(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119546298 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202380036934.8

(22)申请日 2023.03.27

(30)优先权数据
22000084.8 2022.03.27 EP
22000085.5 2022.03.27 EP
23153996.6 2023.01.30 EP
23154014.7 2023.01.30 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.10.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/057871 2023.03.27

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/186824 EN 2023.10.05

(71)申请人 GH研究爱尔兰有限公司
地址 爱尔兰

(72)发明人 泰斯·特维 康纳·伯克
纳奥伊斯·加夫尼

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 柳春琦 程纾孟

(51)Int.Cl.
A61K 31/4045(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

权利要求书8页 说明书118页

(54)发明名称

用于治疗认知功能障碍的5-甲氧基-N,N-二甲基色胺

(57)摘要

5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5-MeO-DMT)或其药学上可接受的盐用于治疗罹患认知功能障碍的患者,其中所述5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐经由静脉内、肌肉内或皮下途径进行施用。

CN 119546298 A

1.5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5-MeO-DMT)或其药学上可接受的盐,其用于治疗罹患认知功能障碍的患者,其中所述5-MeO-DMT经由静脉内、肌肉内或皮下途径进行施用。

2.如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述认知功能障碍是选自以下的一个或多个认知领域的缺陷或损害:复杂注意力、执行功能、学习和记忆、语言、感知运动功能和社会认知。

3.如权利要求1或权利要求2所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述认知功能障碍影响所述认知领域复杂注意力。

4.如权利要求1至3中任一项所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述认知功能障碍影响所述认知领域复杂注意力的一个或多个子领域,所述一个或多个子领域选自持续注意力、分散注意力、选择性注意力和处理速度。

5.如权利要求1至4中任一项所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述认知功能障碍影响所述认知领域复杂注意力的所述子领域持续注意力。

6.如权利要求1至4中任一项所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述认知功能障碍表现为神经认知障碍的形式。

7.如权利要求1至5中任一项所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述认知功能障碍表现为轻度神经认知障碍的形式。

8.如权利要求1至5中任一项所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述认知功能障碍表现为重度神经认知障碍的形式。

9.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的精神或神经系统障碍。

10.如权利要求9所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患精神或神经系统障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

11.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的以抑郁发作为特征的障碍。

12.如权利要求11所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患以抑郁发作为特征的障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

13.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的重度抑郁障碍(MDD)。

14.如权利要求13所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患MDD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

15.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的产后抑郁(PPD)。

16.如权利要求15所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患PPD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

17.如权利要求15或16所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者还罹患母亲功能受损。

18.如权利要求17所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者具有80或更低,诸如65或更低的Barkin母亲功能指数(BIMF)评分。

19.如权利要求17或18所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述治疗改

善了母亲功能。

20.如权利要求19所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中母亲功能的所述改善反映为BIMF总分改善10%或更多,优选20%或更多。

21.如权利要求19或20所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中母亲功能的所述改善至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时;第14天时;和/或第28天时的BIMF总分的改善。

22.如权利要求19或20所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中母亲功能的所述改善发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约6天,所述改善至少反映为BIMF总分的改善,并且其中母亲功能的所述改善持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选地直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天,所述改善至少反映为BIMF总分的改善。

23.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的持续性抑郁障碍。

24.如权利要求23所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患持续性抑郁障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

25.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的季节性情感障碍。

26.如权利要求25所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患季节性情感障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

27.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的双相情感障碍。

28.如权利要求27所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的双相情感障碍II型。

29.如权利要求27所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的双相情感障碍I型。

30.如权利要求27至29所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患当前的重度抑郁发作。

31.如权利要求27至30所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患双相情感障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

32.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的焦虑障碍。

33.如权利要求32所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患焦虑障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

34.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的分离焦虑障碍。

35.如权利要求34所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患分离焦虑障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

36.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的广场恐惧症。

37.如权利要求36所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患广场恐惧症的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

38.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的广泛性焦虑障碍(GAD)。

39.如权利要求38所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患GAD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

40.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的社交焦虑障碍(SAD)。

41.如权利要求40所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患SAD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

42.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的恐慌障碍。

43.如权利要求42所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患恐慌障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

44.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的恐惧症。

45.如权利要求44所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患恐惧症的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

46.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的物质/药物诱发的焦虑障碍。

47.如权利要求46所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

48.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的躯体症状障碍。

49.如权利要求48所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患躯体症状障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

50.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的强迫症或相关障碍。

51.如权利要求50所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述强迫症或相关障碍是强迫障碍(OCD)。

52.如权利要求50或51所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

53.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的身体畸形障碍(BDD)。

54.如权利要求53所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患BDD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

55.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的创伤后应激障碍(PTSD)。

56.如权利要求55所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患PTSD的所述

患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

57.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的疼痛障碍。

58.如权利要求57所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的慢性疼痛。

59.如权利要求57或58所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

60.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的纤维肌痛。

61.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的偏头痛。

62.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍。

63.如权利要求62所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患的所述由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍是与所述认知功能障碍相关的物质使用障碍(SUD)。

64.如权利要求62或63所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

65.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的精神病性障碍。

66.如权利要求65所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患精神病性障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

67.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的精神分裂症。

68.如权利要求67所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患精神分裂症的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

69.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的亨廷顿氏病。

70.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的帕金森病。

71.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的痴呆。

72.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的阿尔茨海默病痴呆。

73.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的帕金森病痴呆。

74.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的路易体痴呆。

75.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患

与所述认知功能障碍相关的血管性痴呆。

76.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的额颞叶痴呆。

77.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的饮食障碍。

78.如权利要求77所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患饮食障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

79.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的注意力缺陷多动障碍(ADHD)。

80.如权利要求79所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患ADHD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

81.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的人格障碍。

82.如权利要求81所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的分裂型人格障碍。

83.如权利要求81或82所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

84.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的边缘性人格障碍(BPD)。

85.如权利要求84所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患BPD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

86.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的慢性疲劳综合征。

87.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述认知功能障碍是由创伤性脑损伤引起的。

88.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述认知功能障碍是由HIV感染引起的。

89.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述认知功能障碍是由COVID后遗症引起的。

90.如权利要求1至89所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述治疗降低或消除了所述认知功能障碍。

91.如权利要求90所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到所述认知功能障碍的减轻或消除。

92.如权利要求90所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时,并且其中所述认知功能障碍的减轻或消除持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到至少14天;更优选地直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药

学上可接受的盐后至少28天。

93.如权利要求9至92所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述治疗导致还罹患相关认知功能障碍的患者的所述诊断出的障碍的改善。

94.如权利要求93所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的所述诊断出的障碍的所述改善,所述改善反映为临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低。

95.如权利要求93所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中还罹患相关认知功能障碍的患者的所述诊断出的障碍的所述改善发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时,所述改善反映为临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低,并且其中还罹患相关认知功能障碍的患者的所述诊断出的障碍的所述改善持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到至少14天;更优选地直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天,所述改善反映为临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低。

96.如权利要求1至5所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的睡眠紊乱。

97.如权利要求96所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱是失眠。

98.如权利要求96或97所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述认知功能障碍相关的特发性睡眠紊乱。

99.如权利要求96至98所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

100.如权利要求96、97或99所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱发生在罹患相关认知功能障碍并且还罹患精神或神经系统障碍的患者中,所述精神或神经系统障碍诸如特征为抑郁发作的障碍,例如重度抑郁障碍(MDD)、产后抑郁(PPD)、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍(SAD)和双相情感障碍(BD),诸如双相情感障碍I型和双相情感障碍II型;焦虑障碍,例如分离焦虑障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍(GAD)、社交焦虑障碍(SAD)、恐慌障碍、恐惧症和物质/药物诱发的焦虑障碍;躯体症状障碍;强迫症和相关障碍,例如强迫障碍(OCD)和身体畸形障碍(BDD);创伤后应激障碍(PTSD);疼痛障碍,例如慢性疼痛、纤维肌痛和偏头痛;由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍,例如物质使用障碍(SUD);精神病性障碍,例如精神分裂症;亨廷顿氏病;帕金森病;痴呆,例如阿尔茨海默病痴呆(AD)、帕金森病痴呆(PDD)、路易体痴呆、血管性痴呆、额颞叶痴呆;亨廷顿氏病(HD);饮食障碍;注意力缺陷多动障碍(ADHD);人格障碍,例如分裂型人格障碍和边缘性人格障碍;慢性疲劳综合征;或导致相关精神或神经系统疾患的医学健康状况,例如由HIV感染、创伤性脑损伤或COVID后遗症引起的认知功能障碍。

101.如权利要求100所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述治疗导致认知功能障碍和睡眠紊乱的改善,并且进一步导致所述相关精神或神经系统障碍的改善、或导致相关精神或神经系统疾患的医学健康状况的改善。

102.如权利要求90至101所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述治疗导致所述睡眠紊乱的改善。

103.如权利要求102所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到所述睡眠紊乱的所述改善,所述改善反映为临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低。

104.如权利要求102所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱的所述改善发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时,所述改善反映为临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低,并且其中所述睡眠紊乱的所述改善持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到至少14天;更优选地直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天,所述改善反映为临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低。

105.如权利要求102所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到所述睡眠紊乱的所述改善,所述改善反映为临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

106.如权利要求1至105所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述5-MeO-DMT或其盐以引起所述患者经历峰值迷幻体验的剂量或剂量方案进行施用。

107.如权利要求1至106所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中施用约1mg至约10mg 5-MeO-DMT的剂量,或者其中施用等摩尔量的所述药学上可接受的盐来代替5-MeO-DMT。

108.如权利要求1至106所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中施用约2mg;或约5mg;或约8mg的剂量,或者其中施用等摩尔量的所述药学上可接受的盐来代替5-MeO-DMT。

109.如权利要求1至106所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中施用约1mg;或约2mg;或约3mg的剂量,或者其中施用等摩尔量的所述药学上可接受的盐来代替5-MeO-DMT。

110.如权利要求1至107所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述5-MeO-DMT或其盐在第一次施用时以第一剂量施用;并且所述5-MeO-DMT或其盐在零至六次后续施用中施用;其中,除非所述患者经历峰值迷幻体验,否则每次后续施用使用的剂量均高于先前的施用。

111.如权利要求1至107或110所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中第一次施用时所述5-MeO-DMT以约1mg至约3mg的剂量施用,然后除非所述患者已经经历过峰值迷幻体验,否则第二次施用时增加至约4mg至约6mg的剂量,然后除非所述患者已经经历过峰值迷幻体验,否则第三次施用时增加至约7mg至约9mg的剂量,或者其中施用等摩尔量的所述药学上可接受的盐来代替5-MeO-DMT。

112.如权利要求111所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述第一剂量的5-MeO-DMT为约2mg,所述第二剂量的5-MeO-DMT为约5mg,并且所述第三剂量的5-MeO-DMT为约8mg;或者其中施用等摩尔量的所述药学上可接受的盐来代替5-MeO-DMT。

113.如权利要求1至107或110所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中第一次施用时所述5-MeO-DMT以约0.5mg至约1.5mg的剂量施用,然后除非所述患者已经经历过峰值迷幻体验,否则第二次施用时增加至约1.5mg至约2.5mg的剂量,然后除非所述患者已经经历过峰值迷幻体验,否则第三次施用时增加至约2.5mg至约3.5mg的剂量,或者其中施用等摩尔量的所述药学上可接受的盐来代替5-MeO-DMT。

114.如权利要求113所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述第一剂量的5-MeO-DMT为约1mg,所述第二剂量的5-MeO-DMT为约2mg,并且所述第三剂量的5-MeO-DMT为约3mg;或者其中施用等摩尔量的所述药学上可接受的盐来代替5-MeO-DMT。

115.如权利要求110至114所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中两次施用之间的间隔不少于1小时并且不超过24小时,诸如约1至4小时,优选1至2小时。

116.如权利要求106至115所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述峰值迷幻体验的发生是通过在30个项目的修订的神秘体验问卷(MEQ30)的四个子量表(神秘、积极情绪、超越时间和空间以及不可言喻)的每一个中达到最高可能评分的至少60%来识别的,或通过达到意识改变状态(ASC)问卷中的海洋般无边际感(OBN)维度的最高可能评分的至少60%来识别,或通过达到至少75的峰值体验量表(PES)总分来识别。

117.如权利要求116所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述峰值迷幻体验的发生是通过达到至少75的峰值体验量表(PES)总分来识别的。

118.如权利要求1至117所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐经由静脉内注射进行施用。

用于治疗认知功能障碍的5-甲氧基-N,N-二甲基色胺

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗认知功能障碍的改进方法。认知功能障碍特别可能出现在罹患精神障碍或神经系统障碍、或导致相关精神或神经系统疾患的医学健康状况的患者中。它还可能发生在罹患睡眠紊乱(例如失眠)的患者中。

[0002] 此外,认知功能障碍还发生在未指明的神经认知障碍中,即表现出神经认知障碍的特征性症状的障碍,其导致临床上显著的痛苦或社交、职业或其他重要功能领域的损害,但不符合任何病因相关障碍的全部标准。

[0003] 治疗包括向有需要的患者施用治疗有效量的5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5-MeO-DMT)或其药学上可接受的盐。

背景技术

[0004] 认知功能障碍是指注意力、言语学习和非言语学习、短期记忆和工作记忆、视觉处理和听觉处理、问题解决、处理速度和运动功能的缺陷。

[0005] 认知功能障碍与若干种精神或神经系统障碍有关。它还发生在罹患某些医学健康状况的患者中,从而导致相关精神或神经系统疾患。

[0006] 认知功能障碍可以表现为神经认知障碍的形式,其中认知功能障碍是所述障碍的显著特征。

[0007] 此外,认知功能障碍与睡眠紊乱(例如失眠)有关。

[0008] 认知主诉与日常生活质量相对较低、抑郁程度较重、焦虑程度较重、感知压力较大以及总体精神健康较差有关。

[0009] 对于认知功能障碍,需要进行详细的评估和管理。

[0010] 认知功能障碍通过非药物方法(使用认知、物理和社交活动)和药物方法治疗。一些干预措施主要专注于生活质量的改善和残留缺陷的限制。

[0011] 体力活动、认知训练和锻炼、适当的睡眠和放松技巧可以有助于认知健康。环境方法(诸如减少患者周围的噪音)有助于患者专注于任务,并减少分心、困惑和沮丧。

[0012] 在罹患与精神或神经系统障碍相关的认知功能障碍的患者中,精神或神经系统障碍的已知治疗不一定改善认知功能障碍。

[0013] 例如,重度抑郁障碍(MDD)患者常常抱怨难以集中注意力,这对他们的日常功能产生了负面影响,并且这些注意力问题无法通过目前的一线治疗得到缓解。选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)是目前用于抑郁的一线药物治疗,但一般并未被证明减轻甚至消除认知功能障碍。许多研究(尽管主要是观察性的或使用混合药物)表明,尽管情绪症状有所改善,但持续注意力、选择性注意力或分散注意力并没有变化。

[0014] 在治疗其他精神或神经系统障碍方面也得到了类似的观察结果。

[0015] 因此,需要用于治疗认知功能障碍的改进方法。

发明内容

[0016] 本发明的一个目的特别在于提供比先前描述的疗法更有效的疗法(即,a)更大百分比的患者经历临床反应,b)更大的平均临床反应,c)更早出现临床反应,和/或d)更持久的临床反应)。

[0017] 本发明的进一步的目的是提供用于改进的精神活性疗法的化合物和所述疗法的给药方案,所述疗法具有比先前描述的疗法更好的安全性和/或更好的耐受性。本发明的另一个目的是提供用于改进的精神活性疗法的化合物和所述疗法的给药方案,所述疗法比先前描述的疗法更方便。本发明的另一个目的是提供用于改进的精神活性疗法的化合物和所述疗法的给药方案,与先前描述的疗法相比,所述疗法与更高的患者依从性率(包括更高的治疗启动率)相关。本发明的又进一步的目的是确定受益于此类改进的精神活性疗法的特定疾病方面和特定疾病方面的亚组。

[0018] 本发明提供5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5-MeO-DMT)或其药学上可接受的盐,其用于治疗罹患认知功能障碍的患者。

[0019] 本发明还涉及5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其用于治疗罹患认知功能障碍的患者,其中认知功能障碍是选自以下的一个或多个认知领域的缺陷或损害:复杂注意力、执行功能、学习和记忆、语言、感知运动功能和社会认知,特别是复杂注意力。

[0020] 此外,本发明涉及5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其用于治疗罹患认知功能障碍的患者,其中认知功能障碍影响认知领域复杂注意力的一个或多个子领域(所述子领域选自持续注意力、分散注意力、选择性注意力和处理速度),特别是认知领域复杂注意力的子领域持续注意力。

[0021] 根据本发明,认知功能障碍表现为神经认知障碍的形式,例如轻度神经认知障碍或重度神经认知障碍。

[0022] 认知功能障碍可发生在罹患精神或神经系统障碍的患者中,诸如特征为抑郁发作的障碍,例如重度抑郁障碍(MDD)、产后抑郁(PPD)、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍(SAD)和双相情感障碍(BD),诸如双相情感障碍I型和双相情感障碍II型;焦虑障碍,例如分离焦虑障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍(GAD)、社交焦虑障碍(SAD)、恐慌障碍、恐惧症和物质/药物诱发的焦虑障碍;躯体症状障碍;强迫症(Obsessive Compulsive)和相关障碍,例如强迫障碍(Obsessive Compulsive Disorder,OCD)和身体畸形障碍(BDD);创伤后应激障碍(PTSD);疼痛障碍,例如慢性疼痛、纤维肌痛和偏头痛;由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍,例如物质使用障碍(SUD);精神病性障碍,例如精神分裂症;亨廷顿氏病(Huntington's Disease);帕金森病(Parkinson's Disease);痴呆,例如阿尔茨海默病痴呆(AD)、帕金森病痴呆(PDD)、路易体痴呆、血管性痴呆、额颞叶痴呆;亨廷顿氏病(HD);饮食障碍;注意力缺陷多动障碍(ADHD);人格障碍,例如分裂型人格障碍和边缘性人格障碍;慢性疲劳综合征;或导致相关精神或神经系统疾患的医学健康状况,例如由HIV感染、创伤性脑损伤或COVID后遗症引起的认知功能障碍。

[0023] 患者还可能罹患与认知功能障碍相关的睡眠紊乱。

[0024] 本发明还提供了可用于治疗睡眠紊乱的剂量范围和给药方案。

[0025] 在本发明的上下文中,5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐经由静脉内、肌肉内或皮下施用进行施用。

[0026] 5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐以引起患者经历峰值迷幻体验的剂量或剂量方案进行施用。可以施用约1mg至约10mg剂量的5-MeO-DMT或等摩尔量的药学上可接受的盐。

具体实施方式

[0027] 定义

[0028] 如本发明的上下文中所用,除非另有说明,否则术语“5-MeO-DMT”是指游离碱5-MeO-DMT。考虑也可以使用5-MeO-DMT的药学上可接受的盐。此类盐特别是酸加成盐,其中酸可以选自例如乙酸、苯甲酸、柠檬酸、富马酸、氢溴酸、盐酸、氢氟酸、氢碘酸、草酸、琥珀酸和三氟甲磺酸。优选的实例是氢溴酸盐。假定使用等摩尔量,可以根据游离碱的重量来计算出待施用的盐的适当重量。

[0029] 如本发明的上下文中所用,待治疗的“患者”是人受试者,其被执业专业人员按照公认的医学实践诊断为罹患认知功能障碍或者被执业专业人员按照公认的医学实践诊断为患有与认知功能障碍相关的精神障碍或神经系统障碍。在后一种情况下,评估认知功能障碍可能是或可能不是诊断的一部分。

[0030] 例如,精神障碍或神经系统障碍的诊断可以按照美国精神医学学会发布的精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)进行。在一些情况下,如从下文对具体情况的讨论中明显可见的,可以修改或补充标准以更好地定义特别受益于根据本发明的治疗的患者或患者群体。诊断将由医生或心理学家进行。人受试者本人认为自己罹患所述障碍是不够的。

[0031] 如本发明的上下文中所用,除非另有说明,否则术语“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”应包括出于对抗疾病、疾患或障碍的目的对患者进行的管理和护理,并且包括施用根据本发明的化合物和方法以减轻疾病的体征和/或症状或者消除疾病、疾患或障碍。

[0032] “认知功能障碍的治疗”应包括出于对抗认知功能障碍的目的对患者进行的管理和护理,并且包括施用根据本发明的化合物和方法以减轻认知功能障碍的体征和/或症状或者消除认知功能障碍。

[0033] 认知功能障碍可能与睡眠紊乱(例如失眠)、精神障碍或神经系统障碍或其他医疗状况有关。认知功能障碍可能表现为神经认知障碍。

[0034] 患者可能罹患治疗耐药性疾病。治疗耐药性意指患者在至少两个充分的疗程后未得到充分的改善。患者尤其在至少两个充分的疗程后未得到充分的改善,其中所述两个过程中的至少一个是药物疗法;例如,患者在至少两个充分的药物疗程之后未得到充分的改善。特别地,在疾病的当前发作中施用至少两个先前疗程,例如,如果患者罹患以抑郁发作为特征的障碍,则在当前的抑郁发作中施用。

[0035] 如本发明的上下文中所用,除非另有说明,否则术语“治疗有效量”应意指引起研究人员、医生或其他临床医生所寻求的人类中的生物或临床反应的活性化合物或药物成分的量,所述生物或临床反应包括缓解所治疗的疾病、疾患或障碍的体征和/或症状。

[0036] “临床反应”包括但不限于评定量表的改善。这些量表评估(i)认知功能(障碍)或认知功能(障碍)的方面和/或(ii)精神障碍或神经系统障碍或此类障碍的方面和/或(iii)导致相关精神或神经系统疾患的医学健康状况和/或(iv)睡眠。

[0037] 可以通过临床总体印象(CGI)评定量表来评估疾患的严重程度以及严重程度的变

化,所述量表是症状严重程度、治疗反应和治疗功效的量度。

[0038] 开发了CGI评定量表以提供临床医生对患者治疗前后的整体功能的看法的简短、独立的评估(Busner,J.和Tagrum,S.D.,2007.The Clinical Global Impressions Scale:Applying a Research Tool in Clinical Practice.Psychiatry 2007,29-37)。

[0039] CGI严重程度(CGI-S)基于临床医生必须回答的一个问题:“考虑到您对该特定人群的总体临床经验,患者目前的精神病程度如何?”按以下七分量表进行评定:1=正常,完全没有病;2=边缘性精神病;3=轻度病;4=中度病;5=偏重病;6=重度病;7=病情最严重的患者。

[0040] 通过比较治疗前后的评分,可以使用CGI-S来评估治疗成功。

[0041] 或者,可以使用CGI-改善(CGI-I)来评估治疗成功,其格式同样简单。治疗后,临床医生将患者的整体临床状况与治疗前的状况(所谓的基线值)进行比较。同样,只有一个询问是按七分量表进行评定的:“与患者入院时(开始用药之前)的状况相比,该患者的状况:1=自开始治疗以来有非常大的改善;2=有大改善;3=略有改善;4=与基线(治疗开始)相比没有变化;5=略有恶化;6=恶化很多;7=自开始治疗以来非常多的恶化。”

[0042] 患者总体印象量表(PGI),也称为受试者总体印象(SGI),是临床总体印象量表(CGI)的对应部分。它由一个基于CGI并适合患者的项目组成。它可以测量疾病严重程度(PGI-S)或疾病改善(PGI-I)。

[0043] 如本文所述的量表的单个项目以及单个项目的子组合可用于评估特定疾病方面。

[0044] 如本发明的上下文中所用,除非另有说明,否则术语“施用”(或“应用”)应意指经由任何途径将一定量(可以是预定量)的活性化合物或药物成分引入患者体内。活性化合物通过静脉内施用、肌肉内施用或皮下施用进行施用。

[0045] 如本发明的上下文中所用,除非另有说明,否则术语“剂量(dose)”和“剂量(dosage)”和“剂量(dosage amount)”应意指在单独施用中施用于患者的活性化合物或药物成分的量。术语“剂量方案”(或“给药方案”)应意指一次或多次单独施用的确定顺序。

[0046] 认知功能障碍

[0047] 认知包括思考、记忆、注意和解决问题所需的技能。这些技能的丧失或下降会导致认知功能障碍,本文使用的术语是指任何认知领域的缺陷或损害。认知功能障碍可能是患者潜在疾患的表现之一。

[0048] DSM-5定义了认知功能的六个关键领域,即复杂注意力、执行功能、学习和记忆、语言、感知运动功能和社会认知。

[0049] 认知功能障碍会影响这些领域中的一个或多个。事实上,认知能力是高度相关的,并且多于一个领域受到影响并不罕见。

[0050] 例如,领域复杂注意力具有子领域持续注意力(通常称为“集中力”或“专注力”)、分散注意力、选择性注意力和处理速度。

[0051] 因此,复杂注意力显然涵盖了对各种认知任务至关重要的方面,诸如执行功能以及学习和记忆。认知控制或执行功能本质上是注意力。此外,感知和决策也深受注意力能力的影响。

[0052] 因此,注意力不仅可以单独测试,还可以通过认知控制任务/执行功能进行测试。如果注意力受损,则其他类型的认知能力也可能会受损。在理解语言、感知视觉空间关系、

记住信息或解决问题之前,必须注意刺激。

[0053] 认知功能障碍(所述术语在本文中意指获得性疾患并且因此代表从先前达到的功能水平的下降)可能与多种过程相关。

[0054] 在健康个体中,某些认知能力,诸如积累的知识和词汇,会在衰老过程中得以维持并且甚至可以随着时间的推移而提高。然而,即使在不存在任何病理疾患的情况下,衰老也会导致如抽象思维、推理和决策的能力的下降。这些恶化与处理速度、注意力、记忆力和执行功能方面的潜在的年龄相关缺陷(其表明认知衰老)有关。

[0055] 除了正常衰老之外,认知功能障碍可能与精神障碍或神经系统障碍或一些其他医学疾患相关。

[0056] 导致认知功能障碍或与认知功能障碍相关的精神或神经系统障碍包括特征为抑郁发作的障碍,例如重度抑郁障碍(MDD)、产后抑郁(PPD)、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍和双相情感障碍(BD),诸如双相情感障碍I型和双相情感障碍II型;焦虑障碍,例如分离焦虑障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍(GAD)、社交焦虑障碍(SAD)、恐慌障碍、恐惧症和物质/药物诱发的焦虑障碍;躯体症状障碍;强迫症和相关障碍,例如强迫障碍(OCD)和身体畸形障碍(BDD);创伤后应激障碍(PTSD);疼痛障碍,例如慢性疼痛、纤维肌痛和偏头痛;由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍,例如物质使用障碍(SUD);精神病性障碍,例如精神分裂症;亨廷顿氏病;帕金森病;痴呆,例如阿尔茨海默病痴呆(AD)、帕金森病痴呆(PDD)、路易体痴呆、血管性痴呆、额颞叶痴呆;饮食障碍;注意力缺陷多动障碍(ADHD);人格障碍,例如分裂型人格障碍和边缘性人格障碍;慢性疲劳综合征;与HIV、创伤性脑损伤或COVID后遗症相关的精神障碍或神经系统障碍。认知功能障碍还可能发生在罹患睡眠紊乱(例如失眠)的患者中。

[0057] 此外,认知功能障碍还发生在表现出神经认知障碍的特征性症状的障碍中,所述障碍导致临床上显著的痛苦或社交、职业或其他重要功能领域的损害,但不符合任何病因相关障碍的全部标准。

[0058] 认知功能障碍可能表现为神经认知障碍。

[0059] 轻度神经认知障碍也被称为轻度认知损害,其特征在于一个或多个认知领域中与先前的表现水平相比的轻度认知下降。受影响的患者仍然能够保持独立并完成日常任务。然而,患者的功能通常处于次优水平。由于采用补偿策略来维持独立性,日常任务变得更加费力。

[0060] 在重度神经认知障碍中,观察到一个或多个认知领域的认知能力较之前的表现水平出现显著下降。认知缺陷会干扰日常活动的独立性。

[0061] 测量认知功能障碍

[0062] 认知功能障碍可以通过问卷或神经心理学评估来评价。

[0063] 问卷基于患者本人、护理人员或填写问卷的临床医生的观察来评估患者的精神状态。用于评估患者是否罹患特定精神或神经系统障碍的问卷可包括与认知功能相关的项目。

[0064] 神经心理学评估是综合评价一个人的认知、心理/情感和行为功能的过程。神经心理学评估的一个核心部分是施用神经心理学测试以用于正式评估认知功能。

[0065] 将这些测试的表现与适合患者年龄、教育程度和文化背景的标准进行比较。测试

通常使用一组基于表现的问题,也称为神经心理学成套测验。

[0066] 测试的能力包括语言处理、视觉空间处理、注意力/集中力、言语学习和记忆、视觉学习和记忆、执行功能、处理速度以及感觉知觉功能。

[0067] 评估认知功能障碍的常见测试有蒙特利尔认知评估(MoCA)、简易精神状态检查(MMSE)、Mini-Cog™、精神病学认知损害筛查(SCIP)和MATRICS共识认知成套测验(MCCB)。

[0068] 蒙特利尔认知评估(MoCA)是一种广泛用于检测认知损害的筛查评估。它评估不同的认知领域:短期记忆;视觉空间能力;执行功能;注意力、集中力和工作记忆;语言;时间和空间定向。可能的总分为30分,26分或以上为正常,18-25分为轻度认知损害,10-17分为中度认知损害,并且低于10分为重度认知损害。

[0069] 简易精神状态检查(MMSE)是一个11个问题的测量工具,其测试认知功能的五个领域:定向、记录、注意力和计算、回忆以及语言。最高分为30。原始评分可能还需要根据教育程度和年龄进行修改。

[0070] 本文采用四个截止水平对认知损害的严重程度进行分类:24-30意指无认知损害;19-23意指轻度认知损害;10-18意指中度认知损害;并且≤9意指重度认知损害。

[0071] 重复使用,MMSE适合测量认知状态的变化。

[0072] Mini-Cog™是一种简短的认知损害筛查问卷。它将3个单词回忆与时钟绘图测试结合。时钟绘图测试评估许多可能受影响的认知领域,诸如执行功能、视觉空间能力、运动编程和注意力。进行时钟绘图测试后,每正确回忆起三个单词可得一分;正确绘制一个时钟值两分。评分<4表示认知损害。

[0073] 精神病学认知损害筛查(SCIP)是一种经过充分评价的筛查工具,用于检查精神病患者的认知表现。

[0074] SCIP由五个子量表组成:言语学习测试-即时(VLT-I)、工作记忆测试(WMT)、言语流畅性测试(VFT)、言语学习测试-延迟(VLT-D)和处理速度测试(PST)。有三种不同的测试形式,以促进重复测试,从而降低学习效果。计算五项测试的每一个子量表评分,并且根据子量表评分总和计算出总分。总分低于70表示认知功能障碍。

[0075] 认知功能障碍也可以通过MCCB(MATRICS共识认知成套测验)或一个或多个不同的子测试来评估。这些子测试包括:连线测试A部分(测试处理速度);精神分裂症认知能力简明评估,符号编码子测试(处理速度);霍普金斯言语学习测试-修订版,即时回忆,仅三次学习试验(言语学习);韦氏记忆量表第3版,空间广度子测试(工作记忆(非言语));字母-数字广度测试(工作记忆(言语));神经心理学评估成套测验,迷宫子测试(推理和问题解决);简明视觉空间记忆测试修订版(视觉学习);类别流畅性测试,动物命名(处理速度);Mayer-Salovey-Caruso情商测试,管理情感分支(社会认知);以及持续表现测试,同一配对版本(注意力/警觉)。

[0076] 所述成套测验适合测量认知变化。

[0077] 进一步的测试包括言语识别记忆(VRM)测试、快速视觉信息处理(RVP)测试、空间工作记忆(SWM)测试和数字符号替换测试(DSST)。

[0078] 评估精神和神经系统障碍的量表

[0079] 已经提出了多种量表来评估精神障碍或神经系统障碍的严重程度。此类量表基于可以自我施用或由临床医生施用的测试。

[0080] 可以根据本发明使用的用于评估精神或神经系统障碍的量表包括本领域中已知的用于诊断和/或监测下文更详细讨论的精神或神经系统障碍的量表。

[0081] 通过在完成治疗过程后的一个或多个时间点使用一个或多个指数或量表来评估治疗结果。

[0082] 评估可以在急性迷幻体验消退后进行。早期评估的适当时间点通常是最后一次施用后约2至3小时。早期评估通常可以在例如最后一次施用后约2小时或约3小时进行。

