施用单独的安非他酮或施用右美沙芬与安非他酮的组合的受试者在6周给药期期间随时间推移平均MADRS总评分相对于基线的变化的图。

[0113] 图14描绘了对于施用单独的安非他酮或施用右美沙芬与安非他酮的组合的受试者,在6周给药期期间随时间推移实现缓解(MADRS≤10)的受试者的百分比。

[0114] 图15是实施例6中所述的受试者的MADRS总评分随时间推移减少的图。

[0115] 图16是实施例6中所述的受试者中随时间推移的响应者百分比的图。

[0116] 图17是实施例6中所述的受试者中随时间推移的缓解受试者百分比的图。

[0117] 图18是实施例7中所述的受试者的MADRS总评分随时间推移相对于基线的变化的图。

[0118] 图19是实施例7中所述的受试者的QIDS-SR-16总评分随时间推移相对于基线的变化的图。

[0119] 图20是实施例7中所述的受试者中随时间推移的缓解的受试者(QIDS-SR-16评分≤5)百分比的图。

[0120] 图21是实施例7中所述的受试者的MGH-CPFQ的认知项目随时间推移相对于基线的变化的图。

[0121] 图22是实施例8中所述的受试者的CMAI总评分随时间推移相对于基线的变化的图。

[0122] 图23是实施例8中所述的受试者的CMAI随时间推移相对于基线的降低的百分比的图。

[0123] 图24是实施例8中所述的受试者中随时间推移的具有CMAI降低≥30%的响应者百分比的图。

[0124] 图25描述了与Murrough(Journal of Affective Disorders 218(2017)277-283,图3A)中报道的右美沙芬和奎尼丁(DM/Q)的组合相比,实施例10中DM/BU临床试验的MADRS评分相对于基线降低。

具体实施方式

[0125] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法,包括将治疗上有效量的右美沙芬和治疗上有效量的抗抑郁剂如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药向有此需要的人施用。

[0126] 一些实施方式包括增强右美沙芬在治疗神经病症中的治疗特性的方法,包括将右美沙芬和抗抑郁剂共施用,该抗抑郁剂例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药。

[0127] 一些实施方式包括增加作为右美沙芬快代谢者的人中右美沙芬血浆水平的方法,包括将诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物和右美沙芬共施用至该人。

[0128] 一些实施方式包括抑制右美沙芬代谢的方法,包括将诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物向人施用,其中该人为右美沙芬的快代谢者,以及其中右美沙芬与该抗抑郁剂同时存在于该人体内。

[0129] 一些实施方式包括增加右美沙芬的代谢寿命的方法,包括增加右美沙芬的消除半

衰期($T_{1/2}$)。包括将诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物向人施用,其中该人为右美沙芬的快代谢者,以及其中右美沙芬与该抗抑郁剂化合物同时存在于该人体内。

[0130] 一些实施方式包括纠正右美沙芬的快代谢的方法,包括将诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物向有此需要的人施用,例如需要治疗疼痛的人。

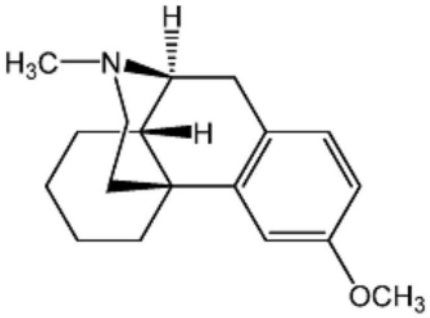
[0131] 一些实施方式包括改善右美沙芬在治疗神经病症中的治疗特性的方法,包括与右美沙芬的施用联合地将诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物向需要治疗神经病症的人施用。

[0132] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法,包括将诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0133] 抗抑郁剂化合物(例如安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或抗抑郁剂化合物的前药)与右美沙芬的共施用可在单日内发生一次或多次,或连续2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、30天、35天、40天、45天、50天、55天、60天、65天、70天、75天、80天、85天、90天、100天或更多天发生一次或多次。在一些实施方式中,共施用至少每天进行达至少连续两天。

[0134] 在一些实施方式中,抗抑郁剂化合物(例如安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或抗抑郁剂化合物的前药)与右美沙芬的共施用可以一天发生一次持续1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天,然后每天共施用两次。

[0135] 右美沙芬具有以下显示的结构。

[0136] 

[0137] 右美沙芬用作止咳药。按照OTC专论[21CFR341.74]下的FDA右美沙芬产品标签要求,右美沙芬应该每天给药6次(每4小时一次)、每天给药4次(每6小时一次)或每天给药3次(每8小时一次)。OTC专论[21CFR341.74]还指出"该剂量相当于氢溴酸右美沙芬……的[口]服剂量为每4小时10毫克至20毫克或每6小时至8小时30毫克,在24小时内不超过120毫克,或如医生所指导的。"

[0138] 右美沙芬在人肝脏中快速代谢。这种快速肝代谢可能会限制在作为快代谢者的个体中的全身药物暴露。人可为:1)右美沙芬的快代谢者—他们快速地代谢右美沙芬;2)右美沙芬的弱代谢者—他们仅对右美沙芬弱代谢;或3)右美沙芬的中等代谢者—它们代谢右美沙芬介于快代谢者和弱代谢者之间的某处。快代谢者也可以是超快速代谢者。右美沙芬的快代谢者为人群体的相当大的一部分。右美沙芬可例如被代谢为右啡烷。

[0139] 当给予相同口服剂量的右美沙芬时,与右美沙芬的广泛代谢者相比,不良代谢者或中级代谢者的右美沙芬血浆水平显著更高。右美沙芬的低血浆浓度可限制其作为单一药物用于右美沙芬快代谢者以及可能中等代谢者的临床效用。一些治疗活性化合物(包括抗抑郁剂,例如安非他酮)抑制右美沙芬的代谢,并且提高右美沙芬血浆浓度,由此可改善右

美沙芬的治疗功效。类似地，抗抑郁剂可以使得能较不经常地给予右美沙芬而不损失治疗功效，例如每天一次而不是每天两次，每天一次而不是每天三次，每天一次而不是每天四次，每天两次而不是每天三次，或者每天两次而不是每天四次。

[0140] 抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)与右美沙芬或右啡烷的共施用可增强右美沙芬和右啡烷的作用机制或药理特性。右美沙芬和右啡烷的作用机制可包括σ-1激动剂和NMDA拮抗剂特性、钙通道阻滞、毒蕈碱结合、5-羟色胺转运体(5HTT)抑制和μ受体增强。

[0141] 一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药)与右美沙芬或右啡烷共施用以激动、拮抗或调控σ-1受体或NMDA受体；阻滞钙通道；与毒蕈碱受体结合；抑制5-羟色胺转运体(5HTT)；或增强μ受体。

[0142] 右美沙芬和右啡烷的药理特性可包括NMDA高亲和力位点NMDR-2A和功能性NMDR-2B受体拮抗；σ-1刺激；推定的mTOR激活(通过σ-1刺激、μ增强、β肾上腺素能受体刺激，以及5HTT抑制)；推定的AMPA受体运输(通过mTOR激活、PCP拮抗作用、σ-1刺激、β刺激、μ增强和5HTT抑制)；以及通过NMDA拮抗作用以及σ-1和mTOR信号传导实现的树突生成(dendritogenesis)、树突棘生成(spinogenesis)、突触生成(synaptogenesis)和神经元存活。一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)与右美沙芬或右啡烷共施用以结合、激动、拮抗、刺激、激活、抑制、影响以下物质的运输或调控以下物质：NMDA高亲和力位点、NMDR-2A、功能性NMDR-2B受体、σ-1受体、推定的mTOR受体(例如通过刺激σ-1，增强μ受体、刺激β肾上腺素能受体或抑制5HTT)、或推定的AMPA受体(例如，通过激活mTOR、拮抗PCP活性、刺激σ-1受体、刺激β肾上腺素能受体、增强μ受体或抑制5HTT)。一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)与右美沙芬或右啡烷共施用以造成、增加、减少或以其他方式调控树突生成、树突棘生成或突触生成。一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)与右美沙芬或右啡烷共施用以造成、增加、减少或以其他方式调控通过NMDA拮抗作用和/或σ-1和/或mTOR信号传导实现的神经元存活。

[0143] 右美沙芬和右啡烷的药理特性可包括5HTT和去甲肾上腺素转运体抑制、σ-1刺激、NMDA和PCP拮抗，以及可能的5-羟色胺5HT1b/d受体刺激。一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)与右美沙芬或右啡烷共施用以结合、激动、拮抗、刺激、激活、抑制、影响以下物质的运输或调控以下物质：5HTT和/或去甲肾上腺素转运体、σ-1受体、NMDA和/或PCP受体，和/或刺激5-羟色胺5HT1b/d受体。

[0144] 右美沙芬和右啡烷的其他特性可包括可能的突触前α-2肾上腺素能受体拮抗作用或突触后α-2刺激、β刺激以及可能的毒蕈碱和μ拮抗作用。一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)与右美沙芬或右啡烷共施用以结合、激动、拮抗、刺激、激活、抑制、影响以下物质的运输或调控以下物质：突触前α-2肾上腺素能受体、突触后α-2受

体、β肾上腺素能受体、毒蕈碱受体，或μ受体。右美沙芬和右啡烷可为神经胶质细胞调控剂。一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)与右美沙芬或右啡烷共施用以调控神经胶质细胞。

[0145] 可以通过提高右美沙芬血浆水平或增加右美沙芬生物利用度来治疗疼痛或其它神经病症，例如通过这样的方法，该方法包括将治疗上有效量的右美沙芬和治疗上有效量的抗抑郁剂化合物(如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药)向有此需要的人施用。

[0146] 通过提高右美沙芬水平可以治疗或者可以以增加的功效治疗的神经病症(例如通过右美沙芬和抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合可实现的那些)的示例包括但不限于：情感障碍、精神紊乱、脑功能紊乱、运动障碍、痴呆、运动神经元疾病、神经退行性疾病、发作性病症(seizure disorders)以及头痛。

[0147] 可通过提高右美沙芬水平或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合治疗的情感障碍包括但不限于抑郁症、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症和抗治疗性双相抑郁症、双相性病症(包括循环性情感症(cyclothymia))、季节性情感障碍、情绪障碍、慢性抑郁症(轻度抑郁症(dysthymia))、精神病性抑郁症、产后抑郁症、经前期烦躁障碍(premenstrual dysphoric disorder,PMDD)、情境性抑郁(situational depression)、非典型性抑郁症、躁狂症、焦虑性病症、注意力缺陷障碍(attention deficit disorder,ADD)、注意力缺陷障碍伴多动症(ADDH)和注意力缺陷/多动障碍(AD/HD)、双相性和躁狂性病症、强迫症、暴食症、肥胖或体重增加、发作性睡病、慢性疲劳综合征、经前期综合征、物质成瘾或滥用、尼古丁成瘾、心理-性功能障碍、假性延髓效应和情绪不稳。

[0148] 抑郁症可表现为抑郁症状。这些症状可包括心理变化，例如情绪变化、强烈的悲伤感、绝望、精神迟钝(mental slowing)、注意力不集中、悲观忧虑(pessimistic worry)、激越、焦虑、烦躁(irritability)、内疚、愤怒、无价值感、鲁莽行为、自杀念头或企图、和/或自我贬损(self-deprecation)。抑郁症的身体症状可包括失眠、厌食、食欲不振、体重减轻、体重增加、精力和性欲下降、疲劳、烦躁不安、疼痛(aches)、痛苦(pains)、头痛、痉挛、消化问题和/或荷尔蒙昼夜节律异常。

[0149] 一些患者，即使在用例如抗抑郁剂的药物进行治疗后，仍然可能对治疗的响应不足或没有响应。抗治疗性抑郁症(TRD)或难治性抑郁症是通常与使用至少两种抗抑郁剂的治疗已经失败的患者相关的病症。TRD的部分诊断是针对在适当剂量和适当疗程后，例如在当前的抑郁发作中，对使用抗抑郁剂的治疗响应不足的患者。TRD可能由于其他医学或心理疾病的合并症，例如药物/酒精滥用或饮食障碍或TRD误诊，而更难以治疗。一些TRD患者对1种、2种、3种或更多种充分的抗抑郁剂治疗试验响应不足，或者已经对1种、2种、3种或更多种先前的抗抑郁剂治疗无响应或响应不足。在一些实施方式中，正在进行抗治疗性抑郁症治疗的患者已经用至少1种、2种、3种、4种、5种、6种、7种、8种、9种、10种或更多种抗抑郁剂疗法失败。

[0150] 可以通过用提高的右美沙芬生物利用度或血浆水平进行治疗或通过右美沙芬与

抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮,或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合进行治疗来改进的治疗效应的度量包括但不限于:蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale,MADRS)、幸福与生活质量满意度问卷-简表、功能受损度量工具、希恩残疾量表、患者副作用评估量表(Patient Rated Inventory of Side Effects,PRISE)、哥伦比亚-自杀严重程度量表(Columbia-Suicide Severity Rating Scale,C-SSRS)、抑郁症状快速评定量表自评版(Quick Inventory of Depressive Symptomatology,Self-Report,QIDS-SR)、临床疗效总评量表(Clinical Global Impression,CGI)、麻省总医院认知及躯体功能问卷(Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire,CPFQ)、17项汉密尔顿抑郁评定量表(17-item Hamilton Rating Scale for Depression,HAM-D17)、麻省总医院抗抑郁治疗响应问卷(Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire,MGH ATRQ)、16项抑郁症状快速评估量表自评版(16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report,QIDS-SR16)、希恩残疾量表(Sheehan Disability Scale,SDS)、疾病严重程度临床总体印象量表(Clinical Global Impression of Severity of Illness,CGI-S)、临床变化总体印象量表(Clinical Global Impression of Change,CGI-C)、EuroQOL 5维5级量表(EuroQOL 5Dimension 5Level,EQ-5D-5L)、患者变化总体印象(Patient Global Impression of Change,PGIC)、7项广泛性焦虑量表(7-item Generalized Anxiety Disorder,GAD-7)、临床改善总体印象(Clinical Global Impressions-Improvement,CGI-1)、希恩残疾量表(SDS)、16项抑郁症状快速评估量表自评版(16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report,QIDS-SR16)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale,HAM-A)、麻省总医院认知及躯体功能问卷(Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire,CPFQ)、CPFQ-认知子量表(项目4至7)、简要精神病评定量表(Brief Psychiatric Rating Scale,BPRS)等;数字符号替换测试(Digit Symbol Substitution Test,DSST)、雷伊听觉语言学习任务(Rey Auditory Verbal Learning Task,RAVLT)、连线测验(Trail Making Test,TMT)、斯特鲁普颜色命名测试(Stroop Colour Naming Test,STROOP)、简单反应时间(Simple Reaction Time,SRT)、选择反应时间(Choice Reaction Time,CRT)等。在一些实施方式中,用右美沙芬和安非他酮的组合治疗人可以使该人在上述评定中的一项评定中的得分与基线或安慰剂相比改善(例如降低)至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、约10-20%、约20-30%、约30-40%、约40-50%、约5-15%、约15-25%、约25-35%、约35-45%、约45-55%、约50-60%、约60-70%、约70-80%、约80-90%、约90-100%。在一些实施方式中,该改善是与基线相比。在一些实施方式中,该改善是与安慰剂相比。

[0151] 施用安非他酮与右美沙芬的组合可导致快速治疗效应,例如在开始治疗的约1周内、约2周内、约3周内或约4周内的快速治疗效应。例如,在这些时间段内可观察到本文所述的评定中的任何一项评定的改善,所述评定包括但不限于MADRS、幸福与生活质量满意度问卷-简表、功能受损度量工具、PRISE、C-SSRS、QIDS-SR)、CGI、CPFQ、HAM-D17、MGH ATRQ、CGI-S、CGI-C、EQ-5D-5L、PGIC、GAD-7、CGI-1、SDS、QIDS-SR16、HAM-A、CPFQ、CPFQ认知子量表(项目4至7)、BPRS、DSST、RAVLT、TMT、STROOP、SRT、CRT等。

[0152] 在一些实施方式中，右美沙芬或右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合的增强的生物利用度可在30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、6-8小时、8-12小时、12小时、一天、1-7天、1周、2周、3周、4周、六周或八周内起效。

[0153] 可以从本文描述的治疗受益的患者包括儿科患者，例如低于约18岁、约0-5岁、约5-10岁、约10-12岁或约12-18岁的患者；成年患者，例如年龄为约18-70岁、约18-65岁、约18-30岁、约10-20岁、约20-30岁、约30-40岁、约40-50岁、约50-60岁、约60-70岁、约70-80岁、约80-90岁、约30至50岁、约50-65岁的患者；老年患者，例如高于65岁、约65-75岁、约75-90岁；或超过90岁和约41岁或年龄更大的患者。

[0154] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人是亚裔，或者被选择为亚裔。在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人是日裔，或者被选择为日裔。在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人是韩裔，或者被选择为韩裔。在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人是华裔，或者被选择为华裔。对个体为亚裔、华裔、日裔或韩裔的分配可基于由该个体进行的自我报告。在这些亚裔个体中，右美沙芬与安非他酮的组合可有效治疗单独的安非他酮无法治疗的抑郁症。这可以是尤其重要的，因为与其他种族或文化群体的人相比，亚裔患者可能遭受更严重的抑郁症。

[0155] 在一些实施方式中，该人不患有或被选择为不患有带精神病或紧张性精神病特征的抑郁发作。

[0156] 在一些实施方式中，该人不患有或被选择为不患有躁狂、轻度躁狂或混合发作，该躁狂、轻度躁狂或混合发作包括双相性病症(1型或2型)和物质诱发性(例如抗抑郁剂诱发的)躁狂、或轻度躁狂/混合发作。

[0157] 在一些实施方式中，该人不患有或被选择为不患有精神分裂症、情感性分裂病症或另一种精神病病症。

[0158] 在一些实施方式中，该人不患有或被选择为不患有恐慌症，该恐慌症伴有或不伴有广场恐怖症。

[0159] 在一些实施方式中，该人不患有或被选择为不患有强迫症。

[0160] 在一些实施方式中，该人不患有或被选择为不患有暴食症或神经性厌食症。

[0161] 在一些实施方式中，该人不患有或被选择为不患有持久性神经认知障碍。

[0162] 在一些实施方式中，在治疗之前的六个月中，该人不患有或被选择为不患有任何焦虑性病症。

[0163] 在一些实施方式中，根据《精神障碍诊断和统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)》，第四版，文本修订版(DSM-IV-TR)，精神障碍诊断和统计手册的结构化临床访谈(the Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)，第五版，临床试验版本SCID-5-CT，用右美沙芬和安非他酮的组合治疗(例如针对一种类型的抑郁症)的人具有或被选择为具有患有重度抑郁症的诊断。在一些实施方式中，基于SCID-5-CT，该人当前满足无精神病特征的MDD的DSM-5标准。

[0164] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人，患有或被选择为患有持续介于约8周与约24个月之间、约1-6个月、约6-12个月、约1-2年、至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约6周、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约6个月、至少约9个月、至少约1年、至少约18个月、至少约2年、约1-12周、约3-6个月、约6-9个月、约9-12个月、约12-18个月、约18-24个月、约2-4年、约4-6年、约6-10年、约10-20年或更长时间的重度抑郁发作。

[0165] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人，患有或被选择为患有约1-100次或更多次的终生抑郁发作，例如重度抑郁发作，包括至少1次、至少约2次、至少约3次、至少约4次、至少约5次、至少约10次、至少约15次、至少约20次、至少约30次、至少约40次、至少约50次、至少约60次、至少约70次、至少约80次、至少约90次、至少约100次、约1-5次、约5-10次、约10-20次、约20-30次、约30-40次、约40-50次、约50-60次、约60-70次、约70-80次、约80-90次、约90-100次，或约4-7次的终生抑郁发作。

[0166] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人，具有或被选择为具有对一种或多种先前抗抑郁疗法(例如1种、2种、3种、4种、5种或更多种先前抗抑郁疗法)的不足的响应，该一种或多种先前抗抑郁疗法包括在当前抑郁发作(例如，当前重度抑郁发作)中的先前抗抑郁疗法。

[0167] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人，已经使用了或被选择为已经使用了背景抗抑郁疗法，该背景抗抑郁疗法使用例如以足够剂量服用至少8周并且在进入双盲治疗期之前以稳定剂量服用至少4周的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)或安非他酮。在一些实施方式中，抗抑郁疗法与使用安非他酮与右美沙芬的组合的治疗结合而继续进行。

[0168] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人是男性，或者被选择为男性。在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人是女性，或者被选择为女性。

[0169] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人，具有或被选择为具有约18-40kg/m^2、约18.5kg/m^2、少于18.5kg/m^2、约19kg/m^2、约19-24.9kg/m^2、约25kg/m^2、约25-29kg/m^2、约29kg/m^2、多于29kg/m^2、约18-22kg/m^2、约22-24kg/m^2、约24-26kg/m^2、约26-28kg/m^2、约28-30kg/m^2、约30-32kg/m^2、约32-34kg/m^2、约34-36kg/m^2、约36-38kg/m^2、约38-40kg/m^2、约18-26kg/m^2、约26-34kg/m^2、或约34-40kg/m^2的体质指数。

[0170] MADRS是临床医生评定的量表。MADRS用于评定前一周期间的抑郁症状学。对受试者进行10个项目的评分，以评定内疚、悲伤、疲倦、悲观、内在紧张、自杀倾向、睡眠或食欲减少、激越、焦虑、体重减轻、躯体症状、注意力难以集中和缺乏兴趣的感觉。每个项目均以7分量表进行评分。评分0表示没有症状，并且评分6表示具有最大严重程度的症状。

[0171] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人，具有或被选择为具有至少约25、至少约30、至少约35、至少约40、至少约45、至少约50、至少约55、约20-25、约25-30、约30-35、约35-40、约40-45、约45-50、约50-55、约55-

60、约25-35、约35-45、约45-60、约25-40、或约40-60的MADRS评分。

[0172] 在一些实施方式中，用右美沙芬与安非他酮的组合进行治疗导致人的MADRS评分与基线或安慰剂相比降低至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、约10-20％、约20-30％、约30-40％、约40-50％、约50-60％、约60-80％、约80-90％、或约90-100％。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0173] 在一些实施方式中，用右美沙芬与安非他酮的组合进行治疗导致人的MADRS评分小于34、约20-34、约7-19、约0-6、约30或更小、约26或更小、约25或更小、约20或更小、约17或更小、约14或更小、约12或更小、约10或更小、约8或更小、约6或更小、约5或更小、约4或更小、约3或更小、约2或更小、约1或更小、约0、约0.1-6、约0.1-1、约1-2、约2-3、约3-4、约4-5、约5-6、约6-7、约7-8、约8-9、约9-10、约10-11、约11-12、约12-13、约13-14、约14-15、约15-16、约16-17、约17-18、约18-19、约19-20、约18-20、约0.1-3、约3-6、约6-9、约9-12、约12-14、约12-15或约15-20。

[0174] MADRS-6子量表是对10个MADRS项目中的6个项目的响应的总和，这些MADRS项目被认为代表抑郁症的核心症状：所报告的悲伤、明显的悲伤、内在紧张、疲倦、无法感受(inability to feel)和悲观的想法。MADRS-6评分中未包括的MADRS项目包括睡眠减少、食欲降低、难以集中注意力和自杀想法。MADRS评分越高指示抑郁越严重，并且每一项产生0至6的评分。总评分在0至60的范围中。问卷包括关于以下症状的问题：1.明显的悲伤；2.报告的悲伤；3.内在紧张；4.睡眠减少；5.食欲降低；6.难以集中注意力；7.疲倦；8.无法感受；9.悲观的想法；10.自杀想法。通常的截止点是：a)0至6—正常/无症状；b)7至19—轻度抑郁；c)20至34—中度抑郁；以及d)>34—严重抑郁。

[0175] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人具有或被选择为具有在开始治疗之前至少约15、至少约18、至少约20、至少约21、至少约24、至少约27、至少约30、至少约33、约15-18、约18-21、约21-24、约24-27、约27-30、约30-33、约30-34、约33-36、至少约34、约7-19、约15-19、约15-24、约24-30、约20-34、或约30-36的MADRS-6评分。

[0176] 在一些实施方式中，用右美沙芬与安非他酮的组合进行治疗导致人的MADRS-6评分与基线或安慰剂相比降低至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、约10-20％、约20-30％、约30-40％、约40-50％、约50-60％、约60-80％、约80-90％、或约90-100％。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0177] 在一些实施方式中，用右美沙芬与安非他酮的组合进行治疗导致人的MADRS-6评分为约17或更小、约15或更小、约10或更小、约8或更小、约6或更小、约5或更小、约4或更小、约3或更小、约2或更小、约1或更小、约0.1-6、约0.1-1、约1-2、约2-3、约3-4、约4-5、约5-6、约6-7、约7-8、约8-9、约9-12、约12-15、约0.1-3、约3-6、约6-8、约6-9、或约9-15。

[0178] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人，具有或被选择为具有在开始治疗之前为2、4或6的在MADRS上关于项目1(明显的悲伤)的评分。

[0179] 在一些实施方式中，用右美沙芬与安非他酮的组合进行治疗导致该人在MADRS上

的关于项目1的评分与基线或安慰剂相比降低至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、或至少约50％。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0180] 在一些实施方式中，用右美沙芬与安非他酮的组合进行治疗导致该人的在MADRS的项目1上的评分为约2或更小。

[0181] 可以在任何合适的时间评定治疗效应，该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结束时，或在任何其他时间。在一些实施方式中，使用MADRS每周评定治疗效应。

[0182] CGI-S量表是临床医生评级的量表，用于对与患有MDD的受试者群体相比受试者的当前精神疾病状态的严重程度进行评级。该受试者是以1至7的量表进行评级的，其中1表示“正常状态”并且7表示“最病重的受试者”。CGI-S可以由具有广泛专业培训并具有评定精神疾病经验的人员来执行。可能的评级为：1)正常，完全没有病；2)临界精神病；3)轻度病；4)中度病；5)明显的病；6)重病；以及7)最病重的患者。

[0183] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人，具有或被选择为具有至少约3、至少约4、至少约5、至少约6、约7、约3-7、约4-7、约3-4、约4-5、约5-6、或约6-7的临床总体印象-严重度量表(CGI-S)评分。

[0184] 在一些实施方式中，施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的CGI-S评分与基线或安慰剂相比降低至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、或至少约50％。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0185] 在一些实施方式中，施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的CGI-S评分降低至少约1、至少约2、至少约3、至少约4、至少约5、约0.1-6、约0.1-1、约1-2、约2-3、约3-4、约4-5、约5-6、约0.1-3、或约3-6。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0186] 可以在任何合适的时间评定治疗效应，该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-6周、第2-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周开始或结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结束时，或在任何其他时间。

[0187] 作为患者评级的量表的16个项目的QIDS-SR-16是30个项目的抑郁症症状量表(IDS)的简化版，并且被设计用于评定抑郁症状的严重程度。QIDS-SR-16评定标准症状域以诊断重度抑郁发作。

[0188] QIDS-SR可用于评定受试者在过去7天内的抑郁症状。受试者报告关于10个项目的症状严重程度：睡眠、悲伤感觉、食欲、体重变化、注意力、自尊感、自杀、总体兴趣水平、精力

水平、精神运动迟缓和烦躁不安。可以以4分制对每个项目进行评分，其中评分0反映没有症状，并且评分3反映最大严重程度的症状。

[0189] 总QIDS评分在0至27的范围内，其中评分5或更低表示没有抑郁，评分6至10表示轻度抑郁、11至15表示中度抑郁、16至20表示严重抑郁，并且总评分大于21表示非常严重的抑郁。

[0190] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人，具有或被选择为具有在开始治疗之前至少约16、至少约18、至少约21、至少约24、至少约27、至少约30、至少约33、约16-18、约16-19、约16-20、约18-21、约21-24、约24-27、约15-21、或约21-27的QIDS-SR-16评分。

[0191] 在一些实施方式中，施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的QIDS-SR-16评分与基线或安慰剂相比降低至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、或至少约50％。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0192] 在一些实施方式中，用右美沙芬与安非他酮的组合进行治疗导致人的QIDS-SR-16评分为约6或更低、约5或更低、约4或更低、约3或更低、约2或更低、约1或更低、约0.1-6、约0.1-5、约0.1-1、约1-2、约2-3、约3-4、约4-5、约5-6、约0.1-3、或约3-6。可以在任何合适的时间评定治疗效应，该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-5、第1-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周开始或结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结束时，或在任何其他时间。

[0193] CGI-I量表是临床医生评级的量表，其用于对精神疾病的总体改善或恶化进行评级，而无论研究者是否认为该总体改善或恶化是药物治疗的结果。该受试者是以1至7的标度进行评级的，其中1表示该受试者情况有很大改善，并且7表示该受试者情况非常差。CGI-I可以由具有广泛专业培训并具有评定精神疾病经验的人员来执行。

[0194] 在一些实施方式中，用右美沙芬与安非他酮的组合进行治疗导致人的CGI-1评分为约3或更小、约2或更小、约1、约1-2或约2-3。

[0195] 可以在任何合适的时间评定治疗效应，该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-5、第1-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周开始或结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结束时，或在任何其他时间。

[0196] VAMS是患者评级的情绪量表，由一条100mm的线组成，线的两端带有极端情绪的图形、示意图或图形表示，例如快乐和悲伤，例如一端是悲伤的脸，另一端是快乐的脸。该线的每一端都可以通过描述极端情绪的字词陈述来进一步锚定。要求受试者将他们的情绪评级为该线上的标记。测量线上的距离，并将其计算为从0至100的数值评分。可要求受试者每天完成VAMS。

[0197] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人，具有或被选择为具有至少约40mm、至少约50mm、至少约60mm、至少约70mm、至少约80mm、至少约90mm、约40-50mm、约50-60mm、约60-70mm、约70-80mm、约80-90mm、约90-100mm、约40-60mm、约60-80mm、或约80-100mm的VAMS评分。

[0198] 在一些实施方式中，施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的VAMS评分与基线或安慰剂相比降低至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、或至少约50％。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0199] 在一些实施方式中，用右美沙芬与安非他酮的组合进行治疗导致人的VAMS评分小于约50mm、小于约40mm、小于约30mm、小于约20mm、小于约10mm、约0-10mm、约10-20mm、约20-30mm、约30-40mm、约40-50mm、约0-25mm、或约25-50mm。

[0200] 可以在任何合适的时间评定治疗效应，该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-5、第1-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周开始或结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结束时，或在任何其他时间。

[0201] 哥伦比亚自杀严重程度量表(C-SSRS)是临床医生评级的工具，其报告自杀意念和行为两者的严重程度。自杀意念是根据5个项目的量表进行分类的：1(希望死亡)；2(非特定的主动自杀念头)；3(采用任何方法[非计划]主动自杀的意念，但是没有行动意图)；4(有一定行动意图但是没有特定计划的主动自杀意念)；以及5(具有特定计划和意图的主动自杀意念)。C-SSRS还捕获关于意念强度的信息，特别是最严重类型的意念的频率、持续时间、可控性、威胁因素(deterrent)和原因。自杀行为是根据5个项目的量表进行分类的：0(无自杀行为)、1(准备行动或行为)、2(放弃尝试)、3(中断尝试)和4(实际尝试)。如果自杀行为代表不同的发作性症状，则可以选择多于1种分类。仅对于实际尝试，将实际或潜在致命性分类为初始、最致命和最近的尝试。

[0202] 可以在每次被治疗的人去看健康专家时执行C-SSRS。可针对受试者的自杀意念和行为的终生病史以及最近的回忆期来完成C-SSRS。

[0203] 在一些实施方式中，施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的哥伦比亚-自杀严重程度量表(C-SSRS)评分与基线或安慰剂相比降低至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、或至少约50％。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0204] 可以在任何合适的时间评定治疗效应，该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-5、第1-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周开始或结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结束时，或在任何其他时间。

[0205] 希恩残疾量表(SDS)是自我评级的工具,其用于测量患者症状对以下三个项目的影响:工作/学校、社会生活以及家庭责任。对于这三个项目中的每一个项目,评分在0至10的范围内。沿着该线以从0(完全没有)至10(极端)标记最能代表每个区域被症状破坏多少的数字。通过以下方式来总结这三个项目或域以评估整体功能损伤:将该三个项目或域中的每一个项目或域的评分加总,从而导致总SDS评分在从0(无损伤)至30(高度受损)的范围内。

[0206] 在一些实施方式中,(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人,具有或被选择为具有以下希恩残疾量表(SDS)评分:针对每个项目SDS(0至10标度)至少约4、至少约5、至少约6、至少约7、至少约8、至少约9;并且针对SDS总评分,至少约5、至少10、至少约20、约10-15、约15-20、约20-25、或约25-30。

[0207] 在一些实施方式中,施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的SDS评分与基线或安慰剂相比降低至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、或至少约50%。在一些实施方式中,该降低是与基线相比。在一些实施方式中,该降低是与安慰剂相比。

[0208] 可以在任何合适的时间评定治疗效应,该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-5、第1-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周开始或结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结束时,或在任何其他时间。

[0209] 汉密尔顿抑郁评定量表(HAM-D、HRSD、HDRS或HAMD-17)是临床医生评级的17个项目的量表,其用于基于抑郁、内疚、自杀倾向、焦虑、激越、洞察力水平、失眠模式、对工作和其他活动丧失兴趣、体重减轻、疑病症(hypochondriasis)和精神运动迟缓的程度来对受试者的抑郁状态进行评级。其还可以用于识别生殖器症状和躯体症状。项目是以0至2的标度或0至4的标度进行评级的。越高的评分表明越严重。例如,HAM-D抑郁评分水平为10至13被认为是轻度;14至17被认为是轻度至中度;并且>17被认为是中度至重度。

[0210] 在一些实施方式中,(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人,具有或被选择为具有在开始治疗之前为至少约16、至少约19、至少约21、至少约24、至少约27、至少约30、至少约33、至少约36、约16-19、约18-21、约21-24、约24-27、约27-30、约30-33、约33-36、约36-40、约15-24、约24-33、或约33-40、或大于40的HAM-D评分。

[0211] 在一些实施方式中,施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的HAM-D评分与基线或安慰剂相比降低至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、或至少约50%。在一些实施方式中,该降低是与基线相比。在一些实施方式中,该降低是与安慰剂相比。

[0212] 可以在任何合适的时间评定治疗效应,该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-5、第1-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周开始或结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结

束时，或在任何其他时间。在一些实施方式中，使用HAM-D每周评定治疗效应。

[0213] 可以使用下表完成从MADRS评分至HAM-D评分的转换并且反之亦然。

[0214]

总评分		改变评分		评分改变百分比	
MADRS	HAMD	MADRS	HAMD	MADRS	HAMD
				-100	-98
				-98	-94
				-96	-92
3	3	-37	-27	-94	-90
4	4	-36	-26	-92	-88
5	4	-35	-25	-90	-86
6	5	-34	-25	-88	-84
7	6	-33	-24	-86	-83
8	7	-32	-23	-84	-81
9	7	-31	-23	-82	-80
10	8	-30	-22	-80	-79
11	9	-29	-22	-78	-77
12	9	-28	-21	-76	-75
13	10	-27	-20	-74	-74
14	11	-26	-20	-72	-73
15	12	-25	-19	-70	-72
16	12	-24	-18	-68	-70
17	13	-23	-18	-66	-67
18	14	-22	-17	-64	-65
19	15	-21	-16	-62	-62

[0215]

总评分		改变评分		评分改变百分比	
MADRS	HAMD	MADRS	HAMD	MADRS	HAMD
20	16	-20	-16	-60	-61
21	16	-19	-15	-58	-59
22	17	-18	-14	-56	-57
23	18	-17	-14	-54	-56
24	19	-16	-13	-52	-54
25	19	-15	-12	-50	-52
26	20	-14	-12	-48	-50
27	21	-13	-11	-46	-48
28	22	-12	-10	-44	-47
29	23	-11	-9	-42	-45
30	23	-10	-9	-40	-43
31	24	-9	-8	-38	-41
32	25	-8	-7	-36	-39
33	25	-7	-6	-34	-37
34	26	-6	-6	-32	-35
35	27	-5	-5	-30	-33
36	28	-4	-4	-28	-31
37	29	-3	-3	-26	-29
38	29	-2	-2	-24	-27
39	30	-1	-1	-22	-25
40	31	0	-1	-20	-23
41	32	1	0	-18	-21
42	33	2	1	-16	-19
43	34	3	2	-14	-17
44	35	4	2	-12	-15
45	35	5	3	-10	-13
46	36	6	4	-8	-11
47	37	7	4	-6	-9
48	37	8	5	-4	-7
49	38			-2	-5
50	38			0	-3
51	39			2	0
52	40			4	1
53	40			6	2
				8	4
				10	5
				12	7
				14	9
				16	10

[0216]

总评分		改变评分		评分改变百分比	
MADRS	HAMD	MADRS	HAMD	MADRS	HAMD
				18	11
				20	13
				22	15
				24	17
				26	18
				28	19
				30	20
				32	21
				34	22
				36	24
				38	26
				40	28

[0217] 负值表示有所改善。

[0218] 汉密尔顿焦虑量表(HAM-A)是临床医生施用的量表,其由14个项目组成,每个项目以从0(不存在)至4(非常严重)的范围内的五分量表进行评级。最高的可能总分为56,其代表最严重形式的焦虑;可能的最低分为0,其代表没有焦虑。

[0219] 在一些实施方式中,(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人,具有或被选择为具有至少约20、至少约25、至少约30、至少约35、至少约40、至少约45、至少约50、至少约55、约20-25、约25-30、约30-35、约35-40、约40-45、约45-50、约50-56、约25-35、约35-45、约45-56、约25-40、或约40-56的汉密尔顿焦虑量表(HAM-A)评分。

[0220] 在一些实施方式中,施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的HAM-A评分与基线或安慰剂相比降低至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、或至少约50%。在一些实施方式中,该降低是与基线相比。在一些实施方式中,该降低是与安慰剂相比。

[0221] 可以在任何合适的时间评定治疗效应,该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-5、第1-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周开始或结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结束时,或在任何其他时间。

[0222] 麻省总医院认知及躯体功能问卷(CPFQ)是7个项目的患者评级的量表,其用于测量情绪和焦虑性病症中的认知和执行功能障碍,并且被开发用于评定在抑郁症的长期治疗期间可能出现或持续的临床上相关的认知和身体症状。受试者对他们的身体和认知功能的感知质量进行评级。其是随着不断增加的严重程度从1至6进行评分的,其单独地评估以下7个不同的项目:动机/热情、觉醒状态/警觉度(wakefulness/alertness)、精力、注意力(focus/attention)、回忆、找到单词的能力以及锐度/精神敏度。CPFQ的身体维度评定嗜睡和疲劳,并且认知维度评定情感淡漠(apathy)、注意力不良、健忘、难以找到单词和精神迟钝。越高的评分表明越大的损伤。

[0223] 在一些实施方式中，施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的CPFQ评分与基线或安慰剂相比降低至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、或至少约50％。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0224] 在一些实施方式中，施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的CPFQ认知子量表(项目4-7)评分与基线或安慰剂相比降低至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、或至少约50％。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0225] 可以在任何合适的时间评定治疗效应，该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-5、第1-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周开始或结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结束时，或在任何其他时间。

[0226] 简要精神病评定量表(BPRS)是临床医生施用的量表，其被开发用于测量例如抑郁症、焦虑、幻觉和反常行为的精神病症状。每个症状被评定为1(不存在)至7(非常严重)。如果未评定项目，则输入零，并将该项目从分析中排除。该量表应由具有关于精神病病症的丰富知识并且能够解释评定中所使用的构造的临床医生来执行。因素1(现实扭曲)项目是疑心、幻觉行为和不正常的思想内容。

[0227] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人，具有或被选择为具有开始评分为以下的简要精神病评定量表(BPRS)-因素1评分：至少约3、至少约4、至少约5、至少约6、约7、约3-7、约4-7、约4-5、约5-6、或约6-7。

[0228] 在一些实施方式中，施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的BPRS-因素1评分与基线或安慰剂相比降低至少约1、至少约2、至少约3、至少约4、至少约5、约0.1-6、约0.1-1、约1-2、约2-3、约3-4、约4-5、约5-6、约0.1-3、或约3-6。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0229] 可以在任何合适的时间评定治疗效应，该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-5、第1-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周开始或结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结束时，或在任何其他时间。

[0230] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人，具有或被选择为具有至少约20、至少约25、至少约30、至少约35、至少约40、至少约45、至少约50、至少约55、至少约60、约20-25、约25-30、约30-35、约35-40、约40-45、约45-50、约50-55、约55-60、约60-63、约25-35、约35-45、约45-55、约55-63、约25-40、或约40-63的贝克抑郁量表(BDI)评分。

