



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115135317 A

(43) 申请公布日 2022. 09. 30

(21) 申请号 202180010285.5

(22) 申请日 2021.01.22

(30) 优先权数据

62/964,598 2020.01.22 US

63/079,791 2020.09.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.07.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/014748 2021.01.22

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/150985 EN 2021.07.29

(71) 申请人 西洛斯治疗有限公司
地址 美国纽约

(72) 发明人 拉吉·梅赫拉 蒂莫西·惠特克

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

权利要求书15页 说明书88页 附图55页

(54) 发明名称

减少NMDA拮抗剂的副作用

(57) 摘要

本公开涉及包括外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的组合物,所述组合物用于治疗如自杀倾向、自杀意念、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症和创伤后应激障碍等精神障碍。

1. 一种用于治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

2. 一种用于治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

3. 一种用于治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1到3中任一项所述的方法,其进一步包括施用一种或多种额外疗法,所述一种或多种额外疗法由以下组成:典型抗精神病药、非典型抗精神病药、抗抑郁药、电痉挛疗法、经颅磁刺激、苯二氮卓类、情绪稳定剂和普拉克索(pramipexole)。

5. 根据权利要求1到4中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已施用一种或多种额外疗法,所述一种或多种额外疗法由以下组成:典型抗精神病药、非典型抗精神病药、抗抑郁药、电痉挛疗法、经颅磁刺激、苯二氮卓类、情绪稳定剂和普拉克索;其中所述受试者对先前的一种或多种疗法无应答。

6. 根据权利要求4或5所述的方法,其中所述典型抗精神病药为氯丙嗪(chlorpromazine)、氯普噻吨(chlorprothixene)、左美丙嗪(levomepromazine)、美索达嗪(mesoridazine)、哌氰嗪(periciazine)、普马嗪(promazine)、洛沙平(loxapine)、吗啉酮(molindone)、奋乃静(perphenazine)、替沃噻吨(thiothixene)、氟哌利多(droperidol)、氟哌噻吨(flupentixol)、氟奋乃静(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、匹莫齐特(pimozide)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、硫丙拉嗪(thiopropazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)或珠氯噻醇(zuclopenthixol)。

7. 根据权利要求5或6所述的方法,其中所述非典型抗精神病药为阿立哌唑(aripiprazole)、利司培酮(risperidone)、奥氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、阿塞那平(asenapine)、帕利哌酮(paliperidone)、齐拉西酮(ziprasidone)或鲁拉西酮(lurasidone)。

8. 根据权利要求4或5所述的方法,其中所述抗抑郁药由以下组成:非典型抗抑郁药、选择性血清素再摄取抑制剂、选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述非典型抗抑郁药为米氮平(mirtazapine)、米安色林(mianserin)、安非他酮(bupropion)、曲唑酮(trazodone)、奈法唑酮(nefazodone)、噻奈普汀(tianeptine)、奥普拉莫(opipramol)、阿戈美拉汀(agomelatine)、维拉佐酮(vilazodone)或沃替西汀(vortioxetine)。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述选择性血清素再摄取抑制剂为西酞普兰(citalopram)、艾司西酞普兰(escitalopram)、氟西汀(flvoxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)或舍曲林(sertraline)。

11. 根据权利要求8所述的方法,其中所述选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂为阿托莫西汀(atomoxetine)、地文拉法辛(desvenlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)、左米那普仑(levomilnacipran)、米那普仑(milnacipran)、西布曲明(sibutramine)、曲马多(tramadol)或文拉法辛(venlafaxine)。

12. 根据权利要求8所述的方法,其中所述单胺氧化酶抑制剂为吗氯贝胺

(moclobemide)、雷沙吉兰(rasagiline)、司来吉兰(selegiline)或沙非酰胺(safinamide)。

13. 根据权利要求8所述的方法,其中所述选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂为瑞波西汀(reboxetine)。

14. 根据权利要求4或5所述的方法,其中所述苯二氮卓类为阿普唑仑(alprazolam)、溴西泮(bromazepam)、氯氮卓(chlordiazepoxide)、氯硝西泮(clonazepam)、氯拉卓酸(clorazepate)、地西泮(diazepam)、氟拉西泮(flurazepam)、劳拉西泮(lorazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、替马西泮(temazepam)或三唑仑(triazolam)。

15. 根据权利要求4或5所述的方法,其中所述情绪稳定剂为锂(lithium)、丙戊酸(valproic acid)、拉莫三嗪(lamotrigine)或卡马西平(carbamazepine)。

16. 根据权利要求4或5所述的方法,其中所述一种或多种疗法为电痉挛疗法或经颅磁刺激。

17. 根据权利要求4到16中任一项所述的方法,其进一步包括相对于施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,减少所述受试者的住院治疗的持续时间。

18. 根据权利要求4到17中任一项所述的方法,其中相对于施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,所述受试者的所述自杀倾向消退得更快。

19. 根据权利要求4到18中任一项所述的方法,其中相对于施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,所述受试者的自杀倾向的复发率降低。

20. 根据权利要求4到16中任一项所述的方法,其中相对于施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,所述受试者的抑郁症消退得更快。

21. 根据权利要求4到20中任一项所述的方法,其中相对于在用鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐治疗之前施用于所述受试者的所述一种或多种疗法的剂量,与所述鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐组合施用的所述一种或多种疗法的剂量降低。

22. 根据权利要求17到21中任一项所述的方法,其中所述一种或多种疗法为选择性血清素再摄取抑制剂、选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂或选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂。

23. 根据权利要求17到22中任一项所述的方法,其中所述一种或多种疗法为舍曲林。

24. 根据权利要求17到22中任一项所述的方法,其中所述一种或多种额外疗法为文拉法辛。

25. 根据权利要求4到24中任一项所述的方法,其中相对于在不存在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的情况下施用所述一种或多种额外疗法,所述受试者未经历临床上显著的体重增加。

26. 根据权利要求1到25中任一项所述的方法,其中相对于等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,所述鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的一种或多种副作用的量级降低。

27. 根据权利要求1到26中任一项所述的方法,其中相比于等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,所述受试者表现出一种或多种副作用减少。

28. 根据权利要求1到27中任一项所述的方法,其中相对于在不存在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的情况下等效剂量的所述一种或多种额外疗法,所述一种或多

种额外疗法的一种或多种副作用减少。

29. 一种用于减少氯胺酮在有需要的受试者体内的一种或多种副作用的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中相对于在鼻内施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐之后观察到的一种或多种副作用,所述一种或多种副作用减少。

31. 根据权利要求29所述的方法,其中相对于在施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后观察到的一种或多种副作用,所述一种或多种副作用减少。

32. 根据权利要求29到31中任一项所述的方法,其中所述一种或多种副作用包括认知障碍、运动障碍、眩晕、恶心、呕吐、出汗、血压升高、溃疡性膀胱炎或间质性膀胱炎。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中所述认知障碍包括以下中的一种或多种:拟精神病效应、头晕、味觉障碍、镇静、分离、欣快、听力改变、视力改变和幻觉。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述认知障碍包括镇静。

35. 根据权利要求33或34所述的方法,其中所述认知障碍为镇静。

36. 根据权利要求32到35中任一项所述的方法,其中所述运动障碍包括震颤、平衡的问题或张力失常性运动。

37. 根据权利要求1、2、4到19或21到36所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,哥伦比亚-自杀严重程度评定量表(Columbia-Suicide Severity Rating Scale, CSSRS)评分大于3个单位。

38. 根据权利要求1、2、4到19或21到37所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,所述CSSRS评分为6个单位。

39. 根据权利要求1、2、4到19或21到37所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,所述CSSRS评分为7个单位。

40. 根据权利要求1、2、4到19或21到39所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约24小时确定所述CSSRS评分。

41. 根据权利要求1、2、4到19或21到40所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,所述CSSRS降低1个单位到7个单位。

42. 根据权利要求1、2、4到19或21到41所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,所述CSSRS降低1个单位到5个单位。

43. 根据权利要求41或42所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约12小时确定第一CSSRS评分;并且在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约12小时确定第二CSSRS评分。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约4小时到约8小时确定来自所述受试者的所述第一CSSRS评分。

45. 根据任何权利要求43或44所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时到约8小时确定来自所述受试者的所述第二CSSRS评分。

46. 根据权利要求1到45中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,所述受试者的改进的警觉和镇静观察者评估(Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation, MOAA/S)评分为4或5。

47. 根据权利要求1到46中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其

药理学上可接受的盐之前,所述受试者的所述MOAA/S评分为5。

48. 根据权利要求1到47中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之前约1小时到约24小时确定所述受试者的所述MOAA/S评分。

49. 根据权利要求1到48中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约10分钟到约2小时,所述受试者的所述MOAA/S评分为5。

50. 根据权利要求49所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约10分钟到约2小时,所述受试者的所述MOAA/S评分比施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐的受试者的所述MOAA/S评分高1个单位到4个单位。

51. 根据权利要求49所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约10分钟到约2小时之后,所述受试者的所述MOAA/S评分比施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药理学上可接受的盐的受试者的所述MOAA/S评分高1个单位到4个单位。

52. 根据权利要求50所述的方法,其中所述MOAA/S评分增加的速率大于施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐的受试者的所述MOAA/S评分增加的速率。

53. 根据权利要求51所述的方法,其中所述MOAA/S评分增加的速率大于施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药理学上可接受的盐的受试者的所述MOAA/S评分增加的速率。

54. 根据权利要求49所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约10分钟到约2小时,所述受试者的所述MOAA/S评分比施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药理学上可接受的盐的受试者的所述MOAA/S评分高2个单位到4个单位,并且在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约10分钟到约2小时,所述受试者的所述MOAA/S评分比施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐的受试者的所述MOAA/S评分高2个单位到4个单位。

55. 根据权利要求1到54中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之前约45分钟到约24小时,鲍德尔视觉模拟量表(Bowdle Visual Analog Scale)评分为约0到约50。

56. 根据权利要求1到55中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约45分钟到约24小时,所述鲍德尔视觉模拟量表评分为约0到约50。

57. 根据权利要求1到56中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约45分钟到约24小时,所述鲍德尔视觉模拟量表评分降低约10到约1300。

58. 根据权利要求56或57所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约1小时到约4小时确定所述鲍德尔视觉模拟量表评分。

59. 根据权利要求1到58中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约45分钟到约24小时,临床医师施用的分离状态量表(Clinician Administered Dissociative States Scale)评分为约0到约10。

60. 根据权利要求59所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约45分钟到约24小时,所述临床医师施用的分离状态量表评分降低约1到约92。

61. 根据权利要求60所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约1小时到约4小时确定所述临床医师施用的分离状态量表评分。

62. 根据权利要求1到51中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其

药理学上可接受的盐之后约1小时到约24小时,所述受试者的情绪状态量表(Profile of Mood States)评分与所述施用之前的所述情绪状态量表评分基本上相同。

63.根据权利要求1到62中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约1小时到约12小时,所述受试者的所述情绪状态量表评分与所述施用之前的所述情绪状态量表评分基本上相同。

64.根据权利要求1到63中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约1小时到约4小时,所述受试者的所述情绪状态量表评分与所述施用之前的所述情绪状态量表评分基本上相同。

65.根据权利要求1到54中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约1小时到约24小时,所述受试者的选择反应时测试(Choice Reaction Time Test)评分与所述施用之前的所述选择反应时测试评分基本上相同。

66.根据权利要求1到54中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约1小时到约12小时,所述受试者的选择反应时测试评分与所述施用之前的所述选择反应时测试评分基本上相同。

67.根据权利要求1到66中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约1小时到约4小时,所述受试者的所述选择反应时测试评分与所述施用之前的所述选择反应时测试评分基本上相同。

68.根据权利要求1到67中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约1小时到约24小时,所述受试者的斯腾伯格短期记忆(Sternberg Short-Term Memory)评分与所述施用之前的所述斯腾伯格短期记忆评分基本上相同。

69.根据权利要求1到68中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约1小时到约12小时,所述受试者的所述斯腾伯格短期记忆评分与所述施用之前的所述斯腾伯格短期记忆评分基本上相同。

70.根据权利要求1到69中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约1小时到约4小时,所述受试者的所述斯腾伯格短期记忆评分与所述施用之前的所述斯腾伯格短期记忆评分基本上相同。

71.根据权利要求1到70中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后,所述受试者在受试者评定的鼻内刺激评估(Subject-Rated Assessment of Intranasal Irritation)上的评分为1或0。

72.根据权利要求1到49或58到71中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的镇静。

73.根据权利要求72所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约4小时,在所述受试者体内未观察到有临床意义的镇静。

74.根据权利要求72所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约1小时,在所述受试者体内未观察到有临床意义的镇静。

75.根据权利要求1到49或58到74中任一项所述的方法,其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药理学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的分离。

76. 根据权利要求75所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时, 在所述受试者体内未观察到有临床意义的分离。

77. 根据权利要求75所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时, 在所述受试者体内未观察到有临床意义的分离。

78. 根据权利要求1到77中任一项所述的方法, 其中所述受试者先前已被诊断出患有以下中的一种或多种: 自杀倾向、自杀意念、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症和创伤后应激障碍。

79. 根据权利要求1到78中任一项所述的方法, 其中所述受试者目前患有以下中的一种或多种: 自杀倾向、自杀意念、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症和创伤后应激障碍。

80. 根据权利要求77或78所述的方法, 其中所述抗治疗性抑郁症为I期到IV期。

81. 根据权利要求77或78所述的方法, 其中所述抗治疗性抑郁症为V期。

82. 根据权利要求77或78所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的马萨诸塞州总医院用于分类抗治疗性抑郁症的分期方法 (Massachusetts General Hospital Staging Method to Classify Treatment Resistant Depression) 评分为2和10。

83. 根据权利要求77或78所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的抗抑郁药治疗史表单 (Antidepressant Treatment History Form) 评分为1到4。

84. 根据权利要求77或78所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者表现出以下特性中的一个或多个特性: 不希望的令人苦恼的记忆、噩梦、幻觉重现、暴露于创伤性提醒之后的情感困扰或暴露于创伤性提醒之后的身体反应性; 以及创伤相关的想法或感觉和创伤相关的外部提醒中的一种或多种。

85. 根据权利要求84所述的方法, 其中所述受试者表现出以下特性中的两个或更多个特性: 无法回想起创伤事件的关键特征、对自身或世界过度消极的想法和假设、对自身或造成创伤事件的他人过分指责、消极情感、对活动的兴趣降低、感到孤立以及难以体验积极情感。

86. 根据权利要求84或85所述的方法, 其中所述受试者表现出以下特性中的一个或多个特性: 易怒或攻击性、危险或破坏性行为、高度警觉、惊吓反应加剧、难以集中和难以入睡。

87. 根据权利要求84到86中任一项所述的方法, 其中所述特性存在多于约1个月, 造成社交或职业情况下的困扰和/或功能障碍并且不是由于药物或物质滥用造成的。

88. 根据权利要求1到87中任一项所述的方法, 其中向所述受试者鼻内施用约30mg到约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

89. 根据权利要求1到88中任一项所述的方法, 其中向所述受试者鼻内施用约30mg到约60mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

90. 根据权利要求1到89中任一项所述的方法, 其中向所述受试者鼻内施用约60mg到约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

91. 根据权利要求1到90中任一项所述的方法, 其中向所述受试者鼻内施用约30mg、约60mg、约75mg或约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐, 优选地每剂量约60mg。

92. 根据权利要求1到91中任一项所述的方法, 其中氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯

胺酮之后约2小时到约9小时。

93. 根据权利要求1到92中任一项所述的方法, 其中氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约4小时到约7小时。

94. 根据权利要求1到93中任一项所述的方法, 其中6-羟基去甲氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约5.5小时到约21.5小时。

95. 根据权利要求1到94中任一项所述的方法, 其中6-羟基去甲氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约10小时到约12小时。

96. 根据权利要求1到95中任一项所述的方法, 其中去甲氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约4.5小时到约12.5小时。

97. 根据权利要求1到96中任一项所述的方法, 其中去甲氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约7小时到约8小时。

98. 根据权利要求1到97中任一项所述的方法, 其中约每天一次到约每月一次鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

99. 根据权利要求1到98中任一项所述的方法, 其中约每天一次到约每两周一次鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

100. 根据权利要求1到99中任一项所述的方法, 其中约每天一次到约每周一次鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

101. 根据权利要求1到100中任一项所述的方法, 其中约每周一次到约每周两次鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

102. 根据权利要求1到101中任一项所述的方法, 其中每周两次鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

103. 根据权利要求1到102中任一项所述的方法, 其中每天一次、每隔一天一次、每周三次、每周两次或每周一次鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

104. 根据权利要求1到103中任一项所述的方法, 其中所述氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约20分钟到约120分钟。

105. 根据权利要求1到104中任一项所述的方法, 其中所述氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约30分钟到约90分钟。

106. 根据权利要求1到105中任一项所述的方法, 其中6-羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约45分钟到约8小时。

107. 根据权利要求1到106中任一项所述的方法, 其中去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约45分钟到约360分钟。

108. 根据权利要求1到107中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约15ng/mL到约225ng/mL。

109. 根据权利要求1到108中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约70ng/mL到约205ng/mL。

110. 根据权利要求1到109中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约15ng/mL到约275ng/mL。

111. 根据权利要求1到110中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约80ng/mL到约265ng/mL。

112. 根据权利要求1到111中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约40ng/mL到约375ng/mL。

113. 根据权利要求1到112中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约160ng/mL到约195ng/mL。

114. 根据权利要求1到113中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约300纳克*小时/毫升到约3,100纳克*小时/毫升。

115. 根据权利要求1到114中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约850纳克*小时/毫升到约950纳克*小时/毫升。

116. 根据权利要求1到115中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约250纳克*小时/毫升到约2,200纳克*小时/毫升。

117. 根据权利要求1到116中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约900纳克*小时/毫升到约1,550纳克*小时/毫升。

118. 根据权利要求1到117中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 6-羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约375纳克*小时/毫升到约3,700纳克*小时/毫升。

119. 根据权利要求1到118中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 6-羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约1,200纳克*小时/毫升到约1,400纳克*小时/毫升。

120. 根据权利要求1到119中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约250纳克*小时/毫升到约875纳克*小时/毫升。

121. 根据权利要求1到120中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约450纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升。

122. 根据权利要求33所述的方法, 其中所述认知障碍包括分离。

123. 根据权利要求33或34所述的方法, 其中所述认知障碍为分离。

124. 根据权利要求1到123中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍; 以及

去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

125. 根据权利要求1到124中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的约1.7倍到约2.5倍。

126. 根据权利要求1到125中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的约1.9倍到约2.3倍。

127. 根据权利要求1到126中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.5倍到约2.5倍。

128. 根据权利要求1到127中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.8倍到约2.2倍。

129. 根据权利要求1到128中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的约2.2倍到约3.5倍。

130. 根据权利要求1到129中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的约2.4倍到约3.2倍。

131. 根据权利要求1到130中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $T_{\text{最大}}$ 的约80%到约125%。

132. 根据权利要求1到131中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $T_{\text{最大}}$ 的约90%到约110%。

133. 根据权利要求1到132中任一项所述的方法, 其中在单次给药外消旋氯胺酮之后测定去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 、所述 $AUC_{0-\infty}$ 、所述 $C_{\text{最大}}$ 和所述 $T_{\text{最大}}$ 中的一者或多者。

134. 根据权利要求1到132中任一项所述的方法, 其中在两次给药外消旋氯胺酮之后测定去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 、所述 $AUC_{0-\infty}$ 、所述 $C_{\text{最大}}$ 和所述 $T_{\text{最大}}$ 中的一者或多者。

135. 根据权利要求1到132中任一项所述的方法, 其中在三次给药外消旋氯胺酮之后测定去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 、所述 $AUC_{0-\infty}$ 、所述 $C_{\text{最大}}$ 和所述 $T_{\text{最大}}$ 中的一者或多者。

136. 根据权利要求1到135中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.2倍; 以及

羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

137. 根据权利要求1到136中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的约1.7倍到约2.5倍。

138. 根据权利要求1到137中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的约1.9倍到约2.3倍。

139. 根据权利要求1到138中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.5倍到约2.5倍。

140. 根据权利要求1到139中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现

出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.7倍到约2.1倍。

141. 根据权利要求1到140中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的约2.2倍到约3.2倍。

142. 根据权利要求1到141中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的约2.4倍到约2.8倍。

143. 根据权利要求1到142中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $T_{\text{最大}}$ 的约80%到约125%。

144. 根据权利要求1到143中任一项所述的方法, 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $T_{\text{最大}}$ 的约90%到约110%。

145. 根据权利要求1到144中任一项所述的方法, 其中在单次给药外消旋氯胺酮之后测定羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 、所述 $AUC_{0-\infty}$ 、所述 $C_{\text{最大}}$ 和所述 $T_{\text{最大}}$ 中的一者或多者。

146. 根据权利要求1到144中任一项所述的方法, 其中在两次给药外消旋氯胺酮之后测定羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 、所述 $AUC_{0-\infty}$ 、所述 $C_{\text{最大}}$ 和所述 $T_{\text{最大}}$ 中的一者或多者。

147. 根据权利要求1到144中任一项所述的方法, 其中在三次给药外消旋氯胺酮之后测定羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 、所述 $AUC_{0-\infty}$ 、所述 $C_{\text{最大}}$ 和所述 $T_{\text{最大}}$ 中的一者或多者。

148. 根据权利要求1到147中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评定量表 (MADRS) 总体评分为20-60个单位。

149. 根据权利要求1到148中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的所述MADRS总体评分为30-60个单位。

150. 根据权利要求1到149中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时, 所述受试者的所述MADRS总体评分降低至少50%。

151. 根据权利要求1到150中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时, 所述受试者的所述MADRS总体评分小于或等于15个单位。

152. 根据权利要求1到151中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后48小时, 所述受试者的所述MADRS总体评分小于或等于12个单位。

153. 根据权利要求1到152中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的MADRS第10项评分为4个单位、5个单位或6个单位。

154. 根据权利要求1到153中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的所述MADRS第10项评分为5个单位或6个单位。

155. 根据权利要求1到154中任一项所述的方法, 其中4小时施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐, 所述受试者的所述MADRS第10项评分降低至少1个单位。

156. 根据权利要求1到155中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的自杀意念和行为的严重程度临床总体印象 (CGIS-

SI/B) 评分为4个单位或5个单位。

157. 根据权利要求1到156中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时, 所述受试者的所述CGIS-SI/B评分为1个单位或2个单位。

158. 根据权利要求1到157中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的希恩自杀倾向追踪量表 (Sheehan-Suicidality Tracking Scale, S-STs) 有临床意义的变化量度 (CMCM) 评分为15-52个单位。

159. 根据权利要求1到158中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的所述S-STs CMCM评分为20-52个单位。

160. 根据权利要求1到159中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时, 所述受试者的所述-SSTs CMCM评分降低至少50%。

161. 根据权利要求1到160中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时, 所述受试者的所述-SSTs CMCM评分为1-3个单位。

162. 根据权利要求1到161中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的希恩自杀倾向追踪量表 (S-STs) 有临床意义的变化量度 (CMCM) 在接下来7天内自杀的风险评分为5个单位到10个单位。

163. 根据权利要求1到162中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时, 所述受试者的所述S-STs CMCM在接下来7天内自杀的风险评分降低至少50%。

164. 根据权利要求1到163中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时, 所述受试者的所述S-STs CMCM在接下来7天内自杀的风险评分为0-2个单位。

165. 根据权利要求1到163中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后96小时, 所述受试者的所述S-STs CMCM在接下来7天内自杀的风险评分为0个单位或1个单位。

166. 根据权利要求1到165中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的所述改进的警觉/镇静观察者评估 (MOAA/S) 评分为5个单位。

167. 根据权利要求1到166中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后15分钟到6小时, 所述受试者的所述MOAA/S评分为4个单位或5个单位。

168. 根据权利要求1到167中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的所述临床医师施用的分离状态量表 (CADSS) 评分为零个单位。

169. 根据权利要求1到168中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后1小时到6小时, 所述受试者的所述CADSS评分为零个单位。

170. 根据权利要求1到169中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的所述C-SSRS评分为2个单位到9个单位。

171. 根据权利要求1到170中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前, 所述受试者的所述C-SSRS评分为2个单位到5个单位。

172. 根据权利要求1到171中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时, 所述受试者的所述CSSR-S评分为零个单位。

173. 一种治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法, 所述方法包括:

(a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

(i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

(ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

(iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

(iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

(v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分; 以及

(vi) 至少2的C-SSRS评分; 以及

(b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍; 以及

去甲氯胺酮的 $C_{最大}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{最大}$ 的至少2倍。

174. 一种治疗有需要的受试者的自杀意念的方法, 所述方法包括:

(a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

(i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

(ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

(iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

(iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

(v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分; 以及

(vi) 至少2的C-SSRS评分; 以及

(b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍; 以及

去甲氯胺酮的 $C_{最大}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{最大}$ 的至少2倍。

175. 一种治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法, 所述方法包括:

(a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

(i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

(ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

(iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

(iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分；

(v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分；以及

(vi) 至少2的C-SSRS评分；以及

(b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐；

其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者：

去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍；

去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍；以及

去甲氯胺酮的 $C_{最大}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{最大}$ 的至少2倍。

176. 一种治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法，所述方法包括：

(a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项：

(i) 至少20个单位的MADRS总体评分；

(ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分；

(iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分；

(iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分；

(v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分；以及

(vi) 至少2的C-SSRS评分；以及

(b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐；

其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者：

羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍；

羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.2倍；以及

羟基去甲氯胺酮的 $C_{最大}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{最大}$ 的至少2倍。

177. 一种治疗有需要的受试者的自杀意念的方法，所述方法包括：

(a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项：

(i) 至少20个单位的MADRS总体评分；

(ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分；

(iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分；

(iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分；

(v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分；以及

(vi) 至少2的C-SSRS评分；以及

(b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐；

其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者：

羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍；

羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.2倍;以及

羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

178. 一种治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法,所述方法包括:

(a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

(i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

(ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

(iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

(iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

(v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及

(vi) 至少2的C-SSRS评分;以及

(b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.2倍;以及

羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

179. 根据权利要求173到178中任一项所述的方法,其中在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后96小时,所述MADRS总体评分、所述MADRS第10项评分、所述CGIS-SI/B评分、所述S-STS CMCM评分、所述S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分和所述C-SSRS评分中的一项或多项降低至少50%。

180. 根据权利要求173到179中任一项所述的方法,其中在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后48小时,所述MADRS总体评分、所述MADRS第10项评分、所述CGIS-SI/B评分、所述S-STS CMCM评分、所述S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分和所述C-SSRS评分中的一项或多项降低至少50%。

181. 根据权利要求173到180中任一项所述的方法,其中在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时,所述MADRS总体评分、所述MADRS第10项评分、所述CGIS-SI/B评分、所述S-STS CMCM评分、所述S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分和所述C-SSRS评分中的一项或多项降低至少50%。

182. 根据权利要求173到181中任一项所述的方法,其中在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后96小时,所述MADRS总体评分、所述MADRS第10项评分、所述CGIS-SI/B评分、所述S-STS CMCM评分、所述S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分和所述C-SSRS评分中的一项或多项低于缓解标准。

183. 根据权利要求173到182中任一项所述的方法,其中在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后48小时,所述MADRS总体评分、所述MADRS第10项评分、所述CGIS-SI/B评分、所述S-STS CMCM评分、所述S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分和所述C-

SSRS评分中的一项或多项低于缓解标准。

184. 根据权利要求173到183中任一项所述的方法, 其中在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时, 所述MADRS总体评分、所述MADRS第10项评分、所述CGIS-SI/B评分、所述S-STS CMCM评分、所述S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分和所述C-SSRS评分中的一项或多项低于缓解标准。

减少NMDA拮抗剂的副作用

技术领域

[0001] 本公开涉及用于治疗如自杀倾向、自杀意念、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症和创伤后应激障碍等精神障碍的组合物和方法。

背景技术

[0002] 抑郁症是所有医学病症中最致残的病症之一并且是主要的公共健康问题。其通常出现在生命早期,可能慢性存在于整个生命期间,并且可能不利影响如心血管病状和神经性病状等其它医学疾病的预后。

[0003] 虽然抗抑郁药物和认知行为疗法对患有抑郁症的一些个体可能有效,但至多20%的人对这些干预措施都无应答,并且确实做出应答的那些人中的许多人最终会复发。类似地,估计抑郁症个体中的50%仅通过可用临床干预措施得到部分(不充分)治疗。参见A1 Harbi,《患者偏好和依从性 (Patient Prefer. Adherence)》第6卷,第369-388页(2012)。在NIMH用于缓解抑郁症的序贯治疗替代方案(STAR*D)研究中,用一线抗抑郁药治疗的患者中的大约一半患者的症状减轻到原始强度的至少一半,并且仅大约三分之一的患者达到了缓解(Chan 2013)。虽然这些患者最终可能会康复,但许多患者需要针对疗法的试错方法,并且随着时间的推移,许多患者最终会发展为抗治疗性抑郁症。参见例如Sackheim,《临床精神病学杂志(J.Clin. Psychiatry)》第62卷,增刊16,第10-17页(2001)。这可能导致甚至更严重的病状,如自杀意念和自杀倾向。自杀仍然是明显、当前且日益严重的公共健康问题,但是这一悲剧可以是潜在可预防的。在患有未经诊断或未经充分治疗的精神障碍的个体中,自杀的发生率特别高。

[0004] 发现了三环类抗抑郁药和单胺氧化酶抑制剂的治疗彻底改变了抑郁症的治疗。然而,即使是最近开发的用于治疗抑郁症的药物也需要数周到数月才能达到其全部作用,并且可能不是在任何安全剂量下对所有受试者都有效的。例如,大多数抗抑郁药需要平均6周才能开始对抑郁症状产生作用。一些患者对抗抑郁药物根本不做出应答,并且对于其它人来说,仅一些类型的药物似乎可改善症状。同时,个体继续患有抑郁症,有自我伤害的风险,并且在其个人和职业生活中会经历负面影响。参见例如Burcusa和Iacono,《临床心理学评论(Clin. Psychol. Rev.)》第27卷,第8期,第959-985页(2007)。提供快速起效且持久的抗抑郁药作用将对公众健康产生显著影响。

发明内容

[0005] 以下描述中阐述了一个或多个实施例的细节。本发明的其它特征、目标和优势将根据描述并根据权利要求书而变得明显。

[0006] 一些实施例提供了一种用于治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0007] 一些实施例提供了一种用于治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0008] 一些实施例提供了一种用于治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0009] 一些实施例提供了一种用于减少氯胺酮在有需要的受试者体内的一种或多种副作用的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0010] 在一些实施例中,所述受试者先前已被诊断为患有和/或目前患有创伤后应激障碍。在一些实施例中,所述受试者先前已被诊断为患有和/或目前患有重度抑郁症。

附图说明

[0011] 缩写

[0012] N:观察结果的数量;SD:标准偏差;Min:最小;Max:最大;IN:鼻内。

[0013] 图1A-1C是描述在实例1中描述的研究的部分A中对于30mg外消旋氯胺酮(图1A)、75mg外消旋氯胺酮(图1B)或90mg外消旋氯胺酮(图1C),在第1天氯胺酮的药代动力学参数的表格。

[0014] 图2A-2C是描述在实例1中描述的研究的部分A中对于30mg外消旋氯胺酮(图2A)、75mg外消旋氯胺酮(图2B)或90mg外消旋氯胺酮(图2C),在第4天氯胺酮的药代动力学参数的表格。

[0015] 图3A-3C是描述在实例1中描述的研究的部分A中对于30mg外消旋氯胺酮(图3A)、75mg外消旋氯胺酮(图3B)或90mg外消旋氯胺酮(图3C),在第8天氯胺酮的药代动力学参数的表格。

[0016] 图4A-4C是描述在实例1中描述的研究的部分A中对于30mg外消旋氯胺酮(图4A)、75mg外消旋氯胺酮(图4B)或90mg外消旋氯胺酮(图4C),在第1天去甲氯胺酮的药代动力学参数的表格。

[0017] 图5A-5C是描述在实例1中描述的研究的部分A中对于30mg外消旋氯胺酮(图5A)、75mg外消旋氯胺酮(图5B)或90mg外消旋氯胺酮(图5C),在第4天去甲氯胺酮的药代动力学参数的表格。

[0018] 图6A-6C是描述在实例1中描述的研究的部分A中对于30mg外消旋氯胺酮(图6A)、75mg外消旋氯胺酮(图6B)或90mg外消旋氯胺酮(图6C),在第8天去甲氯胺酮的药代动力学参数的表格。

[0019] 图7A-7C是描述在实例1中描述的研究的部分A中对于30mg外消旋氯胺酮(图7A)、75mg外消旋氯胺酮(图7B)或90mg外消旋氯胺酮(图7C),在第1天羟基去甲氯胺酮的药代动力学参数的表格。

[0020] 图8A-8C是描述在实例1中描述的研究的部分A中对于30mg外消旋氯胺酮(图8A)、75mg外消旋氯胺酮(图8B)或90mg外消旋氯胺酮(图8C),在第4天羟基去甲氯胺酮的药代动力学参数的表格。

[0021] 图9A-9C是描述在实例1中描述的研究的部分A中对于30mg外消旋氯胺酮(图9A)、75mg外消旋氯胺酮(图9B)或90mg外消旋氯胺酮(图9C),在第8天羟基去甲氯胺酮的药代动力学参数的表格。

[0022] 图10A-10C是描述在实例1中描述的研究的部分B中对于外消旋氯胺酮60mg IN+安

安慰剂IV和氯胺酮IV 0.3mg/kg外消旋氯胺酮(相当于60mg IN的剂量)+安慰剂IN,在第1天(图10A)、第4天(图10B)或第8天(图10C)氯胺酮的药代动力学参数的表格。

[0023] 图11A-11C是描述在实例1中描述的研究的部分B中对于外消旋氯胺酮60mg IN+安慰剂IV和氯胺酮IV 0.3mg/kg外消旋氯胺酮(相当于60mg IN的剂量)+安慰剂IN,在第1天(图11A)、第4天(图11B)或第8天(图11C)去甲氯胺酮的药代动力学参数的表格。

[0024] 图12A-12C是描述在实例1中描述的研究的部分B中对于外消旋氯胺酮60mg IN+安慰剂IV和氯胺酮IV 0.3mg/kg外消旋氯胺酮(相当于60mg IN的剂量)+安慰剂IN,在第1天(图12A)、第4天(图12B)或第8天(图12C)羟基去甲氯胺酮的药代动力学参数的表格。

[0025] 图13A-13B是描述在研究的实例3中描述的从第1天到第9天受试者1和受试者2的MADRS抑郁症评分的表格(图13A)和图表(图13B)。

[0026] 图14A-14B是描述在研究的实例3中描述的从第1天到第9天受试者1和受试者2的CGIS-SI/B自杀意念评分的表格(图14A)和图表(图14B)。

[0027] 图15A-15B是描述在研究的实例3中描述的从第1天到第9天受试者1和受试者2的S-STS自杀倾向评分的表格(图15A)和图表(图15B)。

[0028] 图16A-16B是描述在研究的实例3中描述的从第1天到第9天受试者1和受试者2的PGIS-SI/B自杀意念评分的表格(图16A)和图表(图16B)。