[0083] 然而,对睡眠紊乱的影响的评估最早可以在治疗后第二天(即,第1天时)进行,使得接受治疗的患者有机会睡至少一个晚上。

[0084] 因此,第1天或第1天时的评估意指施用后第二天的评估。评估将在最后一次施用后不早于12小时进行,并且无论如何不早于最后一次施用后一晚,并且不晚于最后一次施用后36小时。可以在约24小时后进行评估。

[0085] 第7天或第7天时的评估意指在施用后第七天(施用当天为第0天)进行的评估。类似的定义适用于以天为单位进行测量的其他评估时间。

[0086] 当在施用药物后的早期时间点(例如,2小时)评估临床反应时,例如,使用所述量表之一来评估精神障碍或神经系统障碍的严重程度时,基于为较长回忆期(例如,MADRS通常为7天)开发的终点,可以对这种终点进行合理修改(例如,将MADRS回忆期改为2小时,并结转在施用药物前的基线记录的睡眠项目)。除非特别指明回忆期,否则这同样适用于本文所应用的任何其他量表。

[0087] 概述的考虑因素适用于早期时间点,因为在一个方面,为了评估临床反应,患者在治疗前的状态对治疗后记录的任何评分的影响应尽可能低,而在另一个方面,睡眠项目不能在施用药物后2小时评估。

[0088] 在稍后的时间点,例如在第1天时或更晚,通常可以使用适当的回忆期(如果必要)来评估用于评估临床反应的相关量表的所有项目,使得无需结转任何治疗前的评分。

[0089] 认知功能障碍的潜在机制

[0090] 可以通过功能性磁共振成像(fMRI)来研究大脑过程。大脑活动与血流相关,并且可以测量不同大脑区域之间的自发血氧水平依赖(BOLD)信号波动的时间相关性。

[0091] 大脑的功能图像是在若干分钟内获得的。在整个大脑中观察到低频BOLD信号振荡模式。该自发信号的分解揭示了具有相关波动和负相关波动的分布区域。

[0092] 通过这种方式,静息状态fMRI可用于表征大规模功能网络,即所谓的静息状态网络(RSN),它们是一组空间上不同的大脑区域,在不存在任何明确的认知任务(即,休息时)的情况下表现出协调活动。观察到的模式表征了具有连贯信号变化模式的大脑区域网络,其被称为静息状态网络(RSN)。

[0093] 主要基于静息状态网络与任务fMRI实验中观察到的激活模式之间的空间相似性,已经识别并命名了不同的静息状态网络。

[0094] 因此,静息状态fMRI可用于评估大脑的内在功能组织。静息状态网络的特征在于注意力、记忆力、认知控制、默认模式、运动和感觉系统的方面。

[0095] RSN被证明负责复杂大脑功能的各个方面,并且发现这些连接网络在各种疾病状态下受到损害。此类疾病状态(包括某些形式的认知功能障碍)与特定静息状态网络内部和/或一个或多个额外静息状态网络中一个或多个区域之间改变的功能连接相关。

[0096] 在研究受认知功能障碍影响的群体时,静息状态fMRI特别有利,因为它能够检查功能连接,同时去除可能因潜在的认知或运动损害而混淆的任务要求。

[0097] 认知过程通过位于不同网络的区域内部和/或之间的某些大脑区域的功能连接来反映。

[0098] 具体地说,某些核心网络,也称为“高阶认知网络”,似乎对大多数精神活动至关重要。

[0099] 额顶控制网络(FPCN)(也称为额顶网络(FPN))、中央执行网络(CEN)或执行网络(EN),通常与执行功能相关。这些功能包括在工作记忆中保存和更新相关信息、抑制冲动反应以及使用灵活的问题解决策略来指导决策和目标导向行为。

[0100] 另一个核心网络是默认模式网络(DMN)。DMN含有大脑中的区域,当个人的注意力没有集中在任何特定任务上时,所述区域最为活跃。DMN的活动与内省、情景记忆、记忆巩固、社交和自我相关认知、认知和情感处理的整合以及与任务无关的自由想法有关。

[0101] 第三个网络是显著性网络,也称为扣带岛盖网络(cingulo-opercular network)。此网络涉及识别显著的刺激和事件,也就是其他大脑网络需要关注的刺激和事件。此网络在控制精神过程和行为方面发挥着核心作用。

[0102] 第四个网络是背侧注意网络(DAN)。DAN与自上而下、目标导向的注意力过程相关。

[0103] 上述网络并非独立运作。事实上,它们之间存在着无数的联系。网络之间的合作对于特定任务的功能至关重要。

[0104] 在整个生命周期中,大脑网络会经历功能重组,同时对认知具有并发影响。在健康衰老过程中,在高阶认知网络中观察到与年龄相关的改变。

[0105] 与年龄匹配的健康对照相比,罹患认知功能障碍的患者表现出静息状态网络内部和/或之间的改变的功能连接。在默认模式网络、执行网络、显著性网络和背侧注意网络内部和/或之间观察到改变。

[0106] 在许多实例中,静息状态网络涉及认知,认知受到精神或神经系统障碍的影响,所述障碍诸如特征为抑郁发作的障碍,例如重度抑郁障碍(MDD)、产后抑郁(PPD)、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍(SAD)和双相情感障碍(BD),诸如双相情感障碍I型和双相情感障碍II型;焦虑障碍,例如分离焦虑障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍(GAD)、社交焦虑障碍(SAD)、恐慌障碍和恐惧症以及物质/药物诱发的焦虑障碍;躯体症状障碍;强迫症和相关障碍,例如强迫障碍(OCD)和身体畸形障碍(BDD);躯体形式障碍,例如身体畸形障碍(BDD);强迫障碍(OCD);创伤后应激障碍(PTSD);疼痛障碍,例如慢性疼痛和纤维肌痛以及偏头痛;由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍,例如物质使用障碍(SUD);精神病性障碍,例如精神分裂症;亨廷顿氏病;帕金森病;或分裂型人格障碍;痴呆,例如阿尔茨海默病痴呆(AD)、帕金森病痴呆(PDD)、路易体痴呆、血管性痴呆、额颞叶痴呆;帕金森病(PD);亨廷顿氏病(HD);饮食障碍;注意力缺陷多动障碍(ADHD);人格障碍,例如分裂型人格障碍和边缘性人格障碍;慢性疲劳综合征;与HIV、创伤性脑损伤或COVID后遗症相关的精神障碍或神经系统障碍。

[0107] 涉及认知的静息状态网络也会受到精神或神经系统疾患的影响,这些疾患是某些医学健康状况以及未指明的神经认知障碍的结果。

[0108] 此外,涉及认知的静息状态网络会受到睡眠紊乱(例如失眠)的影响。事实上,认知

功能障碍和睡眠损害是相关的。

[0109] 罹患睡眠紊乱的患者的认知功能会恶化,并且罹患认知功能障碍的患者通常也罹患睡眠受损。

[0110] 活性剂

[0111] 以上讨论显示,认知功能障碍的特征在于本身会带来重大的疾病负担,并且应当得到适当治疗的若干方面。

[0112] 发明人认为,仔细选择的致幻剂可能导致改善认知功能障碍的重要方面的治疗,并且可能导致疾患的整体改善。

[0113] 一组致幻剂包含与5-羟色胺(5-HT)受体结合的化合物,5-HT受体也被称为血清素受体(描述了7个具有若干亚型的家族5-HT1至5-HT7)。实例是麦角酸二乙酰胺(LSD)、裸盖菇素(psilocybin)和N,N-二甲基色胺(DMT)。这些血清素类剂通常被称为“迷幻药”,这强调了它们诱导意识状态发生质变的主要能力,诸如欣快感、恍惚、时间和空间、精神体验、自我界限的消失、或甚至濒死体验,而其他影响,诸如镇静、麻醉或过度刺激,则微乎其微。

[0114] 从化学角度来看,血清素迷幻药要么是苯烷基胺,要么是吲哚胺,其中吲哚胺类又分为两个子集,即麦角林类和色胺类,后者来源于色胺。

[0115] 各种血清素迷幻药对各种血清素受体(特别是5-HT1A、5-HT2A和5-HT2C)具有不同的结合亲和力和激活效力,并且它们的活性也可以通过与其他靶标(诸如单胺转运蛋白和微量胺相关受体)的相互作用而进行调节。

[0116] 最近发表的在某些精神障碍中使用血清素迷幻药(诸如LSD、裸盖菇素和DMT(使用含有DMT的萨满药水死藤水))的研究表明,这些化合物可以为目前可用的某些精神障碍的治疗提供替代方法。然而,有报道称这些化合物可能在罹患抑郁症状的患者中诱发躁狂,并且这可能会妨碍它们的临床使用。

[0117] 例如,Lake等人(Lake,C.R.,Stirba,A.L.,Kinneman,R.E.Jr,Carlson,B.,Holloway,H.C.,1981.Mania associated with LSD ingestion.American Journal of Psychiatry.138(11):1508-9)报告了一名患者在服用LSD或LSD类似物后出现躁狂发作的情况。患者出现了急性LSD中毒症状,所述症状有所缓解,但在约3周后出现了典型的精神病性躁狂发作。Hendin和Penn(Hendin,H.M.,Penn,A.D.,2021.An episode of mania following self-reported ingestion of psilocybin mushrooms in awoman previously not diagnosed with bipolar disorder:A case report.Bipolar Disorders 23(4):1-3)报告了在自述摄入裸盖菇素蘑菇后出现躁狂发作。Szmulewicz等人(Szmulewicz,A.G.,Valerio,M.P.和Jose MSmith,J.M.,2015.Switch to mania after ayahuasca consumption in aman with bipolar disorder:a case report.International Journal of Bipolar Disorders(2015)3:4)报告了一名患有双相情感障碍的男性在饮用了死藤水(一种含有DMT的饮料)后转为躁狂。

[0118] 另一份病例报告可见于Brown,T.,Shao,W.,Ayub,S.,Chong,D.,&Cornelius,C.(2017).A Physician's attempt to self-medicate bipolar depression with N,N-dimethyltryptamine(DMT).Journal of Psychoactive Drugs,49(4),294-296。

[0119] 发明人认为,为了避免诱发躁狂或轻度躁狂,或者至少降低诱发躁狂或轻度躁狂的风险,必须适当选择所施用的化合物并且优选地按照特定的给药方案施用。

[0120] 发明人确定5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5-MeO-DMT)是一种用于疗法的特别感兴趣的迷幻药。5-MeO-DMT具有与其他迷幻药化合物不同的独特药理学特性。

[0121] 5-MeO-DMT是一种强效、快速作用、天然存在的血清素(5-HT)激动剂,作用于5-HT1A和5-HT2A受体,与其他经典迷幻药相比,对5-HT1A受体亚型的亲和力更高。

[0122] 如下文实施例部分中进一步详细说明的脱磷酸裸盖菇素(psilocin)(摄取裸盖菇素后形成的裸盖菇素的脱磷酸形式)、DMT和5-MeO-DMT在位于死后人脑的海马体中的5-HT1A受体处的抑制常数(K_i值)分别为48、38和1.80nM。因此,5-MeO-DMT对5-HT1A受体表现出高亲和力,而脱磷酸裸盖菇素和DMT表现出中等亲和力。脱磷酸裸盖菇素、DMT和5-MeO-DMT在位于死后人脑的额叶皮质的5-HT2A受体处的抑制常数(K_i值)分别为37、117和122nM。因此,脱磷酸裸盖菇素对5-HT2A受体表现出中等/强亲和力,而DMT和5-MeO-DMT表现出相对较弱的亲和力。

[0123] 相对于先前提到的其他精神活性化合物,5-MeO-DMT对5-HT1A受体表现出增强的亲和力,在这种情况下5-MeO-DMT充当强效激动剂。相对于5-MeO-DMT,在脱磷酸裸盖菇素和DMT的情况下,5-HT2A结合的贡献增加,其中在这三种化合物中,5-MeO-DMT对5-HT1A相对于5-HT2A表现出最大的差异亲和力。因此,与其他两种化合物相比,5-HT1A结合相对于5-HT2A结合在5-MeO-DMT的整体效应中发挥大得多的作用。

[0124] 据报道,5-HT1A激动剂降低冲动和攻击性,而5-HT2A激动剂会导致这些相同特质的短期增加。此外,多巴胺系统与导致躁狂有关,多巴胺驱动力的增加与躁狂有关。相对于5-MeO-DMT,LSD、裸盖菇素和DMT对多种多巴胺受体表现出增加的亲和力。

[0125] 与其他迷幻药(如LSD、裸盖菇素或DMT)相比,可以优选使用如本文所述的给药方案将5-MeO-DMT施用于患者,而不会在罹患精神或神经系统障碍的患者中产生诱导躁狂或轻度躁狂的显著风险,所述精神或神经系统障碍包括以抑郁发作为特征的障碍,例如重度抑郁障碍(MDD)、产后抑郁(PPD)、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍和双相情感障碍(BD),诸如双相情感障碍I型和双相情感障碍II型;精神病性障碍,诸如精神分裂症;或人格障碍,诸如分裂型人格障碍。罹患这种精神或神经系统障碍并且根据本发明进行治疗的患者不会出现治疗引起的躁狂或轻度躁狂。

[0126] 还值得注意的是,与使用精神活性物质相关的治疗引起的躁狂或轻度躁狂的报告似乎表明使用了大量相应的化合物(例如,DMT/死藤水、裸盖菇素、LSD)。

[0127] 发明人的5-MeO-DMT顺序上调滴定(up-titration)方法显著降低了过量施用的风险以及伴随的不良事件的可能性。

[0128] 进一步地,据报道,抗抑郁药在罹患治疗耐药性抑郁(TRD)的患者中诱发孤立的轻度躁狂事件(Bader,Cynthia D.和David L.Dunner."Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression."Journal of Psychiatric Practice 13.4 (2007):233-237)。然而,最近完成的TRD患者的5-MeO-DMT的临床试验未显示诱发轻度躁狂的证据。

[0129] 5-MeO-DMT可以比其他迷幻药更快地引发高峰体验(即以情绪视角转变为特征的体验,所述体验被描述为"自我丧失",通常以压倒性的"与宇宙合一"感而告终),并且具有较短持续时间的急性迷幻效果(与例如口服裸盖菇素和口服LSD的数小时相比,静脉内注射后5至30分钟)。5-MeO-DMT的这些特性与改善的治疗概况相关,这可以通过5-MeO-DMT治疗

下静息状态网络(RSN)活动的特定改变来解释。

[0130] 此外,5-MeO-DMT是一种5-HT7受体激动剂,对所述受体具有高亲和力。发明人使用重组人5-HT7受体、作为放射性配体的[^{3}H]LSD和血清素来估计非特异性结合,测定出K_i为2.3nM。

[0131] 因此,除了上文讨论的5-HT1A和5-HT2A受体之外,5-MeO-DMT还与5-HT7受体相互作用。5-MeO-DMT充当该受体的激动剂,并且表现出高(纳摩尔)结合亲和力。

[0132] 5-HT7受体在神经发生、突触发生和树突棘形成中发挥作用。除其他外,它与中枢过程(诸如学习和记忆)、睡眠调节和昼夜节律以及伤害感受相关。

[0133] 5-HT7受体特别在脊髓、中缝核、丘脑、下丘脑(包括视交叉上核)、海马、前额皮质、纹状体复合体、杏仁核以及小脑的浦肯野神经元(Purkinje neuron)中表达。

[0134] 视交叉上核是昼夜定时系统的中枢起搏器。它协调大脑各个区域的昼夜节律。该协调的中断将导致疾病状态,特别是涉及睡眠紊乱的疾病状态。在罹患睡眠紊乱的患者中,静息状态功能连接分析揭示了视交叉上核与默认模式网络内的区域之间的功能连接发生了改变。

[0135] 5-HT7受体在视交叉上核中的表达对应于所述受体在调节睡眠/觉醒周期中的作用。发明人认为,这允许通过作用于受体的5-MeO-DMT来治疗罹患睡眠紊乱的患者。

[0136] 发明人认为,5-MeO-DMT与5-HT7受体(作为5-MeO-DMT药理作用的一种中介体(mediator))结合涉及网络的功能连接“重置”以及神经可塑性效应,有助于5-MeO-DMT在治疗罹患睡眠紊乱和/或认知功能障碍的患者中发挥有益作用。

[0137] 发明人进一步认为,5-MeO-DMT与5-HT7受体以及5-HT1A受体(作为5-MeO-DMT发挥作用的两种中介体)的结合包括网络的功能连接“重置”以及神经可塑性效应,允许在罹患其他症状或疾患(诸如认知功能障碍、焦虑、精神运动迟缓、消极思维或社交/情感退缩)的患者中实现有益效果。本文提及的研究中显示的临床结果支持了这一点。

[0138] 5-MeO-DMT的另一个特征是其短半衰期。

[0139] 5-MeO-DMT主要通过单胺氧化酶A介导的脱氨途径失活,并被细胞色素P450 2D6(CYP2D6)酶进行O-去甲基化。

[0140] 发明人研究了5-MeO-DMT的药代动力学性质,并且观察到吸入的5-MeO-DMT的快速吸收和分布,在给药期间和给药后立即观察到最大浓度和药理作用。

[0141] 吸入后的5-MeO-DMT的药代动力学性质分析显示,血浆浓度下降非常迅速。施用后10分钟,浓度降至Cmax的10%或以下;2小时后,浓度为Cmax的1%或以下;3小时后,血浆中不再检测到5-MeO-DMT。这适用于所测试的完整剂量范围(6mg、12mg、18mg)。在1至4小时的时间范围内重复施用后未观察到累积现象。如本文所公开的上调滴定不会导致累积,因此不会导致更高的血浆浓度,例如施用后10分钟、2小时或3小时。

[0142] 5-MeO-DMT的性质使所述化合物特别适合治疗认知功能障碍,特别是对于罹患精神障碍或神经系统障碍的患者,或导致相关精神或神经系统疾患的医学健康状况;罹患睡眠紊乱(例如失眠)的患者;罹患未指明的神经认知障碍的患者。

[0143] 5-MeO-DMT的性质还允许特定的剂量方案,如下文更详细地讨论。

[0144] 根据本发明,还可以使用5-MeO-DMT的同位素变体及其药学上可接受的盐。当提及使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐时,也考虑使用同位素变体。

[0145] 这些变体特别是5-MeO-DMT的氘化形式和此类形式的药学上可接受的盐。

[0146] 5-MeO-DMT的氘化形式是氘含量高于根据该同位素的天然丰度所预期的氘含量的形式。

[0147] 5-MeO-DMT的氘化形式是在一个或多个确定的氢位置上引入氘的特定形式。

[0148] 5-MeO-DMT的氘代形式的实例包括但不限于1-氘-2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-N,N-二甲基乙胺、1,1-二氘-2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-N,N-二甲基乙胺、1,1,2,2-四氘-2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-N,N-二甲基乙胺和N,N-二甲基-2-[5-(三氘甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙胺。

[0149] 进一步的实例包括5-MeO-DMT的形式,其中已经在N结合的甲基的一个或多个氢位置上引入了氘。又进一步的实例包括5-MeO-DMT的形式,其中一个或多个氘原子替代吲哚环系统的氢原子。此外值得注意的是,上述取代模式的组合也是可以考虑的。

[0150] 这些化合物的制备方法是本领域已知的。

[0151] 根据本发明,还可使用5-MeO-DMT的氘代形式的混合物、一种或多种氘代形式与非氘代5-MeO-DMT、5-MeO-DMT的氘代形式的药学上可接受的盐的混合物、此类盐的混合物、以及氘代5-MeO-DMT和非氘代5-MeO-DMT的盐的混合物。

[0152] 此外,根据本发明,使用的氘代5-MeO-DMT和氘代5-MeO-DMT盐的量与对应的非氘代形式的量是等摩尔的。

[0153] 根据本发明,还可以使用5-MeO-DMT的前药及以及此类前药的药学上可接受的盐。5-MeO-DMT的此类前药可以通过代谢转化为5-MeO-DMT。因此,当提及使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐时,可以用5-MeO-DMT前药或其盐代替。

[0154] 在合适的前药中,吲哚部分的位置1中的氢被一个有机部分取代,所述有机部分可以在施用后分裂。

[0155] 合适的有机部分的实例是$C(O)OR^1$、$-C(O)R^2$、$-CH(R^3)OR^4$、$-C(O)OCH(R^3)OC(O)R^4$、$-C(O)OCH(R^3)OC(O)OR^4$、$-CH(R^3)C(O)R^4$、$-CH(R^3)OC(O)R^4$、$-CH(R^3)OC(O)OR^4$,其中R^1、R^2、R^3和R^4中的每一个独立地为氢、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地是取代的或未取代的。

[0156] 有机部分的优选实例是$-CH(R^3)OC(O)R^4$和$-C(O)OR^1$,其中R^1、R^3和R^4如上所定义。

[0157] 前药,特别是上述结构的前药,还可以药学上可接受的盐的形式使用。

[0158] 前药的具体实例是5-MeO-DMT羧基异丙基缬氨酸酯,优选盐形式,特别是作为二三氟乙酸酯(1-(((S)-2-氨基-3-甲基丁酰基)氧基)-2-甲基丙基3-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-1H-吲哚-1-羧酸二三氟乙酸酯)和5-MeO-DMT甲基新戊酸酯(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-1H-吲哚-1-基)甲基新戊酸酯)。

[0159] 如本文所讨论的前药的制备方法是本领域已知的。

[0160] 根据本发明,在雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠中以10mg/kg口服给药前药后测量的代谢物5-MeO-DMT的T_{max}值优选为1小时或更短,更优选为0.7小时或更短,特别是0.5小时或更短。

[0161] 此外,根据本发明,使用的5-MeO-DMT的前药和5-MeO-DMT的前药的盐的量与对应的非前药形式的量是等摩尔的。

[0162] 施用模式

[0163] 治疗有效量的5-MeO-DMT通过静脉内施用、肌肉内施用或皮下施用进行施用。经由这些途径的施用可以确保快速起效。最优选的施用途径是经由静脉内途径,即通过静脉内注射进行施用。

[0164] 5-MeO-DMT可以药学上可接受的盐的形式使用,优选氢溴酸盐,或以经由注射施用的制剂形式使用,此类制剂的赋形剂和媒介物的实例是本领域已知的。

[0165] 给药方案

[0166] 本发明还提供了剂量范围、具体剂量以及给药方案(施用方案)和适当的施用途径。

[0167] 本发明部分基于发明人的结论:在施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后,在急性期期间出现峰值迷幻体验,这驱动了5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐对罹患认知功能障碍,特别是上文定义的一个或多个方面的患者的治疗益处,所述治疗益处要么是因果关系,要么至少是作为潜在未知治疗机制的替代行为标志物。

[0168] 因此,与先前测试的迷幻剂、给药方案和施用途径相比,在更大比例的患者中更快地实现峰值体验并在个体患者中具有更好的可重复性将导致更好的治疗概况。

[0169] 此外,本发明还依赖于5-MeO-DMT的短作用时间和相关耐受性的不存在(即,重新施用后不存在迷幻效果减弱或消失的情况)作为实现频繁重新施用(诸如多于每天一次或每天一次)的给药方案的基础,所述方案被设计用于增加峰值体验的发生率,从而增加治疗益处。短时间内的此类重复施用还允许个体内剂量优化,其降低过量用药的风险,否则过量用药可能会导致躯体副作用,诸如血清素综合征、负面精神反应(诸如在稍后时间点的经历闪回)、诱发躁狂或轻度躁狂,或导致改变状态的记忆很少或没有的意义不大的迷幻体验(所谓的“白化”)。此外,从低剂量开始允许患者熟悉一般的迷幻体验,并且允许为了在更高剂量下出现的更强烈的症状做好准备,这将对更高剂量下的体验产生积极影响。此外,能够以低剂量开始治疗的前景将提高患者对治疗方法的接受度,并提高患者群体水平的总体依从率。

[0170] 频繁重新施用血清素迷幻药以提高峰值体验的频率并且调节峰值体验的可重复性,并且提高治疗效果、减少副作用以及提高依从率,这在使用其他迷幻药时可能无法实现,由于迷幻效果起效较晚以及持续时间较长,并且由于快速形成耐受性(即,重新施用后迷幻效果减弱或消失),所述耐受性可能持续若干天。

[0171] 通过施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐来治疗如本文所定义的罹患认知功能障碍的患者。

[0172] 在优选的实施方案中,5-MeO-DMT作为单一疗法施用,即患者不接受任何其他认知功能障碍治疗。

[0173] 施用于如本文所定义的罹患认知功能障碍的患者的5-MeO-DMT的剂量范围为约1mg至约10mg,或其中的任意范围,并且以基于5-MeO-DMT的药学上可接受的盐(诸如氢溴酸盐)的施用制剂的形式进行施用,其重量可以假设使用等摩尔量,根据5-MeO-DMT游离碱的规定重量计算得出。5-MeO-DMT的有用的具体量为例如约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg和约10mg。请注意,在本说明书中,当列出范围(诸如“约1mg至约10mg”)时,发明人考虑了该范围内的所有离散值,其中一些值被明确提及,但并非全部都提及-这仅仅是出于简洁的目的。

[0174] 在优选的实施方案中,使用治疗有效量的5-MeO-DMT治疗如本文所定义的罹患认知功能障碍的患者的改进方法包括在施用5-MeO-DMT后不晚于约2小时出现临床反应。

[0175] 在优选的实施方案中,使用治疗有效量的5-MeO-DMT治疗如本文所定义的罹患认知功能障碍的患者的改进方法包括持续的临床反应,包括在施用5-MeO-DMT后不晚于约2小时出现的临床反应,直到最后一次施用5-MeO-DMT后至少约6天,优选地直到最后一次施用5-MeO-DMT后至少约14天,更优选地直到最后一次施用5-MeO-DMT后至少约28天。

[0176] 在优选的实施方案中,使用治疗有效量的5-MeO-DMT治疗如本文所定义的罹患认知功能障碍的患者的改进方法包括施用多于单个剂量的5-MeO-DMT。

[0177] 在优选的实施方案中,在一个或多个治疗区块中向患者施用该多于单个剂量的5-MeO-DMT,每个区块由2至7次施用组成,每个治疗区块内每次施用之间的间隔不少于约1小时且不超过约24小时,并且一个治疗区块的结束与下一个治疗区块的开始之间的间隔不少于约6天。

[0178] 在甚至更优选的实施方案中,在一个或多个治疗区块中向患者施用该多于单个剂量的5-MeO-DMT,每个区块由1至3次施用组成,每个治疗区块内每次施用之间的间隔为约24小时,并且一个治疗区块的结束与下一个治疗区块的开始之间的间隔不少于约6天。

[0179] 在最优选的实施方案中,在一个或多个治疗区块中向患者施用该多于单个剂量的5-MeO-DMT,每个区块由1至3次施用组成,每个治疗区块内每次施用之间的间隔为约1至4小时,优选1至2小时,并且一个治疗区块的结束与下一个治疗区块的开始之间的间隔不少于约6天。

[0180] 在实施方案中,在每次施用和每个治疗区块中施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量对于该个体患者是恒定的并且选自约1mg至约10mg。

[0181] 在优选的实施方案中,在每个治疗区块内的第一次施用时施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量选自约1mg至约2mg,然后随着每个治疗区块内的每次后续施用而增加,直至达到10mg、或施用了该治疗区块内的所有施用中的较早者。

[0182] 在甚至更优选的实施方案中,在每个治疗区块内的第一次施用时施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量选自约1mg至约2mg,然后随着每个治疗区块内的每次后续施用而增加,直至以下中的较早者:达到10mg、或施用了该治疗区块内的所有施用、或患者经历了峰值迷幻体验、或主治医生根据观察到的副作用决定不宜进一步增加剂量。

[0183] 对于后续施用的剂量增加的实施方案,下一次施用的剂量通过在前次施用的剂量上添加约0.25mg至约3mg,优选约0.5mg至约3mg来确定。例如,如果第一次施用的剂量为1mg并且剂量增加为3mg,除非已经达到前面提到的停止标准之一,否则第二次施用的剂量为4mg。优选地,第三次施用的剂量为7mg。

[0184] 在优选的实施方案中,在每个治疗区块中施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量在第一次施用时选自约1mg至约3mg,然后除非患者在所述治疗区块内已经经历峰值迷幻体验或主治医生根据观察到的副作用决定不宜进一步增加剂量,否则在第二次施用时增加至选自约4mg至约6mg的剂量,并且在第三次施用时增加至选自约7mg至约9mg的剂量。第一次、第二次和第三次施用的有用的具体量例如为约2mg、约5mg和约8mg。

[0185] 在另一个优选的实施方案中,在每个治疗区块中施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量在第一次施用时选自约0.5mg至约1.5mg,然后除非患者在所述治疗区块内已经经历峰

值迷幻体验或主治医生根据观察到的副作用决定不宜进一步增加剂量,否则在第二次施用时增加至选自约1.5mg至约2.5mg的剂量,并且在第三次施用时增加至选自约2.5mg至约3.5mg的剂量。第一次、第二次和第三次施用的有用的具体量例如为约1mg、约2mg和约3mg。

[0186] 在进一步优选的实施方案中,在第一治疗区块的第一次施用时施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量选自约1mg至约2mg,然后随着该第一治疗区块内的每次后续施用而增加,直至以下中的较早者:达到10mg、或施用了该治疗区块内的所有施用、或患者经历了峰值迷幻体验、或主治医生根据观察到的副作用决定不宜进一步增加剂量,其中第一治疗区块中的最高剂量将用作所有后续治疗区块以及这些后续治疗区块内的施用的剂量。例如,如果第一治疗区块中的最高剂量为8mg,因为患者在该剂量下经历了峰值迷幻体验,则所有后续治疗区块以及这些后续治疗区块内的施用的剂量都为8mg。

[0187] 在特别优选的实施方案中,在第一个治疗区块的第一次施用时施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量选自约1mg至约3mg,然后除非患者在所述治疗区块内已经经历峰值迷幻体验或主治医生根据观察到的副作用决定不宜进一步增加剂量,否则第一个治疗区块的第二次施用将增加至选自约4mg至约6mg的剂量,并且第一个治疗区块的第三次施用将增加至选自约7mg至约9mg的剂量,其中第一治疗区块中的最高剂量将用作所有后续治疗区块以及这些后续治疗区块内的施用的剂量。第一治疗区块中的第一次、第二次和第三次施用的有用的具体量例如为约2mg、约5mg和约8mg。

[0188] 在特别优选的实施方案中,在第一个治疗区块的第一次施用时施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量选自约0.5mg至约1.5mg,然后除非患者在所述治疗区块内已经经历峰值迷幻体验或主治医生根据观察到的副作用决定不宜进一步增加剂量,否则第一个治疗区块的第二次施用将增加至选自约1.5mg至约2.5mg的剂量,并且第一个治疗区块的第三次施用将增加至选自约2.5mg至约3.5mg的剂量,其中第一治疗区块中的最高剂量将用作所有后续治疗区块以及这些后续治疗区块内的施用的剂量。第一治疗区块中的第一次、第二次和第三次施用的有用的具体量例如为约1mg、约2mg和约3mg。

[0189] 应当理解,5-MeO-DMT的药学上可接受的盐优选用于所有上述给药方案,并且假定使用等摩尔量,可以根据游离碱的规定重量来计算出待施用的盐的适当重量。

[0190] 根据本发明,5-MeO-DMT优选不与MAO抑制剂一起施用。

[0191] 可以通过在30个项目的修订的神秘体验问卷(MEQ-30)的四个子量表(神秘、积极情绪、超越时间和空间以及不可言喻)中的每一个中达到最高可能评分的至少60%来识别患者是否发生了“峰值迷幻体验”(如Barrett FS,J Psychopharmacol.2015;29(11):1182-90中所述)。

[0192] 患者是否出现“峰值迷幻体验”也可以通过达到意识改变状态(ASC)问卷中的海洋般无边际感(OBN)维度的最高可能评分的至少60%来确定(如Roseman L等人,Front Pharmacol.2018;8:974中所述)。

[0193] 根据本发明,患者是否出现“峰值迷幻体验”优选通过在峰值体验量表(PES)总分中达到至少75分来识别,所述量表也称为峰值迷幻体验问卷(PPEQ),其计算患者对以下三个问题从0到100分的回答的平均分:1.体验的强度如何;2.失去控制的程度如何;3.体验有多显著(即,深刻和重要)?

