



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114040767 A

(43) 申请公布日 2022. 02. 11

(21) 申请号 202080027002.3

(22) 申请日 2020.01.29

(30) 优先权数据

62/798,998 2019.01.30 US

62/799,010 2019.01.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.09.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/000052 2020.01.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/157569 EN 2020.08.06

(71) 申请人 钻石治疗公司

地址 加拿大安大略省

(72) 发明人 朱迪思·布鲁姆斯托克

威廉姆·J·泰勒

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 贺淑东

(51) Int.Cl.

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07F 9/572 (2006.01)

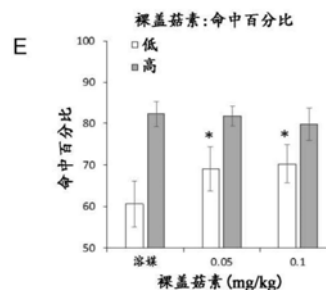
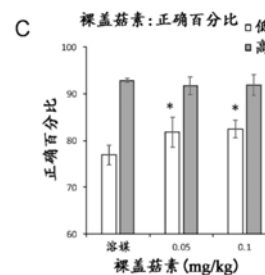
权利要求书3页 说明书85页 附图6页

(54) 发明名称

用于治疗心理、认知、行为和/或情绪障碍的
包含5HT受体激动剂的方法和组合物

(57) 摘要

本文提供了用于治疗心理、认知、行为和/或情绪障碍的方法和组合物,所述组合物包含5HT激动剂(例如裸盖菇素)。在某些实施方案中,这种组合物以足够高至提供治疗效果但不足以提供副作用的量或水平施用。



1. 一种在有此需要的受试者中管理神经病况或其一种或多种症状的方法,包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

a) 治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药;和

b) 药学上可接受的赋形剂,

其中以不足以提供例如致幻体验的不良副作用的量向有此需要的所述受试者提供治疗有效量的所述5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

2. 一种治疗患有或易患有神经病况的受试者的神经病况的症状的方法,包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

a) 治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药;和

b) 药学上可接受的赋形剂;

其中以不足以提供例如致幻体验的不良副作用的量向有此需要的所述受试者提供治疗有效量的所述5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约0.1mg至约50mg (例如,约0.1mg至约10mg、约0.2mg至约5mg、约10mg至约50mg等)的量存在。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约0.1mg至约2mg的量存在。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约1mg至约15mg的量存在。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物组合物是低剂量药物组合物。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含控释组分。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含控释组分和速释组分。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中以不足以提供6ng/mL或更高的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{\max})的量和/或制剂,向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中以提供约0.1ng/mL或更高且小于6ng/mL (例如,至少0.5ng/mL且小于6ng/mL、约1ng/mL至约5.5ng/mL、约2ng/mL至约5ng/mL等)的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{\max})的量和/或制剂,向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中以在至少6小时(例如,至少12小时、至少24小时、至少36小时、至少48小时、至少72小时、至少96小时、至少120小时、至少144小时等)后提供至少0.1ng/mL (例如,至少0.2ng/mL、至少0.3ng/mL、至少0.5ng/mL等)的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的

血浆浓度的量和/或制剂,向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

12.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述5HT受体激动剂是5HT₂受体激动剂。

13.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述5HT受体激动剂是裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

14.根据权利要求1-12中任一项所述的方法,其中所述5HT受体激动剂是二甲-4-羟色胺或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

15.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物组合物进一步包含一种或多种选自表面活性剂、防腐剂、调味剂、甜味剂和消泡剂的试剂。

16.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物组合物为口服制剂、颊制剂、鼻制剂或吸入制剂。

17.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈选自喷射剂、气雾剂、雾剂、喷雾剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、油膏剂、溶液剂、混悬剂、酏剂、贴剂和雾化蒸气的形式。

18.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物组合物进一步包含有效量的第二试剂。

19.根据权利要求18所述的方法,其中所述第二试剂是血管扩张剂或血管收缩剂。

20.根据权利要求19所述的方法,其中所述血管收缩剂是肾上腺素、去氧肾上腺素、甲氧胺、去甲肾上腺素、佐米曲坦、四氢唑啉、萘甲唑啉或其组合。

21.根据权利要求18所述的方法,其中所述第二试剂是兴奋剂、抗组胺剂、止吐剂、抗抑郁剂、抗炎剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参、麦角酸二乙酰胺或其组合。

22.根据权利要求18所述的方法,其中所述第二试剂是5HT受体激动剂。

23.根据权利要求18所述的方法,其中所述第二试剂是抗精神病药。

24.根据权利要求23所述的方法,其中所述抗精神病药是奥氮平、氯氮平、利培酮、帕利哌酮、阿立哌唑、喹硫平、伊洛哌酮、齐拉西酮、阿塞那平、鲁拉西酮、齐派思酮、氨磺必利、氯噻平、莫沙帕明、哌罗匹隆、舒必利、佐替平、氟哌啶醇、苯哌利多、洛沙平、吗茆酮、匹莫齐特、甲硫达嗪、美索吡嗪、替沃噻吨、氯普噻吨、氟非拉嗪、三氟拉嗪、氯丙嗪、奋乃静、普鲁氯嗪、氟哌利多和珠氯噻醇。

25.根据权利要求18所述的方法,其中所述第二试剂与所述药物组合物同时、顺序或交替施用。

26.根据权利要求25所述的方法,其中所述第二试剂与所述药物组合物同时、顺序或交替施用。

27.根据权利要求25所述的方法,其中首先施用所述药物组合物,并且在后续次施用所述药物组合物之前施用所述第二试剂至少一次。

28.根据权利要求25所述的方法,其中首先施用所述药物组合物并且在后续次施用所述药物组合物之前施用所述第二试剂多于一次。

29.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中向有此需要的受试者施用所述药物

组合物的频率不超过每天一次(例如,频率不超过每隔一天一次、频率不超过每隔两天一次、频率不超过每周两次,频率不超过每周一次、频率不超过每两周一次等)。

30. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物每天一次、每隔一天、每周三次、每周两次、每周一次、每隔一周、每月两周、每月三周、每月一次,每月两次或每月三次施用给有此需要的受试者。

31. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物组合物大约每天施用一次。

32. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物组合物大约每隔一天施用。

33. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物组合物大约每周施用一次。

34. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物组合物大约每两周或更久施用一次。

35. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物施用至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、18个月、2年或3年。

36. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述神经病况是神经病症。

37. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述神经病况是神经认知病症。

38. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述神经病况的症状是身体、行为、情绪、精神或其组合。

39. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述神经病况是成瘾病症。

40. 根据权利要求39所述的方法,其中所述成瘾病症是酗酒、药物滥用、吸烟或肥胖。

41. 根据权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述神经病况是进食障碍或听觉障碍。

42. 根据权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述神经病况是疼痛(例如,慢性疼痛)。

43. 根据权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述神经病况是抑郁症、双相情感障碍、焦虑、社交焦虑、创伤后应激障碍(PTSD)、惊恐障碍、恐惧症、精神分裂症、精神病或反社会性人格障碍。

44. 根据权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述神经病况是冲动性障碍。

45. 根据权利要求44所述的方法,其中所述冲动性障碍是注意力缺陷多动障碍(ADHD)、注意力缺陷障碍(ADD)、图雷特综合征或自闭症。

46. 根据权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述神经病况是强迫性障碍。

47. 根据权利要求46所述的方法,其中所述强迫性障碍是强迫症(OCD)、赌博障碍或异常性行为。

48. 根据权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述神经病况是人格障碍。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中所述人格障碍是品行障碍、反社会人格或攻击性行为。

用于治疗心理、认知、行为和/或情绪障碍的包含5HT受体激动剂的方法和组合物

交叉引用

[0001] 本申请要求2019年1月30日提交的美国临时专利申请第62/798,998号和2019年1月30日提交的美国临时专利申请第62/799,010号的权益,其各自的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0002] 血清素(5HT)受体是一组在中枢和外周神经系统中发现的G蛋白偶联受体(GPCR)和配体门控离子通道。5HT受体的激活可以显著影响大脑功能。

[0003] 世界各地的许多人都患有心理或情绪障碍,例如抑郁、焦虑、强迫症和创伤后应激障碍等。许多这些病况被认为与人的血清素系统有关,包括在人体中发现的(A)神经递质血清素和(B)几种不同亚型的血清素神经递质受体之间的相互作用。

[0004] 已知多种组合物可调节血清素受体的活性。许多药物(抗抑郁剂、血清素再摄取抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂等)已经市售。用于治疗情绪障碍(例如抑郁症、强迫性障碍和/或焦虑症)的许多领先商业药品都针对血清素途径。

[0005] 然而,尽管它们很受欢迎并且在商业上取得了成功,但这些药品的特点是其起效时间长、副作用严重、疗效差。在许多情况下,这些药物对使用者有害。例如,许多服用针对血清素的处方药的人报告说有自杀念头、性功能障碍、疲劳、血压升高、视力模糊、心率异常、恶心和体重增加。

[0006] 裸盖菇素(也称为4-磷酸氧基-N,N-二甲基色胺或[3-(2-三甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]二氢磷酸酯)被认为是“神奇蘑菇”中最丰富的精神活性化合物。裸盖菇素也已被测试其在开发治疗药物依赖、焦虑和情绪障碍的处方药方面的潜力。然而,迄今为止,裸盖菇素的治疗应用与其不良副作用有关,包括幻觉、惊恐发作、精神病、恶心、呕吐、肌肉无力和缺乏协调。因此,需要开发用于治疗与5HT受体相关的病症而没有不良副作用的裸盖菇素的药物组合物。

发明内容

[0007] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗心理、认知、行为和/或情绪障碍的方法和组合物。在一些实施方案中,本文所述的病症通过施用治疗有效量的本文所述的试剂来治疗,所述试剂例如5HT激动剂(例如,活性5HT激动剂本身(例如,二甲-4-羟色胺),或其盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药(例如,裸盖菇素))。在某些实施方案中,此类试剂以足够高至提供治疗效果,例如,但足够高至避免不良反应(例如,致幻或其他不良反应,例如惊恐发作、精神病、恶心、呕吐、肌肉无力或缺乏协调)的量或水平(例如,低剂量、治疗有效量)施用(或以该量或水平存在于本文提供的组合物中)。在某些情况下,此类低剂量治疗剂(和/或本文提供的组合物或方法)提供改进动机、注意力、准确性、响应速度、持续动作和/或认知投入。在一些实施方案中,此类低剂量治疗剂(和/或本文提供的组合物或方法)用于治疗

行为和/或认知障碍,例如其中动机、注意力、准确性、响应速度、毅力和/或认知投入发挥作用。在某些实施方案中,本文提供的组合物可用于或用于治疗抑郁症、焦虑、情感淡漠和/或低动机、注意力障碍、执行功能障碍和/或认知投入、强迫性障碍和/或神经认知障碍。

[0008] 在一些实施方案中,本文还提供一种在有此需要的受试者中管理神经病况或其一种或多种症状的方法,包括向该受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

a) 治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂(例如,二甲-4-羟色胺)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药(例如,裸盖菇素);和

b) 药学上可接受的赋形剂。

[0009] 在一些实施方案中,以不足以提供不良副作用例如致幻体验的量向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0010] 本文还提供了一种治疗患有或易患有神经病况的受试者的神经病况的症状的方法,包括向该受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

a) 治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂(例如,二甲-4-羟色胺)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药(例如,裸盖菇素);和

b) 药学上可接受的赋形剂。

[0011] 在具体的实施方案中,以不足以提供不良副作用例如致幻体验的量向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0012] 在一些实施方案中,5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg至约10mg、约0.2mg至约5mg、约10mg至约50mg等)的量存在。

[0013] 在一些实施方案中,5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约0.1mg至约2mg的量存在。

[0014] 在一些实施方案中,5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约1mg至约15mg的量存在。

[0015] 在一些实施方案中,药物组合物是低剂量药物组合物。

[0016] 在一些实施方案中,药物组合物包含控释组分。

[0017] 在一些实施方案中,药物组合物包含控释组分和速释组分。

[0018] 在一些实施方案中,以不足以提供6ng/mL或更高的5HT受体激动剂(例如,二甲-4-羟色胺)(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{\max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂(例如,二甲-4-羟色胺)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药(例如,裸盖菇素)。

[0019] 在一些实施方案中,以提供约0.1ng/mL或更高且小于6ng/mL(例如,至少0.5ng/mL且小于6ng/mL、约1ng/mL至约5.5ng/mL、约2ng/mL至约5ng/mL等)的5HT受体激动剂(例如,二甲-4-羟色胺)(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{\max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药(例如,裸盖菇素)。

[0020] 在一些实施方案中,以在至少6小时(例如,至少12小时、至少24小时、至少36小时、至少48小时、至少72小时、至少96小时、至少120小时、至少144小时等)后提供至少0.1ng/mL(例如,至少0.2ng/mL、至少0.3ng/mL、至少0.5ng/mL等)的5HT受体激动剂(例如,二甲-4-羟色胺)(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的血浆浓度的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂(例如,二甲-4-羟色胺)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0021] 在一些实施方案中,5HT受体激动剂是5HT₂受体激动剂。在一些实施方案中,5HT受体激动剂是裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0022] 本文还公开了一种药物组合物,其包含:

a) 治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂(例如,二甲-4-羟色胺)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药(例如,裸盖菇素),
b) 药学上可接受的赋形剂,和
c) (例如,任选地)一种或多种选自表面活性剂、防腐剂、调味剂、甜味剂和消泡剂的试剂。

[0023] 本文还公开了一种药物组合物,其包含:

a) 治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂(例如,二甲-4-羟色胺)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药(例如,裸盖菇素),
b) 药学上可接受的赋形剂,和
c) (例如,任选地)一种或多种选自表面活性剂、防腐剂、调味剂、甜味剂和消泡剂的试剂。

[0024] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物是低剂量药物组合物。在一些实施方案中,在向有此需要的个体施用后,本文提供的药物组合物在有此需要的个体中提供了小于6ng/mL的5HT受体激动剂(例如,二甲-4-羟色胺)(例如,5HT受体激动剂的活性形式,无论施用的形式如何)(或药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药(例如,裸盖菇素))的最大血浆浓度(C_{max})。在一些实施方案中,5HT受体激动剂是二甲-4-羟色胺或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在一些实施方案中,5HT受体激动剂是裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0025] 本文还公开了包含口服剂型的药物组合物,所述口服剂型包含速释顶层和控释核。在一些实施方案中,速释层包含(i)一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药和(ii)一种或多种第二试剂。在一些实施方案中,一种或多种第二试剂是兴奋剂、抗组胺剂、止吐剂、抗抑郁剂、抗炎剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参或麦角酸二乙酰胺。在某些实施方案中,控释核包含(a)一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药;(b)至少一种药学上可接受的赋形剂;和(c)任选地一种或多种选自表面活性剂、防腐剂、调味剂、甜味剂和消泡剂的试剂。在一些实施方案中,药物组合物是低剂量药物组合物。在某些实施方案中,在向有此需要的个体施用后,药物组合物在有此需要的个体中提供了小于6ng/mL的5HT受体激动剂(例如,5HT受体激动剂的活性形式,无论施用的形式如何)(或药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药)的最大血浆浓度(C_{max})。

附图说明

[0026] 本公开的各个方面在所附权利要求书中特别地阐述。通过参考以下详细描述和附图将获得对本公开的特征和优点的更好理解,所述详细描述阐述了其中利用本公开的原理的说明性实施方案,在附图中:

[0027] 图1显示了裸盖菇素对受治疗大鼠的自主活动和行为体征的影响。A) 图表显示了相对于范围为0.03-10mg/kg的裸盖菇素剂量的行进距离(以cm测量的)。B) 图表显示了裸盖菇素剂量对5-HT_{2A}相关行为的影响。将湿狗样抖动(WDS)和背部肌肉收缩(BMC)的总数(N)相对剂量(mg/kg)作图。阴影线表示诱发在统计学上与溶媒相同的WDS和BMC行为的裸盖菇素剂量。

[0028] 图2显示了裸盖菇素对受治疗大鼠的累进比率(PR)测试的影响。A) 图表显示了在用溶媒或裸盖菇素治疗之前,通过高和低应答者大鼠组的按压操作杆次数,以建立预测试PR基线。B) 图表显示了在0.05mg/kg、0.1mg/kg和0.2mg/kg的裸盖菇素剂量下,通过高和低应答者大鼠亚组的按压操作杆次数。高应答者被定义为在基线测试中完成最高三分位数按压操作杆的大鼠;低应答者是在基线测试中完成底部三分位数按压操作杆的大鼠。星号(*)表示高应答者和低应答者之间的统计显著性。

[0029] 图3显示了使用试验间时间间隔为5秒的5项选择连续反应时间任务(5-CSRTT)的裸盖菇素对大鼠认知的影响。A) 图表显示了裸盖菇素0.05mg/kg剂量与溶媒和0.1mg/kg剂量对所有大鼠的促认知影响(测量为关于鼻戳到刺激位置以收集食物奖励的命中百分比)。星号(*)表示与溶媒的统计差异。B) 图表显示了裸盖菇素0.05mg/kg剂量与溶媒和0.1mg/kg剂量对所有大鼠的促认知影响(测量为关于鼻戳准确性的正确百分比)。C) 图表显示了两种不同剂量的裸盖菇素对低表现者亚组的促认知影响(命中百分比)。星号(*)表示与溶媒的统计差异。D) 图表显示了两种不同剂量的裸盖菇素对低表现者亚组的影响(正确百分比)。高表现者被定义为在基线测试中完成最高三分位数命中或正确鼻戳的大鼠;低表现者是在基线测试中完成底部三分位数的命中或正确鼻戳的大鼠。

[0030] 图4显示了使用5项选择连续反应时间任务(5-CSRTT)的裸盖菇素对大鼠认知的影响,并评估过早响应(PREM)和持续响应(PSV)。A) 图表显示了在5秒试验间时间间隔(ITI)下PREM和PSV响应的增加,这在24只动物中跨越两种剂量的裸盖菇素(0.05mg/kg和0.1mg/kg)建立了基线(基础)和10秒的ITI。标准偏差由误差条表示;星号(*)表示使用T检验与溶媒($P=0.05$)相比的显著性。B) 图表显示了裸盖菇素对低表现者和高表现者亚组中PREM和PSV的影响。平均数标准误差由误差条表示;星号(*)表示使用T检验与溶媒($P<0.01$)相比的显著性。高表现者被定义为在基线测试中具有最高三分位数过早响应的大鼠;低表现者是在基线测试中具有底部三分位数过早响应的大鼠。

[0031] 图5显示了在几种剂量水平下的裸盖菇素给药的大鼠中随着时间的推移的二甲-4-羟色胺的血浆水平:0.05mg/kg (C_{\max} 二甲-4-羟色胺约 $6\pm 2\text{ng/ml}$ (30分钟后))或0.1mg/kg (C_{\max} 二甲-4-羟色胺约 $12\pm 3\text{ng/ml}$ (30分钟后))、1mg/kg (C_{\max} 二甲-4-羟色胺约 $83\pm 5\text{ng/ml}$ (30分钟后))、10mg/kg (C_{\max} 二甲-4-羟色胺约 $1106\pm 164\text{ng/ml}$ (30分钟后))。

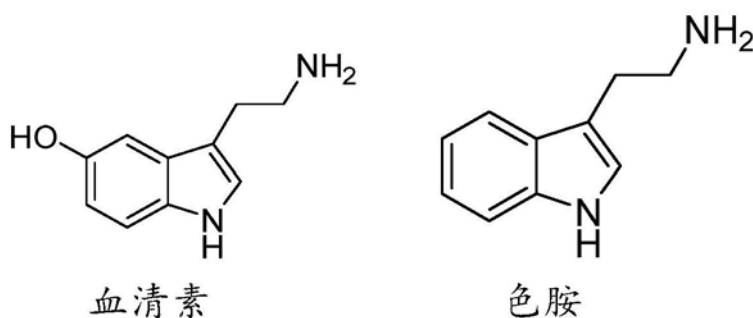
[0032] 图6显示了裸盖菇素对大鼠认知的影响。A) 图表显示了最低表现三分位数($N=8$)低注意力,可能代表抑郁症的低注意力内表型。B) 图表显示了低注意力大鼠的命中百分比分数。D) 图表显示了低注意力大鼠的较慢反应速度。与PR测试类似,与溶媒C) 图表和E) 图表

相比,在低注意力亚组中观察到0.05和0.1mg/kg裸盖菇素对5CSRTT中的准确度(正确百分比和命中百分比)的影响非常明显。星号(*)表示相对于溶媒的统计显著性。与溶媒D)图表相比,裸盖菇素0.05mg/kg还增加了低注意力队列中的反应速度。

具体实施方式

5HT(或血清素)受体

[0033] 5HT(或血清素)受体是一组G蛋白偶联受体(GPCR)和配体门控离子通道。5HT是5-羟基-色胺的缩写,血清素的化学名称:



[0034] 血清素受体被血清素(它们的天然配体)激活,并介导兴奋性和抑制性神经传递两者。它们调节许多神经递质的释放,包括谷氨酸、GABA、多巴胺、肾上腺素/去甲肾上腺素和乙酰胆碱,以及许多激素,包括催产素、催乳素、加压素、皮质醇、促肾上腺皮质激素和P物质。血清素受体影响各种生物和神经过程,例如攻击性、焦虑、食欲、认知、学习、记忆、情绪、恶心、睡眠和体温调节。

[0035] 5HT受体分为7个G蛋白偶联受体家族。5HT₁、5HT₂、5HT₃是主要的家族;其他5HT₄、5HT₅、5HT₆和5HT₇在大多数情况下以与5HT₁或5HT₂受体相似的方式工作。5HT受体与G蛋白一起工作以修饰离子通道或膜酶。

[0036] 在某些实施方案中,本文所述的制剂、组合物、方法等的5HT激动剂是5HT₁激动剂。5HT₁受体对血清素有很强的结合亲和力。通常,当血清素与5HT₁受体结合时,G蛋白被激活,打开离子通道并允许钾离子离开神经元。这通常导致神经元带更多负电荷,使得其更难触发动作电位,即血清素与5HT₁受体的结合是一种抑制作用。

[0037] 在一些优选的实施方案中,本文所述的制剂、组合物、方法等的5HT激动剂是5HT₂激动剂。在某些实施方案中,5HT₂激动剂对5HT₂受体具有相对高的亲和力(例如,相对于5HT₁受体和/或其他5HT受体,例如5HT₃、5HT₄、5HT₅、5HT₆、5HT₇或其全部或一些组合,例如2x、3x、5x、10x、20x、50x等更大的亲和力)。5HT₂受体对血清素具有更弱的亲和力。因此,血清素优先结合5HT₁受体,通常仅在5HT₁受体至少部分(或完全)饱和时才结合5HT₂受体。5HT₂受体的血清素结合通常激活关闭钾通道的G蛋白,导致钾离子积聚。这通常导致去极化,使其更容易到达神经元的兴奋阈。因此,当血清素与5HT₂受体结合时,它通常具有兴奋作用。

| 家族 | 类型 | 机制 | 潜能 |
|------------------|---|--------------------------------|-----|
| 5HT ₁ | 偶联蛋白 | 降低 cAMP 的细胞水平 | 抑制性 |
| 5HT ₂ | 偶联蛋白 | 增加 IP ₃ 和 DAG 的细胞水平 | 兴奋性 |
| 5HT ₃ | 配体门控 Na ⁺ 和 K ⁺ 阳离子通道 | 去极化质膜 | 兴奋性 |
| 5HT ₄ | 偶联蛋白 | 增加 cAMP 的细胞水平 | 兴奋性 |
| 5HT ₅ | 偶联蛋白 | 降低 cAMP 的细胞水平 | 抑制性 |
| 5HT ₆ | 偶联蛋白 | 增加 cAMP 的细胞水平 | 兴奋性 |
| 5HT ₇ | 偶联蛋白 | 增加 cAMP 的细胞水平 | 兴奋性 |

[0038] 七个血清素受体家族包括十四个受体亚型,分布在全身,如下表所示:

| 5HT受体 | 血管 | 中枢神经系统 | 外周神经系统 | 胃肠道 | 血小板 | 平滑肌 |
|-------|----|--------|--------|-----|-----|-----|
| 1A | ✓ | ✓ | | | | |
| 1B | ✓ | ✓ | | | | |
| 1D | ✓ | ✓ | | | | |
| 1E | ✓ | ✓ | | | | |
| 1F | | ✓ | | | | |
| 2A | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2B | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2C | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 3 | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| 4 | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| 5A | | ✓ | | | | |
| 5B | | | | | | |
| 6 | | ✓ | | | | |
| 7 | ✓ | ✓ | | ✓ | | |

5HT₂受体

[0039] 通常,5HT₂受体的特点是对血清素(和其他吲哚烷基胺)具有较低的亲和力,并且与信号转导的G_q/磷脂酶C通路相连。在各种情况下,此类受体通过三种不同的亚型介导各种生理和行为功能:5HT_{2A}、5HT_{2B}和5HT_{2C}。

| 受体 | 生理/行为功能 |
|-------------------|--|
| 5HT _{2A} | 成瘾、焦虑、食欲、认知、想象力、学习、记忆、情绪、知觉、性行为、睡眠、体温调节、血管收缩 |
| 5HT _{2B} | 焦虑、食欲、心血管功能、胃肠动力、睡眠、血管收缩 |
| 5HT _{2C} | 成瘾、焦虑、食欲、胃肠动力、运动、情绪、阴茎勃起、性行为、睡眠、体温调节、血管收缩 |

| 受体 | 作用于该受体的药物的使用 |
|-------------------|---|
| 5HT _{2A} | 抗精神病药、迷幻药、去甲肾上腺素能和特异血清素能抗抑郁剂 (NaSSAs)、安眠药 |
| 5HT _{2B} | 偏头痛 |
| 5HT _{2C} | 抗抑郁剂、促食欲药、厌食药、抗精神病药 |

| 受体 | 作用于受体的药物 |
|-------------------|--|
| | <u>激动剂</u> |
| 5HT _{2A} | 蟾毒色胺、麦角新碱、利舒脲、LSD、麦司卡林、肉豆蔻醚、二甲-4-羟色胺、裸盖菇素、DMT、DOM、PNU-22394、TFMPP、25I-NBOMe、2C-B、5-MeO-DMT、BZP |
| | <u>拮抗剂</u> |

非典型抗精神病药、氯氮平、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、阿立哌唑、阿塞那平、阿米替林、氯米帕明、赛庚啉、依利色林、依托哌酮、氟哌啶醇、羟嗪、伊洛哌酮、酮色林、美西麦角、米安色林、米氮平、奈法唑酮、哌马色林、苯噻啉、利坦色林、曲唑酮、育亨宾

激动剂

芬氟拉明、MDMA、去乙芬氟拉明、哌甲酯6-APB、BW-723C86、PNU-22394、Ro60-0175

5HT_{2B} 拮抗剂

阿戈美拉汀、阿塞那平、酮色林、美西麦角、利坦色林、替加色罗、育亨宾、BZP、RS-127、445

激动剂

阿立哌唑、麦角新碱、氯卡色林、曲唑酮

PNU-22394、Ro60-0175、TFMPP、YM-348、A-372、159、AL-38022A

拮抗剂

5HT_{2C} 阿戈美拉汀、阿米替林、阿塞那平、氯米帕明、氯氮平、赛庚啉、地美波林 (Dimebolin)、依托拉嗪、依托哌酮、氟西汀、氟哌啶醇、伊洛哌酮、酮色林、利舒脲、美西麦

角、米安色林、米氮平、奈法唑酮、奥氮平、帕罗西汀、喹硫平、利培酮、利坦色林、曲马多、曲唑酮、齐拉西酮、SB-242084

[0040] 5HT_{2A}是一种重要的兴奋性血清素受体亚型。在一些情况下,由受体介导的生理过程包括,作为非限制性实例:

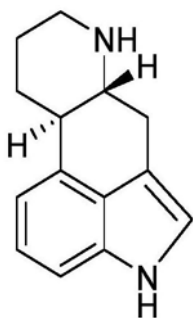
- 中枢神经系统——神经元兴奋、行为效应、学习、焦虑和促伤害感受 (pro-nociception)

- 平滑肌收缩 (在支气管和胃肠道)
- 血管收缩/血管舒张
- 血小板聚集
- 在记忆和学习中的作用
- 抗炎活性
- 激素 (催产素、催乳素、ACTH、皮质酮、肾素) 调节

- 情绪调节 (抑郁症患者比其他正常个体有更多的5HT_{2A}受体,这意味着5HT_{2A}参与抑郁症的发病机制)

[0041] 在一些情况下,5HT_{2A}激动的激动促进了涉及认知功能和社会互动的病症或其症状的治疗或管理,如介导认知功能和社会互动的大脑区域中5HT_{2A}受体的广泛定位所证明的。在一些情况下,其中涉及5HT_{2A}受体的病症包括但不限于,精神分裂症、抑郁症/自杀、焦虑、强迫症 (OCD)、双相情感障碍、注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、进食障碍如神经性厌食症、自闭症和自闭症谱系障碍、阿斯伯格综合症、神经精神疾病和障碍、性功能障碍如勃起功能障碍、神经退行性疾病、炎症性疾病、自身免疫疾病、代谢疾病如肥胖和糖尿病、中枢神经系统疾病、外周神经系统疾病、阿尔茨海默氏病、打鼾、睡眠呼吸暂停 (阻塞性睡眠呼吸暂停、中枢性睡眠呼吸暂停)、失眠、睡眠剥夺、不宁腿综合征、异睡症、噩梦、夜惊、梦游症、嗜睡症 (日间嗜睡)、发作性睡病和疼痛。

[0042] 在本文所述的任何组合物、制剂、方法、疗法等中使用任何合适的5HT (例如5HT₂, 例如5HT_{2A}) 激动剂。在一些优选的实施方案中,本文所述的制剂、组合物、方法等的5HT激动剂是5HT_{2A}激动剂。在某些实施方案中,5HT_{2A}激动剂对5HT_{2A}受体具有相对高的亲和力 (例如,相对于5HT₁、5HT₃、5HT₄、5HT₅、5HT₆、5HT₇、5HT_{2B}、5HT_{2C}或其全部或一些组合,例如2x、3x、5x、10x、20x、50x等更大的亲和力)。在一些情况下,5HT_{2A}激动剂增加额叶前皮质中的多巴胺水平。在某些实施方案中,本文提供的5HT_{2A}激动剂是以下类别的5HT_{2A}激动剂之一:麦角灵、色胺和苯乙胺。在具体的实施方案中,本文使用的5HT (例如,5HT_{2A}) 受体激动剂是麦角灵:



麦角灵

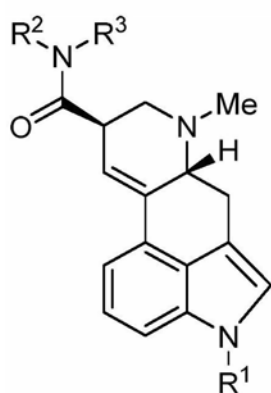
[0043] 在一些情况下,麦角新碱和麦角胺、合成衍生物包括催产剂甲基麦角新碱、抗偏头

痛药物双氢麦角胺和美西麦角、氢化麦角碱(甲磺酸双氢麦角碱、INN的混合物:甲磺酸麦角灵)和溴隐亭。在某些情况下,合成麦角灵包括培高利特和利舒脲。

[0044] 在某些情况下,麦角灵是麦角灵衍生物,例如麦角酰胺或肽生物碱,如下所述。在一些情况下,麦角灵是棒麦角素(实例包括羊茅麦角碱、烟曲霉文A、烟曲霉文B和烟曲霉文C)和不属于这些类别的其他衍生物,例如卡麦角林、培高利特、利舒脲。

麦角酰胺

[0045] 示例性的麦角酰胺包括麦碱(LSA、D-麦角酰胺)、麦角新碱(麦角巴辛)、麦角新碱(ME-277)、美西麦角(UML-491)、LSD(D-麦角酸二乙酰胺)、LSH(D-麦角酸 α -羟乙基酰胺)。下表总结了它们的结构式和关系。

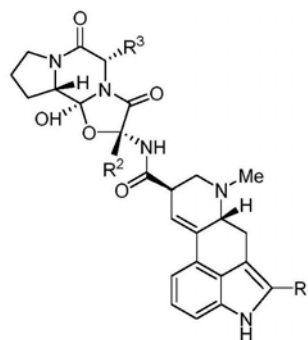


| 名称 | R ¹ | R ² | R ³ |
|--------|-----------------|--|---------------------------------|
| 麦碱 | H | H | H |
| 麦角新碱 | H | CH(CH ₃)CH ₂ OH | H |
| 甲基麦角新碱 | H | CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ OH | H |
| 美西麦角 | CH ₃ | CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ OH | H |
| LSD | H | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ |
| LSH | H | CH(OH)CH ₃ | H |

肽生物碱

[0046] 示例性的肽生物碱包括肽麦角生物碱(麦角肽(ergopeptine、ergopeptide)),其是含有三肽结构(连接在与麦角酸衍生物的酰胺基相同的位置处)的麦角灵衍生物,所述三肽结构包含脯氨酸和两个其他 α -氨基酸。实例包括:

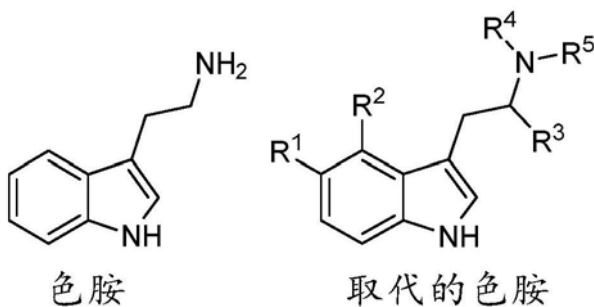
麦角毒碱(R²处的缬氨酸)-麦角克碱、麦角柯宁碱、 α -麦角隐亭、 β -麦角隐亭
 麦角胺(R²处的丙氨酸)-麦角胺、麦角缬氨酸、 α -麦角生碱、 β -麦角生碱



| 名称 | R ¹ | R ² | R ³ | R ³ 氨基酸 |
|--------|----------------|-----------------------------------|---|--------------------|
| 麦角克碱 | | CH(CH ₃) ₂ | 苄基 | 苯丙氨酸 |
| 麦角柯宁碱 | | CH(CH ₃) ₂ | CH(CH ₃) ₂ | 缬氨酸 |
| α-麦角隐亭 | | CH(CH ₃) ₂ | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | 亮氨酸 |
| β-麦角隐亭 | | CH(CH ₃) ₂ | (S)- CH(CH ₃)CH ₂ C H ₃ | 异亮氨酸 |
| 麦角胺 | | CH ₃ | 苄基 | 苯丙氨酸 |
| 麦角缬氨酸 | | CH ₃ | CH(CH ₃) ₂ | 缬氨酸 |
| α-麦角生碱 | | CH ₃ | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | 亮氨酸 |
| β-麦角生碱 | | CH ₃ | (S)- CH(CH ₃)CH ₂ C H ₃ | 异亮氨酸 |
| 溴隐亭 | Br | CH(CH ₃) ₂ | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | 亮氨酸 |

色胺

[0047] 色胺 (2-(1H-吲哚-3-基)乙胺) 包含衔接至氨基亚乙基的吲哚环。取代的色胺被任何合适的基团取代,例如在如下所示的吲哚环 (R¹、R²)、亚乙基链 (R³) 上和/或氨基 (R⁴、R⁵) 上被修饰,并且在本文统称为色胺。色胺的实例包括血清素、褪黑激素、裸盖菇素和N,N-二甲基色胺。此外,色胺结构可能包含更复杂化合物的一部分,例如:LSD、伊博格碱、帽柱木碱、育亨宾等。



