(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111297860 A
(43)申请公布日 2020.06.19

(21)申请号 202010202397.8

(22)申请日 2015.05.01

(30)优先权数据
14/550,618 2014.11.21 US
14/554,988 2014.11.26 US
14/554,947 2014.11.26 US
14/555,085 2014.11.26 US
14/602,177 2015.01.21 US
14/604,397 2015.01.23 US
14/617,624 2015.02.09 US
14/628,062 2015.02.20 US

(62)分案原申请数据
201580074124.7 2015.05.01

(71)申请人 安泰赛普生物风投二代有限责任公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 赫里奥特·塔布提奥

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

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

权利要求书1页 说明书42页 附图12页

(54)发明名称

使用赤式羟基安非他酮调节药物血浆水平的方法

(57)摘要

本公开涉及使用赤式羟基安非他酮调节药物血浆水平的方法。本公开涉及将赤式羟基安非他酮或其前药连同右美沙芬施用至人的方法。还公开了与右美沙芬或右啡烷和赤式羟基安非他酮或赤式羟基安非他酮的前药有关的剂型、药物递送系统和方法。

CN 111297860 A

1.安非他酮与右美沙芬的组合在制备用于治疗人的抑郁的药物中的用途,其中以导致在第8天,右美沙芬的AUC_{0-12}为至少400ng·hr/mL的量施用安非他酮。

2.权利要求1所述的用途,其中以导致在第8天,右美沙芬的C_{max}为至少40ng/mL的量施用安非他酮。

3.权利要求1或2所述的用途,其中以导致在第8天,右美沙芬的AUC_{0-12}为至少600ng·hr/mL的量施用安非他酮。

4.权利要求1至3中任一项所述的用途,其中每天施用40mg至140mg的右美沙芬。

5.权利要求4所述的用途,其中每天施用60mg至100mg的右美沙芬。

6.权利要求1至5中任一项所述的用途,其中每天施用100mg至250mg的安非他酮。

7.权利要求1至5中任一项所述的用途,其中每天施用200mg至250mg的安非他酮。

8.权利要求1至7中任一项所述的用途,其中以导致右美沙芬在人体内的血浆浓度在第8天时为持续8天施用相同量的右美沙芬而无安非他酮的第8天时的血浆浓度的至少10倍的量施用安非他酮。

9.权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述抑郁为难治性抑郁。

10.权利要求1至9中任一项所述的用途,其中所述人是右美沙芬的快代谢者。

11.权利要求1至10中任一项所述的用途,其中所述人需要用右美沙芬治疗。

12.权利要求1至11中任一项所述的用途,其中安非他酮与右美沙芬在单一剂型中共施用。

13.权利要求1至12中任一项所述的用途,其中安非他酮有额外的一个安非他酮立体异构体。

14.权利要求1至12中任一项所述的用途,其中安非他酮是外消旋的。

15.权利要求1至14中任一项所述的用途,其中安非他酮是氘化的。

16.权利要求1至15中任一项所述的用途,其中右美沙芬是氘化的。

使用赤式羟基安非他酮调节药物血浆水平的方法

[0001] 本申请是申请号为201580074124.7的名称为“使用赤式羟基安非他酮调节药物血浆水平的方法”的中国专利申请的分案申请，原申请是申请日为2015年5月1日的国际申请PCT/US2015/028901的中国国家阶段申请。

技术领域

[0002] 本申请涉及调节药物血浆水平的方法。

背景技术

[0003] 右美沙芬被用作镇咳剂。右美沙芬的快代谢者为人群的相当大的一部分。右美沙芬可例如被代谢为右啡烷。

发明内容

[0004] 一些实施方式包括提高人的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括：将赤式羟基安非他酮(erythrohydroxybupropion)或其前药与右美沙芬(dextromethorphan)共施用至该人，其中以导致右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约40ng·hr/mL的量施用所述赤式羟基安非他酮或其前药。

[0005] 一些实施方式包括提高人的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括：将赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人，其中以导致右美沙芬的C_{max}为至少约6ng/mL的量施用所述赤式羟基安非他酮或其前药。

[0006] 一些实施方式包括提高人的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括：将赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人，其中以导致在两次分开且相继的右美沙芬施用期间，右美沙芬的C_{avg}为至少约5ng/mL的量施用所述赤式羟基安非他酮或其前药。

[0007] 一些实施方式包括增加右美沙芬的代谢寿命的方法，所述方法包括：向需要以右美沙芬治疗的人施用赤式羟基安非他酮或其前药，其中该人为右美沙芬的快代谢者，并且其中右美沙芬与赤式羟基安非他酮同时存在于该人体内。

[0008] 一些实施方式包括减少与用右美沙芬治疗相关的不良事件的方法，所述方法包括将赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至需要右美沙芬治疗的人患者，其中所述人患者有因右美沙芬治疗出现不良事件的风险。

[0009] 一些实施方式包括右美沙芬的经口持续释放递送系统，其包括安非他酮、羟基安非他酮(hydroxybupropion)、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮(threohydroxybupropion)或任何这些化合物的前药，右美沙芬，以及水溶性载体。

[0010] 一些实施方式包括减少能够在不损失效力的情况下施用的右美沙芬的剂量数的方法，所述方法包括将有效量的安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的前药向需要以右美沙芬治疗的人经口施用。

[0011] 一些实施方式包括降低右啡烷(dextrorphan)血浆水平的方法，所述方法包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用，其中苏式羟基

安非他酮或其前药在用右美沙芬治疗至少两天的第一天施用，其中与无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下施用的相同量右美沙芬相比，在苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用的第一天出现右啡烷血浆水平的降低。

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

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

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

[0015] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续8天，其中在第8天，右啡烷血浆水平低于通过施用相同量的右美沙芬而不施用安非他酮持续连续8天而达到的右啡烷血浆水平。

[0016] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续8天，其中在第8天，右啡烷血浆水平低于通过施用相同量的右美沙芬而不施用羟基安非他酮或其前药持续连续8天而达到的右啡烷血浆水平。

[0017] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续8天，其中在第8天，右啡烷血浆水平低于通过施用相同量的右美沙芬而不施用赤式羟基安非他酮或其前药持续连续8天而达到的右啡烷血浆水平。

[0018] 一些实施方式包括降低右啡烷血浆水平的方法，所述方法包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续8天，其中在第8天，右啡烷血浆水平低于通过施用相同量的右美沙芬而不施用苏式羟基安非他酮或其前药持续连续8天而达到的右啡烷血浆水平。

[0019] 抗抑郁剂化合物例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药可用于改善右美沙芬的疗效，例如在治疗神经病症中。不论具有何种立体化学，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药可有效抑制或降低右美沙芬在一些人中的代谢。这可以通过将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬共施用来实现。

[0020] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，包括向有此需要的人施用抗抑郁剂化合

物和右美沙芬，其中该人为右美沙芬的快代谢者。

[0021] 一些实施方式包括在需要以右美沙芬治疗的人中增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将安非他酮与右美沙芬共施用至该人，其中该人为右美沙芬的快代谢者。

[0022] 一些实施方式包括抑制右美沙芬代谢的方法，包括将安非他酮向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与安非他酮同时存在于该人体内。

[0023] 一些实施方式包括增加右美沙芬的代谢寿命的方法，包括将安非他酮向需要以右美沙芬治疗的人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与安非他酮同时存在于该人体内。

[0024] 一些实施方式包括纠正对右美沙芬的快代谢的方法，包括将安非他酮向有此需要的人施用。

[0025] 一些实施方式包括改善右美沙芬的镇咳性能的方法，包括与右美沙芬的施用联合地将安非他酮向需要治疗咳嗽的人施用。

[0026] 一些实施方式包括治疗咳嗽的方法，包括将安非他酮和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0027] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，包括将安非他酮和右美沙芬向有此需要的人施用，其中安非他酮和右美沙芬施用至少8天，每天至少一次。

[0028] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，包括将安非他酮以约150mg/天至约300mg/天以及右美沙芬以约15mg/天至约60mg/天向有此需要的人施用。

[0029] 一些实施方式包括在需要以右美沙芬治疗的人中增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人，其中该人为右美沙芬的快代谢者。

[0030] 一些实施方式包括在需要以右美沙芬治疗的人中增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人，其中该人为右美沙芬的快代谢者。

[0031] 一些实施方式包括在需要以右美沙芬治疗的人中增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人，其中该人为右美沙芬的快代谢者。

[0032] 一些实施方式包括抑制右美沙芬代谢的方法，包括将安非他酮向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与安非他酮同时存在于该人体内。

[0033] 一些实施方式包括抑制右美沙芬代谢的方法，包括将羟基安非他酮或其前药向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与羟基安非他酮同时存在于该人体内。

[0034] 一些实施方式包括抑制右美沙芬代谢的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与赤式羟基安非他酮同时存在于该人体内。

[0035] 一些实施方式包括抑制右美沙芬代谢的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与苏式羟基安非他酮同时存在于该人体内。

[0036] 一些实施方式包括增加右美沙芬的代谢寿命的方法，包括将羟基安非他酮或其前

药向需要以右美沙芬治疗的人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与羟基安非他酮同时存在于该人体内。

[0037] 一些实施方式包括增加右美沙芬的代谢寿命的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药向需要以右美沙芬治疗的人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与赤式羟基安非他酮同时存在于该人体内。

[0038] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用，其中安非他酮在安非他酮与右美沙芬共施用至少两天的第一天施用，其中与无安非他酮的情况下施用的相同量右美沙芬相比，在安非他酮与右美沙芬共施用的第一天出现右美沙芬血浆水平的增加。

[0039] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用，其中羟基安非他酮或其前药在羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至少两天的第一天施用，其中与无羟基安非他酮或其前药的情况下施用的相同量右美沙芬相比，在羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用的第一天出现右美沙芬血浆水平的增加。

[0040] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用，其中赤式羟基安非他酮或其前药在赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至少两天的第一天施用，其中与无赤式羟基安非他酮或其前药的情况下施用的相同量右美沙芬相比，在赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用的第一天出现右美沙芬血浆水平的增加。

[0041] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用，其中苏式羟基安非他酮或其前药在苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至少两天的第一天施用，其中与无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下使用的相同量右美沙芬相比，在苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用的第一天出现右美沙芬血浆水平的增加。

[0042] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续5天，其中，在第5天，右美沙芬血浆水平比若在无安非他酮的情况下以相同量右美沙芬施用连续5天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0043] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续5天，其中，在第5天，右美沙芬血浆水平比若在无羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续5天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0044] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续5天，其中，在第5天，右美沙芬血浆水平比若在无赤式羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续5天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0045] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续5天，其中，在第5天，右美沙芬血浆水平比若在无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续5天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0046] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将安非他酮和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续6天，其中，在第6天，右美沙芬血浆水平比若在无安非他酮的情况下以相同量右美沙芬施用连续6天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0047] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续6天，其中，在第6天，右美沙芬血浆水平比若在无羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续6天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0048] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续6天，其中，在第6天，右美沙芬血浆水平比若在无赤式羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续6天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0049] 一些实施方式包括增加右美沙芬血浆水平的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续6天，其中，在第6天，右美沙芬血浆水平比若在无苏式羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用连续6天所获得的右美沙芬血浆水平高。

[0050] 一些实施方式包括减弱右美沙芬谷效应(trough effect)的方法，包括将安非他酮与右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的患者共施用，其中右美沙芬在安非他酮与右美沙芬共施用后12小时具有的血浆水平是若在无无安非他酮的情况下以相同量右美沙芬施用所获得的血浆水平的至少两倍。

[0051] 一些实施方式包括减弱右美沙芬谷效应的方法，包括将羟基安非他酮或其前药与右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的患者共施用，其中右美沙芬在羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用后12小时具有的血浆水平是若在无羟基安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用所获得的血浆水平的至少两倍。

[0052] 一些实施方式包括减弱右美沙芬谷效应的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的患者共施用，其中右美沙芬在赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用后12小时具有的血浆水平是若在无赤式安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用所获得的血浆水平的至少两倍。

[0053] 一些实施方式包括减弱右美沙芬谷效应的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的患者共施用，其中右美沙芬在苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用后12小时具有的血浆水平是若在无苏式安非他酮或其前药的情况下以相同量右美沙芬施用而所获得的血浆水平的至少两倍。

[0054] 一些实施方式包括降低与右美沙芬治疗有关的不良事件的方法，包括将安非他酮和右美沙芬向需要右美沙芬治疗的患者共施用，其中该患者有因右美沙芬治疗出现不良事件的风险。

[0055] 一些实施方式包括降低与右美沙芬治疗有关的不良事件的方法，包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要右美沙芬治疗的患者共施用，其中该患者有因右美沙芬治疗出现不良事件的风险。

[0056] 一些实施方式包括降低与右美沙芬治疗有关的不良事件的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向需要右美沙芬治疗的患者共施用，其中该患者有因右美沙

芬治疗出现不良事件的风险。

[0057] 一些实施方式包括降低与安非他酮治疗有关的不良事件的方法，包括将右美沙芬和安非他酮向有需要安非他酮治疗的患者共施用，其中该患者有因安非他酮治疗出现不良事件的风险。

[0058] 一些实施方式包括纠正对右美沙芬的快代谢的方法，包括将羟基安非他酮或其前药向有此需要的人施用。

[0059] 一些实施方式包括纠正对右美沙芬的快代谢的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药向有此需要的人施用。

[0060] 一些实施方式包括纠正对右美沙芬的快代谢的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药向有此需要的人施用。

[0061] 一些实施方式包括改善右美沙芬的镇咳性能的方法，包括与右美沙芬的施用联合地将安非他酮向有需要治疗咳嗽的人施用。

[0062] 一些实施方式包括改善右美沙芬的镇咳性能的方法，包括与右美沙芬的施用联合地将羟基安非他酮或其前药向有需要治疗咳嗽的人施用。

[0063] 一些实施方式包括改善右美沙芬的镇咳性能的方法，包括与右美沙芬的施用联合地将赤式羟基安非他酮或其前药向有需要治疗咳嗽的人施用。

[0064] 一些实施方式包括改善右美沙芬的镇咳性能的方法，包括与右美沙芬的施用联合地将苏式羟基安非他酮或其前药向有需要治疗咳嗽的人施用。

[0065] 一些实施方式包括治疗咳嗽的方法，包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0066] 一些实施方式包括治疗咳嗽的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0067] 一些实施方式包括治疗咳嗽的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0068] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，包括将安非他酮和右美沙芬向有此需要的人施用，其中安非他酮和右美沙芬施用至少8天，每天至少一次。

[0069] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，包括将羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向有此需要的人施用，其中安非他酮和右美沙芬施用至少8天，每天至少一次。

[0070] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，包括将赤式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向有此需要的人施用，其中安非他酮和右美沙芬施用至少8天，每天至少一次。

[0071] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，包括将苏式羟基安非他酮或其前药和右美沙芬向有此需要的人施用，其中安非他酮和右美沙芬施用至少8天，每天至少一次。

[0072] 一些实施方式包括药物组合物、剂型或药物，包含治疗上有效量的右美沙芬，治疗上有效量的抗抑郁剂例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药，以及药学上可接受的赋形剂。

附图说明

[0073] 图1为在第8天向经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者给药后右美沙芬的平均血浆浓度随时间变化的图。

[0074] 图2描述了第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右美沙芬AUC_{0-12}。

[0075] 图3描述了第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右美沙芬AUC_{0-24}。

[0076] 图4描述了第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右美沙芬AUC_{0-inf}。

[0077] 图5描述了与右美沙芬和安非他酮施用相比较，第8天经右美沙芬单独施用的受试者的右美沙芬AUC变化倍数。

[0078] 图6描述了第1和第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右美沙芬AUC_{0-12}。

[0079] 图7描述了经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右美沙芬谷血浆浓度。

[0080] 图8描述了第1和第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右美沙芬最大血浆浓度。

[0081] 图9为在第8天向经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者给药后右啡烷的平均血浆浓度随时间变化的图。

[0082] 图10描述了了第1和第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右啡烷最大血浆浓度。

[0083] 图11描述了第1和第8天经右美沙芬单独施用或右美沙芬和安非他酮施用的受试者的平均右啡烷AUC_{0-12}。

[0084] 图12描述了：在人肝微粒体中，各种抗抑郁化合物抑制右美沙芬代谢的效力。

具体实施方式

[0085] 详述

[0086] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，包括将治疗上有效量的右美沙芬和治疗上有效量的抗抑郁剂如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药向有此需要的人施用。

[0087] 一些实施方式包括增强右美沙芬在治疗神经病症中的治疗特性的方法，包括将右美沙芬和抗抑郁剂共施用，该抗抑郁剂例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药。

[0088] 一些实施方式包括增加作为右美沙芬快代谢者的人中右美沙芬血浆水平的方法，包括将诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物和右美沙芬共施用至该人。

[0089] 一些实施方式包括抑制右美沙芬代谢的方法，包括将诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与该抗抑郁剂同时存在于该人体内。

[0090] 一些实施方式包括增加右美沙芬的代谢寿命的方法，包括增加右美沙芬的清除半衰期($T_{1/2}$)。这些实施方式可以包括将诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与该抗抑郁剂化合物同时存在于该人体内。

[0091] 一些实施方式包括纠正右美沙芬的快代谢的方法，包括将诸如安非他酮的抗抑郁

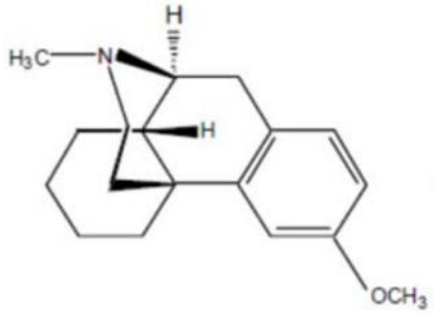
剂化合物向有此需要的人施用，例如需要治疗疼痛的人。

[0092] 一些实施方式包括改善右美沙芬在治疗神经病症中的治疗特性的方法，包括与右美沙芬的施用联合地将诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物向需要治疗神经病症的人施用。

[0093] 一些实施方式包括治疗神经病症的方法，包括将诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0094] 将抗抑郁剂化合物(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或抗抑郁剂化合物的前药与右美沙芬共施用可发生在一次或多次，持续一天或连续2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、14天、30天、60天、90天或更多天。在一些实施方式中，共施用至少每天一次，持续至少连续两天。

[0095] 右美沙芬具有以下显示的结构。

[0096] 

[0097] 右美沙芬被用作镇咳剂。按照OTC专论[21CFR341.74]下的FDA右美沙芬产品标签要求，右美沙芬应该每天给药6次(每4小时一次)、每天给药4次(每6小时一次)或每天给药3次(每8小时一次)。

[0098] 右美沙芬在人肝脏中快速代谢。该快速肝代谢在作为快代谢者的个体中可限制全身药物暴露。人可为：1)右美沙芬的快代谢者—他们快速地代谢右美沙芬；2)右美沙芬的弱代谢者—他们仅对右美沙芬弱代谢；或3)右美沙芬的中等代谢者—它们代谢右美沙芬介于快代谢者和弱代谢者之间的某处。快代谢者也可为超快代谢者。右美沙芬的快代谢者为人群的相当大的一部分。右美沙芬可例如被代谢为右啡烷。

[0099] 当给予相同经口剂量的右美沙芬，与右美沙芬快代谢者比较，弱代谢者或中等代谢者中右美沙芬血浆水平显著更高。右美沙芬的低血浆浓度可限制其作为单一药物用于右美沙芬快代谢者以及可能中等代谢者的临床效用。一些诸如安非他酮的抗抑郁剂抑制右美沙芬的代谢，并可由此改善其治疗功效。类似地，抗抑郁剂可以使得能较不经常给予右美沙芬而不损失治疗功效，例如每天一次而不是每天两次，每天一次而不是每天三次，每天一次而不是每天四次，每天两次而不是每天三次，或者每天两次而不是每天四次。

[0100] 将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬或右啡烷共施用可增强右美沙芬和右啡烷的作用机制或药理性质。右美沙芬和右啡烷的作用机制可包括σ-1激动剂和NMDA拮抗剂性质、钙通道阻滞、毒蕈碱结合、5-羟色胺转运体(5HTT)抑制和mu受体增强。

[0101] 一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬或右啡烷共施用，以激动化(agonize)、拮抗或调节σ-1受体或NMDA受体；阻滞钙通道；结合毒蕈碱受体；抑制5-羟色胺转运体(5HTT)；或增强mu受体。