[0194] 认知功能障碍的治疗

[0195] 根据本发明,可以治疗发生在罹患精神障碍或神经系统障碍或导致相关精神或神经系统疾患的医学健康疾患的患者中的认知功能障碍。此外,可以治疗发生在罹患睡眠紊乱(例如失眠)的患者中的认知功能障碍。

[0196] 未指明的神经认知障碍中的认知功能障碍同样可以得到治疗。

[0197] 在罹患与上文详述的另一种疾患相关的认知功能障碍的患者中,根据本发明的认知功能障碍的治疗导致与认知功能障碍相关的疾患的改善。

[0198] 根据本发明的治疗是通过施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐。

[0199] 向患者施用5-MeO-DMT会中断静息状态网络内部和/或之间已建立的功能连接模式。当网络重新连接时,这种中断会导致病态的不良连接的重置。建立了新的、健康的功能连接,并且其具有持续的影响。

[0200] 因此,根据本发明,通过如本文描述的疗法影响这些网络将导致认知功能障碍的改善,并且如果所治疗的患者罹患精神障碍或神经系统障碍,则也会导致该障碍的改善;如果所治疗的患者罹患导致相关精神或神经系统疾患的医学健康疾患,则也会导致相关的精神或神经系统疾患的改善;如果所治疗的患者罹患睡眠紊乱(例如失眠),则也会导致睡眠紊乱(例如失眠)的改善;如果患者罹患未指明的神经认知障碍,则也会导致该障碍的一种或多种其他症状的改善。

[0201] 为了进一步支持5-MeO-DMT在罹患认知功能障碍的患者中的临床应用,发明人评估了与在因精神疾病而接受治疗的患者中使用5-MeO-DMT相关的临床数据,并且注意到认知功能障碍的特别改善,这通常也在患有其他障碍的患者中观察到。

[0202] 所述数据源自一项最近完成的临床试验,所述试验研究使用5-MeO-DMT治疗诊断为治疗耐药性抑郁(TRD;另见下文的实施例部分)的患者。虽然TRD是一种特殊的疾患,但如下文详细讨论的,发明人确定试验中进行的某些临床观察与设计针对与认知功能障碍相关的其他疾患的治疗有关。

[0203] 在临床试验中,经由吸入来施用5-MeO-DMT(如下文的实施例部分中更详细地描述)。病人被分配到不同的组。在本发明的上下文中,感兴趣的是接受单次12mg剂量的组、以及接受日内个体化给药方案(IDR)的组,所述个体化给药方案允许根据患者报告的迷幻体验强度,在一天内多次增加剂量(6mg、12mg和18mg)。

[0204] 收集的数据包括针对若干量表对所治疗的患者进行的评估,所述量表包括蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)和简明精神病评定量表(BPRS)。虽然试验的重点是通过总体MADRS评分的提高来证明治疗功效,但发明人专注于组成各种评定量表的项目,并且注意到特定的子评分项目(如与认知功能障碍相关的项目)与其他疾患相关,在所述其他疾患中,认知功能障碍是基于默认模式网络、执行控制网络、显著性网络和背侧注意网络内部和/或之间的类似改变的功能连接。

[0205] 招募的队列中的多名患者表现出显著的改善,该结果证实了发明人的发现,即5-MeO-DMT是一种适合治疗出现这些症状的患者的化合物。

[0206] 更具体地说,可以通过施用5-MeO-DMT来治疗的一个方面是认知功能障碍,特别是难以集中注意力。可以向患者施用5-MeO-DMT以减轻或消除所述患者的认知功能障碍,特别是难以集中注意力。

[0207] 与集中力和记忆力受损特别相关的MADRS项目是“难以集中注意力”。此项目代表

难以收集个人的想法,从而导致无法集中注意力,其评分范围为0至6。如果患者没有集中注意力的困难,则评分为0。如果偶尔难以收集个人的想法,则评分为2。如果难以集中注意力以及维持思考困难,导致阅读或对话能力降低,则评分为4。如果患者无法轻松阅读或交谈,则评分为6。

[0208] 在接受个体化给药方案的研究组中,所有8名患者的MADRS项目“难以集中注意力”的总分在基线时为30。

[0209] 2小时后,评分降至11,这对应于19分或63%的改善。在治疗后第1天,评分降至1,这对应于29分或97%的改善。在治疗后第7天,评分降至9,这对应于21分或70%的改善。

[0210] 在12mg组中,所有4名患者的MADRS项目“难以集中注意力”的总分在基线时为16。

[0211] 2小时后,评分降至7,这对应于9分或56%的改善。在治疗后第1天,评分降至2,这对应于14分或88%的改善。在治疗后第7天,评分降至3,这对应于13分或81%的改善。

[0212] 因此,根据本发明,用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍。

[0213] 更具体地说,根据本发明,用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗患者(其中所述患者罹患认知功能障碍)减轻或消除了认知功能障碍,所述认知功能障碍是选自复杂注意力、执行功能、学习和记忆、语言、感知运动功能和社会认知的一个或多个认知领域的缺陷或损害。例如,如果认知功能障碍影响认知领域复杂注意力,诸如认知领域复杂注意力的一个或多个子领域(选自持续注意力、分散注意力、选择性注意力和处理速度),特别是持续注意力,则认知功能障碍被减轻或消除。

[0214] 认知功能障碍和睡眠紊乱的治疗

[0215] 睡眠紊乱是指影响睡眠质量、时间或持续时间的状况,无论是特发性的还是在医学状况(例如,精神障碍、或神经系统障碍、或导致相关精神或神经系统疾患的医学健康状况)背景下发生的。睡眠紊乱会影响一个人在清醒时正常活动的能力,特别是损害认知功能。

[0216] 有两种基本的睡眠类型:快速眼动(REM)睡眠和非REM睡眠。非REM睡眠可分为四个阶段(I-IV)。这些非REM阶段与睡眠深度的增加相对应。在每晚正常人类睡眠的四至五个周期期间,非REM和REM睡眠交替进行。在夜晚的较早部分期间,非REM睡眠更深,并且占据的时间不成比例地多,特别是在第一个睡眠周期内。随着夜晚的推移,非REM睡眠变浅,并且每个周期的更多时间都分配给了REM睡眠。

[0217] 正常健康的睡眠由如上所述的不同阶段组成,所述阶段在整个晚上按连续、严格控制的顺序进行。

[0218] 这种严格的控制中断就会导致睡眠紊乱。

[0219] 睡眠紊乱的常见形式涵盖入睡和维持睡眠的障碍(失眠)、过度嗜睡障碍(过度睡眠)、睡眠-觉醒计划障碍(昼夜节律障碍)、与睡眠、睡眠阶段或部分唤醒相关的功能障碍(异态睡眠)、以睡眠期间呼吸紊乱为特征的障碍(睡眠相关呼吸障碍)和以睡眠期间异常运动为特征的障碍(睡眠相关运动障碍)。

[0220] 失眠是一种睡眠紊乱,其中患者难以入睡或难以保持睡眠。失眠患者入睡困难;夜间经常醒来,并且难以再次入睡;早晨醒来太早;睡眠质量不佳;且/或由于睡眠质量差而具有至少一种日间问题,诸如疲劳、嗜睡、情绪问题、注意力不集中、工作或驾驶时发生事故

等。

[0221] 过度睡眠的特征是过度日间嗜睡和/或夜间睡眠时间延长。睡醉也是在过度睡眠患者中发现的一种症状。从睡眠过渡到觉醒十分困难。经历过睡醉的个体报告说,醒来后会感到困惑、迷失方向、行动迟缓,并且反复睡眠。

[0222] 昼夜节律障碍的特征是由于个体内部昼夜节律的改变或由于其昼夜节律与其期望或需要的工作或社交计划之间的不一致而导致的慢性或反复性睡眠紊乱。这种不同步可能是暂时的或持续的。随后的临床表现组合了失眠和过度睡眠的症状。睡眠时间通常会缩短和中断,期望的觉醒状态下的表现会受到影响,并且暂时无法恢复正常的睡眠计划。

[0223] 异态睡眠是指各种形式的睡眠紊乱,其特征是人们在入睡前、睡眠时、或睡眠与觉醒之间的唤醒期期间经历异常的行为或生理活动(诸如梦游或噩梦)。在特征、严重程度和频率方面存在相当大的差异。异态睡眠可能会损害睡眠质量。

[0224] 睡眠相关呼吸障碍的特征是睡眠期间呼吸异常和困难。呼吸是一个复杂的过程,其很大程度上依赖于呼吸肌肉和大脑(中的控制中心)的协调作用。睡眠相关呼吸障碍的一种形式是中枢性睡眠呼吸暂停。例如,当大脑根据潜在的健康状况停止发送控制呼吸的信号时,就会发生这种情况。中枢性睡眠呼吸暂停对睡眠以及血液中氧气和二氧化碳的平衡有潜在的严重影响。气流减少会导致间歇性缺氧,从而由于微唤醒或清醒而导致睡眠破碎。后果可能是过度日间嗜睡。

[0225] 在睡眠相关运动障碍中,重复的、相对简单的、通常刻板的动作会干扰睡眠或睡眠的开始。其中最常见的是不安腿综合征(RLS)和周期性肢体抽动障碍(PLMD)。

[0226] 睡眠时间或质量不足可能会导致人格变化,并且不仅可能加剧现有的精神疾病,还可能成为精神疾病发展的诱因。睡眠紊乱还可能干扰认知功能并且导致记忆力损害。缺乏睡眠的受试者可能会经历决策困难、易怒、表现不佳,并且可能反应时间变慢。一项最近的2019年的系统评价和荟萃分析研究了失眠与认知功能障碍之间的关系,发现了与记忆力、复杂注意力、警觉性和执行功能损害的显著关联。睡眠不足还会导致肥胖、糖尿病和心脏病的发展,从而对生活产生不利影响。

[0227] 睡眠紊乱的治疗根据类型和潜在原因而异。保持良好的睡眠卫生、健康的睡眠环境和一致的睡眠-觉醒计划经常被认为是一线治疗。如果不成功,治疗还涉及药物疗法或心理疗法。

[0228] 可用的治疗在所有患者中不成功,可能与副作用相关且/或需要长期治疗以实现相关的治疗效果。

[0229] 在罹患与精神障碍或神经系统障碍相关的睡眠紊乱的患者中,精神或神经系统障碍的已知治疗不一定改善睡眠紊乱。

[0230] 例如,睡眠紊乱频繁地与精神障碍(诸如抑郁)有关。然而,治疗抑郁不一定导致伴随的睡眠紊乱的改善。虽然大多数抗抑郁药已被证明会影响睡眠结构,但一些类别的抗抑郁药改善睡眠,而其他抗抑郁药可能引起睡眠损害

[0231] 为了评估睡眠,可以测量参数,诸如睡眠时间、睡眠结构、睡眠潜伏期、以及整晚清醒的频率和持续时间。定量指标可以使用客观方法来测量,包括多导睡眠图、腕动计(actigraphy)、以及睡眠潜伏期的确定,或通过自我报告测量(问卷)来测量。

[0232] 多导睡眠图是一种需要在专科诊所对患者进行整夜监测的技术。在整个晚上测量

各种功能,包括眼球运动、大脑和肌肉活动、呼吸努力和气流、血氧水平、身体姿势和运动、打鼾和心率。

[0233] 另一种定量测量是腕动计。佩戴腕动计传感器以测量运动活动,所述运动活动被持续记录并用于评估睡眠-觉醒周期。该技术允许患者继续正常生活,同时在自然睡眠环境中记录所需的数据。

[0234] 睡眠潜伏期可以通过多重睡眠潜伏期测试(MSLT)来测量。该测试提供了一个客观量度来确定一个人在多次测试小睡后需要多长时间才能入睡。大约10分钟的平均睡眠潜伏期被认为是正常的;少于8分钟则表明睡眠紊乱/过度日间嗜睡。伴随的大脑活动分析可以帮助进一步诊断睡眠紊乱。

[0235] 睡眠评定问卷记录了睡眠质量的成分的评定,诸如睡眠深度的感知、唤醒难度和睡眠后休息情况,以及可能影响睡眠质量的其他因素,诸如共病症和药物使用。由于认知功能障碍与睡眠紊乱有关,因此认知功能障碍通常是评估的一部分。

[0236] 睡眠体验的定性方面的评价非常重要,因为尽管睡眠定量测量的值正常,但睡眠不适仍可能经常持续存在。

[0237] 问卷不仅有助于快速准确地评估复杂的临床问题,而且还可能有助于追踪患者的进展。因此,患者完成的自我报告睡眠问卷是临床实践中用于评估睡眠紊乱的重要依据。

[0238] 已知有多种睡眠质量指数。以下指数包括评估一般睡眠的问卷实例以及分别评估特别是失眠、过度睡眠、昼夜节律障碍和异态睡眠的问卷实例。然而,本发明不限于使用特定的指数或问卷。

[0239] 一些问卷依赖于若干天或甚至若干周的回忆期(回忆窗口)。虽然这可能适合用于诊断睡眠紊乱,但并不总是适合用于评估治疗效果,特别是治疗后快速起效的效果。对于若干份问卷,可以修改回忆期,使得获得的评分反映治疗后的一段时间。本文特别讨论了评估治疗对罹患特定疾患的患者的睡眠效果的问卷,所述问卷依赖于回忆期,所述回忆期的开始时间不早于最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点。为了满足该标准,如果必要,对正常应用的回忆期进行修改。

[0240] 例如,可以使用睡眠质量量表(SQS)和睡眠-50问卷来评估一般睡眠质量。

[0241] 睡眠质量量表(SQS)是一种包罗万象的评估工具,其实现了一种适合评价多种患者和研究人群的睡眠质量的通用、高效的测量。关于日间症状的个别问题,诸如注意力问题、难以集中注意力或记忆力问题(项目15“睡眠质量差让我难以思考”、项目19“睡眠质量差导致我在工作中犯错误”,项目21“睡眠质量差让我更容易忘记事情”,项目22“睡眠质量差导致工作时难以集中注意力”)、睡眠后的恢复、入睡和维持睡眠的问题、难以觉醒、和睡眠满意度,可以从0(“很少”)至3(“几乎总是”)进行评分,评分越高表示睡眠问题越严重(A.Shahid等人(编辑),STOP,THAT and One Hundred Other Sleep Scales,Springer Science+Business Media,LLC 2012)。要求答卷人报告他们上个月或另一个适当的回忆窗口的经历。

[0242] 评分的下降表明治疗成功。

[0243] 睡眠-50问卷由50个项目组成,其被设计用于筛查一般人群的各种类型的睡眠紊乱。所述量表由九个子量表组成,反映了一些最常见的与睡眠以及诊断所需的因素相关的疾患和不适,诸如睡眠呼吸暂停、失眠、发作性嗜睡病、不安腿/周期性腿运动障碍、昼夜节

律睡眠障碍、梦游、噩梦、影响睡眠的因素以及睡眠不适对日常功能的影响。对于每个项目，答卷人都会得到一个从1(“完全没有”)至4(“非常多”)的量表，并被要求指出所述陈述与他们上个月或另一个适当的回忆窗口的经历的匹配程度。

[0244] 为了诊断睡眠障碍，不仅特定的子量表(例如，失眠)必须超过某个截止点，而且答卷人还必须在评价睡眠不适对日常功能的影响的子量表上达到至少3或4(分别为“相当多”或“非常多”)截止点(Spoormaker等人Initial validation of the SLEEP-50questionnaire.Behav Sleep Med.2005;3(4):227-46)。

[0245] 治疗成功表示为(i)评分下降，优选(ii)评分下降至低于截止值。

[0246] 评估睡眠紊乱的常用问卷是匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index)。其他工具是失眠严重程度指数、Espie睡眠紊乱问卷和患者报告结局信息测量信息系统(Patient Reported Outcomes Measurement Information System，PROMIS®)睡眠紊乱。

[0247] 匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评估整体睡眠质量和睡眠紊乱。PSQI是一种自我评定问卷，包含19个问题。要求答卷人指出他们在过去一个月或另一个适当的回忆窗口经历某些睡眠困难的频率。

[0248] 19个自我评定问题评估了与睡眠质量相关的多种因素，包括睡眠持续时间和潜伏期的估计值以及特定睡眠相关问题的频率和严重程度的估计值。这19个项目分为7个成分评分：(1)主观睡眠质量；(2)睡眠潜伏期；(3)睡眠持续时间；(4)习惯性睡眠效率；(5)睡眠紊乱；(6)安眠药的使用；(7)日间功能障碍。

[0249] 每个成分的评分为0至3。评分越高，表示睡眠紊乱越严重。匹兹堡睡眠质量指数的详细评分说明可见于Buysse等人The Pittsburgh Sleep Quality Index:a new instrument for psychiatric practice and research.Psychiatry Res.1989May;28(2):193-213的附录中。

[0250] 然后将七个成分评分相加以得出总体评分，范围是0-21分，“0”表示没有困难，而“21”表示所有领域都存在严重困难。5的总分截止值将睡眠质量差的人与睡眠质量好的人区分开。>5的总分表明患者至少在两个领域具有严重困难，或在多于三个领域具有中度困难。

[0251] 如果使用PSQI评估治疗结果，则治疗成功表示为(i)评分下降，优选(ii)评分下降至5或以下。

[0252] 失眠严重程度指数(ISI)是一个简短的问卷，涉及主观睡眠质量、症状严重程度、对睡眠的主观满意度、失眠对日常功能的干扰程度(项目3，“您认为您的睡眠问题在多大程度上干扰了您的日常功能(例如，日间疲劳、工作/日常琐事的功能、集中力、记忆力、情绪等)。”)，答卷人感觉自己的失眠与其他人相比有多明显，以及睡眠问题造成的总体困扰的水平。个体的回答可以评分为0(＝无)至4(＝非常)；总分越高，对应于失眠越严重。0-7的总分表示“无临床显著失眠”，8-14意指“阈值下失眠”，15-21为“临床失眠(中度严重程度)”，并且22-28意指“临床失眠(中度)”(A.Shahid等人，同上)。ISI的通常回忆窗口为两周，但本文也可以使用其他适当的回忆窗口。

[0253] 治疗成功表示为(i)评分下降，例如下降>7分，特别是>8分；优选地(ii)评分下降至低于临床显著失眠的截止值。

[0254] Espie睡眠紊乱问卷(SDQ)评价失眠的主观体验。SDQ对不安/激动、精神过度活跃、失眠后果和睡眠准备不足进行了评定,特别关注对睡眠问题根源的信念。答卷人使用五分量表来表明关于失眠的某些陈述代表他们经历的频率。1意指“从不真实”,而5意指“经常真实”。评分越高,表明对失眠的原因和相关因素的信念越不正常(A.Shahid等人,同上)。

[0255] 评分的下降表明治疗成功。

[0256] 患者报告结局信息系统(PROMIS®)睡眠紊乱工具是评价睡眠紊乱的通用方法。所述工具有一份长表和4份不同的短表(例如4个、6个和8个项目),并且评估自我报告的睡眠质量、睡眠深度的感知以及7天内与入睡和保持睡眠相关的任何感知困难。

[0257] 测量中的每个项目均按5分量表进行评定。将各项目的原始评分相加以得到总原始评分。然后使用转换表将总原始评分转换为标准化T评分。

[0258] 治疗成功表示为T评分下降。

[0259] 过度睡眠或过度嗜睡可以通过爱普沃思嗜睡量表(Epworth Sleepiness Scale)、斯坦福嗜睡量表(Stanford Sleepiness Scale)或特发性过度睡眠严重程度量表(Idiopathic Hypersomnia Severity scale)来评估。

[0260] 爱普沃思嗜睡量表(ESS)评价整体日间嗜睡程度。调查问卷要求答卷人对他们在八种不同情况下入睡的可能性进行评定,所述八种情况代表相对不活动的时刻,诸如下午小睡或坐在停在交通中的汽车里。答卷人使用0-3的量表(0意指“永远不会打瞌睡”,而3意指“很有可能打瞌睡”)对他们入睡的可能性进行评定。评分范围为0-24;评分越高,日间嗜睡的严重程度越高。10的截止评分表示可能在临床层面出现日间嗜睡(A.Shahid等人,同上)。

[0261] 治疗成功表示为(i)评分下降,优选(ii)评分下降至10或以下。

[0262] 斯坦福嗜睡量表是一种主观的嗜睡量度,其评价特定时刻的嗜睡程度。所述量表仅由一个项目组成,要求答卷人从七个陈述中选择一个最能代表他们当前感知到的嗜睡水平的陈述。使用从1(=感觉活跃且有活力;警觉;完全清醒)至7(=几乎处于幻想中;很快进入睡眠状态;无法保持清醒)的量表来评估嗜睡程度(A.Shahid等人,同上)。

[0263] 评分的下降表明治疗成功。

[0264] 可以通过巴黎唤醒障碍严重程度量表(Paris Arousal Disorders Severity Scale,PADSS)来评价异态睡眠。

[0265] 巴黎唤醒障碍严重程度量表(PADSS)是一种列出了异态睡眠行为的自我评定量表,评估异态睡眠行为的频率,并且包括对后果的评价(Arnulf等人A scale for assessing the severity of arousal disorders.Sleep.2014年1月1日;37(1):127-36)。

[0266] 治疗成功表示为(i)评分下降,优选(ii)评分下降至低于截止值。

[0267] 评估睡眠相关呼吸障碍的常用问卷是柏林睡眠品质评估问卷(Berlin Questionnaire)(A.Shahid等人,同上)。还可以选择适当的回忆期。

[0268] 评分的下降表明治疗成功。

[0269] 评估睡眠相关运动障碍的常用问卷是国际不安腿综合征研究组评定量表(International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale)。所述10个项目的问卷要求答卷人使用李克特式评定法来表明这种障碍在过去一周内对他们的影响有多严重。问题可分为两类:障碍症状(性质、强度和频率)及其影响(睡眠问题、日常功能紊乱和

由此导致的情绪变化)。十个问题中的每一个都要求答卷人以0至4的量表对他们的RLS经历进行评定,其中4代表最严重和最频繁的症状,而0代表最少的症状。总分范围可以是0至40。作为具有优良心理测量品质的简短量表,所述工具可适用于多种研究和临床目的,包括筛查和评估治疗结果。(A.Shahid等人,同上)。

[0270] 可以通过评分的下降来评估治疗反应。

[0271] 可以通过上述定量测量(诸如多导睡眠图或腕动计)和/或使用上述问卷来评价治疗反应。根据相应的睡眠量表,总分的显著减少或增加,或患病率、频率和对日常功能的影响的显著减少,分别表明治疗诱导的睡眠紊乱的改善。

[0272] 失眠中的认知功能障碍作为如上文所讨论的睡眠评定问卷(例如SQS或ISI)的一部分进行评估。

[0273] 可使用的评估认知功能障碍的常见测试是蒙特利尔认知评估(MoCA)和MATRICS共识认知成套测验(MCCB)。

[0274] 为了增强对病理生理学和潜在补偿机制的理解,已经将静息状态fMRI广泛应用于睡眠紊乱患者。

[0275] 在失眠、过度睡眠、昼夜节律障碍、异态睡眠、睡眠相关呼吸障碍和睡眠相关运动障碍中都可以发现静息状态网络的改变。

[0276] 在失眠患者中,在默认模式网络(DMN)内和显著性网络内观察到功能连接障碍,这与情绪和感觉刺激的检测和整合有关。研究表明,这些网络含有整合情绪和身体状态的关键区域,而这些网络与其他大脑区域的内部和/或之间的功能连接障碍可能是患者警觉、主观困扰和睡眠连续性差的原因。

[0277] 例如,健康受试者的睡眠不足导致默认模式网络、背侧注意网络和显著性网络内部和/或之间的功能连接改变,并且这些大脑功能连接改变有些类似于阿尔茨海默病患者的脆弱性模式。

[0278] 在过度睡眠患者中,默认模式网络受到影响。例如,在特发性过度睡眠中,不同的DMN中枢(楔前叶和内侧前额叶皮质)表现出显著变化,并且DMN中的功能连接与自我报告的嗜睡严重程度相关。

[0279] 一项研究夜班护士与白班护士之间的差异的研究揭示了,昼夜节律的节律障碍促进了小脑中静息状态功能的变化,涉及睡眠调节和认知功能(诸如反应性和警觉性)。此外,DMN的功能连接在早期和晚期昼夜节律表型中有着根本的不同。与其他睡眠紊乱形式一样,昼夜节律障碍会导致大脑功能连接的变化。已经报道了具有昼夜节律障碍的各种疾病中的静息状态大脑功能连接的变化。

[0280] 虽然在异态睡眠事件期间执行功能性脑成像在技术上很困难,但已经在代表非REM异态睡眠的唤醒障碍中观察到楔前叶的差异。

[0281] 楔前叶参与视觉、听觉和体觉信息的分析和整合以及运动的监测。楔前叶是DMN的一个子区域。因此,在患有异态睡眠的患者中,默认模式网络会受到影响。

[0282] 对罹患睡眠相关呼吸障碍(诸如中枢性睡眠呼吸暂停)的患者进行的静息状态fMRI研究表明存在严重的整体和区域连接缺陷,特别是在默认模式网络(DMN)中以及在涉及唤醒和感觉运动系统的区域中。睡眠相关运动障碍,例如睡眠期间的周期性肢体运动,由前额叶运动控制途径(默认模式网络的一个子区域)的改变来反映。此外,还可以观察到小

脑和丘脑中的活动,以及红核和脑干中的额外激活。

[0283] 在许多情况下,参与睡眠调节的静息状态网络也参与认知。因此,根据本发明,通过根据本发明的疗法影响这些网络将导致睡眠紊乱的改善,并且如果所治疗的患者罹患认知功能障碍,则也导致认知功能障碍的改善。

[0284] 对罹患治疗耐药性抑郁(TRD)或产后抑郁(PPD)患者进行的研究的临床数据证实了,通过施用5-MeO-DMT可以成功治疗睡眠紊乱。

[0285] 在以下实施例部分中更详细描述的TRD研究中,除其他外,评估了反映失眠的MADRS项目"睡眠减少"。

[0286] MADRS项目"睡眠减少"代表与受试者自身健康时的正常模式相比,睡眠持续时间或深度减少的经历。当受试者睡眠情况正常时,评分为0。2分反映了入睡有轻微困难,或者睡眠时间略有减少、较浅或断断续续。4分意指睡眠时间减少或中断至少两小时。6分意指睡眠时间少于两小时或三小时。

[0287] 在接受个体化给药方案的研究组中,所有8名患者的MADRS项目"睡眠减少"的总分在基线时为25。在治疗后第1天,即评估治疗对睡眠影响的最早时间点,评分减少至12,这对应于13分或52%的改善。在治疗后第7天,评分降至9,这对应于16分或64%的改善。

[0288] 在12mg组中,所有4名患者的MADRS项目"睡眠减少"的总分在基线时为12。在治疗后第1天,评分降至10,这对应于2分或17%的改善。在治疗后第7天,评分降至6,这对应于6分或50%的改善。

[0289] 因此,与睡眠紊乱特别相关的量表项目"睡眠减少"的评分明显改善。发明人得出结论,5-MeO-DMT可用于治疗睡眠紊乱,特别是罹患精神障碍或神经系统障碍的患者。

[0290] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患睡眠紊乱(特别是失眠)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致睡眠紊乱(特别是失眠)的改善。

[0291] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患睡眠紊乱(特别是失眠)的患者的认知功能障碍减轻或消除。

[0292] 罹患睡眠紊乱(特别是失眠)的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0293] 罹患睡眠紊乱(特别是失眠)的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,睡眠质量量表(SQS)第15项、第19项、第21项和/或第22项的评分的改善,其中回忆期的开始时间不早于最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点至评估时间点。

[0294] 罹患睡眠紊乱(特别是失眠)的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SQS第15项、第19项、第21项和/或第22项的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时,其中回忆期的开始时间不早于最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点至评估时间点。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SQS第15项、第19项、

第21项和/或第22项的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天,其中回忆期的开始时间不早于最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点至评估时间点。

[0295] 罹患睡眠紊乱(特别是失眠)的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,失眠严重程度指数(ISI)第3项的评分的改善,其中回忆期的开始时间不早于最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点至评估时间点。

[0296] 罹患睡眠紊乱(特别是失眠)的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为ISI第3项的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时,其中回忆期的开始时间不早于最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点至评估时间点。认知功能障碍的减轻或消除(反映为ISI第3项的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天,其中回忆期的开始时间不早于最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点至评估时间点。

[0297] 罹患睡眠紊乱(特别是失眠)的患者的认知功能障碍的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0298] 罹患睡眠紊乱(特别是失眠)的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患睡眠紊乱(特别是失眠)的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0299] 罹患睡眠紊乱(特别是失眠)的患者的认知功能障碍的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时和/或第28天时,MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分的改善。

[0300] 罹患睡眠紊乱(特别是失眠)的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患睡眠紊乱(特别是失眠)的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0301] 如上所述,认知功能障碍是罹患睡眠紊乱的患者的一个重要方面。因此,认知功能障碍的改善也会导致睡眠紊乱的改善。由于认知功能障碍还会影响睡眠紊乱的其他方面,因此发明人得出结论,观察到的认知功能障碍改善将进一步有助于睡眠紊乱(特别是失眠)

的整体改善。

[0302] 在特发性睡眠紊乱的情况下,临床反应可能通过临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低来反映。根据本发明,CGI-S评分的降低意指CGI-S降低至少1分。优选地,CGI-S降低至少2分和/或降至0分。特别优选地,CGI-S降低至少3分和/或降至0分。

[0303] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后的第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到特发性睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0304] 特发性睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。

[0305] 特发性睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0306] 在特发性睡眠紊乱的情况下,睡眠紊乱的改善(至少反映为临床总体印象-改善(CGI-I)评分或患者总体印象-改善(PGI-I)评分中的“有大改善”的评分)优选发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。

[0307] 在特发性睡眠紊乱的情况下,睡眠紊乱的改善(至少反映为CGI-I评分或PGI-I评分中的“有大改善”的评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0308] 睡眠紊乱的改善也可以通过如上所述的反映睡眠质量或数量变化的任何其他量表来评估,例如匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)。

[0309] 如果使用PSQI评估治疗结果,则治疗成功表示为(i)评分下降,优选(ii)评分下降至5或以下。

[0310] 睡眠紊乱的改善(反映为PSQI评分的下降,特别是下降至5或以下)优选发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时,其中回忆期的开始时间不早于最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点至评估时间点。

[0311] 睡眠紊乱的改善(反映为PSQI评分的下降)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天,其中回忆期的开始时间不早于最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点至评估时间点。

[0312] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到睡眠紊乱的改善(反映为PSQI评分的下降),其中回忆期的开始时间不早于最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点至评估时间点。

[0313] 认知功能障碍和睡眠紊乱(特别是失眠)与精神和神经系统障碍密切相关。认知功能障碍和睡眠紊乱(特别是失眠)两者发生在精神或神经系统障碍中,所述障碍诸如特征为抑郁发作的障碍,例如重度抑郁障碍(MDD)、产后抑郁(PPD)、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍(SAD)和双相情感障碍(BD),诸如双相情感障碍I型和双相情感障碍II型;焦虑障碍,例如分离焦虑障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍(GAD)、社交焦虑障碍(SAD)、恐慌障碍和恐

惧症以及物质/药物诱发的焦虑障碍;躯体症状障碍;强迫症和相关障碍,例如强迫障碍(OCD)和身体畸形障碍(BDD);躯体形式障碍,例如身体畸形障碍(BDD);强迫障碍(OCD);创伤后应激障碍(PTSD);疼痛障碍,例如慢性疼痛和纤维肌痛以及偏头痛;由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍,例如物质使用障碍(SUD);精神病性障碍,例如精神分裂症;亨廷顿氏病;帕金森病;或分裂型人格障碍;痴呆,例如阿尔茨海默病痴呆(AD)、帕金森病痴呆(PDD)、路易体痴呆、血管性痴呆、额颞叶痴呆;帕金森病(PD);亨廷顿氏病(HD);饮食障碍;注意力缺陷多动障碍(ADHD);人格障碍,例如分裂型人格障碍和边缘性人格障碍;与HIV、创伤性脑损伤或COVID后遗症相关的精神障碍或神经系统障碍。