[0029] 图17是描述在研究的实例3中描述的从第1天到第8天受试者1和受试者2的CGIC-SI/B自杀意念评分的表格。

[0030] 图18是描述在研究的实例3中描述的从第1天到第9天受试者1和受试者2的PGIC-SI/B评分的表格。

[0031] 图19A-19B是描述在研究的实例3中描述的从第1天到第9天受试者1和受试者2的MADRS第10项评分的表格(图19A)和图表(图19B)。

[0032] 图20A-20B是描述在研究的实例3中描述的从第1天到第9天受试者1和受试者2的STS CMCM(“此时自杀的风险”)评分的表格(图20A)和图表(图20B)。

[0033] 图21A-21B是描述在研究的实例3中描述的从第1天到第9天受试者1和受试者2的STS CMCM(“在下一个7天内自杀的风险”)评分的表格(图21A)和图表(图21B)。

[0034] 图22是描述在研究的实例3中描述的在第1天和第4天从给药前到24小时受试者1和受试者2的MOAA/S警觉/镇静评分的表格。

[0035] 图23是描述在研究的实例3中描述的在第1天和第4天从给药前到24小时来自受试者1和受试者2的CADSS分离评分的表格。

[0036] 图24是描述在研究的实例3中描述的受试者1的从第1天到第9天和受试者2的第1天到第4天的S的C-SSRS评分的表格。

具体实施方式

[0037] 定义

[0038] 为了更容易理解本公开,首先定义某些术语。如在本申请中使用的,除非本文另有明确规定,否则以下每个术语应具有下文所述的含义。在整个申请中阐述了附加定义。

[0039] 除非另有定义,否则本文中所使用的所有技术术语和科学术语的含义与本公开相关领域的普通技术人员通常理解的含义相同。出于本公开的目的,定义了以下术语。

[0040] 单位、前缀和符号以其国际单位制(SI)接受的形式表示。数字范围包括限定范围的数字。本文提供的标题不是对本公开的各个方面的限制,其可以通过参考整个说明书来获得。因此,以下紧接定义的术语通过参考整个说明书来更充分地定义。

[0041] 如本文所用的术语“一个”、“一种”或“该”不仅包括具有一个成员的方面,而且还包括具有多于一个成员的方面。例如,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物,除非上下文另外清楚地指明。因此,例如,对“一个细胞”的提及包括多个这样的细胞,对“试剂”的提及包括对本领域技术人员已知的一种或多种试剂的提及,等等。

[0042] 此处使用的术语“和/或”将被视为对具有或不具有另一个的两个特定特征或组件中的每一个的具体公开。因此,本文中诸如“A和/或B”之类的短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)和“B”(单独)。同样,在诸如“A、B和/或C”之类的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下各个方面:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);以及C(单独)。

[0043] 如本文所用,术语“约”和“大约”一般应指给定测量的性质或精度下测量的量的可接受的误差程度。典型的示例性误差程度在给定值或值的范围的10%内或5%内。任何提及“约X”具体表示至少值X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X和1.05X。因此,“约X”旨在提供对权利要求限制的书面描述支持,例如“0.98X”。术语“约”和“大约”特别在提及给定数量时涵盖并描述给定数量本身。

[0044] 当“约”应用于数值范围的开头时,它适用于范围的两端。因此,“约5%到20%”相当于“约5%到约20%”。当“约”应用于一组值的第一个值时,其适用于所述组中的所有值。因此,“约5mg、10mg或15mg”相当于“约5mg、约10mg或约15mg”。

[0045] “外消旋氯胺酮”是指氯胺酮的两种对映体的1:1混合物:(R)-2-(2-氯苯基)-2-(甲氨基)环己酮和(S)-2-(2-氯苯基)-2-(甲氨基)环己酮。

[0046] “等效剂量”是指基于生物利用度的活性剂的等效剂量。基于生物利用度的等效剂量可以通过比较活性剂的两个或更多个剂量(例如,分别调配为鼻内调配物和静脉内调配物的剂量)的药物吸收的程度和速率,例如,通过确定分别地血液或血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)和/或最大浓度($C_{\text{最大}}$)来确定。因此,如本文所用,基于生物利用度的等效剂量在两个剂量各自表现出的AUC和/或 $C_{\text{最大}}$ 在彼此的约80%到约125%内时存在。

[0047] “自杀意念”是指其中受试者经历例如死亡的愿望、非具体主动自杀想法、无意图的主动意念、具有某种行动意图的主动意念和具有具体计划或意图的主动意念中的一种或多种的精神障碍。这些想法和/或经历的存在和频率可以使用本领域已知的几种精神病学测试来评估,如哥伦比亚自杀严重程度评定量表(Columbia Suicide Severity Rating Scale)。参见例如,Ghasemi等人,《健康促进视角(Health Promot.Perspect.)》第5卷,第3期,第156-168页(2015),所述文献通过引用以其整体并入本文。

[0048] “自杀倾向”是指受试者经历自杀意念,采取朝向自杀的主动步骤,包含例如自杀尝试。参见例如Klonsky等人,《临床心理学年度评论(Annu.Rev.Clin.Psychol.)》第12期,第307-330页(2016),所述文献通过引用以其整体并入本文。

[0049] 受试者的“治疗”或“疗法”是指对受试者进行的任何类型的干预或过程或向受试者施用活性剂,目的是逆转、减轻、改善、抑制或减慢症状、并发症、病状的发作、进展、发展、严重程度或复发或与疾病相关的生化标记。在一些实施例中,“治疗”包含特定病症消退,包

含病症的一种或多种症状减少和/或与病症相关的一种或多种症状的严重程度减少。

[0050] “施用(administering)”或“施用(administration)”是指使用本领域的技术人员已知的各种方法和递送系统中的任一种将治疗剂物理引入到受试者体内。施用的途径可以包含口服、静脉内、鼻内、肌内、皮下、腹膜内、脊柱或其它非肠胃外施用途径,例如通过注射或输注(例如,静脉内输注)。施用也可以进行例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时间段内进行。

[0051] “受试者”包含任何人或非人动物。术语“非人动物”包含但不限于脊椎动物,如非人灵长类动物、羊、狗以及如小鼠、大鼠和豚鼠等啮齿动物。在一些实施例中,受试者为人。

[0052] 治疗剂的“有效量”或“治疗有效量”是当单独使用或与一种或多种额外疗法组合使用时,减缓精神障碍的发作或促进通过病症症状的严重程度降低、病症无症状时间段的频率和持续时间增加或改善由于病症痛苦而导致的损伤或残疾证明的病症的消退的药物的任何量。一种或多种额外疗法促进病症消退的能力可以使用本领域的从业者已知的多种方法,如在临床试验期间的人类受试者体内、在可预测在人体内的功效的动物模型系统中或通过在体外测定中测定药剂的活性来评估。

[0053] 如本文所用,基于治疗作用的实际重要性,治疗作用的量度是“有临床意义的”。例如,治疗作用是否对受试者具有真正的、可感知的和/或值得注意的作用(例如,当受试者的差异小到足以使其被视为相似时,如在施用本文提供的治疗之前和之后,会出现缺乏有临床意义的作用)。本领域的技术人员将认识到特定作用是否“是有临床意义的”。例如,具有指示严重抑郁症和/或自杀倾向的基线评分(使用本文所述的任何量表)和指示严重抑郁症和/或自杀倾向的缓解的治疗后评分的受试者的作用将是有临床意义的。

[0054] 如本文所用,“ AUC_{0-t} ”是指从时间=0到最后可测量的浓度出现的时间血浆浓度-时间曲线下面积。在一些实施例中,最后可测量的浓度出现在 $t=32$ 小时(例如, $AUC_{0-t}=AUC_{0-32}$)。

[0055] “无应答”的受试者是指已经或目前正在用一种或多种未对期望的结果提供有临床意义的变化的疗法治疗的受试者(例如,无应答的受试者包含对特定治疗而言难治的患者)。例如,受试者在对疗法的应答中能未表现出可测量的变化。在抑郁症量表评分中,无应答的受试者也可能表现出例如积极变化,但所述变化不是有临床意义的。

[0056] 如本文所用,与参考评分“基本上相似”或“基本上相同”的精神病学评估或副作用谱测试评分对应于同一评分,其中本领域的技术人员理解特定测试评分可以在仍描述给定值的同时由于例如实验误差、常规受试者对受试者评估和常规统计分析在合理范围(如 $\pm 10\%$)内变化。

[0057] 短语“药学上可接受的”表示物质或组合物必须与包括调配物的其它成分和/或用调配物治疗的哺乳动物在化学和/或毒理学上相容。

[0058] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指有助于将活性剂施用于细胞、生物体或受试者的物质。“药学上可接受的载体”是指可以包含在本公开的组合物中并且不会对受试者造成显著不利毒理学影响的载体或赋形剂。药学上可接受的载体的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏液、正常蔗糖、正常葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和色素、脂质体、分散介质、微胶囊、阳离子脂质载体、等渗剂和吸收延迟剂等。载体也可以是这类物质,其用于为制剂提供稳定性、无菌性和等渗性。

(例如,抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和缓冲剂),用于防止微生物的作用(例如,抗微生物和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、三氯丁醇、苯酚、山梨酸等),或用于为制剂提供食用风味等。在一些情况下,载体是促进小分子药物或抗体向靶细胞或组织递送的试剂。本领域技术人员将认识到其它药物载体可用于本公开。

[0059] 如在本文所述的方法中使用的,术语“降低”是指所指示参数相对于受试者的在开始施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前提取的同一参数的基线测量结果(或多个测量结果)的降低或所指示参数相对于同一参数的基线测量结果(或多个测量值)的降低。在一些实施例中,在健康受试者(例如,不具有如本文所述的精神障碍的受试者)中测量同一参数。在一些实施例中,相对于另一种治疗模态(例如,本文所述的精神障碍的护理标准治疗)测量同一参数。

[0060] 如本文所用,术语“增加”是指所指示参数相对于受试者的在开始施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前提取的同一参数的基线测量结果(或多个测量结果)的增加或所指示参数相对于同一参数的基线测量结果(或多个测量值)的增加。在一些实施例中,在健康受试者(例如,不具有如本文所述的精神障碍的受试者)中测量同一参数。在一些实施例中,相对于另一种治疗模态(例如,本文所述的精神障碍的护理标准治疗)测量同一参数。

[0061] 术语“协同性”或“协同”在本文中用于意指组合疗法中的两种治疗剂的组合的作用大于单独施用每种药剂的作用之和。“协同量”或“协同有效量”是产生协同作用的两种组合伴侣的组合的量,如本文定义的“协同的”。确定两种组合伴侣之间的协同相互作用,作用的最佳范围和对于作用每种组分的绝对剂量范围可以通过在不同w/w(重量/重量)比率范围和剂量内向需要治疗的受试者施用组合伴侣来确定地测量。然而,在体外模型或体内模型中对协同性的观察可以预测在人类和其它物种中的作用,并且体外模型或体内模型如本文所述存在以测量协同作用。示例性协同作用包含但不限于增强的治疗功效、同等或增加的药效水平下减少的剂量、减少或延迟的耐药性的发展以及同时增强或同等治疗作用(例如,与治疗剂中的至少一种治疗剂相同的治疗作用)和治疗剂中的至少一种治疗剂的不希望的药物作用(例如,副作用和不良事件)。

[0062] 例如,两种治疗剂的协同比率可以通过确定例如本领域公认的抑郁症的体内模型(例如动物模型)(例如,基于绝望的、基于奖赏的或基于焦虑的小鼠模型)中的协同作用来鉴定。

[0063] 如本文所述,除非另有说明,否则任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应被理解为包含所阐述范围内的任何整数的值,并且在适当时包含其分数(如整数的十分之一和百分之一)。

[0064] 除非另有说明,否则本公开中对氯胺酮的量的任何提及均基于氯胺酮的游离当量。例如,30mg氯胺酮是指30mg游离形式的氯胺酮或相当量的氯胺酮的盐形式(例如氯胺酮盐酸盐)。

[0065] 本文进一步详细描述了本公开的各个方面。

[0066] 引言

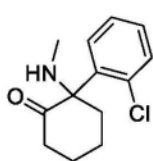
[0067] 抑郁症的特征在于情绪低落并且对活动的兴趣或乐趣显著减少。其它症状可以包含显著体重减轻或体重增加、食欲下降或增加、失眠或嗜睡、精神运动性躁动或迟缓、疲劳

或精力丧失、无价值感或过度或不适当的内疚、思考或集中注意力的能力下降或优柔寡断，反复的死亡、自杀意念或自杀尝试的想法。参见Kennedy,《临床神经科学对话 (Dialogues Clin.Neurosci.)》第10卷,第3期,第271-277页(2008)。也可能存在多种躯体症状。虽然抑郁情绪很常见,但仅在症状达到阈值并持续至少两周时才会诊断抑郁症。抑郁症的严重程度可以从轻度到非常严重而变化。其最通常是偶发性的,但可以是复发性的或慢性的。最初患有单一重度抑郁发作的那些人中的多于50%最终会发展为另一种抑郁症。不幸的是,目前针对抑郁症的药理学干预需要数周到数月才能达到其全部治疗作用,并且许多受试者对这些疗法有抗性或将变得对这些疗法有抗性。参见例如Kupfer,《临床神经科学对话》第7卷,第3期,第191-205页(2005)。

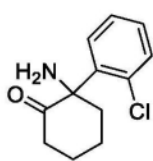
[0068] 氯胺酮已被用作人类和动物两者的静脉内短效麻醉剂。除了镇痛之外,氯胺酮会产生“分离麻醉”状态,并且还用于娱乐性地诱导这些作用。参见例如Li和Vlisides,《人类神经科学前沿 (Front.Hum.Neurosci.)》,第10卷,第612条,第1-15页(2016);以及日期为2020年2月11日的Spravato® ((S)-氯胺酮)包装插页;www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211243s0031b1.pdf,所述文献特此通过引用以其整体并入。

[0069] 在低剂量下,氯胺酮产生轻微镇静和欣快,而在高剂量下,个体会经历类似于苯环利定盐酸盐(phencyclidine hydrochloride, PCP)的分离有效性。氯胺酮的其它躯体作用包含眩晕、平衡困难、恶心、呕吐、出汗、震颤、张力失常性运动、呼吸抑制和睡眠呼吸暂停。参见Zanos等人,《药理学评论 (Pharmacol.Rev.)》第70卷,第3期,第621-660页(2018)。施用氯胺酮之后最常观察到的不良事件表现为精神涌现现象,例如漂浮感、生动的梦、幻觉、张力过强和谵妄。这些作用在施用后可以继续持续至多24小时。参见Perumal等人,《药理学研究杂志 (J.Res.Pharm.Pract.)》第4卷,第2期,第89-93页(2015)。

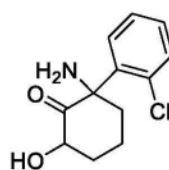
[0070] 施用之后,使氯胺酮去甲基化以形成去甲氯胺酮,并且可以使氯胺酮和去甲氯胺酮两者羟化,从而形成羟基苯基氯胺酮、6-羟基氯胺酮、羟基苯基去甲氯胺酮和6-羟基去甲氯胺酮(在本文也被称为羟基去甲氯胺酮)。这些(外消旋)化合物的结构如以下所示。



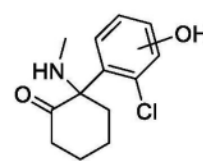
氯胺酮



去甲氯胺酮



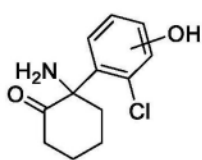
6-羟基去甲氯胺酮



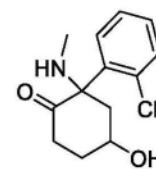
羟基苯基去甲氯胺酮

[0071]

(“羟基去甲氯胺酮”)



羟基苯基去甲氯胺酮



4-羟基氯胺酮

[0072] 这些代谢物中的每种代谢物都具有独特的受体结合谱和药理学活性。参见例如Zanos等人,《药理学评论》第70卷,第3期,第621-660页(2018)。例如,外消旋氯胺酮以约1.06μM的K_i与NMDA受体结合,(S)-去甲氯胺酮和(R)-去甲氯胺酮的K_is分别为约2.25μM和

26.46 μ M,并且(2S,6S)-羟基去甲氯胺酮和(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮的 $K_{1/2}$ s分别为约21.19 μ M和100 μ M以上。参见Moadde1等人,《欧洲药理学杂志(Eur.J.Pharmacol.)》第698卷,第228-234页(2013)。氯胺酮和去甲氯胺酮两者都具有麻醉活性,并且施用氯胺酮或去甲氯胺酮的受试者在麻醉恢复期表现出增加的运动。相反,相同剂量的6-羟基去甲氯胺酮不提供麻醉或自发活性。参见Leung和Baillie,《药物化学杂志(J.Med.Chem.)》,第29卷,第2396-2399页(1986)。然而,像氯胺酮一样,6-羟基去甲氯胺酮确实表现出抗抑郁药性质。参见Pham等人,《生物精神病学(Biol.Psychiatry)》,第84卷,第1期,第e3-e6页(2018)。

[0073] 本申请部分基于这样令人惊讶的发现,即外消旋氯胺酮的鼻内施用提供了相对于外消旋氯胺酮的静脉内施用或(R)-或(S)-氯胺酮(例如,至少约95%(R)-氯胺酮或至少约95%(S)-氯胺酮)的鼻内施用有利的性质。此外,利用氯胺酮的每种对映体的不同生理和心理作用以及对对应代谢物可以提供针对各种精神障碍的有益治疗,包含具有减少的负面副作用的治疗。

[0074] 调配物

[0075] 一些实施例提供了一种药物组合物,其包括约5%(w/v)到约20%(w/v)的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体;其中所述组合物被调配为用于鼻内施用。

[0076] 在一些实施例中,药物组合物包括约7.5%(w/v)到约15%(w/v)的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的水溶液,例如约7.5%、约8%、约8.5%、约9%、约9.5%、约10%、约10.5%、约11%、约11.5%、约12%、约12.5%、约13%、约13.5%、约14%、约14.5%、约15%或其间的任何值。在一些实施例中,药物组合物包括约7.5%(w/v)的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的水溶液。在一些实施例中,药物组合物包括约15%(w/v)的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的水溶液。

[0077] 在一些实施例中,调配物每剂量提供了约30mg到约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。例如,约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg或其间的任何值。在一些实施例中,调配物每剂量提供了约45mg到约75mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,调配物每剂量提供了约60mg到约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,调配物每剂量提供了约30mg、约60mg、约75mg或约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,调配物每剂量提供了约30mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,调配物每剂量提供了约60mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,调配物每剂量提供了约75mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,调配物每剂量提供了约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0078] 在一些实施例中,调配物在两个剂量(例如,鼻内递送装置的两次喷雾排放)内提供了总量约30mg到约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。例如,约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg或其间的任何值。在一些实施例中,调配物在两个剂量内提供了总量约45mg到约75mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,调配物每剂量提供了总量约60mg到约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,调配物在两个剂量内提供了总量约30mg、约60mg、约75mg或约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些

实施例, 调配物在两个剂量内提供了约60mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中, 调配物在两个剂量内提供了约75mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中, 调配物在两个剂量内提供了约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0079] 在一些实施例中, 组合物进一步包括防腐剂。示例性防腐剂包含但不限于尼泊金酯(例如, 烷基尼泊金酯)、苯甲醇、氯丁醇、苯甲酸、山梨酸、丙二醇、季铵盐(例如, 苯扎氯铵和苄索氯铵)。在一些实施例中, 防腐剂为苯扎氯铵。在一些实施例中, 外消旋氯胺酮呈药学上可接受的盐的形式, 例如盐酸盐。在一些实施例中, 组合物进一步包括约0.01mg/mL到约0.04mg/mL苯扎氯铵。在一些实施例中, 组合物进一步包括约0.02mg/mL苯扎氯铵。

[0080] 在一些实施例中, 组合物进一步包括一种或多种赋形剂, 所述一种或多种赋形剂选自自由以下组成的组: 表面活性剂、抗氧化剂、缓冲剂和吸收增强剂。

[0081] 示例性表面活性剂包含但不限于离子表面活性剂、非离子表面活性剂和两性表面活性剂。例如, Tweens、PEG、山梨糖醇酐酯和乙氧基化脂肪酸。在一些实施例中, 组合物进一步包括量为约1%到约10%表面活性剂(w/v)的表面活性剂。

[0082] 示例性抗氧化剂包含但不限于生育酚、丁基羟基甲苯、偏二亚硫酸钠、偏二亚硫酸钾和抗坏血酸棕榈酸酯。在一些实施例中, 组合物进一步包括量为约0.001%到约5%(w/w)的抗氧化剂。

[0083] 示例性吸收增强剂包含但不限于壳聚糖、羊油酸盐和环十五内酯。在一些实施例中, 组合物进一步包括量为约1%到约10%(w/w)的吸收增强剂。

[0084] 示例性缓冲剂包含但不限于基于柠檬酸、磷酸、乙酸、乳酸、富马酸、酒石酸、苹果酸和氨基酸的缓冲剂。在一些实施例中, 组合物进一步包括量为约0.1%到约5%(w/w)的缓冲剂。

[0085] 在一些实施例中, 药学上可接受的载体为水或盐水。

[0086] 在一些实施例中, 调配物在表1中描述。

[0087] 表1

	组分	功能	产物 浓度 (每 mL)	单次喷雾 (每 0.1 mL)
[0088]	氯胺酮盐酸盐*	活性成分	150 mg/mL	15 mg
	苯扎氯铵	抗菌防腐剂	0.02 mg/mL	0.002 mg
	氢氧化钠或 HCl 酸溶液	调节 pH	q.s	q.s
	净化水	水性介质	q.s.到 1.0 mL	q.s.到 0.1 mL

[0089] *1mg氯胺酮=1.15mg氯胺酮盐酸盐

[0090] 在每单次喷雾15mg的情况下, 表1中描述的调配物在2次喷雾时提供了30mg的剂量, 在4次喷雾时提供了60mg的剂量, 并且在6次喷雾时提供了90mg的剂量。

[0091] 在一些实施例中, 调配物在表2中描述。

[0092] 表2

	组分	功能	产物 浓度 (每 mL)	单次喷雾 (每 0.1 mL)
[0093]	氯胺酮盐酸盐*	活性成分	75 mg/mL	7.5 mg
	苯扎氯铵	抗菌防腐剂	0.02 mg/mL	0.002 mg
	氢氧化钠或 HCl 酸溶液	调节 pH	q.s	q.s
	净化水	水性介质	q.s.到 1.0 mL	q.s.到 0.1 mL

[0094] *1mg氯胺酮=1.15mg氯胺酮盐酸盐

[0095] 在每单次喷雾7.5mg的情况下,表2中描述的调配物在4次喷雾时提供了30mg的剂量,在8次喷雾时提供了60mg的剂量,并且在12次喷雾时提供了90mg的剂量。

[0096] 治疗方法

[0097] 一些实施例提供了一种用于治疗有需要的受试者的精神障碍(例如,自杀倾向、自杀意念、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症或创伤后应激障碍)的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0098] 一些实施例提供了一种用于治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0099] 一些实施例提供了一种用于治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0100] 一些实施例提供了一种用于治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0101] 在本文所述的一些实施例中,精神障碍的消退比在施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的之后观察到的消退快。例如,在一些实施例中,受试者的自杀倾向、自杀意念、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症或创伤后应激障碍的消退更快。在一些实施例中,精神障碍的消退为在施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后观察到的消退的约1.2×到约10×,如约1.2×、1.4×、1.6×、1.8×、2×、2.5×、3×、3.5×、4×、4.5×、5×、5.5×、6×、6.5×、7×、7.5×、8×、8.5×、9×、9.5×、10×或其间的任何值。

[0102] 在本文所述的一些实施例中,精神障碍的消退比在施用等效剂量的(S)-氯胺酮(例如,鼻内(S)-氯胺酮)或其药学上可接受的盐的之后观察到的消退快。例如,在一些实施例中,受试者的自杀倾向、自杀意念、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症或创伤后应激障碍的消退更快。在一些实施例中,精神障碍的消退为在施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐之后观察到的消退的约1.2×到约10×,如约1.2×、1.4×、1.6×、1.8×、2×、2.5×、3×、3.5×、4×、4.5×、5×、5.5×、6×、6.5×、7×、7.5×、8×、8.5×、9×、9.5×、10×或其间的任何值。

[0103] 在本文所述的一些实施例中,相对于等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,受试者对治疗精神障碍的依从性得到改善。在本文所述的一些实施例中,相对于等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐,受试者对治疗精神障碍的依从性得到改善。例如,受试者对治疗自杀倾向、自杀意念、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症或创伤后应激障碍的依从性得到改善。

[0104] 可以使用许多方法来测量受试者的自杀倾向和/或自杀意念。非限制性实例包含

简明国际神经访谈7.02版自杀倾向病症 (Mini International Psychiatric Interview Version 7.02 for Suicidality Disorders, MINI)、临床总体印象 (Clinical Global Impression, CGI)、患者总体印象 (Patient Global Impression, PGI)、哥伦比亚自杀严重程度评定量表 (the Columbia-Suicide Severity Rating Scale, CSSRS)、蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评定量表 (the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) 和希恩自杀倾向追踪量表有临床意义的变化量度 (the Sheehan Suicide Tracking Scale Clinically Meaningful Change Measure, STS-CMCM)。参见例如Ghasemi等人,《健康促进视角》第5卷,第3期,第156-168页 (2015),所述文献通过引用以其整体并入本文。

[0105] DSM-5的MINI自杀倾向病症是可以施用 (例如,在筛选时) 以确认MDD的初步诊断,以评估当前自杀意念和行为 (SI/B) 并且以评估共病性神经精神障碍的半结构化临床访谈。MINI可以在由合格且经培训的人员施用时为完整精神摄入检查提供信息和补充。参见例如Sheehan等人,《临床精神病学杂志》,1998;59 (增刊20):22-33;Sheehan和Giddens (2015),《自杀倾向:用于评估和治疗的路线图 (Suicidality: A Roadmap for Assessment and Treatment.)》(第1版),佛罗里达州坦帕市:哈姆研究出版社 (Tampa, FL: Harm Research Press.) 2015年11月 (获得来源: HarmResearch.org) ISBN: 978-0-9969729-0-1; 以及Sheehan和Giddens (2016),《医疗保健提供者的自杀倾向评估和文档: 简要实用指南 (Suicidality Assessment and Documentation for Healthcare Providers: A Brief, Practical Guide.)》(第1版),佛罗里达州坦帕市:哈姆研究出版社2016年4月, (获得来源: HarmResearch.org) ISBN: 978-0-9969729-1-8)。

[0106] S-STC CMCM (01/01/19版) 为以标准22项量表以及多个患者和临床医师评定的项评估SI/B的临床医师评定的结果量度。以范围为“根本没有” (0) 到“极度” (4) 的李克特型量表 (Likert-type scale) 对前16项评定,其中选择评分 (即,基于这些项中的2个项的最高评分对4个特定项进行评分) 得到了范围为0到52的总体评分。最后6个项仅在患者错过访视并且不能够完成量表时使用;如果错过的访视是由于尝试自杀或完成自杀造成的,则可能的最高评分为100。CMCM还得到5个不同的单项总评评估: 1) 受试者评定的自杀尝试的可能性; 2) 受试者评定的需要的治疗; 3) 自杀冲动、想法和行为的临床医师总体严重程度; 4) 对此时的自杀风险和自杀倾向所需的管理的水平的临床医师判断; 以及5) 对受试者在接下来7天进行自杀尝试或者通过自杀死亡的可能性的临床医师判断。

[0107] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮24小时之后,受试者的S-STC CMCM总体评分降低约15点到约25点。在一些实施例中,S-STC CMCM总体评分降低约15点到约20点、约17点到约22点或约20点到约25点。

[0108] CGIS-SI/B量表为5项临床医师评定的自杀倾向特定的症状严重程度的量度。临床医师对受试者在特定回忆期间 (例如,在筛选时、基线时或鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前) 经历的自杀倾向的最严重水平进行评定,其中应答以范围为1 (根本没有自杀倾向) 到5 (最极度的自杀倾向之一) 的5点李克特型量表报告。临床医师随后可以以范围为1 (很大程度上改进) 到5 (非常差) 的5点李克特型量表对受试者的自杀倾向相比于其在基线时的病状改变了多少进行评定。参见例如Meltzer等人《普通精神病学档案 (Arch Gen Psychiatry.)》2003;60 (1):82-91。

[0109] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者

的CGIS-SI/B评分为4或更高。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时,CGIS-SI/B评分为4或更高。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时,受试者的CGIS-SI/B评分为4、5、6或7。

[0110] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,CGIS-SI/B评分降低1到4(例如,降低1个到4个单位)。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,CGIS-SI/B评分降低1到3(例如,降低1个到3个单位)。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,CGIS-SI/B评分降低1到2(例如,降低1个到2个单位)。在一些实施例中,受试者的CGIS-SI/B评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前24小时降低3或4点。在一些实施例中,受试者的CGIS-SI/B评分降低3点。在一些实施例中,受试者的CGIS-SI/B评分降低4点。

[0111] 在一些实施例中,CGIS-SI/B评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前为3或更高(例如,3、4或5),并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后降低1到4。在一些实施例中,CGIS-SI/B评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前为4或更高(例如,4或5),并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后降低1到4,例如降低1、2、3或4。在一些实施例中,CGIS-SI/B评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前为2到5(例如,2、3、4或5),并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后降低1到4,例如,降低1、2、3或4。在一些实施例中,受试者的CGIS-SI/B评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时为2、3、4或5,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时降低1、2、3或4。在一些实施例中,受试者的CGIS-SI/B评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时为2、3、4、5,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时降低1、2、3或4。

[0112] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约12小时确定第一CGIS-SI/B评分;并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约24小时确定第二CGIS-SI/B评分。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约4小时到约8小时确定来自受试者的第一CGIS-SI/B评分。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时到约24小时确定来自受试者的第二CGIS-SI/B评分。在一些实施例中,在施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后的同等时间时,如4小时确定第一CGIS-SI/B评分和第二CGIS-SI/B评分。在一些实施例中,在施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后的不同时间,如施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前4小时和之后12小时确定第一CGIS-SI/B评分和第二CGIS-SI/B评分。

[0113] PGIS-SI/B为用于评估受试者对其疾病的总体严重程度的看法的5点受试者评定的量表,所述量表以范围为1(根本没有自杀倾向)到5(极度自杀倾向)的单项李克特型量表评定。PGIS-SI/B和PGIC-SI/B量表可以在各个时间点(例如鼻内施用如本文所述的外消旋

氯胺酮之前或一次或多次给药外消旋氯胺酮之后)施用。参见例如Mohebbi等人《欧洲精神病学 (Eur Psychiatry.)》2018;53:17-22。

[0114] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的PGIS-SI/B评分为3或更高。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时,PGIS-SI/B评分为3或更高。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时,受试者的PGIS-SI/B评分为3、4或5。

[0115] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,PGIS-SI/B评分降低1到4(例如,降低1个到4个单位)。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,PGIS-SI/B评分降低1到3(例如,降低1个到3个单位)。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,PGIS-SI/B评分降低1到2(例如,降低1个到2个单位)。

[0116] 在一些实施例中,PGIS-SI/B评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前为3或更高(例如,3、4或5),并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后降低1到6。在一些实施例中,PGIS-SI/B评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前为4或更高(例如,4或5),并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后降低1到4,例如降低1、2、3或4。在一些实施例中,PGIS-SI/B评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前为3到5(例如,3、4或5),并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后降低1到4,例如,降低1、2、3或4。在一些实施例中,受试者的PGIS-SI/B评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时为2、3、4或5,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时降低1、2、3或4。在一些实施例中,受试者的PGIS-SI/B评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时为2、3、4、5,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时降低1、2、3或4。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后24小时,受试者的PGIS-SI/B评分降低3点或4点。在一些实施例中,受试者的PGIS-SI/B评分降低3点。在一些实施例中,受试者的PGIS-SI/B评分降低4点。

[0117] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约12小时确定第一PGIS-SI/B评分;并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约24小时确定第二PGIS-SI/B评分。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约4小时到约8小时确定来自受试者的第一PGIS-SI/B评分。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时到约24小时确定来自受试者的第二PGIS-SI/B评分。在一些实施例中,在施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后的同等时间时,如4小时确定第一PGIS-SI/B评分和第二PGIS-SI/B评分。在一些实施例中,在施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后的不同时间,如施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前4小时和之后12小时确定第一

PGIS-SI/B评分和第二PGIS-SI/B评分。

[0118] 在一些实施例中,使用CSSRS来测量受试者的自杀倾向和/或自杀意念。CSSRS可以评估受试者的自杀行为和意念。例如,CSSRS可以评估自杀尝试的致死性和自杀意念的其它特征,如频率、持续时间、可控性、意念原因和威慑力,所有这些都可以显著预测完成的自杀。参见例如[www.med.upenn.edu/cbti/assets/user-content/documents/Columbia-Suicide%20Severity%20Rating%20Scales%20\(C-SSRS\).pdf](http://www.med.upenn.edu/cbti/assets/user-content/documents/Columbia-Suicide%20Severity%20Rating%20Scales%20(C-SSRS).pdf)。在一些实施例中,CSSRS可以用于提供对受试者的自杀意念和行为的总结。

[0119] CSSRS提供了涉及自杀意念的几个问题,受试者对所述问题以“是”或“否”回答。此类问题涉及:死亡的愿望;非具体主动自杀想法;以任何方法(非计划)无行动意图的主动自杀意念;具有某种行动意图的主动自杀意念;无具体计划;以及具有具体计划和意图的主动自杀意念。此外,CSSRS包含由受试者评定以帮助评估意念的强度的特征。这些特征包含关于以下进行询问:频率(例如,每周少于一次、每周一次、每周2-5次、每天或几乎每天以及每天多次);持续时间(例如,短暂、少于一小时、1-4小时、4-8小时、多于8小时);可控性(例如,能够容易地控制想法,可以在很少困难的情况下控制想法,可以在一些困难的情况下控制想法,可以在很多困难的情况下控制想法,不能够控制想法,以及不尝试控制想法);威慑力(例如,威慑力确实阻止了你尝试自杀,威慑可能阻止了你,不确定威慑力阻止了你,威慑力很可能没有阻止你,以及威慑力确定没有阻止你);以及意念的原因(例如,完全为了得到关注,主要为了得到关注,同等地为了得到关注和为了结束/停止疼痛,主要为了结束/停止疼痛,以及完全为了结束/停止疼痛)。CSSRS还可以包含涉及自杀行为和实际自杀尝试的问题,如关于是否有过尝试进行询问;询问是否做了对自身造成伤害的任何事,以及询问受试者是否做了危险的他或她可能死亡的任何事。

[0120] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,CSSRS评分为3或更高。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者对3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时,受试者对如本文所述的CSSRS上的4个、5个、6个或7个问题回答“是”。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时,受试者对如本文所述的CSSRS上的3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”。

[0121] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,CSSRS评分降低1到7(例如,降低1个到7个单位)。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者对少1个、2个、3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,CSSRS降低1到5(例如,1个到5个单位)。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,CSSRS降低1到3(例如,1个到3个单位)。

[0122] 在一些实施例中,CSSRS评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前为3或更高(例如,3、4、5、6或7),并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后降低1到7。例如,受试者在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前对3个、4

个、5个、6个或7个问题回答“是”，并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后对少1个、2个、3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”。在一些实施例中，CSSRS评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前为6或更高（例如，6或7），并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后降低1到7，例如，降低1、2、3、4、5、6或7。在一些实施例中，CSSRS评分在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前为3到5（例如，3、4或5），并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后降低1到5，例如降低1、2、3、4或5。在一些实施例中，受试者在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时对如本文所述的CSSRS上的3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”，并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐5分钟到约24小时之后对少1个、2个、3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”。例如，受试者在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时对CSSRS上的3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”，并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时对少1个、2个、3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”。在一些实施例中，受试者在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时对本文所述的CSSRS上的3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”，并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时对少1个、2个、3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”。