色胺

取代的色胺

[0048] 作为非限制性实例,天然存在的取代的色胺的实例包括:

| 简称 / 通用 名称 | 全名 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 色胺 | 3-(2-氨基乙基)吲哚 2-(1H-吲哚-3-基)乙胺 | H | H | H | H | H |
| 蟾毒色胺 | 5-羟基- <i>N,N</i> -二甲基色 胺 | OH | H | H | CH ₃ | CH ₃ |
| <i>N</i> ω-甲基血 清素 (去甲蟾毒 色胺) | 5-羟基- <i>N</i> -甲基色胺 | OH | H | H | CH ₃ | H |
| 血清素 | 5-羟基色胺 | OH | H | H | H | H |
| NMT | <i>N</i> -甲基色胺 | H | H | H | H | CH ₃ |
| 5-MeO- NMT | 5-甲氧基- <i>N</i> -甲基色胺 | OC H ₃ | H | H | CH ₃ | H |
| DMT | <i>N,N</i> -二甲基色胺 | H | H | H | CH ₃ | CH ₃ |

| | | | | | | |
|------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|----------|-------------------------|-----------------|
| 5-溴-DMT | 5-溴- <i>N,N</i> -二甲基色胺 | Br | H | H | CH ₃ | CH ₃ |
| 5-MeO-DMT | 5-甲氧基- <i>N,N</i> -二甲基色胺 | OC H ₃ | H | H | CH ₃ | CH ₃ |
| 褪黑激素 | 5-甲氧基- <i>N</i> -乙酰基色胺 | OC H ₃ | H | H | C(O)C H ₃ | H |
| <i>N</i> -乙酰基血清素 | 5-羟基- <i>N</i> -乙酰基色胺 | OH | H | H | C(O)C H ₃ | H |
| Norbaeocystin | 4-磷酸氧基-色胺 | H | OPO 3H ₂ | H | H | H |
| Baeocystin | 4-磷酸氧基- <i>N</i> -甲基-色胺 | H | OPO 3H ₂ | H | CH ₃ | H |
| 裸盖菇素 | 4-磷酸氧基- <i>N,N</i> -二甲基色胺 | H | PO ₄ | H | CH ₃ | CH ₃ |
| 二甲-4-羟色胺 | 4-羟基- <i>N,N</i> -二甲基色胺 | H | OH | H | CH ₃ | CH ₃ |
| 色氨酸 | α -羧基色胺 | H | H | CO OH | H | H |

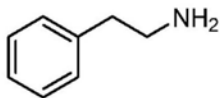
[0049] 作为非限制性实例,合成的取代色胺的实例包括:

| 简称 | 名称 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|-------------|--------------------|----------------|----------------|------------------------------------|---|---|
| α ET | α -乙基色胺 | H | H | CH ₂ CH ₃ | H | H |
| α MT | α -甲基色胺 | H | H | CH ₃ | H | H |
| DALT | <i>N,N</i> -二烯丙基色胺 | H | H | H | H ₂ C=CH- CH ₂ | H ₂ C=CH- CH ₂ |
| DET | <i>N,N</i> -二乙基色胺 | H | H | H | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ |
| DiPT | <i>N,N</i> -二异丙基色胺 | H | H | H | CH(CH ₃) ₂ | CH(CH ₃) ₂ |
| DPT | <i>N,N</i> -二丙基色胺 | H | H | H | CH ₂ CH ₂ C | CH ₂ CH ₂ C |

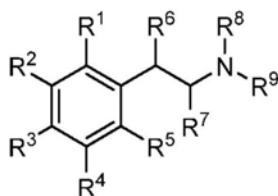
| | | | | | | |
|----------------|--|---|------------------------|-----------------|---|---|
| | | | | | H ₃ | H ₃ |
| 5-MeO- αMT | 5-甲氧基-α-甲基色 胺 | OCH ₃ | H | CH ₃ | H | H |
| 5-MeO- DALT | 5-甲氧基-N,N-二烯 丙基色胺 | OCH ₃ | H | H | H ₂ C=CH- CH ₂ | H ₂ C=CH- CH ₂ |
| 5-MeO- MALT | 5-甲氧基-N-甲基-N- 烯丙基色胺 | OCH ₃ | H | H | H ₂ C=CH- CH ₂ | CH ₃ |
| 4-HO- DET | 4-羟基-N,N-二乙基 色胺 | H | OH | H | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ |
| 4-AcO- DMT | 4-乙酰氧基-N,N-二 甲基色胺 | H | OCO CH ₃ | H | CH ₃ | CH ₃ |
| 4-HO- MET | 4-羟基-N-甲基-N-乙 基色胺 | H | OH | H | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ |
| 4-HO- DIPT | 4-羟基-N,N-二异丙 基色胺 | H | OH | H | CH(CH ₃) ₂ | CH(CH ₃) ₂ |
| 5-MeO- DIPT | 5-甲氧基-N,N-二异 丙基色胺 | OCH ₃ | H | H | CH(CH ₃) ₂ | CH(CH ₃) ₂ |
| 5-MeO- MiPT | 5-甲氧基-N,N-甲基 异丙基色胺 | OCH ₃ | H | H | CH ₃ | CH(CH ₃) ₂ |
| 4-HO- MiPT | 4-羟基-N-异丙基-N- 甲基色胺 | H | OH | H | CH(CH ₃) ₂ | CH ₃ |
| 舒马曲坦 | 5-(甲基氨基磺酰基 亚甲基)-N,N-二甲 基色胺 | CH ₂ SO ₂ NH CH ₃ | H | H | CH ₃ | CH ₃ |
| 佐米曲坦 | 5-(4-(S)-1,3-噁唑烷- 2-酮)-N,N-二甲基 胺 | CHNHC(O) OCH ₂ | H | H | CH ₃ | CH ₃ |

苯乙胺

[0050] 苯乙胺包含附接于氨基亚乙基的苯环；取代的苯乙胺任选地以任何合适的方式被取代，例如它们任选地通过在苯环(R¹, R², R³, R⁴和/或R⁵)、乙烯链(R⁶和/或R⁷)上和/或在氨基(R⁸和/或R⁹)上的取代修饰，如下所示。



苯乙胺



取代的苯乙胺

R^1, R^2, R^3, R^4 和/或 R^5 = 取代的苯基

R^6 和/或 R^7 = 取代的亚乙基

R^8 和/或 R^9 = 取代的氨基

[0051] 苯乙胺的实例包括但不限于下表中列出的那些：

| 简称 | 全名 | 取代 | | | 生物活性 |
|------------------|-----------------------|----|-----|----|-----------|
| | | 氨基 | 亚乙基 | 苯基 | |
| 苯丙胺 | α -甲基苯乙胺 | | ✓ | | 兴奋剂 |
| β -甲基苯乙胺 | β -甲基苯乙胺 | | ✓ | | 兴奋剂 |
| 甲氧麻黄酮 | 4-甲基甲卡西酮 | ✓ | ✓ | ✓ | 兴奋剂 |
| 乙卡西酮 | N-乙基卡西酮 | ✓ | ✓ | | 兴奋剂 |
| 麻黄碱/伪麻黄碱 | N-甲基- β -羟基安非他明 | ✓ | ✓ | | 兴奋剂；充血剂 |
| 甲基苯丙胺 | N-甲基安非他明 | ✓ | ✓ | | 兴奋剂；神经毒素 |
| 苯丁胺 | α -甲基安非他明 | | ✓ | | 兴奋剂、食欲减退药 |
| 奥替他明 | 2-甲基安非他明 | | ✓ | ✓ | 兴奋剂、食欲减退药 |
| 安非拉酮 (二乙胺苯丙酮) | N-二乙基- β -酮安非他明 | ✓ | ✓ | | 食欲减退药 |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|----------------------------------|
| 苯肾上腺素 | $\beta,3$ -二羟基- <i>N</i> -甲基 苯乙胺 | ✓ | ✓ | ✓ | 解充血药 |
| 哌甲酯 | <i>N</i> , α -丁烯- β -甲氧基 羰基苯乙胺 | ✓ | ✓ | | 兴奋剂； NDRI |
| 多巴胺 | 3,4-二羟基苯乙胺 | | | ✓ | 儿茶酚胺神 经递质 |
| 6-羟基多巴胺 | 2,4,5-三羟基苯乙胺 | | | ✓ | 神经毒剂 |
| 肾上腺素 (肾上腺素) | $\beta,3,4$ -三羟基- <i>N</i> -甲 基苯乙胺 | ✓ | ✓ | ✓ | 儿茶酚胺神 经递质 |
| 去甲肾上腺素 (Norepinephri ne、 Noradrenaline) | $\beta,3,4$ -三羟基苯乙胺 | | ✓ | ✓ | 儿茶酚胺神 经递质 |
| 对-章鱼胺 | $\beta,4$ -二羟基苯乙胺 | | ✓ | ✓ | 微量胺能 α - 肾上腺素受 体激动剂 |
| 沙丁胺醇 | $\beta,4$ -二羟基-3-羟基 甲基- <i>N</i> -叔丁基苯乙 胺 | ✓ | ✓ | ✓ | 短效 β_2 -肾 上腺素能激 动剂 |
| <i>N</i> -甲基苯乙胺 | <i>N</i> -甲基苯乙胺 | ✓ | | | 安非他明异 构体 |
| 去甲伪麻黄碱 | d- β -羟基安非他明 | | ✓ | | 释放剂 |
| 卡西酮 | β -酮非他明 (β - ketoamphetamine) | | ✓ | | 释放剂 |
| 甲卡西酮 | <i>N</i> -甲基卡西酮 | ✓ | ✓ | | 释放剂 |
| 安非他酮 | 3-氯- <i>N</i> -叔丁基- β -酮 安非他明 | ✓ | ✓ | ✓ | NDRI |
| 去甲芬氟拉明 | 3-三氟甲基-安非他 明 | | ✓ | ✓ | SSRA |

| | | | | | |
|-----------------------|------------------------------|---|---|---|------|
| 芬氟拉明 | 3-三氟甲基-N-乙基 安非他明 | ✓ | ✓ | ✓ | SSRA |
| 麦斯卡林 | 3,4,5-三甲氧基苯乙 胺 | | | ✓ | 迷幻剂 |
| Proscaline | 2-(3,5-二甲氧基-4- 丙氧基苯基)乙胺 | | | ✓ | 迷幻剂 |
| Metaescaline | 2-(3-乙氧基-4,5-二 甲氧基苯基)乙胺 | | | ✓ | 迷幻剂 |
| Allylescaline | 4-烯丙氧基-3,5-二 甲氧基苯基乙胺 | | | ✓ | 迷幻剂 |
| Methallylescali ne | 4-甲基烯丙氧基- 3,5-二甲氧基苯乙 胺 | | | ✓ | 迷幻剂 |
| Asymbescaline | 3,4-二乙氧基-5-甲 氧基苯乙胺 | | | ✓ | 迷幻剂 |

[0052] 在某些实施方案中,本文所述的组合物或制剂包含抗抑郁剂。类似地,在一些实施方案中,本文提供的治疗方法包括施用抗抑郁剂,例如利用本文所述的制剂或组合物。在某些情况下,抗抑郁剂分为三个家族:单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、三环类和选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)。通常,SSRI通过突触前神经元减少血清素再吸收而工作。因此,更多的血清素在突触间隙中停留更长的时间段,以补偿较低水平的血清素。SSRI通常具有比MAOI或三环类更少的副作用。值得注意的是,SSRI通常只阻断血清素再摄取泵,与三环类不同,其也会阻断去甲肾上腺素再摄取泵。然而,通常,它们确实间接影响去甲肾上腺素,因为去甲肾上腺素水平与血清素水平密切相关;提高血清素水平自动提高去甲肾上腺素水平。

[0053] 作为非限制性的实例,选择性血清素再摄取抑制剂的实例包括氟西汀(PROZAC®)、西酞普兰(CELEXA®)、氟伏沙明(LUVOX®)、舍曲林(ZOLOFT®)和帕罗西汀(PAXIL®)。

[0054] 在某些实施方案中,本文描述了药物组合物,其包含5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药,此类试剂在本文中统称为5HT受体激动剂。在一些情况下,5HT受体激动剂的药物组合物或制剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药具有增强的生物利用度和功效、具有较低的施用剂量、较低的细胞毒性和/或具有降低的副作用。

治疗方法

[0055] 本文提供了用于管理病症或病况以及治疗病症或病况的症状的方法,包括施用一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。该方法提供了改进的剂量和施用,使得有此需要的受试者能实现增强的生物利用度和功效。

[0056] 本文进一步提供了在有此需要的受试者中管理神经病况或其症状的方法,包括向该受试者施用包含治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0057] 本文进一步提供了治疗患有神经系统病况的受试者的神经系统病况症状的方法,包括向该受试者施用包含治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0058] 本文进一步提供了治疗易患有神经系统病况的受试者的神经系统病况症状的方法,包括向该受试者施用包含治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0059] 本文进一步提供了用于管理神经系统病症或病况的方法,包括施用一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。本文进一步提供了用于治疗神经系统病症或病况的症状的方法,包括施用一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0060] 本文进一步提供了在有此需要的受试者中管理神经病况或其症状的方法,包括向该受试者施用包含治疗有效量的一种或多种5HT2受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0061] 本文进一步提供了其中5HT受体激动剂是5HT2受体激动剂的方法。本文进一步提供了其中5HT2受体激动剂是5HT2A受体激动剂、5HT2B受体激动剂和/或5HT2C受体激动剂的方法。

[0062] 在一些实施方案中,可以向有此需要的个体施用任何合适剂量的5HT受体激动剂,例如施用约0.1mg至约10mg或约10mg至约50mg。在某些实施方案中,5HT受体激动剂以在至少12小时、至少24小时、至少48小时、至少72小时、至少96小时的时间段内或任何合适或期望的时间段内提供至少一些活性物质释放的剂型施用。

[0063] 本文进一步提供了其中5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg至约10mg、约0.2mg至约5mg、约10mg至约50mg等)的量存在的方法。本文进一步提供了其中5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约10mg的量存在的方法。本文进一步提供了其中5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约20mg的量存在的方法。本文进一步提供了其中5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约30mg的量存在的方法。本文进一步提供了其中5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约40mg的量存在的方法。本文进一步提供了其中5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约50mg的量存在的方法。

[0064] 本文进一步提供了其中以不足以提供不良副作用例如致幻体验的量向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的方法。

[0065] 本文进一步提供了其中以提供约0.1ng/mL或更高且小于6ng/mL(例如,至少0.5ng/mL且小于6ng/mL、约1ng/mL至约5.5ng/mL、约2ng/mL至约5ng/mL等)的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血

浆浓度(C_{\max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂(例如,裸盖菇素)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物(例如,二甲-4-羟色胺、裸盖菇素的活性代谢物)、衍生物或前药的方法。

[0066] 在一些实施方案中,本文提供的方法包括提供5HT受体激动剂(例如,以足够的剂量和合适的制剂)以提供(例如)最低治疗浓度的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药持续至少12小时、至少24小时、至少36小时、至少48小时、至少72小时、至少96小时等。

[0067] 在本文提供的各种实施方案中,5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以任何合适的频率施用。在一些情况下,施用是每天、每隔一天、约每周两次、每周至少三次(例如,施用五天、休息两天),或任何合适的时间表。

[0068] 在一些实施方案中,本文还提供了一种在有此需要的受试者中管理神经病况或其一种或多种症状的方法,包括向该受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:a)治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药;和b)药学上可接受的赋形剂;其中以不足以提供不良副作用例如致幻体验的量向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0069] 在一些实施方案中,本文还提供了一种治疗患有或易患有神经病况的受试者的神经病况的症状的方法,包括向该受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:a)治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药;和b)药学上可接受的赋形剂;其中以不足以提供不良副作用例如致幻体验的量向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0070] 在一些实施方案中,5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg至约10mg、约0.2mg至约5mg、约10mg至约50mg等)的量存在。在一些实施方案中,5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约0.1mg至约2mg的量存在。在一些实施方案中,5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约1mg至约15mg的量存在。在一些实施方案中,药物组合物是低剂量药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物包含控释组分。在一些实施方案中,药物组合物包含控释组分和速释组分。

[0071] 在一些实施方案中,以不足以提供6ng/mL或更高的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{\max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在一些实施方案中,以提供约0.1ng/mL或更高且小于6ng/mL(例如,至少0.5ng/mL且小于6ng/mL、约1ng/mL至约5.5ng/mL、约2ng/mL至约5ng/mL等)的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{\max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在一些实施方案中,以在至少6小时(例如,至少12小时、至少24小时、至少36小时、至少48小时、至少72小时、至少96小时、至少120小时、至少144小时等)后提供至少0.1ng/mL(例如,至少0.2ng/mL、至少

0.3ng/mL、至少0.5ng/mL等)的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的血浆浓度的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0072] 在一些实施方案中,5HT受体激动剂是5HT₂受体激动剂。在一些实施方案中,5HT受体激动剂是裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在一些实施方案中,5HT受体激动剂是二甲-4-羟色胺或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0073] 在一些实施方案中,药物组合物进一步包含一种或多种选自表面活性剂、防腐剂、调味剂、甜味剂和消泡剂的试剂。在一些实施方案中,药物组合物是口服制剂、颊制剂、鼻制剂或吸入制剂。在一些实施方案中,药物组合物呈选自喷射剂(spray)、气雾剂(aerosol)、雾剂(mist)、喷雾剂(nebulae)、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、油膏剂、溶液剂、混悬剂、酏剂、贴剂和雾化蒸气的形式。

[0074] 在一些实施方案中,药物组合物进一步包含有效量的第二试剂。在一些实施方案中,第二试剂是血管扩张剂或血管收缩剂。在一些实施方案中,血管收缩剂是肾上腺素、去氧肾上腺素、甲氧胺、去甲肾上腺素、佐米曲坦、四氢唑啉、萘甲唑啉或其组合。在一些实施方案中,第二试剂是兴奋剂、抗组胺剂、止吐剂、抗抑郁剂、抗炎剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参、麦角酸二乙酰胺或其组合。在一些实施方案中,第二试剂是5HT受体拮抗剂。在一些实施方案中,第二试剂是抗精神病药。在一些实施方案中,抗精神病药是奥氮平、氯氮平、利培酮、帕利哌酮、阿立哌唑、喹硫平、伊洛哌酮、齐拉西酮、阿塞那平、鲁拉西酮、齐派思酮、氨磺必利、氯噻平、莫沙帕明、哌罗匹隆、舒必利、佐替平、氟哌啶醇、苯哌利多、洛沙平、吗茛酮、匹莫齐特、甲硫达嗪、美索达嗪、替沃噻吨、氯普噻吨、氟非拉嗪、三氟拉嗪、氯丙嗪、奋乃静、普鲁氯嗪、氟哌利多和珠氯噻醇。在一些实施方案中,第二试剂是去甲肾上腺素调节剂、 α 肾上腺素能激动剂(例如,可乐定)、 β 肾上腺素能拮抗剂(例如,普萘洛尔)或其任何组合。在一些实施方案中,第二试剂与药物组合物同时、顺序或交替施用。在一些实施方案中,第二试剂与药物组合物同时、顺序或交替施用。

[0075] 在一些实施方案中,首先施用药物组合物并且在后续次施用药物组合物之前施用第二试剂至少一次。在一些实施方案中,首先施用药物组合物并且在后续次施用药物组合物之前施用第二试剂多于一次。在一些实施方案中,向有此需要的受试者施用药物组合物的频率不超过每天一次(例如,频率不超过每隔一天一次、频率不超过每隔两天一次、频率不超过每周两次,频率不超过每周一次、频率不超过每两周一次等)。在一些实施方案中,将药物组合物每天一次、每隔一天、每周三次、每周两次、每周一次、每隔一周、每月两周、每月三周、每月一次,每月两次或每月三次施用给有此需要的受试者。在一些实施方案中,将药物组合物大约每天施用一次。在一些实施方案中,将药物组合物大约每隔一天施用。在一些实施方案中,将药物组合物大约每周施用一次。在一些实施方案中,将药物组合物大约每两周或更长时间施用一次。在一些实施方案中,将药物组合物施用至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、18个月、2年或3年。

[0076] 在一些实施方案中,神经病况是神经病症。在一些实施方案中,神经病况是神经认知障碍。在一些实施方案中,神经病况的症状是身体、行为、情绪、精神或其组合。在一些实

施方案中,神经病况是成瘾病症。在一些实施方案中,成瘾病症是酗酒、药物滥用、吸烟或肥胖。在一些实施方案中,神经病况是进食障碍或听觉障碍。在一些实施方案中,神经病况是疼痛(例如,慢性疼痛)。在一些实施方案中,神经病况是抑郁症、双相情感障碍、焦虑、社交焦虑、创伤后应激障碍(PTSD)、惊恐障碍、恐惧症、精神分裂症、精神病或反社会性人格障碍。在一些实施方案中,神经病况是冲动性障碍。在一些实施方案中,冲动性障碍是注意力缺陷多动障碍(ADHD)、注意力缺陷障碍(ADD)、图雷特综合征或自闭症。在一些实施方案中,神经病况是强迫性障碍。在一些实施方案中,强迫性障碍是强迫症(OCD)、赌博障碍或异常性行为。在一些实施方案中,神经病况是人格障碍。在一些实施方案中,人格障碍是品行障碍、反社会人格或攻击性行为。

口服制剂

[0077] 在一些实施方案中,本文描述的是包含5HT受体激动剂活性成分的组合物和制剂。在一些实施方案中,包含5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的制剂具有增强的生物利用度和功效,具有较低的施用剂量,较低的细胞毒性,并且具有降低的副作用。

[0078] 在一些实施方案中,组合物或制剂是口服制剂。在一些情况下,包含5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的口服制剂具有增强的生物利用度和功效,具有较低的施用剂量,较低的细胞毒性,并且具有降低的副作用。

[0079] 在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂选自填料、粘合剂、悬浮剂、崩解剂、润滑剂及其组合。

[0080] 在一些实施方案中,组合物或制剂(例如,口服组合物或制剂)包含填料。在一些实施方案中,填料的量为约10重量%至约20重量%。在一些实施方案中,填料的量为约10重量%至约40重量%。在一些实施方案中,填料的量为约20重量%至约40重量%。在一些实施方案中,填料的量为约10%w/w、约11%w/w、约12%w/w、约13%w/w、约14%w/w、约15%w/w、约16%w/w、约17%w/w、约18%w/w、约19%w/w、约20%w/w、约21%w/w、约22%w/w、约23%w/w、约24%w/w、约25%w/w、约26%w/w、约27%w/w、约28%w/w、约29%w/w、约30%w/w、约31%w/w、约32%w/w、约33%w/w、约34%w/w、约35%w/w、约36%w/w、约37%w/w、约38%w/w、约39%w/w或约40%w/w。

[0081] 在一些实施方案中,组合物或制剂(例如,口服组合物或制剂)包含粘合剂。在一些实施方案中,粘合剂的量为约5重量%至约15重量%。在一些实施方案中,粘合剂的量为约5重量%至约25重量%。在一些实施方案中,粘合剂的量为约15重量%至约25重量%。在一些实施方案中,粘合剂的量为约5%w/w、约6%w/w、约7%w/w、约8%w/w、约9%w/w、约10%w/w、约11%w/w、约12%w/w、约13%w/w、约14%w/w、约15%w/w、约16%w/w、约17%w/w、约18%w/w、约19%w/w、约20%w/w、约21%w/w、约22%w/w、约23%w/w、约24%w/w或约25%w/w。

[0082] 在一些实施方案中,组合物或制剂(例如,口服组合物或制剂)包含悬浮剂。在一些实施方案中,悬浮剂的量为约2重量%至约3重量%。在一些实施方案中,悬浮剂的量为约2重量%至约4重量%。在一些实施方案中,悬浮剂的量为约1重量%至约5重量%。在一些实施方案中,悬浮剂的量为约1%w/w、约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.6%w/w、约1.7%w/w、约1.8%w/w、约1.9%w/w、约2%w/w、约2.1%w/w、约

2.2%w/w、约2.3%w/w、约2.4%w/w、约2.5%w/w、约2.6%w/w、约2.7%w/w、约2.8%w/w、约2.9%w/w、约3%w/w、约3.1%w/w、约3.2%w/w、约3.3%w/w、约3.4%w/w、约3.5%w/w、约3.6%w/w、约3.7%w/w、约3.8%w/w、约3.9%w/w、约4%w/w、约4.1%w/w、约4.2%w/w、约4.3%w/w、约4.4%w/w、约4.5%w/w、约4.6%w/w、约4.7%w/w、约4.8%w/w、约4.9%w/w或约5%w/w。

[0083] 在一些实施方案中,组合物或制剂(例如,口服组合物或制剂)包含崩解剂。在一些实施方案中,崩解剂的量为约2重量%至约3重量%。在一些实施方案中,崩解剂的量为约2重量%至约4重量%。在一些实施方案中,崩解剂的量为约1重量%至约5重量%。在一些实施方案中,崩解剂的量为约1%w/w、约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.6%w/w、约1.7%w/w、约1.8%w/w、约1.9%w/w、约2%w/w、约2.1%w/w、约2.2%w/w、约2.3%w/w、约2.4%w/w、约2.5%w/w、约2.6%w/w、约2.7%w/w、约2.8%w/w、约2.9%w/w、约3%w/w、约3.1%w/w、约3.2%w/w、约3.3%w/w、约3.4%w/w、约3.5%w/w、约3.6%w/w、约3.7%w/w、约3.8%w/w、约3.9%w/w、约4%w/w、约4.1%w/w、约4.2%w/w、约4.3%w/w、约4.4%w/w、约4.5%w/w、约4.6%w/w、约4.7%w/w、约4.8%w/w、约4.9%w/w或约5%w/w。

[0084] 在一些实施方案中,组合物或制剂(例如,口服组合物或制剂)包含润滑剂。在一些实施方案中,润滑剂的量为约2重量%至约3重量%。在一些实施方案中,润滑剂的量为约2重量%至约4重量%。在一些实施方案中,润滑剂的量为约1重量%至约5重量%。在一些实施方案中,润滑剂的量为约1%w/w、约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.6%w/w、约1.7%w/w、约1.8%w/w、约1.9%w/w、约2%w/w、约2.1%w/w、约2.2%w/w、约2.3%w/w、约2.4%w/w、约2.5%w/w、约2.6%w/w、约2.7%w/w、约2.8%w/w、约2.9%w/w、约3%w/w、约3.1%w/w、约3.2%w/w、约3.3%w/w、约3.4%w/w、约3.5%w/w、约3.6%w/w、约3.7%w/w、约3.8%w/w、约3.9%w/w、约4%w/w、约4.1%w/w、约4.2%w/w、约4.3%w/w、约4.4%w/w、约4.5%w/w、约4.6%w/w、约4.7%w/w、约4.8%w/w、约4.9%w/w或约5%w/w。

[0085] 在一些实施方案中,组合物或制剂(例如,口服组合物或制剂)包含表面活性剂。在一些实施方案中,表面活性剂的量为约0.1重量%至约2重量%。在一些实施方案中,表面活性剂的量为约0.1重量%至约5重量%。在一些实施方案中,表面活性剂的量为约1重量%至约15重量%。在一些实施方案中,表面活性剂的量为约0.5%w/w、约0.6%w/w、约0.7%w/w、约0.8%w/w、约0.9%w/w、约1%w/w、约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.6%w/w、约1.7%w/w、约1.8%w/w、约1.9%w/w、约2%w/w、约2.1%w/w、约2.2%w/w、约2.3%w/w、约2.4%w/w、约2.5%w/w、约2.6%w/w、约2.7%w/w、约2.8%w/w、约2.9%w/w、约3%w/w、约3.1%w/w、约3.2%w/w、约3.3%w/w、约3.4%w/w、约3.5%w/w、约3.6%w/w、约3.7%w/w、约3.8%w/w、约3.9%w/w、约4%w/w、约4.1%w/w、约4.2%w/w、约4.3%w/w、约4.4%w/w、约4.5%w/w、约4.6%w/w、约4.7%w/w、约4.8%w/w、约4.9%w/w、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%或约15%。

[0086] 在一些实施方案中,表面活性剂的量为约0.5重量%至约5重量%。在一些实施方案中,表面活性剂的量为约0.5重量%。在一些实施方案中,表面活性剂的量为约1重量%。在一些实施方案中,表面活性剂的量为约2重量%。在一些实施方案中,表面活性剂的量为

约3重量%。在一些实施方案中,表面活性剂的量为约4重量%。在一些实施方案中,表面活性剂的量为约7重量%至约15重量%。在一些实施方案中,表面活性剂的量为约0.5重量%至约2重量%。

双层制剂

[0087] 在一些实施方案中,组合物或制剂是或包含双层制剂(例如,口服剂型)。在一些情况下,包含5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的双层制剂具有增强的生物利用度和功效,具有较低的施用剂量,较低的细胞毒性,和/或具有降低的副作用。

[0088] 在一些实施方案中,双层制剂是包含(例如,速释或控释)顶层或包衣和控释核的口服剂型,例如其中(i)顶层或包衣,或(ii)控释核中的至少一个包含5HT(例如,5HT₂)受体激动剂。在具体情况下,(例如,速释或控释)顶层或包衣和控释核均包含5HT(例如,5HT₂)受体激动剂,所述核和包衣5HT受体激动剂相同或不同。在(i)顶层或包衣和(ii)核中的任一者或两者中考虑了另外的试剂,例如本文所述的任何另外的试剂(例如,兴奋剂、抗组胺药、止吐药、抗抑郁剂、抗炎剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参、色氨酸、麦角酸二乙酰胺、5HT受体拮抗剂,或其任何组合)。

控释包衣制剂

[0089] 在一些实施方案中,至少一个(例如,控释)包衣(例如,至少部分地或完全地)围绕口服剂型的核。在某些实施方案中,控释包衣是稳定控释整体包衣,其通过包括用包衣组合物包衣核以形成具有中间包衣的包衣核,和固化包衣核以形成稳定控释的包衣的方法形成。在至少一个实施方案中,包衣组合物包含不含任何官能团的中性酯共聚物的水性分散体、熔点为至少55℃的聚乙二醇和一种或多种第二药学上可接受的赋形剂。在一些情况下,固化在至少等于或大于聚乙二醇的熔点的温度下进行。在至少一个实施方案中,稳定控释包衣包含没有任何官能团的中性酯共聚物、熔点至少为55℃的聚乙二醇和一种或多种第二药学上可接受的赋形剂。

[0090] 在某些实施方案中,包衣组合物(例如,用于形成包衣)包含不含任何官能团的中性酯共聚物的水性分散体。在一些实施方案中,不含任何官能团的中性酯共聚物的水性分散体是丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体。丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体的非限制性实例包括基于丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的中性共聚物的30%水性分散体(例如Eudragit® NE30D)、基于丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的中性共聚物的40%水性分散体(例如,Eudragit® NE40D)、Eudragit® NM30D、Kollicoat® EMM30D及其组合。在至少一个实施方案中,用于控释包衣组合物的不含任何官能团的中性酯共聚物是Eudragit® NE30D、Eudragit® NE40D或其混合物。在某些实施方案中,不含任何官能团的中性酯共聚物可以以包衣组合物的约1重量%至约35重量%的量存在,这取决于所使用的治疗活性剂和期望的控释曲线。在某些实施方案中,不含任何官能团的中性酯共聚物以包衣干重计为约20%至约99.5%的量存在。在其他实施方案中,不含任何官能团的中性酯共聚物以包衣干重计为约25%至约60%的量存在。仍在其他实施方案中,不含任何官能团的中性酯共聚物以包衣干重计为约37%至约50%的量存在。在一些实施方案中,不含任何官能团的中性酯共聚物以包衣干重计为约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约

43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%和约49%的量存在。在某些实施方案中,不含任何官能团的中性酯共聚物以片剂干重计为约0.4%至约39.8%的量存在于包衣组合物中。在其他实施方案中,以片剂干重计为约0.8%至约24%的量。在一些其他实施方案中,不含任何官能团的中性酯共聚物以片剂干重计为约2%至约5.5%的量存在于包衣组合物中,例如以片剂干重计为约2.1%、约2.2%、约2.3%、约2.4%、约2.5%、约2.6%、约2.7%、约2.8%、约2.9%、约3%、约3.1%、约3.2%、约3.3%、约3.4%、约3.5%、约3.6%、约3.7%、约3.8%、约3.9%、约4%、约4.1%、约4.2%、约4.3%、约4.4%、约4.5%、约4.6%、约4.7%、约4.8%、约4.9%、约5%、约5.1%、约5.2%、约5.3%、约5.4%。

[0091] 在一些实施方案中,控释剂型在吸水时不会以尺寸不受限制的方式溶胀。在某些实施方案中,控释剂型在吸水时以尺寸受限的方式发生一些溶胀。在某些实施方案中,控释包衣在吸水时限制剂型的溶胀。

[0092] 在某些实施方案中,包衣组合物包含例如具有至少约55℃的熔点的聚乙二醇。在一些实施方案中,具有至少约55℃的熔点的聚乙二醇是具有平均分子量范围为约4,000道尔顿至约35,000道尔顿的聚乙二醇。具有至少约55℃的熔点的聚乙二醇的非限制性实例包括,作为非限制性实例,聚乙二醇4000、聚乙二醇4600、聚乙二醇6000、聚乙二醇8000、聚乙二醇10000、聚乙二醇12000、聚乙二醇20000、聚乙二醇35000、或其混合物。在某些实施方案中,聚乙二醇选自聚乙二醇6000、聚乙二醇8000、聚乙二醇10000、聚乙二醇12000、及其混合物。在至少一个实施方案中,包衣组合物中使用的聚乙二醇是聚乙二醇8000。在某些实施方案中,聚乙二醇可以以包衣组合物的约0.1重量%至约10重量%的量存在。在某些实施方案中,聚乙二醇以包衣干重计为约0.5%至约28%的量存在。在其他实施方案中,聚乙二醇以包衣干重计为约4%至约17%的量存在。仍在其他实施方案中,聚乙二醇以包衣干重计为约7.2%至约15.2%的量存在,例如以包衣干重计为约7.3%、约7.4%、约7.5%、约7.6%、约7.7%、约7.8%、约7.9%、约8%、约8.1%、约8.2%、约8.3%、约8.4%、约8.5%、约8.6%、约8.7%、约8.8%、约8.9%、约9%、约9.1%、约9.2%、约9.3%、约9.4%、约9.5%、约9.6%、约9.7%、约9.8%、约9.9%、约10%、约10.1%、约10.2%、约10.3%、约10.4%、约10.5%、约10.6%、约10.7%、约10.8%、约10.9%、约11%、约11.1%、约11.2%、约11.3%、约11.4%、约11.5%、约11.6%、约11.7%、约11.8%、约11.9%、约12%、约12.1%、约12.2%、约12.3%、约12.4%、约12.5%、约12.6%、约12.7%、约12.8%、约12.9%、约13%、约13.1%、约13.2%、约13.3%、约13.4%、约13.5%、约13.6%、约13.7%、约13.8%、约13.9%、约14%、约14.1%、约14.2%、约14.3%、约14.4%、约14.5%、约14.6%、约14.7%、约14.8%、约14.9%、约15%和约15.1%。在某些实施方案中,聚乙二醇以片剂干重计为约0.1%至约11.2%的量存在于包衣组合物中。在其他实施方案中,聚乙二醇以片剂干重计为约0.1%至约8%的量存在于包衣组合物中。仍在其他实施方案中,聚乙二醇以片剂干重计为约0.2%至约2.8%的量存在于包衣组合物中,例如以片剂干重计为约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1.1%、约1.2%、约1.3%、约1.4%、约1.5%、约1.6%、约1.7%、约1.8%、约1.9%、约2%、约2.1%、约2.2%、约2.3%、约2.4%、约2.5%、约2.6%和约2.7%。具有至少约55℃的熔点的其他合适的聚乙二醇衍生物可以是但不限于泊洛沙姆188、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、聚氧化乙烯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯及其混合物。

