



(10) 申请公布号 CN 117580580 A

(43) 申请公布日 2024.02.20

(21) 申请号 202280045723.6

J·A·瓦尔德

(22) 申请日 2022.04.29

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(30) 优先权数据

63/181,807 2021.04.29 US

11105

专利代理师 许斐斐

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.12.27

(51) Int.Cl.

A61K 31/58 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/026908 2022.04.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/232494 EN 2022.11.03

(71) 申请人 萨奇治疗股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 R·A·拉瑟 J·多尔蒂

J·M·乔纳斯 S·J·凯恩斯

H·贡都士-布鲁斯 A·E·布洛克

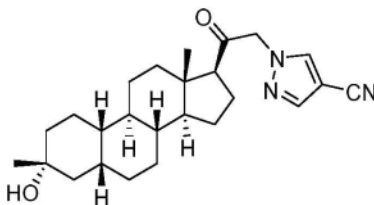
权利要求书10页 说明书43页

(54) 发明名称

用于在哺乳期女性中治疗重度抑郁障碍和产后抑郁症的神经活性类固醇

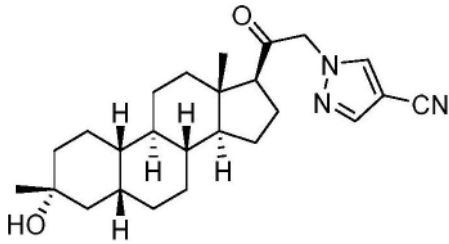
(57) 摘要

本公开涉及化合物 (1) 或其药学上可接受的盐,其用于在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症 (PPD) 的方法,其中受试者在治疗期间母乳喂养儿童。本公开还涉及化合物 (1) 或其药学上可接受的盐,其用于在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍 (MDD) 的方法,其中受试者在治疗期间母乳喂养儿童。



(1)

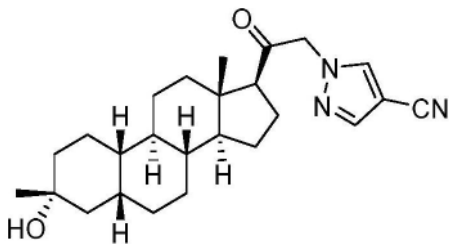
1. 在人类女性受试者中在所述受试者的产后期治疗产后抑郁症 (PPD) 的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物 (1):



化合物(1),

持续治疗期的时间, 其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童。

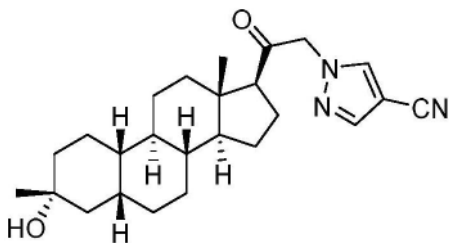
2. 在人类女性受试者中在所述受试者的产后期治疗产后抑郁症 (PPD) 的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物 (1) 的药学上可接受的盐:



化合物(1),

持续治疗期的时间, 其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童。

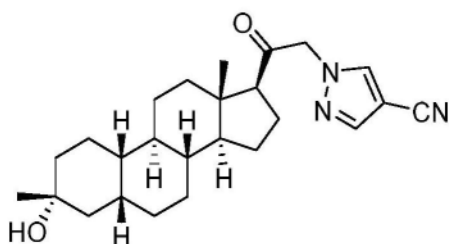
3. 在人类女性受试者中在所述受试者的产后期治疗伴有焦虑升高的产后抑郁症 (PPD) 的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物 (1):



化合物(1),

持续治疗期的时间, 其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童。

4. 在人类女性受试者中在所述受试者的产后期治疗伴有焦虑升高的产后抑郁症 (PPD) 的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物 (1) 的药学上可接受的盐:



化合物(1),

持续治疗期的时间, 其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述受试者母乳喂养所述儿童每天至少3次。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述治疗期为约2周或约14天。

7. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天。

8. 根据权利要求1或权利要求3所述的方法,其中化合物(1)以约20mg至约55mg的剂量施用。

9. 根据权利要求1或权利要求3所述的方法,其中化合物(1)以约50mg的剂量施用。

10. 根据权利要求1或权利要求3所述的方法,其中化合物(1)以约40mg的剂量施用。

11. 根据权利要求1或权利要求3所述的方法,其中化合物(1)以约30mg的剂量施用。

12. 根据权利要求2或权利要求4所述的方法,其中所述化合物(1)的药学上可接受的盐以约20mg至约55mg游离碱化合物的剂量当量施用。

13. 根据权利要求2或权利要求4所述的方法,其中所述化合物(1)的药学上可接受的盐以约50mg游离碱化合物的剂量当量施用。

14. 根据权利要求2或权利要求4所述的方法,其中所述化合物(1)的药学上可接受的盐以约40mg游离碱化合物的剂量当量施用。

15. 根据权利要求2或权利要求4所述的方法,其中所述化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg游离碱化合物的剂量当量施用。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐口服、肠胃外、皮内、鞘内、肌内、皮下、阴道、经颊、舌下、直肠、局部、作为吸入剂、鼻内或经皮施用。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐是口服施用的。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的方法,其中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐与食物一起施用。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的方法,其中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐在晚上施用,每天一次。

20. 根据权利要求1或权利要求3所述的方法,其中化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.7 至 $10.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 11.6 至 $12.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.2 至 $13.6^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.2 至 $14.6^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.6 至 $15.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 16.8 至 $17.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.5 至 $20.9^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.3 至 $21.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 22.4 至 $22.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

21. 根据权利要求1或权利要求3所述的方法,其中化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.3 至 $9.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 10.6 至 $11.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.0 至 $13.4^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.7 至 $15.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 15.8 至 $16.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.1 至 $18.5^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.7 至 $19.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.9 至 $21.3^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 23.3 至 $23.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

22. 根据权利要求1或权利要求3所述的方法,其中化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.7 至 $10.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.6 至 $15.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 16.8 至 $17.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.5 至 $20.9^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 21.3 至 $21.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

23. 根据权利要求1或权利要求3所述的方法,其中化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.3 至 $9.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 10.6 至 $11.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.0 至 $13.4^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.7 至 $19.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述受试者未接受过治疗。

25. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少30天或至少60天。

26. 根据权利要求1-25中任一项所述的方法,其中监测所述受试者的母乳以确定在所述母乳中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐的相对婴儿剂量,并且调整化合物(1)的每日剂量以产生小于最大相对婴儿剂量的剂量。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述最大相对婴儿剂量至多为向所述受试者施用的所述每日剂量的约0.5%。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述最大相对婴儿剂量至多为向所述受试者施用的所述每日剂量的约0.4%。

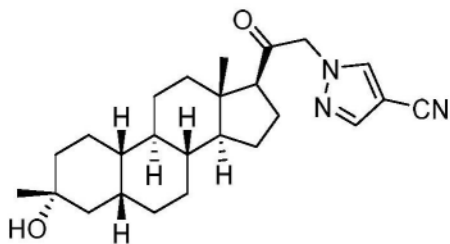
29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述最大相对婴儿剂量至多为向所述受试者施用的所述每日剂量的约0.357%。

30. 根据权利要求1-29中任一项所述的方法,其中监测所述儿童的异常行为。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述异常行为选自激躁、易激惹、昏睡、睡过头、喂养不良和体重增长不良。

32. 根据权利要求26-31中任一项所述的方法,其中如果所述相对婴儿剂量高于所述最大相对婴儿剂量,或者如果所述儿童表现出异常行为,则向所述受试者施用的所述每日剂量减少10mg。

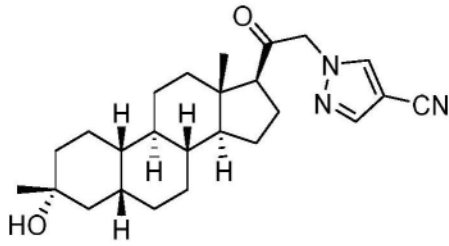
33. 在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物(1):



化合物(1),

持续治疗期的时间,其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童。

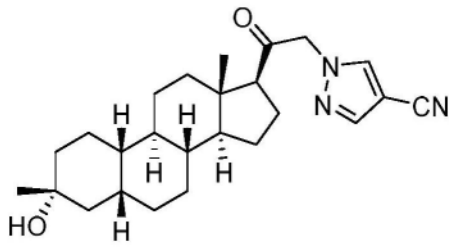
34. 在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物(1)的药学上可接受的盐:



化合物(1),

持续治疗期的时间,其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童。

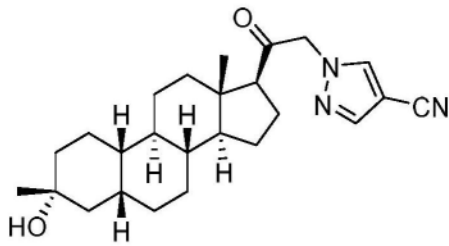
35. 在人类女性受试者中治疗伴有焦虑升高的重度抑郁障碍 (MDD) 的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物 (1):



化合物(1),

持续治疗期的时间,其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童。

36. 在人类女性受试者中治疗伴有焦虑升高的重度抑郁障碍 (MDD) 的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物 (1) 的药学上可接受的盐:



化合物(1),

持续治疗期的时间,其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童。

37. 根据权利要求33-36中任一项所述的方法,其中所述受试者母乳喂养所述儿童每天至少3次。

38. 根据权利要求33-36中任一项所述的方法,其中所述治疗期为约2周或约14天。

39. 根据权利要求33-36中任一项所述的方法,其中施用化合物 (1) 或所述化合物 (1) 的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天。

40. 根据权利要求33或权利要求35所述的方法,其中化合物 (1) 以约20mg至约55mg的剂量施用。

41. 根据权利要求33或权利要求35所述的方法,其中化合物 (1) 以约50mg的剂量施用。

42. 根据权利要求33或权利要求35所述的方法,其中化合物 (1) 以约40mg的剂量施用。

43. 根据权利要求33或权利要求35所述的方法,其中化合物 (1) 以约30mg的剂量施用。

44. 根据权利要求34或权利要求36所述的方法,其中所述化合物 (1) 的药学上可接受的盐以约20mg至约55mg游离碱化合物的剂量当量施用。

45. 根据权利要求34或权利要求36所述的方法,其中所述化合物(1)的药学上可接受的盐以约50mg游离碱化合物的剂量当量施用。

46. 根据权利要求34或权利要求36所述的方法,其中所述化合物(1)的药学上可接受的盐以约40mg游离碱化合物的剂量当量施用。

47. 根据权利要求34或权利要求36所述的方法,其中所述化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg游离碱化合物的剂量当量施用。

48. 根据权利要求33-47中任一项所述的方法,其中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐口服、肠胃外、皮内、鞘内、肌内、皮下、阴道、经颊、舌下、直肠、局部、作为吸入剂、鼻内或经皮施用。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐是口服施用的。

50. 根据权利要求33-49中任一项所述的方法,其中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐与食物一起施用。

51. 根据权利要求33-50中任一项所述的方法,其中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐在晚上施用,每天一次。

52. 根据权利要求33或权利要求35所述的方法,其中化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.7 至 $10.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 11.6 至 $12.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.2 至 $13.6^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.2 至 $14.6^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.6 至 $15.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 16.8 至 $17.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.5 至 $20.9^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.3 至 $21.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 22.4 至 $22.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

53. 根据权利要求33或权利要求35所述的方法,其中化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.3 至 $9.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 10.6 至 $11.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.0 至 $13.4^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.7 至 $15.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 15.8 至 $16.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.1 至 $18.5^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.7 至 $19.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.9 至 $21.3^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 23.3 至 $23.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

54. 根据权利要求33或权利要求35所述的方法,其中化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.7 至 $10.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.6 至 $15.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 16.8 至 $17.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.5 至 $20.9^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 21.3 至 $21.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

55. 根据权利要求33或权利要求35所述的方法,其中化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.3 至 $9.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 10.6 至 $11.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.0 至 $13.4^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.7 至 $19.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

56. 根据权利要求33-55中任一项所述的方法,其中所述受试者未接受过治疗。

57. 根据权利要求33-55中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少30天或至少60天。

58. 根据权利要求33-57中任一项所述的方法,其中监测所述受试者的母乳以确定在所

述母乳中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐的相对婴儿剂量,并且调整化合物(1)的每日剂量以产生小于最大相对婴儿剂量的剂量。

59.根据权利要求58所述的方法,其中所述最大相对婴儿剂量至多为向所述受试者施用的所述每日剂量的约0.5%。

60.根据权利要求59所述的方法,其中所述最大相对婴儿剂量至多为向所述受试者施用的所述每日剂量的约0.4%。

61.根据权利要求60所述的方法,其中所述最大相对婴儿剂量至多为向所述受试者施用的所述每日剂量的约0.357%。

62.根据权利要求33-61中任一项所述的方法,其中监测所述儿童的异常行为。

63.根据权利要求62所述的方法,其中所述异常行为选自激躁、易激惹、昏睡、睡过头、喂养不良和体重增长不良。

64.根据权利要求58-63中任一项所述的方法,其中如果所述相对婴儿剂量高于所述最大相对婴儿剂量,或者如果所述儿童表现出异常行为,则向所述受试者施用的所述每日剂量减少10mg。

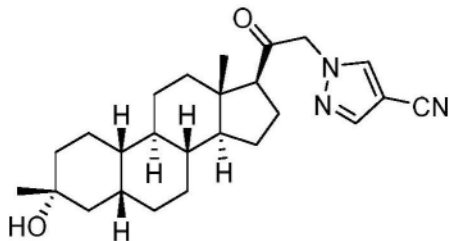
65.根据权利要求1-64中任一项所述的方法,其进一步包括施用第二治疗剂。

66.根据权利要求1-65中任一项所述的方法,其中在初始治疗期完成后,向所述受试者重新施用化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐,以响应抑郁症状的复发。

67.根据权利要求66所述的方法,其中在所述初始治疗期的最后一次剂量与所述重新施用的第一次剂量之间存在至少6周的间隔。

68.在人类女性受试者中在所述受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法,所述方法包括:

a)向所述受试者施用药约30mg至约50mg的化合物(1),每天一次,持续约14天:



化合物(1)

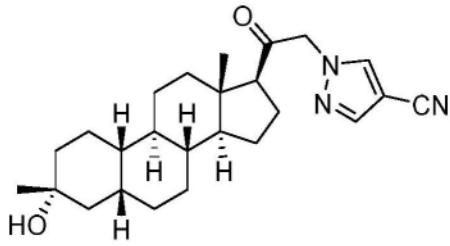
持续治疗期的时间,其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童;

b)将在所述受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

c)如果在所述受试者母乳中所述化合物(1)的相对婴儿剂量高于所述预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果所述儿童表现出异常行为,则降低向所述受试者施用的每日剂量。

69.在人类女性受试者中在所述受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法,所述方法包括:

a)以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量向所述受试者施用化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天:



化合物(1)

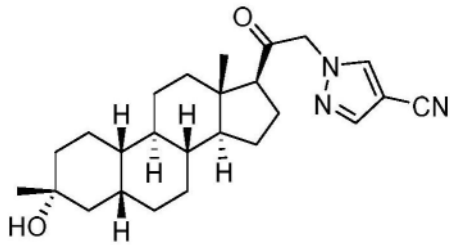
持续治疗期的时间,其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童;

b) 将在所述受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

c) 如果在所述受试者母乳中所述化合物(1)的相对婴儿剂量高于所述预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果所述儿童表现出异常行为,则降低向所述受试者施用的每日剂量。

70. 在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,所述方法包括:

a) 向所述受试者施用约30mg至约50mg的化合物(1),每天一次,持续约14天:



化合物(1)

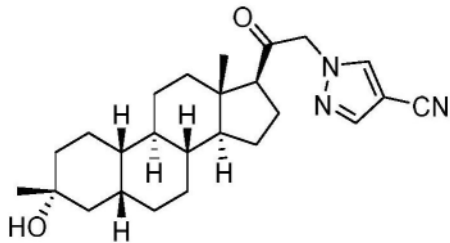
持续治疗期的时间,其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童;

b) 将在所述受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

c) 如果在所述受试者母乳中所述化合物(1)的相对婴儿剂量高于所述预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果所述儿童表现出异常行为,则降低向所述受试者施用的每日剂量。