[0314] 认知功能障碍和睡眠紊乱(特别是失眠)也都会发生在导致相关精神或神经系统疾患的医学健康状况、HIV、创伤性脑损伤或COVID后遗症中;以及未指明的神经认知功能障碍中。

[0315] 根据本发明的治疗将导致认知功能障碍和睡眠紊乱(特别是失眠)的改善、以及相关的精神或神经系统障碍的改善,其实例在上文中列出,并且还导致与如上文所解释的某些医学健康状况相关的精神或神经系统疾患的改善以及未指明的神经认知功能障碍的改善。

[0316] 认知功能障碍以及精神和神经系统障碍的治疗

[0317] 在罹患与精神障碍或神经系统障碍相关的认知功能障碍的患者中,根据本发明对认知功能障碍的治疗导致与认知功能障碍相关的疾患的改善。

[0318] 虽然认知功能障碍可能被认为是应当得到治疗的疾患,与个人可能罹患的任何其他疾患、障碍或症状无关,但若干种精神障碍和神经系统障碍都与认知功能障碍相关。值得注意的是,认知功能障碍与精神障碍之间的关系通常是双向的。精神障碍不仅会对认知功能产生消极影响,而且认知功能障碍也可以是精神或神经系统障碍发病、进展和预后的诱因。

[0319] 在许多情况下,涉及认知功能障碍的静息状态网络也涉及上述疾患。

[0320] 5-MeO-DMT能够中断静息状态网络的已建立的功能连接模式。当网络重新连接时,这种中断会导致病态的连接不良的大脑连接的重置。建立了新的、健康的功能连接,并且其具有持续的影响。

[0321] 以抑郁发作为特征的障碍

[0322] 有若干种障碍以抑郁发作为特征。

[0323] 抑郁发作是抑郁情绪和/或对大多数活动失去兴趣的一段时间。

[0324] 例如,根据DSM-V,重度抑郁发作的特征是,在相同2周内出现五种或更多种症状,并且所述症状代表与先前功能的变化;所述症状中的至少一种是(1)抑郁情绪或(2)丧失兴趣或快感。

[0325] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0326] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者会出现认知功能障碍。它涉及执行功能、学习和记忆、处理速度以及集中力和注意力的损害。

[0327] 认知功能障碍被包括作为以抑郁发作为特征的障碍的诊断标准。它可以通过不列颠哥伦比亚认知主诉问卷(BC-CCI)进行评估或作为HAM-D或MADRS测定的一部分评估。

[0328] 蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)是一份十个项目的诊断问卷,用于测量

情绪障碍患者抑郁发作的严重程度。MADRS评分越高,表明抑郁越严重。

[0329] 项目为明显的悲伤;报告的悲伤;内心紧张;睡眠减少;食欲下降;难以集中注意力;懒散;感觉缺失;悲观想法;和自杀想法,并且每个项目的评分为0至6。整体评分范围为0至60。

[0330] 难以集中注意力描述为难以集中思想,从而无法集中注意力,其等级为“没有集中注意力的困难”(=0)、“偶尔难以集中思想。”(=1、2或3)、“难以集中注意力和维持思考,从而降低阅读或对话的能力。”(=3、4或5)至“无法轻松阅读或对话。”(=6)。

[0331] 汉密尔顿抑郁评定量表(HAM-D)允许临床医生评估患者群体中情绪障碍的性质和严重程度。所述量表由21个项目组成,但仅使用前17个项目(抑郁情绪;内疚感;自杀;初始失眠;夜间失眠;延迟性失眠;工作和兴趣;迟缓;激动;精神焦虑;躯体焦虑;胃肠道躯体症状;一般躯体症状;生殖器症状;疑病症;体重减轻;洞察力)进行评分。

[0332] 对于大多数问题,评分范围是0至4,其中4代表抑郁的体征更为严重。有几个问题的范围只扩展到2。计算总分,然后可以将其与之前的评分进行比较,或者可以与预定义的截止评分进行对比。

[0333] 在“迟缓”项目的上下文中,问卷评估了思维和言语的迟缓、集中力受损和运动活动减少。

[0334] 不列颠哥伦比亚认知主诉问卷(BC-CCI)是一种快速筛查的自我评定工具,其评估患有以抑郁发作为特征的障碍的患者感知到的认知困难。

[0335] 量表由6个项目组成,其评估过去7天内的集中力、记忆力、表达想法、找词、思考缓慢和解决问题的困难。将每个项目的评分(范围从0(完全没有))至3(有很多))相加,得出总分,范围为0至18;评分越高,表示认知主诉越严重。

[0336] 还可以例如使用精神病学认知损害筛查(SCIP)、蒙特利尔认知评估(MoCA)或MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分来评估罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍。

[0337] 在罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者中,观察到若干个大脑区域内部和/或之间的改变的功能连接,所述大脑区域涉及处理、调节、情绪记忆;与沉思相关的认知过程;集中力受损和生理唤醒。

[0338] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患以抑郁发作为特征的障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致以抑郁发作为特征的障碍的改善。

[0339] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0340] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0341] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)

的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MADRS项目难以集中注意力的评分的改善。

[0342] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MADRS项目难以集中注意力的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MADRS项目难以集中注意力的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0343] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍(特别是迟缓)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-D项目迟缓的评分的改善。

[0344] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍(特别是迟缓)的减轻或消除(反映为HAM-D项目迟缓的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为HAM-D项目迟缓的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0345] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的评分的改善。

[0346] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0347] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0348] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0349] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时和/或第28天时,MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分的改善。

[0350] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0351] 如上所述,认知功能障碍与以抑郁发作为特征的障碍密切相关。因此,认知功能障碍的改善也将导致以抑郁发作为特征的障碍的改善。由于认知功能障碍还会影响以抑郁发作为特征的障碍的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是难以集中注意力的减轻或消除,将进一步有助于以抑郁发作为特征的障碍的整体改善。

[0352] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的以抑郁发作为特征的障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0353] 还罹患相关认知功能障碍的患者的以抑郁发作为特征的障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的以抑郁发作为特征的障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0354] 重度抑郁障碍(MDD)是一种引起持续悲伤感和兴趣丧失的情绪障碍。重度抑郁障碍影响一个人的感觉、思维和行为,并且可导致多种情感和身体问题。

[0355] 罹患MDD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式(TRD)。

[0356] 认知功能障碍在重度抑郁障碍(MDD)患者中很常见,并且普遍存在于多个不同的认知领域,包括记忆、执行功能、注意力和情绪处理。

[0357] 执行功能、学习和记忆、处理速度以及集中力和注意力的损害与心理社会和职业领域的预后不良有关。在MDD患者中,认知功能障碍是功能损害的主要介质,尤其是通过对工作表现的影响。注意力损害尤其会对日常功能产生负面影响,并导致较差的临床结果。

[0358] 认知功能障碍被包括作为MDD的诊断标准,尤其是思考或集中的能力减弱。相关的认知问题包括执行功能、学习和记忆、处理速度以及集中力和注意力的损害。注意力损害对日常功能产生负面影响,并导致较差的临床结果。认知功能障碍与社会心理和职业领域的不良预后有关。

[0359] 罹患MDD的患者的认知功能障碍可以通过不列颠哥伦比亚认知主诉问卷(BC-CCI)进行评估或作为HAM-D或MADRS测定的一部分评估。还可以使用精神病学认知损害筛查

(SCIP)、蒙特利尔认知评估(MoCA)或MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分来评估。

[0360] 在罹患MDD的患者中,观察到多个静息状态网络(包括DMN、显著性网络和执行控制网络)内部和/或之间的功能连接障碍和调节。功能连接与在健康对照中观察到的功能连接显著不同。

[0361] 更具体地,观察到若干个大脑区域内部和/或之间的改变的功能连接,所述大脑区域涉及处理、调节、情绪记忆;与沉思相关的认知过程;集中力受损和生理唤醒。

[0362] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患MDD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致MDD的改善。

[0363] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患MDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0364] 罹患MDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0365] 罹患MDD的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MADRS项目难以集中注意力的评分的改善。

[0366] 罹患MDD的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MADRS项目难以集中注意力的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MADRS项目难以集中注意力的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0367] 罹患MDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-D项目迟缓的评分的改善。

[0368] 罹患MDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为HAM-D项目迟缓的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为HAM-D项目迟缓的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0369] 罹患MDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后

第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的评分的改善。

[0370] 罹患MDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0371] 罹患MDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的评分的改善。

[0372] 罹患MDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0373] 罹患MDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分的评分的改善。

[0374] 罹患MDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0375] 如上所述,认知功能障碍与MDD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致MDD的改善。由于认知功能障碍还会影响MDD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是难以集中注意力的减轻或消除,将进一步有助于MDD的整体改善。

[0376] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的MDD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0377] 还罹患相关认知功能障碍的患者的MDD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的MDD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0378] 产后抑郁(PPD)是一种在怀孕期间或分娩后4周内发生的衰弱性情绪障碍。超过50%的女性在分娩后可能会经历短暂的情绪低落或流泪,但一小部分女性可能会患上PPD。

流行病学研究估计PPD的患病率为约15％。

[0379] 罹患PPD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0380] PPD也会对认知产生影响。许多PPD患者经常抱怨记忆力下降,影响了他们的日常活动。

[0381] 产后期间的抑郁不仅影响母亲的整体健康,还会影响母亲与孩子的互动方式,从而影响孩子的发育。

[0382] 罹患PPD的患者的认知功能障碍可以通过不列颠哥伦比亚认知主诉问卷(BC-CCI)进行评估或作为HAM-D或MADRS测定的一部分评估。还可以使用精神病学认知损害筛查(SCIP)、蒙特利尔认知评估(MoCA)或MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分来评估。

[0383] 在患有PPD的患者中,可以观察到对自我调节、同理心、情感和认知很重要的大脑区域中的神经活动的显著变化。PPD与静息状态网络(例如默认模式网络和额顶网络内部和/或之间)的功能连接障碍有关。

[0384] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患PPD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致PPD的改善。

[0385] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患PPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0386] 罹患PPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0387] 罹患PPD的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MADRS项目难以集中注意力的评分的改善。

[0388] 罹患PPD的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MADRS项目难以集中注意力的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MADRS项目难以集中注意力的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0389] 罹患PPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-D项目迟缓的评分的改善。

[0390] 罹患PPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为HAM-D项目迟缓的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障

碍的减轻或消除(反映为HAM-D项目迟缓的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0391] 罹患PPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的评分的改善。

[0392] 罹患PPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0393] 罹患PPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的评分的改善。

[0394] 罹患PPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0395] 罹患PPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分的评分的改善。

[0396] 罹患PPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0397] 如上所述,认知功能障碍与PPD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致PPD的改善。由于认知功能障碍还会影响PPD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是难以集中注意力的减轻或消除,将进一步有助于PPD的整体改善。

[0398] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的PPD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0399] 还罹患相关认知功能障碍的患者的PPD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在

最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的PPD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0400] 此外,认知功能障碍还会损害母亲功能。

[0401] 例如,可以使用Barkin母亲功能指数(BIMF)来评估母亲功能。该指数被设计用于测量分娩后一年内的功能。BIMF是一份20个项目的自我报告功能测量。每个项目的评分为0至6,使得最高总分为120分。评分越高,母亲功能的评定越好。

[0402] BIMF将母亲在产后期期间的关键功能领域确定为:自我护理、婴儿护理、母子互动、母亲的心理健康、社会支持、管理和调节。

[0403] 95或以下的BIMF在本文中被认为代表母亲功能轻度受损,80或以下的评分在本文中被认为代表母亲功能受损,65或以下的评分在本文中被认为代表母亲功能严重受损。

[0404] 发明人已经确定,MADRS项目"难以集中注意力"的评分增加对母亲功能(与婴儿互动以及母亲自我护理相关的母亲能力)具有负面影响。

[0405] MADRS项目"难以集中注意力"的评分增加会损害婴儿护理以及管理。相反,关于此MADRS项目的改善会导致母亲功能的改善,特别是在BIMF功能领域婴儿护理和/或管理方面。

[0406] 发明人得出结论,5-MeO-DMT可用于治疗PPD患者以实现认知功能的改善,特别是难以集中注意力的减轻或消除。

[0407] 发明人还得出结论,通过治疗PPD患者来减轻或消除难以集中注意力不仅导致MADRS总分的降低,而且导致母亲功能的改善,其反映为BIMF评分增加。

[0408] BIMF总分改善10%或更多,优选改善20%更多。

[0409] 罹患PPD的患者的母亲功能的改善至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时;第14天时;和/或第28天时,BIMF总分有所改善。

[0410] 罹患PPD的患者的母亲功能的改善(反映为BIMF总分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约6天。母亲功能的改善(反映为BIMF总分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0411] 持续性抑郁障碍

[0412] 持续性抑郁障碍,也称为心境恶劣,是抑郁的一种慢性形式。如果在至少两年的时间里,大多数日子里的大部分时间都存在抑郁,则诊断为持续性抑郁障碍。任何无症状期均少于2个月。

[0413] 抑郁时,必须存在以下症状中的两种或更多种:1.绝望;2.精力不足或疲劳;3.自尊心低下;4.睡眠减少(失眠)或增加(过度睡眠);5.食欲不振或暴饮暴食;6.难以做出决定或注意力不集中。

[0414] 罹患持续性抑郁障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0415] 认知功能障碍在持续性抑郁障碍患者中很常见,并且普遍存在于多个不同的认知领域,包括记忆、执行功能、注意力和情绪处理。

[0416] 执行功能、学习和记忆、处理速度以及集中力和注意力的损害与心理社会和职业

领域的预后不良有关。在持续性抑郁障碍患者中,认知功能障碍是功能损害的主要介质,尤其是通过对工作表现的影响。注意力损害尤其会对日常功能产生负面影响,并导致较差的临床结果。

[0417] 认知功能障碍被包括作为持续性抑郁障碍的诊断标准,尤其是思考或集中的能力减弱。相关的认知问题包括执行功能、学习和记忆、处理速度以及集中力和注意力的损害。注意力损害对日常功能产生负面影响,并导致较差的临床结果。认知功能障碍与社会心理和职业领域的不良预后有关。

[0418] 罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍可以通过不列颠哥伦比亚认知主诉问卷(BC-CCI)进行评估或作为HAM-D或MADRS测定的一部分评估。还可以使用精神病学认知损害筛查(SCIP)、蒙特利尔认知评估(MoCA)或MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分来评估。

[0419] 在罹患持续性抑郁障碍的患者中,观察到若干个大脑区域内部和/或之间的改变的功能连接,所述大脑区域涉及处理、调节、情绪记忆、与沉思相关的认知过程、集中力受损和生理唤醒。在DMN、显著性网络、执行控制网络和边缘网络内部和/或之间观察到功能连接障碍和调节。功能连接与在健康对照中观察到的功能连接显著不同。

[0420] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患持续性抑郁障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致持续性抑郁障碍的改善。

[0421] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0422] 罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0423] 罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MADRS项目难以集中注意力的评分的改善。

[0424] 罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MADRS项目难以集中注意力的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MADRS项目难以集中注意力的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0425] 罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上

可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-D项目迟缓的评分的改善。

[0426] 罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为HAM-D项目迟缓的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为HAM-D项目迟缓的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0427] 罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的评分的改善。

[0428] 罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0429] 罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的评分的改善。

[0430] 罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0431] 罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分的评分的改善。

[0432] 罹患持续性抑郁障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0433] 如上所述,认知功能障碍与持续性抑郁障碍密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致持续性抑郁障碍的改善。由于认知功能障碍还会影响持续性抑郁障碍的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是难以集中注意力的减轻或消除,将

进一步有助于持续性抑郁障碍的整体改善。

[0434] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的持续性抑郁障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0435] 还罹患相关认知功能障碍的患者的持续性抑郁障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的持续性抑郁障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0436] 季节性情感障碍是一种具有季节性模式的情绪障碍,症状通常始于秋季,并且在春季缓解。许多人经历悲伤、绝望、对活动失去兴趣、疲劳和社交退缩。

[0437] 罹患季节性情感障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0438] 与季节性情感障碍相关的认知功能障碍会影响集中力、感知力、注意力或记忆力。重要的是,罹患季节性情感障碍的患者的认知能力不仅在冬季受损,而且在夏季也会受损。与对照相比,罹患季节性情感障碍的患者在测量工作记忆、认知处理速度和运动速度的任务中表现出显著的与季节无关的损害。

[0439] 罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍可以通过不列颠哥伦比亚认知主诉问卷(BC-CCI)进行评估或作为HAM-D或MADRS测定的一部分评估。还可以使用精神病学认知损害筛查(SCIP)、蒙特利尔认知评估(MoCA)或MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分来评估。

[0440] 在季节性情感障碍患者中,与健康对照相比,在与视觉、感觉运动和注意力处理相关的静息状态网络内部和/或之间检测到改变的功能连接。例如,注意力缺陷是罹患季节性情感障碍的患者的常见症状。Rs-fMRI揭示了与注意力处理相关的大脑区域中的功能连接的选择性变化。

[0441] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患季节性情感障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致季节性情感障碍的改善。

[0442] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0443] 罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0444] 罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施

用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MADRS项目难以集中注意力的评分的改善。

[0445] 罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MADRS项目难以集中注意力的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MADRS项目难以集中注意力的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0446] 罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-D项目迟缓的评分的改善。

[0447] 罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为HAM-D项目迟缓的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为HAM-D项目迟缓的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0448] 罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的评分的改善。

[0449] 罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0450] 罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的评分的改善。

[0451] 罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0452] 罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上

可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分的评分的改善。

[0453] 罹患季节性情感障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0454] 如上所述,认知功能障碍与季节性情感障碍密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致季节性情感障碍的改善。由于认知功能障碍还会影响季节性情感障碍的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是难以集中注意力的减轻或消除,将进一步有助于季节性情感障碍的整体改善。

[0455] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的季节性情感障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0456] 还罹患相关认知功能障碍的患者的季节性情感障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的季节性情感障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0457] 双相情感障碍(BD)是一种精神健康疾患,其特征在于情绪波动剧烈,包括情续低落(重度抑郁发作)和情续高涨(躁狂或轻度躁狂发作)。双相情感障碍是一种复发性慢性障碍,影响着全球超过1%的人口,无论其种族起源或社会经济地位如何。

[0458] 如果出现至少一次躁狂发作(无论是否伴有抑郁发作),则BD被归类为双相情感障碍I型。如果出现至少一次轻度躁狂发作(但没有完全躁狂发作)和一次重度抑郁发作,则BD被归类为双相情感障碍II型。如果这些症状是由药物或医学问题引起的,则所述症状不被诊断为双相情感障碍。

[0459] 罹患BD(包括双相情感障碍I型和双相情感障碍II型)的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0460] 在包括双相情感障碍I型和双相情感障碍II型的BD中,认知损害存在于整个急性情感状态以及情绪平静期间的这些状态之间。

[0461] 在多个领域中观察到BD的认知损害,并且BD的认知损害在言语和工作记忆、注意力和执行功能方面特别明显。

[0462] 罹患BD的患者的认知功能障碍可以通过不列颠哥伦比亚认知主诉问卷(BC-CCI)进行评估或作为HAM-D或MADRS测定的一部分评估。还可以使用精神病学认知损害筛查(SCIP)、蒙特利尔认知评估(MoCA)或MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分来评估。

[0463] 双相抑郁评定量表(BDRS)被设计用于测量双相抑郁中的抑郁症状的严重程度。BDRS已经过验证,可由经过培训的评定者用于临床用途。根据临床访谈,BDRS项目评定患者当前和过去几天表现出的抑郁和/或混合症状的严重程度。如果当前症状与过去几天的症状不一致,则评定应反映当前症状。所述量表含有20个问题并且可能的最高评分为60。评分越高,表明严重程度越高。

[0464] 所述问题解决抑郁情绪;睡眠紊乱;食欲紊乱;社交参与降低;精力和活动减少;动力下降;集中力和记忆力受损;焦虑;快感缺失;情感冷淡;无价值感;无助感和无望感;自杀意念;内疚感;精神病症状;易怒;不稳定;运动驱动力增加;言语增加;激动。

[0465] 对这些方面中的每个进行评估并评分0、1、2或3。

[0466] 如果没有主观报告表明存在注意力、集中力或记忆力下降以及由其引起的功能损害,则将集中力和记忆力受损记为0分;如果注意力、集中力或记忆力轻微受损,但没有功能损害,则记为1分(轻度);如果注意力、集中力或健忘严重受损,并且有一定的功能损害,则记为2分(中度);如果集中力或记忆力明显受损,并且有严重的功能损害,例如无法阅读或看电视,则记为3分(重度)。

[0467] 罹患双相情感障碍的患者表现出特征性的异常的内在组织以及静息状态网络的互连性。

[0468] 与健康对照相比,静息状态功能性磁共振成像研究证明了默认模式网络、显著性网络和中央执行网络内部和/或之间的特定区域的功能连接改变。

[0469] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患BD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致BD的改善。

[0470] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患BD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0471] 罹患BD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0472] 罹患BD的患者的认知功能障碍(特别是集中力和记忆力受损)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,BDRS项目集中力和记忆力受损的评分的改善。

[0473] 罹患BD的患者的认知功能障碍(特别是集中力和记忆力受损)的减轻或消除(反映为BDRS项目集中力和记忆力受损的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。

[0474] 认知功能障碍(特别是集中力和记忆力受损)的减轻或消除(反映为BDRS项目集中力和记忆力受损的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0475] 罹患BD的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除至少反映

为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MADRS项目难以集中注意力的评分的改善。

[0476] 罹患BD的患者的认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MADRS项目难以集中注意力的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是难以集中注意力)的减轻或消除(反映为MADRS项目难以集中注意力的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0477] 罹患BD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-D项目迟缓的评分的改善。

[0478] 罹患BD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为HAM-D项目迟缓的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为HAM-D项目迟缓的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0479] 罹患BD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的评分的改善。

[0480] 罹患BD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0481] 罹患BD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的评分的改善。

[0482] 罹患BD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0483] 罹患BD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后

第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分的评分的改善。

[0484] 罹患BD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0485] 如上所述,认知功能障碍与BD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致BD的改善。由于认知功能障碍还会影响BD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是难以集中注意力的减轻或消除,将进一步有助于BD的整体改善。

[0486] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的BD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0487] 还罹患相关认知功能障碍的患者的BD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的BD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0488] 焦虑障碍

[0489] 焦虑障碍是一种精神健康状况。症状包括紧张、恐慌和恐惧感以及出汗和心跳加速。焦虑涉及复杂的认知、情感、生理和行为反应系统,所述系统与被视为威胁的预期事件或情况的准备有关。

[0490] 罹患焦虑障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0491] 焦虑状态和更广泛的障碍中,认知功能的若干个领域都出现失调,包括空间工作记忆、执行功能和注意力偏差。

[0492] 汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)用于测量各种焦虑障碍(恐慌障碍、恐惧症和广泛性焦虑障碍)中的焦虑症状的严重程度。所述量表由14个项目组成,每个项目由一系列症状定义,并且测量精神焦虑(精神激动和心理困扰)和躯体焦虑(与焦虑相关的身体不适)。第5项是“智力”,其定义为“注意力难以集中,记忆力差”。每个项目的评分范围为0(不存在)至4(严重),总分范围为0-56,其中<17表明轻度严重程度,18-24表明轻度至中度严重程度,25-30表明中度至重度。

[0493] 精神病学认知损害筛查(SCIP)或蒙特利尔认知评估(MoCA)可用于专门评价认知功能障碍。

[0494] 通过功能性磁共振成像来研究焦虑障碍。一般来讲,所有焦虑障碍都表现出默认模式网络(DMN)的异常。受这些障碍影响的其他网络是显著性网络(SN)和躯体运动网络(SMN)。相对于DMN,这些网络(例如SMN和SN)中的每一种的内部和/或之间的静息状态平衡在不同的焦虑障碍中可能是异常的。

[0495] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患焦虑障碍(包括所述障碍的治疗

耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致焦虑障碍的改善。

[0496] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0497] 罹患焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0498] 罹患焦虑障碍的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-A项目“智力”的评分的改善。

[0499] 罹患焦虑障碍的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0500] 罹患焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的改善。

[0501] 罹患焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0502] 罹患焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0503] 罹患焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0504] 如上所述,认知功能障碍与焦虑障碍密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致焦虑障碍的改善。由于认知功能障碍还会影响焦虑障碍的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是注意力难以集中和记忆力差的减轻或消除,将进一步有助于焦虑障碍的整体改善。

[0505] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0506] 还罹患相关认知功能障碍的患者的焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0507] 分离焦虑障碍的特征在于患者对离开家和/或与患者有强烈感情依恋的人分离感到过度焦虑。

[0508] 分离的情况会引起患者极大的困扰,并且他们可能因分离而难以上学或工作。罹患分离焦虑障碍的患者可能还会对生活中重要的人(诸如家庭成员)发生的不受欢迎的事件感到过度焦虑。

[0509] 罹患分离焦虑障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0510] 焦虑状态和更广泛的障碍中,认知功能的若干个领域都出现失调,包括空间工作记忆、执行功能和注意力偏差。

[0511] 认知功能障碍的评估是汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)的一部分。精神病学认知损害筛查(SCIP)或蒙特利尔认知评估(MoCA)可用于专门评价认知功能障碍。

[0512] 对罹患分离焦虑障碍的个体进行的功能性磁共振成像揭示了涉及焦虑的静息状态网络内部和/或之间的功能连接的改变。

[0513] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患分离焦虑障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致分离焦虑障碍的改善。

[0514] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患分离焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0515] 罹患分离焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0516] 罹患分离焦虑障碍的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最

后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-A项目“智力”的评分的改善。

[0517] 罹患分离焦虑障碍的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0518] 罹患分离焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的改善。

[0519] 罹患分离焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0520] 罹患分离焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0521] 罹患分离焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0522] 如上所述,认知功能障碍与分离焦虑障碍密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致分离焦虑障碍的改善。由于认知功能障碍还会影响分离焦虑障碍的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是注意力难以集中和记忆力差的减轻或消除,将进一步有助于分离焦虑障碍的整体改善。

[0523] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的分离焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0524] 还罹患相关认知功能障碍的患者的分离焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的分离焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-

DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0525] 广场恐惧症是对可能引起恐慌、受困、无助或尴尬的感觉的情况或地点的恐惧。

[0526] 罹患广场恐惧症的患者可能难以离开家。离开家的想法可能会引起相当大的焦虑,甚至导致逃避。对人群、旅行、电梯、电影院、商场等的恐惧可能会引起重大挑战。

[0527] 广场恐惧症患者也可能反复出现恐慌发作。

[0528] 罹患广场恐惧症的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0529] 焦虑状态和更广泛的障碍中,认知功能的若干个领域都出现失调,包括空间工作记忆、执行功能和注意力偏差。

[0530] 认知功能障碍的评估是汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)的一部分。精神病学认知损害筛查(SCIP)或蒙特利尔认知评估(MoCA)可用于专门评价认知功能障碍。

[0531] 对罹患广场恐惧症的个体进行的功能性磁共振成像揭示了涉及焦虑的静息状态网络内部和/或之间的功能连接的改变。

[0532] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患广场恐惧症(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致广场恐惧症的改善。

[0533] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患广场恐惧症的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0534] 罹患广场恐惧症的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0535] 罹患广场恐惧症的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-A项目“智力”的评分的改善。

[0536] 罹患广场恐惧症的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0537] 罹患广场恐惧症的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的改善。

[0538] 罹患广场恐惧症的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0539] 罹患广场恐惧症的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0540] 罹患广场恐惧症的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0541] 如上所述,认知功能障碍与广场恐惧症密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致广场恐惧症的改善。由于认知功能障碍还会影响广场恐惧症的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是注意力难以集中和记忆力差的减轻或消除,将进一步有助于广场恐惧症的整体改善。

[0542] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的广场恐惧症的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0543] 还罹患相关认知功能障碍的患者的广场恐惧症的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的广场恐惧症的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0544] 广泛性焦虑障碍(GAD)的特征是对各种情况和问题持续且过度、难以控制的担忧。罹患GAD的患者可能会预见灾难,并可能过度担心金钱、健康、家庭、工作或其他问题。

[0545] 当个体对日常挑战感到持续的担忧,并且所述担忧与所认为的威胁不成比例时,所述个体被诊断为广泛性焦虑障碍。GAD患者通常会经历持续数月至数年的过度恐惧。

[0546] GAD会干扰社交、职业或其他重要的功能领域。

[0547] 罹患GAD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0548] 罹患GAD的患者报告有以下六种症状中的至少三种:烦躁、疲劳、集中力受损、易怒、肌肉紧张和睡眠紊乱。

[0549] 与年龄匹配的非焦虑个体相比,患有GAD的老年患者的认知功能较差,特别是短期记忆较差。

[0550] 发现整体认知以及归纳推理和抑制的损害是晚年发展GAD的风险因素。

[0551] 注意力难以集中被认为是担忧增加临床严重程度的一种机制。难以集中注意力会造成严重的痛苦和角色功能受损。

[0552] 认知功能障碍的评估是DSM5的广泛性焦虑障碍问卷和汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)的一部分。精神病学认知损害筛查(SCIP)或蒙特利尔认知评估(MoCA)可用于专门评价认知功能障碍。

[0553] GAD患者还表现出改变的功能连接,尤其在默认模式网络内。

[0554] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患GAD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致GAD的改善。

[0555] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患GAD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0556] 罹患GAD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0557] 罹患GAD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-A项目“智力”的评分的改善。

[0558] 罹患GAD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0559] 罹患GAD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)的评分的改善。

[0560] 罹患GAD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0561] 罹患GAD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或

第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)的评分的改善。

[0562] 罹患GAD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0563] 如上所述,认知功能障碍与GAD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致GAD的改善。由于认知功能障碍还会影响GAD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是注意力难以集中和记忆力差的减轻或消除,将进一步有助于GAD的整体改善。

[0564] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的GAD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0565] 还罹患相关认知功能障碍的患者的GAD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的GAD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0566] 社交焦虑障碍(SAD),也称为社交恐惧症,是最常见的焦虑类型之一。

[0567] SAD的特征是在社交场合或表演场合中强烈焦虑或害怕受到评判、负面评价或拒绝。这通常会导致逃避社交场合,并且可能引起学习、工作或人际关系受损。

[0568] 罹患SAD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0569] 认知功能障碍也与SAD有关。

[0570] 焦虑状态和更广泛的障碍中,认知功能的若干个领域都出现失调,包括空间工作记忆、执行功能和注意力偏差。

[0571] 认知功能障碍的评估是汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)的一部分。精神病学认知损害筛查(SCIP)或蒙特利尔认知评估(MoCA)可用于专门评价认知功能障碍。

[0572] 焦虑障碍表现出默认模式网络(DMN)、显著性网络(SN)和躯体运动网络(SMN)内部和/或之间的异常。在社交焦虑障碍患者中,改变的功能连接主要存在于DMN和SN中。

[0573] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患SAD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致SAD的改善。

[0574] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患SAD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0575] 罹患SAD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接

受的盐后至少28天。

[0576] 罹患SAD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-A项目“智力”的评分的改善。

[0577] 罹患SAD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0578] 罹患SAD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)的评分的改善。

[0579] 罹患SAD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0580] 罹患SAD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)的评分的改善。

[0581] 罹患SAD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0582] 如上所述,认知功能障碍与SAD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致SAD的改善。由于认知功能障碍还会影响SAD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是注意力难以集中和记忆力差的减轻或消除,将进一步有助于SAD的整体改善。

[0583] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的SAD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0584] 还罹患相关认知功能障碍的患者的SAD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在

最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的SAD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0585] 罹患恐慌障碍的患者会经历自发的恐慌发作,突然出现在几分钟内达到顶峰的强烈恐惧或不适。

[0586] 恐慌发作的特征在于出现焦虑的多种躯体化症状,包括出汗、颤抖、发抖、头痛、心悸、呼吸急促、胸痛、腹痛和恶心。

[0587] 此外,所述障碍的特征通常可以在于对未来恐慌发作的焦虑。患者可能会因担心疾病再次发作而十分担忧。

[0588] 罹患恐慌障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0589] 焦虑状态和更广泛的障碍中,认知功能的若干个领域都出现失调,包括空间工作记忆、执行功能和注意力偏差。发现恐慌障碍的患者对刺激的早期处理存在异常,与非恐慌障碍个体相比,表现为惊吓反应增强和习惯化降低。