[0093] 除了共聚物和聚乙二醇之外,包衣组合物任选地包含一种或多种其他药学上可接受的赋形剂。赋形剂可以包括但不限于,抗粘剂、乳化剂、消泡剂、亲水剂、调味剂、着色剂、甜味剂等,及其任何组合。在一些实施方案中,赋形剂可能以一系列方式影响包衣的性质,因此包衣制剂中使用的许多物质可能被描述为多功能的。技术人员会根据他们的技术知识知道哪些药学上可接受的赋形剂适用于期望的控释包衣组合物。

[0094] 在一些实施方案中,亲水剂包含在本文所述的组合物、制剂、核或包衣中,例如以在与胃肠液接触时促进包衣的润湿。作为非限制性实例,此类亲水剂包括亲水性水溶性聚合物,例如羟丙基甲基纤维素(HPMC)(例如,Pharmacoat® 606或羟丙甲纤维素)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(Povidone®或 Kollidon®)、聚乙烯醇、聚氧化乙烯、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(Kollidon® VA64)、聚乙二醇-聚乙烯醇共聚物(Kollicoat® Ir)、其共聚物、及其组合。在至少一个实施方案中,HPMC是包衣组合物中使用的亲水剂。在某些实施方案中,亲水剂包括pH依赖性聚合物,其非限制性实例包括:醋酸邻苯二甲酸纤维素(例如,Aquacoat® CPD);偏苯三酸乙酸纤维素,聚(甲基丙烯酸,丙烯酸乙酯)1:1(例如,Eudragit® L30D-55); Kollicoat® MAE 30D;聚(甲基丙烯酸,丙烯酸乙酯)1:1(例如,Eudragit® L100-55); Kollicoat® MAE 30DP; Eudragit® FS 30D;醋酸琥珀羟丙甲纤维素LF、MF、HF等级(例如,AQOAT®)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯及其混合物。如果要在包衣组合物中包含亲水剂,则试剂以任何合适的量存在,例如在某些实施方案中,以包衣组合物的重量计为约0.1%至约10%的量存在。在其他实施方案中,按包衣组合物的重量计为约0.1%至约5%,并且仍在其他实施方案中,按包衣组合物的重量计为约0.1%至约3%。在某些实施方案中,亲水剂以包衣干重计为大于约0%至约35%的量存在。在其他实施方案中,亲水剂以包衣干重计为约8%至约30%的量存在。仍在其他实施方案中,亲水剂以包衣干重计为约12%至约26%的量存在,例如,以包衣干重计为约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%和约25%的量存在。在某些实施方案中,亲水剂以片剂干重计为约0%至约14%的量;在其他实施方案中,以片剂干重计为约0.2%至约6%的量;并且仍在其他实施方案中,以片剂干重计为约0.8%至约2.5%的量;例如,以片剂干重计为约0.9%、约1%、约1.1%、约1.2%、约1.3%、约1.4%、约1.5%、约1.6%、约1.7%、约1.8%、约1.9%、约2%、约2.1%、约2.2%、约2.3%和约2.4%存在于包衣制剂中。

[0095] 在一些情况下,聚合物膜的粘性对于剂型的包衣和随后的固化步骤(包衣后热处理)很重要。在一些情况下,在用纤维素或丙烯酸聚合物包衣期间,可能会发生不希望的、有时是不可逆的几个颗粒或珠粒或在最坏情况下整个批次的团聚,尤其是在较高的产品加工温度下。因此,在一些实施方案中,向包衣制剂中添加抗粘剂是合乎需要的。任选使用的抗粘剂包括但不限于己二酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、氢化植物油、sterotex、单硬脂酸甘油酯、滑石(例如滑石400)、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、月桂基硫酸镁及其混合物。在至少一种实施方案中,滑石(例如滑石400)用作抗粘剂。在一些情况下,滑石还起到润湿剂的作用。在一些实施方案中,使用抗粘剂的混合物。在包衣组合物中使用任何合适量的抗粘

剂,例如为包衣分散体的约1重量%至约15重量%,并且在某些实施方案中为包衣分散体的约1重量%至约7重量%。在某些实施方案中,抗粘剂以包衣干重计为大于约0%至约50%的量存在。在其他实施方案中,抗粘剂以包衣干重计为约2%至约40%的量存在。仍在其他实施方案中,抗粘剂以包衣干重计为约10%至约30%的量存在;例如,以包衣干重计为约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%和约29%。在某些实施方案中,抗粘剂以片剂干重计为约0%至约20%的量;在其他实施方案中,以片剂干重计为约0%至约12%的量;并且仍在其他实施方案中,以片剂干重计为约0.6%至约7%;例如、以片剂干重计为约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1.1%、约1.2%、约1.3%、约1.4%、约1.5%、约1.6%、约1.7%、约1.8%、约1.9%、约2%、约2.1%、约2.2%、约2.3%、约2.4%、约2.5%、约2.6%、约2.7%、约2.8%、约2.9%、约3%、约3.1%、约3.2%、约3.3%、约3.4%、约3.5%、约3.6%、约3.7%、约3.8%、约3.9%、约4%、约4.1%、约4.2%、约4.3%、约4.4%、约4.5%、约4.6%、约4.7%、约4.8%、约4.9%、约5%、约5.1%、约5.2%、约5.3%、约5.4%、约5.5%、约5.6%、约5.7%、约5.8%、约5.9%、约6%、约6.1%、约6.2%、约6.3%、约6.4%、约6.5%、约6.6%、约6.7%、约6.8%和约6.9%存在于包衣制剂中。

[0096] 在某些实施方案中,本文所述的组合物、制剂、核或包衣包含消泡剂,例如作为非限制性实例,硅油、二甲基硅油(例如,二甲基硅油乳液)及其混合物。在至少一个实施方案中,消泡剂是二甲基硅油。如果存在,消泡剂以任何合适的量使用,例如以包衣组合物重量计为多达约0.5%的量,并且在某些其他实施方案中以包衣组合物重量计为约0.1%至约0.4%的量。在某些实施方案中,消泡剂以包衣干重计为大于约0%至约3%的量存在。在其他实施方案中,消泡剂以包衣干重计为约0.4%至约2%的量存在。仍在其他实施方案中,消泡剂以包衣干重计为约0.8%至约1.5%的量存在,例如以包衣干重计为约0.9%、约1%、约1.1%、约1.2%、约1.3%和约1.4%。在某些实施方案中,消泡剂以片剂干重计为约0%至约1.2%的量;在其他实施方案中,以片剂干重计为约0%至约0.8%的量;并且仍在其他实施方案中,以片剂干重计为约0%至约0.2%的量;例如,以片剂干重计为约0.01%、约0.02%、约0.03%、约0.04%、约0.05%、约0.06%、约0.07%、约0.08%、约0.09%、约0.10%、约0.11%、约0.12%、约0.13%、约0.14%、约0.15%、约0.16%、约0.17%、约0.18%和约0.19%的量存在于包衣制剂中。

[0097] 在一些实施方案中,乳化剂(也称为emulsifier或emulgent)包含在本文所述的组合物、制剂、核或包衣中,例如以促进包衣制造期间的实际乳化,和/或在产品货架期期间提供乳液稳定性。在一些情况下,合适的乳化剂包括但不限于,天然存在的材料及其半合成衍生物,例如多糖,以及甘油酯、纤维素醚、脱水山梨糖醇酯和聚山梨醇酯。混合物是可操作的。在至少一个实施方案中,所使用的乳化剂是聚山梨醇酯80(聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)(例如TWEEN® 80)。如果存在,一种或多种乳化剂在某些实施方案中可以以包衣组合物的重量计为大于0%至约0.5%的量存在。在至少一个实施方案中,乳化剂以包衣组合物的重量计为约0.1%至约0.3%的量存在。在某些实施方案中,乳化剂以包衣干重计为大于约0%至约2%的量存在。在其他实施方案中,乳化剂以包衣干重计为约0.1%至约1%的量存在。仍在其他实施方案中,乳化剂以包衣干重计为约0.25%至约0.75%;例如,包括以包衣干重计为约0.30%、约0.35%、约0.40%、约0.45%、约0.50%、约0.55%、约0.60%、约

0.65%和约0.70%的量存在。在某些实施方案中,乳化剂以片剂干重计为大于约0%至约0.8%的量;在其他实施方案中,以片剂干重计为大于约0%至约0.4%的量;并且仍在其他实施方案中,以片剂干重计为大于约0%至约0.2%的量;例如,以片剂干重计为约0.01%、约0.02%、约0.03%、约0.04%、约0.05%、约0.06%、约0.07%、约0.08%、约0.09%、约0.10%、约0.11%、约0.12%、约0.13%、约0.14%、约0.15%、约0.16%、约0.17%、约0.18%和约0.19%的量存在于包衣制剂中。

[0098] 在某些实施方案中,使用着色剂,例如在本文所述的包衣中。在一些情况下,着色剂是不溶于水的颜色(颜料)。在一些情况下,颜料与水溶性颜色相比的某些优势在于它们对光更具有化学稳定性,提供更好的不透明度和遮盖力,并且优化给定薄膜对水蒸气的不渗透性。合适的着色剂的实例包括但不限于氧化铁颜料、二氧化钛和铝色淀。混合物是可操作的。在至少一个实施方案中,所使用的颜料或着色剂是二氧化钛。颜料或着色剂,如果存在的话,在某些实施方案中可以包衣组合物的重量计为约0.1%至约10%的量存在。在至少一个实施方案中,着色剂以包衣组合物的重量计为约0.1%至约5%的量存在。在至少一个其他实施方案中,着色剂以包衣组合物的重量计为约0.1%至约2%的量存在。在某些实施方案中,着色剂以包衣干重计为大于约0%至约20%的量存在。在其他实施方案中,着色剂以包衣干重计为大于约0%至约10%的量存在。仍在其他实施方案中,着色剂以包衣干重计为约2.2%至约6.2%的量存在;例如,包括以包衣干重计为约2.3%、约2.4%、约2.5%、约2.6%、约2.7%、约2.8%、约2.9%、约3%、约3.1%、约3.2%、约3.3%、约3.4%、约3.5%、约3.6%、约3.7%、约3.8%、约3.9%、约4%、约4.1%、约4.2%、约4.3%、约4.4%、约4.5%、约4.6%、约4.7%、约4.8%、约4.9%、约5%、约5.1%、约5.2%、约5.3%、约5.4%、约5.5%、约5.6%、约5.7%、约5.8%、约5.9%、约6%和约6.1%。在某些实施方案中,着色剂以片剂干重计为大于约0%至约8%的量;在其他实施方案中,以片剂干重计为大于约0%至约5%的量;并且仍在其他实施方案中,以片剂干重计为大于约0%至约1%的量;例如,以片剂干重计为约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%和约0.9%的量存在于包衣制剂中。

[0099] 在某些实施方案中,本文所述的组合物、制剂、核或包衣包含第一和第二药学上可接受的赋形剂。在至少一个实施方案中,第二药学上可接受的赋形剂(例如,在控释包衣中)包含不含有任何官能团的中性酯共聚物(例如

Eudragit® NE30D、Eudragit® NE40D、Eudragit® NM30D、

Kollicoat® EMM30D,或其混合物) HPMC(例如, Pharmacoat®606)、滑石(例如,滑石400)、聚乙二醇(例如,聚乙二醇4000、聚乙二醇4600、聚乙二醇6000、聚乙二醇8000、聚乙二醇10000、聚乙二醇12000、聚乙二醇20000、聚乙二醇35000或其混合物)、二甲基硅油、聚山梨醇酯80、二氧化钛及其混合物中的至少一种。

[0100] 在至少一个实施方案中,本文所述的组合物、制剂、核或包衣(例如,稳定的控释包衣)在放入水中时水合。在至少一个实施方案中,剂型(例如,用控释包衣包衣的)漂浮在水中。在至少一个实施方案中,(例如,控释)剂型在向患者口服施用后提供有效量的活性药物到患者上胃肠道的至少一个区域(例如,胃)的控释。

[0101] 在一些实施方案中,本文所述的任何组合物、制剂、核或包衣(例如,控释包衣)通

过不涉及使用有机溶剂的方法形成。在这样的实施方案中,控释包衣组合物是基于水的而不是基于溶剂的(在用基于水的控释包衣包衣的剂型的某些实例中称为“AQ”)。在一些实施方案中,本文所述的组合物、制剂、核或包衣(例如,控释包衣)通过基于溶剂的方法(例如“PharmaPASS™”组合物)形成。

[0102] 在各种实施方案中,通过一种方法将包衣组合物施加到包含有效量的治疗活性剂的核上,该方法包括将包衣组合物(溶液或悬浮液)雾化(喷洒)到片剂核的床上。适用于膜包衣的设备的实例包括:ACCELA COTA® (Manesty Machines, Liverpool, UK)、HI-COATER® (Freund Company, Japan)、DRIACOATER™ (Driam Metallprodukt GmbH, Germany)、HTF/150™ (GS, Italy) 和IDA™ (Dumoulin, France)。根据流化床原理工作的单元的实例包括:AEROMATIC™ (Fielder, Switzerland和UK) 和GLATT AG™ (Switzerland)。在至少一个实施方案中,所使用的设备是ACCELA COTA®。

[0103] 在一些情况下,包衣组合物以期望速率从蠕动泵递送至包衣设备并喷洒到旋转或流化片剂核上。将片剂核预热至约30℃。在包衣过程期间,通过调节进口和出口空气的流量、进口空气的温度和喷雾速度,使产品温度范围保持在约25℃至约35℃。施加单层包衣组合物,一旦喷雾完成,将包衣片剂核在约30℃至约40℃以低锅速和低通气量干燥约3至约5分钟。将锅重新调整到蠕动速度(jog speed),并继续干燥约12至约15分钟。

[0104] 在某些实施方案中,将包衣片剂核置于托盘上并在电炉或蒸汽炉中在高于聚乙二醇或其衍生物的熔点温度的温度下固化(包衣后热处理)。在至少一个实施方案中,固化温度高于聚乙二醇或其衍生物的熔点。在至少一个实施方案中,固化时间为约2至约7小时。随后将固化的包衣片剂冷却至约室温。

[0105] 在某些其他实施方案中,将包衣片剂核置于包衣锅上并在两阶段固化。在第一阶段期间,包衣片剂在第一固化温度(例如,在某些实施方案中约50℃至约59℃)下固化一段时间(例如,在某些实施方案中约15分钟至约90分钟;并且在至少一个实施方案中约60分钟)。在第二阶段期间,将包衣片剂在至少等于或大于聚乙二醇的熔点的第二固化温度下固化(例如,在某些实施方案中,在约60℃至约70°)一段额外的时间段(例如,在某些实施方案中为约30分钟至约180分钟;并且在至少一个实施方案中为约120分钟)。在至少一种实施方案中,包衣片剂的两阶段固化减少了由固化过程引起的片剂上的非功能性缺陷。在至少一个实施方案中,两阶段固化过程基本上消除了由固化过程引起的片剂上的非功能性缺陷。由固化过程引起的剂型上的非功能性缺陷可包括包衣的视觉缺陷(例如,差的颜色均匀性和/或暗淡外观)、包衣表面的缺陷(例如,包衣表面的粗糙度和/或包衣中的皱纹),以及片剂彼此和/或与包衣锅上的粘连。此外,片剂颜色和光滑度方面的减少的缺陷允许改善的片剂印刷。

[0106] 在一些实施方案中,包衣制剂用于包衣多种5HT受体激动剂核,并且可以进行调整以获得期望的药物释放曲线。延迟的长度和时间由水合速率和包衣厚度控制。延迟后的药物释放速率由水合包衣的厚度和渗透率决定。因此,可以调节包衣的水合速率和渗透率,使得可以实现期望的控释药物曲线。没有优选的包衣厚度,因为这将取决于核中使用的药物以及期望的控释曲线。与包衣厚度结合的其他参数包括改变稳定包衣组合物的一些成分的浓度和/或改变固化温度和固化包衣片剂核的长度。本领域技术人员将知道为了期望的控

释曲线要改变哪些参数或参数组合。

速释包衣制剂

[0107] 在一些实施方案中,本文提供的组合物或制剂(例如,口服剂型)包含速释包衣(例如,提供5HT受体激动剂的速释)。在一些实施方案中,速释包衣包含5HT受体激动剂。在一些实施方案中,速释包衣包含多于一种5HT受体激动剂。在进一步的实施方案中,速释包衣包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,速释包衣包含5HT受体激动剂和另外的(例如药学活性)试剂。在其他实施方案中,速释包衣包含另外的(例如,药学活性)试剂,但不包含5HT受体激动剂。在一些实施方案中,另外的试剂减少、减轻或消除与施用5HT受体激动剂相关的不良副作用。在一些实施方案中,减少、减轻或消除与施用5HT受体激动剂相关的不良副作用的另外的试剂是5HT受体拮抗剂。在一些实施方案中,速释包衣中的另外的试剂是5HT受体拮抗剂。在一些实施方案中,速释包衣中的另外的试剂选自兴奋剂、抗组胺剂、止吐剂、抗抑郁剂、抗炎剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参、色氨酸、麦角酸二乙酰胺或5HT受体拮抗剂及其组合。

[0108] 在一些实施方案中,将(例如,治疗上)有效量的速释形式的速释活性剂包被到本文所述的制剂上。例如,在一些情况下,其中5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药从制剂中的延迟释放是由于另外的试剂的控释包衣、速释层将包衣在控释包衣顶部上。在一些实施方案中,另外的试剂的速释层包被在底物的表面上,其中将5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药掺入控释基质中。在将包含有效单位剂量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药(例如,多颗粒系统,包括丸剂、球体、珠等)的多种缓释底物掺入到硬明胶胶囊的情况下,通过在胶囊内包含粉末或颗粒形式的足量的速释抗组胺剂或止吐剂,可将降低副作用的化合物掺入明胶胶囊中。或者,明胶胶囊本身任选地涂覆有另外的试剂的速释层。

[0109] 任选地将包含另外的试剂例如抗组胺剂或止吐剂的包含速释剂的包衣添加到(例如,控释片剂核,例如包含本文所述的5HT受体激动剂)的外部以产生最终剂型。这种包衣可通过任何合适的方法制备,例如通过将诸如异丙嗪的化合物与聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 29/32或羟基丙基甲基纤维素(HPMC)和水/异丙醇和乙酸三乙酯混合制备。这种速释包衣任选地喷涂到片剂核上。在一些情况下,速释包衣是使用压制包衣工艺施加的,共混物由80重量%的异丙嗪和20重量%的乳糖和羟丙基甲基纤维素类型2910组成。

[0110] 在一些实施方案中,本文提供的组合物或制剂(例如包含速释组分和控释组分的制剂)呈双层片剂的形式,例如包含第一层和第二层。在一些实施方案中,第一层是速释层和/或第二层是控释层。第一(或顶部)或速释层包含第一活性剂,例如5HT受体激动剂和/或另一种试剂,例如选自镇痛剂、镇咳剂、抗组胺剂、止吐剂和兴奋剂的试剂。在一些情况下,第二层或控释层包含第二药物,例如5HT受体激动剂。在一些实施方案中,第二药物是5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在一些实施方案中,第二药物是本文所述的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的制剂。双层片剂提供了在与至少约70%的时间段(即,12小时)共同延长的时间段内在第二药物的治疗范围内的血浆浓度,在所述时间段内双层片剂提供在第一药物的治疗范围内的血浆浓度。

[0111] 在一些实施方案中,本文所述的包衣或层(例如,速释或控释包衣或层)包含兴奋

剂。在一些实施方案中,兴奋剂选自氨茶碱、咖啡因、地茶碱(dyphlline)、胆茶碱(oxitriphylline)、茶碱、安非他明、苄非他明、右旋安非他明、安非拉酮、马吲哚、甲基安非他明、哌甲酯、右哌甲酯、匹莫林、西布曲明、莫达非尼、托莫西汀、苯二甲三嗪(phendimetrazine)、苯三胺(phenteramine)、阿屈非尼、苯丙醇胺、伪麻黄碱、昔奈福林、安非他尼(amphetaminil)、吠芬雷司、或其组合。

[0112] 在一些实施方案中,包衣或层(例如,速释或控释包衣或层)包含止吐剂。在一些实施方案中,止吐剂选自:阿瑞匹坦、屈大麻酚、奋乃静、帕洛诺司琼、曲美苳胺、甲氧氯普胺(metoclopramide)、多潘立酮、丙氯拉嗪、异丙嗪、氯丙嗪、曲美苳胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸单乙醇胺、阿立必利、阿扎司琼、苯喹胺、氨醇醋茶碱、溴必利、布克力嗪、氯波必利、赛克利嗪、茶苯海明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、奥昔喷地(oxyperndyl)、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻酚、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼、氟哌利多、氟哌啶醇、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、甲氧氯普胺、苯海拉明、大麻属、咪达唑仑、劳拉西泮、东莨菪碱、地塞米松、emetrol、丙泊酚或其组合。

[0113] 在一些实施方案中,包衣或层(例如,速释或控释包衣或层)包含抗组胺剂。在一些实施方案中,抗组胺剂选自:2-(间氟苯基)-组胺、氯苯那敏、美吡拉敏、特非那定、阿司咪唑、曲普利啶、乙醇胺卡比沙明、苯海拉明、多西拉敏、美吡拉敏、曲吡那敏、羟嗪、非索非那定、溴苯那敏氯苯那敏、赛庚啶、氯雷他定、西替利嗪、dimaprit、英普咪定、amthamin、西咪替丁、雷尼替丁、尼扎替丁、法莫替丁、R- α -甲基组胺、imetit、imnapip、硫丙酰胺(thioperamide)、iodophenpropit、clobenpropit、clobenpropit、imetit、氯氮平、硫丙酰胺、氮卓斯汀、溴苯那敏、卡比沙明、塞替利嗪、氯苯那敏、氯马斯汀、赛克利嗪、赛庚啶、地氯雷他定、茶苯海明、苯海拉明、依美斯汀、非索非那定、酮替芬、左卡巴斯汀、氯雷他定、美克洛嗪、奥洛他定、苯茛胺、异丙嗪或其组合。

[0114] 在一些实施方案中,包衣或层(例如,速释或控释包衣或层)包含抗抑郁剂。在一些实施方案中,抗抑郁剂选自:Abilify(阿立哌唑)、Adapin(多塞平)、安拿芬尼(Anafranil)(氯米帕明)、Aplenzin(安非他酮)、Asendin(阿莫沙平)、Aventyl HCl(去甲替林)、Celexa(西酞普兰)、Cymbalta(度洛西汀)、Desyrel(曲唑酮)、Effexor XR(文拉法辛)、Emsam(司来吉兰)、Etrafon(奋乃静和阿米替林)、Elavil(阿米替林)、Endep(阿米替林)、Fetzima(左米那普仑)、Khedezla(去甲文拉法辛)、Latuda(鲁拉西酮)、Lamictal(拉莫三嗪)、Lexapro(艾司西酞普兰)、Limbitrol(阿米替林和氯氮卓)、Marplan(异卡波肼)、Nardil(苯乙肼)、Norpramin(地昔帕明)、Oleptro(曲唑酮)、Pamelor(去甲替林)、Parnate(反苯环丙胺)、Paxil(帕罗西汀)、Pexeva(帕罗西汀)、Prozac(氟西汀)、Pristiq(去甲文拉法辛)、Remeron(米氮平)、Sarafem(氟西汀)、Seroquel XR(喹硫平)、Serzone(奈法唑酮)、Sinequan(多塞平)、Surmontil(曲米帕明)、Symbyax(氟西汀与非典型抗精神病药奥氮平)、Tofranil(丙咪嗪)、Triavil(奋乃静与阿米替林)、Trintellix(沃替西汀)、Viibryd(维拉佐酮)、Vivactil(普罗替林)、Wellbutrin(安非他酮)、Zoloft(舍曲林)和Zyprexa(奥氮平)。

[0115] 在一些实施方案中,包衣或层(例如,速释或控释包衣或层)包含抗炎剂。在一些实施方案中,抗炎剂选自:醋氯芬酸、阿司匹林、塞来昔布、双氯芬酸、双氟尼柳、依托度酸、依托考昔、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、甲芬那酸、美洛昔康、孟鲁司特、萘丁酮、萘普生、恶丙嗪、保泰松、吡罗昔康、普仑司特、沙拉酸

盐、舒林酸、替诺昔康、噻洛芬酸、托美汀、伐地考昔、扎鲁司特和齐留通。

[0116] 在一些实施方案中,包衣或层(例如,速释或控释包衣或层)包含生长因子。在一些实施方案中,生长因子选自血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子 β (TGF- β)、表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)。

[0117] 在一些实施方案中,包衣或层(例如,速释层)包含锂化合物,例如碳酸锂、柠檬酸锂或乳酸锂。

控释基质制剂

[0118] 在一些实施方案中,本文提供了控释制剂或组合物(例如,口服剂型、或口服剂型的核、或口服剂型的层,例如片剂)。在某些实施方案中,控释制剂或组合物用另一种组合物或制剂包衣或分层。在一些情况下,控释制剂或组合物用速释和/或控释包衣或层包衣或分层,例如本文所述。在具体实施方案中,本文提供的控释组合物或制剂包含含控释基质和(例如,约0.1至约50mg、约10mg至约50mg、约0.1mg至约10mg、约0.2mg至约5mg或约0.1mg至约2mg、或约1mg至约15mg)的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的5HT受体激动剂制剂。在一些实施方案中,控释和/或速释包衣或层包含第一活性剂,例如5HT激动剂和/或另一种试剂,例如选自镇痛剂、镇咳剂、抗组胺剂、止吐剂和兴奋剂的试剂。在某些实施方案中,包衣(例如,控释和/或速释包衣)包含任何合适的试剂,例如兴奋剂、抗组胺剂、止吐剂、抗抑郁剂、抗炎剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参、色氨酸、麦角酸二乙酰胺和5HT受体拮抗剂。在一些实施方案中,包衣(例如,控释和/或速释包衣)包含5HT受体激动剂(例如本文所述的)和第二试剂,例如作为非限制性实例,兴奋剂、抗组胺剂、止吐剂、抗抑郁剂、抗炎剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参、色氨酸、麦角酸二乙酰胺、5HT受体拮抗剂或其任何组合。

控释基质

[0119] 活性剂以任何合适的方式从控释基质中释放。一种或多种活性剂从控释基质中释放的两种示例性机制包括扩散和/或降解。通常,扩散发生在当生物活性剂通过聚合物基质中的孔或通过基质的聚合物链之间释放时。通常,在扩散系统中,生物活性剂可能分散在整个基质中,或位于与基质相邻或位于基质内的储库中。在一些实施方案中,控释制剂利用储库系统,其通常包含生物活性剂的储库,例如,聚合物基质内的固体药物、稀溶液或高浓度药物溶液被控释材料包围,通过该控释材料生物活性剂能够扩散。通常,在可降解系统中,生物活性剂随着基质在体内降解而释放。在一些情况下,生物活性剂通过此类机制的组合释放。在本文所述的控释基质的一些实施方案中,生物活性剂的释放由扩散和降解两者的组合驱动。在某些情况下,通过改变药物与聚合物比例(例如,较高的药物浓度往往会导致更快的释放速率)和/或通过改变聚合物基质的化学性质(例如,包含玻璃化转变温度(T_g)小于约40°C或小于约0°C的聚合物往往会导致比 T_g 大于40°C的聚合物更快的洗脱速率,吸水的聚合物往往比不吸水的更疏水的聚合物更快地洗脱药物)来控制释放速率。在一些情况下,这些变量受制造过程中所用材料的选择来控制。

[0120] 在一些实施方案中,控释基质被配置为在施用的24小时内释放至少约40%和高达约60%,或至少50%的生物活性剂。在另一实施方案中,控释基质被配置为在施用后7天内

释放至少约80%和高达约100%，或至少90%的生物活性剂。

[0121] 在一些实施方案中，控释基质是可生物降解的。在一些实施方案中，控释基质包括可生物降解的聚酯。生物可降解的聚酯的实例包括但不限于：聚己内酯 (PCL)、聚乳酸 (PLA)、聚乙交酯 (PGA) 及其共聚物，例如聚(乳酸-共-乙醇酸) 聚合物 (PLGA) 和聚(乙交酯-共-己内酯) (PGC)。PCL是指使用诸如辛酸亚锡的催化剂，通过 ϵ -己内酯开环聚合制备的可生物降解的聚酯。PCL的熔点为约60℃，并且在生理条件下通过其酯键的水解而降解。PLA是可生物降解的热塑性聚酯，其可通过诸如玉米、淀粉或甘蔗的可再生资源的细菌发酵生产，具有约173℃至约178℃的熔点。PGA是由乙醇酸通过缩聚或开环聚合制备的可生物降解的热塑性聚酯。它具有约225℃至约230℃的熔点。PLGA聚合物是指由乙醇酸和乳酸的单体的无规开环共聚形成的乳酸和乙醇酸的生物可降解的共聚物。在聚合过程中，单体单元通过酯键连接在一起，从而产生脂肪族聚酯。PLGA是无定形的，并且具有约40℃至60℃的玻璃化转变温度。通常，PLGA共聚物具有约1000Da至约50,000Da，或约5000Da至25,000Da的重均分子量。乳酸与乙醇酸的比例可能变化。通常，乳酸量的增加导致降解更慢的聚合物。乙醇酸的增加导致降解更快的聚合物。此外，乙醇酸的增加往往会降低T_g和水渗透到聚合物中，这可能导致化合物更快释放。通常，乳酸与乙醇酸的比例为约100:0至约25:75，或为约60:40至40:60或约50:50。其他合适的生物可降解的聚合物，包括但不限于，聚(三亚甲基碳酸酯) (PTMC)、聚二噁烷酮 (PDO)、聚(4-羟基丁酸酯) (PHB) 和聚(琥珀酸丁二酯) (PBS)、聚(三亚甲基碳酸酯) (PTMC)、聚二噁烷酮 (PDO)、聚(4-羟基丁酸酯) (PHB) 和聚(琥珀酸丁二酯) (PBS)。在一些实施方案中，聚合物材料或聚合物是生物稳定的。生物稳定的聚合物的实例包括但不限于聚氨酯、硅橡胶、苯乙烯-异丁烯-苯乙烯嵌段共聚物、醚-酯嵌段共聚物(例如，来自 RTP Co. 的 RTP 1500-40D) 和乙烯基材料，包括但不限于聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯) (PEVA)。在一些实施方案中，控释基质包括弹性聚合物材料，其包括具有弹性(或“软”)组分和非弹性(或“硬”)组分的共聚物。在另一个实施方案中，弹性聚合物材料包括具有弹性组分和非弹性组分的聚合物共混物。在一些实施方案中，柔顺聚合物或聚合物材料是热塑性的。如本文所用，术语“热塑性塑料”是指可通过加热软化、通过冷却硬化并且然后通过反复加热软化的聚合物或聚合材料。通常，热塑性材料未交联。然而，在另一个实施方案中，柔顺聚合物或聚合材料可以是交联的。

[0122] 如果使用，使用任何合适的技术，例如本领域技术人员已知的各种技术中的任一种，将生物活性剂掺入控释基质中。在一个实施方案中，生物活性剂分散在整个控释基质中。用于制备控释基质的技术包括但不限于熔融挤出工艺、注射成型或喷雾浇铸。在典型的熔融挤出工艺中，将包含聚合物材料和生物活性剂的混合物在挤出机中混合，加热至聚合物材料熔化的温度，然后通过具有期望的横截面形状的孔口排出。在受控条件(例如，速度、温度和湿度)下收集挤出材料以获得具有期望尺寸的产品。在一个实施方案中，可以控制挤出物的质量流速和最终挤出形式的收集速度以实现期望的物理尺寸。例如，如果最终的挤出形式是膜，则膜的收集速度可以相对于挤出物的质量流量增加以降低膜厚度，反之则增加膜厚度。挤出物在熔融状态下通过孔口排出，使挤出物伸长至其最终尺寸。随后通过暴露于环境条件、冷却的液体或气体浴或暴露于温度受控的表面例如冷却辊来冷却挤出物以固化挤出物。在一个实施方案中，熔融挤出工艺用于形成膜。在替代实施方案中，熔融挤出工艺用于形成丸粒或珠粒，其随后可被模制成期望的膜或轴环构造。熔融挤出工艺的一些优

点包括：不含有机溶剂和高通量、连续制造。通常，加工温度足以熔化聚合物材料而不会不利地影响生物活性剂的生物活性。通常，加工温度为至少约80℃或约100℃，且小于约180℃、小于160℃或为约110℃至约150℃。在一些实施方案中，具体的温度取决于聚合物材料和生物活性剂的熔化和降解温度。此外，熔融加工提供了连续操作的能力、控制操作参数的能力以及扩大制造的能力。在替代实施方案中，使用注射成型工艺。在典型的注射成型工艺中，将包含聚合物材料和生物活性剂的混合物送入容器中，在容器中其被加热至足以熔化聚合物材料的温度，然后被迫进入模腔，在模腔中它冷却并硬化成膜腔构造。条件（例如，温度和压力）将取决于被模塑的材料。在一个实施方案中，注射成型工艺用于形成膜或轴环。在又一个实施方案中，使用溶剂浇铸技术。在典型的溶剂浇铸工艺中，聚合物材料和生物活性剂与合适的溶剂组合以形成聚合物溶液，然后将其浇铸在基底上。然后例如通过蒸发除去溶剂以形成膜。在一个实施方案中，在真空下除去溶剂（例如约15英寸汞柱和约28英寸汞柱之间，取决于溶剂的挥发性）。在另一个实施方案中，在升高的温度下（例如在约30℃至约80℃）除去溶剂。在替代实施方案中，聚合物溶液通过喷涂工艺施加到基底上。在喷涂工艺中，聚合物溶液通过正排量泵以受控的速率供给到喷嘴，例如超声波喷嘴。喷嘴和基底以受控速度彼此相对运动，以达到期望的包衣厚度。喷嘴安装在三轴运动控制系统（x-y-z）上，该系统能够控制喷头相对于基底的速度和位置。另外，如果基底是卷曲膜，则它通过辊对辊放卷和收卷设备在喷头下方横穿。包衣宽度受到沿基底宽度的指定路径移动喷嘴来控制。此外，可以增加基底上方喷嘴的高度（z）以获得更宽的包衣宽度。在一些情况下，溶剂与其中的组分形成真溶液。在某些情况下，生物活性剂可溶于溶剂或在溶剂中形成分散体。任选地使用任何合适的溶剂，例如作为非限制性实例，醇类（例如，甲醇、丁醇、丙醇和异丙醇）、烷烃类（例如，卤化或未卤化的烷烃，例如己烷、环己烷、二氯甲烷和氯仿）、酰胺类（例如，二甲基甲酰胺）、醚类（例如，四氢呋喃（THF）、二氧戊环和二氧六环）、酮类（例如，甲基乙基酮、丙酮）、芳族化合物（例如，甲苯和二甲苯）、腈类（例如，乙腈）和酯类（例如，乙酸乙酯）。已发现THF和氯仿是合适的溶剂，因为它们对各种聚合物和生物活性剂具有出色的溶解力。