[0102] 右美沙芬和右啡烷的药理性质可以包括NMDA高亲和位点、NMDR-2A和功能性NMDR-2B受体拮抗作用、σ-1刺激、推定的mTOR激活(通过σ-1刺激、mu增强、β肾上腺素受体刺激和5HTT抑制)、推定的AMPA受体运输(通过mTOR激活、PCP拮抗作用、σ-1刺激、β刺激、mu增强和5HTT抑制)、以及树突状细胞发生(dendritogenesis)、脊髓形成(spinogenesis)、突触形成(synaptogenesis)和通过NMDA拮抗作用和σ-1和mTOR信号转导的神经元存活。一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬或右啡烷共施用,以结合、激动化、拮抗、刺激、激活、抑制、或调节NMDA高亲和位点、NMDR-2A、功能性NMDR-2B受体、σ-1受体、推定的mTOR受体(例如通过刺激σ-1、增强mu受体、刺激β肾上腺素受体或抑制5HTT)或推定的AMPA受体(例如通过激活mTOR、拮抗PCP活性、刺激σ-1受体、刺激β肾上腺素能受体、增强mu受体或抑制5HTT)或影响其运输。一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬或右啡烷共施用,以引起、增加、减少或以其它方式调节树突状细胞发生、脊髓形成或突触形成。一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬或右啡烷共施用,以引起、增加、减少或以其它方式调节通过NMDA拮抗作用和/或σ-1和/或mTOR信号转导的神经元存活。

[0103] 右美沙芬和右啡烷的药理性质可以包括5HTT和去甲肾上腺素转运体抑制、σ-1刺激、NMDA和PCP拮抗作用以及可能的5-羟色胺5HT1b/d受体刺激。一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬或右啡烷共施用,以结合、激动化、拮抗、刺激、激活、抑制、或调节5HTT和/或去甲肾上腺素转运体、σ-1受体、NMDA和/或PCP受体或影响其运输,和/或刺激5-羟色胺5HT1b/d受体。

[0104] 右美沙芬和右啡烷的其他性质可包括可能的突触前α-2肾上腺素受体拮抗作用或突触后α-2刺激、β刺激和可能的毒蕈碱和mu拮抗作用。一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬或右啡烷共施用,以结合、激动化、拮抗、刺激、激活、抑制、或调节突触前α-2肾上腺素受体、突触后α-2受体、β肾上腺素受体、毒蕈碱受体或mu受体或影响其运输。右美沙芬和右啡烷可以是神经胶质细胞调节剂。一些实施方式包括将抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬或右啡烷共施用,以调节神经胶质细胞。

[0105] 疼痛或其它神经病症可以通过这样的方法治疗,该方法包括将治疗上有效量的右美沙芬和治疗上有效量的抗抑郁剂化合物如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药向有此需要的人施用。

[0106] 可以用右美沙芬和诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合治疗的或者可以以增加的功效治疗的神经病症的示例包括但不限于:情感障碍、精神障碍、脑功能紊乱、运动障碍、痴呆、运动神经元疾病、神经退行性疾病、发作性病症(seizure disorders)以及头痛。

[0107] 可以通过右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合治疗的情感障碍包括但不

限于，抑郁、重度抑郁(major depression)、难治性抑郁(treatment-resistant depression)和难治性双相型抑郁、包括循环性情感精神病的双相型病症、季节性情感障碍、情绪障碍、躁狂、焦虑症、注意力缺失症(ADD)、注意力缺陷障碍伴多动(ADDH)、注意力缺陷/多动障碍(AD/HD)、双相和狂躁病症、强迫性神经失调、贪食症、肥胖或重量增加、发作性睡病、慢性疲劳综合征、经前期综合征、物质成瘾或滥用、尼古丁成瘾、心理性性功能障碍、假性延髓情绪以及情绪不稳。

[0108] 抑郁可以表现为情绪变化、强烈悲伤感、绝望、思维迟钝、集中力缺失、悲观性忧虑、激动以及自我贬低。抑郁的身体症状可以包括失眠、厌食、体重减轻、活力和性欲降低以及异常的激素昼夜节律。

[0109] 可以通过右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合治疗的精神障碍包括但不限于，焦虑症，包括但不限于恐惧症、广泛性焦虑症、社交焦虑障碍、恐慌症、广场恐惧症、强迫性神经失调以及创伤后应激障碍(PTSD)；狂躁、躁狂抑郁症、轻度狂躁、单相抑郁、抑郁、应激障碍、躯体形式障碍、人格障碍、精神病、精神分裂症、妄想障碍、情感分裂性精神障碍、精神分裂特质(schizotypy)、攻击行为、阿尔茨海默病攻击行为、激动以及阿尔茨海默病激动。

[0110] 可以通过右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合治疗的物质成瘾滥用包括但不限于，药物依赖，对可卡因、精神刺激剂(例如，快克可卡因、可卡因、快速丸、冰毒)、尼古丁、酒精、阿片类、镇静药和催眠药、大麻、安非他明、迷幻剂、苯环己哌啶、挥发性溶剂以及挥发性亚硝酸盐成瘾。尼古丁成瘾包括所有已知形式的尼古丁成瘾，例如吸香烟、雪茄和/或烟斗，以及对嚼烟草成瘾。

[0111] 可以通过右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合治疗的脑功能紊乱包括但不限于，涉及智力缺陷的病症，如年老性痴呆、阿尔茨海默型痴呆，记忆丧失、遗忘症/遗忘综合症、癫痫、意识障碍、昏迷、注意力下降、语言障碍、声音痉挛、帕金森病、Lennox-Gastaut综合征、孤独症、多动综合征以及精神分裂症。脑功能紊乱还包括脑血管疾病引起的病症，包括但不限于，中风、脑梗塞、脑出血、脑动脉硬化、脑静脉血栓形成、头部损伤等，其中症状包括意识障碍、年老性痴呆、昏迷、注意力降低和语言障碍。

[0112] 可以通过右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合治疗的运动障碍包括但不限于，静坐不能、运动不能、联合运动、手足徐动症、共济失调、颤搐、单侧颤搐、运动徐缓、脑性瘫痪、舞蹈病、亨廷顿病、风湿性舞蹈病、西登哈姆氏舞蹈病、运动障碍、迟发性运动障碍、张力障碍、眼睑痉挛、痉挛性斜颈、多巴胺反应性张力障碍、帕金森病、多动腿综合征(RLS)、震颤、特发性震颤，以及Tourette综合征，以及威尔逊病。

[0113] 可以通过右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合治疗的痴呆包括但不限于，阿尔茨海默病、帕金森病、血管性痴呆、路易体痴呆、混合型痴呆、额颞叶性痴呆、克雅氏病、正常压力脑积水、亨廷顿病、Wernicke-Korsakoff综合征以及皮克氏病。

[0114] 可以通过右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合治疗的运动神经元疾病包括但不限于，肌萎缩侧索硬化(ALS)、进行性延髓麻痹、原发性侧索硬化(PLS)、进行性肌萎缩症、小儿麻痹后发综合症(PPS)、脊髓性肌萎缩(SMA)、脊髓性运动萎缩、泰萨氏病、Sandoff病以及遗传性痉挛性截瘫。

[0115] 可以通过右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合治疗的神经退行性疾病包括但不限于，阿尔茨海默病、朊蛋白相关疾病、小脑共济失调、脊髓小脑性共济失调(SCA)、脊髓性肌萎缩(SMA)、延髓肌萎缩症、弗里德利希共济失调、亨廷顿病、路易体病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化(ALS或葛雷克氏病)、多发性硬化(MS)、多系统萎缩、Shy-Drager综合征、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、威尔逊氏病、门克斯病、肾上腺脑白质营养不良、伴有皮质下梗死和脑白质病的大脑常染色体显性遗传性动脉病(CADASIL)、肌肉营养失调、Charcot-Marie-Tooth病(CMT)、家族性痉挛性轻瘫、神经纤维瘤病、橄榄脑桥小脑萎缩或变性、纹状体黑质变性、Guillain-Barré综合征以及痉挛性截瘫。

[0116] 可以通过右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合治疗的发作性病症包括但不限于，癫痫性发作、非癫痫性发作、癫痫、热性痉挛；部分性发作，包括但不限于简单部分性发作、杰克逊氏发作、复杂部分性发作以及持续性部分性癫痫；全身性发作包括但不限于，全身性强直阵挛性发作、失神发作、失张性发作、肌阵挛发作、青少年肌阵挛发作以及婴儿性痉挛；以及癫痫状态。

[0117] 可以通过右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合治疗的头痛类型包括但不限于，偏头痛、紧张性头痛和丛集性头痛。

[0118] 可以通过右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合治疗的其它神经病症包括，Rett综合征、孤独症、耳鸣、意识障碍病症、性功能障碍、顽固性咳嗽、发作性睡眠、猝倒症；由于不受控的喉头肌肉痉挛引起的语音障碍，包括但不限于外展肌痉挛性发声障碍、内收肌痉挛性发声障碍、肌肉紧张发声障碍和声音震颤；糖尿病性神经病变，化疗引起的神经毒性，例如氨甲喋呤神经毒性；失禁，包括但不限于，应激性尿失禁、急迫性尿失禁和大便失禁；以及勃起障碍。

[0119] 在一些实施方式中，右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合可用于治疗疼痛、关节痛、与镰状细胞疾病相关的疼痛、假性延髓情绪、抑郁(包括难治性抑郁)、与记忆和意识相关病症、精神分裂症、帕金森病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、Rhett氏综合征、发作性病症、咳嗽(包括慢性咳嗽)，等等。

[0120] 在一些实施方式中，可以使用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药的组合来治疗顽固型抑郁症(refractory depression)。

[0121] 在一些实施方式中，可以使用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他

酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药的组合来治疗异常性疼痛(allodynia)。

[0122] 在一些实施方式中,可以使用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药的组合来治疗难治性痛觉过敏(hyperalgesia)。

[0123] 在一些实施方式中,右美沙芬与诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的组合可用于治疗皮炎。

[0124] 右美沙芬的镇痛性能可以通过这样的方法而增强,所述方法包括将右美沙芬与抗抑郁剂共施用诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬一起。

[0125] 安非他酮的镇痛性能可以通过这样的方法而增强,所述方法包括将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药共施用。

[0126] 在一些实施方式中,氯胺酮或另一NMDA受体拮抗剂可以与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药一起施用。

[0127] 在一些实施方式中,右美沙芬和奎尼丁可以与抗抑郁剂(例如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮)或任何这些化合物的代谢物或前药共施用。

[0128] 这些方法可以用于治疗或减轻任何类型的疼痛,包括但不限于,肌肉骨骼痛、神经性疼痛、癌症相关疼痛、急性疼痛、伤害感受性疼痛、炎性疼痛、关节炎疼痛、复杂性局部疼痛综合征等。

[0129] 在一些实施方式中,将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药共施用可用来治疗或减轻炎症和炎性病症,例如克罗恩病(Chron's disease),包括与炎症相关的疼痛。

[0130] 在一些实施方式中,将右美沙芬与安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的代谢物或前药共施用可用来治疗牛皮癣、癌症、病毒感染或作为多发性骨髓瘤的辅助治疗。

[0131] 肌肉骨骼痛的示例包括腰痛(即腰骶痛),原发性痛经,以及关节炎疼痛,例如与类风湿关节炎、幼年型类风湿关节炎、骨关节炎、中轴型脊柱关节炎包括强直性脊柱炎相关的疼痛,与椎体粉碎性骨折、纤维性发育不良、成骨不全、佩吉特氏骨疾病、一过性骨质疏松和髋关节一过性骨质疏松相关的疼痛,等等。

[0132] 在一些实施方式中,可以经口施用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮)的组合以缓解肌肉骨骼疼痛,包括腰痛、与类风湿关节炎、幼年型类风湿关节炎、骨关节炎、侵蚀性骨关节炎、血清反应阴性的(非类风湿)关节病、非关节性风湿病、关节周围疾病、中轴型脊柱关节炎包括强直性脊柱炎、佩吉特氏病、纤维性发育不良、SAPHO综合征、髋关节一过性骨质疏松、椎体粉碎性骨折、骨质疏松等相关的疼痛。

[0133] 在一些实施方式中,可以施用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮)的组合以缓解炎性疼痛,包括肌肉骨骼疼痛、关节炎疼痛和复杂性局部疼痛综合征。

[0134] 关节炎是指可与疼痛相关的炎性关节疾病。关节炎疼痛的实例包括与骨关节炎、侵蚀性骨关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿关节炎、血清反应阴性的(非类风湿)关节病、非关节性风湿病、关节周围疾病、神经病性关节病包括夏科氏足(Charcot's foot)、中轴型脊柱关节炎包括强直性脊柱炎和SAPHO综合征相关的疼痛。

[0135] 在一些实施方式中,右美沙芬与诸如安非他酮的抗抑郁剂的组合用于治疗慢性肌肉骨骼痛。

[0136] 在一些实施方式中,可以施用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮)的组合以缓解复杂性局部疼痛综合征,例如I型复杂性局部疼痛综合征(CRPS-I)、II型复杂性局部疼痛综合征(CRPS-II)、CRPS-NOS或其它类型的CRPS。CRPS是一类炎性疼痛。CRPS也可以具有神经性组分。复杂性局部疼痛综合征是衰弱性疼痛综合征。其特征为四肢严重疼痛,并且可伴有水肿以及自主的运动和感觉变化。

[0137] 在一些实施方式中,可以经口施用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮)的组合以缓解神经性疼痛。

[0138] 神经性疼痛的示例包括糖尿病性周围神经病变、疱疹后神经痛、三叉神经痛、单神经根病、幻肢痛、中枢性疼痛等。其它原因的神经性疼痛包括癌症相关疼痛、腰神经根压迫、脊髓损伤、中风后疼痛、中枢多发性硬化痛、HIV相关的神经病变以及辐射治疗和化疗相关的神经病变,等等。

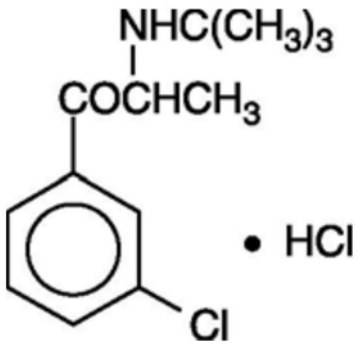
[0139] 在一些实施方式中,可以施用右美沙芬与抗抑郁剂(例如安非他酮)的组合以缓解纤维肌痛。

[0140] 术语"治疗"包括在人或其它动物中诊断、治愈、缓解、处理或防止疾病,或者以其它方式影响人或其它动物身体的结构或任何功能的任何活动。

[0141] 任何抗抑郁剂可以与右美沙芬联合使用来改善右美沙芬的治疗特性。右美沙芬和抗抑郁剂化合物可以在分开的组合物或剂型中施用,或者可以在包含二者的单一组合物或剂型中施用。

[0142] 可与右美沙芬共施用的抗抑郁剂化合物包括但不限于,安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、氯米帕明、多塞平、氟西汀、米安舍林、丙咪嗪、2-氯丙咪嗪、阿米替林、阿莫沙平、去甲丙咪嗪、普罗替林、三甲丙咪嗪、去甲替林、马普替林、苯乙肼、异唑肼、反苯环丙胺、帕罗西丁、曲唑酮、西酞普兰、舍曲林、芳氧基氨基茚满、贝那替嗪、艾司西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米氮平、奈法唑酮、司来吉兰、西布曲明、米那普仑、特索芬辛、布索芬新、吗氯贝胺、雷沙吉兰、尼亚拉胺、异丙烟肼、异丙氯肼、托洛沙酮、布替林、度硫平、二苯西平、伊普吲哚、洛非帕明、奥匹哌醇、诺氟西汀、达泊西汀等,或者任何这些化合物的代谢物或前药,或者任何这些化合物的药学上可接受的盐。

[0143] 安非他酮具有如下显示的结构(显示的是盐酸安非他酮)。

[0144] 

[0145] 安非他酮与右美沙芬组合可以提供比任一组分单独施用所得到的功效更高，例如更好的疼痛缓解。在快代谢者中，右美沙芬可被快速且充分代谢，甚至在高剂量下产生低全身暴露量。安非他酮除了具有抗抑郁和止痛性能外，还是右美沙芬代谢的抑制剂。安非他酮是多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂。它也可以是烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂，并且可以调节与炎性疾病相关的细胞因子。安非他酮可以影响肿瘤坏死因子-α和干扰素-γ的水平。安非他酮的代谢物也是右美沙芬代谢的抑制剂，它们包括羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮(也称为苏式氢化安非他酮或苏式二氢化安非他酮)、以及赤式羟基安非他酮(也称为赤式氢化安非他酮或赤式二氢化安非他酮)。因此，安非他酮为羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮和赤式羟基安非他酮的前药。安非他酮的前药可以包括N-甲基安非他酮和N-苄基安非他酮。

[0146] 如上所述，这种抑制作用可以增加右美沙芬血浆水平，产生相加或协同功效，例如包括疼痛在内的神经病症、抑郁的减轻，戒烟等。因此，尽管抑制右美沙芬代谢仅为该组合的很多潜在益处之一，右美沙芬与安非他酮的共施用对很多个体来说还可由此增强安非他酮的功效。对于很多个体，右美沙芬与安非他酮的共施用可以增强安非他酮的止痛性能。对于很多个体，右美沙芬与安非他酮的共施用还可以增强安非他酮的抗抑郁性能，包括更快的起效时间。

[0147] 右美沙芬和安非他酮共施用的另一潜在益处是，其可用于降低与右美沙芬治疗相关的不良事件的可能性，例如嗜睡。这例如在有因右美沙芬治疗而出现不良事件的风险的患者中可以是有用的。

[0148] 右美沙芬和安非他酮共施用的另一潜在益处是，其可用于降低与安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药治疗相关的不良事件的可能性，例如发作性病症。这例如有因安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药治疗而出现不良事件的风险的患者中可以是有用的。

[0149] 对于右美沙芬，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的共施用可以降低中枢神经系统不良事件、胃肠事件、或与任何这些化合物相关的另外类型的不良事件。中枢神经系统(CNS)不良事件包括，但不限于，神经质、眩晕、不眠、轻微头痛、震颤、幻觉、惊厥、CNS抑郁、恐惧、焦虑、头疼、易怒或易兴奋、耳鸣、瞌睡、眩晕、镇静、嗜睡、精神错乱、定向障碍、倦怠、协调不能、疲劳、欣快、神经质、失眠、睡眠障碍、惊厥性发作、兴奋、紧张症样状态、癔病、幻觉、妄想、偏执狂、头痛和/或偏头痛、以及锥体束外综合征如眼动危象、斜颈、兴奋过度、肌紧张增加、共济失调、以及吐

舌。

[0150] 胃肠不良事件包括，但不限于，恶心、呕吐、腹痛、吞咽困难、消化不良、腹泻、腹胀、气胀、伴有出血的胃溃疡、便溏、便秘、肚子痛、胃灼热、嗳气、食欲丧失、饱腹感、消化不良、胃气胀、胃酸过多、口干、胃肠道紊乱、以及胃痛。

[0151] 右美沙芬和诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的抗抑郁剂的共施用不必要求这两种化合物在同一剂型中施用。例如，这两种化合物可以在单一剂型中施用，或者它们可以在两分开的剂型中施用。另外，这两种化合物可以同时施用，但并非必须。这些化合物可在不同时间给予，只要在通过共施用进行治疗的至少一部分时间内二者同时存在于人体内。