71. 在人类女性中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,所述方法包括:

a) 以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量向所述受试者施用化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天:



化合物(1)

持续治疗期的时间,其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童;

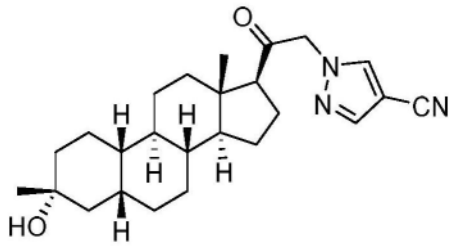
b) 将在所述受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

c) 如果在所述受试者母乳中所述化合物(1)的相对婴儿剂量高于所述预先确定的最大

相对婴儿剂量,或者如果所述儿童表现出异常行为,则降低向所述受试者施用的每日剂量。

72. 在人类女性受试者中在所述受试者的产后期治疗产后抑郁症 (PPD) 的方法,所述方法包括:

a) 向所述受试者施用约30mg至约50mg的化合物(1),每天一次,持续约14天:



化合物(1)

持续治疗期的时间,其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童;

b) 收集并测试所述受试者的母乳样品以确定在所述母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量;

c) 将步骤b)中确定的所述相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

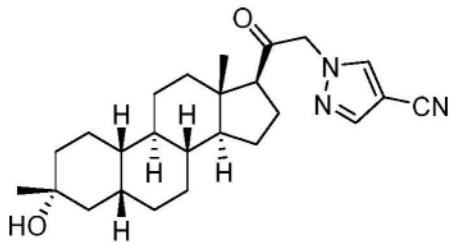
d) 监测所述儿童的异常行为;

e) 如果步骤b)中确定的所述相对婴儿剂量高于所述预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果所述儿童表现出异常行为,则降低向所述受试者施用的每日剂量;以及

f) 在所述治疗期的持续时间每天重复步骤a) - e)。

73. 在人类女性受试者中在所述受试者的产后期治疗产后抑郁症 (PPD) 的方法,所述方法包括:

a) 以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量向所述受试者施用化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天:



化合物(1)

持续治疗期的时间,其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童;

b) 收集并测试所述受试者的母乳样品以确定在所述母乳中所述化合物(1)的药学上可接受的盐的相对婴儿剂量;

c) 将步骤b)中确定的所述相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

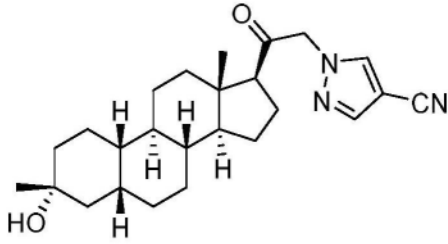
d) 监测所述儿童的异常行为;

e) 如果步骤b)中确定的所述相对婴儿剂量高于所述预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果所述儿童表现出异常行为,则降低向所述受试者施用的每日剂量;以及

f) 在所述治疗期的持续时间每天重复步骤a) - e)。

74. 在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍 (MDD) 的方法,所述方法包括:

a) 向所述受试者施用约30mg至约50mg的化合物(1),每天一次,持续约14天:



化合物(1)

持续治疗期的时间,其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童;

b) 收集并测试所述受试者的母乳样品以确定在所述母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量;

c) 将步骤b)中确定的所述相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

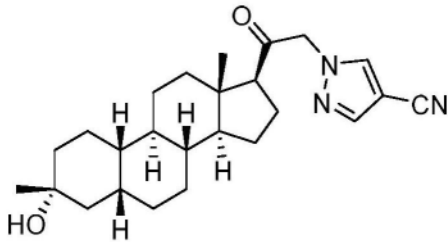
d) 监测所述儿童的异常行为;

e) 如果步骤b)中确定的所述相对婴儿剂量高于所述预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果所述儿童表现出异常行为,则降低向所述受试者施用的每日剂量;以及

f) 在所述治疗期的持续时间每天重复步骤a) - e)。

75. 在人类女性中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,所述方法包括:

a) 以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量向受试者施用化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天:



化合物(1)

持续治疗期的时间,其中所述受试者在所述治疗期期间母乳喂养儿童;

b) 收集并测试所述受试者的母乳样品以确定在所述母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量;

c) 将步骤b)中确定的所述相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

d) 监测所述儿童的异常行为;

e) 如果步骤b)中确定的所述相对婴儿剂量高于所述预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果所述儿童表现出异常行为,则降低向所述受试者施用的每日剂量;以及

f) 在所述治疗期的持续时间每天重复步骤a) - e)。

76. 根据权利要求68-69或72-73中任一项所述的方法,其中所述PPD是伴有焦虑升高的PPD。

77. 根据权利要求70-71或74-75中任一项所述的方法,其中所述MDD是伴有焦虑升高的MDD。

78. 根据权利要求68-77中任一项所述的方法,其中化合物(1)以约50mg的剂量施用或

所述化合物(1)的药学上可接受的盐以约50mg游离碱化合物的剂量当量施用。

79. 根据权利要求68-77中任一项所述的方法,其中化合物(1)以约40mg的剂量施用或所述化合物(1)的药学上可接受的盐以约40mg游离碱化合物的剂量当量施用。

80. 根据权利要求68-77中任一项所述的方法,其中化合物(1)以约30mg的剂量施用或所述化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg游离碱化合物的剂量当量施用。

81. 根据权利要求68-80中任一项所述的方法,其中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐口服、肠胃外、皮内、鞘内、肌内、皮下、阴道、经颊、舌下、直肠、局部、作为吸入剂、鼻内或经皮施用。

82. 根据权利要求81所述的方法,其中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐是口服施用的。

83. 根据权利要求68-82中任一项所述的方法,其中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐与食物一起施用。

84. 根据权利要求68-83中任一项所述的方法,其中化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐在晚上施用,每天一次。

85. 根据权利要求68-84中任一项所述的方法,其中所述受试者未接受过治疗。

86. 根据权利要求68-84中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少30天或至少60天。

87. 根据权利要求68-86中任一项所述的方法,其进一步包括施用第二治疗剂。

88. 根据权利要求68-87中任一项所述的方法,其中在初始治疗期完成后,向所述受试者重新施用化合物(1)或所述化合物(1)的药学上可接受的盐,以响应抑郁症状的复发。

89. 根据权利要求88所述的方法,其中在所述初始治疗期的最后一次剂量与所述重新施用的第一次剂量之间存在至少6周的间隔。

90. 根据权利要求68-89中任一项所述的方法,其中所述预先确定的最大相对婴儿剂量是向所述受试者施用的所述每日剂量的至少约0.5%。

91. 根据权利要求90所述的方法,其中所述最大相对婴儿剂量是向所述受试者施用的所述每日剂量的至少约0.4%。

92. 根据权利要求91所述的方法,其中所述最大相对婴儿剂量是向所述受试者施用的所述每日剂量的至少约0.357%。

93. 根据权利要求68-89中任一项所述的方法,其中所述婴儿的异常行为选自激躁、易激惹、昏睡、睡过头、喂养不良和体重增长不良。

用于在哺乳期女性中治疗重度抑郁障碍和产后抑郁症的神经活性类固醇

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年4月29日提交的美国临时申请号63/181,807的权益。前述申请的全部内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及在人类女性受试者中在受试者的产后期 (postnatal period) 治疗产后抑郁症 (PPD) 的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的化合物 (1) 或其药学上可接受的盐,持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。本公开还涉及在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍 (MDD) 的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物 (1) 或其药学上可接受的盐,持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

背景技术

[0004] 黄体酮及其代谢物已被证明对大脑兴奋性具有深远的影响 (Backstrom, T. et al., *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 130:19-24 (1985); Pfaff, D. W 和 McEwen, B. S., *Science* 219:808-814 (1983); Gyermek et al., *J Med Chem.* 11:117 (1968); Lambert, J. et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 8:224-227 (1987))。黄体酮及其代谢物的水平随月经周期的阶段而变化。有充分证据表明,黄体酮及其代谢物的水平在月经开始前降低。月经开始前某些身体症状的每月复发也有充分记录。这些与经前综合症 (PMS) 相关的症状包括压力、焦虑和偏头痛 (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago (1984))。患有 PMS 的受试者具有每月复发的症状,其在月经前出现而在月经后不出现。

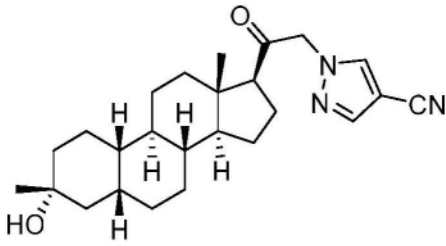
[0005] 与低黄体酮水平相关的综合征是分娩后抑郁症 (postnatal depression) (PND) 或产后抑郁症 (postpartum depression) (PPD)。在产后,黄体酮水平立即急剧降低,导致 PND 的发生。PND 的症状范围从轻度抑郁症到需要住院治疗的精神病。PND 还与严重的焦虑和易激惹有关。PND 相关抑郁症不适合用经典抗抑郁药的治疗,并且经历 PND 的女性表现出 PMS 的发病率增加 (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago (1984))。

[0006] 越来越多的证据支持使用神经活性类固醇 (例如本文所描述的神经活性类固醇,例如化合物 (1)) 治疗和预防产后抑郁症。

发明内容

[0007] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症 (PPD) 的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的化合物 (1):

[0008]

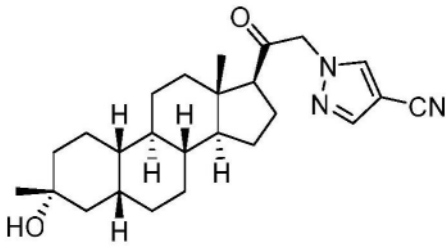


化合物(1),

[0009] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0010] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的化合物(1)的药学上可接受的盐:

[0011]

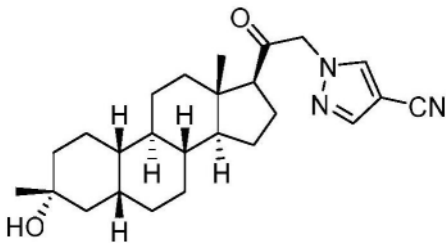


化合物(1),

[0012] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0013] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗伴有焦虑升高的产后抑郁症(PPD)的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物(1):

[0014]

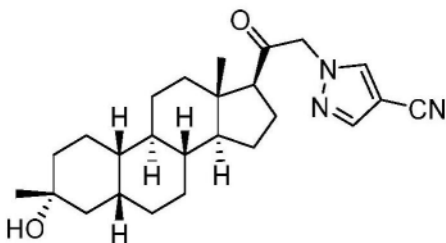


化合物(1),

[0016] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0017] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗伴有焦虑升高的产后抑郁症(PPD)的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的化合物(1)的药学上可接受的盐:

[0018]



化合物(1),

[0019] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0020] 在一些实施方案中,受试者母乳喂养儿童每天至少3次。

[0021] 在一些实施方案中,治疗期为约2周或约14天。

[0022] 在一些实施方案中,施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天或约2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg至约55mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用。

[0023] 在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约20mg至约55mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约50mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约40mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg游离碱化合物的剂量当量施用。

[0024] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐口服、肠胃外、皮内、鞘内、肌内、皮下、阴道、经颊(buccal)、舌下、直肠、局部、作为吸入剂、鼻内或经皮施用。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐是口服施用的。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐与食物一起施用。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐在晚上施用,每天一次。

[0025] 在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.7 至 $10.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 11.6 至 $12.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.2 至 $13.6^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.2 至 $14.6^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.6 至 $15.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 16.8 至 $17.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.5 至 $20.9^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.3 至 $21.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 22.4 至 $22.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

[0026] 在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.3 至 $9.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 10.6 至 $11.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.0 至 $13.4^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.7 至 $15.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 15.8 至 $16.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.1 至 $18.5^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.7 至 $19.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.9 至 $21.3^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 23.3 至 $23.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

[0027] 在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.7 至 $10.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.6 至 $15.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 16.8 至 $17.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.5 至 $20.9^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 21.3 至 $21.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

[0028] 在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.3 至 $9.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 10.6 至 $11.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.0 至 $13.4^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.7 至 $19.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

[0029] 在一些实施方案中,受试者未接受过治疗。

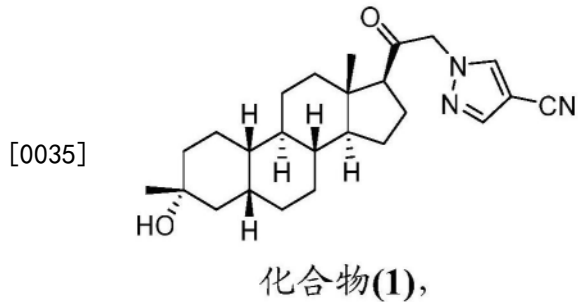
[0030] 在一些实施方案中,受试者在治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少30天或至少60天。

[0031] 在一些实施方案中,监测受试者的母乳以确定母乳中化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐的相对婴儿剂量,并调整化合物(1)的每日剂量以产生小于最大相对婴儿剂量的剂量。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量最多为向受试者施用的每日剂量的约0.5%。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量最多为向受试者施用的每日剂量的约0.4%。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量最多为向受试者施用的每日剂量的约0.357%。

[0032] 在一些实施方案中,监测儿童的异常行为。在一些实施方案中,异常行为选自激躁 (agitation)、易激惹、昏睡、睡过头、喂养不良和体重增长不良。

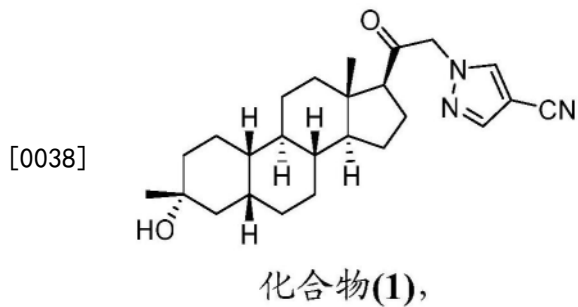
[0033] 在一些实施方案中,如果相对婴儿剂量高于最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则向受试者施用的每日剂量减少10mg。

[0034] 本公开的另一方面提供了在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍 (MDD) 的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物 (1):



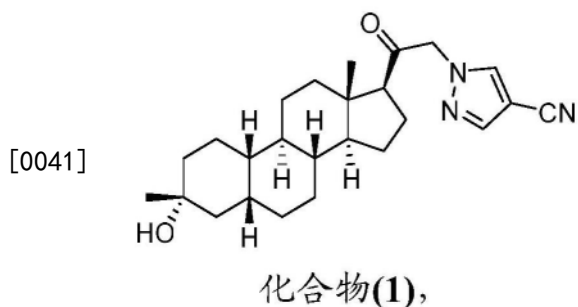
[0036] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0037] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍 (MDD) 的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物 (1) 的药学上可接受的盐:



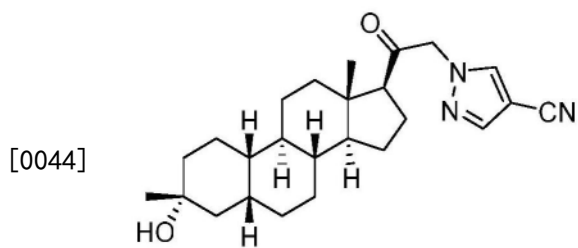
[0039] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0040] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中治疗伴有焦虑升高的重度抑郁障碍 (MDD) 的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物 (1):



[0042] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0043] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中治疗伴有焦虑升高的重度抑郁障碍 (MDD) 的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物 (1) 的药学上可接受的盐:



化合物(1),

[0045] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0046] 在一些实施方案中,受试者母乳喂养儿童每天至少3次。

[0047] 在一些实施方案中,治疗期为约2周或约14天。

[0048] 在一些实施方案中,施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天或约2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg至约55mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用。

[0049] 在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约20mg至约55mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约50mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约40mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg游离碱化合物的剂量当量施用。