[0231] 贝克抑郁量表(BDI、BDI-1A、BDI-II)是关于受试者在上周的感受如何的21个问题

的多项选择式自我报告量表。每个问题都有一组强度在一定范围内变化的四个可能响应。当对测试进行评分时，将为每个答案分配0至3的值，然后将总评分与关键(key)进行比较以确定抑郁症的严重程度。越高的总评分指示越严重的抑郁症状。标准截止评分如下：0-9：表示最小抑郁；10-18：表示轻度抑郁；19-29：表示中度抑郁；并且30-63：表示严重抑郁。

[0232] 在一些实施方式中，施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的BDI评分与基线或安慰剂相比降低至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、或至少约50％。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0233] 可以在任何合适的时间评定治疗效应，该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-5、第1-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周开始或结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结束时，或在任何其他时间。

[0234] 在一些实施方式中，(例如针对一种类型的抑郁症)用右美沙芬与安非他酮的组合治疗的人具有或被选择为具有至少0.5mg/L、至少1mg/L、至少2mg/L或更高的C反应性蛋白质(CRP)水平。

[0235] 在一些实施方式中，施用右美沙芬与安非他酮的组合导致人的CRP水平与基线或安慰剂相比改善至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、或至少约50％。在一些实施方式中，该降低是与基线相比。在一些实施方式中，该降低是与安慰剂相比。

[0236] 可以在任何合适的时间评定治疗效应，该任何合适的时间为例如第1-2周、第1-3周、第1-4周、第1-5、第1-6周、第4-6周、第6-8周、第8-12周、第12-16周、在第1周开始或结束时、在第2周开始或结束时、在第3周开始或结束时、在第4周开始或结束时、在第5周开始或结束时、在第6周开始或结束时、在第7周开始或结束时、在第8周开始或结束时、在第9周开始或结束时、在第10周开始或结束时、在第11周开始或结束时、在第12周开始或结束时、在第13周开始或结束时、在第14周开始或结束时、在第15周开始或结束时、在第16周开始或结束时，或在任何其他时间。

[0237] 可以根据下表进行上面的评定中的一些评定中的评分中的一些评分之间的转换。

[0238]

严重程度	IDS-C	IDS-SR	QIDS-C	QIDS-SR	HRSD 17	HRSD21	HRSD24	MADRS	BDI
0	0-3	0-3	0	0	0	0-1	0-1	0	0
0	4-5	4-5	1	1	1-2	2	2		
0	6	6	2	2	3	3	3-4		
0	7-8	7-8	3	3	4	4	5		
0	9-10	9-11	4	4	5-6	5-6	6-7		
0	11	12-13	5	5	7	7-8	8-9	6	9
1	12-15	14-16	6	6	8	9	10-11	7	10
1	16-17	17-18	7	7	9-10	10	12		
1	18-20	19-21	8	8	11	11-12	13-14		
1	21-22	22-23	9	9	12	13	15-16		

1	23	24-25	10	10	13	14-15	17-18	19	18
2	24-27	26-28	11	11	14-15	16	19	20	19
2	28-29	29-30	12	12	16	17	20-21		
2	30-32	31-33	13	13	17	18-19	22-23		
2	33-35	34-36	14	14	18-19	20-21	24-25		
2	36	37-38	15	15	18-19	22	26	34	29
3	37-39	39-40	16	16	20	23	27-28	35	30
3	40-41	41-43	17	17	21-22	24-25	29-30		
3	42-43	44-45	18	18	23	26	31-32		
3	44-45	46-47	19	19	24	27	33		
3	46	48	20	20	25	28	34		
4	47-51	49-53	21	21	26-27	29-31	35-38		
4	52-53	54-55	22	22	28	32	39		
4	54-56	56-58	23	23	29	33-34	40-41		
4	57-59	59-61	24	24	30-31	35-36	42-44		
4	60-62	62-24	25	25	32	37-38	45-46		
4	63-65	65-67	26	26	33-35	39-41	47-49		
4	66-84	68-84	27	27	36-52	42-64	50-75	60	63

[0239] [1]抑郁的严重程度。0＝无,1＝轻微,2＝中等,3＝严重,4＝非常严重。

[0240]

严重程度	IDS-SR	QIDS-SR	HRSD 17	HRSD21	HRSD24
0	0-3	0	0	0-1	0-1
0	4-5	1	1-2	2	2
0	6	2	3	3	3-4
0	7-8	3	4	4	5
0	9-11	4	5-6	5-6	6-7
0	12-13	5	7	7-8	8-9
1	14-16	6	8	9	10-11
1	17-18	7	9-10	10	12
1	19-21	8	11	11-12	13-14
1	22-23	9	12	13	15-16
1	24-25	10	13	14-15	17-18
2	26-28	11	14-15	16	19
2	29-30	12	16	17	20-21
2	31-33	13	17	18-19	22-23
2	34-36	14	18-19	20-21	24-25
2	37-38	15	18-19	22	26
3	39-40	16	20	23	27-28
3	41-43	17	21-22	24-25	29-30
3	44-45	18	23	26	31-32

3	46-47	19	24	27	33
3	48	20	25	28	34
4	49-53	21	26-27	29-31	35-38
4	54-55	22	28	32	39
4	56-58	23	29	33-34	40-41
4	59-61	24	30-31	35-36	42-44
4	62-24	25	32	37-38	45-46
4	65-67	26	33-35	39-41	47-49
4	68-84	27	36-52	42-64	50-75

[0241] [1]抑郁的严重程度。0＝无,1＝轻微,2＝中等,3＝严重,4＝非常严重。

[0242]

QIDS-SR16	IDS-SR30	HAM-D24	HAM-D21	HAM-D17
0	0–3	0–1	0–1	0
1	4–5	2	2	1–2
2	6	3–4	3	3
3	7–8	5	4	4
4	9–11	6–7	5–6	5–6
5	12–13	8–9	7–8	7

[0243]

QIDS-SR16	IDS-SR30	HAM-D24	HAM-D21	HAM-D17
6	14–16	10–11	9	8
7	17–18	12	10	9–10
8	19–21	13–14	11–12	11
9	22–23	15–16	13	12
10	24–25	17–18	14–15	13
11	26–28	19	16	14–15
12	29–30	20–21	17	16
13	31–33	22–23	18–19	17
14	34–36	24–25	20–21	18–19
15	37–38	26	22	18–19
16	39–40	27–28	23	20
17	41–43	29–30	24–25	21–22
18	44–45	31–32	26	23
19	46–47	33	27	24
20	48	34	28	25
21	49–53	35–38	29–31	26–27
22	54–55	39	32	28
23	56–58	40–41	33–34	29
24	59–61	42–44	35–36	30–31
25	62–24	45–46	37–38	32
26	65–67	47–49	39–41	33–35
27	68–84	50–75	42–64	36–52

[0244]

IDS-SR30	QIDS-SR16	HAM-D24	HAM-D21	HAM-D17
0–2	0	0	0	0
3	0	1	1	1
4–5	1	2–3	2	2
6	2	4	3	3
7	3	5	4	3
8	3	5	4	4
9	4	6	5	5
10	4	7	6	5
11	4	7	6	6
12	5	8	7	6
13	5	9	7	7
14	6	9	8	7
15	6	10	9	8
16	6	11	9	9
17	7	12	10	9
18	7	12	10	10

[0245]

IDS-SR30	QIDS-SR16	HAM-D24	HAM-D21	HAM-D17
19	8	13	11	10
20	8	14	12	11
21	8	15	12	11
22	9	15	13	12
23	9	16	13	12
24	10	17	14	13
25	10	17	15	13
26	11	18	15	14
27	11	19	16	14
28	11	20	16	15
29	12	20	17	15
30	12	21	17	16
31	13	22	18	16
32	13	22	19	17
33	13	23	19	17
34	14	24	20	18
35	14	25	20	19
36	14	25	21	19
37–38	15	26	22	20
39–40	16	27–28	23	20
41	17	29	24	21
42–43	17	30	25	22
44–45	18	31–32	26	23
46–47	19	33	27	24
48	20	34	28	25
49–50	21	35	29	26
51–52	21	36–37	30	26
53	21	38	31	27
54–55	22	39	32	28
56–57	23	40	33	29
58	23	41	34	29
59	24	42–43	35	30
60–61	24	44	36	31
62	25	45	37	32
63–64	25	46	38	33
65	26	47	39	33
66	26	48	40	34
67	26	49	41	35
68	27	50	42	35
69–70	27	51	43	36

[0246]

IDS-SR30	QIDS-SR16	HAM-D24	HAM-D21	HAM-D17
71	27	52	44	37
72	27	53–54	45	38
73–74	27	55	46	39
75–76	27	56	47–48	40
77–78	27	57–58	49–50	42–43
79–82	27	59–62	51–54	44–48
83–84	27	63–75	55–64	49–52

[0247] 在一些实施方式中，右美沙芬与安非他酮的组合是具有用于治疗中枢神经系统(CNS)病症的多模态活性的新颖并且口服的NMDA受体拮抗剂。右美沙芬是一种非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂，也被称为谷氨酸受体调控剂，其为一种新颖的作用机制，其与抑郁症的当前可用疗法不同地作用。

[0248] 右美沙芬也是σ-1受体激动剂、烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂，以及5-羟色胺和去甲肾上腺素转运体的抑制剂。安非他酮可增加右美沙芬的生物利用度，并且是去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂，以及烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂。右美沙芬和安非他酮均为烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂，为与尼古丁依赖性有关的机制。因此，右美沙芬与安非他酮的组合提供了用于戒烟治疗的潜在新作用机制。

[0249] 在一些实施方式中，右美沙芬与安非他酮的组合可用于治疗尼古丁成瘾。在一些实施方式中，可每天一次或每天两次向人施用右美沙芬与安非他酮的组合。在一些实施方式中，可每天两次向人施用右美沙芬与安非他酮的组合。在一些实施方式中，可每天一次或每天两次向人施用右美沙芬与安非他酮的组合至少1周、至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、约6-12个月、约1年、约2年或更长时间。在一些实施方式中，可每天两次向人施用右美沙芬与安非他酮的组合持续至少1周、至少2周、至少3周或更长时间。

[0250] 在一些实施方式中，吸烟者可为或者可被选择为无限制吸烟者。在一些实施方式中，吸烟者可为或者可被选择为在施用右美沙芬与安非他酮的组合之前平均每天吸10支或更多支烟，例如约10支、约10-15支、约10-17支、约10-20支、约11支、约12支、约13支、约14支、约15支、约16支、约17支、约18支、约19支、约20支、约20-25支、约25-30支、约30-40支、约40-50支烟或更多支烟。

[0251] 在一些实施方式中，右美沙芬与安非他酮的组合可用于治疗尼古丁成瘾，并且该组合含有约30-100mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约35mg、约35mg、约55mg、约65mg、约75mg、约85mg、或约95mg的游离碱形式或盐形式的右美沙芬。在一些实施方式中，右美沙芬为HBr盐形式。

[0252] 在一些实施方式中，右美沙芬与安非他酮的组合可用于治疗尼古丁成瘾，其中该组合含有约100-200mg、约100-150mg、约150-200mg、约100-110mg、约110-120mg、约120-130mg、约130-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-170mg、约170-180mg、约180-190mg、约190-200mg、约105mg、约115mg、约125mg、约135mg、约145mg、约150mg、约155-165mg、约165-175mg、约175-185mg、或约185-195mg的游离碱形式或盐形式的安非他酮。在一些实施方式中，安非他酮为HCl盐形式。

[0253] 在一些实施方式中，向人施用右美沙芬与安非他酮的组合导致吸烟强度降低，如使用经由每天吸烟日记所评定的每天所吸的烟的数量所测量的。

[0254] 用右美沙芬与安非他酮的组合治疗人导致在某一时间段(例如1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、3个月、4个月、6个月或更长时间)内与单独的安非他酮相比每天所吸的烟的平均数量减少了至少5％、至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、约5-10％、约10-15％、约15-20％、约20-25％、约25-30％、10-20％、约20-30％、约30-40％、约40-50％、约50-60％、约60-80％、约80-100％、约20％、约25％更大、约30％、或约50％。

[0255] 用右美沙芬与安非他酮的组合治疗人导致每天所吸的烟平均减少至少1支、至少2支、至少3支、至少4支、至少5支、至少6支、至少7支、至少8支、至少9支、至少10支、至少15支、至少20支、约8-9支、约8-10支、约10-15支、约15-20支、约25支或更多支。

[0256] 与用单独的安非他酮治疗的那些吸烟者相比，用右美沙芬与安非他酮的组合治疗人导致更大比例的吸烟者，例如至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、约35％、约50％、约60％、约60-80％、约80-90％、约90-100％，经历呼出的一氧化碳水平的大于50％的减少，呼出的一氧化碳水平为吸烟强度的生化指标。

[0257] 与漏服一次或两次剂量的右美沙芬与安非他酮的组合的那些人相比，用右美沙芬与安非他酮的组合治疗人导致在施用当天减少至少1支或约1-2支烟，并且在第二天减少至少1支、至少2支、约1-2支或约2-3支烟。

[0258] 用右美沙芬与安非他酮的组合对人进行戒烟治疗导致相对于单独的安非他酮的改善量值与使用类似设计的研究中针对批准的戒烟治疗伐尼克兰(varenicline)报道的相对于安慰剂的改善相似。

[0259] 在一些实施方式中，右美沙芬、或右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合的增强的生物利用度可用作治疗本文所述的任何病症(包括TRD)的辅助疗法。例如，辅助疗法可与其他抗抑郁剂组合使用，该其他抗抑郁剂为例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、氯米帕明、多塞平、氟西汀、米安舍林、丙咪嗪、2-氯丙咪嗪、阿米替林、阿莫沙平、去甲丙咪嗪、普罗替林、三甲丙咪嗪、去甲替林、马普替林、苯乙肼、异唑肼、反苯环丙胺、帕罗西丁、曲唑酮、西酞普兰、舍曲林、芳氧基氨基茚满、贝那替嗪、艾司西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米氮平、奈法唑酮、司来吉兰、西布曲明、米那普仑、特索芬辛、布索芬新、吗氯贝胺、雷沙吉兰、尼亚拉胺、异丙烟肼、异丙氯肼、托洛沙酮、布替林、度硫平、二苯西平、伊普吲哚、洛非帕明、奥匹哌醇、诺氟西汀、达泊西汀、氯胺酮等，或者任何这些化合物的代谢物或前药，或者任何这些化合物的药学上可接受的盐。

[0260] 在一些实施方式中，TRD可以通过增强的右美沙芬的生物利用度或血浆水平，或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合进行治疗，并且可导致抑郁症状减少至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、高达约100％，或在由这些值中的任何值界

定的范围内的任何其他减少。

[0261] 可以通过增强的右美沙芬的血浆水平进行治疗的精神紊乱，例如通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合治疗的精神病症包括但不限于焦虑性病症，包括但不限于恐惧症、广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、恐慌症、广场恐怖症、强迫症以及创伤后应激障碍(PTSD)；躁狂、躁郁症、轻度躁狂症、单相抑郁症、抑郁、应激障碍、躯体形式障碍、人格障碍、精神病、精神分裂症、妄想障碍、情感分裂性精神障碍、精神分裂症病质(schizotypy)、攻击性行为、阿尔茨海默病攻击行为、激越以及阿尔茨海默病激越。

[0262] 随着疾病的进展，会发生阿尔茨海默氏病中的激越。激越可表现为不适当的言语、情感和/或身体行为。不适当的行为可包括但不限于：语无伦次的胡言乱语、不适当的情绪响应、要求关注(demands for attention)、威胁、烦躁、沮丧、尖叫、重复问问题、情绪波动、咒骂、恶言谩骂(abusive language)、身体爆发(physical outbursts)、情绪困扰、烦躁不安、撕裂(shredding)、睡眠障碍、幻想(delusions)、幻觉、踱步(pacing)、徘徊、搜寻(searching)、翻寻(rummaging)、重复性肢体动作、囤积(hoarding)、跟随照顾者(shadowing)、击打(hitting)、抓挠(scratching)、啃咬(biting)、好斗、多动和/或踢人(kicking)。

[0263] 在一些实施方式中，阿尔茨海默氏病中的激越可以通过增强右美沙芬的血浆水平或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药)的组合治疗，并且可导致激越相关的症状减少至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、高达约100％，或在由这些值中的任何值界定的范围内的任何其他减少。

[0264] 阿尔茨海默氏病(AD)是一种渐进性神经退行性疾病，其特征是认知下降，以及包括激越在内的行为和心理症状。AD是最常见的痴呆症，在美国约有600万人患有AD，预计到2050年，这一数字将增加到约1400万人。据报道，多达70％的AD患者会出现激越，表现为情绪困扰、攻击性行为、破坏性易怒和去抑制。管理激越是AD患者的首要任务。AD患者的激越与护理者负担增加、功能下降、认知下降加快、疗养院安置时间提前以及死亡率增加有关。目前尚无FDA批准的治疗AD患者激越的疗法。

[0265] 可以通过用增强的右美沙芬的生物利用度或血浆水平进行治疗或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮，或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合来改善治疗效应的措施包括但不限于神经精神问卷-临床医师(NPI-C)总体和全域评定量表(Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale,overall and all domains)；神经精神问卷-临床医师(NPI-C)激越域评定量表(Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale Agitation domain)；柯恩-曼斯菲尔德激越情绪行为量表(Cohen-Mansfield Agitation Inventory,CMAI)；康奈尔痴呆抑郁量表(Cornell Scale for Depression in Dementia,CSDD)；神经精神科问卷(NPI激越/攻击性行为域)；伴随用药(频繁使用伴随用药)；阿尔茨海默氏病合作研究-日常生活活动问卷(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory,ADCS-ADL)；神经精神科问卷(Neuropsychiatric Inventory,

NPI)各个域和NPI总分(范围0-144),包括NPI-C情感淡漠域、NPI激越/攻击照顾者困扰、改良的阿尔茨海默氏病合作研究-激越改变的临床总体印象(Modified Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change Agitation,mADCS-CGIC激越)、患者变化总体印象(Patient Global Impression of Change,PGIC)(由照顾者评估)、痴呆症生活质量(Dementia Quality of Life,DEMQOL)、阿尔茨海默病生活质量量表(Quality of Life-Alzheimer's disease measure,QoL-AD)、Zarit照顾者负担量表(Zarit Burden Scale)、痴呆资源利用(Resource Utilization in Dementia,RUD)、阿尔茨海默氏病评定量表-认知子量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale,ADAS-Cog)、简易精神状态检查表(Mini-mental State Examination,MMSE)、照顾者负荷指数(Caregiver Strain Index,CSI)、单独域神经精神科问卷(Individual Domain of the Neuropsychiatric Inventory,NPI)、总体神经精神科问卷(Total Neuropsychiatric Inventory,NPI)评分、神经精神科问卷(NPI的激越/攻击性行为域)、神经精神科问卷(NPI域的照顾者压力负向感受(Caregiver Distress for NPI Domains))等。

[0266] 可以通过增强的右美沙芬的生物利用度或血浆水平或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮,或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合治疗的物质成瘾滥用包括但不限于药物依赖,对可卡因、精神刺激剂(例如,快克可卡因、可卡因、快速丸、冰毒)、尼古丁、酒精、阿片类、镇静药和催眠药、大麻(cannabis或marijuana)、安非他明、迷幻剂、苯环己哌啶、挥发性溶剂以及挥发性亚硝酸盐成瘾。尼古丁成瘾包括所有已知形式的尼古丁成瘾,例如吸香烟、雪茄和/或烟斗,以及对嚼烟草成瘾。

[0267] 可以通过增强的右美沙芬的生物利用度或血浆水平或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮,或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合治疗的脑功能紊乱包括但不限于,涉及智力缺陷的病症,如年老性痴呆、阿尔茨海默型痴呆,记忆丧失、遗忘症/遗忘综合症、癫痫、意识障碍、昏迷、注意力下降、语言障碍、声音痉挛、帕金森病、Lennox-Gastaut综合征、孤独症、多动综合征以及精神分裂症。脑功能紊乱还包括脑血管疾病引起的病症,包括但不限于,中风、脑梗塞、脑出血、脑动脉硬化、脑静脉血栓形成、头部损伤等,其中症状包括意识障碍、年老性痴呆、昏迷、注意力降低和语言障碍。

[0268] 可以通过增强右美沙芬的生物利用度或血浆水平或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮,或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合治疗的运动障碍包括但不限于静坐不能、运动不能、联合运动、手足徐动症、共济失调、颤搐、单侧颤搐、运动徐缓、脑性瘫痪、舞蹈病、亨廷顿病、风湿性舞蹈病、西登哈姆氏舞蹈病、运动障碍、迟发性运动障碍、张力障碍、眼睑痉挛、痉挛性斜颈、多巴胺响应性张力障碍、帕金森病、多动腿综合征(RLS)、震颤、特发性震颤,以及Tourette综合征,以及威尔逊病。

[0269] 可以通过增强右美沙芬的生物利用度或血浆水平或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮,或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合治疗的痴呆包括但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏

病、血管性痴呆、路易体痴呆、混合型痴呆、额颞叶性痴呆、克雅氏病、常压性脑积水、亨廷顿氏病、韦尼克-科尔萨科夫综合征以及皮克氏病。

[0270] 可以通过增强右美沙芬的生物利用度或血浆水平或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮,或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合治疗的运动神经元疾病包括但不限于肌萎缩侧索硬化(ALS)、进行性延髓麻痹、原发性侧索硬化(PLS)、进行性肌萎缩症、脊髓灰质炎后综合征(PPS)、脊髓性肌萎缩(SMA)、脊柱运动性萎缩症(spinal motor atrophies)、戴萨克斯病、山德霍夫病以及遗传性痉挛性截瘫。

[0271] 可以通过增强右美沙芬的生物利用度或血浆水平或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮,或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合治疗的神经退行性疾病包括但不限于阿尔茨海默氏病、朊蛋白相关疾病、小脑共济失调、脊髓小脑共济失调(SCA)、脊髓性肌萎缩(SMA)、延髓肌萎缩症、弗里德里希氏共济失调、亨廷顿氏病、路易体病、帕金森氏病、肌萎缩侧索硬化(ALS或葛雷克氏病)、多发性硬化(MS)、多系统萎缩、Shy-Drager综合征、皮质基底节变性、进行性核上麻痹、威尔逊氏病、门克斯病、肾上腺脑白质营养不良、伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)、肌营养不良、恰克-马利-杜斯氏症(CMT)、家族性痉挛性截瘫、神经纤维瘤、橄榄脑桥小脑萎缩或变性、纹状体黑质变性、恰克-马利-杜斯氏症以及痉挛性截瘫。

[0272] 可以通过增强右美沙芬的生物利用度或血浆水平或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮,或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合治疗的发作性病症包括但不限于,癫痫性发作、非癫痫性发作、癫痫、热性痉挛;部分性发作,包括但不限于简单部分性发作、杰克逊氏发作、复杂部分性发作以及持续性部分性癫痫;全身性发作包括但不限于,全身性强直阵挛性发作、失神发作、失张性发作、肌阵挛发作、青少年肌阵挛发作以及婴儿性痉挛;以及癫痫状态。

[0273] 可以通过增强右美沙芬的生物利用度或血浆水平或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮,或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合治疗的头痛类型包括但不限于偏头痛、紧张性头痛和丛集性头痛。

[0274] 可以通过增强右美沙芬的生物利用度或血浆水平或通过右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮,或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合治疗的其它神经病症包括,瑞特综合征、自闭症、耳鸣、意识障碍病症、性功能障碍、顽固性咳嗽、发作性睡病、猝倒;由于不受控制的喉肌痉挛引起的发声障碍,包括但不限于外展痉挛性发声障碍、内收痉挛性发声障碍、肌紧张性发声障碍和声音颤抖;糖尿病性神经病变,化疗引起的神经毒性,例如甲氨蝶呤神经毒性;尿失禁,包括但不限于应力性尿失禁、急迫性尿失禁和大便失禁;以及勃起功能障碍。

[0275] 在一些实施方式中,右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮,或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的组合可用于治疗疼痛、关节疼痛、与镰状细胞疾病相关的疼痛、假性延髓效应、抑郁(包括抗治疗性抑郁症)、与记忆和认知相关的病症、精神分裂症、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症

(ALS)、瑞特氏综合征、发作性病症、咳嗽(包括慢性咳嗽),等等。

[0276] 在一些实施方式中,右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合可用于治疗难治性抑郁症。

[0277] 在一些实施方式中,右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合可用于治疗异常性疼痛。

[0278] 在一些实施方式中,右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合可用于治疗难治性痛觉过敏。

[0279] 在一些实施方式中,右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合可用于治疗皮炎。

[0280] 右美沙芬的镇痛性能可以通过这样的方法而增强,所述方法包括将右美沙芬与抗抑郁剂共施用诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬一起。

[0281] 安非他酮的镇痛性能可以通过这样的方法而增强,所述方法包括将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药共施用。

[0282] 在一些实施方式中,氯胺酮或另一种NMDA受体拮抗剂可以与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)一起施用。

[0283] 在一些实施方式中,右美沙芬和奎尼丁可以与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)共施用。

[0284] 这些方法可以用于治疗或减轻任何类型的疼痛,包括但不限于肌肉骨骼痛、神经性疼痛、癌症相关的疼痛、急性疼痛、感受伤害性疼痛、炎性疼痛、关节炎疼痛、复杂的局部疼痛综合征等。

[0285] 在一些实施方式中,将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用可用于治疗或减少炎症或炎性病症,例如克罗恩氏病,包括与炎症相关的疼痛。

[0286] 在一些实施方式中,将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用可用于治疗牛皮癣、癌症、病毒感染、或作为多发性骨髓瘤的辅助治疗。

[0287] 肌肉骨骼疼痛的示例包括腰痛(即腰骶疼痛)、原发性痛经和关节炎性疼痛(例如与类风湿性关节炎、幼年型类风湿关节炎、骨关节炎、中轴型脊柱关节炎(包括强直性脊柱炎)相关的疼痛)、与椎体压缩性骨折相关的疼痛、纤维性结构不良、成骨不全、佩吉特骨病、暂时性骨质疏松症和髋关节暂时性骨质疏松症等。

[0288] 在一些实施方式中,可以口服施用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮)的组合以

减轻肌肉骨骼疼痛，包括腰痛，以及与类风湿关节炎、幼年型类风湿关节炎、骨关节炎、侵蚀性骨关节炎、血清阴性(非类风湿性)关节病、非关节性风湿病、关节周围病症、包括强直性脊柱炎的中轴型脊柱关节炎、佩吉特氏病、纤维性结构不良、SAPHO综合征、髋关节暂时性骨质疏松症、椎体压缩性骨折、骨质疏松症等相关的疼痛。

[0289] 在一些实施方式中，可以施用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮)的组合以缓解炎性疼痛，包括肌肉骨骼疼痛、关节炎疼痛和复杂的局部疼痛综合征。

[0290] 关节炎是指可能与疼痛相关的炎性关节疾病。关节炎疼痛的示例包括与骨关节炎、侵蚀性骨关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿关节炎、血清阴性(非类风湿性)关节炎、非关节性风湿病、关节周围病症、包括夏科氏足(Charcot's foot)的神经性关节病、包括强直性脊柱炎的中轴型脊柱关节炎，以及SAPHO综合征相关的疼痛。

[0291] 在一些实施方式中，右美沙芬与诸如安非他酮的抗抑郁剂的组合用于治疗慢性肌肉骨骼痛。

[0292] 在一些实施方式中，可以施用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮)的组合以缓解复杂的局部疼痛综合征，例如I型复杂的局部疼痛综合征(CRPS-1)、II型复杂的局部疼痛综合征(CRPS-II)、CRPS-NOS或另一种类型的CRPS。CRPS是一种炎性疼痛。CRPS也可具有神经性组分。复杂的局部疼痛综合征是一种使人衰弱的疼痛综合征。它的特征是肢体剧烈疼痛，所述肢体剧烈疼痛可能伴有水肿和自主神经、运动和感觉改变。

[0293] 在一些实施方式中，可以口服施用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮)的组合以缓解神经性疼痛。

[0294] 神经性疼痛的示例包括糖尿病周围神经病变、疱疹后神经痛、三叉神经痛、单神经根病、幻肢痛、中枢性疼痛等。其它原因的神经性疼痛包括癌症相关疼痛、腰神经根压迫、脊髓损伤、中风后疼痛、中枢多发性硬化痛、HIV相关的神经病变以及辐射治疗和化疗相关的神经病变，等等。

[0295] 在一些实施方式中，可以施用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮)的组合以缓解纤维肌痛。

[0296] 术语“治疗”包括在人或其它动物中诊断、治愈、缓解、处理或防止疾病，或者以其它方式影响人或其它动物身体的结构或任何功能的任何活动。

[0297] 任何抗抑郁剂可以与右美沙芬联合使用来改善右美沙芬的治疗特性。右美沙芬和抗抑郁剂化合物可以在分开的组合物或剂型中施用，或者可以在包含二者的单一组合物或剂型中施用。

[0298] 可以将奎尼丁与右美沙芬共施用，以提供增强的右美沙芬血浆水平。对于奎尼丁与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，日剂量为约1-1000mg、1-10mg、10mg、约5mg、约4.5、约1-3mg、约2-4mg、约3-5mg、约4-6mg、约5-7mg、约6-8mg、约7-9mg、约8-10mg、约9-11mg、约10-12mg、约4.5-5mg、20mg、30mg、30-100mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约10-30mg、约30-50mg、约50-70mg、约10-90mg的奎尼丁，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0299] 可与右美沙芬共施用的抗抑郁剂化合物包括但不限于，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、氯米帕明、多塞平、氟西汀、米安舍林、丙咪嗪、2-氯丙咪嗪、阿米替林、阿莫沙平、去甲丙咪嗪、普罗替林、三甲丙咪嗪、去甲替林、马普替林、苯

乙肼、异唑肼、反苯环丙胺、帕罗西丁、曲唑酮、西酞普兰、舍曲林、芳氧基氨基茚满、贝那替嗪、艾司西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米氮平、奈法唑酮、司来吉兰、西布曲明、米那普仑、特索芬辛、布索芬新、吗氯贝胺、雷沙吉兰、尼亚拉胺、异丙烟肼、异丙氯肼、托洛沙酮、布替林、度硫平、二苯西平、伊普吲哚、洛非帕明、奥匹哌醇、诺氟西汀、达泊西汀、氯胺酮等，或者任何这些化合物的代谢物或前药，或者任何这些化合物的药学上可接受的盐。

[0300] 对于氯胺酮与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.01-0.2mg、约0.2-0.4mg、约0.4-0.6mg、约0.6-0.8mg、约0.8-1mg、约1-1.2mg、约1.2-1.4mg、约1.4-1.6mg、约1.6-1.8mg、约1.8-2mg、约2-2.2mg、约2.2-2.4mg、约2.4-2.6mg、约2.6-2.8mg、约2.8-3mg、约3-3.2mg、约3.2-3.4mg、约3.4-3.6mg、约3.6-3.8mg、约3.8-4mg、约3.9-4.1mg、约4-4.2mg、约0.2-0.4mg、约0.2-0.6mg、约0.2-0.8mg、约0.2-1mg、约0.2-1.2mg、约0.2-1.4mg、约0.2-1.6mg、约0.2-1.8mg、约0.2-2.0mg,0.2-2.5mg、约0.2-3.0mg、约0.2-3.5mg、约0.2-4.0mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约10-500mg、约50-400mg、约50-300mg、约100-250mg、约1-10mg、约10-200mg、约10-150mg、约10-100mg、约10-180mg、约10-160mg、约10-140mg、约10-120mg、约10-100mg、约10-20mg、约20-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-350mg、约350-400mg、约25mg、约50mg、约100mg、约250mg的氯胺酮，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0301] 对于特索芬辛与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.2mg、约0.1-0.3mg、约0.1-0.4mg、约0.1-0.5mg、约0.1-0.6mg、约0.1-0.7mg、约0.1-0.8mg、约0.1-0.9mg、约0.1-0.1mg、约0.1-0.12mg,0.01-0.2mg、约0.1-0.3mg、约0.2-0.4mg、约0.3-0.5mg、约0.4-0.6mg、约0.5-0.7mg、约0.6-0.8mg、约0.7-0.9mg、约0.8-1mg、约0.9-1.1mg的特索芬辛，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0302] 对于布索芬新与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.01-0.2mg、约0.2-0.4mg、约0.4-0.6mg、约0.6-0.8mg、约0.8-1mg、约1-1.2mg、约1.2-1.4mg、约1.4-1.6mg、约1.6-1.8mg、约1.8-2mg、约2-2.2mg、约2.2-2.4mg、约2.4-2.6mg、约2.6-2.8mg、约2.8-3mg、约3-3.2mg、约3.2-3.4mg、约3.4-3.6mg、约3.6-3.8mg、约3.8-4mg、约3.9-4.1mg、约4-4.2mg、约0.2-0.4mg、约0.2-0.6mg、约0.2-0.8mg、约0.2-1mg、约0.2-1.2mg、约0.2-1.4mg、约0.2-1.6mg、约0.2-1.8mg、约0.2-2.0mg、0.2-2.5mg、约0.2-3.0mg、约0.2-3.5mg、约0.2-4.0mg的索芬新，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0303] 对于氯米帕明与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约10-500mg、约50-400mg、约50-

300mg、约100-250mg、约1-10mg、约10-200mg、约10-150mg、约10-100mg、约10-180mg、约10-160mg、约10-140mg、约10-120mg、约10-100mg、约10-20mg、约20-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-350mg、约350-400mg、约25mg、约50mg、约100mg、约250mg的氯米帕明，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0304] 对于多塞平与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-500mg、约1-10mg、约1-40mg、约1-30mg、约1-20mg、约1-18mg、约1-16mg、约1-14mg、约1-12mg、约1-10mg、约10-150mg、约10-125mg、约10-100mg、约10-75mg、约10-70mg、约10-60mg、约10-50mg、约10-40mg、约10-30mg、约10-20mg、约20-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-500mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg的多塞平，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0305] 对于氟西汀与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-10mg、约5-15mg、约10-20mg、约20-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约10mg、约20mg、约60mg、约100mg、约150mg的氟西汀，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0306] 对于米安色林与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-300mg、约1-90mg、约1-60mg、约1-30mg、约1-25mg、约1-20mg、约1-15mg、约1-10mg、约10-20mg、约20-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约30mg、约60mg、约90mg、约120mg、约150mg的米安色林，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0307] 对于丙咪嗪与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-10mg、约5-150mg、约5-125mg、约5-100mg、约5-75mg、约5-60mg、约5-50mg、约5-40mg、约5-30mg、约5-25mg、约5-20mg、约5-15mg、约10-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-500mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg的丙咪嗪，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0308] 对于2-氯丙咪嗪与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、

约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的2-氯丙咪嗪，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0309] 对于阿米替林与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-10mg、约5-100mg、约5-70mg、约5-60mg、约5-50mg、约5-40mg、约5-35mg、约5-30mg、约5-25mg、约5-20mg、约10-20mg、约20-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-500mg、约10mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg的阿米替林，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0310] 对于阿莫沙平与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-10mg、约10-20mg、约10-300mg、约10-250mg、约10-200mg、约10-150mg、约10-120mg、约10-100mg、约10-80mg、约10-60mg、约10-40mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-500mg、约500-600mg、约600-700mg、约700-800mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg的阿莫沙平，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0311] 对于地昔帕明与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-10mg、约1-15mg、约10-20mg、约10-25mg、约10-30mg、约10-40mg、约10-50mg、约10-60mg、约10-70mg、约10-80mg、约10-90mg、约10-100mg、约10-120mg、约10-140mg、约10-150mg、约10-180mg、约10-200mg、约20-30mg、约20-40mg、约30-40mg、约40-50mg、约40-60mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约90-110mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约180-220mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约280-320mg、约300-350mg、约350-400mg、约100-200mg、约25-100mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg、约250mg的地昔帕明，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0312] 对于普鲁替林与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约5-100mg、约2-5mg、约2-6mg、约2-7mg、约2-8mg、约2-9mg、约2-10mg、约2-11mg、约2-12mg、约2-13mg、约2-14mg、约2-15mg、约2-20mg、约2-21mg、约2-22mg、约2-23mg、约2-24mg、约2-25mg、约2-26mg、约2-27mg、约2-28mg、约2-29mg、约2-30mg、约2-35mg、约2-40mg、约15-60mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约

50-55mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约10mg、约20mg、约30mg、约60mg、约100mg、约150mg的普鲁替林，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0313] 对于三甲丙咪嗪与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约20-300mg、约1-10mg、约5-20mg、约5-25mg、约5-30mg、约5-35mg、约5-40mg、约5-45mg、约5-50mg、约5-55mg、约5-60mg、约5-65mg、约5-70mg、约5-75mg、约5-100mg、约5-125mg、约5-150mg、约10-20mg、约20-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约100-200mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约180-220mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-500mg、约10mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg的三甲丙咪嗪，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0314] 对于去甲替林与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-5mg、约5-10mg、约5-20mg、约5-25mg、约5-30mg、约5-35mg、约5-40mg、约5-45mg、约5-50mg、约5-55mg、约5-60mg、约5-65mg、约5-70mg、约5-75mg、约5-100mg、约5-125mg、约5-150mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约20-30mg、约25-30mg、约30-35mg、约30-50mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约50-150mg、约50-55mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约80-120mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约10mg、约20mg、约30mg、约60mg、约100mg、约150mg的去甲替林，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0315] 对于马普替林与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-5mg、约5-10mg、约5-20mg、约5-25mg、约5-30mg、约5-35mg、约5-40mg、约5-45mg、约5-50mg、约5-55mg、约5-60mg、约5-65mg、约5-70mg、约5-75mg、约5-100mg、约5-125mg、约5-150mg、约10-15mg、约10-250mg、约10-75mg、约10-50mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约50-55mg、约55-60mg、约60-65mg、约60-90mg、约65-70mg、约70-75mg、约75-80mg、约80-85mg、约80-120mg、约85-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约100-150mg、约120-125mg、约125-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-225mg、约210-240mg、约200-250mg、约10mg、约25mg、约30mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约225mg的马普替林，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0316] 对于苯乙肼与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-5mg、约5-10mg、约5-20mg、约5-25mg、约5-30mg、约5-35mg、约5-40mg、约5-45mg、约5-50mg、约5-55mg、约5-60mg、约5-65mg、约5-70mg、约5-75mg、约5-90mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约40-50mg、约45-50mg、约50-55mg、约50-70mg、约50-200mg、约55-60mg、约60-65mg、约60-90mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg,80-120mg、约90-100mg、约100-120mg、约100-150mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约10mg、

约15mg、约30mg、约60mg、约100mg、约150mg的苯乙肼，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0317] 对于异卡波肼与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-5mg、约2-5mg、约2-6mg、约2-7mg、约2-8mg、约2-9mg、约2-10mg、约2-11mg、约2-12mg、约2-13mg、约2-14mg、约2-15mg、约2-16mg、约2-17mg、约2-18mg、约2-19mg、约2-20mg、约2-21mg、约2-22mg、约2-23mg、约2-24mg、约2-25mg、约2-26mg、约2-27mg、约2-28mg、约2-29mg、约2-30mg、约2-35mg、约2-40mg、约2-45mg、约2-50mg、约2-55mg、约2-60mg、约5-10mg、约5-15mg、约10-15mg、约10-60mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约30-50mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约50-55mg、约50-70mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约10mg、约15mg、约30mg、约60mg、约100mg、约150mg的异卡波肼，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0318] 对于反苯环丙胺与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-5mg、约1-30mg、约1-25mg、约1-20mg、约2-5mg、约2-6mg、约2-7mg、约2-8mg、约2-9mg、约2-10mg、约2-11mg、约2-12mg、约2-13mg、约2-14mg、约2-15mg、约2-16mg、约2-17mg、约2-18mg、约2-19mg、约2-20mg、约2-21mg、约2-22mg、约2-23mg、约2-24mg、约2-25mg、约2-26mg、约2-27mg、约2-28mg、约2-29mg、约2-30mg、约2-35mg、约2-40mg、约2-45mg、约2-50mg、约2-55mg、约2-60mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约50-55mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约10mg、约15mg、约30mg、约60mg、约100mg、约150mg的反苯环丙胺，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0319] 对于帕罗西汀与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-5mg、约1-50mg、约1-20mg、约1-15mg、约1-10mg、约2-5mg、约2-6mg、约2-7mg、约2-8mg、约2-9mg、约2-10mg、约2-11mg、约2-12mg、约2-13mg、约2-14mg、约2-15mg、约2-16mg、约2-17mg、约2-18mg、约2-19mg、约2-20mg、约2-30mg、约2-40mg、约2-50mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约50-55mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约60mg、约100mg、约150mg的帕罗西汀，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0320] 对于曲唑酮与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-10mg、约10-20mg、约10-30mg、约10-40mg、约10-50mg、约10-60mg、约10-70mg、约10-80mg、约10-90mg、约10-100mg、约10-120mg、约10-140mg、约10-150mg、约10-180mg、约10-200mg、约10-250mg、约10-300mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、