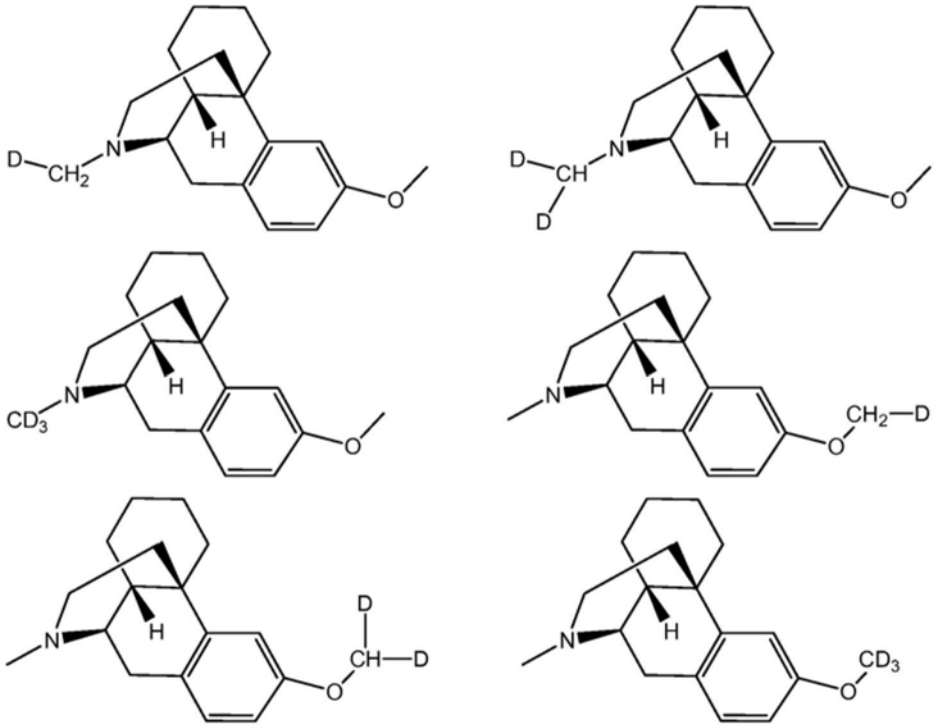
[0152] 在一些实施方式中，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬的共施用导致安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬二者都对该组合的疼痛缓解性能有贡献。例如，与单独的安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药相比，或者与单独的右美沙芬相比，该组合可以具有改善的疼痛缓解性能，包括潜在的更快起效时间。

[0153] 在一些实施方式中，与单独的安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药相比，该组合具有改善的疼痛缓解性能，该改善为至少约0.5％、至少约1％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约50％、至少100％、多至约500％或多至约1000％、约0.5％至约1000％、约10％至约20％、约20％至约30％、约30％至约40％、约40％至约50％、约50％至约60％、约60％至约70％、约70％至约80％、约80％至约90％、约90％至约100％、约100％至约110％、约110％至约120％、约120％至约130％、约130％至约140％、约140％至约150％、约150％至约160％、约160％至约170％、约170％至约180％、约180％至约190％、约190％至约200％、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何疼痛缓解量。

[0154] 在一些实施方式中，与单独的右美沙芬相比，该组合具有改善的疼痛缓解性能，该改善为至少约0.5％、至少约1％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约50％、至少100％、多至约500％或多至约1000％、约0.5％至约1000％、约10％至约20％、约20％至约30％、约30％至约40％、约40％至约50％、约50％至约60％、约60％至约70％、约70％至约80％、约80％至约90％、约90％至约100％、约100％至约110％、约110％至约120％、约120％至约130％、约130％至约140％、约140％至约150％、约150％至约160％、约160％至约170％、约170％至约180％、约180％至约190％、约190％至约200％、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何疼痛缓解量。

[0155] 除非另有说明，通过结构、名称或任何其它方式对诸如右美沙芬、安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮的本文化合物的任何提及，都包括药学上可接受的盐；替代固体形式，例如多形体、溶剂化物、水合物等；互变异构体；氘修饰化合物，例如氘修饰的右美沙芬；或者在化合物在按本文所述使用的条件下可以快速转化为本文描述化合物的任何化学物质。

[0156] 氘修饰的右美沙芬的示例包括但不限于以下显示的那些。

[0157] 

[0158] 剂型或组合物可以为右美沙芬和抑制右美沙芬代谢的诸如安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的化合物的共混物或混合物，无论是单独的，还是处于载体内。例如，右美沙芬和安非他酮可以分散在彼此内或者一起分散在载体内。分散体可以包括固体物的混合物，其中小的单个颗粒基本上是一种化合物，但是小颗粒分散在彼此中，例如，如果两不同药物的两种粉末与固体载体物共混，并且该共混以固体形式进行，则会发生这种情况。在一些实施方式中，右美沙芬和安非他酮可以基本上均一地分散在组合物或剂型内。或者，右美沙芬和安非他酮可以处于在组合物或剂型内的分开域或分开相中。例如，一种药物可以在包衣中，而另一种药物可以处于包衣内的核心中。例如，一种药物可以配置为用于持续释放，而另一种药物可以配置为用于立即释放。

[0159] 一些实施方式包括片剂施用，该片剂含有提供持续释放形式的安非他酮和提供立即释放形式的右美沙芬。尽管有很多方式可以实现安非他酮的持续释放，但是在一些实施方式中，安非他酮是与羟丙基甲基纤维素组合。例如，安非他酮盐酸盐颗粒可与微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素(例如METHOCEL®)共混以形成共混粉末的混合体。然后，这可与立即释放的右美沙芬组合在单一片剂中。

[0160] 右美沙芬和/或抗抑郁剂，例如安非他酮、羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮和赤式羟基安非他酮，或非安非他酮抗抑郁剂(出于方便，它们在本文中总称为“治疗化合物”)可以与基于所选的施用途径以及例如在Remington's Pharmaceutical Sciences,2005中描述的标准制药操作而选择的药物载体组合。可以例如通过化合物的溶解性和化学性质、所选的施用途径以及标准制药操作来确定活性成分和载剂的相对比例。

[0161] 治疗化合物可以通过任何可以导致活性试剂与患者体内的一个或多个期望部位接触的方式施用。这些化合物可以通过任何可用于药物的常规方式施用，或者作为单独的治疗剂，或者处于治疗剂的组合中。例如，它们可以作为药物组合物中的唯一活性成分施

用,或者它们可与其它治疗活性成分联合使用。

[0162] 治疗化合物可以适应于所选的施用途径(例如经口或肠胃外施用)的多种形式向患者施用。在这方面,肠胃外施用包括通过以下途径的施用:静脉内的、肌内的、皮下的、眼内的、滑膜内的、经上皮的(包括透皮的)、眼的、舌下的和经颊的;局部施用,包括眼的、皮肤的、眼睛的、直肠的以及通过吹入法、气溶胶的鼻吸入、以及直肠系统的。

[0163] 右美沙芬与安非他酮的比例可以不同。在一些实施方式中,右美沙芬与安非他酮的重量比可以为约0.1至约10、约0.1至约2、约0.2至约1、约0.1至约0.5、约0.1至约0.3、约0.2至约0.4、约0.3至约0.5、约0.5至约0.7、约0.8至约1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.45、约0.6、约0.9,或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何比例。比例0.1表示右美沙芬的重量为安非他酮的1/10。比例10表示右美沙芬的重量为安非他酮的10倍。

[0164] 右美沙芬在治疗组合物中的量可以不同。例如,一些液体组合物可以包含约0.0001%(w/v)至约50%(w/v)、约0.01%(w/v)至约20%(w/v)、约0.01%至约10%(w/v)、约0.001%(w/v)至约1%(w/v)、约0.1%(w/v)至约0.5%(w/v)、约1%(w/v)至约3%(w/v)、约3%(w/v)至约5%(w/v)、约5%(w/v)至约7%(w/v)、约7%(w/v)至约10%(w/v)、约10%(w/v)至约15%(w/v)、约15%(w/v)至约20%(w/v)、约20%(w/v)至约30%(w/v)、约30%(w/v)至约40%(w/v)、或者约40%(w/v)至约50%(w/v)的右美沙芬。

[0165] 一些液体剂型可以含有约10mg至约500mg、约30mg至约350mg、约50mg至约200mg、约50mg至约70mg、约20mg至约50mg、约30mg至约60mg、约40mg至约50mg、约40mg至约42mg、约42mg至约44mg、约44mg至约46mg、约46mg至约48mg、约48mg至约50mg、约80mg至约100mg、约110mg至约130mg、约170mg至约190mg、约45mg、约60mg、约90mg、约120mg、或约180mg的右美沙芬,或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何右美沙芬量。

[0166] 一些固体组合物可以包含至少约5%(w/w)、至少约10%(w/w)、至少约20%(w/w)、至少约50%(w/w)、至少约70%(w/w)、至少约80%、约10%(w/w)至约30%(w/w)、约10%(w/w)至约20%(w/w)、约20%(w/w)至约30%(w/w)、约30%(w/w)至约50%(w/w)、约30%(w/w)至约40%(w/w)、约40%(w/w)至约50%(w/w)、约50%(w/w)至约80%(w/w)、约50%(w/w)至约60%(w/w)、约70%(w/w)至约80%(w/w)、或约80%(w/w)至约90%(w/w)的右美沙芬。

[0167] 一些固体剂型可以含有约10mg至约500mg、约30mg至约350mg、约20mg至约50mg、约30mg至约60mg、约40mg至约50mg、约40mg至约42mg、约42mg至约44mg、约44mg至约46mg、约46mg至约48mg、约48mg至约50mg、约50mg至约200mg、约50mg至约70mg、约80mg至约100mg、约110mg至约130mg、约170mg至约190mg、约60mg、约90mg、约120mg、或约180mg的右美沙芬,或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何右美沙芬量。

[0168] 安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药在治疗组合物中的量可以不同。如果增加右美沙芬的血浆水平是所期望的,则安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药应以增加右美沙芬的血浆水平的量施用。例如,安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药可以以导致右美沙芬在人体内的血浆浓度在第8天时为施用相同量的右美沙芬而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的血浆浓度的至少约2倍、至少约5倍、至少约10倍、至少约15倍、至少约20倍、至少约30倍、至少约

40倍、至少约50倍、至少约60倍、至少约70倍、至少约80倍的量施用。

[0169] 在一些实施方式中，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药可以以导致第8天时从右美沙芬施用时起的12小时曲线下面积(AUC_{0-12})或右美沙芬施用后12小时的人体内平均血浆浓度(C_{avg})为施用相同量的右美沙芬而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的血浆浓度的至少约2倍、至少约5倍、至少约10倍、至少约15倍、至少约20倍、至少约30倍、至少约40倍、至少约50倍、至少约60倍、至少约70倍、至少约80倍的量向人施用。

[0170] 在一些实施方式中，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药可以以导致第8天时右美沙芬在人体内的最大血浆浓度(C_{max})为施用相同量的右美沙芬而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的血浆浓度的至少约2倍、至少约5倍、至少约10倍、至少约15倍、至少约20倍、至少约30倍、或至少约40倍的量向人施用。

[0171] 对于安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的共施用，与施用相同量右美沙芬而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药相比，右美沙芬血浆浓度的增加可以出现在安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药施用的第一天。例如，在安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药施用的第一天，右美沙芬血浆水平可以为若以相同量的右美沙芬施用而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药得到的水平的至少约1.5倍、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约3倍、至少约4倍、至少约5倍、至少约6倍、至少约7倍、至少约8倍、至少约9倍或至少约10倍。

[0172] 在一些实施方式中，在安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药施用的第一天，右美沙芬AUC可以为若以相同量的右美沙芬施用而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药得到的AUC的至少2倍。

[0173] 在一些实施方式中，在施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的第一天，右美沙芬AUC_{0-12}可以为至少约15ng·hr/mL、至少约17ng·hr/mL、至少约19ng·hr/mL、至少约20ng·hr/mL、至少约22ng·hr/mL、至少约23ng·hr/mL、至少约24ng·hr/mL、至少约25ng·hr/mL、至少约26ng·hr/mL、至少约27ng·hr/mL、至少约28ng·hr/mL、至少约29ng·hr/mL、至少约30ng·hr/mL、至少约31ng·hr/mL、至少约32ng·hr/mL、至少约33ng·hr/mL、至少约34ng·hr/mL、至少约35ng·hr/mL、至少约36ng·hr/mL、至少约37ng·hr/mL、至少约38ng·hr/mL、至少约39ng·hr/mL、至少约40ng·hr/mL、至少约41ng·hr/mL、至少约42ng·hr/mL、至少约43ng·hr/mL、至少约44ng·hr/mL、至少约45ng·hr/mL、至少约46ng·hr/mL、至少约47ng·hr/mL、至少约48ng·hr/mL、至少约49ng·hr/mL、至少约50ng·hr/mL、至少约51ng·hr/mL、至少约52ng·hr/mL、至少约53ng·hr/mL、至少约54ng·hr/mL、至少约55ng·hr/mL、至少约56ng·hr/mL、至少约或56.7ng·hr/mL，并且可

以高达10,000ng·hr/mL。

[0174] 在一些实施方式中,在施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的第8天,右美沙芬AUC_{0-12}可以为至少约40ng·hr/mL、至少约50ng·hr/mL、至少约60ng·hr/mL、至少约70ng·hr/mL、至少约80ng·hr/mL、至少约90ng·hr/mL、至少约100ng·hr/mL、至少约150ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约250ng·hr/mL、至少约300ng·hr/mL、至少约350ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约450ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约550ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约650ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约750ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、至少约850ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约950ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1050ng·hr/mL、至少约1100ng·hr/mL、至少约1150ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL、至少约1250ng·hr/mL、至少约1300ng·hr/mL、至少约1350ng·hr/mL、至少约1400ng·hr/mL、至少约1450ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约1550ng·hr/mL、至少约1600ng·hr/mL、至少约1625ng·hr/mL、至少约1650ng·hr/mL、至少约1675ng·hr/mL或至少约1686.3ng·hr/mL,并且在一些实施方式中,可以高达约50,000ng·hr/mL。

[0175] 在一些实施方式中,在施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的第8天,右美沙芬AUC_{0-24}可以为至少约50ng·hr/mL、至少约75ng·hr/mL、至少约100ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约300ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1100ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL、至少约1300ng·hr/mL、至少约1400ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约1600ng·hr/mL、至少约1700ng·hr/mL、至少约1800ng·hr/mL、至少约1900ng·hr/mL、至少约2000ng·hr/mL、至少约2100ng·hr/mL、至少约2200ng·hr/mL、至少约2300ng·hr/mL、至少约2400ng·hr/mL、至少约2500ng·hr/mL、至少约2600ng·hr/mL、至少约2700ng·hr/mL、至少约2800ng·hr/mL、至少约1850ng·hr/mL、至少约2900ng·hr/mL、至少约2950ng·hr/mL或至少约2975.3ng·hr/mL,并且在一些实施方式中,可以高达约100,000ng·hr/mL。

[0176] 在一些实施方式中,在施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的第8天,右美沙芬AUC_{0-inf}可以为至少约75ng·hr/mL、至少约100ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约300ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约1000ng·hr/mL、至少约1100ng·hr/mL、至少约1200ng·hr/mL、至少约1300ng·hr/mL、至少约1400ng·hr/mL、至少约1500ng·hr/mL、至少约1600ng·hr/mL、至少约1700ng·hr/mL、至少约1800ng·hr/mL、至少约1900ng·hr/mL、至少约2000ng·hr/mL、至少约2100ng·hr/mL、至少约2200ng·hr/mL、至少约2300ng·hr/mL、至少约2400ng·hr/mL、至少约2500ng·hr/mL、至少约2600ng·hr/mL、至少约2700ng·hr/mL、至少约2800ng·hr/mL、至少约2900ng·hr/mL、至少约3000ng·hr/mL、至少约3100ng·hr/mL、至少约3200ng·hr/mL、至少约3300ng·hr/mL、至少约3400ng·hr/mL、至少约3500ng·hr/mL、至少约3600ng·hr/mL、至少约3700ng·hr/mL、至少约3800ng·

hr/mL、至少约3900ng·hr/mL、至少约4000ng·hr/mL、至少约4100ng·hr/mL、至少约4200ng·hr/mL、至少约4300ng·hr/mL、至少约4400ng·hr/mL、至少约4500ng·hr/mL、至少约4600ng·hr/mL、至少约4700ng·hr/mL、至少约4800ng·hr/mL、至少约4900ng·hr/mL、至少约5000ng·hr/mL、至少约5100ng·hr/mL、至少约5200ng·hr/mL、至少约5300ng·hr/mL、至少约5400ng·hr/mL、至少约5500ng·hr/mL、至少约5600ng·hr/mL、至少约5700ng·hr/mL、至少约5800ng·hr/mL、至少约5900ng·hr/mL、至少约6000ng·hr/mL、至少约6100ng·hr/mL、至少约6200ng·hr/mL、至少约6300ng·hr/mL、至少约6400ng·hr/mL、至少约6500ng·hr/mL、至少约6600ng·hr/mL、至少约6700ng·hr/mL、至少约6800ng·hr/mL、至少约6900ng·hr/mL、至少约7000ng·hr/mL、至少约7100ng·hr/mL、至少约7150ng·hr/mL、至少约7200ng·hr/mL或至少约7237.3ng·hr/mL，并且在一些实施方式中，可以高达约100,000ng·hr/mL。

[0177] 在一些实施方式中，在安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药施用的第一天，右美沙芬C_{max}可以为若以相同量的右美沙芬施用而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药得到的C_{max}的至少2倍。

[0178] 在一些实施方式中，在施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的第一天，右美沙芬C_{max}可以为至少约1.0ng/mL、至少约1.5ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约2.5ng/mL、至少约3.0ng/mL、至少约3.1ng/mL、至少约3.2ng/mL、至少约3.3ng/mL、至少约3.4ng/mL、至少约3.5ng/mL、至少约3.6ng/mL、至少约3.7ng/mL、至少约3.8ng/mL、至少约3.9ng/mL、至少约4.0ng/mL、至少约4.1ng/mL、至少约4.2ng/mL、至少约4.3ng/mL、至少约4.4ng/mL、至少约4.5ng/mL、至少约4.6ng/mL、至少约4.7ng/mL、至少约4.8ng/mL、至少约4.9ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约5.1ng/mL、至少约5.2ng/mL、至少约5.3ng/mL、至少约5.4ng/mL、至少约5.5ng/mL、至少约5.6ng/mL、至少约5.7ng/mL、至少约5.8ng/mL、至少约5.9ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约6.1ng/mL、至少约6.2ng/mL、至少约6.3ng/mL、至少约6.4ng/mL、至少约6.5ng/mL、至少约6.6ng/mL、至少约6.7ng/mL、至少约6.8ng/mL、至少约6.9ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约7.1ng/mL、至少约7.2ng/mL、至少约7.3ng/mL、至少约7.4ng/mL、至少约7.5ng/mL、至少约7.6ng/mL、至少约7.7ng/mL、至少约7.8ng/mL、至少约7.9ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约8.1ng/mL、至少约8.2ng/mL、至少约8.3ng/mL、至少约8.4ng/mL、至少约8.5ng/mL、至少约8.6ng/mL或至少约8.7ng/mL，并且在一些实施方式中，可以高达约1000ng·hr/mL。

[0179] 在一些实施方式中，在施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的第8天，右美沙芬C_{max}可以为至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约120ng/mL、至少约125ng/mL、至少约130ng/mL、至少约135ng/mL、至少约140ng/mL、至少约145ng/mL、至少约150ng/mL、至少约155ng/mL或至少约158.1ng/mL，并且在一些实施方式中，可以

高达约10,000ng/mL。

[0180] 在一些实施方式中，以以下量施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药，所述量导致在两次分开且相继的右美沙芬施用期间，右美沙芬的C_{avg}为至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约120ng/mL、至少约125ng/mL、至少约130ng/mL、至少约135ng/mL、至少约140ng/mL或至少约140.5ng/mL，并且在一些实施方式中，可以高达约10,000ng/mL。例如，如果在第1天上午8点和晚上8点施用右美沙芬，并且在第1天上午8点之后和晚上8点之前不施用右美沙芬，则两次分开且相继的右美沙芬施用之间的时期是从第1天刚过上午8点之后到就要到晚上8点之前。

[0181] 在一些实施方式中，在施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的第8天，右美沙芬C_{avg}可以为至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL、至少约120ng/mL、至少约125ng/mL、至少约130ng/mL、至少约135ng/mL、至少约140ng/mL或至少约140.5ng/mL，并且在一些实施方式中，可以高达约10,000ng/mL。上文给出的C_{avg}值可以是两次分开且相继的右美沙芬施用之间的时期，或者如果仅在第8天施用一次右美沙芬，则C_{avg}可以针对第一剂右美沙芬之后的12小时。

[0182] 在一些实施方式中，在安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药施用的第一天，右美沙芬谷水平(例如施用后12小时时的血浆水平;在本文中也称为“C_{min}”)可以为若以相同量的右美沙芬施用而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药得到的谷水平的至少2倍。

