



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112702995 A

(43) 申请公布日 2021.04.23

(21) 申请号 201980058745.4

(22) 申请日 2019.10.04

(30) 优先权数据

PCT/IB2018/059107 2018.11.19 IB

62/741,562 2018.10.05 US

62/867,354 2019.06.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.03.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2019/058476 2019.10.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/070706 EN 2020.04.09

(71) 申请人 克雷西奥生物科技有限公司

地址 以色列耶路撒冷

(72) 发明人 埃琳娜·卡根 吉娜·帕斯蒂诺

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 刘慧 金海霞

(51) Int.Cl.

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/15 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

(54) 发明名称

治疗重度抑郁症的艾氯胺酮的治疗方案

(57) 摘要

本发明提供了一种安全有效地施用艾氯胺酮的方法。

权利要求书2页 说明书20页

1. 一种在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症 (MDD) 的方法, 所述方法包含在至少28天的治疗方案中向所述患者口服施用包含约5mg至约40mg艾氯胺酮的口服剂型。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述口服剂型包含约5mg的艾氯胺酮。

3. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述口服剂型包含约10mg的艾氯胺酮。

4. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述口服剂型包含约20mg的艾氯胺酮。

5. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述口服剂型包含约30mg的艾氯胺酮。

6. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述口服剂型包含约40mg的艾氯胺酮。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述治疗方案在28天至约730天之间。

8. 根据权利要求7所述的方法, 其中所述治疗方案在28天至约365天之间。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在所述治疗方案中所述施用是每天至少一次。

10. 根据权利要求9所述的方法, 其中在所述治疗方案中所述施用是每天一次。

11. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法, 其中在所述治疗方案中所述施用是间歇性的。

12. 根据权利要求11所述的方法, 其中所述施用是所述治疗方案的每隔一天一次至每月一次。

13. 根据权利要求11所述的施用, 其中所述施用是每周两次。

14. 根据权利要求11所述的施用, 其中所述施用是每周一次。

15. 根据权利要求11所述的施用, 其中所述施用是每月一次。

16. 根据权利要求11所述的施用, 其中所述施用频率在所述治疗方案中变化。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其进一步包括施用除 (R) - 氯胺酮之外的第二药物。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述第二药物为抗抑郁剂、抗躁狂剂或抗焦虑药。

19. 根据权利要求18所述的方法, 其中所述抗抑郁剂选自以下组成的群组: 氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、艾司西酞普兰、文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀和氟伏沙明。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述施用的艾氯胺酮 $C_{\max}$ 为30ng/ml或更低。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述施用的艾氯胺酮 AUC_{0-t} 为60ng*h/ml或更低。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述施用的艾氯胺酮 $C_{\max}$ 为30ng/ml或更低, 并且所述施用的艾氯胺酮 AUC_{0-t} 为60ng*h/ml或更低。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述施用的艾氯胺酮 $C_{\max}$ 为15ng/ml或更低。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述施用的艾氯胺酮 AUC_{0-t} 为30ng*h/ml或更低。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述施用的艾氯胺酮 $C_{\max}$ 为15ng/ml或更低, 并且所述施用的艾氯胺酮 AUC_{0-t} 为30ng*h/ml或更低。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述艾氯胺酮是盐酸艾氯胺酮。
27. 一种在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法, 包含向所述患者口服施用剂型, 其中所述剂型提供的 (S) - 去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为 $150\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 或更低。
28. 一种在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法, 包含向所述患者口服施用剂型, 其中所述剂型提供的 (S) - 去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 为 $850\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 或更低。
29. 一种在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法, 包含向所述患者口服施用剂型, 其中所述剂型提供的 (S) - 去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为 $150\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 或更低, 并且提供的 (S) - 去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 为 $850\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 或更低。
30. 一种在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法, 包含向所述患者口服施用剂型, 其中所述剂型提供的 (2S, 6S) - OH- 去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为 $75\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 或更低。
31. 一种在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法, 包含向所述患者口服施用剂型, 其中所述剂型提供的 (2S, 6S) - OH- 去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 为 $850\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 或更低。
32. 一种在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法, 包含向所述患者口服施用剂型, 其中所述剂型提供的 (2S, 6S) - OH- 去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为 $75\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 或更低并且提供的 (2S, 6S) - OH- 去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 为 $850\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 或更低。

治疗重度抑郁症的艾氯胺酮的治疗方案

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年10月5日提交的美国临时专利申请第62/741,562号和2019年6月27日提交的美国临时申请第62/867,354号以及2018年11月19日提交的W0国际申请PCT/IB2018/059107的权益;并且各自通过引用的方式整体并入本文中。

技术领域

[0003] 本公开提供了安全有效地施用艾氯胺酮的方法。

背景技术

[0004] 氯胺酮是一种非巴比妥酸盐类,速效,诱导和全身麻醉剂,主要通过中枢神经系统(CNS)中的NMDA受体拮抗作用发挥作用。所述药物从1970年开始在美国以商品名Ketalar®可得。1971年,DE2062620描述了氯胺酮的(-)对映异构体艾氯胺酮。艾氯胺酮未获准在美国使用,但在欧洲可以商品名Ketanest®S作为诱导剂和全身麻醉剂使用。

[0005] Sofia等人(1975)提出使用口服的氯胺酮治疗抑郁症。Berman等人(1980)描述了单次静脉内剂量的氯胺酮在7名重度抑郁症患者中的安慰剂对照临床试验的结果。DE102007009888建议在抑郁症的治疗中使用(S)(+)-氯胺酮。最近,人们越来越关注使用氯胺酮或艾氯胺酮治疗重度抑郁症(MDD)的可能性,包括当抑郁症已证明对其他疗法无效时。

[0006] 氯胺酮和艾氯胺酮的药物组合物已经通过各种施用途径(包括静脉内、鼻内和口服)施用给健康受试者和患者。Clements等人(1982)记录了口服氯胺酮的相对生物利用度为17%,并且肌肉氯胺酮的相对生物利用度为93%。自那篇文章以来,其他几项研究记录了氯胺酮的相对口服生物利用度在17%至24%之间。Malinovsky等人(1996)记录了鼻内氯胺酮的相对生物利用度为50%,并且直肠氯胺酮的相对生物利用度为30%。Yanagihara等人(2003年)记录了直肠和舌下氯胺酮的相对生物利用度均为30%,而他们发现鼻腔的生物利用度为45%。

[0007] 尽管艾氯胺酮已有40多年的历史,但已公开的关于非静脉途径的相对生物利用度的文献很少。Peltoniemi等人(2012)记录的艾氯胺酮的口服生物利用度为11%,而Fanta等人(2015)则发现其仅为8%,这表明艾氯胺酮的首过代谢比氯胺酮更为广泛。不幸的是,尽管鼻内和口服艾氯胺酮的相对生物利用度的研究方案NCT02343289已于2015年描述,但尚未公开任何结果。Daly等人(2017)记录了鼻内施用56mg和84mg产生的血浆艾氯胺酮水平处于通过静脉内施用0.2mg/kg艾氯胺酮达到的药代动力学范围内,这表明鼻内艾氯胺酮的相对生物利用度可能会低于氯胺酮。

[0008] 氯胺酮的两种对映异构体的相对功效和安全性也已在文献中饱受争议。Ebert等人(1997年)记录到,艾氯胺酮对NMDA受体的亲和力是(R)-氯胺酮的5倍。Oye等人(1992)记录到,在减少疼痛感以及引起听觉和视觉障碍方面,艾氯胺酮的效力是(R)-氯胺酮的4倍。Domino(2010)记录到,尽管艾氯胺酮看起来比(R)-氯胺酮更有效,但它也表现出更大的不良拟精神病副作用。相比之下,Zhang等人(2014年)和Yang等人(2015年)已记录到,在抑郁

症动物模型中，(R)-氯胺酮比艾氯胺酮显示出更大的效力和更持久的抗抑郁作用，而没有拟精神病副作用和滥用倾向。这导致一些人(例如Hashimoto(2016))建议这些分子的抗抑郁作用可能不是由于NMDA受体拮抗作用所致。

[0009] 尽管最近关注于氯胺酮及其对映异构体在抑郁症治疗中的使用，但大多数临床报告都描述了单次施用后的效果。Blonk等人(2010年)对疼痛疗法中口服氯胺酮的慢性施用记录的剂量进行了广泛的回顾，结果表明，在长达一年和一年以上的时段里，通常开出200mg/d或更高的高剂量处方。Paslakis等人(2010)记录了四例在14天的时间范围内对患有抑郁症的患者施用高达1.25mg/kg/d的口服艾氯胺酮作为伴随疗法的报导，其中两名患者每天接受高达150mg历时治疗天数中的7天。Daly等人(2015)记录了每周两次鼻内施用28mg、56mg和84mg的艾氯胺酮长达14天，随后进行了额外9周的施用频率减少的开放标签扩展研究，其中所有患者在56毫克/第二周开始此扩展且大多数在84毫克/第二周完成研究。

[0010] 令人惊奇的是，现已发现慢性施用高水平的艾氯胺酮与致突变性的风险增加有关，因此，艾氯胺酮的施用应限制药物的血液循环水平。

发明内容

[0011] 在一个实施例中，本发明涉及一种在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症(MDD)的方法，包含在至少28天的治疗方案中向所述患者口服施用包含约5mg至约40mg艾氯胺酮的口服剂型。

具体实施方式

[0012] 本发明涉及在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法，包含在至少28天的治疗方案中向所述患者口服施用包含约5mg至约40mg(例如5mg至40mg)的艾氯胺酮的口服剂型。