粘膜粘附剂

[0123] 通常，粘膜粘附药物递送系统与覆盖粘膜上皮表面的粘液层相互作用以增加剂型在吸收部位的停留时间。在一些情况下，本文提供的组合物或制剂包含粘膜粘附剂，例如作为非限制性实例，可溶性PVP、卡波普、交联聚（丙烯酸）（例如，卡波普974P）、卡波姆均聚物、卡波姆共聚物、水溶胀但水不溶性的、纤维状、交联的羧基官能聚合物、粘膜粘附性多糖（例如，亲水性多糖胶）、一种或多种麦芽糖糊精、海藻酸盐、交联的海藻酸盐胶凝胶、水分散性聚羧酸酯基化乙烯基聚合物。在一些实施方案中，粘膜粘附剂是卡波普。在一些实施方案中，作为非限制性实例，粘膜粘附剂选自Carbopol 974P、Carbopol Ultrez 10、海藻酸钠LF120和海藻酸钠H120L。在一些实施方案中，粘膜粘附剂是纤维素。在具体的实施方案中，粘膜粘附剂是羧甲基纤维素（CMC），例如羧甲基纤维素钠（NaCMC）、微晶纤维素（MCC）或其组合。在一个非限制性实例中，粘膜粘附剂是MCC和CMC的组合（例如，Avicel RC-591）。在一些实施方案中，CMC/MCC组合（例如，**Avicel®** Rc-591）以约1mg/mL至约150mg/mL、1mg/mL至约75mg/mL或约5mg/mL至约40mg/mL的量存在于组合物中。在某些实施方案中，CMC/MCC混合重量比为约1/99至约99/1、约20/80至约5/95或约15/85至约10/90。在一个具体实施方案中，CMC为NaCMC且CMC/MCC混合重量比为约11/89。

[0124] 在一些实施方案中,粘膜粘附药物递送系统是包含CMC(例如,CMC/MCC混合物)和麦芽糖糊精二者的组合物。在某些实施方案中,当与具有相似量的单独的CMC(例如,CMC/MCC混合物)或麦芽糖糊精的组合物相比时,CMC(例如,CMC/MCC混合物)和麦芽糖糊精的组合提供在粘膜(例如,胃肠道)的患病或靶表面上的增加的停留时间。

[0125] 在一些实施方案中,本文公开的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的药物组合物、制剂和/或剂型包含粘膜粘附剂。在一些实施方案中,粘膜粘附剂包含一种或多种麦芽糖糊精。在各个方面,麦芽糖糊精的物理特性根据例如具体麦芽糖糊精的葡萄糖当量而变化。在一些实施方案中,具体麦芽糖糊精的葡萄糖当量可影响麦芽糖糊精的粘度、吸湿性、甜味、湿润性、可塑性、溶解性和/或粘膜粘附性。在一些实施方案中,麦芽糖糊精基于期望赋予本文所述的药物组合物的特定特性来选择。在一些实施方案中,选择增加本文所述组合物的粘膜粘附特性而不显著增加所述组合物粘度的麦芽糖糊精(例如,与缺少麦芽糖糊精的其他方面相同的组合物相比)。在一些实施方案中,口服药物组合物包含增加口服药物组合物粘度的第二麦芽糖糊精(例如,与缺少第二麦芽糖糊精的其他方面相同的组合物相比)。在一些实施方案中,第二麦芽糖糊精基本上不影响药物组合物的粘膜粘附特性(例如,与缺少第二麦芽糖糊精的其他方面相同的组合物相比)。

[0126] 在一些实施方案中,粘膜粘附剂基本上不增加口服药物组合物的粘度(例如,与缺少粘膜粘附剂的其他方面相同的组合物相比)。在一些实施方案中,选择粘膜粘附剂是因为其粘膜粘附特性(例如,其赋予口服药物组合物粘膜粘附特性的能力)。

[0127] 在一些实施方案中,在本文所述的口服药物组合物中使用的粘膜粘附剂赋予口服药物组合物增加的粘度(例如,与缺少粘膜粘附剂的其他相同的组合物相比)。在其他实施方案中,粘膜粘附剂基本上不增加口服药物组合物的粘度(例如,与缺少粘膜粘附剂的其他方面相同的组合物相比)。

[0128] 在一些实施方案中,至少一种粘膜粘附剂被选择用于并用在药物组合物,因此至少一种粘膜粘附剂的添加基本上不增加所得口服药物组合物的粘度(例如,与缺少粘膜粘附剂的其他方面相同的组合物相比)。

[0129] 在一些实施方案中,至少两种粘膜粘附剂被选择用于并用在药物组合物,因此至少两种粘膜粘附剂的添加基本上不增加所得口服药物组合物的粘度(例如,与缺少粘膜粘附剂的其他方面相同的组合物相比)。在一些实施方案中,如果在药物组合物中单独服用至少一种粘膜粘附剂会增加药物组合物的粘度,但与药物组合物中的所有组分一起服用时,基本上不会增加所得口服药物组合物的粘度(例如,与缺少至少一种粘膜粘附剂的其他方面相同的组合物相比)。

[0130] 在一些实施方案中,组合物的粘度为至少约2厘泊(cP)、至少约5cP、至少约10cP、至少约20cP、至少约25cP、至少约30cP、至少约35cP、至少约40cP、至少约50cP、至少约200cP或至少约225cP。在一些实施方案中,组合物的粘度为至少约100cP。在某些实施方案中,在25℃下测量的组合物的粘度为约50cP至约250,000cP、约50cP至约70,000cP、约50cP至约25,000cP、约50cP至约10,000cP、约50cP至约3,000cP、或约50cP至约2,000cP。一方面,在25℃下测量的组合物的粘度为约25厘泊(cP)至约800cP、约50cP至约800或约300cP至约800cP(例如,通过布氏粘度计测量的)。在另一方面,组合物的粘度范围可为约100cP至约200cP、约200cP至约300cP、约250cP至约600cP或约400cP至约600cP。在具体的实施方案中,制剂的

粘度为约30cP、约100cP、约200cP、约300cP、约400cP、约500cP或约250,000cP(例如,在25℃下用布氏粘度计测量的)。

[0131] 在某些实施方案中,本文提供了具有至少约2厘泊(cP)、至少约5cP、至少约10cP、至少约20cP、至少约25cP、至少约30cP、至少约35cP、至少约40cP、至少约50cP、至少约200cP、至少约225cP、至少约250cP、至少约300cP、或至少约400cP的粘度的组合物。在一些实施方案中,组合物在此类条件下的粘度为约50cP至约250,000cP、约50cP至约70,000cP、约50cP至约25,000cP、约50cP至约10,000cP、约50cP至约3,000cP、约50cP至约2,000cP、约250cP至约250,000cP、约250cP至约70,000cP、约250cP至约25,000cP、约250cP至约10,000cP、约250cP至约3,000cP、或约250cP至约2,000cP。一方面,在25℃下测量的组合物的粘度为约25厘泊(cP)至约800cP、约50cP至约800或约300cP至约800cP(例如,通过布氏粘度计测量的)。在另一方面,组合物在此类条件下的粘度范围可为约100cP至约200cP、约200cP至约300cP、约250cP至约600cP或约400cP至约600cP。在具体的实施方案中,在此类条件下测量的制剂的粘度为约30cP、约40cP、约100cP、约200cP、约300cP、约400cP、约500cP或约250,000cP。

[0132] 在一个非限制性实例中,作为非限制性实例,粘膜粘附剂可为选自二氧化钛、二氧化硅和粘土的至少两种颗粒组分。在一些实施方案中,当组合物在施用前不用任何液体进一步稀释时,二氧化硅的水平为组合物重量的约3%至约15%。在某些实施方案中,作为非限制性实例,二氧化硅选自热解二氧化硅、沉淀二氧化硅、凝聚(coacervated)二氧化硅、胶体二氧化硅及其混合物。在一些实施方案中,作为非限制性实例,粘土选自高岭土矿物、蛇纹石矿物、蒙脱石、伊利石或其混合物。在某些实施方案中,作为非限制性实例,粘土选自合成锂皂石、膨润土、锂蒙脱石、皂石、蒙脱石或其混合物。

[0133] 在一些实施方案中,选择的粘膜粘附剂的量足以使含有5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的药物组合物在施用于粘膜表面后粘附或驻留在粘膜表面上5秒、10秒、15秒、30秒、45秒或1分钟。在某些实施方案中,选择的粘膜粘附剂的量足以使含有5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的组合物在施用于粘膜表面后粘附或驻留在粘膜表面上1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55或60分钟。在一些实施方案中,在施用于粘膜表面后,粘附到粘膜表面5秒、10秒或0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55或60分钟的含有5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的组合物的量按重量计为至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%。在具体的实施方案中,在施用于粘膜表面后至少50%的药物组合物粘附或驻留在粘膜表面上至少1分钟或至少15分钟。

[0134] 在本文所述的药物组合物中使用的任选的增粘赋形剂包括,作为非限制性实例,交联聚(丙烯酸)(例如Carbopol 974P)、甘油、卡波姆均聚物、卡波姆共聚物、阿拉伯胶(acacia)(阿拉伯树胶)、琼脂、硅酸镁铝、海藻酸钠、硬脂酸钠、墨角藻、膨润土、卡波姆、角叉菜胶、卡波普、纤维素、微晶纤维素(MCC)、长角豆属、角叉菜属、葡萄糖、叉红藻胶、明胶、印度树胶、瓜尔胶、锂蒙脱石、乳糖、蔗糖、麦芽糖糊精、甘露糖醇、山梨糖醇、蜂蜜、玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、梧桐树胶、黄原胶、聚乙二醇(例如,PEG 200-

4500) 黄蓍胶、乙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、乙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚(羟乙基甲基丙烯酸酯)、氧化聚明胶、果胶、聚明胶肽、聚维酮、碳酸亚丙酯、甲基乙烯基醚/马来酸酐共聚物(PVM/MA)、聚(甲氧基乙基甲基丙烯酸酯)、聚(甲氧基乙氧基乙基甲基丙烯酸酯)、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素(CMC)(包括例如,羧甲基纤维素钠(NaCMC)、二氧化硅、PVP(聚维酮)、**Splenda®**(葡萄糖、麦芽糖糊精和三氯蔗糖)或其组合。

赋形剂

[0135] 在某些实施方案中,上述5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的一种或多种组合物或制剂进一步包含赋形剂。在一些实施方案中,本文公开的药物组合物的水性悬浮液含有药学上可接受的赋形剂,例如悬浮剂(例如,甲基纤维素)、润湿剂(例如,卵磷脂、溶血卵磷脂和/或长链脂肪醇),以及着色剂、防腐剂、调味剂等。

[0136] 口服使用的药物制剂可使用任何合适的方法获得,例如通过将活性物质与固体赋形剂组合,任选地研磨所得混合物,并在加入合适的助剂后加工颗粒混合物,如果需要,以获得片剂或锭剂核。在一些情况下,合适的赋形剂是填充剂,例如糖类,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;调味元素、纤维素制剂,诸如例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或PVP。如果需要,可以加入崩解剂,例如交联的PVP、琼脂或海藻酸或其盐例如海藻酸钠。活性化合物也可以配制成缓释制剂。

[0137] 任选地可口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的软密封胶囊。推入配合胶囊可包含与填充剂如乳糖、粘结剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外,可以添加稳定剂。用于口服施用的所有制剂应该是适合施用的剂量。

[0138] 对于注射,本文公开的药物组合物任选地配制在水溶液中,优选在生理相容的缓冲液中,例如汉克氏溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液。此类组合物还可包括一种或多种赋形剂,例如防腐剂、增溶剂、填充剂、润滑剂、稳定剂、白蛋白等。配制方法是本领域已知的,例如,如Remington's Pharmaceutical Sciences,最新版,Mack Publishing Co., Easton, Pa中所公开的。这些药物组合物还可配制用于跨粘膜施用、颊施用、用于吸入施用、用于肠胃外施用、用于透皮施用和直肠施用。

[0139] 除了所公开的制剂之外,药物组合物任选地配制成迟效制剂。这种长效制剂可以通过植入或经皮递送(例如,皮下或肌内)、肌内注射或使用透皮贴剂来施用。因此,例如,药物组合物任选地用合适的聚合物或疏水材料(例如,作为可接受的油中的乳液)或离子交换树脂配制,或作为微溶衍生物,例如作为微溶盐。

[0140] 在一些实施方案中,药物制剂包括但不限于,水性液体分散体、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散体、气雾剂、固体剂型、粉剂、速释制剂、控释制剂、速溶制剂、片剂、胶囊剂、丸剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂(例如,纳米颗粒制剂)以及混合的速释和控释制剂。

[0141] 在一些情况下,药物制剂包括多颗粒制剂。在一些情况下,药物制剂包括纳米颗粒制剂。在一些情况下,纳米颗粒包含环糊精或脂质。在一些情况下,纳米颗粒包括固体脂质

纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、自乳化纳米颗粒、脂质体、微乳液或胶束溶液。

[0142] 在一些情况下,纳米颗粒包括核或核和壳,如以核-壳纳米颗粒的形式。

[0143] 在一些情况下,纳米颗粒进一步涂覆有用于附接功能元件的分子。在一些情况下,包衣包含硫酸软骨素、硫酸葡聚糖、羧甲基葡聚糖、海藻酸、果胶、角叉菜胶、岩藻依聚糖、琼脂胶、金属卟啉、刺梧桐树胶、结冷胶、黄原胶、透明质酸、氨基葡萄糖、半乳糖胺、甲壳素(或壳聚糖)、聚谷氨酸、聚天冬氨酸、溶菌酶、细胞色素C、核糖核酸酶、胰蛋白酶原、胰凝乳蛋白酶原、 α -胰凝乳蛋白酶、聚赖氨酸、聚精氨酸、组蛋白、鱼精蛋白、卵白蛋白或糊精或环糊精。

[0144] 在一些情况下,纳米颗粒具有小于约500nm、400nm、300nm、200nm或100nm的至少一个尺寸。

[0145] 在一些实施方案中,药物制剂包括基于与本文公开的组合物的相容性和期望的剂型的释放曲线特性而选择的载体或载体材料。药学相容的载体材料包括但不限于,阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、甘油、硅酸镁、PVP、胆固醇、胆固醇酯、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、氯化钠、磷酸三钙、磷酸二钾、纤维素和纤维素缀合物、糖类硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、甘油单酯、甘油二酯、预胶化淀粉及其任何组合。参见例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编辑,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版(Lippincott Williams&Wilkins1999)。

[0146] 在一些情况下,药物制剂还包括pH调节剂或缓冲剂,其包括酸例如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱例如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟甲基氨基甲烷;和缓冲剂例如柠檬酸/葡萄糖、碳酸氢钠和氯化铵。这些酸、碱和缓冲剂以将组合物的pH保持在可接受范围内所需的量包含在内。

[0147] 在一些情况下,药物制剂包含使组合物的渗透压达到可接受范围所需的量的一种或多种盐。此类盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯化物、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐、硫代硫酸盐或亚硫酸氢盐阴离子的那些;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0148] 在一些情况下,药物制剂包括用于将5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药和非活性成分一起保持在粘性混合物中的粘合剂。合适的粘合剂包括但不限于,羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如**Methocel®**)、羟丙基甲基纤维素(例如,羟丙甲纤维素USP Pharmaccoat-603、醋酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯(Aquatec HS-LF和HS)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如,**Klucel®**)、乙基纤维素(例如,**Ethocel®**)和微晶纤维素(例如,**Avicel®**)、微晶葡萄糖、直链淀粉、硅酸镁铝、多糖酸、膨润土、明胶、PVP/醋酸乙烯酯共聚物、交聚维酮、聚维酮、淀粉、预胶化淀粉、黄蓍胶、糊精、糖例如蔗糖(例如,**Dipac®**)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇(例如,**Xylitol®**)、乳糖、天然或合成树胶,例如阿拉伯胶、黄蓍胶、印度树胶、异丙酚(isopropyl)

壳的粘液、淀粉、PVP (例如, **Povidone® CL**、**Kollidon® CL**、**Polyplasdone® XL-10**和**Povidone® K-12**)、落叶松阿拉伯半乳聚糖、**Veegum®**、聚乙二醇、蜡、海藻酸钠及其任何组合。

[0149] 在一些情况下, 药物制剂还包括用于稳定5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的稀释剂, 因为它们提供更稳定的环境。溶解在缓冲溶液中的盐 (其也提供pH控制或维持) 在本领域中用作稀释剂, 包括但不限于磷酸盐缓冲盐溶液。在某些情况下, 稀释剂增加组合物的体积以促进压缩或产生足够的体积以用于胶囊填充的均匀共混物。此类化合物包括例如, 乳糖、淀粉、甘露醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纤维素如**Avicel®**; 磷酸氢钙、磷酸二钙二水合物; 磷酸三钙、磷酸钙; 无水乳糖、喷雾干燥的乳糖; 预胶化淀粉、可压缩糖, 如**Di-Pac® (Amstar)**; 甘露醇、羟丙基甲基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯、蔗糖基稀释剂、糖粉; 一水合硫酸二氢钙、二水合硫酸钙; 三水合乳酸钙、葡萄糖结合剂; 水解谷物固体、直链淀粉; 粉状纤维素、碳酸钙; 甘氨酸、高岭土; 甘露醇、氯化钠; 肌醇、膨润土及其任何组合。

[0150] 在一些情况下, 药物制剂包括崩解剂或分解剂以促进物质的分解或崩解。术语“崩解”包括剂型与胃肠液接触时的溶解和分散。崩解剂的实例包括淀粉, 例如天然淀粉, 例如玉米淀粉或马铃薯淀粉; 预胶化淀粉, 例如National 1551或**Amijel®**; 或羧甲基淀粉钠, 例如**Promogel®**或**Explotab®**; 纤维素, 例如木材产品; 甲基结晶纤维素, 例如**Avicel®**、**Avicel® PH101**、**Avicel® PH102**、**Avicel® PH105**、**Elcema® P100**、**Emcocel®**、**Vivacel®**、**Ming Tia®**和**Solka-Floc®**; 甲基纤维素; 交联羧甲基纤维素或交联纤维素, 例如交联羧甲基纤维素钠 (**Ac-Di-Sol®**)、交联羧甲基纤维素或交联交联羧甲基纤维素; 交联淀粉如羧甲基淀粉钠; 交联聚合物, 如交联维酮、交联PVP; 海藻酸盐, 如海藻酸或海藻酸的盐, 如海藻酸钠; 粘土, 如**Veegum® Hv** (硅酸镁铝); 树脂, 如琼脂、瓜尔豆、槐豆、梧桐胶、果胶或黄蓍胶; 羧甲基淀粉钠; 膨润土; 天然海绵; 表面活性剂; 树脂, 如阳离子交换树脂; 柑橘渣; 月桂基硫酸钠; 月桂基硫酸钠与淀粉的组合, 及其任何组合。

[0151] 在一些情况下, 药物制剂包括填充剂, 例如乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、葡聚糖、淀粉、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、硬脂酸羟基丙基甲基纤维素醋酸酯 (HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇, 及其任何组合。

[0152] 润滑剂和助流剂也任选地包括在本文公开的药物制剂中以防止、减少或抑制材料的粘附或摩擦。示例性润滑剂包括例如, 硬脂酸、氢氧化钙、滑石、硬脂酰富马酸钠、烃如矿物油或氢化植物油如氢化大豆油 (**Sterotex®**)、高级脂肪酸及其碱金属和碱土金属盐如铝、钙、镁、锌、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油、滑石、蜡、**Stearowet®**、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇 (例如, PEG-4000) 或甲氧基聚乙二醇如Carbowax™、油酸钠、苯甲酸钠、山萘酸甘油酯、聚乙二醇、硫酸镁或十二烷基硫酸钠、胶体二氧化硅, 例如Syloid™、

Cab-O-Sil®、淀粉例如玉米淀粉、硅油、表面活性剂及其任何组合。

[0153] 增塑剂包括用于软化微囊材料或膜包衣以使其不易碎的化合物。合适的增塑剂包括,例如PEG如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350和PEG 800、硬脂酸、丙二醇、油酸、三乙基纤维素和三醋精。增塑剂还起到分散剂或润湿剂的作用。

[0154] 增溶剂包括化合物,例如三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、十二烷基硫酸钠、sodium docosate、维生素E TPGS、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、PVP、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、正丁醇、异丙醇、胆固醇、胆汁盐、聚乙二醇200-600、糖原质、卡必醇、丙二醇和异山梨醇二甲醚及其任何组合。

[0155] 稳定剂包括诸如任何抗氧化剂、缓冲剂、酸、防腐剂及其任何组合的化合物。

[0156] 悬浮剂包括以下化合物:诸如PVP,例如PVP K12、PVP K17、PVP K25或PVP K30、乙基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物(S630)、PEG,例如PEG的分子量为约300至约6000或约3350至约4000、或约7000至约5400,羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、醋酸羟甲基纤维素硬脂酸酯、聚山梨醇酯80、羟乙基纤维素、海藻酸钠、树胶、诸如例如黄蓍胶和阿拉伯树胶、瓜尔胶、黄原胶,包括黄原胶、糖、纤维素塑料,诸如例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚山梨醇酯80、海藻酸钠、聚氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮及其任何组合。

[0157] 表面活性剂包括以下化合物:例如十二烷基硫酸钠、多库酯钠、吐温60或80、三醋精、维生素E TPGS、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、polaxomer、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物,例如**Pluronic®** (BASF) 及其任何组合。另外的表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;和聚氧乙烷基醚和烷基苯基醚,例如辛苯昔醇10、辛苯昔醇40。有时,包括表面活性剂以增强物理稳定性或用于其他目的。

[0158] 增粘剂包括,例如甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸盐、阿拉伯胶、壳聚糖及其组合。

[0159] 润湿剂包括以下化合物:例如油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、多库酯钠、油酸钠、十二烷基硫酸钠、sodium docosate、三醋精、吐温80、维生素E TPGS、铵盐及其任何组合。

[0160] 消泡剂是在口服液体制剂的制备中减少和阻碍泡沫形成的化学添加剂。术语消泡剂和去沫剂经常互换使用。常用的试剂是不溶性油、聚二甲基硅氧烷(例如二甲基硅油)和其他聚硅氧烷类、某些醇类、硬脂酸盐类和二醇类。该添加剂用于防止泡沫的形成或添加以破坏已经形成的泡沫。消泡剂减少可能导致水性分散体的凝结的口服液体制剂制备中的泡沫。在一些实施方案中,本文所述的5HT受体激动剂组合物包含消泡剂。在一些实施方案中,消泡剂是二甲基硅油。

[0161] 在一些实施方案中,在本文所述的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的药物组合物、制剂和剂型中使用的赋形剂之间存在相当大的重

叠。因此,上面列出的添加剂应仅被视为可能包含在本文所述的药物组合物的固体剂型中的添加剂类型的示例而非限制。

药物制剂的方法和施用途径

[0162] 在一些实施方案中,本文所述的5HT受体激动剂或药物组合物或制剂通过多种施用途径施用于受试者,包括但不限于口服、肠胃外(例如,静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、吸入、颊、局部、直肠或透皮施用途径。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物,其包括5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药被配制成任何合适的剂型,包括但不限于,适合注射的乳剂、适合注射的纳米悬浮剂、水性口服分散剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、酏剂、浆液剂、悬浮剂、气雾剂、控释制剂、速溶制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉剂、丸剂、锭剂、胶囊剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及混合的速释和控释制剂。

[0163] 在一些实施方案中,用于口服使用的药物组合物是片剂(包括悬浮片剂、速溶片剂、咬崩片剂、速崩片剂、泡腾片剂或囊片剂)、丸剂、粉剂(包括无菌包装粉剂、可分配粉剂或泡腾粉剂)、胶囊剂(包括软胶囊剂或硬胶囊剂,例如由动物源性明胶或植物源性HPMC制成的胶囊剂,或“分散型胶囊剂”)、固体分散体、固溶体、生物溶蚀性剂型、控释制剂、脉冲释放剂型、多颗粒剂型、丹剂、颗粒剂或气雾剂。在一些实施方案中,用于口服使用的药物组合物是固体剂型,例如,片剂、泡腾片剂和胶囊剂。在一些实施方案中,固体剂型通过将5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的颗粒与一种或多种药物赋形剂混合以形成散装共混组合物来制备。当将这些散装共混组合物称为均质时,这意味着5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的颗粒均匀地分散在整个组合物中,使得可以将组合物细分为同样有效的单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊剂。单个单位剂量还可包括膜包衣,其在口服摄入或与稀释剂接触时崩解。

[0164] 对于口服施用,在一些情况下,本文公开的药物组合物通过将一种或多种活性化合物与本领域公知的药学上可接受的载体组合而容易地配制。此类载体使本文公开的组合物能够配制成片剂,包括咀嚼片剂、丸剂、锭剂、胶囊剂、含片剂、硬糖剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、浆液剂、粉剂、悬浮剂、酏剂、薄片剂等,用于被治疗的患者口服摄入。此类制剂可包含药学上可接受的载体,包括固体稀释剂或填充剂、无菌水性介质和各种无毒有机溶剂。通常,本文公开的组合物将以口服剂型的总组合物的重量计为约0.5%、约5%、约10%、约20%或约30%至约50%、约60%、约70%、约80%、或约90%的浓度水平、以足以提供期望的剂量单位的量包括在内。

剂量

[0165] 在一些实施方案中,用于药物组合物的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量为约1mg/ml至约30mg/ml。在一些实施方案中,用于药物组合物的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量为约0.1mg/ml至约10mg/ml。在一些实施方案中,用于药物组合物的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量为约0.1mg/ml、约0.2mg/ml、约0.3mg/ml、约0.4mg/ml、约0.5mg/ml、约0.6mg/ml、约0.7mg/ml、约0.8mg/ml、约0.9mg/ml、约1mg/ml、约1.1mg/ml、约1.2mg/ml、约1.3mg/ml、约1.4mg/ml、约1.5mg/ml、约1.6mg/ml、约1.7mg/ml、约1.8mg/ml、约1.9mg/ml、约2mg/ml、约2.1mg/ml、约2.2mg/ml、约2.3mg/ml、约2.4mg/ml、

ml、约2.5mg/ml、约2.6mg/ml、约2.7mg/ml、约2.8mg/ml、约2.9mg/ml、约3mg/ml、约3.1mg/ml、约3.2mg/ml、约3.3mg/ml、约3.4mg/ml、约3.5mg/ml、约3.6mg/ml、约3.7mg/ml、约3.8mg/ml、约3.9mg/ml、约4mg/ml、约4.1mg/ml、约4.2mg/ml、约4.3mg/ml、约4.4mg/ml、约4.5mg/ml、约4.6mg/ml、约4.7mg/ml、约4.8mg/ml、约4.9mg/ml、约5mg/ml、约5.1mg/ml、约5.2mg/ml、约5.3mg/ml、约5.4mg/ml、约5.5mg/ml、约5.6mg/ml、约5.7mg/ml、约5.8mg/ml、约5.9mg/ml、约6mg/ml、约6.1mg/ml、约6.2mg/ml、约6.3mg/ml、约6.4mg/ml、约6.5mg/ml、约6.6mg/ml、约6.7mg/ml、约6.8mg/ml、约6.9mg/ml、约7mg/ml、约7.1mg/ml、约7.2mg/ml、约7.3mg/ml、约7.4mg/ml、约7.5mg/ml、约7.6mg/ml、约7.7mg/ml、约7.8mg/ml、约7.9mg/ml、约8mg/ml、约8.1mg/ml、约8.2mg/ml、约8.3mg/ml、约8.4mg/ml、约8.5mg/ml、约8.6mg/ml、约8.7mg/ml、约8.8mg/ml、约8.9mg/ml、约9mg/ml、约9.1mg/ml、约9.2mg/ml、约9.3mg/ml、约9.4mg/ml、约9.5mg/ml、约9.6mg/ml、约9.7mg/ml、约9.8mg/ml、约9.9mg/ml、约10mg/ml、约10.1mg/ml、约10.2mg/ml、约10.3mg/ml、约10.4mg/ml、约10.5mg/ml、约10.6mg/ml、约10.7mg/ml、约10.8mg/ml、约10.9mg/ml、约11mg/ml、约11.1mg/ml、约11.2mg/ml、约11.3mg/ml、约11.4mg/ml、约11.5mg/ml、约11.6mg/ml、约11.7mg/ml、约11.8mg/ml、约11.9mg/ml、约12mg/ml、约12.1mg/ml、约12.2mg/ml、约12.3mg/ml、约12.4mg/ml、约12.5mg/ml、约12.6mg/ml、约12.7mg/ml、约12.8mg/ml、约12.9mg/ml、约13mg/ml、约13.1mg/ml、约13.2mg/ml、约13.3mg/ml、约13.4mg/ml、约13.5mg/ml、约13.6mg/ml、约13.7mg/ml、约13.8mg/ml、约13.9mg/ml、约14mg/ml、约14.1mg/ml、约14.2mg/ml、约14.3mg/ml、约14.4mg/ml、约14.5mg/ml、约14.6mg/ml、约14.7mg/ml、约14.8mg/ml、约14.9mg/ml、约15mg/ml、约15.5mg/ml、约16mg/ml、约16.5mg/ml、约17mg/ml、约17.5mg/ml、约18mg/ml、约18.5mg/ml、约19mg/ml、约19.5mg/ml、约20mg/ml、约21mg/ml、约22mg/ml、约23mg/ml、约24mg/ml、约25mg/ml、约27.5mg/ml、约30mg/ml。

[0166] 在一些实施方案中,药物组合物中的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量对应于约0.8mg/ml至约24mg/ml的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在其他实施方案中,药物组合物中的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量对应于约0.8mg/ml、约0.9mg/ml、约1mg/ml、约1.1mg/ml、约1.2mg/ml、约1.3mg/ml、约1.4mg/ml、约1.5mg/ml、约1.6mg/ml、约1.7mg/ml、约1.8mg/ml、约1.9mg/ml、约2mg/ml、约2.1mg/ml、约2.2mg/ml、约2.3mg/ml、约2.4mg/ml、约2.5mg/ml、约2.6mg/ml、约2.7mg/ml、约2.8mg/ml、约2.9mg/ml、约3mg/ml、约3.1mg/ml、约3.2mg/ml、约3.3mg/ml、约3.4mg/ml、约3.5mg/ml、约3.6mg/ml、约3.7mg/ml、约3.8mg/ml、约3.9mg/ml、约4mg/ml、约4.1mg/ml、约4.2mg/ml、约4.3mg/ml、约4.4mg/ml、约4.5mg/ml、约4.6mg/ml、约4.7mg/ml、约4.8mg/ml、约4.9mg/ml、约5mg/ml、约5.1mg/ml、约5.2mg/ml、约5.3mg/ml、约5.4mg/ml、约5.5mg/ml、约5.6mg/ml、约5.7mg/ml、约5.8mg/ml、约5.9mg/ml、约6mg/ml、约6.1mg/ml、约6.2mg/ml、约6.3mg/ml、约6.4mg/ml、约6.5mg/ml、约6.6mg/ml、约6.7mg/ml、约6.8mg/ml、约6.9mg/ml、约7mg/ml、约7.1mg/ml、约7.2mg/ml、约7.3mg/ml、约7.4mg/ml、约7.5mg/ml、约7.6mg/ml、约7.7mg/ml、约7.8mg/ml、约7.9mg/ml、约8mg/ml、约8.1mg/ml、约8.2mg/ml、约8.3mg/ml、约8.4mg/ml、约8.5mg/ml、约8.6mg/ml、约8.7mg/ml、约8.8mg/ml、约8.9mg/ml、约9mg/ml、约9.1mg/ml、约9.2mg/ml、约9.3mg/ml、约9.4mg/ml、约9.5mg/ml、约9.6mg/ml、约9.7mg/ml、约9.8mg/ml、约

9.9mg/ml、约10mg/ml、约10.1mg/ml、约10.2mg/ml、约10.3mg/ml、约10.4mg/ml、约10.5mg/ml、约10.6mg/ml、约10.7mg/ml、约10.8mg/ml、约10.9mg/ml、约11mg/ml、约11.1mg/ml、约11.2mg/ml、约11.3mg/ml、约11.4mg/ml、约11.5mg/ml、约11.6mg/ml、约11.7mg/ml、约11.8mg/ml、约11.9mg/ml、约12mg/ml、约12.1mg/ml、约12.2mg/ml、约12.3mg/ml、约12.4mg/ml、约12.5mg/ml、约12.6mg/ml、约12.7mg/ml、约12.8mg/ml、约12.9mg/ml、约13mg/ml、约13.1mg/ml、约13.2mg/ml、约13.3mg/ml、约13.4mg/ml、约13.5mg/ml、约13.6mg/ml、约13.7mg/ml、约13.8mg/ml、约13.9mg/ml、约14mg/ml、约14.1mg/ml、约14.2mg/ml、约14.3mg/ml、约14.4mg/ml、约14.5mg/ml、约14.6mg/ml、约14.7mg/ml、约14.8mg/ml、约14.9mg/ml、约15mg/ml、约15.5mg/ml、约16mg/ml、约16.5mg/ml、约17mg/ml、约17.5mg/ml、约18mg/ml、约18.5mg/ml、约19mg/ml、约19.5mg/ml、约20mg/ml、约21mg/ml、约22mg/ml、约23mg/ml或约24mg/ml的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0167] 在一些实施方案中,用于药物组合物的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量为约0.001mg至约20mg。在一些实施方案中,用于药物组合物的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量为约0.005mg至约10mg。在一些实施方案中,用于药物组合物的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量为约0.01mg至约5mg。在一些实施方案中,用于药物组合物的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量为约0.05mg至约2.5mg。在其他实施方案中,药物组合物中的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量对应于约0.001mg、约0.005mg、约0.01mg、约0.02mg、约0.03mg、约0.04mg、约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg、约0.09mg、约0.1mg、约0.11mg、约0.12mg、约0.15mg、约0.17mg、约0.2mg、约0.23mg、约0.25mg、约0.28mg、约0.3mg、约0.33mg、约0.35mg、约0.37mg、约0.4mg、约0.43mg、约0.45mg、约0.47mg、约0.5mg、约0.53mg、约0.55mg、约0.57mg、约0.6mg、约0.63mg、约0.65mg、约0.67mg、约0.7mg、约0.73mg、约0.75mg、约0.78mg、约0.8mg、约0.83mg、约0.85mg、约0.87mg、约0.9mg、约0.95mg、约1mg、约1.1mg、约1.2mg、约1.3mg、约1.4mg、约1.5mg、约1.6mg、约1.7mg、约1.8mg、约1.9mg、约2mg、约2.1mg、约2.2mg、约2.3mg、约2.4mg、约2.5mg、约2.6mg、约2.7mg、约2.8mg、约2.9mg、约3mg、约3.1mg、约3.2mg、约3.3mg、约3.4mg、约3.5mg、约3.6mg、约3.7mg、约3.8mg、约3.9mg、约4mg、约4.1mg、约4.2mg、约4.3mg、约4.4mg、约4.5mg、约4.6mg、约4.7mg、约4.8mg、约4.9mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg或约11mg。

[0168] 在其他实施方案中,药物组合物中的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量对应于不少于0.001mg、不少于0.005mg、不少于0.01mg、不少于0.02mg、不少于0.03mg、不少于0.04mg、不少于0.05mg、不少于0.06mg、不少于0.07mg、不少于0.08mg、不少于0.09mg、不少于0.1mg、不少于0.11mg、不少于0.12mg、不少于0.15mg、不少于0.17mg、不少于0.2mg、不少于0.23mg、不少于0.25mg、不少于0.28mg、不少于0.3mg、不少于0.33mg、不少于0.35mg、不少于0.37mg、不少于0.4mg、不少于0.43mg、不少于0.45mg、不少于0.47mg、不少于0.5mg、不少于0.53mg、不少于0.55mg、不少于0.57mg、不少于0.6mg、不少于0.63mg、不少于0.65mg、不少于0.67mg、不少于0.7mg、不少于0.73mg、不少于0.75mg、不少于0.78mg、不少于0.8mg、不少于0.83mg、不少于0.85mg、不少于0.87mg、不少于0.9mg、不少于0.95mg、不少于1mg、不少于1.1mg、不少于1.2mg、不少于1.3mg、不少于1.4mg、不少于