[0590] 记忆功能下降是在恐慌障碍患者中观察到的一个特征。

[0591] 认知功能障碍可以通过汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)直接评估,所述量表是最早为测量焦虑症状严重程度而开发的量表之一。

[0592] 精神病学认知损害筛查(SCIP)或蒙特利尔认知评估(MoCA)可用于专门评价认知功能障碍。

[0593] 患有恐慌障碍的患者表现出默认模式网络和躯体运动网络内部和/或之间的功能连接的改变。

[0594] 焦虑障碍的功能性磁共振成像揭示了默认模式网络(DMN)、显著性网络(SN)和躯体运动/感觉运动网络(SMN)的异常。相对于DMN,这些网络(例如SMN和SN)中的每一种的内部和/或之间的静息状态平衡在不同的焦虑障碍中可能是异常的。

[0595] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患恐慌障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致恐慌障碍的改善。

[0596] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患恐慌障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0597] 罹患恐慌障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0598] 罹患恐慌障碍的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-A项目“智力”的评分的改善。

[0599] 罹患恐慌障碍的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0600] 罹患恐慌障碍的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)的评分的改善。

[0601] 罹患恐慌障碍的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0602] 罹患恐慌障碍的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)的评分的改善。

[0603] 罹患恐慌障碍的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0604] 如上所述,认知功能障碍与恐慌障碍密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致PD的改善。由于认知功能障碍还会影响恐慌障碍的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是注意力难以集中和记忆力差的减轻或消除,将进一步有助于恐慌障碍的整体改善。

[0605] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的恐慌障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0606] 还罹患相关认知功能障碍的患者的恐慌障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的恐慌障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学

上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0607] 恐惧症是一种焦虑障碍,其定义为对物体或情况持续过度的恐惧。

[0608] 罹患恐惧症的患者在预期接触或接触到令其恐惧的刺激时会经历极度焦虑。有动物类(蜘蛛、蛇、狗)恐惧症、自然环境类(龙卷风、高处、水、火)恐惧症、血液注射类(针头、医学程序)恐惧症、情境类(乘坐飞机、封闭空间)恐惧症和其他类型恐惧症(不属于前述类别的恐惧症)。

[0609] 恐惧症通常会导致恐惧感快速发作,并且通常存在持续六个月以上。患者会尽力避免令人恐惧的刺激。恐惧和回避会引起严重的困扰和/或职业、学业或社会功能的损害。

[0610] 罹患恐惧症的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0611] 恐惧症中的认知功能障碍可以通过汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)直接评估。

[0612] 精神病学认知损害筛查(SCIP)或蒙特利尔认知评估(MoCA)可用于专门评价认知功能障碍。

[0613] 通过成功的治疗(诸如例如认知行为治疗),异常情况往往会恢复正常。

[0614] 在患有特定恐惧症的个体中,杏仁核、前扣带皮层(ACC)和岛叶皮层似乎都对特定恐惧症中的恐惧症相关刺激表现出过度反应。例如,功能性神经影像学研究发现,前扣带皮层的背侧部分(dACC)(其为显著性网络的一部分)对恐惧症相关刺激或对这种刺激的预期表现出过度反应。

[0615] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患恐惧症(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致恐惧症的改善。

[0616] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患恐惧症的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0617] 罹患恐惧症的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0618] 罹患恐惧症的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-A项目“智力”的评分的改善。

[0619] 罹患恐惧症的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0620] 罹患恐惧症的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)的评分的改善。

[0621] 罹患恐惧症的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0622] 罹患恐惧症的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)的评分的改善。

[0623] 罹患恐惧症的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0624] 如上所述,认知功能障碍与恐惧症密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致恐惧症的改善。由于认知功能障碍还会影响恐惧症的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是注意力难以集中和记忆力差的减轻或消除,将进一步有助于恐惧症的整体改善。

[0625] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的恐惧症的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0626] 还罹患相关认知功能障碍的患者的恐惧症的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的恐惧症的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0627] 物质/药物诱发的焦虑障碍是一种在使用酒精、滥用毒品、或使用药物、或接触毒素后出现焦虑或恐慌的焦虑障碍。物质/药物诱发的焦虑障碍会导致明显的恐慌或焦虑症状,并且可能发生在使用物质或药物的中毒或戒断期。

[0628] 所述紊乱会引起严重的困扰和/或社交、职业或其他重要的功能领域的损害。

[0629] 在服用物质或药物期间或服用后短时间内,罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的个

体可能会感到紧张和担忧,经历消极思维症状,可能难以集中注意力或记住事情,可能害怕失去控制或精神错乱或死亡,可能因胃肠道问题而体重减轻,可能会出现发冷、潮热、出汗、发抖、麻木或心跳加速、呼吸困难、吞咽困难或胸痛。

[0630] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0631] 焦虑状态和更广泛的障碍中,认知功能的若干个领域都出现失调,包括空间工作记忆、执行功能和注意力偏差。

[0632] 认知功能障碍可以通过汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)直接评估,所述量表是最早为测量焦虑症状严重程度而开发的量表之一。

[0633] 精神病学认知损害筛查(SCIP)或蒙特利尔认知评估(MoCA)可用于专门评价认知功能障碍。

[0634] 对罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的个体进行的功能性磁共振成像揭示了涉及焦虑的静息状态网络内部和/或之间的功能连接的改变。

[0635] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患物质/药物诱发的焦虑障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致物质/药物诱发的焦虑障碍的改善。

[0636] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0637] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0638] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,HAM-A项目“智力”的评分的改善。

[0639] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为HAM-A项目“智力”的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0640] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的改善。

[0641] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为

SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0642] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0643] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0644] 如上所述,认知功能障碍与物质/药物诱发的焦虑障碍密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致物质/药物诱发的焦虑障碍的改善。由于认知功能障碍还会影响物质/药物诱发的焦虑障碍的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍的改善,特别是注意力难以集中和记忆力差的减轻或消除,将进一步有助于物质/药物诱发的焦虑障碍的整体改善。

[0645] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的物质/药物诱发的焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0646] 还罹患相关认知功能障碍的患者的物质/药物诱发的焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的物质/药物诱发的焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0647] 躯体症状障碍

[0648] 躯体症状障碍是一种精神障碍,当一个人过度关注身体症状,诸如疼痛、虚弱或呼吸急促,以至于导致严重困扰和/或功能问题和/或引起日常生活被扰乱时,就会被诊断出躯体症状障碍。与疾病相关的感觉和行为是过度的或不成比例。

[0649] 与健康相关的生活质量经常受到损害,无论是身体上还是精神上。在重度躯体症状障碍中,损害是明显的,并且当损害持续存在时,所述障碍可能导致残疾。

[0650] 在躯体症状障碍(SSD)中,认知功能障碍与过度放大身体感觉的感知扭曲有关。注意力专注于躯体症状上,将正常的身体感觉归因于身体疾病(可能具有灾难性的解释),导致对疾病的担忧,并害怕任何身体活动都可能损伤身体。相关的行为特征可包括反复检查

身体是否有异常、反复寻求医疗帮助和安慰、以及避免体力活动。

[0651] 躯体症状障碍可以通过DSM-5 2级-躯体症状-成人测量来评估。该测量包括15种躯体症状。答卷人被要求对过去7天期间的个体躯体症状的严重程度进行评定。评分范围为“0”(“根本不困扰”)、“1”(“有点困扰”)至“2”(“非常困扰”)。总分范围可以是0至30,评分越高,表明躯体症状的严重程度越大。5、10和15的截止值分别表明低、中、高躯体症状严重程度。

[0652] 另外,也可以使用躯体症状障碍-B标准量表(SSD-12)。认知、情感和行为标准通过12个项目来测量,所有项目评分介于0和4之间(0=从不,1=很少,2=有时,3=经常,4=非常经常)。将评分相加得出一个简单的总分,所述总分在0至48分之间。注意力转移被认为是“由于身体不适,我无法集中注意力于其他事情”或“身体不适占据了我一天中的大部分时间”。

[0653] 此外,可以使用简易精神状态检查(MMSE)和蒙特利尔认知评估(MoCA)来评估罹患SSD的个体的认知功能障碍。

[0654] 大脑功能连接分析揭示了,与健康对照相比,躯体症状障碍患者的静息状态网络内部和/或之间存在改变。在默认模式网络(DMN)、显著性网络、背侧注意网络(DAN)和感觉运动网络内部和/或之间发现了改变。躯体症状障碍可能与躯体症状的感觉辨别处理的改变有关,所述感觉辨别处理受到情感处理的影响。

[0655] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患躯体症状障碍和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致躯体症状障碍的改善。

[0656] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患躯体症状障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0657] 罹患躯体症状障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患躯体症状障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0658] 罹患躯体症状障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0659] 罹患躯体症状障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0660] 罹患躯体症状障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态

检查(MMSE)评分的改善。

[0661] 罹患躯体症状障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0662] 如上所述,认知功能障碍与躯体症状障碍密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致躯体症状障碍的改善。由于认知功能障碍还会影响躯体症状障碍的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于躯体症状障碍的整体改善。

[0663] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的躯体症状障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0664] 还罹患相关认知功能障碍的患者的躯体症状障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的躯体症状障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0665] 强迫症及相关障碍

[0666] 强迫障碍(OCD)是一种精神疾病,其引起重复的不想要的想法或感觉(强迫观念)或一遍又一遍地做某事的冲动(强迫行为)。患者可能同时罹患强迫观念和强迫行为。

[0667] 罹患OCD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0668] OCD患者在多个认知领域(诸如记忆力、注意力、执行功能和语言)表现出广泛的功能障碍。他们在任务执行期间的认知灵活性可能会降低,因为他们的认知资源被强迫思维所占用。

[0669] 认知功能障碍可以通过13个项目的强迫观念和强迫行为认知评估工具(CAIOC-13)来评估,所述工具是专门为探索OCD中的认知困难而开发的。它提供了神经认知相关的功能异常的测量,并且可用于测量OCD对日常功能的影响。

[0670] CAIOC-13探索了与OCD中的社会心理损害相关的13个认知功能领域:(1)阅读困难,(2)怀疑,(3)懒散,(4)缓慢,(5)优柔寡断,(6)完美主义,(7)昼夜节律,(8)焦虑,(9)拖延,(10)灵活性,(11)执行功能,(12)担心未来,以及(13)强迫行为。

[0671] 精神病学认知损害筛查(SCIP)或蒙特利尔认知评估(MoCA)可用于专门评价认知功能障碍。

[0672] 与年龄匹配的健康个体相比,OCD患者存在各种形式的认知功能障碍,这是由潜在的神经生物学差异造成的。使用功能性磁共振成像对罹患OCD的患者进行的神经影像学研究示出了额顶网络、显著性网络和默认模式网络内部和/或之间的功能连接改变。

[0673] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患OCD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致OCD的改善。

[0674] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患OCD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0675] 罹患OCD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0676] 罹患OCD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,CAIOC-13评分的评分的改善。

[0677] 罹患OCD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为CAIOC-13评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为CAIOC-13评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0678] 罹患OCD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)的评分的改善。

[0679] 罹患OCD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0680] 罹患OCD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)的评分的改善。

[0681] 罹患OCD的患者的认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍(特别是注意力难以集中和记忆力差)的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0682] 如上所述,认知功能障碍与OCD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致OCD

的改善。由于认知功能障碍还会影响OCD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍改善将进一步有助于OCD的整体改善。

[0683] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的OCD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0684] 还罹患相关认知功能障碍的患者的OCD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的OCD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0685] 罹患身体畸形障碍(BDD)的患者错误地感知自己外表的缺陷,从而扰乱他们日常生活的能力,伴有令人不安的思虑、仪式性行为和情绪困扰。

[0686] 罹患BDD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0687] 发现BDD患者存在多种认知损害,包括记忆力、决策和注意力转移的损害以及认知干扰和视觉空间搜索抑制。

[0688] 认知康复可能可用于解决BDD患者的认知缺陷。

[0689] 精神病学认知损害筛查(SCIP)或蒙特利尔认知评估(MoCA)可用于专门评价认知功能障碍。

[0690] 对罹患BDD障碍的患者进行的功能性磁共振成像揭示了,位于默认模式网络、背侧注意网络和显著性网络内的某些大脑区域内部和/或之间存在改变。这些功能连接的改变表明,适应不良的自我参照思维可能反映出无法调节内部注意力与外部注意力之间的平衡。

[0691] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患BDD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致BDD的改善。

[0692] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患BDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0693] 罹患BDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0694] 罹患BDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)的评分的改善。

[0695] 罹患BDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐

后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0696] 罹患BDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)的评分的改善。

[0697] 罹患BDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0698] 如上所述,认知功能障碍与BDD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致BDD的改善。由于认知功能障碍还会影响BDD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍改善将进一步有助于BDD的整体改善。

[0699] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的BDD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0700] 还罹患相关认知功能障碍的患者的BDD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的BDD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0701] 创伤后应激障碍(PTSD)

[0702] 创伤后应激障碍(PTSD)是一种可能基于患者亲身经历或目击的可怕事件而发展的精神健康状况。症状可能包括闪回、噩梦和严重焦虑,以及对所述事件无法控制的想法。

[0703] 罹患PTSD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0704] 创伤后应激障碍(PTSD)的特征是创伤事件发生后干扰日常生活的异常认知和情绪过程。记忆力、注意力、解决问题和计划的认知领域的异常被描述为PTSD的标志。

[0705] PTSD的认知理论表明了PSTD症状和特征的发展中的情绪与和认知之间的相互作用。具体来说,据信过分强调寻求威胁的认知过程可能解释了为什么分配给非威胁相关信息的认知资源较少,从而导致注意力偏差。

[0706] PTSD症状的严重程度与认知能力下降有关,特别是心理运动速度/注意力和记忆力。

[0707] 可以使用临床医生管理的DSM-5的PTSD量表(CAPS-5)来评估PTSD,所述量表是一种与DSM-5中的PTSD标准相对应的PTSD结构化诊断访谈。

[0708] 可以使用蒙特利尔认知评估(MoCA)来评价PTSD中的认知功能障碍。

[0709] 对罹患PTSD的患者进行的静息状态功能性磁共振成像分析揭示了默认模式网络和显著性网络内的区域内部和/或之间存在改变。

[0710] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患PTSD(包括所述障碍的治疗耐药

性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致PTSD的改善。

[0711] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患PTSD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0712] 罹患PTSD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0713] 罹患PTSD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的评分的改善。

[0714] 罹患PTSD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0715] 如上所述,认知功能障碍与PTSD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致PTSD的改善。由于认知功能障碍还会影响PTSD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍改善将进一步有助于PTSD的整体改善。

[0716] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的PTSD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0717] 还罹患相关认知功能障碍的患者的PTSD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的PTSD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0718] 疼痛障碍

[0719] 认知功能障碍出现在罹患疼痛的患者中并且与慢性疼痛有关。

[0720] 慢性疼痛,也称为持续性疼痛,是尽管接受药物或治疗,但仍然在正常恢复期之外(例如在受伤或手术后)持续的长期疼痛。患者也可能无任何明显原因(诸如受伤或手术史)而罹患慢性疼痛。

[0721] 慢性疼痛与认知功能的损害有关,这可能是由于认知资源的竞争加剧所致。认知功能障碍最明显表现在注意力、记忆力、执行功能和处理速度降低的领域。认知与疼痛之间存在双向关系。

[0722] 认知功能可以使用主观的自我报告测量来评估,或可以使用正式的、经验验证的专注于认知的一个或多个方面的神经心理学测试来客观评估。

[0723] 评估认知功能障碍的一项合适测试是蒙特利尔认知评估(MoCA)。

[0724] 慢性疼痛患者表现出关于大脑功能和结构的大脑改变。这些变化与疼痛的持续有关,在最初的伤害性输入消失之后存在很长时间。许多参与处理疼痛的大脑区域和网络也参与其他感觉任务,特别是认知任务。静息状态功能性磁共振成像揭示了默认模式网络、躯体运动/感觉运动网络和显著性网络内部和/或之间的不同区域的改变。

[0725] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患慢性疼痛和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致慢性疼痛的改善。

[0726] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患慢性疼痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0727] 罹患慢性疼痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0728] 罹患慢性疼痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)的评分的改善。

[0729] 罹患慢性疼痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0730] 如上所述,认知功能障碍与慢性疼痛密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致慢性疼痛的改善。由于认知功能障碍还会影响慢性疼痛的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍改善将进一步有助于慢性疼痛的整体改善。

[0731] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的慢性疼痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0732] 还罹患相关认知功能障碍的患者的慢性疼痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的慢性疼痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0733] 纤维肌痛是一种慢性障碍,其特征是全身或多个部位的广泛性肌肉骨骼疼痛,并且伴有疲劳、睡眠紊乱、记忆力和情绪问题。患者还可能遇到肌肉和关节僵硬、触痛、手臂和

腿部麻木或刺痛、难以集中注意力、思维不清晰和记忆力下降(有时称为“纤维雾”)、对光线、噪音、气味和温度的敏感性增强,或消化问题,诸如腹胀或便秘。

[0734] 研究表明,纤维肌痛患者对疼痛的敏感性很高,因此当其他人感觉不到疼痛时他们会感到疼痛。

[0735] 患有纤维肌痛的患者通常报告健忘以及认知功能下降,这被称为“纤维雾”。“纤维雾”是与纤维肌痛相关的主观体验到的认知功能障碍。它包括思维清晰度丧失(思维模糊)以及注意力和记忆力损害。疼痛、疲劳、睡眠质量差和认知功能障碍的组合通常会干扰在家或工作时的行为能力。

[0736] 纤维肌痛的先前治疗是有症状的。

[0737] 可以使用蒙特利尔认知评估(MoCA)或简易精神状态检查(MMSE)来评价纤维肌痛的认知功能障碍。

[0738] 脑成像研究和其他研究发现了纤维肌痛患者传递和接收疼痛的神经通路中的信号传导发生改变的证据。这些变化也可能导致许多患有所述障碍的人出现疲劳、睡眠紊乱和认知问题。

[0739] 纤维肌痛患者的静息状态功能性磁共振成像显示,DMN与执行注意网络内部和/或之间以及DMN与岛叶皮质(已知处理诱发疼痛的大脑区域)之间的功能连接发生了改变。

[0740] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患纤维肌痛和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致纤维肌痛的改善。

[0741] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患纤维肌痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0742] 罹患纤维肌痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0743] 罹患纤维肌痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)的评分的改善。

[0744] 罹患纤维肌痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0745] 罹患纤维肌痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)的评分的改善。

[0746] 罹患纤维肌痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0747] 如上所述,认知功能障碍与纤维肌痛密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致纤维肌痛的改善。由于认知功能障碍还会影响纤维肌痛的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍改善将进一步有助于纤维肌痛的整体改善。

[0748] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的纤维肌痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0749] 还罹患相关认知功能障碍的患者的纤维肌痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的纤维肌痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0750] 偏头痛是一种头痛,其可引起重度搏动性疼痛或脉动感,通常发生在头部的一侧。偏头痛常常伴有恶心、呕吐以及对光线和声音的极度敏感。偏头痛发作可持续数小时至数天,并且疼痛可能非常严重,以致于干扰日常活动。

[0751] 在一些患者中,在头痛之前或头痛的同时会出现一种被称为先兆的症状。此症状可包括视觉紊乱,诸如闪光或盲点,或其他紊乱,诸如脸部一侧或手臂或腿部刺痛以及说话困难。

[0752] 偏头痛患者常常抱怨认知功能障碍,尤其是信息处理速度、基本注意力、执行功能、言语和非言语记忆以及言语技能方面的缺陷。

[0753] 认知症状在偏头痛发作的前兆期和头痛期很常见,并且也可能持续存在于偏头痛发作后。一些偏头痛患者还抱怨偏头痛发作之外的认知症状。

[0754] 可以使用简易精神状态检查(MMSE)和蒙特利尔认知评估(MoCA)来评价罹患偏头痛的患者的认知功能障碍。

[0755] 头痛障碍与疼痛处理相关区域的非典型功能连接以及多个核心静息状态网络(包括显著性网络和默认模式网络)内部和/或之间的非典型功能连接有关。

[0756] 在罹患偏头痛的患者中,静息状态网络分析显示出与健康对照的差异。偏头痛发作期间的研究揭示了介导疼痛的认知、注意力、躯体感觉和情感成分的相关网络存在明显异常。

[0757] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患偏头痛和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致偏头痛的改善。

[0758] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第

28天时,观察到罹患偏头痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0759] 罹患偏头痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患偏头痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0760] 罹患偏头痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0761] 罹患偏头痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0762] 罹患偏头痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[0763] 罹患偏头痛的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0764] 如上所述,认知功能障碍与偏头痛密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致偏头痛的改善。由于认知功能障碍还会影响偏头痛的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于偏头痛的整体改善。

[0765] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的偏头痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0766] 还罹患相关认知功能障碍的患者的偏头痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的偏头痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0767] 由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍

[0768] 物质使用障碍(SUD)是一种影响一个人的行为的精神障碍,导致一个人无法控制

其对物质(诸如毒品、酒精或药物)的使用。症状的范围可以是中度至重度,并且成瘾是SUD最重度的形式。

[0769] 异常的认知功能可以被认为是物质使用障碍的标志。有充分的证据表明,物质使用障碍患者患有注意力偏差,所述注意力偏差会产生寻求药物的行为,类似于其他寻求奖励的行为。

[0770] 物质使用障碍患者受到影响的其他显著认知领域包括工作记忆、执行决策系统和社会元认知。

[0771] 神经认知损害持续的时间超出了正常中毒以及物质或药物的急性戒断的持续时间。神经认知损害可能是持续性的,或者神经认知能力的改善可能经过许多个月才能观察到。

[0772] 虽然在几乎任何滥用物质和各种药物的情况下都会发生一系列认知能力的非特异性下降,但在一些模式选定药物类别的情况下发生得更频繁。例如,镇静剂、催眠剂或抗焦虑药物对记忆力的干扰比对其他认知功能的干扰更大。酒精诱发的认知功能障碍经常表现为执行功能和记忆力和学习领域的损害的组合。

[0773] 针对一些物质使用障碍的注意力偏差的治疗方法已经导致了更好的疗效。

[0774] 精神病学认知损害筛查(SCIP)或蒙特利尔认知评估(MoCA)可用于专门评价认知功能障碍。

[0775] 已知罹患SUD的个体会表现出神经系统的缺陷。具体来说,认知控制缺陷与高阶认知网络(诸如默认模式网络、显著性网络和中央执行网络和边缘网络和奖励网络)内部和/或之间的连接的改变有关。

[0776] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患SUD和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致SUD的改善。

[0777] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患SUD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0778] 罹患SUD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0779] 罹患SUD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的评分的改善。

[0780] 罹患SUD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0781] 罹患SUD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的评分的改善。

[0782] 罹患SUD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0783] 如上所述,认知功能障碍与SUD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致SUD的改善。由于认知功能障碍还会影响SUD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍改善将进一步有助于SUD的整体改善。

[0784] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的SUD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0785] 还罹患相关认知功能障碍的患者的SUD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的SUD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0786] 精神病性障碍

[0787] 精神病性障碍是引起思维和感知异常的严重精神障碍。精神病性障碍的特征在于现实检验能力严重受损和行为改变,表现为阳性症状,诸如持续妄想、持续幻觉、思维混乱(通常表现为言语混乱)、行为严重混乱,以及被动和控制的体验,阴性症状,诸如情感迟钝或平淡、意志缺失以及精神运动紊乱。

[0788] 罹患精神病性障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0789] 认知功能障碍在精神病性障碍患者中很常见,影响约80%的患者。

[0790] 精神病性障碍患者罹患认知的主要基本领域(诸如记忆力、执行功能、注意力、语言、感觉和运动功能)的困难。这些包括缺陷,即基本感知和认知过程的减少或丧失,以及偏差,即感知和认知过程系统性地偏离常态。

[0791] 认知测试通常针对认知领域的核心组进行:记忆力、注意力、推理/解决问题和处理速度。

[0792] 精神病学认知损害筛查(SCIP)、蒙特利尔认知评估(MoCA)、MATRICS共识认知成套测验(MCCB)或其一个或多个子评分可用于专门评价认知功能障碍。

[0793] 认知的缺陷、优势和偏差与临床相关。具体来讲,它们促进症状的发展,影响社会、职业和教育功能所需的技能,并且预测日常生活中的重要结果,诸如独立生活和工作的能力。根据DSM-5,许多患有精神病性障碍的个体患有预测功能状态的一系列认知领域的损害。同样,ICD-11也纳入了认知损害的严重程度评定,确保更加重视认知对功能结果的评估和影响。

[0794] 通过对大脑静息状态网络进行功能性磁共振成像,对罹患精神病性障碍的患者的大脑进行成像,揭示了中央执行网络、默认模式网络和显著性网络内部和/或之间的不同区域的显著改变。即使在有精神病风险的患者群体中,也可以识别静息状态网络的改变。

[0795] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患精神病性障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致精神病性障碍的改善。

[0796] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患精神病性障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0797] 罹患精神病性障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0798] 罹患精神病性障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的评分的改善。

[0799] 罹患精神病性障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0800] 罹患精神病性障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的评分的改善。

[0801] 罹患精神病性障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0802] 罹患精神病性障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分的改善。

[0803] 罹患精神病性障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改

善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0804] 如上所述,认知功能障碍与精神病性障碍密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致精神病性障碍的改善。由于认知功能障碍还会影响精神病性障碍的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍改善将进一步有助于精神病性障碍的整体改善。

[0805] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的精神病性障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0806] 还罹患相关认知功能障碍的患者的精神病性障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的精神病性障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0807] 精神分裂症是一种严重的精神健康状态,其特征在于多种精神模式的紊乱,包括感知、自我体验、意志、情感和行为。可能出现精神运动紊乱,包括紧张症。认知功能障碍是精神分裂症的核心特征。

[0808] 罹患精神分裂症的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0809] 认知缺陷在若干个领域都达到中度至重度,包括注意力、工作记忆、言语学习和记忆力以及执行功能。在精神分裂症中,涉及记忆和处理速度功能障碍的效应量大于涉及语言和空间推理功能障碍的效应量。这些缺陷在明显精神病发作之前就已出现,并且在大多数患者的整个病程中保持稳定。

[0810] 精神分裂症患者的较差的认知功能是该人群社会功能较差的主要原因之一。

[0811] 计算机化训练方法已被证明能够成功改善精神分裂症患者的认知功能障碍。精神分裂症的认知矫正疗法是有效的,并且与精神康复计划组合时会产生更大的效果。

[0812] 有多种测试工具可用于评估罹患精神分裂症的患者的认知功能。

[0813] 精神分裂症认知评定量表(SCoRS)是一项20个项目的基于访谈的评估,涵盖注意力、记忆力、推理和解决问题、工作记忆、语言产生和运动技能。它不仅依赖于患者,还依赖于信息提供者和受访者。患者执行各种认知功能的困难程度按4分量表进行评分,其中4表示最困难,1表示最不困难。访谈者根据所有20个项目对患者进行排名,并根据患者和信息提供者的回答以及访谈者对患者的观察给出总分。

[0814] 精神病学认知损害筛查(SCIP)、蒙特利尔认知评估(MoCA)、MATRICS共识认知成套测验(MCCB)或其一个或多个子评分可用于专门评价认知功能障碍。

[0815] 精神分裂症的认知缺陷可以通过功能性磁共振成像来可视化。可以在支持一系列认知能力的网络(诸如额顶网络、显著性网络和默认模式网络)内部和/或之间识别出改变。这些异常与注意力、工作记忆和执行功能的缺陷有关。

[0816] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患精神分裂症(包括所述障碍的治

疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致精神分裂症的改善。

[0817] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患精神分裂症的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0818] 罹患精神分裂症的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0819] 罹患精神分裂症的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的评分的改善。

[0820] 罹患精神分裂症的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0821] 罹患精神分裂症的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的评分的改善。

[0822] 罹患精神分裂症的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0823] 罹患精神分裂症的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分的改善。

[0824] 罹患精神分裂症的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0825] 如上所述,认知功能障碍与精神分裂症密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会

导致精神分裂症的改善。由于认知功能障碍还会影响精神分裂症的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍改善将进一步有助于精神分裂症的整体改善。

[0826] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的精神分裂症的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0827] 还罹患相关认知功能障碍的患者的精神分裂症的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的精神分裂症的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0828] 亨廷顿氏病

[0829] 亨廷顿氏病(HD)是一种神经退行性常染色体显性遗传病,其特征在于不自主的舞蹈运动。HD与认知紊乱和行为紊乱有关。事实上,进行性认知损害是HD的核心特征,执行功能(即处理速度、组织和计划)在早期发生变化。认知和相关行为变化通常比典型的运动异常出现得早。

[0830] 在疾病早期,认知能力下降可能表现为记忆力和学习困难、判断力受损以及驾驶、回答问题或决策困难。随着疾病的进展,集中注意力并专注于智力任务变得越来越困难。

[0831] 为了评估罹患HD的患者的认知功能障碍,蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态检查(MMSE)被广泛使用。

[0832] 静息状态功能连接结构在HD发生了明显的改变。服务于感觉运动能力和认知功能的静息状态网络涉及HD的病理生理机制。HD显示大规模认知网络的早期和广泛中断,这与认知和疾病负担评分有关。

[0833] 默认模式网络受到影响。例如,在显性HD中,DMN关键大脑区域(即,腹内侧前额叶皮质和角回)显示出改变的功能连接。

[0834] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患HD和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致HD的改善。

[0835] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患HD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0836] 罹患HD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患HD的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0837] 罹患HD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)

评分的改善。

[0838] 罹患HD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0839] 替代地或另外地,罹患HD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[0840] 罹患HD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0841] 如上所述,认知功能障碍与HD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致HD的改善。由于认知功能障碍还会影响HD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于HD的整体改善。

[0842] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的HD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0843] 还罹患相关认知功能障碍的患者的HD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的HD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0844] 帕金森病(PD)

[0845] 帕金森病(PD)是一种以运动问题逐渐出现为特征的疾病,最常见的症状是动作减慢、静息时震颤以及可能导致跌倒的行走不稳。

[0846] 认知功能障碍现在被认为是早期甚至是前驱帕金森病的特征。在早期帕金森病中,最常见的认知功能障碍形式涉及记忆和执行功能。

[0847] 这种损害的发作是隐匿的并且逐渐进展。在PD病程的相对早期,神经认知障碍是轻度的。重大损害通常直到很晚才会出现。尽管个体间存在相当大的差异,但绝大多数PD患者的认知功能会随着时间的推移而恶化。患病20年后,高达80%的患者会发展为痴呆,从PD发作至痴呆的平均时间为10年。

[0848] 为了评估认知功能障碍和可能随时间的改变,可以使用蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态检查(MMSE)。

[0849] 神经影像学表明睡眠紊乱会导致静息状态网络功能连接的改变。在PD患者中,观察到静息状态网络的功能重组,这对于生成和维持高效的行为和认知表现至关重要。

[0850] 使用功能性磁共振成像对静息状态网络进行分析,证明了与PD相关的认知缺陷与静息状态功能连接网络(诸如默认模式网络、背侧注意网络或额顶网络)内部和/或之间的改变的连接的模式有关。

[0851] 左旋多巴改善了帕金森病患者的临床状态,有可能影响帕金森病患者的静息状态网络的功能连接。

[0852] 因此,通过根据本发明的疗法影响PD患者的这些网络将导致认知功能障碍的改善,并且还将导致PD症状的改善。

[0853] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患PD和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致PD的改善。

[0854] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患PD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0855] 罹患PD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患PD的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0856] 罹患PD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0857] 罹患PD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0858] 替代地或另外地,罹患PD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[0859] 罹患PD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0860] 如上所述,认知功能障碍与PD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致PD的改善。由于认知功能障碍还会影响PD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于PD的整体改善。

[0861] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-

MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的PD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0862] 还罹患相关认知功能障碍的患者的PD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的阿尔茨海默病痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0863] 痴呆

[0864] 痴呆的一般特征在于记忆能力、语言能力、解决问题能力和其他思维能力的丧失,严重到足以干扰日常生活。

[0865] 痴呆是由大脑异常变化引起的,所述异常变化导致认知能力下降,并影响行为、感觉和人际关系。

[0866] 在痴呆中,认知功能障碍表现为神经认知障碍的形式。

[0867] 为了评估罹患痴呆的患者的认知功能障碍,蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态检查(MMSE)被广泛使用。反复使用,可以测量认知状态的变化。