[0013] 如本文所用，术语“重度抑郁症”或MDD表征为满足五个标准的精神病：1)在一起表示先前功能变化的相同2周时间内存在抑郁/悲伤情绪或失去兴趣和愉悦感，以及以下几乎每天都会发生的五个(或更多个)附加标准：i)抑郁/悲伤情绪ii)失去兴趣和愉悦感iii)不节食时体重明显减轻或体重增加，或者食欲下降或增加iv)失眠或睡眠过度v)精神运动性躁动或发育迟缓vi)疲劳或精力不足vii)毫无价值感或过度或不适当的罪恶感viii)思考或专心的能力减弱或优柔寡断ix)反复出现死亡或自杀的念头、计划或企图：2)症状引起临床上的重大困扰或社交、职业或其他功能障碍：3)发作最好不是由精神病性病症引起：4)发作不归因于物质的生理作用或另一种医学状况：5)从未发生过躁狂或轻躁狂发作(《精神障碍诊断和统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)》，第5版，美国精神病学协会(American Psychiatric Association)，2013年)。预期的其他适应症包括治疗、预防或改善病症的一种或多种症状，包括但不限于雷特综合征、抑郁症、难治性抑郁症、自杀倾向、强迫症、纤维肌痛、创伤后应激障碍综合征、自闭症谱系障碍和与遗传病症相关的抑郁症。

[0014] 在一个实施例中，重度抑郁症伴随着焦虑困扰。在另一个实施例中，所述病症伴随混合特征。在另一个实施例中，所述病症伴随忧郁特征。在另一个实施例中，所述病症伴随非典型特征。在另一个实施例中，所述病症伴随与情绪一致的精神病特征。在另一个实施例

中,所述病症伴随与情绪不一致的精神病特征。在另一个实施例中,所述病症伴随紧张症。在另一个实施例中,所述病症伴随围产期发作。在另一个实施例中,所述疾病伴随季节性模式。

[0015] 在一个实施例中,重度抑郁症对除了氯胺酮或艾氯胺酮之外的抗抑郁剂的适当剂量和治疗持续时间没有反应。在某些方面,在除氯胺酮或艾氯胺酮之外的抗抑郁剂的足够剂量和治疗持续时间后,无反应者未能显示MADRS分数或类似的心理测验分数改善高达25%。在其他方面,在除氯胺酮或艾氯胺酮之外的抗抑郁剂的足够剂量和治疗持续时间后,无反应者显示MADRS评分或类似的心理测验评分不完全改善25%至50%。在某些方面,在除氯胺酮或艾氯胺酮之外的抗抑郁剂的足够剂量和治疗持续时间后,无反应者已显示MADRS分数或类似的心理测验分数不充分改善高达50%。在一些方面,除氯胺酮或艾氯胺酮之外的抗抑郁剂的足够剂量和治疗持续时间是当前抑郁发作期间除氯胺酮或艾氯胺酮之外的一种或多种抗抑郁剂的剂量和治疗持续时间。在其他方面,适当的疗程是指在先前的抑郁发作期间对除氯胺酮或艾氯胺酮之外的一种或多种抗抑郁剂的剂量和治疗持续时间无反应。在其他方面,适当的疗程是指在先前的抑郁发作期间和当前的抑郁发作期间对除氯胺酮或艾氯胺酮之外的一种或多种抗抑郁剂的剂量和治疗持续时间无反应。在某些方面,该病症是难治性或抗治疗性抑郁症,即对除氯胺酮或艾氯胺酮之外的至少两种抗抑郁剂的适当剂量和治疗持续时间没有反应的抑郁症。

[0016] 如本文所用,术语“治疗重度抑郁症”可以指减轻重度抑郁症的症状,如通过降低蒙哥马利-奥斯伯格抑郁量表(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MADRS)评分所测量。在某些方面,术语“治疗重度抑郁症”是指相对于基线的变化,如MADRS评分所测量。在某些方面,术语“治疗重度抑郁症”是指缓解,如通过MADRS评分降低来测量。在某些方面,术语“治疗重度抑郁症”是指50%或更大的改善,如MADRS评分所测量。

[0017] 在其他方面,术语“治疗重度抑郁症”是指希恩残疾量表(Sheehan Disability Scale, SDS)相对于基线的变化。

[0018] 在其他方面,术语“治疗重度抑郁症”是指自评的抑郁症状问卷(SDQ)相对于基线的变化。

[0019] 在其他方面,术语“治疗重度抑郁症”是指医师管理的临床总体印象改善(CGI-I)相对于基线的改变。

[0020] 在其他方面,术语“治疗重度抑郁症”是指医师管理的临床总体印象严重程度(SCG-S)相对于基线的改变。

[0021] 在其他方面,术语“治疗重度抑郁症”是指在广义焦虑症7项量表上相对于基线的变化。

[0022] 本公开的方法将表现出可接受的安全性和/或耐受性概况。也就是说,与安慰剂相比,使用本公开的方法获得的益处将超过使用本公开的方法表现出的任何安全性和/或耐受性考量。在其他方面,与治疗MDD(包括抗治疗性MDD)的其他方法相比,使用本公开的方法获得的益处将超过使用本公开的方法表现出的任何安全性和/或耐受性考量。治疗MDD(包括抗治疗性MDD)的其他方法包括使用氯胺酮和艾氯胺酮的其他方法。例如,与安慰剂相比,使用本公开的方法所获得的益处将超过任何不良事件,包括例如血液学、生物化学、尿液分析、免疫学参数、体格检查结果、血压和/或心率方面的不良变化。在其他方面,与治疗MDD

(包括抗治疗性MDD)的其他方法相比,使用本公开的方法实现的益处将超过任何不良事件,包括例如血液学、生物化学、尿液分析、免疫学参数、体格检查结果、血压和/或心率的变化。

[0023] 在其他方面,与安慰剂相比,使用本公开的方法所获得的益处超过了以下中的中的任何不良事件:12项主要心电图(ECG)结果、方法中断、数字符号替换试验(DSST)、反应时间试验(剑桥COGNITION和/或Cogstate电池)、自我管理的斯坦福嗜睡量表、膀胱疼痛/间质性膀胱炎症状评分(BPIC-SS)、改良的观察员的机敏/镇静量表(MOAA/S)、临床医生管理的分离状态量表(CADSS)、自杀式量表-临床医生评定的哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS)、简易精神病评定量表(BPRS)中的4项阳性症状子量表和/或20项医生戒断检查表(PWC-20)。在其他方面,与治疗MDD(包括抗治疗性MDD)的其他方法相比,使用本公开的方法所获得的益处超过了以下中的任何不良事件:12项主要心电图(ECG)结果、方法中断、数字符号替换试验(DSST)、反应时间测试(剑桥COGNITION和/或Cogstate电池)、自我管理的斯坦福嗜睡量表、膀胱疼痛/间质性膀胱炎症状评分(BPIC-SS)、改良的观察员的机敏/镇静量表(MOAA/S)、临床医生管理的分离状态量表(CADSS)、自杀式量表-临床医生评定的哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS)、简易精神病评定量表(BPRS)中的4项阳性症状子量表和/或20项医生戒断检查表(PWC-20)。

[0024] 如本文所用,术语“氯胺酮”应指化合物d1 2-(2-氯苯基)-2-(甲氨基)环己酮或其药学上可接受的盐。

[0025] 如本文所用,术语“艾氯胺酮”是指氯胺酮的(S)-对映异构体,也称为化合物(2S)-2-(2-氯苯基)-2-(甲氨基)环己酮或其药学上可接受的盐。如本文所用,术语“艾氯胺酮”应理解为排除氯胺酮或其药学上可接受的盐中所发现得没有对映体过量的化合物。在一个实施例中,所述艾氯胺酮或其药学上可接受的盐是艾氯胺酮的盐酸盐,即艾氯胺酮盐酸盐。

[0026] 如本文所用,术语“(R)-氯胺酮”是指氯胺酮的(R)-对映异构体,也称为化合物(2R)-2-(2-氯苯基)-2-(甲氨基)环己酮,或其药学上可接受的盐。如本文所用,术语“(R)-氯胺酮”应理解为排除氯胺酮或其药学上可接受的盐中所发现的没有对映体过量的化合物。

[0027] 如本文所用,术语“(S)-去甲氯胺酮”应指去甲氯胺酮的(S)-对映异构体,也称为化合物(2S)-2-(2-氯苯基)-2-(氨基)环己酮或其药学上可接受的盐。如本文所用,术语“(S)-去甲氯胺酮”应理解为排除去甲氯胺酮或其药学上可接受的盐中所发现的没有对映体过量的化合物。

[0028] 如本文所用,术语“(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮”应指羟基去甲氯胺酮的(2S,6S)-对映体,也称为化合物(2S,6S)-2-氨基-2-(2-氯苯基)-6-羟基环己酮或其药学上可接受的盐。如本文所用,术语“(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮”应理解为排除在羟基去甲氯胺酮或其药学上可接受的盐中所发现的没有对映体过量的化合物。

[0029] 本文中根据本发明描述的化合物还旨在包括这样的化合物,其中分子结构包括在那些结构上存在的碳、氢和氮原子的同位素。同位素包括那些具有相同原子序数但不同质量数的原子。举例来说,氢的同位素包括氘。碳的同位素包括C-13。氮的同位素包括N-15。

[0030] 因此,在本申请中所教导的适用于本文公开的调配物的任何化合物的化学结构内:

[0031] ●任何氢原子或氢原子群组都可以适当地被氢的同位素即氘代替;