[0183] 在一些实施方式中，在施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的第一天，右美沙芬C_{min}可以为至少约0.8ng/mL、至少约0.9ng/mL、至少约1.0ng/mL、至少约1.1ng/mL、至少约1.2ng/mL、至少约1.3ng/mL、至少约1.4ng/mL、至少约1.5ng/mL、至少约1.6ng/mL、至少约1.7ng/mL、至少约1.8ng/mL、至少约1.9ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约2.1ng/mL、至少约2.2ng/mL、至少约2.3ng/mL、至少约2.4ng/mL、至少约2.5ng/mL或至少约2.5ng/mL，并且可以高达约100ng/mL。

[0184] 在一些实施方式中，在施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的第5天，右美沙芬C_{min}可以为至少约1.5ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约3.0ng/mL、至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约

6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL或至少约80.9ng/mL，并且可以高达约10,000ng/mL。

[0185] 在一些实施方式中，在施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的第6天，右美沙芬C_{min}可以为至少约1.5ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约3.0ng/mL、至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL或至少约102.2ng/mL，并且可以高达约10,000ng/mL。

[0186] 在一些实施方式中，在施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的第7天，右美沙芬C_{min}可以为至少约1.5ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约3.0ng/mL、至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL或至少约110.6ng/mL，并且可以高达约10,000ng/mL。

[0187] 在一些实施方式中，在施用安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药的第8天，右美沙芬C_{min}可以为至少约1.5ng/mL、至少约2.0ng/mL、至少约3.0ng/mL、至少约4.0ng/mL、至少约5.0ng/mL、至少约6.0ng/mL、至少约7.0ng/mL、至少约8.0ng/mL、至少约9.0ng/mL、至少约10ng/mL、至少约15ng/mL、至少约20ng/mL、至少约25ng/mL、至少约30ng/mL、至少约35ng/mL、至少约40ng/mL、至少约45ng/mL、至少约50ng/mL、至少约55ng/mL、至少约60ng/mL、至少约65ng/mL、至少约70ng/mL、至少约75ng/mL、至少约80ng/mL、至少约85ng/mL、至少约90ng/mL、至少约95ng/mL、至少约100ng/mL、至少约105ng/mL、至少约110ng/mL、至少约115ng/mL或至少约119.3ng/mL，并且可以高达约10,000ng/mL。

[0188] 在一些实施方式中，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药在以右美沙芬治疗至少两天的第一天施用，其中与施用相同量右美沙芬而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药相比，右啡烷血浆水平的降低出现在安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药与右美沙芬共施用的第一天。例如，与若以施用相同量右美沙芬而无安非他酮得到的右啡烷血浆水平相比，第一天右啡烷血浆水平可以降低至少5％。

[0189] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安

非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续5天，其中，在第5天，右美沙芬血浆水平比若以相同量施用右美沙芬连续5天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右美沙芬血浆水平高。例如，第5天时右美沙芬血浆水平(例如，在施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时)可以为若以相同量施用右美沙芬连续5天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的水平的至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少40倍、至少50倍、至少60倍、至少65倍或多至约500倍。

[0190] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续6天，其中，在第6天，右美沙芬血浆水平比若以相同量施用右美沙芬连续6天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右美沙芬血浆水平高。例如，第6天时右美沙芬血浆水平(例如，在施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时)可以为若以相同量施用右美沙芬连续6天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的水平的至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少75倍或多至约500倍。

[0191] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续7天，其中，在第7天，右美沙芬血浆水平比若以相同量右美沙芬连续7天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮施用、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右美沙芬血浆水平高。例如，第7天时右美沙芬血浆水平(例如，在施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时)可以为若以相同量施用右美沙芬连续7天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的水平的至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍或多至约500倍。

[0192] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬共施用至少连续8天，其中，在第8天，例如在安非他酮与右美沙芬共施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时，右美沙芬的血浆水平为若以相同量施用右美沙芬连续8天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的血浆水平的至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍、或多至约1000倍。

[0193] 在一些实施方式中，将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药和右美沙芬向需要以右美沙芬治疗的人共施用至少连续8天，其中，在第8天，右啡烷血浆水平比若以相同量施用右美沙芬连续8天而无安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右啡烷血浆水平低。例如，第8天时右啡烷血浆水平(例如，在施用后0小时、1小时、3小时、6小时、或12小时)，与若以相同量施用右美沙芬连续8天而无安非他酮、羟

基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮、或任何这些化合物的代谢物或前药所获得的右啡烷血浆水平相比，可以降低至少10％、至少20％、至少30％、至少40％或至少50％。

[0194] 在一些实施方式中，安非他酮可以以导致第8天时安非他酮在人体内的AUC_{0-12}为至少约100ng·hr/mL、至少约200ng·hr/mL、至少约500ng·hr/mL、至少约600ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约800ng·hr/mL、至少约900ng·hr/mL、至少约1,000ng·hr/mL、至少约1,200ng·hr/mL至少1,600ng·hr/mL、或多至约15,000ng·hr/mL的量向人施用。

[0195] 在一些实施方式中，安非他酮可以以导致第8天时安非他酮在人体内的C_{avg}为至少约10ng/mL、至少约20ng/mL、至少约40ng/mL、至少约50ng/mL、至少约60ng/mL、至少约70ng/mL、至少约80ng/mL、至少约90ng/mL、至少约100ng/mL、至少120ng/mL、或多至1,500ng/mL的量向人施用。

[0196] 在一些实施方式中，安非他酮可以以导致第8天时安非他酮在人体内的C_{max}为至少约10ng/mL、至少约20ng/mL、至少约50ng/mL、至少约90ng/mL、至少约100ng/mL、至少约110ng/mL、至少约120ng/mL、至少约130ng/mL、至少约140ng/mL、至少200ng/mL、或多至1,500ng/mL的量向人施用。

[0197] 一些液体组合物可以包含约0.0001％(w/v)至约50％(w/v)、约0.01％(w/v)至约20％(w/v)、约0.01％至约10％(w/v)、约1％(w/v)至约3％(w/v)、约3％(w/v)至约5％(w/v)、约5％(w/v)至约7％(w/v)、约5％(w/v)至约15％(w/v)、约7％(w/v)至约10％(w/v)、约10％(w/v)至约15％(w/v)、约15％(w/v)至约20％(w/v)、约20％(w/v)至约30％(w/v)、约30％(w/v)至约40％(w/v)、或者约40％(w/v)至约50％(w/v)的安非他酮，或者由这些数值限定的或在它们之间的范围内的任何安非他酮量。

[0198] 一些液体剂型可以含有约10mg至约1000mg、约50mg至约1000mg、约10mg至约50mg、约50mg至约100mg、约40mg至约90mg、约200mg至约300mg、约70mg至约95mg、约100mg至约200mg、约105mg至约200mg、约110mg至约140mg、约180mg至约220mg、约280mg至约320mg、约200mg、约150mg、或约300mg的安非他酮，或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何安非他酮量。

[0199] 一些固体组合物可以包含至少约5％(w/w)、至少约10％(w/w)、至少约20％(w/w)、至少约50％(w/w)、至少约70％(w/w)、至少约80％、约10％(w/w)至约30％(w/w)、约10％(w/w)至约20％(w/w)、约20％(w/w)至约30％(w/w)、约30％(w/w)至约50％(w/w)、约30％(w/w)至约40％(w/w)、约40％(w/w)至约50％(w/w)、约50％(w/w)至约80％(w/w)、约50％(w/w)至约60％(w/w)、约70％(w/w)至约80％(w/w)、或约80％(w/w)至约90％(w/w)的安非他酮，或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何安非他酮量。

[0200] 一些固体剂型可以含有约10mg至约1000mg、约50mg至约1000mg、约10mg至约50mg、约50mg至约100mg、约40mg至约90mg、约200mg至约300mg、约70mg至约95mg、约100mg至约200mg、约105mg至约200mg、约110mg至约140mg、约50mg至约150mg、约180mg至约220mg、约280mg至约320mg、约200mg、约150mg、或约300mg的安非他酮，或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何安非他酮量。

[0201] 在一些实施方式中，安非他酮以导致安非他酮血浆水平为约0.1μM至约10μM、约

0.1μM至约5μM、约0.2μM至约3μM、0.1μM至约1μM、约0.2μM至约2μM、1μM至约10μM、约1μM至约5μM、约2μM至约3μM、或约2.8μM至约3μM、约1.5μM至约2μM、约4.5μM至约5μM、约2.5μM至约3μM、约1.8μM、约4.8μM、约2.9μM、约2.8μM、或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何血浆水平的剂量施用。

[0202] 在一些实施方式中，安非他酮、羟基安非他酮、或羟基安非他酮的前药以导致羟基安非他酮血浆水平为约0.1μM至约10μM、约0.1μM至约5μM、约0.2μM至约3μM、0.1μM至约1μM、约0.2μM至约2μM、1μM至约10μM、约1μM至约5μM、约2μM至约3μM、或约2.8μM至约3μM、约1.5μM至约2μM、约4.5μM至约5μM、约2.5μM至约3μM、约1.8μM、约4.8μM、约2.9μM、约2.8μM、或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何血浆水平的剂量施用。

[0203] 在一些实施方式中，安非他酮、羟基安非他酮、或羟基安非他酮的前药可以以导致第8天时羟基安非他酮在人体内的AUC_{0-12}为至少约3,000ng·hr/mL、至少约7,000ng·hr/mL、至少约10,000ng·hr/mL、至少约15,000ng·hr/mL、至少约20,000ng·hr/mL、至少约30,000ng·hr/mL、多至约50,000ng·hr/mL、多至约150,000ng·hr/mL、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何AUC的量向人施用。

[0204] 在一些实施方式中，安非他酮、羟基安非他酮、或羟基安非他酮的前药可以以导致第8天时羟基安非他酮在人体内的C_{max}为至少约300ng/mL、至少约700ng/mL、至少约1,000ng/mL、至少约1,500ng/mL、至少约2,000ng/mL、至少约4,000ng/mL、多至约10,000ng/mL、多至约50,000ng/mL、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何C_{max}的量向人施用。

[0205] 在一些实施方式中，安非他酮、羟基安非他酮、或羟基安非他酮的前药可以以导致第8天时羟基安非他酮在人体内的C_{avg}为至少约200ng/mL、至少约300ng/mL、至少约700ng/mL、至少约1,000ng/mL、至少约1,500ng/mL、至少约2,000ng/mL、至少约4,000ng/mL、多至约10,000ng/mL、多至约50,000ng/mL、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何C_{avg}的量向人施用。

[0206] 在一些实施方式中，安非他酮、苏式羟基安非他酮、或苏式羟基安非他酮的前药以导致苏式羟基安非他酮血浆水平为约0.1μM至约10μM、约0.1μM至约5μM、约0.2μM至约3μM、0.1μM至约1μM、约0.2μM至约2μM、1μM至约10μM、约1μM至约5μM、约2μM至约3μM、或约2.8μM至约3μM、约1.5μM至约2μM、约4.5μM至约5μM、约2.5μM至约3μM、约1.8μM、约4.8μM、约2.9μM、约2.8μM、或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何血浆水平的剂量施用。

[0207] 在一些实施方式中，安非他酮、苏式羟基安非他酮或苏式羟基安非他酮的前药可以以导致第8天时苏式羟基安非他酮在人体内的AUC_{0-12}为至少约1,000ng·hr/mL、至少约2,000ng·hr/mL、至少约4,000ng·hr/mL、至少约5,000ng·hr/mL、至少约8,000ng·hr/mL、多至约10,000ng·hr/mL、多至约40,000ng·hr/mL、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何AUC的量向人施用。

[0208] 在一些实施方式中，安非他酮、苏式羟基安非他酮或苏式羟基安非他酮的前药可以以导致第8天时苏式羟基安非他酮在人体内的C_{max}为至少约100ng/mL、至少约200ng/mL、至少约400ng/mL、至少约500ng/mL、至少约600ng/mL、至少约800ng/mL、多至约2,000ng/mL、多至约10,000ng/mL、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何C_{max}的量向人施用。

[0209] 在一些实施方式中，安非他酮、苏式羟基安非他酮或苏式羟基安非他酮的前药可以以导致第8天时羟基安非他酮在人体内的C_{avg}为至少约100ng/mL、至少约300ng/mL、至少约400ng/mL、至少约600ng/mL、至少约800ng/mL、多至约2,000ng/mL、多至约10,000ng/mL、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何C_{avg}的量向人施用。

[0210] 在一些实施方式中，安非他酮、赤式羟基安非他酮或赤式羟基安非他酮的前药以导致赤式羟基安非他酮血浆水平为约0.1μM至约10μM、约0.1μM至约5μM、约0.2μM至约3μM、0.1μM至约1μM、约0.2μM至约2μM、1μM至约10μM、约1μM至约5μM、约2μM至约3μM、或约2.8μM至约3μM、约1.5μM至约2μM、约4.5μM至约5μM、约2.5μM至约3μM、约1.8μM、约4.8μM、约2.9μM、约2.8μM、或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何血浆水平的剂量施用。

[0211] 在一些实施方式中，安非他酮、赤式羟基安非他酮或赤式羟基安非他酮的前药可以以导致第8天时赤式羟基安非他酮在人体内的AUC_{0-12}为至少约200ng·hr/mL、至少约400ng·hr/mL、至少约700ng·hr/mL、至少约1,000ng·hr/mL、至少约1,500ng·hr/mL、至少约3,000ng·hr/mL、多至约5,000ng·hr/mL、多至约30,000ng·hr/mL、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何血浆水平的量向人施用。

[0212] 在一些实施方式中，安非他酮、赤式羟基安非他酮、或赤式羟基安非他酮的前药可以以导致第8天时赤式羟基安非他酮在人体内的C_{max}为至少约30ng/mL、至少约60ng/mL、至少约90ng/mL、至少约100ng/mL、至少约150ng/mL、至少约200ng/mL、至少约300ng/mL、多至约1,000ng/mL、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何C_{max}的量向人施用。

[0213] 在一些实施方式中，安非他酮、赤式羟基安非他酮、或赤式羟基安非他酮的前药可以以导致第8天时赤式羟基安非他酮在人体内的C_{avg}为至少约20ng/mL、至少约30ng/mL、至少约50ng/mL、至少约80ng/mL、至少约90ng/mL、至少约100ng/mL、至少约150ng/mL、至少约200ng/mL、至少约300ng/mL、多至约1,000ng/mL、多至约5,000ng/mL、或由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何C_{avg}的量向人施用。

[0214] 对于包含右美沙芬和安非他酮的组合物，一些液体可以包含约0.0001％(w/v)至约50％(w/v)、约0.01％(w/v)至约20％(w/v)、约0.01％至约10％(w/v)、约1％(w/v)至约3％(w/v)、约3％(w/v)至约5％(w/v)、约5％(w/v)至约7％(w/v)、约5％(w/v)至约15％(w/v)、约7％(w/v)至约10％(w/v)、约10％(w/v)至约15％(w/v)、约15％(w/v)至约20％(w/v)、约20％(w/v)至约30％(w/v)、约30％(w/v)至约40％(w/v)、或者约40％(w/v)至约50％(w/v)的右美沙芬和安非他酮组合，或者由这些数值限定的或在它们之间的范围内的任何量。一些固体组合物可以包含至少约5％(w/w)、至少约10％(w/w)、至少约20％(w/w)、至少约50％(w/w)、至少约70％(w/w)、至少约80％、约10％(w/w)至约30％(w/w)、约10％(w/w)至约20％(w/w)、约20％(w/w)至约30％(w/w)、约30％(w/w)至约50％(w/w)、约30％(w/w)至约40％(w/w)、约40％(w/w)至约50％(w/w)、约50％(w/w)至约80％(w/w)、约50％(w/w)至约60％(w/w)、约70％(w/w)至约80％(w/w)、约80％(w/w)至约90％(w/w)的右美沙芬和安非他酮组合，或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何量。在一些实施方式中，单一组合物或剂型中右美沙芬与安非他酮的重量比可以为约0.1至约2、约0.2至约1、约0.1至约0.3、约0.2至约0.4、约0.3至约0.5、约0.5至约0.7、约0.8至约1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.45、约0.6、约0.9，或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何比例。

[0215] 治疗化合物的治疗上有效量可以随情况不同。例如，在一些情况下右美沙芬的每

日剂量可以在约0.1mg至约1000mg、约40mg至约1000mg、约20mg至约600mg、约60mg至约700mg、约100mg至约400mg、约15mg至约20mg、约20mg至约25mg、约25mg至约30mg、约30mg至约35mg、约35mg至约40mg、约40mg至约45mg、约45mg至约50mg、约50mg至约55mg、约55mg至约60mg、约20mg至约60mg、约60mg至约100mg、约100mg至约200mg、约100mg至约140mg、约160mg至约200mg、约200mg至约300mg、约220mg至约260mg、约300mg至约400mg、约340mg至约380mg、约400mg至约500mg、约500mg至约600mg、约15mg、约30mg、约60mg、约120mg、约180mg、约240mg、约360mg的范围，或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何每日剂量。右美沙芬可以每天施用一次；或每天两次或每12小时一次、每天3次、每天4次或每天6次，施用量分别为每日剂量的约一半、三分之一、四分之一或六分之一。

[0216] 在一些情况下安非他酮的每日剂量可以在约10mg至约1000mg、约50mg至约600mg、约100mg至约2000mg、约50mg至约100mg、约70mg至约95mg、约100mg至约200mg、约105mg至约200mg、约100mg至约150mg、约150mg至约300mg、约150mg至约200mg、约200mg至约250mg、约250mg至约300mg、约200mg至约300mg、约300mg至约400mg、约400mg至约500mg、约400mg至约600mg、约360mg至约440mg、约560mg至约640mg、或约500mg至约600mg、约100mg、约150mg、约200mg、约300mg、约400mg、约600mg的范围，或者由任何这些数值限定的或它们之间的范围内的任何每日剂量。安非他酮可以每天施用一次；或每天两次或每12小时一次、或每天3次，施用量分别为每日剂量的约一半或三分之一。

[0217] 在一些实施方式中：1)将约50mg/天至约100mg/天、约100mg/天至约150mg/天、约150mg/天至约300mg/天、约150mg/天至约200mg/天、约200mg/天至约250mg/天、约250mg/天至约300mg/天的安非他酮、或约300mg/天至约500mg/天的安非他酮；和/或2)约15mg/天至约60mg/天、约15mg/天至约30mg/天、约30mg/天至约45mg/天、约45mg/天至约60mg/天、约60mg/天至约100mg/天、约80mg/天至约110mg/天、约100mg/天至约150mg/天、或约100mg/天至约300mg/天的右美沙芬向有此需要的人施用。

[0218] 在一些实施方式中，将约150mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬、约150mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬、约150mg/天的安非他酮和约90mg/天的右美沙芬、约150mg/天的安非他酮和约120mg/天的右美沙芬、约200mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬、约200mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬、约200mg/天的安非他酮和约90mg/天的右美沙芬、约200mg/天的安非他酮和约120mg/天的右美沙芬、约300mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬、约300mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬、约300mg/天的安非他酮和约90mg/天右美沙芬、或约300mg/天的安非他酮和约120mg/天的右美沙芬向人施用。

[0219] 在一些实施方式中，将约100mg/天的安非他酮和约15mg/天的右美沙芬向人施用1、2或3天，然后按200mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬施用。在一些实施方式中，将约100mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬向人施用1、2或3天，然后按200mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬施用。

[0220] 在一些实施方式中，将约75mg/天的安非他酮和约15mg/天的右美沙芬向人施用1、2或3天，然后按150mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬施用。在一些实施方式中，将约75mg/天的安非他酮和约30mg/天的右美沙芬向人施用1、2或3天，然后按150mg/天的安非他酮和约60mg/天的右美沙芬施用。

[0221] 诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物的施用时间可以长至治疗神经病症例如疼痛、抑郁或咳嗽所需。在一些实施方式中，诸如安非他酮的抗抑郁剂化合物和右美沙芬每天至少施用一次，例如每天一次或两次，持续至少1天、至少3天、至少5天、至少7天、至少8天、至少14天、至少30天、至少60天、至少90天、至少180天、至少365天、或更长。

[0222] 治疗化合物可以例如与惰性稀释剂或与可食用载剂一起配置为用于经口施用，或者其可包裹在硬或软壳明胶胶囊中、压制成片剂、或直接掺入膳食的食物中。对于经口治疗施用，活性化合物可以与赋形剂合并，并且以可吸收片剂、口含片、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮剂、糖浆、饼剂(wafer)等的形式使用。