[0868] 如磁共振成像研究所示,痴呆会影响大脑中各种功能和结构连接网络。观察到默认模式网络(DMN)、显著性网络和中央执行网络(CEN)内部和/或之间的改变。

[0869] 因此,通过根据本发明的疗法影响这些网络将导致认知功能障碍的改善,并且还将导致痴呆症状的改善。

[0870] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患痴呆和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致痴呆的改善。

[0871] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0872] 罹患痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0873] 罹患痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0874] 罹患痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0875] 罹患痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[0876] 罹患痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0877] 如上所述,认知功能障碍与痴呆密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致痴呆的改善。由于认知功能障碍还会影响痴呆的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于痴呆的整体改善。

[0878] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0879] 还罹患相关认知功能障碍的患者的痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0880] 阿尔茨海默病痴呆(AD)是一种患病率很高的神经退行性障碍,其认知缺陷起病隐匿并且进展缓慢。归因于阿尔茨海默病的神经认知障碍的百分比的范围为约60％至90％以上,具体取决于环境和诊断标准。学习能力和记忆力的下降是早期和主要的特征,并且下降是进行性的。

[0881] 认知功能障碍主要是由于前额叶皮质的退化引起的。

[0882] 阿尔茨海默病痴呆患者因其认知损害而表现出特征性的情绪不稳定、易怒和冷漠。持续注意力、视觉定向的功能障碍和记忆力损害会干扰正常的日常功能。

[0883] 为了评估认知功能障碍和可能随时间的改变,可以使用蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态检查(MMSE)。

[0884] AD影响大脑中的各种功能和结构连接网络,所述网络与疾病的拓扑图(topography)、临床表型和严重程度有关。磁共振成像研究表明,大脑区域间存在连续的结构和功能断开,这支持了AD是一种断开综合征的观点。具体来说,默认模式网络(DMN)、显著性网络和中央执行网络(CEN)最受关注,因为它们对于维持更高的神经认知功能特别重要。在AD患者和有高风险发展AD的个体中都观察到这些网络内部和/或之间的改变。

[0885] 因此,通过根据本发明的疗法影响这些网络将导致认知功能障碍的改善,并且还将导致AD症状的改善。

[0886] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患AD和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致AD的改善。

[0887] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-

MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患AD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0888] 罹患AD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患AD的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0889] 罹患AD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0890] 罹患AD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0891] 罹患AD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[0892] 罹患AD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0893] 如上所述,认知功能障碍与AD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致AD的改善。由于认知功能障碍还会影响AD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于AD的整体改善。

[0894] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的AD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0895] 还罹患相关认知功能障碍的患者的AD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的阿尔茨海默病痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0896] 帕金森病痴呆(PDD)的特征在于被诊断为患有帕金森病患者的思维和行为发生变化,是一种以运动问题逐渐出现为特征的疾病,最常见的症状是动作减慢、静息时震颤以及

可能导致跌倒的行走不稳。

[0897] 在绝大多数PD患者中,认知功能会随着时间的推移而恶化。患病20年后,高达80％的患者会发展为PDD,从PD发作至痴呆的平均时间为10年。

[0898] 为了评估认知功能障碍和可能随时间的改变,可以使用蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态检查(MMSE)。

[0899] 帕金森病痴呆与认知相关网络(最主要的是默认模式网络)连接减弱有关。

[0900] 因此,通过根据本发明的疗法影响PDD患者的这些网络将导致认知功能障碍的改善,并且还将导致PDD症状的改善。

[0901] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患PDD和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致PDD的改善。

[0902] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患PDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0903] 罹患PDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患PDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0904] 罹患PDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0905] 罹患PDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0906] 罹患PDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[0907] 罹患PDD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0908] 如上所述,认知功能障碍与PDD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致PDD的改善。由于认知功能障碍还会影响PDD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于PDD的整体改善。

[0909] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的PDD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0910] 还罹患相关认知功能障碍的患者的PDD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的阿尔茨海默病痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0911] 路易体痴呆(DLB)是一种以睡眠、行为、认知、运动和自动身体功能调节发生变化为特征的痴呆。

[0912] 认知功能障碍是一个重要特征。DLB涉及认知功能的进行性下降,其特征在于认知和警觉性的波动、视觉幻觉和帕金森病(运动迟缓、行走困难或僵硬)。

[0913] 所述疾病会随着时间的推移而恶化,并且通常在认知损害干扰正常日常功能时才会被诊断出来。

[0914] 与阿尔茨海默病痴呆相比,DLB早期的变化是复杂注意力和执行功能,而不是学习和记忆力。DLB不仅包括进行性认知损害,还包括复发性复杂幻觉;以及快速眼动(REM)睡眠行为障碍(可能是非常早期的表现)的并发症状;以及其他感觉模式的幻觉、抑郁和妄想。另一个核心特征是自发性帕金森病,它必须在认知能力下降发作之后开始出现;按照惯例,如果在运动症状出现前至少1年观察到重度认知缺陷,则诊断为DLB。

[0915] 为了评估认知功能障碍和可能随时间的改变,可以使用蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态检查(MMSE)。

[0916] 在罹患DLB的患者中,可以识别静息状态网络(RSN)的改变。功能性MRI研究显示,默认模式网络、显著性网络、执行网络和基底神经节/边缘网络内部和/或之间的功能连接发生了变化。

[0917] 因此,通过根据本发明的疗法影响这些网络将导致认知功能障碍的改善,并且还将导致DLB症状的改善。

[0918] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患DLB和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致DLB的改善。

[0919] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患DLB的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0920] 罹患DLB的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患DLB的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0921] 罹患DLB的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后

第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0922] 罹患DLB的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0923] 罹患DLB的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[0924] 罹患DLB的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0925] 如上所述,认知功能障碍与DLB密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致DLB的改善。由于认知功能障碍还会影响DLB的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于DLB的整体改善。

[0926] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的DLB的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0927] 还罹患相关认知功能障碍的患者的DLB的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的DLB的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0928] 血管性痴呆是一种常见的痴呆类型,其特征在于推理、计划、判断、记忆和其他思维过程出现问题。血管性痴呆是由一次或多次脑血管事件(缺血性或出血性)导致的脑实质损伤引起的。血管病因有很多种,从微血管疾病到大血管中风。注意力和执行功能是受影响的主要认知领域。

[0929] 认知缺陷发作要么与一次或多次实际的脑血管事件有关,要么与病史中存在的脑血管疾病有关。

[0930] 因此,血管性痴呆的认知功能障碍具有高度异质性,因为受影响的领域取决于脑血管损伤的位置。随着患者脑血管损伤持续发作,大脑损伤不断积累,血管性痴呆可能表现为认知功能明显逐步恶化。

[0931] 由小血管损伤引起的血管性痴呆的最常受影响的认知领域包括记忆力、执行功能和注意力。视觉空间功能和语言的功能障碍在大血管的血管性痴呆中更常见。

[0932] 为了评估认知功能障碍和可能随时间的改变,可以使用蒙特利尔认知评估(MoCA)

和简易精神状态检查(MMSE)。

[0933] 功能性磁共振成像揭示了脑血管损伤后静息状态网络的功能连接的改变。罹患重度或轻度血管性神经认知障碍的患者在DMN和其他静息状态网络内表现出异常的功能连接。

[0934] 例如,在中风患者中,可以识别该网络内某些区域中的DMN连接性降低。重要的是,中风后3个月,这些大脑区域的DMN连接几乎恢复,同时认知功能也得到恢复。

[0935] 因此,通过根据本发明的疗法影响这些网络将导致认知功能障碍的改善,并且还将导致血管性痴呆症状的改善。

[0936] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患血管性痴呆和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致血管性痴呆的改善。

[0937] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患血管性痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0938] 罹患血管性痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患血管性痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0939] 罹患血管性痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0940] 罹患血管性痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0941] 罹患血管性痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[0942] 罹患血管性痴呆的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0943] 如上所述,认知功能障碍与血管性痴呆密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致血管性痴呆的改善。由于认知功能障碍还会影响血管性痴呆的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于血管性痴呆的整体改善。

[0944] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的血管性痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0945] 还罹患相关认知功能障碍的患者的血管性痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的血管性痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0946] 额颞叶痴呆(FTD)是一种神经退行性障碍,由大脑额叶或颞叶中的进行性神经细胞损失引起,是导致年轻痴呆的主要原因。

[0947] 患者表现出多种行为和心理症状,在其中经常观察到社会行为的逐渐变化、缺乏同情心、冷漠、脱抑制行为和认知损害。虽然执行和社交功能存在明显损害,但认知能力的评估对于临床诊断和患者管理至关重要。

[0948] 所述行为变异的特征在于至少有三种症状,诸如脱抑制;冷漠或惰性,其导致不活动和缺乏努力;失去同情心或同理心;坚持性、强迫性、仪式性行为或刻板行为;以及口吃和饮食变化,这与社会认知和/或执行能力的明显下降有关。

[0949] 语言变异表现为言语产生、词语查找、物体命名、语法或词汇理解形式的语言能力的明显下降。

[0950] 为了评估认知功能障碍和可能随时间的改变,可以使用蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态检查(MMSE)。

[0951] 对罹患FTD的个体进行静息状态功能性磁共振成像(Rs-fMRI)分析,揭示了整体功能恶化和网络整合丧失。改变的功能连接主要在高阶认知控制网络(包括注意网络、默认模式网络以及特别是显著性网络)内部和/或之间识别。

[0952] 因此,通过根据本发明的疗法影响这些网络将导致认知功能障碍的改善,并且还将导致FTD症状的改善。

[0953] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患FTD和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致FTD的改善。

[0954] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患FTD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0955] 罹患FTD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患FTD的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0956] 罹患FTD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后

第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[0957] 罹患FTD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0958] 罹患FTD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[0959] 罹患FTD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0960] 如上所述,认知功能障碍与FTD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致FTD的改善。由于认知功能障碍还会影响FTD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于FTD的整体改善。

[0961] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的FTD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0962] 还罹患相关认知功能障碍的患者的FTD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的FTD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0963] 饮食障碍

[0964] 饮食障碍是一种精神障碍,其特征在于对人的身体或精神健康产生负面影响的异常饮食行为。

[0965] 罹患饮食障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0966] 认知损害可能与饮食障碍的发展有关。神经认知功能缺陷先于饮食障碍的发展,并且可能导致难以吸收身体变化,从而导致饮食行为适应不良。研究证明了执行能力、视觉空间功能、注意力、学习和记忆力的障碍。

[0967] 饮食障碍的认知损害可以通过多种不同的成熟认知评估工具来评估。例如,临床损害评估(CIA)是一项16个项目的自我报告测量,其测量由饮食障碍特征导致的社会心理损害。要求患者指出过去28天内他们的饮食习惯、运动或对饮食、体形或体重的感受的影响(“完全没有”、“有一点”、“相当多”、“很多”)。除其他外,还评估了对集中力、工作表现、记忆力和果断性的影响。可能的CIA总分范围为0至48。评分越高,表明与饮食障碍相关的社会心

理损害水平越高;16为截止评分。

[0968] 一项成熟的认知评估工具是MATRICS共识认知成套测验(MCCB)。

[0969] 在罹患饮食障碍的患者群体中,静息状态功能连接分析揭示了涉及认知控制的区域中的网络异常。在位于执行网络、默认模式网络和显著性网络中的区域内部和/或之间观察到中断的静息状态连接,这表明这些大脑区域与饮食障碍的病理生理有关。

[0970] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患饮食障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致饮食障碍的改善。

[0971] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患饮食障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0972] 罹患饮食障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0973] 罹患饮食障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分的改善。

[0974] 罹患饮食障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0975] 如上所述,认知功能障碍与饮食障碍密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致饮食障碍的改善。由于认知功能障碍还会影响饮食障碍的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍改善将进一步有助于饮食障碍的整体改善。

[0976] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的饮食障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0977] 还罹患相关认知功能障碍的患者的饮食障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的饮食障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0978] 注意力缺陷多动障碍(ADHD)

[0979] 注意力缺陷多动障碍(ADHD)是一种影响患者行为的疾患。注意力缺陷多动障碍(ADHD)的特征在于注意力不集中、多动和冲动的与年龄不相符的症状。罹患ADHD的患者可能看上去不安,可能难以集中注意力,并且可能会冲动行事。

[0980] ADHD患者还可能具有其他问题,诸如睡眠障碍和焦虑障碍。

[0981] ADHD与进一步的认知缺陷有关,最明显的是执行功能和记忆等领域。

[0982] ADHD患者认知评估(CAB-ADHD)是一项专业测试,其使用任务来评价与ADHD相关的症状的存在。该测试适合7岁以上的儿童以及青少年和成人。

[0983] Conners成人ADHD评定量表(CAARS)专门用于诊断成人ADHD。

[0984] Brown执行功能/注意力量表是一种可商购获得的工具,用于评估ADHD患者的执行功能/注意力。存在用于不同年龄的版本。所述工具分为6个组,其评估激活(组织、确定优先次序和开始工作)、专注力(专注、维持和将注意力转移到任务上)、努力(调节警觉性、维持努力和处理速度)、情绪(管理挫折和调节情绪)、记忆(利用工作记忆和访问回忆)、行动(监控和自我调节行动)。评定根据问题的强度进行评分(“0=没有问题”,“1=小问题”,“2=中等问题”,“3=大问题”)。

[0985] 评估认知功能障碍的另一种工具是精神病学认知损害筛查(SCIP)。

[0986] 对罹患ADHD的患者进行静息状态网络分析,揭示了多个大脑静息状态网络之间的功能连接障碍,特别是默认模式网络、背侧注意网络和显着性网络的不同区域内部和/或之间的功能连接障碍。

[0987] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患ADHD和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致ADHD的改善。

[0988] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患ADHD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[0989] 罹患ADHD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0990] 罹患ADHD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的评分的改善。

[0991] 罹患ADHD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0992] 如上所述,认知功能障碍与ADHD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致

ADHD的改善。由于认知功能障碍还会影响ADHD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍改善将进一步有助于ADHD的整体改善。

[0993] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的ADHD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[0994] 还罹患相关认知功能障碍的患者的ADHD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的ADHD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0995] 人格障碍

[0996] 分裂型人格障碍是一种精神健康状况,其特征在于对人际关系和社交互动持续感到极度不适。罹患分裂型人格障碍的患者具有异常的想法、言语和行为,这阻碍了他们形成和维持关系的能力。所述疾患还涉及认知困难、感知紊乱和偏执。

[0997] 罹患分裂型人格障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0998] 分裂型人格障碍患者与精神分裂症患者在相同领域表现出缺陷,在言语和空间情景记忆、警觉性、注意力、抽象推理、再识别记忆、认知抑制、言语流畅性以及言语和空间工作记忆方面均存在损害,因此,认知功能障碍与功能显著降低直接相关。

[0999] 分裂型人格障碍患者常常表现出与精神分裂症相似但程度较轻的认知损害。

[1000] 计算机化训练方法(诸如认知矫正疗法)与社交技能训练的组合已被证明能够成功改善分裂型人格障碍患者的认知功能障碍。

[1001] 精神病学认知损害筛查(SCIP)、蒙特利尔认知评估(MoCA)、MATRICS共识认知成套测验(MCCB)或其一个或多个子评分可用于专门评价认知功能障碍。

[1002] 在分裂型人格障碍患者中,DMN功能连接(特别是涉及认知或情感调节的功能连接)发生了改变。fMRI的神经影像分析进一步揭示了额顶网络和背侧注意力网络内部和/或之间的改变。因此,涉及高阶认知过程失败的异常网络连接为罹患分裂型人格障碍的患者的日常行为适应不良提供了神经生理学解释。

[1003] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患分裂型人格障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致分裂型人格障碍的改善。

[1004] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患分裂型人格障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[1005] 罹患分裂型人格障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1006] 罹患分裂型人格障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一

次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的评分的改善。

[1007] 罹患分裂型人格障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1008] 替代地或另外地,罹患分裂型人格障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的评分的改善。

[1009] 罹患分裂型人格障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1010] 替代地或另外地,罹患分裂型人格障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评分或其一个或多个成分评分的改善。

[1011] 罹患分裂型人格障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MCCB评分或其一个或多个成分评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1012] 如上所述,认知功能障碍与分裂型人格障碍密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致分裂型人格障碍的改善。由于认知功能障碍还会影响分裂型人格障碍的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能障碍改善将进一步有助于分裂型人格障碍的整体改善。

[1013] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的分裂型人格障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[1014] 还罹患相关认知功能障碍的患者的分裂型人格障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的分裂型人格障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学

上可接受的盐后至少28天。

[1015] 持续的情绪不稳定、冲动、认同紊乱和人际功能障碍是边缘性人格障碍(BPD)的特征。

[1016] 罹患BPD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[1017] 随着BPD患者的认知缺陷在所述障碍的发病机制、症状和社会心理功能中的作用变得越来越明显,BPD患者的认知缺陷越来越受到关注。此类缺陷与障碍的精神病理学特征有关。

[1018] 认知功能障碍在BPD中很常见,并且蔓延到多个领域。执行功能最常受到损害。执行功能是自我调节能力的重要决定因素,并且其损害似乎与自杀行为和自我毁灭行为以及冲动性增加有关。

[1019] BPD患者常常表现出注意力缺陷,这似乎与当前意识低下有关。记忆力缺陷与身份识别障碍和分离性身份识别障碍有关。

[1020] 认知技能也与特质样的心理病理特征相关,这表明认知与BPD的核心临床方面之间存在关系,可以在治疗干预中针对所述关系。

[1021] 认知功能评估是BPD诊断的一部分,所述诊断根据短版本和长版本的边缘型人格障碍症状列表(分别为BSL-23和BSL-95)。这些问卷由三个部分组成:23个或95个项目,其通过5步骤量表(0=完全没有,4=非常强)进行评定来评估前一周期间的精神状态;评估当前整体幸福感的视觉模拟量表;以及记录当前功能障碍行为的程度的补充量表。

[1022] 可以通过精神病学认知损害筛查(SCIP)对罹患BPD的患者的认知功能障碍进行评估。

[1023] 大脑内在功能的改变与BPD有关。使用功能性磁共振成像分析大脑静息状态网络的功能连接,揭示了各种网络(诸如例如默认模式网络和显著性网络)内部和/或之间的改变。

[1024] 因此,通过根据本发明的疗法影响这些网络将导致认知功能障碍的改善,并且还将导致BPD症状的改善。

[1025] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患BPD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致BPD的改善。

[1026] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患BPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[1027] 罹患BPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患BPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1028] 罹患BPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,精神病学认知损害筛查(SCIP)的评分的改善。

[1029] 罹患BPD的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为精神病学认知损害筛查(SCIP)评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为SCIP评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1030] 如上所述,认知功能障碍与BPD密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致BPD的改善。由于认知功能障碍还会影响BPD的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于BPD的整体改善。

[1031] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的BPD的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[1032] 还罹患相关认知功能障碍的患者的BPD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的BPD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1033] 慢性疲劳综合征

[1034] 疲劳描述的是一种精疲力竭、无精打采和精力下降的感觉。疲劳是指人的身体或精神资源变得虚弱或耗尽。尽管在经过一段时间的精神或身体劳累之后出现疲劳被认为是正常的,但在不存在这种劳累的情况下仍可能出现疲劳是健康状况的症状。

[1035] 此外,活动加剧的慢性疲劳是慢性疲劳综合征的一个主要症状。在这种障碍中,严重疲劳伴有神经认知症状、自主神经症状和免疫症状。

[1036] 几乎90%的被诊断患有慢性疲劳综合征的患者都表现出认知异常。

[1037] 慢性疲劳综合征中常见的认知功能障碍形式包括注意力持续时间缩短、脑雾/认知雾、认知超负荷、注意力不集中、思维混乱、计算困难、疲劳时的阅读障碍(或语言逆转)、信息吸收困难、单词和数字排序困难、多任务处理问题、计划问题、工作记忆差、阅读或说话困难、短期记忆问题、思维迟缓、空间定向障碍、信息处理缓慢和词汇寻找问题。

[1038] 认知功能障碍的评价是疲劳评估的重要组成部分。

[1039] 例如,Chalder疲劳量表,这是一种在临床和研究环境中测量身体和精神症状的严重程度的14个项目的工具。精神症状包括注意力难以集中、思维不清晰、说话时出现口误、词语寻找、记忆力、以及兴趣丧失。要求答卷人用以下四个选项之一回答与疲劳有关的问题:“比平时好”、“不比平时好”、“比平时更糟”或“比平时糟得多”。

[1040] 在评分方面,所述量表可以采用两种不同的方法。第一个方法将个人的回答按照李克特类型的项目进行加权,并使用这些评分来解释结果。第二种方法忽略了回答的严重程度,并使用双峰系统将每个答案分类为有问题或没有问题。

[1041] FACES(疲劳、无力、意识、精力、嗜睡)评定量表是一种50个项目的清单,其用于区分疲倦、嗜睡和疲劳。答卷人使用从0(“完全没有”)至3(“强烈”)的量表来表明他们在前一周或另一个适当回忆期内体验每种感觉或精力状态的程度。评分越高,表明疲倦或疲劳的

状态越严重,属于精力子量表的项目除外(A.Shahid O,同上)。

[1042] 为了评估认知功能障碍和可能随时间的改变,可以使用蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态检查(MMSE)。

[1043] 罹患慢性疲劳综合征的患者表现出异常的静息状态功能连接,这与其慢性疲劳的严重程度显著相关。

[1044] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患慢性疲劳综合征和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致慢性疲劳综合征的改善。

[1045] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患慢性疲劳综合征的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[1046] 罹患慢性疲劳综合征的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患慢性疲劳综合征的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1047] 罹患慢性疲劳综合征的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[1048] 罹患慢性疲劳综合征的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1049] 罹患慢性疲劳综合征的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[1050] 罹患慢性疲劳综合征的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1051] 如上所述,认知功能障碍与慢性疲劳综合征密切相关。因此,认知功能障碍的改善也会导致慢性疲劳综合征的改善。由于认知功能障碍还会影响慢性疲劳综合征的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于慢性疲劳综合征的整体改善。

[1052] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的慢性疲劳综合征的改善(反映为CGI-S评

分的降低)。

[1053] 还罹患相关认知功能障碍的患者的慢性疲劳综合征的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的慢性疲劳综合征的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1054] 导致相关精神或神经系统疾患的医学健康状况

[1055] 罹患导致相关精神或神经系统疾患的医学健康状况的患者可能会出现认知功能障碍。

[1056] 创伤性脑损伤患者的认知功能障碍

[1057] 创伤性脑损伤(TBI)是由外力引起的脑损伤。

[1058] 创伤性脑损伤分为原发性脑损伤或继发性脑损伤。原发性脑损伤是指在接触、加速-减速和/或旋转力的撞击时产生的结构损伤。继发性脑损伤是指原发性损伤之后的细胞过程(即,缺氧和/或颅内压升高)所造成的损伤。

[1059] 认知功能障碍可能由创伤性脑损伤(TBI)引起。它要么在脑损伤发生后立即出现,要么在受伤后个体恢复意识后立即出现。它在急性损伤后时期持续存在。

[1060] 由TBI引起的认知功能障碍通常涵盖复杂注意力、执行能力、学习和记忆力的领域的困难以及信息处理速度减慢和社会认知紊乱。

[1061] 认知功能障碍可能表现为轻度或重度神经认知障碍,并且可能与情绪功能紊乱有关,诸如例如焦虑;人格改变;以及睡眠紊乱。

[1062] 为了评估罹患TBI的患者的认知功能障碍,蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态检查(MMSE)被广泛使用。

[1063] 静息状态功能连接分析揭示了,这些损害反映为静息状态网络(诸如DMN、额顶网络、执行网络和感觉运动网络)内部和/或之间的整体功能连接的改变。例如,DMN内可以找到的高度连接的区域特别容易受到创伤性脑损伤后的功能连接改变的影响。

[1064] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患TBI和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致TBI的改善。

[1065] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患TBI的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[1066] 罹患TBI的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患TBI的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1067] 罹患TBI的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)

评分的改善。

[1068] 罹患TBI的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1069] 罹患TBI的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[1070] 罹患TBI的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1071] 由TBI引起的认知功能障碍与作为TBI的结果而发展的其他症状有关。认知功能障碍的改善也会导致此类其他症状的改善。

[1072] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的TBI症状的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[1073] 还罹患相关认知功能障碍的患者的TBI症状的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的TBI症状的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1074] HIV感染患者的认知功能障碍

[1075] HIV疾病是由感染人免疫缺陷病毒1型(HIV-1)引起的。

[1076] HIV患者的认知功能障碍在注意力和工作记忆、运动控制、视觉空间处理和执行功能方面很明显。

[1077] 尽管采用了联合抗逆转录病毒疗法,30-70%的HIV感染者仍然发展出认知功能障碍,但最严重的表现(与重度NCD的诊断一致)已急剧减少。由HIV感染引起的认知功能障碍可能会改善、缓慢恶化或出现波动。

[1078] 为了评估罹患由HIV感染引起的认知功能障碍的患者的认知功能障碍,蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态检查(MMSE)被广泛使用。

[1079] 对罹患因HIV感染而导致的神经认知障碍的患者进行静息状态功能连接分析显示默认模式网络、显著性网络和执行网络的某些区域内部和/或之间的功能连接受损,

[1080] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患HIV感染和相关认知功能障碍的

患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致HIV感染的改善。

[1081] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患HIV感染的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[1082] 罹患HIV感染的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患HIV感染的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1083] 罹患HIV感染的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[1084] 罹患HIV感染的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1085] 罹患HIV感染的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[1086] 罹患HIV感染的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1087] 由HIV感染引起的认知功能障碍会造成极大的痛苦。因此,发明人得出结论,认知功能的改善将导致疾病状态的整体改善。

[1088] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的HIV感染的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[1089] 还罹患相关认知功能障碍的患者的HIV感染的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的HIV感染的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1090] COVID后遗症患者的认知功能障碍

[1091] 2019冠状病毒病(COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)引起的传染病。

[1092] COVID后遗症(有时称为“长期COVID”)是一种多系统疾患,通常包含SARS-CoV-2感染后的严重症状。这是一种常常使人衰弱的疾病,在至少10%的感染中出现。

[1093] 世界卫生组织(WHO)将此疾患定义为感染后3个月内出现、持续至少2个月、可能波动且无法用其他诊断解释的综合征。

[1094] COVID后遗症可能包括多种持续性健康问题;这些疾患可能持续数周、数月或数年,有时还会导致残疾。

[1095] 罹患COVID后遗症的个体的最常报道的典型症状诸如疲劳、呼吸急促和认知障碍,诸如例如难以思考或集中注意力(有时称为“脑雾”)。但是,患者也可能经历呼吸和心脏症状、神经系统症状,例如睡眠问题(例如失眠)和消化系统症状。

[1096] 即使从轻微疾病中存活后,COVID后遗症患者通常也会经历挥之不去的症状,诸如焦虑。COVID后遗症的焦虑可能是SARS-CoV-2感染的直接结果,也可能是由急性SARS-CoV-2感染相关的住院(特别是在重症监护室住院)引起的。

[1097] 神经系统和认知症状是COVID后遗症的主要特征,包括感觉运动症状、记忆丧失、认知损害、感觉异常、头晕和平衡问题、对光线和噪音的敏感性、嗅觉或味觉丧失(或幻觉)以及自主神经功能障碍,其通常会影响日常生活活动。COVID后遗症的听觉前庭表现包括耳鸣、听力丧失和眩晕。

[1098] COVID后遗症的认知损害会使人衰弱,并且可能会随着时间的推移而增加。

[1099] 为了评估罹患由COVID后遗症引起的认知功能障碍的患者的认知功能障碍,蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态检查(MMSE)被广泛使用。

[1100] 对罹患COVID后遗症的患者进行功能性磁共振成像,揭示了静息状态网络内部和/或之间的改变。最常见的是,默认模式网络受到影响。

[1101] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患COVID后遗症和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致COVID后遗症的改善。

[1102] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患COVID后遗症的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[1103] 罹患COVID后遗症的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患COVID后遗症的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1104] 罹患COVID后遗症的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[1105] 罹患COVID后遗症的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)

发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1106] 罹患COVID后遗症的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[1107] 罹患COVID后遗症的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1108] 由COVID后遗症引起的认知功能障碍会造成极大的痛苦。因此,发明人得出结论,认知功能的改善将导致疾病状态的整体改善。

[1109] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的COVID后遗症的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[1110] 还罹患相关认知功能障碍的患者的COVID后遗症的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的COVID后遗症的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1111] 未指明的神经认知障碍

[1112] 在未指明的神经认知障碍中,症状不满足任何病因相关障碍的全部标准,但神经认知障碍的特征症状占主导地位,所述症状会导致临床上严重的痛苦或社交、职业或其他重要功能领域的损害。

[1113] 认知功能障碍是此类障碍的标志。认知主诉很大程度上影响了患者的日常生活。认知缺陷导致日常生活质量相对较低、抑郁程度较重、焦虑程度较重、感知压力较大以及总体心理健康状况较差。

[1114] 为了评估罹患未指明的神经认知障碍的患者的认知功能障碍,可以使用蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态检查(MMSE)。

[1115] 罹患未指明的神经认知障碍的患者表现出默认模式网络、执行控制网络、显著性网络和背侧注意网络内部和/或之间的功能连接的改变。

[1116] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患未指明的神经认知障碍和相关认知功能障碍的患者减轻或消除了认知功能障碍并且导致未指明的神经认知障碍的改善。

[1117] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-

MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患未指明的神经认知障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除。

[1118] 罹患未指明的神经认知障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。罹患未指明的神经认知障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1119] 罹患未指明的神经认知障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,蒙特利尔认知评估(MoCA)评分的改善。

[1120] 罹患未指明的神经认知障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MoCA评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1121] 罹患未指明的神经认知障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,简易精神状态检查(MMSE)评分的改善。

[1122] 罹患未指明的神经认知障碍的患者的认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时。认知功能障碍的减轻或消除(反映为MMSE评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1123] 如上所述,认知功能障碍是未指明的神经认知障碍的标志。因此,认知功能障碍的改善也会导致未指明的神经认知障碍的改善。由于认知功能障碍还会影响未指明的神经认知障碍的其他方面,因此发明人得出结论,认知功能的改善将进一步有助于未指明的神经认知障碍的整体改善。

[1124] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关认知功能障碍的患者的未指明的神经认知障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)。

[1125] 还罹患相关认知功能障碍的患者的未指明的神经认知障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关认知功能障碍的患者的未指明的神经认知障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1126] 实施例

[1127] 列出以下实施例以帮助理解本发明,并且以下实施例并非旨在且不应被解释为以任何方式限制随后的权利要求中所述的本发明。

[1128] 实施例1-5-MeO-DMT气雾剂生成和施用

[1129] 步骤1:在容量瓶中制备100%乙醇中的5-MeO-DMT游离碱储备溶液,使得200μl溶液体积中含有待经由吸入而施用于志愿者或患者的目标剂量的5-MeO-DMT游离碱。典型的目标剂量是1mg至25mg 5-MeO-DMT。例如,对于18mg 5-MeO-DMT的目标剂量,将90mg的5-MeO-DMT溶解在100%乙醇中,最终溶液体积为1ml。然后可以将储备溶液的等分试样储存在小瓶中直至进一步使用。

[1130] 步骤2:将200μl溶液转移到含有滴水垫的给药胶囊(Storz&Bickel,Germany)中,然后盖上给药胶囊的盖子。

[1131] 步骤3:将装有5-MeO-DMT乙醇溶液的给药胶囊转移到第一个Volcano Medic气化器的填充室中,所述气化器已预热,温度设定为55℃。然后,打开气化器的气流,以预设的约12l/min的速率持续60秒。加热的空气将流过给药胶囊,允许乙醇蒸发,而目标剂量的5-MeO-DMT则留在胶囊中,作为覆盖不锈钢丝网的薄层。通过证明与空胶囊重量相比,胶囊的最终重量增加量大约等于5-MeO-DMT的目标剂量,可以确认给药胶囊的准确制备。