[0032] ●任何碳原子或碳原子群组都可以适当地被碳的同位素(即¹³C)代替;和

[0033] ●任何氮原子或氮原子群组都可以适当地被氮的同位素(即¹⁵N)代替。

[0034] 如本文所使用的,术语“治疗方案”应指一段时间内,需要治疗的人类患者将通过每天或间歇地多次施用艾氯胺酮治疗。在本发明的一个优选实施例中,治疗方案将持续至少28天。在另一个优选的实施例中,治疗方案将持续至少30天。在另一个优选的实施例中,治疗方案为28天至约365天。在另一个优选的实施例中,治疗方案将为28天至约730天。另一个优选的实施例,治疗方案将持续至少一个月。在另一个优选的实施例中,治疗方案将持续至少1年(365天)。在本发明的另一个优选实施例中,治疗方案将持续至少约730天,即至少约2年。在另一个实施例中,治疗方案在28到约730天(即约两年)的过程中变化。精神病学领域的医学专家将能够确定28至约730天(例如约两年)范围内的施用方案。

[0035] 应理解,当提供参数范围时,本发明还提供在所述范围内的所有整数和其十分位数。例如,“1-30ng/ml”包括1.1ng/ml、1.2ng/ml、1.3ng/ml等,至多30ng/ml。在另一个实例中,“0.1-2.5mg/天”包括0.1mg/天、0.2mg/天、0.3mg/天等,至多2.5mg/天。

[0036] 本发明进一步涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法:在至少28天的治疗方案中,向所述患者口服施用包含约5mg至约40mg,优选5mg至40mg的艾氯胺酮的口服剂型。

[0037] 在一些方面,本公开的口服剂型包括艾氯胺酮,即游离碱形式的艾氯胺酮。在其他方面,本公开的口服剂型包括艾氯胺酮的药学上可接受的盐。如本文所用,存在于本公开的口服剂型中的艾氯胺酮的量是指艾氯胺酮游离碱的量。例如,在口服剂型包含艾氯胺酮游离碱的那些方面中,“10mg艾氯胺酮”是指口服剂型中10mg的艾氯胺酮游离碱。在口服剂型包含艾氯胺酮的药学上可接受的盐,例如艾氯胺酮盐酸盐的方面中,“10mg的艾氯胺酮”是指基于口服剂型中的11.53mg盐酸艾氯胺酮的10mg艾氯胺酮游离碱。

[0038] 在本发明的一个优选的实施例中,向所述患者口服施用的是关于包含约5mg的艾氯胺酮,优选5mg的艾氯胺酮的口服剂型。在本发明的另一个优选的实施例中,向所述患者口服施用的是关于包含约10mg的艾氯胺酮,优选10mg的艾氯胺酮的口服剂型。在另一个优选实施例中,向所述患者口服施用的是关于包含约20mg的艾氯胺酮,优选20mg的艾氯胺酮的口服剂型。在另一个优选的实施例中,向所述患者口服施用的是关于包含约30mg的艾氯胺酮,优选30mg的艾氯胺酮的口服剂型。在另一个优选实施例中,向所述患者口服施用的是关于包含约40mg的艾氯胺酮,优选40mg的艾氯胺酮的口服剂型。

[0039] 不受任何特定理论的束缚,据信在重度抑郁症的治疗中重复口服给予艾氯沙酮胺的治疗效果可以通过以较长的时间间隔施用较高剂量的药物或以较短的时间间隔施用较低剂量的药物来实现。如本文所述,本发明允许药物及其代谢物随时间的等值暴露以及较低的峰值浓度,降低了基因毒性事件的总体风险,并改善了临床安全概况。

[0040] 本发明进一步涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法:向所述患者口服施用包含约5mg至约40mg的艾氯胺酮,优选5mg至40mg的艾氯胺酮的口服剂型,其中所述施用的艾氯胺酮 $C_{\max}$ 为30ng/ml或更低。

[0041] 如本文所用,术语“ $C_{\max}$ ”是指任何单次施用后测定的最大血浆浓度观测值的平均值(均值)。在一些实施例中,本文公开的方法还包含测量患者的血浆水平。

[0042] 在本发明的一个实施例中,所述施用的艾氯胺酮 $C_{\max}$ 为30ng/ml或更低,29ng/ml或

更低,28ng/ml或更低,27ng/ml或更低,26ng/ml或更低,25ng/ml或更低,24ng/ml或更低,23ng/ml或更低,22ng/ml或更低,21ng/ml或更低,20ng/ml或更低,19ng/ml或更低,18ng/ml或更低,17ng/ml或更低,16ng/ml或更低,15ng/ml或更低,14ng/ml或更低,13ng/ml或更低,12ng/ml或更低,11ng/ml或更低,10ng/ml或更低,9ng/ml或更低,8ng/ml或更低,7ng/ml或更低,6ng/ml或更低,5ng/ml或更低,4ng/ml或更低,3ng/ml或更低,2ng/ml或更低,或1ng/ml或更低。在本发明的一个优选的实施例中,所述施用的艾氯胺酮 $C_{\max}$ 为30ng/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的艾氯胺酮 $C_{\max}$ 为15ng/ml或更低。在本发明的一个优选的实施例中,所述施用的艾氯胺酮 $C_{\max}$ 为15ng/mL至30ng/mL。在本发明的一个优选的实施例中,所述施用的艾氯胺酮 $C_{\max}$ 在10ng/mL至15ng/mL之间。在本发明的一个优选的实施例中,所述施用的艾氯胺酮 $C_{\max}$ 在5ng/mL至15ng/mL之间。在本发明的一个优选的实施例中,所述施用的艾氯胺酮 $C_{\max}$ 在11ng/mL至13ng/mL之间。

[0043] 本发明进一步涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法:向所述患者口服施用包含约5mg至约40mg的艾氯胺酮,例如5mg至40mg的艾氯胺酮的口服剂型,其中所述施用的艾氯胺酮 AUC_{0-t} 为60ng*h/ml或更低。

[0044] 如本文所用,术语“AUC”应指任何单次施用后血浆浓度/时间曲线下的面积。术语“ AUC_{0-t} ”应指在任何单次施用后从时间0到最后可量化浓度的血浆浓度/时间曲线下的面积,并且术语“ $AUC_{0-\infty}$ ”应指在任何单次施用后从时间0到外推浓度无穷大的血浆浓度/时间曲线下的面积。术语“ AUC_{τ} ”是指在稳态给药间隔内血浆浓度/时间曲线下的面积。

[0045] 在本发明的一个实施例中,所述施用的艾氯胺酮 AUC_{0-t} 为60ng*h/ml、59ng*h/ml、58ng*h/ml、57ng*h/ml、56ng*h/ml、55ng*h/ml、54ng*h/ml、53ng*h/ml、52ng*h/ml、51ng*h/ml、50ng*h/ml、49ng*h/ml、48ng*h/ml、47ng*h/ml、46ng*h/ml、45ng*h/ml、44ng*h/ml、43ng*h/ml、42ng*h/ml、41ng*h/ml、40ng*h/ml、39ng*h/ml、38ng*h/ml、37ng*h/ml、36ng*h/ml、35ng*h/ml、34ng*h/ml、33ng*h/ml、32ng*h/ml、31ng*h/ml、30ng*h/ml、29ng*h/ml、28ng*h/ml、27ng*h/ml、26ng*h/ml、25ng*h/ml、24ng*h/ml、23ng*h/ml、22ng*h/ml、21ng*h/ml、20ng*h/ml、19ng*h/ml、18ng*h/ml、17ng*h/ml、16ng*h/ml、15ng*h/ml、14ng*h/ml、13ng*h/ml、12ng*h/ml、11ng*h/ml、10ng*h/ml、9ng*h/ml、8ng*h/ml、7ng*h/ml、6ng*h/ml、5ng*h/ml、4ng*h/ml、3ng*h/ml、2ng*h/ml或1ng*h/ml。在本发明的一个优选的实施例中,所述施用的艾氯胺酮 AUC_{0-t} 为60ng*h/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的艾氯胺酮 AUC_{0-t} 为30ng*h/ml或更低。在本发明的一个优选的实施例中,所述施用的艾氯胺酮 AUC_{0-t} 在30ng*h/ml至60ng*h/ml之间。在本发明的一个优选的实施例中,所述施用的艾氯胺酮 AUC_{0-t} 在15ng*h/ml至30ng*h/ml之间。

[0046] 本发明进一步涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法:向所述患者口服施用剂型,其中所述剂型提供了150ng/ml或更低的(S)-去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 。

[0047] 在本发明的一个实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为150ng/ml或更低、145ng/ml或更低、140ng/ml或更低、139ng/ml或更低、138ng/ml或更低、137ng/ml或更低、136ng/ml或更低、135ng/ml或更低、134ng/ml或更低、133ng/ml或更低、132ng/ml或更低、131ng/ml或更低、130ng/ml或更低、129ng/ml或更低、128ng/ml或更低、127ng/ml或更低、126ng/ml或更低、125ng/ml或更低、120ng/ml或更低、115ng/ml或更低、110ng/ml或更低、105ng/ml或更低、100ng/ml或更低、95ng/ml或更低、90ng/ml或更低、85ng/ml或更低、80ng/

ml或更低、75ng/ml或更低、74ng/ml或更低、73ng/ml或更低、72ng/ml或更低、71ng/ml或更低、70ng/ml或更低、69ng/ml或更低、68ng/ml或更低、67ng/ml或更低、66ng/ml或更低、65ng/ml或更低、64ng/ml或更低、63ng/ml或更低、62ng/ml或更低、61ng/ml或更低、60ng/ml或更低、55ng/ml或更低、50ng/ml或更低、45ng/ml或更低、40ng/ml或更低、35ng/ml或更低、34ng/ml或更低、33ng/ml或更低、32ng/ml或更低、31ng/ml或更低、30ng/ml或更低、25ng/ml或更低、20ng/ml或更低、19ng/ml或更低、18ng/ml或更低、17ng/ml或更低、16ng/ml或更低或15ng/ml或更低。在本发明的一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为150ng/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为75ng/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为35ng/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为20ng/ml或更低。在本发明的一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为15ng/mL至150ng/mL。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为15ng/mL至20ng/mL。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为30ng/mL至35ng/mL。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为60ng/mL至75ng/mL。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为125ng/mL至140ng/mL。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 $C_{\max}$ 为60ng/mL至140ng/mL。