约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的曲唑酮，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0321] 对于西酞普兰与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-5mg、约1-20mg、约1-15mg、约1-10mg、约2-5mg、约2-6mg、约2-7mg、约2-8mg、约2-9mg、约2-10mg、约2-11mg、约2-12mg、约2-13mg、约2-14mg、约2-15mg、约2-20mg、约2-25mg、约2-30mg、约2-35mg、约2-40mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约50-55mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约60mg、约100mg、约150mg的西酞普兰，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0322] 对于舍曲林与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-5mg、约1-50mg、约1-45mg、约1-40mg、约1-30mg、约1-20mg、约2-5mg、约2-6mg、约2-7mg、约2-8mg、约2-9mg、约2-10mg、约2-11mg、约2-12mg、约2-13mg、约2-14mg、约2-15mg、约2-16mg、约2-17mg、约2-18mg、约2-19mg、约2-20mg、约2-21mg、约2-22mg、约2-23mg、约2-24mg、约2-25mg、约2-26mg、约2-27mg、约2-28mg、约2-29mg、约2-30mg、约2-35mg、约2-40mg、约2-45mg、约2-50mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约50-55mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-75mg、约75-80mg、约80-85mg、约85-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-125mg、约125-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-300mg、约10mg、约25mg、约30mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约225mg的舍曲林，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0323] 对于芳氧基氨基茚满与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的芳氧基氨基茚满，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0324] 对于苯乃静与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-

120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的苯乃静，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0325] 对于艾司西酞普兰与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-5mg、约2-5mg、约2-6mg、约2-7mg、约2-8mg、约2-9mg、约2-10mg、约2-12mg、约2-14mg、约2-15mg、约2-20mg、约5-10mg、约5-15mg、约10-15mg、约10-30mg、约15-20mg、约15-30mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约50-55mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-200mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约50mg的艾司西酞普兰，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0326] 对于氟伏沙明与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约50-300mg、1-10mg、约10-20mg、约10-30mg、约10-40mg、约10-50mg、约10-60mg、约10-70mg、约10-80mg、约10-90mg、约10-100mg、约10-120mg、约10-140mg、约10-150mg、约10-180mg、约10-200mg、约10-250mg、约10-300mg、约20-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约90-110mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约180-220mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约240-260mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约280-320mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-500mg、约10mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg的氟伏沙明，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0327] 对于文拉法辛与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-10mg、约5-20mg、约5-25mg、约5-30mg、约5-35mg、约5-40mg、约5-45mg、约5-50mg、约5-55mg、约5-60mg、约5-65mg、约5-70mg、约5-75mg、约5-100mg、约5-125mg、约5-150mg、约10-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约120-180mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约225、约250mg、约375mg、约400mg、约600mg的文拉法辛，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0328] 对于去甲文拉法辛与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约2-5mg、约2-6mg、约2-7mg、约2-8mg、约2-9mg、约2-10mg、约2-11mg、约2-12mg、约2-13mg、约2-14mg、约2-15mg、约2-20mg、约2-21mg、约2-22mg、约2-23mg、约2-24mg、约2-25mg、约2-30mg、约2-35mg、约2-40mg、约2-45mg、约2-50mg、约2-75mg、约2-100mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-

25mg、约20-30mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约40-60mg、约45-50mg、约50-55mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约80-120mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约60mg、约100mg、约150mg的去甲文拉法辛，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0329] 对于度洛西汀与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-5mg、约2-5mg、约2-6mg、约2-7mg、约2-8mg、约2-9mg、约2-10mg、约2-11mg、约2-12mg、约2-13mg、约2-14mg、约2-15mg、约2-20mg、约2-21mg、约2-22mg、约2-23mg、约2-24mg、约2-25mg、约2-26mg、约2-27mg、约2-28mg、约2-29mg、约2-30mg、约2-35mg、约2-40mg、约2-45mg、约2-60mg、约2-90mg、约2-120mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约20-40mg、约25-30mg、约30-35mg、约30-50mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约50-55mg、约50-70mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约60mg、约100mg、约120mg的度洛西汀，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0330] 对于米氮平与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约2-5mg、约2-6mg、约2-7mg、约2-8mg、约2-9mg、约2-10mg、约2-11mg、约2-12mg、约2-13mg、约2-14mg、约2-15mg、约2-20mg、约2-25mg、约2-30mg、约2-35mg、约2-40mg、约2-45mg、约1-5mg、约5-10mg、约5-100mg、约10-15mg、约10-50mg、约15-20mg、约15-45mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约50-55mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约45mg、约60mg、约75mg的米氮平，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0331] 对于奈法唑酮与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-10mg、约10-20mg、约20-40mg、约20-50mg、约20-60mg、约20-70mg、约20-80mg、约20-90mg、约20-100mg、约20-120mg、约20-140mg、约20-160mg、约20-180mg、约20-200mg、约20-250mg、约20-300mg、约20-450mg、约20-600mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约80-120mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约160-240mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-1000mg、约1000-1500mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的奈法唑酮，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0332] 对于司来吉兰与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.5-2mg、约2-5mg、约1-10mg、约1-9mg、约1-8mg、约1-7mg、约1-6mg、约1-5mg、约1-3mg、约3-5mg、约5-10mg、约5-15mg、约10-

15mg、约15-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg的司来吉兰，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0333] 对于西布曲明与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-5mg、约1-15mg、约1-10mg、约1-8mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约50-55mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约60mg、约100mg、约120mg的西布曲明，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0334] 对于雷沙吉兰与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.3mg、约0.3-0.5mg、约0.3-0.7mg、约0.5-0.7mg、约0.5-1.5mg、约0.7-0.9mg、约0.9-1.0mg、约1.0-1.5mg、约1.5-2.0mg、约2.0-3.0mg、约0.1mg、约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约2mg的雷沙吉兰，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0335] 对于米那普仑与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-7.5mg、约7.5-12.5mg、约5-20mg、约5-100mg、约5-90mg、约5-80mg、约5-70mg、约5-60mg、约5-50mg、约5-40mg、约12.5-15mg、约15-20mg、约20-30mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-35mg、约35-40mg、约40-45mg、约45-50mg、约50-55mg、约40-60mg、约55-60mg、约60-65mg、约65-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约80-120mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约180-220mg、约200-300mg、约300-400mg、约7.5mg、约12.5mg、约25mg、约50mg、约75mg、约60mg、约100mg、约200mg的米那普仑，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0336] 对于吗氯贝胺与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约1-10mg、约10-20mg、约20-25mg、约20-450mg、约20-300mg、约20-250mg、约20-200mg、约20-150mg、约20-100mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-320mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约430-470mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的吗氯贝胺，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0337] 对于尼亚酰胺与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-

220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的尼亚酰胺，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0338] 对于异丙烟肼与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的异丙烟肼，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0339] 对于异丙氯肼(iproclozide)与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的异丙氯肼，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0340] 对于托洛沙酮与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的托洛沙酮，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0341] 对于布替林与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-

120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的布替林，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0342] 对于度硫平与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的度硫平，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0343] 对于二苯西平与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的二苯西平，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0344] 对于伊普吲哚与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的伊普吲哚，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0345] 对于洛非帕明与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约

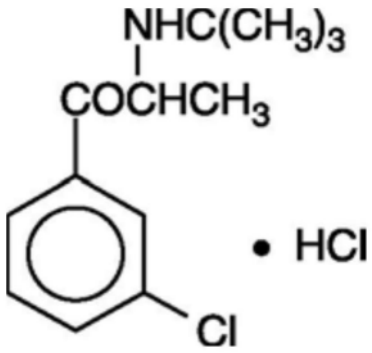
30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的洛非帕明，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0346] 对于奥匹哌醇与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的奥匹哌醇，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0347] 对于诺氟西汀与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的诺氟西汀，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0348] 对于达泊西汀与右美沙芬(包括氘改性的右美沙芬，例如d6-右美沙芬，以及非氘改性的右美沙芬)的组合，可以施用为以下的日剂量：约0.1-0.25mg、约0.25-0.5mg、约0.5-0.75mg、约0.75-1mg、约1-5mg、约5-10mg、约10-15mg、约15-20mg、约20-25mg、约25-30mg、约30-40mg、约40-50mg、约50-60mg、约60-70mg、约70-80mg、约80-90mg、约90-100mg、约100-120mg、约120-140mg、约140-150mg、约150-160mg、约160-180mg、约180-200mg、约200-220mg、约220-240mg、约240-250mg、约250-260mg、约260-280mg、约280-300mg、约300-320mg、约320-350mg、约350-400mg、约400-450mg、约450-500mg、约500-550mg、约550-600mg、约600-650mg、约650-700mg、约700-800mg、约800-1000mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约250mg、约300mg、约400mg、约600mg的达泊西汀，或在这些值中的任何值界定的范围内的任何剂量。

[0349] 安非他酮具有如下显示的结构(显示的是安非他酮盐酸盐)。

[0350] 

[0351] 安非他酮与右美沙芬组合可以提供比任一组分单独施用所得到的功效更高，例如更好的疼痛缓解。在快代谢者中，右美沙芬可被快速且充分代谢，甚至在高剂量下产生低全身暴露量。安非他酮除了具有抗抑郁和止痛性能外，还是右美沙芬代谢的抑制剂。安非他酮是多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂。它还可为烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂，并且它可调控与炎性疾病相关的细胞因子。安非他酮可影响肿瘤坏死因子-α和干扰素-γ的水平。安非他酮的代谢物也是右美沙芬代谢的抑制剂，它们包括羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮(也称为苏氨酸氢化安非他酮(threohydrobupropion)或苏式二氢化安非他酮)、以及赤式羟基安非他酮(也称为赤藓糖氢化安非他酮(erythrohydrobupropion)或赤式二氢化安非他酮)。因此，安非他酮，包括在体内快速转化的安非他酮形式(例如盐、水合物、溶剂化物、多晶型物等)是羟基安非他酮、苏羟基安非他酮和赤型羟基安非他酮的前药。安非他酮的前药可包括N-甲基安非他酮和N-苄基安非他酮。

[0352] 如上所述，这种抑制作用可以增加右美沙芬血浆水平，产生相加或协同功效，例如包括疼痛在内的神经病症、抑郁的减轻，戒烟等。因此，尽管抑制右美沙芬代谢仅为该组合的很多潜在益处之一，右美沙芬与安非他酮的共施用对很多个体来说还可由此增强安非他酮的功效。对于很多个体，右美沙芬与安非他酮的共施用可以增强安非他酮的止痛性能。对于很多个体，右美沙芬与安非他酮的共施用还可以增强安非他酮的抗抑郁性能，包括较快的起效时间。

[0353] 右美沙芬与安非他酮共施用的另一潜在益处是，其可用于降低与右美沙芬治疗相关的不良事件的可能性，例如嗜睡。这例如在有因右美沙芬治疗而出现不良事件的风险的人类患者中可为有用的。

[0354] 右美沙芬与安非他酮共施用的另一潜在益处是，其可用于降低与安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药治疗相关的不良事件的可能性，例如发作性病症。例如，这可用于处于经历因用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药治疗而导致的不良事件的风险下的人类患者中。

[0355] 对于右美沙芬、安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药，共施用可以降低中枢神经系统不良事件、胃肠事件、或与这些化合物中的任一者相关的另外类型的不良事件。中枢神经系统(CNS)不良事件包括但不限于神经质、头晕、失眠、头晕目眩(light-headedness)、颤抖、幻觉、抽搐、CNS抑郁、恐惧、焦虑、头痛、烦躁性或兴奋性加剧、耳鸣、嗜睡(drowsiness)、昏眩、镇静、思睡(somnolence)、困惑(confusion)、定向障碍(disorientation)、疲倦、动作失调

(incoordination)、疲劳、欣快、神经质、失眠、睡眠障碍、抽搐发作、兴奋、紧张性样状态(catatonic-like state)、癔症、幻觉、幻想、妄想症、头痛和/或偏头痛,以及锥体外系症状,例如眼动危象(oculogyric crisis)、斜颈、过度兴奋、肌肉紧张度增加、共济失调和/或舌前突(tongue protrusion)。

[0356] 胃肠不良事件包括,但不限于,恶心、呕吐、腹痛、吞咽困难、消化不良、腹泻、腹胀、气胀、伴有出血的胃溃疡、便溏、便秘、肚子痛、胃灼热、嗳气、食欲丧失、饱腹感、消化不良、胃气胀、胃酸过多、口干、胃肠道紊乱、以及胃痛。

[0357] 右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮,或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药)的共施用不必要求这两种化合物在同一剂型中施用。例如,两种化合物可以以单一剂型施用,或者它们可以以两种单独的剂型施用。另外,这两种化合物可以同时施用,但这不是必需的。这些化合物可在不同时间给予,只要在通过共施用进行治疗的至少一部分时间内二者同时存在于人体内。

[0358] 安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮和/或右美沙芬的副作用可通过将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或苏式羟基安非他酮与右美沙芬一起施用来减少。可减少的副作用的示例包括旋转和运动的异常感觉、激越、手臂无力、胀气、视力模糊、眼睛灼热感、耳朵嗡嗡声、生命体征(包括但不限于心率、呼吸频率、体温和血压)的变化、冷感、便秘、注意力难以集中、睡眠困难、难以入睡、排尿困难、排便困难、耳朵不适、眼睛不适、胃部不适、昏眩、嘴唇干燥、口干、喉咙干燥、痛经、疲劳、感觉发烧、感觉头晕、感觉比平时更激越、感觉比平时更疲倦、感觉疲倦、手抖、手软、头痛、烧心、潮热、血压升高、皮肤敏感性增加、头部和面部的皮肤敏感性增加、不自主的肌肉收缩、不自主的全身肌肉收缩、膝盖疼痛、腿部无力、头晕目眩、便溏、食欲不振、腰痛、月经不调、金属味、唾液比平时多、粘膜干燥、鼻塞、恶心、流鼻涕、眼睛感觉到轻微的压力感、伸展或打哈欠时的颤抖、皮肤敏感、手臂、面部和/或头部的皮肤敏感、睡眠困难、软便、胃痛、胃部不适、手和/或脚出汗、喉咙刺激、喉咙疼痛、耳鸣、颤抖和/或虚弱。还可以根据《药事管理的标准医学术语集》(Medical Dictionary for Regulatory Activities,MedRA)中的对应、等效或其他相关术语来提及这些副作用中的任何一种或对这些副作用中的任何一种进行分组。

[0359] 在一些实施方式中,安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药与右美沙芬的共施用导致安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药和右美沙芬二者都对该组合的疼痛缓解特性有贡献。例如,与单独的安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药相比,或者与单独的右美沙芬相比,该组合可以具有改善的疼痛缓解性能,包括潜在的更快起效时间。

[0360] 在一些实施方式中,与单独的安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药相比,该组合具有改善的疼痛缓解性能,该改善为至少约0.5%、至少约1%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约50%、至少100%、多至约500%或多至约1000%、约0.5%至约1000%、约10%至约20%、约20%至约30%、约30%至约40%、约40%至约50%、约50%至约60%、约60%至约70%、约70%至约80%、约80%至约90%、约90%至约100%、约100%至约110%、约110%至约120%、约120%

至约130％、约130％至约140％、约140％至约150％、约150％至约160％、约160％至约170％、约170％至约180％、约180％至约190％、约190％至约200％、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何疼痛缓解量。

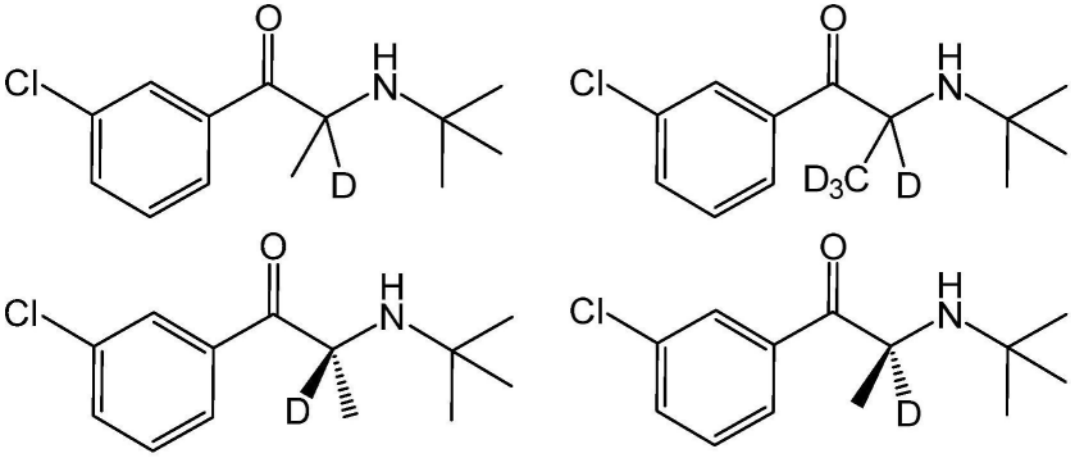
[0361] 在一些实施方式中，与单独的右美沙芬相比，该组合具有改善的疼痛缓解性能，该改善为至少约0.5％、至少约1％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约50％、至少100％、多至约500％或多至约1000％、约0.5％至约1000％、约10％至约20％、约20％至约30％、约30％至约40％、约40％至约50％、约50％至约60％、约60％至约70％、约70％至约80％、约80％至约90％、约90％至约100％、约100％至约110％、约110％至约120％、约120％至约130％、约130％至约140％、约140％至约150％、约150％至约160％、约160％至约170％、约170％至约180％、约180％至约190％、约190％至约200％、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何疼痛缓解量。

[0362] 除非另有说明，通过结构、名称或任何其它方式对诸如右美沙芬、安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮的本文化合物的任何提及，都包括药学上可接受的盐；替代固体形式，例如多形体、溶剂化物、水合物等；互变异构体；氘改性化合物，例如氘改性的右美沙芬；或者在化合物在按本文所述使用的条件下可以快速转化为本文描述化合物的任何化学物质。

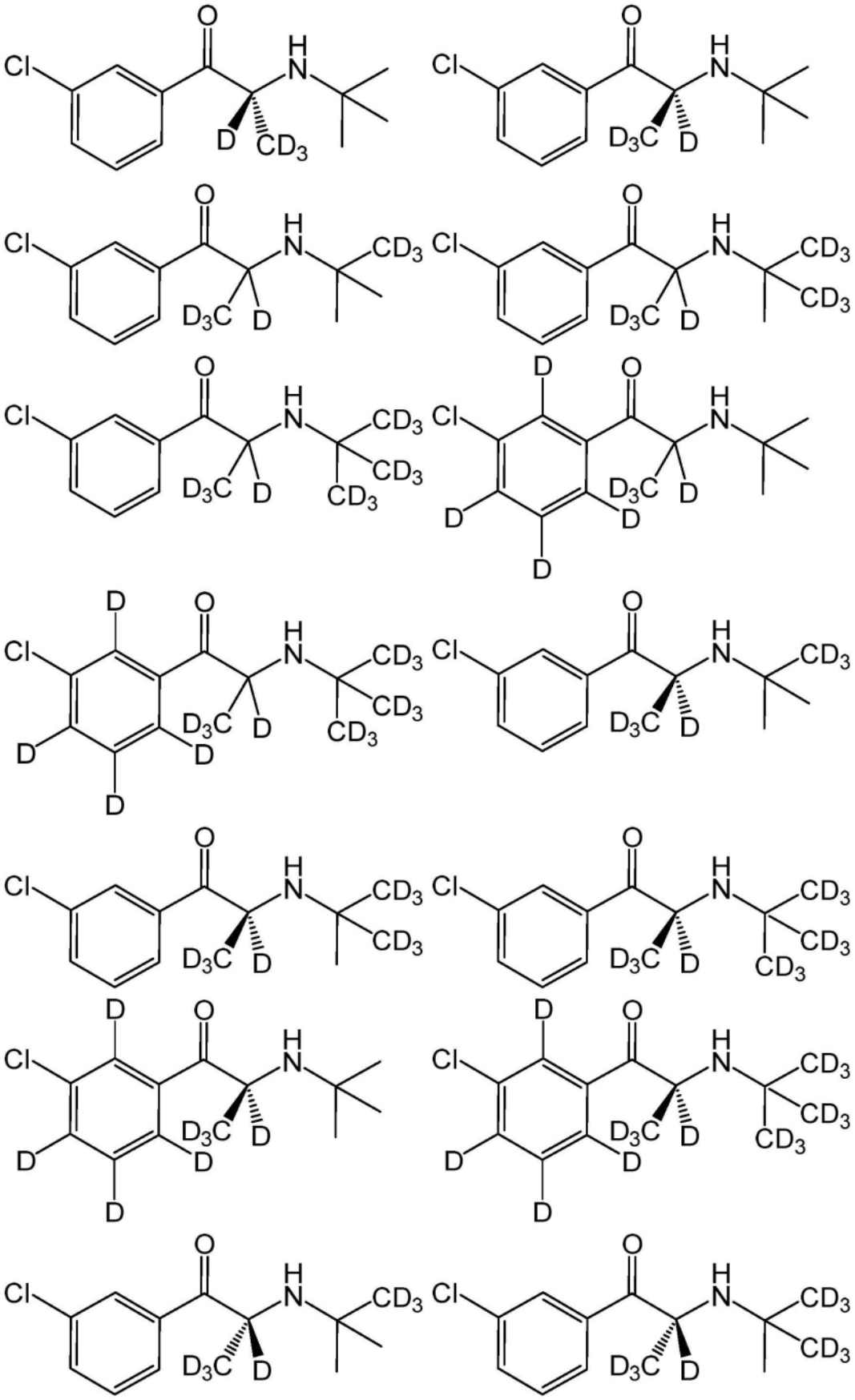
[0363] 在一些实施方式中，可以施用过量的安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药的一种立体异构体。在其他实施方式中，可以施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药的过量S对映异构体(例如至少60％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少99％或对映体纯的S对映异构体)或过量R对映异构体(例如至少60％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少99％至少95％，至少99％或对映体纯的R对映异构体)。

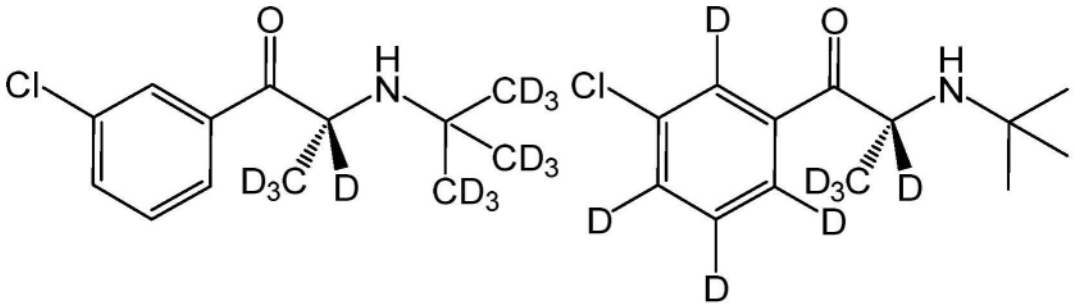
[0364] 富含氘的安非他酮和/或对映纯的富含氘的安非他酮的示例包括但不限于以下所示的那些。

[0365]

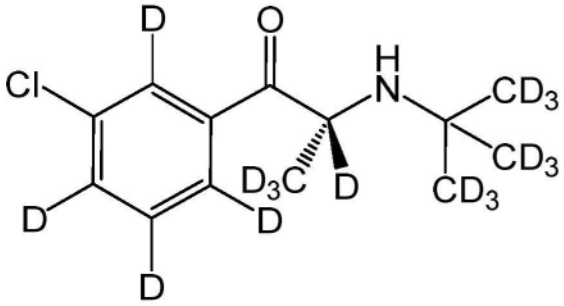


[0366]



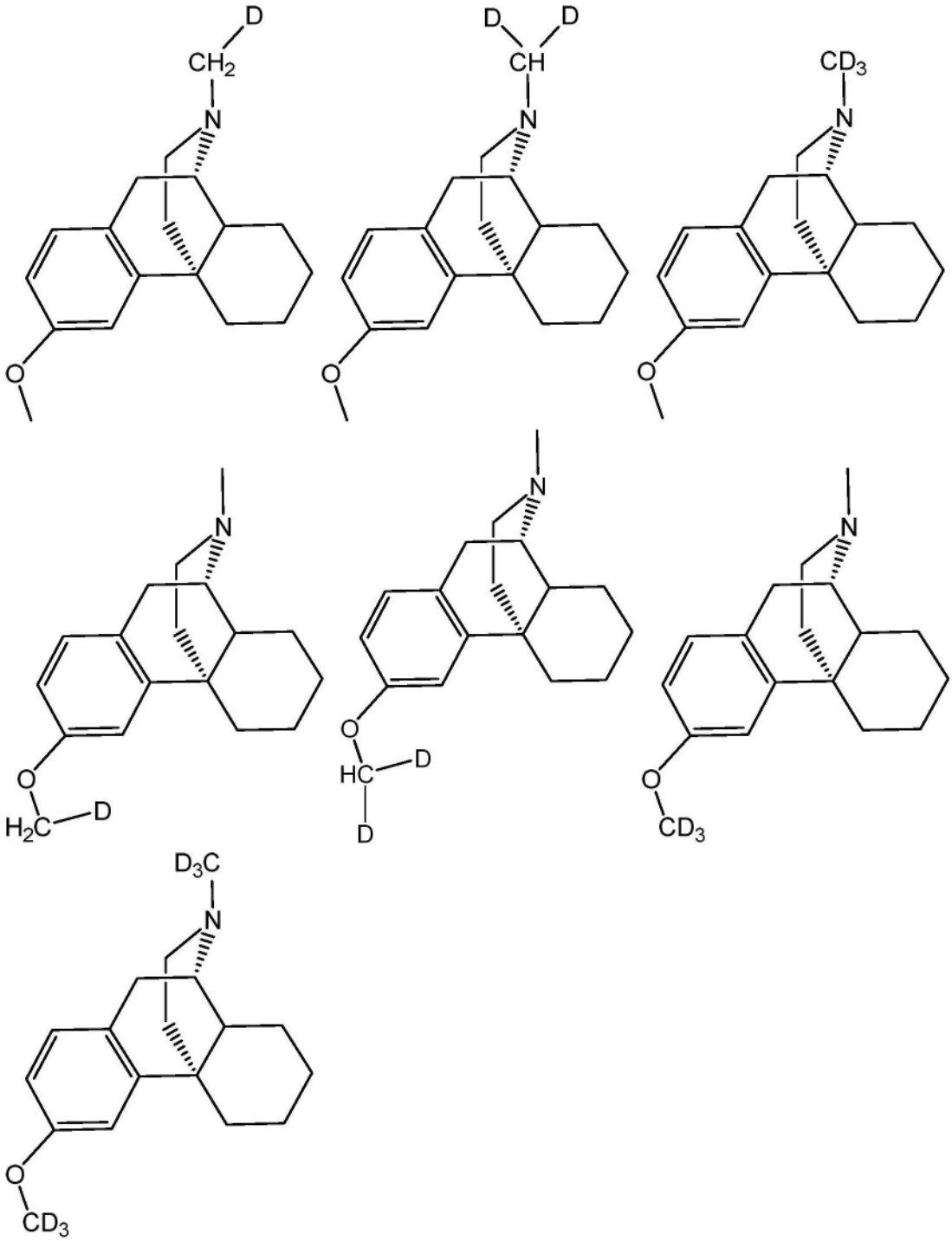


[0367]



[0368] 在一些实施方式中，将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药两者配制为速释的，并且在其他实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、这些化合物中的任一者的代谢产物或前药配制为缓释的。

[0369] 氘改性的右美沙芬的示例包括但不限于以下显示的那些。

[0370] 

[0371] d6-右美沙芬

[0372] 剂型或组合物可以为右美沙芬和抑制右美沙芬代谢的诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的化合物的共混物或混合物，无论是单独的，还是处于载体内。例如，右美沙芬和安非他酮可以分散在彼此内或者一起分散在载体内。分散体可包含固体材料的混合物，其中单独小粒子基本上是一种化合物，但是小粒子分散在彼此内，例如如果将两种不同药物的两种粉末与固体载体材料共混并且共混是在固体形式下进行，则可能会发生这种情况。在一些实施方式中，右美沙芬和安非他酮可以基本上均一地分散在组合物或剂型内。或者，右美沙芬和安非他酮

可以处于在组合物或剂型内的分开域或分开相中。例如，一种药物可以在包衣中，而另一种药物可以在包衣内的芯中。例如，一种药物可以配置为用于持续释放，而另一种药物可以配置为用于立即释放。

[0373] 一些实施方式包括片剂施用，该片剂含有提供持续释放形式的安非他酮和提供立即释放形式的右美沙芬。尽管有很多方式可以实现安非他酮的持续释放，但是在一些实施方式中，安非他酮是与羟丙基甲基纤维素组合。例如，安非他酮盐酸盐颗粒可与微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素(例如METHOCEL®)共混以形成共混粉末的混合体。然后，这可与立即释放的右美沙芬组合在单一片剂中。

[0374] 右美沙芬和/或抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮和赤式羟基安非他酮)，或非安非他酮抗抑郁剂(出于方便，它们在本文中总称为“治疗化合物”)可以与基于所选的施用途径以及例如在Remington's Pharmaceutical Sciences,2005中描述的标准制药操作而选择的药物载体组合。可以例如通过化合物的溶解性和化学性质、所选的施用途径以及标准制药操作来确定活性成分和载剂的相对比例。

[0375] 治疗性化合物可以通过任何可导致一种或多种活性剂与患者体内的一个或多个所需作用部位接触的手段施用。化合物可以作为单独的治疗剂或治疗剂的组合，通过任何可与药物结合使用的常规手段施用。例如，它们可以作为药物组合物中的唯一活性成分施用，或者它们可与其它治疗活性成分联合使用。

[0376] 治疗性化合物可以以适于所选的施用途径(例如口服或肠胃外)的多种形式施用于人类患者。在这方面，肠胃外施用包括通过以下途径的施用:静脉内的、肌内的、皮下的、眼内的、滑膜内的、经上皮的(包括透皮的)、眼的、舌下的和经颊的;局部施用，包括眼的、皮肤的、眼睛的、直肠的以及通过吹入法、气溶胶的鼻吸入、以及直肠系统的。

[0377] 右美沙芬与安非他酮的比例可不同。在一些实施方式中，右美沙芬与安非他酮的重量比可以为约0.1至约10、约0.1至约2、约0.2至约1、约0.1至约0.5、约0.1至约0.3、约0.2至约0.4、约0.3至约0.5、约0.5至约0.7、约0.8至约1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.45、约0.6、约0.9，或者在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何比例。比例0.1表示右美沙芬的重量为安非他酮的1/10。比例10表示右美沙芬的重量为安非他酮的10倍。

[0378] 右美沙芬在治疗组合物中的量可以不同。例如，一些液体组合物可以包含约0.0001％(w/v)至约50％(w/v)、约0.01％(w/v)至约20％(w/v)、约0.01％至约10％(w/v)、约0.001％(w/v)至约1％(w/v)、约0.1％(w/v)至约0.5％(w/v)、约1％(w/v)至约3％(w/v)、约3％(w/v)至约5％(w/v)、约5％(w/v)至约7％(w/v)、约7％(w/v)至约10％(w/v)、约10％(w/v)至约15％(w/v)、约15％(w/v)至约20％(w/v)、约20％(w/v)至约30％(w/v)、约30％(w/v)至约40％(w/v)、或者约40％(w/v)至约50％(w/v)的右美沙芬。

[0379] 一些液体剂型可以含有约10mg至约500mg、约30mg至约350mg、约50mg至约200mg、约50mg至约70mg、约20mg至约50mg、约30mg至约60mg、约40mg至约50mg、约40mg至约55mg、约40mg至约42mg、约42mg至约44mg、约44mg至约46mg、约46mg至约48mg、约48mg至约50mg、约80mg至约100mg、约110mg至约130mg、约170mg至约190mg、约45mg、约60mg、约90mg、约120mg、或约180mg的右美沙芬，或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何右美沙芬量。

[0380] 一些固体组合物可以包含至少约5％(w/w)、至少约10％(w/w)、至少约20％(w/w)、至少约50％(w/w)、至少约70％(w/w)、至少约80％、约10％(w/w)至约30％(w/w)、约10％(w/w)至约20％(w/w)、约20％(w/w)至约30％(w/w)、约30％(w/w)至约50％(w/w)、约30％(w/w)至约40％(w/w)、约40％(w/w)至约50％(w/w)、约50％(w/w)至约80％(w/w)、约50％(w/w)至约60％(w/w)、约70％(w/w)至约80％(w/w)、或约80％(w/w)至约90％(w/w)的右美沙芬。

[0381] 一些固体剂型可以含有约10mg至约500mg、约30mg至约350mg、约20mg至约50mg、约30mg至约60mg、约40mg至约50mg、约40mg至约42mg、约42mg至约44mg、约44mg至约46mg、约46mg至约48mg、约48mg至约50mg、约50mg至约200mg、约50mg至约70mg、约80mg至约100mg、约110mg至约130mg、约170mg至约190mg、约60mg、约90mg、约120mg、或约180mg的右美沙芬，或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何右美沙芬量。

[0382] 在一些实施方式中，基于患者的体重，右美沙芬的量可在约0.1mg/kg至约20mg/kg、约0.75mg/kg至约7.5mg/kg、约0.1mg/kg至约5mg/kg、约0.1mg/kg至约3mg/kg、约0.3mg/kg至约0.9mg/kg、约0.3mg/kg至约1mg/kg、约0.6mg/kg至约0.8mg/kg、约0.7mg/kg至约0.8mg/kg、约0.75mg/kg、约0.4mg/kg至约1.5mg/kg、约1mg/kg至约2mg/kg、约10mg/kg至约20mg/kg、约12mg/kg至约17mg/kg、约15mg/kg至约20mg/kg、约1mg/kg、约1mg/kg至约10mg/kg的范围内，或为由这些范围限定的或这些范围之间的任何值。

[0383] 安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药在治疗组合物中的量可以不同。如果增加右美沙芬的血浆水平是所期望的，则安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药应以增加右美沙芬的血浆水平的量施用。例如，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药可以以导致右美沙芬在人体内的血浆浓度在第8天、第9天或第10天时为施用相同量的右美沙芬而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的血浆浓度的至少约2倍、至少约5倍、至少约10倍、至少约15倍、至少约20倍、至少约30倍、至少约40倍、至少约50倍、至少约60倍、至少约70倍、至少约80倍的量施用。

[0384] 在一些实施方式中，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药可以以导致第8天、第9天或第10天时从给药右美沙芬时起的12小时曲线下面积(AUC_{0-12})或给药右美沙芬后12小时的人的平均血浆浓度(C_{avg})为施用相同量的右美沙芬而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药的血浆浓度的至少约2倍、至少约5倍、至少约10倍、至少约15倍、至少约20倍、至少约30倍、至少约40倍、至少约50倍、至少约60倍、至少约70倍、至少约80倍的量向人施用。

[0385] 在一些实施方式中，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药可以以导致第8天、第9天或第10天时右美沙芬在人体内的最大血浆浓度(C_{max}或$C_{最大}$)为施用相同量的右美沙芬而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的代谢产物或前药的血浆浓度的至少约2倍、至少约5倍、至少约10倍、至少约15倍、至少约20倍、至少约30倍、或至少约40倍的量向人施用。

[0386] 对于安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药的共施用，与施用相同量右美沙芬而无安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药相比，右美沙芬血浆浓度的增加可以出现在安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药施用的第一天。例如，在施用安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药的第一天，右美沙芬血浆水平可以为若以相同量的右美沙芬施用而无安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药得到的水平的至少约1.5倍、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约3倍、至少约4倍、至少约5倍、至少约6倍、至少约7倍、至少约8倍、至少约9倍或至少约10倍。

[0387] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第一天，右美沙芬AUC可以为若以相同量的右美沙芬施用而无安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药得到的AUC的至少2倍。

[0388] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第一天，右美沙芬的AUC_{0-12}可为至少约15ng·hr/mL、至少约17ng·hr/mL、至少约19ng·hr/mL、至少约20ng·hr/mL、至少约22ng·hr/mL、至少约23ng·hr/mL、至少约24ng·hr/mL、至少约25ng·hr/mL、至少约26ng·hr/mL、至少约27ng·hr/mL、至少约28ng·hr/mL、至少约29ng·hr/mL、至少约30ng·hr/mL、至少约31ng·hr/mL、至少约32ng·hr/mL、至少约33ng·hr/mL、至少约34ng·hr/mL、至少约35ng·hr/mL、至少约36ng·hr/mL、至少约37ng·hr/mL、至少约38ng·hr/mL、至少约39ng·hr/mL、至少约40ng·hr/mL、至少约41ng·hr/mL、至少约42ng·hr/mL、至少约43ng·hr/mL、至少约44ng·hr/mL、至少约45ng·hr/mL、至少约46ng·hr/mL、至少约47ng·hr/mL、至少约48ng·hr/mL、至少约49ng·hr/mL、至少约50ng·hr/mL、至少约51ng·hr/mL、至少约52ng·hr/mL、至少约53ng·hr/mL、至少约54ng·hr/mL、至少约55ng·hr/mL、至少约56ng·hr/mL、或至少约56.7ng·hr/mL，并且可为至多10000ng·hr/mL。

[0389] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第八天，右美沙芬AUC_{0-12}可为至少约40ng·hr/mL、至少约50ng·hr/mL、至少约60ng·hr/mL、至少约70ng·hr/mL、至少约80ng·hr/mL、至少约90ng·hr/mL、至少约100ng·hr/mL、至少约150ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约250ng·hr/mL、至少约300ng·hr/mL、至少约350ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约450ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约550ng·hr/mL、约500ng·hr/mL至约600ng·hr/mL、约500ng·hr/mL至约550ng·hr/mL、约500ng·hr/mL至约525ng·hr/mL、约525ng·hr/mL至约600ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约650ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约750ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、约800ng·hr/mL至约900ng·hr/mL、约850ng·hr/mL至约900ng·hr/mL、约850ng·hr/mL至约875ng·hr/mL、约875ng·hr/mL至约900ng·hr/

mL、约900ng·hr/mL至约1000ng·hr/mL、约1000ng·hr/mL至约1100ng·hr/mL、约1100ng·hr/mL至约1200ng·hr/mL、约1200ng·hr/mL至约1300ng·hr/mL、约1300ng·hr/mL至约1400ng·hr/mL、约1400ng·hr/mL至约1500ng·hr/mL、约1500ng·hr/mL至约1600ng·hr/mL、约1600ng·hr/mL至约1700ng·hr/mL、约1700ng·hr/mL至约1800ng·hr/mL、约1800ng·hr/mL至约2000ng·hr/mL、至少约850ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约950ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1050ng·hr/mL、至少约1100ng·hr/mL、至少约1150ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL、至少约1250ng·hr/mL、至少约1300ng·hr/mL、至少约1350ng·hr/mL、至少约1400ng·hr/mL、至少约1450ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约1550ng·hr/mL、至少约1600ng·hr/mL、至少约1625ng·hr/mL、至少约1650ng·hr/mL、至少约1675ng·hr/mL、或至少约1686.3ng·hr/mL，并且在一些实施方式中可为至多约50000ng·hr/mL。

[0390] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第八天，右美沙芬AUC_{0-24}可为至少约50ng·hr/mL、至少约75ng·hr/mL、至少约100ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约300ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1100ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL、至少约1300ng·hr/mL、至少约1400ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约1600ng·hr/mL、至少约1700ng·hr/mL、至少约1800ng·hr/mL、至少约1900ng·hr/mL、至少约2000ng·hr/mL、至少约2100ng·hr/mL、至少约2200ng·hr/mL、至少约2300ng·hr/mL、至少约2400ng·hr/mL、至少约2500ng·hr/mL、至少约2600ng·hr/mL、至少约2700ng·hr/mL、至少约2800ng·hr/mL、至少约1850ng·hr/mL、至少约2900ng·hr/mL、至少约2950ng·hr/mL，或至少约2975.3ng·hr/mL，并且在一些实施方式中可为至多约100000ng·hr/mL。

