



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107249567 B

(45) 授权公告日 2021.08.03

(21) 申请号 201580073630.4

A61K 9/20 (2006.01)

(22) 申请日 2015.11.17

A61K 31/428 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 25/00 (2006.01)

申请公布号 CN 107249567 A

A61P 25/28 (2006.01)

(43) 申请公布日 2017.10.13

A61P 25/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/22 (2006.01)

62/083,094 2014.11.21 US

A61P 25/24 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/18 (2006.01)

2017.07.17

A61P 25/16 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 25/14 (2006.01)

PCT/US2015/061114 2015.11.17

A61P 1/02 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 1/08 (2006.01)

W02016/081472 EN 2016.05.26

A61P 1/10 (2006.01)

(73) 专利权人 拜尔哈文制药股份有限公司

A61P 1/12 (2006.01)

地址 美国康涅狄格州

A61P 1/14 (2006.01)

(72) 发明人 V·科里克 R·M·伯曼

(56) 对比文件

US 2010159007 A1, 2010.06.24

R·S·弗拉迪卡 A·萨利赫
D·于

US 2002004516 A1, 2002.01.10

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

Azza A. Mahmoud等.Fast relief from

代理人 陈桉

migraine attacks using fast-

disintegrating sublingual zolmitriptan
tablets.《Drug Development and Industrial
Pharmacy》.2012, 第38卷(第6期),

(51) Int.Cl.

审查员 杜正午

A61K 9/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书34页

A61K 9/08 (2006.01)

(54) 发明名称

利鲁唑的舌下给药

(57) 摘要

本发明公开了利鲁唑的舌下给药。具体而言,本发明提供了一种通过给药利鲁唑的舌下制剂以治疗神经精神障碍或症状的方法。此外,本发明公开了一种使用利鲁唑的舌下制剂缓解或减轻口腔疼痛的方法。

1. 一种冷冻干燥的药物组合物，其为片剂形式，所述片剂提供利鲁唑的舌下吸收，所述药物组合物包含药物有效量的利鲁唑或其药学上可接受的盐，

其中所述药物组合物在冻干前包括：

片剂胶粘剂，基于所述药物组合物在冻干前的总重量，所述片剂胶粘剂的量为1-10%；

作为填充剂的糖醇，其为甘露醇或山梨醇，基于所述药物组合物在冻干前的总重量，所述填充剂的量为2-4%；

作为增溶剂的多库酯钠，基于所述药物组合物在冻干前的总重量，所述增溶剂的量为0.01-0.5%；

利鲁唑，基于所述药物组合物在冻干前的总重量，利鲁唑的量为5-25%；以及
纯净水或去离子水。

2. 权利要求1的冷冻干燥的药物组合物，其还包括矫味剂，基于所述药物组合物在冻干前的总重量，所述矫味剂的量为0.1-1.0%。

3. 权利要求1的冷冻干燥的药物组合物，其还包括甜味剂，基于所述药物组合物在冻干前的总重量，所述甜味剂的量为0.1-1.0%。

4. 权利要求3的冷冻干燥的药物组合物，其中所述甜味剂包括三氯蔗糖。

5. 一种冷冻干燥的药物组合物，其为片剂形式，所述片剂提供利鲁唑的舌下吸收，所述药物组合物包含药物有效量的利鲁唑或其药学上可接受的盐，

其中所述药物组合物在冻干前包括片剂胶粘剂、填充剂、增溶剂、利鲁唑以及纯净水或去离子水，其中基于所述药物组合物在冻干前的总重量，所述片剂胶粘剂的量为1-10%；基于所述药物组合物在冻干前的总重量，所述填充剂的量为2-4%；基于所述药物组合物在冻干前的总重量，所述增溶剂的量为0.01-0.5%；基于所述药物组合物在冻干前的总重量，利鲁唑的量为5-25%；并且

其中所述片剂以35mg剂量提供的AUC为50mg剂量的口服片剂提供的AUC的180.84%、136.20%或110.28%，所述AUC分别是在给药后0.5小时、1小时或2小时测量的。

6. 权利要求1-5中任一项的冷冻干燥的药物组合物在制备用于治疗神经精神障碍或症状的药物中的用途。

7. 权利要求6的用途，其中所述神经精神障碍为DSM-5中的焦虑障碍、疼痛障碍、ALS、认知障碍、亨廷顿病、帕金森病、核上性麻痹、额颞叶痴呆、额颞叶变性、谵妄、阿尔茨海默病、阿尔茨海默病所致的轻度认知障碍、遗传性共济失调、抑郁、躁狂、注意缺陷障碍、药物成瘾、躁动、情感淡漠、创伤后应激障碍、易怒、抑制解除、学习障碍、记忆缺失、智力低下、雷特综合征、耳鸣、人格障碍、双相障碍、强迫障碍、进食障碍、品行障碍或其组合。

8. 权利要求6的用途，其中所述神经精神障碍为心境障碍、神经变性疾病、轻度认知障碍、共济失调、痴呆、焦虑或其组合。

9. 权利要求6的用途，其中所述神经精神障碍为精神病。

10. 权利要求6的用途，其中所述神经精神症状为焦虑、抑郁、应激、疲劳、恐慌感、害怕、不安、睡眠问题、手和/或脚冰冷或出汗、心境不稳、躁狂、注意力不集中、认知问题、强迫观念、强迫行为、反复行为、攻击、社交恐惧症或障碍、怯场、呼吸急促、心悸、不能平静、口干、手或脚麻木或刺痛感、恶心、肌肉紧张、眩晕、情感淡漠、欣快症、抑制解除、易怒、神志恍惚、肠易激、腹痛、腹泻、排便习惯改变、便秘或其组合。

11. 权利要求6的用途,其中所述神经精神症状为腹部气胀。
12. 权利要求6的用途,其中所述神经精神症状为腹气。
13. 权利要求6的用途,其中所述神经精神症状为腹胀。
14. 权利要求6的用途,其中所述神经精神症状为腹部不适。
15. 权利要求6的用途,其中所述冷冻干燥的药物组合物在给药后10分钟内产生快速治疗起效。
16. 权利要求6的用途,其中所述冷冻干燥的药物组合物与口服麻木最小或没有口服麻木相关,或所述口腔麻木在少于30分钟内消散。
17. 权利要求6的用途,其中与口服给药利鲁唑相关的利鲁唑的肝功能异常副作用被减弱。
18. 权利要求6的用途,其中所述冷冻干燥的药物组合物以50mg/天或低于50mg/天的剂量给药。
19. 权利要求6的用途,其中所述冷冻干燥的药物组合物以35mg/天或低于35mg/天的剂量给药。
20. 权利要求1-5中任一项的冷冻干燥的药物组合物在制备用于治疗口腔疼痛的药物中的用途。
21. 权利要求20的用途,其中所述口腔疼痛的治疗区域遍及整个口腔。
22. 权利要求20的用途,其中所述口腔疼痛的治疗区域遍及舌背、唇、颊区域、咽喉后部或其组合。
23. 权利要求20的用途,其中所治疗的口腔疼痛由感染、炎症、烧伤、割伤、牙痛、牙龈肿痛、牙箍、小型牙科手术、义齿刺激、口腔手术、神经系统障碍、粘膜障碍、口腔溃疡、化学治疗剂或其组合引起。

利鲁唑的舌下给药

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请是2014年11月21日提交的美国临时申请序列号62/083,094的部分继续申请,将其公开内容全部并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及利鲁唑(riluzole)的舌下给药以及使用利鲁唑的舌下制剂的方法。

背景技术

[0004] 利鲁唑(6-(三氟甲氧基)苯并噻唑-2-胺)为已被用于治疗肌萎缩侧索硬化症(ALS)的药物。最近,利鲁唑已被证明有其它临床益处。例如,利鲁唑以100mg总剂量的剂量每天口服给药两次,可减轻或治疗神经精神疾病症状和病症,诸如心境障碍、焦虑性障碍、难治性抑郁症、强迫性焦虑等。

[0005] 然而,经由当前口服给药此类治疗性神经精神性效果直到给药后许多天,或直至多周,且在100mg/天的剂量才明显。当前口服给药受到溶解性差、可变性吸收、不期望的耐受性(包括肝功能异常增加和需要高剂量的广泛首过代谢)限制。尽管被批准用于ALS,利鲁唑在神经精神病症中被广泛研究且市售超过20年,利鲁唑的临床不良影响还没有被克服且已限制其使用。药物本身的固有性质教导远离舌下给药利鲁唑。利鲁唑在水中具有非常低的溶解度、不良的口腔适口性、pH依赖性的化学稳定性,和遍布整个口腔的强烈以及持久性麻木或灼烧感。旨在减少这些不期望的效果的技术,诸如使用螯合剂,将仅便于口服吞咽和胃吸收,而不是导致舌下吸收。利鲁唑的新颖给药及其效果均尚未解决,以改善治疗用途,特别是在神经精神治疗中,或削弱不期望的不良效果。进一步教导远离使用舌下利鲁唑的是,给药舌下途径已被限制在递送微克至高达10mg范围的剂量。

[0006] 因此,需要用于延长的治疗和临床用途的给药利鲁唑的替代途径。

发明内容

[0007] 本发明提供:1)向有此需要的受试者特别是向人舌下给药利鲁唑的新颖方法,2)意料不到的低剂量的利鲁唑,其具有跨越疾病适应症的治疗效果包括期望的神经精神作用,和3)在舌下制剂中提供比利鲁唑的期望剂量更大的剂量的能力。

[0008] 本发明提供的舌下制剂包括有效量的利鲁唑或其药学上可接受的盐、溶剂化物、端基异构体(anomers)、对映异构体、水合物或前药。所述制剂对利鲁唑提供足够的溶解度,从而将以相对大剂量掺入到舌下制剂并舌下递送。所述制剂优选为改进的利鲁唑的口服崩解制剂。共混赋形剂,包括甘露醇和明胶,用水溶解,脱气,然后与活性药物成分(API),即利鲁唑混合,所述利鲁唑已经被单独研磨。API的粒径(D_{50})小于约2微米。混合物通过快速冷冻冻干,然后冷冻干燥。所述制剂具有良好的适口性。

[0009] 在另一方面,本发明提供了一种通过给药舌下制剂治疗受试者的疾病的方法。所述方法包括提供使用本申请所述方法制备的具有有效量的利鲁唑或药学上可接受的盐、溶

剂化物、端基异构体、对映异构体、水合物或前药的舌下制剂制成，并且向受试者给药所述制剂以治疗疾病状态。利鲁唑优选以每天一次模式递送，但如果需要的话，也可使用每天两次或更多次剂量递送。

[0010] 所述受试者可为人。

[0011] 所述疾病可为神经精神障碍或症状(neuropsychiatric disorder)。具体而言，所述神经精神障碍可为DSM-5中的焦虑障碍、广泛性焦虑症、惊恐障碍、社交焦虑、心境障碍、认知障碍、精神分裂症、痴呆、躁动(agitation)、情感淡漠(apathy)、焦虑、精神病、创伤后应激障碍、易怒(irritability)、抑制解除(disinhibition)、学习障碍、记忆缺失、人格障碍、双相障碍、强迫障碍、自闭症、雷特综合征、进食障碍、品行障碍和/或其组合。所述疾病状态还可包括神经变性疾病、疼痛障碍、ALS、小脑性共济失调、其它共济失调、亨廷顿病、帕金森病、核上性麻痹、额颞叶痴呆、额颞叶变性、谵妄、阿尔茨海默病、轻度认知障碍、阿尔茨海默病所致的轻度认知障碍、药物成瘾、耳鸣和智力低下。

[0012] 此外，所述神经精神症状可为焦虑、抑郁、应激、疲劳、恐慌感、害怕、不安、睡眠问题，手和/或脚冰冷或出汗、心境不稳(mood liability)、躁狂、注意力不集中(impaired concentration or attention)、认知问题、强迫观念、强迫行为、反复行为、攻击、社交恐惧症或障碍、怯场、呼吸急促、心悸、不能平静(inability to be still and calm)、口干、手或脚麻木或刺痛感、恶心、肌肉紧张、眩晕、情感淡漠、欣快症(elation)、抑制解除(disinhibition)、易怒、神志恍惚、肠易激、腹痛、腹部不适、腹泻、排便习惯改变、腹部气胀、腹气、腹胀、便秘或其组合。

[0013] 用于本发明的舌下制剂以实现较低治疗剂量的利鲁唑的有效量可少于口服给药的利鲁唑的量。此外，利鲁唑的舌下制剂的有效剂量可为口服给药的利鲁唑的约1%至95%。

[0014] 利鲁唑的舌下制剂可在数分钟内产生快速治疗起效或比口服吞咽更快的起效。此外，利鲁唑的舌下制剂与口服麻木最小或没有口服麻木相关。适口性(palatability)依然良好同时仍引起舌下吸收。

[0015] 根据本发明，通过给药舌下制剂治疗受试者的疾病的方法可减轻与口服给药利鲁唑相关的利鲁唑的副作用，包括减弱肝功能异常。根据本发明，通过给药舌下制剂治疗受试者的疾病的方法可减少引起治疗效果必需的总药物载量。较低舌下剂量的制剂可实现与更高口服剂量相比类似的效果，或者甚至实现与更高口服剂量相比增强的效果。