[0048] 本发明进一步涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法:向所述患者口服施用剂型,其中所述剂型提供了850ng*h/ml或更低的(S)-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 。

[0049] 在本发明的一个实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 为850ng*h/ml或更低、845ng*h/ml或更低、840ng*h/ml或更低、839ng*h/ml或更低、838ng*h/ml或更低、837ng*h/ml或更低、836ng*h/ml或更低、835ng*h/ml或更低、834ng*h/ml或更低、832ng*h/ml或更低、831ng*h/ml或更低、830ng*h/ml或更低、829ng*h/ml或更低、828ng*h/ml或更低、827ng*h/ml或更低、826ng*h/ml或更低、825ng*h/ml或更低、824ng*h/ml或更低、823ng*h/ml或更低、822ng*h/ml或更低、821ng*h/ml或更低、820ng*h/ml或更低、815ng*h/ml或更低、810ng*h/ml或更低、805ng*h/ml或更低、800ng*h/ml或更低、795ng*h/ml或更低、790ng*h/ml或更低、785ng*h/ml或更低、780ng*h/ml或更低、775ng*h/ml或更低、770ng*h/ml或更低、765ng*h/ml或更低、760ng*h/ml或更低、755ng*h/ml或更低、750ng*h/ml或更低、745ng*h/ml或更低、740ng*h/ml或更低、735ng*h/ml或更低、730ng*h/ml或更低、725ng*h/ml或更低、720ng*h/ml或更低、710ng*h/ml或更低、700ng*h/ml或更低、690ng*h/ml或更低、680ng*h/ml或更低、670ng*h/ml或更低、660ng*h/ml或更低、650ng*h/ml或更低、640ng*h/ml或更低、630ng*h/ml或更低、620ng*h/ml或更低、610ng*h/ml或更低、600ng*h/ml或更低、590ng*h/ml或更低、580ng*h/ml或更低、570ng*h/ml或更低、560ng*h/ml或更低、550ng*h/ml或更低、540ng*h/ml或更低、530ng*h/ml或更低、520ng*h/ml或更低、510ng*h/ml或更低、500ng*h/ml或更低、490ng*h/ml或更低、480ng*h/ml或更低、470ng*h/ml或更低、460ng*h/ml或更低、450ng*h/ml或更低、440ng*h/ml或更低、430ng*h/ml或更低、425ng*h/ml或更低、420ng*h/ml或更低、419ng*h/ml或更低、418ng*h/ml或更低、417ng*h/ml或更低、416ng*h/ml或更低、415ng*h/ml或更低、414ng*h/ml或更低、413ng*h/ml或更低、412ng*h/ml或更低、411ng*h/ml或更

低、410ng*h/ml或更低、405ng*h/ml或更低、400ng*h/ml或更低、390ng*h/ml或更低、380ng*h/ml或更低、380ng*h/ml或更低、370ng*h/ml或更低、360ng*h/ml或更低、350ng*h/ml或更低、340ng*h/ml或更低、330ng*h/ml或更低、320ng*h/ml或更低、310ng*h/ml或更低、300ng*h/ml或更低、290ng*h/ml或更低、280ng*h/ml或更低、270ng*h/ml或更低、260ng*h/ml或更低、250ng*h/ml或更低、240ng*h/ml或更低、230ng*h/ml或更低、220ng*h/ml或更低、215ng*h/ml或更低、210ng*h/ml或更低、209ng*h/ml或更低、208ng*h/ml或更低、207ng*h/ml或更低、206ng*h/ml或更低、205ng*h/ml或更低、200ng*h/ml或更低、190ng*h/ml或更低、180ng*h/ml或更低、170ng*h/ml或更低、160ng*h/ml或更低、150ng*h/ml或更低、140ng*h/ml或更低、130ng*h/ml或更低、120ng*h/ml或更低、110ng*h/ml或更低、105ng*h/ml或更低、104ng*h/ml或更低、103ng*h/ml或更低或102ng*h/ml或更低。在本发明的一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 为850ng*h/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 为420ng*h/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 为210ng*h/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 为105ng·h/ml或更低。在本发明的一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 在105ng*h/ml至850ng*h/ml之间。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 在105ng*h/ml至850ng*h/ml之间。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 在102ng*h/ml至105ng*h/ml之间。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 在205ng*h/ml至210ng*h/ml之间。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 在410ng*h/ml至420ng*h/ml之间。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(S)-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 在820ng*h/ml至840ng*h/ml之间。

[0050] 本发明还涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法,向所述患者口服施用剂型,其中所述剂型提供了75ng/ml或更低的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮 C_{max} 。

[0051] 在本发明的一个实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮 C_{max} 为75ng/ml或更低、74ng/ml或更低、73ng/ml或更低、72ng/ml或更低、71ng/ml或更低、70ng/ml或更低、69ng/ml或更低、68ng/ml或更低、67ng/ml或更低、66ng/ml或更低、65ng/ml或更低、64ng/ml或更低、63ng/ml或更低、62ng/ml或更低、61ng/ml或更低、60ng/ml或更低、55ng/ml或更低、50ng/ml或更低、45ng/ml或更低、40ng/ml或更低、35ng/ml或更低、34ng/ml或更低、33ng/ml或更低、32ng/ml或更低、31ng/ml或更低、30ng/ml或更低、25ng/ml或更低、20ng/ml或更低、19ng/ml或更低、18ng/ml或更低、17ng/ml或更低、16ng/ml或更低或15ng/ml或更低。在本发明的一个优选的实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮 C_{max} 为75ng/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮 C_{max} 为35ng/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮 C_{max} 为20ng/ml或更低。在本发明的一个优选的实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮 C_{max} 在15ng/mL至75ng/mL之间。在本发明的另一个优选的实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮 C_{max} 在15ng/mL至20ng/mL之间。在本发明的另一个优选的实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮 C_{max} 在30ng/mL至35ng/mL之间。在本发明的另一个优选的实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮 C_{max} 在60ng/mL至75ng/mL之间。

[0052] 本发明进一步涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法:

向所述患者口服施用剂型,其中所述剂型提供了850ng*h/ml或更低的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮AUC_{0-t}。

[0053] 在本发明的一个实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮AUC_{0-t}为850ng*h/ml或更低、845ng*h/ml或更低、840ng*h/ml或更低、839ng*h/ml或更低、838ng*h/ml或更低、837ng*h/ml或更低、836ng*h/ml或更低、835ng*h/ml或更低、834ng*h/ml或更低、832ng*h/ml或更低、831ng*h/ml或更低、830ng*h/ml或更低、829ng*h/ml或更低、828ng*h/ml或更低、827ng*h/ml或更低、826ng*h/ml或更低、825ng*h/ml或更低、824ng*h/ml或更低、823ng*h/ml或更低、822ng*h/ml或更低、821ng*h/ml或更低、820ng*h/ml或更低、815ng*h/ml或更低、810ng*h/ml或更低、805ng*h/ml或更低、800ng*h/ml或更低、795ng*h/ml或更低、790ng*h/ml或更低、785ng*h/ml或更低、780ng*h/ml或更低、775ng*h/ml或更低、770ng*h/ml或更低、765ng*h/ml或更低、760ng*h/ml或更低、755ng*h/ml或更低、750ng*h/ml或更低、745ng*h/ml或更低、740ng*h/ml或更低、735ng*h/ml或更低、730ng*h/ml或更低、725ng*h/ml或更低、720ng*h/ml或更低、710ng*h/ml或更低、700ng*h/ml或更低、690ng*h/ml或更低、680ng*h/ml或更低、670ng*h/ml或更低、660ng*h/ml或更低、650ng*h/ml或更低、640ng*h/ml或更低、630ng*h/ml或更低、620ng*h/ml或更低、610ng*h/ml或更低、600ng*h/ml或更低、590ng*h/ml或更低、580ng*h/ml或更低、570ng*h/ml或更低、560ng*h/ml或更低、550ng*h/ml或更低、540ng*h/ml或更低、530ng*h/ml或更低、520ng*h/ml或更低、510ng*h/ml或更低、500ng*h/ml或更低、490ng*h/ml或更低、480ng*h/ml或更低、470ng*h/ml或更低、460ng*h/ml或更低、450ng*h/ml或更低、440ng*h/ml或更低、430ng*h/ml或更低、425ng*h/ml或更低、420ng*h/ml或更低、419ng*h/ml或更低、418ng*h/ml或更低、417ng*h/ml或更低、416ng*h/ml或更低、415ng*h/ml或更低、414ng*h/ml或更低、413ng*h/ml或更低、412ng*h/ml或更低、411ng*h/ml或更低、410ng*h/ml或更低、405ng*h/ml或更低、400ng*h/ml或更低、390ng*h/ml或更低、380ng*h/ml或更低、380ng*h/ml或更低、370ng*h/ml或更低、360ng*h/ml或更低、350ng*h/ml或更低、340ng*h/ml或更低、330ng*h/ml或更低、320ng*h/ml或更低、310ng*h/ml或更低、300ng*h/ml或更低、290ng*h/ml或更低、280ng*h/ml或更低、270ng*h/ml或更低、260ng*h/ml或更低、250ng*h/ml或更低、240ng*h/ml或更低、230ng*h/ml或更低、220ng*h/ml或更低、215ng*h/ml或更低、210ng*h/ml或更低、209ng*h/ml或更低、208ng*h/ml或更低、207ng*h/ml或更低、206ng*h/ml或更低、205ng*h/ml或更低、200ng*h/ml或更低、190ng*h/ml或更低、180ng*h/ml或更低、170ng*h/ml或更低、160ng*h/ml或更低、150ng*h/ml或更低、140ng*h/ml或更低、130ng*h/ml或更低、120ng*h/ml或更低、110ng*h/ml或更低、105ng*h/ml或更低、104ng*h/ml或更低、103ng*h/ml或更低或102ng*h/ml或更低。在本发明的一个优选的实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮AUC_{0-t}为850ng*h/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮AUC_{0-t}为420ng*h/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮AUC_{0-t}为210ng*h/ml或更低。在本发明的另一个优选实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮AUC_{0-t}为105ng*h/ml或更低。在本发明的一个优选的实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮AUC_{0-t}在105ng*h/ml至850ng*h/ml之间。在本发明的另一个优选的实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮AUC_{0-t}在105ng*h/ml至850ng*h/ml之间。在本发明的另一个优选的实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮AUC_{0-t}在102ng*h/ml至105ng*h/ml之间。在本发明