[1132] 步骤4:将制备好的给药胶囊从填充室中取出。然后将其转移到第二个Volcano Medic气化器的填充室,所述填充室已预热,温度设定为210℃,气流打开持续至少5分钟,然后在转移前立即关闭。将一个带阀门的吸入球囊(Storz&Bickel,Germany)安装在填充室的插座上,将填充室紧密关闭,然后立即以预设的约12l/min的流速打开气流,持续15秒,然后关闭。这将允许全部剂量的5-MeO-DMT气雾化并分布在吸入球囊中的约3升空气中。通过证明胶囊重量已恢复至大约其初始重量,可以确认5-MeO-DMT的准确气雾化。

[1133] 步骤5:然后将球囊与填充室断开,所述填充室自动关闭阀门。将吸嘴连接至球囊后,气雾剂已准备立即施用于志愿者或患者。

[1134] 步骤6:为了准备施用,要求患者首先进行1-2次深吸气,完全呼气,最后以深呼气结束此过程。然后,将吸嘴牢牢抵住嘴唇,吸入球囊的全部体积在一次吸气内吸入,屏住呼吸10(±2.5)秒,然后正常呼气。完成吸入程序后,指示患者躺下。

[1135] 关于通过吸入施用5-MeO-DMT的更多细节公开于WO 2020/169850A1的实施例1中,其内容通过引用并入本文。

[1136] 实施例2-高纯度5-MeO-DMT的制备

[1137] 将5-MeO-DMT(2.0g)溶解于35至40℃的MTBE(4mL,2.0体积)中,然后在30分钟内冷却至室温。在室温下搅拌50分钟后,未观察到结晶,因此,在30分钟内将批料温度降低至7至12℃。在7至12℃下搅拌10分钟后出现结晶。然后在7至12℃下搅拌1小时,随后过滤所述批料。在7至12℃下用MTBE(1mL,0.5体积)洗涤后,将所述批料在真空下干燥3.5小时,以得到1.02g克淡橙色固体(50%回收率)。如WO 2020/169850 A1中所述,通过HPLC分析分离的固体的纯度。纯度为99.74%面积。

[1138] 分析结果进一步表明单个杂质的水平低于0.10%面积。样品的溶剂分析表明MTBE水平为17ppm。

[1139] 实施例3-5-MeO-DMT氢溴酸盐的制备

[1140] 按100mg规模制备5-MeO-DMT HBr。

[1141] 将5-MeO-DMT游离碱与乙酸异丙酯(10体积)合并,并将所得5-MeO-DMT溶液加热至50℃。将HBr(乙醇中的1M,1当量)以一个单一等分试样装入。将混合物保持在该温度下并平衡3小时。

[1142] 1小时后,形成悬浮液。最后将悬浮液冷却至室温并平衡18小时。通过过滤分离固体并在40℃下在真空中干燥18小时。

[1143] 获得灰白色结晶材料。

[1144] 所述盐的熔点为174℃,并且其特征在于X射线衍射图包含14.5°2θ±0.2°2θ;16.7°2θ±0.2°2θ;17.0°2θ±0.2°2θ;20.6°2θ±0.2°2θ;20.7°2θ±0.2°2θ;21.4°2θ±0.2°2θ;24.2°2θ±0.2°2θ;24.8°2θ±0.2°2θ;25.3°2θ±0.2°2θ;27.4°2θ±0.2°2θ处的峰;其使用Cu Kα辐射测量。

[1145] 实施例4-确定死后人脑膜制剂中的中枢5-HT1A和5-HT2A受体的抑制常数

[1146] 在本研究中,使用放射性配体结合技术确定了三种迷幻测试化合物(脱磷酸裸盖菇素、DMT和5-MeO-DMT)对死后人脑组织(分别来自海马和额叶皮质)中的5-HT1A和5-HT2A受体的亲和力。

[1147] 人脑样品从爱丁堡猝死脑库获得。所有供体均为猝死,无昏迷史、精神或神经系统病史,年龄低于65岁,死后间隔小于或等于72小时。

[1148] 与死后人类海马中的5-HT1A受体的结合

[1149] 使用电动特氟龙研杵(以120rpm研磨12次)将海马在冰冷的0.25M蔗糖(1:30重量/体积)中均质化。通过以1,000g离心10分钟来去除髓鞘和细胞碎片。将上清液储存在冰上,并且将沉淀在0.25M蔗糖(1:15重量/体积)中重新均质化,并在750g下离心10分钟。将上清液合并,并且用冰冷的膜制备缓冲液(1:100重量/体积)稀释,使用紧密贴合的玻璃/特氟龙均质器(12次,800rpm),并且以20,500g离心10分钟。将沉淀重悬在冰冷的膜制备缓冲液中,并在37℃下孵育10分钟,然后以20,500g离心10分钟。将沉淀重悬并最后一次离心以洗涤组织(20,500xg,10分钟)。然后将所得沉淀重悬在冰冷的测定缓冲液中,组织浓度等于3.125mg组织湿重/ml。所有离心均在4℃下进行。膜制备缓冲液由50mM Tris-HCl,pH 7.7、4mM $CaCl_2$和0.1%抗坏血酸组成。测定缓冲液由50mM Tris,pH 7.7、4mM $CaCl_2$、0.1%抗坏血酸和10μM帕吉林(Pargyline)组成。

[1150] 对于饱和结合分析,将海马膜(400μl;相当于1.25mg湿重组织/管)与50μl 0.075-9.6nM[^{3}H]8-OH-DPAT以及50μl测定缓冲液(总结合)或50μl的1μM WAY 100635(非特异性结合)在25℃下孵育30分钟。洗涤缓冲液由50mM Tris,pH 7.7组成。

[1151] 在置换测定中,将海马膜(400μl;相当于1.25mg湿重组织/管)与50μl 0.6nM[^{3}H]8-OH-DPAT以及50μl测定缓冲液(总结合)或50μl的1μM WAY 100635(非特异性结合)或50μl的1至10000nM之间的十种浓度之一的测试化合物中的一种在25℃下孵育30分钟。

[1152] 使用Skatron细胞收集器,通过预先浸泡在0.5%聚乙烯亚胺(PEI)中的Skatron 11731过滤器,通过真空过滤来回收膜结合放射性。用冰冷的洗涤缓冲液快速洗涤过滤器(洗涤设置0,9,9),并且通过液体闪烁计数(1ml Packard MV Gold闪烁计数器)确定放射性。

[1153] 使用非线性回归来计算抑制50%特异性结合所需的化合物浓度($_{IC50}$)以及希尔斜

率。使用允许配体耗竭的单位点结合模型来计算K_i。

[1154] 与死后人额叶皮质中的5-HT2A受体的结合

[1155] 使用电动特氟龙研杵(以120rpm研磨12次)将额叶皮质在冰冷的0.25M蔗糖(1:30重量/体积)中均质化。通过以1,000g离心10分钟来去除髓鞘和细胞碎片。将上清液储存在冰上,并且将沉淀在0.25M蔗糖(1:15重量/体积)中重新均质化,并在750g下离心10分钟。将上清液合并,并且用冰冷的50mM Tris-HCl测定缓冲液,pH 7.4(1:100重量/体积)稀释,使用紧密贴合的玻璃/特氟龙均质器(12次,800rpm)均质化,并且以20,500g离心10分钟。将沉淀进一步离心两次以洗涤组织(20,500x g,10分钟)。然后将所得沉淀重悬在冰冷的50mM Tris-HCl测定缓冲液,pH 7.4中,组织浓度等于10mg组织湿重/ml。所有离心均在4℃下进行。

[1156] 为了进行饱和结合测定,将额叶皮质膜(400μl;相当于4mg组织湿重/管)与50μl 0.00625-0.8nM[^{3}H]MDL-100,907以及50μl测定缓冲液或50μl 10μM酮色林(ketanserin)(非特异性结合)在25℃下孵育60分钟。测定和洗涤缓冲液由50mM Tris-HCl缓冲液pH 7.4组成。

[1157] 在置换测定中,将额叶皮质膜(400μl;相当于4mg湿重组织/管)与50μl的0.1nM[3H]MDL-100,907以及50μl测定缓冲液(总结合)或50μl的10μM酮色林(非特异性结合)或50μl的1至10000nM之间的十种浓度之一的测试化合物中的一种在25℃下孵育60分钟。

[1158] 如上所述回收并确定膜结合放射性。数据分析也如上所述进行。

[1159] 结果

[1160] 确定了[^{3}H]8-OH-DPAT与三名供体各自的死后人脑组织的海马膜中的5-HT1A受体的解离常数(K_d值)。获得的解离常数(K_d值)分别为0.51、0.28和0.52nM。

[1161] 脱磷酸裸盖菇素、DMT和5-MeO-DMT的平均抑制常数(K_i值)分别为48、38和1.80nM(平均n=3)。所有化合物的希尔斜率均接近于统一,表明存在单位点结合模型。

[1162] 确定了[^{3}H]MDL-100,907与三名供体各自的死后人脑组织的额叶皮质膜中的5-HT2A受体的解离常数(K_d值)。获得的解离常数(K_d值)分别为0.11、0.08和0.08nM。

[1163] 脱磷酸裸盖菇素、DMT和5-MeO-DMT的平均抑制常数(K_i值)分别为37、117和122nM(平均n=3)。所有化合物的希尔斜率均接近于统一,表明存在单位点结合模型。

[1164] 脱磷酸裸盖菇素、DMT和5-MeO-DMT对5-HT2A受体相对于5-HT1A受体的选择性比率分别为0.78、3.1和68。

[1165] 实施例5-5-MeO-DMT的毒理学测试

[1166] 5-MeO-DMT不会在鼠伤寒沙门氏菌(Salmonella typhimurium)的四种需要组氨酸的菌株(TA98、TA100、TA1535和TA1537)和大肠杆菌(Escherichia coli)的一种需要色氨酸的菌株(WP2 uvrA pKM101)中诱导突变。这些条件包括以高达5000μg/板的浓度(根据当前监管指南推荐的最大浓度)、在不存在和存在大鼠肝脏代谢活化系统(S-9)的情况下进行治疗。

[1167] 实施例6-5-MeO-DMT和蟾毒色胺的药代动力学评估

[1168] 为了研究5-MeO-DMT的药代动力学性质,分为三组,每组8名受试者。经由吸入向受试者施用单剂量6mg;12mg或18mg5-MeO-DMT。分别在施用后1;2;4;7;10;15;20;30;45分钟和1;1.5;2;3;4小时获得血液样品。

[1169] 使用LC-MS/MS确定5-MeO-DMT浓度。PK参数是通过对每个个体的浓度与时间图进行代数分析而生成的。使用软件Phoenix WinNonlin 6.3进行分析。

[1170] 获得的三个组的中值Cmax值分别为11.85ng/ml(6mg组)、22.90ng/ml(12mg组)和38.45ng/ml(18mg组)。

[1171] 下表1示出了在指定时间点确定的相对于Cmax的血浆浓度中值百分比。

[1172]

	相对于 Cmax 的血浆浓度中值百分比													
时间(min)	1	2	4	7	10	15	20	30	45	60	90	120	180	240
6 mg	**96**	**98**	**83**	**56**	**40**	**22**	**16**	**10**	**8**	**4**	**2**	**1**	**0**	**N.A.**
12 mg	**100**	**79**	**59**	**30**	**22**	**12**	**8**	**5**	**3**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**
18 mg	**100**	**79**	**59**	**30**	**22**	**12**	**8**	**5**	**3**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**

[1173] 还对依赖于上调滴定的给药方案进行了药代动力学测量。获得了基本相似的结果。

[1174] 还确定了5-MeO-DMT代谢物蟾毒色胺的血液浓度。仅在少数样品中,浓度高于定量下限(LLOQ)(25pg/ml)。从15分钟起,蟾毒色胺浓度始终低于LLOQ。

[1175] 当包括接受上调滴定方案的受试者时,也得到了基本相似的观察结果。

[1176] 实施例7-罹患TRD的患者的临床试验

[1177] 已经在治疗耐药性重度抑郁障碍(TRD)患者中完成了经由如本文所述的吸入施用的5-MeO-DMT的1/2期临床试验。本试验设计为两个部分。A部分是开放标签、单臂、单剂量1期试验,有两种剂量水平(12mg(n=4)和18mg(n=4))。B部分是开放标签、单臂2期试验,采用个体化给药方案,并在患者内逐步增加5-MeO-DMT剂量。患者(n=8)每天接受至少一剂、至多三剂5-MeO-DMT(6mg、12mg和18mg),仅当先前施用的剂量未实现峰值体验的情况下才施用更高剂量。A部分的主要终点是评估TRD患者体内单次给药5-MeO-DMT的安全性和耐受性。B部分的主要终点是评估对抑郁严重程度的影响,如通过给药后第七天时缓解的患者比例评估的,所述缓解定义为MADRS总分小于或等于10。

[1178] 在A部分中,两组(12mg和18mg)中的4名患者中的3名经历了至少一次ADR,所有ADR均为轻度并自行缓解。未报告任何SAE。

[1179] 12mg组的四名患者中的两名(50%)以及18mg组的四名患者中的一名(25%)在给药后第七天时具有MADRS缓解,18mg组的另一名患者(25%)在给药后第七天时具有MADRS临床反应。12mg组在第七天相对于基线的平均MADRS变化为-21.0(-65%),而18mg组为-12.8(-41%)。

[1180] 在B部分中,8名患者中有7名(87.5%)经历了至少一次ADR。所有ADR均自行缓解。未报告任何SAE。

[1181] 在第七天时,八名患者中有七名(87.5%)达到MADRS缓解,实现了主要终点($p<0.0001$)。第七天相对于基线的平均MADRS变化为24.4(76%)。

[1182] 在A部分或B部分的任何安全实验室分析、生命体征、精神安全评估或认知功能测量中均未观察到临床显著变化。

[1183] 结果总结于下面的表中。

[1184]

量表项目	量表	基线IDR	2/3小时	改善2/3小时	百分比改善
难以集中注意力	MADRS	30	11	19	63.33%

懒散	MADRS	27	10	17	62.96%
感觉缺失	MADRS	36	12	24	66.67%
内心紧张	MADRS	26	11	15	57.69%
悲观想法	MADRS	28	7	21	75.00%
自杀想法	MADRS	11	3	8	72.72%
内疚感	BPRS	34	14	20	58.82%
紧张	BPRS	16	11	5	31.25%
焦虑	BPRS	37	19	18	48.65%
情感退缩	BPRS	13	8	5	38.46%
情感迟钝	BPRS	15	11	4	26.67%

[1185] 表2-A针对分配至日内个体化给药方案(IDR)的患者的相关MADRS和BPRS项目而记录的评分。项目评分代表IDR组中所有患者(n＝8)的个人患者评分的总和。施用最后一剂后2小时(MADRS)或3小时(BPRS)的评估。

[1186]

量表项目	量表	基线IDR	第1天	第1天的改善	百分比改善
睡眠减少	MADRS	25	12	13	52.00%
难以集中注意力	MADRS	30	1	29	96.67%
懒散	MADRS	27	5	22	81.48%
感觉缺失	MADRS	36	2	34	94.44%
内心紧张	MADRS	26	6	20	76.92%
悲观想法	MADRS	28	4	24	85.71%
自杀想法	MADRS	11	1	10	90.91%
内疚感	BPRS	34	11	23	67.65%
紧张	BPRS	16	11	5	31.25%
焦虑	BPRS	37	16	21	56.76%
情感退缩	BPRS	13	8	5	38.46%
情感迟钝	BPRS	15	8	7	46.67%

[1187] 表2-B针对分配至日内个体化给药方案(IDR)的患者的相关MADRS和BPRS项目而记录的评分。项目评分代表IDR组中所有患者(n＝8)的个人患者评分的总和。第1天时的评估。

[1188]

量表项目	量表	基线IDR	第7天	第7天的改善	百分比改善
睡眠减少	MADRS	25	9	16	64.00%
难以集中注意力	MADRS	30	9	21	70.00%
懒散	MADRS	27	3	24	88.89%
感觉缺失	MADRS	36	6	30	83.33%
内心紧张	MADRS	26	12	14	53.85%
悲观想法	MADRS	28	3	25	89.29%
自杀想法	MADRS	11	3	8	72.73%
内疚感	BPRS	34	10	24	70.59%
紧张	BPRS	16	10	6	37.50%
焦虑	BPRS	37	17	20	54.05%

情感退缩	BPRS	13	8	5	38.46%
情感迟钝	BPRS	15	8	7	46.67%

[1189] 表2-C针对分配至日内个体化给药方案(IDR)的患者的相关MADRS和BPRS项目而记录的评分。项目评分代表IDR组中所有患者(n＝8)的个人患者评分的总和。第7天时的评估。

[1190]

量表项目	量表	基线 12mg	2/3 小时	2/3 小时后的改善	百分比改善
难以集中注意力	MADRS	16	7	9	56.25%
懒散	MADRS	16	10	6	37.50%
感觉缺失	MADRS	16	9	7	43.75%
内心紧张	MADRS	13	2	11	84.62%
悲观想法	MADRS	16	8	8	50.00%
自杀想法	MADRS	8	3	5	62.50%
内疚感	BPRS	18	9	9	50.00%
紧张	BPRS	14	9	5	35.71%
焦虑	BPRS	25	11	14	56.00%
情感退缩	BPRS	13	11	2	15.38%
情感迟钝	BPRS	11	8	3	27.27%

[1191] 表3-A针对分配至12mg给药方案的患者的相关MADRS和BPRS项目而记录的评分。项目评分代表12mg组中所有患者(n＝4)的个人患者评分的总和。施用剂量后2小时(MADRS)或3小时(BPRS)的评估。

[1192]

量表项目	量表	基线 12mg	第 1 天	第 1 天的改善	百分比改善
睡眠减少	MADRS	12	10	2	16.67%
难以集中注意	MADRS	16	2	14	87.50%

[1193]

力					
懒散	MADRS	16	0	16	100.00%
感觉缺失	MADRS	16	1	15	93.75%
内心紧张	MADRS	13	3	10	76.92%
悲观想法	MADRS	16	7	9	56.25%
自杀想法	MADRS	8	5	3	37.50%
内疚感	BPRS	18	5	13	72.22%
紧张	BPRS	14	6	8	57.14%
焦虑	BPRS	25	6	19	76.00%
情感退缩	BPRS	13	8	5	38.46%
情感迟钝	BPRS	11	6	5	45.45%

[1194] 表3-B针对分配至12mg给药方案的患者的相关MADRS和BPRS项目而记录的评分。项目评分代表12mg组中所有患者(n＝4)的个人患者评分的总和。第1天时的评估。

[1195]

量表项目	量表	基线 12mg	第 7 天	第 7 天的改善	百分比改善
睡眠减少	MADRS	12	6	6	50.00%
难以集中注意力	MADRS	16	3	13	81.25%
懒散	MADRS	16	3	13	81.25%
感觉缺失	MADRS	16	1	15	93.75%
内心紧张	MADRS	13	5	8	61.54%
悲观想法	MADRS	16	8	8	50.00%
自杀想法	MADRS	8	7	1	12.50%
内疚感	BPRS	18	5	13	72.22%
紧张	BPRS	14	6	8	57.14%
焦虑	BPRS	25	6	19	76.00%
情感退缩	BPRS	13	6	7	53.85%
情感迟钝	BPRS	11	5	6	54.55%

[1196] 表3-C针对分配至12mg给药方案的患者的相关MADRS和BPRS项目而记录的评分。项目评分代表12mg组中所有患者(n＝4)的个人患者评分的总和。第7天时的评估。

[1197] 实施例8-经由吸入向产后抑郁患者施用5-MeO-DMT的临床试验

[1198] 本项单臂开放标签临床试验将涉及15名被临床诊断为产后抑郁(PPD)的成年女性患者。

[1199] 患者经由气化后吸入来接受单日个体化5-MeO-DMT给药方案。

[1200] 更具体地说,患者将在第0天时接受高达三剂5-MeO-DMT:6mg、12mg和18mg。

[1201] 1.所有患者将接受6mg 5-MeO-DMT的初始剂量。

[1202] 2.仅在以下情况下才会施用第二剂(12mg):

[1203] a.6mg剂量后未实现峰值体验(总分≥75),并且

[1204] b.根据研究人员,6mg剂量是安全的,并且耐受性良好,

[1205] c.先前剂量的任何精神活性作用(PsE)均已消退,并且

[1206] d.给药前生命体征和一秒用力呼气量(FEV1)在正常范围内,或如果超出正常范围,则根据研究者无临床意义。

[1207] 3.同样,仅在以下情况下才会施用第三剂(18mg):

[1208] a.12mg剂量后未实现峰值体验(总分≥75),并且

[1209] b.根据研究人员,12mg剂量是安全的,并且耐受性良好,并且

[1210] c.先前剂量的任何PsE均已消退,并且

[1211] d.给药前生命体征和一秒用力呼气量(FEV1)在正常范围内,或如果超出正常范围,则根据研究者无临床意义。

[1212] 患者在给药后将接受峰值迷幻体验(基于患者评分的视觉模拟量表,即PE量表)、镇静情况和其他终点的评估。计划在给药后第1天和第7天进行随访。

[1213] 所有考虑参加临床试验的患者必须满足以下标准:

[1214] 1.为女性,并且筛选时年龄在18至45岁之间(包括端值)。

[1215] 2.筛选时的身体质量指数(BMI)在18.5至35kg/m^2的范围内(包括端值)。

[1216] 3.满足试验精神科医生或注册心理学家评估的PPD的试验标准:

[1217] a.经简易国际神经精神访谈(MINI)确认被诊断为不伴有精神病特征的重度抑郁障碍,且围产期发病时间不早于妊娠期,不晚于产后前4周。

[1218] b.在筛选时和第0天时给药前的蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)总分等于或大于28。

[1219] 6.必须在筛选时停止哺乳;或者如果在筛选时仍在哺乳或积极进行母乳喂养,必须同意从第0天时接受研究药物前至最后一次给药后24小时内暂时停止母乳喂养,并根据需要在这24小时内吸出并丢弃所有母乳,但需要在最后一次给药后2.5小时和最后一次给药后24小时吸出/丢弃母乳,然后才能重新开始母乳喂养。

[1220] 4.必须同意在给药前30天和5-MeO-DMT给药后90天内完全禁欲(完全避免异性性交)或使用高效(失败率<1%)、医学上认可的避孕方法。患者在筛选时和测试前一天(第-1天)的妊娠测试结果必须为阴性。

[1221] 5.愿意将其他抗抑郁或抗焦虑药物的开始使用推迟到第7天试验结束后,并同意在试验期间保持任何心理疗法不变。

[1222] 满足以下关键排除标准中的任一项的潜在患者将被排除在本次试验之外:

[1223] 1.根据病史、精神病学评估和MINI评价,目前或先前被诊断为患有双相情感障碍、躁狂或轻度躁狂发作、精神病性障碍、重度抑郁障碍(MDD)或其他具有精神病特征的情绪障碍、强迫障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、自闭症谱系障碍、边缘性人格障碍、精神分裂症、妄想障碍、偏执型人格障碍、分裂情感性障碍、临床显著的智力障碍、或根据研究者的判断,导致患者不适合参加试验的任何其他精神共病。

[1224] 2.有一个或多个一级或二级亲属目前或先前被诊断患有双相情感障碍、精神病性障碍、或具有精神病特征的其他情绪障碍(包括MDD)。

[1225] 3.经试验精神病学家或注册心理学家判断,根据病史、精神病学评估以及基于哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS)对自杀意念和自杀行为的评价,存在显著的自杀风险。

[1226] 4.给药前14天或5个半衰期(以较长者为准)内服用过抗抑郁药物(例外:在氟西汀的情况下,在过去5周内)。

[1227] 5.给药前14天或5个半衰期(以较长者为准)内服用过任何其他具有单胺氧化酶抑制剂(MAOI)活性的药物。

[1228] 6.根据研究者的判断,先前曾对致幻或迷幻药物(例如,裸盖菇素、裸盖菇属物种(Psilocybe spp.)蘑菇、5-MeO-DMT、DMT、死藤水、LSD、麦司卡林)产生过严重不良反应。

[1229] 7.已知对5-MeO-DMT过敏或超敏或有任何其他禁忌症。

[1230] 8.根据研究者的判断,患有导致患者不适合参加试验的任何当前或过去的临床显著的疾患(例如,严重感染、肺部疾病、未控制的高血压、妊娠期间或产后新发作的妊娠期高血压障碍(例如,妊娠高血压、子痫前期—子痫、叠加型子痫前期)、未控制的糖尿病、严重心血管疾病、严重肝或肾功能衰竭、严重脑部障碍(包括癫痫症、中风、痴呆、退行性神经系统疾病、脑膜炎、脑炎和伴有意识丧失的头部损伤)。

[1231] 9.根据研究人员的判断,服用任何导致患者不适合参加试验的药物或其他物质。

[1232] 10.根据研究人员的判断,具有导致患者不适合参加试验的体格检查、生命体征、ECG或临床实验室参数的临床显著异常。

[1233] 11.患者在筛选时或测试前一天(第-1天)的妊娠测试呈阳性、已经怀孕、或计划在试验过程期间以及5-MeO-DMT给药后至多90天内怀孕。

[1234] 12.患者在筛查前6个月内患有DSM-5毒品或酒精使用障碍。

[1235] 试验的主要目的是确定对成年女性PPD患者采用单日个体化给药方案(6mg、12mg和18mg 5-MeO-DMT)的抗抑郁作用的起效时间和7天持久性。

[1236] 次要目的是确定单日个体化给药方案(6mg、12mg和18mg5-MeO-DMT)对成年女性PPD患者的抗抑郁作用、抗焦虑作用、对母性行为的影响、安全性和耐受性、精神活性作用(PsE)的强度和持续时间;对认知结果的影响。

[1237] 探索性目的是在对成年女性PPD患者单日施用单日个体化IDR(6mg、12mg和18mg 5-MeO-DMT)后确定母乳、血液和尿液中的5-MeO-DMT和代谢物、蟾毒色胺和5-甲氧基吲哚-3-乙酸(5-MIAA)的量(可根据需要执行代谢物鉴定筛选),通过LC/MS/MS进行测量。

[1238] 本研究的主要终点是通过第7天评估的MADRS相对于基线的变化来评估5-MeO-DMT的抗抑郁作用。

[1239] 次要终点包括通过以下方式评价5-MeO-DMT的抗抑郁作用

[1240] •通过以下方式评价5-MeO-DMT的抗抑郁作用:

[1241] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,缓解(MADRS≤10)的患者的比例;

[1242] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时和第1天评估的MADRS相对于基线的变化;

[1243] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,有反应者的比例(MADRS总分与基线相比减少≥50%);

[1244] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,临床总体印象-严重程度(CGI-S)相对于基线的变化;

[1245] •对母亲行为的影响,如通过Barkin母亲功能指数(BIMF)总量表和子量表评分从基线到第7天的变化来评估的;

[1246] •在测试前一天(第-1天)、最后一次给药研究药物后1小时、出院时、第0天晚上以及第1天时和第7天时获得的母乳中5-MeO-DMT和蟾毒色胺的暴露;

[1247] •在测试前一天(第-1天)、最后一次给药研究药物后1小时、出院时、以及第1天时和第7天时获得的血液中的5-MeO-DMT和蟾毒色胺的暴露;

[1248] •通过以下方式评价5-MeO-DMT的安全性和耐受性:

[1249] ○报告治疗中出现的不良事件(TEAE);

[1250] ○ECG、生命体征、安全实验室评估、峰值流量呼吸测定与基线相比的临床显著变化;

[1251] ○每次给药后(当PsE消退时以及每次服用研究药物后60分钟)进行镇静情况评估(改良观察者警觉和镇静评估量表[MOAA/S]),并作为第0天时出院评价的一部分;

[1252] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的临床施用的分离状态量表(CADSS)相对于基线的变化;

[1253] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的简明精神病评定量表(BPRS)相对于基线的变化;

[1254] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的C-SSRS相对于基线的变

化；

[1255] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的YMRS相对于基线的变化；

[1256] • 每次给药后30至60分钟报告的患者体验的PsE，此时PsE已消退：

[1257] ○使用峰值体验(PE)量表评估PE的实现(PE量表总分≥75)的PsE评估；

[1258] ○挑战性体验问卷(CEQ)；

[1259] ○神秘体验问卷(MEQ-30)；

[1260] • PsE持续时间定义为从研究药物给药的时间到PsE已经消退的时间(研究者评分和患者评分)，在每次给药后30至60分钟完成；

[1261] 目前，一名由精神科医生诊断为产后抑郁的患者已被招募参加临床试验。经简易国际神经精神访谈(MINI)(v7.0.2)确认被诊断为不伴有精神病特征的重度抑郁障碍，且围产期发病时间不早于妊娠期，不晚于产后前4周。患者在生下第三胎后被诊断患有产后抑郁。患者完成了所有计划的就诊日。吸入程序由患者充分执行并且耐受性良好，没有与吸入相关的不良事件。

[1262] 结果

[1263] 除了施用5-MeO-DMT后不久心率和血压的暂时的、与临床无关的增加外，生命参数未发生其他值得注意的变化。ECG(施用后3小时)和安全实验室分析(7天)、CADSS(3小时、1天和7天)的评估均无异常。报告的少数不良事件(左腹部痉挛性疼痛和头痛，均发生在第0天时)症状轻微、持续时间短暂，并在研究结束时自行缓解。

[1264] 关于迷幻体验的强度，所记录的在暴露于6mg标称剂量时实现的PES评分为17.3。该评分表明按照个性化给药方案的设计，需要继续施用12mg的后续更高剂量。此剂量实现的PES评分为85.7并且≥75，表明此患者发生了峰值迷幻体验并且完成了IDR。

[1265] 值得注意的是，患者报告了其抑郁症状的显著改善，如在药物施用后最早的评估时间点(2小时)通过MADRS评估的，并且所述效果随着时间的推移而保持(表4)。患者还满足MADRS反应(与基线相比至少改善50％)和MADRS缓解(MADRS总分等于或小于10)的标准。

[1266] 表4-MADRS/BPRS评分表

[1267]

量表项目	基线	2小时(MADRS);出院(BPRS)	第1天	第7天	改善		
					2小时;出院	第1天	第7天
MADRS							
报告的悲伤	4	0	0	0	4	4	4
明显的悲伤	5	0	0	0	5	5	5
内心紧张	5	0	0	1	5	5	4
睡眠减少	5	5	0	0	0	5	5
食欲下降	0	0	0	0	0	0	0
难以集中注意力	0	0	0	0	0	0	0
懒散	3	0	0	0	3	3	3
感觉缺失	3	0	0	0	3	3	3
悲观想法	4	0	0	0	4	4	4
自杀想法	0	0	0	0	0	0	0
总MADRS	**29**	**5**	**0**	**1**	**24**	**29**	**28**
BPRS							
躯体问题	6	1	1	1	5	5	5
焦虑	7	1	1	1	6	6	6
情感退缩	5	1	1	1	4	4	4

[1268]

概念紊乱	1	1	1	1	0	0	0
内疚感	6	1	1	1	5	5	5
紧张	6	1	1	1	5	5	5
举止和姿态	1	1	1	1	0	0	0
夸大	1	1	1	1	0	0	0
抑郁情绪	6	1	1	1	5	5	5
敌意	1	1	1	1	0	0	0
猜疑	1	1	1	1	0	0	0
幻觉行为	1	1	1	1	0	0	0
运动迟缓	1	1	1	1	0	0	0
不合作	1	1	1	1	0	0	0
不寻常的思想内容	1	1	1	1	0	0	0
情感迟钝	1	1	1	1	0	0	0
兴奋	2	1	1	1	1	1	1
迷失方向	1	1	1	1	0	0	0

[1269] 特别注意到若干个MADRS项目的显著的改善。表4中概况了各个项目。患者一些项目的基线评分反映出不存在症状(食欲下降、难以集中注意力、自杀想法),同时反映严重症状(例如,睡眠减少、内心紧张)的项目评分有显著改善。

[1270] 同样,若干个BPRS项目也得到了改善,包括躯体问题、焦虑、情感退缩、内疚感和紧张。

[1271] 此外,如表5中概括的,第7天记录的BIMF评分的提高证明了母亲功能的改善,总分从92提高到105,提高了14%(总分可达120)。

[1272] 还评估了Barkin等人定义的母亲功能的若干个功能领域。表6更详细地概述了每个功能领域的改善。

[1273] 在此,实现了自我护理、心理健康和管理方面的显著的改善,%改善的范围为18%(管理)至(44%)%(自我护理)。这些改善强化了抑郁项目的改善之间的关系,如通过MADRS和母亲功能的改善所评估的。