[0050] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐口服、肠胃外、皮内、鞘内、肌内、皮下、阴道、经颊、舌下、直肠、局部、作为吸入剂、鼻内或经皮施用。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐是口服施用的。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐与食物一起施用。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐在晚上施用,每天一次。

[0051] 在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.7 至 $10.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 11.6 至 $12.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.2 至 $13.6^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.2 至 $14.6^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.6 至 $15.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 16.8 至 $17.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.5 至 $20.9^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.3 至 $21.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 22.4 至 $22.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

[0052] 在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.3 至 $9.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 10.6 至 $11.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.0 至 $13.4^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.7 至 $15.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 15.8 至 $16.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.1 至 $18.5^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.7 至 $19.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.9 至 $21.3^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 23.3 至 $23.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

[0053] 在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.7 至 $10.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.6 至 $15.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 16.8 至 $17.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.5 至 $20.9^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 21.3 至 $21.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

[0054] 在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.3 至 $9.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 10.6 至 $11.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.0 至 $13.4^{\circ}2\theta$ 之间且包

括端值、在18.7至19.1°2θ之间且包括端值、以及在21.4至21.8°2θ之间且包括端值。

[0055] 在一些实施方案中,受试者未接受过治疗。

[0056] 在一些实施方案中,受试者在治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少30天或至少60天。

[0057] 在一些实施方案中,监测受试者的母乳以确定母乳中化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐的相对婴儿剂量,并调整化合物(1)的每日剂量以产生小于最大相对婴儿剂量的剂量。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量最多为向受试者施用的每日剂量的约0.5%。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量最多为向受试者施用的每日剂量的约0.4%。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量最多为向受试者施用的每日剂量的约0.357%。

[0058] 在一些实施方案中,监测儿童的异常行为。在一些实施方案中,异常行为选自急躁、易激惹、昏睡、睡过头、喂养不良和体重增长不良。

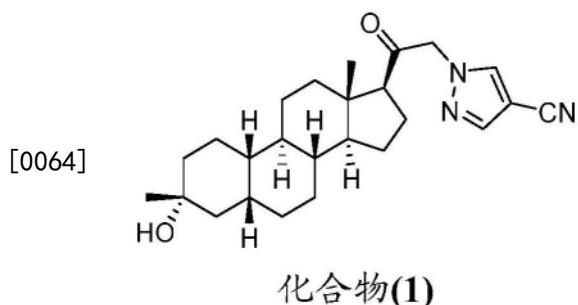
[0059] 在一些实施方案中,如果相对婴儿剂量高于最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则向受试者施用的每日剂量减少10mg。

[0060] 在一些实施方案中,该方法进一步包括施用第二治疗剂。

[0061] 在一些实施方案中,在初始治疗期完成后,向受试者重新施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,以响应抑郁症症状的复发。在一些实施方案中,在初始治疗期的最后一次剂量与重新施用的第一次剂量之间存在至少6周的间隔。

[0062] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法,该方法包括:

[0063] a) 向受试者施用约30mg至约50mg的化合物(1),每天一次,持续约14天:



[0065] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

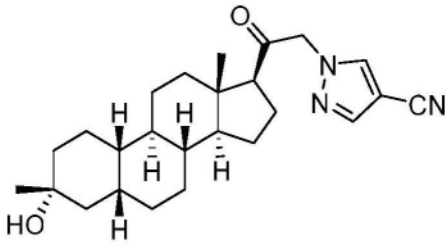
[0066] b) 将在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;以及

[0067] c) 如果在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量。

[0068] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法,该方法包括:

[0069] a) 以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量向受试者施用化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天:

[0070]



化合物(1)

[0071] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

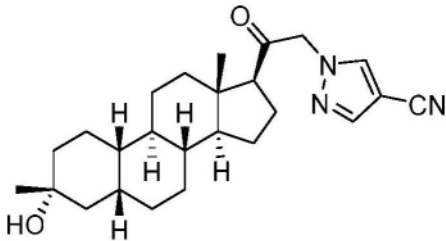
[0072] b) 将在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;以及

[0073] c) 如果在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量。

[0074] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括:

[0075] a) 向受试者施用约30mg至约50mg的化合物(1),每天一次,持续约14天:

[0076]



化合物(1)

[0077] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

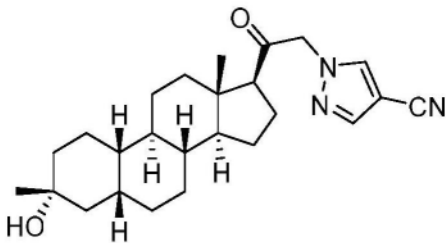
[0078] b) 将在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;以及

[0079] c) 如果在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量。

[0080] 在一个方面,本公开提供了在人类女性中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括:

[0081] a) 以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量向受试者施用化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天:

[0082]



化合物(1)

[0083] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

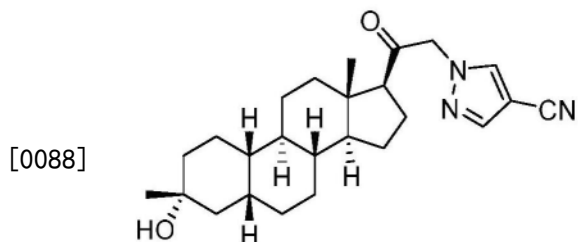
[0084] b) 将在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量

进行比较;以及

[0085] c) 如果在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量。

[0086] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法,该方法包括:

[0087] a) 向受试者施用药约30mg至约50mg的化合物(1),每天一次,持续约14天:



化合物(1)

[0089] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

[0090] b) 收集并测试受试者的母乳样品以确定母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量;

[0091] c) 将步骤b)中确定的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

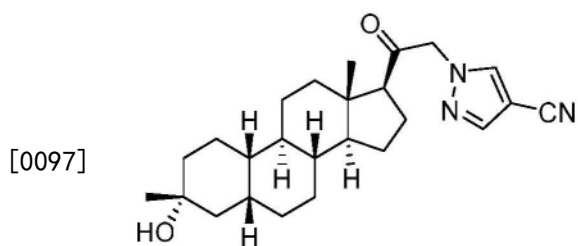
[0092] d) 监测儿童的异常行为;

[0093] e) 如果步骤b)中确定的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量;以及

[0094] f) 在治疗期的持续时间每天重复步骤a) - e)。

[0095] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法,该方法包括:

[0096] a) 以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量向受试者施用化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天:



化合物(1)

[0098] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

[0099] b) 收集并测试受试者的母乳样品以确定母乳中化合物(1)的药学上可接受的盐的相对婴儿剂量;

[0100] c) 将步骤b)中确定的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

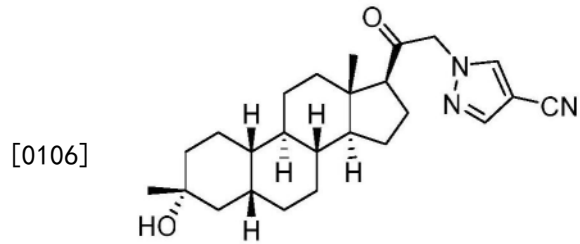
[0101] d) 监测儿童的异常行为;

[0102] e) 如果步骤b)中确定的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量;以及

[0103] f) 在治疗期的持续时间每天重复步骤a) - e)。

[0104] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括:

[0105] a) 向受试者施用约30mg至约50mg的化合物(1),每天一次,持续约14天:



化合物(1)

[0107] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

[0108] b) 收集并测试受试者的母乳样品以确定母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量;

[0109] c) 将步骤b)中确定的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

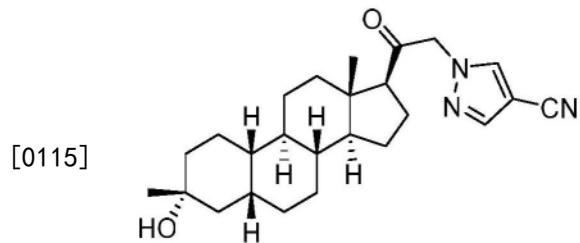
[0110] d) 监测儿童的异常行为;

[0111] e) 如果步骤b)中确定的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量;以及

[0112] f) 在治疗期的持续时间每天重复步骤a) - e)。

[0113] 一方面,本公开提供了在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括:

[0114] a) 以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量向受试者施用化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天:



化合物(1)

[0116] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

[0117] b) 收集并测试受试者的母乳样品以确定母乳中化合物(1)的药学上可接受的盐的相对婴儿剂量;

[0118] c) 将步骤b)中确定的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

[0119] d) 监测儿童的异常行为;

[0120] e) 如果步骤b)中确定的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量;以及

[0121] f) 在治疗期的持续时间每天重复步骤a) - e)。

[0122] 在一些实施方案中,PPD是伴有焦虑升高的PPD。在一些实施方案中,MDD是伴有焦虑升高的MDD。

[0123] 在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用,或化合物(1)的药学上可接

受的盐以约50mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用,或化合物(1)的药学上可接受的盐以约40mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用,或化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg游离碱化合物的剂量当量施用。

[0124] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐口服、肠胃外、皮内、鞘内、肌内、皮下、阴道、经颊、舌下、直肠、局部、作为吸入剂、鼻内或经皮施用。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐是口服施用的。

[0125] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐与食物一起施用。

[0126] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐在晚上施用,每天一次。

[0127] 在一些实施方案中,受试者未接受过治疗。

[0128] 在一些实施方案中,受试者在治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少30天或至少60天。

[0129] 在一些实施方案中,该方法进一步包括施用第二治疗剂。

[0130] 在一些实施方案中,在初始治疗期完成后,向受试者重新施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,以响应抑郁症症状的复发。在一些实施方案中,在初始治疗期的最后一次剂量与重新施用的第一次剂量之间存在至少6周的间隔。

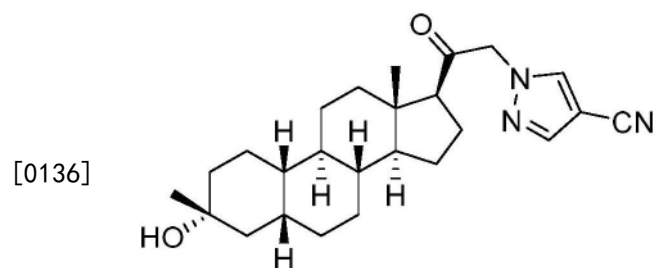
[0131] 在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量(RID)最多为向受试者施用的每日剂量的约0.5%。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量(RID)最多为向受试者施用的每日剂量的约0.4%。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量(RID)最多为向受试者施用的每日剂量的约0.357%。

[0132] 在一些实施方案中,异常行为选自急躁、易激惹、昏睡、睡过头、喂养不良和体重增长不良。

[0133] 发明详述

[0134] I. 定义

[0135] 如本文所用,“化合物(1)”是指具有下式(或结构)的化合物:



化合物(1)。

[0137] 化合物(1)也称为zuranolone, 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(4-氰基吡唑-1-基)-5 β -19-去甲孕烷-20-酮,其IUPAC名称:1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊烷并[a]菲-17-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(CAS注册号1632051-40-1)。化学合成化合物(1)的方法,在美国专利号9,512,165和PCT申请公开号W0 2014/169833中描述;上述申请的全部内容通过引用整体并入本文。化合物(1)的几种结晶

形式和制备所述形式的方法在美国专利号11,236,121;美国专利申请公开号US2019/0177359;和PCT申请公开号W0 2018/039378中描述;上述申请的全部内容通过引用整体并入本文。化合物(1)的药物组合物和制备所述组合物的方法在PCT申请公开号W0 2022/020363A9中和在美国申请号17/579,541中描述;上述申请的全部内容每一项都通过引用整体并入本文。

[0138] 化合物(1)是神经活性类固醇,已被证明是靶向突触和突触外GABAA受体的GABAA受体的正变构调节剂。作为GABAA受体的正变构调节剂,化合物(1)用作治疗剂以治疗CNS相关障碍(例如抑郁症、产后抑郁症和重度抑郁障碍)以及治疗神经系统病症(例如特发性震颤、癫痫和帕金森病)。

[0139] 如本文所用,“结晶”指的是具有明确的3维结构顺序的给定化学实体的固体相。原子、离子和/或分子以规则的、周期性的方式在重复的3维晶格内排列。在不同的实施方案中,结晶材料可包含一种或多种离散的结晶形式。

[0140] 如本文所用,术语“结晶形式”、“结晶固体形式”、“晶体形式”、“固体形式”和相关术语指的是包含给定物质(例如,化合物(1))的结晶变体,包括单-组分晶体形式和多组分晶体形式,并且包括但不限于多晶型物、溶剂化物、水合物和盐。

[0141] 术语“基本上结晶”指的是可以是至少特定重量百分比结晶的形式。特定重量百分比可包括70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或在70%到100%之间的任何百分比。在一些实施方案中,结晶度的特定重量百分比为至少90%。在一些实施方案中,结晶度的特定重量百分比为至少95%。在一些实施方案中,化合物(1)可以是本文描述的任何结晶形式(例如,结晶形式A和C)和/或PCT申请公开号W0 2018/039378的基本上结晶的样品;上述申请的全部内容通过引用整体并入本文。

[0142] 术语“基本上纯的”涉及特定结晶形式(例如,化合物(1)的结晶形式)的组合物,该形式可以是至少特定重量百分比的不含杂质和/或其他的固体形式。特定重量百分比可包括70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或在70%到100%之间的任何百分比。在一些实施方案中,化合物(1)可以是本文描述的任何结晶形式(例如结晶形式A和C)的基本上纯的样品。在一些实施方案中,化合物(1)可以是基本上纯的形式A。在一些实施方案中,化合物(1)可以是基本上纯的形式C。

[0143] 如本文所用,“XRPD”指的是X射线粉末衍射。XRPD图谱是在x轴上绘制2 θ (衍射角),并在y轴上绘制强度的x-y图。这些是可用于表征结晶材料的衍射峰。衍射峰通常通过它们在x轴上的位置而不是y轴上的衍射峰强度来表示和提及,因为衍射峰强度可能对样品方向特别敏感(参见Pharmaceutical Analysis, Lee&Web, pp.255-257(2003))。因此,本领域技术人员通常不使用强度来表征结晶材料。与任何数据测量一样,在XRPD数据中可能存在可变性。除了在衍射峰强度中的可变性之外,衍射峰在x轴上的位置也可能存在可变性。然而,当出于表征目的报导衍射峰的位置时,通常可以解释这种可变性。衍射峰沿x轴位置的这种可变性可能来自几个来源。一种这样的来源可以是样品制备。在不同条件下制备的相同结晶材料的样品可能会产生略有不同的衍射图。例如颗粒大小、水分含量、溶剂含量、温度和方向等因素都可能影响样品如何衍射X射线。可变性的另一个来源来自仪器参数。不同的X射线粉末衍射仪使用不同的参数进行操作,并且可能导致来自同一结晶材料的衍射图略有

不同。同样,不同的软件包处理XRPD数据也不同,并且这也可能导致可变性。这些和其他可变性来源是本领域普通技术人员已知的。由于此类可变性来源,每个X射线衍射峰的值可以在之前用术语“约”或继续用适当范围定义实验可变性(例如 $\pm 0.1^\circ$ 、 $\pm 0.2^\circ$ 、 $\pm 0.3^\circ$ 、 $\pm 0.4^\circ$ 、 $\pm 0.5^\circ$ 等)。

[0144] 当术语“特征峰”指的是给定化学实体的结晶形式(例如,化合物(1)的结晶形式)的XRPD图谱中的峰时,其指的是特定衍射峰的集合,其值跨越 2θ 值(例如, 0° 至 40°)的范围,这些特定衍射峰作为一个整体是该特定结晶形式独有的。

[0145] “药学上可接受的”是指经联邦或州政府监管机构或美国以外国家的相应机构批准或可批准的,或在美國药典或其他普遍认可的药典中列出的用于动物的,并且更具体地,在人类中。