的另一个优选的实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 在205ng*h/ml至210ng*h/ml之间。在本发明的另一个优选的实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 在410ng*h/ml至420ng*h/ml之间。在本发明的另一个优选的实施例中,所述施用的(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮 AUC_{0-t} 在820ng*h/ml至840ng*h/ml之间。

[0054] 本发明还涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法:向所述患者口服施用包含例如约5mg至约40mg艾氯胺酮,5mg至40mg艾氯胺酮的口服剂型,其中所述施用是每日进行。

[0055] 在本发明的一个实施例中,艾氯胺酮的每日施用以每日单次剂量提供。在本发明的另一个实施例中,艾氯胺酮的每日施用以两剂、三剂或四剂提供,每剂在24小时内大致相等地分布。

[0056] 本发明进一步涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法:向所述患者口服施用包含5mg至40mg的艾氯胺酮,优选5mg至40mg的艾氯胺酮的口服剂型,其中在治疗中间歇施用。

[0057] 在本发明的一个优选实施例中,间歇投予为每隔一天一次到约每月一次或每4周一次。在本发明的一个实施例中,间歇施用为每隔一天一次、每隔两天一次、每周两次、每隔三天一次、每隔四天一次、每隔五天一次、每周一次、每隔七天一次、每隔八天一次、每隔九天一次、每隔十天一次、每隔十一天一次、每隔十二天一次、每两周一次、每三周一次或每月一次。在本发明的一个优选实施例中,间歇施用是每周两次。在本发明的另一个优选实施例中,间歇施用是每周一次。在本发明的又一个优选实施例中,间歇施用是每月一次。在本发明的另一个优选实施例中,间歇施用是每4周一次。

[0058] 在本发明的一个实施例中,间歇施用的频率可以在治疗方案的时间段内变化。在本发明的一个优选实施例中,在治疗方案的时间段内,间歇施用的频率逐渐降低。在本发明的一个更优选的实施例中,间歇施用的频率从每周两次降到每周一次。在本发明的另一个优选实施例中,间歇施用的频率从每周一次降到每两周一次。在本发明的一个甚至更优选的实施例中,间歇施用的频率从每周两次降到每周一次,降到每两周一次。在本发明的另一个优选实施例中,在治疗方案的时间段内间歇地维持间歇施用的频率。

[0059] 本发明进一步涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法:在至少28天的治疗方案中,向所述患者口服施用包含约5mg至约40mg的艾氯胺酮,优选5mg至40mg的艾氯胺酮的口服剂型,其中所述施用是自我施用的。如本文所用,“自我施用”是指这样的施用,其中患者负责服用药物并且在口服剂型的口服施用期间无医疗保健专业人员的协助。在一些方面,一种或多种施用可以由医疗保健专业人员协助,并且一种或多种施用可以在治疗方案中自我施用。在一个实施例中,所述自我施用是在患者自己的家中。在一个优选的实施例中,所述自我施用是在晚上。在一个更优选的实施例中,所述自我施用是在患者入睡之前。

[0060] 在另一个实施例中,患者在紧接着口服施用包含约5mg至约40mg艾司他明,优选5mg至40mg艾司他明的口服剂型后的24小时内驾驶不受限制。也就是说,口服剂型的口服施用不会导致对患者操作机动车的能力产生负面影响的精神或运动障碍。在施用后的24小时内。

[0061] 在又一个实施例中,在口服施用包含约5mg至约40mg的艾氯胺酮,优选5mg至40mg

的艾氯胺酮的口服剂型后,限制患者驾驶不超过10小时。在一个优选的实施例中,在施用后限制患者驾驶不超过8小时。在另一个优选的实施例中,在施用后限制患者驾驶不超过6小时。在一个更优选的实施例中,在施用后限制患者驾驶不超过2小时。在一个最优选实施例中,在口服施用包含约5mg至约40mg的艾氯胺酮,优选5mg至40mg的艾氯胺酮的口服剂型后,限制患者驾驶不超过1小时。

[0062] 在本发明的一个实施例中,口服剂型为液体制剂,如悬浮液、酏剂或溶液。在本发明的另一个实施例中,口服剂型为固体制剂,例如散剂、胶囊、囊片、粒状胶囊和片剂。在一个优选实施例,口服剂型是片剂、粒状胶囊或胶囊。在一个更优选的实施例中,口服剂型是片剂。

[0063] 为了制备本发明的制剂,即口服剂型,根据常规药物混配技术将艾氯胺酮和任选地除(R)-氯胺酮之外的至少一种第二药物与药物载体掺合,所述载体可取决于施用所需的制剂形式而呈广泛多种形式。在制备口服制剂中,可采用常见药物介质中的任一种。因此,对于液体口服制剂,如悬浮液、酏剂和溶液,适合的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等。对于固体口服制剂,如散剂、胶囊、囊片、粒状胶囊和片剂,适合的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。片剂和胶囊由于其易于施用而代表了最有利的口服单位剂型,在此情况下采用固体药物载体。

[0064] 本发明进一步涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法:向所述患者施用包含约5mg至约40mg艾氯胺酮,优选5mg至40mg艾氯胺酮的口服剂型,其中口服剂型是滥用威慑调配物。在一个更优选的实施例中,滥用威慑的调配物是片剂。可以通过本领域已知的方法来制备滥用威慑的调配物,包括可见于US7955619、W02014006004、W02008033523、W02008023261、W02016094358和US2004052731中的方法,在此通过引用将其各自并入。

[0065] 本发明进一步涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法:向所述患者口服施用包含约5mg至约40mg的艾氯胺酮,优选5mg至40mg的艾氯胺酮的口服剂型,还包含施用除(R)-氯胺酮之外的第二药物。

[0066] 在一个优选的实施例中,第二药物是抗抑郁剂、抗躁狂剂或抗焦虑药。在本发明的一个实施例中,抗抑郁剂选自由以下组成的群组:单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、三环抗抑郁剂(TCA)、5-羟色胺特异性再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、“天然产品”(如Kava-Kava,圣约翰草(St. John's Wort))、膳食补充剂(如s-腺苷甲硫氨酸)等。更确切地说,抗抑郁剂包括(但不限于)丙咪嗪(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)、地帕明(desipramine)、去甲替林(nortriptyline)、多虑平(doxepin)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine)、麦普替林(maprotiline)、阿莫沙平(amoxapine)、曲唑酮(trazodone)、安非他酮(bupropion)、氯米帕明(chlomipramine)、氟西汀(flouxetine)、西酞普兰(citalopram)、艾司西酞普兰(escitalopram)、舍曲林(sertraline)、帕罗西汀(paroxetine)、噻奈普汀(tianeptine)、阿戈美拉汀(agomelatine)、萘法唑酮(nefazadone)、文拉法辛(venlafaxine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、维拉唑酮(vilazodone)、沃替西汀(vortioxetine)、度洛西汀(duloxetine)、瑞波西汀(reboxetine)、米氮平(mirtazapine)、米安色林(mianserin)、苯乙肼(phenelzine)、反苯

环丙胺(tranylcypromine)及/或马氯贝胺(moclobemide)。

[0067] 在另一个优选的实施例中,第二药物是抗躁狂剂。在本发明的一个实施例中,所述抗躁狂剂选自由以下组成的群组:卡马西平(carbamazepine)、加巴喷丁(gabapentin)、锂或其药学上可接受的盐、丙戊酸和抗精神病药,如鲁拉西酮(lurasidone)、卡帕嗪(cariprazine)、奥拉非尼(olanzapine)、利培酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、帕利哌酮(paliperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)和布瑞哌唑(brexipiprazole)。

[0068] 在另一个优选的实施例中,第二药物是抗焦虑药。在本发明的一个实施例中,抗焦虑药选自由以下组成的群组:阿普唑仑(Alprazolam)、溴西洋(Bromazepam)、氯二氮杂环氧化物(Chlordiazepoxide)、氯硝西洋(Clonazepam)、氯氮平酸盐(Clorazepate)、安定(Diazepam)、弗拉西洋(Flurazepam)、劳拉西洋(Lorazepam)、奥沙西洋(Oxazepam)、替马西洋(Temazepam)、三唑仑(Triazolam)、丁螺环酮(Buspirone)、吉哌酮(Gepirone)、伊帕哌酮(Ispapirone)、羟嗪(Hydroxyzine)、阿莫巴比妥(Amobarbitol)、戊巴比妥(Pentobarbital)、苯巴比妥(Phenobarbital)、硫喷妥(Thiopental)和普萘洛尔(Propanolol)。

[0069] 本发明进一步涉及一种通过以下在有需要的人类患者中治疗重度抑郁症的方法:向所述患者口服施用包含约5mg至约40mg艾氯胺酮,优选5mg至40mg艾氯胺酮和抗抑郁剂的口服剂型,所述抗抑郁剂选自由以下组成的群组:氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、艾司西酞普兰、文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀和氟伏沙明,并且其中在至少28天的治疗方案中每日施用。