[1274] 需注意,患者的评分在治疗前就已经相对较高。在某些功能领域,评分处于最大值或接近最大值(参见表6),使得通过疗法改善的范围有限。

[1275] 表5-BIMF评分表

[1276]

编号	BIMF 项目			
		第 0 天	第 7 天	Δ(第 7 天)
1	我是一个好妈妈	6	6	0
2	我感觉休息得很好	0	2	2
3	我对自己选择的喂养宝宝的方式感到满意(奶瓶喂养或母乳喂养，或两者兼有)	6	6	0
4	我和我的宝宝彼此理解	5	5	0
5	我可以放松并享受与宝宝在一起的时光	5	6	1
6	当我需要休息时，我生命中有一些我可以信赖的人来照顾我的宝宝	6	6	0
7	我愿意让值得信赖的朋友或亲戚照顾我的宝宝(可以包括宝宝的父亲或伴侣)	6	6	0
8	我得到了足够的成人互动	6	6	0
9	我从其他人那里得到了足够的鼓励	5	6	1
10	在照顾宝宝方面，我相信自己的感觉(直觉)	5	6	1
11	我每周花一点时间为自己做一些事情	5	6	1
12	我正在很好地照顾宝宝的身体需求(喂养、换尿布、看医生)	6	6	0
13	我正在很好地照顾我的身体需求(吃饭、洗澡等)	4	5	1
14	我会为宝宝的健康和幸福做出正确的决定	6	6	0
15	我和我的宝宝正在养成规律的生活	5	6	1
16	我担心别人如何评价我(作为母亲)	3	5	2
17	我有能力照顾我的宝宝并履行其他责任	5	5	0
18	焦虑或担忧常常干扰我做母亲的能力	2	5	3
19	随着时间的推移，我照顾宝宝的能力越来越强	0	1	1
20	我对自己作为一名新妈妈的工作很满意	6	5	-1
	总计	**92**	105	13

[1277] 表6-BIMF功能领域评分表

[1278]

功能领域	相关BIMF项目	评分				
		最大可能	第0天	第7天	Δ(第7天)	%改善
自理	2,11,13	18	9	13	4	44.44%
婴儿护理	12,14	12	12	12	0	0.00%
母子互动	4,5,15	18	15	17	2	13.33%
心理健康	1,2,3,5,7,10,11,16,18,20	60	44	53	9	20.45%
社会支持	6,8,9	18	17	18	1	5.88%
管理	7,11,13,14,17,18	36	28	33	5	17.86%
调节	17,19	12	5	6	1	20.00%

[1279] 总结和结论

[1280] A.采用个体化给药方案,即先经由吸入而施用6mg5-MeO-DMT,然后施用12mg 5-MeO-DMT,所述给药方案具有良好的耐受性,并且在正式诊断为产后抑郁的患者中诱导了令人惊讶且非常显著的临床反应。

[1281] B.5-MeO-DMT施用后2小时内快速出现临床反应。这种快速的起效过程并不常见,并且尚未在传统抗抑郁药类别中见过,所述传统抗抑郁药类别包括三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)、血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)等,所述药物通常需要4至6周以表现出效果。

[1282] C.根据IDR,患者在施用5-MeO-DMT后2小时内出现临床缓解。这比任何批准的产后抑郁疗法以及所有先前测试过的迷幻剂都要优越。

[1283] D.尽管5-MeO-DMT仅给与一次并且在此时间范围内不再有效地存在于体内(参见上文实施例6中的药代动力学数据),但在7天的随访期内仍持续存在显著的临床反应。该观察结果支持了5-MeO-DMT的优越临床特性并允许方便的施用间隔。

[1284] E.除了抗抑郁作用外,评估其他症状(诸如躯体问题、情感退缩、焦虑、内疚和紧张)的终点也受到了积极影响,这支持了在其他精神疾病患者中使用5-MeO-DMT。

[1285] F.除了抗抑郁作用外,使用BIMF评估的评估母亲功能的终点(诸如自我护理、心理健康和管理)也受到了积极影响。这支持了5-MeO-DMT对罹患PPD的患者除了改善核心抑郁症状之外还具有额外的益处。

[1286] 突出的方面表明,当根据本发明使用时,5-MeO-DMT与已批准的产后抑郁药物疗法和所有先前测试的迷幻剂相比具有显著改善的疗效。

[1287] 结合急性迷幻效果的短持续时间和良好的安全性,这些数据表明,本发明解决了为产后抑郁患者提供改进的精神活性疗法的技术问题。

[1288] 实施例9-经由吸入向双相情感障碍II型患者施用5-MeO-DMT的临床试验

[1289] 本项单臂开放标签临床试验将涉及15名患有双相情感障碍II型和当前的重度抑

郁发作的成年患者。

[1290] 目前正在服用抗抑郁药物的患者需要停止服用或随着时间的推移逐渐减少这种药物。

[1291] 患者经由气化后吸入来接受单日个体化5-MeO-DMT给药方案。

[1292] 更具体地说,患者将在施用日(第0天)接受高达三剂5-MeO-DMT:6mg、12mg和18mg。

[1293] 1.所有患者将接受6mg 5-MeO-DMT的初始剂量。

[1294] 2.仅在以下情况下才会施用第二剂(12mg):

[1295] a.6mg剂量后未实现峰值体验(PES总分≥75),并且

[1296] b.6mg剂量是安全的,并且耐受性良好。

[1297] 3.同样,仅在以下情况下才会施用第三剂(18mg):

[1298] a.12mg剂量后未实现峰值体验(PES总分≥75),并且

[1299] b.12mg剂量是安全的,并且耐受性良好。

[1300] 将根据上述患者评分的PES、给药后的镇静和其他终点来评估患者的峰值迷幻体验。计划在给药后第1天和第7天进行随访。

[1301] 患者的选择基于以下关键纳入标准:

[1302] 1.了解临床试验的性质,并在进行任何试验相关程序之前根据当地法规提供签名和注明日期的书面知情同意书。

[1303] 2.为男性或女性,并且筛选时年龄在18至64岁之间(包括端值)。

[1304] 3.满足双相情感障碍II型的试验标准,并且正在经历重度抑郁发作,如试验精神科医生或注册临床心理学家所评估的:

[1305] a.满足精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)对双相情感障碍II型的诊断标准,并且经简易国际神经精神访谈(MINI)确认患有当前的重度抑郁障碍发作;

[1306] b.在筛选时和第0天时第一次给药前的蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)总分等于或大于24;

[1307] 4.筛选时和第0天时第一次给药前的杨氏躁狂评定量表(YMRS)总分小于或等于8;

[1308] 5.同意保持任何心理疗法不变,并且在试验过程中不开始使用任何新的精神活性药物。

[1309] 6.女性患者必须通过手术绝育(子宫切除术、输卵管结扎术或双侧卵巢切除术(筛选前6个月)),或者是绝经后的并在过去2年内闭经或完全禁欲(完全避免异性性交),或者在5-MeO-DMT给药前30天和给药后90天内使用医学上认可的高效(失败率<1%)避孕方法,包括但不限于双侧输卵管结扎/阻塞术、抑制排卵的激素避孕药、宫内节育器(包括释放激素的宫内节育器/系统),并且必须在筛选时血清妊娠测试呈阴性,并且在测试前一天(第-1天)尿液妊娠测试呈阴性。

[1310] 7.男性患者必须使用预防性避孕措施(即使用含杀精剂的避孕套或禁欲),并且在5-MeO-DMT给药后30天内一定不能捐献精子。

[1311] 满足以下关键排除标准中的任一项的潜在患者将被排除在本次试验之外:

[1312] 1.根据病史、精神病学评估和MINI评价,目前或先前被诊断为患有双相情感障碍I型、躁狂发作、精神病性障碍、重度抑郁障碍(MDD)或其他具有精神病特征的情绪障碍、强迫障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、自闭症谱系障碍、边缘性人格障碍、精神分裂症、妄想障碍、

偏执型人格障碍、分裂情感性障碍、临床显著的智力障碍、或根据研究者的判断,导致患者不适合参加试验的任何其他精神共病。

[1313] 2.有一个或多个一级或二级亲属目前或先前被诊断患有精神病性障碍、双相情感障碍I型或具有精神病特征的MDD。

[1314] 3.具有显著的自杀风险,其定义为:(a)过去一年内、筛选期间或在基线时,出现如C-SSRS第4项或第5项所述的自杀意念;或(b)过去一年内出现自杀行为;或(c)临床访谈期间的显著自杀风险的临床评估;或(d)过去一年内出现非自杀性自残行为。

[1315] 4.给药前7天或5个半衰期(以较长者为准)内服用过抗抑郁药物(例外:在氟西汀的情况下,在过去5周内)。

[1316] 5.给药前14天或5个半衰期(以较长者为准)内服用过具有单胺氧化酶抑制剂(MAOI)活性的药物。

[1317] 6.在给药前14天(锂为28天)或5个半衰期(以较长者为准)内接受过情绪稳定剂疗法(例如,拉莫三嗪(lamotrigine)、丙戊酸(valproate)、非典型抗精神病药),或在筛选时接受过情绪稳定剂疗法,或预计在研究期间需要情绪稳定剂疗法(根据研究者的判断)。

[1318] 7.根据研究者的判断,先前曾对致幻剂或迷幻药产生过严重的不良反应。

[1319] 8.已知对5-MeO-DMT过敏或超敏或有任何其他禁忌症。

[1320] 9.患有任何当前或过去的临床显著的疾患(例如,严重感染、严重肺部疾病、未控制的高血压、未控制的糖尿病、严重心血管疾病、严重肝或肾功能衰竭、严重脑部障碍(包括癫痫症、中风、痴呆、退行性神经系统疾病、脑膜炎、脑炎和伴有意识丧失的头部损伤),其可能会干扰对试验结果的解释、对患者的健康构成风险、或根据研究者的判断导致患者不适合参加试验。

[1321] 10.根据研究人员的判断,服用任何导致患者不适合参加试验的药物或其他物质。

[1322] 11.根据研究人员的判断,具有导致患者不适合参加试验的体格检查、生命体征、心电图(ECG)或临床实验室参数的临床显著异常。

[1323] 12.女性患者在筛选时或测试前一天(第-1天)的妊娠测试呈阳性、已经怀孕或哺乳、或计划在试验过程期间以及5-MeO-DMT给药后至多30天内怀孕。

[1324] 13.筛选前6个月内患有DSM-5、酒精或物质使用障碍(不包括烟草或咖啡因使用障碍)的患者。

[1325] 试验的主要目的是确定对患有双相情感障碍II型和当前重度抑郁发作的患者采用单日个体化给药方案(6mg、12mg和18mg5-MeO-DMT)的抗抑郁作用的起效时间和持久性。次要目的是确定单日个体化给药方案(6mg、12mg和18mg 5-MeO-DMT)对患有双相情感障碍II型和当前重度抑郁发作的患者的抑郁症状和整体临床状态;安全性和耐受性;精神活性作用(PsE)的强度和持续时间的作用;对睡眠质量的影响;对认知结果的影响。

[1326] 本研究的主要终点是通过第7天评估的MADRS相对于基线的变化来评估5-MeO-DMT的抗抑郁作用。

[1327] 次要终点包括:

[1328] •通过以下方式评价经由吸入施用的5-MeO-DMT的抗抑郁作用:

[1329] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,缓解(MADRS≤10)的患者的比例;

[1330] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时和第1天评估的MADRS相对于基线的变化；

[1331] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天，有反应者的比例(MADRS总分与基线相比减少≥50％)；

[1332] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时和第1天以及第7天评估的CGI-S相对于基线的变化；

[1333] ○第1天和第7天的BDRS相对于基线的变化

[1334] •通过以下方式评价经由吸入施用的5-MeO-DMT的安全性和耐受性：

[1335] ○报告治疗中出现的不良事件(TEAE)；

[1336] ○ECG、生命体征、安全实验室评估、肺量测定评估与基线相比的临床显著变化；

[1337] ○每次给药后(当PsE消退时以及每次服用研究药物后60分钟)进行镇静情况评估(改良观察者警觉和镇静评估量表[MOAA/S])，并作为第0天时出院评价的一部分；

[1338] ○躁狂或轻度躁狂的不良事件(AE)发生率(使用躁狂/轻度躁狂的DSM-5标准进行评估)；

[1339] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的YMRS相对于基线的变化；

[1340] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的临床施用的分离状态量表(CADSS)相对于基线的变化；

[1341] ○使用出院准备临床评估(CADR)在出院第0天时评估患者出院准备情况；

[1342] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的简明精神病评定量表(BPRS)相对于基线的变化；

[1343] ○基于哥伦比亚自杀评估分类算法(C-CASA)的C-SSRS分类。

[1344] •每次给药后30至60分钟报告的患者体验的PsE，此时PsE已消退：

[1345] ○使用峰值体验(PE)量表(PES)来评估PE的实现(PES总分≥75)的PsE评估；

[1346] ○挑战性体验问卷(CEQ)；

[1347] ○神秘体验问卷(MEQ-30)。

[1348] •PsE持续时间定义为从研究药物给药的时间到PsE已经消退的时间，在每次给药后30至60分钟完成；

[1349] •对睡眠质量的影响，如从测试前一天(第-1天)至第1天和至第7天通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)的变化来评价。

[1350] •对认知结果的影响，如从测试前一天(第-1天)至出院第0天时、至第1天和至第7天的变化来评价：

[1351] ○快速视觉信息处理(RVP)测试；

[1352] ○言语识别记忆(VRM)测试；

[1353] ○空间工作记忆(SWM)测试；

[1354] ○数字符号替换测试(DSST)。

[1355] 实施例10-经由静脉内注射向双相情感障碍II型患者施用5-MeO-DMT的临床试验-预言性实施例

[1356] 本项临床试验将涉及患有双相情感障碍II型和当前的重度抑郁发作的成年患者。

[1357] 目前正在服用抗抑郁药物的患者需要停止服用或随着时间的推移逐渐减少这种药物。

[1358] 患者通过静脉内注射来接受单日个体化5-MeO-DMT给药方案。5-MeO-DMT将以其氢溴酸盐和静脉内注射制剂的形式提供。应当理解,下面提到的5-MeO-DMT的剂量与游离碱的重量有关,而5-MeO-DMT氢溴酸盐的剂量可以假设使用等摩尔量来计算。

[1359] 更具体地说,患者将在施用日(第0天)接受高达三剂5-MeO-DMT:2mg、5mg和8mg。

[1360] 1.所有患者将接受2mg 5-MeO-DMT的初始剂量。

[1361] 2.仅在以下情况下才会施用第二剂(5mg):

[1362] a.2mg剂量后未实现峰值体验(PES总分≥75),并且

[1363] b.2mg剂量是安全的,并且耐受性良好。

[1364] 3.同样,仅在以下情况下才会施用第三剂(8mg):

[1365] a.5mg剂量后未实现峰值体验(PES总分≥75),并且

[1366] b.5mg剂量是安全的,并且耐受性良好。

[1367] 将根据上述患者评分的PES、给药后的镇静和其他终点来评估患者的峰值迷幻体验。计划在给药后第1天和第7天进行随访。

[1368] 患者的选择基于以下关键纳入标准:

[1369] 1.了解临床试验的性质,并在进行任何试验相关程序之前根据当地法规提供签名和注明日期的书面知情同意书。

[1370] 2.为男性或女性,并且筛选时年龄在18至64岁之间(包括端值)。

[1371] 3.满足双相情感障碍II型的试验标准,并且正在经历重度抑郁发作,如试验精神科医生或注册临床心理学家所评估的:

[1372] a.满足精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)对双相情感障碍II型的诊断标准,并且经简易国际神经精神访谈(MINI)确认患有当前的重度抑郁障碍发作;

[1373] b.在筛选时和第0天时第一次给药前的蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)总分等于或大于24;

[1374] 4.筛选时和第0天时第一次给药前的杨氏躁狂评定量表(YMRS)总分小于或等于8;

[1375] 5.同意保持任何心理疗法不变,并且在试验过程中不开始使用任何新的精神活性药物。

[1376] 6.女性患者必须通过手术绝育(子宫切除术、输卵管结扎术或双侧卵巢切除术(筛选前6个月)),或者是绝经后的并在过去2年内闭经或完全禁欲(完全避免异性性交),或者在5-MeO-DMT给药前30天和给药后90天内使用医学上认可的高效(失败率<1%)避孕方法,包括但不限于双侧输卵管结扎/阻塞术、抑制排卵的激素避孕药、宫内节育器(包括释放激素的宫内节育器/系统),并且必须在筛选时血清妊娠测试呈阴性,并且在测试前一天(第-1天)尿液妊娠测试呈阴性。

[1377] 7.男性患者必须使用预防性避孕措施(即使用含杀精剂的避孕套或禁欲),并且在5-MeO-DMT给药后30天内一定不能捐献精子。

[1378] 满足以下关键排除标准中的任一项的潜在患者将被排除在本次试验之外:

[1379] 1.根据病史、精神病学评估和MINI评价,目前或先前被诊断为患有双相情感障碍I型、躁狂发作、精神病性障碍、重度抑郁障碍(MDD)或其他具有精神病特征的情绪障碍、强迫障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、自闭症谱系障碍、边缘性人格障碍、精神分裂症、妄想障碍、偏执型人格障碍、分裂情感性障碍、临床显著的智力障碍、或根据研究者的判断,导致患者

不适合参加试验的任何其他精神共病。

[1380] 2.有一个或多个一级或二级亲属目前或先前被诊断患有精神病性障碍、双相情感障碍I型或具有精神病特征的MDD。

[1381] 3.具有显著的自杀风险,其定义为:(a)过去一年内、筛选期间或在基线时,出现如C-SSRS第4项或第5项所述的自杀意念;或(b)过去一年内出现自杀行为;或(c)临床访谈期间的显著自杀风险的临床评估;或(d)过去一年内出现非自杀性自残行为。

[1382] 4.给药前7天或5个半衰期(以较长者为准)内服用过抗抑郁药物(例外:在氟西汀的情况下,在过去5周内)。

[1383] 5.给药前14天或5个半衰期(以较长者为准)内服用过具有单胺氧化酶抑制剂(MAOI)活性的药物。

[1384] 6.在给药前14天(锂为28天)或5个半衰期(以较长者为准)内接受过情绪稳定剂疗法(例如,拉莫三嗪(lamotrigine)、丙戊酸(valproate)、非典型抗精神病药),或在筛选时接受过情绪稳定剂疗法,或预计在研究期间需要情绪稳定剂疗法(根据研究者的判断)。

[1385] 7.根据研究者的判断,先前曾对致幻剂或迷幻药产生过严重的不良反应。

[1386] 8.已知对5-MeO-DMT过敏或超敏或有任何其他禁忌症。

[1387] 9.患有任何当前或过去的临床显著的疾患(例如,严重感染、严重肺部疾病、未控制的高血压、未控制的糖尿病、严重心血管疾病、严重肝或肾功能衰竭、严重脑部障碍(包括癫痫症、中风、痴呆、退行性神经系统疾病、脑膜炎、脑炎和伴有意识丧失的头部损伤),其可能会干扰对试验结果的解释、对患者的健康构成风险、或根据研究者的判断导致患者不适合参加试验。

[1388] 10.根据研究人员的判断,服用任何导致患者不适合参加试验的药物或其他物质。

[1389] 11.根据研究人员的判断,具有导致患者不适合参加试验的体格检查、生命体征、心电图(ECG)或临床实验室参数的临床显著异常。

[1390] 12.女性患者在筛选时或测试前一天(第-1天)的妊娠测试呈阳性、已经怀孕或哺乳、或计划在试验过程期间以及5-MeO-DMT给药后至多30天内怀孕。

[1391] 13.筛选前6个月内患有DSM-5、酒精或物质使用障碍(不包括烟草或咖啡因使用障碍)的患者。

[1392] 试验的主要目的是确定对患有双相情感障碍II型和当前重度抑郁发作的患者采用单日个体化给药方案(2mg、5mg和8mg5-MeO-DMT)的抗抑郁作用的起效时间和持久性。次要目的是确定单日个体化给药方案(2mg、5mg和8mg 5-MeO-DMT)对患有双相情感障碍II型和当前重度抑郁发作的患者的抑郁症状和整体临床状态;安全性和耐受性;精神活性作用(PsE)的强度和持续时间的作用;对睡眠质量的影响;对认知结果的影响。

[1393] 本研究的主要终点是通过第7天评估的MADRS相对于基线的变化来评估5-MeO-DMT的抗抑郁作用。

[1394] 次要终点包括:

[1395] •通过以下方式评价经由静脉内注射的5-MeO-DMT的抗抑郁作用:

[1396] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,缓解(MADRS≤10)的患者的比例;

[1397] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时和第1天评估的MADRS相对于基线的变化;

[1398] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,有反应者的比例(MADRS总分与基线相比减少≥50%);

[1399] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时和第1天以及第7天评估的CGI-S相对于基线的变化;

[1400] ○第1天和第7天的BDRS相对于基线的变化

[1401] •通过以下方式评价经由静脉内注射的5-MeO-DMT的安全性和耐受性:

[1402] ○报告治疗中出现的不良事件(TEAE);

[1403] ○ECG、生命体征、安全实验室评估、肺量测定评估与基线相比的临床显著变化;

[1404] ○每次给药后(当PsE消退时以及每次服用研究药物后60分钟)进行镇静情况评估(改良观察者警觉和镇静评估量表[MOAA/S]),并作为第0天时出院评价的一部分;

[1405] ○躁狂或轻度躁狂的不良事件(AE)发生率(使用躁狂/轻度躁狂的DSM-5标准进行评估);

[1406] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的YMRS相对于基线的变化;

[1407] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的临床施用的分离状态量表(CADSS)相对于基线的变化;

[1408] ○使用出院准备临床评估(CADR)在出院第0天时评估患者出院准备情况;

[1409] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的简明精神病评定量表(BPRS)相对于基线的变化;

[1410] ○基于哥伦比亚自杀评估分类算法(C-CASA)的C-SSRS分类。

[1411] •每次给药后30至60分钟报告的患者体验的PsE,此时PsE已消退:

[1412] ○使用峰值体验(PE)量表(PES)来评估PE的实现(PES总分≥75)的PsE评估;

[1413] ○挑战性体验问卷(CEQ);

[1414] ○神秘体验问卷(MEQ-30)。

[1415] •PsE持续时间定义为从研究药物给药的时间到PsE已经消退的时间,在每次给药后30至60分钟完成;

[1416] •对睡眠质量的影响,如从测试前一天(第-1天)至第1天和至第7天通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)的变化来评价。

[1417] •对认知结果的影响,如从测试前一天(第-1天)至出院第0天时、至第1天和至第7天的变化来评价:

[1418] ○快速视觉信息处理(RVP)测试;

[1419] ○言语识别记忆(VRM)测试;

[1420] ○空间工作记忆(SWM)测试;

[1421] ○数字符号替换测试(DSST)。

[1422] 实施例11-经由静脉内注射向双相情感障碍II型患者施用5-MeO-DMT的临床试验-预言性实施例

[1423] 本项临床试验将涉及患有双相情感障碍II型和当前的重度抑郁发作的成年患者。

[1424] 目前正在服用抗抑郁药物的患者需要停止服用或随着时间的推移逐渐减少这种药物。

[1425] 患者通过静脉内注射来接受单日个体化5-MeO-DMT给药方案。5-MeO-DMT将以其氢

溴酸盐和静脉内注射制剂的形式提供。应当理解,下面提到的5-MeO-DMT的剂量与游离碱的重量有关,而5-MeO-DMT氢溴酸盐的剂量可以假设使用等摩尔量来计算。

[1426] 更具体地说,患者将在施用日(第0天)接受高达三剂5-MeO-DMT:1mg、2mg和3mg。

[1427] 1.所有患者将接受1mg 5-MeO-DMT的初始剂量。

[1428] 2.仅在以下情况下才会施用第二剂(2mg):

[1429] a.1mg剂量后未实现峰值体验(PES总分≥75),并且

[1430] b.1mg剂量是安全的,并且耐受性良好。

[1431] 3.同样,仅在以下情况下才会施用第三剂(3mg):

[1432] a.2mg剂量后未实现峰值体验(PES总分≥75),并且

[1433] b.2mg剂量是安全的,并且耐受性良好。

[1434] 将根据上述患者评分的PES、给药后的镇静和其他终点来评估患者的峰值迷幻体验。计划在给药后第1天和第7天进行随访。

[1435] 患者的选择基于以下关键纳入标准:

[1436] 1.了解临床试验的性质,并在进行任何试验相关程序之前根据当地法规提供签名和注明日期的书面知情同意书。

[1437] 2.为男性或女性,并且筛选时年龄在18至64岁之间(包括端值)。

[1438] 3.满足双相情感障碍II型的试验标准,并且正在经历重度抑郁发作,如试验精神科医生或注册临床心理学家所评估的:

[1439] a.满足精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)对双相情感障碍II型的诊断标准,并且经简易国际神经精神访谈(MINI)确认患有当前的重度抑郁障碍发作;

[1440] b.在筛选时和第0天时第一次给药前的蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)总分等于或大于24;

[1441] 4.筛选时和第0天时第一次给药前的杨氏躁狂评定量表(YMRS)总分小于或等于8;

[1442] 5.同意保持任何心理疗法不变,并且在试验过程中不开始使用任何新的精神活性药物。

[1443] 6.女性患者必须通过手术绝育(子宫切除术、输卵管结扎术或双侧卵巢切除术(筛选前6个月)),或者是绝经后的并在过去2年内闭经或完全禁欲(完全避免异性性交),或者在5-MeO-DMT给药前30天和给药后90天内使用医学上认可的高效(失败率<1%)避孕方法,包括但不限于双侧输卵管结扎/阻塞术、抑制排卵的激素避孕药、宫内节育器(包括释放激素的宫内节育器/系统),并且必须在筛选时血清妊娠测试呈阴性,并且在测试前一天(第-1天)尿液妊娠测试呈阴性。

[1444] 7.男性患者必须使用预防性避孕措施(即使用含杀精剂的避孕套或禁欲),并且在5-MeO-DMT给药后30天内一定不能捐献精子。

[1445] 满足以下关键排除标准中的任一项的潜在患者将被排除在本次试验之外:

[1446] 1.根据病史、精神病学评估和MINI评价,目前或先前被诊断为患有双相情感障碍I型、躁狂发作、精神病性障碍、重度抑郁障碍(MDD)或其他具有精神病特征的情绪障碍、强迫障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、自闭症谱系障碍、边缘性人格障碍、精神分裂症、妄想障碍、偏执型人格障碍、分裂情感性障碍、临床显著的智力障碍、或根据研究者的判断,导致患者不适合参加试验的任何其他精神共病。

[1447] 2.有一个或多个一级或二级亲属目前或先前被诊断患有精神病性障碍、双相情感障碍I型或具有精神病特征的MDD。

[1448] 3.具有显著的自杀风险,其定义为:(a)过去一年内、筛选期间或在基线时,出现如C-SSRS第4项或第5项所述的自杀意念;或(b)过去一年内出现自杀行为;或(c)临床访谈期间的显著自杀风险的临床评估;或(d)过去一年内出现非自杀性自残行为。

[1449] 4.给药前7天或5个半衰期(以较长者为准)内服用过抗抑郁药物(例外:在氟西汀的情况下,在过去5周内)。

[1450] 5.给药前14天或5个半衰期(以较长者为准)内服用过具有单胺氧化酶抑制剂(MAOI)活性的药物。

[1451] 6.在给药前14天(锂为28天)或5个半衰期(以较长者为准)内接受过情绪稳定剂疗法(例如,拉莫三嗪(lamotrigine)、丙戊酸(valproate)、非典型抗精神病药),或在筛选时接受过情绪稳定剂疗法,或预计在研究期间需要情绪稳定剂疗法(根据研究者的判断)。

[1452] 7.根据研究者的判断,先前曾对致幻剂或迷幻药产生过严重的不良反应。

[1453] 8.已知对5-MeO-DMT过敏或超敏或有任何其他禁忌症。

[1454] 9.患有任何当前或过去的临床显著的疾患(例如,严重感染、严重肺部疾病、未控制的高血压、未控制的糖尿病、严重心血管疾病、严重肝或肾功能衰竭、严重脑部障碍(包括癫痫症、中风、痴呆、退行性神经系统疾病、脑膜炎、脑炎和伴有意识丧失的头部损伤),其可能会干扰对试验结果的解释、对患者的健康构成风险、或根据研究者的判断导致患者不适合参加试验。

[1455] 10.根据研究人员的判断,服用任何导致患者不适合参加试验的药物或其他物质。

[1456] 11.根据研究人员的判断,具有导致患者不适合参加试验的体格检查、生命体征、心电图(ECG)或临床实验室参数的临床显著异常。

[1457] 12.女性患者在筛选时或测试前一天(第-1天)的妊娠测试呈阳性、已经怀孕或哺乳、或计划在试验过程期间以及5-MeO-DMT给药后至多30天内怀孕。

[1458] 13.筛选前6个月内患有DSM-5、酒精或物质使用障碍(不包括烟草或咖啡因使用障碍)的患者。

[1459] 试验的主要目的是确定对患有双相情感障碍II型和当前重度抑郁发作的患者采用单日个体化给药方案(1mg、2mg和3mg5-MeO-DMT)的抗抑郁作用的起效时间和持久性。次要目的是确定单日个体化给药方案(1mg、2mg和3mg 5-MeO-DMT)对患有双相情感障碍II型和当前重度抑郁发作的患者的抑郁症状和整体临床状态;安全性和耐受性;精神活性作用(PsE)的强度和持续时间的作用;对睡眠质量的影响;对认知结果的影响。

[1460] 本研究的主要终点是通过第7天评估的MADRS相对于基线的变化来评估5-MeO-DMT的抗抑郁作用。

[1461] 次要终点包括:

[1462] •通过以下方式评价经由静脉内注射的5-MeO-DMT的抗抑郁作用:

[1463] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,缓解(MADRS≤10)的患者的比例;

[1464] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时和第1天评估的MADRS相对于基线的变化;

[1465] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,有反应者的比例(MADRS

总分与基线相比减少≥50％)；

[1466] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时和第1天以及第7天评估的CGI-S相对于基线的变化；

[1467] ○第1天和第7天的BDRS相对于基线的变化

[1468] •通过以下方式评价经由静脉内注射的5-MeO-DMT的安全性和耐受性：

[1469] ○报告治疗中出现的不良事件(TEAE)；

[1470] ○ECG、生命体征、安全实验室评估、肺量测定评估与基线相比的临床显著变化；

[1471] ○每次给药后(当PsE消退时以及每次服用研究药物后60分钟)进行镇静情况评估(改良观察者警觉和镇静评估量表[MOAA/S])，并作为第0天时出院评价的一部分；

[1472] ○躁狂或轻度躁狂的不良事件(AE)发生率(使用躁狂/轻度躁狂的DSM-5标准进行评估)；

[1473] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的YMRS相对于基线的变化；

[1474] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的临床施用的分离状态量表(CADSS)相对于基线的变化；

[1475] ○使用出院准备临床评估(CADR)在出院第0天时评估患者出院准备情况；

[1476] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的简明精神病评定量表(BPRS)相对于基线的变化；

[1477] ○基于哥伦比亚自杀评估分类算法(C-CASA)的C-SSRS分类。

[1478] •每次给药后30至60分钟报告的患者体验的PsE，此时PsE已消退：

[1479] ○使用峰值体验(PE)量表(PES)来评估PE的实现(PES总分≥75)的PsE评估；

[1480] ○挑战性体验问卷(CEQ)；

[1481] ○神秘体验问卷(MEQ-30)。

[1482] •PsE持续时间定义为从研究药物给药的时间到PsE已经消退的时间，在每次给药后30至60分钟完成；

[1483] •对睡眠质量的影响，如从测试前一天(第-1天)至第1天和至第7天通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)的变化来评价。

[1484] •对认知结果的影响，如从测试前一天(第-1天)至出院第0天时、至第1天和至第7天的变化来评价：

[1485] ○快速视觉信息处理(RVP)测试；

[1486] ○言语识别记忆(VRM)测试；

[1487] ○空间工作记忆(SWM)测试；

[1488] ○数字符号替换测试(DSST)。