[0391] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第八天，右美沙芬AUC_{0-inf}可为至少约75ng·hr/mL、至少约100ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约300ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1100ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL、至少约1300ng·hr/mL、至少约1400ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约1600ng·hr/mL、至少约1700ng·hr/mL、至少约1800ng·hr/mL、至少约1900ng·hr/mL、至少约2000ng·hr/mL、至少约2100ng·hr/mL、至少约2200ng·hr/mL、至少约2300ng·hr/mL、至少约2400ng·hr/mL、至少约2500ng·hr/mL、至少约2600ng·hr/mL、至少约2700ng·hr/mL、至少约2800ng·hr/mL、至少约2900ng·hr/mL、至少约3000ng·hr/mL、至少约3100ng·hr/mL、至少约3200ng·hr/mL、至少约3300ng·hr/mL、至少约3400ng·hr/mL、至少约3500ng·hr/mL、至少约3600ng·hr/mL、至少约3700ng·hr/mL、至少约3800ng·hr/mL、至少约3900ng·hr/mL、至少约4000ng·hr/mL、至少约4100ng·hr/mL、至少约4200ng·hr/mL、至少约4300ng·hr/mL、至少约4400ng·hr/mL、至少约4500ng·hr/mL、至少约4600ng·hr/mL、至少约

4700ng·hr/mL、至少约4800ng·hr/mL、至少约4900ng·hr/mL、至少约5000ng·hr/mL、至少约5100ng·hr/mL、至少约5200ng·hr/mL、至少约5300ng·hr/mL、至少约5400ng·hr/mL、至少约5500ng·hr/mL、至少约5600ng·hr/mL、至少约5700ng·hr/mL、至少约5800ng·hr/mL、至少约5900ng·hr/mL、至少约6000ng·hr/mL、至少约6100ng·hr/mL、至少约6200ng·hr/mL、至少约6300ng·hr/mL、至少约6400ng·hr/mL、至少约6500ng·hr/mL、至少约6600ng·hr/mL、至少约6700ng·hr/mL、至少约6800ng·hr/mL、至少约6900ng·hr/mL、至少约7000ng·hr/mL、至少约7100ng·hr/mL、至少约7150ng·hr/mL、至少约7200ng·hr/mL，或至少约7237.3ng·hr/mL，并且在一些实施方式中可为至多约100000ng·hr/mL。

[0392] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第九天，右美沙芬AUC_{0-12}可为至少约40ng·hr/mL、至少约50ng·hr/mL、至少约60ng·hr/mL、至少约70ng·hr/mL、至少约80ng·hr/mL、至少约90ng·hr/mL、至少约100ng·hr/mL、至少约150ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约250ng·hr/mL、至少约300ng·hr/mL、至少约350ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约450ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约550ng·hr/mL、约500ng·hr/mL至约600ng·hr/mL、约500ng·hr/mL至约550ng·hr/mL、约500ng·hr/mL至约525ng·hr/mL、约525ng·hr/mL至约600ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约650ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约750ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、约800ng·hr/mL至约900ng·hr/mL、约850ng·hr/mL至约900ng·hr/mL、约850ng·hr/mL至约875ng·hr/mL、约875ng·hr/mL至约900ng·hr/mL、约900ng·hr/mL至约1000ng·hr/mL、约1000ng·hr/mL至约1100ng·hr/mL、约1100ng·hr/mL至约1200ng·hr/mL、约1200ng·hr/mL至约1300ng·hr/mL、约1300ng·hr/mL至约1400ng·hr/mL、约1400ng·hr/mL至约1500ng·hr/mL、约1500ng·hr/mL至约1600ng·hr/mL、约1600ng·hr/mL至约1700ng·hr/mL、约1700ng·hr/mL至约1800ng·hr/mL、约1800ng·hr/mL至约2000ng·hr/mL、至少约850ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约950ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1050ng·hr/mL、至少约1100ng·hr/mL、至少约1150ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL、至少约1250ng·hr/mL、至少约1300ng·hr/mL、至少约1350ng·hr/mL、至少约1400ng·hr/mL、至少约1450ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约1550ng·hr/mL、至少约1600ng·hr/mL、至少约1625ng·hr/mL、至少约1650ng·hr/mL、至少约1675ng·hr/mL、或至少约1686.3ng·hr/mL，并且在一些实施方式中可为至多约50000ng·hr/mL。

[0393] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第九天，右美沙芬AUC_{0-24}可为至少约50ng·hr/mL、至少约75ng·hr/mL、至少约100ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约300ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1100ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL、至少约1300ng·hr/mL、至少约1400ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约1600ng·hr/mL、至少约1700ng·hr/mL、至少约1800ng·hr/mL、至少约1900ng·hr/mL、至少约2000ng·hr/mL、至少约2100ng·hr/mL、至少约2200ng·hr/mL、至少约2300ng·hr/

mL、至少约2400ng·hr/mL、至少约2500ng·hr/mL、至少约2600ng·hr/mL、至少约2700ng·hr/mL、至少约2800ng·hr/mL、至少约1850ng·hr/mL、至少约2900ng·hr/mL、至少约2950ng·hr/mL，或至少约2975.3ng·hr/mL，并且在一些实施方式中可为至多约100000ng·hr/mL。

[0394] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第九天，右美沙芬AUC_{0-inf}可为至少约75ng·hr/mL、至少约100ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约300ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1100ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL、至少约1300ng·hr/mL、至少约1400ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约1600ng·hr/mL、至少约1700ng·hr/mL、至少约1800ng·hr/mL、至少约1900ng·hr/mL、至少约2000ng·hr/mL、至少约2100ng·hr/mL、至少约2200ng·hr/mL、至少约2300ng·hr/mL、至少约2400ng·hr/mL、至少约2500ng·hr/mL、至少约2600ng·hr/mL、至少约2700ng·hr/mL、至少约2800ng·hr/mL、至少约2900ng·hr/mL、至少约3000ng·hr/mL、至少约3100ng·hr/mL、至少约3200ng·hr/mL、至少约3300ng·hr/mL、至少约3400ng·hr/mL、至少约3500ng·hr/mL、至少约3600ng·hr/mL、至少约3700ng·hr/mL、至少约3800ng·hr/mL、至少约3900ng·hr/mL、至少约4000ng·hr/mL、至少约4100ng·hr/mL、至少约4200ng·hr/mL、至少约4300ng·hr/mL、至少约4400ng·hr/mL、至少约4500ng·hr/mL、至少约4600ng·hr/mL、至少约4700ng·hr/mL、至少约4800ng·hr/mL、至少约4900ng·hr/mL、至少约5000ng·hr/mL、至少约5100ng·hr/mL、至少约5200ng·hr/mL、至少约5300ng·hr/mL、至少约5400ng·hr/mL、至少约5500ng·hr/mL、至少约5600ng·hr/mL、至少约5700ng·hr/mL、至少约5800ng·hr/mL、至少约5900ng·hr/mL、至少约6000ng·hr/mL、至少约6100ng·hr/mL、至少约6200ng·hr/mL、至少约6300ng·hr/mL、至少约6400ng·hr/mL、至少约6500ng·hr/mL、至少约6600ng·hr/mL、至少约6700ng·hr/mL、至少约6800ng·hr/mL、至少约6900ng·hr/mL、至少约7000ng·hr/mL、至少约7100ng·hr/mL、至少约7150ng·hr/mL、至少约7200ng·hr/mL，或至少约7237.3ng·hr/mL，并且在一些实施方式中可为至多约100000ng·hr/mL。

[0395] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第十天，右美沙芬AUC_{0-12}可为至少约40ng·hr/mL、至少约50ng·hr/mL、至少约60ng·hr/mL、至少约70ng·hr/mL、至少约80ng·hr/mL、至少约90ng·hr/mL、至少约100ng·hr/mL、至少约150ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约250ng·hr/mL、至少约300ng·hr/mL、至少约350ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约450ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约550ng·hr/mL、约500ng·hr/mL至约600ng·hr/mL、约500ng·hr/mL至约550ng·hr/mL、约500ng·hr/mL至约525ng·hr/mL、约525ng·hr/mL至约600ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约650ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约750ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、约800ng·hr/mL至约900ng·hr/mL、约850ng·hr/mL至约900ng·hr/mL、约850ng·hr/mL至约875ng·hr/mL、约875ng·hr/mL至约900ng·hr/mL、约900ng·hr/mL至约1,000ng·hr/mL、约1,000ng·hr/mL至约1,100ng·hr/mL、约1,

100ng·hr/mL至约1,200ng·hr/mL、约1,200ng·hr/mL至约1,300ng·hr/mL、约1,300ng·hr/mL至约1,400ng·hr/mL、约1,400ng·hr/mL至约1,500ng·hr/mL、约1,500ng·hr/mL至约1,600ng·hr/mL、约1,600ng·hr/mL至约1,700ng·hr/mL、约1,700ng·hr/mL至约1,800ng·hr/mL、约1,800ng·hr/mL至约2,000ng·hr/mL、至少约850ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约950ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1050ng·hr/mL、至少约1100ng·hr/mL、至少约1150ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL、至少约1250ng·hr/mL、至少约1300ng·hr/mL、至少约1350ng·hr/mL、至少约1400ng·hr/mL、至少约1450ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约1550ng·hr/mL、至少约1600ng·hr/mL、至少约1625ng·hr/mL、至少约1650ng·hr/mL、至少约1675ng·hr/mL、或至少约1686.3ng·hr/mL,并且在一些实施方式中可为至多约50,000ng·hr/mL。

[0396] 在一些实施方式中,在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第十天,右美沙芬AUC_{0-24}可为至少约50ng·hr/mL、至少约75ng·hr/mL、至少约100ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约300ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1100ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL、至少约1300ng·hr/mL、至少约1400ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约1600ng·hr/mL、至少约1700ng·hr/mL、至少约1800ng·hr/mL、至少约1900ng·hr/mL、至少约2000ng·hr/mL、至少约2100ng·hr/mL、至少约2200ng·hr/mL、至少约2300ng·hr/mL、至少约2400ng·hr/mL、至少约2500ng·hr/mL、至少约2600ng·hr/mL、至少约2700ng·hr/mL、至少约2800ng·hr/mL、至少约1850ng·hr/mL、至少约2900ng·hr/mL、至少约2950ng·hr/mL,或至少约2975.3ng·hr/mL,并且在一些实施方式中可为至多约100000ng·hr/mL。

[0397] 在一些实施方式中,在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第十天,右美沙芬AUC_{0-inf}可为至少约75ng·hr/mL、至少约100ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约300ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1100ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL、至少约1300ng·hr/mL、至少约1400ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约1600ng·hr/mL、至少约1700ng·hr/mL、至少约1800ng·hr/mL、至少约1900ng·hr/mL、至少约2000ng·hr/mL、至少约2100ng·hr/mL、至少约2200ng·hr/mL、至少约2300ng·hr/mL、至少约2400ng·hr/mL、至少约2500ng·hr/mL、至少约2600ng·hr/mL、至少约2700ng·hr/mL、至少约2800ng·hr/mL、至少约2900ng·hr/mL、至少约3000ng·hr/mL、至少约3100ng·hr/mL、至少约3200ng·hr/mL、至少约3300ng·hr/mL、至少约3400ng·hr/mL、至少约3500ng·hr/mL、至少约3600ng·hr/mL、至少约3700ng·hr/mL、至少约3800ng·hr/mL、至少约3900ng·hr/mL、至少约4000ng·hr/mL、至少约4100ng·hr/mL、至少约4200ng·hr/mL、至少约4300ng·hr/mL、至少约4400ng·hr/mL、至少约4500ng·hr/mL、至少约4600ng·hr/mL、至少约4700ng·hr/mL、至少约4800ng·hr/mL、至少约4900ng·hr/mL、至少约5000ng·hr/mL、至

少约5100ng·hr/mL、至少约5200ng·hr/mL、至少约5300ng·hr/mL、至少约5400ng·hr/mL、至少约5500ng·hr/mL、至少约5600ng·hr/mL、至少约5700ng·hr/mL、至少约5800ng·hr/mL、至少约5900ng·hr/mL、至少约6000ng·hr/mL、至少约6100ng·hr/mL、至少约6200ng·hr/mL、至少约6300ng·hr/mL、至少约6400ng·hr/mL、至少约6500ng·hr/mL、至少约6600ng·hr/mL、至少约6700ng·hr/mL、至少约6800ng·hr/mL、至少约6900ng·hr/mL、至少约7000ng·hr/mL、至少约7100ng·hr/mL、至少约7150ng·hr/mL、至少约7200ng·hr/mL，或至少约7237.3ng·hr/mL，并且在一些实施方式中可为至多约100000ng·hr/mL。

[0398] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第一天，右美沙芬C_{max}可以为若以相同量的右美沙芬施用而无安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药得到的C_{max}的至少2倍。

[0399] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第一天，右美沙芬C_{max}可为至少约1.0ng/mL、至少约1.5ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约2.5ng/mL、至少约3.0ng/mL、至少约3.1ng/mL、至少约3.2ng/mL、至少约3.3ng/mL、至少约3.4ng/mL、至少约3.5ng/mL、至少约3.6ng/mL、至少约3.7ng/mL、至少约3.8ng/mL、至少约3.9ng/mL、至少约4.0ng/mL、至少约4.1ng/mL、至少约4.2ng/mL、至少约4.3ng/mL、至少约4.4ng/mL、至少约4.5ng/mL、至少约4.6ng/mL、至少约4.7ng/mL、至少约4.8ng/mL、至少约4.9ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约5.1ng/mL、至少约5.2ng/mL、至少约5.3ng/mL、至少约5.4ng/mL、至少约5.5ng/mL、至少约5.6ng/mL、至少约5.7ng/mL、至少约5.8ng/mL、至少约5.9ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约6.1ng/mL、至少约6.2ng/mL、至少约6.3ng/mL、至少约6.4ng/mL、至少约6.5ng/mL、至少约6.6ng/mL、至少约6.7ng/mL、至少约6.8ng/mL、至少约6.9ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约7.1ng/mL、至少约7.2ng/mL、至少约7.3ng/mL、至少约7.4ng/mL、至少约7.5ng/mL、至少约7.6ng/mL、至少约7.7ng/mL、至少约7.8ng/mL、至少约7.9ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约8.1ng/mL、至少约8.2ng/mL、至少约8.3ng/mL、至少约8.4ng/mL、至少约8.5ng/mL、至少约8.6ng/mL，或至少约8.7ng/mL，并且在一些实施方式中可为至多约1000ng·hr/mL。

[0400] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第八天，右美沙芬AUC_{0-12}可为约50ng/mL至约60ng/mL、约50ng/mL至约55ng/mL、约55ng/mL至约60ng/mL、约80ng/mL至约90ng/mL、约80ng/mL至约85ng/mL、约85ng/mL至约90ng/mL、约90ng/mL至约95ng/mL、约95ng/mL至约100ng/mL、约100ng/mL至约105ng/mL、约105ng/mL至约110ng/mL、约110ng/mL至约115ng/mL、约115ng/mL至约120ng/mL、约120ng/mL至约130ng/mL、约130ng/mL至约135ng/mL、约135ng/mL至约140ng/mL、约140ng/mL至约145ng/mL、约145ng/mL至约150ng/mL、约150ng/mL至约155ng/mL、约155ng/mL至约160ng/mL、约160ng/mL至约170ng/mL、约170ng/mL至约200ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/

mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约120ng/mL、至少约125ng/mL、至少约130ng/mL、至少约135ng/mL、至少约140ng/mL、至少约145ng/mL、至少约150ng/mL、至少约155ng/mL、或至少约158.1ng/mL，并且在一些实施方式中可为至多约10000ng/mL。

[0401] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第九天，右美沙芬AUC_{0-12}可为约50ng/mL至约60ng/mL、约50ng/mL至约55ng/mL、约55ng/mL至约60ng/mL、约80ng/mL至约90ng/mL、约80ng/mL至约85ng/mL、约85ng/mL至约90ng/mL、约90ng/mL至约95ng/mL、约95ng/mL至约100ng/mL、约100ng/mL至约105ng/mL、约105ng/mL至约110ng/mL、约110ng/mL至约115ng/mL、约115ng/mL至约120ng/mL、约120ng/mL至约130ng/mL、约130ng/mL至约135ng/mL、约135ng/mL至约140ng/mL、约140ng/mL至约145ng/mL、约145ng/mL至约150ng/mL、约150ng/mL至约155ng/mL、约155ng/mL至约160ng/mL、约160ng/mL至约170ng/mL、约170ng/mL至约200ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约120ng/mL、至少约125ng/mL、至少约130ng/mL、至少约135ng/mL、至少约140ng/mL、至少约145ng/mL、至少约150ng/mL、至少约155ng/mL、或至少约158.1ng/mL，并且在一些实施方式中可为至多约10000ng/mL。

[0402] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第十天，右美沙芬AUC_{0-12}可为约50ng/mL至约60ng/mL、约50ng/mL至约55ng/mL、约55ng/mL至约60ng/mL、约80ng/mL至约90ng/mL、约80ng/mL至约85ng/mL、约85ng/mL至约90ng/mL、约90ng/mL至约95ng/mL、约95ng/mL至约100ng/mL、约100ng/mL至约105ng/mL、约105ng/mL至约110ng/mL、约110ng/mL至约115ng/mL、约115ng/mL至约120ng/mL、约120ng/mL至约130ng/mL、约130ng/mL至约135ng/mL、约135ng/mL至约140ng/mL、约140ng/mL至约145ng/mL、约145ng/mL至约150ng/mL、约150ng/mL至约155ng/mL、约155ng/mL至约160ng/mL、约160ng/mL至约170ng/mL、约170ng/mL至约200ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约120ng/mL、至少约125ng/mL、至少约130ng/mL、至少约135ng/mL、至少约140ng/mL、至少约145ng/mL、至少约150ng/mL、至少约155ng/mL、或至少约158.1ng/mL，并且在一些实施方式中可为至多约

10000ng/mL。

[0403] 在一些实施方式中,以导致在两次单独并且连续的右美沙芬施用之间的时段内右美沙芬的C_{avg}为以下的量施用安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药:至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约120ng/mL、至少约125ng/mL、至少约130ng/mL、至少约135ng/mL、至少约140ng/mL、或至少约140.5ng/mL、约20ng/mL至约30ng/mL、约30ng/mL至约40ng/mL、约40ng/mL至约50ng/mL、约50ng/mL至约55ng/mL、约55ng/mL至约60ng/mL、约80ng/mL至约90ng/mL、约80ng/mL至约85ng/mL、约85ng/mL至约90ng/mL、约90ng/mL至约95ng/mL、约95ng/mL至约100ng/mL、约100ng/mL至约105ng/mL、约105ng/mL至约110ng/mL、约110ng/mL至约115ng/mL、约115ng/mL至约120ng/mL、约120ng/mL至约130ng/mL、约130ng/mL至约135ng/mL、约135ng/mL至约140ng/mL、约140ng/mL至约145ng/mL、约145ng/mL至约150ng/mL、约150ng/mL至约155ng/mL、约155ng/mL至约160ng/mL、约160ng/mL至约170ng/mL、约170ng/mL至约200ng/mL,以及在一些实施方式中,可为至多约10000ng/mL。例如,如果在第1天的上午8点和晚上8点施用右美沙芬,并且在第1天的上午8点之后和晚上8点之前不施用右美沙芬,则右美沙芬的两次分开并且连续的施用之间的时段是第1天的紧接在上午8点之后到紧接在晚上8点之前。

[0404] 在一些实施方式中,在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第八天,右美沙芬C_{avg}可为至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约120ng/mL、至少约125ng/mL、至少约130ng/mL、至少约135ng/mL、至少约140ng/mL、或至少约140.5ng/mL、约20ng/mL至约30ng/mL、约30ng/mL至约40ng/mL、约40ng/mL至约50ng/mL、约50ng/mL至约55ng/mL、约55ng/mL至约60ng/mL、约80ng/mL至约90ng/mL、约80ng/mL至约85ng/mL、约85ng/mL至约90ng/mL、约90ng/mL至约95ng/mL、约95ng/mL至约100ng/mL、约100ng/mL至约105ng/mL、约105ng/mL至约110ng/mL、约110ng/mL至约115ng/mL、约115ng/mL至约120ng/mL、约120ng/mL至约130ng/mL、约130ng/mL至约135ng/mL、约135ng/mL至约140ng/mL、约140ng/mL至约145ng/mL、约145ng/mL至约150ng/mL、约150ng/mL至约155ng/mL、约155ng/mL至约160ng/mL、约160ng/mL至约170ng/mL、约170ng/mL至约200ng/mL,并且在一些实施方式中可为至多约10000ng/mL。上面给出的C_{avg}值可针对在右美沙芬的两次分开并且连续的施用之间的时段,或者如果右美沙芬仅在第8天施用一次,则C_{avg}可针对在第一剂的右美沙芬之后12个小时。

[0405] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第九天，右美沙芬C_{avg}可为至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约120ng/mL、至少约125ng/mL、至少约130ng/mL、至少约135ng/mL、至少约140ng/mL、或至少约140.5ng/mL、约20ng/mL至约30ng/mL、约30ng/mL至约40ng/mL、约40ng/mL至约50ng/mL、约50ng/mL至约55ng/mL、约55ng/mL至约60ng/mL、约80ng/mL至约90ng/mL、约80ng/mL至约85ng/mL、约85ng/mL至约90ng/mL、约90ng/mL至约95ng/mL、约95ng/mL至约100ng/mL、约100ng/mL至约105ng/mL、约105ng/mL至约110ng/mL、约110ng/mL至约115ng/mL、约115ng/mL至约120ng/mL、约120ng/mL至约130ng/mL、约130ng/mL至约135ng/mL、约135ng/mL至约140ng/mL、约140ng/mL至约145ng/mL、约145ng/mL至约150ng/mL、约150ng/mL至约155ng/mL、约155ng/mL至约160ng/mL、约160ng/mL至约170ng/mL、约170ng/mL至约200ng/mL，并且在一些实施方式中可为至多约10000ng/mL。上面给出的C_{avg}值可针对在右美沙芬的两次分开并且连续的施用之间的时段，或者如果右美沙芬仅在第9天施用一次，则C_{avg}可针对在第一剂的右美沙芬之后12个小时。

[0406] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第十天，右美沙芬C_{avg}可为至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约120ng/mL、至少约125ng/mL、至少约130ng/mL、至少约135ng/mL、至少约140ng/mL、或至少约140.5ng/mL、约20ng/mL至约30ng/mL、约30ng/mL至约40ng/mL、约40ng/mL至约50ng/mL、约50ng/mL至约55ng/mL、约55ng/mL至约60ng/mL、约80ng/mL至约90ng/mL、约80ng/mL至约85ng/mL、约85ng/mL至约90ng/mL、约90ng/mL至约95ng/mL、约95ng/mL至约100ng/mL、约100ng/mL至约105ng/mL、约105ng/mL至约110ng/mL、约110ng/mL至约115ng/mL、约115ng/mL至约120ng/mL、约120ng/mL至约130ng/mL、约130ng/mL至约135ng/mL、约135ng/mL至约140ng/mL、约140ng/mL至约145ng/mL、约145ng/mL至约150ng/mL、约150ng/mL至约155ng/mL、约155ng/mL至约160ng/mL、约160ng/mL至约170ng/mL、约170ng/mL至约200ng/mL，并且在一些实施方式中可为至多约10000ng/mL。上面给出的C_{avg}值可针对在右美沙芬的两次分开并且连续的施用之间的时段，或者如果右美沙芬仅在第10天施用一次，则C_{avg}可针对在第一剂的右美沙芬之后12个小时。

[0407] 右美沙芬波动指数值FI(%)可通过以下等式确定：

[0408] $$FI(\%) = \frac{(C_{max} - C_{min})}{C_{avg}} \times 100$$。

[0409] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第八天，右美沙芬FI(%)可以为与施用右美沙芬八天而无例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用得到的血浆水平增强相比减少至少1.5倍或至少2倍。

[0410] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第九天，右美沙芬FI(%)可以为与施用右美沙芬九天而无例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用得到的血浆水平增强相比减少至少1.5倍或至少2倍。

[0411] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第十天，右美沙芬FI(%)可以为与施用右美沙芬十天而无例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用得到的血浆水平增强相比减少至少1.5倍或至少2倍。

[0412] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第八天，右美沙芬FI(%)可以为小于100％、小于50％、小于40％、小于30％、约20-50％、约20-40％、约20-30％，或为在这些值中的任何值界定的范围内的任何FI(%)值。

[0413] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第九天，右美沙芬FI(%)可以为小于100％、小于50％、小于40％、小于30％、约20-50％、约20-40％、约20-30％，或为在这些值中的任何值界定的范围内的任何FI(%)值。

[0414] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第九天，右美沙芬FI(%)可以为小于100％、小于50％、小于40％、小于30％、约20-50％、约20-40％、约20-30％，或为在这些值中的任何值界定的范围内的任何FI(%)值。

[0415] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第八天，右啡烷FI(%)可以为与施用右美沙芬八天而无例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用得到的血浆水平增强相比减少至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、或至少6倍。

[0416] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟

基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第九天,右啡烷FI(%)可以为与施用右美沙芬九天而无例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用得到的血浆水平增强相比减少至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、或至少6倍。

[0417] 在一些实施方式中,在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第十天,右啡烷FI(%)可以为与施用右美沙芬十天而无例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用得到的血浆水平增强相比减少至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、或至少6倍。

[0418] 在一些实施方式中,在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第八天,右啡烷FI(%)可以为小于100%、小于70%、小于60%、小于50%、约30-70%、约30-60%、约30-50%,或为在这些值中的任何值界定的范围内的任何FI(%)值。

[0419] 在一些实施方式中,在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第九天,右啡烷FI(%)可以为小于100%、小于70%、小于60%、小于50%、约30-70%、约30-60%、约30-50%,或为在这些值中的任何值界定的范围内的任何FI(%)值。

[0420] 在一些实施方式中,在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第九天,右啡烷FI(%)可以为小于100%、小于70%、小于60%、小于50%、约30-70%、约30-60%、约30-50%,或为在这些值中的任何值界定的范围内的任何FI(%)值。

[0421] 在一些实施方式中,在施用安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药的第一天,右美沙芬谷水平(例如施用后12小时时的血浆水平,在本文中也称为"C_{min}")可以为若以相同量的右美沙芬施用而无安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药得到的谷水平的至少2倍。

[0422] 在一些实施方式中,在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第一天,右美沙芬C_{min}可为至少约0.8ng/mL、至少约0.9ng/mL、至少约1.0ng/mL、至少约1.1ng/mL、至少约1.2ng/mL、至少约1.3ng/mL、至少约1.4ng/mL、至少约1.5ng/mL、至少约1.6ng/mL、至少约1.7ng/mL、至少约1.8ng/mL、至少约1.9ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约2.1ng/mL、至少约2.2ng/mL、至少约2.3ng/mL、至少约2.4ng/mL、至少约2.5ng/mL、或至少约2.5ng/mL,并且可为至多约100ng/mL。

[0423] 在一些实施方式中,在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟

基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第五天,右美沙芬C_{min}可为至少约1.5ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约3.0ng/mL、至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、或至少约80.9ng/mL,并且可为至多约10000ng/mL。

[0424] 在一些实施方式中,在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第六天,右美沙芬C_{min}可为至少约1.5ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约3.0ng/mL、至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL,或至少约102.2ng/mL,并且可为至多约10000ng/mL。

[0425] 在一些实施方式中,在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第七天,右美沙芬C_{min}可为至少约1.5ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约3.0ng/mL、至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、或至少约110.6ng/mL,并且可为至多约10000ng/mL。

[0426] 在一些实施方式中,在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第八天,右美沙芬C_{min}可为至少约1.5ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约3.0ng/mL、至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约119.3ng/mL、约20ng/mL至约30ng/mL、约30ng/mL至约40ng/mL、约40ng/mL至约50ng/mL、约50ng/mL至约55ng/mL、约55ng/mL至约60ng/mL、约80ng/mL至约90ng/mL、约80ng/mL至约85ng/mL、约85ng/mL至约90ng/mL、约90ng/mL至约95ng/mL、约95ng/mL至约100ng/mL、约100ng/mL至约105ng/mL、约105ng/mL至约110ng/mL、约110ng/mL至约115ng/mL、约115ng/mL至约120ng/mL、约120ng/mL至约130ng/mL、约130ng/mL至约135ng/mL、约135ng/mL至约140ng/mL、约140ng/mL至约145ng/mL、约145ng/mL至约

150ng/mL、约150ng/mL至约155ng/mL、约155ng/mL至约160ng/mL、约160ng/mL至约170ng/mL、或约170ng/mL至约200ng/mL，并且在一些实施方式中可为至多约10000ng/mL。

[0427] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第九天，右美沙芬C_{min}可为至少约1.5ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约3.0ng/mL、至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约119.3ng/mL、约20ng/mL至约30ng/mL、约30ng/mL至约40ng/mL、约40ng/mL至约50ng/mL、约50ng/mL至约55ng/mL、约55ng/mL至约60ng/mL、约80ng/mL至约90ng/mL、约80ng/mL至约85ng/mL、约85ng/mL至约90ng/mL、约90ng/mL至约95ng/mL、约95ng/mL至约100ng/mL、约100ng/mL至约105ng/mL、约105ng/mL至约110ng/mL、约110ng/mL至约115ng/mL、约115ng/mL至约120ng/mL、约120ng/mL至约130ng/mL、约130ng/mL至约135ng/mL、约135ng/mL至约140ng/mL、约140ng/mL至约145ng/mL、约145ng/mL至约150ng/mL、约150ng/mL至约155ng/mL、约155ng/mL至约160ng/mL、约160ng/mL至约170ng/mL、或约170ng/mL至约200ng/mL，并且在一些实施方式中可为至多约10000ng/mL。

[0428] 在一些实施方式中，在(例如通过将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药共施用)增强右美沙芬血浆水平的第十天，右美沙芬C_{min}可为至少约1.5ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约3.0ng/mL、至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约119.3ng/mL、约20ng/mL至约30ng/mL、约30ng/mL至约40ng/mL、约40ng/mL至约50ng/mL、约50ng/mL至约55ng/mL、约55ng/mL至约60ng/mL、约80ng/mL至约90ng/mL、约80ng/mL至约85ng/mL、约85ng/mL至约90ng/mL、约90ng/mL至约95ng/mL、约95ng/mL至约100ng/mL、约100ng/mL至约105ng/mL、约105ng/mL至约110ng/mL、约110ng/mL至约115ng/mL、约115ng/mL至约120ng/mL、约120ng/mL至约130ng/mL、约130ng/mL至约135ng/mL、约135ng/mL至约140ng/mL、约140ng/mL至约145ng/mL、约145ng/mL至约150ng/mL、约150ng/mL至约155ng/mL、约155ng/mL至约160ng/mL、约160ng/mL至约170ng/mL、或约170ng/mL至约200ng/mL，并且在一些实施方式中可为至多约10000ng/mL。

[0429] 在一些实施方式中，在用右美沙芬治疗的至少两天中的第一天施用安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药，其中与在不使用安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药的情况下施用相同量的右美沙芬相比，右啡烷血浆水平的降低在将安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这

些化合物中的任一者的代谢产物或前药与右美沙芬共施用的第一天发生。例如，第一天的右啡烷血浆水平可与通过施用相同量的右美沙芬而无安非他酮所将实现的右啡烷血浆水平相比降低至少5％。

[0430] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药与右美沙芬一起向需要用右美沙芬治疗的人共施用至少连续5天，其中，在第5天，右美沙芬血浆水平比若以相同量施用右美沙芬连续5天而无安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的代谢产物或前药所实现的右美沙芬血浆水平高。例如，第5天时右美沙芬血浆水平(例如，在施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时)可以为若以相同量施用右美沙芬连续5天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的水平的至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少40倍、至少50倍、至少60倍、至少65倍或多至约500倍。

[0431] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续6天，其中，在第6天，右美沙芬血浆水平比若以相同量施用右美沙芬连续6天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右美沙芬血浆水平高。例如，第6天时右美沙芬血浆水平(例如，在施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时)可以为若以相同量施用右美沙芬连续6天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的水平的至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少75倍或多至约500倍。

[0432] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续7天，其中，在第7天，右美沙芬血浆水平比若以相同量右美沙芬连续7天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮施用、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右美沙芬血浆水平高。例如，第7天时右美沙芬血浆水平(例如，在施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时)可以为若以相同量施用右美沙芬连续7天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的水平的至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍或多至约500倍。

[0433] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬共施用至少连续8天，其中，在第8天，例如在安非他酮与右美沙芬共施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时，右美沙芬的血浆水平为若以相同量施用右美沙芬连续8天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的血浆水平的至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍、或多至约1000倍。

[0434] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用

至少连续8天，其中，在第8天，右啡烷血浆水平比若以相同量施用右美沙芬连续8天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右啡烷血浆水平低。例如，第8天时右啡烷血浆水平(例如，在施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时)，与若以相同量施用右美沙芬连续8天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右啡烷血浆水平相比，可以降低至少10％、至少20％、至少30％、至少40％或至少50％。

[0435] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬共施用至少连续九天，其中，在第九天，例如在安非他酮与右美沙芬共施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时，右美沙芬的血浆水平为若以相同量施用右美沙芬连续九天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的血浆水平的至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍、或多至约1000倍。

[0436] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续九天，其中，在第九天，右啡烷血浆水平比若以相同量施用右美沙芬连续九天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右啡烷血浆水平低。例如，第九天时右啡烷血浆水平(例如，在施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时)，与若以相同量施用右美沙芬连续九天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右啡烷血浆水平相比，可以降低至少10％、至少20％、至少30％、至少40％或至少50％。

[0437] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬共施用至少连续十天，其中，在第十天，例如在安非他酮与右美沙芬共施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时，右美沙芬的血浆水平为若以相同量施用右美沙芬连续十天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的血浆水平的至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍、或多至约1000倍。

[0438] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续十天，其中，在第十天，右啡烷血浆水平比若以相同量施用右美沙芬连续十天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右啡烷血浆水平低。例如，第十天时右啡烷血浆水平(例如，在施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时)，与若以相同量施用右美沙芬连续十天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右啡烷血浆水平相比，可以降低至少10％、至少20％、至少30％、至少40％或至少50％。

[0439] 在一些实施方式中，安非他酮可以以导致第8天时安非他酮在人体内的AUC_{0-12}为至少约100ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL至少1600ng·hr/mL、或多至约15000ng·hr/mL的量向人施用。

[0440] 在一些实施方式中，安非他酮可以以导致第8天时安非他酮在人体内的C_{avg}为至少约10ng/mL、至少约20ng/mL、至少约40ng/mL、至少约50ng/mL、至少约60ng/mL、至少约70ng/mL、至少约80ng/mL、至少约90ng/mL、至少约100ng/mL、至少120ng/mL、或多至1500ng/mL的量向人施用。

[0441] 在一些实施方式中，安非他酮可以以导致第8天时安非他酮在人体内的C_{max}为至少约10ng/mL、至少约20ng/mL、至少约50ng/mL、至少约90ng/mL、至少约100ng/mL、至少约110ng/mL、至少约120ng/mL、至少约130ng/mL、至少约140ng/mL、至少200ng/mL、或多至1500ng/mL的量向人施用。

[0442] 一些液体组合物可以包含约0.0001％(w/v)至约50％(w/v)、约0.01％(w/v)至约20％(w/v)、约0.01％至约10％(w/v)、约1％(w/v)至约3％(w/v)、约3％(w/v)至约5％(w/v)、约5％(w/v)至约7％(w/v)、约5％(w/v)至约15％(w/v)、约7％(w/v)至约10％(w/v)、约10％(w/v)至约15％(w/v)、约15％(w/v)至约20％(w/v)、约20％(w/v)至约30％(w/v)、约30％(w/v)至约40％(w/v)、或者约40％(w/v)至约50％(w/v)的安非他酮，或者由这些数值限定的或在它们之间的范围内的任何安非他酮量。

[0443] 一些液体剂型可以含有约10mg至约1000mg、约50mg至约1000mg、约10mg至约50mg、约50mg至约100mg、约40mg至约90mg、约200mg至约300mg、约70mg至约95mg、约100mg至约200mg、约100mg至约110mg、约105mg至约200mg、约110mg至约140mg、约180mg至约220mg、约280mg至约320mg、约105mg、约200mg、约150mg、或约300mg的安非他酮(例如氯化安非他酮)，或者在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何量的安非他酮。

[0444] 一些固体组合物可以包含至少约5％(w/w)、至少约10％(w/w)、至少约20％(w/w)、至少约50％(w/w)、至少约70％(w/w)、至少约80％、约10％(w/w)至约30％(w/w)、约10％(w/w)至约20％(w/w)、约20％(w/w)至约30％(w/w)、约30％(w/w)至约50％(w/w)、约30％(w/w)至约40％(w/w)、约40％(w/w)至约50％(w/w)、约50％(w/w)至约80％(w/w)、约50％(w/w)至约60％(w/w)、约70％(w/w)至约80％(w/w)、或约80％(w/w)至约90％(w/w)的安非他酮，或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何安非他酮量。

[0445] 一些固体剂型可以含有约10mg至约1000mg、约50mg至约1000mg、约10mg至约50mg、约50mg至约100mg、约40mg至约90mg、约200mg至约300mg、约70mg至约95mg、约100mg至约200mg、约100mg至约120mg、约105mg至约200mg、约90mg至约120mg、约100mg至约110mg、约110mg至约140mg、约50mg至约150mg、约180mg至约220mg、约280mg至约320mg、约105mg、约200mg、约150mg、或约300mg的安非他酮(例如氯化安非他酮)，或者在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何量的安非他酮。

[0446] 在一些实施方式中，安非他酮以导致安非他酮血浆水平为约0.1μM至约10μM、约0.1μM至约5μM、约0.2μM至约3μM、约0.1μM至约1μM、约0.2μM至约2μM、约1μM至约10μM、约1μM至约5μM、约2μM至约3μM、或约2.8μM至约3μM、约1.5μM至约2μM、约4.5μM至约5μM、约2.5μM至

约3μM、约1.8μM、约4.8μM、约2.9μM、约2.8μM、或者在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何血浆水平的剂量施用。

[0447] 在一些实施方式中，安非他酮、羟基安非他酮或羟基安非他酮的前药以导致羟基安非他酮血浆水平为约0.1μM至约10μM、约0.1μM至约5μM、约0.2μM至约3μM、约0.1μM至约1μM、约0.2μM至约2μM、1μM至约10μM、约1μM至约5μM、约2μM至约3μM、或约2.8μM至约3μM、约1.5μM至约2μM、约4.5μM至约5μM、约2.5μM至约3μM、约1.8μM、约4.8μM、约2.9μM、约2.8μM、或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何血浆水平的剂量施用。

[0448] 在一些实施方式中，可以将安非他酮、羟基安非他酮、或羟基安非他酮的前药以导致在第8天人体内的羟基安非他酮的AUC_{0-12}为至少约3000ng·hr/mL、至少约7000ng·hr/mL、至少约10000ng·hr/mL、至少约15000ng·hr/mL、至少约20000ng·hr/mL、至少约30000ng·hr/mL、至多约50000ng·hr/mL、至多约150000ng·hr/mL，或在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何AUC的量施用于人。

[0449] 在一些实施方式中，可以将安非他酮、羟基安非他酮、或羟基安非他酮的前药以导致在第8天人体内的羟基安非他酮的C_{max}为至少约300ng/mL、至少约700ng/mL、至少约1000ng/mL、至少约1500ng/mL、至少约2000ng/mL、至少约4000ng/mL、至多约10000ng/mL、至多约50000ng/mL，或在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何C_{max}的量施用于人。

[0450] 在一些实施方式中，可以将安非他酮、羟基安非他酮、或羟基安非他酮的前药以导致在第8天人体内的羟基安非他酮的C_{avg}为至少约200ng/mL、至少约300ng/mL、至少约700ng/mL、至少约1000ng/mL、至少约1500ng/mL、至少约2000ng/mL、至少约4000ng/mL、至多约10000ng/mL、至多约50000ng/mL，或在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何C_{avg}的量施用于人。

[0451] 在一些实施方式中，安非他酮、苏式羟基安非他酮、或苏式羟基安非他酮的前药以导致苏式羟基安非他酮血浆水平为约0.1μM至约10μM、约0.1μM至约5μM、约0.2μM至约3μM、约0.1μM至约1μM、约0.2μM至约2μM、约1μM至约10μM、约1μM至约5μM、约2μM至约3μM、或约2.8μM至约3μM、约1.5μM至约2μM、约4.5μM至约5μM、约2.5μM至约3μM、约1.8μM、约4.8μM、约2.9μM、约2.8μM、或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何血浆水平的剂量施用。

[0452] 在一些实施方式中，可以将安非他酮、苏式羟基安非他酮、或苏式羟基安非他酮的前药以导致在第8天人体内的苏式羟基安非他酮的AUC_{0-12}为至少约1000ng·hr/mL、至少约2000ng·hr/mL、至少约4000ng·hr/mL、至少约5000ng·hr/mL、至少约8000ng·hr/mL、至多约10000ng·hr/mL、至多约40000ng·hr/mL，或在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何AUC的量施用于人。