1.5mg、不少于1.6mg、不少于1.7mg、不少于1.8mg、不少于1.9mg、不少于2mg、不少于2.1mg、不少于2.2mg、不少于2.3mg、不少于2.4mg、不少于2.5mg、不少于2.6mg、不少于2.7mg、不少于2.8mg、不少于2.9mg、不少于3mg、不少于3.1mg、不少于3.2mg、不少于3.3mg、不少于3.4mg、不少于3.5mg、不少于3.6mg、不少于3.7mg、不少于3.8mg、不少于3.9mg、不少于4mg、不少于4.1mg、不少于4.2mg、不少于4.3mg、不少于4.4mg、不少于4.5mg、不少于4.6mg、不少于4.7mg、不少于4.8mg、不少于4.9mg、不少于5mg、不少于5.1mg、不少于5.2mg、不少于5.3mg、不少于5.4mg、不少于5.5mg、不少于5.6mg、不少于5.7mg、不少于5.8mg或不少于5.9mg。

[0169] 在其他实施方案中,药物组合物中的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量对应于不大于0.005mg、不大于0.01mg、不大于0.02mg、不大于0.03mg、不大于0.04mg、不大于0.05mg、不大于0.06mg、不大于0.07mg、不大于0.08mg、不大于0.09mg、不大于0.1mg、不大于0.11mg、不大于0.12mg、不大于0.15mg、不大于0.17mg、不大于0.2mg、不大于0.23mg、不大于0.25mg、不大于0.28mg、不大于0.3mg、不大于0.33mg、不大于0.35mg、不大于0.37mg、不大于0.4mg、不大于0.43mg、不大于0.45mg、不大于0.47mg、不大于0.5mg、不大于0.53mg、不大于0.55mg、不大于0.57mg、不大于0.6mg、不大于0.63mg、不大于0.65mg、不大于0.67mg、不大于0.7mg、不大于0.73mg、不大于0.75mg、不大于0.78mg、不大于0.8mg、不大于0.83mg、不大于0.85mg、不大于0.87mg、不大于0.9mg、不大于0.95mg、不大于1mg、不大于1.1mg、不大于1.2mg、不大于1.3mg、不大于1.4mg、不大于1.5mg、不大于1.6mg、不大于1.7mg、不大于1.8mg、不大于1.9mg、不大于2mg、不大于2.1mg、不大于2.2mg、不大于2.3mg、不大于2.4mg、不大于2.5mg、不大于2.6mg、不大于2.7mg、不大于2.8mg、不大于2.9mg、不大于3mg、不大于3.1mg、不大于3.2mg、不大于3.3mg、不大于3.4mg、不大于3.5mg、不大于3.6mg、不大于3.7mg、不大于3.8mg、不大于3.9mg、不大于4mg、不大于4.1mg、不大于4.2mg、不大于4.3mg、不大于4.4mg、不大于4.5mg、不大于4.6mg、不大于4.7mg、不大于4.8mg、不大于4.9mg、不大于5mg、不大于5.1mg、不大于5.2mg、不大于5.3mg、不大于5.4mg、不大于5.5mg、不大于5.6mg、不大于5.7mg、不大于5.8mg、不大于5.9mg或不大于6mg。

[0170] 在一些实施方案中,用于药物组合物的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量为约0.001mg/kg至约50mg/kg。在一些实施方案中,用于药物组合物的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量为约0.005mg/kg至约10mg/kg。在一些实施方案中,用于药物组合物的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量为约0.01mg/kg至约5mg/kg。在一些实施方案中,用于药物组合物的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量为约0.05mg/kg至约1mg/kg。在其他实施方案中,药物组合物中的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量对应于约0.001mg/kg、约0.005mg/kg、约0.01mg/kg、约0.02mg/kg、约0.03mg/kg、约0.04mg/kg、约0.05mg/kg、约0.06mg/kg、约0.07mg/kg、约0.08mg/kg、约0.09mg/kg、约0.1mg/kg、约0.11mg/kg、约0.12mg/kg、约0.15mg/kg、约0.17mg/kg、约0.2mg/kg、约0.23mg/kg、约0.25mg/kg、约0.28mg/kg、约0.3mg/kg、约0.33mg/kg、约0.35mg/kg、约0.37mg/kg、约0.4mg/kg、约0.43mg/kg、约0.45mg/kg、约0.47mg/kg、约0.5mg/kg、约0.53mg/kg、约0.55mg/kg、约0.57mg/kg、约0.6mg/kg、约0.63mg/kg、约0.65mg/kg、约0.67mg/kg、约0.7mg/kg、约0.73mg/kg、

kg、约0.75mg/kg、约0.78mg/kg、约0.8mg/kg、约0.83mg/kg、约0.85mg/kg、约0.87mg/kg、约0.9mg/kg、约0.95mg/kg、约1mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2mg/kg、约2.1mg/kg、约2.2mg/kg、约2.3mg/kg、约2.4mg/kg、约2.5mg/kg、约2.6mg/kg、约2.7mg/kg、约2.8mg/kg、约2.9mg/kg、约3mg/kg、约3.1mg/kg、约3.2mg/kg、约3.3mg/kg、约3.4mg/kg、约3.5mg/kg、约3.6mg/kg、约3.7mg/kg、约3.8mg/kg、约3.9mg/kg、约4mg/kg、约4.1mg/kg、约4.2mg/kg、约4.3mg/kg、约4.4mg/kg、约4.5mg/kg、约4.6mg/kg、约4.7mg/kg、约4.8mg/kg、约4.9mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg或约10mg/kg。

[0171] 在其他实施方案中,药物组合物中的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量对应于不少于0.001mg/kg、不少于0.005mg/kg、不少于0.01mg/kg、不少于0.02mg/kg、不少于0.03mg/kg、不少于0.04mg/kg、不少于0.05mg/kg、不少于0.06mg/kg、不少于0.07mg/kg、不少于0.08mg/kg、不少于0.09mg/kg、不少于0.1mg/kg、不少于0.11mg/kg、不少于0.12mg/kg、不少于0.15mg/kg、不少于0.17mg/kg、不少于0.2mg/kg、不少于0.23mg/kg、不少于0.25mg/kg、不少于0.28mg/kg、不少于0.3mg/kg、不少于0.33mg/kg、不少于0.35mg/kg、不少于0.37mg/kg、不少于0.4mg/kg、不少于0.43mg/kg、不少于0.45mg/kg、不少于0.47mg/kg、不少于0.5mg/kg、不少于0.53mg/kg、不少于0.55mg/kg、不少于0.57mg/kg、不少于0.6mg/kg、不少于0.63mg/kg、不少于0.65mg/kg、不少于0.67mg/kg、不少于0.7mg/kg、不少于0.73mg/kg、不少于0.75mg/kg、不少于0.78mg/kg、不少于0.8mg/kg、不少于0.83mg/kg、不少于0.85mg/kg、不少于0.87mg/kg、不少于0.9mg/kg、不少于0.95mg/kg、不少于1mg/kg、不少于1.1mg/kg、不少于1.2mg/kg、不少于1.3mg/kg、不少于1.4mg/kg、不少于1.5mg/kg、不少于1.6mg/kg、不少于1.7mg/kg、不少于1.8mg/kg、不少于1.9mg/kg、不少于2mg/kg、不少于2.1mg/kg、不少于2.2mg/kg、不少于2.3mg/kg、不少于2.4mg/kg、不少于2.5mg/kg、不少于2.6mg/kg、不少于2.7mg/kg、不少于2.8mg/kg、不少于2.9mg/kg、不少于3mg/kg、不少于3.1mg/kg、不少于3.2mg/kg、不少于3.3mg/kg、不少于3.4mg/kg、不少于3.5mg/kg、不少于3.6mg/kg、不少于3.7mg/kg、不少于3.8mg/kg、不少于3.9mg/kg、不少于4mg/kg、不少于4.1mg/kg、不少于4.2mg/kg、不少于4.3mg/kg、不少于4.4mg/kg、不少于4.5mg/kg、不少于4.6mg/kg、不少于4.7mg/kg、不少于4.8mg/kg、不少于4.9mg/kg或不少于5mg/kg。

[0172] 在其他实施方案中,药物组合物中的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量对应于不大于0.005mg/kg、不大于0.01mg/kg、不大于0.02mg/kg、不大于0.03mg/kg、不大于0.04mg/kg、不大于0.05mg/kg、不大于0.06mg/kg、不大于0.07mg/kg、不大于0.08mg/kg、不大于0.09mg/kg、不大于0.1mg/kg、不大于0.11mg/kg、不大于0.12mg/kg、不大于0.15mg/kg、不大于0.17mg/kg、不大于0.2mg/kg、不大于0.23mg/kg、不大于0.25mg/kg、不大于0.28mg/kg、不大于0.3mg/kg、不大于0.33mg/kg、不大于0.35mg/kg、不大于0.37mg/kg、不大于0.4mg/kg、不大于0.43mg/kg、不大于0.45mg/kg、不大于0.47mg/kg、不大于0.5mg/kg、不大于0.53mg/kg、不大于0.55mg/kg、不大于0.57mg/kg、不大于0.6mg/kg、不大于0.63mg/kg、不大于0.65mg/kg、不大于0.67mg/kg、不大于0.7mg/kg、不大于0.73mg/kg、不大于0.75mg/kg、不大于0.78mg/kg、不大于0.8mg/kg、不大于0.83mg/kg、不大于0.85mg/kg、不大于0.87mg/kg、不大于0.9mg/kg、不大于0.95mg/kg、不大于1mg/kg。

kg、不大于1.1mg/kg、不大于1.2mg/kg、不大于1.3mg/kg、不大于1.4mg/kg、不大于1.5mg/kg、不大于1.6mg/kg、不大于1.7mg/kg、不大于1.8mg/kg、不大于1.9mg/kg、不大于2mg/kg、不大于2.1mg/kg、不大于2.2mg/kg、不大于2.3mg/kg、不大于2.4mg/kg、不大于2.5mg/kg、不大于2.6mg/kg、不大于2.7mg/kg、不大于2.8mg/kg、不大于2.9mg/kg、不大于3mg/kg、不大于3.1mg/kg、不大于3.2mg/kg、不大于3.3mg/kg、不大于3.4mg/kg、不大于3.5mg/kg、不大于3.6mg/kg、不大于3.7mg/kg、不大于3.8mg/kg、不大于3.9mg/kg、不大于4mg/kg、不大于4.1mg/kg、不大于4.2mg/kg、不大于4.3mg/kg、不大于4.4mg/kg、不大于4.5mg/kg、不大于4.6mg/kg、不大于4.7mg/kg、不大于4.8mg/kg、不大于4.9mg/kg、不大于5mg/kg、不大于6mg/kg、不大于7mg/kg、不大于8mg/kg、不大于9mg/kg或不大于10mg/kg。

[0173] 在一些实施方案中,药物组合物中的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量对应于口服液体制剂中的固体的约1%w/w至约50%w/w。在其他实施方案中,5HT受体激动剂的药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的量对应于口服液体制剂中的固体的约1%w/w、约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.6%w/w、约1.7%w/w、约1.8%w/w、约1.9%w/w、约2%w/w、约2.1%w/w、约2.2%w/w、约2.3%w/w、约2.4%w/w、约2.5%w/w、约2.6%w/w、约2.7%w/w、约2.8%w/w、约2.9%w/w、约3%w/w、约3.1%w/w、约3.2%w/w、约3.3%w/w、约3.4%w/w、约3.5%w/w、约3.6%w/w、约3.7%w/w、约3.8%w/w、约3.9%w/w、约4%w/w、约4.1%w/w、约4.2%w/w、约4.3%w/w、约4.4%w/w、约4.5%w/w、约4.6%w/w、约4.7%w/w、约4.8%w/w、约4.9%w/w、约5%w/w、约5.1%w/w、约5.2%w/w、约5.3%w/w、约5.4%w/w、约5.5%w/w、约5.6%w/w、约5.7%w/w、约5.8%w/w、约5.9%w/w、约6%w/w、约6.1%w/w、约6.2%w/w、约6.3%w/w、约6.4%w/w、约6.5%w/w、约6.6%w/w、约6.7%w/w、约6.8%w/w、约6.9%w/w、约7%w/w、约7.1%w/w、约7.2%w/w、约7.3%w/w、约7.4%w/w、约7.5%w/w、约7.6%w/w、约7.7%w/w、约7.8%w/w、约7.9%w/w、约8%w/w、约8.1%w/w、约8.2%w/w、约8.3%w/w、约8.4%w/w、约8.5%w/w、约8.6%w/w、约8.7%w/w、约8.8%w/w、约8.9%w/w、约9%w/w、约9.1%w/w、约9.2%w/w、约9.3%w/w、约9.4%w/w、约9.5%w/w、约9.6%w/w、约9.7%w/w、约9.8%w/w、约9.9%w/w、约10%w/w、约10.2%w/w、约10.4%w/w、约10.6%w/w、约10.8%w/w、约11%w/w、约11.2%w/w、约11.4%w/w、约11.6%w/w、约11.8%w/w、约12%w/w、约12.2%w/w、约12.4%w/w、约12.6%w/w、约12.8%w/w、约13%w/w、约13.2%w/w、约13.4%w/w、约13.6%w/w、约13.8%w/w、约14%w/w、约14.2%w/w、约14.4%w/w、约14.6%w/w、约14.8%w/w、约15%w/w、约15.5%w/w、约16%w/w、约16.5%w/w、约17%w/w、约17.5%w/w、约18%w/w、约18.5%w/w、约19%w/w、约19.5%w/w、约20%w/w、约21%w/w、约22%w/w、约23%w/w、约24%w/w、约25%w/w、约26%w/w、约27%w/w、约28%w/w、约29%w/w、约30%w/w、约31%w/w、约32%w/w、约33%w/w、约34%w/w、约35%w/w、约36%w/w、约37%w/w、约38%w/w、约39%w/w、约40%w/w、约41%w/w、约42%w/w、约43%w/w、约44%w/w、约45%w/w、约46%w/w、约47%w/w、约48%w/w、约49%w/w或约50%w/w。

治疗用途——病症、病况和症状

[0174] 本文提供了用于管理病症或病况的方法,包括施用一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0175] 本文进一步提供了用于治疗病症或病况的症状的方法,包括施用一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0176] 在一些实施方案中,病症或病况是神经病症或病况。在一些实施方案中,病症或病况是神经认知病症或病况。在一些实施方案中,病症或病况是神经退行性病症或病况。在一些实施方案中,神经病况的症状是身体、行为、情绪、精神或其组合。

[0177] 本文提供了用于管理或治疗病症、病况或症状的方法,包括但不限于成瘾障碍,例如但不限于酒精滥用、药物滥用、吸烟或肥胖。本文提供了用于管理或治疗病症、病况或症状的方法,包括但不限于进食障碍和听觉障碍。本文提供了用于管理或治疗病症、病况或症状的方法,包括但不限于疼痛,例如但不限于慢性疼痛。本文提供了用于管理或治疗病症、病况或症状的方法,包括但不限于抑郁症、双相情感障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、惊恐障碍、恐惧症、精神分裂症、精神病或反社会性人格障碍。本文提供了用于管理或治疗病症、病况或症状的方法,包括但不限于冲动性障碍,例如但不限于注意力缺陷多动障碍(ADHD)、图雷特综合征或自闭症。本文提供了用于管理或治疗病症、病况或症状的方法,包括但不限于强迫性障碍,例如但不限于强迫症(OCD)、赌博障碍或异常性行为。本文提供了用于管理或治疗病症、病况或症状的方法,包括但不限于人格障碍,例如但不限于品行障碍、反社会人格或攻击性行为。

[0178] 可以管理或治疗的病症、病况或症状的进一步实例包括,作为非限制性实例:

[0179] 神经发育障碍,例如但不限于注意力缺陷/多动障碍(ADHD)、自闭症谱系障碍、学习障碍等。

[0180] 精神分裂症谱系和其他精神障碍,包括但不限于脱离现实、妄想、幻觉以及思维和言语混乱。

[0181] 双相情感障碍和相关障碍,可能涉及躁狂发作(过度兴奋、活动和精力充沛的时期)与抑郁时期交替出现。

[0182] 抑郁障碍,可能涉及极度悲伤的感觉、对以前愉快的活动的兴趣降低,包括但不限于抑郁症、重度抑郁症、重性抑郁障碍(MDD)、经前焦虑性障碍(PMDD)等。

[0183] 焦虑性障碍,可能涉及过度担心潜在的坏事或情况。实例包括广泛性焦虑障碍(GAD)、惊恐障碍和恐惧症(对特定事物的非理性恐惧)等。

[0184] 强迫症和相关障碍,可能涉及重复的、不想要的冲动、想法或图像(强迫症),并且感觉被迫采取重复的行动来回应它们(强迫)。非限制性实例包括强迫症(OCD)、囤积症、极度咬指甲和拔毛症(拔毛癖)。

[0185] 在压力或创伤性生活事件期间或之后可能发生的创伤和压力相关障碍。非限制性实例包括创伤后应激障碍(PTSD)和急性应激障碍。

[0186] 其中自我感知可能被破坏的分离型精神障碍,例如但不限于分离性身份识别障碍、分离性遗忘症等。

[0187] 躯体症状和相关障碍,可能涉及没有明确医学原因的令人痛苦和丧失能力的身体症状。非限制性实例包括疾病焦虑障碍、躯体症状障碍(疑病症)、造作性障碍等。

[0188] 进食障碍,可能涉及与进食有关的障碍,例如但不限于神经性厌食症、神经性贪食症和暴食症。

[0189] 排泄性障碍,可能涉及偶然或故意不适当地排泄(释放)尿液或粪便,例如但不限

于尿床(遗尿症)。

[0190] 睡眠-觉醒障碍,可能涉及严重睡眠障碍,包括但不限于失眠障碍、噩梦障碍、睡眠呼吸暂停和不宁腿综合征。

[0191] 破坏性、冲动控制和行为障碍,可能涉及情绪和/或行为自控困难,例如但不限于盗窃癖(反复偷窃)、纵火癖和间歇性暴躁障碍。

[0192] 物质相关障碍,可能涉及与过度使用物质相关的问题,例如酒精(酒精依赖、酗酒)、烟草制品、药物、阿片类药物(例如,可卡因、羟考酮、吗啡等)、消遣性药物、致幻剂等。

[0193] 成瘾性障碍,可能涉及与过度使用特定行为或异常依恋相关的问题,例如但不限于赌博障碍。

[0194] 可能影响思考和推理能力的神经认知障碍,例如但不限于外伤性脑损伤(TBI)、阿尔茨海默病等。

[0195] 人格障碍,可能涉及持久的情绪不稳定模式和破坏日常生活和人际关系的不健康行为。实例包括但不限于边缘型、反社会型和自恋型人格障碍。

[0196] 性别焦虑症,可能涉及由于想成为不同性别的人而引起的痛苦。

[0197] 性功能障碍,例如但不限于早泄、勃起障碍和女性性高潮障碍。

[0198] 性欲倒错障碍(性变态、性欲倒错),可能涉及对非典型物体、情况、幻想、行为或个人的性兴趣。实例包括但不限于性虐待障碍、偷窥癖障碍和恋童癖障碍。

[0199] 可以管理或治疗的病症、病况和症状的其他实例包括作为非限制性实例,脆性X染色体综合征、唐氏综合征、偏头痛、丛集性头痛、精神障碍、神经发育障碍、注意力缺陷/多动障碍(ADHD)、自闭症谱系障碍、学习障碍、精神分裂症谱系、精神障碍、双相情感障碍、抑郁症、重度抑郁症、重性抑郁障碍(MDD)、经前焦虑性障碍(PMDD)、自杀倾向、情绪相关障碍、惊恐障碍、惊恐发作、恐惧症、场所恐惧症、选择性缄默症、强迫症(OCD)、囤积症、拔毛症(拔毛癖)、表皮剥脱(抠抓皮肤)障碍、物质/药物诱发的强迫症、创伤相关疾病、创伤性脑损伤(TBI)、创伤后应激障碍(PTSD)、急性应激障碍、分离型精神障碍、分离性身份识别障碍、分离性遗忘症、焦虑症、焦虑障碍、广泛性焦虑障碍(GAD)、社交焦虑障碍、分离性焦虑障碍、疾病焦虑障碍、躯体障碍和疾病、躯体症状障碍(疑病症)、造作性障碍、喂养障碍、进食障碍、厌食症、神经性厌食症、神经性贪食症、暴食症、排泄性障碍、遗尿症、睡眠障碍、失眠、噩梦障碍、睡眠呼吸暂停、中枢性睡眠呼吸暂停、嗜睡症、阻塞性睡眠呼吸暂停、呼吸不足和睡眠相关的换气不足、不宁腿综合征、时差综合征、性功能障碍、早泄、勃起障碍、女性性高潮障碍、性别认同障碍、性别焦虑症、破坏性障碍、冲动控制障碍、品行障碍、破坏性品行障碍、冲动控制障碍、对立违抗障碍(ODD)、攻击性、盗窃癖、纵火癖、成瘾性障碍、物质依赖、药物滥用、酗酒、吸毒成瘾、阿片类药物成瘾、可卡因成瘾、赌博成瘾、烟草依赖、食物成瘾、其他形式的物质和行为成瘾、肥胖、认知障碍、记忆相关障碍、学习相关障碍、神经认知障碍、阿尔茨海默病、人格障碍、自恋型人格障碍、阿斯伯格综合征、图雷特综合征、亨廷顿病、帕金森病、Lewy体病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、弗立特里希氏共济失调、肌肉萎缩、朊病毒病、痴呆、血管性痴呆、感染引起的痴呆/神经认知问题、药物滥用或接触毒素引起的痴呆、额颞叶变性、情绪障碍、谵妄、失语症、失用症、失认症、脑震荡、健忘症、顺行性健忘症、逆行性健忘症、躯体变形障碍、反应性依恋障碍、脆性X染色体综合征、唐氏综合征、偏头痛、偏头痛、丛集性头痛、心血管疾病、炎性病况、纤维肌痛和疼痛。

[0200] 本文提供了用于管理病症或病况或治疗病症或病况的症状的方法,包括施用一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在一些实施方案中,5HT受体激动剂是5HT₂受体激动剂。在一些实施方案中,5HT₂受体激动剂是5HT_{2A}受体激动剂、5HT_{2B}受体激动剂和/或5HT_{2C}受体激动剂。在一些实施方案中,5HT受体激动剂是二甲-4-羟色胺或裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在一些实施方案中,以不足以提供不良副作用例如致幻体验的量向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0201] 在一些实施方案中,以不足以提供6ng/mL或更高的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在一些实施方案中,以提供约0.1ng/mL或更多且小于6ng/mL(例如,至少0.5ng/mL且小于6ng/mL、约1ng/mL至约5.5ng/mL、约2ng/mL至约5ng/mL等)的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在一些实施方案中,以在至少6小时(例如,至少12小时、至少24小时、至少36小时、至少48小时、至少72小时、至少96小时、至少120小时、至少144小时等)后提供至少0.1ng/mL(例如,至少0.2ng/mL、至少0.3ng/mL、至少0.5ng/mL等)的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的血浆浓度的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0202] 在一些实施方案中,以不足以提供约0.001ng/mL至约10ng/mL的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在一些实施方案中,以不足以提供约0.01ng/mL至约5ng/mL的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在一些实施方案中,以不足以提供约0.05ng/mL至约1ng/mL的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。在其他实施方案中,以不足以提供约0.001ng/mL、约0.005ng/mL、约0.01ng/mL、约0.02ng/mL、约0.03ng/mL、约0.04ng/mL、约0.05ng/mL、约0.06ng/mL、约0.07ng/mL、约0.08ng/mL、约0.09ng/mL、约0.1ng/mL、约0.11ng/mL、约0.12ng/mL、约0.15ng/mL、约0.17ng/mL、约0.2ng/mL、约0.23ng/mL、约0.25ng/mL、约0.28ng/mL、约0.3ng/mL、约0.33ng/mL、约0.35ng/mL、约0.37ng/mL、约0.4ng/mL、约0.43ng/mL、约0.45ng/mL、约0.47ng/mL、约0.5ng/mL、约0.53ng/mL、约0.55ng/mL、约0.57ng/mL、约0.6ng/mL、约0.63ng/mL、约0.65ng/mL、约0.67ng/mL、约0.7ng/mL、约0.73ng/mL、约0.75ng/mL、约0.78ng/mL、约0.8ng/mL、约0.83ng/mL、约0.85ng/mL、约0.87ng/mL、约0.9ng/mL、约0.95ng/mL、约1ng/mL、约1.1ng/mL、约1.2ng/mL、约1.3ng/mL、约1.4ng/mL、约1.5ng/mL、约

1.6ng/mL、约1.7ng/mL、约1.8ng/mL、约1.9ng/mL、约2ng/mL、约2.1ng/mL、约2.2ng/mL、约2.3ng/mL、约2.4ng/mL、约2.5ng/mL、约2.6ng/mL、约2.7ng/mL、约2.8ng/mL、约2.9ng/mL、约3ng/mL、约3.1ng/mL、约3.2ng/mL、约3.3ng/mL、约3.4ng/mL、约3.5ng/mL、约3.6ng/mL、约3.7ng/mL、约3.8ng/mL、约3.9ng/mL、约4ng/mL、约4.1ng/mL、约4.2ng/mL、约4.3ng/mL、约4.4ng/mL、约4.5ng/mL、约4.6ng/mL、约4.7ng/mL、约4.8ng/mL、约4.9ng/mL、约5ng/mL、约5.1ng/mL、约5.2ng/mL、约5.3ng/mL、约5.4ng/mL、约5.5ng/mL、约5.6ng/mL、约5.7ng/mL、约5.8ng/mL、约5.9ng/mL或约6ng/mL的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0203] 在其他实施方案中,以不足以提供不少于0.001ng/mL、不少于0.005ng/mL、不少于0.01ng/mL、不少于0.02ng/mL、不少于0.03ng/mL、不少于0.04ng/mL、不少于0.05ng/mL、不少于0.06ng/mL、不少于0.07ng/mL、不少于0.08ng/mL、不少于0.09ng/mL、不少于0.1ng/mL、不少于0.11ng/mL、不少于0.12ng/mL、不少于0.15ng/mL、不少于0.17ng/mL、不少于0.2ng/mL、不少于0.23ng/mL、不少于0.25ng/mL、不少于0.28ng/mL、不少于0.3ng/mL、不少于0.33ng/mL、不少于0.35ng/mL、不少于0.37ng/mL、不少于0.4ng/mL、不少于0.43ng/mL、不少于0.45ng/mL、不少于0.47ng/mL、不少于0.5ng/mL、不少于0.53ng/mL、不少于0.55ng/mL、不少于0.57ng/mL、不少于0.6ng/mL、不少于0.63ng/mL、不少于0.65ng/mL、不少于0.67ng/mL、不少于0.7ng/mL、不少于0.73ng/mL、不少于0.75ng/mL、不少于0.78ng/mL、不少于0.8ng/mL、不少于0.83ng/mL、不少于0.85ng/mL、不少于0.87ng/mL、不少于0.9ng/mL、不少于0.95ng/mL、不少于1ng/mL、不少于1.1ng/mL、不少于1.2ng/mL、不少于1.3ng/mL、不少于1.4ng/mL、不少于1.5ng/mL、不少于1.6ng/mL、不少于1.7ng/mL、不少于1.8ng/mL、不少于1.9ng/mL、不少于2ng/mL、不少于2.1ng/mL、不少于2.2ng/mL、不少于2.3ng/mL、不少于2.4ng/mL、不少于2.5ng/mL、不少于2.6ng/mL、不少于2.7ng/mL、不少于2.8ng/mL、不少于2.9ng/mL、不少于3ng/mL、不少于3.1ng/mL、不少于3.2ng/mL、不少于3.3ng/mL、不少于3.4ng/mL、不少于3.5ng/mL、不少于3.6ng/mL、不少于3.7ng/mL、不少于3.8ng/mL、不少于3.9ng/mL、不少于4ng/mL、不少于4.1ng/mL、不少于4.2ng/mL、不少于4.3ng/mL、不少于4.4ng/mL、不少于4.5ng/mL、不少于4.6ng/mL、不少于4.7ng/mL、不少于4.8ng/mL、不少于4.9ng/mL、不少于5ng/mL、不少于5.1ng/mL、不少于5.2ng/mL、不少于5.3ng/mL、不少于5.4ng/mL、不少于5.5ng/mL、不少于5.6ng/mL、不少于5.7ng/mL、不少于5.8ng/mL或不少于5.9ng/mL的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0204] 在其他实施方案中,以不足以提供不大于0.005ng/mL、不大于0.01ng/mL、不大于0.02ng/mL、不大于0.03ng/mL、不大于0.04ng/mL、不大于0.05ng/mL、不大于0.06ng/mL、不大于0.07ng/mL、不大于0.08ng/mL、不大于0.09ng/mL、不大于0.1ng/mL、不大于0.11ng/mL、不大于0.12ng/mL、不大于0.15ng/mL、不大于0.17ng/mL、不大于0.2ng/mL、不大于0.23ng/mL、不大于0.25ng/mL、不大于0.28ng/mL、不大于0.3ng/mL、不大于0.33ng/mL、不大于0.35ng/mL、不大于0.37ng/mL、不大于0.4ng/mL、不大于0.43ng/mL、不大于0.45ng/mL、不大

于0.47ng/mL、不大于0.5ng/mL、不大于0.53ng/mL、不大于0.55ng/mL、不大于0.57ng/mL、不大于0.6ng/mL、不大于0.63ng/mL、不大于0.65ng/mL、不大于0.67ng/mL、不大于0.7ng/mL、不大于0.73ng/mL、不大于0.75ng/mL、不大于0.78ng/mL、不大于0.8ng/mL、不大于0.83ng/mL、不大于0.85ng/mL、不大于0.87ng/mL、不大于0.9ng/mL、不大于0.95ng/mL、不大于1ng/mL、不大于1.1ng/mL、不大于1.2ng/mL、不大于1.3ng/mL、不大于1.4ng/mL、不大于1.5ng/mL、不大于1.6ng/mL、不大于1.7ng/mL、不大于1.8ng/mL、不大于1.9ng/mL、不大于2ng/mL、不大于2.1ng/mL、不大于2.2ng/mL、不大于2.3ng/mL、不大于2.4ng/mL、不大于2.5ng/mL、不大于2.6ng/mL、不大于2.7ng/mL、不大于2.8ng/mL、不大于2.9ng/mL、不大于3ng/mL、不大于3.1ng/mL、不大于3.2ng/mL、不大于3.3ng/mL、不大于3.4ng/mL、不大于3.5ng/mL、不大于3.6ng/mL、不大于3.7ng/mL、不大于3.8ng/mL、不大于3.9ng/mL、不大于4ng/mL、不大于4.1ng/mL、不大于4.2ng/mL、不大于4.3ng/mL、不大于4.4ng/mL、不大于4.5ng/mL、不大于4.6ng/mL、不大于4.7ng/mL、不大于4.8ng/mL、不大于4.9ng/mL、不大于5ng/mL、不大于5.1ng/mL、不大于5.2ng/mL、不大于5.3ng/mL、不大于5.4ng/mL、不大于5.5ng/mL、不大于5.6ng/mL、不大于5.7ng/mL、不大于5.8ng/mL、不大于5.9ng/mL或不大于6ng/mL的5HT受体激动剂(例如,其活性形式)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{max})的量和/或制剂向有此需要的受试者提供治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0205] 在一些实施方案中,药物组合物是口服制剂、颊制剂、鼻制剂或吸入制剂。在一些实施方案中,药物组合物呈选自喷射剂、气雾剂、雾剂、喷雾剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、油膏剂、溶液剂、混悬剂、酏剂、贴剂和雾化蒸气的形式。

治疗方案

[0206] 在一些实施方案中,为了治疗应用,施用本文公开的任何药物组合物或制剂或5HT受体激动剂。在一些实施方案中,每天一次、每天两次、每天三次或更多次施用药组合物或制剂或5HT受体激动剂。在某些实施方案中,每日、每天、每隔一天、每周五天、每周一次、每隔一周、每月两周、每月三周、每月一次、每月两次、每月三次或更多次施用药组合物或制剂或5HT受体激动剂。在一些实施方案中,施用药组合物或制剂或5HT受体激动剂至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、18个月、2年、3年或更长时间。

[0207] 在一些实施方案中,同时、依次或以一段时间间隔施用一种或多种药物组合物。在一些实施方案中,同时施用一种或多种药物组合物。在一些情况下,依次施用一种或多种药物组合物。在另外的情况下,以一段时间间隔(例如,第一次施用第一药物组合物是在第一天,然后是在施用至少第二药物组合物之前间隔至少1、2、3、4、5或更多天的时间)施用一种或多种药物组合物。

[0208] 在一些实施方案中,共同施用两种或更多种不同的药物组合物。在一些情况下,同时共同施用两种或更多种不同的药物组合物。在一些情况下,依次而在施用之间没有时间间隔共同施用两种或更多种不同的药物组合物。在其他情况下,在施用之间以约0.5小时、1小时、2小时、3小时、12小时、1天、2天或更长时间的间隔依次共同施用两种或更多种不同的药物组合物。

[0209] 在一些实施方案中,对应于这样的量的给定试剂的量取决于诸如特定化合物、疾

病的严重性、需要治疗的受试者或宿主的身份(例如,体重)的因素而变化,但无论如何根据病例的具体情况,以本领域已知的方式常规确定,包括例如被施用的具体试剂、施用途径和被治疗的受试者或宿主。在一些情况下,期望的剂量方便地以单剂量或分剂量同时(或在短时间内)或以适当的间隔施用,例如以每天两个、三个、四个或更多个子剂量的形式。

[0210] 上述范围仅是暗示性的,因为关于个体治疗方案的变量数量很大,并且与这些推荐值的相当大的偏移并不少见。这样的剂量根据许多变量而改变,该变量不限于所用化合物的活性、待治疗的疾病或病况、施用方式、个体受试者的要求、待治疗的疾病或病况的严重程度,以及从业者的判断。

试剂盒/制造制品

[0211] 在某些实施方案中,本文提供了与本文公开的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的一种或多种药物组合物、制剂和/或剂型一起使用的试剂盒和制造制品。此类试剂盒包括载体、包装或容器,其被隔开以接收一个或多个容器,例如小瓶、管等,一个或多个容器中的每一个包含将在本文公开的方法中使用的单独元件之一。合适的容器包括例如瓶、小瓶、注射器和试管。在一个实施方案中,容器由多种材料例如玻璃或塑料形成。

[0212] 本文提供的制造制品包含包装材料。药物包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶、管、袋、容器、瓶和任何适用于选定制剂和预期施用模式 and 治疗的包装材料。

[0213] 例如,一个或多个容器包括本文公开的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的组合物。此类试剂盒任选地包括与其在本文公开的方法中的使用相关的识别描述或标签或说明。

[0214] 试剂盒通常包括所列内容物和/或使用说明的标签,以及带有使用说明的包装说明书。通常还将包括一组说明。

[0215] 在一个实施方案中,标签位于容器上或与容器相关联。在一个实施方案中,当形成标签的字母、数字或其他字符被附接、模制或蚀刻到容器本身中时,标签位于容器上;当标签存在于容器或也容纳容器的载体中时,标签与容器相关联,例如作为包装说明书。在一个实施方案中,标签用于指示内容物将用于特定治疗应用。标签还指示使用内容物的说明,例如在本文公开的方法中。