[0123] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约12小时确定第一CSSRS评分；并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约24小时确定第二CSSRS评分。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约4小时到约8小时确定来自受试者的第一CSSRS评分。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时到约8小时确定来自受试者的第二CSSRS评分。在一些实施例中，在施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后的同等时间时，如4小时确定第一CSSRS评分和第二CSSRS评分。在一些实施例中，在施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后的不同时间，如施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前4小时和之后12小时确定第一CSSRS评分和第二CSSRS评分。

[0124] 可以使用两个版本的CSSRS：基线版本，所述基线版本可以评估受试者的一生和十二个月自杀意念和行为，以及“自上次访视以来”版本，所述自上次访视以来版本可以评估受试者自上次向受试者施用CSSRS以来可能具有的自杀想法或行为。例如，在“自上次访视以来”版本中，如果尝试是在施用CSSRS的基线版本之后进行的，则受试者对关于进行自杀尝试的询问应该仅回答“是”。在一些实施例中，在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前向受试者施用CSSRS的基线版本。例如，CSSRS的基线版本可以在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前约1小时到约6个月施用。在一些实施例中，CSSRS的基线版本在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前约1小时到约6小时、约1小时到约1天、约1小时到约1周、约1小时到约1个月、约1小时到约3个月、约3个月到约6个月、约1个月到约6个月、约1周到约5个月或约1天到约6个月施用。

[0125] 在一些实施例中,在基线之后出现自杀意念被定义为在基线CSSRS之后施用CSSRS时对5个自杀意念子类别中的至少1个子类别(即,死亡的愿望;非特定主动自杀想法;以任何方法无行动意图的主动自杀意念;具有某种行动意图的主动自杀意念;以及具有具体计划和意图的主动自杀意念)回答“是”。在一些实施例中,基线之后出现自杀行为被定义为在基线CSSRS之后施用CSSRS时对4个自杀行为子类别(即,实际尝试、中断尝试、中止尝试和准备行动或行为)中的至少1个子类别回答“是”。在一些实施例中,具有基于来自受试者的应答完成CSSRS的经训练的评定者。

[0126] 在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后向受试者施用CSSRS的自上次访视以来版本。在一些实施例中,在向受试者鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时向受试者施用CSSRS。例如,在向受试者鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在向受试者鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时向受试者施用CSSRS。

[0127] 在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,CSSRS评分为约0到约2。例如,在鼻内施用如本文所述外消旋氯胺酮之后,受试者对CSSRS上的0个、1个或2个问题回答“是”。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时,受试者的CSSRS评分如本文所述。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约2小时到约12小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约4小时到约8小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时,受试者对CSSRS上的0个、1个或2个问题回答“是”。在一些实施例中,所述CSSRS是CSSRS的自上次访视以来版本。

[0128] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的在CSSRS上的意念强度为约0到约5。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的意念强度可以为0、1、2、3、4或5。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时,受试者的意念强度如本文所述。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时,受试者的意念强度如本文所述。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后施用CSSRS的自上次以来版本。

[0129] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,CSSRS评分降低约1到约7。例如,相对于受试者在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前对CSSRS上的回答“是”的问题的数量,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者可以对少1个、2个、3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”。在一些实施例中,在

鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时,受试者对本文所述的CSSRS上的少1个、2个、3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时,约2小时到约6小时或约5小时到约10小时,受试者对本文所述的CSSRS上的少1个、2个、3个、4个、5个、6个或7个问题回答“是”(例如,相对于在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前)。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后施用CSSRS的自上次以来版本。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的之前施用CSSRS的基线版本。

[0130] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的CSSRS上的意念强度较低。例如,相对于在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前受试者的意念强度,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的意念强度可以降低约1到约25。在一些实施例中,相对于在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前受试者的意念强度,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的意念强度可以降低约1到约5、约1到约10、约1到约15、约1到约20、约20到约25、约15到约25、约10到约25或约5到约25。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时,如本文所述的受试者的意念强度降低。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时,受试者的意念强度如本文所述降低(例如,相对于在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前)。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后施用CSSRS的自上次以来版本。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的之前施用CSSRS的基线版本。

[0131] 在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的受试者的CSSRS评分比施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐或(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐的受试者的CSSRS评分低约1点到约7点。

[0132] 在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的受试者的CSSRS评分以比施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐或(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐的受试者的CSSRS评分更快的速率提高。例如,相比于施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐或(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐的受试者,CSSRS评分以0.25点/小时、0.5点/小时、0.75点/小时、1点/小时、1.25点/小时、1.5点/小时、1.75点/小时、2点/小时、2.25点/小时、2.5点/小时、2.75点/小时、3点/小时、3.25点/小时、3.5点/小时、3.75点/小时、4点/小时或其间的任何值的速率提高。

[0133] 蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评定量表(MADRS)是可以用于测量受试者抑郁发作的严重程度的诊断性问卷调查。在一些实施例中,MADRS可以用于测量自杀意念。例如,MADRS包含10项,其涉及以下:1)明显悲伤(例如,表示出意气消沉、忧郁和绝望,不仅仅是反映在

言语、面部表情和姿势中的普通短暂的情绪低落);2) 报告的悲伤(例如,表示出抑郁情绪的报告,无论是否反映在外表上并且可以包含情绪低落、意气消沉或无助且没有希望的感觉);3) 内心紧张(例如,表示出不明确的不适、急躁、内心骚动、升级为恐慌、恐惧或苦闷的心理紧张的感觉);4) 睡眠减少(例如,表示出相比于良好时受试者的自身正常模式睡眠的持续时间或深度减少的体验);5) 食欲减退(例如,表示出相比于良好时丧失食欲的感觉);6) 集中困难(例如,表示出在升级到失能性缺乏集中的集中思想方面有困难);7) 倦怠(例如,表示出在开始日常活动方面有困难或在启动和执行日常活动方面缓慢);8) 无能力感觉(例如,表示出对周围环境或通常会带来愉悦的活动的兴趣降低的主观体验,以及以足够的情感对环境或人做出反应的能力降低);9) 悲观想法(例如,表示出内疚、自卑、自我谴责、罪恶感、悔恨和毁灭的想法);以及10) 自杀想法(例如,表示出生命不值得过、自然死亡会受到欢迎、自杀想法和准备自杀的感觉)。每个项从0到6评定,其中0反映出受试者根本没有通过所述项所描述的,并且6反映出受试者极度像通过所述项所描述的。例如,对于明显悲伤,评分0可以指示受试者未显示出任何悲伤,而评分6可以指示受试者看起来一直很痛苦,例如受试者极度沮丧。作为另一实例,对于自杀想法,评分0可以指示受试者享受生活或顺其自然;评分2可以指示受试者厌倦生活并且可能具有短暂自杀想法;评分4可以指示受试者觉得他或她死了可能会更好(例如,自杀意念很正常,并且将自杀视为可能的解决方案,但没有具体的计划或意图);并且评分6可以指示当有机会时受试者对自杀有明确的计划(例如,受试者已经为自杀做了积极准备)。因此,将每个项的每个评分相加之后的总体评分在0到60的等级范围内。在一些实施例中,受试者的MADRS上的总体评分约0到约6反映了受试者不具有与抑郁症相关的症状;评分约7到约9反映了受试者患有轻度抑郁症;评分约20到约34反映了受试者患有中度抑郁症;并且评分约34到约60反映了受试者患有严重抑郁症。

[0134] 在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的总体MADRS评分为约10到约60。例如,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前为约10到约20、约10到约30、约10到约40、约10到约50、约50到约60、约40到约60、约30到约60或约20到约60。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前,受试者的总体MADRS评分为约10、约15、约20、约25、约30、约35、约40、约45、约50、约55或约60。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时测量受试者的总体MADRS评分。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时,受试者的总体MADRS评分如本文所述。

[0135] 在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的总体MADRS评分为约0到约6。例如,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之后为约0到约2、约0到约3、约0到约4、约0到约5、约5到约6、约4到约6、约3到约6、约2到约6或约1到约6。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之后,受试者的总体MADRS评分为0、1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时测量受试者的总体MADRS评分。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5

分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时,受试者的总体MADRS评分如本文所述。

[0136] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的总体MADRS评分为约10到约60,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的总体MADRS评分为约0到约6。例如,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前为约10到约20、约10到约30、约10到约40、约10到约50、约50到约60、约40到约60、约30到约60或约20到约60,并且在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之后为约0到约2、约0到约3、约0到约4、约0到约5、约5到约6、约4到约6、约3到约6、约2到约6或约1到约6。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前为约10、约15、约20、约25、约30、约35、约40、约45、约50、约55或约60,并且受试者的总体MADRS评分在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之后,受试者的总体MADRS评分为0、1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时测量受试者的总体MADRS评分。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时,受试者的总体MADRS评分如本文所述。

[0137] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的总体MADRS评分降低约1到约60。例如,相对于在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的总体MADRS评分可以降低约1到约60。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的总体MADRS评分降低约1到约50、约1到约40、约1到约30、约1到约20、约1到约10、约50到约60、约40到约60、约30到约60、约20到约60或约10到约60。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时,受试者的总体MADRS评分如本文所述降低。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时,受试者的总体MADRS评分如本文所述降低(例如,相对于在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前)。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时,受试者的MADRS总体评分降低约20点到约30点,例如约20-25点、约22-27点或约25-30点。

[0138] 在一些实施例中,可以使用MADRS的第10项,例如自杀想法,来测量自杀意念。在一

些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的MADRS上的第10项的评分为0或1。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时,受试者的MADRS上的第10项的评分如本文所述。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时,受试者的MADRS上的第10项的评分如本文所述。

[0139] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的MADRS上的第10项的评分降低1到6。例如,相对于在鼻内施用外消旋氯胺酮前或其药学上可接受的盐之前,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的MADRS上的第10项的评分可以降低1到6。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的MADRS上的第10项的评分降低1到5、1到4、1到3、1到2、5到6、4到6、3到6或2到6。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时,受试者的MADRS上的第10项的评分如本文所述降低。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时,受试者的MADRS上的第10项的评分如本文所述降低(例如,相对于在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前)。

[0140] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮之后24小时,受试者的MADRS第10项评分在降低4点、5点或6点。在一些实施例中,受试者的MADRS第10项评分降低4点。在一些实施例中,受试者的MADRS第10项评分降低5点。在一些实施例中,受试者的MADRS第10项评分降低6点。

[0141] 在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前向受试者施用MADRS。例如,可以在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前约1小时到约6个月向受试者施用MADRS。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前约1小时到约6小时、约1小时到约1天、约1小时到约1周、约1小时到约1个月、约1小时约3个月、约3个月到约6个月、约1个月到约6个月、约1周到约5个月或约1天到约6个月向受试者施用MADRS。

[0142] STS-CMCM是可以用于测量受试者的自杀意念和行为的变化的诊断性问卷调查。STS-CMCM还可以提供对自杀意念和行为的全面描述。参见例如Sheehan等人,《临床神经科学创新(Innov.Clin.Neurosci.)》第11卷,第9-10期,第93-140页(2014)。STS-CMCM包含4个部分。第一部分可以包含16项量表,所述量表以范围为“根本没有”(0)到“极度”(4)的0到4的等级评估自杀倾向现象的严重性。第二部分向受试者呈现了用于评定的一系列额外项,所述一系列额外项包含1)可以是受试者的自杀意念和行为中重要的加重因素或缓解因素的一系列风险或保护项;2)一系列11点(0-10)离散视觉模拟(DISCAN)量表;3)与自杀冲动、想法和行为评定的总体严重程度以及受试者提供对治疗需求的自我评估的机会相关的项。DISCAN量表可以包含受试者对以下进行评定:其应对自杀倾向的能力和意愿、其“保持安全”的能力和意愿、其自杀倾向是故意的程度、自杀倾向是冲动的程度、自杀倾向已经影响

了其生活的质量的程度以及自杀倾向已经损害其工作、社交或家庭生活的程度。第三部分包含来自临床医师关于他或她对受试者的自杀风险的判断以及对受试者的自杀意念和行为所需的管理水平的判断的评定。第三部分还可以包含基于在量表的早期章节部分中收集的所有信息以及来自其它人和临床医师认为完成评估所需的任何额外探查问题的额外输入对自杀倾向进行总体评估。如果受试者错过了随访预约并且没有时间,则可以由临床医师完成第四章部分,这允许完成量表。

[0143] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的STS-CMCM评分降低至少2。例如,相对于在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的STS-CMCM评分可以降低至少2、至少3、至少4或至少5。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时,受试者的STS-CMCM评分如本文所述降低。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时,受试者的STS-CMCM评分如本文所述降低(例如,相对于在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前)。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前向受试者施用STS-CMCM。例如,可以在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前约1小时到约6个月向受试者施用STS-CMCM。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前约1小时到约6小时、约1小时到约1天、约1小时到约1周、约1小时到约1个月、约1小时约3个月、约3个月到约6个月、约1个月到约6个月、约1周到约5个月或约1天到约6个月向受试者施用STS-CMCM。

[0144] 在本文所述的一些实施例中,当向受试者施用一种或多种额外疗法时,相对于在不存在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的情况下施用一种或多种额外疗法,受试者不会经历临床上显著的体重增加。临床上显著的体重增加是指在治疗过程中身体质量增加了至少约5%,例如约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%或介于其间的任何值。

[0145] 在一些实施例中,本文所述的方法在外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐与一种或多种额外疗法组合施用时提供一种或多种协同作用。

[0146] 在一些实施例中,鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐和一种或多种额外疗法的功效大于单独施用每种单独药剂的功效的总和。例如,在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后CSSRS评分相比于施用鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前的变化大于施用鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐和一种或多种额外疗法之后CSSRS评分相比于施用鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐以及一种或多种额外疗法之前的变化。在一些实施例中,氯胺酮或其药学上可接受的盐的功效增加。在一些实施例中,一种或多种额外疗法的功效增加。在一些实施例中,鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐和一种或多种额外疗法两者的功效增加。在一些实施例中,相对于在施用了等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后观察到的功效,施用了

鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的一种或多种额外疗法的功效增加。在一些实施例中,相对于在施用了等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上的可接受的盐之后观察到的功效,施用了鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的一种或多种额外疗法的功效增加。

[0147] 在一些实施例中,相对于单独施用每种单独药剂的剂量,提供治疗作用所需的鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐和/或一种或多种额外疗法的剂量减少。在一些实施例中,相对于施用了等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的剂量,提供治疗作用所需的一种或多种额外疗法的剂量减少。在一些实施例中,相对于施用了等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐的剂量,提供治疗作用所需的一种或多种额外疗法的剂量减少。在一些实施例中,氯胺酮或其药学上可接受的盐的剂量减少。在一些实施例中,一种或多种额外疗法的剂量减少。在一些实施例中,鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐和一种或多种额外疗法两者的剂量减少。例如,在鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐的剂量可以减少约5%到约95%或其间的任何值,如约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。类似地,一种或多种额外疗法的剂量可以减少约5%到约95%或其间的任何值,如约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。

[0148] 在一些实施例中,相对于对单独施用每种单独药剂进行的治疗的抗性的发作,对用鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐和一种或多种额外疗法进行的治疗的抗性的发作延迟。在一些实施例中,相对于在施用了静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐时进行的治疗的抗性的发作,对用一种或多种额外疗法进行的治疗的抗性的发作延迟。在一些实施例中,相对于在施用了(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐时进行的治疗的抗性的发作,对用一种或多种额外疗法进行的治疗的抗性的发作延迟。

[0149] 在一些实施例中,相对于单独施用每种单独药剂的副作用,提供治疗作用所需的鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐和/或一种或多种额外疗法的一种或多种副作用减少。在一些实施例中,氯胺酮或其药学上可接受的盐的一种或多种副作用减少。在一些实施例中,一种或多种额外疗法的一种或多种副作用减少。在一些实施例中,相对于在施用了等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后观察到的一种或多种副作用,一种或多种额外疗法的一种或多种副作用减少。在一些实施例中,相对于在施用了等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐之后观察到的一种或多种副作用,一种或多种额外疗法的一种或多种副作用减少。在一些实施例中,氯胺酮或其药学上可接受的盐和一种或多种额外疗法两者的一种或多种副作用减少。在一些实施例中,副作用的总体数量减少。在一些实施例中,一种或多种副作用的量级降低。在一些实施例中,副作用的总体数量减少,并且一种或多种其余副作用的量级也降低。

[0150] 在一些实施例中,氯胺酮的一种或多种副作用包括认知障碍、运动障碍、眩晕、恶心、呕吐、出汗、血压升高、溃疡性膀胱炎或间质性膀胱炎。在一些实施例中,氯胺酮的一种或多种副作用由以下组成:认知障碍、运动障碍、眩晕、恶心、呕吐、出汗、血压升高、溃疡性膀胱炎或间质性膀胱炎。

[0151] 在一些实施例中,认知障碍包括以下中的一种或多种:拟精神病效应、头晕、味觉

障碍、镇静、分离、欣快、听力改变、视力改变和幻觉。在一些实施例中,认知障碍由以下中的一种或多种组成:拟精神病效应、头晕、味觉障碍、镇静、分离、欣快、听力改变、视力改变和幻觉。在一些实施例中,认知障碍包括镇静。在一些实施例中,认知障碍为镇静。在一些实施例中,运动障碍包括震颤、平衡的问题或张力失常性运动。在一些实施例中,运动障碍由以下中的一种或多种组成:震颤、平衡的问题或张力失常性运动。

[0152] 可以使用许多方法来评估与氯胺酮相关的副作用。此类方法的非限制性实例包含改进的警觉/镇静观察者评估量表(Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale,MOAA/S)、鲍德尔视觉模拟量表(Bowdle Visual Analog Scale,VAS)、临床医师施用的分离状态量表(Clinician Administered Dissociative States Scale,CADSS)、情绪状态剖图(the Profile of Mood States,POMS)、选择反应时测试(Choice Reaction Time Test)、斯腾伯格短期记忆任务(Sternberg Short-Term Memory Task)和受试者评定的鼻内刺激评估(Subject-Rated Assessment of Intranasal Irritation,SRAII[®]) (用于鼻内施用氯胺酮)。

[0153] 在一些实施例中,可以使用MOAA/S来测量受试者的镇静。参见例如Kim等人,《英国麻醉学杂志(Br J Anaesth)》,第115卷,第4期,第569-577页(2015),所述文献通过引用以其整体并入本文。MOAA/S为0到5的量表,其中0指示患者在痛苦的斜方肌挤压之后无应答;1指示受试者仅在痛苦的斜方肌挤压之后做出应答;2指示患者仅在轻轻戳或摇动之后做出应答;3指示受试者仅在大声和/或重复呼唤名字之后做出应答;4指示受试者对以正常音调说出的名字做出迟钝应答;并且5指示受试者对以正常音调说出的名字迅速做出应答。

[0154] 在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的MOAA/S为5或6。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时测量受试者的MOAA/S评分。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时,受试者的MOAA/S评分如本文所述。

[0155] 在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的MOAA/S为5或6。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时测量受试者的MOAA/S评分。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时,受试者的MOAA/S评分如本文所述。

[0156] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的MOAA/S为5或6,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的MOAA/S为5或6。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时和鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时

测量受试者的MOAA/S评分。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时,受试者的MOAA/S评分为5或6,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时,受试者的MOAA/S评分为5或6。

[0157] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后,受试者的MOAA/S评分基本上相同。例如,相对于在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的MOAA/S评分未改变(即未增加或减少)。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时,受试者的MOAA/S评分与鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时的MOAA/S评分基本上相同。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时与在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时。

[0158] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的MOAA/S评分降低约1到约5。例如,相对于施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐和/或静脉内施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的MOAA/S评分可以降低1、2、3、4或5。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时,受试者的MOAA/S评分如本文所述降低。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时,受试者的MOAA/S评分如本文所述(例如,相对于施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐,和/或静脉内施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐)。

[0159] 在一些实施例中,可以使用鲍德尔视觉模拟量表(VAS)来测量受试者的迷幻作用。参见例如Bowdle等人《麻醉学(Anesthesiology)》,第88卷,第1期,第82-88页(1998),所述文献通过引用以其整体并入本文。鲍德尔VAS询问受试者以对他或她当前的感受评定的问卷调查。例如,针对要评定的受试者,所述问卷调查可以包含以下项:1)我的身体或身体部位似乎改变了其形状和位置;2)我的周围环境的大小、深度或形状似乎改变;3)时间流逝被

改变;4) 我有不真实的感觉;5) 难以控制我的想法;6) 颜色的强度改变了;7) 声音的强度改变了;8) 我听到了不真实的声音或声响;9) 我认为事件、物体或其它人具有对我来说特别的特定意义;10) 我有别人反对我的可疑的想法或看法;11) 我感到焦虑;12) 我感到情绪高昂;以及13) 我感到昏昏欲睡。每个项由受试者从0到100评分,总体评分为至多1300,这表明受试者经历了显著的副作用。评分0反映了受试者的感觉根本没有所述项中描述的(即,有很少副作用),而评分100反映了受试者的感觉极度像所述项。因此,较低的个人和整体评分指示较少迷幻作用。

[0160] 在一些实施例中,项1、2、3、5、6和7被组合以评估衍生变量“主观外部感知”。在一些实施例中,项4、8、9、10和11被组合以评估衍生变量“主观内部感知”。在一些实施例中,项12和13被组合作为单独VAS项。

[0161] 在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的鲍德尔VAS为约0到约50。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的鲍德尔VAS为约25到约75。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的鲍德尔VAS为约50到约100。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前,受试者的鲍德尔VAS为约0到约10、约0到约20、约0到约30、约0到约40、约0到约50、约0到约60、约0到约70、约0到约80、约0到约90、约90到约100、约80到约100、约70到约100、约60到约100、约50到约100、约40到约100、约30到约100、约20到约100或约10到约100。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前,受试者的鲍德尔VAS为约5到约20、约15到约40、约10到约50或约20到约60。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时测量受试者的鲍德尔VAS评分。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时测量受试者的鲍德尔VAS评分。

[0162] 在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的鲍德尔VAS为约0到约50。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的鲍德尔VAS为约25到约75。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的鲍德尔VAS为约50到约100。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之后,受试者的鲍德尔VAS为约0到约10、约0到约20、约0到约30、约0到约40、约0到约50、约0到约60、约0到约70、约0到约80、约0到约90、约90到约100、约80到约100、约70到约100、约60到约100、约50到约100、约40到约100、约30到约100、约20到约100或约10到约100。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之后,受试者的鲍德尔VAS为约5到约20、约15到约40、约10到约50或约20到约60。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时测量受试者的鲍德尔VAS评分。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在

鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时测量受试者的鲍德尔VAS评分。

[0163] 在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的鲍德尔VAS为约0到约50,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的鲍德尔VAS为约0到约50。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的鲍德尔VAS为约25到约75,并且在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的鲍德尔VAS为约25到约75。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的鲍德尔VAS为约50到约100,并且在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的鲍德尔VAS为约50到约100。在一些实施例中,受试者的鲍德尔VAS在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前为约0到约10、约0到约20、约0到约30、约0到约40、约0到约50、约0到约60、约0到约70、约0到约80、约0到约90、约90到约100、约80到约100、约70到约100、约60到约100、约50到约100、约40到约100、约30到约100、约20到约100或约10到约100,并且在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之后为约0到约10、约0到约20、约0到约30、约0到约40、约0到约50、约0到约60、约0到约70、约0到约80、约0到约90、约90到约100、约80到约100、约70到约100、约60到约100、约50到约100、约40到约100、约30到约100、约20到约100或约10到约100。在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前,受试者的鲍德尔VAS为约5到约20、约15到约40、约10到约50或约20到约60,并且在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之后,受试者的鲍德尔VAS为约5到约20、约15到约40、约10到约50或约20到约60。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时测量受试者的鲍德尔VAS评分,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时测量受试者的鲍德尔VAS评分。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时测量受试者的鲍德尔VAS评分,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时测量受试者的鲍德尔VAS评分。

[0164] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后,受试者的鲍德尔VAS评分基本上相同。例如,相对于鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐于之前受试者的鲍德尔VAS评分,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的鲍德尔VAS评分改变(即,增加或减少)约0到约10。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时,受试者的鲍德尔VAS评分与鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时的VAS评分基本上相同。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约

5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时与在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时。

[0165] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的鲍德尔VAS评分降低约10到约1300。例如,相对于在施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐和/或静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后观察到的评分,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的鲍德尔VAS评分可以降低约10到约1300。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的鲍德尔VAS评分降低约10到约100、约10到约200、约10到约300、约10到约400、约10到约500、约10到约600、约10到约700、约10到约800、约10到约900、约10到约1000、约10到约1100、约10到约1200、约1200到约1300、约1100到约1300、约1000到约1300、约900到约1300、约800到约1300、约700到约1300、约600到约1300、约500到约1300、约400到约1300、约300到约1300、约200到约1300或约100到约1300。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时,受试者的鲍德尔VAS评分如本文所述降低。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后(或者在施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐之后或静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后)约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时测量受试者的鲍德尔VAS评分。

[0166] 在一些实施例中,可以使用临床医师施用的分离状态量表(CADSS)来测量受试者的分离状态。参见例如Luckenbaugh等人《情感障碍杂志(J.Affect.Disord.)》第159卷,第56-61页(2014),所述文献通过引用以其整体并入本文。CADSS评估包括但不限于以下陈述,如事物处于慢动作、事物看起来不真实、感觉与正在发生的事情分离、脱离身体的体验、感觉是旁观者或观察者、感觉与身体脱节、身体改变感、人看起来一动不动/死了/机械、物体看起来不同、颜色的强度减弱、看事物就像在隧道/广角镜头中一样、事情花费更长时间、事情发生得很快、发生无法解释的事情、脱离了事物进行的轨迹、声音的强度改变、特别的清晰感、仿佛看穿迷雾以及颜色看起来更亮。通常,CADSS将包含23条陈述,受试者对所述陈述从0到4评定,评分的范围为0(无分离)到92(极度分离)。评分0反映了受试者的感觉根本没有所述项中所描述的,而评分4反映了受试者最大水平同意所提出的问题。例如,0反映了根本没有,1反映了轻度同意,2反映了中等同意,3反映了严重同意,并且4反映了最大水平同意所指出的问题。因此,较低的个人和整体评分表明较少分离。在一些实施例中,量表的一部分由受试者完成。在一些实施例中,量表的一部分由受试者的经训练的观察员完成。

[0167] 在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的CADSS为约0到约10。例如,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前为约0到约2、约0到约3、约0到约4、约0到约5、约0到约6、约0到约7、约0到约8、约0到约9、约9到约

10、约8到约10、约7到约10、约6到约10、约5到约10、约4到约10、约3到约10、约2到约10或约1到约10。在一些实施例中，在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前，受试者的CADSS为约2到约6、约3到约7或约4到约8。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时测量受试者的CADSS评分。例如，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时测量受试者的CADSS量表评分。

[0168] 在一些实施例中，在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后，受试者的CADSS为约0到约10。例如，在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之后为约0到约2、约0到约3、约0到约4、约0到约5、约0到约6、约0到约7、约0到约8、约0到约9、约9到约10、约8到约10、约7到约10、约6到约10、约5到约10、约4到约10、约3到约10、约2到约10或约1到约10。在一些实施例中，在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之后，受试者的CADSS为约2到约6、约3到约7或约4到约8。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时测量受试者的CADSS评分。例如，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时测量受试者的CADSS量表评分。

[0169] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前，受试者的CADSS为约0到约10，并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后，受试者的CADSS为约0到约10。例如，在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前为约0到约2、约0到约3、约0到约4、约0到约5、约0到约6、约0到约7、约0到约8、约0到约9、约9到约10、约8到约10、约7到约10、约6到约10、约5到约10、约4到约10、约3到约10、约2到约10或约1到约10，并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后为约0到约2、约0到约3、约0到约4、约0到约5、约0到约6、约0到约7、约0到约8、约0到约9、约9到约10、约8到约10、约7到约10、约6到约10、约5到约10、约4到约10、约3到约10、约2到约10或约1到约10。在一些实施例中，在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之前，受试者的CADSS为约2到约6、约3到约7或约4到约8，并且受试者的CADSS在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之后为约2到约6、约3到约7或约4到约8。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时测量受试者的CADSS评分，并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时测量受试者的CADSS评分。例如，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时，并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时

到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时测量受试者的CADSS量表评分,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时测量受试者的CADSS量表评分。

[0170] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后,受试者的CADSS评分基本上相同。例如,相对于在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的CADSS评分改变(即增加或减少)了约0到约5。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时,受试者的CADSS评分与在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时的CADSS评分基本上相同。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时与在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时。

[0171] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的CADSS评分降低约1到约92。例如,相对于在施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐和/或静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后观察到的评分,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的CADSS评分可以降低约10到约92。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的CADSS评分降低约1到约90、约1到约80、约1到约70、约1到约60、约1到约50、约1到约40、约1到约30、约1到约20、约1到约10、约80到约92、约70到约92、约60到约92、约50到约92、约40到约92、约30到约92、约20到约92或约10到约92。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的CADSS评分约5分钟到约24小时降低。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后(或者在施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐之后或静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后)约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时测量受试者的CADSS评分。

[0172] 在一些实施例中,可以使用情绪状态剖图(POMS)(例如,POMS第2版)来测量受试者的瞬时感觉和情绪。参见例如Lin等人《药物分析学报(JPA)》第32卷,第3期,第273-277页(2014),所述文献通过引用以其整体并入本文。情绪状态剖图可以包含用于监测受试者的情绪变化的项。

[0173] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后,受试者的情绪状态剖图评分基本上相同。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时,受试者的情绪状态剖图评分与在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时的情绪状态剖图评分基本上相

同。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时与在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时。

[0174] 在一些实施例中,可以使用选择反应时 (CRT) 测试来测量受试者的心理运动表现。参见例如Hindmarch等人《英国临床药理学杂志 (Br. J. Clin. Pharmacol.)》第49卷,第2期,第118-125页 (2000),所述文献通过引用以其整体并入本文。选择反应时测试使用计算机施用,在所述计算机上会向受试者呈现数字键盘的屏幕上等效物。当屏幕上的按键亮起时,受试者按下单独键盘上的对应按钮。对于给定试验,计算机屏幕上的四个到八个经编号的方块将亮起,所述方块在空间上对应于键盘上的按键。按键亮起的顺序可以是随机的。在一些实施例中,按键亮起的顺序遵循在中心按钮与作为按钮的刺激组的一部分的任何按钮之间交替的模式。在一些实施例中,刺激组大小在测试期间从4发展到6到8。在每个循环中,交替选择的数量可能会随着响应块的增加而增加。CRT测试可以包含三个结果变量:辨别反应时 (RRT) 为受试者注意到光花费的时间 (例如,在刺激发起与受试者从起始按钮抬起他或她的手指之间的时间);运动反应时 (MRT) 为受试者从起始按钮抬起他或她的手指与触摸响应按钮之间的时间;以及总反应时 (TRT) 为RRT和MRT的总和。还可以记录响应的准确性。

[0175] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后,受试者的CRT测试评分基本上相同。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时,受试者的CRT测试评分与在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时的CRT测试评分基本上相同。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时与在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时。

[0176] 在一些实施例中,可以使用斯腾伯格短期记忆任务 (SSTM) 来测量受试者的即刻记忆。参见例如Sternberg,《科学 (Science)》,第153卷,第3736期,第652-654页 (1966),所述文献通过引用以其整体并入本文。SSTM可以包含要求受试者记住在计算机屏幕上快速呈现的一系列数字。例如,SSTM可以包含快速呈现2个、4个和6个刺激数字的目标列表 (例如,以1.2秒/数字),并且在呈现每个数字列表之后两秒,呈现一系列24个探查数字。受试者通过按下响应框上对应于“是”或“否”的按钮,尽快鉴定每个探针是否出现在目标列表中。出现在目标列表上的探针可以被称为“肯定”,而未出现在目标列表上的探针可以被称为“否定”。SSTM可以包含数字顺序大小长度为2、4和6的三个试验。可以通过响应延迟和准确性的量度来评估性能。

[0177] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后,

受试者的SSTM评分基的SSTM评分本上相同。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时,受试者的SSTM评分与在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时的SSTM评分基本上相同。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时与在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时。

[0178] 在一些实施例中,可以使用受试者评定的鼻内刺激评估(SRAII)来确定施用鼻内氯胺酮(例如,外消旋氯胺酮或(S)-氯胺酮)或其药学上可接受的盐的受试者的鼻内刺激。例如,可以使用SRAII来评估鼻内施用如本文所述的氯胺酮或其药学上可接受的盐等药物的主观作用。SRAII包含要求受试者提供评定的五个类别。例如,所述类别可以包含:1)灼烧感;2)需要擤鼻涕/打喷嚏;3)流鼻涕和/或流涕;4)面部压力或疼痛;以及5)鼻塞。在一些实施例中,每个项以6点量表评分。例如,0是指根本没有困难;1是指非常轻度的困难;2是指轻度/轻微困难;3是指中度困难;4是指严重困难;并且5是指非常严重的困难,例如,最坏的可能。

[0179] 在一些实施例中,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的SRAII为约0到约5。例如,在鼻内施用如本文所述的外消旋氯胺酮之后为约0到约1、约0到约2、约0到约3、约0到约4、约4到约5、约3到约5或约2到约5。在一些实施例中,在施用如本文所述的氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的SRAII为约1、约2、约3、约4或约5。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时测量受试者的SRAII评分。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时、约5小时到约10小时或约45分钟到约24小时测量受试者的SRAII评分。

[0180] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前和之后,受试者的SRAII评分基本上相同。例如,相对于鼻内施用外消旋氯胺酮其药学上可接受的盐之前,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的SRAII评分改变(即,增加或减少)约0到约5。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到约24小时,受试者的SRAII评分与在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时的SRAII评分基本上相同。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时与在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时、约6小时到24小时、1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时。

[0181] 在一些实施例中,相对于在鼻内施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的SRAII评分降低约5到约25。例如,相对于施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐之后观察到的评分,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的SRAII评分降低约5到约25。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后,受试者的SRAII评分降低约5到约20、约5到约15、约5到约10、约20到约25、约15到约25或约10到约25。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到约24小时,受试者的SRAII评分如本文所述降低。例如,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约5分钟到1小时、约5分钟到6小时、约5分钟到12小时、约5分钟到18小时、约18小时到24小时、约12小时到24小时或约6小时到24小时。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后(或在施用等效剂量的(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐之后)约1小时到约4小时、约1.5小时到约5小时、约2小时到约6小时或约5小时到约10小时测量受试者的SRAII评分。

[0182] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。

[0183] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。

[0184] 在受试者表现出自杀意念的一些实施例中,受试者先前已被诊断出患有以下中的一种或多种:自杀倾向、自杀意念、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症和创伤后应激障碍。在其中受试者表现出自杀意念的一些实施例中,受试者目前患有以下中的一种或多种:自杀倾向、自杀意念、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症和创伤后应激障碍。

[0185] 在受试者表现出自杀倾向的一些实施例中,受试者先前已被诊断出患有以下中的一种或多种:自杀倾向、自杀意念、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症和创伤后应激障碍。在受试者表现出自杀倾向的一些实施例中,受试者目前患有以下中的一种或多种:自杀倾向、自杀意念、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症和创伤后应激障碍。