[0453] 在一些实施方式中，可以将安非他酮、苏式羟基安非他酮、或苏式羟基安非他酮的前药以导致在第8天人体内的苏式羟基安非他酮的C_{max}为至少约100ng/mL、至少约200ng/mL、至少约400ng/mL、至少约500ng/mL、至少约600ng/mL、至少约800ng/mL、至多约2000ng/mL、至多约10000ng/mL，或在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何C_{max}的量施用于人。

[0454] 在一些实施方式中，可以将安非他酮、苏式羟基安非他酮、或苏式羟基安非他酮的前药以导致在第8天人体内的苏式羟基安非他酮的C_{avg}为至少约100ng/mL、至少约300ng/

mL、至少约400ng/mL、至少约600ng/mL、至少约800ng/mL、至多约2000ng/mL、至多约10000ng/mL，或在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何C_{avg}的量施用于人。

[0455] 在一些实施方式中，安非他酮、赤式羟基安非他酮或赤式羟基安非他酮的前药以导致赤式羟基安非他酮血浆水平为约0.1μM至约10μM、约0.1μM至约5μM、约0.2μM至约3μM、约0.1μM至约1μM、约0.2μM至约2μM、约1μM至约10μM、约1μM至约5μM、约2μM至约3μM、或约2.8μM至约3μM、约1.5μM至约2μM、约4.5μM至约5μM、约2.5μM至约3μM、约1.8μM、约4.8μM、约2.9μM、约2.8μM、或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何血浆水平的剂量施用。

[0456] 在一些实施方式中，可以将安非他酮、赤式羟基安非他酮、或赤式羟基安非他酮的前药以导致在第8天人体内的赤式羟基安非他酮的AUC_{0-12}为至少约200ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约3000ng·hr/mL、至多约5000ng·hr/mL、至多约30000ng·hr/mL，或在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何血浆水平的量施用于人。

[0457] 在一些实施方式中，可以将安非他酮、赤式羟基安非他酮、或赤式羟基安非他酮的前药以导致在第8天人体内的赤式羟基安非他酮的C_{max}为至少约30ng/mL、至少约60ng/mL、至少约90ng/mL、至少约100ng/mL、至少约150ng/mL、至少约200ng/mL、至少约300ng/mL、至多约1000ng/mL，或在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何C_{max}的量施用于人。

[0458] 在一些实施方式中，可以将安非他酮、赤式羟基安非他酮、或赤式羟基安非他酮的前药以导致在第8天人体内的赤式羟基安非他酮的C_{avg}为至少约20ng/mL、至少约30ng/mL、至少约50ng/mL、至少约80ng/mL、至少约90ng/mL、至少约100ng/mL、至少约150ng/mL、至少约200ng/mL、至少约300ng/mL、至多约1000ng/mL、至多约5000ng/mL，或在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何C_{avg}的量施用于人。

[0459] 对于包含右美沙芬和安非他酮的组合物，一些液体可以包含约0.0001％(w/v)至约50％(w/v)、约0.01％(w/v)至约20％(w/v)、约0.01％至约10％(w/v)、约1％(w/v)至约3％(w/v)、约3％(w/v)至约5％(w/v)、约5％(w/v)至约7％(w/v)、约5％(w/v)至约15％(w/v)、约7％(w/v)至约10％(w/v)、约10％(w/v)至约15％(w/v)、约15％(w/v)至约20％(w/v)、约20％(w/v)至约30％(w/v)、约30％(w/v)至约40％(w/v)、或者约40％(w/v)至约50％(w/v)的右美沙芬与安非他酮组合，或者在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的的任何量。

[0460] 一些固体组合物可以包含至少约5％(w/w)、至少约10％(w/w)、至少约20％(w/w)、至少约50％(w/w)、至少约70％(w/w)、至少约80％、约10％(w/w)至约30％(w/w)、约10％(w/w)至约20％(w/w)、约20％(w/w)至约30％(w/w)、约30％(w/w)至约50％(w/w)、约30％(w/w)至约40％(w/w)、约40％(w/w)至约50％(w/w)、约50％(w/w)至约80％(w/w)、约50％(w/w)至约60％(w/w)、约70％(w/w)至约80％(w/w)、约80％(w/w)至约90％(w/w)的右美沙芬和安非他酮组合，或者在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何量。

[0461] 在一些实施方式中，单一组合物或剂型中右美沙芬与安非他酮的重量比可以为约0.1至约2、约0.2至约1、约0.1至约0.3、约0.2至约0.4、约0.3至约0.5、约0.5至约0.7、约0.8

至约1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.45、约0.6、约0.9，或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何比例。

[0462] 治疗性化合物的治疗有效量可以根据情况而变化。例如，在一些情况下右美沙芬的每日剂量可以在约0.1mg至约1000mg、约40mg至约1000mg、约20mg至约600mg、约60mg至约700mg、约100mg至约400mg、约15mg至约20mg、约20mg至约25mg、约25mg至约30mg、约30mg至约35mg、约35mg至约40mg、约40mg至约45mg、约45mg至约50mg、约50mg至约55mg、约55mg至约60mg、约20mg至约60mg、约60mg至约100mg、约100mg至约200mg、约100mg至约140mg、约160mg至约200mg、约200mg至约300mg、约220mg至约260mg、约300mg至约400mg、约340mg至约380mg、约400mg至约500mg、约500mg至约600mg、约15mg、约30mg、约60mg、约120mg、约180mg、约240mg、约360mg的范围内，或者在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何每日剂量。右美沙芬可以每天施用一次；或每天两次或每12小时一次、每天3次、每天4次或每天6次，施用量分别为每日剂量的约一半、三分之一、四分之一或六分之一。

[0463] 在一些情况下安非他酮的每日剂量可以在约10mg至约1000mg、约50mg至约600mg、约100mg至约2000mg、约50mg至约100mg、约70mg至约95mg、约100mg至约200mg、约105mg至约200mg、约100mg至约150mg、约150mg至约300mg、约150mg至约200mg、约200mg至约250mg、约250mg至约300mg、约200mg至约300mg、约300mg至约400mg、约400mg至约500mg、约400mg至约600mg、约360mg至约440mg、约560mg至约640mg、或约500mg至约600mg、约100mg、约150mg、约200mg、约300mg、约400mg、约600mg的范围内，或者在由这些值中的任何值界定的范围中或介于这些值中的任何值之间的任何每日剂量。安非他酮可以每天施用一次；或每天两次或每12小时一次、或每天3次，施用量分别为每日剂量的约一半或三分之一。

[0464] 在一些实施方式中：1)将约50mg/天至约100mg/天、约100mg/天至约150mg/天、约150mg/天至约300mg/天、约150mg/天至约200mg/天、约200mg/天至约250mg/天、约250mg/天至约300mg/天的安非他酮、或约300mg/天至约500mg/天的安非他酮；和/或2)约15mg/天至约60mg/天、约15mg/天至约30mg/天、约30mg/天至约45mg/天、约45mg/天至约60mg/天、约60mg/天至约100mg/天、约80mg/天至约110mg/天、约100mg/天至约150mg/天、或约100mg/天至约300mg/天的右美沙芬向有此需要的人施用。

[0465] 在一些实施方式中，将约150mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬、约150mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬、约150mg/天的安非他酮和约90mg/天的右美沙芬、约150mg/天的安非他酮和约120mg/天的右美沙芬、约200mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬、约200mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬、约200mg/天的安非他酮和约90mg/天的右美沙芬、约200mg/天的安非他酮和约120mg/天的右美沙芬、约300mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬、约300mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬、约300mg/天的安非他酮和约90mg/天右美沙芬、或约300mg/天的安非他酮和约120mg/天的右美沙芬向人施用。

[0466] 在一些实施方式中，将约100mg/天的安非他酮和约15mg/天的右美沙芬向人施用1天、2天或3天，然后按200mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬施用。在一些实施方式中，将约100mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬向人施用1、2或3天，然后按200mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬施用。

[0467] 在一些实施方式中，将约75mg/天的安非他酮和约15mg/天的右美沙芬向人施用1天、2天或3天，然后按150mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬施用。在一些实施方式中，将约75mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬向人施用1、2或3天，然后按150mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬施用。

[0468] 例如安非他酮的抗抑郁剂化合物的施用时间可以长至治疗神经病症例如疼痛、抑郁或咳嗽所需。在一些实施方式中，抗抑郁剂化合物(例如安非他酮)和右美沙芬每天至少施用一次，例如每天一次或两次，持续至少1天、至少3天、至少5天、至少7天、至少8天、至少9天、或至少10天、至少14天、至少21天、至少28天、至少30天、至少35天、至少42天、至少60天、至少90天、至少180天、至少365天、或更长时间。

[0469] 在一些实施方式中，在将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的前药共施用每天两次之前，右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任一者的前药的共施用可以发生每天一次持续约1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天或更多天。

[0470] 治疗性化合物可以被配制用于口服施用，例如用惰性稀释剂或可食用载体配制，或者其可以包封在硬壳或软壳明胶胶囊中、压制成片剂，或直接掺入饮食的食物中。对于经口治疗施用，活性化合物可以与赋形剂合并，并且以可吸收片剂、口含片、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮剂、糖浆、饼剂(wafer)等的形式使用。

[0471] 片剂、锭剂、丸剂、胶囊剂等也可含有以下中的一种或多种：粘合剂，诸如黄蓍胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂，诸如磷酸二钙；崩解剂，诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等；润滑剂，诸如硬脂酸镁；甜味剂，诸如蔗糖、乳糖或糖精；或调味剂，诸如薄荷、冬青油或樱桃调味剂。当剂量单位形式是胶囊剂时，除了上述类型的材料外，它还可以含有液体载体。多种其它的材料可以作为包衣存在，例如片剂、药丸、或胶囊可以用虫胶、糖、或二者包被。糖浆剂或酏剂可含有活性化合物、作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料和调味剂(例如樱桃或橙子调味剂)。可以期望的是，剂型或药物组合物中的材料为药学上纯的并且在所采用的量时基本上无毒性。

[0472] 一些组合物或剂型可以为液体，或者可以包含分散在液体中的固体相。

[0473] 治疗性化合物可以配制用于肠胃外或腹膜内施用。作为游离碱或药理学上可接受的盐的活性化合物溶液可以在水中与表面活性剂(例如羟丙基纤维素)适当混合而制备。分散体还可具有分散在甘油、液态聚乙二醇以及它们的混合物内或中的油。在正常的储存和使用条件下，这些制备物可含有防腐剂以防止微生物生长。

[0474] 在一些实施方式中，人类或患者是黑人或非裔美国人，或被选择为黑人或非裔美国人。

[0475] 在一些实施方式中，人类或患者是白人，或被选择为白人。

[0476] 在一些实施方式中，人类或患者是亚洲人，或被选择为亚洲人。

[0477] 在一些实施方式中，人类或患者是夏威夷原住民或其他太平洋岛民，或被选择为夏威夷原住民或其他太平洋岛民。

[0478] 在一些实施方式中，人类或患者是西班牙裔或拉丁裔，或被选择为西班牙裔或拉丁裔。

[0479] 在一些实施方式中，人类或患者是为美洲原住民或阿拉斯加原住民，或被选择为美洲原住民或阿拉斯加原住民。

[0480] 在一些实施方式中，人类或患者不是西班牙裔或拉丁裔，或被选择不是西班牙裔或拉丁裔。

[0481] 具体考虑的实施方式

[0482] 以下为发明人特别考虑的实施方式的示例：

[0483] 实施方式1.一种治疗疼痛或神经病症的方法，所述方法包括向有需要的人递送增强的右美沙芬血浆水平或生物利用度，或向有需要的人施用治疗有效量的右美沙芬与抗抑郁剂化合物的组合。

[0484] 实施方式2.一种治疗疼痛的方法，包括将抗抑郁剂化合物和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0485] 实施方式3.一种增强右美沙芬的疼痛缓解性能的方法，包括将右美沙芬和抗抑郁剂化合物共施用。

[0486] 实施方式4.一种增加作为右美沙芬快代谢者的人中右美沙芬血浆水平的方法，包括将抗抑郁剂化合物向接受包括右美沙芬施用的治疗的人共施用。

[0487] 实施方式5.一种抑制右美沙芬代谢的方法，包括将抗抑郁剂化合物向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与该抗抑郁剂化合物同时存在于该人体内。

[0488] 实施方式6.一种增加右美沙芬的代谢寿命的方法，包括将抗抑郁剂化合物向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与该抗抑郁剂化合物同时存在于该人体内。

[0489] 实施方式7.一种纠正右美沙芬的快代谢的方法，包括将抗抑郁剂化合物向有此需要的人施用。

[0490] 实施方式8.一种改善右美沙芬的疼痛缓解性能的方法，包括与右美沙芬的施用联合地将抗抑郁剂化合物向有需要治疗疼痛的人施用。

[0491] 实施方式9.一种改善右美沙芬的镇咳性能的方法，包括与右美沙芬的施用联合地将抗抑郁剂化合物向有需要治疗咳嗽的人施用。

[0492] 实施方式10.一种治疗咳嗽的方法，包括将抗抑郁剂化合物和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0493] 实施方式11.一种改善右美沙芬的治疗特性的方法，包括与右美沙芬的施用联合地将抗抑郁剂化合物向需要治疗神经病症的人施用。

[0494] 实施方式12.一种治疗神经病症的方法，包括将抗抑郁剂化合物和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0495] 实施方式13.一种治疗神经病症的方法，包括将抗抑郁剂化合物和右美沙芬向有此需要的人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者。

[0496] 实施方式14.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、或13所述的方法，其中所述右美沙芬与所述抗抑郁剂化合物在分开的剂型中施用。

[0497] 实施方式15.一种药物组合物，包含治疗上有效量的右美沙芬、治疗上有效量的抗抑郁剂化合物、以及药学上可接受的赋形剂。

[0498] 实施方式16.一种经口剂型，其包含至少20mg右美沙芬和有效量的抑制右美沙芬在作为右美沙芬快代谢者的人中的代谢的抗抑郁剂化合物。

[0499] 实施方式17.根据实施方式16所述的经口剂型，其中在该剂型中存在约30mg至约350mg的右美沙芬。

[0500] 实施方式18.根据实施方式16或17所述的经口剂型，其中在该剂型中存在约100mg至约400mg的安非他酮。

[0501] 实施方式19.根据实施方式16、17或18中任一项所述的口服剂型，所述口服剂型包含的安非他酮量导致在向人施用所述口服剂型时约0.1μM至约10μM的安非他酮血浆水平。

[0502] 实施方式20.根据实施方式19所述的口服剂型，所述口服剂型包含的安非他酮量导致在向人施用所述口服剂型时约0.1μM至约2μM的安非他酮血浆水平。

[0503] 实施方式21.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、或13所述的方法，其中安非他酮以导致约0.1μM至约10μM的安非他酮血浆水平的剂量施用。

[0504] 实施方式22.根据任何前述实施方式、例如实施方式21所述的方法，其中安非他酮以导致约0.3μM至约1μM的安非他酮血浆水平的剂量施用。

[0505] 实施方式23.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、或17所述的方法、组合物或剂型，其中所述抗抑郁剂化合物为安非他酮或其代谢产物。

[0506] 实施方式24.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、或17所述的方法、组合物或剂型，其中所述抗抑郁剂化合物为安非他酮。

[0507] 实施方式25.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、或17所述的方法、组合物或剂型，其中所述抗抑郁剂化合物为氯米帕明、多塞平、氟西汀、米安舍林、丙咪嗪、2-氯丙咪嗪、阿米替林、阿莫沙平、去甲丙咪嗪、普罗替林、三甲丙咪嗪、去甲替林、马普替林、苯乙肼、异唑肼、反苯环丙胺、帕罗西丁、曲唑酮、西酞普兰、舍曲林、芳氧基氨基茚满、贝那替嗪、艾司西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米氮平、奈法唑酮、司来吉兰、氯胺酮、或其药学上可接受的盐。

[0508] 实施方式26.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、11、12、13、14、21、22、23、24、或25所述的方法，其中向人施用右美沙芬以治疗咳嗽。

[0509] 实施方式27.一种治疗神经病症的方法，包括将安非他酮以约150mg/天至约300mg/天以及右美沙芬以约30mg/天至约120mg/天向有此需要的人施用。

[0510] 实施方式28.一种治疗神经病症的方法，所述方法包括向有需要的人施用安非他酮和右美沙芬，其中每天至少一次施用安非他酮和右美沙芬持续至少8天、至少9天或至少10天。

[0511] 实施方式29.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、或27所述的方法，其中每天至少一次向人施用安非他酮至少8天、至少9天或至少10天。

[0512] 实施方式30.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、或28所述的方法，其中每天至少一次向人施用右美沙芬至少8天、至少9天或至少10天。

[0513] 实施方式31.根据任何前述实施方式、例如实施方式28、29或30所述的方法，其中安非他酮以导致第8天时所述人中的右美沙芬血浆浓度为施用相同量的右美沙芬而无安非他酮时的血浆浓度的至少10倍的量施用。

[0514] 实施方式32.根据任何前述实施方式、例如实施方式28、29、30、或31所述的方法，其中安非他酮以导致第8天时羟基安非他酮的AUC_{0-12}为至少约3000ng·hr/mL的量施用。

[0515] 实施方式33.根据任何前述实施方式、例如实施方式28、29、30、31、或32所述的方法，其中安非他酮以导致第8天时赤式羟基安非他酮的AUC_{0-12}为至少约400ng·hr/mL的量施用。

[0516] 实施方式34.根据任何前述实施方式、例如实施方式28、29、30、31、32、或33所述的方法，其中安非他酮以导致第8天时苏式羟基安非他酮的AUC_{0-12}为至少约2000ng·hr/mL的量施用。

[0517] 实施方式35.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、26、27、28、29、30、31、32、33、或34所述的方法、组合物或剂型，其中右美沙芬与安非他酮的重量比例为约0.1至约0.5。

[0518] 实施方式36.根据任何前述实施方式、例如实施方式27、28、29、30、31、32、33、34、或35所述的方法，其中所述人为右美沙芬的快代谢者。

[0519] 实施方式37.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或36所述的方法，其中向人施用约150mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬。

[0520] 实施方式38.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或36所述的方法，其中向人施用约150mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬。

[0521] 实施方式39.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或36所述的方法，其中向人施用约200mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬。

[0522] 实施方式40.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或36所述的方法，其中向人施用约100mg/天的安非他酮和约15mg/天的右美沙芬约1天至约3天，之后是约200mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬。

[0523] 实施方式41.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或36所述的方法，其中向人施用约200mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬。

[0524] 实施方式42.根据任何前述实施方式、例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或36所述的方法，其中向人施用约100mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬约1天至约3天，之后是约200mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬。

[0525] 实施方式43.根据任何前述实施方式、例如实施方式4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、或42所述的方法，其中向人施用右美沙芬以治疗疼痛。

[0526] 实施方式44.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛包括术后疼痛、癌症疼痛、关节炎疼痛、腰骶痛、肌肉骨骼痛、中枢多发性硬化痛、伤害性疼痛、或神经性疼痛。

[0527] 实施方式45.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛包括肌肉骨骼痛、神经性疼痛、癌症相关疼痛、急性疼痛、或伤害性疼痛。

[0528] 实施方式46.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛包括术后疼痛。

[0529] 实施方式47.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛包括癌症疼痛。

[0530] 实施方式48.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛包括关节炎疼痛。

[0531] 实施方式49.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛包括腰骶疼痛。

[0532] 实施方式50.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛包括肌肉骨骼疼痛。

[0533] 实施方式51.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛包括神经性疼痛。

[0534] 实施方式52.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛包括感受伤害性疼痛。

[0535] 实施方式53.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛包括慢性肌肉骨骼疼痛。

[0536] 实施方式54.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与类风湿关节炎相关的。

[0537] 实施方式55.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与幼年型类风湿关节炎相关的。

[0538] 实施方式56.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与骨关节炎相关的。

[0539] 实施方式57.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与中轴型脊柱关节炎相关的。

[0540] 实施方式58.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与强直性脊柱炎相关的。

[0541] 实施方式59.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与糖尿病周围神经病变相关的。

[0542] 实施方式60.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与疱疹后神经痛相关的。

[0543] 实施方式61.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与三叉神经痛相关的。

[0544] 实施方式62.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与单神经根病相关的。

[0545] 实施方式63.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与幻肢痛相关的。

[0546] 实施方式64.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与中枢性疼痛相关的。

[0547] 实施方式65.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛包括癌症相关的疼痛。

[0548] 实施方式66.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与腰神经根压迫相关的。

[0549] 实施方式67.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与脊髓损伤相关的。

[0550] 实施方式68.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与中风后疼痛相关的。

[0551] 实施方式69.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与中枢多发性硬化症疼痛相关的。

[0552] 实施方式70.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与HIV相关神经病变相关的。

[0553] 实施方式71.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与放射性疗法相关的神经病变相关的。

[0554] 实施方式72.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与化学疗法相关的神经病变相关的。

[0555] 实施方式73.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛包括牙痛。

[0556] 实施方式74.根据任何前述实施方式、例如实施方式43所述的方法，其中所述疼痛是与原发性痛经相关的。

[0557] 实施方式75.根据任何前述实施方式、例如实施方式4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、或74所述的方法，其中向人施用90mg/天的右美沙芬。

[0558] 实施方式76.根据任何前述实施方式、例如实施方式75所述的方法，其中每天两次向人施用45mg的右美沙芬。

[0559] 实施方式77.根据任何前述实施方式、例如实施方式75或76所述的方法，其中向人施用150mg/天的安非他酮。

[0560] 实施方式78.根据任何前述实施方式、例如实施方式75或76所述的方法，其中向人施用180mg/天的安非他酮。

[0561] 实施方式79.根据任何前述实施方式、例如实施方式75或76所述的方法，其中向人施用200mg/天的安非他酮。

[0562] 实施方式80.根据任何前述实施方式、例如实施方式75或76所述的方法，其中向人施用300mg/天的安非他酮。

[0563] 实施方式81.一种增加人中的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括将苏式羟

基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或它们的前药与右美沙芬一起向所述人共施用，其中以导致右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约40ng·hr/mL的量施用苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或它们的前药。

[0564] 实施方式82.根据任何前述实施方式、例如实施方式81所述的方法，其中右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约50ng·hr/mL。

[0565] 实施方式83.根据任何前述实施方式、例如实施方式81或82所述的方法，其中所述人需要用右美沙芬进行治疗。

[0566] 实施方式84.根据任何前述实施方式、例如实施方式81、82或83所述的方法，其中所述人为右美沙芬的快代谢者。

[0567] 实施方式85.根据任何前述实施方式、例如实施方式81、82、83或84所述的方法，其中至少每天向所述人施用苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或它们的前药和右美沙芬至少8天、至少9天或至少10天。

[0568] 实施方式86.根据任何前述实施方式、例如实施方式85所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-12}为至少约100ng·hr/mL。

[0569] 实施方式87.根据任何前述实施方式、例如实施方式85或86所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-12}为至少约400ng·hr/mL。

[0570] 实施方式88.根据任何前述实施方式、例如实施方式85、86或87所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-12}为至少约800ng·hr/mL。

[0571] 实施方式89.根据任何前述实施方式、例如实施方式85、86、87或88所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-12}为至少约1500ng·hr/mL。

[0572] 实施方式90.根据任何前述实施方式、例如实施方式85、86、87、88或89所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-24}为至少约100ng·hr/mL。

[0573] 实施方式91.根据任何前述实施方式、例如实施方式85、86、87、88、89或90所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-24}为至少约1500ng·hr/mL。

[0574] 实施方式92.根据任何前述实施方式、例如实施方式85、86、87、88、89、90或91所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-24}为至少约2900ng·hr/mL。

[0575] 实施方式93.根据任何前述实施方式、例如实施方式85、86、87、88、89、90、91或92所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-inf}为至少约100ng·hr/mL。

[0576] 实施方式94.根据任何前述实施方式、例如实施方式85、86、87、88、89、90、91、92或93所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-inf}为至少约1500ng·hr/mL。

[0577] 实施方式95.根据任何前述实施方式、例如实施方式85、86、87、88、89、90、91、92、93或94所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-inf}为至少约3500ng·hr/mL。

[0578] 实施方式96.根据任何前述实施方式、例如实施方式85、86、87、88、89、90、91、92、93、94或95所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-inf}为至少约5000ng·hr/mL。

[0579] 实施方式97.一种增加人中的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括将苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或它们的前药与右美沙芬一起向所述人共施用，其中以导致右美沙芬的C_{max}为至少约6ng/mL的量施用苏式羟基安非他酮、羟

基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或它们的前药。

[0580] 实施方式98.根据任何前述实施方式、例如实施方式97所述的方法，其中所述人需要用右美沙芬进行治疗。

[0581] 实施方式99.根据任何前述实施方式、例如实施方式97或98所述的方法，其中所述人为右美沙芬的快代谢者。

[0582] 实施方式100.根据任何前述实施方式、例如实施方式97、98或99所述的方法，其中至少每天向所述人施用苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或它们的前药和右美沙芬至少8天、至少9天或至少10天。

[0583] 实施方式101.根据任何前述实施方式、例如实施方式100所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬C_{max}为至少约20ng/mL。

[0584] 实施方式102.根据任何前述实施方式、例如实施方式100或101所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬C_{max}为至少约60ng/mL。

[0585] 实施方式103.根据任何前述实施方式、例如实施方式100、101或102所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬C_{max}为至少约120ng/mL。

[0586] 实施方式104.一种增加人中的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括将苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或它们的前药与右美沙芬一起向所述人共施用，其中以导致在一次施用后的12小时时段内的右美沙芬C_{avg}为至少约5ng/mL的量施用苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或它们的前药。

[0587] 实施方式105.根据任何前述实施方式、例如实施方式104所述的方法，其中所述人需要用右美沙芬进行治疗。

[0588] 实施方式106.根据任何前述实施方式、例如实施方式104或105所述的方法，其中所述人为右美沙芬的快代谢者。

[0589] 实施方式107.根据任何前述实施方式、例如实施方式104、105或106所述的方法，其中至少每天向所述人施用苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或它们的前药和右美沙芬至少8天、至少9天或至少10天。

[0590] 实施方式108.根据任何前述实施方式、例如实施方式107所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬C_{avg}为至少约20ng/mL。

[0591] 实施方式109.根据任何前述实施方式、例如实施方式107或108所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬C_{avg}为至少约70ng/mL。

[0592] 实施方式110.根据任何前述实施方式、例如实施方式107、108或109所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬C_{avg}为至少约120ng/mL。

[0593] 实施方式111.一种增加人中的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的前药与右美沙芬一起向所述人共施用，其中以导致右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约40ng·hr/mL的量施用安非他酮或其前药。

[0594] 实施方式112.根据任何前述实施方式、例如实施方式111所述的方法，其中右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约50ng·hr/mL。

[0595] 实施方式113.根据任何前述实施方式、例如实施方式111或112所述的方法，其中所述人需要用右美沙芬进行治疗。

[0596] 实施方式114.根据任何前述实施方式、例如实施方式111、112或113所述的方法，其中所述人为右美沙芬的快代谢者。

[0597] 实施方式115.根据任何前述实施方式、例如实施方式111、112、113或114所述的方法，其中至少每天将安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至少连续两天。

[0598] 实施方式116.根据任何前述实施方式、例如实施方式115所述的方法，其中至少每天向所述人施用安非他酮或其前药和右美沙芬至少8天、至少9天或至少10天。

[0599] 实施方式117.根据任何前述实施方式、例如实施方式116所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-12}为至少约100ng·hr/mL。

[0600] 实施方式118.根据任何前述实施方式、例如实施方式116所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-12}为至少约800ng·hr/mL。

[0601] 实施方式119.根据任何前述实施方式、例如实施方式116所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-12}为至少约1500ng·hr/mL。

[0602] 实施方式120.根据任何前述实施方式、例如实施方式116所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-24}为至少约100ng·hr/mL。

[0603] 实施方式121.根据任何前述实施方式、例如实施方式116所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-24}为至少约1500ng·hr/mL。

[0604] 实施方式122.根据任何前述实施方式、例如实施方式116所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-inf}为至少约100ng·hr/mL。

[0605] 实施方式123.根据任何前述实施方式、例如实施方式116所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-inf}为至少约3500ng·hr/mL。

[0606] 实施方式124.根据任何前述实施方式、例如实施方式116所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬AUC_{0-inf}为至少约5000ng·hr/mL。

[0607] 实施方式125.一种增加人中的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的前药与右美沙芬一起向所述人共施用，其中以导致右美沙芬的C_{max}为至少约6ng/mL的量施用安非他酮或其前药。

[0608] 实施方式126.根据任何前述实施方式、例如实施方式125所述的方法，其中所述人需要用右美沙芬进行治疗。

[0609] 实施方式127.根据任何前述实施方式、例如实施方式125或126所述的方法，其中所述人为右美沙芬的快代谢者。

[0610] 实施方式128.根据任何前述实施方式、例如实施方式126、127或128所述的方法，其中至少每天将安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至少连续两天。

[0611] 实施方式129.根据任何前述实施方式、例如实施方式128所述的方法，其中至少每天向所述人施用安非他酮或其前药和右美沙芬至少8天、至少9天或至少10天。

[0612] 实施方式130.根据任何前述实施方式、例如实施方式129所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬C_{max}为至少约10ng/mL。

[0613] 实施方式131.根据任何前述实施方式、例如实施方式129所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬C_{max}为至少约60ng/mL。

[0614] 实施方式132.根据任何前述实施方式、例如实施方式129所述的方法，其中在第8

天、第9天或第10天的右美沙芬C_{max}为至少约120ng/mL。

[0615] 实施方式133.一种增加人中的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或这些化合物中的任何化合物的前药与右美沙芬一起向所述人共施用，其中以导致在两次单独并且连续的右美沙芬施用之间的时段内的右美沙芬的C_{avg}为至少约5ng/mL的量施用安非他酮或其前药。

[0616] 实施方式134.根据任何前述实施方式、例如实施方式134所述的方法，其中以导致在两次单独并且连续的右美沙芬施用之间的时段内的右美沙芬的C_{avg}为至少约60ng/mL的量施用安非他酮或其前药。

[0617] 实施方式135.根据任何前述实施方式、例如实施方式134所述的方法，其中所述人需要用右美沙芬进行治疗。

[0618] 实施方式136.根据任何前述实施方式、例如实施方式134或135所述的方法，其中所述人为右美沙芬的快代谢者。

[0619] 实施方式137.根据任何前述实施方式、例如实施方式134、135或136所述的方法，其中至少每天将安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至少连续两天。

[0620] 实施方式138.根据任何前述实施方式、例如实施方式137所述的方法，其中至少每天向所述人施用安非他酮或其前药和右美沙芬至少8天、至少9天或至少10天。

[0621] 实施方式139.根据任何前述实施方式、例如实施方式138所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬C_{avg}为至少约8ng/mL。

[0622] 其中C_{avg}为针对在两次单独并且连续的右美沙芬施用之间的时段，或者

[0623] 如果右美沙芬仅在第8天、第9天或第10天施用一次，则所述C_{avg}为针对在第8天、第9天或第10天时的第一次剂量的右美沙芬之后的12小时。

[0624] 实施方式140.根据任何前述实施方式、例如实施方式138所述的方法，其中在第8天、第9天或第10天的右美沙芬C_{avg}为至少约120ng/mL，其中所述C_{avg}为针对在两次单独并且连续的右美沙芬施用之间的时段，或者

[0625] 如果右美沙芬仅在第8天、第9天或第10天施用一次，则所述C_{avg}为针对在第8天、第9天或第10天时的第一次剂量的右美沙芬之后的12小时。

[0626] 实施方式141.一种改善安非他酮治疗抑郁症的功效的方法，所述方法包括每天一次或两次向患有抑郁症的人口服施用约90mg至约125mg的安非他酮与约0.3mg/kg至约1mg/kg的右美沙芬的组合持续至少23天，其中口服施用安非他酮与右美沙芬的组合比口服施用相同剂量方案的安非他酮而无右美沙芬更有效地治疗抑郁症。

[0627] 实施方式142.根据实施方式141所述的方法，其中每天一次或两次口服施用约0.6mg/kg至约0.8mg/kg的右美沙芬。

[0628] 实施方式143.根据实施方式141所述的方法，其中每天一次或两次口服施用约45mg的右美沙芬。

[0629] 实施方式144.根据实施方式141所述的方法，其中每天一次或两次口服施用约100mg至约120mg的安非他酮。

[0630] 实施方式145.根据实施方式142所述的方法，其中每天一次或两次口服施用约105mg的安非他酮。

[0631] 实施方式146.根据实施方式141所述的方法，其中口服施用右美沙芬和安非他酮

至少35天。

[0632] 实施方式147.根据实施方式141所述的方法,其中所述人患有抗治疗性抑郁症。

[0633] 实施方式148.根据实施方式141所述的方法,其中所述右美沙芬以提供右美沙芬的速释的剂型口服施用。

[0634] 实施方式149.根据实施方式143所述的方法,其中所述右美沙芬以提供右美沙芬的速释的剂型口服施用。

[0635] 实施方式150.根据实施方式141所述的方法,其中所述安非他酮以提供安非他酮的缓释的剂型口服施用。

[0636] 实施方式151.根据实施方式145所述的方法,其中所述安非他酮以提供安非他酮的缓释的剂型口服施用。

[0637] 实施方式152.根据实施方式150所述的方法,其中以提供安非他酮的缓释的剂型每天一次或两次口服施用约105mg的安非他酮。

[0638] 实施方式153.根据实施方式152所述的方法,其中每天一次或两次将安非他酮和右美沙芬一起以单一剂型口服施用。

[0639] 实施方式154.根据实施方式153所述的方法,其中将所述右美沙芬和所述安非他酮口服施用至少5周。

[0640] 实施方式155.根据实施方式141所述的方法,其中所述人患有重度抑郁症。

[0641] 实施方式156.根据实施方式154所述的方法,其中所述安非他酮包含对映体过量的R对映异构体。

[0642] 实施方式157.根据实施方式154所述的方法,其中所述安非他酮包含对映体过量的S对映异构体。

[0643] 实施方式158.根据实施方式141所述的方法,其中所述右美沙芬包括氘改性的右美沙芬。

[0644] 实施方式159.根据实施方式141所述的方法,其中所述人当前正患有抑郁症并且先前已经用至少两种抗抑郁剂未成功治疗。

[0645] 实施方式160.一种治疗抗治疗性抑郁症的方法,所述方法包括:

[0646] 选择患有抑郁症、先前用至少一种抗抑郁剂未成功治疗的人;以及

[0647] 每天一次或两次向所述人口服施用右美沙芬-安非他酮组合治疗至少约五周;

[0648] 其中所述右美沙芬-安非他酮组合治疗包含约40mg至约70mg的右美沙芬和约100mg至约140mg的安非他酮。

[0649] 实施方式161.根据实施方式160所述的方法,其中所述安非他酮包含对映体过量的对映异构体。

[0650] 实施方式162.根据实施方式160所述的方法,其中所述右美沙芬包括氘改性的右美沙芬。

[0651] 实施方式163.根据实施方式160所述的方法,其中所述右美沙芬-安非他酮组合治疗包含约40mg至约50mg的右美沙芬。

[0652] 实施方式164.根据实施方式160所述的方法,其中所述右美沙芬-安非他酮组合治疗包含约100mg至约110mg的安非他酮。

[0653] 实施方式165.根据实施方式163所述的方法,其中所述右美沙芬-安非他酮组合治

疗包含约100mg至约110mg的安非他酮。

[0654] 实施方式166.根据实施方式165所述的方法，其中将所述右美沙芬和所述安非他酮以提供所述右美沙芬的速释和所述安非他酮的缓释的单一剂型口服施用。

[0655] 实施方式167.根据实施方式166所述的方法，所述方法还包括向所述人每天一次口服施用右美沙芬-安非他酮组合治疗约1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天，然后向所述人每天两次口服施用所述右美沙芬-安非他酮组合治疗至少约五周。

[0656] 实施方式168.根据实施方式167所述的方法，其中所述右美沙芬-安非他酮组合治疗包含约45mg的右美沙芬。

[0657] 实施方式169.根据实施方式168所述的方法，其中所述右美沙芬-安非他酮组合治疗包含约105mg的安非他酮。

[0658] 实施方式170.根据实施方式160所述的方法，其中所述抗抑郁剂为度洛西汀。

[0659] 实施方式171.一种快速缓解抑郁症的症状的方法，所述方法包括向有需要的人每天一次或每天两次施用安非他酮和右美沙芬的组合，其中所述人在施用安非他酮和右美沙芬的所述组合的第一天的2周内经历治疗效应。

[0660] 实施方式172.一种治疗抑郁症的方法，所述方法包括向有需要的人每天一次或每天两次施用安非他酮和右美沙芬的组合，其中所述人为亚裔。

[0661] 实施方式173.安非他酮和右美沙芬的组合在制造用于快速缓解抑郁症的症状的药物的用途，其中所述药物是每天一次或每天两次施用的，以在施用所述药物的第一天的2周内实现治疗效应。

[0662] 实施方式174.安非他酮和右美沙芬的组合在制造用于治疗抑郁症的药物的用途，其中所述药物是每天一次或每天两次向亚裔人施用的。

[0663] 实施方式175.根据实施方式171或172所述的方法或根据实施方式173或174所述的用途，其中所述人为日裔。

[0664] 实施方式176.根据实施方式171或172所述的方法或根据实施方式173或174所述的用途，其中所述人为华裔。

[0665] 实施方式177.根据实施方式171或172所述的方法或根据实施方式173或174所述的用途，其中所述人为韩裔。

[0666] 实施方式178.根据实施方式171、172、173、174、175、176或177所述的方法或用途，其中每天一次或每天两次口服施用约105mg的盐酸安非他酮或摩尔当量的以下物质：1)安非他酮的另一种盐形式，或2)安非他酮的游离碱形式。

[0667] 实施方式179.根据实施方式171、172、173、174、175、176、177或178所述的方法或用途，其中每天一次或每天两次口服施用约44mg至约46mg的氢溴酸右美沙芬或摩尔当量的以下物质：1)右美沙芬的另一种盐形式，或2)右美沙芬的游离碱形式。

[0668] 实施方式180.根据实施方式171、172、173、174、175、176、177、178或179所述的方法或用途，其中所述人先前对至少一种抗抑郁疗法的响应不足。

[0669] 实施方式181.根据实施方式171、172、173、174、175、176、177、178、179或180所述的方法或用途，其中所述抑郁症为重度抑郁症。

[0670] 实施方式182.根据实施方式171、172、173、174、175、176、177、178、179、180或181所述的方法或用途，其中所述抑郁症为抗治疗性抑郁症。

[0671] 实施方式183.根据实施方式171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181或182所述的方法或用途，其中将安非他酮与右美沙芬的所述组合每天一次或每天两次施用至少30天。

[0672] 实施方式184.根据实施方式171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181或182所述的方法或用途，其中将安非他酮与右美沙芬的所述组合每天一次或每天两次施用至少42天。

[0673] 实施方式185.根据实施方式171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183或184所述的方法或用途，其中安非他酮与右美沙芬的组合的施用导致与基线相比，MADRS评分降低至少约10％。

[0674] 实施方式186.根据实施方式171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183或184所述的方法或用途，其中安非他酮与右美沙芬的组合的施用导致与安慰剂相比，MADRS评分降低至少约10％。

[0675] 实施方式187.一种治疗与吸烟相关的尼古丁成瘾的方法，所述方法包括每天向患有尼古丁成瘾的人施用安非他酮和右美沙芬的组合至少连续21天，其中该人是无限制吸烟者，其中每天向该人施用总量为200mg至250mg的安非他酮和80mg至140mg的右美沙芬，并且其中该方法比施用相同量的单独安非他酮更为有效。

[0676] 实施方式188.根据实施方式187所述的方法，其中如通过每天所抽的烟的平均数量的减少所测量的，与单独的安非他酮相比，安非他酮与右美沙芬的组合的施用导致尼古丁自施用的强度降低至少10％。

[0677] 实施方式189.根据实施方式187所述的方法，其中如通过每天所抽的烟的平均数量的减少所测量的，与单独的安非他酮相比，安非他酮与右美沙芬的组合的施用导致尼古丁自施用的强度降低至少15％。

[0678] 实施方式190.根据实施方式187所述的方法，其中如通过每天所抽的烟的平均数量的减少所测量的，与单独的安非他酮相比，安非他酮与右美沙芬的组合的施用导致尼古丁自施用的强度降低至少20％。