[0146] “药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,其在药学上可接受并且具有该母体化合物的所需药理活性。特别地,这种盐是无毒的,可以是无机的或有机酸加成盐和碱加成盐。具体而言,这类盐包括:(1)酸加成盐,与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成;或与有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羧萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、己二烯二酸等形成;或(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子取代时形成的盐,例如碱金属离子、碱土离子或铝离子;或与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺等配位。盐还包括,仅作为示例,钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等盐;当化合物含有基本官能团时,无毒的有机或无机酸盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、醋酸盐、马来酸盐、草酸盐等。术语“药学上可接受的阳离子”是指酸性官能团的可接受的阳离子反离子。这些阳离子的实例有钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵阳离子等。参见,例如,Berge, et al., J.Pharm.Sci. (1977)66(1):1-79。

[0147] 化学元素根据元素周期表(CAS版本,化学和物理手册,75ili版,内封面)来识别,并且通常如其中描述的定义特定官能团。此外,有机化学的一般原则以及特定的功能部分和反应性在Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5ili Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987中描述。

[0148] 当在定量值之前使用术语“约”时,本发明还包括具体定量值本身,除非另有特别说明。如本文所用,术语“约”指的是从标称值开始 $\pm 10\%$ 的变化,除非另有说明或推断。

[0149] 如本文所用,“儿童”是年龄在18岁以下的人。在一些实施方案中,儿童是年龄为0至18岁、或0至5岁、或0至4岁、或0至3岁、或0至2岁、或0至18个月、或0至12个月、或0至6个月的人类。在一些实施方案中,儿童是年龄为0至18个月的人类。在一些实施方案中,儿童是年龄为0至12个月的人类。在一些实施方案中,儿童是年龄为0至6个月的人类。

[0150] 术语“疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换使用。

[0151] 如本文所用,术语“剂量当量”是指生物等效的剂量。例如,对于50mg剂量的化合物(1),化合物(1)的药学上可接受的盐的剂量当量是为50mg剂量的化合物(1)的游离碱提供生物等效剂量的所需的药学上可接受的盐的量(按重量计)。

[0152] 如本文所用,化合物(或其药学上可接受的盐)的“有效量”指的是足以引发期望的生物响应(例如,治疗CNS相关障碍,例如抑郁症,例如产后抑郁症(PPD)、重度抑郁障碍(MDD)、或伴有焦虑升高的产后抑郁症,或伴有焦虑升高的重度抑郁障碍(MDD))的量。如本领域普通技术人员所理解的,本发明的化合物(或其药学上可接受的盐)的有效量可以根据诸如期望的生物终点、化合物的药代动力学、正在治疗的疾病、施用方式以及受试者的年龄、体重、健康和状况等因素而变化。有效量包括治疗性和预防性治疗。

[0153] 如本文所用,“间歇给药方案”是一种给药方案,其中将化合物或包含化合物的组合物施用给受试者一段有限的时间以响应障碍的诊断或其症状(例如,抑郁症的诊断或症状或重度抑郁障碍的发作)。在一些实施方案中,重度抑郁障碍是中度的重度抑郁障碍。在一些实施方案中,重度抑郁障碍是严重的重度抑郁障碍。在一些实施方案中,将化合物配制为单独的剂量单位,每个单位包含化合物(1)和一种或多种合适的药物赋形剂。在一些实施方案中,间歇给药方案具有多周的持续时间,例如约8周。与本文定义的长期施用相反,化合物的间歇给药发生在有限的时间段内,例如从约2周至约8周,以响应障碍(例如抑郁症或其症状)的诊断或复发。在一些实施方案中,间歇给药在多周内例如从约2周至约6周,每天发生一次。在一个实施方案中,间歇给药具有两周的持续时间。在一些实施方案中,向受试者施用多于一种间歇给药方案,但不超过3种间歇给药方案,例如在12个月的时期内施用两种或更多种间歇方案。

[0154] 如本文所用,术语“调节”指的是GABAA受体功能的抑制或增强。“调节剂”(例如调节GABAA受体功能的化合物或其药学上可接受的盐)可以是例如GABA_A受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂。

[0155] “伴有焦虑升高(elevated anxiety)的MDD”或“伴有焦虑痛苦的MDD”可互换使用,并且指的是将焦虑升高作为他们抑郁症的症状的患有MDD的受试者。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于基线时(例如,在施用化合物(1)或其药学上可接受的盐之前)至少7的HAM-D焦虑/躯体化分量表得分。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于基线时(例如,在施用化合物(1)或其药学上可接受的盐之前)至少17的HAM-A总得分。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于基线时至少18的HAM-A总得分。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于基线时至少20的HAM-A总得分。“伴有焦虑升高的PPD”或“伴有焦虑痛苦的PPD”可以互换使用,并且指的是将焦虑升高作为他们的抑郁症的症状的患有PPD的受试者。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于基线时(例如,在施用化合物(1)或其药学上可接受的盐之前)至少7的HAM-D焦虑/躯体化分量表得分。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于基线时(例如,在施用化合物(1)或其药学上可接受的盐之前)至少17的HAM-A总得分。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于基线时至少18的HAM-A总得分。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于基线时至少20的HAM-A总得分。

[0156] 在其他实施方案中,“焦虑升高”的特征在于基于HAM-A焦虑项目和躯体项目的

HAM-A得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于基于HAM-A焦虑项目的HAM-A得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于基于以下HAM-D项目的HAM-D得分：精神焦虑、躯体焦虑、GI躯体症状和/或一般躯体症状。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于基于以下HAM-D项目的HAM-D得分：精神焦虑。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的躯体症状的项目的HAM-D得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的焦虑症状的项目的HAM-D得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的躯体症状的项目的HAM-D焦虑/躯体化分量表得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的焦虑症状的项目的HAM-D焦虑/躯体化分量表得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的躯体症状的项目的MADRS得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的焦虑症状的项目的MADRS得分。

[0157] 如本文所用，并且除非另有说明，化合物(或其药学上可接受的盐)的“治疗有效量”是足以在疾病、障碍或病症的治疗中提供治疗益处，或延迟或最小化与疾病、障碍或病症相关的一种或多种症状的量。化合物(或其药学上可接受的盐)的治疗有效量是指单独或与其他疗法组合的治疗剂的量，其在疾病、障碍或病症的治疗中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可包括改善总体治疗、减少或避免疾病或病症的症状或起因、或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0158] 在替代的实施方案中，本公开考虑在受试者开始患有特定疾病、障碍或病症之前施用化合物(1)或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物作为预防。如本文所用并且除非另有说明，化合物的“预防性的有效量”是足以预防疾病、障碍或病症、或与疾病、障碍或病症相关的一种或多种症状、或预防其复发的量。化合物的预防性的有效量是指单独或与其他药剂组合的治疗剂的量，其在预防疾病、障碍或病症中提供预防性的益处。术语“预防性的有效量”可包括改善整体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0159] 如本文所用，“固体剂型”是指固体形式的药物剂量，例如片剂、胶囊、颗粒剂、粉末、小袋、可重构粉末、干粉吸入器和咀嚼剂。

[0160] “受试者”还可以是怀孕、即将分娩或已经分娩的人类女性(例如，任何年龄组的女性)。术语“人类”、“患者”和“受试者”在本文中可互换使用。

[0161] 如本文所用，除非另有说明，术语“治疗(treat)”，“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”考虑在受试者患有特定的疾病、障碍或病症时发生的动作，该动作降低了疾病、障碍或病症(或其任何症状)的严重程度，或阻碍或减缓了疾病、障碍或病症的进展(“治疗性治疗”)，并且还考虑在受试者开始患有特定的疾病、障碍或病症之前发生的预防动作。

[0162] 如本文所用，“未接受过治疗(treatment naïve)”是指在当前抑郁发作中先前未曾用另外的抗抑郁药治疗过的受试者。“未接受过治疗”还指在治疗开始前(例如，第1天)至少30天内或在开始治疗前(例如，第1天)至少60天内未服用任何抗抑郁药的受试者。在一些实施方案中，未接受过治疗的受试者在治疗开始前至少30天内未服用任何抗抑郁药。在一些实施方案中，未接受过治疗的受试者在开始治疗前至少60天内未服用任何抗抑郁药。

[0163] 如本文所用，术语“单位剂型”被定义为涉及向受试者施用化合物(1)的形式。在一些实施方案中，单位剂型可以是例如丸剂、胶囊或片剂。在一些实施方案中，单位剂型是胶囊。在一些实施方案中，在本公开中有用的单位剂型中化合物(1)的典型量为约10mg至约

100mg、约20mg至约55mg、或约30mg至约50mg (例如约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg或约55mg)。

[0164] 在一些实施方案中,单位剂型包含约30mg的化合物(1)并且为胶囊形式。在一些实施方案中,单位剂型包含约50mg的化合物(1)并且为胶囊形式。在一些实施方案中,单位剂型包含约40mg的化合物(1)并且为胶囊形式。在一些实施方案中,单位剂型包含约45mg的化合物(1)并且为胶囊形式。在一些实施方案中,单位剂型包含约20mg的化合物(1)并且为胶囊形式。在一些实施方案中,单位剂型包含约10mg的化合物(1)并且为胶囊形式。在一些实施方案中,单位剂型包含约15mg的化合物(1)并且为胶囊形式。在一些实施方案中,单位剂型包含约25mg的化合物(1)并且为胶囊形式。在一些实施方案中,将包含约30mg或45mg的化合物(1)的一个或多个胶囊向受试者施用,每天一次。在一些实施方案中,三个胶囊一起包含30mg的化合物(1)。在一些实施方案中,三个胶囊一起包含45mg的化合物(1)。

[0165] 在一些实施方案中,施用化合物(1)改善认知功能。在一些实施方案中,认知功能是指脑力劳动和功能的集合,包括但不限于:记忆(例如,语义、情景、程序化、启动或工作);方向;语言;解决问题;视觉感知、构建和整合;规划;组织能力;选择性注意;抑制控制;以及精神上操纵信息的能力。在一个实施方案中,认知功能是选自记忆(例如,语义、情景、程序化、启动或工作);方向;语言;解决问题;视觉感知、构建和整合;规划;组织能力;选择性注意;抑制控制;以及精神上操纵信息中的一种或多种。认知功能的测量包括被设计以测量以下的评估工具,例如:(a)一般智力,(b)非语言智力,(c)成就,(d)注意力/执行功能,(e)记忆和学习,(f)视觉-运动和运动功能以及(g)语言。

[0166] 认知功能的任何变化(例如,随着时间的推移或通过治疗)都可以通过在两个或多个时间点使用这些得到确认的测试中的一项或多项并比较结果来监测。本文中所指的短语“改善认知功能”是指受试者进行象征性操作(例如感知、记忆、创造心智图像、思维清晰、意识到、推理、思考或判断)的能力的积极变化。可以在两个或多个时刻使用上述测试的任何一个来测量积极变化,例如,第一个时刻测量基线认知功能,第二个时刻测量一段时间后的认知功能(其中可能已经施用了治疗)。

[0167] II. 治疗方法

[0168] 产后抑郁症(PPD)

[0169] 一方面,本公开涉及在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法。在一些实施方案中,PPD是伴有焦虑升高的PPD。

[0170] 产后抑郁症(PPD),也称为分娩后抑郁症,是一种与分娩相关的情绪障碍。产后抑郁症(PPD)是本领域众所周知的。

[0171] 分娩后抑郁症(PND)也称为产后抑郁症(PPD),是指在分娩后影响女性的一种临床抑郁症。症状可包括悲伤、疲劳、睡眠和饮食习惯改变、性欲降低、哭泣发作、焦虑和易激惹。在一个实施方案中,PND是治疗抵抗性抑郁症。在一种实施方案中,PND是难治性抑郁症。

[0172] 在一个实施方案中,患有PND的受试者在怀孕期间还经历了抑郁症或抑郁症的症状。这种抑郁症可以称为围产期抑郁症。在一个实施方案中,经历围产期抑郁症的受试者经历PND的风险增加。

[0173] PPD被认为是产褥期发生的最常见的精神疾病(O'Hara MW,Wisner KL.Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.2014;28(1):3-12);并且它可能在妊娠晚期(third

trimester) 期间或在分娩后发生。如果不治疗,PPD可能会对女性及其家庭带来毁灭性的后果。在一些实施方案中,PPD的特征在于母亲由于悲伤和抑郁情绪、对日常活动失去兴趣、饮食和睡眠习惯改变、疲劳和能量减少、无法集中注意力以及无价值感、羞耻感或者愧疚感而导致的显著功能损伤。产后抑郁症还会带来自杀风险增加,这是发达国家产妇在分娩后死亡的主要原因。

[0174] 专业健康组织在他们对PPD开始的定义方面不同。例如,美国精神病学协会将PPD描述为在怀孕期间或在分娩的4周内开始(DSM-5)。美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists)将PPD描述为在怀孕期间或在产后12个月内开始(ACOG于2021年12月更新)。世界卫生组织将PPD描述为在产后12个月内开始(国际疾病分类第10版(ICD-10))。因此,在一些实施方案中,通过本文描述的方法治疗的PPD的诊断可以如DSM-5所定义来表征。在一些实施方案中,通过本文描述的方法治疗的PPD的诊断可以如ACOG所定义来表征。在一些实施方案中,通过本文描述的方法治疗的PPD的诊断可以如ICD-10所定义来表征。

[0175] 在一些实施方案中,通过本文描述的方法治疗的PPD的诊断可以如精神障碍诊断和统计手册第五版(DSM-5)所定义来表征,其作为伴有围产期开始的MDD,如下所述。

[0176] 抑郁障碍

[0177] 抑郁障碍包括破坏性情绪调节异常障碍、重度抑郁障碍(包括重度抑郁发作)、持续性抑郁障碍(心境恶劣)、月经前焦躁障碍、物质/药物诱发的抑郁障碍、由于另一种医疗状况引起的抑郁障碍、其他特定的抑郁障碍、和未明确的抑郁障碍。所有这些障碍的共同特征是存在悲伤、空虚或烦躁的情绪,并伴随显著影响个体能力至功能的躯体和认知变化。它们之间的不同之处是持续时间、时机或推测的病因的问题。

[0178] 重度抑郁障碍代表了在这组障碍中的典型病症。其特点是在至少两周的持续时间(尽管大多数发作持续时间相当长)离散发作,涉及情感、认知和植物神经功能的明显变化以及在发作之间缓解。重度抑郁障碍的离散发作可被称为“重度抑郁发作”或“抑郁发作”。

[0179] 重度抑郁障碍(MDD)

[0180] 在一些实施方案中,MDD也称为抑郁症或临床抑郁症,并且它是导致持续的悲伤感和兴趣丧失的情绪障碍。

[0181] 在一些实施方案中,根据DSM-5定义和诊断MDD,例如,根据标准A诊断MDD,如下所述。

[0182] 标准A。在相同的两周时期内出现以下症状中的五种(或更多),并且表示从之前的功能开始变化;至少一种症状是(1)抑郁情绪或(2)失去兴趣或快乐。

[0183] 1. 一天中的大部分时间,几乎每天,抑郁情绪,如通过主观报告(例如,感到悲伤、空虚、绝望)或由其他人观察到的(例如,看起来含泪的)(注:在儿童和青少年中,可能是烦躁的情绪)所表明的。

[0184] 2. 一天中的大部分时间,几乎每天对所有或几乎所有活动的兴趣或乐趣显著地减弱(如主观描述或观察所示)。

[0185] 3. 当不节食时体重显著地减轻或体重增加(例如,在一个月体内重变化超过5%),或食欲几乎每天减少或增加(注:在儿童中,考虑未能达到预期体重增加。)

[0186] 4. 几乎每天都会失眠或嗜睡。

[0187] 5.几乎每天都会精神运动性激躁或迟缓(其他人可以观察到,而不仅仅是不安或放慢的主观感觉)。

[0188] 6.几乎每天都会疲劳或乏力。

[0189] 7.几乎每天都会感到无价值或过度或不适当的内疚感(这可能是妄想)(不仅仅是自责或对生病感到内疚)。

[0190] 8.几乎每天都思考或集中注意力的能力下降,或优柔寡断(无论是主观描述还是其他人观察到的)。

[0191] 9.反复出现死亡念头(不仅仅是对死亡的恐惧)、反复出现没有具体计划的自杀意念、自杀企图或具体的自杀计划。

[0192] 下面描述的标准B-E是MDD的附加描述,并且可以考虑用于描述或诊断MDD,但不是必需的。

[0193] 标准B.这些症状会导致临床上显著的痛苦或在社交、职业或其他重要功能领域中的损害。

[0194] 标准C.该发作不归因于物质的生理效应或其他医疗状况。

[0195] 标准A-C可以代表重度抑郁发作。

[0196] 标准D.重度抑郁发作的发生不能用情感性分裂障碍、精神分裂症、精神分裂症样障碍、妄想性障碍或其他特定和未特定的精神分裂症谱系和其他精神病性障碍来更好地解释。