[0216] 在某些实施方案中,药物组合物存在于包含一种或多种单位剂型的包装或分配器装置中,所述单位剂型包含5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。该包装例如包含金属或塑料箔,例如泡罩包装。在一些实施方案中,包装包含本文所述的药物组合物和第二试剂。在某些实施方案中,药物组合物存在于包装或分配器装置中,所述包装或分配器装置含有一种或多种包含5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的单位剂型,以及一种或多种包含第二试剂的单位剂型。在一些实施方案中,第二试剂是安慰剂。在一些实施方案中,第二试剂是治疗剂。在一些实施方案中,将该包装进行组织化以帮助患者遵守在什么时间和/或哪一天服用哪种试剂。在一些实施方案中,包装或分配器装置附有施用说明。在一个实施方案中,包装或分配器还附有与容器相关联的通知,其形式由管理药品的制造、使用或销售的政府机构规定,该通知反映了该机构对用于人类或兽医施用的药物形式的批准。例如,此类通知是美国食品和药物管理局批准的处方药标签或批准的产品说明书。在一个实施方案中,还制备包含在相容的

药物载体中配制的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的组合物,将其置于合适的容器中,并标记用于治疗指定病况。

定义

[0217] 除非另外定义,否则在本文使用的技术和科学术语具有与由要求保护的主体所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。应当理解,前述一般描述和以下详细描述仅是示例性和说明性的,并不限制任何要求保护的主体。在本申请中,除非另有特别说明,否则单数的使用包括复数。必须注意的是,如在说明书和所附权利要求书中使用的,单数形式“一个/种(a/an)”和“所述(the)”包括复数指示物,除非上下文另有明确规定。在本申请中,除非另有说明,否则使用“或”表示“和/或”。此外,术语“包括(including)”以及诸如其他形式“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”的使用不是限制性的。

[0218] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,不应被解释为限制所公开的主题。

[0219] 如本文所用,术语一个或多个“个体”、一个或多个“受试者”和一个或多个“患者”是指任何哺乳动物。在一些实施方案中,哺乳动物是人。在一些实施方案中,哺乳动物是非人的。这些术语均不要求或限于以卫生保健工作者(例如,医生、注册护士、执业护士、医师助理、护理员或临终关怀工作者)的监督为特征的情况(例如持续性或间歇性)。

[0220] 如本文所用,范围和量可表示为“约”特定值或范围。约还包括确切的量。因此,“约5 μ L”是指“约5 μ L”以及“5 μ L”。通常,术语“约”包括预期在实验误差内的量。

[0221] 术语“控释剂型”和“控释层”可互换使用,并定义为选择药物释放时程和/或位置特性以实现常规速释剂型无法提供的治疗或便利目标的那些。活性药物从控释层或剂型的释放速率受剂型特征和/或与生理或环境条件的组合控制,而不是仅由生理或环境条件控制。控释剂型用于将药物血浆水平维持在治疗窗内。某些实施方案的控释剂型试图以每日一次的剂量递送治疗有效量的活性药物,使得稳态血浆中的 C_{\max}/C_{\min} 比小于治疗指数,并将药物水平保持在一段时间(例如,24小时时间段)内提供治疗益处的恒定有效水平下。在某些实施方案中,控释剂型提供基本上恒定或逐渐降低的药物释放速率,以提供基本上随时间保持不变的血浆水平。在某些实施方案中,控释剂型被设计成提供药物血浆浓度的快速增加,该药物的血浆浓度在一段时间(例如,24小时时间段)内在药物的治疗范围内保持基本恒定。或者,在一些其他实施方案中,控释剂型被设计成提供药物血浆浓度的快速增加,尽管可能不会保持恒定,但以使得血浆浓度保持在治疗范围内一段时间(例如24小时时间段)的速率下降。

[0222] 术语“控释基质”是指能够在一段时间内以受控速率递送生物活性剂的聚合物基质。尽管可能存在初始爆发阶段,但生物活性剂从基质中的整体释放动力学通常是线性的,使得在期望的时间段内释放出相对恒定的生物活性剂供应。时间段可能从几小时到几天不等,这取决于生物活性剂及其预期用途。通常,优选的是在治疗期间从受控基质中释放的生物活性剂的百分比相对较高(例如,至少约50%、至少约75%、至少约90%或至少约95%)以避免浪费未释放的生物活性剂。

[0223] 术语“速释”层或剂型是指在施用后基本上立即释放活性剂。例如,速释包括但不限于与胃液接触并导致在约1小时内基本上完全溶解。速释组分也可称为即刻释放。当与本文讨论的溶出曲线结合使用时,术语“速释”是指本文公开的剂型在小于1小时的时间段内递送活性剂的部分。

[0224] 如本文所用,术语“包衣组合物(coating composition)”、“包衣组合物(coat composition)”、“包衣溶液(coating solution)”、“包衣溶液(coat solution)”、“包衣悬浮液(coating suspension)”和“包衣悬浮液(coat suspension)”可互换使用,并被定义为指用于形成控释包衣的赋形剂的混合物。将包衣组合物施加到5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药核上以形成中间包衣,并且将中间包衣固化以形成控释包衣。

[0225] 术语“有效量”或“药学有效量”或“治疗有效量”是指无毒但足以提供期望的生物学、治疗和/或预防结果的试剂的量。该结果可能是减少和/或减轻疾病的体征、症状或原因,或生物系统的任何其他期望的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是提供疾病的临床显著减少所需的如本文公开的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药本身或包含5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的组合物的量。本领域普通技术人员可以使用常规实验确定任何个别情况下的适当有效量。

[0226] 在一些情况下,如本文所用,术语“低剂量”是指一定量的治疗剂(例如,5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药),其足以提供期望的生物学、治疗和/或预防结果,而不足以引起不期望的作用(例如诸如,致幻体验、用户的现实感或感知的扰动)。

[0227] 术语“粘膜粘附剂”是指粘附到粘膜上的试剂。粘膜由一层或多层上面覆盖着一层松散的结缔组织的上皮细胞组成。粘膜的实例包括但不限于,舌粘膜、支气管粘膜、子宫内膜、食道粘膜、胃粘膜、肠粘膜、鼻粘膜、嗅觉粘膜、口腔粘膜、阴茎粘膜、阴道粘膜和肛门粘膜。

[0228] 术语“跨粘膜施用”是指其中药物通过粘膜扩散的施用途径。这可能是指吸入、鼻、舌下、阴道、直肠或眼部途径。

[0229] 术语“5HT受体激动剂”是指作为游离碱或其衍生物或类似物的5HT受体激动剂。该术语包括5HT受体激动剂的盐、溶剂化物、代谢物、前药、异构体、互变异构体、同位素衍生物等。在一些实施方案中,衍生物、类似物、盐、溶剂化物、代谢物、前药、异构体、互变异构体、同位素衍生物等是5HT受体激动剂的药学上可接受的衍生物、类似物、盐、溶剂化物、代谢物、前药、异构体、互变异构体、同位素衍生物。

[0230] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指不消除化合物的生物活性或特性并且相对无毒的材料,例如载体或稀释剂,即,将材料施用于个体而不引起不期望的生物效应或以有害方式与包含它的组合物的任何组分相互作用。

[0231] 术语“药学上可接受的盐”是指由治疗活性剂的阳离子形式与合适的阴离子组合,或在替代实施方案中,治疗活性剂的阴离子形式与合适的阳离子组合组成的治疗活性剂的形式(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use.International Union of Pure and Applied Chemistry,Wiley-VCH 2002.S.M.Berge,L.D.Bighley,D.C.Monkhouse,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19.P.H.Stahl和C.G.Wermuth,编辑,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use,Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA,2002)。与非离子物质相比,药用盐在胃液和肠液中通常更可溶且更快速溶解,因此可以以固体剂型使用。此外,由于它们的溶解度通常是pH

的函数,因此在消化道的一个或另一个部分中选择性溶解是可能的,并且这种能力可以作为延迟和持续释放行为的一个方面进行操作。此外,由于成盐分子可以与中性形式处于平衡状态,因此可以调节通过生物膜。

[0232] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐通过使本文所述的化合物与酸反应以提供“药学上可接受的酸加成盐”而获得。在一些实施方案中,本文所述的化合物(即,游离碱形式)是碱性的,并且与有机酸或无机酸反应。无机酸包括但不限于,盐酸、氢溴酸、偏磷酸、硝酸、磷酸和硫酸。有机酸包括但不限于,1-羟基-2-萘甲酸;2,2-二氯乙酸;2-羟基乙磺酸;2-氧代戊二酸;4-乙酰氨基苯甲酸;4-氨基水杨酸;乙酸;己二酸;抗坏血酸(L);天冬氨酸(L);苯磺酸;苯甲酸;樟脑酸(+);樟脑-10-磺酸(+);癸酸(capric acid、decanoic acid);己酸(caproic acid、hexanoic acid);辛酸(caprylic acid、octanoic acid);碳酸;肉桂酸;柠檬酸;环拉酸;十二烷基硫酸;乙烷-1,2-二磺酸;乙磺酸;甲酸;富马酸;粘酸;龙胆酸;葡萄糖庚酸(D);葡萄糖酸(D);葡萄糖醛酸(D);谷氨酸;戊二酸;甘油磷酸;乙醇酸;马尿酸;异丁酸;乳酸(DL);乳糖酸;月桂酸;马来酸;苹果酸(-L);丙二酸;扁桃酸(DL);甲磺酸;富马酸单甲酯;萘-1,5-二磺酸;萘-2-磺酸;烟酸;油酸;草酸;棕榈酸;扑酸;丙酸;焦谷氨酸(-L);水杨酸;癸二酸;硬脂酸;琥珀酸;硫酸;酒石酸(+L);硫氰酸;甲苯磺酸(对位);和十一烯酸。

[0233] 在一些实施方案中,本文所述的化合物被制备为氯化物盐、硫酸盐、溴化物盐、甲磺酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐。

[0234] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐通过使本文所述的化合物与碱反应以提供“药学上可接受的碱加成盐”而获得。在一些实施方案中,本文所述的化合物是酸性的并且与碱反应。在这种情况下,本文所述化合物的酸性质子被金属离子替代,所述金属离子例如锂、钠、钾、镁、钙或铝离子。在一些情况下,本文所述的化合物与有机碱配位,所述有机碱例如但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、葡甲胺、N-甲基葡糖胺、二环己胺、三(羟甲基)甲基胺。在其他情况下,本文所述的化合物与例如但不限于精氨酸、赖氨酸等的氨基酸形成盐。用于与包括酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括但不限于氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂等。在一些实施方案中,本文提供的化合物制备为钠盐、钙盐、钾盐、镁盐、葡甲胺盐、N-甲基葡糖胺盐或铵盐。

[0235] 应当理解,提及药学上可接受的盐包括溶剂加成形式,即溶剂化物。在一些实施方案中,溶剂化物包含化学计量或非化学计量量的溶剂,并且在用药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等分离或纯化化合物的过程中形成。当溶剂为水时形成水合物,或当溶剂为醇时形成醇化物。本文所述化合物的溶剂化物可在本文所述方法期间方便地制备或形成。此外,本文提供的化合物任选地以非溶剂化和溶剂化形式存在。

[0236] 本文所述的方法和制剂包括使用本文所述的化合物的N-氧化物(如果合适)、结晶形式(也称为多晶型物)或药学上可接受的盐,以及具有相同类型活性的这些化合物的活性代谢物。

[0237] 在一些实施方案中,本文所述化合物的有机基团上的位点(例如烷基、芳环)易受各种代谢反应的影响。在有机基团上掺入适当的取代基将减少、最小化或消除这种代谢途径。在具体的实施方案中,降低或消除芳环对代谢反应的敏感性的合适取代基是,仅作为示例,卤素、氘、烷基、卤代烷基或氘代烷基。

[0238] 在另一个实施方案中,本文所述的化合物被同位素(例如,用放射性同位素)或通

过其他其他方式,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记来标记。

[0239] 本文所述的化合物包括同位素标记的化合物,其与本文呈现的各种式和结构中列举的那些相同,但事实是一个或多个原子被具有不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子取代。可掺入到本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,诸如例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。一方面,本文所述的同位素标记的化合物,例如掺入了诸如 ^3H 和 ^{14}C 的放射性同位素的那些,可用于药物和/或底物组织分布测定。一方面,用同位素如氘取代提供了某些治疗优势,这是由于更大的代谢稳定性,诸如例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求引起的。在一些实施方案中,本文所述化合物的一个或多个氢原子被氘取代。

[0240] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个立体中心并且每个立体中心独立地以R或S构型存在。本文提供的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体、阻转异构体和差向异构体形式以及其适当的混合物。本文提供的化合物和方法包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺式(syn)、反式(anti)、异侧(entgegen) (E) 和同侧(zusammen) (Z) 异构体及其适当混合物。

[0241] 如果需要,可以通过诸如立体选择性合成和/或通过手性色谱柱分离立体异构体的方法获得单独的立体异构体。在某些实施方案中,通过使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物/盐、分离非对映异构体并回收光学纯的对映异构体,将本文所述的化合物制备为其单独的立体异构体。在一些实施方案中,对映异构体的拆分使用本文所述的化合物的共价非对映异构体衍生物进行。在另一个实施方案中,通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离非对映异构体。在其他实施方案中,通过色谱法或通过形成非对映体盐和通过重结晶或色谱法或其任何组合进行立体异构体的分离(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981)。在一些实施方案中,通过立体选择性合成获得立体异构体。

[0242] 在一些实施方案中,本文所述的化合物制备为前药。“前药”是指在体内转化为母体药物的试剂。前药通常很有用,因为在某些情况下,它们比母体药物更容易施用。例如,它们通过口服施用是生物可利用的,而母体则不是。前药可能是转运蛋白的底物。此外或替代地,前药在药物组合物中的溶解度也比母体药物提高。在一些实施方案中,前药的设计增加了有效水溶性。前药的一个实例(但不限于)是本文所述的化合物,其作为酯(“前药”)施用但随后被代谢水解以提供活性实体。前药的另一个实例是与酸基键合的短肽(聚氨基酸),其中肽被代谢以显示活性部分。在某些实施方案中,在体内施用后,前药被化学转化为该化合物的生物、药学或治疗活性形式。在某些实施方案中,前药通过一个或多个步骤或过程酶促代谢成该化合物的生物、药学或治疗活性形式。

[0243] 本文所述的化合物的前药包括但不限于酯、醚、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸缀合物、磷酸酯和磺酸酯。参见例如Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985和Method in Enzymology, Widder, K. 等人编辑; Academic, 1985, 第42卷, 第309-396页; A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen和H. Bundgaard编辑, 1991, 第5章, 第

113-191页中的Bundgaard,H. “Design and Application of Prodrugs”;和Bundgaard,H., Advanced Drug Delivery Review,1992,8,1-38,其各自都通过引用并入本文。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的羟基用于形成前药,其中羟基掺入酰氧基烷基酯、烷氧基羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖酯、醚等中。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的羟基是这样的前药,其中羟基之后在体内代谢以提供羧酸基团。在一些实施方案中,羧基用于提供酯或酰胺(即前药),然后其在体内代谢以提供羧酸基团。在一些实施方案中,本文所述的化合物制备为烷基酯前药。

[0244] 本文所述的化合物的前药形式包括在权利要求书的范围内,其中所述前药在体内代谢以产生如本文所述的本文所述的化合物。在一些情况下,一些本文所述的化合物是另一种衍生物或活性化合物的前药。

[0245] 在另外的或进一步的实施方案中,本文所述的化合物在施用于有需要的生物体后被代谢以产生代谢物,然后该代谢物用于产生期望的效果,包括期望的治疗效果。

[0246] 本文公开的化合物的“代谢物”是当该化合物被代谢时形成的该化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指化合物被代谢时形成的化合物的生物活性衍生物。如本文所用,术语“代谢的”是指特定物质被生物体改变的过程(包括但不限于水解反应和酶催化的反应)的总和。因此,酶可能会对化合物产生特定的结构改变。例如,细胞色素P450催化各种氧化和还原反应,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子向芳香醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基的转移。本文公开的化合物的代谢物任选地通过将化合物施用于宿主并分析来自宿主的组织样品,或通过体外将化合物与肝细胞孵育并分析所得化合物来鉴定。

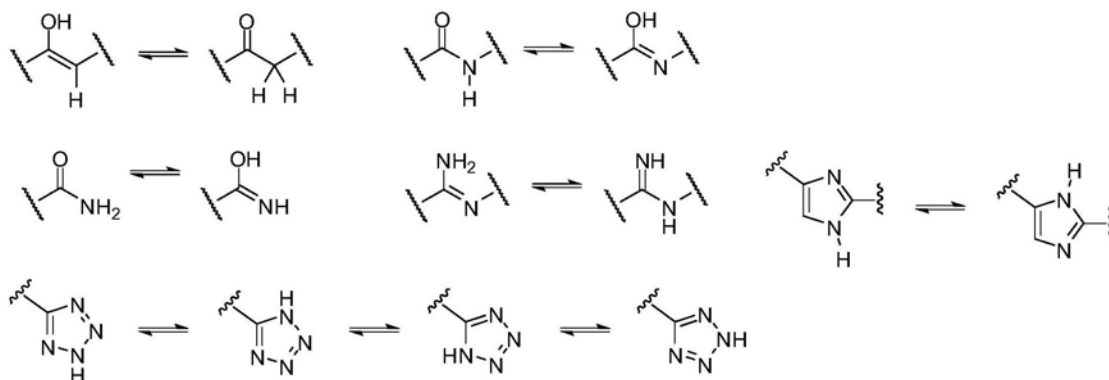
[0247] 化合物在其“在溶液中”时被“溶解”,并且不会自发地从溶液中脱离出来以形成单独的相。为了溶解,化合物不需要在分子水平上完全解离,而是必须保持在溶液中以便有效治疗疾病或病况。溶解的化合物可能以胶束、乳化或脂质体形式存在。

[0248] “溶解度”通常是指溶解在溶剂中的化合物的量。合适的溶剂包括水性溶剂和非水性溶剂。

[0249] “溶解度差”是指溶解在溶剂中的少量化合物。溶解度差不是绝对术语,而是取决于有效治疗疾病或病况所需的化合物的量。如果化合物的溶解度低于用于有效治疗疾病或病况所需的溶解度,则该化合物溶解差。

[0250] “提高的溶解度”是指比单独的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药更高的溶解度。在水中提高的溶解度可能是有用的,因为许多体液如血液都是水基的(水性的),因此水溶性更好的药物可能具有更高的生物利用度。虽然化合物在纯水中的确切溶解度与在水溶液(如血液)中的溶解度不同,但组合物在纯水中的溶解度通常是在其他水溶液中溶解度的良好指标。

[0251] “互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移到同一分子的另一个原子。本文提供的化合物可能以互变异构体的形式存在。互变异构体是通过氢原子的迁移,伴随着单键和相邻双键的转换,可相互转变的化合物。在可能发生互变异构化的键合排列中,将存在互变异构体的化学平衡。涵盖本文公开的化合物的所有互变异构体形式。互变异构体的确切比例取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构体互变的一些实例包括:



[0252] 术语“掩味剂”在本文中使用时是指味觉受体阻滞剂、掩蔽活性化合物的白垩质、异物感、干燥和/或涩味特性的化合物、减少咽喉不适的化合物以及增加风味的化合物。

[0253] 术语“增强剂”在本文中使用时是指起作用以增加膜渗透性和/或起作用以增加特定活性物质的溶解度的试剂。这两个问题对制剂的特性都至关重要。以下是实例。螯合剂：EDTA、柠檬酸、水杨酸钠、甲氧基水杨酸盐（参见Senel&Hincal:JCR 72 2001 133-144; Malhalingam等人:AAPS Pharmascitech 2007 (8) 第3卷Article 55)。表面活性剂：十二烷基硫酸钠、聚氧乙烯、POE-9-十二烷基醚、POE-20-十六烷基醚、苯扎氯铵、23-十二烷基醚、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基三甲基溴化铵、两性表面活性剂和阳离子表面活性剂。膜破坏例如粉状醇（例如，薄荷醇和乙醇）的化合物以及诸如可安全口服使用的亲脂性增强剂的化合物（Nicolazzo, Reid和Finnin J Pharmaceutical Sciences第93卷, 2004年8月8号, 2054-2063)。脂肪酸和其他酸：油酸、癸酸、月桂酸、月桂酸/丙二醇、油酸甲酯、溶血磷脂酰胆碱、磷脂酰胆碱（Sudhakar等人, JCR 114 (2006) 15-40), oleic acid co-delivered with PEG 200, (Lee和Kellaway Int J Pharmaceutics 204 (2000) 137-144)。凝胶蛋白酸（Starokadomdkyy&Dubey Int J Pharmaceutics 308 (2006) 149-154)。非表面活性剂，如不饱和环脲。其他包括：葡糖胺聚糖（GAGs）、抑肽酶、氮酮、环糊精、硫酸葡聚糖、姜黄素、薄荷醇、聚山梨醇酯80、亚砷和各种烷基糖苷；壳聚糖-4-硫代丁酰胺、壳聚糖-4-硫代丁酰胺/GSH、壳聚糖-半胱氨酸、壳聚糖（85%度N-脱乙酰化）、聚（丙烯酸）-高半胱氨酸、聚卡波非-半胱氨酸、聚卡波非-半胱氨酸/GSH、壳聚糖-4-硫代乙酰胺/GSH、壳聚糖-4-硫代甘胆酸；3种分子量的透明质酸（Sandri等人:J Pharmacy and Pharmacology 2004, 56:1083-1090)；胆汁盐（二羟基和三羟基）、甘胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠、脱氧甘胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠（Artusi等人: Int J Pharmaceutics 250 (2003) 203-213)；和盐酸普萘洛尔（Akbari等人: Il Farmaco 59 (2004) 155-161)。

[0254] 术语“络合剂”在本文使用时包括由以下各项组成的组中的试剂：环糊精、乙酸钙、聚（甲基乙烯基醚/马来酸酐）。

[0255] 如本文所用，术语“治疗”及其语法等价物包括实现治疗益处和/或预防益处。治疗益处是指根除或改善所治疗的潜在病症。此外，通过根除或改善与潜在病症相关的一种或更多种生理症状来获得治疗益处，使得尽管事实上患者仍可能患有潜在病症，但在患者中观察到了改善。为了预防益处，可以对有发生疾病风险的患者或报告这些病况的一种或多种生理症状的患者进行一种方法或可以向其施用一种组合物，即使可能没有做出该病况的诊断。

[0256] 虽然通常需要高药物溶解度，但本领域普通技术人员应理解，在产生药物组合物

时还有其他考虑因素,例如粘度、稳定性、潜在毒性等,其可能导致具有较低溶解度的组合物更适合特定的治疗或递送方法,只要可用药物的量足以用于应用。本文公开的药物组合物提供优化这些因素的能力。

实施例

[0257] 提供这些实施例仅用于说明目的,而不是限制本文提供的权利要求的范围。

实施例1.5HT受体激动剂的口服制剂

[0258] 裸盖菇素的药物组合物制备如下:将150g的裸盖菇素与30.4g的预胶化淀粉、23.8g的微晶纤维素、6.1g的聚乙烯吡咯烷酮和6.1g的羧甲基淀粉钠混合。将混合物共混约10分钟。将所得药物组合物配制成合适的剂型。

实施例2.控释剂型

[0259] 如下制备裸盖菇素25mg片剂的控释剂型。

| 成分 | %w/w |
|--------------|--------|
| 裸盖菇素HCl | 90.20 |
| 二氧化硅 | 2.70 |
| 聚乙烯醇 (PVA) * | 3.00 |
| 雾化山嵛酸甘油酯 | 3.30 |
| 硬脂酸镁 | 0.80 |
| 总计 | 100.00 |

*PVA制备为4% (w/w) 的纯净水溶液。纯净水不被视为理论批量大小的一部分,因为它在流化床造粒机中的干燥核期间蒸发。

[0260] 所有的裸盖菇素和二氧化硅都被转移到V-共混器中并共混约10分钟。然后将共混的材料排放到流化床造粒机中,并在PVA溶液的存在下进行造粒。

[0261] 干燥后,将颗粒通过0.40mm的筛网进行分级。然后将过筛的颗粒转移到V-共混器中并与雾化的山嵛酸甘油酯共混约10分钟。最后,加入硬脂酸镁,再共混约10分钟。

[0262] 然后用控释包衣制剂包衣裸盖菇素片剂核。包衣过程在配备有包衣室的设备中进行。底筛网的筛孔尺寸为200 μ m,且喷嘴尺寸为1mm。

[0263] 将包衣片剂干燥约30分钟。在施加包衣后,将片剂在烘箱中在62 \pm 2 $^{\circ}$ C下固化约2小时。

[0264] 裸盖菇素片剂核接下来用包衣制剂包衣至以片剂核重量计为14%或16%w/w的增重,并在约60 $^{\circ}$ C至约75 $^{\circ}$ C的烘箱中固化约2小时至约15小时。

[0265] 得到的包衣有控释层的裸盖菇素核进一步包衣有包含15mg盐酸异丙嗪的速释层。

实施例3.裸盖菇素的控释基质

[0266] 如下制备含有裸盖菇素的控释基质。

将25%裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药(例如,裸盖菇素盐酸盐)的混合物与聚合物基质如PLGA聚合物组合,并使用双螺杆挤出机(得自American LEISTRITZ Extruder Corp.USA,Somerville,N.J.08876)熔融挤出。裸盖菇素从失重式进料器(得自K-Iron International,Inc.,Pitman,N.J.08071)以连续方式供给到双螺杆挤出机。聚合物基质以类似的方式进料。生物活性剂与聚合物基质的比例由来自第一进料器的生物活性剂相对于来自第二进料器的聚合物基质的相对质量流速控制。进料器

和挤出机用干燥空气或氮气吹扫以保持低湿度。聚合物基质在120℃的温度下操作的挤出机内熔化。裸盖菇素不熔化,而是混合在熔化和流动的聚合物基质中。挤出机迫使或泵送混合的生物活性剂和聚合物基质通过矩形孔口或模具以将材料成型为宽度为约5mm至约10mm且厚度为约50 μ m至约250 μ m的挤出物。冷却后,将挤出物切成期望长度的条并包装。单独的条被放置并密封在诸如箔箔袋的灭菌袋(得自Oliver Products,445Sixth Street,NW,Grand Rapids,Mich.49504USA)内。

实施例4. 裸盖菇素组合物的跨粘膜递送

[0267] 将含有裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物或前药的跨鼻粘膜递送的药物组合物配制成合适的剂型,并作为外用药物通过喷射施用。

[0268] 为制备喷射剂,将裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药(如裸盖菇素盐酸盐)溶解于溶剂(如水、戊二醇或甘油)中,或悬浮。裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药在溶液中的浓度为约5mg/mL至约50mg/mL。向得到的溶液加入粘膜粘附剂(如Carbopol 974P)。所得混合物中的粘膜粘附剂的浓度为约1mg/mL至约25mg/mL。将得到的药液装入具有低粘度喷雾剂的特定喷射装置(阀)的容器中。为此,使用压力将药液以烟雾类型喷洒。含有裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的药物组合物的剂量为0.1mg-10mg/kg/天,并且根据所使用的组合物和/或患者的状况而改变。

实施例5. 脂质体裸盖菇素制剂的制备

| 成分 | 量 (乳膏的 mg/g) |
|----------|--------------|
| 裸盖菇素 | 5.0 |
| 大豆卵磷脂 | 200.0 |
| 胆固醇 | 20.0 |
| 四甘醇 | 100.0 |
| 二甲基异山梨醇酯 | 50.0 |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 2.0 |
| 对羟基苯甲酸丙酯 | 0.2 |
| BHT | 0.1 |
| 氯化钠 | 1.0 |
| HPMC | 15.0 |
| 氢氧化钠 | 0.6 |
| 柠檬酸 | 1.0 |
| 纯净水, USP | 603.6 |

[0269] 将大豆卵磷脂、四甘醇和二甲基异山梨醇酯加热至约70-75℃。将裸盖菇素、胆固

醇和丁基化的羟基甲苯溶解在加热的混合物中。搅拌直至获得完全溶解。在单独的容器中将约三分之一的水加热至80-95℃,并在搅拌的同时将防腐剂对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯溶解在热水中。让溶液冷却至约25℃,然后加入依地酸二钠、氯化钠、氢氧化钠和柠檬酸。加入剩余的水并搅拌以获得完全溶液。通过真空将有机混合物转移到水性混合物中,同时用高剪切混合器将混合物均化,直到获得均匀的产品。通过真空将羟丙基甲基纤维素添加到双相混合物中,同时用混合器均质。均质器是在大约3000rpm下运行的Silverson高剪切混合器。形成单个双层脂质体。白色脂质体凝胶乳膏即可使用。

实施例6.裸盖菇素纳米颗粒制剂的制备

[0270] 将由质量为30kD的聚(d,l-乳酸)和质量为2kD(PLA-PEG)的PEG的组合组成的七百五十(750)mg(15mg/ml理论值)的二嵌段共聚物和250mg(5mg/ml理论值)的裸盖菇素在20ml的乙酸乙酯(溶液A)中混合。将175mg的卵磷脂E80和90mg的油酸钠分散在50ml的5%w/v葡萄糖溶液(溶液B)中。使用Ultra-turrax搅拌器将溶液A在溶液B中乳化,然后在10℃下将预乳液引入微流化器110S.RTM型均质机中10分钟。回收的乳液体积为约70ml(70g)。用旋转蒸发仪在减压下(100mm的汞)除去乙酸乙酯至悬浮液体积为约45ml(45g)。

实施例7.凝胶裸盖菇素制剂的制备

| 成分 | 量(制剂的mg/g) |
|--------|------------|
| 裸盖菇素 | 5.0 |
| 壳聚糖 | 30.0 |
| 甘油磷酸二钠 | 80.0 |
| 水 | 880 |

[0271] 将5ml的乙酸溶液滴定至pH为约4.0。添加壳聚糖以达到约5.5的pH。然后将裸盖菇素溶解在壳聚糖溶液中。该溶液通过过滤灭菌。还制备5ml的甘油磷酸二钠水溶液并灭菌。将两种溶液混合,并在37℃下2小时内形成期望的凝胶。

实施例8.凝胶/脂质体裸盖菇素制剂的制备

| 成分 | 量 |
|-----------|-----------|
| 裸盖菇素 | 5.0mg/g |
| 脂质体 | 15umol/ml |
| 壳聚糖-甘油磷酸酯 | 100.0mg/g |

[0272] 脂质体是在裸盖菇素存在下通过反相蒸发法制备的,其中通过蒸发有机溶剂将氯仿或氯仿-甲醇(2:1,v/v)的脂质沉积在管的侧面。将脂质膜重新溶解在乙醚中,并加入含有20mM Hepes和144mM的NaCl的水相(pH 7.4 300mOsm/kg)。将混合物超声处理以获得均匀的乳液,然后在真空下除去有机溶剂。将制剂挤出以获得所需的脂质体大小并使用Sephadex G-50柱(Amersham Pharmacia Biotech,Uppsala,Sweden)通过尺寸排阻色谱法去除游离组分。

[0273] 为了制备壳聚糖-甘油磷酸酯制剂,将5ml的乙酸溶液滴定至约4.0的pH。添加壳聚糖以达到约5.5的pH。该溶液通过过滤灭菌。还制备5ml的甘油磷酸二钠水溶液并灭菌。将两种溶液混合,并在37℃下2小时内形成期望的凝胶。壳聚糖-甘油磷酸酯溶液在室温下与脂质体轻轻混合。

实施例9:在不发生致幻事件的情况下确定最大剂量的裸盖菇素的临床试验

[0274] 向成年个体(例如,25-50岁的人)施用不同剂量的5HT受体激动剂(例如,裸盖菇素),主要终点确定个体经历致幻事件的剂量。该试验还涉及以不同频率(例如每天、每隔一天、每周两次、每周一次、每两周一次等)施用5HT受体激动剂,终点确定不会经历致幻事件的最有效的给药方案。该剂量或更低的给药方案用于下述临床试验。不同的个体队列施用不同的剂型,第一队列施用速释5HT受体激动剂,第二队列施用控释5HT受体激动剂,第三队列施用包含速释组分(例如,包衣)和控释组分(核)的剂型(或组合),每个组分包含5HT受体激动剂,第四队列施用与第三队列相似的剂型,不同的是控释组分还包含额外的试剂(例如,抗炎剂)。

实施例10.5HT受体激动剂对重度抑郁症的影响

[0275] 在一项双盲、安慰剂对照、平行组、随机、12周的抑郁成年志愿者研究中,研究了以四种给药方案(每天一次、每隔一天、每周一次和每周两次)施用的5HT受体激动剂(例如,裸盖菇素)的抑郁降低活性。

[0276] 在人类个体中,该研究是根据赫尔辛基宣言的当前版本和用于指导良好的临床实践的ICH说明进行的。

[0277] 对于人类个体,抑郁个体,年龄在18-55岁(含)之间,体重指数(BMI)在18-30kg/m²(含)范围内,已提供书面知情同意,不吸烟至少6个月,筛选前2周末使用任何药物治疗(酶诱导药物2个月),除了偶尔使用对乙酰氨基酚之外。个体在剂量施用前一天开始被限制在临床场所,直到第17天最后一次剂量施用后72小时,并在第21±1天返回进行随访。

终点

主要疗效终点是:

a.使用蒙哥马利(Montgomery Asberg)抑郁量表对抑郁症的个体评估次要疗效终点是:

a.使用GRID-Hamilton对情绪症状变化的个体评估

b.记录的致幻体验

治疗方案

个人被随机分为十六组:

第1组(n=5):每周施用一次安慰剂

第2组(n=10):每周施用一次速释5HT受体激动剂

第3组(n=10):每周施用一次控释5HT受体激动剂

第4组(n=10):每周施用一次速释+控释5HT受体激动剂

第5组(n=5):每周施用两次安慰剂

第6组(n=10):每周施用两次速释5HT受体激动剂

第7组(n=10):每周施用两次控释5HT受体激动剂

第8组(n=10):每周施用两次速释+控释5HT受体激动剂

第9组(n=5):每隔一天施用安慰剂

第10组(n=10):每隔一天施用速释5HT受体激动剂

第11组(n=10):每隔一天施用控释5HT受体激动剂

第12组(n=10):每隔一天施用速释+控释5HT受体激动剂

第13组(n=5):每日施用安慰剂

第14组 (n=10) :每日施用速释5HT受体激动剂

第15组 (n=10) :每日施用控释5HT受体激动剂

第16组 (n=10) :每日施用速释+控释5HT受体激动剂

该研究是使用以片剂形式提供的药物进行的,与水一起口服施用,例如标准餐后30分钟。提供匹配的安慰剂片剂。

实施例11. 5HT受体激动剂对强迫症 (OCD) 的影响

[0278] 在一项双盲、安慰剂对照、平行组、随机、2周的诊断有OCD的成年志愿者研究中,研究了以四种给药方案(每天一次、每隔一天、每周一次和每周两次)施用的5HT受体激动剂(例如,裸盖菇素)减少OCD的症状的活性。

[0279] 在人类个体中,该研究是根据赫尔辛基宣言的当前版本和用于指导良好的临床实践的ICH说明进行的。

[0280] 对于人类个体,具有正式的抑郁症临床诊断,年龄为20-60岁(含),体重指数(BMI)在18-30kg/m²(含)范围内,已提供书面知情同意,筛选前2周未使用任何药物治疗(酶诱导药物2个月),除了偶尔使用对乙酰氨基酚之外。个体在剂量施用前一天开始被限制在临床场所,直到第17天最后一次剂量施用后72小时,并在第21±1天返回进行随访。