[0186] 在一些实施例中,抗治疗性抑郁症为I期到IV期。在一些实施例中,抗治疗性抑郁症为V期。在一些实施例中,受试者表现出以下特性中的一个或多个特性:不希望的令人苦恼的记忆、噩梦、幻觉重现、暴露于创伤性提醒之后的情感困扰或暴露于创伤性提醒之后的身体反应性;以及创伤相关的想法或感觉和创伤相关的外部提醒中的一种或多种。

[0187] 在一些实施例中,受试者表现出以下特性中的两个或更多个特性:无法回想起创伤事件的关键特征、对自身或世界过度消极的想法和假设、对自身或造成创伤事件的他人过分指责、消极情感、对活动的兴趣降低、感到孤立以及难以体验积极情感。在一些实施例中,受试者表现出以下特性中的一个或多个特性:易怒或攻击性、危险或破坏性行为、高度

警觉、惊吓反应加剧、难以集中和难以入睡。在一些实施例中,特性存在多于约1个月,造成社交或职业情况下的困扰和/或功能障碍并且不是由于药物或物质滥用造成的。在一些实施例中,特性存在至少约1个月、至多约12个月。

[0188] 在一些实施例中,向受试者鼻内施用约30mg到约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。例如,约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg或其间的任何值。在一些实施例中,向受试者鼻内施用约30mg到约60mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,向受试者鼻内施用约45mg到约75mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,向受试者鼻内施用约60mg到约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,向受试者鼻内施用约30mg、约60mg、约75mg或约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,调配物每剂量提供了约30mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,调配物每剂量提供了约60mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,调配物每剂量提供了约75mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,调配物每剂量提供了约90mg的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0189] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下的一者或多者:

[0190] 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0191] 去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍;以及

[0192] 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0193] 一些实施例提供了一种用于治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下的一者或多者:

[0194] 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0195] 去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍;以及

[0196] 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0197] 一些实施例提供了一种用于治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

[0198] 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0199] 去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍;以及

[0200] 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0201] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约1.7倍到约2.5倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约1.9倍到约2.3倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约2.0倍。

[0202] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.5倍到约2.5倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.8倍到约2.2倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约2.0倍。

[0203] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约2.2倍到约3.5倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约2.4倍到约3.2倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约2.9倍。

[0204] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约80%到约125%。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约90%到约110%。

[0205] 在一些实施例中,在单次给药外消旋氯胺酮之后测定去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ 中的一者或多者。在一些实施例中,在两次给药外消旋氯胺酮之后测定去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ 中的一者或多者。在一些实施例中,在三次给药外消旋氯胺酮之后测定去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ 中的一者或多者。

[0206] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下的一者或多者:

[0207] 羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0208] 羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.2倍;以及

[0209] 羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0210] 一些实施例提供了一种用于治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,其中鼻内施

用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者：

[0211] 羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍；

[0212] 羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.2倍；以及

[0213] 羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0214] 一些实施例提供了一种用于治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法，所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐，其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者：

[0215] 羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍；

[0216] 羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.2倍；以及

[0217] 羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0218] 在一些实施例中，鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约1.7倍到约2.5倍。在一些实施例中，鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约1.9倍到约2.3倍。在一些实施例中，鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约2.1倍。

[0219] 在一些实施例中，鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.5倍到约2.5倍。在一些实施例中，鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.7倍到约2.1倍。在一些实施例中，鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.9倍。

[0220] 在一些实施例中，鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约2.2倍到约3.2倍。在一些实施例中，鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约2.4倍到约2.8倍。在一些实施例中，鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约2.6倍。

[0221] 在一些实施例中，鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约80%到约125%。在一些实施例中，鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约90%到约110%。

[0222] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约15分钟

到约8小时测量本文所述的相对比率和百分比。例如,在一些实施例中,在约15分钟、约20分钟、约25分钟、约30分钟、约35分钟、约40分钟、约45分钟、约50分钟、约55分钟、约60分钟、约75分钟、约90分钟、约105分钟、约2小时、约2.5小时、约3小时、约3.5小时、约4小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时、约8小时或其间的任何值时测量本文所述的比率。在一些实施例中,本文所述的相对比率和百分比测量约24小时到约1个月。在一些实施例中,本文所述的相对比率和百分比测量约24小时到约2周。例如,约24小时、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约2周或其间的任何值。在一些实施例中,外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐鼻内施用每日两次、每日一次、每隔一天一次、每隔三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次或一周一次或其组合,持续测量时间段(例如,约24小时到约1个月)。

[0223] 在一些实施例中,氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约20分钟到约120分钟,例如约20分钟、约30分钟、约40分钟、约50分钟、约60分钟、约70分钟、约80分钟、约90分钟、约100分钟、约110分钟、约120分钟或其间的任何值。在一些实施例中,氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约20分钟到约90分钟,例如约20分钟、约30分钟、约40分钟、约50分钟、约60分钟、约70分钟、约80分钟、约90分钟或其间的任何值。在一些实施例中,氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约30分钟到约90分钟。

[0224] 在一些实施例中,去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约45分钟到约360分钟,例如,约45分钟、约60分钟、约75分钟、约90分钟、约105分钟、约120分钟、约135分钟、约150分钟、约165分钟、约180分钟、约195分钟、约210分钟、约225分钟、约240分钟、约255分钟、约270分钟、约285分钟、约300分钟、约315分钟、约315分钟、约330分钟、约345分钟、约360分钟或其间的任何值。在一些实施例中,去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约100分钟到约250分钟。

[0225] 在一些实施例中,6-羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约45分钟到约8小时,例如,约45分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时或其间的任何值。在一些实施例中,6-羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约2小时到约4小时,例如,约2小时、约2.5小时、约3小时、约3.5小时、约4小时或其间的任何值。在一些实施例中,6-羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约3小时到约4小时。

[0226] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约15ng/mL到约225ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约25ng/mL到约225ng/mL,例如,约25ng/mL、约35ng/mL、约45ng/mL、约55ng/mL、约65ng/mL、约75ng/mL、约85ng/mL、约95ng/mL、约105ng/mL、约115ng/mL、约125ng/mL、约135ng/mL、约145ng/mL、约155ng/mL、约165ng/mL、约175ng/mL、约185ng/mL、约195ng/mL、约205ng/mL、约215ng/mL、约225ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约70ng/mL到约205ng/mL,例如,约85ng/mL、约95ng/mL、约105ng/mL、约115ng/mL、约125ng/mL、约135ng/mL、约145ng/mL、约155ng/mL、约165ng/mL、约175ng/mL、约185ng/mL、约195ng/mL、约205ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约75ng/mL到约175ng/mL,例如,约75ng/mL、约100ng/mL、约125ng/mL、约150ng/mL、约175ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋

氯胺酮之后,氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约95ng/mL到约145ng/mL,例如,约95ng/mL、约105ng/mL、约115ng/mL、约125ng/mL、约135ng/mL、约145ng/mL或其间的任何值。

[0227] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约40ng/mL到约375ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约50ng/mL到约275ng/mL,例如,约50ng/mL、约75ng/mL、约100ng/mL、约125ng/mL、约150ng/mL、约175ng/mL、约200ng/mL、约225ng/mL、约250ng/mL、约275ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约90ng/mL到约180ng/mL,例如,约90ng/mL、约100ng/mL、约110ng/mL、约120ng/mL、约130ng/mL、约140ng/mL、约150ng/mL、约160ng/mL、约170ng/mL、约180ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约70ng/mL到约85ng/mL。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约90ng/mL到约130ng/mL。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约120ng/mL到约150ng/mL。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约160ng/mL到约195ng/mL。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约140ng/mL到约180ng/mL。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约215ng/mL到约225ng/mL。

[0228] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约15ng/mL到约275ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约40ng/mL到约275ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约55ng/mL到约245ng/mL,例如,约55ng/mL、约65ng/mL、约75ng/mL、约85ng/mL、约95ng/mL、约105ng/mL、约115ng/mL、约125ng/mL、约135ng/mL、约145ng/mL、约155ng/mL、约165ng/mL、约175ng/mL、约185ng/mL、约195ng/mL、约205ng/mL、约215ng/mL、约225ng/mL、约235ng/mL、约245ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约55ng/mL到约100ng/mL。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约95ng/mL到约135ng/mL。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约130ng/mL到约155ng/mL。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约150ng/mL到约185ng/mL。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约175ng/mL到约215ng/mL。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约210ng/mL到约245ng/mL。

[0229] 在一些实施例中,氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约2小时到约9小时,例如,约2小时、约2.5小时、约3小时、约3.5小时、约4小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时、约8小时、约8.5小时、约9小时或其间的任何值。在一些实施例中,氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约4小时到约7小时,例如,约4小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时或其间的任何值。

[0230] 在一些实施例中,去甲氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约4.5小时到约12.5小时,例如,约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时、约8小时、约8.5小时、约9小时、约9.5小时、约10小时、约10.5小时、约11小时、约11.5小

时、约12小时、约12.5小时或其间的任何值。在一些实施例中，去甲氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约5小时到约10小时，例如，约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时、约8小时、约8.5小时、约9小时、约0.5小时、约10小时或其间的任何值。在一些实施例中，去甲氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约7小时到约8小时。

[0231] 在一些实施例中，6-羟基去甲氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约5.5小时到约22.5小时，例如，约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时、约8小时、约8.5小时、约9小时、约9.5小时、约10小时、约10.5小时、约11小时、约11.5小时、约12小时、约12.5小时、约13小时、约13.5小时、约14小时、约14.5小时、约15小时、约15.5小时、约16小时、约16.5小时、约17小时、约18.5小时、约19小时、约19.5小时、约20小时、约20.5小时、约21小时、约21.5小时、约22小时、约22.5小时或其间的任何值。在一些实施例中，6-羟基去甲氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约8小时和约15小时，例如，约8小时、约8.5小时、约9小时、约9.5小时、约10小时、约10.5小时、约11小时、约11.5小时、约12小时、约12.5小时、约13小时、约13.5小时、约14小时、约14.5小时、约15小时或其间的任何值。在一些实施例中，6-羟基去甲氯胺酮的 $t_{1/2}$ 为鼻内施用外消旋氯胺酮之后约10小时和约12小时。

[0232] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，氯胺酮的表观清除率为约150升/小时到约350升/小时，例如，约150升/小时、约175升/小时、约200升/小时、约225升/小时、约250升/小时、约275升/小时、约300升/小时、约325升/小时、约350升/小时或其间的任何值。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，氯胺酮的表观清除率为约200升/小时到约300升/小时，例如，约200升/小时、约225升/小时、约250升/小时、约275升/小时、约300升/小时或其间的任何值。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，氯胺酮的表观清除率为约195升/小时到约245升/小时，例如，约195升/小时、约200升/小时、约225升/小时、约230升/小时、约235升/小时、约240升/小时、约245升/小时或其间的任何值。

[0233] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，氯胺酮的表观 V_d/F 为约2.5L/kg到约6L/kg或其间的任何值。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，氯胺酮的表观 V_d/F 为约1,000L到约2,500L，例如，约1,000L、约1,250L、约1,500L、约1,750L、约2,000L、约2,250L、约2,500L或其间的任何值。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，氯胺酮的表观 V_d/F 为约1,250L到约1,750L，例如，约1,250L、约1,300L、约1,350L、约1,400L、约1,450L、约1,500L、约1,550L、约1,600L、约1,650L、约1,700L、约1,750L或其间的任何值。

[0234] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，氯胺酮的消除速率常数(K_{el} (1/小时或小时⁻¹))为约0.1小时⁻¹到约0.25小时⁻¹，例如，约0.1小时⁻¹、约0.15小时⁻¹、约0.2小时⁻¹、约0.25小时⁻¹或其间的任何值。

[0235] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，去甲氯胺酮的消除速率常数(K_{el} (1/小时或小时⁻¹))为约0.05小时⁻¹到约0.15小时⁻¹，例如，约0.05小时⁻¹、约0.1小时⁻¹、约0.15小时⁻¹或其间的任何值。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，去甲氯胺酮的消除速率常数(K_{el} (1/小时或小时⁻¹))为约0.09小时⁻¹到约0.1小时⁻¹。

[0236] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，6-羟基去甲氯胺酮的消除速率常数(K_{el} (1/小时或小时⁻¹))为约0.05小时⁻¹到约0.15小时⁻¹，例如，约0.05小时⁻¹、约0.1小时⁻¹、约0.15小时⁻¹或其间的任何值。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，6-羟基去甲氯胺酮的消除速率常数(K_{el} (1/小时或小时⁻¹))为约0.09小时⁻¹到约0.1小时⁻¹。

[0237] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约70纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升,例如,约70纳克*小时/毫升、约100纳克*小时/毫升、约125纳克*小时/毫升、约150纳克*小时/毫升、约175纳克*小时/毫升、约200纳克*小时/毫升、约225纳克*小时/毫升、约250纳克*小时/毫升、约275纳克*小时/毫升、约300纳克*小时/毫升、约325纳克*小时/毫升、约350纳克*小时/毫升、约375纳克*小时/毫升、约400纳克*小时/毫升、约425纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约475纳克*小时/毫升、约500纳克*小时/毫升、约525纳克*小时/毫升、约550纳克*小时/毫升、约575纳克*小时/毫升、约600纳克*小时/毫升、约625纳克*小时/毫升、约650纳克*小时/毫升、约675纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮之后氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约70纳克*小时/毫升到约250纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约200纳克*小时/毫升到约450纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约400纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约600纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升。

[0238] 在一些实施例中,鼻内施用约30mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 AUC_{0-t} 约70纳克*小时/毫升到约350纳克*小时/毫升,例如,约70纳克*小时/毫升、约100纳克*小时/毫升、约125纳克*小时/毫升、约150纳克*小时/毫升、约175纳克*小时/毫升、约200纳克*小时/毫升、约225纳克*小时/毫升、约250纳克*小时/毫升、约275纳克*小时/毫升、约300纳克*小时/毫升、约325纳克*小时/毫升、约350纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中,鼻内施用约30mg外消旋氯胺酮,并且氯胺酮的 AUC_{0-t} 约70纳克*小时/毫升到约150纳克*小时/毫升。在一些实施例中,鼻内施用约30mg外消旋氯胺酮,并且氯胺酮的 AUC_{0-t} 约100纳克*小时/毫升到约250纳克*小时/毫升。在一些实施例中,鼻内施用约30mg外消旋氯胺酮,并且氯胺酮的 AUC_{0-t} 约200纳克*小时/毫升到约350纳克*小时/毫升。

[0239] 在一些实施例中,鼻内施用约75mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 AUC_{0-t} 约225纳克*小时/毫升到约525纳克*小时/毫升,例如,约225纳克*小时/毫升、约250纳克*小时/毫升、约275纳克*小时/毫升、约300纳克*小时/毫升、约325纳克*小时/毫升、约350纳克*小时/毫升、约375纳克*小时/毫升、约400纳克*小时/毫升、约425纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约475纳克*小时/毫升、约500纳克*小时/毫升、约525纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中,鼻内施用约75mg外消旋氯胺酮,并且氯胺酮的 AUC_{0-t} 约225纳克*小时/毫升到约325纳克*小时/毫升。在一些实施例中,鼻内施用约75mg外消旋氯胺酮,并且氯胺酮的 AUC_{0-t} 约300纳克*小时/毫升到约425纳克*小时/毫升。在一些实施例中,鼻内施用约75mg外消旋氯胺酮,并且氯胺酮的 AUC_{0-t} 约400纳克*小时/毫升到约525纳克*小时/毫升。

[0240] 在一些实施例中,鼻内施用约90mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 AUC_{0-t} 约220纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升,例如,约220纳克*小时/毫升、约250纳克*小时/毫升、约275纳克*小时/毫升、约300纳克*小时/毫升、约325纳克*小时/毫升、约350纳克*小时/毫升、约375纳克*小时/毫升、约400纳克*小时/毫升、约425纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约475纳克*小时/毫升、约500纳克*小时/毫

升、约525纳克*小时/毫升、约550纳克*小时/毫升、约575纳克*小时/毫升、约600纳克*小时/毫升、约625纳克*小时/毫升、约650纳克*小时/毫升、约675纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中，鼻内施用约90mg外消旋氯胺酮，并且氯胺酮的 AUC_{0-t} 约220纳克*小时/毫升到约375纳克*小时/毫升。在一些实施例中，鼻内施用约90mg外消旋氯胺酮，并且氯胺酮的 AUC_{0-t} 约350纳克*小时/毫升到约525纳克*小时/毫升。在一些实施例中，鼻内施用约90mg外消旋氯胺酮，并且氯胺酮的 AUC_{0-t} 约500纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升。

[0241] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约250纳克*小时/毫升到约2,200纳克*小时/毫升，例如，约250纳克*小时/毫升、约350纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约550纳克*小时/毫升、约650纳克*小时/毫升、约750纳克*小时/毫升、约850纳克*小时/毫升、约950纳克*小时/毫升、约1,050纳克*小时/毫升、约1,150纳克*小时/毫升、约1,250纳克*小时/毫升、约1,350纳克*小时/毫升、约1,450纳克*小时/毫升、约1,550纳克*小时/毫升、约1,650纳克*小时/毫升、约1750纳克*小时/毫升、约1,850纳克*小时/毫升、约1,950纳克*小时/毫升、约2,050纳克*小时/毫升、约2,200纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约250纳克*小时/毫升到约950纳克*小时/毫升。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约900纳克*小时/毫升到约1,550纳克*小时/毫升。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约1,500纳克*小时/毫升到约2,200纳克*小时/毫升。

[0242] 在一些实施例中，鼻内施用约30mg外消旋氯胺酮，并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约250纳克*小时/毫升到约725纳克*小时/毫升，例如，约250纳克*小时/毫升、约300纳克*小时/毫升、约350纳克*小时/毫升、约400纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约500纳克*小时/毫升、约550纳克*小时/毫升、约600纳克*小时/毫升、约650纳克*小时/毫升、约700纳克*小时/毫升、约725纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中，鼻内施用约30mg外消旋氯胺酮，并且去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约250纳克*小时/毫升到约400纳克*小时/毫升。在一些实施例中，鼻内施用约30mg外消旋氯胺酮，并且去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 约375纳克*小时/毫升到约550纳克*小时/毫升。在一些实施例中，鼻内施用约30mg外消旋氯胺酮，并且去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 约500纳克*小时/毫升到约725纳克*小时/毫升。

[0243] 在一些实施例中，鼻内施用约75mg外消旋氯胺酮，并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后，去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约675纳克*小时/毫升到约1,800纳克*小时/毫升，例如，约675纳克*小时/毫升、约800纳克*小时/毫升、约900纳克*小时/毫升、约1,000纳克*小时/毫升、约1,100纳克*小时/毫升、约1,200纳克*小时/毫升、约1,300纳克*小时/毫升、约1,400纳克*小时/毫升、约1,500纳克*小时/毫升、约1,600纳克*小时/毫升、约1,700纳克*小时/毫升、约1,800纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中，鼻内施用约75mg外消旋氯胺酮，并且去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约675纳克*小时/毫升到约1,050纳克*小时/毫升。在一些实施例中，鼻内施用约75mg外消旋氯胺酮，并且去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 约1,000纳克*小时/毫升到约1,450纳克*小时/毫升。在一些实施例中，鼻内施用约75mg外消旋氯胺酮，并且去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 约1,400纳克*小时/毫升到约1,800纳克*小时/毫升。

[0244] 在一些实施例中，鼻内施用约90mg外消旋氯胺酮，并且在鼻内施用外消旋氯胺酮

之后,去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约850纳克*小时/毫升到约2,200纳克*小时/毫升,例如,约850纳克*小时/毫升、约950纳克*小时/毫升、约1,050纳克*小时/毫升、约1,150纳克*小时/毫升、约1,250纳克*小时/毫升、约1,350纳克*小时/毫升、约1,450纳克*小时/毫升、约1,550纳克*小时/毫升、约1,650纳克*小时/毫升、约1,750纳克*小时/毫升、约1850纳克*小时/毫升、约1,950纳克*小时/毫升、约2,050纳克*小时/毫升、约2,200纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中,鼻内施用约90mg外消旋氯胺酮,并且去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约850纳克*小时/毫升到约1,350纳克*小时/毫升。在一些实施例中,鼻内施用约90mg外消旋氯胺酮,并且去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 约1,300纳克*小时/毫升到约1,850纳克*小时/毫升。在一些实施例中,鼻内施用约90mg外消旋氯胺酮,并且去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 约1,800纳克*小时/毫升到约2,200纳克*小时/毫升。

[0245] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约300纳克*小时/毫升到约3,100纳克*小时/毫升,例如,约300纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约600纳克*小时/毫升、约750纳克*小时/毫升、约900纳克*小时/毫升、约1,050纳克*小时/毫升、约1,200纳克*小时/毫升、约1,350纳克*小时/毫升、约1,500纳克*小时/毫升、约1,750纳克*小时/毫升、约1,900纳克*小时/毫升、约2,050纳克*小时/毫升、约2,200纳克*小时/毫升、约2,450纳克*小时/毫升、约2,600纳克*小时/毫升、约2,750纳克*小时/毫升、约2,900纳克*小时/毫升、约3,100纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约300纳克*小时/毫升到约700纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约700纳克*小时/毫升到约900纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约850纳克*小时/毫升到约950纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约900纳克*小时/毫升到约1,100纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约1,100纳克*小时/毫升到约1,300纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约1,300纳克*小时/毫升到约1,700纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约1,700纳克*小时/毫升到约2,400纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约2,400纳克*小时/毫升到约3,100纳克*小时/毫升。

[0246] 在一些实施例中,鼻内施用约30mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约300纳克*小时/毫升到约825纳克*小时/毫升,例如,约300纳克*小时/毫升、约400纳克*小时/毫升、约500纳克*小时/毫升、约600纳克*小时/毫升、约700纳克*小时/毫升、约800纳克*小时/毫升、约825纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中,鼻内施用约30mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约300纳克*小时/毫升到约450纳克*小时/毫升。在一些实施例中,鼻内施用约30mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约400纳克*小时/毫升到约550纳克*小时/毫升。在一些实施例中,鼻内施用约30mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约500纳克*小时/毫升到约825纳克*小时/毫升。

[0247] 在一些实施例中,鼻内施用约75mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约650纳克*小时/毫升到约1,900纳克*小时/毫升,例如,约650纳克*小时/毫升、约750纳克*小时/毫升、约850纳克*小时/毫升、约950纳克*小时/毫升、约1,050纳克*小时/毫升、约1,150纳克*小时/毫升、约1,250纳克*小时/毫升、约1,350纳克*小时/毫升、约1,450纳克*小时/毫升、约1,550纳克*小时/毫升、约1,650纳克*小时/毫升、约1,750纳克*小时/毫升、约1,900纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中,鼻内施用约75mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约450纳克*小时/毫升到约950纳克*小时/毫升。在一些实施例中,鼻内施用约75mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约900纳克*小时/毫升到约1,400纳克*小时/毫升。在一些实施例中,鼻内施用约75mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约1,350纳克*小时/毫升到约1,900纳克*小时/毫升。

[0248] 在一些实施例中,鼻内施用约90mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约1,050纳克*小时/毫升到约3,100纳克*小时/毫升,例如,约1,050纳克*小时/毫升、约1,200纳克*小时/毫升、约1,350纳克*小时/毫升、约1,500纳克*小时/毫升、约1,750纳克*小时/毫升、约1,900纳克*小时/毫升、约2,050纳克*小时/毫升、约2,200纳克*小时/毫升、约2,450纳克*小时/毫升、约2,600纳克*小时/毫升、约2,750纳克*小时/毫升、约2,900纳克*小时/毫升、约3100纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中,鼻内施用约90mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约1,050纳克*小时/毫升到约1,850纳克*小时/毫升。在一些实施例中,鼻内施用约90mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约1,800纳克*小时/毫升到约2,600纳克*小时/毫升。在一些实施例中,鼻内施用约90mg外消旋氯胺酮,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约2,550纳克*小时/毫升到约3,100纳克*小时/毫升。

[0249] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约70纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升,例如,约70纳克*小时/毫升、约100纳克*小时/毫升、约125纳克*小时/毫升、约150纳克*小时/毫升、约175纳克*小时/毫升、约200纳克*小时/毫升、约225纳克*小时/毫升、约250纳克*小时/毫升、约275纳克*小时/毫升、约300纳克*小时/毫升、约325纳克*小时/毫升、约350纳克*小时/毫升、约375纳克*小时/毫升、约400纳克*小时/毫升、约425纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约475纳克*小时/毫升、约500纳克*小时/毫升、约525纳克*小时/毫升、约550纳克*小时/毫升、约575纳克*小时/毫升、约600,纳克*小时/毫升、约625纳克*小时/毫升、约650纳克*小时/毫升、约675纳克*小时/毫升,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 $C_{最大}$ 为约15ng/mL到约225ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约70纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升,例如,约70纳克*小时/毫升、约100纳克*小时/毫升、约125纳克*小时/毫升、约150纳克*小时/毫升、约175纳克*小时/毫升、约200纳克*小时/毫升、约225纳克*小时/毫升、约250纳克*小时/毫升、约275纳克*小时/毫升、约300纳克*小时/毫升、约325纳克*小时/毫升、约350纳克*小时/毫升、约375纳克*小时/毫升、约400纳克*小时/毫升、约425纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约475纳克*小时/毫升、约

500纳克*小时/毫升、约525纳克*小时/毫升、约550纳克*小时/毫升、约575纳克*小时/毫升、约600, 纳克*小时/毫升、约625纳克*小时/毫升、约650纳克*小时/毫升、约675纳克*小时/毫升, 并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约70ng/mL到约205ng/mL, 例如, 约70ng/mL、约85ng/mL、约95ng/mL、约105ng/mL、约115ng/mL、约125ng/mL、约135ng/mL、约145ng/mL、约155ng/mL、约165ng/mL、约185ng/mL、约205ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中, 在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约70纳克*小时/毫升到约250纳克*小时/毫升、约200纳克*小时/毫升到约450纳克*小时/毫升、约400纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升、约600纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升, 并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约75ng/mL到约175ng/mL, 例如, 约75ng/mL、约100ng/mL、约125ng/mL、约150ng/mL、约175ng/mL或其间的任何值。

[0250] 在一些实施例中, 在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约250纳克*小时/毫升到约2,200纳克*小时/毫升, 例如, 约250纳克*小时/毫升、约350纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约550纳克*小时/毫升、约650纳克*小时/毫升、约750纳克*小时/毫升、约850纳克*小时/毫升、约950纳克*小时/毫升、约1,050纳克*小时/毫升、约1,150纳克*小时/毫升、约1,250纳克*小时/毫升、约1,350纳克*小时/毫升、约1,450纳克*小时/毫升、约1,550纳克*小时/毫升、约1,650纳克*小时/毫升、约1750纳克*小时/毫升、约1,850纳克*小时/毫升、约1,950纳克*小时/毫升、约2,050纳克*小时/毫升、约2,200纳克*小时/毫升或其间的任何值, 并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约40ng/mL到约375ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中, 在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约250纳克*小时/毫升到约2,200纳克*小时/毫升, 例如, 约250纳克*小时/毫升、约350纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约550纳克*小时/毫升、约650纳克*小时/毫升、约750纳克*小时/毫升、约850纳克*小时/毫升、约950纳克*小时/毫升、约1,050纳克*小时/毫升、约1,150纳克*小时/毫升、约1,250纳克*小时/毫升、约1,350纳克*小时/毫升、约1,450纳克*小时/毫升、约1,550纳克*小时/毫升、约1,650纳克*小时/毫升、约1,750纳克*小时/毫升、约1,850纳克*小时/毫升、约1,950纳克*小时/毫升、约2,050纳克*小时/毫升、约2,200纳克*小时/毫升或其间的任何值, 并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约50ng/mL到约275ng/mL, 例如, 约50ng/mL、约75ng/mL、约100ng/mL、约125ng/mL、约150ng/mL、约175ng/mL、约200ng/mL、约225ng/mL、约250ng/mL、约275ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中, 在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约50ng/mL到约135ng/mL、约130ng/mL到约15ng/mL、约210ng/mL到约245ng/mL、约240ng/mL到约275ng/mL, 并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约250纳克*小时/毫升到约950纳克*小时/毫升、约900纳克*小时/毫升到约1,550纳克*小时/毫升或约1,500纳克*小时/毫升到约2,200纳克*小时/毫升。在一些实施例中, 在鼻内施用外消旋氯胺酮之后, 6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约300纳克*小时/毫升到约3,100纳克*小时/毫升, 例如, 约300纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约600纳克*小时/毫升、约750纳克*小时/毫升、约900纳克*小时/毫升、约1,050纳克*小时/毫升、约1,200纳克*小时/毫升、约1,350纳克*小时/毫升、约1,500纳克*小时/毫升、约1,750纳克*小时/毫升、约1,900纳克*小时/毫升、约2,050纳克*小时/毫升、约2,200纳克*小时/毫升、约2,450纳克*小时/毫升、约2,600纳克*小时/毫升、约2,750纳克*小时/毫升、约2,900纳克*小时/毫升、约3100纳克*小时/毫

升或其间的任何值,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约15ng/mL到约275ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约300纳克*小时/毫升到约3,100纳克*小时/毫升,例如,鼻内施用外消旋氯胺酮之后为约300纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约600纳克*小时/毫升、约750纳克*小时/毫升、约900纳克*小时/毫升、约1,050纳克*小时/毫升、约1,200纳克*小时/毫升、约1,350纳克*小时/毫升、约1,500纳克*小时/毫升、约1,750纳克*小时/毫升、约1,900纳克*小时/毫升、约2,050纳克*小时/毫升、约2,200纳克*小时/毫升、约2,450纳克*小时/毫升、约2,600纳克*小时/毫升、约2,750纳克*小时/毫升、约2,900纳克*小时/毫升、约3,100纳克*小时/毫升或其间的任何值,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约55ng/mL到约245ng/mL,例如,约55ng/mL、约65ng/mL、约75ng/mL、约85ng/mL、约95ng/mL、约105ng/mL、约115ng/mL、约125ng/mL、约135ng/mL、约145ng/mL、约155ng/mL、约165ng/mL、约175ng/mL、约185ng/mL、约195ng/mL、约205ng/mL、约215ng/mL、约225ng/mL、约235ng/mL、约245ng/mL或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为约700纳克*小时/毫升到约1,550纳克*小时/毫升、约1,500纳克*小时/毫升到约2,050纳克*小时/毫升、约2,000纳克*小时/毫升到约2,550纳克*小时/毫升、约2,500纳克*小时/毫升到约3,100纳克*小时/毫升,并且在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为约55ng/mL到约125ng/mL、约120ng/mL到约180ng/mL或约175ng/mL到约245ng/mL。

[0251] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约80纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升,例如,约80纳克*小时/毫升、约125纳克*小时/毫升、约175纳克*小时/毫升、约225纳克*小时/毫升、约275纳克*小时/毫升、约325纳克*小时/毫升、约475纳克*小时/毫升、约525纳克*小时/毫升、约575纳克*小时/毫升、约625纳克*小时/毫升、约675纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约80纳克*小时/毫升到约175纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约150纳克*小时/毫升到约275纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约250纳克*小时/毫升到约375纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约350纳克*小时/毫升到约475纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约450纳克*小时/毫升到约575纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约550纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升。

[0252] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约250纳克*小时/毫升到约875纳克*小时/毫升,例如,约250纳克*小时/毫升、约275纳克*小时/毫升、约300纳克*小时/毫升、约325纳克*小时/毫升、约350纳克*小时/毫升、约375纳克*小时/毫升、约400纳克*小时/毫升、约425纳克*小时/毫升、约450纳克*小时/毫升、约475纳克*小时/毫升、约500纳克*小时/毫升、约525纳克*小时/毫升、约550纳克*小时/毫升、约575纳克*小时/毫升、约600纳克*小时/毫升、约625纳克*小时/毫升、约650纳克*小时/毫升、约675纳克*小时/毫升、约700纳克*小时/毫升、约725纳克*小时/毫升、约750纳克*小时/毫升、约775纳克*小时/毫升、约800纳克*小时/毫升、约825纳克*小时/毫升、约850纳

克*小时/毫升、约875纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约250纳克*小时/毫升到约475纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约450纳克*小时/毫升到约675纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约650纳克*小时/毫升到约875纳克*小时/毫升。

[0253] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约375纳克*小时/毫升到约3,700纳克*小时/毫升,例如,约375纳克*小时/毫升、约500纳克*小时/毫升、约650纳克*小时/毫升、约900纳克*小时/毫升、约1,050纳克*小时/毫升、约1,200纳克*小时/毫升、约1,350纳克*小时/毫升、约1,500纳克*小时/毫升、约1,650纳克*小时/毫升、约1,800纳克*小时/毫升、约1,950纳克*小时/毫升、约2,100纳克*小时/毫升、约2,250纳克*小时/毫升、约2,400纳克*小时/毫升、约2,550纳克*小时/毫升、约2,700纳克*小时/毫升、约2,850纳克*小时/毫升、约3,000纳克*小时/毫升、约3,150纳克*小时/毫升、约3,300纳克*小时/毫升、约3,450纳克*小时/毫升、约3,600纳克*小时/毫升、约3,700纳克*小时/毫升或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约375纳克*小时/毫升到约1,250纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约1,200纳克*小时/毫升到约1,400纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约1,350纳克*小时/毫升到约2,700纳克*小时/毫升。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为约2,600纳克*小时/毫升到约3,700纳克*小时/毫升。

[0254] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的残留面积为约2.5%到约8%,例如约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%、约5.5%、约6%、约6.5%、约7%、约7.5%、约8%或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的残留面积为约2.5%到约5%。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的残留面积为约4%到约6%。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,氯胺酮的残留面积为约5%到约8%。

[0255] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的残留面积为约6%到约15%,例如约6%、约6.5%、约7%、约7.5%、约8%、约8.5%、约9%、约9.5%、约10%、约10.5%、约11%、约11.5%、约12%、约12.5%、约13%、约13.5%、约14%、约14.5%、约15%或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的残留面积为约2.5%到约5%。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的残留面积为约4%到约6%。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,去甲氯胺酮的残留面积为约5%到约8%。

[0256] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的残留面积为约16%到约34%,例如约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%或其间的任何值。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的残留面积为约16%到约24%。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟基去甲氯胺酮的残留面积为约20%到约30%。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮之后,6-羟

基去甲氯胺酮的残留面积为约26%到约34%。

[0257] 在一些实施例中,鼻内外消旋氯胺酮的 AUC_{0-t} 为等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约80%到约125%。例如,约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约105%、约110%、约115%、约120%、约125%或其间的任何值。在一些实施例中,鼻内外消旋氯胺酮的 AUC_{0-t} 为等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约80%到约95%。在一些实施例中,鼻内外消旋氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约80%到约125%。例如,约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约105%、约110%、约115%、约120%、约125%或其间的任何值。在一些实施例中,鼻内外消旋氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约80%到约95%。

[0258] 在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约1.1倍到约4.0倍。在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.1倍到约4.0倍。例如,约1.1倍、约1.2倍、约1.3倍、约1.4倍、约1.5倍、约1.6倍、约1.7倍、约1.8倍、约1.9倍、约2.0倍、约2.1倍、约2.2倍、约2.3倍、约2.4倍、约2.5倍、约2.6倍、约2.7倍、约2.8倍、约2.9倍、约3.0倍、约3.1倍、约3.2倍、约3.3倍、约3.4倍、约3.5倍、约3.6倍、约3.7倍、约3.8倍、约3.9倍或约4.0倍或其间的任何值。