[0070] 通过参考以下实例将更好地理解本发明,但是本领域技术人员将容易理解,详述的具体实验仅为说明如在随后的权利要求书中更充分地描述的本发明。

[0071] 实例

[0072] 实例1:体外染色体畸变测定

[0073] 实例1a:艾氯胺酮

[0074] 在不存在与存在诱导的代谢活化系统的情况下,在使用人类外周血淋巴细胞(HPBL)的体外哺乳动物染色体畸变试验中评估艾氯胺酮的致基因断裂潜力(9000g上清液[S9]肝组织匀浆的微粒体部分来自暴露于Aroclor-1254的大鼠)。通过在中期对HPBL进行显微镜检查以测定具有数值和/或结构染色体畸变的中期细胞的有丝分裂指数(MI)和百分比来评估致基因断裂性。

[0075] 在2个阶段中进行研究,其中使用初步毒性试验来测定适用于确定的染色体畸变分析的浓度。水用作阴性(媒剂)对照。在不存在S9活化的情况下将HPBL暴露于艾氯胺酮20小时后,或在存在或不存在S9活化的情况下将HPBL暴露于艾氯胺酮4小时随后为16小时恢复期后,在0.0238到238 μ g/ml范围内的9种浓度下,评估毒性(定义为MI相对于媒剂对照的 $\geq 45\%$ 降低)。在三种治疗条件中的任一条件下,任何剂量下均未观察到毒性。基于这些结果,对于所有三种治疗条件,针对染色体畸变分析所选择的剂量在30到238 μ g/ml范围内。所有浓度都在标称浓度的98%至101%之间。

[0076] 在不存在S9活化的情况下暴露于艾氯胺酮20小时后,或在存在不存在S9活化的情况下暴露于艾氯胺酮4小时随后为16小时恢复后,确定的染色体畸变分析评估了HPBL细胞。在未活化和S9活化的评估中,染色体畸变的阳性对照分别由丝裂霉素C(MMC,暴露4小时和

20小时分别为0.6和0.3 $\mu\text{g/mL}$ 和环磷酰胺(CP, 2.5、5和7.5 $\mu\text{g/mL}$)组成。水与13.4%至16.5%的平均MI值和0%至0.7%细胞中的数目或结构染色体畸变相关。在非活化系统中, MMC与9%的平均MI值相关, 其中在13.3%的细胞中具有结构染色体畸变。在S9活化的系统中, CP与6.2%的平均MI值, 并且与10.7%的细胞中的结构畸变相关。阴性对照的结果在历史对照的范围内, 并且阳性对照的结果在统计学上显著($p \leq 0.01$, 费希尔精确检验(Fisher's exact test))。因此, 满足对有效试验的要求。在染色体畸变分析中, 在未活化的4小时和20小时治疗条件下, 任何艾氯胺酮剂量下均未观察到细胞毒性(相对于媒剂对照, 有丝分裂指数降低 $\geq 45\%$)。在S9活化的4小时暴露组中, 在 $\geq 200\mu\text{g/mL}$ 的剂量下观察到细胞毒性。最初, 在未活化的4小时和20小时治疗条件下, 选择用于评估染色体畸变的剂量分别为60、120和238 $\mu\text{g/mL}$; 并且对于S9活化的4小时治疗条件, 分别为30、60和200 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0077] 在未活化的4小时和20小时暴露组中, 在任何剂量下均未观察到结构或数目(多倍体或内复制的细胞)畸变的显著或剂量依赖性增加($p > 0.05$; 费希尔精确和Cochran-Armitage检验)。

[0078] 在S9活化的4小时暴露组中, 在200 $\mu\text{g/mL}$ 下观察到结构畸变的统计学显著增加(5.0%) ($p \leq 0.01$; 费希尔精确检验)。为了确认在高剂量下观察到的统计学显著性不是由于细胞毒性, 在评估中包括了较低剂量(120 $\mu\text{g/mL}$)。在120 $\mu\text{g/mL}$ 下观察到结构畸变的统计学显著增加(4.3%) ($p \leq 0.01$; 费希尔精确检验)。Cochran-Armitage检验对于剂量反应为阳性($p \leq 0.01$)。在任何剂量下均未观察到数目(多倍体或内复制的细胞)畸变的显著或剂量依赖性增加($p > 0.05$; 费希尔精确和Cochran-Armitage检验)。

[0079] 研究结果表明, 在存在外源性代谢活化系统的情况下, 艾氯胺酮对结构染色体畸变的诱导为阳性, 而对数目染色体畸变的诱导则为阴性。在不存在外源性代谢活化系统的情况下, 艾氯胺酮对于结构和数目染色体畸变的诱导为阴性。

[0080] 实例1b: (S)-去甲氯胺酮

[0081] 在不存在与存在诱导的代谢活化系统的情况下, 在使用人类外周血淋巴细胞(HPBL)的体外哺乳动物染色体畸变试验中评估(S)-氯胺酮的致基因断裂潜力(9000g上清液[S9]肝组织匀浆的微粒体部分来自暴露于苯巴比妥/5,6-苯并黄酮的大鼠)。通过在中期对HPBL进行显微镜检查以测定具有数目和/或结构染色体畸变的中期细胞的百分比来评估致基因断裂性。

[0082] 在2个阶段中进行研究, 其中使用初步毒性试验来测定适用于确定的染色体畸变分析的浓度。水用作阴性(媒剂)对照。在两个阶段中, 在不存在S9混合物的情况下将细胞处理3小时和21小时, 并且在存在S9混合物的情况下将细胞处理3小时。评估所有培养物的有丝分裂指数以测定细胞毒性。在初步毒性试验中评估了2.62至260.16 $\mu\text{g/mL}$ 范围内的十种浓度。在三种治疗条件中的任一条件下, 任何剂量下均未观察到毒性。根据这些结果, 确定的染色体畸变分析的最高浓度是基于该试验系统的极限浓度(260.16 $\mu\text{g/mL}$, 1mM), 在该浓度下没有观察到细胞毒性。选择93.66、156.10或260.16 $\mu\text{g/mL}$ 的(S)-去甲氯胺酮浓度进行中期分析。

[0083] 与媒剂对照相比, 在任何分析浓度下, (S)-去甲氯胺酮均未引起包含染色体畸变的中期像比例的统计学显著增加。当以对照的上限95%取值时, 媒剂对照(水)的所有平均值以及所有(S)-去甲氯胺酮处理浓度均低于实验室历史对照范围。

[0084] 与媒剂对照相比,在任何处理条件下,在中期分析期间均未观察到多倍体或内复制的中期细胞的比例的统计学显著增加,而阳性对照化合物、丝裂霉素C和环磷酰胺均引起畸变细胞比例的统计学显著增加,证明了试验系统的敏感性和S9混合物的功效。

[0085] 总之,使用人外周血淋巴细胞进行的体外哺乳动物染色体畸变试验的结果表明,在有或没有S9的情况下,(S)-去甲氯胺酮没有显示出引起结构性染色体畸变频率增加的证据。因此,在该实验的条件下,(S)-去甲氯胺酮是非致基因断裂的,或对于诱导结构和数目染色体畸变为阴性。

[0086] 实例2:Sprague Dawley大鼠中艾氯胺酮的体内单细胞凝胶电泳分析和哺乳动物红细胞微核试验

[0087] 艾氯胺酮在肝脏中诱导DNA链断裂的潜力,还评估了Cr1:CD (SD) 大鼠骨髓细胞中微核的潜在诱导作用。三次口服艾氯胺酮对动物进行治疗,第二剂在第一剂后约24小时施用,第三剂在第二剂后约21小时,即取样前3小时施用。通过管饲法以10mL/kg的剂量体积对所有动物进行口服施用。

[0088] 在初步毒性试验中,观察到性别之间存在毒性的实质性差异,因此,根据当前的指导原则,所述试验使用雄性与雌性动物进行。选择剂量水平为18.75、37.5和75mg/kg/天(雄性动物)和12.5、25和50mg/kg/天(雌性动物)。媒剂对照组接受纯净水,而彗星相的阳性对照组接受200mg/kg的甲磺酸乙酯。在给药之前第3天,在给药后30分钟和给药后3小时,经由尾静脉从附属动物和所有主要研究动物获取血液样品,然后终止。

[0089] 在施用第三剂后约3小时,从媒剂对照组和每个测试项目组中的动物获得来自各组织的细胞悬浮液。在单次剂量之后约3小时从阳性对照组中的动物获得细胞悬浮液。

[0090] 电泳后,对每只动物每个组织的三个载玻片进行彗星分析。通过荧光显微镜用SYBR GOLD®染色使载玻片可视化。分析了每只动物每个组织中150个形态正常的细胞中是否存在彗星。DNA链断裂的评估是通过比较艾氯胺酮处理过的动物的平均值和中位数尾强度% (%TI) 与媒剂对照值来实现。还检查了载玻片的任何明显的毒性,例如背景碎片的增加和/或过度受损的细胞(例如刺猬(Hedgehog)细胞)的发生率的增加。这些细胞以及任何具有异常染色伪像的细胞均被排除在分析之外。

[0091] 在施用第三剂后约3小时,从媒剂对照和每个试验项目组中的动物获得骨髓涂片。此外,对经环磷酰胺处理过的动物进行另一项研究[CT12GD]制备的载玻片以及用此研究中的动物制备的骨髓涂片进行染色和编码,其中环磷酰胺是一种良好表征的染色体断链剂。

[0092] 检查每只动物的一个涂片的4000嗜多色性红细胞中是否存在微核。通过检查每只动物的至少1000个红细胞来评估嗜多色性红细胞的比率。还保留了微核正常染色红细胞发生率的记录。