终点

主要疗效终点是:

a. 根据急性耶鲁-布朗强迫症量表 (Acute Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, A-YBOCS) 测量的OCD症状变化的个体评估

b. 对强迫症症状严重程度的影响

次要疗效终点是:

a. 使用GRID-Hamilton对情绪症状变化的个体评估

b. 记录的致幻体验

治疗方案

个人被随机分为十六组:

第1组 (n=5) :每周施用一次安慰剂

第2组 (n=10) :每周施用一次速释5HT受体激动剂

第3组 (n=10) :每周施用一次控释5HT受体激动剂

第4组 (n=10) :每周施用一次速释+控释5HT受体激动剂

第5组 (n=5) :每周施用两次安慰剂

第6组 (n=10) :每周施用两次速释5HT受体激动剂

第7组 (n=10) :每周施用两次控释5HT受体激动剂

第8组 (n=10) :每周施用两次速释+控释5HT受体激动剂

第9组 (n=5) :每隔一天施用安慰剂

第10组 (n=10) :每隔一天施用速释5HT受体激动剂

第11组 (n=10) :每隔一天施用控释5HT受体激动剂

第12组 (n=10) :每隔一天施用速释+控释5HT受体激动剂

第13组 (n=5) :每日施用安慰剂

第14组 (n=10) :每日施用速释5HT受体激动剂

第15组 (n=10) :每日施用控释5HT受体激动剂

第16组 (n=10) :每日施用速释+控释5HT受体激动剂

该研究是使用以片剂形式提供的药物进行的,与水一起口服施用,例如标准餐后30分钟。提供匹配的安慰剂片剂。

实施例12.5HT受体激动剂促进戒烟

[0281] 在一项双盲、安慰剂对照、平行组、随机、对平均每天吸至少10支烟的成年人的8周的研究中,研究了以四种给药方案(每天一次、每隔一天、每周一次和每周两次)施用的5HT受体激动剂(例如,裸盖菇素)帮助戒烟(或减少尼古丁依赖,或作为尼古丁替代疗法)的能力。

[0282] 该研究是根据赫尔辛基宣言的当前版本和用于指导良好的临床实践的ICH说明进行的。

[0283] 男性和女性个体平均每天吸至少10支烟,年龄为20-60岁(含),体重指数(BMI)在18-30kg/m²(含)范围内,已提供书面知情同意,筛选前2周末使用任何药物治疗(酶诱导药物2个月),除了偶尔使用对乙酰氨基酚之外。

终点

主要疗效终点是:

- a. 第一支烟的天数
- b. 不吸烟天数
- c. 每天的香烟数量

次要疗效终点是:

- a. 尼古丁渴望的数量和严重程度
- b. 记录的致幻体验

个人被随机分为十六组:

第1组 (n=5) :每周施用一次安慰剂

第2组 (n=10) :每周施用一次速释5HT受体激动剂

第3组 (n=10) :每周施用一次控释5HT受体激动剂

第4组 (n=10) :每周施用一次速释+控释5HT受体激动剂

第5组 (n=5) :每周施用两次安慰剂

第6组 (n=10) :每周施用两次速释5HT受体激动剂

第7组 (n=10) :每周施用两次控释5HT受体激动剂

第8组 (n=10) :每周施用两次速释+控释5HT受体激动剂

第9组 (n=5) :每隔一天施用安慰剂

第10组 (n=10) :每隔一天施用速释5HT受体激动剂

第11组 (n=10) :每隔一天施用控释5HT受体激动剂

第12组 (n=10) :每隔一天施用速释+控释5HT受体激动剂

第13组 (n=5) :每日施用安慰剂

第14组 (n=10) :每日施用速释5HT受体激动剂

第15组 (n=10) :每日施用控释5HT受体激动剂

第16组 (n=10) :每日施用速释+控释5HT受体激动剂

该研究是使用以片剂形式提供的药物进行的,与水一起口服施用,例如标准餐后30分钟。提供匹配的安慰剂片剂。

实施例13.5HT受体激动剂促进酒精依赖减少

[0284] 在一项双盲、安慰剂对照、随机、对每天饮酒至少每日5个单位的成年男性进行的为期3个月的研究中,研究了以四种给药方案(每隔一天、每周一次、每周两次和每三周一次)施用的5HT受体激动剂(例如,裸盖菇素)降低酒精依赖的能力。

[0285] 该研究是根据赫尔辛基宣言的当前版本和用于指导良好的临床实践的ICH说明进行的。

[0286] 成年男性每天饮用每日至少5单位酒精(其中1单位酒精为:1单个量度的酒精(ABV 37.5%);半品脱平均强度(4%)啤酒或拉格啤酒;一杯(85mL)平均强度(12%)酒),年龄25-65岁(含),提供书面知情同意书,筛选前2周末使用任何药物治疗(酶诱导药物2个月),除了偶尔使用对乙酰氨基酚之外。

终点

主要疗效终点是:

- a. 不饮酒天数
- b. 每天消耗的酒精饮料数量
- c. 重度饮酒天数(定义为每天>4单位)

次要疗效终点是:

- a. 酒精渴望的数量和严重程度
- b. 使用GRID-Hamilton对情绪症状变化的个体评估
- c. 记录的致幻体验

治疗方案

个人被随机分为十六组:

- 第1组(n=5):每隔一天施用安慰剂
- 第2组(n=10):每隔一天施用速释5HT受体激动剂
- 第3组(n=10):每隔一天施用控释5HT受体激动剂
- 第4组(n=10):每隔一天施用速释+控释5HT受体激动剂
- 第5组(n=5):每周施用两次安慰剂
- 第6组(n=10):每周施用两次速释5HT受体激动剂
- 第7组(n=10):每周施用两次控释5HT受体激动剂
- 第8组(n=10):每周施用两次速释+控释5HT受体激动剂
- 第9组(n=5):每周施用一次安慰剂
- 第10组(n=10):每周施用一次速释5HT受体激动剂
- 第11组(n=10):每周施用一次控释5HT受体激动剂
- 第12组(n=10):每周施用一次速释+控释5HT受体激动剂
- 第13组(n=5):每三周施用一次安慰剂
- 第14组(n=10):施用速释5HT受体激动剂
- 第15组(n=10):施用控释5HT受体激动剂
- 第16组(n=10):每日施用速释+控释5HT受体激动剂

该研究是使用以片剂形式提供的药物进行的,与水一起口服施用,例如标准餐后30分钟。提供匹配的安慰剂片剂。

实施例14.用于治疗偏头痛的5HT受体激动剂

[0287] 在一项双盲、安慰剂对照、随机、对平均每月至少发生一次偏头痛的成年人进行4个月的研究中,研究了以四种给药方案(每日一次、每隔一天、每周一次和每周两次)施用的5HT受体激动剂(例如,裸盖菇素)治疗偏头痛的能力。

[0288] 在人类个体中,该研究是根据赫尔辛基宣言的当前版本和用于指导良好的临床实践的ICH说明进行的。

[0289] 成年人,年龄为20-50岁(含),平均每月至少经历一次偏头痛,体重指数(BMI)在18-30kg/m²(含)范围内,已提供书面知情同意书,筛选前2周末使用任何药物治疗(酶诱导药物2个月)。

终点

主要疗效终点是:

- a. 偏头痛发作时疼痛强度的急性变化
- b. 恶心/呕吐的急性变化
- c. 畏光症的急性变化
- d. 恐音症的急性变化
- e. 第一次偏头痛发作的时间
- f. 偏头痛发作持续时间的变化
- g. 偏头痛发作频率的变化

治疗方案

个人被随机分为十六组:

第1组(n=5):每周施用一次安慰剂

第2组(n=10):每周施用一次速释5HT受体激动剂

第3组(n=10):每周施用一次控释5HT受体激动剂

第4组(n=10):每周施用一次速释+控释5HT受体激动剂

第5组(n=5):每周施用两次安慰剂

第6组(n=10):每周施用两次速释5HT受体激动剂

第7组(n=10):每周施用两次控释5HT受体激动剂

第8组(n=10):每周施用两次速释+控释5HT受体激动剂

第9组(n=5):每隔一天施用安慰剂

第10组(n=10):每隔一天施用速释5HT受体激动剂

第11组(n=10):每隔一天施用控释5HT受体激动剂

第12组(n=10):每隔一天施用速释+控释5HT受体激动剂

第13组(n=5):每日施用安慰剂

第14组(n=10):每日施用速释5HT受体激动剂

第15组(n=10):每日施用控释5HT受体激动剂

第16组(n=10):每日施用速释+控释5HT受体激动剂

该研究是使用以片剂形式提供的药物进行的,与水一起口服施用,例如标准餐后

30分钟。提供匹配的安慰剂片剂。

实施例15.5HT受体激动剂促进阿片类药物使用的治疗的影响

[0290] 在一项双盲、安慰剂对照、平行组、随机、对阿片类药物依赖成人的16周研究中,研究了以四种给药方案(每日一次、每隔一天、每周一次和每周两次)施用的5HT受体激动剂(例如,裸盖菇素)治疗阿片类药物依赖个体的有效性。

[0291] 在人类个体中,该研究是根据赫尔辛基宣言的当前版本和用于指导良好的临床实践的ICH说明进行的。

[0292] 积极使用一种或多种阿片类药物的男性和女性个体(例如,处方阿片类药物,如羟考酮、氢可酮、芬太尼、曲马多或非法阿片类药物(如海洛因),年龄在18-55岁(含),体重指数(BMI)在18-30kg/m²(含)内,已提供书面知情同意书,不吸烟至少6个月。

终点

主要疗效终点是:

- a. 阿片类药物使用发生率(通过尿液分析评估)
- b. 最长戒断时间
- c. 戒断天数
- d. 留在研究中的参与者人数
- e. 戒断参与者的数量

次要疗效终点是:

- a. 药物渴望的数量和严重程度
- b. 记录的致幻体验

个人被随机分为十六组:

- 第1组 (n=5): 每周施用一次安慰剂
- 第2组 (n=10): 每周施用一次速释5HT受体激动剂
- 第3组 (n=10): 每周施用一次控释5HT受体激动剂
- 第4组 (n=10): 每周施用一次速释+控释5HT受体激动剂
- 第5组 (n=5): 每周施用两次安慰剂
- 第6组 (n=10): 每周施用两次速释5HT受体激动剂
- 第7组 (n=10): 每周施用两次控释5HT受体激动剂
- 第8组 (n=10): 每周施用两次速释+控释5HT受体激动剂
- 第9组 (n=5): 每隔一天施用安慰剂
- 第10组 (n=10): 每隔一天施用速释5HT受体激动剂
- 第11组 (n=10): 每隔一天施用控释5HT受体激动剂
- 第12组 (n=10): 每隔一天施用速释+控释5HT受体激动剂
- 第13组 (n=5): 每日施用安慰剂
- 第14组 (n=10): 每日施用速释5HT受体激动剂
- 第15组 (n=10): 每日施用控释5HT受体激动剂
- 第16组 (n=10): 每日施用速释+控释5HT受体激动剂

该研究是使用以片剂形式提供的药物进行的,与水一起口服施用,例如标准餐后30分钟。提供匹配的安慰剂片剂。

实施例16:5HT受体激动剂治疗可卡因使用障碍 (CUD)

[0293] 在一项双盲、安慰剂对照、平行组、随机、对诊断为CUD的成年人进行的16周研究中,研究了以四种给药方案(每日一次、每隔一天、每周一次和每周两次)施用的5HT受体激动剂(例如,裸盖菇素)降低诊断为CUD的患者的可卡因使用的有效性。

[0294] 在人类个体中,该研究是根据赫尔辛基宣言的当前版本和用于指导良好的临床实践的ICH说明进行的。

[0295] 对于人类个体,临床诊断为CUD,年龄在18-65岁(含),体重指数(BMI)在18-30kg/m²(含)范围内,已提供书面知情同意,不吸烟至少6个月,筛选前2周末使用任何药物治疗(酶诱导药物2个月),除了偶尔使用对乙酰氨基酚和可卡因之外。

终点

主要疗效终点是:

a. 治疗组和安慰剂组在证明可卡因戒断的参与者人数方面的差异次要疗效终点是:

b. 记录的致幻体验

治疗方案

个人被随机分为十六组:

第1组 (n=5):每周施用一次安慰剂

第2组 (n=10):每周施用一次速释5HT受体激动剂

第3组 (n=10):每周施用一次控释5HT受体激动剂

第4组 (n=10):每周施用一次速释+控释5HT受体激动剂

第5组 (n=5):每周施用两次安慰剂

第6组 (n=10):每周施用两次速释5HT受体激动剂

第7组 (n=10):每周施用两次控释5HT受体激动剂

第8组 (n=10):每周施用两次速释+控释5HT受体激动剂

第9组 (n=5):每隔一天施用安慰剂

第10组 (n=10):每隔一天施用速释5HT受体激动剂

第11组 (n=10):每隔一天施用控释5HT受体激动剂

第12组 (n=10):每隔一天施用速释+控释5HT受体激动剂

第13组 (n=5):每日施用安慰剂

第14组 (n=10):每日施用速释5HT受体激动剂

第15组 (n=10):每日施用控释5HT受体激动剂

第16组 (n=10):每日施用速释+控释5HT受体激动剂

该研究是使用以片剂形式提供的药物进行的,与水一起口服施用,例如标准餐后30分钟。提供匹配的安慰剂片剂。

实施例17:裸盖菇素剂量和功效研究**剂量发现实验**

[0296] 以皮下(S.C.)施用的0.03-10.0mg/kg的剂量范围测试裸盖菇素。包括湿狗样抖动(WDS)和背部肌肉收缩(BMC)在内的行为综合征是5-HT_{2A}受体活性的特征,可能是潜在地精神运动迹象的表现。裸盖菇素剂量为0.03-0.1mg/kg S.C.,没有产生行为综合征的迹象,而

0.3mg/kg I.P和更高的剂量产生显著的行为综合征迹象。这些结果表明,0.03-0.1mg/kg S.C.的剂量范围优选用于检查裸盖菇素的促认知或动机增强作用(图1)。大鼠中诸如WDS的行为与人类幻觉之间存在相似之处(Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs, Halberstadt,Adam,Vollenweider,Franz X.,Nichols,David E. (Eds.),Springer,2018,第161页)。

[0297] 与兴奋剂药物相比,低剂量的裸盖菇素产生轻微的兴奋剂作用,以低剂量行进的距离增加约0.3-0.4倍的行进距离(图2A),且高剂量显示略有降低的行进距离。随着剂量的增加,兴奋剂药物会导致行进距离大幅增加,这反映了使用裸盖菇素未观察到的直接运动兴奋剂特性。

功效研究

[0298] 进行实验以测试跨累积比率(PR)和5项选择连续反应时间任务(5CSRTT)的S.C.施用的范围为0.05-0.2mg/kg的裸盖菇素剂量,以检查裸盖菇素对动机和注意力的内表型的影响。在每项研究中,首先测试一组非亲缘交配的Long Evans大鼠群体对PR和5CSRTT的反应。然后根据表现将每组按三分位数分成亚组,然后在各种裸盖菇素剂量水平下重新测试之前立即暴露于各种剂量水平。如下所述,最低三分位亚组中的大鼠与最高三分位组中的大鼠表现出不同的反应。

[0299] PR测试用于回答测试受试者为食物工作的意愿如何(即动机测试)。单个45mg食物颗粒(即强化物)根据按压操作杆反应提供给试验动物。为了获得每个连续的颗粒,动物必须进行越来越多的按压操作杆。通常,使用2、4、6、9、12、15、20、25、32、40、50、62、77、95、118等的累积,从等式导出:

$$\text{比例} = [5 \times e^{(0.2 \times \text{强化物})} - 5]$$

[0300] 饥饿的试验动物没有发现足够的45mg的食物颗粒,因此,有一种动力来重复按压操作杆来获得多个食物颗粒。在某些时候,动物放弃了,因为获得单个颗粒的运动需求被认为不值得(即动物达到“断点”,定义为动物未能在20分钟内获得食物颗粒)。

[0301] 裸盖菇素以0.05、0.1和0.2mg/kg的剂量S.C.施用于大鼠。当对36只大鼠的整个研究群体进行研究时,没有观察到这些剂量会导致按压操作杆次数或断点(获得的奖励)发生明显变化。

[0302] 然后根据基线时食物的按压操作杆次数将大鼠又分成三分位数,以便在36只动物的测试群体中,12只动物被鉴定为低应答者,其特征是低动机并可能对应于临床抑郁症的低动机内表型代表。十二只动物被鉴定为高应答者。高应答者和低应答者之间存在显著统计学差异。观察到S.C.施用的0.05-0.2mg/kg的裸盖菇素剂量对高应答者亚组的反应没有影响(图2)。然而,观察到0.05mg/kg的裸盖菇素在低应答者亚组中产生食物反应的增加,而0.1mg/kg的剂量没有产生食物反应的增加。这代表了裸盖菇素在与代表临床抑郁症的低动机内表型相对应的队列中的动机增强作用。

[0303] 5CSRTT涉及评估测试受试者对短暂视觉刺激的反应(Higgins,Guy&Silenieks,Leonardo.(2017)。啮齿动物注意力和冲动测试:5项选择连续反应时间任务:5项选择连续反应时间任务。10.1002(cpph.27)。训练动物对刺激位置做出鼻戳反应,以收集食物奖励。该任务允许实验者在多个领域测量动物的表现,包括:

-注意力

- 冲动行为
- 持续动作
- 反应速度

[0304] 测试的优势在于其灵活的配置来挑战测试受试者：

- 标准测试条件 (0.75s刺激持续时间 (SD) ,5s试验间时间间隔 (ITI) ,100次试验)
- 多重短刺激持续时间 (mSD) (0.03-1s SD)
- 固定长ITI (5s vs.10s ITI)
- 多个超短ITI (2-5s ITI)
- 延长的250试验

[0305] 在5CSRTT标准条件下对24只大鼠研究群体进行研究时,观察到S.C.施用的0.05mg/kg的裸盖菇素剂量产生增加的 ($p=0.05$, t 检验) 促认知作用 (测量为命中百分比, 计算为#正确/(#正确+#错误+#遗漏)*100), 即0.75s SD、5s ITI、100次试验。星号(*)表示相对于溶媒的统计显著性。(图3A)。促认知效果 (测量为正确百分比, 计算为#正确/(#正确+#错误)*100) 有轻微的非显著增加 (图3B)。对表现没有影响, 例如对反应速度或完成的试验次数没有影响。在该实验中对过早或持续反应没有影响。

[0306] 当根据准确率 (正确百分比, 计算为#正确率/(#正确率+#错误)*100) 将这个群体根据表现划分为三分位数时, 表现最低的三分位数 ($N=8$) 被认为是低注意力的, 且可能代表抑郁症的低注意力内表型 (图6A)。低注意力的大鼠在命中百分比上的得分也很差 (图6B) 并且反应速度较慢 (图6D)。与PR测试类似, 与溶媒相比, 在低注意力亚组中观察到0.05和0.1mg/kg裸盖菇素对5CSRTT中的准确度 (正确百分比和命中百分比) 的影响非常明显 (图6C和6E)。星号(*)表示相对于溶媒的统计显著性。与溶媒相比, 裸盖菇素0.05mg/kg还增加了低注意力队列中的反应速度 (图6D)。

[0307] 5CSRTT研究使用刺激和奖励之间的更长的持续时间来衡量过早 (PREM) 和持续 (PSV) 反应。通过将ITI从5s (基线) 增加到10s (测试条件) 来增加PREM/PSV反应。当对24只大鼠的研究群体进行研究时, 观察到S.C.施加的0.05mg/kg的裸盖菇素剂量会在10s ITI下产生PREM和PSV反应的增加 ($p=0.05$, t 检验) (图4A)。观察到低应答者 ($N=8$) 在0.05和0.1mg/kg剂量下均显著改善了裸盖菇素施用 (图4B, $p<0.01$, t 检验), 与溶媒相比, 该亚组中的大鼠的过早反应和持续反应显著增加。PREM和PSV行为都是执行认知功能的实例, 可能涉及额前叶皮质区域, 富含5-HT_{2A}受体的大脑区域。

[0308] 在不会对动物产生幻觉影响的剂量下, 在动机、注意力、准确性、反应速度、持续动作和认知投入测量上表现不佳的动物的结果有所改善。低表现动物的改善表明非致幻剂量的裸盖菇素在治疗涉及这些行为的行为和认知障碍中的效用, 所述行为和认知障碍包括但不限于抑郁症、焦虑、冷漠和低动力、注意力障碍、执行功能和认知投入障碍、强迫症和神经认知障碍。在这些相同的剂量下, 没有注意到裸盖菇素对表现的不利影响, 即没有迹象表明动力降低、运动控制受损或注意力或反应速度受损。基于三项测试, 低剂量裸盖菇素的积极作用在低表现者亚组中最为明显: 进行了一项PR (动机) 和两项5CSRTT (注意) 研究, 使用0.05-0.2mg/kg (PR) 和0.05-0.1mg/kg S.C (5CSRTT) 的裸盖菇素。注意到表现不佳的动物在以下方面得到显著改善:

- PR测试中按压操作杆数和增加的断点 (0.05mg/kg)

- 5CSRTT中的正确百分比和命中百分比 (0.05和0.1mg/kg)
- 提高5CSRTT中的反应速度 (0.05mg/kg)
- 5CSRTT 10s ITI中的PREM/PSV (0.05和0.1mg/kg)

实施例18:裸盖菇素和二甲-4-羟色胺药代动力学(PK)

[0309] 使用0.05、0.1、1、10mg/kg的裸盖菇素剂量来评估大鼠中的裸盖菇素和二甲-4-羟色胺PK。对于在PR和5CSRTT中对低表现者的行为产生积极影响的裸盖菇素剂量,即0.05-0.1mg/kg,0.05mg/kg在30分钟时相应的裸盖菇素 C_{max} 为约 7 ± 2 ng/ml,并且在0.1mg/kg的剂量下,二甲-4-羟色胺的 C_{max} 在30分钟时确定为约 12 ± 3 ng/ml (图5)。

[0310] 血浆浓度研究的细节见表1-8(裸盖菇素)和9-16(二甲-4-羟色胺)。斜体表示的值低于定量的下限 (BLQ, <1ng/mL),但已包含在计算中。粗体和下划线表示的值被认为是异常值,并从计算中省略。对于0.05、0.1、1和10mg/mL,测量的给药溶液浓度分别为0.0460、0.0967、0.948和9.65mg/mL。

表1.s.c.施用0.05mg/kg后裸盖菇素的血浆浓度。

| 实验时间 (h) | 血浆浓度 (ng/mL) | | |
|----------|--------------|-------|--|
| | 平均 | SD | |
| 0.25 | 6.20 | 7.27 | |
| 0.5 | 12.5 | 16.9 | |
| 0.75 | 1.07 | 0.348 | |
| 1 | 19.2 | 26.3 | |
| 2 | 0.594 | n/a | |
| 4 | 1.95 | 0.508 | |
| 6 | 2.12 | n/a | |

n/a=不适用的

表2.s.c.施用0.1mg/kg后裸盖菇素的血浆浓度。

| 实验时间 (h) | 血浆浓度 (ng/mL) | |
|----------|-----------------|-------|
| | 平均 | SD |
| 0.25 | 21.7 | 27.4 |
| 0.5 | 28.9 | 45.0 |
| 0.75 | 2.96 | 1.32 |
| 1 | 2.19 | 0.605 |
| 2 | 1.76 | n/a |
| 4 | 2.55 | n/a |
| 6 | 0.921 | n/a |

表3.s.c.施用1.0mg/kg后裸盖菇素的血浆浓度。

| 实验时间 (h) | 血浆浓度 (ng/mL) | |
|----------|-----------------|------|
| | 平均 | SD |
| 0.25 | 75.2 | 39.8 |
| 0.5 | 47.3 | 24.4 |
| 0.75 | 35.8 | 13.2 |
| 1 | 35.1 | 30.4 |
| 2 | 2.19 | 1.26 |
| 4 | 1.12 | n/a |
| 6 | 0.929 | n/a |

表4.s.c.施用10mg/kg后裸盖菇素的血浆浓度。

| 实验时间 (h) | 血浆浓度 (ng/mL) | |
|----------|-----------------|-------|
| | 平均 | SD |
| 0.25 | 1030 | 832 |
| 0.5 | 1544 | 1898 |
| 0.75 | 344 | 132 |
| 1 | 269 | 93.4 |
| 2 | 101 | 172 |
| 4 | 1.80 | 0.985 |
| 6 | 1.32 | 1.02 |

表5.s.c.施用0.05mg/kg后裸盖菇素的血浆PK参数总结。

| 参数 | 平均 | SD |
|---|------------------|-------|
| t_{\max} (h) | 0.600 | 0.379 |
| C_{\max} (ng/mL) | 18.9 | 20.9 |
| $C_{\max}/\text{剂量}$ (kg*ng/mL/mg) | 377 | 419 |
| 表观 $t_{1/2}$ (h) | n/a ^b | n/a |
| $AUC_{0-t_{\text{最终}}}$ (h*ng/mL) | 10.7 | 7.08 |
| $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) | n/a | n/a |
| $AUC_{0-\infty}/\text{剂量}$ (h*kg*ng/mL/mg) | n/a | n/a |
| $MRT_{0-\infty}$ (h) | n/a | n/a |

n/a=不适用的

 T_{\max} =观察到最大浓度的时间 C_{\max} =最大观察浓度表观 $t_{1/2}$ =表观终末半衰期 $AUC_{0-t_{\text{最终}}}$ =从时间0到最终可测量浓度的时间的浓度与时间曲线下的面积 $AUC_{0-\infty}$ =从时间到无穷大的浓度与时间曲线下的面积 $MRT_{0-\infty}$ =从时间零到无穷大的平均停留时间

表6.s.c.施用0.1mg/kg后裸盖菇素的血浆PK参数总结。

| 参数 | 平均 | SD |
|---|------------------|-------|
| t_{\max} (h) | 0.321 | 0.122 |
| C_{\max} (ng/mL) | 31.4 | 39.9 |
| $C_{\max}/\text{剂量}$ (kg*ng/mL/mg) | 314 | 399 |
| 表观 $t_{1/2}$ (h) | n/a ^b | n/a |
| $AUC_{0-t_{\text{最终}}}$ (h*ng/mL) | 11.4 | 11.9 |
| $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) | n/a | n/a |
| $AUC_{0-\infty}/\text{剂量}$ (h*kg*ng/mL/mg) | n/a | n/a |
| $MRT_{0-\infty}$ (h) | n/a | n/a |

表7.s.c.施用1.0mg/kg后裸盖菇素的血浆PK参数总结。

| 参数 | 平均 | SD |
|---|-------|-------|
| t_{\max} (h) | 0.357 | 0.283 |
| C_{\max} (ng/mL) | 78.3 | 39.8 |
| $C_{\max}/\text{剂量}$ (kg*ng/mL/mg) | 78.3 | 39.8 |
| 表观 $t_{1/2}$ (h) | 0.445 | 0.236 |
| $AUC_{0-t_{\text{最终}}}$ (h*ng/mL) | 53.1 | 23.7 |
| $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) | 47.9 | 17.6 |
| $AUC_{0-\infty}/\text{剂量}$ (h*kg*ng/mL/mg) | 47.9 | 17.6 |
| $MRT_{0-\infty}$ (h) | 0.746 | 0.186 |

表8.s.c.施用10mg/kg后裸盖菇素的血浆PK参数总结。

| 参数 | 平均 | SD |
|---|-------|-------|
| t_{\max} (h) | 0.500 | 0.289 |
| C_{\max} (ng/mL) | 3595 | 4663 |
| $C_{\max}/\text{剂量}$ (kg*ng/mL/mg) | 359 | 466 |
| 表观 $t_{1/2}$ (h) | 0.566 | 0.189 |
| $AUC_{0-t_{\text{最终}}}$ (h*ng/mL) | 1707 | 2338 |
| $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) | 2156 | 2704 |
| $AUC_{0-\infty}/\text{剂量}$ (h*kg*ng/mL/mg) | 216 | 270 |
| $MRT_{0-\infty}$ (h) | 0.716 | 0.175 |

[0311] 表9.s.c.施用0.05mg/kg裸盖菇素后二甲-4-羟色胺的血浆浓度。

| 实验时间 (h) | 血浆浓度 (ng/mL) | |
|----------|--------------|--------|
| | 平均 | SD |
| 0.25 | 3.76 | 0.560 |
| 0.5 | 5.68 | 3.38 |
| 0.75 | 3.11 | 0.245 |
| 1 | 5.91 | 4.31 |
| 2 | 2.23 | 1.18 |
| 4 | 0.490 | 0.253 |
| 6 | 0.136 | 0.0749 |

表10.s.c.施用0.1mg/kg裸盖菇素后二甲-4-羟色胺的血浆浓度。

| 实验时间 (h) | 血浆浓度 (ng/mL) | |
|----------|--------------|------|
| | 平均 | SD |
| 0.25 | 9.35 | 2.79 |
| 0.5 | 12.3 | 8.29 |
| 0.75 | 7.73 | 1.87 |
| 1 | 5.70 | 1.52 |
| 2 | 2.78 | n/a |
| 4 | 0.535 | n/a |
| 6 | 0.215 | n/a |

表11.s.c.施用1mg/kg裸盖菇素后二甲-4-羟色胺的血浆浓度。

| 实验时间 (h) | 血浆浓度 (ng/mL) | |
|----------|--------------|-------|
| | 平均 | SD |
| 0.25 | 74.5 | 16.7 |
| 0.5 | 76.6 | 11.1 |
| 0.75 | 70.3 | 7.05 |
| 1 | 69.9 | 15.5 |
| 2 | 29.7 | 4.76 |
| 4 | 5.50 | 2.21 |
| 6 | 1.34 | 0.551 |

表12.s.c.施用10mg/kg裸盖菇素后二甲-4-羟色胺的血浆浓度。

| 实验时间 (h) | 血浆浓度 (ng/mL) | |
|----------|--------------|------|
| | 平均 | SD |
| 0.25 | 704 | 327 |
| 0.5 | 898 | 266 |
| 0.75 | 1081 | 437 |
| 1 | 1067 | 367 |
| 2 | 713 | 255 |
| 4 | 269 | 126 |
| 6 | 132 | 53.3 |

表13.s.c.施用0.05mg/kg裸盖菇素后二甲-4-羟色胺的血浆PK参数总结。

| 参数 | 平均 | SD |
|-------------------------------------|-------|-------|
| t_{\max} (h) | 0.600 | 0.379 |
| C_{\max} (ng/mL) | 7.14 | 4.02 |
| 表观 $t_{1/2}$ (h) | 1.00 | 0.227 |
| $AUC_{0-t \text{ 最终}}$ (h*ng/mL) | 10.1 | 3.96 |
| $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) | 10.3 | 3.92 |
| $MRT_{0-\infty}$ (h) | 1.73 | 0.177 |

表14.s.c.施用0.1mg/kg裸盖菇素后二甲-4-羟色胺的血浆PK参数总结。

| 参数 | 平均 | SD |
|----------------|-------|-------|
| t_{\max} (h) | 0.536 | 0.267 |

| | | |
|-----------------------------|-------|-------|
| C_{\max} (ng/mL) | 11.7 | 6.81 |
| 表观 $t_{1/2}$ (h) | 0.918 | 0.22 |
| AUC_{0-t} 最终 (h*ng/mL) | 12.5 | 6.42 |
| AUC_{0-inf} (h*ng/mL) | 15.7 | 5.56 |
| MRT_{0-inf} (h) | 1.42 | 0.337 |

表15.s.c.施用1mg/kg裸盖菇素后二甲-4-羟色胺的血浆PK参数总结。

| 参数 | 平均 | SD |
|-----------------------------|-------|--------|
| t_{\max} (h) | 0.571 | 0.313 |
| C_{\max} (ng/mL) | 83.3 | 14.4 |
| 表观 $t_{1/2}$ (h) | 0.878 | 0.0762 |
| AUC_{0-t} 最终 (h*ng/mL) | 117 | 45.2 |
| AUC_{0-inf} (h*ng/mL) | 143 | 20.4 |
| MRT_{0-inf} (h) | 1.53 | 0.110 |

表16.s.c.施用10mg/kg裸盖菇素后二甲-4-羟色胺的血浆PK参数总结。

| 参数 | 平均 | SD |
|--------------------|-------|-------|
| t_{\max} (h) | 0.714 | 0.267 |
| C_{\max} (ng/mL) | 1106 | 434 |
| 表观 $t_{1/2}$ (h) | 1.65 | 0.325 |
| AUC_{0-t} 最终 | 2280 | 1524 |

| | | |
|-----------------------------------|------|-------|
| (h*ng/mL) | | |
| AUC _{0-inf} (h*ng/mL) | 3376 | 1056 |
| MRT _{0-inf} (h) | 2.66 | 0.395 |

[0312] 尽管已经在本文中示出和描述了优选实施方案,但是对于本领域技术人员而言显而易见的是,这些实施例仅作为实例提供。在不脱离本公开内容的情况下,本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替换。应该理解的是,本文描述的实施方案的各种替代方案可以用于实施本公开内容。

编号的实施方案

[0313] 实施方案1是一种药物组合物,其包含:

a) 治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药,

b) 药学上可接受的赋形剂,和

c) 任选地一种或多种选自表面活性剂、防腐剂、调味剂、甜味剂和消泡剂的试剂。

[0314] 实施方案2为实施方案1的药物组合物,其中所述药物组合物为低剂量药物组合物。

[0315] 实施方案3是实施方案2的药物组合物,其中所述治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以不足以提供不良副作用例如致幻剂体验的量存在。

[0316] 实施方案4为实施方案2或3中任一项所述的药物组合物,其中在施用于有此需要的个体后,所述低剂量药物组合物在有此需要的个体中提供小于6ng/mL的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{max})。

[0317] 实施方案5为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中在施用于有此需要的个体后,所述低剂量药物组合物在有此需要的个体中提供至少0.5ng/mL且小于6ng/mL(例如,约1ng/mL至约5.5ng/mL、约2ng/mL至约5ng/mL等)的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{max})。

[0318] 实施方案6为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含控释组分。

[0319] 实施方案7为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中在向有此需要的个体施用后,所述药物组合物在所述个体中提供约0.1ng/mL或更多的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最小血浆浓度(C_{min}),其中在施用于所述个体后2小时至12小时之间(或2小时至24小时,或2小时至48小时,或2小时至72小时等)的时间内测定所述最小血浆浓度(C_{min})。

[0320] 实施方案8为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中在向有此需要的个体施用后,所述药物组合物在所述个体中提供约0.1ng/mL至约0.5ng/mL的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最小血浆浓度(C_{min}),其中在施用于所述个体后2小时至12小时之间(或2小时至24小时,或2小时至48小时,或2小时至72小

时等)的时间内测定所述最小血浆浓度(C_{\min})。

[0321] 实施方案9为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含控释组分和速释组分。

[0322] 实施方案10为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物为口服制剂、颊制剂、鼻制剂或吸入制剂。

[0323] 实施方案11为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包括水、纯净水、盐水、脂质体、矿物油、醇或其任何组合。

[0324] 实施方案12为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物进一步包含有效量的血管收缩剂。

[0325] 实施方案13为实施方案12所述的药物组合物,其中所述血管收缩剂是肾上腺素、去氧肾上腺素、甲氧胺、去甲肾上腺素、佐米曲坦、四氢唑啉、萘甲唑啉或其组合。

[0326] 实施方案13为实施方案1-13中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物还包含有效量的兴奋剂、抗组胺剂、止吐剂、抗抑郁剂、抗炎剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参、色氨酸、麦角酸二乙酰胺、5HT受体拮抗剂或其组合。