[0223] 片剂、锭剂、药丸、胶囊等还可以含有一种或多种以下成分：粘合剂，例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉、或明胶；赋形剂，例如磷酸二钙；崩解剂，例如玉米淀粉、土豆淀粉、褐藻酸等；润滑剂，例如硬脂酸镁；甜味剂，例如蔗糖、乳糖、或糖精；或风味剂，例如薄荷、冬青油、或樱桃风味剂。当单位剂型为胶囊时，除了以上类型的材料外，其还可以含有液体载剂。多种其它的材料可以作为包衣存在，例如片剂、药丸、或胶囊可以用虫胶、糖、或二者包被。糖浆或酏剂可以含有活性化合物、作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的对羟苯甲酸甲酯和对羟苯甲酸丙酯、染料和风味剂，例如樱桃或橙子风味。可为理想的是，剂型或药物组合物中的材料在药学上是纯的并且在所采用的量基本上无毒性。

[0224] 一些组合物或剂型可以为液体，或者可以包含分散在液体中的固体相。

[0225] 治疗化合物可以配置为用于肠胃外或腹膜内施用。作为游离碱或药理学上可接受的盐的活性化合物的溶液可以在水中与诸如羟丙基纤维素的表面活性剂适当混合来制备。分散体还可以具有油分散在其中或者分散在甘油、液体聚乙二醇、或它们的混合物中。在普通保存和使用条件下，这些制剂可以含有防腐剂来防止微生物生长。

[0226] 特别考虑的实施方式

[0227] 以下为发明人特别考虑的实施方式的示例：

[0228] 实施方式1.一种治疗疼痛或神经病症的方法，包括将治疗上有效量的右美沙芬和治疗上有效量的抗抑郁剂化合物向有此需要的人施用。

[0229] 实施方式2.一种治疗疼痛的方法，包括将抗抑郁剂化合物和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0230] 实施方式3.一种增强右美沙芬的疼痛缓解性能的方法，包括将右美沙芬和抗抑郁剂化合物共施用。

[0231] 实施方式4.一种增加作为右美沙芬快代谢者的人中右美沙芬血浆水平的方法，包括将抗抑郁剂化合物向接受包括右美沙芬施用的治疗的人共施用。

[0232] 实施方式5.一种抑制右美沙芬代谢的方法，包括将抗抑郁剂化合物向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与该抗抑郁剂化合物同时存在于该人体内。

[0233] 实施方式6.一种增加右美沙芬的代谢寿命的方法，包括将抗抑郁剂化合物向人施用，其中该人为右美沙芬的快代谢者，以及其中右美沙芬与该抗抑郁剂化合物同时存在于该人体内。

[0234] 实施方式7.一种纠正右美沙芬的快代谢的方法，包括将抗抑郁剂化合物向有此需要的人施用。

[0235] 实施方式8.一种改善右美沙芬的疼痛缓解性能的方法,包括与右美沙芬的施用联合地将抗抑郁剂化合物向有需要治疗疼痛的人施用。

[0236] 实施方式9.一种改善右美沙芬的镇咳性能的方法,包括与右美沙芬的施用联合地将抗抑郁剂化合物向有需要治疗咳嗽的人施用。

[0237] 实施方式10.一种治疗咳嗽的方法,包括将抗抑郁剂化合物和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0238] 实施方式11.一种改善右美沙芬的治疗特性的方法,包括与右美沙芬的施用联合地将抗抑郁剂化合物向需要治疗神经病症的人施用。

[0239] 实施方式12.一种治疗神经病症的方法,包括将抗抑郁剂化合物和右美沙芬的组合向有此需要的人施用。

[0240] 实施方式13.一种治疗神经病症的方法,包括将抗抑郁剂化合物和右美沙芬向有此需要的人施用,其中该人为右美沙芬的快代谢者。

[0241] 实施方式14.任何在前实施方式,例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、或13的方法,其中右美沙芬和抗抑郁剂化合物在分开的剂型中施用。

[0242] 实施方式15.一种药物组合物,包含治疗上有效量的右美沙芬、治疗上有效量的抗抑郁剂化合物、以及药学上可接受的赋形剂。

[0243] 实施方式16.一种经口剂型,其包含至少20mg右美沙芬和有效量的抑制右美沙芬在作为右美沙芬快代谢者的人中的代谢的抗抑郁剂化合物。

[0244] 实施方式17.16的经口剂型,其中在该剂型中存在约30mg至约350mg的右美沙芬。

[0245] 实施方式18.16或17的经口剂型,其中在该剂型中存在约100mg至约400mg的安非他酮。

[0246] 实施方式19.16、17或18中任一种的经口剂型,包含的安非他酮量在该经口剂型向人施用时产生约0.1μM至约10μM的安非他酮血浆水平。

[0247] 实施方式20.19的经口剂型,包含的安非他酮量在该经口剂型向人施用时产生约0.1μM至约2μM的安非他酮血浆水平。

[0248] 实施方式21.任何在前实施方式,例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、或13的方法,其中安非他酮以产生约0.1μM至约10μM的安非他酮血浆水平的剂量施用。

[0249] 实施方式22.任何在前实施方式,例如实施方式21的方法,其中安非他酮以产生约0.3μM至约1μM的安非他酮血浆水平的剂量施用。

[0250] 实施方式23.任何在前实施方式,例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、或17中任一种的方法、组合物或剂型,其中该抗抑郁剂化合物为安非他酮或其代谢物。

[0251] 实施方式24.任何在前实施方式,例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、或17中任一种的方法、组合物或剂型,其中该抗抑郁剂化合物为安非他酮。

[0252] 实施方式25.任何在前实施方式,例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、或17中任一种的方法、组合物或剂型,其中该抗抑郁剂化合物为氯米帕明、多塞平、氟西汀、米安舍林、丙咪嗪、2-氯丙咪嗪、阿米替林、阿莫沙平、去甲丙咪嗪、普罗替林、三甲丙咪嗪、去甲替林、马普替林、苯乙肼、异唑肼、反苯环丙胺、帕罗西丁、曲唑酮、西酞普兰、舍曲林、芳氧基氨基茚满、贝那替嗪、艾司西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、去甲文拉法

辛、度洛西汀、米氮平、奈法唑酮、司来吉兰、或其药学上可接受的盐。

[0253] 实施方式26.任何在前实施方式，例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、11、12、13、14、21、22、23、24、或25的方法，其中将右美沙芬向人施用用于治疗咳嗽。

[0254] 实施方式27.一种治疗神经病症的方法，包括将安非他酮以约150mg/天至约300mg/天以及右美沙芬以约30mg/天至约120mg/天向有此需要的人施用。

[0255] 实施方式28.一种治疗神经病症的方法，包括将安非他酮和右美沙芬向有此需要的人施用，其中安非他酮和右美沙芬施用至少8天，每天至少一次。

[0256] 实施方式29.任何在前实施方式，例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、或27的方法，其中将安非他酮向人施用至少8天，每天至少一次。

[0257] 实施方式30.任何在前实施方式，例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、或28的方法，其中将右美沙芬向人施用至少8天，每天至少一次。

[0258] 实施方式31.任何在前实施方式，例如实施方式28、29或30的方法，其中安非他酮以导致第8天时右美沙芬的在该人中的血浆浓度为相同量右美沙芬施用而无安非他酮的血浆浓度的至少10倍的量施用。

[0259] 实施方式32.任何在前实施方式，例如实施方式28、29、30、或31的方法，其中安非他酮以导致第8天时羟基安非他酮的AUC_{0-12}为至少约3000ng·hr/mL的量施用。

[0260] 实施方式33.任何在前实施方式，例如实施方式28、29、30、31、或32的方法，其中安非他酮以导致第8天时赤式羟基安非他酮的AUC_{0-12}为至少约400ng·hr/mL的量施用。

[0261] 实施方式34.任何在前实施方式，例如实施方式28、29、30、31、32、或33的方法，其中安非他酮以导致第8天时苏式羟基安非他酮的AUC_{0-12}为至少约2000ng·hr/mL的量施用。

[0262] 实施方式35.任何在前实施方式，例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、26、27、28、29、30、31、32、33、或34的方法、组合物或剂型，其中右美沙芬与安非他酮的重量比例为约0.1至约0.5。

[0263] 实施方式36.任何在前实施方式，例如实施方式27、28、29、30、31、32、33、34、或35的方法，其中所述人为右美沙芬的快代谢者。

[0264] 实施方式37.任何在前实施方式，例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或36的方法，其中将安非他酮以约150mg/天和右美沙芬以约30mg/天向人施用。

[0265] 实施方式38.任何在前实施方式，例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或36的方法，其中将安非他酮以约150mg/天和右美沙芬以约60mg/天向人施用。

[0266] 实施方式39.任何在前实施方式，例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或36的方法，其中将安非他酮以约200mg/天和右美沙芬以约30mg/天向人施用。

[0267] 实施方式40.任何在前实施方式，例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或36的方法，其中将安非他酮以约100mg/天和右美沙芬以约15mg/天向人施用约1至约3天，然后将安非他酮以约200mg/

天和右美沙芬以约30mg/天施用。

[0268] 实施方式41.任何在前实施方式，例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或36的方法，其中将安非他酮以约200mg/天和右美沙芬以约60mg/天向人施用。

[0269] 实施方式42.任何在前实施方式，例如实施方式1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或36的方法，其中将安非他酮以约100mg/天和右美沙芬以约30mg/天向人施用约1至约3天，然后将安非他酮以约200mg/天和右美沙芬以约60mg/天施用。

[0270] 实施方式43.任何在前实施方式，例如实施方式4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、或42的方法，其中将右美沙芬向人施用用于治疗疼痛。

[0271] 实施方式44.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛包括术后疼痛、癌症疼痛、关节炎疼痛、腰骶痛、肌肉骨骼痛、中枢多发性硬化痛、伤害性疼痛、或神经性疼痛。

[0272] 实施方式45.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛包括肌肉骨骼痛、神经性疼痛、癌症相关疼痛、急性疼痛、或伤害性疼痛。

[0273] 实施方式46.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛包括术后疼痛。

[0274] 实施方式47.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛包括癌症疼痛。

[0275] 实施方式48.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛包括关节炎疼痛。

[0276] 实施方式49.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛包括腰骶痛。

[0277] 实施方式50.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛包括肌肉骨骼痛。

[0278] 实施方式51.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛包括神经性疼痛。

[0279] 实施方式52.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛包括伤害性疼痛。

[0280] 实施方式53.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛包括慢性肌肉骨骼痛。

[0281] 实施方式54.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与类风湿关节炎相关的。

[0282] 实施方式55.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与幼年型类风湿关节炎相关的。

[0283] 实施方式56.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与骨关节炎相关的。

[0284] 实施方式57.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与中轴型

脊柱关节炎相关的。

[0285] 实施方式58.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与强直性脊柱炎相关的。

[0286] 实施方式59.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与糖尿病性周围神经病变相关的。

[0287] 实施方式60.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与疱疹后神经痛相关的。

[0288] 实施方式61.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与三叉神经痛相关的。

[0289] 实施方式62.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与单神经根病相关的。

[0290] 实施方式63.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与幻肢痛相关的。

[0291] 实施方式64.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与中枢性疼痛相关的。

[0292] 实施方式65.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛包括癌症相关疼痛。

[0293] 实施方式66.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与腰神经根压迫相关的。

[0294] 实施方式67.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与脊髓损伤相关的。

[0295] 实施方式68.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与中风后疼痛相关的。

[0296] 实施方式69.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与中枢多发性硬化痛相关的。

[0297] 实施方式70.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与HIV相关的神经病变相关的。

[0298] 实施方式71.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是放射治疗相关的神经病变相关的。

[0299] 实施方式72.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是化学治疗相关的神经病变相关的。

[0300] 实施方式73.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛包括牙痛。

[0301] 实施方式74.任何在前实施方式，例如实施方式43的方法，其中该疼痛是与原发性痛经相关的。

[0302] 实施方式75.任何在前实施方式，例如实施方式4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、或74的方法，其中将右美沙芬以90mg/天向人施用。

[0303] 实施方式76.任何在前实施方式，例如实施方式75的方法，其中将45mg的右美沙芬

向人施用,每天两次。

[0304] 实施方式77.任何在前实施方式,例如实施方式75或76的方法,其中将安非他酮以150mg/天向人施用。

[0305] 实施方式78.任何在前实施方式,例如实施方式75或76的方法,其中将安非他酮以180mg/天向人施用。

[0306] 实施方式79.任何在前实施方式,例如实施方式75或76的方法,其中将安非他酮以200mg/天向人施用。

[0307] 实施方式80.任何在前实施方式,例如实施方式123或124的方法,其中将安非他酮以300mg/天向人施用。

[0308] 实施方式81.提高人的右美沙芬血浆水平的方法,所述方法包括:将苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人,其中以导致右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约40ng·hr/mL的量施用所述苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或其前药。

[0309] 实施方式82.任何在前实施方式,例如实施方式81的方法,其中右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约50ng·hr/mL。

[0310] 实施方式83.任何在前实施方式,例如实施方式81或82的方法,其中所述人需要用右美沙芬治疗。

[0311] 实施方式84.任何在前实施方式,例如实施方式81、82或83的方法,其中所述人是右美沙芬的快代谢者。

[0312] 实施方式85.任何在前实施方式,例如实施方式81、82、83或84的方法,其中将苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或其前药与右美沙芬施用至该人,至少每天一次,持续至少8天。

[0313] 实施方式86.任何在前实施方式,例如实施方式85的方法,其中在第8天,右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约100ng·hr/mL。

[0314] 实施方式87.任何在前实施方式,例如实施方式85或86的方法,其中在第8天,右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约400ng·hr/mL。

[0315] 实施方式88.任何在前实施方式,例如实施方式85、86或87的方法,其中在第8天,右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约800ng·hr/mL。

[0316] 实施方式89.任何在前实施方式,例如实施方式85、86、87或88的方法,其中在第8天,右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约1500ng·hr/mL。

[0317] 实施方式90.任何在前实施方式,例如实施方式85、86、87、88或89的方法,其中在第8天,右美沙芬的AUC_{0-24}为至少约100ng·hr/mL。

[0318] 实施方式91.任何在前实施方式,例如实施方式85、86、87、88、89或90的方法,其中在第8天,右美沙芬的AUC_{0-24}为至少约1500ng·hr/mL。

[0319] 实施方式92.任何在前实施方式,例如实施方式85、86、87、88、89、90或91的方法,其中在第8天,右美沙芬的AUC_{0-24}为至少约2900ng·hr/mL。

[0320] 实施方式93.任何在前实施方式,例如实施方式85、86、87、88、89、90、91或92的方法,其中在第8天,右美沙芬的AUC_{0-inf}为至少约100ng·hr/mL。

[0321] 实施方式94.任何在前实施方式,例如实施方式85、86、87、88、89、90、91、92或93的

方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-inf}为至少约1500ng·hr/mL。

[0322] 实施方式95.任何在前实施方式，例如实施方式85、86、87、88、89、90、91、92、93或94的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-inf}为至少约3500ng·hr/mL。

[0323] 实施方式96.任何在前实施方式，例如实施方式85、86、87、88、89、90、91、92、93、94或95的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-inf}为至少约5000ng·hr/mL。

[0324] 实施方式97.提高人的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括：将苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人，其中以导致右美沙芬的C_{max}为至少约6ng/mL的量施用所述苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或其前药。

[0325] 实施方式98.任何在前实施方式，例如实施方式97的方法，其中所述人需要用右美沙芬治疗。

[0326] 实施方式99.任何在前实施方式，例如实施方式97或98的方法，其中所述人是右美沙芬的快代谢者。

[0327] 实施方式100.任何在前实施方式，例如实施方式97、98或99的方法，其中将苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或其前药与右美沙芬施用至该人，至少每天一次，持续至少8天。

[0328] 实施方式101.任何在前实施方式，例如实施方式100的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{max}为至少约20ng/mL。

[0329] 实施方式102.任何在前实施方式，例如实施方式100或101的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{max}为至少约60ng/mL。

[0330] 实施方式103.任何在前实施方式，例如实施方式100、101或102的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{max}为至少约120ng/mL。

[0331] 实施方式104.提高人的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括：将苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人，其中以导致在一次施用后的12小时期间，右美沙芬的C_{avg}为至少约5ng/mL的量施用所述苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或其前药。

[0332] 实施方式105.任何在前实施方式，例如实施方式104的方法，其中所述人需要用右美沙芬治疗。

[0333] 实施方式106.任何在前实施方式，例如实施方式104或105的方法，其中所述人是右美沙芬的快代谢者。

[0334] 实施方式107.任何在前实施方式，例如实施方式104、105或106的方法，其中将苏式羟基安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、安非他酮或其前药与右美沙芬施用至该人，至少每天一次，持续至少8天。

[0335] 实施方式108.任何在前实施方式，例如实施方式107的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{avg}为至少约20ng/mL。

[0336] 实施方式109.任何在前实施方式，例如实施方式107或108的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{avg}为至少约70ng/mL。

[0337] 实施方式110.任何在前实施方式，例如实施方式107、108或109的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{avg}为至少约120ng/mL。

[0338] 实施方式111.提高人的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括：将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的前药与右美沙芬共施用至该人，其中以导致右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约40ng·hr/mL的量施用所述安非他酮或其前药。

[0339] 实施方式112.任何在前实施方式，例如实施方式111的方法，其中右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约50ng·hr/mL。

[0340] 实施方式113.任何在前实施方式，例如实施方式111或112的方法，其中所述人需要用右美沙芬治疗。

[0341] 实施方式114.任何在前实施方式，例如实施方式111、112或113的方法，其中所述人是右美沙芬的快代谢者。

[0342] 实施方式115.任何在前实施方式，例如实施方式111、112、113或114的方法，其中将所述安非他酮或其前药与右美沙芬共施用，至少每天一次，持续至少连续两天。

[0343] 实施方式116.任何在前实施方式，例如实施方式115的方法，其中将所述安非他酮或其前药与右美沙芬施用至该人，至少每天一次，持续至少8天。

[0344] 实施方式117.任何在前实施方式，例如实施方式116的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约100ng·hr/mL。

[0345] 实施方式118.任何在前实施方式，例如实施方式116的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约800ng·hr/mL。

[0346] 实施方式119.任何在前实施方式，例如实施方式116的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约1500ng·hr/mL。

[0347] 实施方式120.任何在前实施方式，例如实施方式116的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-24}为至少约100ng·hr/mL。

[0348] 实施方式121.任何在前实施方式，例如实施方式116的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-24}为至少约1500ng·hr/mL。

[0349] 实施方式122.任何在前实施方式，例如实施方式116的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-inf}为至少约100ng·hr/mL。

[0350] 实施方式123.任何在前实施方式，例如实施方式116的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-inf}为至少约3500ng·hr/mL。

[0351] 实施方式124.任何在前实施方式，例如实施方式116的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-inf}为至少约5000ng·hr/mL。

[0352] 实施方式125.提高人的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括：将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的前药与右美沙芬共施用至该人，其中以导致右美沙芬的C_{max}为至少约6ng/mL的量施用所述安非他酮或其前药。

[0353] 实施方式126.任何在前实施方式，例如实施方式125的方法，其中所述人需要用右美沙芬治疗。

[0354] 实施方式127.任何在前实施方式，例如实施方式125或126的方法，其中所述人是右美沙芬的快代谢者。

[0355] 实施方式128.任何在前实施方式，例如实施方式126、127或128的方法，其中将所

述安非他酮或其前药与右美沙芬共施用，至少每天一次，持续至少连续两天。

[0356] 实施方式129.任何在前实施方式，例如实施方式128的方法，其中将所述安非他酮或其前药与右美沙芬施用至该人，至少每天一次，持续至少8天。

[0357] 实施方式130.任何在前实施方式，例如实施方式129的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{max}为至少约10ng/mL。

[0358] 实施方式131.任何在前实施方式，例如实施方式129的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{max}为至少约60ng/mL。

[0359] 实施方式132.任何在前实施方式，例如实施方式129的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{max}为至少约120ng/mL。

[0360] 实施方式133.提高人的右美沙芬血浆水平的方法，包括：将安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或任何这些化合物的前药与右美沙芬共施用至该人，其中以导致在两次分开且相继的右美沙芬施用期间，右美沙芬的C_{avg}为至少约5ng/mL的量施用所述安非他酮或其前药。