[0016] 用于治疗神经精神障碍或症状的制剂可以或低于200mg/天、以或低于约150mg/天、以或低于约100mg/天、以或低于约70mg/天、以或低于约60mg/天、以或低于约50mg/天、以或低于约42.5mg/天、以或低于约37.5mg/天、以或低于约35mg/天、以或低于约20mg/天、以或低于约17.5mg/天、以或低于约15mg/天、以或低于约10mg/天、以或低于约5mg/天、或以或低于约1mg/天给药。

[0017] 根据本发明的方法，治疗效应可在给药后约30分钟内、在给药后约20分钟内、在给药后约15分钟内、在给药后约10分钟内、在给药后约5分钟内、在给药后约4分钟内、在给药后约3分钟内、在给药后约2分钟内、或在给药后约1分钟内开始。

[0018] 通过给药舌下制剂治疗受试者的疾病的的方法可进一步包括使用包括利鲁唑前药的舌下制剂，这可有助于最小化与利鲁唑相关联的感觉异常或麻木。

[0019] 在另一方面,本发明提供了一种缓解或减轻受试者的口腔疼痛的方法。所述方法可包括在口腔中给药有效量的利鲁唑或其药学上可接受的盐、溶剂化物、端基异构体、水合物或前药。可选择地,本发明提供了一种通过给药舌下制剂缓解或减轻受试者的口腔疼痛的方法,所述舌下制剂包含有效量的利鲁唑或药学上可接受的盐、溶剂化物、端基异构体、水合物或前药。

[0020] 虽然舌下制剂可引起麻木或感觉异常,但是该效果通常是微不足道且良好耐受的。

[0021] 口腔疼痛的治疗区域可遍布整个口腔,包括舌背 (upper surface of the tongue)、唇、颊区域、咽喉后部、整个口腔或其组合。此外,治疗的口腔疼痛由感染、炎症、烧伤、割伤、牙痛、牙龈肿痛、口溃疡、牙箍、小型牙科手术、义齿刺激、口腔手术、神经系统障碍、粘膜障碍、口腔溃疡、化学治疗剂或其组合引起。

[0022] 治疗效应在给药后约30分钟内、给药后20分钟内、在给药后约15分钟内、给药后约10分钟内、在给药后约5分钟内、在给药后约4分钟内、在给药后约3分钟内、在给药后约2分钟内、或在给药后约1分钟内开始。

[0023] 用于治疗口腔疼痛的舌下制剂可以或低于约200mg/天、以或低于约100mg/天、以或低于约70mg/天、以或低于约50mg/天、以或低于约42.5mg/天、以或低于约37.5mg mg/天、以或低于约35mg/天、以或低于约20mg/天、以或低于约15mg/天、以或低于约10mg/天、或以或低于约5mg/天给药。

[0024] 根据各种示例性实施方案,所述舌下制剂可具有比口服给药的利鲁唑更大的 C_{max} 或更大剂量标准化的 C_{max} ,从而提供治疗学有益效果。此外,本发明的舌下制剂可具有比口服给药的利鲁唑更小或更早的 T_{max} ,从而提供治疗学有益效果。此外,所述舌下制剂可具有比口服给药的利鲁唑更大的AUC/毫克。更大的AUC/毫克可在部分AUC_{0-0.5h}、AUC_{0-1h}、AUC_{0-2h}、AUC_{0-12h}、AUCo-t或AUCo-inf测量。

[0025] 本发明还提供了一种治疗肠易激综合征的舌下或持续释放的制剂,其可包含有效量的利鲁唑或其药学上可接受的盐、溶剂化物、端基异构体、对映异构体、水合物或前药。本发明提供了一种舌下或持续释放制剂,其可包含有效量的利鲁唑或其药学上可接受的盐、溶剂化物、端基异构体、对映异构体、水合物或前药,以治疗癌症,诸如神经胶质瘤、成胶质细胞瘤或黑素瘤。本发明还提供了一种舌下或持续释放制剂,其可包含有效量的利鲁唑或其药学上可接受的盐、溶剂化物、端基异构体、对映异构体、水合物或其前药,以与免疫疗法(包括单独使用或与疫苗、抗-PD-1、抗-PDL1、抗-CTLA4或其它免疫疗法或检查点抑制剂组合,所述抑制剂靶向包括:CTLA4,即细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4;Ig,免疫球蛋白;LAG-3,即淋巴细胞激活基因3;mAb,即单克隆抗体;PD1,即程序性细胞死亡蛋白1;PDL,即PD-1配体;TIM3,即T细胞膜蛋白3;CD40L;A2aR,即腺苷A2a受体;B7RP-1,即B7相关蛋白-1;BTLA,即B和T淋巴细胞衰减蛋白;GAL9,即半乳糖凝集素9;HVEM,即疱疹病毒进入介导物;ICOS,即诱导性T细胞共刺激物;IL,白细胞介素;KIR,即杀伤细胞免疫球蛋白样受体;LAG-3,即淋巴细胞激活基因3;PD1,即细胞程序性死亡蛋白1;PDL,即PD1配体;TGF β ,即转化生长因子- β ;TIM3,即T细胞膜蛋白3;CD27)组合治疗癌症。

[0026] 本发明的其它方面如本申请所披露。

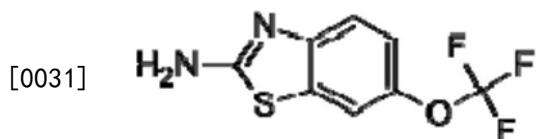
具体实施方式

[0027] 以下的详细描述将有助于本领域技术人员实践本发明。本领域普通技术人员可在本申请所述的实施方案中进行修改和变化,而不脱离本公开的精神或范围。除非另有说明,否则所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。说明书中使用的术语仅是为了描述具体实施方案,而不意欲为限制性的。将本申请提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献以引用的方式明确地整体引入本申请作为参考。

[0028] 以下术语用于描述本发明。在本申请没有特别定义术语的情况下,在描述本发明的上下文中,该术语被给予本领域普通技术人员应用该术语所公认的含义。

[0029] 除非上下文另外清楚地指示,否则本申请和所附权利要求中使用的冠词“一”和“一个或一种”是指一个(种)或多于一个(种)(即,指至少一个(种))语法上的客体。通过举例的方式,“一个元件”意指一个元件或多于一个元件。

[0030] 本申请使用的术语“利鲁唑”是指当具有如下化学结构的药物。目前它在市场可以 RILUTEK® 得到。术语“利鲁唑”还指其所有前药、对映异构体或衍生物及其药学上可接受的盐。



[0032] 6- (三氟甲氧基) 苯并噻唑-2-胺

[0033] 本申请使用的术语“舌下给药”是指通过将化学试剂或药物置于受试者的舌下进行给药的途径。

[0034] 本申请使用的术语“前药”,是可以一种改变的或不太有活性(less active)形式给药的药物的前体。可通过水解或其它代谢途径将前药转化成生理环境中的活性药物。

[0035] 术语“利鲁唑前药”是指其内部已被修饰的利鲁唑的衍生物化合物。利鲁唑前药也可称指被身体代谢成利鲁唑的活性形式的化合物。

[0036] 本申请使用的术语“ALS”意指肌萎缩性侧索硬化。

[0037] 本申请使用的术语“神经精神障碍”是一种与神经系统相关的精神或神经障碍。例如,所述神经精神障碍可包括焦虑障碍、心境障碍、神经变性疾病、神经发育障碍、自闭症、广泛性发育障碍、疼痛障碍、神经性疼痛、ALS、认知障碍、亨廷顿病、帕金森病、核上性麻痹、额颞叶痴呆、额颞叶变性、谵妄、阿尔茨海默病、轻度认知障碍、阿尔茨海默病所致的轻度认知障碍、抑郁、躁狂、注意缺陷障碍、药物成瘾、痴呆、躁动、情感淡漠、焦虑、精神病、创伤后应激障碍、易怒、抑制解除、学习障碍、记忆缺失、智力低下、痴呆、人格障碍、双相障碍、双相抑郁、广泛性焦虑症、恐慌症、强迫障碍、拔毛癖、进食障碍等。更具体而言,神经精神障碍包括那些列于精神障碍诊断与统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (美国精神病学协会(American Psychiatric Association),第5版) 的那些:神经发育障碍、智力残疾、智力残疾(智力发育障碍)、整体发育迟缓、未指定的智力残疾(智力发育障碍)、交流障碍、语言障碍、语音障碍、儿童期初发型流畅性障碍(口吃)、社交(实际的)交流障碍、未指定的沟通障碍、自闭症系列障碍、雷特综合征、注意缺陷多动障碍(ADHD)、未指定的注意缺陷/多动症、具体学习障碍、运动障碍、发育协调障碍、刻板性运动障碍、抽动障碍、妥瑞症、持久性(慢性)运动或发声抽动障碍、临时性抽动障碍、其它指定的

抽动障碍、未指定的抽动障碍、其它神经发育障碍、未指定的神经发育障碍、精神分裂症系列和其它精神病性障碍、妄想性障碍、短时精神病性障碍、精神分裂症样障碍、精神分裂症、分裂情感性障碍、与精神分裂症的主要症状同时出现的重度抑郁或躁狂性心境障碍、物质/药物诱导的精神病性障碍、其它身体状况所致精神病性精神障碍、紧张症、其它指定的精神分裂症系列障碍和其它精神病性障碍、未指定的精神分裂症系列障碍和其它精神病性障碍、双相和相关障碍、焦虑症、强迫观念与行为障碍和相关障碍、创伤和应激相关障碍、反应性依恋障碍、抑制解除性社交障碍、创伤后应激障碍、急性应激障碍、适应障碍、其它指定的应激和创伤相关障碍、未指定的创伤和应激相关障碍、分离性障碍、分离性身份识别障碍、分离性遗忘症、人格解体/现实解体障碍、躯体症状障碍、大便失禁、其它排便障碍、DSM-5中的破坏性、冲动控制和行为障碍、对立违抗性障碍、间歇性爆发性障碍、行为障碍、其它指定的破坏性、品行障碍、未指定的破坏性和品行障碍、物质相关和成瘾障碍、物质相关障碍、酒精相关障碍、酒精滥用失常(use disorder)、酒精戒断、大麻相关障碍、大麻滥用失常、赌博障碍、A类人格障碍、偏执型人格障碍、分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、B类人格障碍、反社会型人格障碍、边缘型人格障碍、表演型人格障碍、自恋型人格障碍、C类人格障碍、回避型人格障碍、依赖型人格障碍、强迫型人格障碍、性心理障碍。

[0038] 术语“DSM”是指由美国精神病学协会(APA)的分类和诊断工具提供的精神障碍诊断与统计手册。精神障碍诊断与统计手册，第5版(称为DSM-5或DSM-V-5)更新于2013年且DSM-V的示例性障碍列于附录A。另外，DSM-V具有包括表示障碍、病症和问题的大类和亚诊断(subdiagnose)的结构。

[0039] “神经精神障碍”还可包括神经变性或神经学障碍，包括阿尔茨海默病、痴呆、血管性痴呆、混合性痴呆、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、假性延髓情绪、阿尔茨海默病中的躁动、小脑性共济失调、遗传性共济失调、多发性硬化、进行性核上性麻痹、疼痛障碍、神经性疼痛、神经病、中风、癫痫发作(seizure)、脆性X染色体综合征(Fragile X)、耳鸣和类似病症。

[0040] 所述神经精神症状可包括焦虑、抑郁、应激、疲劳、恐慌感、害怕、不安、睡眠问题、手和/或脚冰冷或出汗、呼吸急促、心悸、社交恐惧症，公开演讲恐惧、不能平静、口干、手或脚麻木或刺痛感、恶心、肌肉紧张、眩晕、情感淡漠、欣快症、抑制解除、易怒、神志恍惚等。另外，神经精神症状可包括：妄想、幻觉、思维或言语障碍(disorganized thinking or speech)、焦点话题错乱或联想松弛(derailment of focal topic or loose associations)、不连贯、严重紊乱或异常的运动行为(包括紧张症)、阴性症状-降低情感表达、意志缺乏、失语症、快感缺乏、无社会性、运动障碍(包括迟发性运动障碍)、快感缺乏和病理性心境恶劣、愤怒和攻击，或解离的症状，或这些症状的一些组合。

[0041] 所治疗的其它障碍可包括癌症(包括急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、肾上腺皮质癌、儿童癌症、AIDS相关癌症、卡波西肉瘤、AIDS相关淋巴瘤、原发性CNS淋巴瘤、肛门癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤、基底细胞癌、皮肤癌(非黑色素瘤)、胆道癌、膀胱癌、骨癌、尤文肉瘤肿瘤家族、骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤、脑干胶质瘤、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、类癌肿瘤、胃肠癌、心脏肿瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、胆管癌、脊索瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病