[0259] 在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮之后6-羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约1.3倍到约3.6倍。例如,约1.3倍、约1.4倍、约1.5倍、约1.6倍、约1.7倍、约1.8倍、约1.9倍、约2.0倍、约2.1倍、约2.2倍、约2.3倍、约2.4倍、约2.5倍、约2.6倍、约2.7倍、约2.8倍、约2.9倍、约3.0倍、约3.1倍、约3.2倍、约3.3倍、约3.4倍、约3.5倍、或约3.6倍或其间的任何值。在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮之后6-羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.1倍到约3.1倍。例如,约1.1倍、约1.2倍、约1.3倍、约1.4倍、约1.5倍、约1.6倍、约1.7倍、约1.8倍、约1.9倍、约2.0倍、约2.1倍、约2.2倍、约2.3倍、约2.4倍、约2.5倍、约2.6倍、约2.7倍、约2.8倍、约2.9倍、约3.0倍或约3.1倍或其间的任何值。

[0260] 在一些实施例中,鼻内外消旋氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约25%到约125%。例如,约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约105%、约110%、约115%、约120%、约125%或其间的任何值。在一些实施例中,鼻内外消旋氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约25%到约100%。在一些实施例中,鼻内外消旋氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约30%到约75%。在一些实施例中,鼻内外消旋氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约50%到约70%。

[0261] 在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约1.5倍到约6.0倍。例如,约1.5倍、约1.6倍、约1.7倍、约1.8倍、约1.9倍、约2.0倍、约2.1倍、约2.2倍、约2.3倍、约2.4倍、约2.5倍、约2.6倍、约2.7倍、约2.8倍、约2.9倍、约3.0倍、约3.1倍、约3.2倍、约3.3倍、约3.4倍、约3.5倍、约3.6倍、约3.7倍、约3.8倍、约3.9倍、约4.0倍、约4.1倍、约4.2倍、约4.3倍、约4.4倍、约4.5倍、约4.6倍、约4.7倍、约4.8倍、约4.9倍、约5.0倍、约5.1倍、约5.2倍、约5.3倍、约5.4

倍、约5.5倍、约5.6倍、约5.7倍、约5.8倍、约5.9倍或约6.0倍或其间的任何值。

[0262] 在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮之后6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮之后6-羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约1.4倍到约5.0倍。例如,约1.4倍、约1.5倍、约1.6倍、约1.7倍、约1.8倍、约1.9倍、约2.0倍、约2.1倍、约2.2倍、约2.3倍、约2.4倍、约2.5倍、约2.6倍、约2.7倍、约2.8倍、约2.9倍、约3.0倍、约3.1倍、约3.2倍、约3.3倍、约3.4倍、约3.5倍、约3.6倍、约3.7倍、约3.8倍、约3.9倍、约4.0倍、约4.1倍、约4.2倍、约4.3倍、约4.4倍、约4.5倍、约4.6倍、约4.7倍、约4.8倍、约4.9倍或约5.0倍或其间的任何值。

[0263] 在一些实施例中,鼻内外消旋氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约1.6倍到约6.0倍。例如,约1.6倍、约1.7倍、约1.8倍、约1.9倍、约2.0倍、约2.1倍、约2.2倍、约2.3倍、约2.4倍、约2.5倍、约2.6倍、约2.7倍、约2.8倍、约2.9倍、约3.0倍、约3.1倍、约3.2倍、约3.3倍、约3.4倍、约3.5倍、约3.6倍、约3.7倍、约3.8倍、约3.9倍、约4.0倍、约4.1倍、约4.2倍、约4.3倍、约4.4倍、约4.5倍、约4.6倍、约4.7倍、约4.8倍、约4.9倍、约5.0倍、约5.1倍、约5.2倍、约5.3倍、约5.4倍、约5.5倍、约5.6倍、约5.7倍、约5.8倍、约5.9倍或约6.0倍或其间的任何值。

[0264] 在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约30%到约550%。例如,约30%、约45%、约60%、约75%、约90%、约105%、约120%、约140%、约155%、约170%、约185%、约200%、约215%、约230%、约245%、约260%、约275%、约290%、约305%、约320%、约340%、约355%、约370%、约385%、约400%、约415%、约430%、约445%、约460%、约475%、约490%、约505%、约520%、约540%、约550%或其间的任何值。在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约80%到约240%。例如,约80%、约100%、约120%、约140%、约160%、约180%、约200%、约220%、约240%或其间的任何值。在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮之后去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约90%到约180%。例如,约90%、约100%、约110%、约120%、约130%、约140%、约150%、约160%、约170%、约180%或其间的任何值。

[0265] 在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮之后6-羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮之后6-羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约20%到约200%。例如,约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约100%、约110%、约120%、约130%、约140%、约150%、约160%、约170%、约180%、约190%、约200%或其间的任何值。在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮之后6-羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮之后6-羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约50%到约100%。例如,约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约100%或其间的任何值。在一些实施例中,施用鼻内外消旋氯胺酮之后6-羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为施用等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮之后6-羟基去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约65%到约85%。例如,约65%、约70%、约75%、约80%、约85%或其间的任何值。

[0266] 在一些实施例中,相对于等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮,施用鼻内外消旋氯胺酮提供了氯胺酮的一种或多种活性代谢物的更高暴露和/或更高血浆浓度。在一些实施例

中,一种或多种活性代谢物选自去甲氯胺酮、6-羟基去甲氯胺酮和其组合。

[0267] 在一些实施例中,相对于等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮,施用鼻内外消旋氯胺酮提供了去甲氯胺酮的更高暴露和/或更高血浆浓度。在一些实施例中,相对于等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮,施用鼻内外消旋氯胺酮提供了6-羟基去甲氯胺酮的更高暴露和/或更高血浆浓度。在一些实施例中,相对于等效剂量的静脉内外消旋氯胺酮,施用鼻内外消旋氯胺酮提供了去甲氯胺酮和6-羟基去甲氯胺酮的更高暴露和/或更高血浆浓度。

[0268] 在一些实施例中,通过 $AUC_{0-\infty}$ 值的等效值确定“相当”剂量的鼻内外消旋氯胺酮和静脉内外消旋氯胺酮和/或静脉内(S)-氯胺酮或前述中的任何的药学上可接受的盐。

[0269] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

[0270] 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0271] 去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍;以及

[0272] 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0273] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约1.7倍到约2.5倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约1.9倍到约2.3倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的至少1.8倍(例如,至少1.9倍或至少2倍)。

[0274] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.5倍到约2.5倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.8倍到约2.2倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.7倍(例如,至少1.8倍、至少1.9倍或至少2倍)。

[0275] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约2.2倍到约3.5倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的约2.4倍到约3.2倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 的至少2.5倍(例如,至少2.8倍或至少3倍)。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约80%到约125%。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约90%到约110%。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的 $T_{\text{最大}}$ 的约95%到约105%。

[0276] 在一些实施例中,在单次给药外消旋氯胺酮之后测定去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{\max}$ 和 $T_{\max}$ 中的一者或多者。在一些实施例中,在两次给药外消旋氯胺酮之后测定去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{\max}$ 和 $T_{\max}$ 中的一者或多者。在一些实施例中,在三次给药外消旋氯胺酮之后测定去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{\max}$ 和 $T_{\max}$ 中的一者或多者。

[0277] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

[0278] 羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0279] 羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.2倍;以及

[0280] 羟基去甲氯胺酮的 $C_{\max}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\max}$ 的至少2倍。

[0281] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约1.7倍到约2.5倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的约1.9倍到约2.3倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 的至少1.9倍(例如,至少2倍或至少2.1倍)。

[0282] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.5倍到约2.5倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的约1.7倍到约2.1倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.7倍(例如,至少1.8倍或至少1.9倍)。

[0283] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $C_{\max}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $C_{\max}$ 的约2.2倍到约3.2倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $C_{\max}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $C_{\max}$ 的约2.4倍到约2.8倍。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $C_{\max}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $C_{\max}$ 的至少2.4倍(例如,至少2.5倍或至少2.6倍)。

[0284] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $T_{\max}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $T_{\max}$ 的约80%到约125%。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $T_{\max}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $T_{\max}$ 的约90%到约110%。在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮表现出羟基去甲氯胺酮的 $T_{\max}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的 $T_{\max}$ 的约95%到约105%。

[0285] 在一些实施例中,在单次给药外消旋氯胺酮之后测定羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 、

$AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ 中的一者或多者。在一些实施例中,在两次给药外消旋氯胺酮之后测定羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ 中的一者或多者。在一些实施例中,在三次给药外消旋氯胺酮之后测定羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ 中的一者或多者。

[0286] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评定量表(MADRS)总体评分为20-60个单位。

[0287] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的MADRS总体评分为30-60个单位。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时,受试者的MADRS总体评分降低至少50%。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时,受试者的MADRS总体评分小于或等于15个单位。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后48小时,受试者的MADRS总体评分小于或等于12个单位。

[0288] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的MADRS第10项评分为4个单位、5个单位或6个单位。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的MADRS第10项评分为5个单位或6个单位。在一些实施例中,4小时施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,受试者的MADRS第10项评分降低至少1个单位。

[0289] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的自杀意念和行为的严重程度临床总体印象(CGIS-SI/B)评分为4个单位或5个单位。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时,受试者的CGIS-SI/B评分为1个单位或2个单位。

[0290] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的希恩自杀倾向追踪量表(S-STIS)有临床意义的变化量度(CMCM)评分为15-52个单位。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的S-STIS CMCM评分为20-52个单位。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐24小时之后,受试者的STIS CMCM评分降低至少50%。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时,受试者的-SSTIS CMCM评分为1-3个单位。

[0291] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的希恩自杀倾向追踪量表(S-STIS)有临床意义的变化量度(CMCM)在接下来7天内自杀的风险评分为5个单位到10个单位。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时,受试者的S-STIS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分降低至少50%。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时,受试者的S-STIS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分为0-2个单位。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后96小时,受试者的S-STIS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分为0个单位或1个单位。

[0292] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的改进的警觉/镇静观察者评估(MOAA/S)评分为5个单位。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后15分钟到6小时,受试者的MOAA/S评分为4个单位或5个单位。

[0293] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者

的临床医师施用的分离状态量表 (CADSS) 评分为零个单位。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后1小时到6小时,受试者的CADSS评分为零个单位。

[0294] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的C-SSRS评分为2个单位到9个单位。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之前,受试者的C-SSRS评分为2个单位到5个单位。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时,受试者的CSSR-S评分为零个单位。

[0295] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。

[0296] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。

[0297] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。

[0298] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。

[0299] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。

[0300] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法,所述方法包括向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到

有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。

[0301] 在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静并且未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静并且未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静并且未观察到有临床意义的分离。

[0302] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法,所述方法包括:

[0303] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

[0304] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

[0305] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

[0306] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

[0307] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

[0308] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及

[0309] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及

[0310] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

[0311] 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

[0312] 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0313] 去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍;以及

[0314] 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0315] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括:

[0316] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

[0317] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

[0318] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

[0319] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

[0320] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

[0321] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及

[0322] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及

[0323] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

[0324] 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

[0325] 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0326] 去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍;以及

[0327] 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0328] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法,所述方法包括:

[0329] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

[0330] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

[0331] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

[0332] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

[0333] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

[0334] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及

[0335] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及

[0336] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

[0337] 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

[0338] 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0339] 去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍;以及

[0340] 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0341] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法,所述方法包括:

[0342] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

[0343] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

[0344] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

[0345] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

[0346] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

[0347] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及

[0348] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及

[0349] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

[0350] 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

[0351] 羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0352] 羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.2倍;以及

[0353] 羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0354] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括:

[0355] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

[0356] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

[0357] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

- [0358] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分；
- [0359] (iv) 至少15个单位的S-STSCMCM评分；
- [0360] (v) 至少5个单位的S-STSCMCM在接下来7天内自杀的风险评分；以及
- [0361] (vi) 至少2的C-SSRS评分；以及
- [0362] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐；
- [0363] 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者：
- [0364] 羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍；
- [0365] 羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.2倍；以及
- [0366] 羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。
- [0367] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法，所述方法包括：
- [0368] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项：
- [0369] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分；
- [0370] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分；
- [0371] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分；
- [0372] (iv) 至少15个单位的S-STSCMCM评分；
- [0373] (v) 至少5个单位的S-STSCMCM在接下来7天内自杀的风险评分；以及
- [0374] (vi) 至少2的C-SSRS评分；以及
- [0375] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐；
- [0376] 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者：
- [0377] 羟基去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍；
- [0378] 羟基去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的羟基去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.2倍；以及
- [0379] 羟基去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。
- [0380] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法，所述方法包括：
- [0381] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项：
- [0382] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分；
- [0383] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分；
- [0384] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分；
- [0385] (iv) 至少15个单位的S-STSCMCM评分；
- [0386] (v) 至少5个单位的S-STSCMCM在接下来7天内自杀的风险评分；以及
- [0387] (vi) 至少2的C-SSRS评分；以及
- [0388] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐；
- [0389] 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者：

[0390] 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0391] 去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍;以及

[0392] 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0393] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括:

[0394] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

[0395] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

[0396] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

[0397] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

[0398] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

[0399] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及

[0400] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及

[0401] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

[0402] 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

[0403] 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0404] 去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍;以及

[0405] 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

[0406] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法,所述方法包括:

[0407] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

[0408] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

[0409] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

[0410] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

[0411] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

[0412] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及

[0413] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及

[0414] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

[0415] 其中鼻内施用所述外消旋氯胺酮表现出以下中的一者或多者:

[0416] 去甲氯胺酮的 AUC_{0-t} 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 AUC_{0-t} 的至少1.5倍;

[0417] 去甲氯胺酮的 $AUC_{0-\infty}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $AUC_{0-\infty}$ 的至少1.5倍;以及

[0418] 去甲氯胺酮的 $C_{\text{最大}}$ 为通过静脉内施用等效剂量的外消旋氯胺酮表现出的去甲氯胺酮的所述 $C_{\text{最大}}$ 的至少2倍。

- [0419] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法,所述方法包括:
- [0420] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:
- [0421] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;
- [0422] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;
- [0423] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;
- [0424] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;
- [0425] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及
- [0426] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及
- [0427] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;
- [0428] 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。
- [0429] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法,所述方法包括:
- [0430] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:
- [0431] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;
- [0432] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;
- [0433] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;
- [0434] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;
- [0435] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及
- [0436] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及
- [0437] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;
- [0438] 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。
- [0439] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀倾向的方法,所述方法包括:
- [0440] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:
- [0441] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;
- [0442] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;
- [0443] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;
- [0444] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;
- [0445] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及
- [0446] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及
- [0447] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;
- [0448] 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的镇静并且未观察到有临床意义的分离。在一些实施例

中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静并且未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静并且未观察到有临床意义的分离。

[0449] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括:

[0450] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

[0451] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

[0452] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

[0453] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

[0454] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

[0455] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及

[0456] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及

[0457] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

[0458] 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。

[0459] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括:

[0460] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

[0461] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

[0462] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

[0463] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

[0464] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

[0465] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及

[0466] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及

[0467] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

[0468] 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。

[0469] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的自杀意念的方法,所述方法包括:

[0470] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

[0471] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

[0472] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

[0473] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

[0474] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

[0475] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及

[0476] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及

[0477] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

[0478] 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的镇静并且未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静并且未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静并且未观察到有临床意义的分离。

[0479] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法,所述方法包括:

[0480] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

[0481] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

[0482] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

[0483] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

[0484] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

[0485] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及

[0486] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及

[0487] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

[0488] 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的镇静。

[0489] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法,所述方法包括:

[0490] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项:

[0491] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分;

[0492] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分;

[0493] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分;

[0494] (iv) 至少15个单位的S-STS CMCM评分;

[0495] (v) 至少5个单位的S-STS CMCM在接下来7天内自杀的风险评分;以及

[0496] (vi) 至少2的C-SSRS评分;以及

[0497] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐;

[0498] 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内,在所述受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中,在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时,在受试者体内未观察到有临床意义的分离。

[0499] 一些实施例提供了一种治疗有需要的受试者的重度抑郁症的方法,所述方法包

括：

[0500] (a) 确定所述受试者是否具有以下中的一项或多项：

[0501] (i) 至少20个单位的MADRS总体评分；

[0502] (ii) 4个单位、5个单位或6个单位的MADRS第10项评分；

[0503] (iii) 4个单位或5个单位的CGIS-SI/B评分；

[0504] (iv) 至少15个单位的S-STSCMCM评分；

[0505] (v) 至少5个单位的S-STSCMCM在接下来7天内自杀的风险评分；以及

[0506] (vi) 至少2的C-SSRS评分；以及

[0507] (b) 向所述受试者鼻内施用治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐；

[0508] 其中在鼻内施用所述外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约24小时内，在所述受试者体内未观察到有临床意义的镇静并且未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约4小时，在受试者体内未观察到有临床意义的镇静并且未观察到有临床意义的分离。在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后约1小时，在受试者体内未观察到有临床意义的镇静并且未观察到有临床意义的分离。

[0509] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时，MADRS总体评分、MADRS第10项评分、CGIS-SI/B评分、S-STSCMCM评分、S-STSCMCM在接下来7天内自杀的风险评分和C-SSRS评分中的一项或多项降低至少50%。

[0510] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后48小时，MADRS总体评分、MADRS第10项评分、CGIS-SI/B评分、S-STSCMCM评分、S-STSCMCM在接下来7天内自杀的风险评分和C-SSRS评分中的一项或多项降低至少50%。

[0511] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后96小时，MADRS总体评分、MADRS第10项评分、CGIS-SI/B评分、S-STSCMCM评分、S-STSCMCM在接下来7天内自杀的风险评分和C-SSRS评分中的一项或多项降低至少50%。

[0512] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后24小时，MADRS总体评分、MADRS第10项评分、CGIS-SI/B评分、S-STSCMCM评分、S-STSCMCM在接下来7天内自杀的风险评分和C-SSRS评分中的一项或多项低于缓解标准。

[0513] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后48小时，MADRS总体评分、MADRS第10项评分、CGIS-SI/B评分、S-STSCMCM评分、S-STSCMCM在接下来7天内自杀的风险评分和C-SSRS评分中的一项或多项低于缓解标准。

[0514] 在一些实施例中，在鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐之后96小时，MADRS总体评分、MADRS第10项评分、CGIS-SI/B评分、S-STSCMCM评分、S-STSCMCM在接下来7天内自杀的风险评分和C-SSRS评分中的一项或多项低于缓解标准。

[0515] 在一些实施例中，受试者的MADRS总体评分为至少20个单位。在一些实施例中，受试者的MADRS第10项评分为4个单位、5个单位或6个单位。在一些实施例中，受试者的CGIS-SI/B评分为4个单位或5个单位。在一些实施例中，受试者的S-STSCMCM评分为至少15个单位。在一些实施例中，受试者的S-STSCMCM在接下来7天内自杀的风险评分为至少5个单位。在一些实施例中，受试者的C-SSRS评分为至少2。在一些实施例中，受试者的MADRS总体评分为至少20单位，并且其CGIS-SI/B评分为4个单位或5个单位。在一些实施例中，受试者的

MADRS总体评分为至少20单位,并且其S-STS CMCM评分为至少15个单位。在一些实施例中,受试者的MADRS总体评分为至少20个单位;其CGIS-SI/B评分为4个单位或5个单位;并且其S-STS CMCM评分为至少15个单位。

[0516] 在一些实施例中,约每天一次到约每月一次,例如每天一次、每隔一天一次、每周两次或每周一次,鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,约每天一次到约每两周一次鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,约每天一次到约每周一次鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,约每周一次到约每周两次鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,每周两次鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天一次、每隔一天一次、每周三次、每周两次或每周一次鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,每四天(例如,在第1天、第4天、第8天、第12天、第16天等)鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0517] 本文所述的一些实施例提供了鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐、静脉内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐和/或施用(例如,静脉内或鼻内施用)(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐之间的比较。

[0518] 在一些实施例中,鼻内(S)-氯胺酮为Spravato®。在一些实施例中,鼻内(S)-氯胺酮基本上由32.3mg(S)-氯胺酮盐酸盐(相当于28mg(S)-氯胺酮)、一水柠檬酸、依地酸二钠、氢氧化钠和水组成的溶液。在一些实施例中,鼻内(S)-氯胺酮是pH为4.5的澄清无色水溶液。参见日期为2020年2月11日的Spravato®((S)-氯胺酮)包装插页;www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211243s0031b1.pdf,所述文献特此通过引用以其整体并入。

[0519] 一些实施例提及施用鼻内外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐“之前”的时间。施用之前的时间可以是所指示的特定时间或时间范围(例如,约30分钟、约1小时、约1天到约1周、6个月等),或者如果未指定特定时间或范围,所述时间可以是施用之前的任何时间。

[0520] 组合疗法

[0521] 本公开的方法还设想了包括施用如本公开的实施例中的任何实施例所述的氯胺酮或其药学上可接受的盐与一种或多种额外疗法(例如,抗抑郁药)的组合作为治疗。因此,如本文任何地方所述的氯胺酮或其药学上可接受的盐可以单独施用或与一种或多种额外疗法组合施用。当与一种或多种额外疗法组合施用时,可以向受试者施用单独剂型。如果以单独剂型施用,则一种或多种额外疗法可以与本公开的鼻内氯胺酮剂型同时施用或与本公开的氯胺酮剂型以任一顺序依次施用。在一些实施例中,鼻内氯胺酮剂型和一种或多种额外疗法在同一天或不同天依次施用。例如,每周两次鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐,并且每天一次施用一种或多种额外疗法。

[0522] 在一些实施例中,本文所述的方法进一步包括施用一种或多种额外疗法,所述一种或多种额外疗法由以下组成:典型抗精神病药、非典型抗精神病药、抗抑郁药、电痉挛疗法、经颅磁刺激、苯二氮卓类、情绪稳定剂和普拉克索(pramipexole)。

[0523] 在一些实施例中,本文所述的方法进一步包括向受试者提供认知行为疗法。

[0524] 在一些实施例中,一种或多种额外疗法为针对重度抑郁症的护理标准治疗。在一些实施例中,一种或多种额外疗法为针对自杀倾向的护理标准治疗。在一些实施例中,一种

或多种额外疗法为针对自杀意念的护理标准治疗。在一些实施例中，一种或多种额外疗法为针对抗治疗性抑郁症的护理标准治疗。在一些实施例中，一种或多种额外疗法为针对创伤后应激障碍的护理标准治疗。

[0525] 在一些实施例中，一种或多种额外疗法为普拉克索。

[0526] 在一些实施例中，一种或多种额外疗法为典型抗精神病药。代表性典型抗精神病药包含但不限于氯丙嗪 (chlorpromazine)、氯普噻吨 (chlorprothixene)、左美丙嗪 (levomepromazine)、美索达嗪 (mesoridazine)、哌氰嗪 (periciazine)、普马嗪 (promazine)、洛沙平 (loxapine)、吗吲酮 (molindone)、奋乃静 (perphenazine)、替沃噻吨 (thiothixene)、氟哌利多 (droperidol)、氟哌噻吨 (flupentixol)、氟奋乃静 (fluphenazine)、氟哌啶醇 (haloperidol)、匹莫齐特 (pimozide)、丙氯拉嗪 (prochlorperazine)、硫丙拉嗪 (thiopropazine)、三氟拉嗪 (trifluoperazine) 和珠氯噻醇 (zuclopenthixol)。

[0527] 在一些实施例中，一种或多种额外疗法为非典型抗精神病药。代表性非典型抗精神病药包含但不限于阿立哌唑 (aripiprazole)、利司培酮 (risperidone)、奥氮平 (olanzapine)、喹硫平 (quetiapine)、阿塞那平 (asenapine)、帕利哌酮 (paliperidone)、齐拉西酮 (ziprasidone) 或鲁拉西酮 (lurasidone)。

[0528] 在一些实施例中，一种或多种额外疗法为抗抑郁药。在一些实施例中，抗抑郁药为非典型抗抑郁药、选择性血清素再摄取抑制剂、选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂或选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂。

[0529] 在一些实施例中，抗抑郁药为非典型抗抑郁药。代表性非典型抗抑郁药包含但不限于米氮平 (mirtazapine)、米安色林 (mianserin)、安非他酮 (bupropion)、曲唑酮 (trazodone)、奈法唑酮 (nefazodone)、噻奈普汀 (tianeptine)、奥普拉莫 (opipramol)、阿戈美拉汀 (agomelatine)、维拉佐酮 (vilazodone) 和沃替西汀 (vortioxetine)。

[0530] 在一些实施例中，抗抑郁药为选择性血清素再摄取抑制剂。代表性选择性血清素再摄取抑制剂包含但不限于西酞普兰 (citalopram)、艾司西酞普兰 (escitalopram)、氟西汀 (fluoxetine)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、帕罗西汀 (paroxetine) 和舍曲林 (sertraline)。

[0531] 在一些实施例中，抗抑郁药为选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂。代表性选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂包含但不限于阿托莫西汀 (atomoxetine)、地文拉法辛 (desvenlafaxine)、度洛西汀 (duloxetine)、左米那普仑 (levomilnacipran)、米那普仑 (milnacipran)、西布曲明 (sibutramine)、曲马多 (tramadol) 和文拉法辛 (venlafaxine)。

[0532] 在一些实施例中，抗抑郁药为单胺氧化酶抑制剂。代表性单胺氧化酶抑制剂包含但不限于吗氯贝胺 (moclobemide)、雷沙吉兰 (rasagiline)、司来吉兰 (selegiline) 或沙非酰胺 (safinamide)。

[0533] 在一些实施例中，抗抑郁药为选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂。代表性选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂包含但不限于瑞波西汀 (reboxetine)。

[0534] 在一些实施例中，一种或多种额外疗法为苯二氮卓类。代表性苯二氮卓类包含但不限于阿普唑仑 (alprazolam)、溴西洋 (bromazepam)、氯氮卓 (chlordiazepoxide)、氯硝西

泮(clonazepam)、氯拉卓酸(clorazepate)、地西洋(diazepam)、氟拉西洋(flurazepam)、劳拉西洋(lorazepam)、奥沙西洋(oxazepam)、替马西洋(temazepam)或三唑仑(triazolam)。

[0535] 在一些实施例中,一种或多种额外疗法为情绪稳定剂。代表性的情绪稳定剂包括但不限于锂(lithium)、丙戊酸(valproic acid)、拉莫三嗪(lamotrigine)或卡马西平(carbamazepine)。在一些实施例中,一种或多种额外疗法为电痉挛疗法或经颅磁刺激。

[0536] 在一些实施例中,一种或多种额外疗法为舍曲林。在一些实施例中,一种或多种额外疗法为文拉法辛。

[0537] 在一些实施例中,一种或多种额外疗法为一种额外疗法。在一些实施例中,一种或多种额外疗法为两种、三种或四种额外疗法。

[0538] 在一些实施例中,受试者先前已施用了一种或多种额外疗法,所述一种或多种额外疗法由以下组成:典型抗精神病药、非典型抗精神病药、抗抑郁药、电痉挛疗法、经颅磁刺激、苯二氮卓类、情绪稳定剂和普拉克索;其中所述受试者对先前的一种或多种疗法无应答。

[0539] 在一些实施例中,受试者先前已施用了针对重度抑郁症的护理标准治疗,并且受试者对先前的疗法无应答。在一些实施例中,受试者先前已施用了针对自杀倾向的护理标准治疗,并且受试者对先前的疗法无应答。在一些实施例中,受试者先前已施用了针对自杀意念的护理标准治疗,并且受试者对先前的疗法无应答。在一些实施例中,受试者先前已施用了针对治疗性抑郁症的护理标准治疗,并且受试者对先前的疗法无应答。在一些实施例中,受试者先前已施用了针对创伤后应激障碍的护理标准治疗,并且受试者对先前的疗法无应答。

[0540] 在一些实施例中,受试者先前已施用了一种或多种额外疗法,所述一种或多种额外疗法由以下组成:典型抗精神病药、非典型抗精神病药、抗抑郁药、电痉挛疗法、经颅磁刺激、苯二氮卓类、情绪稳定剂和普拉克索,并且所述受试者对先前的疗法无应答。

[0541] 在一些实施例中,受试者先前已施用了普拉克索并且对先前的疗法无应答。

[0542] 在一些实施例中,受试者先前已施用了一种或多种典型抗精神病药,如氯丙嗪、氯普噻吨、左美丙嗪、美索达嗪、哌氰嗪、普马嗪、洛沙平、吗啉酮、奋乃静、替沃噻吨、氟哌利多、氟哌噻吨、氟奋乃静、氟哌啶醇、匹莫齐特、丙氯拉嗪、硫丙拉嗪、三氟拉嗪和珠氯噻醇,并且对先前的疗法无应答。

[0543] 在一些实施例中,受试者先前已施用了一种或多种非典型抗精神病药,如阿立哌唑、利司培酮、奥氮平、喹硫平、阿塞那平、帕利哌酮、齐拉西酮或鲁拉西酮,并且对先前的疗法无应答。

[0544] 在一些实施例中,受试者先前已施用了一种或多种抗抑郁药并且对先前的疗法无应答。在一些实施例中,抗抑郁药为非典型抗抑郁药、选择性血清素再摄取抑制剂、选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂或选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,并且对先前的疗法无应答。

[0545] 在一些实施例中,受试者先前已施用了一种或多种非典型抗抑郁药,如米氮平、米安色林、安非他酮、曲唑酮、奈法唑酮、噻奈普汀、奥普拉莫、阿戈美拉汀、维拉佐酮和沃替西汀,并且对先前的疗法无应答。

[0546] 在一些实施例中,受试者先前已施用了一种或多种选择性血清素再摄取抑制剂,

如西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林,并且对先前的疗法无应答。

[0547] 在一些实施例中,受试者先前已施用了一种或多种选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如阿托莫西汀、地文拉法辛、度洛西汀、左米那普仑、米那普仑、西布曲明、曲马多和文拉法辛,并且对先前的疗法无应答。

[0548] 在一些实施例中,受试者先前已施用了一种或多种单胺氧化酶抑制剂,如吗氯贝胺、雷沙吉兰、司来吉兰或沙非酰胺,并且对先前的疗法无应答。

[0549] 在一些实施例中,受试者先前已经施用了一种或多种选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如瑞波西汀,并且对先前的疗法无应答。

[0550] 在一些实施例中,受试者先前已施用了一种或多种苯二氮卓类,如阿普唑仑、溴西泮、氯氮卓、氯硝西泮、氯拉卓酸、地西泮、氟拉西泮、劳拉西泮、奥沙西泮、替马西泮或三唑仑,并且对先前的疗法无应答。

[0551] 在一些实施例中,受试者先前已施用了一种或多种情绪稳定剂,如锂、丙戊酸、拉莫三嗪或卡马西平,并且对先前的疗法无应答。

[0552] 在一些实施例中,一种或多种额外疗法为电痉挛疗法或经颅磁刺激,并且对先前的疗法无应答。

[0553] 在一些实施例中,受试者先前已施用了舍曲林,并且对先前的疗法无应答。在一些实施例中,受试者先前已施用文拉法辛,并且对先前的疗法无应答。

[0554] 在一些实施例中,先前施用于受试者的一种或多种额外疗法为一种额外疗法。在一些实施例中,先前施用于受试者的一种或多种额外疗法为两种额外疗法。在一些实施例中,先前施用于受试者的一种或多种额外疗法为三种额外疗法。在一些实施例中,先前施用于受试者的一种或多种额外疗法为四种额外疗法。在一些实施例中,先前施用于受试者的一种或多种额外疗法为五种、六种、七种、八种、九种或十种额外疗法。

[0555] 在一些实施例中,急性鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。例如,在有自杀倾向的受试者中,可以施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐一周到四周或直到自杀倾向消退。在一些实施例中,慢性鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。例如,在患有重度抑郁症的受试者中,可以施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐几个月到几年或直到抑郁症消退。

[0556] 在本文所述的一些实施例中,静脉内施用(S)-氯胺酮。在本文所述的一些实施例中,鼻内施用(S)-氯胺酮。

[0557] 一些实施例提供了一种鼻内施用组合物,其包括治疗有效量的外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0558] 一些实施例提供了一种外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的自杀倾向的鼻内施用药物中的用途。

[0559] 一些实施例提供了一种外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的自杀意念的鼻内施用药物中的用途。

[0560] 一些实施例提供了一种外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的重度抑郁症的鼻内施用药物中的用途。

[0561] 一些实施例提供了一种外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐在制备用于减少氯

胺酮在有需要的受试者体内的一种或多种副作用的鼻内施用药物中的用途。

[0562] 鼻内递送

[0563] 在一些实施例中,鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐。施用可以通过合适的鼻内递送装置完成。

[0564] 在一些实施例中,装置(例如,鼻内装置)可以将一个或多个剂量的外消旋氯胺酮施用于受试者的鼻腔。在一些实施例中,装置被设计成用于受试者的鼻孔。在一些实施例中,装置被设计成测量特定量或特定剂量的外消旋氯胺酮。在一些实施例中,装置被设计成通过受试者的呼吸来致动以进行操作。在一些实施例中,装置被设计成向受试者的鼻腔递送多于一个剂量。在一些实施例中,装置可以将外消旋氯胺酮喷雾到受试者的鼻腔。

[0565] 在一些实施例中,装置包括喷嘴,所述喷嘴用于通过鼻架提供气溶胶。喷嘴包括头部和递送管,所述头部在一些实施例中同轴地位于鼻架内,所述递送管流体连接到所述头部。在一些实施例中,喷嘴可以被配置成提供物质穿过鼻架的喷射器。在一些实施例中,装置进一步包括物质供应单元,所述物质供应单元用于将计量剂量的外消旋氯胺酮递送到喷嘴。在一些实施例中,物质供应单元包括机械递送泵,所述机械递送泵流体联接到喷嘴并且被配置成在对物质供应单元致动时将计量剂量的外消旋氯胺酮递送到喷嘴,所述喷嘴产生气溶胶。递送泵可相对于喷嘴从第一非致动定位移动到第二致动定位,以将计量剂量的外消旋氯胺酮递送到喷嘴,并因此产生气溶胶。

[0566] 在一些实施例中,机械递送泵包括液体递送泵,所述液体递送泵用于在其致动时将计量容积的包括外消旋氯胺酮的液体例如以悬浮液或溶液的形式递送到喷嘴。

[0567] 在一些实施例中,物质供应单元进一步包括偏置元件和加载机构,所述偏置元件在此实施例中为弹性元件,具体地为压缩弹簧,所述偏置元件用于在处于非致动定位时沿致动方向偏置递送泵,并且在一些实施例,包括第一杆和第二杆,所述第一杆和所述第二杆加载所述偏置元件以便于在处于非致动定位时用致动力偏置递送泵。在一些实施例中,加载机构可在偏置元件不被由此加载的第一静止定位与偏置元件在被递送泵约束时向递送泵加载制动力的第二操作定位之间移动。

[0568] 在一些实施例中,装置进一步包括触发机构,所述触发机构被配置成可致动以引起物质供应单元致动。在一些实施例中,触发机构被配置成可致动以在壳体中的室中产生预定压力时引起物质供应单元致动。在一些实施例中,触发机构可以被配置成可致动以在产生通过嘴件的预定流速时引起物质供应单元致动。

[0569] 在一些实施例中,触发机构包括第一止动构件和第二止动构件以及第一偏置元件和第二偏置元件,所述第一偏置元件和所述第二偏置元件包括弹性元件,如压缩弹簧,所述弹性元件起作用以将第一止动构件和第二止动构件中的相应一个向内偏置到止动定位,在所述止动定位,所述第一止动构件和所述第二止动构件起作用以防止递送泵从非致动定位移动到致动定位。