[0197] 标准E.从未出现过躁狂发作或轻躁狂发作。

[0198] 在一些实施方案中,重度抑郁发作(MDE)是以上述症状为特征的时期。

[0199] 在一些实施方案中,MDD是临床疗程,其特征在于受试者的一次或多次重度抑郁发作(MDE)。

[0200] 在一些实施方案中,根据如上所述的标准A-C诊断MDD。在一些实施方案中,根据如上所述的标准A-E诊断MDD。

[0201] 诊断特征

[0202] 重度抑郁障碍的标准症状几乎每天都必须出现才能被视为存在,但体重变化和自杀意念除外。除了几乎每天都存在之外,抑郁情绪还必须在一天的大部分时间都存在。通常失眠或疲劳是主诉,并且未能探查到的伴随的抑郁症状将导致诊断不足。悲伤可能一开始被否认,但可能通过面谈引出或从面部表情和举止推断出来。对于专注于躯体不适的个体,临床医生应确定该不适带来的痛苦是否与具体的抑郁症状相关。在大部分病例中都存在疲劳和睡眠障碍;精神运动性障碍不太常见,但表明总体严重程度更高,正如妄想或近妄想内疚的存在。

[0203] 重度抑郁发作的基本特征是持续至少两周的时期,在此期间要么情绪低落,要么对几乎所有活动失去兴趣或快乐(上述标准A)。在儿童和青少年中,情绪可能是烦躁而不是悲伤。个人还必须经历至少四种额外症状,这些症状来自包括食欲或体重、睡眠和精神运动性活动的变化;能量减少;无价值或内疚的感觉;难以思考、集中注意力或做出决定;或反复出现死亡想法或自杀意念或自杀计划或企图。要算作重度抑郁发作,症状必须是新出现的,或者与患者发作前的状态相比明显恶化。这些症状必须持续一天的大部分时间,几乎每天,持续至少连续两周。该发作必须伴有临床上显著的痛苦或在社交、职业或其他重要功能领

域中的损害。对于一些轻度发作的个体,功能可能看起来正常,但需要显著地增加努力。

[0204] 睡眠障碍可能表现为睡眠困难或睡眠过度(标准A4)的形式。当存在失眠时,其通常表现为中期失眠(例如,在夜间醒来,然后难以再入睡)或末期失眠(例如,过早醒来且无法再入睡)的形式。初期失眠(例如入睡困难)也可能发生。存在睡眠过度(嗜睡)的个人可能会经历夜间睡眠延长发作或白天睡眠增加。有时,个人寻求治疗的原因是睡眠受到干扰。

[0205] 伴有围产期开始(根据DSM-5抑郁障碍说明符)

[0206] 该说明符可应用于当前或如果当前不满足重度抑郁发作的全部标准,则如果情绪症状的开始发生在妊娠期间或分娩后4周内,则可应用于最近一次的重度抑郁的发作。

[0207] 情绪发作可能在妊娠期间或产后开始。尽管根据产后随访时期的不同,估计也有所不同,但3%至6%的女性会在妊娠期间或分娩后几周或几个月内经历重度抑郁发作的开始。百分之五十的“产后”重度抑郁障碍实际上是在分娩前开始的。因此,这些发作统称为围产期发作。患有围产期重度抑郁发作的女性往往会具有严重的焦虑甚至惊恐发作。前瞻性研究表明,怀孕期间的情绪和焦虑症状以及“产后忧郁”会增加产后重度抑郁障碍发作的风险。围产期开始的情绪发作可以伴有或不伴有精神病特征。杀婴最常与产后精神病发作相关,其特征是命令幻觉杀死婴儿或妄想婴儿被附身,但精神病症状也可能出现在没有这种特定妄想或幻觉的严重产后情绪发作中。

[0208] 在一些实施方案中,通过本文所描述的方法治疗的伴有焦虑升高的PPD的诊断可以如精神障碍诊断和统计手册第五版(DSM-5)所定义来表征,这是伴有围产期开始以及伴有焦虑痛苦说明符的MDD,如下所述。

[0209] 伴有焦虑升高/焦虑痛苦(根据DSM-5抑郁障碍说明符)

[0210] DSM-5将“焦虑痛苦”说明符定义为在重性抑郁发作(MDD)或持续性抑郁障碍(心境恶劣)的大部分日子期间,至少存在两种以下症状:

[0211] 1.感到紧张不安(keyed up)或紧张(tense)。

[0212] 2.感觉异常浮躁。

[0213] 3.因为担心而难以专心。

[0214] 4.害怕会发生可怕的事情。

[0215] 5.感觉个人可能会失去对他自己或她自己的控制。

[0216] 严重性定义为:

[0217] 轻度:两种症状。

[0218] 中度:三种症状。

[0219] 中度至重度:四或五种症状。

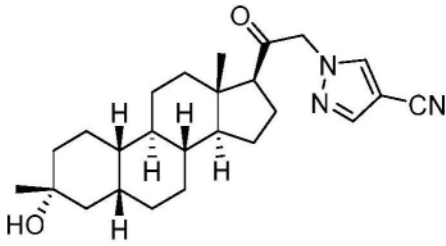
[0220] 重度:四或五种症状并伴有运动性激躁。

[0221] 在初级保健和专业心理健康机构中,焦虑痛苦已被认为是双相情感障碍和重度抑郁障碍的突出特征。高水平的焦虑与更高的自杀风险、更长的疾病持续时间以及更大的治疗无反应可能性相关。

[0222] 在一些实施方案中,PPD是伴有围产期开始的MDD。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD是伴有围产期发作、伴有焦虑痛苦的MDD。

[0223] 因此,本公开的一个方面涉及在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的化合物(1):

[0224]

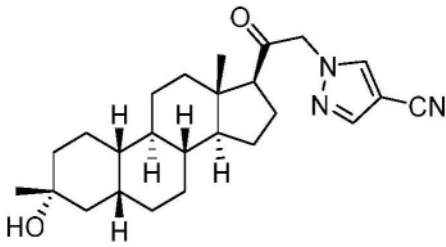


化合物(1),

[0225] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0226] 本公开的另一方面涉及在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症 (PPD) 的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的化合物 (1) 的药学上可接受的盐:

[0227]

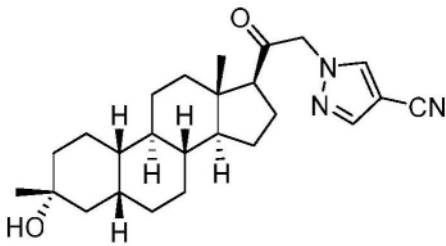


化合物(1),

[0228] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0229] 本公开的另一方面涉及在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗伴有焦虑升高的产后抑郁症 (PPD) 的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物 (1) :

[0230]

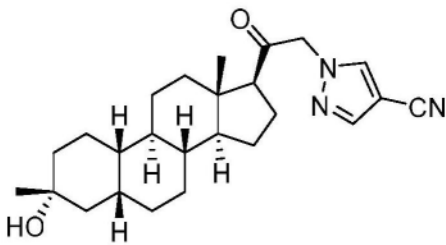


化合物(1),

[0231] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0232] 本公开的另一方面涉及在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗伴有焦虑升高的产后抑郁症 (PPD) 的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物 (1) 的药学上可接受的盐:

[0233]



化合物(1),

[0234] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0235] 在一些实施方案中,受试者母乳喂养婴儿每天至少1次。在另一个实施方案中,受

试者母乳喂养婴儿每天至少2次。在另一个实施方案中,受试者母乳喂养婴儿每天至少3次。在另一个实施方案中,受试者母乳喂养婴儿每天至少4、5、6、7、8、9、10、11或12次。

[0236] 在一些实施方案中,治疗期为约2周或约14天。在一些实施方案中,治疗期为约2周。在一些实施方案中,治疗期为约14天。

[0237] 在一些实施方案中,施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天或约2周。在一些实施方案中,施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天。在一些实施方案中,施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约2周。

[0238] 在一些实施方案中,化合物(1)以约10mg至约100mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约15mg至约75mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg至约60mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg至约55mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg至约50mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约45mg至约55mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg或约60mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用。

[0239] 在一些实施方案中,化合物(1)以约10mg至约100mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约15mg至约75mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg至约60mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg至约55mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg至约50mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约45mg至约55mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg或约60mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用,每天一次。

[0240] 在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg至约55mg的剂量施用,每天一次,持续约2周或约14天。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg至约50mg的剂量施用,每天一次,持续约2周或约14天。在一些实施方案中,化合物(1)以约45mg至约55mg的剂量施用,每天一次,持续约2周或约14天。在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用,每天一次,持续少于2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用,每天一次,持续约2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用,每天一次,持续约14天。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用,每天一次,持续少于2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用,每天一次,持续约2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用,每天一次,持续约14天。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用,每天一次,持续少于2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用,每天一次,持续约2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用,每天一次,持续约14天。

[0241] 在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约10mg至约100mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约15mg至约75mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以

一次,持续约14天。

[0244] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐口服、肠胃外、皮内、鞘内、肌内、皮下、阴道、经颊、舌下、直肠、局部、作为吸入剂、鼻内或经皮施用。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐是口服施用的。

[0245] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐长期地施用。

[0246] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐在一个或多个胶囊中施用。在一些实施方案中,治疗有效量通过两个胶囊施用。在一些实施方案中,治疗有效量通过三个胶囊施用。

[0247] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐与食物一起施用。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐与含脂肪食物一起施用。含脂肪食物的实例包括坚果、花生酱、鳄梨、鸡蛋和奶酪。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐在晚上与含脂肪食物一起施用(例如,在含有脂肪的晚餐后1小时内,或与含脂肪零食一起施用)。

[0248] 在一些实施方案中,在晚上向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不迟于患者睡觉前1小时向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不迟于患者睡觉前15分钟向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在晚上向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次。在一些实施方案中,在不迟于患者睡觉前1小时向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次。在一些实施方案中,在不迟于患者睡觉前15分钟向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次。

[0249] 在一些实施方案中,化合物(1)是结晶形式。在一些实施方案中,化合物(1)的结晶形式是在PCT申请公开号W0 2018/039378中公开的任何结晶形式;上述申请的全部内容通过引用整体并入本文。

[0250] 在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在9.7至10.1°2 θ 之间且包括端值、在11.6至12.0°2 θ 之间且包括端值、在13.2至13.6°2 θ 之间且包括端值、在14.2至14.6°2 θ 之间且包括端值、在14.6至15.0°2 θ 之间且包括端值、在16.8至17.2°2 θ 之间且包括端值、在20.5至20.9°2 θ 之间且包括端值、在21.3至21.7°2 θ 之间且包括端值、在21.4至21.8°2 θ 之间且包括端值、以及在22.4至22.8°2 θ 之间且包括端值。在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在9.7至10.1°2 θ 之间且包括端值,在14.6至15.0°2 θ 之间且包括端值、在16.8至17.2°2 θ 之间且包括端值、在20.5至20.9°2 θ 之间且包括端值、以及在21.3至21.7°2 θ 之间且包括端值。

[0251] 在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在9.3至9.7°2 θ 之间且包括端值、在10.6至11.0°2 θ 之间且包括端值、在13.0至13.4°2 θ 之间且包括端值、在14.7至15.1°2 θ 之间且包括端值、在15.8至16.2°2 θ 之间且包括端值、在18.1至18.5°2 θ 之间且包括端值、在18.7至19.1°2 θ 之间且包括端值、在20.9至21.3°2 θ 之间且包括端值、在21.4至21.8°2 θ 之间且包括端值、以及在23.3至23.7°2 θ 之间且包括端值。在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在9.3至9.7°2 θ 之间且包括端值、在10.6至11.0°2 θ 之间且包括端值、在13.0至13.4°2 θ 之间且包括端值、在18.7至

19.1°20之间且包括端值、以及在21.4至21.8°20之间且包括端值。

[0252] 在一些实施方案中,化合物(1)的结晶形式包含两种或更多种结晶形式的混合物。

[0253] 在一些实施方案中,受试者未接受过治疗。在一些实施方案中,受试者在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前的至少30天内未接受任何抗抑郁药治疗。在一些实施方案中,受试者在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前的至少60天内未接受任何抗抑郁药治疗。

[0254] 在一些实施方案中,受试者在治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少30天或至少60天。在一些实施方案中,受试者在治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少30天。在一些实施方案中,受试者在治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少60天。

[0255] 在一些实施方案中,监测受试者的母乳以确定母乳中化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐的相对婴儿剂量(RID),并调整化合物(1)的每日剂量以产生小于最大相对婴儿剂量(RID)的剂量。RID估计婴儿通过母乳的药物暴露。RID使用已知的母乳浓度,并将其与婴儿治疗剂量或当婴儿剂量尚未确定时与体重调整的产妇剂量进行比较。通常,当相对婴儿剂量<10%时,母乳喂养被认为是可以接受的。额外的考虑因素包括妊娠和婴儿的出生后年龄、实际摄入的母乳量(出生的头几天和断奶时较少)、特定产妇药物的特性、婴儿的医疗状况以及婴儿正在接受的治疗药物。

[0256] 在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量(RID)最多为向受试者施用的每日剂量的约0.5%。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量(RID)最多为向受试者施用的每日剂量的约0.4%。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量(RID)最多为向受试者施用的每日剂量的约0.357%。

[0257] 在一些实施方案中,监测儿童的异常行为。在一些实施方案中,异常行为选自急躁、易激惹、昏睡、睡过头、喂养不良和体重增长不良。

[0258] 在一些实施方案中,如果相对婴儿剂量高于最大相对婴儿剂量(RID),或者如果儿童表现出异常行为,则向受试者施用的每日剂量减少10mg。在一些实施方案中,如果相对婴儿剂量高于最大相对婴儿剂量(RID),则向受试者施用的每日剂量减少10mg。在一些实施方案中,如果儿童表现出异常行为,则向受试者施用的每日剂量减少10mg。

[0259] 在一些实施方案中,在初始治疗期完成后,向受试者重新施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,以响应抑郁症症状的复发。在一些实施方案中,在初始治疗期的最后一次剂量与重新施用的第一次剂量之间存在至少6周的间隔。在一些实施方案中,初始治疗期和重新施用各自发生持续约14天或约2周。

[0260] 在一些实施方案中,该方法进一步包括施用第二治疗剂。

[0261] 在一些实施方案中,通过筛查方法(例如,爱丁堡产后抑郁量表(EPDS),例如EPDS得分为10或更高、EPDS得分为13或更高)来鉴定受试者患有产后抑郁症。在一些实施方案中,通过筛查工具例如各种形式的患者健康问卷(PHQ)或医院焦虑和抑郁量表或老年抑郁量表来鉴定受试者患有产后抑郁。

[0262] 在一些实施方案中,受试者由于医学疾病、复杂性悲伤、慢性睡眠障碍、孤独或抑郁史而残疾或健康状况不佳。在一些实施方案中,受试者患有自尊心差、育儿压力、产前焦虑、生活压力、社会支持减少、单身/无伴侣关系状态、抑郁史、难相处的婴儿性情、既往产后