(CML)、慢性骨髓增生性肿瘤、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿和塞扎里综合征、原位导管癌(DCIS)、胚胎肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、成感觉神经细胞瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、眼癌、眼内黑素瘤、成视网膜细胞瘤、输卵管癌、骨的恶性纤维组织细胞瘤、骨肉瘤、胆囊癌、胃(胃部)癌、胃肠类癌肿瘤、胃肠道间质肿瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、卵巢癌、睾丸癌、妊娠滋养细胞病、胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、肝细胞癌(肝癌)、朗格汉斯细胞组织细胞增多症(Histiocytosis)、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、胰岛细胞肿瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、卡波西肉瘤、肾脏癌、肾细胞癌、威尔姆斯肿瘤、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、喉癌、白血病、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、毛细胞癌、唇癌和口腔癌、肝癌(原发性)、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、男性乳腺癌、黑素瘤、默克尔细胞癌、间皮瘤、隐匿性原发性转移性鳞状颈癌(Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary)、牵涉NUT基因的中线道癌(Midline Tract Carcinoma Involving NUT Gene)、口癌、多发性内分泌肿瘤综合征、多发性骨髓瘤/血浆细胞肿瘤、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML)、骨髓瘤、多发性骨髓增生性肿瘤、鼻腔癌和鼻旁窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌(Oral Cancer)、口腔癌(Oral Cavity Cancer)、唇癌和口咽癌、骨肉瘤和骨的恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、低恶性潜在肿瘤、胰腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤(胰岛细胞肿瘤)、乳头状瘤、副神经节瘤、鼻旁窦癌和鼻腔癌、甲状腺旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、垂体肿瘤、血浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺胚细胞瘤、妊娠和乳腺癌、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾脏)癌、肾盂和输尿管癌、过渡细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、横纹肌肉瘤、子宫癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、隐匿性原发性、转移性鳞状颈癌、胃部(胃)癌、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、未知原发性肾盂和输尿管的过渡细胞癌、输尿管和肾盂癌、过渡细胞癌、尿道癌、子宫癌、子宫内膜、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、威尔姆斯肿瘤。

[0042] 本申请使用的术语“治疗”包括对受试者或具体而言人的病症或疾病的任何治疗，并且可包括：(i) 在可能易于发生所述疾病但尚未被诊断为患有所述疾病的受试者中防止所述疾病或病症发生；(ii) 抑制所述疾病或病症，即阻止其发展；减轻所述疾病或病症，即导致病症消退；或(iii) 改善或减轻所述疾病引起的病症，即所述疾病的症状。本申请使用的“治疗”可与其它标准疗法组合或单独使用。

[0043] 术语“有效(的)”用于描述在其预期用途的上下文中使用时化合物、组合物或组分的量实现预期的结果。

[0044] 术语“有效量”是指当给药于需要此类治疗的受试者时，足以实现如本申请定义的治疗的量。所述有效量将根据所治疗的受试者和疾病状态、痛苦的严重程度和给药方式而变化，并且可由本领域普通技术人员常规确定。

[0045] 适用时，术语“药学上可接受的盐”在整个说明书中用于描述本申请所述的一种或多种化合物或前药的盐形式，其用于增加化合物在患者的胃肠道的胃液或胃肠液中的溶解度以促进化合物的溶解和生物利用度。适用时，药学上可接受的盐包括衍生自药学上可接

受的无机碱或有机碱和酸的那些盐。合适的盐包括衍生自碱金属(诸如钾和钠)、碱土金属(诸如钙、镁和铵盐)以及制药领域公知的许多其它酸和碱的那些。作为本发明磷酸盐的中和盐,特别优选钠盐和钾盐。在优选的实施方案中,本说明书提供本申请所述的经修饰肽的药学上可接受的盐,其保留母体化合物的生物学效力和性质,并且其作为给药剂量不具有生物学或其它方面的有害作用。由于分别存在氨基和羧基,本发明化合物能够形成酸盐和碱盐两者。

[0046] 本申请使用的术语“ C_{\max} ”是指在给药第一剂量和给药第二剂量之间的受试者的血液、血清、特定化的隔室或测试区域中药物的最大浓度。如果指定,术语 C_{\max} 还可指的是剂量标准化比率。

[0047] 本申请使用的术语“ T_{\max} ”是指当在受试者的血液、血清、特定化的隔室或测试区域中达到最大浓度(C_{\max})时药物给药后的时间或期间。

[0048] 如本申请所用,术语“AUC”(曲线下面积)是指吸收或暴露于受试者的药物的总量。通常,AUC可从数学方法在受试者随着时间直到浓度可忽略的药物浓度的图中获得。术语“AUC”(曲线下面积)还可指的是特定时间间隔的部分AUC(可能是在较早的时间间隔增加AUC的舌下吸收的情况)。

[0049] 利鲁唑的舌下制剂

[0050] 本发明涉及利鲁唑的舌下制剂。所述舌下制剂可以有效量向有此需要的受试者给药。所述受试者可为动物或人。

[0051] 根据本发明,利鲁唑或其药学上可接受的盐可配制成适于舌下给药的药物组合物。

[0052] 利鲁唑及其药学上可接受的盐可使用本领域公知的药学上可接受的载体配制成适于舌下或口腔给药的剂型。此类载体使得用于舌下给药的利鲁唑能够配制成剂型,诸如片剂、粉剂、丸剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮剂等,用于待治疗对象的舌下吸收。这些载体可选自,但不限于,糖、淀粉、纤维素及其衍生物、麦芽、明胶、滑石、硫酸钙、植物油、合成油、多元醇、海藻酸、磷酸盐缓冲溶液、乳化剂、等渗盐水、无热原的水及其组合。具体而言,任何形式的物质,如果容易溶解在唾液中,可被接受进行舌下给药。

[0053] 舌下给药的化学药剂或药物可通过舌下的粘膜扩散到毛细血管中,然后进入受试者的静脉循环。因此,舌下给药与口服给药相比可具有允许直接或更快进入静脉循环的优点,而没有在胃肠道中降解、在肝脏中通过药物代谢改变的风险等。市场上有多种设计用于舌下给药的药物。利鲁唑通常用于治疗肌萎缩性侧索硬化(ALS)。然而,已经发现了其它用途,具体而言,将利鲁唑或利鲁唑的前药或其药学上可接受的盐进行舌下给药以治疗神经精神障碍。舌下给药也可用于其它神经精神障碍或缓解或减轻疼痛。在一些情况下,优选的效果是作用于口腔疼痛。

[0054] 药物组合物可包含经批准的药物成分,即利鲁唑,其有效量达到其预期目的。例如,舌下给药于受试者的利鲁唑的剂量应足以在受试者中随时间提供有益的响应,诸如症状减轻。

[0055] 待给药的利鲁唑的量可取决于待治疗的受试者,包括其年龄、性别、体重和一般健康状况。对此,用于给药的药剂的精确量将取决于医师的判断。在确定用于治疗或减轻与神经精神症状和障碍相关的病症时所给药的利鲁唑的有效量时,医师可评价临床因素,包括

障碍的症状严重程度或进展。在一些情况下，利鲁唑可期望被快速吸收。无论如何，本领域技术人员可容易地确定本发明的化学药剂的合适剂量。

[0056] 药物组合物还包括其它药学上可接受的载体和/或赋形剂，诸如粘合剂、润滑剂、稀释剂、包衣、崩解剂、阻隔层组分、助流剂、着色剂、溶解度增强剂、胶凝剂、填充剂、蛋白质、辅助因子、乳化剂、增溶剂、悬浮剂及其混合物。本领域技术人员应当知道根据本发明的制剂中可包括何种其它药学上可接受的载体和/或赋形剂。赋形剂的选择将取决于组合物的特征和制剂中其它药理活性化合物的性质。适当的赋形剂是本领域技术人员已知的(参见Handbook Of Pharmaceutical Excipients, 第5版, 2005Rowe等编辑., McGraw Hill), 并且适当的赋形剂已被用于产生具有意料不到的性质的新颖舌下制剂。

[0057] 此外, 用于舌下使用的药物组合物可通过将经批准的药物成分(即利鲁唑)与其它赋形剂组合, 任选加工以获得剂型, 诸如片剂、粉剂、丸剂、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、浆液、悬浮剂等, 用于待治疗受试者的舌下吸收。合适的赋形剂可为, 但不限于, 填充剂, 诸如糖, 包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇; 纤维素制品, 诸如如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要, 也可组合崩解剂, 并且示例性的崩解剂可为, 但不限于, 交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐, 诸如藻酸钠。组合物可通过任何药学方法制备, 但是所有方法均包括将一种或多种如上所述的化学成分与构成一种或多种必需成分的载体结合的步骤。通常, 本发明的药物组合物可以本领域已知的常规方法制备, 例如借助于常规混合、溶解、制粒、糖锭制备、研磨、乳化、包封、包埋、冻干过程等。

[0058] 本发明的舌下制剂可以制备成口服溶解或崩解片剂(ODT)的形式。本申请使用的ODT可以通过将利鲁唑与水溶性稀释剂混合并压制成片剂来制备。可使用适当赋形剂制备包含利鲁唑的悬浮液, 并可将利鲁唑悬浮液分配到泡罩包装中并冷冻干燥。可用于制备利鲁唑ODT的示例性冷冻干燥制备平台是ZYDIS® (Catalent, Somerset, NJ, USA) 制剂。具体而言, 将包括水在内的赋形剂共混, 并将利鲁唑分别研磨成一定大小并与赋形剂混合。然后通过快速冷冻和冷冻干燥将悬浮液进行冻干。可使用制备ODT的其它方法, 而没有任何限制, 并且一般方法的详细描述, 例如公开于在美国专利第5,631,023号; 第5,837,287号; 第6,149,938号; 第6,212,791号; 第6,284,270号; 第6,316,029号; 第6,465,010号; 第6,471,992号; 第6,471,992号; 第6,509,040号; 第6,814,978号; 第6,908,626号; 第6,908,626号; 第6,982,251号; 第7,282,217号; 第7,425,341号; 第7,939,105号; 第7,993,674号; 第8,048,449号; 第8,127,516号; 第8,158,152号; 第8,221,480号; 第8,256,233号; 和第8,313,768号, 通过引用将其各自整体并入本申请。

[0059] 本发明的舌下制剂可包含利鲁唑或有效量的利鲁唑前药。利鲁唑前药可为利鲁唑的类似或活性较低的形式。当舌下给药时, 利鲁唑前药可具有改善的生理化学、生理药物动力学或治疗特征。口服或舌下给药时, 利鲁唑前药可能会减轻副作用。具体而言, 当口服或舌下给药利鲁唑时可出现的麻木或感觉异常可通过使用利鲁唑前药代替利鲁唑来减轻或消除。

[0060] 舌下配制的利鲁唑的临床或治疗效果可具有如通过标准测试参数测量的改善的药剂的药物动力学特征。当舌下给药利鲁唑时, 与相同剂量的口服给药的利鲁唑相比, 可提高药物的 T_{max} 、 C_{max} 和AUC。例如, 利鲁唑的舌下制剂可具有比口服给药的利鲁唑更大的 C_{max} ,

以提供治疗学有益效果。利鲁唑的舌下制剂可具有比口服给药的利鲁唑更早或更小的 T_{max} ，以提供治疗学有益效果，并且在一些情况下，具有更快速的治疗效果。可选择地，利鲁唑的舌下制剂可具有比口服给药的利鲁唑更大的AUC/毫克利鲁唑。

[0061] 治疗疾病的方法

[0062] 本发明还提供了一种治疗疾病的方法。所述方法包括向有此需要的受试者舌下给药有效量的利鲁唑或其药学上可接受的盐。

[0063] 鉴定需要此种治疗的对象可以是受试者或医护人员的判断，并且可以是主观(例如，意见)或客观(例如，可通过测试或诊断方法测量的)。所鉴定的受试者可为有此需要的动物或人，具体而言是人。此种治疗将适当地给药于患有所述疾病的受试者，具体而言是人。

[0064] 受试者可能罹患的疾病可为神经精神障碍或症状。示例性神经精神障碍可为焦虑障碍、心境障碍、神经变性疾病、疼痛障碍、ALS、认知障碍、亨廷顿病、帕金森病、核上性麻痹、额颞叶痴呆、额颞叶变性、谵妄、阿尔茨海默病、轻度认知障碍、阿尔茨海默病所致的轻度认知障碍、抑郁、躁狂、注意缺陷障碍、药物成瘾、痴呆、躁动、情感淡漠、焦虑、精神病、创伤后应激障碍、易怒、抑制解除、学习障碍、记忆缺失、智力低下、痴呆、人格障碍、双相障碍、强迫症、进食障碍等。示例性神经精神症状可为焦虑、抑郁、应激、疲劳、恐慌感、害怕、不安、睡眠问题、手和/或脚冰冷或出汗、呼吸急促、心悸、不能平静、口干、手或脚麻木或刺痛感、恶心、肌肉紧张、眩晕、情感淡漠、欣快症、抑制解除、易怒、神志恍惚或其组合。