[0570] 在一些实施例中,触发机构进一步包括第一臂和第二臂,所述第一臂和所述第二臂可绕相应枢轴枢转并且在其一端联接到第一止动构件和第二止动构件中的相应一个,使得臂枢转到释放定位引起止动构件中臂所联接的相应一个抵靠第一偏置元件和第二偏置元件的偏置向外移动到释放定位,在所述释放定位,止动构件安置在递送泵的头部外侧,使得递送泵在被偏置元件偏置时被驱动到致动定位。在被驱动到致动定位时,计量剂量的外

消旋氯胺酮从递送泵递送到喷嘴,其中喷嘴起作用以产生气溶胶。

[0571] 在一些实施例中,触发机构进一步包括作为弹性构件的隔膜,所述隔膜限定壳体中室的壁的一部分。隔膜被如此配置为在壳体中的室内产生预定致动压力时被偏转以接合臂的另一远端,并且使臂枢转到释放定位。此制动压力在鼻架充分插入在受试者的鼻孔中以供装置有效操作时才能实现,在所述定位防止呼出的空气从受试者的呼出气直接逸出到大气中。在鼻架未充分插入到受试者的鼻孔中以提供装置的有效操作时,来自受试者的呼出气的呼出空气逸出到大气中,由此防止在壳体的室内产生致动压力。

[0572] 在此配置下,装置在预启动并可通过受试者的口腔呼出气致动时,不需要由受试者在致动的瞬间施加致动力,并且提供了受试者的口咽膜的闭合。

[0573] 在一些实施例中,装置包括机械液体递送泵,所述机械液体递送泵通过手动压缩含有一定体积的液体的室来操作以排出计量容积的液体流。

[0574] 在一些实施例中,装置进一步包括过滤器、流量计、流量调节器和雾化器中的一种或多种。

[0575] 在一些实施例中,喷嘴可以被配置成递送具有不对称喷雾轮廓的气溶胶喷雾,其中气溶胶喷雾在竖直矢状面中的喷雾角度显著大于水平面中的喷雾角度。已经发现在将物质递送到鼻腔的后部区域,特别是嗅觉区域方面,这种气溶胶喷雾特别有利。

[0576] 在一些实施例中,竖直矢状面中的喷雾角度大于约35°、大于约40°、大于约45°或大于约50°。在一些实施例中,水平面中的喷雾角度不大于约35°、不大于约30°、不大于约25°、不大于约20°或不大于约15°。

[0577] 在一些实施例中,气溶胶喷雾可以呈现椭圆形喷雾区。在一些实施例中,气溶胶喷雾可以呈现大致矩形的喷雾区。在一些实施例中,装置进一步包括物质供应单元,所述物质供应单元用于递送计量剂量的包括外消旋氯胺酮的组合物,所述物质供应单元流体连接到喷嘴以从鼻架以气溶胶喷雾的形式递送组合物。在一些实施例中,物质供应单元是用于递送多个计量剂量的组合物的多剂量单元。在一些实施例中,物质供应单元是用于递送单个计量剂量的组合物的单剂量单元。在一些实施例中,物质供应单元可通过加载弹性元件来预启动,在被释放时,所述弹性元件致动物质供应单元以通过喷嘴递送计量剂量的组合物。在一些实施例中,装置包括活塞,所述活塞用于通过喷嘴递送计量剂量的组合物。

[0578] 在一些实施例中,装置包括一个或多个指示器,所述一个或多个指示器例如用于指示第一剂量和第二剂量。在一些实施例中,指示器可以是颜色变化或数字变化。例如,在分配剂量之后,指示器开始被定位在观察窗口后面,使得其可被受试者看到。在一些实施例中,装置包括一个或两个观察窗口。在一些实施例中,在分配第一剂量之后,第一观察窗口可以变成红色,而第二观察窗口可以保持空白。在分配第二剂量之后,两个观察窗口都可以为红色。因此,受试者在快速确定是否已分配第一剂量和/或第二剂量方面将没有困难,并且因此不会有过度给药和/或给药不足的风险。

[0579] 在一些实施例中,装置是未启动的并且可以用一只手致动。在一些实施例中,该装置是一次性的。在一些实施例中,每个装置提供了一个剂量或两个剂量的外消旋氯胺酮。在一些实施例中,装置包括含有一个剂量或两个剂量的外消旋氯胺酮的储器以及安装成滑入到储器中的分配器构件(如活塞)。分配器构件的移动引起分配一定剂量的外消旋氯胺酮。在双剂量装置中,活塞在两次连续致动冲程中移动,由此分配单独的第一剂量和第二剂量。

在一些实施例中,装置进一步包括指示器,使得用户可以在视觉上确定(i)是否已分配了剂量;(ii)是否仅递送了第一剂量;以及(iii)是否已分配了第一剂量和第二剂量。例如,装置中的观察窗口内的彩色指示区可以在已分配第一剂量之后改变颜色,并且在已分配第二剂量之后再次改变颜色(或者另一个彩色指示区(如果存在的话)可以改变颜色)。类似地,分配器构件的致动可以引起第一有色指示区在分配第一剂量之后被遮蔽,并且可以引起第二有色指示区在分配第二剂量之后被遮蔽。

[0580] 在一些实施例中,装置为Aptar Biodose (BDS) 系统。

[0581] 其它合适的鼻内递送装置在以下中描述,美国专利第7,299,949号(参见例如,图1-3);第9,555,950号(参见例如,图1-3);第10,099,019号(参见例如,图1-41);第10,179,216号(参见例如,图1-5);第10,525,218号(参见例如,图1-26);第10,549,052号(参见例如,图1-19);第7,784,460号(参见例如,图1-8);第8,146,589号(参见例如,图1-5);第8,875,711号(参见例如,图1);以及第8,985,116号(参见例如,图1);以及美国公开第20040039352号;第20090054923号;第20120000459号;第20120017902号;第20130245560号;第20140018295号;第20150190268号;第20170020383号;第20170151397号;第20170216540号;第20180256836号;第20180256867号;第20180272085号;第20180361085号;第20190054016号;第20190070372号;第20190083722号;第20190117916号;第20190117918号;第20190143054号;第20190269867号;第20190290863号;第20190290864号;第20190314588号;第20190358078号;第20190358417号;第20200023146号;第20200054843号;第20200060972号;第20200206012号;第20200206441号;以及第20200206547号,所述文献中的每一个均通过引用以其整体并入本文,包含任何附图。

[0582] 应当理解,本文描述的实施例和实施例仅用于说明目的,并且将向本领域的技术人员提出根据其的各种修改或变化,并且将被包含在本申请的精神和范围内以及所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利、专利申请和序列登录号均出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0583] 通过参考以下实施例将更充分地理解本公开。因此,以上说明不应该被解释为限制本公开的范围。应当理解,本文描述的实施例和实施例仅用于说明目的,并且将向本领域的技术人员提出根据其的各种修改或变化,并且将被包含在本申请的精神和范围内以及所附权利要求的范围内。

[0584] 实例

[0585] 实例1:关于多个剂量的鼻内氯胺酮和静脉内氯胺酮在正常健康志愿者体内的药效动力学、药代动力学和安全性的两部分经随机分配的、双盲、安慰剂对照的平行设计和部分交叉研究

[0586] 本实例描述了用于确定多个剂量的鼻内氯胺酮和静脉内氯胺酮在正常健康志愿者体内的药效动力学、药代动力学和安全性的两部分经随机分配的、双盲、安慰剂对照的平行设计和部分交叉研究。

[0587] 研究概述

[0588] 此方案涵盖两个部分。部分A是用于评估在8天内施用3次的各个剂量的鼻内外消旋氯胺酮的拟精神病效应、药代动力学和安全性的经随机分配的、双盲、安慰剂对照的、多剂量平行设计队列。此部分由筛选访视、治疗期和随访期组成。在筛选的30天内,招募了符

合条件的受试者,并且将所述受试者随机分配到治疗期。受试者在给药前1天(第-1天)入住诊所,并且作为住院病人在研究诊所停留10天(9晚)。

[0589] 部分A由在第1天、第4天和第8天鼻内施用的重复单个剂量的外消旋氯胺酮或安慰剂组成。存在4个剂量水平:

[0590] • 治疗W:安慰剂鼻内

[0591] • 治疗X:外消旋氯胺酮30mg鼻内

[0592] • 治疗Y:外消旋氯胺酮75mg鼻内

[0593] • 治疗Z:外消旋氯胺酮90mg鼻内

[0594] 所述试验包含六个连续队列,每个队列由8名受试者组成。每个队列中的受试者是经随机分配的,使得每个剂量水平的受试者均匀分布(即,2名受试者接受安慰剂,2名受试者接受30mg,2名受试者接受75mg,并且2名受试者接受90mg)。在对每个队列进行治疗之后,安全性审查小组基于可用的安全性信息评估继续任何剂量水平的可行性。

[0595] 在给药后至多24小时进行药效动力学、药代动力学和安全性评估。在研究者的决断下,受试者在最后一次给药之后大约24小时出院。在第一次药物施用之后12天(± 1 天),受试者返回以进行安全性随访访视。在提前退出的情况下,在退出时(或之后不久)完成研究退出程序,并且可能会根据研究者的判断要求受试者在第一次药物施用之后12天(± 1 天)返回以进行安全性随访访视。

[0596] 部分B是用于评估8天内3次施用单个剂量的鼻内氯胺酮与IV氯胺酮的拟精神病效应、PK和安全性的经随机分配的、双盲、双模拟、安慰剂对照的2时间段部分交叉。在筛选的30天内,招募了符合条件的受试者,并且将所述受试者随机分配到治疗期。受试者在研究诊所参与清除至少4天的两次10天(9晚)住院。

[0597] 部分B由在一个治疗时间段的第1天、第4天和第8天作为外消旋氯胺酮随机施用的60mg鼻内的单个剂量水平和在另一个时间段的第1天、第4天和第8天作为0.3mg/kg IV的单个剂量水平组成。基于预期血浆暴露,氯胺酮0.3mg/kg的IV剂量被视为相当于外消旋氯胺酮60mg剂量。将受试者随机分配为接受以下列出的治疗,使得2名受试者接受安慰剂并且12名受试者接受积极治疗。为了维持盲态,以鼻内和IV施用每种研究治疗。

[0598] • 治疗A:安慰剂(鼻内+IV)

[0599] • 治疗B:外消旋氯胺酮60mg鼻内+安慰剂IV

[0600] • 治疗C:氯胺酮IV 0.3mg/kg(剂量相当于60mg鼻内)+安慰剂鼻内

[0601] 在给药后大约24小时进行PD、PK和安全性评估。在研究者的决断下,受试者在每个治疗时间段最后一次给药之后大约24小时出院。在治疗时间段2第一次药物施用之后12天(± 1 天),受试者返回以进行安全性随访访视。在提前退出的情况下,在退出时(或之后不久)完成研究退出程序,并且根据研究者的判断要求受试者在最后一次药物施用之后12天(± 1 天)返回以进行安全性随访访视。

[0602] 目的

[0603] 此研究的主要目的是:

[0604] (1) 确定在多次给药(重复单次给药)之后外消旋氯胺酮(鼻内氯胺酮HC1)和IV氯胺酮的药效动力学(PD)效应,如通过评定量表和精神运动测试对拟精神病效应和分离效应评估的。

[0605] 次要目标是：

[0606] (2) 评估单次和多次鼻内给药和IV给药氯胺酮之后氯胺酮和其代谢物(去甲氯胺酮和6-羟基去甲氯胺酮)的药代动力学(PK)参数；

[0607] (3) 比较单次给药和多次给药之后外消旋氯胺酮60mg和0.3mg/kg氯胺酮IV的生物利用度；

[0608] (4) 评估氯胺酮血浆浓度与心电图参数之间的相关性；以及

[0609] (5) 评估单次和多次鼻内和IV给药氯胺酮的安全性。

[0610] 探索性目标是：

[0611] (6) 探讨鼻内外消旋氯胺酮施用之后氯胺酮和去甲氯胺酮的剂量比例；以及

[0612] (7) 检查PK参数与氯胺酮和其代谢物的各种PD效应之间的相关性。

[0613] 受试者的数量

[0614] 筛选了足够数量的健康受试者并将所述健康受试者随机分配到治疗期，以确保具有来自部分A中每剂量水平至少9名受试者(总共36名受试者)和部分B中至少11名受试者的可评估数据。

[0615] 参与部分A的受试者可能有资格参与部分B。

[0616] 纳入标准

[0617] 以下是纳入标准。受试者必须符合以下纳入标准中的每个纳入标准才有资格：

[0618] (1) 年龄为20岁到55岁(包含20岁和55岁)的健康男性或受试者；

[0619] (2) 身体质量指数(BMI)在 18.0kg/m^2 到 35.0kg/m^2 (包含 18.0kg/m^2 和 35.0kg/m^2)的范围内，并且最低重量为至少50.0kg；

[0620] (3) 不吸烟至少3个月，并且尿可替宁测试方面测试为阴性；

[0621] (4) 与男性性伴侣具有生育潜力的女性受试者必须使用并愿意继续使用医学上可接受的避孕在筛选之前持续至少1个月(对于口服和经皮避孕药，则为至少3个月)并且在最后一次研究药物施用之后持续至少1个月；

[0622] (5) 不具有生育潜力的女性受试者必须是外科手术绝育的(子宫切除术和/或双侧卵巢切除术/输卵管卵巢切除术，如通过受试者病史确定的)或先天性绝育的，或者必须是绝经后的，其中绝经后被定义为无其它原因闭经持续至少1年并且FSH水平 $\geq 26\text{IU/L}$ ；

[0623] (6) 静息心率介于每分钟50次与100次之间(包含50次和100次)；

[0624] (7) 能够说、读和理解英语或法语以充分理解研究的性质，以提供书面知情同意书，并且以允许完成所有研究评估；以及

[0625] (8) 必须在任何方案特定的程序开始之前提供书面知情同意书。

[0626] 排除标准

[0627] 以下是排除标准。如果在筛选时符合以下排除标准中的任一排除标准，则认为受试者没有资格参与此研究：

[0628] (1) 自我报告的其一生中有物质或酒精依赖或滥用(不包括尼古丁和咖啡因)，和/或曾经参与或计划参与物质或酒精康复计划以治疗其物质或酒精依赖；

[0629] (2) 自我报告的其一生中有氯胺酮或苯环利定(PCP)滥用；

[0630] (3) 通过如研究者或指定人员判断的身体检查、病史、12导联心电图、生命体征或实验室值评估的临床上显著异常；

- [0631] (4) 有任何有临床上显著的疾病(例如,心脏、肺、肝、肾、血液、胃肠、内分泌、免疫、皮肤、肿瘤或肌肉骨骼)或在研究者或指定人员看来会危及受试者的安全性或研究结果的有效性的任何病状的病史或存在所述疾病或病状;
- [0632] (5) 个人或一级精神病家族病史、以下中的任何一种的个人病史:情绪障碍、焦虑症、强迫症、躯体形式障碍和行为障碍;
- [0633] (6) 与中枢神经系统(CNS)相关的个人神经系统障碍病史:先天性脑畸形、脑肿瘤、多发性硬化、CNS的退行性疾病或过去一年内CNS的炎症性疾病或产生了后遗症;
- [0634] (7) 有青光眼的病史或目前诊断出青光眼;
- [0635] (8) 已知高血压或血压高于140/90mmHg(根据现场的SOP血压可能重复);
- [0636] (9) 存在心脏紊乱或有心脏紊乱的病史,包含先天性心脏病、缺血性心脏病、心功能不全、室上性和室性心律失常、长QT综合征(即QTcF>450毫秒)和相关危险因素(即低钾血症、长QT综合征家族病史);
- [0637] (10) 通过哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS;基线版本)评估的任何自杀意念或自杀行为病史(终生);
- [0638] (11) 当前(即最近3个月内)使用任何精神药物进行了治疗;
- [0639] (12) 基于受试者自我报告的色盲(对于鲍德尔VAS颜色强度感知);
- [0640] (13) 存在可能干扰鼻内外消旋氯胺酮的吸收或药代动力学的刺穿或任何医疗病状(例如,鼻息肉、临床上显著的中隔偏曲[矫正或持续]或鼻子的其它身体异常);
- [0641] (14) 任何癫痫或惊厥病史,不包含儿童热性惊厥;
- [0642] (15) 有对氯胺酮或相关药物(其它NMDA受体拮抗剂)或任何食物、药物或蜜蜂蜇伤的严重过敏反应(包含过敏反应)的病史或有既往哮喘持续状态;
- [0643] (16) 使用违禁药物;
- [0644] (17) 筛选访视之前3个月内使用了软性药物(如大麻)或筛选之前1年内使用了硬性药物(如可卡因、快克、包含海洛因的阿片类衍生物和安非他命衍生物);
- [0645] (18) 尿液药物筛选(UDS)呈阳性;
- [0646] (19) 筛选访视之前6个月内经常使用酒精(每周酒精多于14个单位,其中1个单位=150mL葡萄酒、360mL啤酒或45mL 40%酒精);
- [0647] (20) 呼气酒精测试呈阳性,但受试者可以根据研究者或指定人员的决断重新安排时间;
- [0648] (21) 静脉通路困难或不适于或不愿意进行导管插入;
- [0649] (22) 妊娠试验呈阳性、目前怀孕或哺乳或计划在最后一次研究药物施用的30天内怀孕的女性受试者;
- [0650] (23) 在给药前7天内捐献血浆,或在首次给药之前30天内捐献或丧失50mL到499mL血液(不包括筛选时抽取的容积),或者在首次给药前56天内捐献或丧失超过499mL血液;
- [0651] (24) 乙型肝炎、丙型肝炎或人类免疫缺陷病毒(HIV)呈阳性;
- [0652] (25) 在消除半衰期的5倍内(如果消除半衰期已知的话)或在30天内(如果消除半衰期未知)或在首次药物施用之前生物制剂的90天内用研究药物(例如,上市产品)进行治疗或同时参加任何被判断为在科学或医学上与本研究不相容的研究;
- [0653] (26) 赞助商、临床研究组织的雇员或与本研究直接相关的研究场所人员或其直系

家庭成员,所述直系家庭成员被定义为配偶、父母、子女或兄弟姐妹,无论是亲生的还是合法收养的;

[0654] (27) 在研究者或指定人员看来被视为出于任何原因不适于或不太可能遵守研究方案的受试者;或者

[0655] (28) 有未决法律指控或处于缓刑期的受试者。

[0656] 饮食和其它限制

[0657] 除了纳入和排除标准外,受试者必须同意遵守以下对指定时间的限制:

[0658] (1) 要求受试者在每次研究访视之前禁止酒精24小时,并且通过呼气酒精测试确认禁止;

[0659] (2) 要求受试者在整个研究中从筛选到随访访视之后禁止使用消遣性药物;

[0660] (3) 要求受试者在给药之前至少8小时和给药后至少4小时禁食(禁止食品),除了给药之前至少1小时和给药后至少1小时外,允许随意饮水;

[0661] (4) 要求受试者在治疗期之前1周到随访访视之后禁止以下食品:葡萄柚或含葡萄柚的产品、石榴、柚子、杨桃汁/产品、含罂粟籽的食品、塞维利亚橙和橙汁;

[0662] (5) 要求受试者从治疗期之前1周到随访访视之后每天消耗不多于450mg咖啡因(例如,大约5杯茶或3杯普通咖啡或8罐可乐或2杯能量饮品),并且受试者在居住在研究地点期间不允许消耗含咖啡因的饮料;

[0663] (6) 要求受试者在其和研究者确定研究药物不会损害其判断和/或执行熟练任务的能力之前不驾驶、操作机器或从事危险活动,并且告知受试者在影响下驾驶是刑事犯罪,并且如果其被发现在影响下驾驶,其可能会在法律的最大范围内受到起诉;

[0664] (7) 要求受试者在每次研究访视之前48小时内禁止剧烈身体活动,受试者在研究地点的住院受试者停留期间不允许进行剧烈运动,并且出于安全性原因,要求受试者在药物施用之后前4小时保持就坐或半斜卧在床上;

[0665] (8) 要求受试者在研究期间和随访访视之后30天禁止捐献血液;以及

[0666] (9) 要求受试者遵守知情同意书(ICF)和临床行为准则。

[0667] 测试产品、给药和施用模式:

[0668] 在部分A中,将受试者随机分配为接受安慰剂或外消旋氯胺酮(30mg、75mg或90mg),其中受试者根据剂量水平均匀分布。在第1天、第4天和第8天过夜禁食至少8小时之后鼻内施用研究药物(安慰剂和活性剂)。

[0669] 在部分B中,以双模拟方式给予以下研究治疗,使得每个受试者将以鼻内和IV方式接受研究药物(安慰剂和/或活性药物):

[0670] • 治疗A: 安慰剂鼻内+安慰剂IV

[0671] • 治疗B: 外消旋氯胺酮60mg鼻内+安慰剂IV

[0672] • 治疗C: 氯胺酮0.3mg/kg IV+安慰剂鼻内

[0673] 在过夜禁食至少8小时之后,在两个治疗时间段的第1天、第4天和第8天施用研究治疗。

[0674] 研究药物施用的时间在部分A中被设置为首次喷雾施用,并在部分B中被设置为输注开始。

[0675] 鼻内施用

[0676] 在给药日,每个受试者每天总共喷雾6次。指示受试者在药物施用之前轻轻擤鼻涕。给药的开始被视为时间零。药物由经训练的研究人员从每个双剂量装置以2次喷雾(每次喷雾0.1mL)的形式施用,每个鼻孔一次。研究特定的程序详述了在施用期间受试者的头部所需标准定位以及对给予受试者的关于在施用喷雾之后嗅闻的说明。每次给药之后进行鼻腔检查以确认适当吸入。

[0677] 由于相对于先前研究喷雾的容积的2倍增加,从每个双剂量装置施用药物间隔大约5分钟,以确保药物在鼻腔中的最佳吸收。受试者在给药之后1小时内不得擤鼻涕。在最后一次鼻内药物施用之后大约24小时,在第9天进行气味/味觉评估。研究药物施用的时间被设置为首次喷雾施用。

[0678] 在IV输注时间段期间在部分B中努力施用6次喷雾,因此在输注开始之后施用首次喷雾,并且将在输注结束之前施用最后一次喷雾。

[0679] 静脉内施用

[0680] 在部分B分中,氯胺酮IV的剂量基于受试者入院时的体重。以在大约10分钟内施用的IV输注的方式施用IV研究药物。受试者开始和结束输注的实际时间记录在源文件中。研究药物施用的时间被设置为研究药物输注的开始。

[0681] 用于评价的标准:药效动力学

[0682] 主要药效动力学端点为以下的最大(峰)效应($E_{\text{最大}}$)、相对于基线的最大变化($CFB_{\text{最大}}$)和时间平均的有效曲线下面积(TA_AUE)(如适用的话):

[0683] (1) 鲍德尔视觉模拟量表(VAS);以及

[0684] • 内部和外部感知的 $E_{\text{最大}}$ 和TA_AUE

[0685] (2) 临床医师施用的分离状态量表(CADSS)

[0686] • 总体评分的 $E_{\text{最大}}$ 和 $CFB_{\text{最大}}$ 。

[0687] 次要端点包含: $E_{\text{最大}}$ 、最小效应($E_{\text{最小}}$)、 $CFB_{\text{最大}}$ 、相对于基线的最小变化($CFB_{\text{最小}}$)和TA_AUE(如适用的话):

[0688] (3) 选择反应时(CRT);

[0689] • $CFB_{\text{最大}}$ 以及运动反应时(MRT)、辨别反应时(RRT)和总反应时(TRT)的基线调整的TA_AUE;

[0690] • $CFB_{\text{最小}}$ 和正确百分比的基线调整的TA_AUE;

[0691] (4) 斯腾伯格短期记忆(SSTM)任务;以及

[0692] • 并合的d'的 $E_{\text{最小}}$ 和 $CFB_{\text{最小}}$;

[0693] • 并合的所有有效应答的平均反应时的 $E_{\text{最大}}$ 和 $CFB_{\text{最大}}$;

[0694] (5) POMS 2(仅针对部分B中的治疗B和治疗C);

[0695] • 总体情绪障碍的 $CFB_{\text{最大}}$;

[0696] (6) 受试者评定的鼻内刺激评估(SRAII);

[0697] • $E_{\text{最大}}$ 和 $CFB_{\text{最大}}$ 。

[0698] 用于评价的标准:药代动力学

[0699] 在本研究中评估的氯胺酮、去甲氯胺酮和6-羟基去甲氯胺酮的PK参数(如适用的话)包含:

[0700] (1) 到最大观察血浆浓度的时间($T_{\text{最大}}$);

- [0701] (2) 最大观察血浆浓度 ($C_{\text{最大}}$) ;
- [0702] (3) 从时间零到最后一次可测量浓度的血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-t}) ;
- [0703] (4) 外推到无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$) ;
- [0704] (5) 与曲线的末端 (对数线性) 部分相关的一阶速率常数 (λ) ;
- [0705] (6) 末端消除半衰期 ($t_{1/2}$) ;
- [0706] (7) 表观清除率 (仅氯胺酮) (CL/F) ;以及
- [0707] (8) 表观分布容积 (仅氯胺酮) (V_d/F) ;
- [0708] 用于评价的标准:安全性
- [0709] 安全性端点包含:
- [0710] (1) Holter监测,所述Holter监测用于确定心电图参数与血浆中鼻内外消旋氯胺酮的PK浓度之间是否存在相关性;
- [0711] (2) 不良事件,所述不良事件包含类型、发生率和严重程度;
- [0712] (3) 生命体征 (血压、呼吸速率、心率、氧饱和度和口腔温度) ;
- [0713] (4) 12导联心电图 (心室心率以及PR、QRS、QT和QTc间期) ;
- [0714] (5) 临床实验室测试;
- [0715] (6) 身体检查;
- [0716] (7) 鼻腔检查;以及
- [0717] (8) 哥伦比亚自杀严重程度评定量表 (C-SSRS) 。
- [0718] 受试者中止
- [0719] 在完成前自愿撤回同意或中止 (例如,由于不良事件) 研究的任何受试者被视为退出研究。在以下情形中的任何情形下受试者可以中止研究:
- [0720] (1) 发生如由研究者或指定人员评估的不可耐受的AE;
- [0721] (2) 由研究者或指定人员评估的在生命体征、心电图、临床实验室或身体检查评估方面临床上显著的异常;
- [0722] (3) 撤回同意;
- [0723] (4) 丢失随访;
- [0724] (5) 行政原因;
- [0725] (6) 赞助商决定;
- [0726] (7) 严重违反方案;
- [0727] (8) 如果在合格的研究者看来这符合受试者的最佳利益;
- [0728] (9) 怀孕;
- [0729] (10) 不遵守研究要求和限制 (例如,任何研究访视时尿可替宁测试呈阳性,使用伴随药物) ;以及
- [0730] (11) 终止研究。
- [0731] 当如家庭紧急情况、与研究药物无关的暂时性并发疾病 (如感冒) 或可补救的不依从行为等事件阻止受试者参与安排的访视,但受试者希望继续研究时,在研究者同意的情况下,研究场所工作人员可以尝试重新安排访视 (对于研究来说如果可行的话) ,并可以将受试者保留在研究中。
- [0732] 如果受试者在药物施用之后出于任何原因提前中止参与研究,则研究者或指定人

员必须尽一切努力执行对随访访视安排的评估。在主要研究者同意的情况,可以在赞助商的决断下添加替代受试者。

[0733] 统计方法

[0734] 治疗群体定义:

[0735] 以下分析群体用于部分A:

[0736] • 部分A经随机分配的群体:被随机分配到研究中的所有受试者。

[0737] • 部分A安全性群体:接受任何研究治疗的所有经随机分配的受试者。

[0738] • 部分A药效动力学 (PD) 群体:部分A安全性群体中接受任何研究治疗并且没有方案偏差或者将其排除在PD分析之外的其它情况的所有受试者。

[0739] • 部分A药代动力学 (PK) 群体:部分A安全性群体中接受至少1个剂量的研究药物、具有可评估的PK数据,没有方案偏差或者将其排除在PK分析之外的其它情况的所有受试者。

[0740] 以下分析群体用于部分B:

[0741] • 部分B经随机分配的群体:被随机分配到研究中的所有受试者。

[0742] • 部分B安全性群体:接受任何研究治疗的所有经随机分配的受试者。

[0743] • 部分B完成者群体:部分B安全性群体中接受两种研究治疗(例如,氯胺酮60mg鼻内和IV)并且完成两个治疗时间段的所有受试者,无论其是否有方案偏差。

[0744] • 部分B药代动力学 (PK) 群体:部分B安全性群体中接受至少1个剂量的研究药物,具有可评估的PK数据,并且没有方案偏差或将其排除在PK分析之外的其它情况的所有受试者。

[0745] • 部分B生物利用度群体:部分B PK群体中接受两种研究治疗(例如,氯胺酮60mg鼻内和IV)并且完成两个治疗时间段的所有受试者。

[0746] 药效动力学和药代动力学:

[0747] 使用SAS® (9.4发行版或更高版本)进行PK和PD统计分析。使用Phoenix WinNonlin (Windows 7平台或更高版本上的8.0版或更高版本)执行PK参数推导。

[0748] 对于部分A,提供了部分A PD群体的描述性统计。通过汇总统计总结每个时间点的PD数据,所述汇总统计包含n、平均值、标准误差(SE)、最小值、第一四分位值(Q_1)、中值、第三四分位值(Q_3)和最大值。使用描述性统计通过治疗汇总PD推导的端点。PD数据以图形方式呈现(在适当的情况下),并且针对部分A经随机分配的群体列出。

[0749] 对于部分B,对部分B完成者群体进行描述性统计和推论分析。提供了针对部分B经随机分配的群体的每个PD参数和端点的列表。

[0750] 通过描述性统计总结每个时间点的PD数据,所述描述性统计包含n、平均值、标准误差(SE)、最小值、第一四分位值(Q_1)、中值、第三四分位值(Q_3)和最大值。使用描述性统计通过治疗和成对差汇总推导的端点。PD数据以图形方式呈现(在适当的情况下),并且针对部分B经随机分配的群体列出。

[0751] 对于部分A和部分B,使用部分A和部分B PK群体进行PK描述性统计。通过处理以下分析物的血浆浓度计算并呈现每个时间点的描述性统计,包含n、算术平均值、标准偏差(SD)、CV%、中值、最小值和最大值:氯胺酮、去甲氯胺酮和6-羟基去甲氯胺酮。生成了浓度(原始和对数转换)对时间的平均值(SD)和单个时间过程图。

[0752] 使用非房室分析 (Phoenix WinNonlin®, 8.0版) 计算所有分析物的PK参数,并且通过使用描述性统计进行的处理进行汇总,所述描述性统计除了 $T_{\text{最大}}$ 、 $t_{1/2}$ 和 λ 之外还包含 n 、算术平均值、SD、CV%、中值、最小值、最大值、几何平均值和几何CV%。用最小值、 Q_1 、中值、 Q_3 和最大值汇总 $T_{\text{最大}}$ 数据。用 n 、平均值、SD、CV、最小值、中值和最大值汇总 $t_{1/2}$ 和 λ 数据。在部分A和部分B两者的随访访视时收集的PK血液采样将不用于PK参数计算。

[0753] 结果

[0754] 实例1中描述的临床研究的部分A的结果在图1-9中示出。图1-3描述了在第1天、第4天和第8天氯胺酮的药代动力学参数(分别为图1、图2和图3)。图4-6描述了在第1天、第4天和第8天去甲氯胺酮的药代动力学参数(分别为图4、图5和图6)。图7-9描述了在第1天、第4天和第8天羟基去甲氯胺酮的药代动力学参数(分别为图7、图8和图9)。

[0755] 实例1中描述的临床研究的部分B的结果在图10A-10C、图11A-11C和图12A-12C中示出。

[0756] 实例2:关于多个剂量的与鼻内氯胺酮共施用的口服舍曲林或文拉法辛在健康成年志愿者体内的药物-药物相互作用的开放标签研究

[0757] 本实例描述了用于确定多个剂量的与鼻内氯胺酮共施用的口服舍曲林或文拉法辛在健康成年志愿者体内的药物-药物相互作用的开放标签研究。

[0758] 研究概述

[0759] 此研究为对健康受试者进行的单中心开放标签研究。每个受试者都参与医学筛选访视、治疗时间段和随访访视。本研究的总体持续时间为大约7周。在筛选的30天内,符合条件的受试者被随机分为2个组中的1个组:

[0760] • 第1组:外消旋氯胺酮(60mg)+文拉法辛缓释剂(Effexor® XR)

[0761] • 第2组:外消旋氯胺酮(60mg)+舍曲林(Zoloft®)

[0762] 受试者在第-1天入院,并且被限制在临床研究单位13天(12晚)。在第1天,给予受试者单个剂量的外消旋氯胺酮60mg,然后进行PK采样以及PD和安全性评估。外消旋氯胺酮与文拉法辛/舍曲林给药之间为大约44小时。在第3天,给予受试者单个口服剂量的文拉法辛或舍曲林持续9个连续日(第3天到第11天),以较低剂量(75mg文拉法辛、50mg舍曲林)开始,然后增加到较高剂量(150mg文拉法辛、100mg舍曲林)以达到文拉法辛和舍曲林的稳态浓度。

[0763] 在第11天文拉法辛或舍曲林之后4小时鼻内施用第二剂量的外消旋氯胺酮60mg,以与最大浓度的文拉法辛/舍曲林的时间相对应,这将允许检测任何药物相互作用。在进餐之后至少3小时由于舍曲林的食品效应鼻内施用外消旋氯胺酮或其药学上可接受的盐并模拟在先前研究中实施的禁食的状况。

[0764] 在第一剂量的氯胺酮之后第1天和第2天以及第二剂量的氯胺酮之后第11天和第12天提取氯胺酮PK样品。在预期稳态下进行文拉法辛或舍曲林的系列PK采样,在第10天在没有氯胺酮的情况下开始,并且在第11天在存在氯胺酮的情况下进行,伴随着PD和安全性评估。使用从第3天到第10天文拉法辛或舍曲林的给药前PK样品来验证这些药物是否达到稳态。

[0765] 受试者在第12天出院,其中在第15天进行随访访视。

[0766] 目的:

[0767] 本研究的主要目的是确定舍曲林或文拉法辛的共施用对单个剂量的外消旋氯胺酮(IN氯胺酮HCl)的PK和代谢的影响。

[0768] 次要目标是：

[0769] (1) 评估单个剂量的外消旋氯胺酮和其代谢物对舍曲林或文拉法辛的PK的影响；

[0770] (2) 评估外消旋氯胺酮与舍曲林或文拉法辛之间的PD相互作用 (BP)；以及

[0771] (3) 评估与舍曲林或文拉法辛共施用的外消旋氯胺酮的安全性和耐受性。

[0772] 受试者的数量

[0773] 将大约48名健康受试者(每组24名受试者)随机分配到2个研究治疗组之一,意图是确保来自每个治疗组至少14名受试者(总共28名受试者)的完整数据。

[0774] 纳入标准:

[0775] 如果在筛选时符合以下纳入标准中的每一个排除标准,则认为受试者有资格参与此研究:

[0776] (1) 年龄为20岁到55岁(包含20岁和55岁)的健康男性或受试者;

[0777] (2) 身体质量指数(BMI)在18.0kg/m²到35.0kg/m²(包含18.0kg/m²和35.0kg/m²)的范围内,并且最低重量为至少50.0kg;

[0778] (3) 不吸烟至少3个月,并且尿可替宁测试方面测试为阴性;