[0361] 实施方式134.任何在前实施方式，例如实施方式134的方法，其中以导致在两次分开且相继的右美沙芬施用期间，右美沙芬的C_{avg}为至少约60ng/mL的量施用所述安非他酮或其前药。

[0362] 实施方式135.任何在前实施方式，例如实施方式134的方法，其中所述人需要用右美沙芬治疗。

[0363] 实施方式136.任何在前实施方式，例如实施方式134或135的方法，其中所述人是右美沙芬的快代谢者。

[0364] 实施方式137.任何在前实施方式，例如实施方式134、135或136的方法，其中将所述安非他酮或其前药与右美沙芬共施用，至少每天一次，持续至少连续两天。

[0365] 实施方式138.任何在前实施方式，例如实施方式137的方法，其中将所述安非他酮或其前药与右美沙芬施用至该人，至少每天一次，持续至少8天。

[0366] 实施方式139.任何在前实施方式，例如实施方式138的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{avg}为至少约8ng/mL，

[0367] 其中所述C_{avg}针对两次分开且相继的右美沙芬施用之间的时期，或者如果仅在第8天施用一次右美沙芬，则C_{avg}针对第8天的第一剂右美沙芬之后的12小时。

[0368] 实施方式140.任何在前实施方式，例如实施方式138的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{avg}为至少约120ng/mL，

[0369] 其中所述C_{avg}针对两次分开且相继的右美沙芬施用之间的时期，或者

[0370] 如果在第8天仅施用一次右美沙芬，则C_{avg}针对第8天的第一剂右美沙芬之后的12小时。

[0371] 通过引用将美国临时申请No.61/900,354;PCT申请No.PCT/US2014/64184;美国专利申请No.14/554,947;美国专利申请No.14/554,988;美国专利申请No.14/550,618;和美国专利申请No.14/555,085;美国专利申请14/602,177;美国专利申请No.14/604,397全文并入本文。

[0372] 实施例

[0373] 实施例1

[0374] 将15个人受试者随机分到两治疗组之一，接受单独的右美沙芬(DM)，或者与安非他酮联合的DM，如以下表1中显示的。

[0375] 表1研究设计

[0376]

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

[0377] 所有的受试者都是右美沙芬的快代谢者，包括超快代谢者，如通过CYP2D6基因测试所确定的。右美沙芬在第1至8天以12小时间隔给药，第8天早上最后一剂。安非他酮在第1至3天每天给药一次，之后是间隔12小时，第8天早上最后一剂。

[0378] 在第1和第8天收集血浆样品用于右美沙芬、总右啡烷、安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮和苏式羟基安非他酮的浓度分析。在第1、5、6和第8天给药后大概12小时获得血浆样品，用于确定右美沙芬的谷浓度。

[0379] 采用LC-MS/MS测定右美沙芬、总右啡烷(未缀合和葡萄糖苷酸形式)、安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮和苏式羟基安非他酮的浓度。计算药物动力学参数。

[0380] 按Jurica等Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics,2012,37,486-490中所描述的，通过计算右美沙芬/右啡烷代谢比例来进行右美沙芬代谢者状态的表型确定。采用给药后3小时时右美沙芬和右啡烷的血浆浓度，右美沙芬/右啡烷比例为0.3或以上表明弱代谢者表型。

[0381] 结果：

[0382] 伴随安非他酮施用，右美沙芬的血浆浓度显著增加，如图1和表2中所显示的。

[0383] 表2.第8天右美沙芬平均血浆浓度(ng/mL)

[0384]

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

[0385] 如图2至4中所显示的，伴有安非他酮施用，右美沙芬的AUC显著增加。如图5和表2A中所显示，与右美沙芬单独施用相比，在第8天时，安非他酮连同右美沙芬的施用分别导致平均右美沙芬AUC_{0-12}、AUC_{0-24}、以及AUC_{0-inf}增加为大约60倍、80倍、以及175倍。如图6和表2B中所显示，早在第一天就出现右美沙芬AUC的增加(AUC_{0--12}大约增加为3倍)。

[0386] 表2A.第8天时的值

[0387]

	右美沙芬 (A 组)	右美沙芬+ 安非他酮 (B 组)
AUC_{0-12} (ng*hr/mL)	28.1	1,686.3
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	37.1	2,975.3
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	41.2	7,237.3
C_{max} (ng/mL)	3.8	158.1
C_{min} (ng/mL)	1.1	119.3
C_{avg} (ng/mL)	2.3	140.5

[0388] 表2B.第1天时的值

[0389]

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

[0390] 伴有安非他酮施用，右美沙芬的谷血浆浓度(也被称为“最小平均血浆浓度”或

“C_{min}”)显著增加,如图7和表2A和表3中所显示的。与右美沙芬单独施用相比,在第8天时,安非他酮连同右美沙芬的施用导致右美沙芬平均谷血浆浓度增加为大约105倍。

[0391] 与单独的右美沙芬施用相比,在第8天时,伴有安非他酮施用的右美沙芬平均的平均血浆浓度(C_{avg})增加为大约60倍,如表2A中所显示的。最大平均血浆浓度(C_{max})也显著增加,如图8和表2A中所显示的。

[0392] 表3.右美沙芬平均谷血浆浓度(ng/mL)

[0393]

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

[0394]

第7天	1.2	110.6	94
第8天	1.1	119.3	105

[0395] 伴有安非他酮施用,第8天右美沙芬的T_{max}和消除半衰期($T_{1/2el}$)显著增加。$T_{1/2el}$的增加显示右美沙芬代谢寿命的增加。与单独右美沙芬的2.3小时相比,安非他酮连同右美沙芬的施用导致平均T_{max}为3.6小时。与单独右美沙芬的6.6小时相比,安非他酮连同右美沙芬的施用导致平均$T_{1/2el}$为27.7小时。

[0396] 伴有安非他酮施用,右啡烷的血浆浓度显著降低,如图9和表4中所显示的。

[0397] 表4.第8天右啡烷平均血浆浓度(ng/mL)

[0398]

时 间(小时)	右美沙芬(组 A)	右美沙芬+安非他酮(组 B)
0	132.4	165.3
1	688.9	190.7
2	959.1	214.9
3	778.1	214.4
4	594.9	205.1
6	324.7	172.5
8	189.6	159.6
12	74.8	152.8
24	12.2	133.0
36	0.1	107.6

[0399] 如图10至11所显示，伴有安非他酮施用时，第8天平均右啡烷C_{max}有大约78％的降低，平均右啡烷AUC_{0-12}有大约55％的降低。

[0400] 右美沙芬代谢者状态的表型确定显示，在第1天时任一治疗组中都没有受试者为弱代谢者。然而，在第8天，经安非他酮治疗的受试者100％都转化为弱代谢者状态，相比而言经单独右美沙芬治疗的受试者为0％。伴有安非他酮施用时，平均血浆右美沙芬/右啡烷代谢比例从第一天的0.01增加至第8天的0.71。单独DM施用组中的平均比例在第一天为0.00，在第8天时保持未变。

[0401] 在第8天时，安非他酮施用后，安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、以及苏式羟基安非他酮的平均血浆浓度分别为至少10ng/mL、200ng/mL、20ng/mL以及100ng/mL。

[0402] 用在本部分时，术语“倍数变化”或“倍数增加”指用于安非他酮连同右美沙芬的值与用于单独的右美沙芬的相同值的比例(即，用于安非他酮连同右美沙芬的值除以用于单独右美沙芬的相同值)。

[0403] 实施例2

[0404] 使用人肝微粒体检验多种抗抑郁剂化合物抑制右美沙芬代谢的能力。在37℃下，在右美沙芬(5μM)存在的情况下，将每种抗抑郁剂化合物以七种递增的浓度(0.1-100μM)一式两份地与人肝微粒体(0.5mg/mL)一起孵育。在200μl试验终体积中，在含有5mM氯化镁的100mM磷酸钾(pH 7.4)中的2mM NADPH存在的情况下进行试验。

[0405] 在37℃下最佳孵育之后，通过加入含有用于分析定量的内标的甲醇来终止反应。将淬灭的样品在4℃下孵育10分钟，并在4℃下离心10分钟。移除上清液，通过LC-MS/MS分析右美沙芬的代谢物(右啡烷)。使用与载体对照相比代谢物形成的减少来计算每种抗抑郁剂化合物的IC_{50}值(产生右美沙芬代谢的50％抑制的检测浓度)，其中较低IC_{50}指示较高效力。

[0406] 结果总结在下表5中，相应的效力在图12中示出。

[0407] 表5

[0408]

检测化合物	平均 IC_{50} (μM)
去甲文拉法辛	97.3
文拉法辛	27.7
艾司西酞普兰	17.1
西酞普兰	14.1
(2S,3S)-羟基安非他酮	12.5
安非他酮	9.1
(R,R)-羟基安非他酮	8.2
氟伏沙明	6.5
舍曲林	5.1
(S)-度洛西汀	4.1
苏式羟基安非他酮	3.9

[0409]

赤式羟基安非他酮	1.4

[0410] 除非另有说明，在说明书和权利要求书中的用于表示成分数量、诸如分子量的性能、反应条件等的全部数值在所有条件下都应理解为表示所显示的准确值以及被用词“约”所修饰。因此，除非有相反说明，在说明书和所附权利要求书中列出的数值参数为大约的，

它们可以随所寻求获得的期望性能而变化。最起码，并且并非试图将等同原则的应用限于权利要求的范围，每一数值参数应至少按照所报告的有效数以及应用普通舍入法来理解。

[0411] 在描述本发明的上下文中(尤其是在所附权利要求书上下文中)不使用数量词修饰时应理解为覆盖单数和复数，除非本文另有说明或者显然与上下文矛盾。本文描述的所有方法都可以适当的顺序进行，除非本文另有说明或者显然与上下文矛盾。本文提供的任何以及全部示例或示例性语言(例如，“例如”)仅旨在更好地阐述本发明，无意限制任何权利要求的范围。说明书中的任何语言都不应理解为表示任何非权利要求元素对于实施本发明是必要的。

[0412] 对本文公开的备选元素或实施例的分组不应理解为限制。每组的成员都可以单独、或者在与该组的其它成员或本文中发现的其它元素的任意组合中被提及或主张权益。可预见，出于方便和/或可专利性的原因，可将组中的一个或多个成员包括进组中或者从中删除。当出现任何这种包括或删除时，说明书看作是包含经修改的组，因而完成对所附权利要求书中所使用的全部马库什组的撰写说明。

[0413] 本文中描述了某些实施例，包括本发明人已知的用于实施本发明的最佳方式。当然，在阅读了前文的描述后，对这些描述的实施例的改动对于本领域技术人员而言是显而易见的。本发明人预期技术人员会根据情况采用这些改动，并且本发明人打算本发明以不同于本文具体描述的方式来实施。因此，按适用法律所允许的，权利要求书包括权利要求书中列出的主题的所有改动和等同物。此外，考虑以上描述的元素在其全部可能的改动中的任意组合，除非本文另有说明或者显然与上下文矛盾。

[0414] 最后，应理解本文公开的实施例为对权利要求书的原理的阐述。可以在权利要求书范围内采用其它的改动。因此，作为示例而不是限制，可以根据本文的教导使用替代性实施例。相应地，权利要求书并不限于所恰好显示和描述的实施例。

[0415] 以下内容对应于母案申请中的原始权利要求书，现作为说明书的一部分并入此处：

[0416] 1.一种提高人的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括：将赤式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人。

[0417] 2.一种提高人的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括：将安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人。

[0418] 3.一种提高人的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括：将羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人。

[0419] 4.一种提高人的右美沙芬血浆水平的方法，所述方法包括：将苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用至该人。

[0420] 5.项1、2、3或4所述的方法，其中以导致右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约40ng·hr/mL的量施用所述安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或其前药。

[0421] 6.项5所述的方法，其中右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约50ng·hr/mL。

[0422] 7.项1、2、3、4、5或6所述的方法，其中以导致右美沙芬的C_{max}为至少约6ng/mL的量施用所述安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或其前药。

[0423] 8.项1、2、3、4、5、6或7所述的方法，其中以导致在两次分开且相继的右美沙芬施用期间，右美沙芬的C_{avg}为至少约5ng/mL的量施用所述安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安

非他酮、苏式羟基安非他酮或其前药。

[0424] 9.项8所述的方法，其中以导致在两次分开且相继的右美沙芬施用期间，右美沙芬的C_{avg}为至少约60ng/mL的量施用所述安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或其前药。

[0425] 10.项1、2、3、4、5、6、7、8或9所述的方法，其中将所述安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用，至少每天一次，持续至少连续两天。

[0426] 11.项10所述的方法，其中将所述安非他酮、羟基安非他酮、赤式羟基安非他酮、苏式羟基安非他酮或其前药与右美沙芬共施用，至少每天一次，持续至少连续8天。

[0427] 12.项11所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{avg}为至少约8ng/mL，

[0428] 其中所述C_{avg}针对两次分开且相继的右美沙芬施用之间的时期，或者

[0429] 如果在第8天仅施用一次右美沙芬，则C_{avg}针对第8天的第一剂右美沙芬之后的12小时。

[0430] 13.项12所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{avg}为至少约30ng/mL。

[0431] 14.项11、12或13所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约100ng·hr/mL。

[0432] 15.项14所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约400ng·hr/mL。

[0433] 16.项14所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约700ng·hr/mL。

[0434] 17.项14所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约800ng·hr/mL。

[0435] 18.项11、12、13、14、15、16或17所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-24}为至少约100ng·hr/mL。

[0436] 19.项18所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-24}为至少约1000ng·hr/mL。

[0437] 20.项11、12、13、14、15、16、17、18或19所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-inf}为至少约100ng·hr/mL。

[0438] 21.项20所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-inf}为至少约2000ng·hr/mL。

[0439] 22.项20所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-inf}为至少约3000ng·hr/mL。

[0440] 23.项11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{max}为至少约10ng/mL。

[0441] 24.项23所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{max}为至少约60ng/mL。

[0442] 25.项23所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{max}为至少约80ng/mL。

[0443] 26.项1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25所述的方法，其中所述人需要用右美沙芬治疗。

[0444] 27.项1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26所述的方法，其中所述人是右美沙芬的快代谢者。

[0445] 28.项14所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-12}为至少约1500ng·hr/mL。

[0446] 29.项18所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-24}为至少约1500ng·hr/mL。

[0447] 30.项20所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-inf}为至少约3500ng·hr/mL。

[0448] 31.项20所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的AUC_{0-inf}为至少约5000ng·hr/mL。

[0449] 32.项23所述的方法，其中在第8天，右美沙芬的C_{max}为至少约120ng/mL。

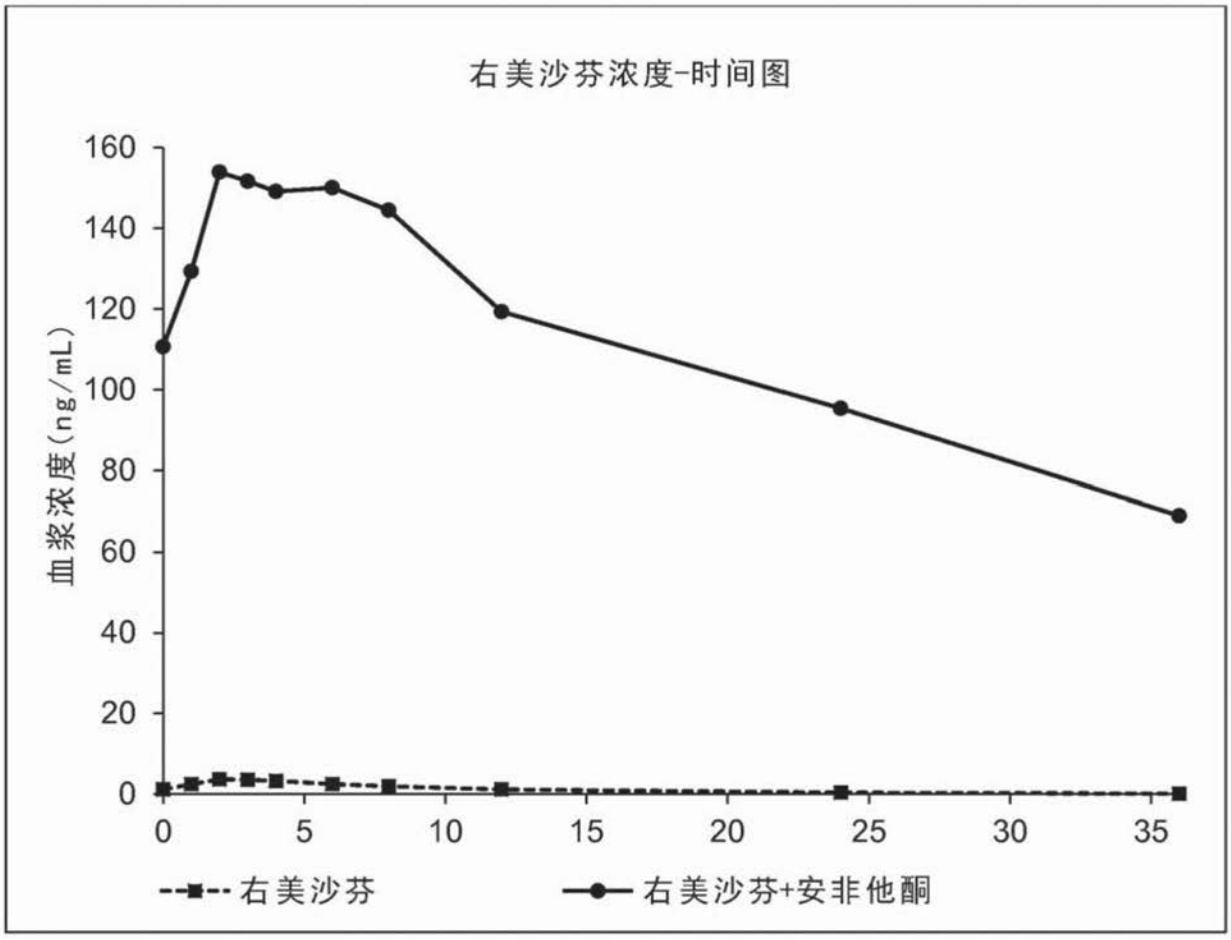

右美沙芬浓度-时间图
血浆浓度(ng/mL)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
30
35
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图1

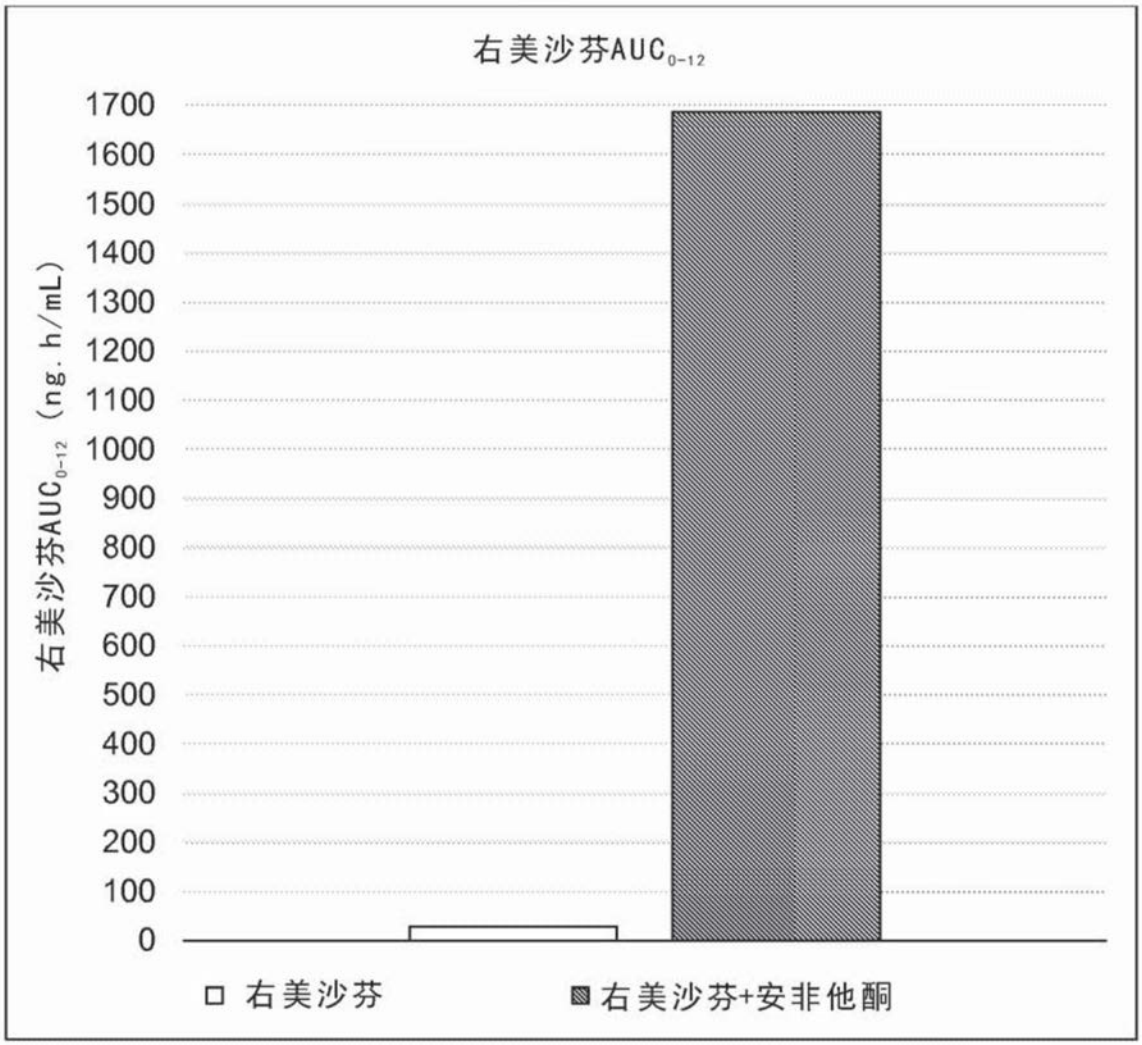

右美沙芬AUC0-12
右美沙芬AUC0-12（ng.h/mL）
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图2