[0065] 利鲁唑的有效量可通过治疗效果的程度来确定，诸如抗焦虑、抗抑郁、情绪稳定、应激复原(stress resilient)或应激缓解、抗疼痛效果或其组合。此外，利鲁唑的舌下给药的效果也可由预料不到和新颖的性质来表示，包括但不限于：a)与口服给药相比减弱或改善的副作用或耐受性曲线；b)治疗作用的快速起效；c)降低肝功能异常；d)与口服给药相比独特的药物动力学特征；e)与典型口服给药相比较低的治疗剂量；f)每天一次给药；和g)最小化或不存在口腔感觉异常或麻木。

[0066] 有效量将取决于待治疗的受试者和疾病状态、痛苦的严重程度和给药方式而变化，并且可由本领域普通技术人员常规确定。

[0067] 利鲁唑的治疗效果可能明显发生在其舌下给药后约几分钟至约一小时内。具体而言，所述治疗效果可在给药后约1分钟内、在约2分钟内、在约3分钟内、在约4分钟内、在约5分钟内、在约6分钟内、在约7分钟内、在约8分钟内、在约9分钟内、在约10分钟内、在约11分钟内、在约12分钟内、在约13分钟内、在约14分钟内、在约15分钟内、在约16分钟内、在约17分钟内、在约18分钟内、在约20分钟内、在约60分钟内、或在约90分钟内开始。

[0068] 利鲁唑舌下给药后其效果可维持约1小时，维持约2小时，维持约3小时，维持约4小时，维持约5小时，维持约6小时，维持约7小时，维持约8小时，维持约9小时，维持约10小时，维持约12小时，维持约14小时，维持约16小时，维持约18小时，维持约20小时，维持约22小时，维持约24小时，维持约2天，或维持约3天或更长。

[0069] 用于舌下给药的利鲁唑的有效量或剂量可小于口服给药的利鲁唑的有效量或剂量。具体而言，在利鲁唑的舌下给药中的有效剂量可为口服给药的利鲁唑的剂量的约1-95%。

[0070] 用于治疗神经精神障碍的舌下给药的利鲁唑或其药学上可接受的盐的有效量可

以或低于约200mg/天、以或低于约150mg/天、以或低于约100mg/天、以或低于约90mg/天、以或低于约80mg/天、以或低于约70mg/天、以或低于约60mg/天、以或低于约50mg/天、以或低于约40mg/天、以或低于约37.5mg/天、以或低于约35mg/天、以或低于约30mg/天、以或低于约20mg/天、以或低于约17.5mg/天、以或低于约15mg/天、以或低于约10mg/天、以或低于约9mg/天、以或低于约8mg/天、以或低于约7mg/天、以或低于约6mg/天、以或低于约5mg/天、以或低于约4mg/天、以或低于约3mg/天、以或低于约2mg/天、或以或低于约1mg/天给药。

[0071] 任选的给药频率包括每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每隔一天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每隔两周一次、每月一次或两次等。

[0072] 舌下配制和给药于神经精神障碍或症状的利鲁唑的临床或治疗效果可具有如通过标准测试参数测量的改善的药剂的药物动力学特征。当舌下给药利鲁唑时,与相同剂量的口服给药的利鲁唑相比,可改善药物的 T_{max} 、 C_{max} 或AUC。例如,利鲁唑的舌下给药可具有比口服给药的利鲁唑更大的 C_{max} ,以提供治疗学有益效果。利鲁唑的舌下制剂可具有比口服给药的利鲁唑更小的 T_{max} ,以提供治疗学有益效果。可选择地,利鲁唑的舌下给药可具有比口服给药的利鲁唑更大的AUC/毫克利鲁唑。

[0073] 在一些实施方案中,口服崩解制剂将是具有增强的药代动力学性质的可舌下给药或甚至口服分散然后吞咽的前药。

[0074] 用于口腔疼痛的舌下制剂

[0075] 本发明还包括一种向受试者舌下给药利鲁唑以产生其它期望效果的方法。

[0076] 本发明提供一种通过舌下给药利鲁唑以缓解或减轻口腔疼痛的方法。所述方法包括向有此需要的受试者给药具有有效量的利鲁唑的舌下制剂。在某些实施方案中,所述受试者可为动物或人。

[0077] 在某些实施方案中,舌下制剂可引起来自其沉积位点的麻木。麻木可能有效减轻或缓解口腔疼痛并蔓延到整个粘膜接触。麻木的程度可在受试者可耐受的范围内。

[0078] 口腔疼痛的治疗区域可遍布整个口腔,包括但不限于,舌背、唇、颊区域、咽喉后部、整个口腔等。治疗的口腔疼痛可由感染、病毒、炎症、烧伤、割伤、牙痛、牙龈肿痛、口溃疡、牙箍、小型牙科手术、义齿刺激、口腔手术、神经系统障碍、粘膜障碍引起或其它已知诱发疼痛性口腔溃疡的药物(诸如化学治疗剂)引起。

[0079] 减轻口腔疼痛的效果可发生在一分钟或约几分钟或约一小时内。具体而言,麻木可在给药后约1分钟内、在约2分钟内、在约3分钟内、在约4分钟内、在约5分钟内、在约6分钟内、在约7分钟内、在约8分钟内、在约9分钟内、在约10分钟内、在约11分钟内、在约12分钟内、在约13分钟内、在约14分钟内、在约15分钟内、在约16分钟内、在约17分钟内、或在约18分钟内、在约19分钟内、或在约20分钟内开始。

[0080] 缓解或减轻口腔疼痛的效果可在其舌下给药后维持约1小时,维持约2小时,维持约3小时,维持约4小时,维持约5小时,维持约6小时,维持约7小时,维持约8小时,维持约9小时,维持约10小时,维持约12小时,维持约14小时,维持约16小时,维持约18小时,维持约20小时,维持约22小时,维持约24小时,维持约2天,或维持约3天。

[0081] 缓解或减轻口腔疼痛的舌下给药的利鲁唑可以或低于约200mg/天、以或低于约150mg/天、以或低于约100mg/天、以或低于约90mg/天、以或低于约80mg/天、以或低于约70mg/天、以或低于约60mg/天、以或低于约50mg/天、以或低于约40mg/天、以或低于约35mg/

天、以或低于约30mg/天、以或低于约20mg/天、以或低于约17.5mg/天、以或低于约10mg/天、以或低于约9mg/天、以或低于约8mg/天、以或低于约7mg/天、以或低于约6mg/天、以或低于约5mg/天、以或低于约4mg/天、以或低于约3mg/天、以或低于约2mg/天、或以或低于约1mg/天给药。

[0082] 任选的给药频率包括每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每隔两周一次、每月一次或两次等。

[0083] 用于缓解或减轻口腔疼痛的制剂可包含有效量的利鲁唑及其药学上可接受的载体。药物组合物可配制成片剂、粉剂、丸剂、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、软膏剂、糖浆剂、浆液、悬浮剂等,以在治疗区域提供显著的吸收速率。可向药物组合物中添加另外的生物活性剂或其它药物,以有效且提高疼痛缓解效果。在一些实施方案中,所述制剂可局部给药于口腔或口腔粘膜。

[0084] 实施例

[0085] 以下实施例示例本发明,并非意欲限制本发明的范围。

[0086] 实施例1

[0087] 一名51岁男性四次服用利鲁唑。

[0088] (1) 使用口服给药的利鲁唑作为比较剂 (comparator)。将标准的50mg利鲁唑片(不是本发明的片剂)粉碎并给药至口腔中40秒以允许经粘膜和/或口服吸收。这不是舌下或含服给药。对神经精神学领域没有急性或慢性效果。更具体而言,对心情、焦虑或行为没有影响。注意到突出的口腔麻木。在第一分钟内,麻木感遍布整个口腔,包括舌背和唇,导致口周感觉异常。效果中等(moderate)并且在4分钟内达到峰值。效果持续长达80分钟。15分钟后效果开始下降,40分钟后被认为轻度(mild),80分钟后被认为最小。所有效果仅限于上述局部口腔感觉。

[0089] (2) 另外,进行本发明的制剂的第一次舌下给药。将大约70mg利鲁唑的舌下制剂置于受试者的舌下并牢固地保持在适当位置。出乎意料的是,受试者在舌下给药后不久就经历了急性精神促进效果。在自舌下给药约40分钟内,受试者经历了增强或改善情绪的感觉。受试者意识到幸福的感觉并传达出乐观的感觉,代表着基线情绪状态的变化。情绪状态变化估计持续至少4个小时。

[0090] 在舌下给药的1分钟内,舌头发生麻木,并且4分钟后,麻木蔓延在唇和喉咙后部。麻木在16分钟内达到中等水平,20分钟降至温和水平,并在接下来的一小时内完全消散。与先前描述的弥漫性口服粉碎给药相比,与舌下给药相关的麻木显著减弱。舌下制剂产生局部化的轻度且不令人讨厌的麻木(相对于更强烈、令人讨厌和广泛化的粉碎的利鲁唑片)。

[0091] (3) 改天进行第二次舌下给药。将约70mg利鲁唑舌下制剂置于受试者的舌下约95秒直到完全溶解。同样,受试者经历心情上的类似改善。受试者报告了乐观和幸福的感觉。这些感觉在40分钟达到高峰。25分钟后,受试者报告感觉放松(较不焦虑)并且警觉性水平提高。当晚受试者报告了睡眠状况改善和生动的梦。

[0092] 约4分钟后意识到舌和唇麻木,6分钟后达到高峰,伴有中度水平的麻木,然后逐渐下降至轻度水平约24分钟。在该时间点,口腔麻木被认为非常轻微至最小。再次,与粉碎的标准利鲁唑片剂的弥漫性口服给药相比,口服麻木减弱。未认识到镇静。

[0093] (4) 用较低剂量的舌下制剂尝试了第三次舌下给药。将约30mg利鲁唑舌下制剂置

于受试者的舌下。再次，观察到舌下利鲁唑给药的急性效果(25分钟内)，包括受试者感觉放松，具有幸福、乐观的感觉和警觉性。报告了与以前的舌下给药相似的口腔麻木，但与口服给药相比减弱。

[0094] 实施例2

[0095] 一名43岁的男性两次服用利鲁唑。

[0096] (1) 口服给药：将约50mg未粉碎的利鲁唑片剂(非本发明的制剂)置于受试者的舌上。但是立即应用后报告没有影响精神的作用，受试者报告了在整个口腔内快速传播的局部应用领域的麻木。麻木持续了20分钟。没有报道心情或行为感。麻木强烈且令人讨厌。

[0097] (2) 舌下给药：将约20mg利鲁唑舌下制剂置于受试者舌下约30秒。在约20分钟内，受试者报告了有益影响精神的作用的起效，包括感觉放松、平静和较不焦虑。受试者还报告了感觉警觉的感觉。这些影响精神的作用或感觉持续了约90分钟。受试者指出，他的胃肠道感到“平静”并且以前的胃部不适减轻。受试者报告当晚睡眠状况改善。

[0098] 在1分钟的应用中，受试者报告舌和口腔麻木在约7分钟达到高峰，具有中等效果。约18分钟后，麻木开始明显减轻，在24分钟减轻至非常温和。与该受试者的口服给药相比，与舌下给药相关的麻木被减弱。总体而言，与粉碎的标准利鲁唑(其强烈、令人讨厌、广泛化且适口性差)相比，麻木非常温和且不令人讨厌，具有良好适口性。

[0099] 实施例3

[0100] 一名50岁男性服用利鲁唑的舌下制剂。

[0101] 将约5mg利鲁唑的舌下制剂置于受试者的舌下约20秒，直到制剂完全溶解。再次，在接受舌下给药的其它受试者中，给药后不久就出现了意料不到的精神促进效果。在20到30分钟内，受试者报告了有益的影响精神的作用起效，并且他报告了放松和平静的感觉。

[0102] 给药后约7分钟，受试者报告说他的嘴和舌顶部麻木，在7分钟左右达到高峰，然后约21分钟后完全消失。

[0103] 实施例4

[0104] 一名57岁的男性服用了利鲁唑的舌下制剂。

[0105] 将约70mg利鲁唑舌下制剂置于受试者的舌下约74秒。在约24分钟内，受试者报告了影响精神的作用，其特征是经历约1小时的放松和警觉的感觉。受试者报告说他感觉很轻松以至于悠闲地打了个盹。受试者还报告说他的胃部感到放松。

[0106] 给药2分钟后，受试者报告了舌上麻木的感觉。约4分钟后发生口腔麻木的高峰，约15分钟后麻木减轻至轻度水平。再次，与接受口服给药利鲁唑的受试者相比，舌下给药与减轻的口腔麻木和感觉异常相关。

[0107] 实施例5

[0108] 制备了多种不同但是相关的舌下给药的利鲁唑制剂。制备了10mg、17.5mg和35mg的制剂，在提供影响精神的作用方面是有效的。这些制剂是相关的，因为使用相同的物质，但是比例略有不同。