抑郁症、较低的社会经济地位,或意外怀孕。在一些实施方案中,受试者患有妊娠剧吐(例如严重形式的孕吐,例如妨碍食物和液体的充分摄入)。在一些实施方案中,受试者患有妊娠并发症(例如,紧急剖腹产、先兆子痫、在妊娠期间住院、担心胎儿窘迫以及将儿童送入特殊护理(NICU),儿童在NICU中)。在一些实施方案中,受试者在妊娠、分娩或早期育儿期间有过情感上痛苦或压力大的经历(例如,受试者接受了不孕症治疗、之前有过流产或其他妊娠丢失、多胞胎分娩、特殊需要、绞痛或难相处性情的儿童,喂养困难)。在一些实施方案中,受试者具有家庭暴力、性虐待或其他虐待(例如,作为儿童或成人时被虐待)的历史。在一些实施方案中,受试者具有创伤性童年(例如,失去父母、与父母的令人不安的关系)。在一些实施方案中,受试者有压力(例如,失去亲密的人、失业、经济困难、离婚、关系紧张、搬家)。在一些实施方案中,受试者缺乏社会支持。在一些实施方案中,受试者具有完美主义或控制欲强的性格。

[0263] 在一些实施方案中,受试者已经分娩。在一些实施方案中,受试者在治疗开始前已经分娩至少12周。在一些实施方案中,受试者预期将分娩。在一些实施方案中,受试者预期在9、8、7、6、5、4、3、2或1个月内;4、3、2或1周内;或7、6、5、4、3、2或1天内分娩。在一些实施方案中,受试者处于其妊娠末三月。在一些实施方案中,受试者具有属性、特征或暴露(其增加了发生本文所描述障碍的可能性,例如神经活性类固醇缺乏症)。在一些实施方案中,受试者已达到足月妊娠(例如,早期足月(例如,37周至38周零6天之间);足月(例如,39周至40周零6天之间);晚期足月(例如,41周至41周零6天之间);或足月后(post-term)(例如,42周及以上))或已经早期足月、足月、晚期足月或足月后分娩。

[0264] 在一些实施方案中,该方法在约45、约21、约15、约8或约3天内提供治疗效果(例如,通过汉密尔顿抑郁得分(HAM-D)的降低来测量)。在一些实施方案中,治疗效果是在治疗期结束时(例如,在开始施用或间歇给药后约45、约21、约15、约8或约3天)HAM-D得分相对于基线的降低。在一些实施方案中,HAM-D得分相对于基线的降低是从严重(例如,HAM-D得分为24或更高;或者得分为26或更高)到无症状,例如抑郁症缓解(例如,HAM-D得分为7或更低)。在一些实施方案中,HAM-D得分相对于基线的降低是从严重(例如,HAM-D得分为24或更高;或者得分为26或更高)到正常或轻度抑郁症(例如,HAM-D得分为7或更低;或HAM-D得分为18-13)。

[0265] 在一些实施方案中,该方法在约45天、约21天、约15天、约8天或约3天或更短的时间内提供治疗效果(例如,通过蒙哥马利-奥斯伯格抑郁等级量表(MADRS)的降低来测量)。蒙哥马利-奥斯伯格抑郁等级量表(MADRS)是十项诊断问卷(关于明显的悲伤、报告的悲伤、内心紧张、睡眠减少、食欲减少、集中注意力困难、疲乏、不能感觉、悲观想法和自杀想法),精神科医生用它来测量患有情绪障碍的患者抑郁发作的严重程度。0-6表示正常/没有症状;7-19表示轻度抑郁;20-34表示中度抑郁;以及>34表示严重抑郁。在一些实施方案中,治疗效果是在治疗期结束时(例如,约45天、约21天、约15天、约8天或约3天或更短时间)MADRS得分相对于基线的降低。在一些实施方案中,MADRS得分相对于基线的降低是从严重(例如,MADRS得分为30或更高)到无症状(例如,MADRS得分为20或更低)。例如,用化合物(1)治疗的MADRS总得分相对于基线的平均变化为约-15、-20、-25、-30,而用安慰剂治疗的MADRS总得分相对于基线的平均变化为约-15、-10、-5。

[0266] 在一些实施方案中,该方法在约45天、约21天、约15天、约8天或约3天或更短时间

内提供治疗效果(例如,通过临床总体印象改善量表(CGI)的降低来测量)。在一些实施方案中,治疗效果是CGI得分为2或更低。

[0267] 在一些实施方案中,该方法在4、3、2或1天内提供治疗效果(例如,通过爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)的降低来测量);或24、20、16、12、10或8小时或更短。在一些实施方案中,治疗效果是通过EPDS测量的改善。

[0268] 在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为17或更高、18或更高、19或更高、或者20或更高,或者在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,汉密尔顿抑郁等级量表(HAM-D)焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为17或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为18或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为19或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为20或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于汉密尔顿抑郁等级量表(HAM-D)焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。

[0269] 在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高并且HAM-A总得分为17或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高并且HAM-A总得分为18或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高并且HAM-A总得分为19或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高并且HAM-A总得分为20或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高并且HAM-D焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。

[0270] 在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为26或更高并且HAM-A总得分为17或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为26或更高并且HAM-A总得分为18或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为26或更高并且HAM-A总得分为19或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为26或更高并且HAM-A总得分为20或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为26或更高并且HAM-D焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。

[0271] 在其他实施方案中,“焦虑升高”的特征在于基于HAM-A焦虑项目和躯体项目的HAM-A得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于基于HAM-A焦虑项目的HAM-A得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于基于以下HAM-D项目的HAM-D得分:精神焦虑、躯体焦虑、GI躯体症状和/或一般躯体症状。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于基于

以下HAM-D项目的HAM-D得分:精神焦虑。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的躯体症状的项目的HAM-D得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的焦虑症状的项目的HAM-D得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的躯体症状的项目的HAM-D焦虑/躯体化分量表得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的焦虑症状的项目的HAM-D焦虑/躯体化分量表得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的躯体症状的项目的MADRS得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的焦虑症状的项目的MADRS得分。

[0272] 重度抑郁障碍 (MDD)

[0273] 另一方面,本公开涉及在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗重度抑郁障碍 (MDD) 的方法。在一些实施方案中,MDD是伴有焦虑升高的MDD。

[0274] 通过本文描述的方法治疗的重度抑郁障碍的诊断和严重程度可以如精神障碍诊断和统计手册第五版 (DSM-5) 所定义来表征。

[0275] 抑郁障碍

[0276] 抑郁障碍包括破坏性情绪调节异常障碍、重度抑郁障碍 (包括重度抑郁发作)、持续性抑郁障碍 (心境恶劣)、月经前焦躁障碍、物质/药物诱发的抑郁障碍、由于另一种医疗状况引起的抑郁障碍、其他特定的抑郁障碍、和未明确的抑郁障碍。所有这些障碍的共同特征是存在悲伤、空虚或烦躁的情绪,并伴随显著影响个体能力至功能的躯体和认知变化。它们之间的不同之处是持续时间、时机或推测的病因的问题。

[0277] 重度抑郁障碍代表了在这组障碍中的典型病症。其特点是在至少两周的持续时间 (尽管大多数发作持续时间相当长) 离散发作,涉及情感、认知和植物神经功能的明显变化以及在发作之间缓解。重度抑郁障碍的离散发作可被称为“重度抑郁发作”或“抑郁发作”。

[0278] 重度抑郁障碍 (MDD)

[0279] 重度抑郁障碍是本领域众所周知的。

[0280] 在一些实施方案中,MDD也称为抑郁症或临床抑郁症,并且它是导致持续的悲伤感和兴趣丧失的情绪障碍。MDD影响了受试者可能如何感受、思考和行为,并可能导致各种情感和身体问题。

[0281] 在一些实施方案中,MDD是根据DSM-5定义和诊断的,例如,MDD是根据标准A诊断的,如下所述。

[0282] 标准A。在相同的两周时期内出现以下症状中的五种 (或更多),并且表示从之前的功能开始变化;至少一种症状是 (1) 抑郁情绪或 (2) 失去兴趣或快乐。

[0283] 1. 一天中的大部分时间,几乎每天,抑郁情绪,如通过主观报告 (例如,感到悲伤、空虚、绝望) 或由其他人观察到的 (例如,看起来含泪的) (注:在儿童和青少年中,可能是烦躁的情绪) 所表明的。

[0284] 2. 一天中的大部分时间,几乎每天对所有或几乎所有活动的兴趣或乐趣显著地减弱 (如主观描述或观察所示)。

[0285] 3. 当不节食时体重显著地减轻或体重增加 (例如,在一个月体内重变化超过5%), 或食欲几乎每天减少或增加 (注:在儿童中,考虑未能达到预期体重增加。)

[0286] 4. 几乎每天都会失眠或嗜睡。

[0287] 5.几乎每天都会精神运动性激躁或迟缓(其他人可以观察到,而不仅仅是不安或放慢的主观感觉)。

[0288] 6.几乎每天都会疲劳或乏力。

[0289] 7.几乎每天都会感到无价值或过度或不适当的内疚感(这可能是妄想)(不仅仅是自责或对生病感到内疚)。

[0290] 8.几乎每天都思考或集中注意力的能力下降,或优柔寡断(无论是主观描述还是其他人观察到的)。

[0291] 9.反复出现死亡念头(不仅仅是对死亡的恐惧)、反复出现没有具体计划的自杀意念、自杀企图或具体的自杀计划。

[0292] 下面描述的标准B-E是MDD的附加描述,并且可以考虑用于描述或诊断MDD,但不是必需的。

[0293] 标准B.这些症状会导致临床上显著的痛苦或在社交、职业或其他重要功能领域中的损害。

[0294] 标准C.该发作不归因于物质的生理效应或其他医疗状况。

[0295] 标准A-C可以代表重度抑郁发作。

[0296] 标准D.重度抑郁发作的发生不能用情感性分裂障碍、精神分裂症、精神分裂症样障碍、妄想性障碍或其他特定和未特定的精神分裂症谱系和其他精神病性障碍来更好地解释。

[0297] 标准E.从未出现过躁狂发作或轻躁狂发作。

[0298] 在一些实施方案中,重度抑郁发作(MDE)是以如上所述的MDD症状为特征的时期。

[0299] 在一些实施方案中,MDD是临床疗程,其特征在于受试者的一次或多次重度抑郁发作(MDE)。

[0300] 在一些实施方案中,根据如上所述的标准A-C诊断MDD。在一些实施方案中,根据如上所述的标准A-E诊断MDD。

[0301] 诊断特征

[0302] 重度抑郁障碍的标准症状几乎每天都必须出现才能被视为存在,但体重变化和自杀意念除外。除了几乎每天都存在之外,抑郁情绪还必须在一天的大部分时间都存在。通常失眠或疲劳是主诉,并且未能探查到的伴随的抑郁症状将导致诊断不足。悲伤可能一开始被否认,但可能通过面谈引出或从面部表情和举止推断出来。对于专注于躯体不适的个体,临床医生应确定该不适带来的痛苦是否与具体的抑郁症状相关。在大部分病例中都存在疲劳和睡眠障碍;精神运动性障碍不太常见,但表明总体严重程度更高,正如妄想或近妄想内疚的存在。

[0303] 重度抑郁发作的基本特征是持续至少两周的时期,在此期间要么情绪低落,要么对几乎所有活动失去兴趣或快乐(上述标准A)。在儿童和青少年中,情绪可能是烦躁而不是悲伤。个人还必须经历至少四种额外症状,这些症状来自包括食欲或体重、睡眠和精神运动性活动的变化;能量减少;无价值或内疚的感觉;难以思考、集中注意力或做出决定;或反复出现死亡想法或自杀意念或自杀计划或企图。要算作重度抑郁发作,症状必须是新出现的,或者与患者发作前的状态相比明显恶化。这些症状必须持续一天的大部分时间,几乎每天,持续至少连续两周。该发作必须伴有临床上显著的痛苦或在社交、职业或其他重要功能领

域中的损害。对于一些轻度发作的个体,功能可能看起来正常,但需要显著地增加努力。

[0304] 睡眠障碍可能表现为睡眠困难或睡眠过度(标准A4)的形式。当存在失眠时,其通常表现为中期失眠(例如,在夜间醒来,然后难以再入睡)或末期失眠(例如,过早醒来且无法再入睡)的形式。初期失眠(例如入睡困难)也可能发生。存在睡眠过度(嗜睡)的个人可能会经历夜间睡眠延长发作或白天睡眠增加。有时,个人寻求治疗的原因是睡眠受到干扰。

[0305] 伴有焦虑升高/焦虑痛苦的重度抑郁障碍

[0306] 根据DSM-5的定义,MDD的“焦虑痛苦”标识符表明在重度抑郁发作或持续性抑郁障碍(心境恶劣)的大部分日子期间至少存在两种以下症状:

[0307] 1.感到紧张不安或紧张。

[0308] 2.感觉异常浮躁。

[0309] 3.因为担心而难以专心。

[0310] 4.害怕会发生可怕的事情。

[0311] 5.感觉个人可能会失去对他自己或她自己的控制。

[0312] 严重程度定义为:

[0313] 轻度:两种症状。

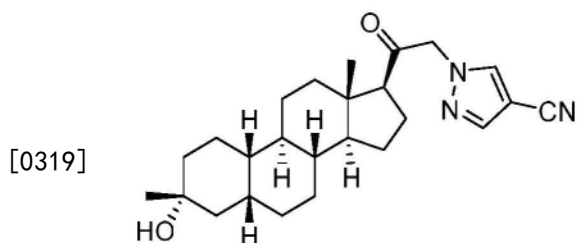
[0314] 中度:三种症状。

[0315] 中度至重度:四到五种症状。

[0316] 重度:四或五种症状并伴有运动性激躁。

[0317] 在初级保健和专业心理健康机构中,焦虑痛苦已被认为是双相情感障碍和重度抑郁障碍的突出特征。高水平的焦虑与更高的自杀风险、更长的疾病持续时间以及更大的治疗无反应可能性相关。

[0318] 因此,本公开的一个方面涉及在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物(1):

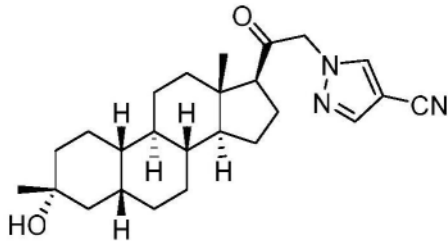


化合物(1),

[0320] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0321] 本公开的另一方面提供了在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物(1)的药学上可接受的盐:

[0322]

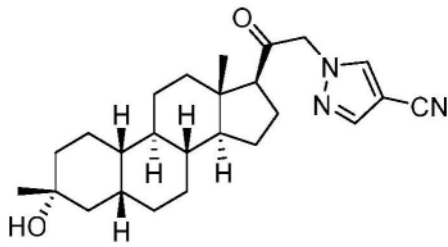


化合物(1),

[0323] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0324] 本公开的另一方面提供了在人类女性受试者中治疗伴有焦虑升高的重度抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物(1):

[0325]

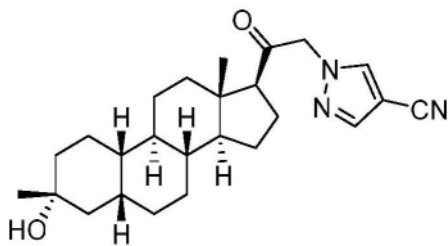


化合物(1),

[0326] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0327] 本公开的另一方面提供了在人类女性受试者中治疗伴有焦虑升高的重度抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物(1)的药学上可接受的盐:

[0328]



化合物(1),

[0329] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童。

[0330] 在一些实施方案中,受试者母乳喂养婴儿每天至少1次。在另一个实施方案中,受试者母乳喂养婴儿每天至少2次。在另一个实施方案中,受试者母乳喂养婴儿每天至少3次。在另一个实施方案中,受试者母乳喂养婴儿每天至少4、5、6、7、8、9、10、11或12次。

[0331] 在一些实施方案中,治疗期为约2周或约14天。在一些实施方案中,治疗期为约2周。在一些实施方案中,治疗期为约14天。

[0332] 在一些实施方案中,施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天或约2周。在一些实施方案中,施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天。在一些实施方案中,施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约2周。

[0333] 在一些实施方案中,化合物(1)以约10mg至约100mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约15mg至约75mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg至约60mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg至约55mg的剂量施用。在一些实

施方案中,化合物(1)以约30mg至约50mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约45mg至约55mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg或约60mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用。