[0327] 实施方案15为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物呈选自喷射剂、气雾剂、雾剂、喷雾剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、油膏剂、溶液剂、混悬剂、酏剂、贴剂和雾化蒸气的形式。

[0328] 实施方案16为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以约0.1mg至约50mg(例如,约0.1mg至约10mg、或约0.2mg至约5mg)的量存在。

[0329] 实施方案17为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,进一步包含控释基质。

[0330] 实施方案18为实施方案17所述的药物组合物,其中所述最大血浆浓度为约2ng/ml至6ng/ml。

[0331] 实施方案19为实施方案17所述的药物组合物,其中所述最大血浆浓度为约2ng/ml至约5ng/ml。

[0332] 实施方案20为实施方案17所述的药物组合物,其中所述最大血浆浓度为约4ng/ml至6ng/ml。

[0333] 实施方案21为实施方案17所述的药物组合物,其中所述最大血浆浓度为约2ng/ml至约4ng/ml。

[0334] 实施方案22为实施方案17所述的药物组合物,其中所述最大血浆浓度为约1ng/ml至约4ng/ml。

[0335] 实施方案23为实施方案17所述的药物组合物,其中所述最大血浆浓度为约1ng/ml至约4ng/ml。

[0336] 实施方案24为实施方案17所述的药物组合物,其中在向有此需要的受试者口服施用后所述最大血浆浓度为约1ng/ml或更高。

[0337] 实施方案25为实施方案17-24中任一项所述的药物组合物,其中所述最小血浆浓度(C_{\min})为约0.1ng/ml至约0.4ng/ml。

[0338] 实施方案26为实施方案17-24中任一项所述的药物组合物,其中所述最小血浆浓

度(C_{\min})为约0.2ng/ml至约0.4ng/ml。

[0339] 实施方案27为实施方案17-24中任一项所述的药物组合物,其中所述最小血浆浓度(C_{\min})为至多约0.4ng/ml。

[0340] 实施方案28为实施方案17-27中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含不大于5mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0341] 实施方案29为实施方案17-27中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含不大于3mg的3HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0342] 实施方案30为实施方案17-27中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含约5mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0343] 实施方案31为实施方案17-27中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含约3mg的3HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0344] 实施方案32为实施方案17-31中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成约每周一次施用于有此需要的受试者。

[0345] 实施方案33为实施方案17-31中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成约每两周一次施用于有此需要的受试者。

[0346] 实施方案34为实施方案17-33中任一项所述的药物组合物,其中在施用后24至48小时的时间测定所述最小血浆浓度(C_{\min})。

[0347] 实施方案35为实施方案17-33中任一项所述的药物组合物,其中在施用后48至72小时的时间测定所述最小血浆浓度(C_{\min})。

[0348] 实施方案36为实施方案17-33中任一项所述的药物组合物,其中在施用后72至96小时的时间测定所述最小血浆浓度(C_{\min})。

[0349] 实施方案37为实施方案17-33中任一项所述的药物组合物,其中在施用后96至120小时的时间测定所述最小血浆浓度(C_{\min})。

[0350] 实施方案38为实施方案17-33中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物提供在施用后120至144小时的时间测定的所述最小血浆浓度(C_{\min})。

[0351] 实施方案39为实施方案1-38中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含口服剂型,所述口服剂型包含(例如,速释或控释)层或包衣和控释核,

[0352] 所述层或包衣包含(i)一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药,以及任选地,(ii)一种或多种第二试剂,所述一种或多种第二试剂是兴奋剂、抗组胺剂、止吐剂、抗抑郁剂、抗炎剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参、色氨酸或麦角酸二乙酰胺,或5HT受体拮抗剂,或其任何组合;且

所述控释核包括:

a) 一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药;

b) 至少一种药学上可接受的赋形剂;

c) 任选地一种或多种选自表面活性剂、防腐剂、调味剂、甜味剂和消泡剂的试剂;

和

d) 任选地一种或多种选自以下的试剂:兴奋剂、抗组胺剂、止吐剂、抗抑郁剂、抗炎

剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参、色氨酸或麦角酸二乙酰胺,或5HT受体拮抗剂,及其一种或多种的任何组合。

[0353] 实施方案40为实施方案1-38中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含口服剂型,所述口服剂型包含(例如,速释或控释)层或包衣和控释核,

所述层或包衣包含(i)一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药,以及任选地,(ii)一种或多种第二试剂,所述一种或多种第二试剂是兴奋剂、抗组胺剂、止吐剂、抗抑郁剂、抗炎剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参、色氨酸、麦角酸二乙酰胺,或5HT受体拮抗剂;
且

所述控释核包括:

a) 一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药(例如,和一种或多种另外的活性核心剂,例如是兴奋剂、抗组胺剂、止吐剂、抗抑郁剂、抗炎剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参、色氨酸、麦角酸二乙酰胺、5HT受体拮抗剂,或其任何组合)

b) 缓冲剂;

c) 水;和

d) 任选地一种或多种选自防腐剂、调味剂、甜味剂、表面活性剂、消泡剂和悬浮助剂的试剂。

[0354] 实施方案41为实施方案39或40所述的药物组合物,其中所述速释层包含至少约1mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0355] 实施方案42为实施方案39或40所述的药物组合物,其中所述速释层包含至多约50mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0356] 实施方案43为实施方案39或40所述的药物组合物,其中所述速释层包含约1mg至约50mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0357] 实施方案44为实施方案39或40所述的药物组合物,其中所述速释层包含约2mg至约40mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0358] 实施方案45为实施方案39或40所述的药物组合物,其中所述速释层包含约3mg至约30mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0359] 实施方案46为实施方案39或40所述的药物组合物,其中所述速释层包含约5mg至约20mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0360] 实施方案47为实施方案39或40所述的药物组合物,其中所述速释层包含约1mg至约10mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0361] 实施方案48为实施方案39或40所述的药物组合物,其中所述速释层包含约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg,或约10mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0362] 实施方案49为实施方案39-48所述的药物组合物,其中所述控释核包含至少约10mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0363] 实施方案50为实施方案39-48所述的药物组合物,其中所述控释核包含至多约300mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0364] 实施方案51为实施方案39-48所述的药物组合物,其中所述控释核包含约10mg至约300mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0365] 实施方案52为实施方案39-48所述的药物组合物,其中所述控释核包含约15mg至约250mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0366] 实施方案53为实施方案39-48所述的药物组合物,其中所述控释核包含约20mg至约200mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0367] 实施方案54为实施方案39-48所述的药物组合物,其中所述控释核包含约30mg至约150mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0368] 实施方案55为实施方案39-48所述的药物组合物,其中所述控释核包含约40mg至约100mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0369] 实施方案56为实施方案39-48所述的药物组合物,其中所述控释核包含约10mg至约50mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0370] 实施方案57为实施方案39-48所述的药物组合物,其中所述控释核包含约10mg至约30mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0371] 实施方案58为实施方案39-48中任一项所述的药物组合物,其中所述控释核包含约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg或约50mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0372] 实施方案59为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂选自填充剂、粘合剂、悬浮剂、崩解剂、润滑剂及其组合。

[0373] 实施方案60为实施方案59所述的药物组合物,其中所述组合物包含填充剂。

[0374] 实施方案61为实施方案60所述的药物组合物,其中所述填充剂的量为所述组合物总重量的约10%至约20%。

[0375] 实施方案62为实施方案59所述的药物组合物,其中所述组合物包含粘合剂。

[0376] 实施方案63为实施方案62所述的药物组合物,其中所述粘合剂的量为所述组合物总重量的约5%至约15%。

[0377] 实施方案64为实施方案59所述的药物组合物,其中所述组合物包含悬浮剂。

[0378] 实施方案65为实施方案64所述的药物组合物,其中所述悬浮剂的量为所述组合物总重量的约1%至约5%。

[0379] 实施方案66为实施方案59所述的药物组合物,其中所述组合物包含崩解剂。

[0380] 实施方案67为实施方案66所述的药物组合物,其中所述崩解剂的量为所述组合物总重量的约1%至约5%。

[0381] 实施方案68为实施方案59所述的药物组合物,其中所述组合物包含润滑剂。

[0382] 实施方案69为实施方案68所述的药物组合物,其中所述润滑剂的量为所述组合物总重量的约1%至约5%。

[0383] 实施方案70为实施方案39-69中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物另外包含表面活性剂。

[0384] 实施方案71为实施方案70所述的药物组合物,其中所述表面活性剂的量为所述组合物总重量的约0.1%至约2%。

[0385] 实施方案72为实施方案70所述的药物组合物,其中所述表面活性剂的量为所述组

合物总重量的约1%至约15%。

[0386] 实施方案73为实施方案39-72中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物为片剂或胶囊剂。

[0387] 实施方案74为实施方案73所述的药物组合物,其中所述组合物为胶囊剂。

[0388] 实施方案75为实施方案73所述的药物组合物,其中所述组合物为片剂。

[0389] 实施方案76为实施方案39-75中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物另外包含防腐剂。

[0390] 实施方案77为实施方案76所述的药物组合物,其中所述防腐剂的量为所述组合物总重量的约0.1%至约2%。

[0391] 实施方案78为实施方案39-77中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物另外包含消泡剂。

[0392] 实施方案79为实施方案78所述的药物组合物,其中所述消泡剂的量为所述组合物总重量的约0.1%至约1%。

[0393] 实施方案80为实施方案39-79中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含调味剂。

[0394] 实施方案81为实施方案39-80中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含甜味剂。

[0395] 实施方案82为实施方案39-81所述的药物组合物,其中所述组合物经配制和/或包装以约每周一次(或更频繁地,例如每周两次或三次、每天等)向有此需要的受试者重复施用。

[0396] 实施方案83为实施方案39-81所述的药物组合物,其中所述组合物经配制和/或包装以约每两周一次(或更频繁地)向有此需要的受试者重复施用。

[0397] 实施方案84为实施方案39-81所述的药物组合物,其中所述组合物以约每月一次重复施用于有此需要的受试者。

[0398] 实施方案85为实施方案1-38中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含颊组合物,其包含:

(a) 5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药;和

(b) 以预定速率释放5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药以用于跨颊膜转运的基质,其中所述基质包含一种或多种选自以下的化合物:

(i) 掩味剂,

(ii) 增强剂,

(iii) 络合剂,及其混合物;和

(c) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0399] 实施方案86为实施方案85所述的药物组合物,其中所述组合物包含至少约10mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0400] 实施方案87为实施方案85所述的药物组合物,其中所述组合物包含至多约300mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0401] 实施方案88为实施方案85所述的药物组合物,其中所述组合物包含约10mg至约300mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0402] 实施方案89为实施方案85所述的药物组合物,其中所述组合物包含约15mg至约250mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0403] 实施方案90为实施方案85所述的药物组合物,其中所述组合物包含约20mg至约200mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0404] 实施方案91为实施方案85所述的药物组合物,其中所述组合物包含约30mg至约150mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0405] 实施方案92为实施方案85所述的药物组合物,其中所述组合物包含约40mg至约100mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0406] 实施方案93为实施方案85所述的药物组合物,其中所述组合物包含约10mg至约50mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0407] 实施方案94为实施方案85所述的药物组合物,其中所述组合物包含约10mg至约30mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0408] 实施方案95为实施方案85所述的药物组合物,其中所述组合物包含约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg或约50mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0409] 实施方案96为实施方案85-95中任一项所述的药物组合物,其中所述增强剂选自表面活性剂、胆汁盐、胆汁盐衍生物、脂肪酸、脂肪酸衍生物、亚砷、螯合剂、醇、多元醇和聚合物。

[0410] 实施方案97为实施方案1-38中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含用于鼻施用的剂型,包含:

(a) 治疗有效量的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药;

(b) 渗透促进剂,和

(c) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0411] 实施方案98为实施方案97所述的药物组合物,其中所述剂型包含至多约5mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0412] 实施方案99为实施方案97所述的药物组合物,其中所述剂型包含至少约0.5mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0413] 实施方案100为实施方案97所述的药物组合物,其中所述剂型包含约0.5mg至约2mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0414] 实施方案101为实施方案97所述的药物组合物,其中所述剂型包含约0.5mg至约5mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0415] 实施方案102为实施方案97所述的药物组合物,其中所述剂型包含约1mg至约4mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0416] 实施方案103为实施方案97所述的药物组合物,其中所述剂型包含约2mg至约3mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0417] 实施方案104为实施方案97所述的药物组合物,其中所述剂型包含约0.5mg、约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、约4mg、约4.5mg或约5mg的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0418] 实施方案105为实施方案97-104中任一项所述的药物组合物,其中所述渗透促进剂选自胆汁盐、表面活性剂、脂肪酸、脂肪酸衍生物、甘油酯、螯合剂、水杨酸盐和聚合物。

[0419] 实施方案106为实施方案97-105中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂选自填充剂、粘合剂、悬浮剂、崩解剂、润滑剂及其组合。

[0420] 实施方案107为实施方案1-38中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含贴剂,所述贴剂包含(i)支撑层和(ii)粘合剂层,其中所述粘合剂层包含

- (a) 5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药,和
- (b) 橡胶基粘合剂和/或硅酮基粘合剂。

[0421] 实施方案108为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述5HT受体激动剂是5HT₂受体激动剂。

[0422] 实施方案109为实施方案108所述的药物组合物,其中所述5HT₂受体激动剂是5HT_{2A}受体激动剂、5HT_{2B}受体激动剂和5HT_{2C}受体激动剂中的一种或多种。

[0423] 实施方案110为实施方案108所述的药物组合物,其中所述5HT₂受体激动剂是5HT_{2A}受体激动剂或5HT_{2C}受体激动剂。

[0424] 实施方案111为实施方案108所述的药物组合物,其中所述5HT₂受体激动剂是5HT_{2A}受体激动剂和5HT_{2C}受体激动剂。

[0425] 实施方案112为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述5HT受体激动剂是二甲-4-羟色胺或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0426] 实施方案113为前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述5HT受体激动剂是裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0427] 实施方案114是一种药物组合物,其包含:

a) 治疗有效量的一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药,

b) 药学上可接受的赋形剂,和

c) 任选地一种或多种选自表面活性剂、防腐剂、调味剂、甜味剂和消泡剂的试剂;
其中所述药物组合物是低剂量药物组合物;

其中在施用于有此需要的个体后,所述药物组合物在有此需要的所述个体中提供小于6ng/mL的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{max});和

其中所述5HT受体激动剂是二甲-4-羟色胺或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药;或

其中所述5HT受体激动剂是裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0428] 实施方案115是包含口服剂型的药物组合物,所述口服剂型包含速释顶层和控释核,

所述速释层包含(i)一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药,以及(ii)一种或多种第二试剂,所述一种或多种第二试剂是兴奋剂、抗组胺剂、止吐剂、抗抑郁剂、抗炎剂、生长因子、锂化合物、白藜芦醇、磷脂酰胆碱、姜黄素、镁、褪黑激素、孕烯醇酮、人参或麦角酸二乙酰胺;且

所述控释核包括：

a) 一种或多种5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药；

b) 至少一种药学上可接受的赋形剂；和

c) 任选地一种或多种选自表面活性剂、防腐剂、调味剂、甜味剂和消泡剂的试剂；其中所述药物组合物是低剂量药物组合物；且

其中在施用于有此需要的个体后，所述药物组合物在有此需要的所述个体中提供小于6ng/mL的5HT受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药的最大血浆浓度(C_{\max})。

[0429] 实施方案116为实施方案115所述的药物组合物，其中所述5HT受体激动剂是二甲-4-羟色胺或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

[0430] 实施方案117为实施方案115所述的药物组合物，其中所述5HT受体激动剂是裸盖菇素或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、衍生物或前药。

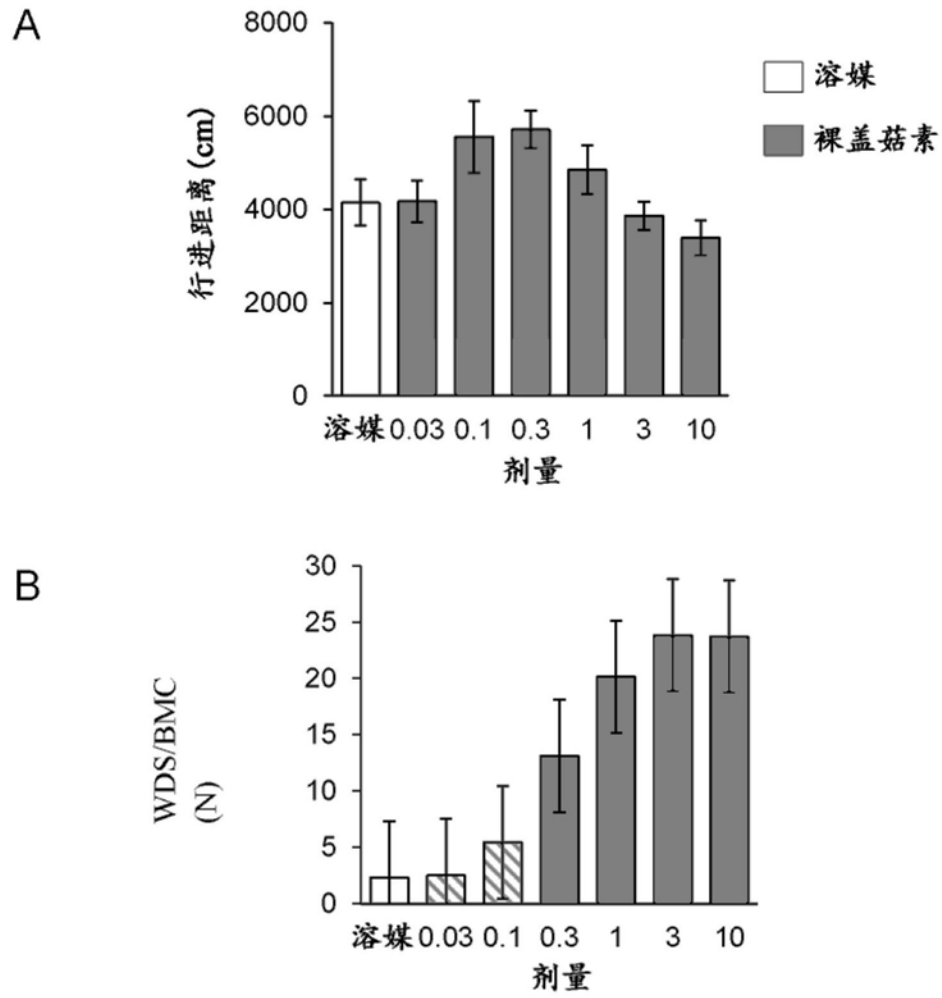


图1

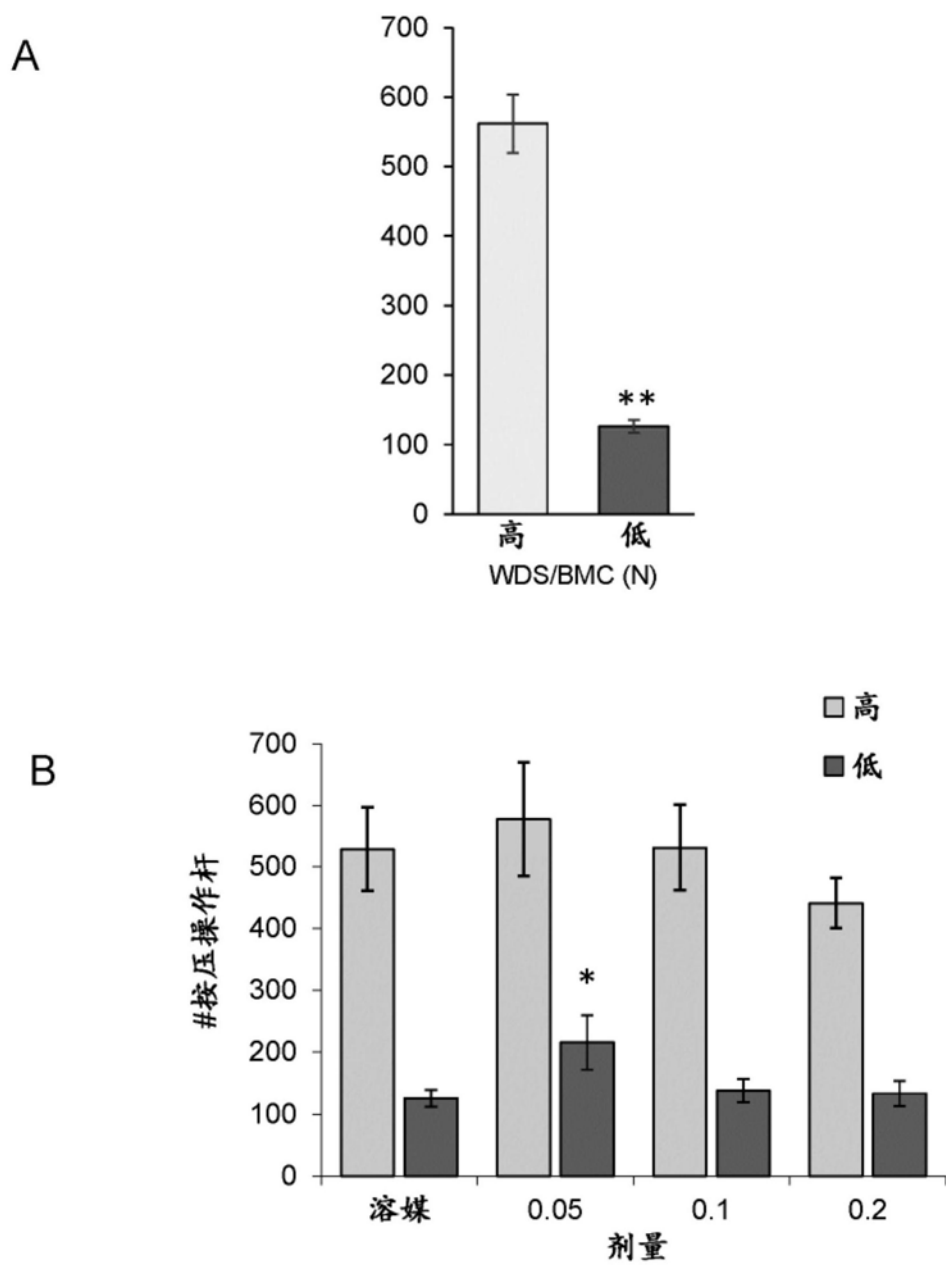


图2

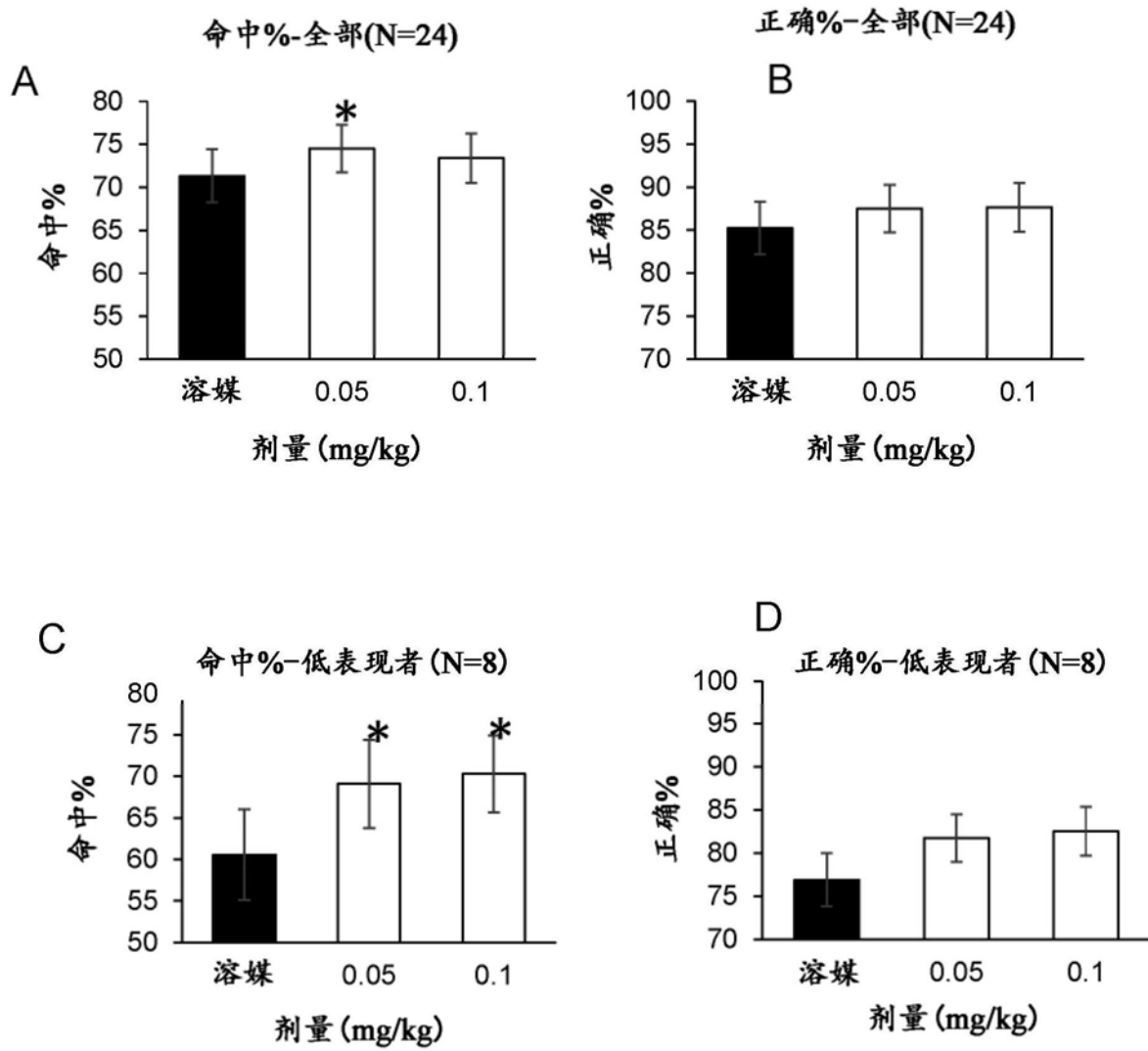


图3

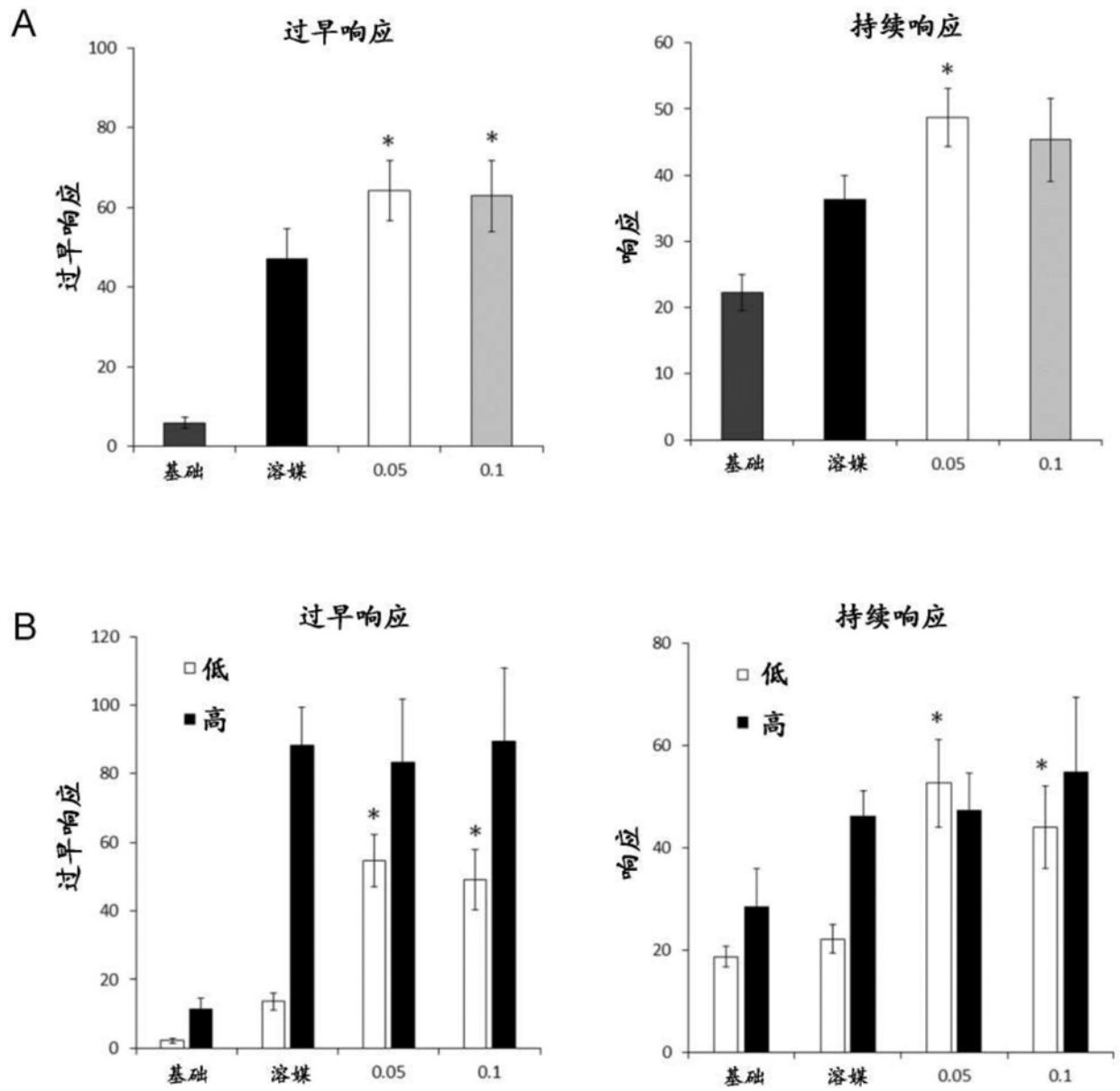


图4

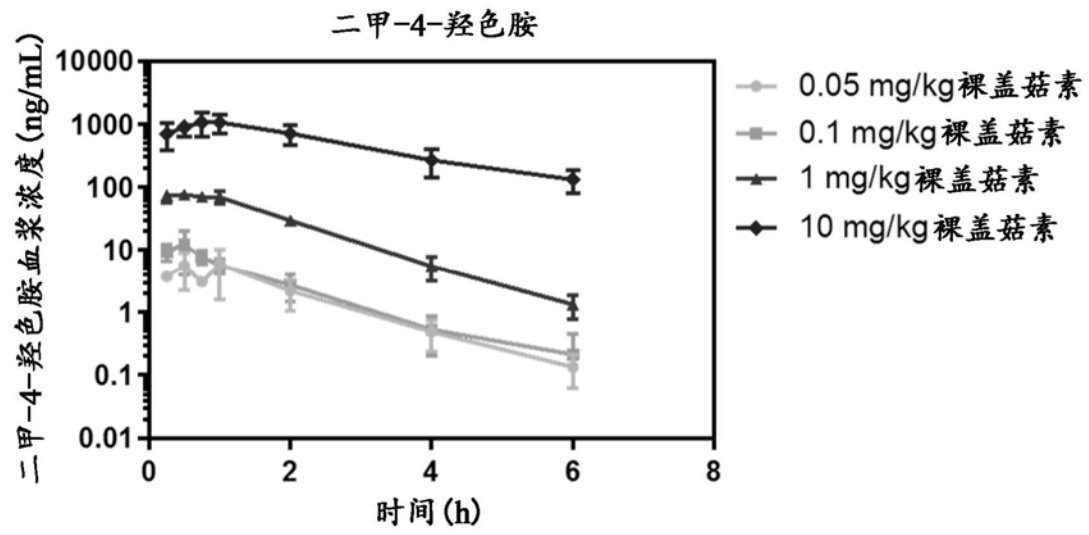


图5

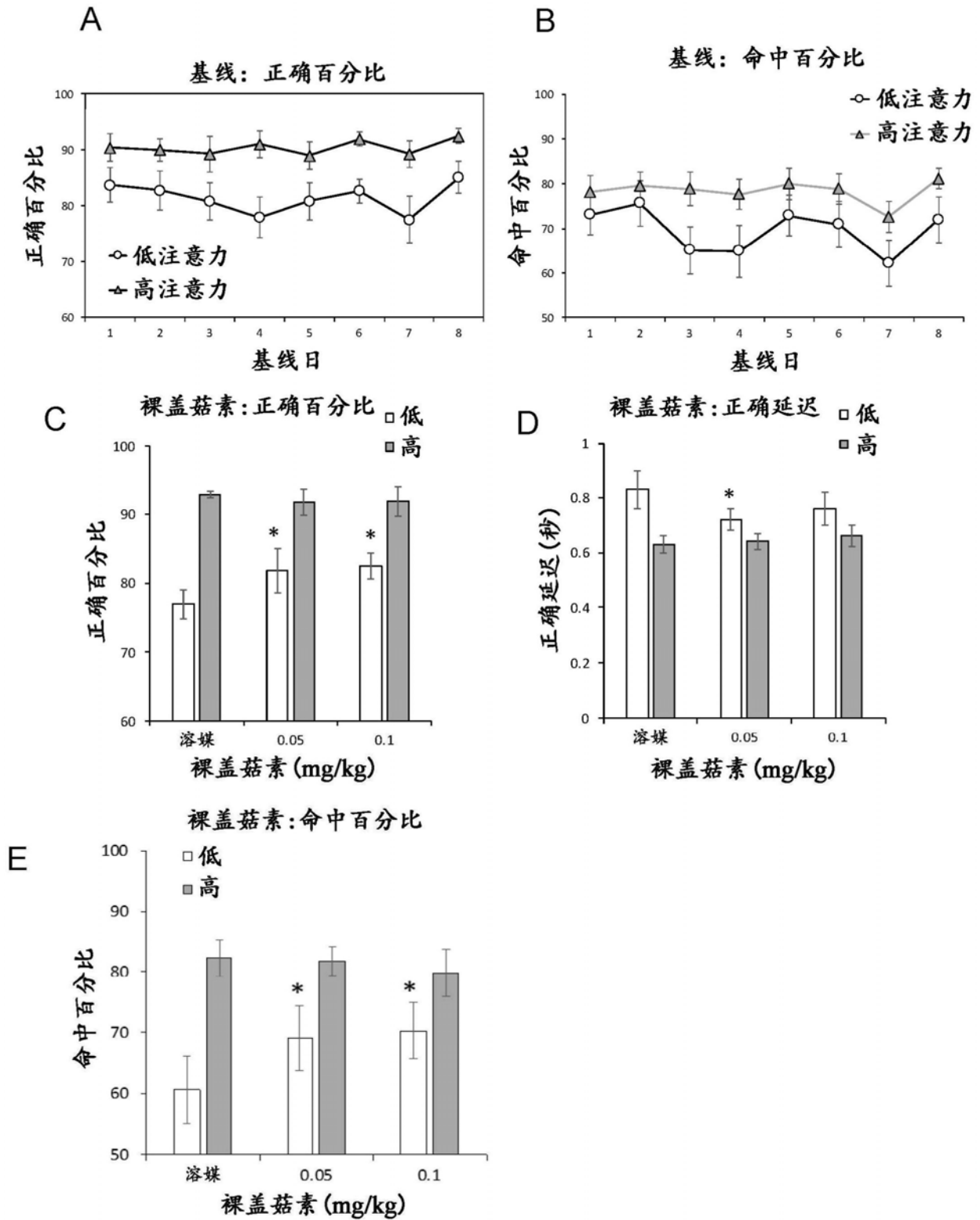


图6