[0779] (4) 与男性性伴侣具有生育潜力的女性受试者必须使用并愿意继续使用医学上可接受的避孕在筛选之前持续至少1个月(对于口服和经皮避孕药,则为至少3个月)并且在最后一次研究药物施用之后持续至少1个月;

[0780] (5) 不具有生育潜力的女性受试者必须是外科手术绝育的(子宫切除术和/或双侧卵巢切除术/输卵管卵巢切除术,如通过受试者病史确定的)或先天性绝育的,或者必须是绝经后的,其中绝经后被定义为无其它原因闭经持续至少1年并且FSH水平 ≥ 26 IU/L.6;

[0781] (6) 有生育潜力的女性伴侣的男性受试者必须从筛选开始使用并愿意继续使用医学上可接受的避孕并且在最后一次研究药物施用之后持续至少90天;

[0782] (7) 静息心率在每分钟50次跳动与每分钟100次跳动之间(包含50次和100次),并且心率测量结果可以根据现场的标准操作程序(SOP)重复;

[0783] (8) 能够说、读和理解英语或法语以充分理解研究的性质,以提供书面知情同意书,并且以允许完成所有研究评估;

[0784] (9) 必须在任何方案特定的程序开始之前提供书面知情同意;并且

[0785] (10) 必须愿意并能够遵守所有研究要求和限制。

[0786] 排除标准

[0787] 如果在筛选时符合以下排除标准中的任一排除标准,则认为受试者没有资格参与此研究:

[0788] (1) 自我报告的其一生中有物质或酒精依赖或滥用(不包括尼古丁和咖啡因),和/或曾经参与或计划参与物质或酒精康复计划以治疗其物质或酒精依赖;

[0789] (2) 自我报告的其一生中有氯胺酮或苯环利定(PCP)滥用;

[0790] (3) 通过如研究者或指定人员判断的身体检查、病史、心电图、生命体征或实验室值评估的临床上显著的异常;

[0791] (4) 有任何有临床上显著的疾病(例如,心脏、肺、肝、肾、血液、胃肠、内分泌、免疫、

皮肤、肿瘤或肌肉骨骼)或在研究者或指定人员看来会危及受试者的安全性或研究结果的有效性的任何病状的病史或存在所述疾病或病状;

[0792] (5) 个人或一级精神病家族病史、情绪障碍、焦虑症、强迫症、躯体形式障碍、行为障碍的个人病史;

[0793] (6) 与CNS相关的个人神经系统障碍病史:先天性脑畸形、脑肿瘤、多发性硬化、CNS的退行性疾病或过去一年内CNS的炎症性疾病或产生了后遗症;

[0794] (7) 有青光眼的病史或目前诊断出青光眼;

[0795] (8) 已知高血压或血压高于140/90mmHg (根据现场的SOP血压可能重复);

[0796] (9) 存在心脏紊乱或有心脏紊乱的病史,包含先天性心脏病、缺血性心脏病、心功能不全、室上性和室性心律失常、长QT综合征(即QTc>450毫秒)和相关危险因素(即低钾血症、长QT综合征家族病史);

[0797] (10) 通过哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS;基线版本)评估的任何自杀意念或自杀行为病史(终生);

[0798] (11) 当前(即最近3个月内)使用任何精神药物进行了治疗;

[0799] (12) 存在可能干扰IN氯胺酮的吸收或PK的刺穿或任何医疗病状(例如,鼻息肉、临床上显著的中隔偏曲[矫正或持续]或鼻子的其它身体异常);

[0800] (13) 任何癫痫或惊厥病史(儿童热性惊厥除外);

[0801] (14) 有对氯胺酮或相关药物(其它NMDA受体拮抗剂)、文拉法辛或相关药物(其它SNRI)或舍曲林或相关药物(其它SSRI)或任何食物、药物或蜜蜂蜇伤的严重过敏反应(包含过敏反应)的病史或有既往哮喘持续状态;

[0802] (15) 使用违禁药物;

[0803] (16) 筛选访视之前3个月内使用了软性药物(如大麻)或筛选之前1年内使用了硬性药物(如可卡因、快克、包含海洛因的阿片类衍生物和安非他命衍生物);

[0804] (17) 尿液药物筛选(UDS)呈阳性;

[0805] (18) 筛选访视之前6个月内经常使用酒精(每周酒精多于14个单位,[1个单位=150mL葡萄酒、360mL啤酒或45mL 40%酒精]);

[0806] (19) 呼气酒精测试呈阳性,然而受试者可以根据研究者或指定人员的决断重新安排时间;

[0807] (20) 静脉通路困难或不适于或不愿意进行导管插入;

[0808] (21) 目前怀孕(妊娠试验呈阳性)、哺乳期、哺乳或计划在最后一次研究药物施用的30天内怀孕的女性受试者;

[0809] (22) 乙型肝炎、丙型肝炎或人类免疫缺陷病毒(HIV)呈阳性;

[0810] (23) 在给药前7天内捐献血浆,或在首次给药之前30天内捐献或丧失50mL到499mL血液(不包括筛选时抽取的容积),或者在首次给药前56天内捐献或丧失超过499mL血液;

[0811] (24) 在消除半衰期的5倍内(如果消除半衰期已知的话)或在30天内(如果消除半衰期未知)或在首次药物施用之前生物调配物的90天内用研究药物(例如,上市产品)进行治疗或同时参加任何被判断为在科学或医学上与本研究不相容的研究;

[0812] (25) 赞助商、临床研究组织的雇员或与本研究直接相关的研究场所人员或其直系家庭成员,所述直系家庭成员被定义为配偶、父母、子女或兄弟姐妹,无论是亲生的还是合

法收养的；

[0813] (26) 在研究者或指定人员看来被视为出于任何原因不适于或不太可能遵守研究方案的受试者；以及

[0814] (27) 有未决法律指控或处于缓刑期的受试者。

[0815] 饮食和其它限制

[0816] 除了纳入和排除标准外，受试者必须同意遵守以下对指定时间的限制：

[0817] (1) 要求受试者在每次研究访视之前禁止酒精24小时，并且通过呼气酒精测试确认禁止；

[0818] (2) 要求受试者在整个研究中从筛选到随访访视之后禁止使用消遣性药物；

[0819] (3) 要求受试者在氯胺酮给药之前至少3小时和氯胺酮给药之后至少1小时禁食（禁止食品）；

[0820] (4) 除了与文拉法辛或舍曲林一起给予的水和与进餐一起提供的液体之外，在文拉法辛或舍曲林给药之前1小时到之后1小时不允许给予流体，然而，在所有其它时间随意提供水；

[0821] (5) 要求受试者在治疗期之前1周到随访访视之后禁止以下食品：葡萄柚或含葡萄柚的产品、石榴、柚子、杨桃汁/产品、含罂粟籽的食品、塞维利亚橙和橙汁；

[0822] (6) 要求受试者从治疗期之前1周到随访访视之后每天消耗不多于450mg咖啡因（例如，大约5杯茶或3杯普通咖啡或8罐可乐或2杯能量饮品），并且受试者在居住在研究地点期间不允许消耗含咖啡因的饮料；

[0823] (7) 要求受试者在其和研究者确定研究药物不会损害其判断和/或执行熟练任务的能力之前不驾驶、操作机器或从事危险活动，并且告知受试者在影响下驾驶是刑事犯罪，并且如果其被发现在影响下驾驶，其可能会在法律的最大范围内受到起诉；

[0824] (8) 要求受试者在每次研究访视之前48小时禁止剧烈身体活动，受试者在研究地点的住院受试者停留期间不允许进行剧烈运动，并且出于安全性原因，要求受试者在第1天和第11天鼻内外消旋氯胺酮施用之后以及分别地在第3天首次文拉法辛或舍曲林施用之后和在第7天或第5天文拉法辛或舍曲林剂量递增之后前4小时保持就坐或半斜卧在床上；

[0825] (9) 要求受试者在研究期间和随访访视之后30天禁止捐献血液；以及

[0826] (10) 要求受试者遵守知情同意书 (ICF) 和临床行为准则。

[0827] 测试产品、给药和施用模式：

[0828] 将受试者随机分配到2个组中的1个组：

[0829] • 第1组：外消旋氯胺酮60mg与文拉法辛

[0830] • 第2组：外消旋氯胺酮60mg与舍曲林

[0831] 在第1天，使用2个一次性双剂量装置以4次喷雾（总计）鼻内施用外消旋氯胺酮60mg。从第一装置施用两次喷雾（每个鼻孔1次喷雾）。大约5分钟之后，从第二一次性装置施用两次额外喷雾（每个鼻孔1次喷雾）。受试者在给药外消旋氯胺酮之后1小时不得擤鼻涕。

[0832] 指示受试者在鼻内外消旋氯胺酮施用之前轻轻擤鼻涕。包含在药物施用期间受试者的头部所需的标准定位以及对给予受试者的关于在施用喷雾之后嗅闻的说明的细节在研究特定程序中概述。

[0833] 第1组

[0834] 从第3天到第6天,给予受试者单次口服剂量的75mg文拉法辛($1 \times 75\text{mg}$ 文拉法辛胶囊),并且文拉法辛剂量从第7天到第10天升高到150mg($2 \times 75\text{mg}$ 文拉法辛胶囊)。

[0835] 第2组

[0836] 在第3天和第4天,向受试者施用单次口服剂量的50mg舍曲林($1 \times 50\text{mg}$ 舍曲林胶囊),并且舍曲林剂量从第5天到第10天升高到100mg($2 \times 50\text{mg}$ 舍曲林胶囊)。

[0837] 在第3天到第11天的每一天,在开始进餐之后大约45分钟施用文拉法辛或舍曲林,并且受试者将有大约30分钟来完成整个进餐。记录食品的任何残留量。在第10天和第11天早上供应的餐食是标准化的并且在组成方面相似。研究药物与约240mL的水一起施用,并且必须在5分钟内全部吞服。当适用时,给药的时间设被置为首次胶囊施用。

[0838] 在第11天,首先施用150mg文拉法辛或100mg舍曲林,并且在与第1天大约相同的时间(在文拉法辛或舍曲林给药之后大约4小时)按照用于施用鼻腔喷雾的相同程序给予第二剂量的外消旋氯胺酮60mg。外消旋氯胺酮给药的时间被设置为首次喷雾施用。在每次外消旋氯胺酮给药之后进行鼻腔检查,以确认适当吸入。

[0839] 用于评价的标准:药代动力学

[0840] 本研究中要评估的氯胺酮、去甲氯胺酮和羟基氯胺酮在具有和不具有舍曲林或文拉法辛(如适用的话)的情况下的PK参数包含以下:

[0841] (1) $C_{\text{最大}}$:最大观察血浆浓度;

[0842] (2) $AUC_{0-\infty}$:外推到无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积;

[0843] (3) AUC_{0-t} :从0到最后一次可测量浓度的血浆浓度-时间曲线下面积(对于第1次给药和第3次给药);

[0844] (4) $T_{\text{最大}}$:到最大观察血浆浓度的时间;

[0845] (5) k_{el} :与曲线的末端(对数线性)部分相关的一阶速率常数(对于具有和不具有舍曲林或文拉法辛的第3次给药);

[0846] (6) $t_{1/2}$:表观一阶末端消除半衰期(按 $0.693/k_{\text{el}}$ 计算);

[0847] (7) CL/F :表观清除率(总体仅氯胺酮);以及

[0848] (8) V_d/F :表观分布容积(总体仅氯胺酮)。

[0849] 文拉法辛和舍曲林以及其对应代谢物的其它PK参数包含以下:

[0850] (9) $C_{\text{最大}}$;

[0851] (10) AUC_t :给药间期的血浆浓度-时间曲线下面积;

[0852] (11) CL_{ss} :稳态清除率;以及

[0853] (12) $T_{\text{最大}}$ 。

[0854] 用于评价的标准:药效动力学

[0855] 本研究中要评估的PD参数包含:

[0856] (13) 血压

[0857] • 血压的相对于基线的最大变化($CFB_{\text{最大}}$)

[0858] • 血压的到 $CFB_{\text{最大}}$ 的时间

[0859] 在适当的情况下可以评估其它PD端点。

[0860] 用于评价的标准:安全性

[0861] 安全性端点包含:

- [0862] (14) AE (类型、发生率和严重程度) ;
- [0863] (15) 生命体征 (血压、呼吸速率、心率、氧饱和度和口腔温度) ;
- [0864] (16) 12导联心电图 (心电图; 心率以及PR、QRS、QT和QTc间期) ;
- [0865] (17) 临床实验室测试;
- [0866] (18) 哥伦比亚自杀严重程度评定量表 (C-SSRS) ;
- [0867] (19) 临床医师施用的分离状态量表 (CADSS) ;
- [0868] (20) 身体检查; 以及
- [0869] (21) 鼻腔检查。

[0870] 终止标准

[0871] 在完成前自愿撤回同意或中止 (例如, 由于不良事件) 研究的任何受试者被视为退出研究。在以下情形中的任何情形下受试者可以中止研究:

- [0872] (1) 发生如由研究者或指定人员评估的不可耐受的AE;
- [0873] (2) 由研究者或指定人员评估的在生命体征、心电图、临床实验室或身体检查评估方面临床上显著的异常;
- [0874] (3) 撤回同意;
- [0875] (4) 丢失随访;
- [0876] (5) 行政原因;
- [0877] (6) 赞助商决定;
- [0878] (7) 严重违反方案;
- [0879] (8) 如果在合格的研究者看来这符合受试者的最佳利益;
- [0880] (9) 怀孕;
- [0881] (10) 不遵守研究要求和限制 (例如, 任何研究访视时尿可替宁测试呈阳性, 使用伴随药物); 以及
- [0882] (11) 终止研究。

[0883] 给药文拉法辛或舍曲林之后经历呕吐的受试者可能会退出。在逐案例的基础上进行评估。

[0884] 当如家庭紧急情况、与研究药物无关的暂时性并发疾病 (如感冒) 或可补救的不依从行为等事件阻止受试者参与安排的访视, 但受试者希望继续研究时, 在研究者同意的情况下, 研究场所工作人员可以尝试重新安排访视 (对于研究来说如果可行的话), 并可以将受试者保留在研究中。

[0885] 如果受试者在药物施用之后出于任何原因提前中止参与研究, 则研究者或指定人员必须尽一切努力执行对随访访视安排的评估。在主要研究者同意的情况, 可以在赞助商的决断下添加替代受试者。

[0886] 统计方法

[0887] 治疗群体定义:

- [0888] • 经随机分配的群体: 被随机分配到治疗组之一的所有受试者
- [0889] • 安全性群体: 接受任何研究药物的所有经随机分配的受试者
- [0890] • 药代动力学 (PK) 群体: 安全性群体中接受至少1个剂量的研究药物, 具有可评估的PK数据, 并且没有经历任何方案偏差或者将受试者排除在PK群体之外的其它情况的所有

受试者。

[0891] • 生物利用度群体：安全性群体中完成对至少一个PK参数的所有处理的所有受试者。具有多于3个连续样品丢失或总共多于5个样品丢失的受试者将不包含在生物利用度群体中。

[0892] • 药效动力学 (PD) 群体：安全性群体中具有任何基线后BP测量结果的所有受试者。

[0893] 对安全性评估的分析

[0894] 使用安全性群体完成安全性分析。按治疗组汇总不良事件、导致中止的不良事件和严重不良事件的发生率，从而显示经历至少1次不良事件的受试者的数量和百分比。这些汇总按系统器官类别和使用监管活动医学词典 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA, 22.0版或更高版本) 的首选术语，并且通过最大严重程度和与研究治疗的关系来呈现。

[0895] 按实验室小组、实验室测试、治疗组和访视汇总实验室数据。按治疗组和受试者以列表形式汇总实验室异常。对于每个实验室小组，按治疗组和受试者列出实验室数据。通过对绝对值的处理和相对于基线的变化汇总每个时间点的生命体征 (BP、呼吸频率、心率、氧饱和度)。特别考虑了血压，因为这是氯胺酮安全性中的已知因素。

[0896] 使用描述性统计按治疗和时间点汇总12导联心电图数据 (心室心率以及PR、QRS、QT和QTc间期的绝对值和相对于基线的变化)。计算频率 (数字和百分比) 以按治疗和时间点进行总体评估。

[0897] 按治疗和时间点汇总临床医师施用的分离状态量表 (CADSS)，以得出以下汇总评分：

[0898] • 受试者评定的子量表 (第1项到第19项的总和)

[0899] • 观察者评定的子量表 (第20项到第23项的总和)

[0900] • 总体评分 (第1项到第23项的总和)

[0901] 另外，还列出了对单独CADSS项和汇总评分的应答。

[0902] 哥伦比亚自杀严重程度评定量表 (C-SSRS)。

[0903] 记录与每个受试者的基线身体检查和鼻腔检查相关的任何发现或发现的不存在。如果判断为相对于基线有临床上显著的变化，则给药后注意到的任何异常发现都记录为不良事件。

[0904] 药代动力学分析

[0905] 使用PK群体完成药代动力学描述性统计。使用生物利用度群体以进行推理分析。治疗被定义为第1天氯胺酮60mg、第10天文拉法辛150mg或舍曲林100mg、第11天氯胺酮60mg和第11天文拉法辛150mg或舍曲林100mg。

[0906] 使用对每个治疗和时间点的描述性统计数据汇总氯胺酮、去甲氯胺酮和羟基氯胺酮的血浆浓度数据。使用非房室方法推导出所有分析物的药代动力学参数。对文拉法辛和舍曲林以及其代谢物 (N-去甲基文拉法辛和O-去甲基文拉法辛、N-去甲基舍曲林) 进行了类似分析。

[0907] 按治疗和时间点汇总包含n、平均值、标准偏差 (SD)、变异系数 (CV)、最小值、中值和最大值的描述性统计。按治疗汇总PK参数。生成浓度 (原始和对数转换) 对时间的曲线图。

低于定量限 (BLQ) 的浓度被设置为零以生成汇总统计和平均浓度时间图。

[0908] 对于PK参数的计算,如下处理浓度时间数据:将首次可定量浓度之前的BLQ浓度设置为零;将首次可定量浓度之后的BLQ浓度处理为丢失;并且将相对于给药的给药前采样时间设置为零。将不使用随访访视时收集的PK血液采样进行PK参数计算。对于除 $T_{\text{最大}}$ 、 $t_{1/2}$ 和 λ 外的所有PK参数,按剂量水平计算包含n、平均值、SD、几何平均值、几何CV、最小值、中值和最大值的描述性统计。利用n、最小值、中值、最大值以及四分位值1和3汇总 $T_{\text{最大}}$ 数据。用n、平均值、SD、CV、最小值、中值和最大值汇总 $t_{1/2}$ 和 λ 数据。

[0909] 分析所有受试者的药代动力学谱,即使错过了一些PK采样时间点。PK参数受制于质量控制标准。如果符合质量控制标准,则在分析和模型中使用PK参数。PK的质量控制标准足以消除不可靠的数据。

[0910] 针对单独的氯胺酮以及氯胺酮与文拉法辛和舍曲林的组合进行 $C_{\text{最大}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 CL/F 的比较。在具有和不具有氯胺酮的情况下对文拉法辛和舍曲林进行 $C_{\text{最大}}$ 、 AUC_t 和 CL_{ss} 的比较。使用以参数的对数作为结果的混合效应方差分析 (ANOVA) 模型进行比较。治疗作为固定效应被包含在内,并且受试者作为随机效应被包含在内。

[0911] 使用分子量调整的代谢物与母体的比率计算氯胺酮转化为去甲氯胺酮和羟基氯胺酮的代谢比率。还将评估文拉法辛和舍曲林单独或与氯胺酮组合转化为其对应代谢物,以提供对通过不同途径进行的代谢相互作用的更多见解。

[0912] 药效动力学量度分析

[0913] 使用PD群体进行PD端点的分析。PD端点将包含 $CFB_{\text{最大}}$ 和时间 $CFB_{\text{最大}}$ 。

[0914] 在给药第1天、第10天和第11天,以CFB分析血压变化。使用统计模型来针对每个时间点和相关参数将单独的氯胺酮或文拉法辛/舍曲林的效应与药物组合的效应进行比较。

[0915] 探索了氯胺酮与舍曲林之间以及氯胺酮与文拉法辛之间可能的PD相互作用。通过描述性统计汇总每个时间点的药效动力学数据并以图形方式(在适当的情况下)呈现。使用描述性统计汇总推导的端点。

[0916] 实例3:用于评估施用于患有重度抑郁症的有迫在眉睫的自杀风险的成人的鼻内外消旋氯胺酮的功效、安全性和耐受性的2部分2期研究

[0917] 本实例描述了用于确定鼻内 (IN) 施用的外消旋氯胺酮加SOC在被诊断为患有MDD的有迫在眉睫的自杀风险的成人受试者体内的功效、安全性和耐受性的2期、多中心、2部分研究。

[0918] 研究概述

[0919] 此在被诊断为患有MDD的有迫在眉睫的自杀风险的成人受试者体内进行的2期、多中心、2部分研究将评估鼻内 (IN) 施用的外消旋氯胺酮加SOC的功效、安全性和耐受性。在部分1中,16名受试者将接受开放标签外消旋氯胺酮 (90mg)。所述研究的部分2是双盲的,并且120名受试者将1:1随机分配为接受外消旋氯胺酮 (90mg) 或匹配的安慰剂。

[0920] 研究时间安排与部分1和2的时间安排相同。进入急诊室或医院后,每位受试者将参与1天到2天筛选期、包含将每周2次施用研究药物的SOC的16天治疗期以及2周安全性随访期,研究参与持续总计至多5周。将受试者作为住院患者治疗大约7天(包含筛选),并且假设受试者符合出院准备度标准,则受试者将在第6天出院以作为门诊患者继续试验,条件是这样做是临床适当的。受试者将返回到诊所以接受研究药物并每周2次进行研究评估,直到

第16天为止。将使用多种心理测量量表评估受试者的功效,并且使用临床实验室评估、心电图(ECG)、生命体征和身体检查来评估受试者的安全性。在最后一个剂量的研究药物之后,将继续对受试者的安全性进行监测持续2周,包含在第19天、第22天、第25/26天和第29/30天进行4次亲身安全性随访。

[0921] 在整个研究中,将由安全性审查委员会(Safety Review Committee, SRC)定期审查安全性数据。另外, SRC的成员将确认从住院患者单位出院的准备度。

[0922] 目的:

[0923] 此研究的主要目的是评估外消旋氯胺酮加护理标准(SOC)对患有重度抑郁症(MDD)的有迫在眉睫的自杀风险的成人的抑郁症症状的功效。

[0924] 次要目标是:

[0925] (1) 评估外消旋氯胺酮加SOC对患有MDD的有迫在眉睫的自杀风险的成人的自杀倾向症状的功效;以及

[0926] (2) 评估外消旋氯胺酮加SOC在患有MDD的有迫在眉睫的自杀风险的成人体的安全性和耐受性。

[0927] 探索性目标是评估希恩自杀倾向追踪量表(S-STS)有临床意义的变化量度(CMCM)的心理测量量表。

[0928] 受试者的数量

[0929] 部分1:计划了16个受试者。部分2:计划了大约120名经随机分配的受试者,包含每组60名受试者。

[0930] 纳入标准:

[0931] 受试者必须符合以下要求中的所有要求才能进入研究:

[0932] (1) 受试者能够说、读和理解英语和/或研究成员的语言以充分理解研究的性质,以提供书面知情同意书,并且以允许完成所有研究评估。

[0933] (2) 知情同意时受试者的年龄为18岁到65岁。

[0934] (3) 如果其从同意时起变得性活跃并在最后一个剂量的研究药物之后持续3个月,则性活跃的男性受试者必须同意放弃性活动或愿意使用医学上可接受的避孕。

[0935] (4) 有生育能力的女性受试者在筛选时必须进行阴性血清妊娠试验,并且一定不能进行母乳喂养或哺乳。如果其从同意时起性活跃并且在最后一个剂量的研究药物之后持续1个月,则女性必须愿意放弃性活动或使用医学上可接受的避孕。

[0936] (5) 基于精神病学摄入并且由简明国际神经访谈7.02版自杀倾向病症(MINI)确认,受试者符合《精神疾病诊断与统计手册第五版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5)》当前MDD的诊断标准(单极,无精神病特征),其中症状存在至少4周。

[0937] (6) 在第1天给药前受试者的蒙哥马利阿斯伯格抑郁症配给量表(MADRS)总体评分 ≥ 28 。

[0938] (7) 受试者在MADRS的第10项上的评分为5或6。

[0939] (8) 在研究者看来,受试者由于显著的自杀风险需要精神病住院治疗,其S-STS CMCM总体评分 ≥ 15 ,并且其S-STS CMCM临床医师对受试者在此时(p12顶部)的自杀尝试或通过自杀死亡的风险的判断的评分为6-9(包含6和9)。

[0940] (9) 在研究者看来,受试者具有有意图的当前自杀意念,这在筛选和基线时通过MINI自杀倾向模块,特别是问题B3上的与当前症状相关的阳性应答,以及问题B10或B11上的与在过去24小时内的症状相关的阳性应答确认。

[0941] (10) 在研究者看来,如果迫在眉睫的自杀倾向是基于诱发事件(即,导致受试者的当前自杀倾向开始或恶化的可明确鉴定的情境压力源),则主动自杀倾向必须存在>72小时。

[0942] (11) 受试者有先前自杀尝试的病史,如C-SSRS上通过至少一次实际尝试的病史确认的,或者如果尝试被中断或中止,则在研究者看来被判断为在意图上严重。

[0943] (12) 作为SOC治疗的一部分,受试者同意自愿住院持续大约7天(筛选到第6天)的推荐时间段,并且完全理解如果有临床指征(即他/她在第6天出院不安全)则住院治疗的持续时间可能会更长。

[0944] (13) 受试者愿意并且能够在研究者的决断下采取规定的非研究性抗抑郁药疗法持续至少研究的持续时间。

[0945] (14) 受试者愿意并且能够从筛选到最后一次研究访视(第29/30天)维持其它现有治疗并避免使用酒精和消遣性药物以及方案禁止的特定疗法。急性酒精中毒的受试者不应进行筛选(但清醒时可以进行筛选);疑似中毒的受试者可以通过BAC或呼气测醉器确认。

[0946] (15) 受试者能够完成研究药物的IN施用。

[0947] 排除标准

[0948] 以下标准中的任何标准的存在都将受试者排除在研究之外:

[0949] (1) 患有既往COVID疾病的持续后遗症的受试者,或记录有在筛选的1个月内有COVID感染或有表明近期COVID感染的症状的受试者。

[0950] (2) 受试者被诊断为终生具有双相障碍、具有精神病特征的任何情绪障碍、精神分裂症或其它精神病、强迫症或反社会人格障碍,如通过MINI确认的。(注意,患有创伤后应激障碍和广泛性焦虑症(GAD)/恐慌症的受试者不一定被排除在外,条件是MDD是最突出的诊断。)

[0951] (3) 在研究者看来,根据抗抑郁药(具有或不具有佐剂和/或电痉挛疗法[ECT])的>4次充分治疗试验,受试者患有慢性难治性抗治疗性抑郁症,如通过ATRQ确认的。

[0952] (4) 在研究者看来,受试者当前诊断为边缘型人格障碍,或者,如果受试者在过去5年内不符合边缘型人格障碍的全部诊断标准,则受试者具有复发性非自杀自我伤害或自我残害行为的病史。

[0953] (5) 受试者此时(S-STS CMCM p12的顶部)在S-STS CMCM临床医师对受试者的自杀尝试或通过自杀死亡的风险的判断上的评分为10。

[0954] (6) 受试者被诊断为患有智力障碍、包含痴呆在内的神经认知障碍或者有中度或重度创伤性脑损伤的病史。轻度创伤性脑损伤不一定是排除性的,条件是研究者认为当前症状不会干扰安全性和/或有效性评估的实施或解释。

[0955] (7) 受试者有任何临床上显著的血液学、肝脏、呼吸、肾脏、神经、已知阳性人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、胃肠道病症或可能会混淆在研究中进行的安全性评估的结果的其它疾病的病史。

[0956] (8) 受试者有癫痫的病史(儿童热性惊厥除外)。

- [0957] (9) 在筛选时受试者的身体质量指数 (BMI) >40或<18。
- [0958] (10) 受试者患有已知不受控制的高血压或根据研究者的判断应在筛选或基线时将受试者排除在外的血压 (BP) (BP可以根据现场的标准操作程序[SOP]重复)。
- [0959] (11) 受试者具有心血管疾病、晚期动脉硬化、结构性心脏异常、心肌病、严重心律失常、冠状动脉疾病、先天性心脏病、缺血性心脏病、心功能不全、室上性和心室性心律紊乱、长QT综合征 (即, QTcF>450毫秒) 以及相关危险因素 (即低钾血症、长QT综合征的家族病史)、晕厥、心脏传导问题 (例如, 临床上显著的心脏阻断)、包含晕厥和前晕厥的运动相关的心脏事件、临床上显著的心动过缓或其它严重心脏问题的已知病史或目前发现了前述病症。
- [0960] (12) 受试者具有突然心脏死或室性心律失常的已知家族病史。
- [0961] (13) 受试者在筛选或基线时进行的12导联ECG上具有任何临床上显著的异常, 如严重的心律失常、心脏传导问题或被视为潜在安全性问题的其它异常。
- [0962] (14) 受试者患有并发性或急性疾病、残疾或可能会混淆在研究中进行的安全性评估的结果的病状 (例如, 发作性睡病)。
- [0963] (15) 受试者患有可能干扰IN氯胺酮的吸收的任何医疗病状 (例如, 鼻息肉、临床上显著的中隔偏曲[矫正或持续]或鼻子的其它身体异常)。
- [0964] (16) 受试者在筛选前6个月内符合DSM-5中度或重度物质使用障碍标准, 或者在研究者看来, 有退出物质使用 (例如, 阿片类或酒精依赖性) 的风险, 或者有氯胺酮、苯环利定、麦角酸二乙胺或4-亚甲基二氧基-甲基安非他命致幻剂相关的使用障碍的终生病史。尼古丁使用障碍是允许的。
- [0965] (17) 受试者在筛选时对苯环利定 (PCP)、可卡因或安非他命 (包含安非他命、甲基安非他命[mAMP]和3,4亚甲基二氧基-甲基安非他命[MDMA]) 的尿液测试呈阳性。
- [0966] (18) 受试者在筛选时的乙型肝炎、丙型肝炎或HIV结果呈阳性。
- [0967] (19) 受试者有使用氯胺酮或艾氯胺酮进行任何精神病治疗的任何病史。
- [0968] (20) 受试者已知或疑似对研究产品、密切相关的化合物或任何成分具有不耐受性或过敏。
- [0969] (21) 在研究者看来, 受试者具有任何临床上显著的实验室异常, 包含表明临床上显著的血液、肝胆或肾脏疾病的异常。
- [0970] (22) 受试者在第一剂量的研究药物之前30天内接受了研究产品, 包含疫苗。
- [0971] (23) 受试者先前已参加当前研究。可以在研究医学监测者的批准下对先前进行筛选但在当前研究中未随机分配的受试者进行重新筛选。
- [0972] (24) 受试者不符合或不愿意遵守与违禁药物和限制药物相关的要求, 以及参与之前所需的清除时间段。违禁药物包含但不限于单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs)、阿片类或对阿片类受体具有活性的药物、精神兴奋剂、拉莫三嗪、N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体调节剂、镁或可能会混淆研究中进行的安全性评估的结果的任何药物。在筛选的2周内接受过这些违禁药物中的任何禁用药物的受试者被排除在研究之外。在首次给药的1周内直到最后一次给药之后至少1天, 不允许强效CYP 3A4抑制剂。在首次给药的30天内直到最后一次给药之后至少1天, 不允许强效CYP 3A4诱导剂。筛选之前3个月内最近中止了锂或钙通道阻滞剂的受试者也被排除在外。

[0973] (25) 受试者是赞助商、临床研究组织的雇员或与本研究直接相关的研究场所人员或其直系家庭成员,所述直系家庭成员被定义为配偶、父母、子女或兄弟姐妹,无论是亲生的还是合法收养的。

[0974] (26) 受试者有未决法律指控或处于缓刑期。

[0975] (27) 在研究者看来,受试者被视为出于任何原因不适于或不太可能遵守研究方案。

[0976] (28) 受试者在法律上无行为能力,在过去一年非自愿住院或者有可能干扰研究评估的进行或解释的另一种重大心理健康问题、身体问题或生活情况。

[0977] 伴随治疗

[0978] 在研究期间,所有受试者都需要SOC,所述研究应包含基于证据/经验的研究者的决断的抗抑郁药选项。另外,允许受试者参与SOC心理疗法,包含行为疗法。苯二氮卓类(相当于 $\leq 6\text{mg}$ /天的劳拉西泮的剂量)药物可以根据需要在有限的基础上服用,如方案限制药物部分中所定义的,但可能永远不会在研究药物给药和评估之前24小时内服用。允许短效非苯二氮卓类催眠药(例如唑吡坦(zolpidem)、扎来普隆(zaleplon))。

[0979] 用于评价的标准:

[0980] 主要功效端点:

[0981] 主要功效端点将是初始剂量之后24小时MADRS总体评分相对于基线的变化。

[0982] 次要功效端点:

[0983] 次要端点将是24小时以及第16天时以下相对于基线的变化:

[0984] (1) S-STs总体评分

[0985] (2) 第16天时的MADRS总体评分(仅第16天)

[0986] (3) SI/B的严重程度临床总体印象(CGI) (CGIS-SI/B) 和SI/B的临床总体印象变化(CGIC-SI/B)

[0987] (4) SI/B的严重程度患者总体印象(PGI) (PGIS-SI/B) 和SI/B的患者总体印象变化(PGIC-SI/B)

[0988] (5) S-STs自杀冲动、想法和行为的临床医师评定的总体严重程度

[0989] (6) S-STs受试者此时的自杀尝试或通过自杀死亡的风险的临床医师判断

[0990] (7) S-STs对受试者在接下来7天进行自杀尝试或者通过自杀死亡的可能性(风险)的临床医师判断

[0991] (8) S-STs受试者评定的自杀冲动、想法和行为的总体严重程度

[0992] (9) S-STs受试者评定的需要治疗的评分

[0993] (10) MADRS第10项应答速率(应答 ≤ 3)

[0994] (11) MADRS应答(总体评分 $\geq$ 从基线的50%降低)

[0995] (12) MADRS缓解(总体评分 ≤ 12)

[0996] 探索性端点:

[0997] 探索性端点是通过S-STs CMCM分析有效性、可靠性和检测变化的能力。

[0998] 安全性端点:

[0999] 将通过以下评估IN外消旋氯胺酮的安全性和耐受性:

[1000] (1) 治疗出现的不良事件(TEAE)的频率和严重程度

[1001] (2) 新的或不断恶化的有临床意义的实验室异常、生命体征异常、ECG异常或身体检查异常的频率

[1002] (3) 临床医师施用的分离状态量表 (CADSS)

[1003] (4) 改进的警觉/镇静观察者评估 (MOAA/S) 量表

[1004] (5) 哥伦比亚自杀严重程度评定量表 (C-SSRS)

[1005] 统计方法

[1006] 将为部分1和部分2的结果准备单独汇总。将使用描述性统计来汇总部分1的结果。对于部分2数据的分析,将使用包含作为协变量的基线MADRS总体评分、作为固定效应和随机受试者效应的治疗的ANCOVA模型对主要功效端点,即初始剂量之后24小时MADRS总体评分相对于基线的变化进行分析。将使用MADRS第10项作为协变量进行敏感性分析。将在方案中和/或统计分析计划 (SAP) 中描述统计分析的另外的细节,包含次要功效、安全性和敏感性分析。