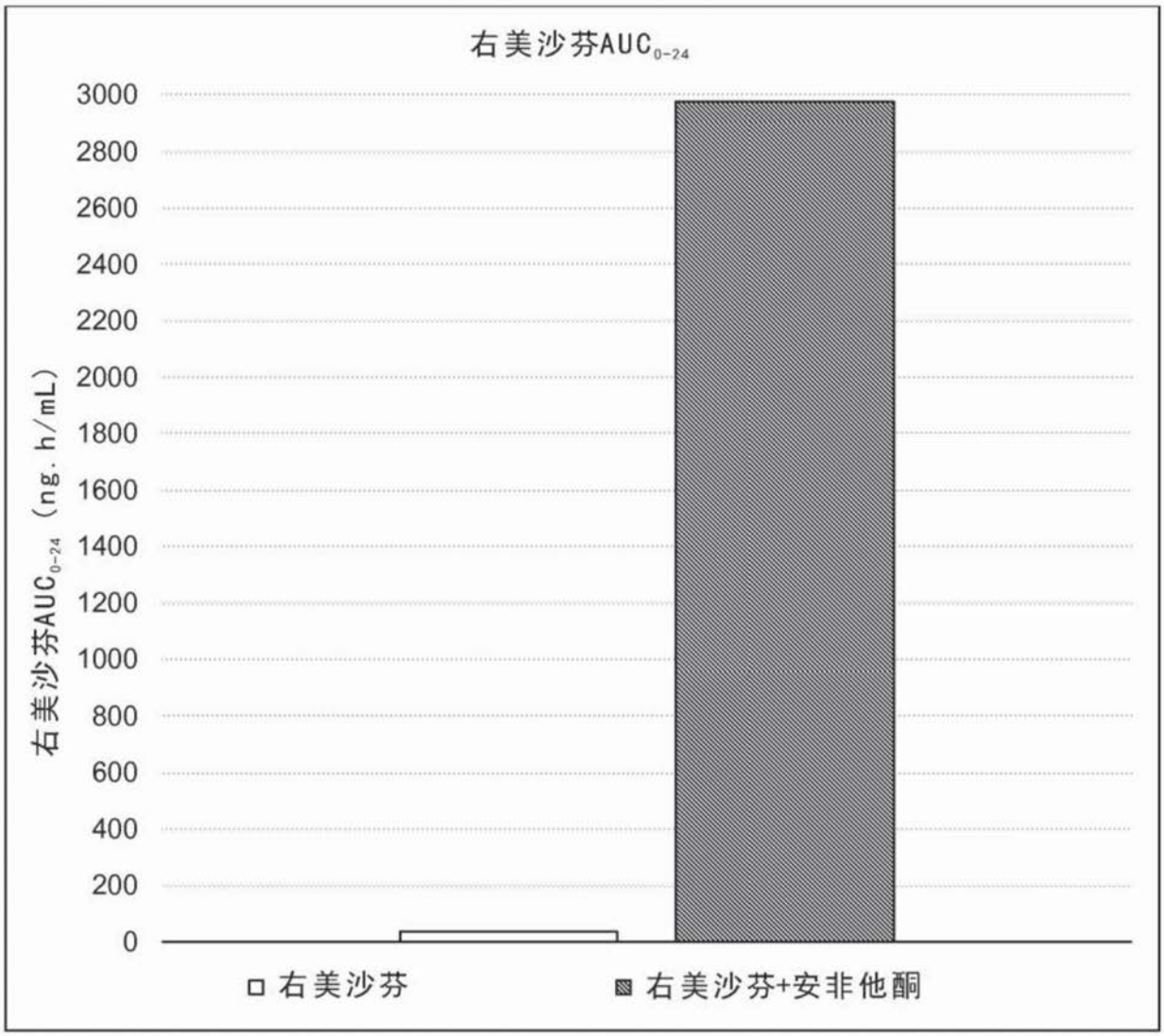

右美沙芬AUC0-24
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
右美沙芬AUC0-24（ng.h/mL）
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图3

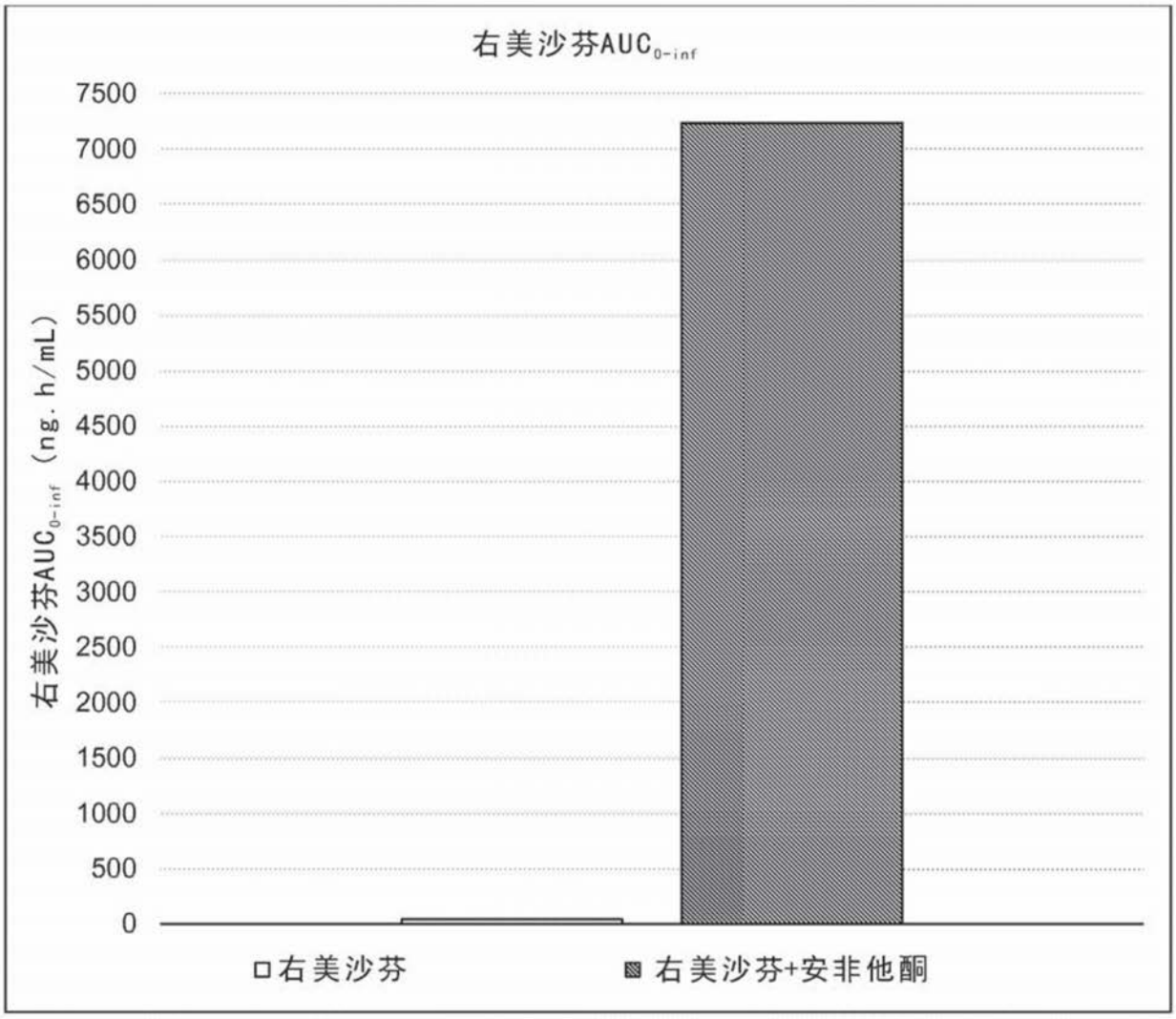

右美沙芬AUC0-inf
右美沙芬AUC0-inf（ng.h/mL）
7500
7000
6500
6000
5500
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图4

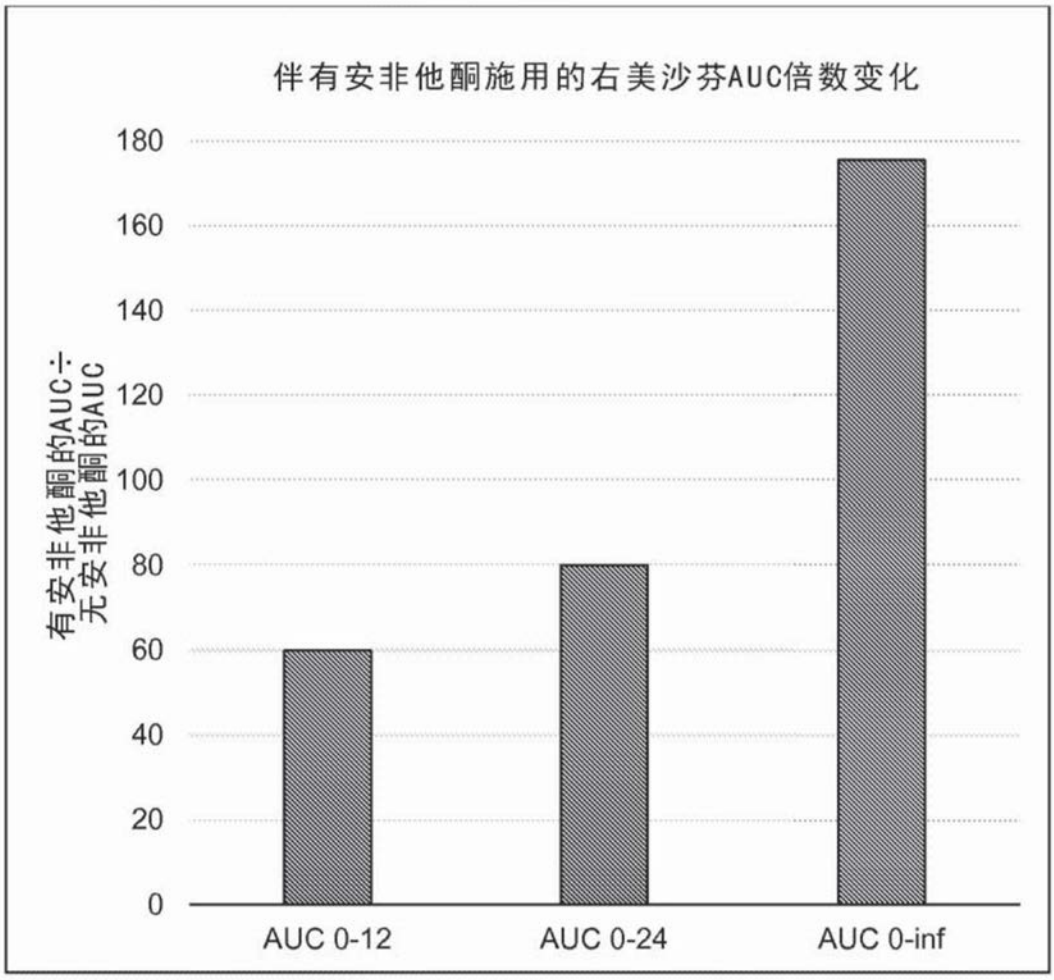

伴有安非他酮施用的右美沙芬AUC倍数变化
有安非他酮的AUC÷
无安非他酮的AUC
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
AUC 0-12
AUC 0-24
AUC 0-inf

图5

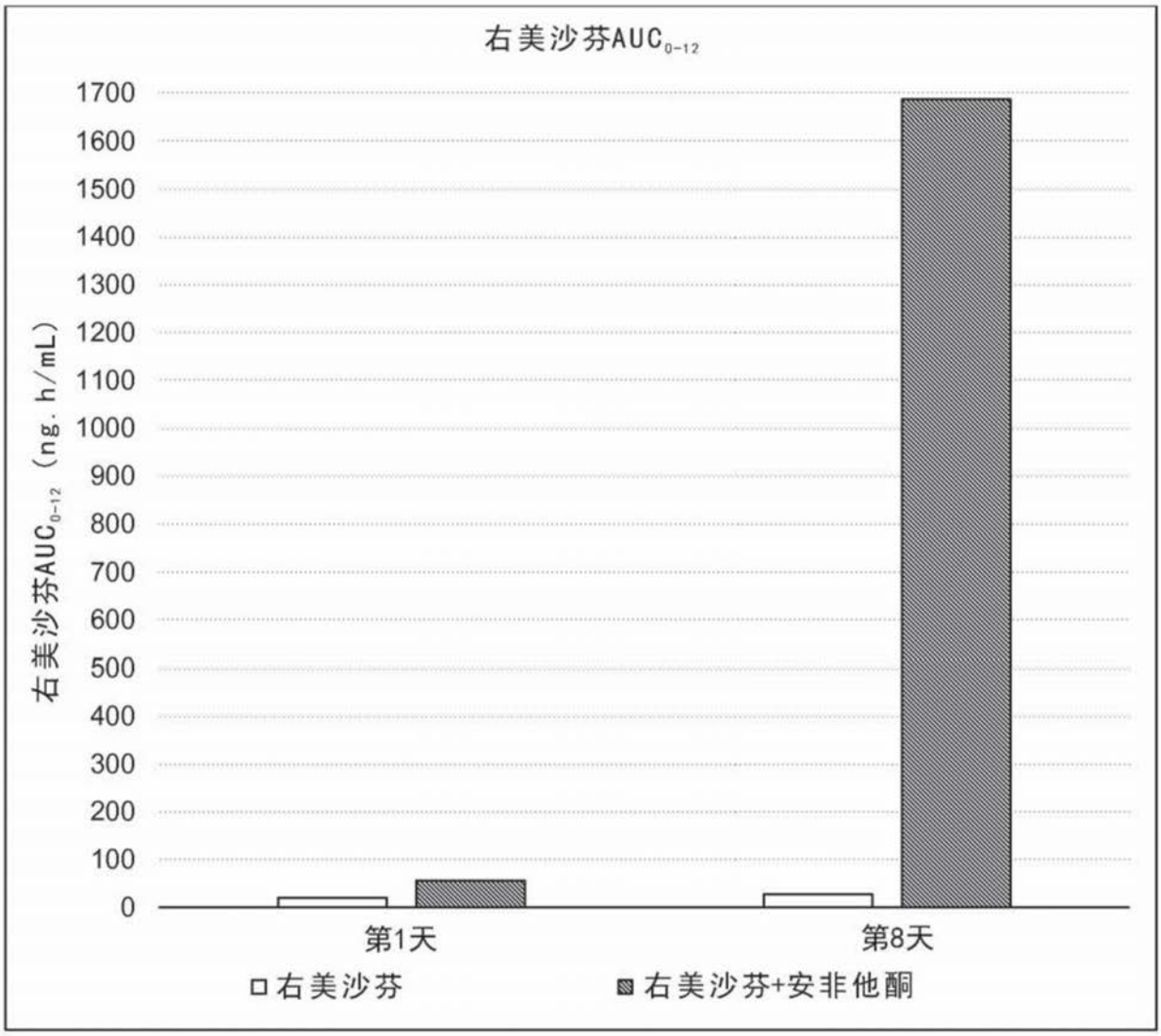

右美沙芬AUC0-12
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
右美沙芬AUC0-12（ng.h/mL）
第1天
第8天
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图6

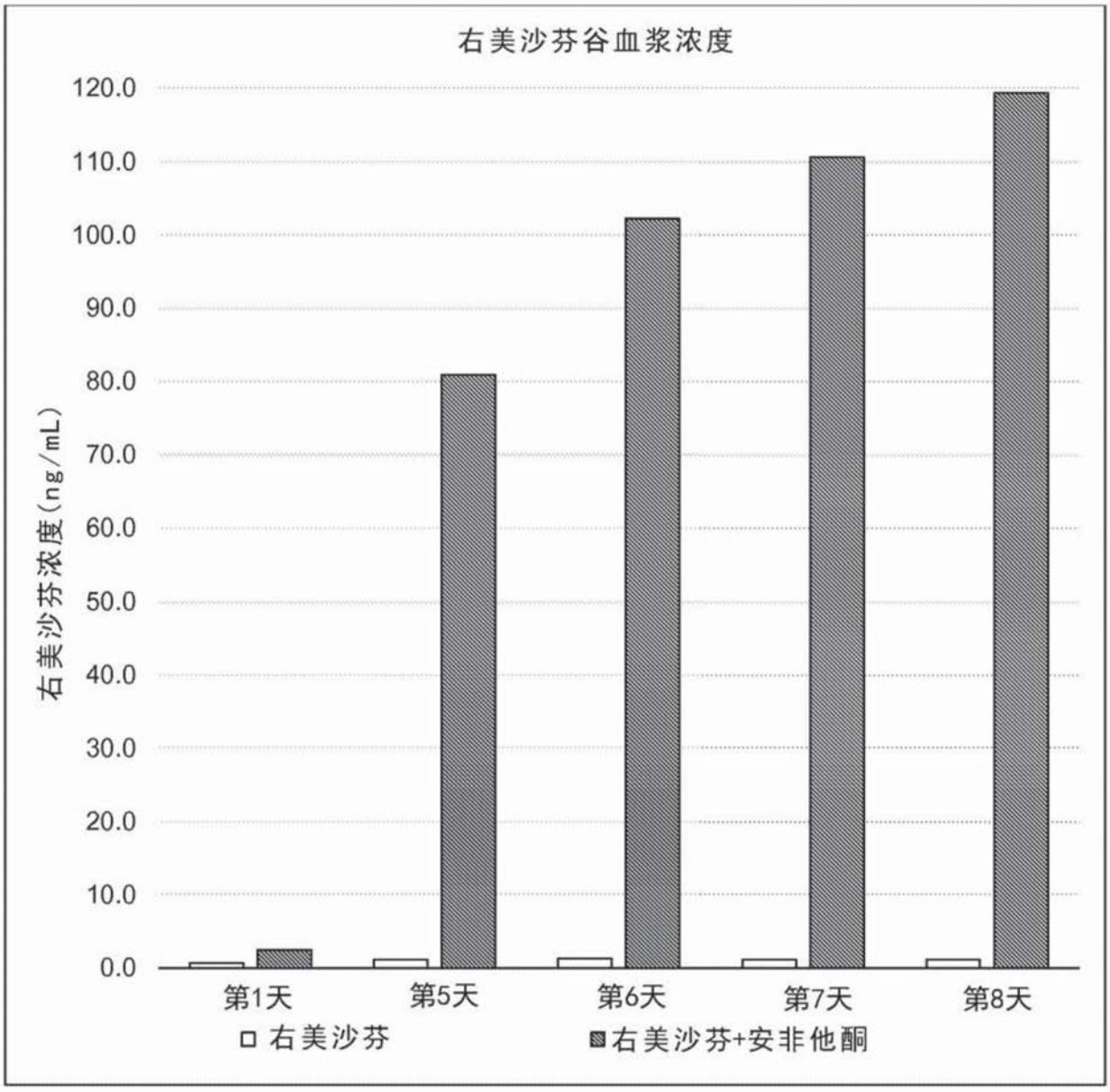

右美沙芬谷血浆浓度
120.0
110.0
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
右美沙芬浓度(ng/mL)
第1天
第5天
第6天
第7天
第8天
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图7