[0093] 与媒剂对照值相比,在以75mg/kg/天施用艾氯胺酮的雄性Cr1:CD (SD) 大鼠的肝脏中观察到中位数% (TI) 的统计学显著增加($p < 0.001$)。以75mg/kg/天施用艾氯胺酮的雄性动物的组平均值和中位数%TI值不在当前媒剂历史对照范围内。与媒剂对照值相比,在以25和50mg/kg/天($p < 0.001$)施用艾氯胺酮的雌性Cr1:CD (SD) 大鼠的肝脏中观察到中位数%TI的统计学显著增加。以25和50mg/kg/天施用艾氯胺酮的雌性动物的组平均值和中位数%TI值不在当前媒剂历史对照范围内。

[0094] 与雄性和雌性动物的媒剂对照值相比,阳性对照化合物甲磺酸乙酯在中位数%TI

上产生了显著增加 ($p < 0.001$, t检验)。与媒剂对照值相比,在以任何剂量水平施用艾氯胺酮的雄性或雌性Cr1:CD (SD) 大鼠的肝脏中均未观察到刺猬细胞。

[0095] 对来自媒剂对照动物和以75mg/kg/天(雄性动物)以及25和50mg/kg/天(雌性动物)施用艾氯胺酮的动物的肝脏切片进行加工以进行组织病理学检查,并评估其细胞毒性、坏死和凋亡的征象。观察到一些给予75mg/kg/天的雄性动物的肝细胞有丝分裂像增加。3个治疗剂量后进行的宏观检查未显示与试验项目相关的病变。

[0096] 与媒剂对照值相比,在以任何剂量水平施用艾氯胺酮的雄性Cr1:CD (SD) 大鼠中,未观察到微核嗜多色性红细胞频率的统计学显著增加。所有个人和组平均值均在当前媒剂历史对照范围内(对照极限)。

[0097] 相比于媒剂对照值,在以37.5mg/kg/天(成对和趋势检验, $p < 0.05$) 和75mg/kg/天(趋势检验, $p < 0.05$) 施用艾氯胺酮的雄性Cr1:CD (SD) 大鼠中观察到嗜多色性红细胞比例的统计学显著降低。所有个人和组平均值均在当前媒剂历史对照范围内(对照极限);因此,此结果被认为与生物学无关。

[0098] 与媒剂对照值相比,在以任何剂量水平施用艾氯胺酮的雌性Cr1:CD (SD) 大鼠中,未观察到微核嗜多色性红细胞频率的统计学显著增加,并且未观察到嗜多色性红细胞比例的统计学显著降低。所有个人和组平均值均在当前媒剂历史对照范围内(对照极限)。根据 ICH S2 (R1),由研究CT12GD制备的经编码阳性对照载玻片展现评分器检测微核嗜多色性红细胞的增加的能力。

[0099] 研究结果表明,当通过管饲法口服时,艾氯胺酮已显示出导致雄性和雌性Cr1:CD (SD) 大鼠肝脏中DNA链断裂增加的证据,但当通过管饲法口服施用,尚未显示出导致在雄性或雌性Cr1:CD (SD) 大鼠中微核嗜多色性红细胞或骨髓细胞毒性诱导的增加的证据。

[0100] 使用PROAST v63.3(开发中),分别根据雄性和雌性大鼠在暴露于艾氯胺酮后的平均和中位数尾强度值对基准剂量(BMD50)进行建模。希尔(Hill)模型和指数模型为体内彗星尾强度数据提供了合适的拟合,这与非线性剂量反应一致。较低的基准剂量(BMDL50)度量值在雌性大鼠中计算为9.83mg/kg/天且在雄性大鼠中为27.31mg/kg/天,均使用‘单载玻片中位数尾强度’,所述值比使用‘单载玻片平均尾强度’得到的值更低且更为保守。这些起点(POD)度量值相当于以12.5mg/kg/天在雌性大鼠肝脏中和以37.50mg/kg/天在雄性大鼠肝脏中对于彗星尾强度未观察到基因毒性效应水平。

[0101] 实例3:在Sprague Dawley大鼠中重复剂量的艾氯胺酮28天毒代动力学研究

[0102] 这项研究的目的是评估当通过管饲法对Sprague Dawley大鼠口服施用艾氯胺酮28天时的潜在毒性、神经行为作用和毒代动力学(TK),并且评估在14天的无药期内的恢复。将50只雄性和50只雌性大鼠随机分为4组(15只/性别/第1和第4组;10只/性别/第2和第3组)。每天通过口服管饲法施用艾氯胺酮一次历时连续28天,以0(媒剂对照)、6、10或30mg/kg/天施用给雄性和以0(媒剂对照)、2、10或20mg/kg/天施用给雌性,剂量体积为10mL/kg。观察动物直到第29天(10只/性别/组)或第43天(5只/性别,第1和4组)安乐死并进行尸检。基于死亡率、临床观测结果、体重、食物消耗、眼科、运动活动、功能观察电池、临床病变(临床化学、血液学、凝结和尿分析)、器官重量、解剖结构(宏观或微观)病变来评估毒性。在第1天和第4周期间,对毒代动力学动物(3只/性别/第1组;6只/性别/第2、3和4组)施用类似剂量并且放血,以进行毒代动力学分析。

[0103] 在这项研究中没有发现死亡率,并且对临床症状、体重、食物消耗、眼科、运动活动、功能性观察性电池、临床病理学或解剖学病理学变化均没有与艾氯胺酮相关的影响。

[0104] 在雄性6至30mg/kg/天的剂量范围内和在雌性2至20mg/kg/天的剂量范围内,艾氯胺酮暴露量在雄性中通常以剂量成比例方式增加,而在雌性中则以略高于剂量成比例方式增加。将剂量水平差异归一化后,雄性的暴露量低于雌性。第28天的暴露与第1天相似,但雌性的C_{max}除外,在第28天更高。表1描述了在第1天并且表2描述了在第28天的艾氯胺酮暴露量的结果。

[0105] 表1

性别	艾氯胺酮剂量(mg/kg)	t _{max} (小时(h))	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng*h/ml)	AUC _{0-inf} (ng*h/ml)	剂量归一化 AUC _{0-inf} (ng*h/ml)/(mg/kg)	t _{1/2} (h)
F	2	0.17	67.2	57	58	29.0	0.5
F	10	0.17	294.9	418	440	44.0	0.7
F	20	0.17	671.8	993	995	49.8	0.9
M	6	0.17	108.7	99	103	17.2	0.8
M	10	0.17	179.2	175	181	18.1	0.7
M	30	0.17	296.0	580	585	19.5	1.2

[0107] 表2

性别	艾氯胺酮剂量(mg/kg)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng*h/ml)	剂量归一化 AUC _{0-t} (ng*h/ml)/(mg/kg)	t _{1/2} (h)
F	2	0.17	132.7	62	31.0	NC
F	10	0.17	767.9	514	51.3	0.4
F	20	0.17	1451.1	1064	53.2	0.6
M	6	0.17	113.1	61	10.2	0.6
M	10	0.17	211.3	179	17.9	0.6
M	30	0.5	398.0	575	19.2	1.5

[0109] 实例4:长期致癌性研究

[0110] 通过口服管饲法对Sprague Dawley大鼠施用艾氯胺酮进行104周致癌性研究,以评估艾氯胺酮的致癌潜力并确定毒代动力学。

[0111] 根据国际协调会议(ICH)S1准则S1A,《药物致癌性研究的必要性准则》;S1B,《药物致癌性测试》;和S1C(R2),《药物致癌性研究的剂量选择》,在104周内以雄性大鼠为0(媒剂对照)、6、10或30mg/kg/天和雌性大鼠为0(媒剂对照)、2、10或20mg/kg/天的剂量向236只雄性和236只雌性Sprague Dawley大鼠施用艾氯胺酮。

[0112] 研究终点包括临床观察结果、体重变化、食物消耗、生物分析毒代动力学分析以及解剖学宏观和微观病理学结果。

[0113] 因此可以证实,在以起点剂量和减少剂量施用28天之后未鉴别出如实例1和实例2中所示的基因毒性变化,这些变化将730天之后至少10倍的安全界限考虑进来,由此提供用于慢性艾氯胺酮施用的最小安全窗口。

[0114] 实例5:以雄性比率进行的7天强迫游泳试验

[0115] 通过腹膜内注射对每组6-7周大的Sprague Dawley雄性大鼠施用艾氯胺酮,并通过强迫游泳试验评估其行为绝望。对10个一群的动物施用单次剂量的15mg/kg艾氯胺酮、7日剂量的7.5或15mg/kg艾氯胺酮或媒剂对照,并且在给药后30分钟进行测试。使用普通的

单因素方差分析ANOVA、t检验和未经校正的费希尔LSD比较检验进行统计评估。

[0116] 与相同剂量水平的单次急性剂量相比,连续7天的艾氯胺酮治疗可产生更强的抗抑郁样作用。7.5和15mg/kg的艾氯胺酮在慢性治疗后使静止时间分别统计学上显著降低40%和60%,而在急性治疗的大鼠中,这种作用的程度没有那么明显(对于15mg/kg,对照的42%)。这表明多次给药比相同剂量水平的单次急性剂量更有效,并提出了通过慢性而非急性艾氯胺酮治疗方案治疗抑郁症患者的基本原理。

[0117] 实例6:健康志愿者中的单次剂量、随机、开放标签、交叉研究

[0118] 在16位健康的男性和女性受试者中继续进行一项随机、开放标签的4向交叉研究,其中所述受试者以随机分配的顺序安置并施用艾氯胺酮。根据随机码将每个受试者分配给4个治疗顺序中的1个,以便将4个受试者分配给每个治疗顺序。给药期之间存在至少为7天的冲洗期,剂量由口服或静脉盐酸艾氯胺酮组成。这项研究由28天的资格筛选期,4个研究期组成,研究期涉及施用单次剂量的盐酸艾氯胺酮,然后在研究药物施用后的多达72小时为PK目的对血液取样进行安全性评估,并在研究药物施用后的72小时放行,和在第4天采集最后PK血液样本后的7-14天随访。