[0334] 在一些实施方案中,化合物(1)以约10mg至约100mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约15mg至约75mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg至约60mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg至约55mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg至约50mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约45mg至约55mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg或约60mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用,每天一次。

[0335] 在一些实施方案中,化合物(1)以约20mg至约55mg的剂量施用,每天一次,持续约2周或约14天。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg至约50mg的剂量施用,每天一次,持续约2周或约14天。在一些实施方案中,化合物(1)以约45mg至约55mg的剂量施用,每天一次,持续约2周或约14天。在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用,每天一次,持续少于2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用,每天一次,持续约2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约50mg的剂量施用,每天一次,持续约14天。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用,每天一次,持续少于2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用,每天一次,持续约2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约40mg的剂量施用,每天一次,持续约14天。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用,每天一次,持续少于2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用,每天一次,持续约2周。在一些实施方案中,化合物(1)以约30mg的剂量施用,每天一次,持续约14天。

[0336] 在其他实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约10mg至约100mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约15mg至约75mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约20mg至约60mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约20mg至约55mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约45mg至约55mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg或约60mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约50mg游离碱化合物的剂量当量施用化合物(1)的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约40mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg游离碱化合物的剂量当量施用。

[0337] 在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约10mg至约100mg游离碱化

化合物的剂量当量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约15mg至约75mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约20mg至约60mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约20mg至约55mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约45mg至约55mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg或约60mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约50mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约40mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次。

[0338] 在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约20mg至约55mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次,持续约2周或约14天。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次,持续约2周或约14天。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约45mg至约55mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次,持续约2周或约14天。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约50mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次,持续少于2周。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约50mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次,持续约2周。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约50mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次,持续约14天。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约40mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次,持续少于2周。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约40mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次,持续约2周。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约40mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次,持续约14天。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次,持续少于2周。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次,持续约2周。在一些实施方案中,化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg游离碱化合物的剂量当量施用,每天一次,持续约14天。

[0339] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐口服、肠胃外、皮内、鞘内、肌内、皮下、阴道、经颊、舌下、直肠、局部、作为吸入剂、鼻内或经皮施用。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐是口服施用的。

[0340] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐长期地施用。

[0341] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐在一个或多个胶囊中施用。在一些实施方案中,治疗有效量通过两个胶囊施用。在一些实施方案中,治疗有效量通过三个胶囊施用。

[0342] 在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐与食物一起施用。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐与含脂肪食物一起施

用。含脂肪食物的实例包括坚果、花生酱、鳄梨、鸡蛋和奶酪。在一些实施方案中,化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐在晚上与含脂肪食物一起施用(例如,在含有脂肪的晚餐后1小时内,或与含脂肪零食一起施用)。

[0343] 在一些实施方案中,在晚上向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不迟于患者睡觉前1小时向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在不迟于患者睡觉前15分钟向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在晚上向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次。在一些实施方案中,在不迟于患者睡觉前1小时向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次。在一些实施方案中,在不迟于患者睡觉前15分钟向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次。

[0344] 在一些实施方案中,化合物(1)是结晶形式。在一些实施方案中,化合物(1)的结晶形式是在PCT申请公开号W0 2018/039378中公开的任何结晶形式;上述申请的全部内容通过引用整体并入本文。

[0345] 在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.7 至 $10.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 11.6 至 $12.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.2 至 $13.6^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.2 至 $14.6^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.6 至 $15.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 16.8 至 $17.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.5 至 $20.9^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.3 至 $21.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 22.4 至 $22.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.7 至 $10.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值,在 14.6 至 $15.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 16.8 至 $17.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.5 至 $20.9^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 21.3 至 $21.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

[0346] 在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.3 至 $9.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 10.6 至 $11.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.0 至 $13.4^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 14.7 至 $15.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 15.8 至 $16.2^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.1 至 $18.5^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.7 至 $19.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 20.9 至 $21.3^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 23.3 至 $23.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。在一些实施方案中,化合物(1)呈结晶形式,其具有包含以下峰的XRPD图谱:在 9.3 至 $9.7^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 10.6 至 $11.0^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 13.0 至 $13.4^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、在 18.7 至 $19.1^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值、以及在 21.4 至 $21.8^{\circ}2\theta$ 之间且包括端值。

[0347] 在一些实施方案中,化合物(1)的结晶形式包含两种或更多种结晶形式的混合物。

[0348] 在一些实施方案中,受试者未接受过治疗。在一些实施方案中,受试者在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前的至少30天内未接受任何抗抑郁药治疗。在一些实施方案中,受试者在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前的至少60天内未接受任何抗抑郁药治疗。

[0349] 在一些实施方案中,受试者在治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少30天或至少60天。在一些实施方案中,受试者在治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少60天。在一些实施方案中,受试者在治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少30天。

[0350] 在一些实施方案中,监测受试者的母乳以确定母乳中化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐的相对婴儿剂量(RID),并调整化合物(1)的每日剂量以产生小于最大相对婴儿剂量的剂量(RID)。RID估计婴儿通过母乳的药物暴露。RID使用已知的母乳浓度,并将其与婴儿治疗剂量或当婴儿剂量尚未确定时与体重调整的产妇剂量进行比较。通常,当相对婴儿剂量<10%时,母乳喂养被认为是可以接受的。额外的考虑因素包括妊娠和婴儿的出生后年龄、实际摄入的母乳量(出生的头几天和断奶时较少)、特定产妇药物的特性、婴儿的医疗状况以及婴儿正在接受的治疗药物。

[0351] 在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量(RID)最多为向受试者施用的每日剂量的约0.5%。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量(RID)最多为向受试者施用的每日剂量的约0.4%。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量(RID)最多为向受试者施用的每日剂量的约0.357%。

[0352] 在一些实施方案中,监测儿童的异常行为。在一些实施方案中,异常行为选自急躁、易激惹、昏睡、睡过头、喂养不良和体重增长不良。

[0353] 在一些实施方案中,如果相对婴儿剂量高于最大相对婴儿剂量(RID),或者如果儿童表现出异常行为,则向受试者施用的每日剂量减少10mg。在一些实施方案中,如果相对婴儿剂量高于最大相对婴儿剂量(RID),则向受试者施用的每日剂量减少10mg。在一些实施方案中,如果儿童表现出异常行为,则向受试者施用的每日剂量减少10mg。

[0354] 在一些实施方案中,该方法进一步包括施用第二治疗剂。

[0355] 在一些实施方案中,在初始治疗期完成后,向受试者重新施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,以响应抑郁症症状的复发。在一些实施方案中,在初始治疗期的最后一次剂量与重新施用的第一次剂量之间存在至少6周的间隔。在一些实施方案中,初始治疗期和重新施用各自发生持续约14天或约2周。

[0356] 在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为17或更高、18或更高、19或更高、或者20或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为17或更高,或者汉密尔顿抑郁等级量表(HAM-D)焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为17或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为18或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为19或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为20或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于汉密尔顿抑郁等级量表(HAM-D)焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。

[0357] 在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高并且HAM-A总得分为17或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高并且HAM-A总得分为18或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高并且HAM-A总得分为19或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高

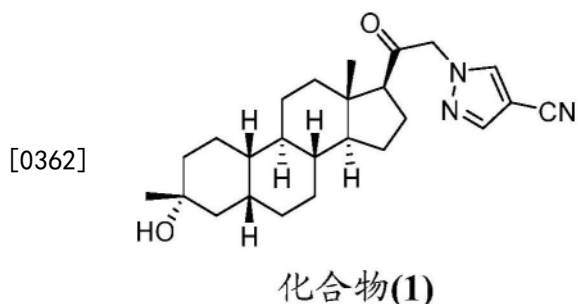
的MDD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高并且HAM-A总得分为20或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高并且HAM-D焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。

[0358] 在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为20或更高、MADRS总得分为28或更高、以及HAM-A总得分为17或更高(例如,18或更高、19或更高、或20或更高)。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为20或更高、MADRS总得分为28或更高、以及HAM-A焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。

[0359] 在其他实施方案中,“焦虑升高”的特征在于基于HAM-A焦虑项目和躯体项目的HAM-A得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于基于HAM-A焦虑项目的HAM-A得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于基于以下HAM-D项目的HAM-D得分:精神焦虑、躯体焦虑、GI躯体症状和/或一般躯体症状。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于基于以下HAM-D项目的HAM-D得分:精神焦虑。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的躯体症状的项目的HAM-D得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的焦虑症状的项目的HAM-D得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的躯体症状的项目的HAM-D焦虑/躯体化分量表得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的焦虑症状的项目的HAM-D焦虑/躯体化分量表得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的躯体症状的项目的MADRS得分。在一些实施方案中,“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的焦虑症状的项目的MADRS得分。

[0360] 本公开的另一方面提供了在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法,该方法包括:

[0361] a) 向受试者施用约30mg至约50mg的化合物(1),每天一次,持续约14天:



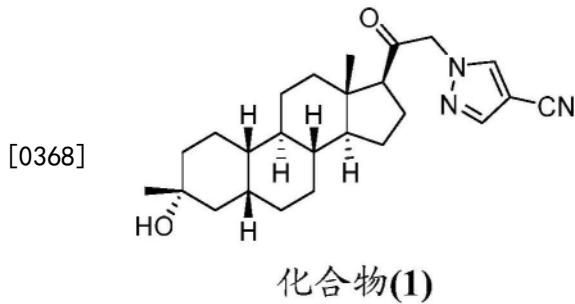
[0363] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

[0364] b) 将在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;以及

[0365] c) 如果在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量。

[0366] 本公开的另一方面提供了在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法,该方法包括:

[0367] a) 以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量向受试者施用化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天:



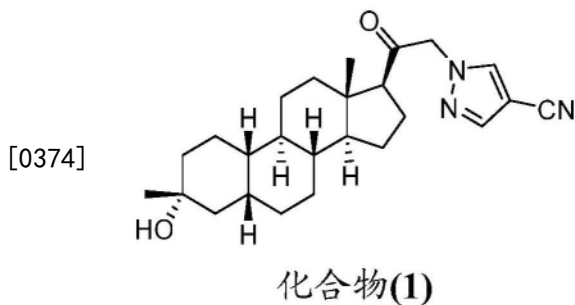
[0369] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

[0370] b) 将在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;以及

[0371] c) 如果在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量。

[0372] 本公开的另一方面提供了在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括:

[0373] a) 向受试者施用约30mg至约50mg的化合物(1),每天一次,持续约14天:



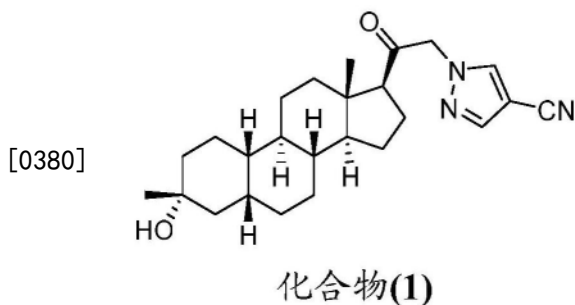
[0375] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

[0376] b) 将在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;以及

[0377] c) 如果在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量。

[0378] 本公开的另一方面提供了在人类女性中治疗重度抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括:

[0379] a) 以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量向受试者施用化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天:



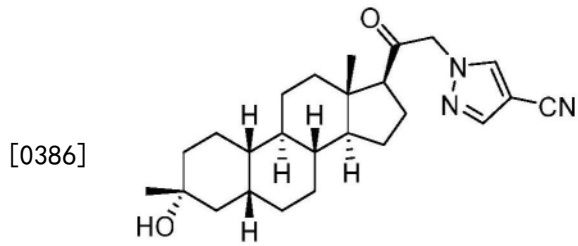
[0381] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

[0382] b) 将在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;以及

[0383] c) 如果在受试者母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量。

[0384] 本公开的另一方面提供了在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法,该方法包括:

[0385] a) 向受试者施用约30mg至约50mg的化合物(1),每天一次,持续约14天:



化合物(1)

[0387] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

[0388] b) 收集并测试受试者的母乳样品以确定母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量;

[0389] c) 将步骤b)中确定的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

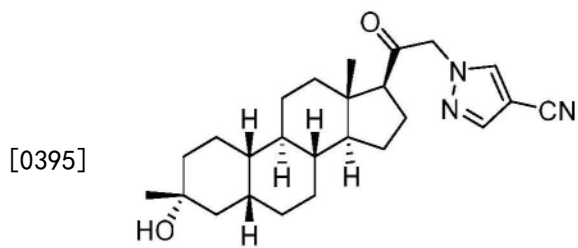
[0390] d) 监测儿童的异常行为;

[0391] e) 如果步骤b)中确定的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量;以及

[0392] f) 在治疗期的持续时间每天重复步骤a) - e)。

[0393] 本公开的另一方面提供了在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症(PPD)的方法,该方法包括:

[0394] a) 以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量向受试者施用化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天:



化合物(1)

[0396] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

[0397] b) 收集并测试受试者的母乳样品以确定母乳中化合物(1)的药学上可接受的盐的相对婴儿剂量;

[0398] c) 将步骤b)中确定的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

[0399] d) 监测儿童的异常行为;

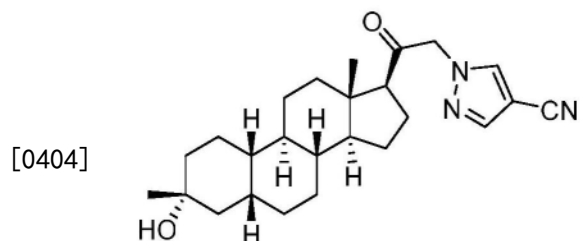
[0400] e) 如果步骤b)中确定的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如

果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量;以及

[0401] f) 在治疗期的持续时间每天重复步骤a) -e)。

[0402] 本公开的另一方面提供了在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍 (MDD) 的方法,该方法包括:

[0403] a) 向受试者施用约30mg至约50mg的化合物(1),每天一次,持续约14天:



化合物(1)

[0405] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

[0406] b) 收集并测试受试者的母乳样品以确定母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量;

[0407] c) 将步骤b)中确定的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

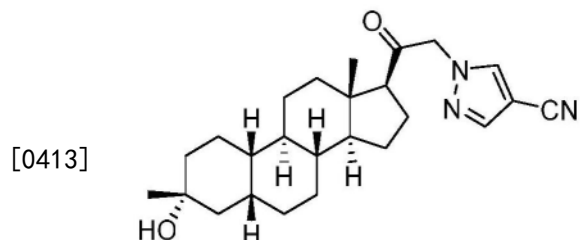
[0408] d) 监测儿童的异常行为;

[0409] e) 如果步骤b)中确定的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量;以及

[0410] f) 在治疗期的持续时间每天重复步骤a) -e)。

[0411] 本公开的另一方面提供了在人类女性受试者中治疗重度抑郁障碍 (MDD) 的方法,该方法包括:

[0412] a) 以约30mg至约50mg游离碱化合物的剂量当量向受试者施用化合物(1)的药学上可接受的盐,每天一次,持续约14天:



化合物(1)

[0414] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养儿童;

[0415] b) 收集并测试受试者的母乳样品以确定母乳中化合物(1)的药学上可接受的盐的相对婴儿剂量;

[0416] c) 将步骤b)中确定的相对婴儿剂量与预先确定的最大相对婴儿剂量进行比较;

[0417] d) 监测儿童的异常行为;

[0418] e) 如果步骤b)中确定的相对婴儿剂量高于预先确定的最大相对婴儿剂量,或者如果儿童表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量;以及

[0419] f) 在治疗期的持续时间每天重复步骤a) -e)。

[0420] 在一些实施方案中,PPD是伴有焦虑升高的PPD。在一些实施方案中,MDD是伴有焦

虑升高的MDD。

[0421] 在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为17或更高、18或更高、19或更高、或者20或更高,或者汉密尔顿抑郁等级量表(HAM-D)焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为17或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为18或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为19或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,汉密尔顿焦虑等级量表(HAM-A)总得分为20或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,汉密尔顿抑郁等级量表(HAM-D)焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。

[0422] 在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高,并且HAM-A总得分为17或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高,并且HAM-A总得分为18或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高,并且HAM-A总得分为19或更高。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高,并且HAM-A总得分为20或更高。