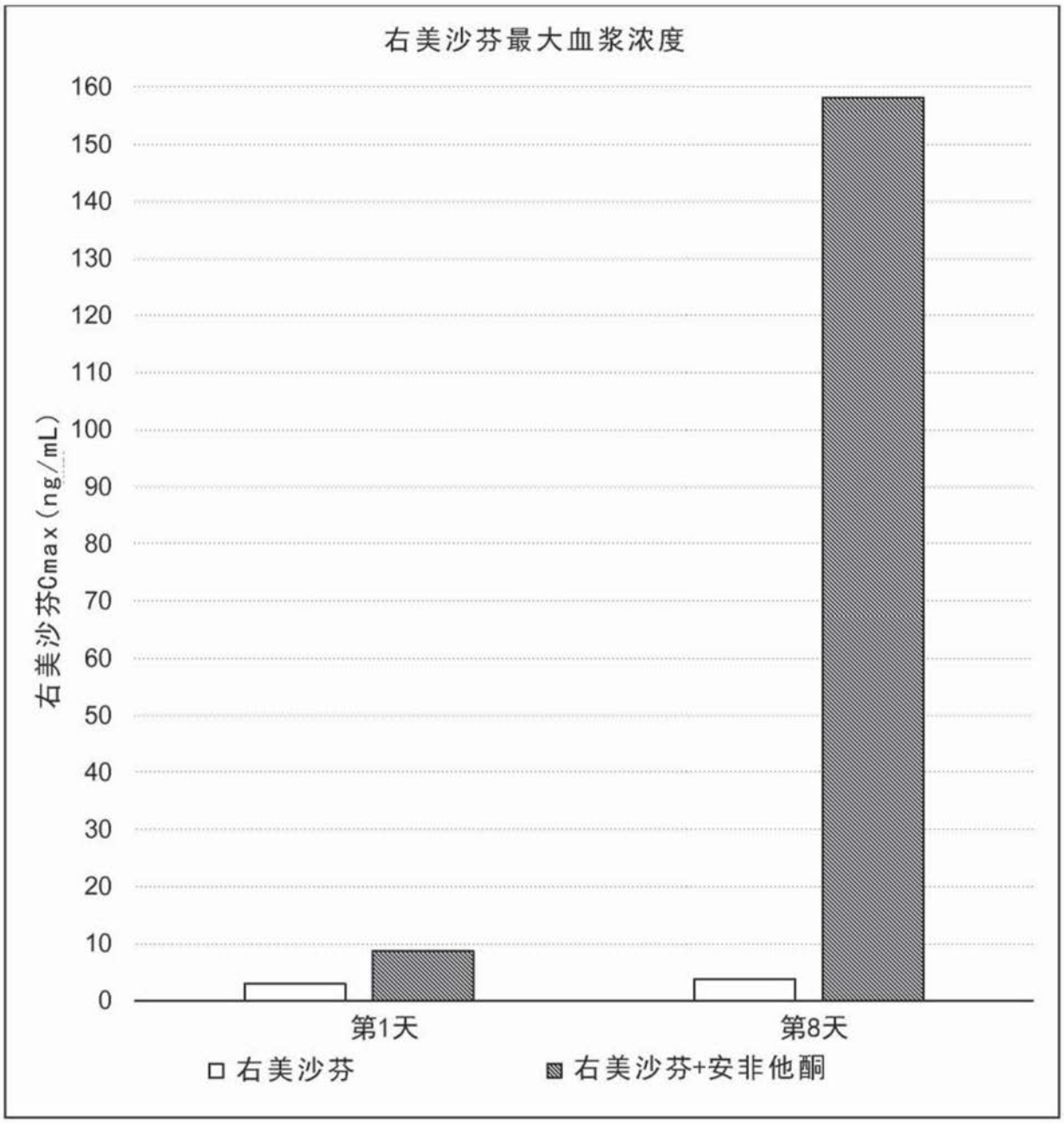

右美沙芬最大血浆浓度
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
右美沙芬Cmax(ng/mL)
第1天
第8天
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图8

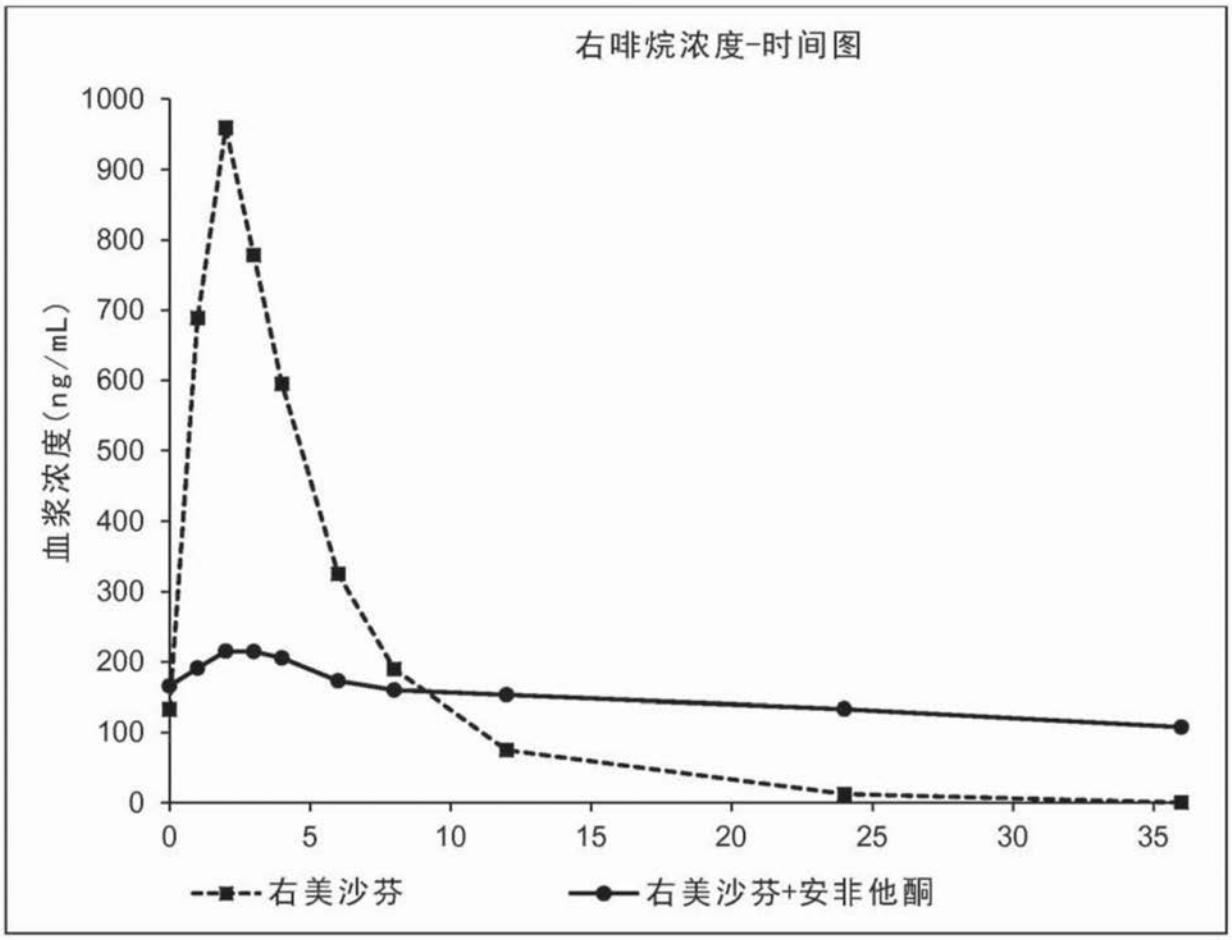

右啡烷浓度-时间图
血浆浓度(ng/mL)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
30
35
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图9

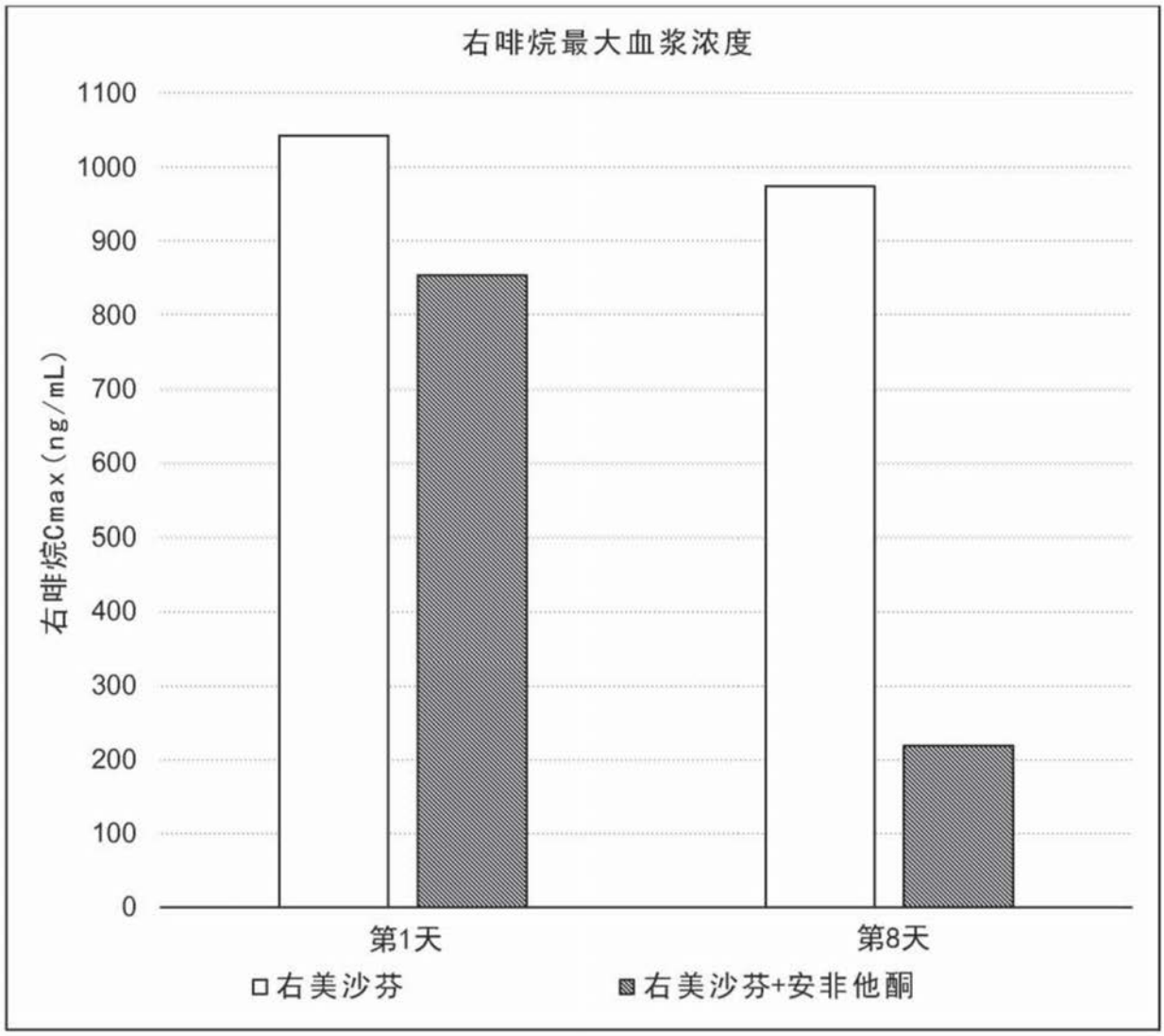

右啡烷最大血浆浓度
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
右啡烷Cmax(ng/mL)
第1天
第8天
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图10

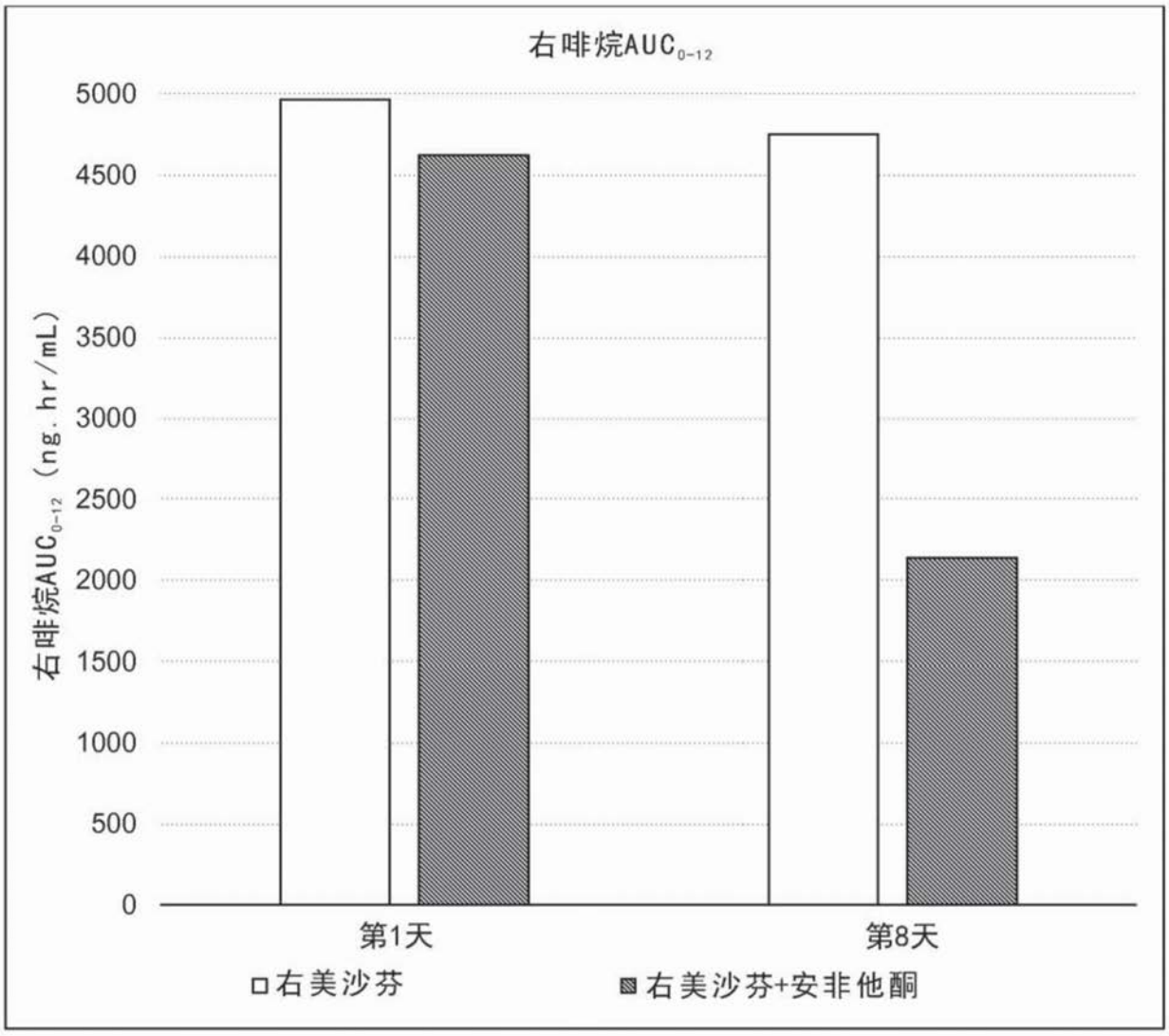

右啡烷AUC0-12
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
右啡烷AUC0-12 (ng.hr/mL)
第1天
第8天
右美沙芬
右美沙芬+安非他酮

图11

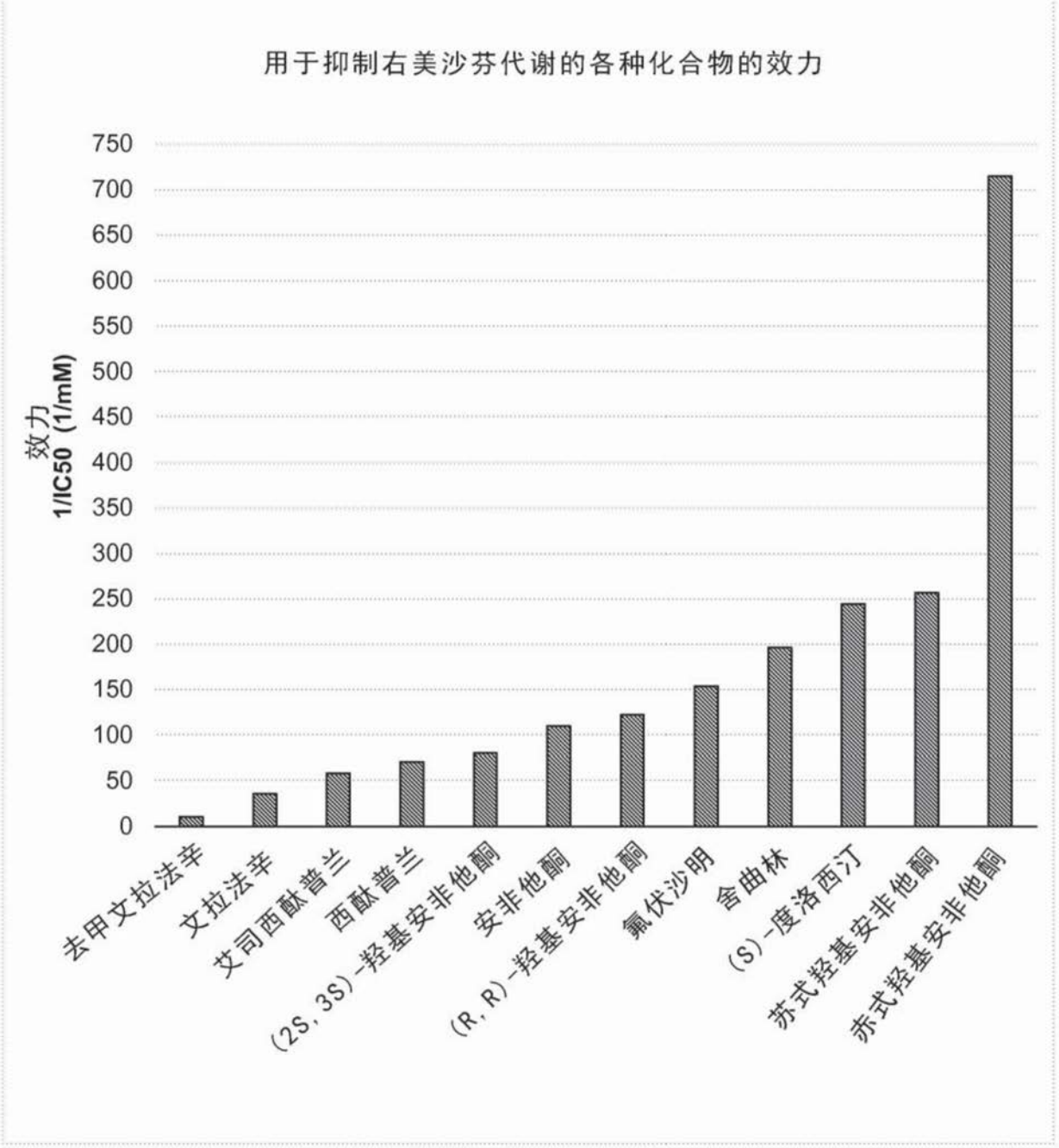

用于抑制右美沙芬代谢的各种化合物的效力
效力
1/IC50 (1/mM)
750
700
650
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
去甲文拉法辛
文拉法辛
艾司西酞普兰
西酞普兰
(2S,3S)-羟基安非他酮
安非他酮
(R,R)-羟基安非他酮
氟伏沙明
舍曲林
(S)-度洛西汀
苏式羟基安非他酮
赤式羟基安非他酮

图12