[0109] 各制剂包括片剂粘合剂，优选为明胶；填充剂(bulking agent)，例如甘露醇或山梨醇；增溶剂，例如多库酯钠(docusate sodium)；提供口味的矫味剂，例如薄荷、绿薄荷、橙味、樱桃等；甜味剂，例如三氯蔗糖；纯净水或蒸馏水作为溶剂。矫味剂和甜味剂仅仅是起调味的目的，并且可以省略。为加工成片剂。将片剂粘合剂、填充剂、增溶剂和任何甜味剂和矫

味剂混合在一起,用纯净水溶解。片剂粘合剂用为混合物(包括利鲁唑和水)重量的约1-10%,优选为3-5%,最优选为4-4.5%;填充剂应为混合物的约2-4%,优选为混合物的约3%;增溶剂应为混合物的约0.01-0.5%,优选为混合物的约0.1-0.2%;矫味剂(如果使用的话)应为混合物的约0.1-1.0%,优选为约0.3-0.5%;以及甜味剂(如果使用的话)应为混合物的约0.1-1.0%,优选为约0.5%。利鲁唑应为混合物的约5-25%,优选为约5-20%,更优选为7-18%。将利鲁唑单独研磨,使其 D_{50} 粒径优选低于2微米,然后将其加至其它增溶物质中。相比于高剂量,利鲁唑的量对于小剂量而言通常为较低的百分比。混合物的其余物质为纯净水或去离子水。所有的重量均是冻干前的重量,其中大部分水被除去。冻干如下进行:快速冷冻,然后将所生成的混合物冷冻干燥成片剂形式。

[0110] 实施例6

[0111] 在该实施例中,测试了三种上述实施例5所述的利鲁唑的舌下制剂相对于市售的50mg利鲁唑片剂的药物动力学性质。测量部分AUC值,即AUC_{0-0.5}、AUC₀₋₁、AUC₀₋₂和AUC₀₋₁₂(作为给予剂量后0.5小时、1小时、2小时和12小时测量的AUC值),并且确定测试物质的AUC值与50mg口服剂量的AUC值的比率。从表中可以看出,舌下制剂的值高于所有剂量的口服剂量的重量调节值,特别是在较早的时间。预测的比率(假设舌下和口服制剂以相同的速率到达循环)对于10mg形式为20%,对于17.5mg形式为35%,且对于35mg形式为70%。

[0112]

参数	治疗对比	比率
AUC _{0-0.5}		
	10mg舌下v.50mg口服	36.19%
	17.5mg舌下v.50mg口服	82.16%
	35mg舌下v.50mg口服	180.84%
AUC ₀₋₁		
	10mg舌下v.50mg口服	29.93%
	17.5mg舌下v.50mg口服	65.26%
	35mg舌下v.50mg口服	136.20%
AUC ₀₋₂		
	10mg舌下v.50mg口服	26.28%
	17.5mg舌下v.50mg口服	53.91%
	35mg舌下v.50mg口服	110.28%
AUC ₀₋₁₂		
	10mg舌下v.50mg口服	22.47%
	17.5mg舌下v.50mg口服	43.38%
	35mg舌下v.50mg口服	89.89%

[0113] 从表中可以看出,本发明舌下制剂在较早时间实现预测的高得多的AUC值,仅在12小时时,该值接近(但仍然更高)重量百分比。这表明舌下制剂被吸收而不仅仅是吞咽。

[0114] 通过引用的方式将本申请引用的所有专利、公开的专利申请和其它参考文献的全部内容明确并入本申请。

[0115] 本领域技术人员将认识到或能够使用不超过常规实验来确定本申请所述的特定操作的许多等同物。此类等同物被认为在本发明的范围内并且由所附权利要求书覆盖。

[0116] 附录A

ICD-9-CM	ICD-10-CM	障碍、病症或问题
V62.3	Z55.9	学术或教育问题
V62.4	Z60.3	文化适应困难
308.3	F43.0	急性应激障碍
		调整障碍
309.24	F43.22	伴有焦虑
309.0	F43.21	伴有抑郁情绪
309.3	F43.24	伴有品行障碍
309.28	F43.23	伴有混合的焦虑和抑郁情绪
309.4	F43.25	伴有混合的情绪和品行障碍
309.9	F43.20	未指定的(Unspecified)
V71.01	Z72.811	成人反社会行为
307.0	F98.5	成人初发型流畅性障碍
		成人的非配偶或非伙伴身体虐待, 确诊的
995.81	T74.11XA	初期遭遇(Initial encounter)
995.81	T74.11XD	后续遭遇(Subsequent encounter)
		成人的非配偶或非伙伴身体虐待, 疑似的
995.81	T76.11XA	初期遭遇
995.81	T76.11XD	后续遭遇
		成人的非配偶或非伙伴心理虐待, 确诊的
995.82	T74.31XA	初期遭遇
995.82	T74.31XD	后续遭遇
		成人的非配偶或非伙伴心理虐待, 疑似的
995.82	T76.31XA	初期遭遇
995.82	T76.31XD	后续遭遇
		成人的非配偶或非伙伴性虐待, 确诊的
995.83	T74.21XA	初期遭遇
995.83	T74.21XD	后续遭遇
		成人的非配偶或非伙伴性虐待, 疑似的
995.83	T76.21XA	初期遭遇
995.83	T76.21XD	后续遭遇
300.22	F40.00	广场恐惧症
291.89		酒精诱发的焦虑障碍
	F10.180	伴有轻度药物滥用失常
	F10.280	伴有中度或重度药物滥用失常
	F10.980	未伴有药物滥用失常
291.89		酒精诱发的双相和相关障碍
	F10.14	伴有轻度药物滥用失常
	F10.24	伴有中度或重度药物滥用失常
	F10.94	未伴有药物滥用失常
291.89		酒精诱发的抑郁障碍
	F10.14	伴有轻度药物滥用失常
	F10.24	伴有中度或重度药物滥用失常
	F10.94	未伴有药物滥用失常
291.1		酒精诱发的重度神经认知障碍, 遗忘虚谈型
	F10.26	伴有中度或重度药物滥用失常

[0117]

	F10.96	未伴有药物滥用失常
291.2		酒精诱发的重度神经认知障碍，非遗忘虚谈型
	F10.27	伴有中度或重度药物滥用失常
	F10.97	未伴有药物滥用失常
291.89		酒精诱发的轻度神经认知障碍
	F10.288	伴有中度或重度药物滥用失常
	F10.988	未伴有药物滥用失常
291.9		酒精诱发的精神病性障碍
	F10.159	伴有轻度药物滥用失常
	F10.259	伴有中度或重度药物滥用失常
	F10.959	未伴有药物滥用失常
291.89		酒精诱发的性功能障碍
	F10.181	伴有轻度药物滥用失常
	F10.281	伴有中度或重度药物滥用失常
	F10.981	未伴有药物滥用失常
291.82		酒精诱发的睡眠障碍
	F10.182	伴有轻度药物滥用失常
	F10.282	伴有中度或重度药物滥用失常
	F10.982	未伴有药物滥用失常
303.00		酒精中毒
	F10.129	伴有轻度药物滥用失常
	F10.229	伴有中度或重度药物滥用失常
	F10.929	未伴有药物滥用失常
[0118]	291.0	酒精中毒性谵妄
	F10.121	伴有轻度药物滥用失常
	F10.221	伴有中度或重度药物滥用失常
	F10.921	未伴有药物滥用失常
		酒精滥用失常
	305.00	轻度
	303.90	中度
	303.90	重度
	291.81	酒精戒断
		伴有感知障碍
		未伴有感知障碍
291.0	F10.231	酒精戒断性谵妄
292.89		安非他明(或其它刺激物)诱发的焦虑障碍
	F15.180	伴有轻度药物滥用失常
	F15.280	伴有中度或重度药物滥用失常
	F15.980	未伴有药物滥用失常
292.84		安非他明(或其它刺激物)诱发的双相和相关障碍
	F15.14	伴有轻度药物滥用失常
	F15.24	伴有中度或重度药物滥用失常
	F15.94	未伴有药物滥用失常
	F15.921	安非他明(或其它刺激物)诱发的谵妄
292.84		安非他明(或其它刺激物)诱发的抑郁障碍
	F15.14	伴有轻度药物滥用失常
	F15.24	伴有中度或重度药物滥用失常

	F15.94	未伴有药物滥用失常
292.89	F15.188	安非他明(或其它刺激物)诱发的强迫和相关障碍
	F15.288	伴有轻度药物滥用失常
	F15.988	伴有中度或重度药物滥用失常
	F15.988	未伴有药物滥用失常
292.9	F15.159	安非他明(或其它刺激物)诱发的精神病性障碍
	F15.259	伴有轻度药物滥用失常
	F15.959	伴有中度或重度药物滥用失常
	F15.959	未伴有药物滥用失常
292.89	F15.181	安非他明(或其它刺激物)诱发的性功能障碍
	F15.281	伴有轻度药物滥用失常
	F15.981	伴有中度或重度药物滥用失常
	F15.981	未伴有药物滥用失常
292.85	F15.182	安非他明(或其它刺激物)诱发的睡眠障碍
	F15.282	伴有轻度药物滥用失常
	F15.982	伴有中度或重度药物滥用失常
	F15.982	未伴有药物滥用失常
292.89	F15.122	安非他明或其它刺激物中毒
	F15.222	安非他明或其它刺激物中毒, 伴有感知障碍
	F15.922	伴有轻度药物滥用失常
	F15.922	伴有中度或重度药物滥用失常
[0119]	F15.129	未伴有药物滥用失常
	F15.129	安非他明或其它刺激物中毒, 未伴有感知障碍
	F15.229	伴有轻度药物滥用失常
	F15.229	伴有中度或重度药物滥用失常
292.81	F15.929	未伴有药物滥用失常
	F15.121	安非他明(或其它刺激物)中毒性谵妄
	F15.221	伴有轻度药物滥用失常
	F15.921	伴有中度或重度药物滥用失常
292.0	F15.921	未伴有药物滥用失常
	F15.23	安非他明或其它刺激物戒断
		安非他明型物质滥用失常
305.70	F15.10	轻度
304.40	F15.20	中度
304.40	F15.20	重度
307.1		神经性厌食
	F50.02	暴食/导泻型
	F50.01	限制型
		抗抑郁药停药综合征
995.29	T43.205A	初期遭遇
995.29	T43.205S	后遗症
995.29	T43.205D	后续遭遇
301.7	F60.2	反社会型人格障碍
293.84	F06.4	其它身体状况所致焦虑障碍
		注意缺陷/多动障碍
314.01	F90.2	组合呈现
314.01	F90.1	主要为多动/冲动呈现

[0120]

314.00	F90.0	主要为不注意呈现
299.00	F84.0	自闭症系列障碍
301.82	F60.6	回避型人格障碍
307.59	F50.8	回避性/限制性摄食障碍
307.51	F50.8	暴食障碍
		双相I型障碍, 当前或最近抑郁性发作
296.56	F31.76	完全缓解期
296.55	F31.75	部分缓解期
296.51	F31.31	轻度
296.52	F31.32	中度
296.53	F31.4	重度
296.54	F31.5	伴有精神病性特征
296.50	F31.9	未指定的
296.40	F31.0	双相I型障碍, 当前或最近轻度躁狂性发作
296.46	F31.72	完全缓解期
296.45	F31.71	部分缓解期
296.40	F31.9	未指定的
		双相I型障碍, 当前或最近躁狂性发作
296.46	F31.74	完全缓解期
296.45	F31.73	部分缓解期
296.41	F31.11	轻度
296.42	F31.12	中度
296.43	F31.13	重度
296.44	F31.2	伴有精神病性特征
296.40	F31.9	未指定的
296.7	F31.9	双相I型障碍, 当前或最近发作 未指定的
296.89	F31.81	双相II型障碍
293.83		双相和相关障碍 其它身体状况所致
	F06.33	伴有躁狂特征
	F06.33	伴有躁狂样或轻度躁狂样发作
	F06.34	伴有混合特征
300.7	F45.22	身体变形障碍
V62.89	R41.83	边缘性智力
301.83	F60.3	边缘型人格障碍
298.8	F23	短暂的精神病性障碍
307.51	F50.2	神经性贪食
292.89		咖啡因诱发的焦虑障碍
	F15.180	伴有轻度药物滥用失常
	F15.280	伴有中度或重度药物滥用失常
	F15.980	未伴有药物滥用失常
292.85		咖啡因诱发的睡眠障碍
	F15.182	伴有轻度药物滥用失常
	F15.282	伴有中度或重度药物滥用失常
	F15.982	未伴有药物滥用失常
305.90	F15.929	咖啡因中毒
292.0	F15.93	咖啡因戒断
292.89		大麻诱发的焦虑障碍

[0121]