[0679] 实施方式191.根据实施方式187所述的方法，其中与单独的安非他酮相比，安非他酮与右美沙芬的组合的施用导致呼出的一氧化碳水平降低至少10％。根据实施方式1所述的方法，其中所述人每天两次以2次等量的分剂量服用安非他酮与右美沙芬的组合的药物导致与所述人仅服用所述2次分剂量中的一次或不服用所述组合的药物相比，在当天或第二天的尼古丁自施用的强度降低更多。

[0680] 实施方式192.根据实施方式187所述的方法，其中每天向所述人施用安非他酮与右美沙芬的组合至少连续42天。

[0681] 实施方式193.根据实施方式187所述的方法，其中每天两次向所述人施用约105mg的安非他酮。

[0682] 实施方式194.根据实施方式187所述的方法，其中以两次分开的剂量每天向所述人施用约200mg至约250mg的安非他酮。

[0683] 实施方式195.根据实施方式187所述的方法，其中每天向所述人施用约90mg的右美沙芬。

[0684] 实施方式196.根据实施方式187所述的方法，其中每天两次向所述人施用每次剂

量约45mg的右美沙芬。

[0685] 实施方式197.根据实施方式1所述的方法,其中每天两次向所述人施用每次剂量约40mg至约50mg的右美沙芬。

[0686] 实施方式198.根据实施方式187所述的方法,其中每天两次向所述人施用约45mg的右美沙芬和约105mg的安非他酮。

[0687] 实施方式199.根据实施方式187所述的方法,其中右美沙芬与安非他酮的重量比为约0.1至约0.5。

[0688] 实施方式200.根据实施方式187所述的方法,其中右美沙芬与安非他酮的重量比为约0.4至约0.5。

[0689] 实施方式201.根据实施方式187所述的方法,其中对于尼古丁成瘾的人,所述方法比施用单独的右美沙芬更有效。

[0690] 实施方式202.根据实施方式187所述的方法,其中每天一次向所述人施用约105mg的安非他酮三天,随后每天两次向所述人施用每次剂量为105mg的安非他酮至少21天。

[0691] 实施方式203.根据实施方式202所述的方法,其中对于尼古丁成瘾的人,如在治疗的第24天所测量的,所述方法比对照方法更有效,其中所述对照方法由以下步骤组成:每天一次向所述人施用105mg的单独安非他酮三天,随后每天两次向所述人施用每次剂量为105mg的单独安非他酮21天。

[0692] 实施方式204.根据实施方式187所述的方法,其中每天一次向所述人施用约105mg的安非他酮三天,随后每天两次向所述人施用每次剂量为105mg的安非他酮至少39天。

[0693] 实施方式205.根据实施方式204所述的方法,其中对于尼古丁成瘾的人,如在治疗的第42天所测量的,所述方法比对照方法更有效,其中所述对照方法由以下步骤组成:每天一次向所述人施用105mg的单独安非他酮三天,随后每天两次向所述人施用每次剂量为105mg的单独安非他酮39天。

[0694] 实施方式206.根据实施方式204所述的方法,其中对于尼古丁成瘾的人,如在治疗的第42天所测量的,所述方法比对照方法更有效,其中所述对照方法由以下步骤组成:每天一次向所述人施用105mg的单独安非他酮三天,随后每天两次向所述人施用每次剂量为105mg的单独安非他酮39天。

[0695] 实施方式207.根据实施方式187所述的方法,其中每天一次向所述人施用约45mg的右美沙芬三天,随后每天两次向所述人施用每次剂量为45mg的右美沙芬至少21天。

[0696] 实施方式208.根据实施方式198所述的方法,其中如在治疗的第21天所测量的,所述方法比对照方法更有效,其中所述对照方法由以下步骤组成:每天两次向所述人施用105mg的单独安非他酮21天。

[0697] 实施方式209.根据实施方式187所述的方法,其中所述安非他酮具有至少90%对映体过量的R对映异构体。

[0698] 实施方式210.根据实施方式187所述的方法,其中所述安非他酮具有至少90%对映体过量的S对映异构体。

[0699] 实施方式211.根据实施方式187所述的方法,其中所述安非他酮富含氘。

[0700] 实施方式212.根据实施方式187所述的方法,其中右美沙芬富含氘。

[0701] 实施例

[0702] 实施例1

[0703] 将15个人受试者随机分到两治疗组之一，接受单独的右美沙芬(DM)，或者与安非他酮联合的DM，如以下表1中显示的。

[0704] 表1.研究设计

[0705]

组别	安非他酮的剂量水平/DM	给药方案	持续时间	总受试者
A	0 mg/60 mg	DM：每天两次，第1天至第8天	第1至8天	8
B	150 mg/60 mg	安非他酮：每天一次，第1天至第3天；每天两次，第4天至第8天 DM：每天两次，第1天至第8天	第1至8天	7

[0706] 所有的受试者都是右美沙芬的快代谢者，包括超快代谢者，如通过CYP2D6基因测试所确定的。右美沙芬在第1天至第8天以12小时间隔给药，第8天早上最后一剂。安非他酮在第1至3天每天给药一次，之后是间隔12小时，第8天早上最后一剂。

[0707] 在第1天和第8天收集血浆样品用于右美沙芬、总右啡烷、安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮和苏式羟基安非他酮的浓度分析。在第1、5、6和第8天给药后大概12小时获得血浆样品，用于确定右美沙芬的谷浓度。

[0708] 采用LC-MS/MS测定右美沙芬、总右啡烷(未缀合和葡萄糖苷酸形式)、安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮和苏式羟基安非他酮的浓度。计算药物动力学参数。

[0709] 如在Jurica等人，Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics,2012,37,486-490中所描述的，通过计算右美沙芬/右啡烷代谢比例来执行右美沙芬代谢者状态的表型确定。采用给药后3小时时右美沙芬和右啡烷的血浆浓度，右美沙芬/右啡烷比例为0.3或以上表明弱代谢者表型。

[0710] 结果

[0711] 伴随安非他酮施用，右美沙芬的血浆浓度显著增加，如图1和表2中所显示的。

[0712] 表2.第8天的平均右美沙芬血浆浓度(ng/mL)

[0713]

时间(小时)	右美沙芬(组A)	右美沙芬+安非他酮(组B)
0	1.2	110.6
1	2.4	129.3
2	3.6	153.9
3	3.6	151.6
4	3.3	149.1
6	2.5	150.0
8	1.9	144.4
12	1.1	119.3
24	0.4	95.3
36	0.1	69.0

[0714] 如图2至图4中所示，伴随安非他酮的施用，右美沙芬的AUC显著增加。如图5和表2A中所示，与施用单独的右美沙芬相比，在第8天时，安非他酮连同右美沙芬的施用分别导致

平均右美沙芬AUC_{0-12}、AUC_{0-24}和AUC_{0-inf}增加约60倍、80倍、以及175倍。如图6和表2B中所示，早在第1天就出现右美沙芬AUC的增加(AUC_{0-12}增加为约3倍)。

[0715] 表2A.第8天的值

[0716]

	右美沙芬（组A）	右美沙芬+安非他酮（组B）
AUC_{0-12}（ng*hr/mL）	28.1	1686.3
AUC_{0-24}（ng*hr/mL）	37.1	2975.3
AUC_{0-inf}（ng*hr/mL）	41.2	7237.3
$C_{最大}$(ng/mL)	3.8	158.1
C_{min}（ng/mL）	1.1	119.3
C_{avg}（ng/mL）	2.3	140.5

[0717] 表2B.第1天的值

[0718]

	右美沙芬（组A）	右美沙芬+安非他酮（组B）
AUC_{0-12}（ng*hr/mL）	20.1	56.5
$C_{最大}$(ng/mL)	3.0	8.7

[0719] 如图7以及表2A和表3所示，伴随安非他酮的施用，右美沙芬的谷血浆浓度(也称为“最低平均血浆浓度”或“C_{min}”)显著增加。与右美沙芬单独施用相比，在第8天时，安非他酮连同右美沙芬的施用导致右美沙芬平均谷血浆浓度增加为大约105倍。

[0720] 如表2A所示，与施用单独的右美沙芬相比，在第8天时，伴随安非他酮施用，右美沙芬的均值平均血浆浓度(C_{avg})增加为约60倍。最大平均血浆浓度(C_{max})也显著增加，如图8和表2A所示中所示。

[0721] 表3.平均谷右美沙芬血浆浓度(ng/mL)

[0722]

	右美沙芬(组A)	右美沙芬+安非他酮(组B)	倍数变化
第1天	0.7	2.5	3.5
第5天	1.2	80.9	70
第6天	1.3	102.2	78
第7天	1.2	110.6	94
第8天	1.1	119.3	105

[0723] 伴随安非他酮的施用，第8天右美沙芬的T_{max}和消除半衰期($T_{1/2el}$)显著增加。$T_{1/2el}$的增加表明右美沙芬的代谢寿命增加。与单独右美沙芬2.3小时相比，安非他酮连同右美沙芬的施用导致平均T_{max}为3.6小时。与单独右美沙芬6.6小时相比，安非他酮连同右美沙芬的施用导致平均$T_{1/2el}$为27.7小时。

[0724] 伴有安非他酮施用，右啡烷的血浆浓度显著降低，如图9和表4中所显示的。

[0725] 表4.第8天的平均右啡烷血浆浓度(ng/mL)

[0726]

时间(小时)	右美沙芬(组A)	右美沙芬+安非他酮(组B)
0	132.4	165.3

1	688.9	190.7
2	959.1	214.9
3	778.1	214.4
4	594.9	205.1
6	324.7	172.5
8	189.6	159.6
12	74.8	152.8
24	12.2	133.0
36	0.1	107.6

[0727] 如图10至图11所示，伴随安非他酮的施用，第8天的平均右啡烷C_{max}有约78％的降低并且平均右啡烷AUC_{0-12}有约55％的降低。

[0728] 右美沙芬代谢者状态的表型确定显示，在第1天时任一治疗组中都没有受试者为弱代谢者。然而，在第8天，经安非他酮治疗的受试者100％都转化为弱代谢者状态，相比而言经单独右美沙芬治疗的受试者为0％。伴随安非他酮的施用，平均血浆右美沙芬/右啡烷代谢比例从第一天的0.01增加至第8天的0.71。单独DM施用组中的平均比例在第一天为0.00，在第8天时保持未变。

[0729] 在第8天时，安非他酮施用后，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、以及苏式羟基安非他酮的平均血浆浓度分别为至少10ng/mL、200ng/mL、20ng/mL以及100ng/mL。

[0730] 用在本部分时，术语“倍数变化”或“倍数增加”指用于安非他酮连同右美沙芬的值与用于单独的右美沙芬的相同值的比例(即，用于安非他酮连同右美沙芬的值除以用于单独右美沙芬的相同值)。

[0731] 实施例2

[0732] 使用人肝微粒体检查各种抗抑郁剂化合物抑制右美沙芬代谢的能力。在37℃下在右美沙芬(5μM)存在下，将每种抗抑郁剂化合物以七种不断增加的浓度(0.1-100μM)一式两份地与人肝微粒体(0.5mg/mL)一起孵育。在200mL测定最终体积中，在含有5mM氯化镁的100mM磷酸钾(pH 7.4)中在2mM NADPH存在下执行测定。

[0733] 在37℃下的最佳孵育后，通过添加含有用于分析定量的内标物的甲醇，来终止反应。将经淬灭的样品在4℃下孵育10分钟，并在4℃下离心10分钟。去除上清液，并通过LC-MS/MS分析右美沙芬的代谢产物(右啡烷)。使用与载体对照相比代谢产物形成的减少来计算每种抗抑郁剂化合物的IC_{50}值(产生对右美沙芬代谢的50％抑制的测试浓度)，其中越低的IC_{50}表示越高的效力。

[0734] 结果汇总在下表5中，并且对应的效力描绘在图12中。

[0735] 表5.各种抗抑郁剂化合物抑制人肝微粒体中右美沙芬代谢的效力

[0736]

测试化合物	平均IC_{50}(μM)
去甲文拉法辛	97.3
文拉法辛	27.7
艾司西酞普兰	17.1
西酞普兰	14.1
(2S,3S)-羟基安非他酮	12.5

安非他酮	9.1
(R,R)-羟基安非他酮	8.2
氟伏沙明	6.5
舍曲林	5.1
(S)-度洛西汀	4.1
苏式羟基安非他酮	3.9
赤式羟基安非他酮	1.4

[0737] 实施例3

[0738] 2期临床试验设计：

[0739] 施用右美沙芬与安非他酮的组合(DM/BU)的2期临床试验为随机、双盲、主动控制、多中心的美国临床试验，该临床试验使用80名成人患者，所述患者被确诊为中度至重度的重度抑郁症(MDD)、每天接受两次剂量达6周治疗期。剂量组(1:1随机化)包括43名患者使用DM/BU(45mg右美沙芬/105mg安非他酮)，或者37名患者使用活性对比物安非他酮(105mg)。这些患者中的23％曾接受过先前的抑郁一线治疗。临床试验具有广泛的质量控制措施。

[0740] 主要终点(或主要端点,Primary endpoint)：

[0741] 在每个时间点对蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)总评分在6周治疗期内相对于基线的变化进行计算并取平均。

[0742] 图13和表A示出了施用安非他酮(BU)或右美沙芬与安非他酮的组合(DM/BU)的受试者在6周给药期期间MADRS总评分随时间推移的变化。

[0743] 表A.

[0744]

主要终点	DM+BU	BU	P值
6周时段内MADRS总评分的变化(经平均的)	-13.7	-8.8	<0.001
第6周时MADRS总评分的变化	-17.2	-12.1	0.013

[0745] 次要终点(或次要端点)：

[0746] 表B列出了具有P值的次要终点。

[0747] 表B

[0748]

次要终点	**P值***
第1周至第2周的MADRS总评分变化	0.01
在第2周实现MADRS缓解的百分比	0.004
在第6周实现MADRS缓解的百分比	0.004
第6周时的MADRS-6变化	0.007
第6周时MADRS-6响应者的百分比（与基线相比降低了≥50%）	0.014
第1周时的临床总体印象-改善量表（CGI-I）	0.045
第6周时的CGI-I	0.051
第6周时的临床总体印象-严重度量表（CGI-S）	0.028

[0749] *P值用于DM/BU对比活性对比物安非他酮(BU)。多个次要终点有利于DM/BU。

[0750] 图14示出了对于施用安非他酮(BU)或右美沙芬与安非他酮的组合(DM/BU)的受试者，在6周给药期期间随时间推移实现缓解的受试者的百分比(如通过MADRS≤10所确定

的)。

[0751] 安全性:

[0752] 临床研究表明DM/BU的施用为安全并且被良好耐受的,其中DM/BU组和安非他酮组中有相似的不良事件率。没有观察到严重不良事件。在由于不良事件导致的中断方面,两个治疗组之间没有有意义的差异。DM/BU组中最常报道的不良事件是恶心、头晕、口干、食欲不振和焦虑。DM/BU与拟精神病效应、体重增加或增加的性功能障碍无关。

[0753] 总结:

[0754] 在MDD患者中实现了MADRS和DM/BU次要疗效终点的统计学上显著改善。观察到了相对于活性对比物安非他酮的早期和持续分离。DM/BU的施用为安全并且被良好耐受的,没有拟精神病效应、体重增加或增加的性功能障碍。

[0755] 因此,DM/BU在MDD临床试验中显示出显著并且快速的抗抑郁活性以及有利的安全性。

[0756] 结果:

[0757] 图13和图14是基于美国临床试验的结果制备的,该试验具有80名成年抑郁症患者,其中43名患者用45mg DM和105mg BU的组合进行治疗,并且37名患者用的105mg的单独BU进行治疗,所述患者接受每天两次剂量达6周治疗期。这些患者中的23%曾接受过先前的抑郁一线治疗。

[0758] 如图13和表A所示,即使在治疗的第一周,与单独的BU相比,使用DM与BU的组合也使MADRS总评分(抑郁评级量表)显著降低。在第6周,与单独的安非他酮相比,DM/BU组合的施用使MADRS总评分降低了约42%。

[0759] 如图14所示,即使早在治疗的第二周,DM/BU组合的缓解率也显著高于单独的对比物BU的缓解率(约8倍),其中缓解率高出约20%。在治疗的第6周,组合DM/BU的施用导致缓解率比单独的对比物BU高约30%。

[0760] 上述临床研究表明,安非他酮与右美沙芬的组合(DM/BU)的施用提供比通过施用单独的安非他酮所实现的功效更大的功效。这项临床研究表明,右美沙芬与安非他酮的组合对治疗抑郁症具有累加或协同功效。

[0761] 实施例4:产品套件:

[0762] 在一些实施方式中,产品套件包含右美沙芬与安非他酮的组合,用于治疗抑郁症,其中该产品套件含有剂型,该剂型含有约30mg至约60mg的右美沙芬和约100mg至约200mg的安非他酮,并且其中每天一次或每天两次施用该剂型导致与施用单独的安非他酮相比在人体内的功效更大。在一些实施方式中,产品套件包含45mg右美沙芬和105mg安非他酮。

[0763] 在一些实施方式中,产品套件包含用于右美沙芬的口服缓释递送系统,该口服缓释递送系统包含在一个剂型中的安非他酮;右美沙芬;以及水溶性载体,其中所述剂型包含约30mg至约60mg的右美沙芬和约100mg至约200mg的安非他酮,并且其中每天一次或两次使用所述剂型达至少八天导致与施用单独的右美沙芬相比在第八天右美沙芬的消除半衰期($T_{1/2}$)增加。

[0764] 实施例5:

[0765] 近4000万美国成年人吸烟,并且他们中的约70%报告想戒烟。根据疾病控制和预防中心,仅在美国,烟草使用就导致每年约500000例过早死亡。吸烟是全世界过早死亡的单

一最大原因,占发达国家所有死亡的估计约20%[Dani JA and Heinemann S(1996)Neuron 16:5,第905-8页]。仅在美国,每年因吸烟而导致的直接医疗保健和损失的生产力成本就将近3000亿美元。据估计,在没有帮助的情况下尝试戒烟的吸烟者中只有3%至5%成功了6-12个月,并且即使采用当前的治疗,复发率仍保持高于80%[Hughes JR等人,(2004)Addiction 99:1,第29-38页]。由于绝大多数尝试戒烟的吸烟者都戒烟失败,因此凸显了对新方法的需求。右美沙芬和安非他酮的组合(DM/BU)由于DM/BU的新颖作用机制而具有解决这种状况的潜力。

[0766] DM/BU的右美沙芬组分是σ-1受体激动剂、烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂,以及5-羟色胺和去甲肾上腺素转运体的抑制剂。DM/BU的安非他酮组分用于增加右美沙芬的生物利用度,并且是去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂,以及烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂。DM/BU的这两种组分均为烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂,一种与尼古丁依赖性有关的机制。因此,DM/BU提供了用于戒烟治疗的潜在新作用机制。

[0767] 2期临床试验设计:

[0768] 该临床试验是一项2期、随机、双盲、主动控制的研究,其用于评估DM/BU用于戒烟治疗的功效和安全性。将总共58名吸烟者按1:1的比率随机化以每天两次接受DM/BU(45mg右美沙芬/105mg安非他酮)(n=31)或活性对比物安非他酮(105mg)(n=27),并在3周时段内进行评定。入选的受试者为每天使用10支或更多支烟的每日吸烟者。DM/BU治疗组在基线时每天所吸的烟的平均数量为20,并且安非他酮治疗组在基线时每天所吸的烟的平均数量为17。

[0769] 主要终点:

[0770] 主要结局度量是使用经由每日吸烟日记所评定的每天所吸的烟的数量所测量的吸烟强度的变化。

[0771] 选择无限制吸烟减少作为该试验中的主要终点,因为已表明其与戒烟有关。

[0772] 安全性:

[0773] 各研究组之间的早晨剂量(对于DM/BU为97.1%,并且对于安非他酮为96.6%)与晚上剂量(对于DM/BU为76.3%,并且对于安非他酮为79.4%)二者的药物依从性均是相似的。在这项研究中,DM/BU为安全的且良好耐受的,没有严重不良事件。最常报道的副作用是头痛、口干和失眠/逼真的梦,在两个治疗组的发生率相似。

[0774] 结果:

[0775] 使用DM/BU进行治疗导致与安非他酮相比在3周时段(预先设定的主要终点)内每天所吸的烟的平均数量减少了25%多(对于DM/BU和安非他酮每天平均减少8.49支和6.79支烟,p=0.0016)。

[0776] 与这种发现相一致的是,与用安非他酮治疗的人相比,更大比例的接受DM/BU的吸烟者经历呼出的一氧化碳水平(吸烟强度的生化指标)大于50%的降低(DM/BU为52.0%,而安非他酮为30.4%%,p=0.15)。

[0777] 此外,与漏服一次或两次剂量的DM/BU的那些人受试者相比,如所规定的在指定日服用DM/BU的人受试者在DM/BU药物使用的当天少吸1.0支卷烟(p=0.026)并且在第二天少吸1.2支烟(p=0.008)。

[0778] 总结:

[0779] 使用DM/BU进行治疗实现了2期戒烟试验中预先指定的主要终点。与仅使用活性对比物安非他酮相比，用DM/BU进行治疗表现出统计学上显著的每日吸烟减少(p＝0.0016)。由于DM/BU是与被批准的戒烟治疗物安非他酮进行比较，因此该2期临床试验中的发现为很重要的。

[0780] 此外，值得注意的是，在该临床试验中在人中观察到的DM/BU相对于安非他酮的改善与在使用类似设计的研究中针对批准的戒烟治疗伐尼克兰报道的相对于安慰剂的改善在量值方面类似。伐尼克兰是用于治疗吸烟成瘾的处方药。该药物是首个被批准的烟碱型受体部分激动剂。具体地，伐尼克兰是烟碱型乙酰胆碱受体α4/β2亚型的部分激动剂。

[0781] 实施例6

[0782] 在美国进行了在重度抑郁症(MDD)患者中右美沙芬(DM)和安非他酮(BU或BUP)的组合的3期随机双盲多中心的安慰剂对照的临床试验。将总共327名确诊为中度至重度MDD的患者按1:1比例随机化，以在前3天(第1天、第2天和第3天)每天一次并且在此后(第4天开始)每天两次地接受45mg的右美沙芬/105mg的安非他酮(DM/BU)(n＝163)或安慰剂(n＝164)，持续总共6周。

[0783] 基线纳入标准包括：年龄为18-65岁的男性或女性，符合针对不存在精神病特征的当前MDD的DSM-5标准，蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)总评分为至少25并且CGI-S评分为至少4。排除标准包括：在当前发作期间或过去6个月中有电痉挛疗法、迷走神经刺激、经颅磁刺激或任何实验性中枢神经系统治疗的历史，精神分裂症、双相性病症、强迫症，以及任何其他一般医学病况继发的精神症状。

[0784] 患者的人口统计学和基线特征如下表6所示：

[0785] 表6

[0786]

	45 mg DM/105 mg BU	**安慰剂**
年龄(岁)	42.1（12.71）	41.1（13.78）
女性性别，n（%）	98（60.1%）	117（71.3%）

[0787]

种族，n（%）		
白种人	88（54.0%）	92（56.1%）
黑人或非裔美国人	61（37.4%）	55（33.5%）
亚洲人	9（5.5%）	8（4.9%）
其他或未报告	5（3.1%）	9（5.5%）
体重指数（mg/kg^2）	29.2（5.59）	29.4（5.66）
MADRS 总评分	33.6（4.43）	33.2（4.36）
CGI-S 分数	4.6（0.59）	4.6（0.57）

[0788] 除非另有说明，否则数据均为平均值(SD)。

[0789] 缩写：BMI＝体质指数；BU＝安非他酮；CGI-S＝临床总体印象-严重程度；DM＝右美沙芬；MADRS＝蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表。

[0790] 两个治疗组的人口统计学和基线特征是相似的。两个治疗组的研究完成率均大于75％。

[0791] 研究的主要终点是第6周的MADRS总评分相对于基线的变化。次要终点包括第1周和第2周的MADRS变化、缓解、响应、临床总体印象—改善(CGI-I)、床总体印象—严重程度

(CGI-S)、患者总体印象—改善(PGI-1)、MADRS-6、希恩残疾量表(SDS)、其他生活质量度量、安全性和耐受性。P值为基于最小二乘均值估计而计算出的。

[0792] DM/BU满足主要终点,并且迅速并显著改善了抑郁症状。具体地,与安慰剂相比,如通过MADRS总评分测量的,DM/BU表现出抑郁症状的快速、持久和统计学上显著的改善(关于主要终点的p=0.002)。在第6周与安慰剂相比,DM/BU表现出蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)总评分的高度统计学上显著的降低,其中对于DM/BU来说相对于基线平均降低了16.6分,并且对于安慰剂来说相对于基线平均降低了11.9分(p=0.002)。

[0793] 另外,在每天两次给药开始后的第1周或仅第4天观察到了统计学上显著的改善。如图15所示,在第1周观察到了MADRS总评分的统计学上显著的改善,其中DM/BU的MADRS总评分降低了7.3分,相比之下安慰剂的MADRS总评分降低了4.9分(关键次要终点,p=0.007),其中在此后的所有时间点(例如第2周、第3周、第4周、第5周或第6周)均保持了该度量的统计学上的显著性。在以下方面有统计学上显著的改善:患者总体印象—改善(PGI-1)(p=0.008);临床整体印象—严重程度(CGI-S)(p=0.013);临床整体印象—改善(CGI-I)(p=0.035);抑郁症状快速自评量表(QIDS-SR-16)(p=0.016);幸福与生活质量满意度问卷—简表(Q-LES-Q-SF)(p=0.031);并且在第1周以及此后的每个时间点(例如第2周、第3周、第4周、第5周或第6周)也观察到其他终点。

[0794] 如图16所示,在第6周观察到接受DM/BU的患者中有54.0%有响应(定义为MADRS总评分改善≥50%),相比之下接受安慰剂的患者中有34.0%有响应(p<0.001)。

[0795] 如图17所示,DM/BU在第2周(p=0.013)和之后的每个时间点(例如第3周、第4周、或第6周)的抑郁症缓解率(定义为MADRS≤10)均与安慰剂相比在统计学上显著更大,其中在第6周时有39.5%的DM/BU患者实现了抑郁症缓解,相比之下17.3%的安慰剂患者实现了抑郁症缓解(p<0.001)。

[0796] 如通过希恩残疾量表(SDS)所测量的,DM/BU也同在第2周(p=0.003)和之后的每个时间点(p=0.002,在第6周)与安慰剂相比功能损伤的统计学上显著减少相关联。

[0797] 在包括以下项在内的所有次要终点方面,与安慰剂相比,DM/BU在第6周表现出了统计学上显著的改善,反映出随着时间推移不断增加的治疗效应:对MADRS总评分的临床响应(定义为≥50%)(p<0.001);PGI-1(p=0.007);CGI-S(p=0.002);CGI-1(p=0.016);QIDS-SR-16(p=0.001);希恩残疾量表(SDS)(p=0.002);和Q-LES-Q-SF(p=0.011)。

[0798] DM/BU在3期临床试验中被良好耐受。在DM/BU组中最常报告的不良事件是头晕、恶心、头痛、腹泻、嗜睡和口干。在DM/BU组中存在一件严重的不良事件,研究者认为其与研究药物无关。在两个治疗组中由于不良事件引起的中断率均较低(DM/BU为6.2%并且安慰剂为0.6%)。使用DM/BU进行治疗与拟精神病效应或体重增加无关。

[0799] 实施例7

[0800] 进行了一项3期、随机、双盲、主动对照试验,以评估DM/BU治疗难治性抑郁症患者(TRD)的疗效和安全性,所述患者在为期6周的导入期,以开放标签的方式,每日两次服用150mg安非他酮(300mg每日总剂量)(n=799,n代表患者数量),治疗先前一次或两次抗抑郁治疗失败的重度抑郁症(MDD)患者。将在此导入期间(lead-in period)对安非他酮无反应的患者按1:1比例随机分为两组,接受相同每日总剂量的安非他酮治疗(n=156),或接受每日两次(90mg右美沙芬/210mg安非他酮每日总剂量)DM/BU治疗(45mg右美沙芬/105mg安非

他酮)(n＝156),持续6周。开放标签期的入选标准包括18-65岁的男性或女性,抗抑郁治疗反应问卷(ATRQ)确定的1或2次抗抑郁治疗前反应不足的病史,汉密尔顿抑郁评分量表(HAMD-17)总评分为≥18。双盲期的入选标准包括对2或3次抗抑郁治疗前的反应不足,包括开放标签期失败。排除标准包括在当前发作期间或过去6个月内有电惊厥治疗、迷走神经刺激、经颅磁刺激或任何实验性中枢神经系统治疗史、精神分裂症、双相情感障碍、强迫症、继发于任何其他一般病况的精神病症状。

[0801] 人口统计学和基线特征见下表7。跨两个治疗组的研究完成率相似,右美沙芬/安非他酮为89%和安非他酮为94%。

[0802] 表7人口统计学和基线特征

[0803]

	右美沙芬(45mg)/安非他酮(105mg)	安非他酮(150mg)
年龄（岁）	44.3 (12.19)	45.1 (12.56)
女性性别, n (%)	101 (65.6%)	97 (62.6%)
种族, n (%)		
白种人	100 (64.9%)	106 (68.4%)
黑人或非裔美国人	41 (26.6%)	39 (25.2%)
亚洲人	2 (1.3%)	6 (3.9%)
其他或未报告	11(7.1%)	4 (2.6%)
BMI (mg/kg^2)	29.9 (5.85)	29.5 (5.64)
MADRS 总评分	33.4 (5.61)	33.2 (5.17)
CGI-S 评分	4.6 (0.61)	4.6 (0.54)

[0804] 除非另有说明,数据均为平均值(SD)

[0805] 缩写:BMI＝体重指数;CGI-S＝临床总体印象-严重程度;MADRS＝Montgomery-Asberg抑郁评定量表

[0806] 使用Montgomery-Åsberg抑郁评定量表(MADRS)和抑郁症状快速自评量表(QIDS-SR-16)测量抑郁症状随时间的变化。主要终点是治疗6周后MADRS的基线变化。关键次要终点是治疗1周后、治疗2周后MADRS的基线变化、整个6周双盲治疗期间的平均变化以及希恩残疾量表(SDS)。其他预先指定的次要疗效变量包括马萨诸塞州总医院认知和身体功能问卷(the Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire)(CPFQ)的认知分量表和汉密尔顿焦虑量表(HAM-A)。

[0807] 如图18所示,在整个6周治疗期(一个关键的次要终点),通过平均MADRS测量,DM/BU快速显著改善了TRD患者的症状,DM/BU平均降低了8.6(n＝154),而安非他酮平均降低了6.7(n＝155)(p＝0.031)。DM/BU治疗迅速起效,在第1周(最早测量的时间点),DM/BU和DM/BU的具有统计学上的显著性的MADRS分别平均降低了5.2和3.6,在第2周时,DM/BU和安非他酮分别为8.0和6.1(p＝0.035),两个时间点均为关键次要终点。在第6周(主要终点),DM/BU显示MADRS在数值上有更大的改善,DM/BU平均降低了11.6,而安非他酮平均降低了9.4(p＝0.117),但在第6周没有达到统计学上的显著性。

[0808] 如图19所示,在整个6周治疗期,通过平均抑郁症状快速自评量表(QIDS-SR-16)测

量,DM/BU快速显著改善了TRD患者的抑郁症状,DM/BU平均降低了3.3,而安非他酮平均降低了2.3(p=0.013)。

[0809] 如图20所示,抑郁症缓解率(定义为QIDS-SR-16≤5)在第1周与安非他酮相比,DM/BU患者的统计学上的显著性更高(p=0.001),并且在此后评估的每个时间点,18.2%的DM/BU患者与8.2%的安非他酮患者在第6周达到了这一水平(p=0.012)。

[0810] 如图21所示,与安非他酮相比,DM/BU显著改善了TRD患者的认知功能,使用马萨诸塞州总医院认知和身体功能问卷(CPFQ)的认知分量表进行评估(p=0.011)。认知功能障碍在重度抑郁症的不同阶段得到了很好的记录,并在重度抑郁症的功能恢复中发挥着重要作用。与安非他酮相比,DM/BU对认知功能的改善很快,早在第2周(p=0.01)就达到了统计学上的显著性,并在此后的每个时间点进行了评估。CPFQ的认知分量表评估敏锐度/精神敏锐度,以及集中/保持注意力、记忆/回忆信息和发现单词的能力。在整个CPFQ中,DM/BU与安非他酮的优势也具有统计学上的显著性(p=0.014),该CPFQ除了评估认知功能外,还评估了身体功能。

[0811] 使用汉密尔顿焦虑量表(HAM-A)评估,与安非他酮相比,DM/BU可快速显著降低TRD患者的焦虑症状(p=0.009)。DM/BU在评估的所有其他疗效变量中均显示出与活性对照品安非他酮相比的数值改善。

[0812] DM/BU在试验中耐受性良好。DM/BU组最常报告的不良事件是头晕和恶心。两个治疗组因不良事件导致的停药率均是低的(DM/BU为2.6%,安非他酮为1.9%)。DM/BU组有三个严重的不良事件,其由偏头痛;过量;和自杀意念组成,所述不良事件在停止治疗后一周多出现。DM/BU治疗与精神障碍、体重增加或性功能障碍无关。不良事件列于下表8。

[0813] 表8治疗突发不良事件

[0814]

	双盲期 [b]		**开放标签期**
	DM/BU (N=154)	**BU** (N=156)	**BU** (n=310)
任何 TEAE[a]	67 (43.5%)	61 (39.1%)	135 (43.5)
头晕	13 (8.4%)	0	9 (2.9%)
恶心	8 (5.2%)	3 (1.9%)	22 (7.1%)
口干	6 (3.9%)	3 (1.9%)	13 (4.2%)
头痛	4 (2.6%)	7 (4.5%)	14 (4.5%)
失眠	3 (1.9%)	5 (3.2%)	19 (6.1%)
便秘	3 (1.9%)	3 (1.9%)	13 (4.2%)
焦虑	2 (1.3%)	0	11 (3.5%)
刺激性	0	2 (1.3%)	10 (3.2%)

[0815] 缩写:AE=不良事件。数据表示为受试者的数量(受试者百分比)

[0816] a、报告了在开放标签期间在≥3名受试者中出现的治疗突发不良事件或在双盲期间在≥5%的受试者中出现的治疗突发不良事件。

[0817] b、在双盲期,治疗突发不良事件被定义为随机分组当日或之后、访视9日或第2期提前终止日之前或当日发生的任何不良事件。

[0818] 实施例8

[0819] 美国进行了一项2/3期随机、双盲、对照、多中心临床试验，以评估DM/BU对与阿尔茨海默氏病相关的激越患者的疗效和安全性。共有366名患者被诊断为可能患有阿尔茨海默氏病，并伴有与其疾病相关的临床意义的激越，最初以1:1:1的比例随机接受DM/BU(右美沙芬/安非他酮，剂量从第一周的每天一次30mg/105mg增加到第二周的每天两次30mg/105mg，之后增加到每天两次45mg/105mg)，安非他酮(剂量从第一周的每日一次105mg增加到之后的每日两次105mg)或匹配的安慰剂，持续5周。一个独立的数据监测委员会进行了一项中期无效性分析，并建议不再对安非他酮组进行随机分组。随后，患者按照1:1的比例随机接受DM/BU或安慰剂。共有159名、49名和158名患者被随机分为DM/BU组、安非他酮组和安慰剂组。DM/BU组、安非他酮组和安慰剂组基线时Cohen Mansfield激越量表(CMAI)的平均总评分分别为60.8、66.1和59.3。CMAI的最低评分是29分，对应于完全没有症状，评分越高则激越。研究的主要终点是第5周CMAI评分相对于基线的变化。P值是基于最小二乘平均估计值计算的。

[0820] 入选标准包括65-90岁的男性或女性，根据2011年NIA-AA标准诊断可能患有阿尔茨海默氏病，根据IPA激越的临时定义诊断为激越，MMSE评分介于10和24之间，NPI-AA评分≥4，和在社区居住。排除标准包括非阿尔茨海默氏病类型的痴呆症和目前使用的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和/或5-羟色胺和去甲肾上腺素抑制剂(SSRI/SNRI)。人口统计和基线特征见下表9。

[0821] 表9人口统计和基线特征

[0822]

	DM/BU (n = 152)	**安非他酮** (n = 49)	**安慰剂** (n = 156)
年龄（岁）	75.2 (5.71)	76.4 (6.13)	75.1 (5.96)
女性性别, n (%)	86 (56.6%)	22 (44.9%)	91 (58.3%)
种族, n (%)			
白种人	136 (89.5%)	43 (87.8%)	128 (82.1%)
黑人或非裔美国人	11 (7.2%)	5 (10.2%)	25 (16.0%)
亚洲人	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
其他或未报告	4 (2.6%)	1 (2.0%)	2 (1.3%)
CMAI评分	60.7 (17.40)	66.1 (19.65)	59.4 (15.60)
CGI-S (激越)	4.2 (0.77)	4.4 (0.82)	4.2 (0.65)
NPI-A/A评分	7.2 (2.17)	6.9 (2.45)	6.8 (2.07)
MMSE	18.7 (3.76)	17.8 (4.19)	18.8 (3.70)

[0823] mITT人群。除非另有说明，数据均为平均值(SD)。

[0824] 缩写：BMI＝体重指数；BU＝安非他酮；CGI-S＝临床总体印象-严重程度；CMAI＝Cohen Mansfield激越量表；DM＝右美沙芬；mITT＝修改的治疗意向；MMSE＝小型精神状态检查；NPI-A/A＝神经心理量表——激越和攻击性领域。

[0825] 如图22所示，在第5周，与安慰剂相比，通过证明Cohen Mansfield激越量表(CMAI)总评分的统计学上显著的平均降低，DM/BU达到主要终点，DM/BU相对于基线平均降低了15.4分(n＝152)，安非他酮为10.0分(n＝49)，安慰剂为11.5分(n＝156)(p＝0.010)。

[0826] 如图23所示，这些结果表示DM/BU的CMAI相对于基线的平均百分比降低了48％，而

安慰剂为38％。CMAI是一个由护理者评定的29项量表，用于评估痴呆患者与激越相关的行为的频率，包括过度的运动活动如起搏和不安，言语攻击如尖叫和喊叫，以及身体攻击如抓、推和打。DM/BU在第5周的CMAI总评分上也显著优于安非他酮(p<0.001)，证明了成分贡献。

[0827] DM/BU迅速改善了激越症状。在第2周，DM/BU与安慰剂在数值上分离，与安慰剂的8.7分相比，DM/BU的CMAI总评分相对于基线平均降低了11.5分(p＝0.069)。

[0828] DM/BU迅速改善了激越症状。在第2周，DM/BU与安慰剂在数值上分离，与安慰剂的8.7分相比，DM/BU的CMAI总评分平均降低了11.5分(p＝0.069)。

[0829] 在第3周，DM/BU的CMAI评分相对于基线显著降低13.8分，而安慰剂为9.7分(p＝0.007)，此后该测量的统计学上的显著性保持不变。

[0830] 如图24所示，与安慰剂相比，DM/BU患者在CMAI上实现临床反应的比例在统计学上显著增加(73％对57％，p＝0.005)，定义为相对于基线改善30％或更大。这些结果与临床医生使用改良阿尔茨海默氏病合作研究-激越的变化的临床整体印象(mADCS CGIC)测量的变化的全球评估一致。在该测量中，与安慰剂相比，DM/BU在统计学上显示出更大的激越改善(p＝0.036)。

[0831] DM/BU在试验中安全且耐受性良好。DM/BU组最常报告的不良事件是嗜睡(DM/BU为8.2％，安非他酮为4.1％，安慰剂为3.2％)、头晕(DM/BU、安非他酮和安慰剂组分别为6.3％、10.2％、3.2％)和腹泻(DM/BB、安非他酮和安慰剂组分别为4.4％、6.1％、4.4％)。DM/BU组、安非他酮组和安慰剂组因不良事件导致的停药率分别为1.3％、2.0％和1.3％。在接受DM/BU治疗的患者中，报告了3.1％的严重不良事件，而安非他酮和安慰剂治疗的患者分别为8.2％和5.7％。任何治疗组均未发现与研究药物相关的严重不良事件。安慰剂组中有1例死亡，安非他酮组中有1例死亡，DM/BU组没有死亡。如简易精神状态检查(MMSE)所示，接受DM/BU治疗的患者没有认知能力下降的证据，MMSE是一种广泛使用的一般认知功能测量方法。DM/BU治疗与镇静无关。不良事件列于下表10。

[0832] 表10治疗突发不良事件

[0833]