[0423] 在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为24或更高,并且HAM-D焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。

[0424] 在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为26或更高,并且HAM-A总得分为17或更高(例如,18或更高、19或更高、或者20或更高)。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为26或更高并且HAM-D焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。

[0425] 在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为20或更高、MADRS总得分为28或更高以及HAM-A总得分为17或更高(例如,18或更高、19或更高、或者20或更高)。在一些实施方案中,伴有焦虑升高的MDD或伴有焦虑升高的PPD的特征在于在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前,HAM-D总得分为20或更高、MADRS总得分为28或更高、以及HAM-D焦虑/躯体化分量表得分为7或更高。

[0426] 在其他实施方案中,“焦虑升高”的特征在于基于HAM-A焦虑项目和躯体项目的

HAM-A得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于基于HAM-A焦虑项目的HAM-A得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于基于以下HAM-D项目的HAM-D得分：精神焦虑、躯体焦虑、GI躯体症状和一般躯体症状。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于基于以下HAM-D项目的HAM-D得分：精神焦虑。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的躯体症状的项目的HAM-D得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的焦虑症状的项目的HAM-D得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的躯体症状的项目的HAM-D焦虑/躯体化分量表得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的焦虑症状的项目的HAM-D焦虑/躯体化分量表得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的躯体症状的项目的MADRS得分。在一些实施方案中，“焦虑升高”的特征在于主要基于评估抑郁症的焦虑症状的项目的MADRS得分。

[0427] 在一些实施方案中，化合物(1)以约50mg的剂量施用，或化合物(1)的药学上可接受的盐以约50mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中，化合物(1)以约40mg的剂量施用，或化合物(1)的药学上可接受的盐以约40mg游离碱化合物的剂量当量施用。在一些实施方案中，化合物(1)以约30mg的剂量施用，或化合物(1)的药学上可接受的盐以约30mg游离碱化合物的剂量当量施用。

[0428] 在一些实施方案中，化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐口服、肠胃外、皮内、鞘内、肌内、皮下、阴道、经颊、舌下、直肠、局部、作为吸入剂、鼻内或经皮施用。在一些实施方案中，化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐是口服施用的。

[0429] 在一些实施方案中，化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐长期地施用。

[0430] 在一些实施方案中，化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐在一个或多个胶囊中施用。在一些实施方案中，治疗有效量通过两个胶囊施用。在一些实施方案中，治疗有效量通过三个胶囊施用。

[0431] 在一些实施方案中，化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐与食物一起施用。在一些实施方案中，化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐与含脂肪食物一起施用。含脂肪食物的实例包括坚果、花生酱、鳄梨、鸡蛋和奶酪。在一些实施方案中，化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐在晚上与含脂肪食物一起施用(例如，在含有脂肪的晚餐后1小时内，或与含脂肪零食一起施用)。

[0432] 在一些实施方案中，在晚上向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，在不迟于患者睡觉前1小时向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，在不迟于患者睡觉前15分钟向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，在晚上向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐，每天一次。在一些实施方案中，在不迟于患者睡觉前1小时向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐，每天一次。在一些实施方案中，在不迟于患者睡觉前15分钟向受试者施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐，每天一次。

[0433] 在一些实施方案中，受试者未接受过治疗。在一些实施方案中，受试者在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前的至少30天内未接受任何抗抑郁药治疗。在一些实施方案中，受试者在施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐之前的至少60天

内未接受任何抗抑郁药治疗。

[0434] 在一些实施方案中,受试者在治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少30天或至少60天。在一些实施方案中,受试者在治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少60天。在一些实施方案中,受试者在治疗期开始之前已经接受稳定剂量的额外的抗抑郁药至少30天。

[0435] 在一些实施方案中,该方法进一步包括施用第二治疗剂。

[0436] 在一些实施方案中,在初始治疗期完成后,向受试者重新施用化合物(1)或化合物(1)的药学上可接受的盐,以响应抑郁症状的复发。在一些实施方案中,在初始治疗期的最后一次剂量与重新施用的第一次剂量之间存在至少6周的间隔。在一些实施方案中,初始治疗期和重新施用各自发生持续约14天或约2周。

[0437] 在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量(RID)最多为向受试者施用的每日剂量的约0.5%。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量(RID)最多为向受试者施用的每日剂量的约0.4%。在一些实施方案中,最大相对婴儿剂量(RID)最多为向受试者施用的每日剂量的约0.357%。

[0438] 在一些实施方案中,异常行为选自急躁、易激惹、昏睡、睡过头、喂养不良和体重增长不良。

[0439] III. 药物组合物

[0440] 本公开的另一方面提供了用于本文所描述方法的药物组合物,其包含化合物(1)(也称为“活性成分”)和药学上可接受的赋形剂。在另一方面,本公开提供了用于本文所描述方法的药物组合物,其包含活性成分的药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药物组合物包含有效量的活性成分或活性成分的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的活性成分或活性成分的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物(1)的药物组合物是在PCT申请公开号WO 2022/020363A9中公开的任何药物组合物;上述申请的全部内容通过引用整体并入本文。

[0441] 本文提供的药物组合物可以通过多种途径施用,包括但不限于口服(肠内)施用、肠胃外(通过注射)施用、直肠施用、经皮施用、皮内施用、鞘内施用、皮下(SC)施用、静脉内(IV)施用、肌肉(IM)施用和鼻内施用。在一些实施方案中,药物组合物是口服施用的。

[0442] 本公开的药物组合物可以使用多种给药方法进一步递送。例如,在某些实施方案中,药物组合物可以作为推注剂(bolus)给予,例如为了将化合物在血液中的浓度提高至有效水平。推注剂量的位置取决于所需的活性成分遍及全身的系统水平,例如,肌肉或皮下推注剂量允许活性成分缓慢释放,而直接推注递送到静脉(例如,通过IV滴注)允许更快的递送,从而迅速将血液中活性成分的浓度提高到有效水平。在其他实施方案中,药物组合物可作为连续输注,例如通过IV滴注施用,以提供受试者体内活性成分的稳态浓度的维持。此外,在还有些其他的实施方案中,药物组合物可首先作为推注剂量施用,然后连续输注。

[0443] 用于口服施用的组合物可以采用散装液体溶液或悬浮液或散装粉末的形式。然而,更常见的是,组合物以单位剂型呈现以方便准确给药。术语“单位剂型”是指适合作为人类受试者和其他哺乳动物的单一剂量的物理离散单位,每个单位含有经计算可产生所需的治疗效果的预定量的活性材料,并与合适的药物赋形剂相结合。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充、预先测量的安瓿或注射器,或者对于固体组合物,则包括丸剂、片剂、胶囊

等等。在此类组合中,化合物通常是次要组分(按重量计约0.1至约50%或优选地按重量计约1至约40%),其余部分是有助于形成所需剂量形式的各种媒介物或赋形剂和加工助剂。

[0444] 上述用于口服施用、注射或局部施用的组合物的组分仅仅是代表性的。其他材料以及加工技术等等,在Remington's Pharmaceutical Sciences,17th edition,1985,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania的第8部分中阐述,其通过引用并入本文。

[0445] 本公开的组合物还可以以缓释形式或由缓释药物递送系统施用。代表性缓释材料的描述可以在Remington's Pharmaceutical Sciences中找到。

[0446] 尽管本文提供的药物组合物的描述主要涉及适合施用于人类的药物组合物,但是本领域技术人员将理解,此类组合物通常适合施用于各种各样的动物。为了使组合物适合施用于各种动物而对适合施用于人类的药物组合物进行修饰是容易理解的,并且通常熟练的兽医药理学家可以用普通的实验来设计和/或进行这样的修饰。药物组合物的制剂和/或制造中的一般考虑可以在例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy 21st ed.,Lippincott Williams&Wilkins,2005中找到。

[0447] 本公开还涉及化合物(1)的药学上可接受的酸加成盐。可用于制备药学上可接受的盐的酸是形成无毒酸加成盐的酸,例如含有药学上可接受的阴离子的盐,例如盐酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐等。

[0448] 本公开的另一方面包括在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物(1),持续治疗期的时间,其中该受试者在治疗期期间母乳喂养婴儿。

[0449] 在该方面的实施方案中,治疗期为约14天。在一些实施方案中,治疗有效量每天施用一次。在一些实施方案中,受试者母乳喂养婴儿每天至少3次。

[0450] 在一些实施方案中,治疗有效量为每天约10mg至约55mg的化合物(1)。在一些实施方案中,治疗有效量为每天约20mg至约55mg的化合物(1)。在一些实施方案中,治疗有效量为每天约30mg的化合物(1)。在一些实施方案中,治疗有效量为每天约50mg的化合物(1)。

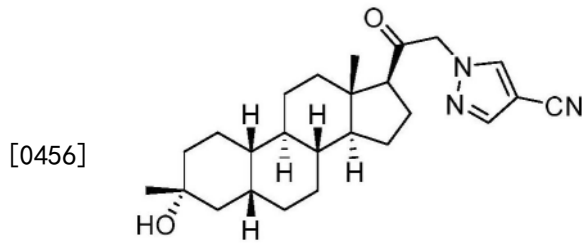
[0451] 在一些实施方案中,监测受试者的母乳以确定母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量(RID),并且调整化合物(1)的每日剂量以产生小于最大RID。在一些实施方案中,最大RID至多为向受试者施用的每日剂量的约0.5%。在一些实施方案中,最大RID至多为向受试者施用的每日剂量的约0.4%。在一些实施方案中,最大RID至多为向受试者施用的每日剂量的约0.357%。

[0452] 在一些实施方案中,监测婴儿的异常行为。在一些实施方案中,异常行为选自急躁、易激惹、昏睡、睡过头、喂养不良和体重增长不良。

[0453] 在一些实施方案中,如果RID高于最大RID,或者如果婴儿表现出异常行为,则向受试者施用的每日剂量减少10mg。

[0454] 本公开的另一方面包括在人类女性受试者中在受试者的产后期治疗产后抑郁症的方法,该方法包括:

[0455] a) 向受试者施用30mg或50mg每日剂量的化合物(1),



化合物(1)

[0457] 持续治疗期的时间,其中受试者在治疗期期间母乳喂养婴儿;

[0458] b) 收集并测试母乳样品以确定母乳中化合物(1)的相对婴儿剂量(RID);

[0459] c) 将步骤b)中确定的RID与预先确定的最大RID进行比较;

[0460] d) 监测婴儿的异常行为;

[0461] e) 如果步骤b)中确定的RID高于预先确定的最大RID,或者如果婴儿表现出异常行为,则降低向受试者施用的每日剂量;以及

[0462] f) 在治疗期的持续时间每天重复步骤a) - e)。

[0463] 在该方面的实施方案中,每日剂量是50mg。在一些实施方案中,每日剂量是30mg。

[0464] 在一些实施方案中,预先确定的最大RID是向受试者施用的每日剂量的至少约0.5%。在一些实施方案中,最大RID是向受试者施用的每日剂量的至少约0.4%。在一些实施方案中,最大RID是向受试者施用的每日剂量的至少约0.357%。

[0465] 在一些实施方案中,婴儿的异常行为选自激躁、易激惹、昏睡、睡过头、喂养不良和体重增长不良。

实施例

[0466] 实施例1. 在健康哺乳期妇女的母乳中评估化合物(1)浓度的开放标签研究

[0467] 目的

[0468] 化合物(1)是正在研究中的研究性、合成的、口服神经活性类固醇,其作为重度抑郁障碍和产后抑郁症的每日一次疗法。这项开放标签研究评估了在健康哺乳参与者中化合物(1)转移至母乳的程度、母乳产量(体积)、药代动力学(PK)、血浆蛋白结合、安全性和耐受性。

[0469] 方法

[0470] 健康志愿者(N=15),年龄18-45岁,产后 ≥ 12 周,哺乳活跃,喂奶或母乳喂养每天 ≥ 3 次,自行口服施用化合物(1)30mg,每日一次,随食物服用,持续5天。从第3天到第12天收集母乳。在预剂量(第1天)、第5-6天和随访期间(第7、9和12天)收集用于PK和血浆蛋白结合分析的血液样品。通过群体PK模型检查血浆和母乳浓度之间的关系。

[0471] 结果

[0472] 15名参与者接受 ≥ 1 剂量的化合物(1),并且14名(93.3%)完成了研究。参与者的PK特征与化合物(1)的其他临床研究相似。在血浆中,化合物(1)与蛋白质高度结合,参与者的游离分数 $\leq 0.52\%$ 。与产妇剂量相比,化合物(1)的母乳量较低,第5天的估计平均相对婴儿剂量(RID)为0.357%,并且每日婴儿剂量为0.00125mg/kg/天。收集的乳汁体积相对于基线减少了8.3%;注意到参与者之间的可变性。

[0473] 化合物(1)浓度在乳汁和血浆之间用恒定分配系数0.501来描述;受试者之间可变性的划分为23%。化合物(1)血浆浓度与时间或收集的乳汁体积没有明显关系。

[0474] 没有死亡、严重不良事件、中度或重度治疗期出现的不良事件(TEAE)或导致中止或退出研究的TEAE被报告。

[0475] 结论

[0476] 当向健康哺乳参与者施用5天时,化合物(1)30mg耐受良好。只有少量转移到母乳中,导致RID为0.357%。在母乳中检测到最低浓度(大约血浆浓度的一半),且受试者之间可变性的划分较低。当服用化合物(1)时,如果对母亲和婴儿的益处大于风险,则可以认为母乳喂养是适当的。

[0477] 等同形式和范围

[0478] 在权利要求书中,除非相反指示或者从上下文显而易见,否则冠词如“一个”和“所述”可能是指一个或一个以上。除非相反指示或者从上下文显而易见,否则如果一个、超过一个或所有的群组成员存在于、使用于或者另外与给定产物或过程相关,则包括“或”介于一个或多个群组成员的权利要求或说明书被视为满意的。本发明包括其中确切一个群组成员存在于、使用于或者另外与给定产物或过程相关的实施方案。本发明包括其中一个以上或所有的群组成员存在于、使用于或者另外与给定产物或过程相关的实施方案。

[0479] 此外,本发明涵盖其中来自一个或多个所列出的权利要求的一种或多种限制、要素、条款和描述性术语被引入另一个权利要求中的所有变化、组合和排列。例如,依赖于另一个权利要求的任何权利要求可被修改为包括在依赖于相同基础权利要求的任何其它权利要求中存在的一种或多种限制。在要素以列表形式(例如,以马库什组格式)呈现时,也公开了所述要素的每个子组,并且可从所述组中除去任何要素。应该理解的是,一般来说,在本发明或本发明的方面被称为包含特定要素和/或特征时,本发明的某些实施方案或本发明的方面由这些要素和/或特征组成或基本上由这些要素和/或特征组成。为简化目的,那些实施方案未明确阐述于本文这些措词中。此外注意到,术语“包含”和“含有”旨在是开放的并且允许包括另外的要素或步骤。在给出范围时,端点包括在内。此外,除非另有说明或者另外从上下文显而易见和本领域普通技术人员理解,否则在本发明的不同实施方案中以范围表示的值可取所述范围内的任何特定值或子范围,到所述范围的下限的单位的十分之一,除非上下文另有明确说明。

[0480] 本申请提及各种已授权专利、已公开专利申请、期刊文章和其它出版物,所有这些都以引用的方式并入本文中。如果任何所并入参考文献与本说明书之间存在冲突,则以本说明书为准。另外,落在现有技术范围内的本发明的任何特定实施方案可明确地从任何一个或多个权利要求中排除。因为这些实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,所以它们可被排除,即使本文中未明确阐述所述排除。本发明的任何特定实施方案可出于任何原因从任何权利要求中排除,而无论是否与现有技术存在有关。

[0481] 其它实施方案

[0482] 本领域技术人员应认识到或能够仅使用常规实验来确定本文所述的特定实施方案的许多等效方案。本文所述的本实施方案的范围并不旨在局限于上述说明书,而是如所附权利要求中所阐述。本领域普通技术人员应理解,可在不脱离如以下权利要求中所限定的本发明的精神或范围的情况下对本说明书作出各种改变和修改。