	F12.180	伴有轻度药物滥用失常
	F12.280	伴有中度或重度药物滥用失常
	F12.980	未伴有药物滥用失常
292.9		大麻诱发的精神病性障碍
	F12.159	伴有轻度药物滥用失常
	F12.259	伴有中度或重度药物滥用失常
	F12.959	未伴有药物滥用失常
292.85		大麻诱发的睡眠障碍
	F12.188	伴有轻度药物滥用失常
	F12.288	伴有中度或重度药物滥用失常
	F12.988	未伴有药物滥用失常
292.89		大麻中毒
		大麻中毒, 伴有感知障碍
	F12.122	伴有轻度药物滥用失常
	F12.222	伴有中度或重度药物滥用失常
	F12.922	未伴有药物滥用失常
		大麻中毒, 未伴有感知障碍
	F12.129	伴有轻度药物滥用失常
	F12.229	伴有中度或重度药物滥用失常
	F12.929	未伴有药物滥用失常
292.81		大麻中毒性谵妄
	F12.121	伴有轻度药物滥用失常
	F12.221	伴有中度或重度药物滥用失常
	F12.921	未伴有药物滥用失常
		大麻滥用失常
305.20	F12.10	轻度
304.30	F12.20	中度
304.30	F12.20	重度
292.0	F12.288	大麻戒断
293.89	F06.1	其它精神障碍伴发的紧张症(紧张症特定词)
293.89	F06.1	其它身体状况所致紧张性障碍
		中枢性睡眠呼吸暂停
780.57	G47.37	伴有阿片类使用的中枢性睡眠呼吸暂停共病
786.04	R06.3	Cheyne-Stokes呼吸
327.21	G47.31	特发性中枢性睡眠呼吸暂停
V61.29	Z62.898	受父母关系困扰影响的儿童
		儿童忽视, 确诊的
995.52	T74.02XA	初期遭遇
995.52	T74.02XD	后续遭遇
		儿童忽视, 疑似的
995.52	T76.02XA	初期遭遇
995.52	T76.02XD	后续遭遇
V71.02	Z72.810	儿童或青少年反社会行为
		儿童身体虐待, 确诊的
995.54	T74.12XA	初期遭遇
995.54	T74.12XD	后续遭遇
		儿童身体虐待, 疑似的

[0122]

995.54	T76.12XA	初期遭遇
995.54	T76.12XD	后续遭遇
		儿童心理虐待, 确诊的
995.51	T74.32XA	初期遭遇
995.51	T74.32XD	后续遭遇
		儿童心理虐待, 疑似的
995.51	T76.32XA	初期遭遇
995.51	T76.32XD	后续遭遇
		儿童性虐待, 确诊的
995.53	T74.22XA	初期遭遇
995.53	T74.22XD	后续遭遇
		儿童性虐待, 疑似的
995.53	T76.22XA	初期遭遇
995.53	T76.22XD	后续遭遇
315.35	F80.81	儿童期初发型流畅性障碍(口吃) 昼夜节律睡眠-觉醒障碍
	G47.22	睡眠时相提前型
307.45	G47.21	睡眠时相延迟型
307.45	G47.23	睡眠-觉醒不规则型
307.45	G47.24	睡眠-觉醒非24小时型
307.45	G47.26	倒班工作型
307.45	G47.20	未指定的类型
292.89		可卡因诱发的焦虑障碍
	F14.180	伴有轻度药物滥用失常
	F14.280	伴有中度或重度药物滥用失常
	F14.980	未伴有药物滥用失常
292.84		可卡因诱发的双相和相关障碍
	F14.14	伴有轻度药物滥用失常
	F14.24	伴有中度或重度药物滥用失常
	F14.94	未伴有药物滥用失常
292.84		可卡因诱发的抑郁障碍
	F14.14	伴有轻度药物滥用失常
	F14.24	伴有中度或重度药物滥用失常
	F14.94	未伴有药物滥用失常
292.89		可卡因诱发的强迫和相关障碍
	F14.188	伴有轻度药物滥用失常
	F14.288	伴有中度或重度药物滥用失常
	F14.988	未伴有药物滥用失常
292.9		可卡因诱发的精神病性障碍
	F14.159	伴有轻度药物滥用失常
	F14.259	伴有中度或重度药物滥用失常
	F14.959	未伴有药物滥用失常
292.89		可卡因诱发的性功能障碍
	F14.181	伴有轻度药物滥用失常
	F14.281	伴有中度或重度药物滥用失常
	F14.981	未伴有药物滥用失常
292.85		可卡因诱发的睡眠障碍

	F14.182	伴有轻度药物滥用失常
	F14.282	伴有中度或重度药物滥用失常
	F14.982	未伴有药物滥用失常
292.89		可卡因中毒
		可卡因中毒, 伴有感知障碍
	F14.122	伴有轻度药物滥用失常
	F14.222	伴有中度或重度药物滥用失常
	F14.922	未伴有药物滥用失常
		可卡因中毒, 未伴有感知障碍
	F14.129	伴有轻度药物滥用失常
	F14.229	伴有中度或重度药物滥用失常
	F14.929	未伴有药物滥用失常
292.81		可卡因中毒性谵妄
	F14.121	伴有轻度药物滥用失常
	F14.221	伴有中度或重度药物滥用失常
	F14.921	未伴有药物滥用失常
		可卡因滥用失常
305.60	F14.10	轻度
304.20	F14.20	中度
304.20	F14.20	重度
292.0	F14.23	可卡因戒断
		品行障碍
312.82	F91.2	青少年初发型
312.81	F91.1	儿童期初发型
312.89	F91.9	未指定的初发型
300.11		转换障碍(功能性神经症状障碍)
	F44.4	伴有异常运动
	F44.6	伴有麻醉或感觉缺失
	F44.5	伴有攻击或癫痫发作
	F44.7	伴有混合症状
	F44.6	伴有特殊感觉症状
	F44.4	伴有言语症状
	F44.4	伴有吞咽症状
	F44.4	伴有乏力/麻痹
V62.5	Z65.0	未关押的民事或刑事诉讼的定罪
301.13	F34.0	环性心境障碍
302.74	F52.32	延迟射精
		谵妄
293.0	F05	其它身体状况所致谵妄
293.0	F05	多种原因所致谵妄
292.81		药物诱发的谵妄(对于ICD-10-CM代码, 参见具体物质)
		物质中毒性谵妄(对于代码, 参见具体物质)
		物质戒断性谵妄(对于代码, 参见具体物质)
297.1	F22	妄想障碍
301.6	F60.7	依赖型人格障碍
300.6	F48.1	人格解体/现实解体障碍
293.83		抑郁障碍 其它身体状况所致

[0124]

	F06.31	伴有抑郁特征
	F06.32	伴有重度抑郁样发作
	F06.34	伴有混合特征
315.4	F82	发育性共济障碍
V60.89	Z59.2	与邻居、房客、或房东不和
V62.89	Z64.4	与社会服务提供者包括缓刑监督官、病例管理者或社会服务工作者不和
313.89	F94.2	失约束的社会交往障碍
V61.03	Z63.5	通过分居或离婚的家庭破裂
296.99	F34.8	破坏性心境失调障碍
300.12	F44.0	解离性遗忘症
300.13	F44.1	解离性遗忘症，伴有解离性神游
300.14	F44.81	解离性身份认同障碍
307.7	F98.1	遗粪症
307.6	F98.0	遗尿症
302.72	F52.21	勃起障碍
698.4	L98.1	抓痕症(皮肤搔抓)障碍
302.4	F65.2	露阴性障碍
V62.22	Z65.5	遭受灾难、战争或其它敌对行动
V60.2	Z59.5	赤贫
300.19	F68.10	造作性障碍
302.73	F52.31	女性性高潮障碍
302.72	F52.22	女性性兴趣/激发障碍
302.81	F65.0	恋物性障碍
302.89	F65.81	挨擦性障碍
312.31	F63.0	赌博障碍
302.85	F64.1	青少年和成人的性别烦恼
302.6	F64.2	儿童的性别烦恼
300.02	F41.1	广泛性焦虑障碍
302.76	F52.6	生殖器-盆腔痛/插入障碍
315.8	F88	整体发育迟缓
292.89	F16.983	致幻剂所致持久知觉障碍
V61.8	Z63.8	在家庭中高度表达的情感水平
301.50	F60.4	表演型人格障碍
300.3	F42	收藏障碍
V60.0	Z59.0	无家可归
307.44	F51.11	过度嗜睡障碍
300.7	F45.21	疾病焦虑障碍
V62.5	Z65.1	关押或其它监禁
V60.1	Z59.1	住房不足
292.89		吸入剂诱发的焦虑障碍
	F18.180	伴有轻度药物滥用失常
	F18.280	伴有中度或重度药物滥用失常
	F18.980	未伴有药物滥用失常
292.84		吸入剂诱发的抑郁障碍
	F18.14	伴有轻度药物滥用失常
	F18.24	伴有中度或重度药物滥用失常

	F18.94	未伴有药物滥用失常
292.82	F18.17	吸入剂诱发的重度神经认知障碍
	F18.27	伴有轻度药物滥用失常
	F18.97	伴有中度或重度药物滥用失常
	F18.98	未伴有药物滥用失常
292.89	F18.188	吸入剂诱发的轻度神经认知障碍
	F18.288	伴有轻度药物滥用失常
	F18.988	伴有中度或重度药物滥用失常
	F18.99	未伴有药物滥用失常
292.9	F18.159	吸入剂诱发的精神病性障碍
	F18.259	伴有轻度药物滥用失常
	F18.959	伴有中度或重度药物滥用失常
	F18.969	未伴有药物滥用失常
292.89	F18.129	吸入剂中毒
	F18.229	伴有轻度药物滥用失常
	F18.929	伴有中度或重度药物滥用失常
	F18.939	未伴有药物滥用失常
292.81	F18.121	吸入剂中毒性谵妄
	F18.221	伴有轻度药物滥用失常
	F18.921	伴有中度或重度药物滥用失常
		未伴有药物滥用失常
[0125]		吸入剂滥用失常
	305.90	轻度
	304.60	中度
	304.60	重度
	307.42	失眠障碍
	V60.2	社会保险或福利支持不足
		智力残疾(智力发育障碍)
	317	轻度
	318.0	中度
	318.1	重度
	318.2	严重(Profound)
	312.34	间歇性暴怒障碍
	312.32	偷窃狂
	V60.2	缺乏足够的食物或安全的饮用水
	315.32	语言障碍
	V60.2	低收入
		重度抑郁障碍, 反复发作
	296.36	完全缓解期
	296.35	部分缓解期
	296.31	轻度
	296.32	中度
	296.33	重度
	296.34	伴有精神病性特征
	296.30	未指定的
		重度抑郁障碍, 单一发作
	296.26	完全缓解期

	296.25	F32.4	部分缓解期
	296.21	F32.0	轻度
	296.22	F32.1	中度
	296.23	F32.2	重度
	296.24	F32.3	伴有精神病性特征
	296.20	F32.9	未指定的
	331.9	G31.9	重度额颞叶神经认知障碍, 可能 重度额颞叶神经认知障碍, 很可能(先代码331.19 [G31.09] 额颞叶病)
[0126]	294.11	F02.81	伴有行为障碍
	294.10	F02.80	未伴有行为障碍
	331.9	G31.9	阿尔茨海默病所致重度神经认知障碍, 可能 阿尔茨海默病所致重度神经认知障碍, 很可能(先代码331.0 [G30.9]阿尔茨海默病)
	294.11	F02.81	伴有行为障碍
	294.10	F02.80	未伴有行为障碍
			重度神经认知障碍 其它身体状况所致
	294.11	F02.81	伴有行为障碍
	294.10	F02.80	未伴有行为障碍
			HIV感染所致重度神经认知障碍(先代码042 [B20] HIV感染)
	294.11	F02.81	伴有行为障碍
	294.10	F02.80	未伴有行为障碍
			亨廷顿病所致重度神经认知障碍(先代码333.4 [G10]亨廷顿 病)
	294.11	F02.81	伴有行为障碍
	294.10	F02.80	未伴有行为障碍
	331.9	G31.9	具有路易体的重度神经认知障碍, 可能 具有路易体的重度神经认知障碍, 很可能(先代码331.82 [G31.83]路易体病)
	294.11	F02.81	伴有行为障碍
	294.10	F02.80	未伴有行为障碍
			多种原因所致重度神经认知障碍
	294.11	F02.81	伴有行为障碍
	294.10	F02.80	未伴有行为障碍
	331.9	G31.9	帕金森病所致重度神经认知障碍, 可能 帕金森病所致重度神经认知障碍, 很可能(先代码332.0 [G20]帕金森病)
	294.11	F02.81	伴有行为障碍
	294.10	F02.80	未伴有行为障碍
			朊病毒病所致重度神经认知障碍(先代码046.79 [A81.9]朊 病毒病)
	294.11	F02.81	伴有行为障碍
	294.10	F02.80	未伴有行为障碍
			创伤性脑损伤所致重度神经认知障碍(先代码907.0无颅骨骨 折的晚期颅内损伤[S06.2X9S具有未指定的持续时间、后遗症 的意识丧失的弥漫性创伤性脑损伤])
	294.11	F02.81	伴有行为障碍