	DM/BU (n = 159)	**安非他酮**(n = 49)	**安慰剂**(n = 158)
具有任何 TEAE 的受试者	70 (44.0%)	30 (61.2%)	52 (32.9%)
嗜睡	13 (8.2%)	2 (4.1%)	5 (3.2%)
头晕	10 (6.3%)	5 (10.2%)	5 (3.2%)

[0834]

	DM/BU (n = 159)	安非他酮(n = 49)	安慰剂(n = 158)
腹泻	7 (4.4%)	3 (6.1%)	7 (4.4%)
头痛	6 (3.8%)	3 (6.1%)	5 (2.5%)
跌倒	4 (2.5%)	7 (14.3%)	3 (1.9%)
疲劳	3 (1.9%)	5 (10.2%)	2 (1.3%)
失眠	1 (0.6%)	3 (6.1%)	3 (1.9%)
严重不良事件	5 (3.1%)	4 (8.2%)	9 (5.7%)
因不良事件而终止	2 (1.3%)	1 (2.0%)	2 (1.3%)
死亡	0	1 (2.0%	1 (0.6%)

[0835] 缩写:AE＝不良事件;TEAE＝治疗突发不良事件。

[0836] 安全人群,数据表示为受试者数量(受试者百分比)。

[0837] 任何治疗组中显示的在≥5%的受试者中出现的治疗突发不良事件。

[0838] 实施例9

[0839] 一项开放标签研究始于47名重度抑郁症患者,他们在接受45mg氢溴酸右美沙芬和105mg盐酸安非他酮的联合治疗之前,曾在当前重度抑郁症发作中接受过两次或更多次的治疗。正在进行的研究的初步结果如下表11所示。

[0840] 表11

[0841]

	基线	第 1 周	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周	第 12 周
MADRS	33.28	23.11	18.28	14.58	9.20	9.11	11.15
MADRS 相对于 BL 的变化		-10.2	-15.2	-18.7	-24.1	-24.0	-22.2

[0842] 实施例10

[0843] 继续实施例9的开放标记研究。共有70名患者入选,他们处在当前的重度抑郁症发作期间,尽管接受了两种或两种以上的抗抑郁药治疗,但仍有持续的抑郁症症状。患者接受45mg右美沙芬-105mg安非他酮调制的缓释片治疗,每天两次,持续12个月。结果汇总在表12中。

[0844] 表12

[0845]

时间点	MADRS 降低
基线	0

[0846]

1 周	-10.4
2 周	-14.7
6 周	-20.6
6 个月	-22.9
1 年	-26.3

[0847] MADRS降低:MADRS评分与基线相比的平均降低。

[0848] 图25描述了与如Murrough(Journal of Affective Disorders 218(2017)277-283,图3A)中所述的右美沙芬和奎尼丁的组合(DM/Q)相比,本试验DM/BU的MADRS评分相对于基线降低。

[0849] 除非另有说明,否则在说明书和权利要求中使用的表示成分的量、性质(诸如量、百分比)等的所有数字在所有情况下都应理解为表示所示的精确值和由术语“约”修饰。因此,除非有相反的指示,否则在说明书和所附权利要求书中列出的数值参数是近似值,所述近似值可以根据寻求获得的所需性质而变化。最起码,并且并非试图将等同原则的应用限于权利要求的范围,每一数值参数应至少按照所报告的有效数以及应用普通舍入法来理解。

[0850] 在描述实施方式的上下文中(尤其是在所附权利要求书上下文中)不使用数量词修饰时应理解为覆盖单数和复数,除非本文另有说明或者显然与上下文矛盾。除非本文另有说明或明显与上下文相矛盾,否则本文所述的所有方法均可以任何合适的顺序进行。本文提供的任何和所有示例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅旨在更好地阐明实施方式,并且不对任何权利要求的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应理解为表示任何非权利要求元素对于实施权利要求是必要的。

[0851] 本文公开的替代要素或实施方式的分组不应解释为限制。每个组成员可以单独地或与该组中的其他成员或本文中找到的其他要素任意组合地被提及和要求保护。可预见,出于方便和/或加速审查程序的原因,可将组中的一个或多个成员包括进组中或者从中删除。当出现任何这种包括或删除时,说明书看作是包含经修改的组,因而完成对如果所附权利要求书中使用,则满足了对全部马库什组的撰写说明。

[0852] 本文中描述了某些实施方式,包括本发明人已知的用于实施所要求保护的实施方式的最佳方式。当然,对于本领域普通技术人员来说,在阅读前面的描述后,这些描述的实施方式的变型将变得显而易见。本发明人预期技术人员会根据情况采用这些改动,并且本发明人打算所要求保护的实施方式以不同于本文具体描述的方式来实施。因此,权利要求包括适用法律所允许的权利要求中所述主题的所有修改和等同物。此外,除非本文另有说明或明显与上下文相矛盾,否则还考虑了上述要素的所有可能变型的任何组合。

[0853] 最后,应理解,本文公开的实施方式是对权利要求的原理的说明。可以采用的其他修改在权利要求的范围内。因此,举例来说而非限制,可以根据本文的教导来采用替代实施方式。相应地,权利要求书并不限于所恰好显示和描述的实施方式。

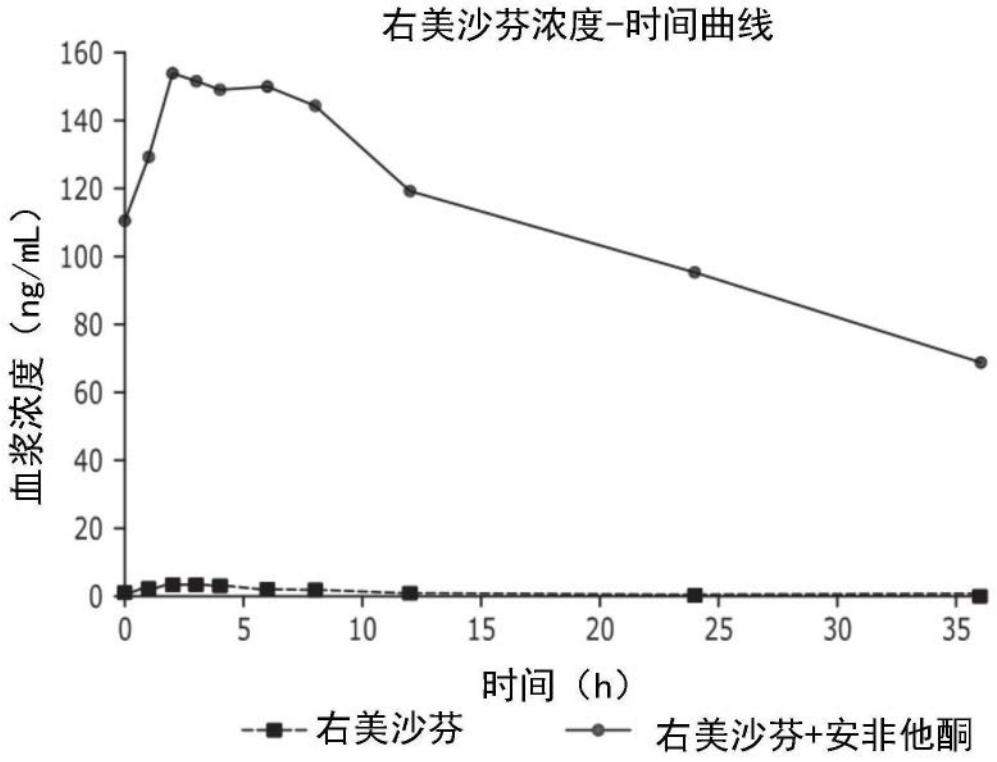

右美沙芬浓度-时间曲线
血浆浓度（ng/mL）
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
30
35
时间（h）
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图1

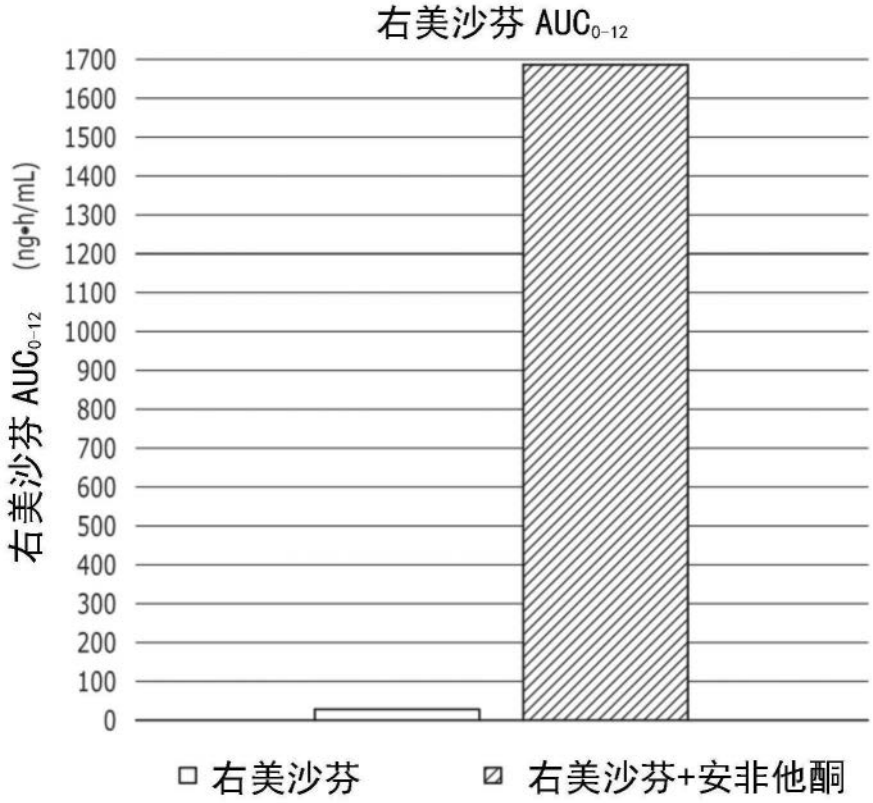

右美沙芬 AUC0-12
右美沙芬 AUC0-12 (ng•h/mL)
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图2

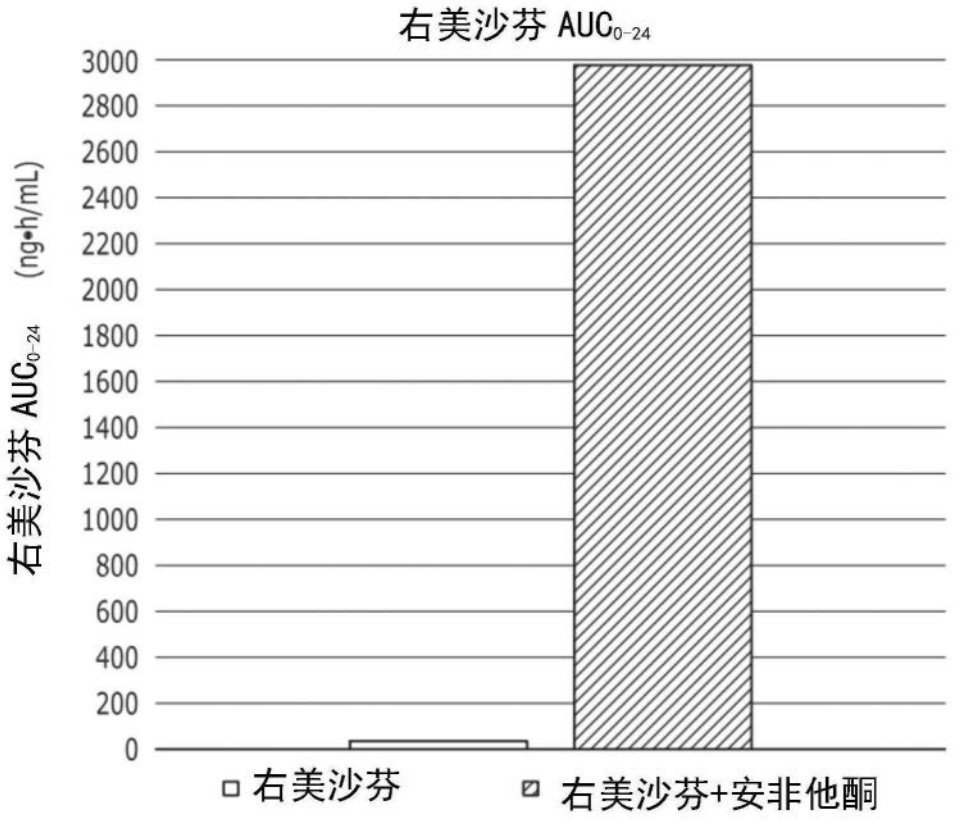

右美沙芬 AUC0-24
右美沙芬 AUC0-24 (ng•h/mL)
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图3

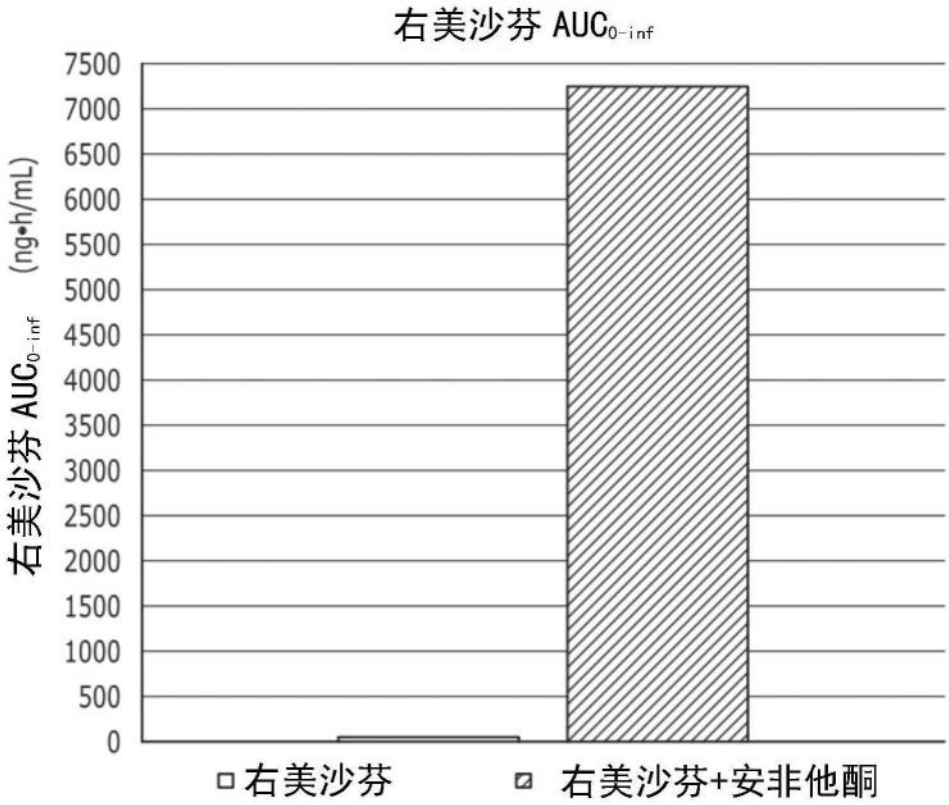

右美沙芬 AUC0-inf
右美沙芬 AUC0-inf (ng•h/mL)
7500
7000
6500
6000
5500
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图4

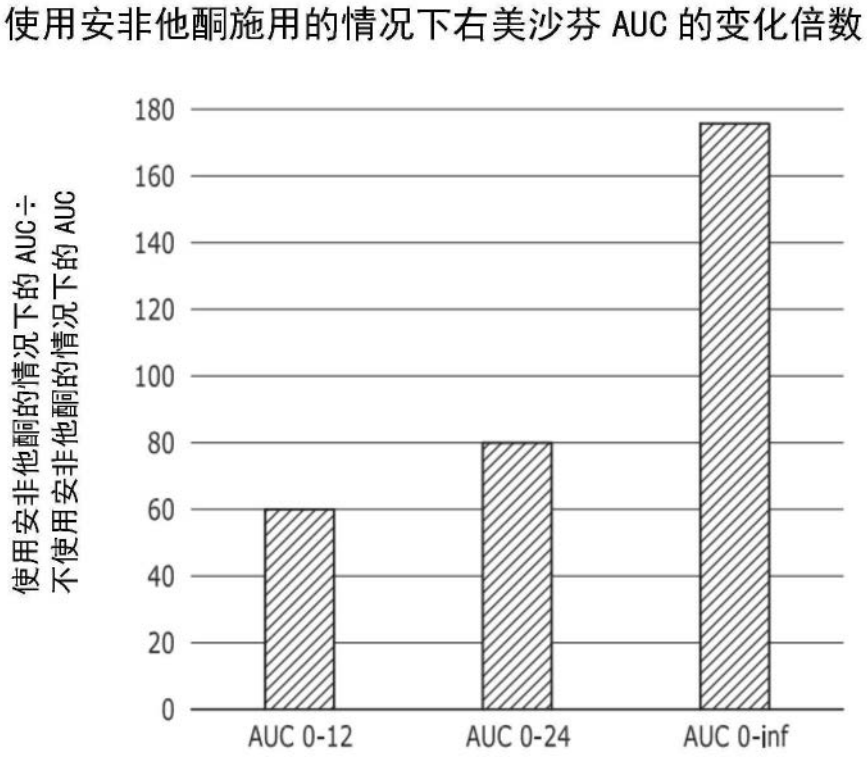

使用安非他酮施用的情况下右美沙芬 AUC 的变化倍数
使用安非他酮的情况下的 AUC÷
不使用安非他酮的情况下的 AUC
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
AUC 0-12
AUC 0-24
AUC 0-inf

图5

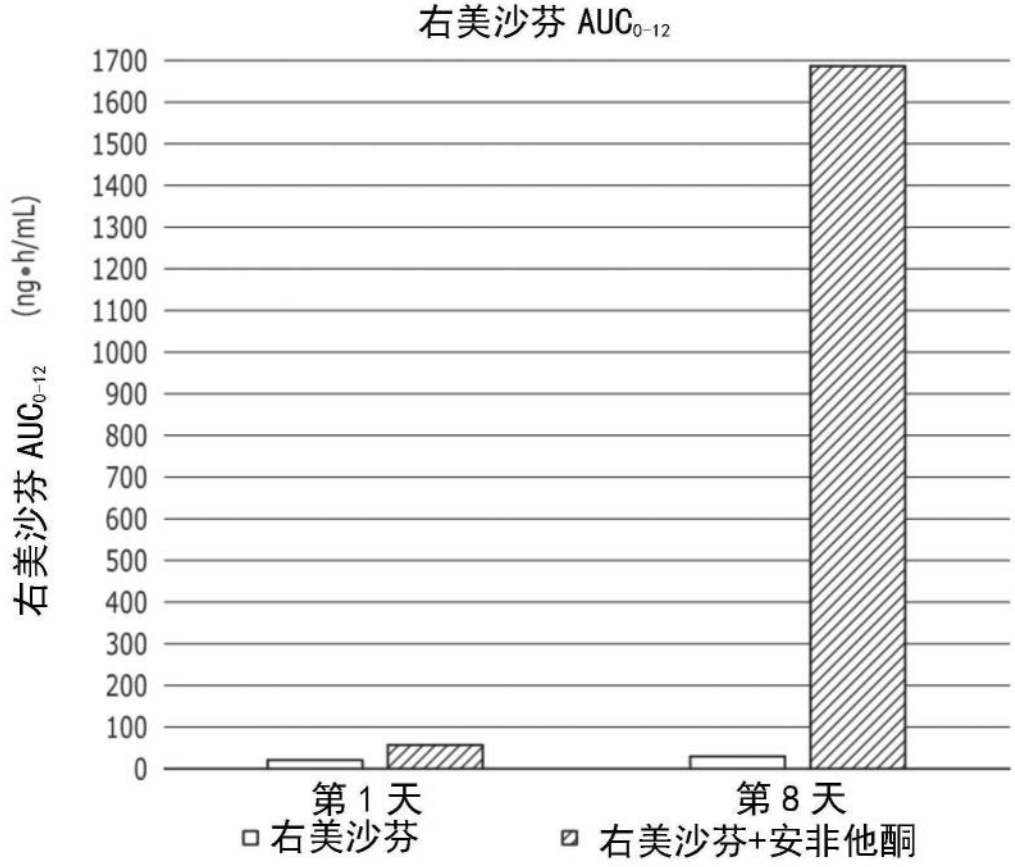

右美沙芬 AUC0-12
右美沙芬 AUC0-12 (ng•h/mL)
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
第1天
第8天
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图6

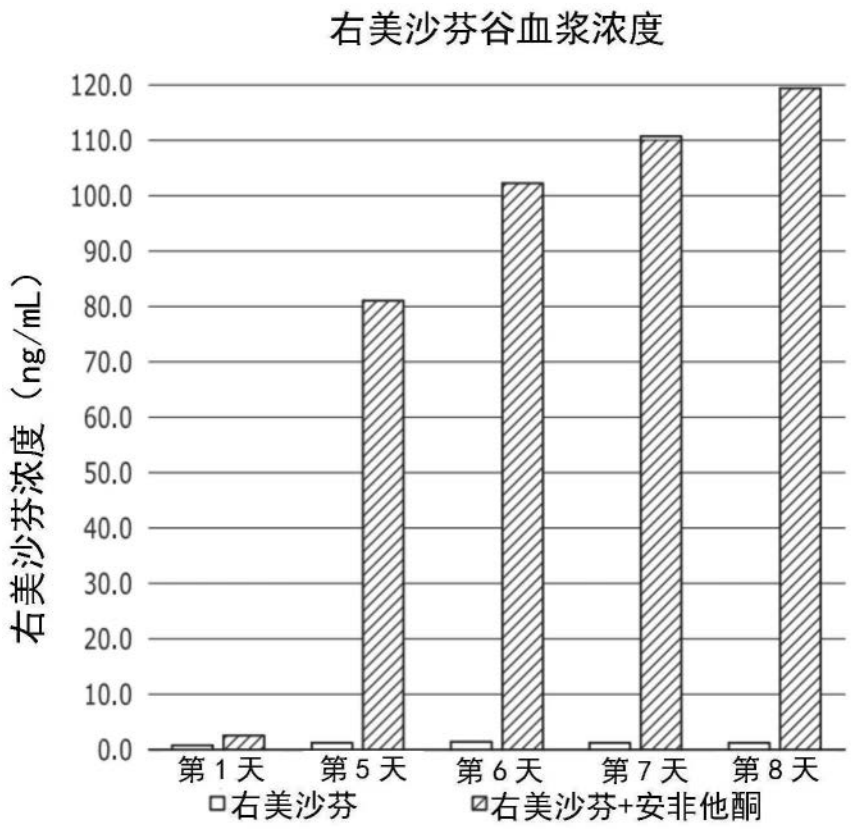

右美沙芬谷血浆浓度
右美沙芬浓度（ng/mL）
120.0
110.0
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
第1天
第5天
第6天
第7天
第8天
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图7

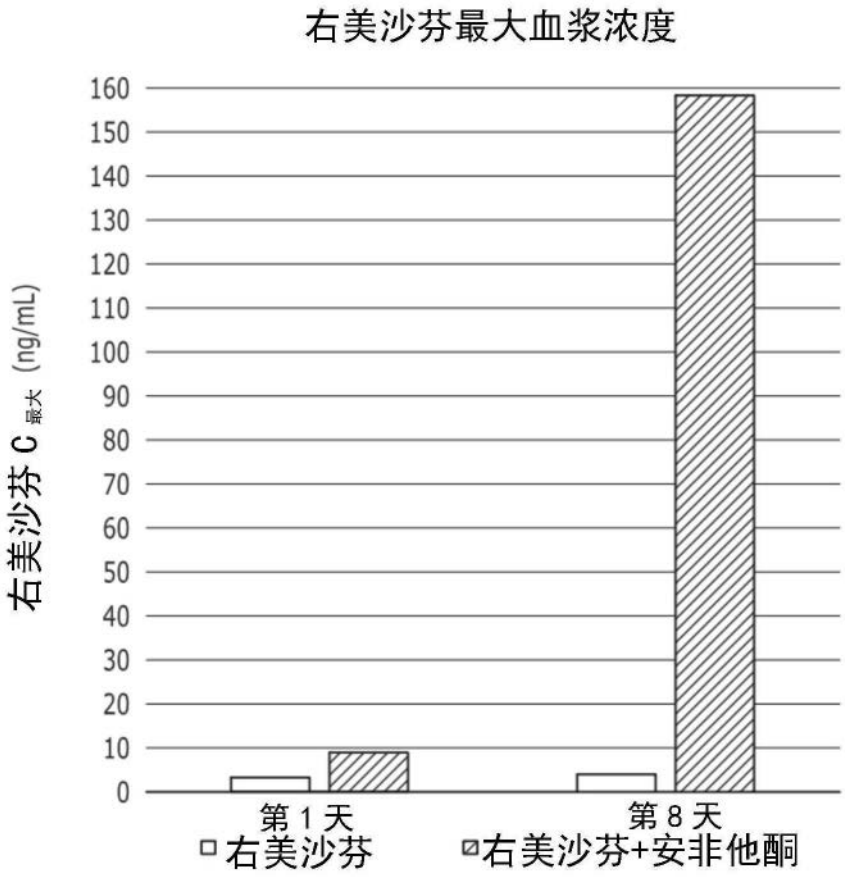

右美沙芬最大血浆浓度
右美沙芬 C 最大 (ng/mL)
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
第 1 天
第 8 天
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图8

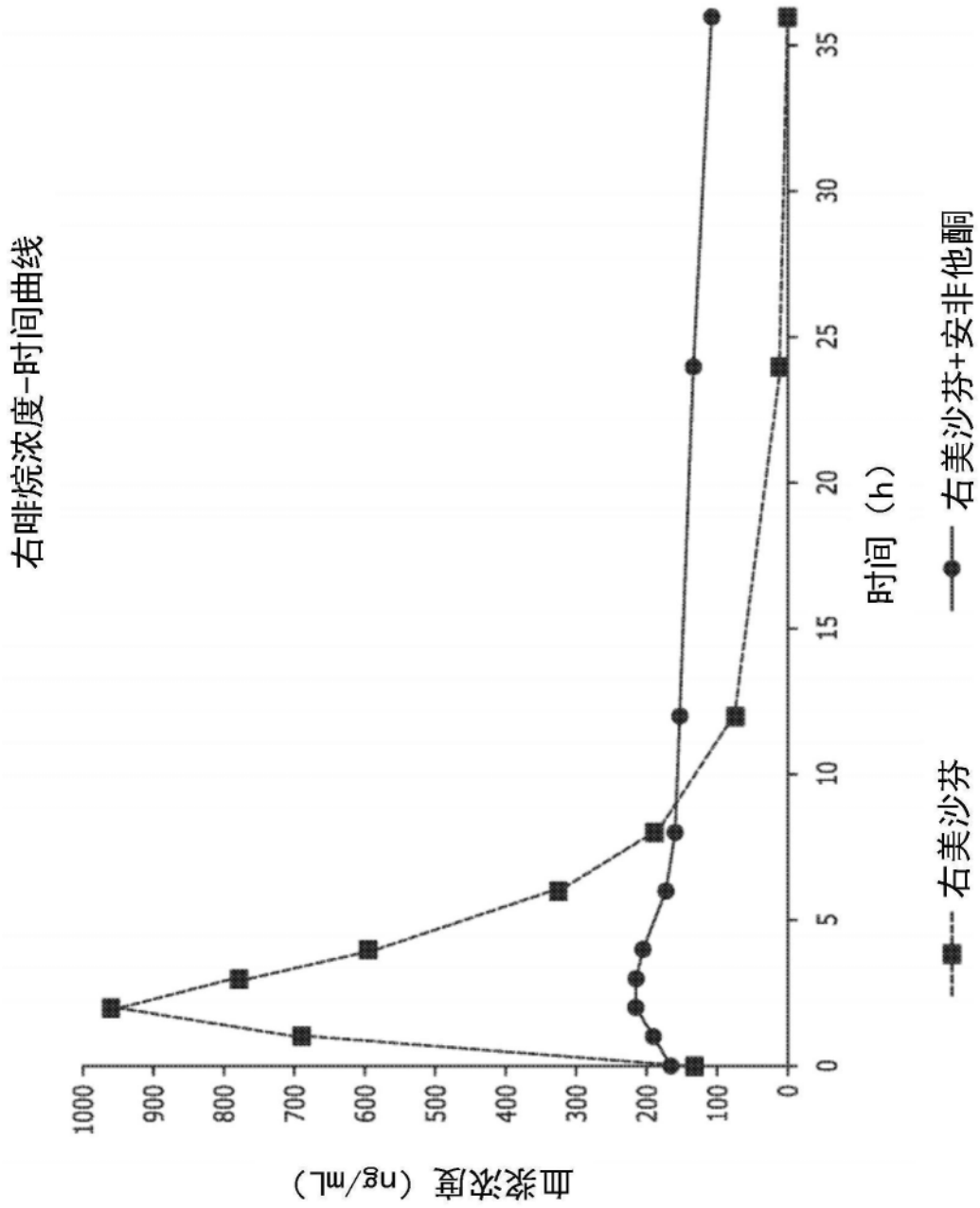

右啡烷浓度-时间曲线
血浆浓度（ng/mL）
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
30
35
时间（h）
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图9

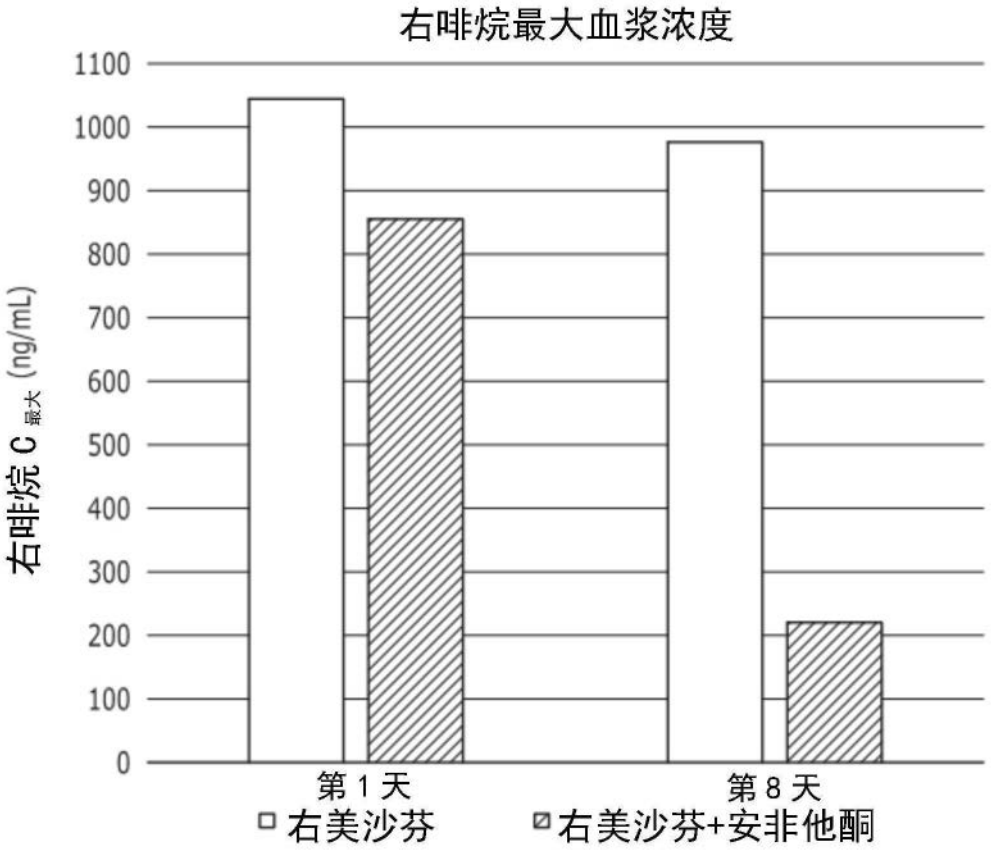

右哌烷最大血浆浓度
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
右哌烷 C 最大 (ng/mL)
第 1 天
第 8 天
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图10

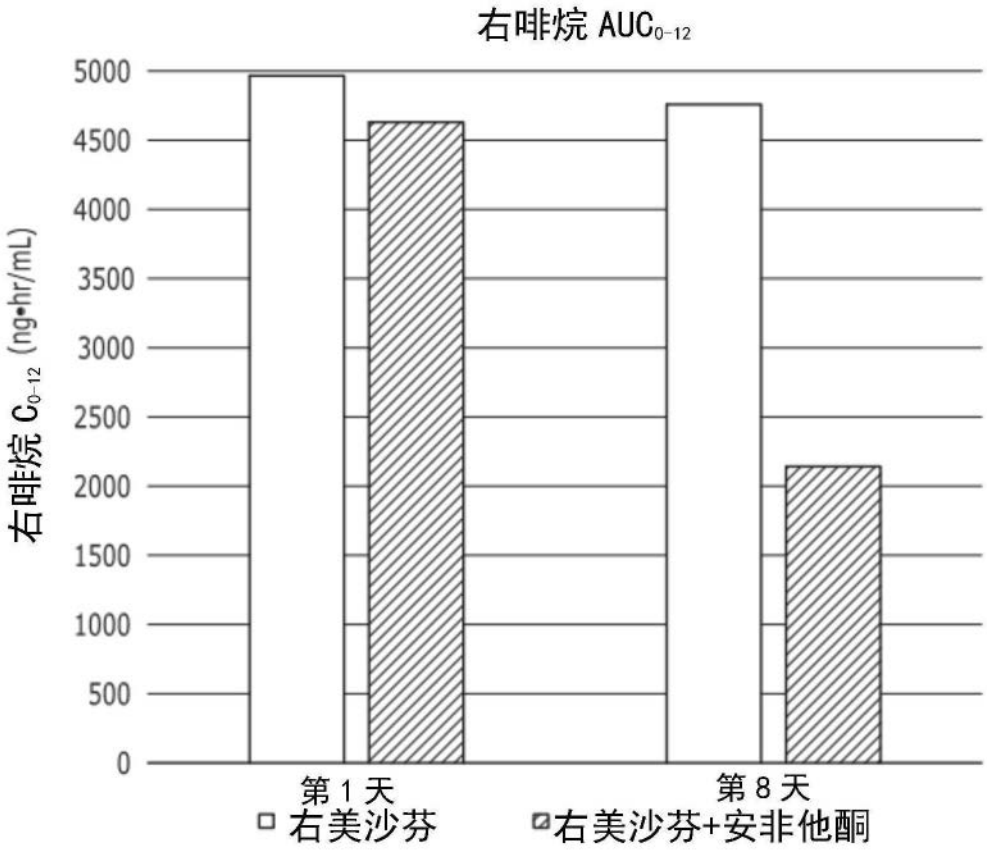

右哌烷 AUC0-12
右哌烷 C0-12 (ng•hr/mL)
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
第 1 天
第 8 天
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图11

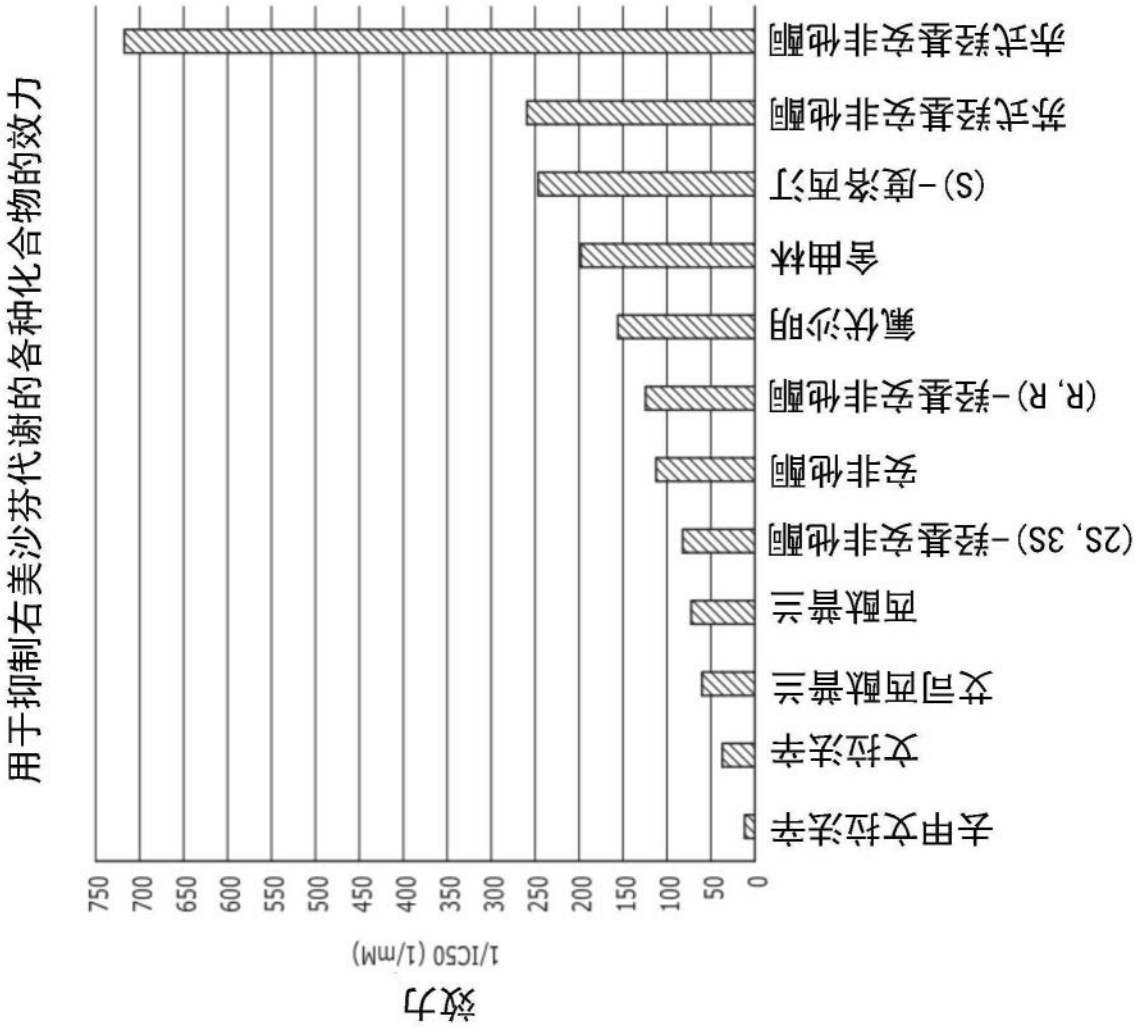

用于抑制右美沙芬代谢的各种化合物的效力
效力
1/IC50 (1/mM)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
550
600
650
700
750
去甲文拉法辛
文拉法辛
艾司西酞普兰
西酞普兰
(2S, 3S)-羟基安非他酮
安非他酮
(R, R)-羟基安非他酮
氟伏沙明
舍曲林
(S)-度洛西汀
苏式羟基安非他酮
赤式羟基安非他酮

图12

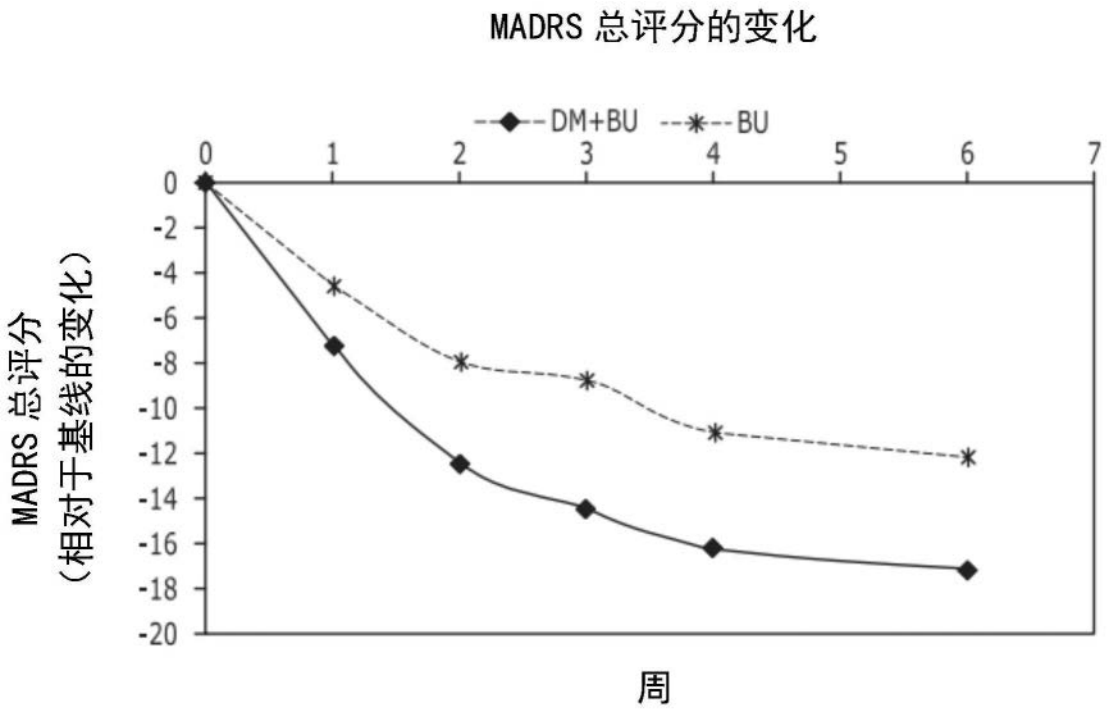

MADRS 总评分的变化
DM+BU
BU
0
1
2
3
4
5
6
7
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-18
-20
MADRS 总评分
（相对于基线的变化）
周