[0119] 16名受试者中有15名完成了研究。一名受试者(受试者11)仅参与了第一治疗期。此受试者由于轻度高胆红素血症的不良反应(AE)而退出研究,因此在剩余的3个治疗期间未接受计划的治疗。如表3所示,受试者11未包括在PK组中,因此包括15位受试者。

[0120] 表3

[0121]

参数	统计	20 mg 口服片剂	20 mg 口服溶液	100 mg 口服片剂	0.3 mg/kg 静脉内
艾氯胺酮					
C _{max} (ng/ml)	几何平均值 (CV%)	11.92 (45%)	16.48 (48%)	65.34 (44%)	94.50 (33%)
t _{max} (h)	中位数	0.75	0.50	0.75	1.00
AUC _{0-t} (ng.h/ml)	几何平均值 (CV%)	20.05 (58%)	23.44 (40%)	172.71 (51%)	249.15 (21%)
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	几何平均值 (CV%)	22.46 (58%)	25.82 (39%)	180.84 (48%)	257.14 (21%)
t _{1/2} (h)	几何平均值 (CV%)	2.84 (56%)	2.91 (37%)	7.66 (33%)	10.16 (41%)
(S)-去甲氯胺酮					
C _{max} (ng/ml)	几何平均值 (CV%)	89.73 (22%)	99.78 (26%)	351.89 (24%)	42.25 (16%)
t _{max} (h)	中位数	1.00	0.75	1.00	1.25
AUC _{0-t} (ng.h/ml)	几何平均值 (CV%)	418.33 (22%)	404.96 (19%)	2267.52 (19%)	425.96 (18%)
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	几何平均值 (CV%)	429.05 (22%)	416.89 (19%)	2282.91 (19%)	440.76 (18%)
t _{1/2} (h)	几何平均值 (CV%)	8.75 (28%)	8.88 (26%)	9.27 (25%)	11.26 (28%)
(2S,6S)-OH-去甲氯胺酮					
C _{max} (ng/ml)	几何平均值 (CV%)	45.75 (33%)	46.46 (28%)	189.32 (24%)	24.79 (28%)
t _{max} (h)	中位数	1.50	1.00	2.00	3.00
AUC _{0-t} (ng.h/ml)	几何平均值 (CV%)	390.10 (27%)	365.99 (32%)	1945.85 (18%)	376.15 (28%)
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	几何平均值 (CV%)	400.91 (26%)	377.68 (31%)	1959.73 (18%)	389.50 (27%)
t _{1/2} (h)	几何平均值 (CV%)	7.77 (31%)	7.83 (30%)	8.92 (26%)	10.68 (25%)

[0122] 在完成研究的15位受试者中,治疗总体耐受良好。16名受试者中有15名(94%)报告了总共128个治疗紧急不良事件(TEAE),其中16名受试者中有14名(88%)报告了79个与研究药物有关的TEAE。总体而言,由4位(25%)受试者报告的128个TEAE中共有14个为中度,而由15位(94%)受试者报告的128个TEAE中有114个为轻度。没有严重的TEAE或SAE的报告。最常见的不良事件(报告两次以上)是头痛、头晕、运动机能减退、感觉异常、疲劳、欣快情绪不适感、恶心和多汗症。表4将最频繁报告的相关TEAE的频率呈现为每次治疗遭受不良反应的受试者的百分比。

[0123] 表4

[0124]

TEAE	20 mg 口服片 剂/ %	20 mg 口服溶 液/ %	100 mg 口服片 剂/ %	0.3 mg/kg 静脉 内/ %
头痛	-	19	13	19
头晕	13	-	13	6
运动机能减 退	-	-	13	6
感觉异常	7	19	20	13
疲劳	7	-	-	6
欣快情绪	-	-	13	19
不适感	-	6	7	6
恶心	-	-	20	6
多汗症	7	-	7	-

[0125] 实例7:口服艾氯胺酮剂型

[0126] 盐酸艾氯胺酮的口服剂型是根据W02016094358中描述的程序制备,所述文献通过引用的方式整体并入本文。

[0127] 对实例5的结果进行群体PK建模分析,以按照本文所述剂量的多剂量方案提供模拟的PK数据。

[0128] 表5呈现配方及其预测的稳态PK参数。

[0129] 表5

[0130]

	5 mg 片剂*	10 mg 片剂	20 mg 片剂	40 mg 片剂
成分 (% (w/w))				
16.0%经包覆的艾氯胺酮颗粒	312.5	6.25	12.50	25.00
经包覆的聚合物颗粒	30.55	27.42	21.17	7.06
甘露醇	28.13	28.13	28.13	29.74
交联聚维酮	20.00	20.00	20.00	20.00
微晶纤维素	13.00	13.00	13.00	13.00
卡波姆	2.00	2.00	2.00	2.00
碳酸氢钠	2.00	2.00	2.00	2.00
胶体二氧化硅	0.20	0.20	0.20	0.20
硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00	1.00
预测的稳态药代动力学参数				
艾氯胺酮 C _{max} (ng/ml)	2.04	4.09	9.03	18.33
艾氯胺酮 AUC _{0-τ} (ng.h/ml)	6.4	12.7	29.0	61.8
(S)-去甲氯胺酮 C _{max} (ng/ml)	16.46	32.92	68.63	136.02
(S)-去甲氯胺酮 AUC _{0-τ} (ng.h/ml)	97.3	194.6	413.4	835.2

[0131] *数据基于10mg预测数据计算

[0132] 实例7:一项用以确定10mg、20 mg和40 mg口服艾氯胺酮作为重度抑郁症 (MDD) 患者的辅助疗法的安全性和有效性的剂量范围发现、多中心、双随机、双盲、安慰剂对照的II期研究,所述患者对标准抗抑郁疗法反应不足

[0133] II期、剂量范围发现、跨国、双随机、双盲、安慰剂对照研究比较了204名对抗抑郁疗法反应不足的MDD受试者中每天一次10、20或40mg口服艾氯胺酮相对于安慰剂治疗的功效、安全性和耐受性。在研究期间,所有受试者均保持其当前的抗抑郁剂剂量不变。

[0134] 所述研究包含三期:筛选(第0至28天),由两个2周的周期(第一周期,第二周期)构

成的双盲治疗(第29至56天),和最后一次研究治疗施用后的治疗后安全性随访(第57天-70天)。

[0135] 在筛选期间,对受试者进行研究资格的评估,并冲洗掉不允许的药物。在确定有资格后,在第1周期开始时使用3:1:1:1分配方案将受试者随机分组,以分别每日一次接受安慰剂或10mg、20mg或40mg口服艾氯胺酮。在第1周期结束时,根据从基线到第2周的MADRS-10评分变化,盲目评估所有受试者的反应。在第1周期中接受安慰剂的受试者使用1:1:1:1分配方案进行重新随机分配,以在2周(第2周期)中分别每天接受一次安慰剂或10mg、20mg或40mg口服艾氯胺酮。在第1周期,通过安慰剂反应对重新随机化进行分层(MADRS的变化 $<$ 或 $\geq 50\%$,且MADRS评分 $<$ 或 ≥ 18)。在第1周期口服艾氯胺酮的受试者在第2周期的2周中以相同的剂量继续服药。

[0136] 受试者在研究现场接受第一剂量的研究药物,然后严密监测3小时,以使用一套识别嗜睡、镇静和解离作用的全面的量表来评估潜在的神经精神不良事件。此后,向受试者提供1周的研究药物供其在其居住地施用,并指示其在晚上服用研究药物(每周一次的拜访日除外,在研究现场服用所述研究药物)且直到第二天早上才开车。每次访问受试者时,精神科医生都会评估受试者的MADRS-10评分。

[0137] 该研究的主要功效终点是从基线到第2周(在2个周期中)的10项蒙哥马利-奥斯特伯格抑郁评定量表(MADRS-10)的变化。

[0138] 次要疗效终点包括第2周时希恩残疾量表(SDS)相对于基线的变化、第2周时的缓解率(MADRS-10 ≤ 10)、第2周时的反应率(MADRS-10具有 $\geq 50\%$ 的改善)、第2周时抑郁的自评症状问卷(SDQ)相对于基线的变化,第2周时医师管理的临床总体印象改善(CGI-I)和第2周时医师管理的临床总体印象严重程度(CGI-S)相对于基线的变化。

[0139] 探索性终点包括在第2周时广义焦虑症7项量表(GAD-7)相对于基线的变化,以及在4周内接受相同研究药物的受试者子集的蒙哥马利-奥斯特伯格抑郁等级量表(MADRS-10)从基线到第4周的变化。

[0140] 安全性和耐受性终点包括不良事件、血液学、生物化学和尿液分析、免疫学参数、体格检查结果、研究药物施用后3小时内每30分钟的血压和心率、12项主要ECG结果、停药率、数字符号替换试验(DSST)、反应时间试验(剑桥COGNITION)、自我管理的斯坦福嗜睡量表、膀胱疼痛/间质性膀胱炎症状评分(BPIC-SS)、改良的观察者警觉/镇静量表(MOAA/S)、临床医生管理的分离状态量表(CADSS)、自杀式量表-临床医师评定的哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS)、简易精神病评定量表(BPRS)中的4项阳性症状子量表和在随访期的20项医生戒断检查表(PWC-20)。

[0141] 本领域技术人员将理解,可以对本公开的优选实施例进行多种改变和修改,并且可以在不脱离本公开的精神的情况下进行这样的改变和修改。因此,意图是权利要求书覆盖落入本公开的真实精神和范围内的所有这样的等同变化。