294.10	F02.80	未伴有行为障碍
331.9	G31.9	重度血管性神经认知障碍, 可能 重度血管性神经认知障碍, 很可能
290.40	F01.51	伴有行为障碍
290.40	F01.50	未伴有行为障碍
302.71	F52.0	男性性欲低下障碍
V65.2	Z76.5	诈病
333.99	G25.71	药物诱发的急性静坐不能
333.72	G24.02	药物诱发的急性肌张力障碍
292.81		药物诱发的谵妄(对于ICD-10-CM代码, 参见具体物质)
333.1	G25.1	药物诱发的体位性震颤
331.83	G31.84	轻度额颞叶神经认知障碍
331.83	G31.84	阿尔茨海默病所致轻度神经认知障碍
331.83	G31.84	其它身体状况所致轻度神经认知障碍
331.83	G31.84	HIV感染所致轻度神经认知障碍
331.83	G31.84	亨廷顿病所致轻度神经认知障碍
331.83	G31.84	多种原因所致轻度神经认知障碍
331.83	G31.84	帕金森病所致轻度神经认知障碍
331.83	G31.84	朊病毒病所致轻度神经认知障碍
331.83	G31.84	创伤性脑损伤所致轻度神经认知障碍
331.83	G31.84	具有路易体的轻度神经认知障碍
331.83	G31.84	轻度血管性神经认知障碍
301.81	F60.81	自恋型人格障碍
		发作性睡病
347.00	G47.419	常染色体显性小脑共济失调、耳聋和发作性睡病
347.00	G47.419	常染色体显性发作性睡病、肥胖和2型糖尿病
347.10	G47.429	继发于其它身体状况的发作性睡病
347.01	G47.411	伴有猝倒但未伴有下丘脑素缺乏的发作性睡病
347.00	G47.419	未伴有猝倒但伴有下丘脑素缺乏的发作性睡病
332.1	G21.11	神经阻滞剂诱发的帕金森综合征
333.92	G21.0	神经阻滞剂恶性综合征
307.47	F51.5	梦魇
V15.81	Z91.19	对医学治疗不依从 非快眼动睡眠觉醒障碍
307.46	F51.4	睡眠惊恐型
307.46	F51.3	梦游型
300.3	F42	强迫障碍
301.4	F60.5	强迫型人格障碍
294.8	F06.8	强迫和相关障碍 其它身体状况所致
327.23	G47.33	阻塞性睡眠呼吸暂停低通气
292.89		阿片类诱发的焦虑障碍 伴有轻度药物滥用失常
	F11.188	伴有中度或重度药物滥用失常
	F11.988	未伴有药物滥用失常
	F11.921	阿片类诱发的谵妄
292.84		阿片类诱发的抑郁障碍
	F11.14	伴有轻度药物滥用失常

[0127]

	F11.24	伴有中度或重度药物滥用失常
	F11.94	未伴有药物滥用失常
292.89		阿片类诱发的性功能障碍
	F11.181	伴有轻度药物滥用失常
	F11.281	伴有中度或重度药物滥用失常
	F11.981	未伴有药物滥用失常
292.85		阿片类诱发的睡眠障碍
	F11.182	伴有轻度药物滥用失常
	F11.282	伴有中度或重度药物滥用失常
	F11.982	未伴有药物滥用失常
292.89		阿片类中毒
		阿片类中毒, 伴有感知障碍
	F11.122	伴有轻度药物滥用失常
	F11.222	伴有中度或重度药物滥用失常
	F11.922	未伴有药物滥用失常
		阿片类中毒, 未伴有感知障碍
	F11.129	伴有轻度药物滥用失常
	F11.229	伴有中度或重度药物滥用失常
	F11.929	未伴有药物滥用失常
292.81		阿片类中毒性谵妄
	F11.121	伴有轻度药物滥用失常
	F11.221	伴有中度或重度药物滥用失常
	F11.921	未伴有药物滥用失常
		阿片类滥用失常
305.50	F11.10	轻度
304.00	F11.20	中度
304.00	F11.20	重度
292.0	F11.23	阿片类戒断
292.0	F11.23	阿片类戒断性谵妄
313.81	F91.3	对立违抗障碍
		药物的其它不良作用
995.20	T50.905A	初期遭遇
995.20	T50.905S	后遗症
995.20	T50.905D	后续遭遇
		与非配偶或非伙伴成人虐待相关的其它情况
V62.83	Z69.82	遭受非配偶成人虐待行为人的精神保健服务
V65.49	Z69.81	遭受非配偶成人虐待受害人的精神保健服务
		与儿童忽视相关的其它情况
V62.83	Z69.021	遭受非父母型儿童忽视行为人的精神保健服务
V61.22	Z69.011	遭受父母型儿童忽视行为人的精神保健服务
V61.21	Z69.010	遭受父母型儿童忽视受害人的精神保健服务
V61.21	Z69.020	遭受非父母型儿童忽视受害人的精神保健服务
V15.42	Z62.812	儿童期忽视的个人史(过往史)
		与儿童身体虐待相关的其它情况
V62.83	Z69.021	遭受非父母型儿童虐待行为人的精神保健服务
V61.22	Z69.011	遭受父母型儿童虐待行为人的精神保健服务
V61.21	Z69.010	遭受父母型儿童虐待受害人的精神保健服务

[0128]

[0129]	V61.21	Z69.020	遭受非父母型儿童虐待受害人的精神保健服务
	V15.41	Z62.810	儿童期身体虐待的个人史(过往史) 与儿童心理虐待相关的其它情况
	V62.83	Z69.021	遭受非父母型儿童心理虐待行为人的精神保健服务
	V61.22	Z69.011	遭受父母型儿童心理虐待行为人的精神保健服务
	V61.21	Z69.010	遭受父母型儿童心理虐待受害人的精神保健服务
	V61.21	Z69.020	遭受非父母型儿童心理虐待受害人的精神保健服务
	V15.42	Z62.811	儿童期心理虐待的个人史(过往史) 与儿童性虐待相关的其它情况
	V62.83	Z69.021	遭受非父母型儿童性虐待行为人的精神保健服务
	V61.22	Z69.011	遭受父母型儿童性虐待行为人的精神保健服务
	V61.21	Z69.010	遭受父母型儿童性虐待受害人的精神保健服务
	V61.21	Z69.020	遭受非父母型儿童性虐待受害人的精神保健服务
	V15.41	Z62.810	儿童期性虐待的个人史(过往史) 与配偶或伙伴心理虐待相关的其它情况
	V61.12	Z69.12	遭受配偶或伙伴心理虐待行为人的精神保健服务
	V61.11	Z69.11	遭受配偶或伙伴心理虐待受害人的精神保健服务
	V15.42	Z91.411	配偶或伙伴心理虐待的个人史(过往史) 与配偶或伙伴忽略相关的其它情况
	V61.12	Z69.12	遭受配偶或伙伴忽略行为人的精神保健服务
	V61.11	Z69.11	遭受配偶或伙伴忽略受害人的精神保健服务
	V15.42	Z91.412	配偶或伙伴忽略的个人史(过往史) 与配偶或伙伴身体暴力相关的其它情况
	V61.12	Z69.12	遭受配偶或伙伴身体暴力行为人的精神保健服务
	V61.11	Z69.11	遭受配偶或伙伴身体暴力受害人的精神保健服务
	V15.41	Z91.410	配偶或伙伴身体暴力的个人史(过往史) 与配偶或伙伴性暴力相关的其它情况
	V61.12	Z69.12	遭受配偶或伙伴性暴力行为人的精神保健服务
	V61.11	Z69.81	遭受配偶或伙伴性暴力受害人的精神保健服务
	V15.41	Z91.410	配偶或伙伴性暴力的个人史(过往史)
	V65.40	Z71.9	其它咨询或会诊
	292.89		其它致幻剂诱发的焦虑障碍 F16.180 伴有轻度药物滥用失常 F16.280 伴有中度或重度药物滥用失常 F16.980 未伴有药物滥用失常
	292.84		其它致幻剂诱发的双相和相关障碍 F16.14 伴有轻度药物滥用失常 F16.24 伴有中度或重度药物滥用失常 F16.94 未伴有药物滥用失常
	292.84		其它致幻剂诱发的抑郁障碍 F16.14 伴有轻度药物滥用失常 F16.24 伴有中度或重度药物滥用失常 F16.94 未伴有药物滥用失常
	292.9		其它致幻剂诱发的精神病性障碍 F16.159 伴有轻度药物滥用失常 F16.259 伴有中度或重度药物滥用失常 F16.959 未伴有药物滥用失常

[0130]

292.89		其它致幻剂中毒
	F16.129	伴有轻度药物滥用失常
	F16.229	伴有中度或重度药物滥用失常
	F16.929	未伴有药物滥用失常
292.81		其它致幻剂中毒性谵妄
	F16.121	伴有轻度药物滥用失常
	F16.221	伴有中度或重度药物滥用失常
	F16.921	未伴有药物滥用失常
		其它致幻剂滥用失常
305.30	F16.10	轻度
304.50	F16.20	中度
304.50	F16.20	重度
333.99	G25.79	其它药物诱发的运动障碍
332.1	G21.19	其它药物诱发的帕金森综合征
V15.49	Z91.49	其它心理创伤的个人史
V15.89	Z91.89	其它个人风险因素
V62.29	Z56.9	与雇佣有关的其它问题
V62.89	Z65.8	与社会心理环境有关的其它问题
300.09	F41.8	其它指定的焦虑障碍
314.01	F90.8	其它指定的注意缺陷/多动障碍
296.89	F31.89	其它指定的双相和相关障碍
780.09	R41.0	其它指定的谵妄
311	F32.8	其它指定的抑郁障碍
312.89	F91.8	其它指定的破坏、冲动控制和品行障碍
300.15	F44.89	其它指定的解离障碍
		其它指定的排便障碍
787.60	R15.9	伴有粪便症状
788.39	N39.498	伴有尿症状
307.59	F50.8	其它指定的喂食或进食障碍
302.6	F64.8	其它指定的性别烦恼
780.54	G47.19	其它指定的过度嗜睡障碍
780.52	G47.09	其它指定的失眠障碍
300.9	F99	其它指定的精神障碍
294.8	F06.8	其它身体状况所致其它指定的精神障碍
315.8	F88	其它指定的神经发育障碍
300.3	F42	其它指定的强迫和相关障碍
302.89	F65.89	其它指定的性心理障碍
301.89	F60.89	其它指定的人格障碍
298.8	F28	其它指定的精神分裂症系列和其它精神病性障碍
302.79	F52.8	其它指定的性功能障碍
780.59	G47.8	其它指定的睡眠-觉醒障碍
300.89	F45.8	其它指定的躯体症状和相关障碍
307.20	F95.8	其它指定的抽动障碍
309.89	F43.8	其它指定的创伤和应激相关障碍
292.89		其它(或未知)物质诱发的焦虑障碍
	F19.180	伴有轻度药物滥用失常
	F19.280	伴有中度或重度药物滥用失常

	F19.980	未伴有药物滥用失常
292.84		其它(或未知)物质诱发的双相和相关障碍
	F19.14	伴有轻度药物滥用失常
	F19.24	伴有中度或重度药物滥用失常
	F19.94	未伴有药物滥用失常
	F19.921	其它(或未知)物质诱发的谵妄
292.84		其它(或未知)物质诱发的抑郁障碍
	F19.14	伴有轻度药物滥用失常
	F19.24	伴有中度或重度药物滥用失常
	F19.94	未伴有药物滥用失常
292.82		其它(或未知)物质诱发的重度神经认知障碍
	F19.17	伴有轻度药物滥用失常
	F19.27	伴有中度或重度药物滥用失常
	F19.97	未伴有药物滥用失常
292.89		其它(或未知)物质诱发的轻度神经认知障碍
	F19.188	伴有轻度药物滥用失常
	F19.288	伴有中度或重度药物滥用失常
	F19.988	未伴有药物滥用失常
292.89		其它(或未知)物质诱发的强迫和相关障碍
	F19.188	伴有轻度药物滥用失常
	F19.288	伴有中度或重度药物滥用失常
	F19.988	未伴有药物滥用失常
292.9		其它(或未知)物质诱发的精神病性障碍
[0131]		
	F19.159	伴有轻度药物滥用失常
	F19.259	伴有中度或重度药物滥用失常
	F19.959	未伴有药物滥用失常
292.89		其它(或未知)物质诱发的性功能障碍
	F19.181	伴有轻度药物滥用失常
	F19.281	伴有中度或重度药物滥用失常
	F19.981	未伴有药物滥用失常
292.85		其它(或未知)物质诱发的睡眠障碍
	F19.182	伴有轻度药物滥用失常
	F19.282	伴有中度或重度药物滥用失常
	F19.982	未伴有药物滥用失常
292.89		其它(或未知)物质中毒
	F19.129	伴有轻度药物滥用失常
	F19.229	伴有中度或重度药物滥用失常
	F19.929	未伴有药物滥用失常
292.81		其它(或未知)物质中毒性谵妄
	F19.121	伴有轻度药物滥用失常
	F19.221	伴有中度或重度药物滥用失常
	F19.921	未伴有药物滥用失常
		其它(或未知)物质药物滥用失常
305.90	F19.10	轻度
304.90	F19.20	中度
304.90	F19.20	重度
292.0	F19.239	其它(或未知)物质戒断