图13

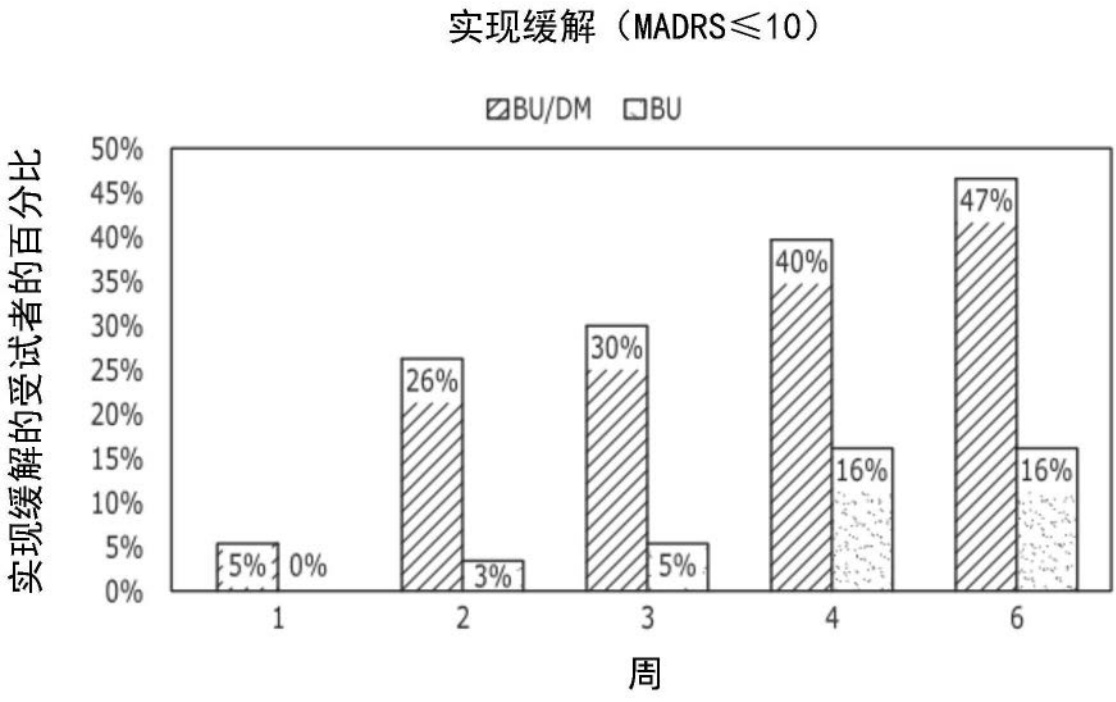
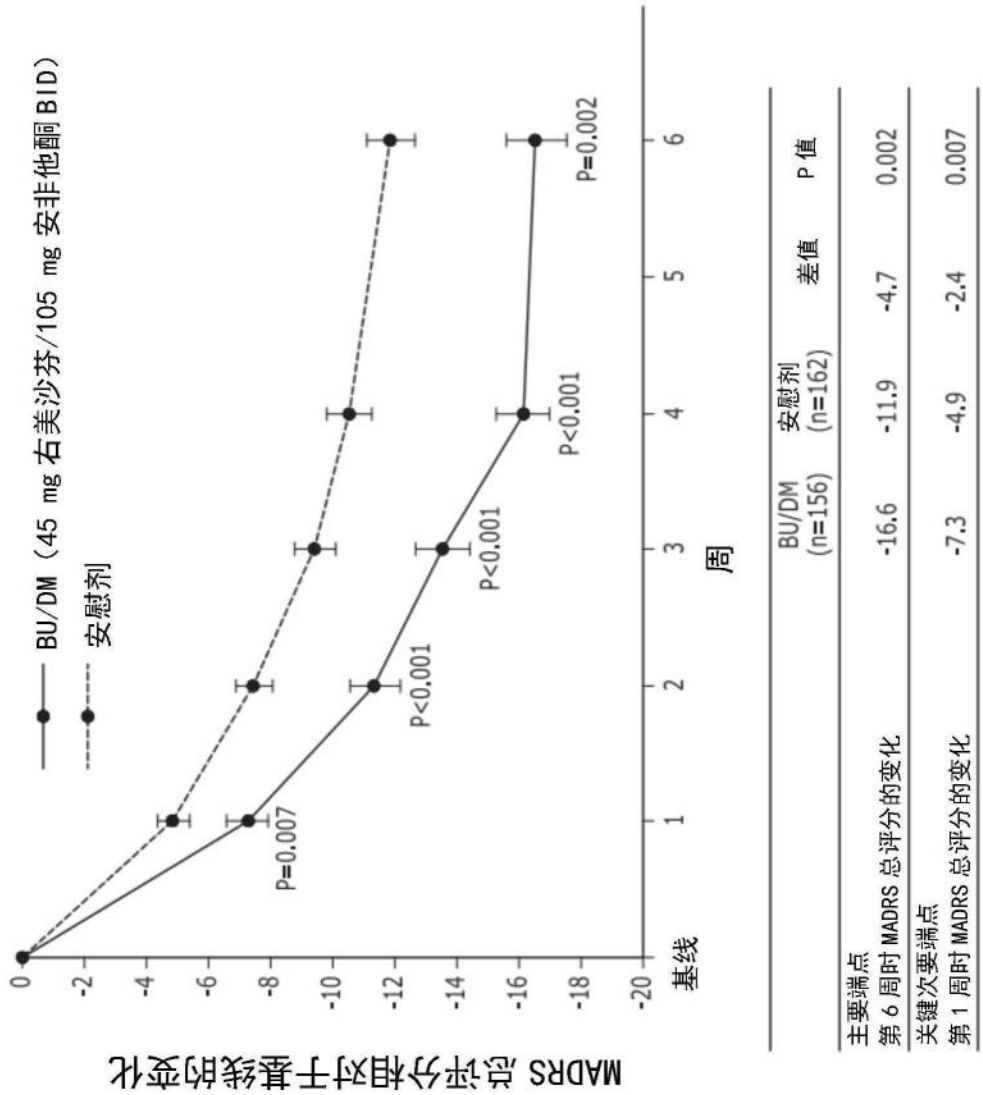

实现缓解（MADRS≤10）
BU/DM
BU
50%
45%
40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
实现缓解的受试者的百分比
5%
0%
26%
3%
30%
5%
40%
16%
47%
16%
1
2
3
4
6
周

图14



	BU/DM (n=156)	安慰剂 (n=162)	差值	P 值
主要端点				
第 6 周时 MADRS 总评分的变化	-16.6	-11.9	-4.7	0.002
关键次要端点				
第 1 周时 MADRS 总评分的变化	-7.3	-4.9	-2.4	0.007

图15

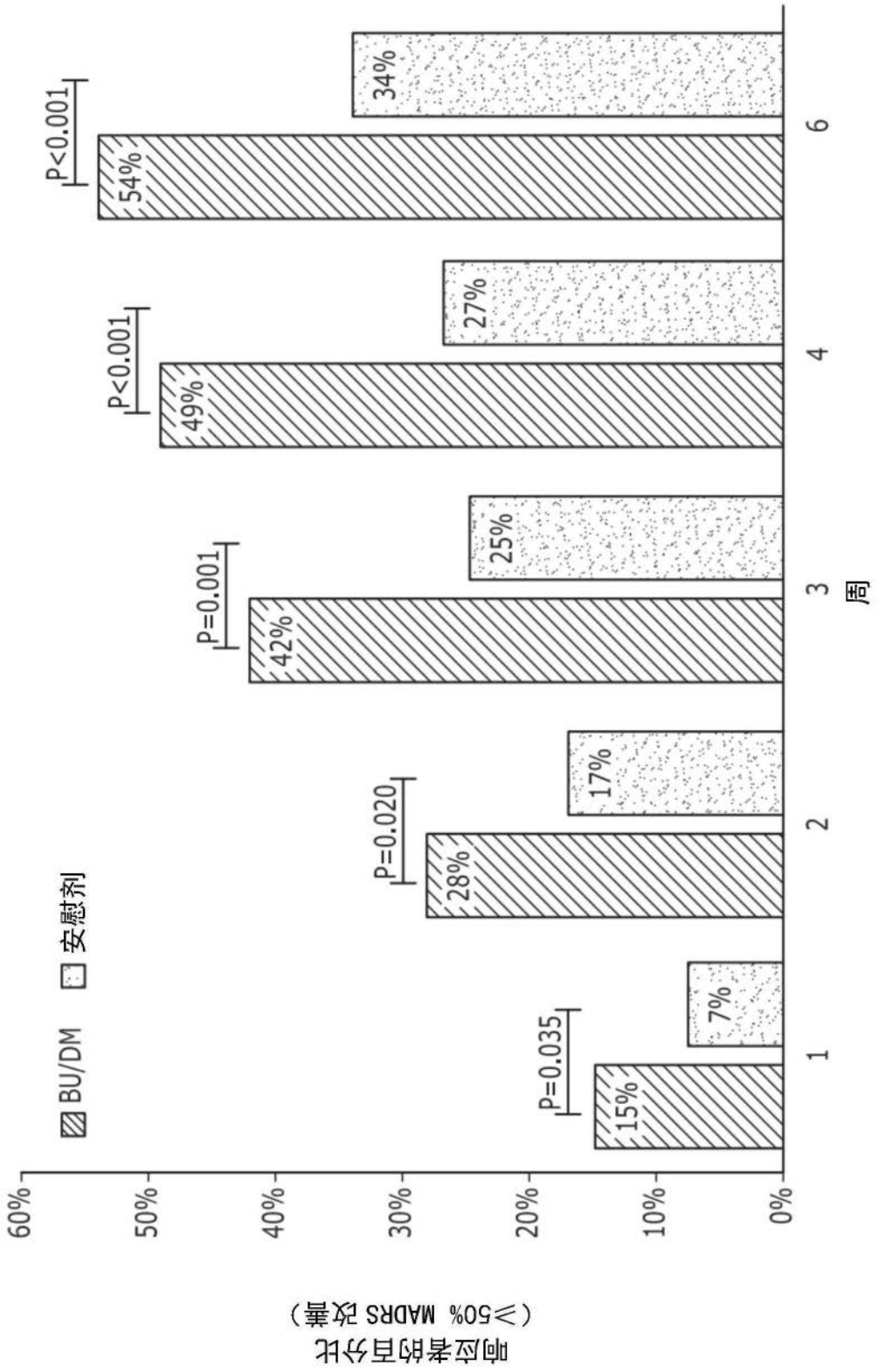

响应者的百分比
（≥50% MADRS 改善）
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
BU/DM
安慰剂
P=0.035
15%
7%
P=0.020
28%
17%
P=0.001
42%
25%
P<0.001
49%
27%
P<0.001
54%
34%
1
2
3
4
6
周

图16

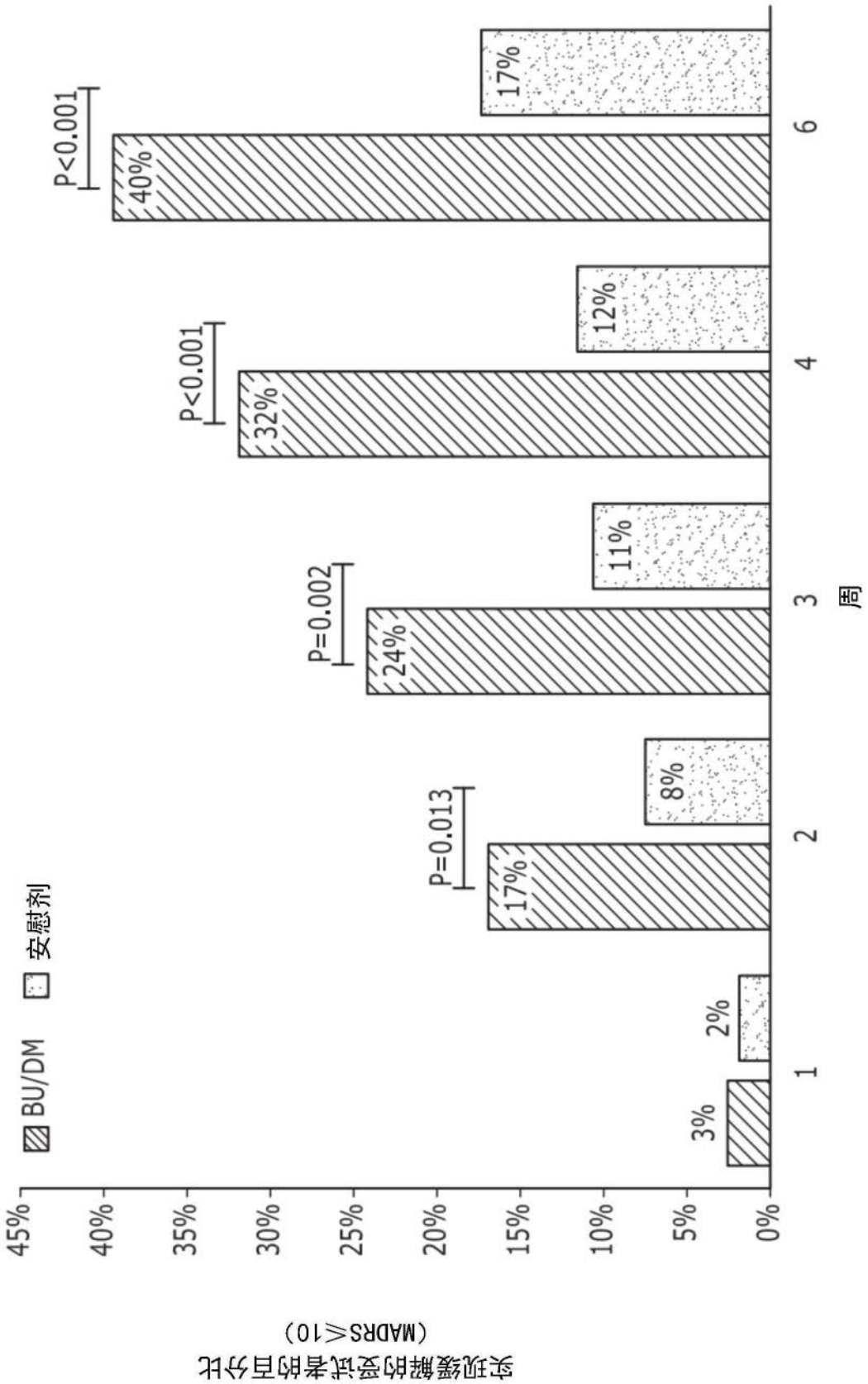

实现缓解的受试者的百分比
(MADRS≤10)
45%
40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
BU/DM
安慰剂
3%
2%
17%
8%
24%
11%
32%
12%
40%
17%
P=0.013
P=0.002
P<0.001
P<0.001
1
2
3
4
6
周

图17

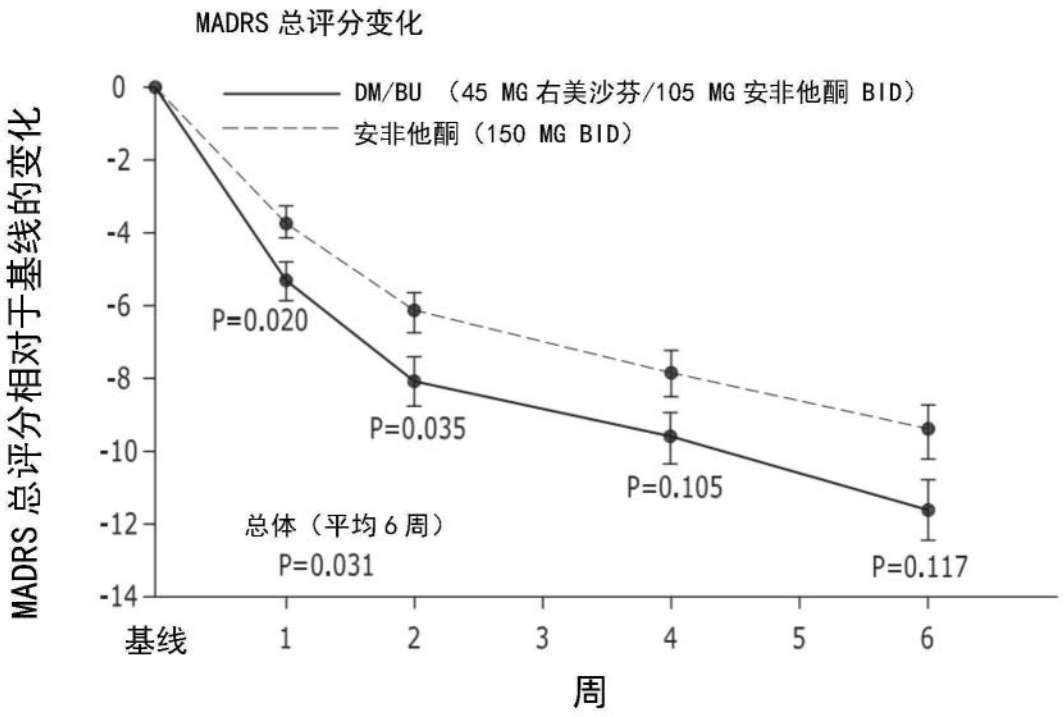

MADRS 总评分变化
MADRS 总评分相对于基线的变化
DM/BU （45 MG 右美沙芬/105 MG 安非他酮 BID）
安非他酮（150 MG BID）
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
P=0.020
P=0.035
P=0.105
P=0.117
总体（平均 6 周）
P=0.031
基线
1
2
3
4
5
6
周

图18

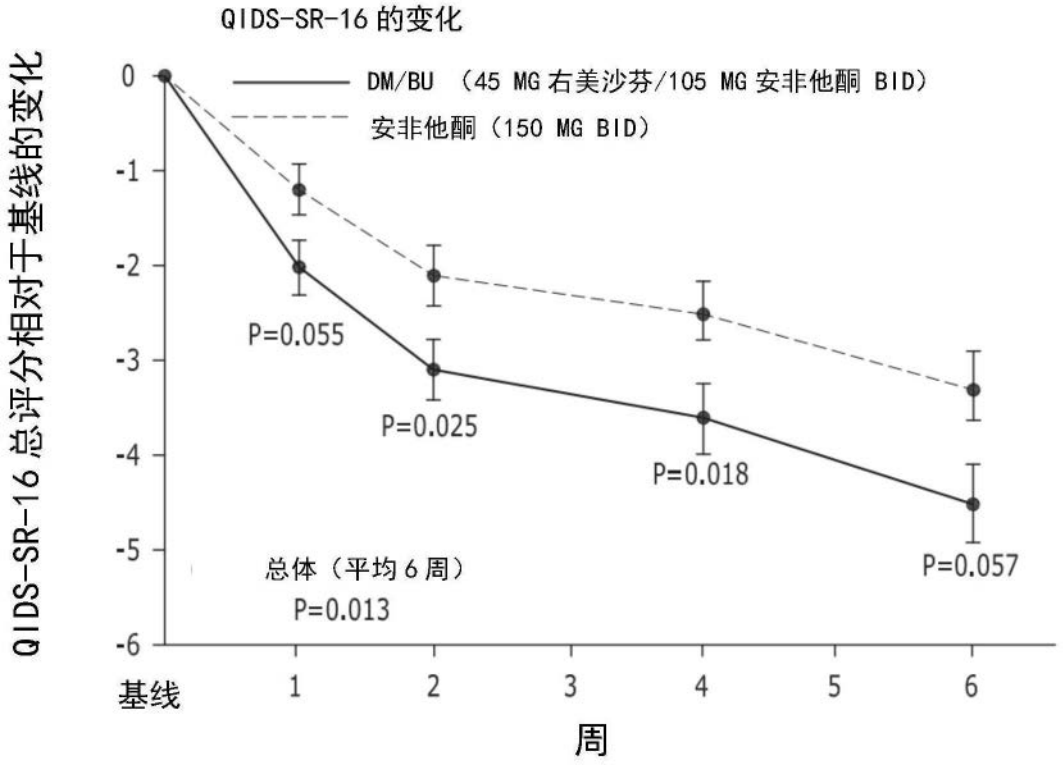

QIDS-SR-16 的变化
QIDS-SR-16 总评分相对于基线的变化
DM/BU （45 MG 右美沙芬/105 MG 安非他酮 BID）
安非他酮（150 MG BID）
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
P=0.055
P=0.025
P=0.018
P=0.057
总体（平均 6 周）
P=0.013
基线
1
2
3
4
5
6
周

图19

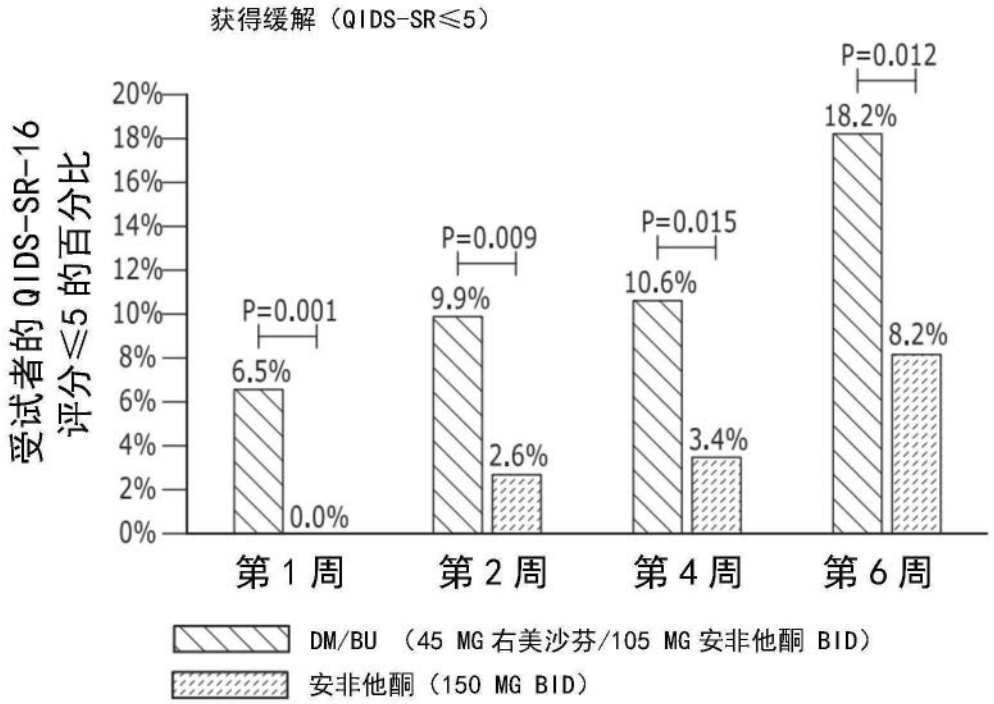

获得缓解（QIDS-SR≤5）
受试者的 QIDS-SR-16 评分≤5 的百分比
20%
18%
16%
14%
12%
10%
8%
6%
4%
2%
0%
P=0.001
6.5%
0.0%
P=0.009
9.9%
2.6%
P=0.015
10.6%
3.4%
P=0.012
18.2%
8.2%
第 1 周
第 2 周
第 4 周
第 6 周
DM/BU （45 MG 右美沙芬/105 MG 安非他酮 BID）
安非他酮（150 MG BID）

图20

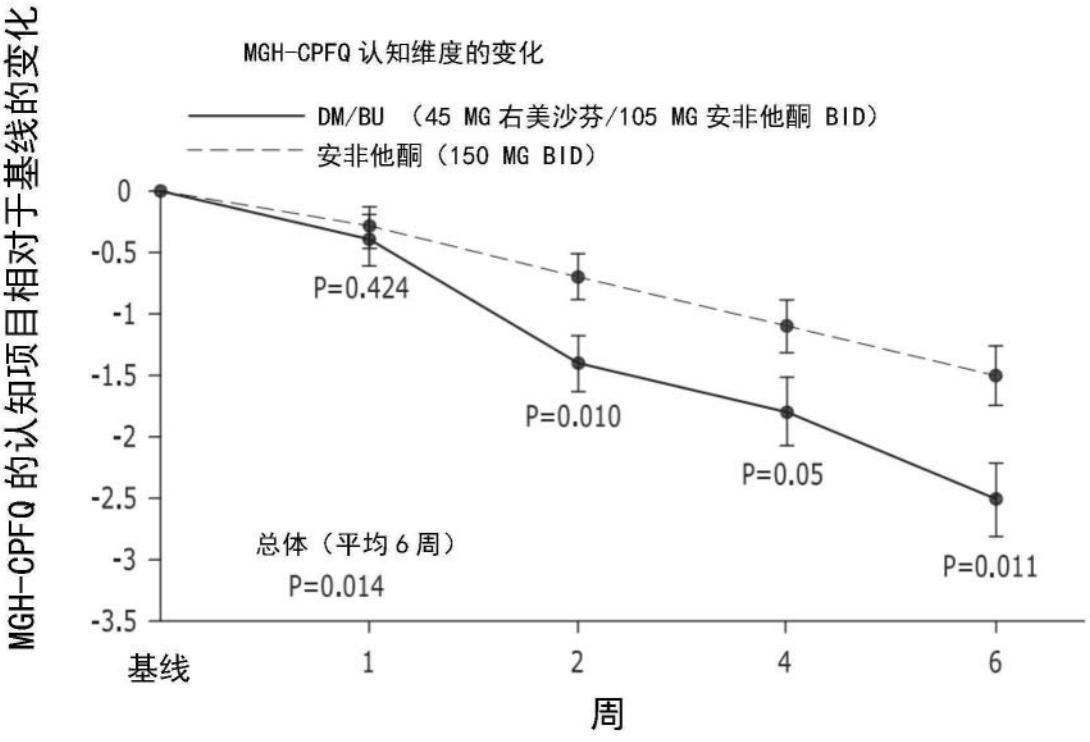

MGH-CPFQ 的认知项目相对于基线的变化
MGH-CPFQ 认知维度的变化
DM/BU （45 MG 右美沙芬/105 MG 安非他酮 BID）
安非他酮（150 MG BID）
0
-0.5
-1
-1.5
-2
-2.5
-3
-3.5
P=0.424
P=0.010
P=0.05
P=0.011
总体（平均 6 周）
P=0.014
基线
1
2
4
6
周

图21

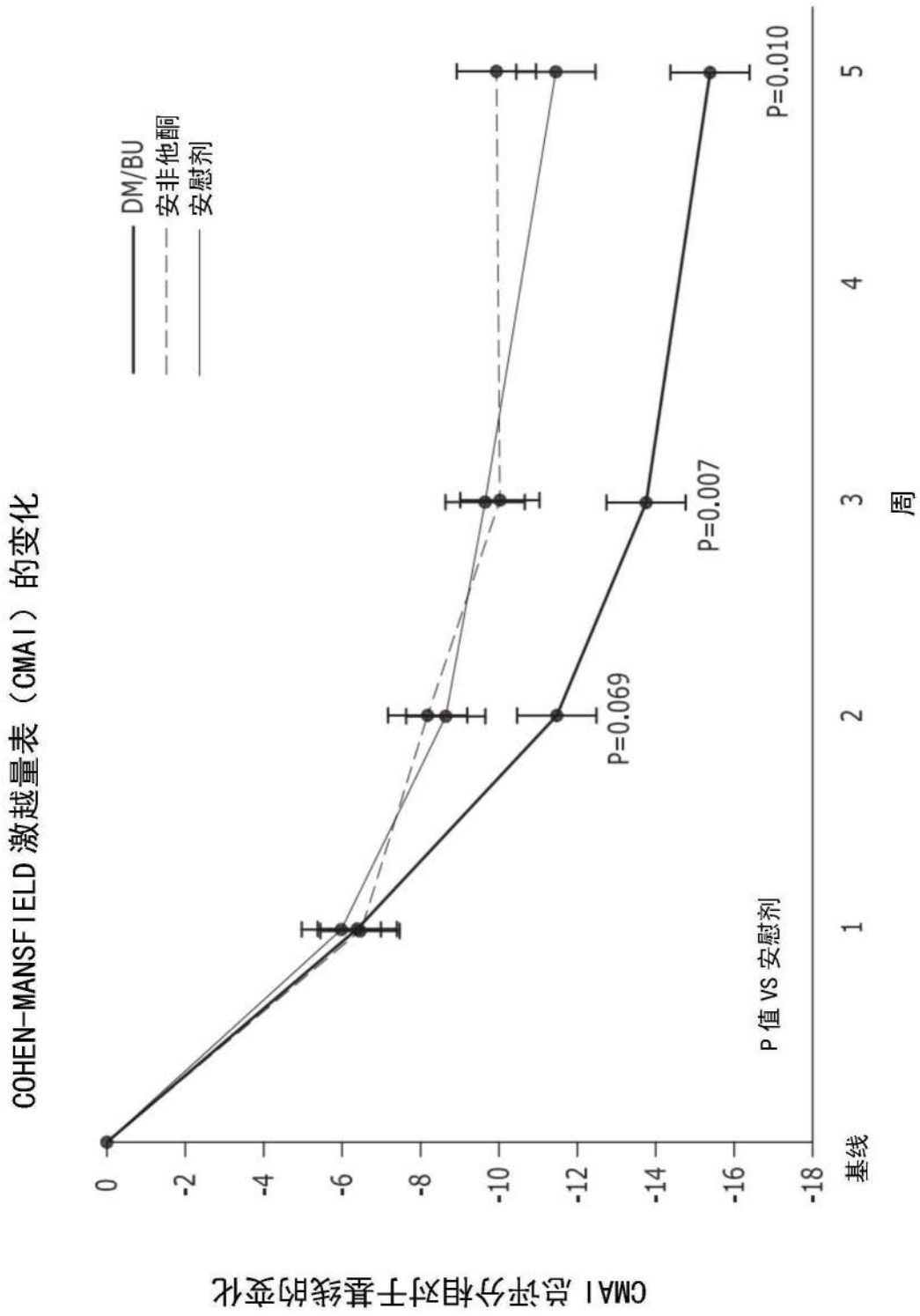

COHEN-MANSFIELD 激越量表（CMAI）的变化
DM/BU
安非他酮
安慰剂
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-18
基线
1
2
3
4
5
周
P=0.069
P=0.007
P=0.010
P 值 VS 安慰剂
CMAI 总评分相对于基线的变化

图22

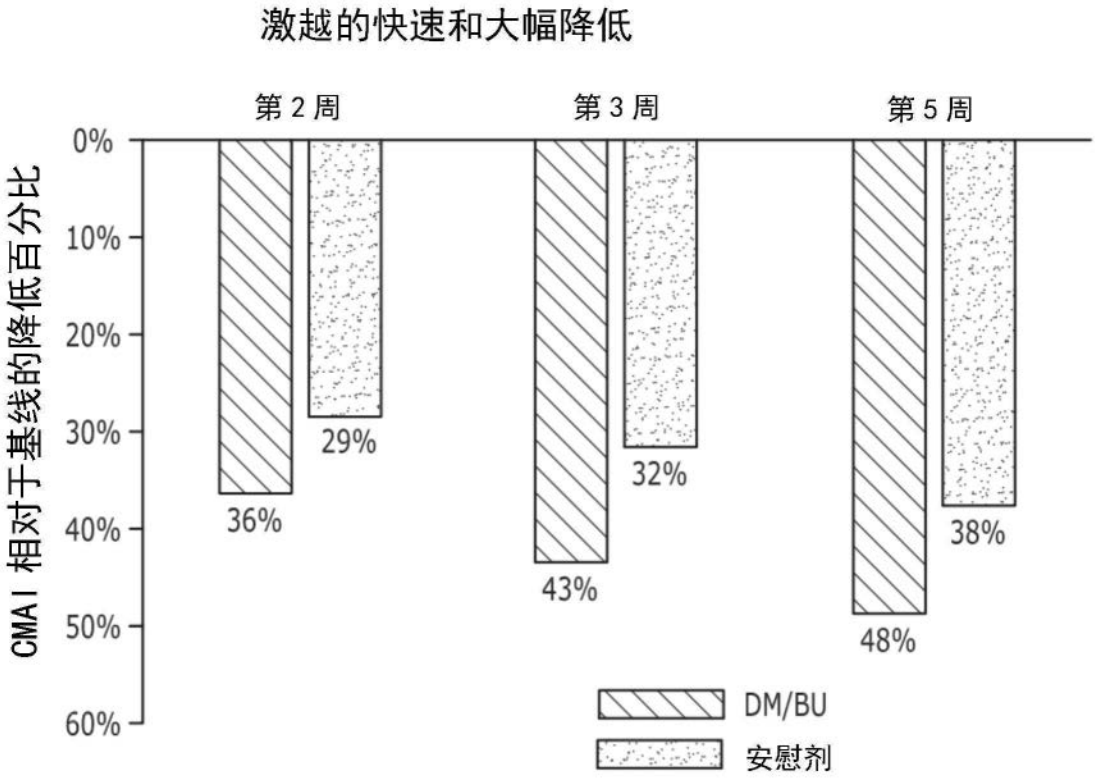

激越的快速和大幅降低
第 2 周
第 3 周
第 5 周
CMAI 相对于基线的降低百分比
0%
10%
20%
30%
40%
50%
60%
36%
29%
43%
32%
48%
38%
DM/BU
安慰剂

图23

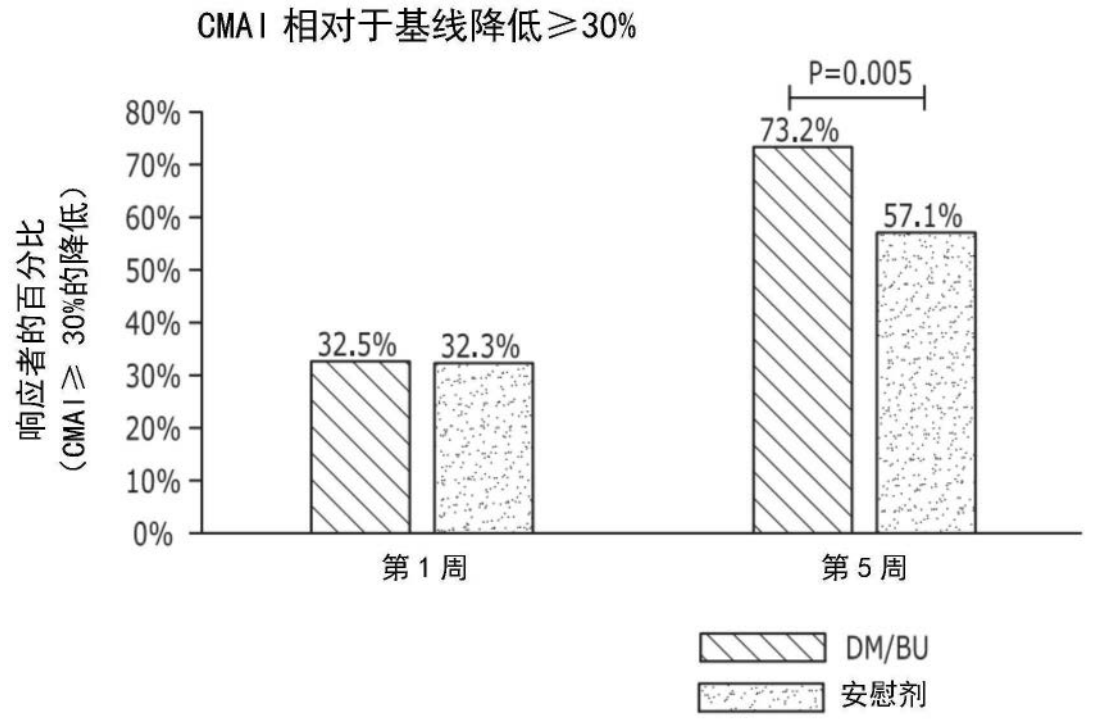

CMAI 相对于基线降低≥30%
响应者的百分比
（CMAI≥ 30%的降低）
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
P=0.005
73.2%
57.1%
32.5%
32.3%
第 1 周
第 5 周
DM/BU
安慰剂

图24

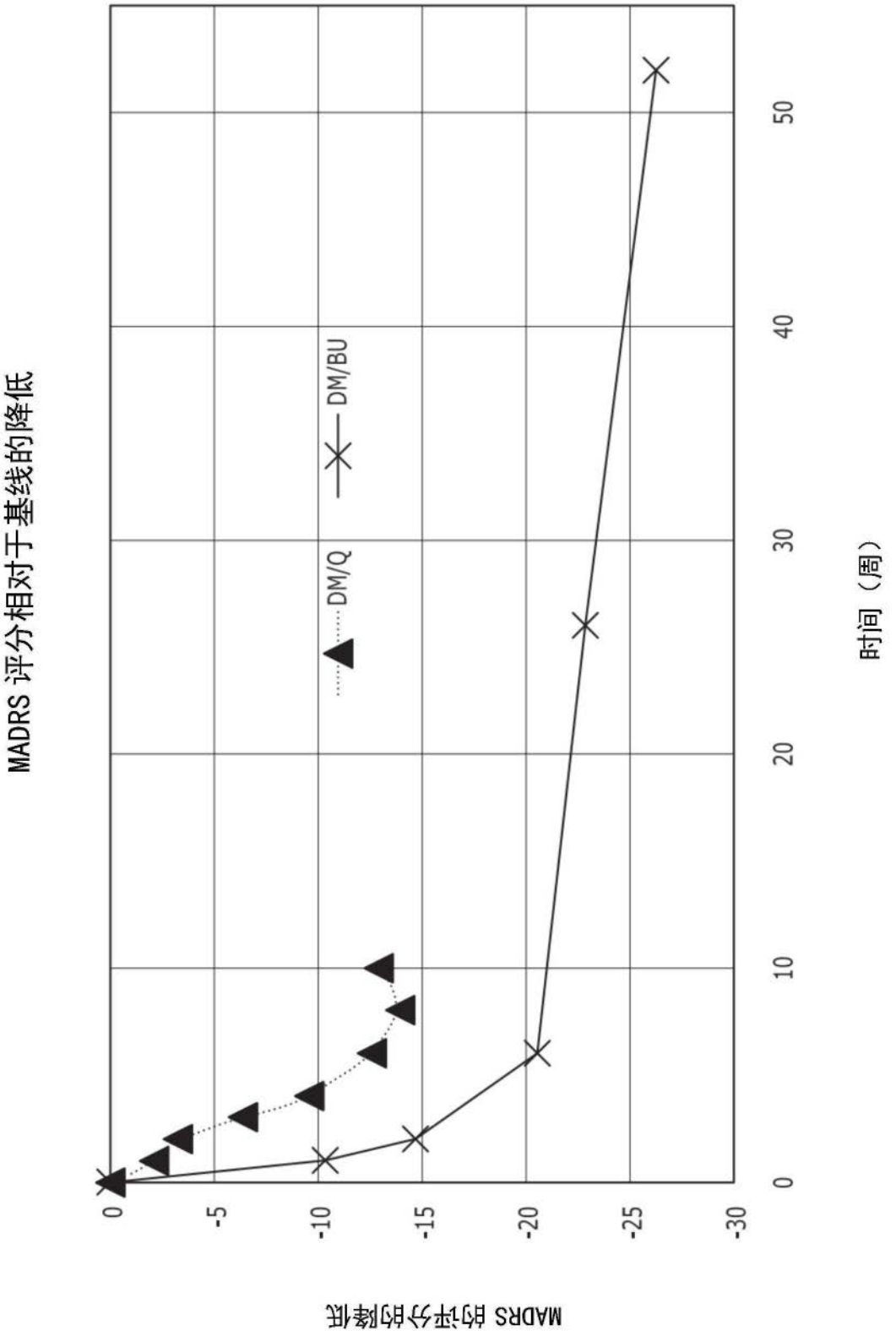

MADRS 评分相对于基线的降低
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
0
10
20
30
40
50
时间（周）
DM/Q
DM/BU
MADRS 的评分的降低

图25