		其它(或未知)物质戒断性谵妄
		其它或未指定的刺激物药物滥用失常
305.70	F15.10	轻度
304.40	F15.20	中度
304.40	F15.20	重度
278.00	E66.9	超重或肥胖
		惊恐发作特定词
300.01	F41.0	惊恐障碍
301.0	F60.0	偏执型人格障碍
V61.20	Z62.820	父母-儿童关系问题
302.2	F65.4	恋童性障碍
307.22	F95.1	持久性(慢性)运动或发声抽动障碍
300.4	F34.1	持久性抑郁障碍(恶劣心境)
V62.22	Z91.82	军事部署的个人史
V15.59	Z91.5	自我伤害的个人史
310.1	F07.0	其它身体状况所致人格改变
V62.89	Z60.0	生活问题的阶段(Phase of life problem)
292.89		苯环利定诱发的焦虑障碍
	F16.180	伴有轻度药物滥用失常
	F16.280	伴有中度或重度药物滥用失常
	F16.980	未伴有药物滥用失常
292.84		苯环利定诱发的双相和相关障碍
	F16.14	伴有轻度药物滥用失常
	F16.24	伴有中度或重度药物滥用失常
	F16.94	未伴有药物滥用失常
292.84		苯环利定诱发的抑郁障碍
	F16.14	伴有轻度药物滥用失常
	F16.24	伴有中度或重度药物滥用失常
	F16.94	未伴有药物滥用失常
292.9		苯环利定诱发的精神病性障碍
	F16.159	伴有轻度药物滥用失常
	F16.259	伴有中度或重度药物滥用失常
	F16.959	未伴有药物滥用失常
292.89		苯环利定中毒
	F16.129	伴有轻度药物滥用失常
	F16.229	伴有中度或重度药物滥用失常
	F16.929	未伴有药物滥用失常
292.81		苯环利定毒性谵妄
	F16.121	伴有轻度药物滥用失常
	F16.221	伴有中度或重度药物滥用失常
	F16.921	未伴有药物滥用失常
		苯环利定滥用失常
305.90	F16.10	轻度
304.60	F16.20	中度
304.60	F16.20	重度
307.52		异食症
	F50.8	在成人中

[0132]

[0133]

	F98.3	在儿童中
309.81	F43.10	创伤后应激障碍
302.75	F52.4	早泄
625.4	N94.3	经前期心境不良障碍
V62.21	Z56.82	与当前军事部署状态相关的问题
V69.9	Z72.9	与生活方式相关的问题
V60.3	Z60.2	与独居相关的问题
V60.6	Z59.3	与居住在寄宿机构相关的问题
V61.5	Z64.1	与经产相关的问题
V62.5	Z65.3	与其它法制环境相关的问题
V62.5	Z65.2	与从监狱释放相关的问题
V61.7	Z64.0	与意外怀孕相关的问题
307.21	F95.0	暂时性抽动障碍
316	F54	影响其它身体状况的心理因素
		其它身体状况所致精神病性障碍
293.81	F06.2	伴有妄想
293.82	F06.0	伴有幻觉
312.33	F63.1	纵火狂
327.42	G47.52	快眼动睡眠行为障碍
313.89	F94.1	反应性依附障碍
V61.10	Z63.0	与配偶或亲密伴侣的关系困扰
V62.89	Z65.8	宗教或精神问题
333.94	G25.81	不宁腿综合征
307.53	F98.21	反刍障碍
		分裂情感性障碍
295.70	F25.0	双相型
295.70	F25.1	抑郁型
301.20	F60.1	分裂样人格障碍
295.90	F20.9	精神分裂症
295.40	F20.81	精神分裂样障碍
301.22	F21	分类型人格障碍
292.89		镇静剂、催眠剂或抗焦虑药诱发的焦虑障碍
	F13.180	伴有轻度药物滥用失常
	F13.280	伴有中度或重度药物滥用失常
	F13.980	未伴有药物滥用失常
292.84		镇静剂、催眠剂或抗焦虑药诱发的双相和相关障碍
	F13.14	伴有轻度药物滥用失常
	F13.24	伴有中度或重度药物滥用失常
	F13.94	未伴有药物滥用失常
	F13.921	镇静剂、催眠剂或抗焦虑药诱发的谵妄
292.84		镇静剂、催眠剂或抗焦虑药诱发的抑郁障碍
	F13.14	伴有轻度药物滥用失常
	F13.24	伴有中度或重度药物滥用失常
	F13.94	未伴有药物滥用失常
292.82		镇静剂、催眠剂或抗焦虑药诱发的重度神经认知障碍
	F13.27	伴有中度或重度药物滥用失常
	F13.97	未伴有药物滥用失常

	292.89	镇静剂、催眠剂或抗焦虑药诱发的轻度神经认知障碍
	F13.288	伴有中度或重度药物滥用失常
	F13.988	未伴有药物滥用失常
	292.9	镇静剂、催眠剂或抗焦虑药诱发的精神病性障碍
	F13.159	伴有轻度药物滥用失常
	F13.259	伴有中度或重度药物滥用失常
	F13.959	未伴有药物滥用失常
	292.89	镇静剂、催眠剂或抗焦虑药诱发的性功能障碍
	F13.181	伴有轻度药物滥用失常
	F13.281	伴有中度或重度药物滥用失常
	F13.981	未伴有药物滥用失常
	292.85	镇静剂、催眠剂或抗焦虑药诱发的睡眠障碍
	F13.182	伴有轻度药物滥用失常
	F13.282	伴有中度或重度药物滥用失常
	F13.982	未伴有药物滥用失常
	292.89	镇静剂、催眠剂或抗焦虑药中毒
	F13.129	伴有轻度药物滥用失常
	F13.229	伴有中度或重度药物滥用失常
	F13.929	未伴有药物滥用失常
	292.81	镇静剂、催眠剂或抗焦虑药中毒性谵妄
	F13.121	伴有轻度药物滥用失常
	F13.221	伴有中度或重度药物滥用失常
	F13.921	未伴有药物滥用失常
[0134]		镇静剂、催眠剂或抗焦虑药药物滥用失常
	305.40	轻度
	304.10	中度
	304.10	重度
	292.0	镇静剂、催眠剂或抗焦虑药戒断
		伴有感知障碍
		未伴有感知障碍
	292.0	镇静剂、催眠剂或抗焦虑药戒断性谵妄
	313.23	选择性缄默症
	309.21	分离焦虑障碍
	V65.49	性咨询
	302.83	性受虐障碍
	302.84	性施虐障碍
	V61.8	兄弟关系问题
		睡眠相关通气不足
	327.26	伴发睡眠相关通气不足
	327.25	先天性中枢肺泡通气不足
	327.24	特发性通气不足
	300.23	社交焦虑障碍(社交恐惧症)
	V62.4	社交排斥或拒绝
	315.39	社交(实际的)交流障碍
	300.82	躯体症状障碍
		特殊学习障碍
	315.1	伴有数学障碍

[0135]

315.00	F81.0	伴有阅读障碍
315.2	F81.81	伴有书面表达障碍
		特殊恐惧症
300.29	F40.218	动物
300.29		血液-注射-受伤
	F40.230	害怕血液
	F40.231	害怕注射和输血
	F40.233	害怕受伤
	F40.232	害怕其它医学护理
300.29	F40.228	自然环境
300.29	F40.298	其它
300.29	F40.248	情景
315.39	F80.0	语音障碍
		配偶或伙伴心理虐待, 确诊的
995.82	T74.31XA	初期遭遇
995.82	T74.31XD	后续遭遇
		配偶或伙伴心理虐待, 疑似的
995.82	T76.31XA	初期遭遇
995.82	T76.31XD	后续遭遇
		配偶或伙伴忽略, 确诊的
995.85	T74.01XA	初期遭遇
995.85	T74.01XD	后续遭遇
		配偶或伙伴忽略, 疑似的
995.85	T76.01XA	初期遭遇
995.85	T76.01XD	后续遭遇
		配偶或伙伴身体暴力, 确诊的
995.81	T74.11XA	初期遭遇
995.81	T74.11XD	后续遭遇
		配偶或伙伴身体暴力, 疑似的
995.81	T76.11XA	初期遭遇
995.81	T76.11XD	后续遭遇
		配偶或伙伴性暴力, 确诊的
995.83	T74.21XA	初期遭遇
995.83	T74.21XD	后续遭遇
		配偶或伙伴性暴力, 疑似的
995.83	T76.21XA	初期遭遇
995.83	T76.21XD	后续遭遇
307.3	F98.4	刻板性运动障碍
		刺激物中毒(对于具体代码, 参见安非他明或可卡因中毒)
		刺激物滥用失常(对于具体代码, 参见安非他明或可卡因滥用失常)
		刺激物戒断(对于具体代码, 参见安非他明或可卡因戒断)
		物质中毒性谵妄(对于代码, 参见具体物质)
		物质戒断性谵妄(对于代码, 参见具体物质)
		物质/药物诱发的焦虑障碍(对于代码, 参见具体物质)
		物质/药物诱发的双相和相关障碍(对于代码, 参见具体物质)
		物质/药物诱发的抑郁障碍(对于代码, 参见具体物质)

		物质/药物诱发的重度或轻度神经认知障碍(对于代码, 参见具体物质)
		物质/药物诱发的强迫和相关障碍(对于代码, 参见具体物质)
		物质/药物诱发的精神病性障碍(对于代码, 参见具体物质)
		物质/药物诱发的性功能障碍(对于代码, 参见具体物质)
		物质/药物诱发的睡眠障碍(对于代码, 参见具体物质)
333.99	G25.71	迟发性静坐不能
333.85	G24.01	迟发性运动障碍
333.72	G24.09	迟发性肌张力障碍
V62.4	Z60.5	(感知)不良歧视或迫害的目标
292.85		烟草诱发的睡眠障碍
	F17.208	伴有中度或重度药物滥用失常
		烟草滥用失常
305.1	Z72.0	轻度
305.1	F17.200	中度
305.1	F17.200	重度
292.0	F17.203	烟草戒断
307.23	F95.2	妥瑞障碍
302.3	F65.1	异装性障碍
312.39	F63.3	拔毛症(拔毛障碍)
V63.9	Z75.3	保健设施无法利用或不可接近
V63.8	Z75.4	其它辅助设施无法利用或不可接近
V62.82	Z63.4	无麻烦的居丧
[0136]	291.9	未指定的酒精相关障碍
	300.00	未指定的焦虑障碍
	314.01	未指定的注意缺陷/多动障碍
	296.80	未指定的双相和相关障碍
	292.9	未指定的咖啡因相关障碍
	292.9	未指定的大麻相关障碍
	293.89	未指定的紧张症(先代码781.99 [R29.818]涉及神经和肌肉骨骼系统的其它症状)
	307.9	未指定的交流障碍
	780.09	未指定的谵妄
	311	未指定的抑郁障碍
	312.9	未指定的破坏、冲动控制和品行障碍
	300.15	未指定的解离障碍
		未指定的排便障碍
	787.60	伴有粪便症状
	788.30	伴有尿症状
	307.50	未指定的喂食或进食障碍
	302.6	未指定的性别烦恼
	292.9	未指定的致幻剂相关障碍
	V60.9	未指定的住房或经济问题
	780.54	未指定的过度嗜睡障碍
	292.9	未指定的吸入剂相关障碍
	780.52	未指定的失眠障碍
	319	未指定的智力残疾(智力发育障碍)

[0137]

300.9	F99	未指定的精神障碍
294.9	F09	其它身体状况所致未指定的精神障碍
799.59	R41.9	未指定的神经认知障碍
315.9	F89	未指定的神经发育障碍
300.3	F42	未指定的强迫和相关障碍
292.9	F11.99	未指定的阿片类相关障碍
292.9	F19.99	未指定的其它(或未知)物质相关障碍
302.9	F65.9	未指定的性心理障碍
301.9	F60.9	未指定的人格障碍
292.9	F16.99	未指定的苯环利定相关障碍
V62.9	Z60.9	与社会环境相关的未指定的问题
V62.9	Z65.9	与社会心理环境相关的未指定的问题
298.9	F29	未指定的精神分裂症系列和其它精神病性障碍
292.9	F13.99	未指定的镇静剂、催眠剂或抗焦虑药相关障碍
302.70	F52.9	未指定的性功能障碍
780.59	G47.9	未指定的睡眠-觉醒障碍
300.82	F45.9	未指定的躯体症状和相关障碍
292.9		未指定的刺激物相关障碍
	F15.99	未指定的安非他明或其它刺激物相关障碍
	F14.99	未指定的可卡因相关障碍
307.20	F95.9	未指定的抽动障碍
292.9	F17.209	未指定的烟草相关障碍
309.9	F43.9	未指定的创伤和应激相关障碍
V61.8	Z62.29	远离父母的教养
V62.89	Z65.4	犯罪的受害人
V62.89	Z65.4	恐怖主义或酷刑的受害人
302.82	F65.3	窥阴性障碍
V40.31	Z91.83	精神障碍伴发的流浪