[1007] 样品大小测定

[1008] 在部分1中,计划的样品大小为16名受试者,并且所述样品大小被视为足以提供对功效端点的可变性的有意义评估,所述功效端点可以用于计划未来的试验。

[1009] 在部分2中,在假设效应大小为0.50、2侧显著性水平为0.10并且假设退出率大约为15%的情况下计算计划的样品大小。基于这些假设,将需要60名受试者以随机分配到每个治疗组以实现80%功效。此计算中使用的治疗差异和标准偏差基于先前氯胺酮研究的结果和临床判断。

[1010] 研究和治疗持续时间

[1011] 研究时间段的顺序和最大持续时间将如下:

[1012] • 1天到2天筛选期

[1013] • 16天治疗期

[1014] • 2周安全性随访期

[1015] 因此,每个受试者的最大研究持续时间为大约5周。

[1016] 将推荐所有受试者进行随访之后的研究;这包含没有资格进行研究的受试者、中止参与的受试者以及完成研究的那些受试者。

[1017] 结果

[1018] 此研究目前在进行中。来自两个受试者的前八天(总共16天)的数据在以下和图13A-24中进行了描述。

[1019] 基于受试者1和2的分别35和38的给药前MADRS评分,两名受试者进入对严重重度抑郁症(MDD)的试验。35和以上的评分被视为严重,并且18-34的评分表示中度MDD。

[1020] 在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者1的MADRS总体评分从基线评分35降低到8。类似地,在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者2的MADRS总体评分从基线评分38降低到15。因此,基于MADRS总体评分,两名受试者都表现出极其快速的临床上显著的(>50%减少)应答,从严重的MDD到仅在24小时内缓解。鼻内外消旋氯胺酮还通过下一次给药递送持续应答,并且在第4天接受第二剂量之后,症状进一步减少,其中受试者2在第8天的MADRS总体评分为16,仅高于缓解评分。参见图13A-13B。

[1021] 在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者1的MADRS第10项(自杀倾向)(范围

0-6) 评分从基线评分5降低到0。施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,MADRS第10项评分也从给药前的基线评分5降低到0。因此,两名受试者也表现出快速、临床上显著的应答(符合MADRS第10项应答的定义;评分<3),所述应答持续到下一次给药。参见图19A-19B。

[1022] 在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者1的CGIS-SI/B(范围1-5)评分从基线4降低到1(“根本没有自杀”),之后保持在1。在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者2的CGIS-SI/B评分从基线4降低到2(“轻度自杀”),并且在第3天进一步降低到1。因此,两个受试者都表现出显著的临床改善。参见图14A-14B。

[1023] 在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者1的S-STS CMCM评分(范围0-52)从18降低到零。在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者2的S-STS CMCM评分从22降低到3。与先前的结果一致,两名受试者都表现出快速且有临床意义的改善。参见图15A-15B。

[1024] 在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者1的PGIS-SI/B评分(范围1-5)从基线3降低到1(“不存在”),并且受试者2的PGIS-SI/B评分从4降低到1,并且两名受试者之后保持在PGIS-SI/B评分1。这证明了快速的临床改善。参见图16A-16B。

[1025] 在施用鼻内外消旋氯胺酮之后4小时,受试者1的CGIC-SI/B评分(范围1-7)为1,并且在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者2的CGIC-SI/B评分为1,并且两名受试者之后保持在CGIC-SI/B评分1。参见图17。

[1026] 在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者1的PGIC-SI/B评分(范围1-5)从2下降到1,并且之后保持在PGIC-SI/B评分1。在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者2的PGIC-SI/B评分从3下降到2,并且在第3天进一步降低到1。参见图18。

[1027] 在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者1的S-STS CMCM评分(范围0-9)从基线7降低到3。在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者2的S-STS CMCM评分从7降低到3。这些评分在第8天降低到2;受试者1在第9天保持在2,而受试者2的评分在第9天为零。与先前的结果一致,两名受试者都表现出快速且有临床意义的改善。参见图20A-20B。

[1028] 在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者1的S-STS CMCM“在接下来7天内自杀的风险”评分(范围1-10)从5降低到2。在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时,受试者2的S-STS CMCM“在接下来7天内自杀的风险”评分从基线7降低到1。评分在第4天保持在1,并且在第8天进一步降低到0。与先前的结果一致,两名受试者都表现出快速且有临床意义的改善。参见图21A-21B。

[1029] 受试者1的C-SSRS自杀意念评分(“是”或“否”)在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时从基线“是”改善为“否”,并且受试者2的C-SSRS自杀意念评分在施用鼻内外消旋氯胺酮之后24小时从基线是改善为否。在整个研究的其余部分,两名受试者的C-SSRS自杀意念和自杀行为评分仍然为“否”。参见图24。

[1030] CADSS量表测量分离,即氯胺酮的众所周知的不良事件。事实上,Spravato®(鼻内(S)-氯胺酮)标签承载了对分离风险的黑框警告,在所述警告中给药之后必须对患者进行监测持续至少2小时。所述标签还表明,施用了(S)-氯胺酮的患者中的某些61%-69%在CADSS评估上出现了分离性变化(在56mg或84mg剂量下)。

[1031] 相反,鼻内外消旋氯胺酮出人意料地提供了较少的分离,如图23所示。在施用鼻内外消旋氯胺酮之后40分钟,受试者1在CADSS量表上评分从未超过零(无分离),并且受试者2评分为2,这不符合分离的临床阈值(评分>4)。受试者2在施用后1小时在CADSS量表上评分

为零。因此,任一受试者都没有表现出临床相关的分离。

[1032] MOAA/S量表为患者的镇静的量度。由于48-61%的受试者在56mg或84mg剂量下出现镇静,因此鼻内(S)-氯胺酮也承载对镇静风险的黑框警告(必须在给药后对患者进行监测持续至少2小时)。给药前,受试者1的MOAA/S评分为5,所述评分在施用鼻内外消旋氯胺酮之后15分钟降低到4,但在30分钟时为5。在整个试验中,受试者2保持在MOAA/S评分5。因此,与鼻内(S)-氯胺酮相比,施用了鼻内外消旋氯胺酮的受试者在足以提供快速且临床上显著的治疗的剂量下出乎意料地表现出几乎无镇静。参见图22。

[1033] 初步数据表明,鼻内外消旋氯胺酮快速、显著且持续改善抑郁症和自杀倾向,没有有意义的镇静或分离。在第16天没有预期的效应损失(即,持续效应),也没有鼻内施用鼻内外消旋氯胺酮的安全性和耐受性的任何变化。

[1034] 本公开中引用的参考文献中的每个参考文献的内容通过引用以其整体在此并入。

[1035] 已经描述了本公开的多个实施例。然而,应当理解,在不偏离本公开的精神和范围的情况下,可做出各种改变。因此,其它实施例在以下权利要求的范围内。

分析物	参数 (单位)	外消旋氯胺酮30 mg IN, 第1天							
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何 平均值	几何 CV%
氯胺酮	AUC_{0-4} (小时*纳克/毫升)	12	130.66	42.73	71.83	119.16	203.62	124.65	32.71
	$AUC_{0-\infty}$ (小时*纳克/毫升)	12	141.5	43.57	86.31	131.74	215.22	135.75	30.5
	C_{max} (纳克/毫升)	12	42.79	15.82	17.86	40.24	82.05	40.26	38.32
	Cl/F (升/小时)	12	229.9	65.85	139.39	227.72	347.6	220.99	30.5
	V_d/F (升)	12	1346.52	362.2	619.69	1381.46	2066.45	1296.83	30.64
分析物	参数 (单位)	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值	
氯胺酮	$t_{1/2}$ (小时)	12	4.37	1.85	42.4	-	2.88	3.43	7.91
	λ_z (小时)	12	0.1808	0.0582	32.1747	-	0.0876	0.2028	0.2403
分析物	参数 (单位)	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3		
氯胺酮	T_{max} (小时)	12	-	0.453	1.069	0.507	0.463	0.798	-

图1A

分析物	参数 (单位)	外消旋氯胺酮75 mg IN, 第1天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
氯胺酮	AUC_{0-4} (小时*纳克/毫升)	12	353.64	71.97	244.27	343.48	484.06	346.89 20.82
	$AUC_{0-\infty}$ (小时*纳克/毫升)	12	371	74.16	256.48	356.49	508.38	364.17 20.46
	C_{max} (纳克/毫升)	12	89.88	24.96	42.18	95.24	133	86.31 31.8
	Cl/F (升/小时)	12	209.88	43.04	147.53	210.44	292.43	205.95 20.46
	V_d/F (升)	12	1949.57	503.34	1276.59	1992.01	2856.06	1890.12 26.58
分析物	参数 (单位)	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
氯胺酮	$t_{1/2}$ (小时)	12	6.39	0.67	10.53	-	5.61	6.32 7.93
	λ_z (1/小时)	12	0.1095	0.0108	9.8883	-	0.0874	0.1098 0.1235
分析物	参数 (单位)	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
氯胺酮	T_{max} (小时)	12	-	0.482	1.57	0.805	0.671	0.819 -

图1B

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮90 mg IN, 第1天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
氯胺酮	AUC_{0-4} (小时*纳克/毫升)	12	431.26	132.44	225.05	438.76	658.96	411.49 33.72
	$AUC_{0-\infty}$ (小时*纳克/毫升)	11	434.54	127.81	232.94	461.26	661.41	416.34 32.28
	C_{max} (纳克/毫升)	12	115.01	44.24	68.89	101.45	207.05	107.75 38.75
	Cl/F (升/小时)	11	226.53	75.99	136.07	195.12	386.37	216.17 32.28
	V_d/F (升)	11	1874.63	703.79	915.59	1690.2	3253.33	1762.02 38.2
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
氯胺酮	$t_{1/2}$ (小时)	11	6.06	2.01	33.17	-	2.5	8.1
	λ_z (小时)	11	0.1352	0.0715	52.9232	-	0.0856	0.2768
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
氯胺酮	T_{max} (小时)	12	-	0.456	1.058	0.798	1.031	-

图1C

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮30 mg IN，第4天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
氯胺酮	AUC ₀₋₄ （小时*纳克/毫升）	11	142.01	72.64	81.97	119.54	334.85	129.99 43.16
	AUC _{0-无穷大} （小时*纳克/毫升）	11	153.27	74.31	93.28	130.67	349.73	141.38 41.25
	C _{最大} （纳克/毫升）	11	43.46	25.07	22.46	31.82	97.72	38.72 49.77
	Cl/F（升/小时）	11	225.92	74.91	85.78	229.58	321.62	212.2 41.25
	V _d /F（升）	11	1136.99	336.69	672.56	1161.74	1672.84	1089.84 31.85
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	中值	最小值	最大值
氯胺酮	t _{1/2} （小时）	11	3.66	1.01	27.61	-	2.65	3.51 6.33
	λ _e （/小时）	11	0.1994	0.0421	21.1283	-	0.1096	0.1976 0.2617
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
氯胺酮	T _{最大} （小时）	11	-	0.457	1.074	0.796	0.467	1.031 -

图2A

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮75 mg IN，第4天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
氯胺酮	AUC ₀₋₄ （小时*纳克/毫升）	11	360.79	66.68	273.63	352.27	491.87	355.35 18.39
	AUC _{0-无穷大} （小时*纳克/毫升）	11	377.91	68.35	287.79	364.18	516.74	372.47 17.9
	C _{最大} （纳克/毫升）	11	94.07	25.58	50.96	98.92	131.82	90.62 30.17
	Cl/F（升/小时）	11	204.23	35.66	145.14	205.94	260.6	201.36 17.9
	V _d /F（升）	11	1831.88	490.58	1310.56	1753.1	2929.72	1778.71 25.28
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
氯胺酮	t _{1/2} （小时）	11	6.18	0.95	15.44	-	5.04	6.16 8.65
	λ ₂ （/小时）	11	0.1142	0.0153	13.3946	-	0.0801	0.1126 0.1376
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
氯胺酮	T _{最大} （小时）	11	-	0.454	1.048	0.799	0.463	0.826 -

图2B

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮90 mg IN，第4天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
氯胺酮	AUC ₀₋₄ （小时*纳克/毫升）	12	362.86	82.8	224.97	365.98	510.78	353.81 24.22
	AUC _{0-无穷大} （小时*纳克/毫升）	12	382.93	92.55	234.97	383.21	554.33	372.36 25.47
	C _{最大} （纳克/毫升）	12	96.3	22.41	66.77	93.57	150.05	94.11 22.4
	Cl/F（升/小时）	12	248.93	64.9	162.36	234.86	383.03	241.7 25.47
	V _d /F（升）	12	2052.17	726.37	1148.75	1858.59	3755.69	1943.63 35.31
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	中值	最小值	最大值
氯胺酮	t _{1/2} （小时）	12	5.96	1.94	32.62	-	2.45	6.66 8.1
	λ _z （/小时）	12	0.1362	0.0698	51.1992	-	0.0831	0.1041 0.2768
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
氯胺酮	T _{最大} （小时）	12	-	0.456	1.533	0.803	0.468	0.93 -

图2C

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮30 mg IN，第8天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
氯胺酮	AUC_{0-4} （小时*纳克/毫升）	10	150.29	55.01	101.03	145.96	296.68	143.61 30.53
	$AUC_{0-无穷大}$ （小时*纳克/毫升）	10	160.46	55.21	105.34	159.49	305.43	153.93 29.41
	$C_{最大}$ （纳克/毫升）	10	42.95	12.85	25.21	40.9	70.24	41.31 30.01
	Cl/F（升/小时）	10	201.58	50.96	98.22	188.12	284.79	194.9 29.41
	V_d/F （升）	10	1215.59	566.59	704.84	958.75	2271.55	1119.6 42.69
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	中值	最小值	中值 最大值
氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	10	4.38	2.17	49.69	-	2.58	3.42 8.27
	λ_z （/小时）	10	0.188	0.0692	36.7908	-	0.0838	0.2034 0.2692
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
氯胺酮	$T_{最大}$ （小时）	10	-	0.453	1.964	0.631	0.463	1.029 -

图3A

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮75 mg IN，第8天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
氯胺酮	AUC ₀₋₄ （小时*纳克/毫升）	11	359.21	77.45	268.99	352.21	522.83	352.07 21.03
	AUC _{0-无穷大} （小时*纳克/毫升）	11	375.98	79.39	289.09	369.17	548.27	368.86 20.46
	C _{最大} （纳克/毫升）	11	101.74	30.33	48.87	97.21	151.79	97.26 33.51
	Cl/F（升/小时）	11	207.04	40.21	136.8	203.16	259.44	203.33 20.46
	V _d /F（升）	11	1714.83	457.34	1253.34	1533.67	2616.63	1663.71 25.81
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
氯胺酮	t _{1/2} （小时）	11	5.8	1.27	21.86	-	3.35	6.06 8.45
	λ _z （/小时）	11	0.1254	0.0318	25.4019	-	0.082	0.1144 0.207
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
氯胺酮	T _{最大} （小时）	11	-	0.451	1.966	0.803	1.034	-

图3B

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮90 mg IN，第8天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
氯胺酮	AUC ₀₋₄ （小时*纳克/毫升）	12	382.85	94.82	243.04	378.03	594.03	372.38 25.03
	AUC _{0-无穷大} （小时*纳克/毫升）	12	405.4	105.39	254.58	403.17	657.92	393.65 25.62
	C _{最大} （纳克/毫升）	12	113.22	41.89	51.81	111.42	191.72	105.81 41.04
	Cl/F（升/小时）	12	235.32	59.19	136.79	223.26	353.52	228.63 25.62
	V _d /F（升）	12	1890.32	767.91	957.38	1643.55	3374.55	1760.23 40.54
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
氯胺酮	t _{1/2} （小时）	12	5.72	2.07	36.2	-	2.68	6.12 8.47
	λ _z （/小时）	12	0.1407	0.0621	44.1486	-	0.0819	0.1133 0.259
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
氯胺酮	T _{最大} （小时）	12	-	0.457	1.975	0.639	0.477	1.035 -

图3C

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮30 mg IN，第1天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
去甲氯胺酮	AUC ₀₋₄ （小时*纳克/毫升）	12	430.29	98.68	258.13	444.95	595.1	419.31 24.59
	AUC _{0-无穷大} （小时*纳克/毫升）	12	481.36	114.82	266.15	479.21	675.33	467.63 26.36
	C _{最大} （纳克/毫升）	12	74.08	21.72	43.45	71.04	109.22	71.16 30.48
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
去甲氯胺酮	t _{1/2} （小时）	12	7.68	1.53	19.89	5.1	7.66	11.09
	λ _z （/小时）	12	0.0937	0.0191	20.3552	0.0625	0.0905	0.136
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
去甲氯胺酮	T _{最大} （小时）	12	-	1.02	2.968	1.493	1.042	1.758 -

图4A

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮75 mg IN，第1天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
去甲氯胺酮	AUC ₀₋₄ （小时*纳克/毫升）	12	1139.94	271.22	698.77	1075.34	1606.09	1110.26 24.53
	AUC _{0-无穷大} （小时*纳克/毫升）	12	1279.47	319.04	742.88	1193.89	1874.83	1242.82 25.86
	C _{最大} （纳克/毫升）	12	166.74	40.21	79.02	162.77	236.56	161.49 28.49
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
去甲氯胺酮	t _{1/2} （小时）	12	7.57	1.16	15.36	-	5.71	7.65 9.17
	λ _z （/小时）	12	0.0938	0.0155	16.536	-	0.0756	0.0906 0.1214
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
去甲氯胺酮	T _{最大} （小时）	12	-	0.821	5.99	2.466	1.955	3.468 -

图4B

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮90 mg IN, 第1天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
去甲氯胺酮	AUC_{0-4} （小时*纳克/毫升）	12	1414.51	314.81	899.58	1390.35	2063.12	1382.95 22.54
	$AUC_{0-无穷大}$ （小时*纳克/毫升）	12	1606.36	411.89	926.51	1611.16	2380.41	1557.04 26.91
	$C_{最大}$ （纳克/毫升）	12	224.61	59.36	149.89	214.18	363.43	218.05 25.49
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
去甲氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	12	7.64	2.16	28.3	-	4.99	7.49 12.42
	λ_z （/小时）	12	0.0973	0.0263	27.0644	-	0.0558	0.0925 0.1389
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
去甲氯胺酮	$T_{最大}$ （小时）	12	-	0.811	3.982	1.802	3.465	-

图4C

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮30 mg IN，第4天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
去甲氯胺酮	AUC ₀₋₄ （小时*纳克/毫升）	11	493	100.82	335.16	470.9	704.27	484 20.25
	AUC _{0-无穷大} （小时*纳克/毫升）	11	550.6	133.9	345.91	534.33	851.44	536.68 23.93
	C _{最大} （纳克/毫升）	11	78.19	20.2	50.33	77.11	117.48	75.84 26.55
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	中值	最小值	最大值
去甲氯胺酮	t _{1/2} （小时）	11	7.37	1.37	18.6	-	5.1	9.87
	λ _z （/小时）	11	0.0972	0.019	19.5667	-	0.0703	0.1358
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	中值	最小值	最大值
去甲氯胺酮	T _{最大} （小时）	11	-	0.799	2.956	1.464	1.054	1.945 -

图5A

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮75 mg IN，第4天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
去甲氯胺酮	AUC_{0-4} （小时*纳克/毫升）	11	1252.32	266.55	813.9	1185.38	1603.73	1225.66 22.31
	$AUC_{0-\infty}$ （小时*纳克/毫升）	11	1416.35	306	956.15	1306.91	1801.15	1385.8 22.34
	C_{max} （纳克/毫升）	11	181.87	50.55	129.13	156.92	275.5	176.23 26.04
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
去甲氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	11	7.82	1.35	17.33	-	5.6	10.2
	λ_z （/小时）	11	0.0912	0.0161	17.6688	-	0.068	0.1238
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
去甲氯胺酮	T_{max} （小时）	11	-	1.039	3.974	1.96	1.515	2.959 -

图5B

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮90 mg IN，第4天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
去甲氯胺酮	AUC_{0-4} （小时*纳克/毫升）	12	1432.56	322.05	1105.21	1315.43	2032.22	21.14
	$AUC_{0-\infty}$ （小时*纳克/毫升）	12	1606.19	398.26	1144.01	1477.93	2358.23	23.64
	C_{max} （纳克/毫升）	12	223.53	51.72	153.62	210.52	328.86	22.68
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
去甲氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	12	7.38	1.6	21.63	-	4.99	9.77
	λ_z （/小时）	12	0.0984	0.0231	23.4925	-	0.0709	0.139
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
去甲氯胺酮	T_{max} （小时）	12	-	1.496	3.985	1.948	1.518	2.955
								-

图5C

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮30 mg IN，第8天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
去甲氯胺酮	AUC _{0-8h} （小时*纳克/毫升）	10	540.73	63.79	447.13	529.59	640.84	537.36 11.83
	AUC _{0-5h} （小时*纳克/毫升）	10	604.42	75.97	501.94	589.1	730.21	600.16 12.57
	C _{max} （纳克/毫升）	10	84.23	22.63	60.95	78.1	130.58	81.77 25.55
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
去甲氯胺酮	t _{1/2} （小时）	10	7.62	0.98	12.9	-	5.67	7.67 8.79
	λ _z （/小时）	10	0.0925	0.0134	14.4624	-	0.0789	0.0903 0.1223
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
去甲氯胺酮	T _{max} （小时）	10	-	0.77	2.948	1.277	0.995	1.964 -

图6A

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮75 mg IN，第8天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
去甲氯胺酮	AUC_{0-8} （小时*纳克/毫升）	11	1353.04	296.74	837.89	1464.65	1762.41	1321.13 23.78
	$AUC_{0-无穷大}$ （小时*纳克/毫升）	11	1543	337.72	967.79	1556.23	2049.78	1507.97 23.13
	$C_{最大}$ （纳克/毫升）	11	195.99	38.55	124.6	201	250.66	192.22 21.48
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
去甲氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	11	7.63	1.46	19.18	-	5.27	7.65 9.86
	λ_z （/小时）	11	0.0942	0.02	21.2093	-	0.0703	0.0906 0.1316
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
去甲氯胺酮	$T_{最大}$ （小时）	11	-	1.126	2.966	1.954	1.534	1.967 -

图6B

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮90 mg IN，第8天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
去甲氯胺酮	AUC_{0-4} （小时*纳克/毫升）	12	1525.79	321.87	1148.56	1465.32	2159.52	1497.08 20.24
	$AUC_{0-无穷大}$ （小时*纳克/毫升）	12	1741.54	411.15	1185.03	1707.91	2466.86	1698.69 23.55
	$C_{最大}$ （纳克/毫升）	12	226.67	47.57	165.98	215.83	332.19	222.39 20.35
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
去甲氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	12	7.46	1.81	24.3	-	5.03	7.66 11.13
	λ_z （/小时）	12	0.098	0.0236	24.1146	-	0.0623	0.0908 0.1379
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	最大值	中值	Q1	Q3
去甲氯胺酮	$T_{最大}$ （小时）	12	-	0.833	3.984	1.543	1.514	2.473 -

图6C

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮30 mg IN，第1天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
羟基去甲氯胺酮	AUC_{0-4} （小时*纳克/毫升）	12	530.42	131.13	301.86	513.65	771.9	26.5
	$AUC_{0-无穷大}$ （小时*纳克/毫升）	12	689.17	196.21	405.08	673.9	1066.8	29.63
	$C_{最大}$ （纳克/毫升）	12	41.81	12.92	19.89	40.73	71.91	32.17
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
羟基去甲氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	12	10.67	2.19	20.49	-	5.93	13.24
	λ_z （/小时）	12	0.0684	0.0188	27.5138	-	0.0524	0.1169
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
羟基去甲氯胺酮	$T_{最大}$ （小时）	12	-	1.961	4	2.973	1.981	3.969 -

图7A

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮75 mg IN，第1天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
羟基去甲氯胺酮	AUC_{0-4} （小时*纳克/毫升）	12	1240.73	316.14	833.31	1207.45	1665.37	1202.77 26.79
	$AUC_{0-\infty}$ （小时*纳克/毫升）	12	1682	445.65	1105.86	1724	2362.18	1626.96 27.68
	C_{max} （纳克/毫升）	12	89.36	28.07	52.79	83.71	145.3	85.44 32.09
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
羟基去甲氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	12	11.44	2.58	22.57	-	8.56	10.67 17.92
	λ_z （/小时）	12	0.063	0.0123	19.5036	-	0.0387	0.065 0.081
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
羟基去甲氯胺酮	T_{max} （小时）	12	-	2.946	7.982	3.971	2.998	5.99 -

图7B

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮90 mg IN，第1天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
羟基去甲氯胺酮	AUC_{0-4} （小时*纳克/毫升）	12	1978.45	471.48	1331.48	1831.16	2842.61	23.46
	AUC_{0-5} （小时*纳克/毫升）	12	2628.39	580.6	1815.8	2715.17	3668.03	22.62
	C_{max} （纳克/毫升）	12	151.87	48.76	76.55	140.1	233.13	33.78
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	中值	最小值	最大值
羟基去甲氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	12	11.05	3.15	28.51	-	6.91	15.7
	λ_z （/小时）	12	0.0673	0.0181	26.8883	-	0.0441	0.1003
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
羟基去甲氯胺酮	T_{max} （小时）	12	-	0.811	7.973	3.956	2.962	4.98 -

图7C

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮30 mg IN，第4天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
羟基去甲氯胺酮	AUC ₀₋₄ （小时*纳克/毫升）	11	524.62	165.38	311.65	474.82	778.65	501.56 32.25
		11	704.71	242.31	398.88	702.53	1149.11	667.11 36.19
	AUC _{0-无穷大} （小时*纳克/毫升）	11	40.72	17.23	22.48	34.96	81.58	37.97 39.4
羟基去甲氯胺酮	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
	t _{1/2} （小时）	11	11.44	2.74	23.94	-	6.33	11.12 14.99
	λ _z （/小时）	11	0.0645	0.019	29.4037	-	0.0463	0.0623 0.1095
羟基去甲氯胺酮	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
	T _{最大} （小时）	11	-	1.551	3.99	2.959	2.947	3.964 -

图8A

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮75 mg IN，第4天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
羟基去甲氯胺酮	AUC_{0-4} （小时*纳克/毫升）	11	1314.05	268.67	942.32	1369.35	1684.18	1287.63 21.75
	$AUC_{0-无穷大}$ （小时*纳克/毫升）	11	1814.08	338.04	1299.52	1746.14	2349.09	1784.92 19.21
	$C_{最大}$ （纳克/毫升）	11	95.68	24.89	54.42	96.43	132.02	92.47 28.77
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
羟基去甲氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	11	12.24	3.67	29.95	-	8.35	11.44 22.26
	λ_z （/小时）	11	0.06	0.0132	21.9713	-	0.0311	0.0606 0.083
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
羟基去甲氯胺酮	$T_{最大}$ （小时）	11	-	2.946	5.982	3.945	2.947	3.971 -

图8B

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮90 mg IN，第4天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
羟基去甲氯胺酮	AUC_{0-4} （小时*纳克/毫升）	12	1947.96	532.94	1188.89	1886.4	3033.65	1883.73 27.49
	$AUC_{0-无穷大}$ （小时*纳克/毫升）	12	2545.05	641.47	1770.61	2340.73	3668.86	2473.23 25.29
	$C_{最大}$ （纳克/毫升）	12	154.08	54.71	71.73	149.58	254.76	145 38.45
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	中值	最小值	最大值
羟基去甲氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	12	10.78	2.64	24.5	-	7.84	15.17
	λ_z （/小时）	12	0.0677	0.0155	22.8751	-	0.0457	0.0884
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
羟基去甲氯胺酮	$T_{最大}$ （小时）	12	-	2.941	5.978	3.953	2.971	3.983 -

图8C

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮30 mg IN，第8天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
羟基去甲氯胺酮	AUC_{0-4} （小时*纳克/毫升）	10	497.63	174.77	305.35	468.96	806.33	472.1 34.85
	$AUC_{0-无穷大}$ （小时*纳克/毫升）	10	669.74	244.12	378.23	679.66	1075.82	629.81 38.67
	$C_{最大}$ （纳克/毫升）	10	36.51	11.6	22.43	34.85	57.25	34.98 31.23
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
羟基去甲氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	10	11.41	2.4	21.06	-	8.23	11 16.6
	λ_z （/小时）	10	0.063	0.0123	19.4417	-	0.0417	0.0631 0.0842
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
羟基去甲氯胺酮	$T_{最大}$ （小时）	10	-	1.023	4.049	3.95	2.95	3.959 -

图9A

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮75 mg IN，第8天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
羟基去甲氯胺酮	AUC ₀₋₄ （小时*纳克/毫升）	11	1264.63	338.58	663.15	1278.43	1853.57	1219.24 30
	AUC _{0-无穷大} （小时*纳克/毫升）	11	1767.83	354.53	1192.95	1894.53	2305.7	1733.57 21.36
	C _{最大} （纳克/毫升）	11	94.11	23.15	57.91	91.2	133.99	91.4 26.28
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	最小值	中值	最大值
羟基去甲氯胺酮	t _{1/2} （小时）	11	11.95	3.4	28.43	-	9.13	11.23 20.51
	λ _z （/小时）	11	0.0613	0.0133	21.6639	-	0.0338	0.0617 0.0759
分析物	参数（单位）	N	最小值	最大值	中值	Q1	Q3	
羟基去甲氯胺酮	T _{最大} （小时）	11	-	1.963	3.975	2.966	2.951	3.971 -

图9B

分析物	参数（单位）	外消旋氯胺酮90 mg IN，第8天						
		N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	几何平均值 几何CV%
羟基去甲氯胺酮	AUC_{0-4} （小时*纳克/毫升）	12	1868.21	384.62	1084.85	1882.49	2478.69	1828.12 22.75
	$AUC_{0-无穷大}$ （小时*纳克/毫升）	12	2432.59	492.85	1694.08	2446.31	3247.7	2386.27 20.84
	$C_{最大}$ （纳克/毫升）	12	153.28	52.99	66.69	154.48	248.77	144.17 39.29
	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	中值	最小值	最大值
羟基去甲氯胺酮	$t_{1/2}$ （小时）	12	10.03	2.79	27.78	-	6.42	9.48 15.55
	λ_z （/小时）	12	0.0738	0.0191	25.8744	-	0.0446	0.0732 0.108
分析物	参数（单位）	N	平均值	SD	CV	中值	最小值	最大值
	$T_{最大}$ （小时）	12	-	1.948	5.991	3.956	3.451	3.989 -

图9C

第1天	外消旋氯胺酮60 mg IN + 安慰剂IV					氯胺酮IV 0.3 mg/kg (相当于60 mg IN的剂量) + 安慰剂IN				
参数 (单位)	N	几何平均值	SD	最小值	最大值	N	几何平均值	SD	最小值	最大值
AUC ₀₋₄ (小时*纳克/毫升)	12	271.15	91.91	127.92	449.82	12	319.48	43.91	244.99	371.32
AUC _{0-无穷大} (小时*纳克/毫升)	12	284.96	93.6	142.56	468.36	12	334.89	46.32	257.56	400.9
C _{最大} (纳克/毫升)	12	69.02	23.8	49.78	127.1	12	134.31	35.91	93.99	206.84
Cl/F (升/小时)	12	210.55	78.02	128.11	420.87	12	71.51	11.49	55.15	89.11
V _d (升)	12	1415.11	430.47	832.66	2208.16	12	509.68	158.17	257.19	802.41
F _{绝对值} (%)	12	33.96	8	18.9	46.02		-	-	-	-
	N	平均值	SD	最小值	最大值	N	平均值	SD	最小值	最大值
t _{1/2} (小时)	12	4.84	1.29	2.59	6.49	12	5.2	1.61	2.56	8.02
λ _z (1/小时)	12	0.1559	0.0541	0.1069	0.2676	12	0.1489	0.0577	0.0864	0.2707
	N	中值	最小值	最大值		N	中值	最小值	最大值	
T _{最大} (小时)	12	0.679	0.361	1.544	-	12	0.254	0.126	0.378	-

图10A

第4天	外消旋氯胺酮60 mg IN + 安慰剂IV	氯胺酮IV 0.3 mg/kg (相当于60 mg IN的剂量) + 安慰剂IN
参数 (单位)	N 几何平均值 SD 最小值 最大值	N 几何平均值 SD 最小值 最大值
AUC ₀₋₄ (小时*纳克/毫升)	11 279.04 64.7 196.13 397.24	12 302.49 49.39 209.02 392.31
AUC _{0-无穷大} (小时*纳克/毫升)	11 292.39 65.72 205.25 407.95	12 316.69 51.96 219.78 406.95
C _{max} (纳克/毫升)	11 74.68 14.46 56.59 99.79	12 107.22 33.77 68.31 184.73
Cl/F (升/小时)	11 205.21 47.31 147.08 292.33	12 75.62 11.64 56.47 104.42
V _d /F (升)	11 1445.64 556.74 837.58 2587.67	12 522.82 155.92 279.97 751.74
F _{绝对值} (%)	12 36.77 6.4 28.56 52.97	- - - -
参数 (单位)	N 平均值 SD 最小值 最大值	N 平均值 SD 最小值 最大值
t _{1/2} (小时)	11 5.08 1.35 2.62 6.33	12 5.06 1.57 2.49 7.11
λ _z (1/小时)	11 0.1491 0.0538 0.1095 0.2647	12 0.1546 0.0639 0.0974 0.2783
参数 (单位)	N 中值 最小值 最大值	N 中值 最小值 最大值
T _{max} (小时)	11 0.674 0.593 0.732 -	12 0.358 0.124 0.371 -

图10B

第8天	外消旋氯胺酮60 mg IN + 安慰剂IV	氯胺酮IV 0.3 mg/kg (相当于60 mg IN的剂量) + 安慰剂IN				
参数 (单位)	N	几何平均值	SD	最小值	最大值	
AUC ₀₋₄ (小时*纳克/毫升)	11	280.19	64.54	184.63	410.68	
AUC _{0-无穷大} (小时*纳克/毫升)	11	293.55	64.6	192.54	419.61	
C _{最大} (纳克/毫升)	11	68.73	16	50.27	93.69	
Cl/F (升/小时)	11	204.39	49.55	142.99	311.63	
V _d (升)	11	1443.57	497.26	777.08	2463.35	
F _{绝对值} (%)	11	35.4	4.81	25.6	42.05	
	N	平均值	SD	最小值	最大值	
t _{1/2} (小时)	11	5.05	1.24	2.74	6.79	
λ _z (/小时)	11	0.147	0.0457	0.1022	0.253	
	N	中值	最小值	最大值		
T _{最大} (小时)	11	0.68	0.364	1.561	-	
	N	平均值	SD	最小值	最大值	
	12	5	1.74	2.69	7.32	
	12	0.1596	0.0669	0.0947	0.2577	
	N	中值	最小值	最大值		
	12	0.145	0.12	0.364	-	

图10C

第1天	外消旋氯胺酮60 mg IN + 安慰剂IV 分析物：去甲氯胺酮					氯胺酮IV 0.3 mg/kg（相当于60 mg IN的剂 量）+ 安慰剂IN 分析物：去甲氯胺酮				
参数 (单位)	N	几何平均值	SD	最小值	最大值	N	几何平均值	SD	最小值	最大值
AUC ₀₋₄ (小 时*纳克/毫升)	12	916.10	324.6	512.57	1387.63	12	450.56	120.69	260.24	669.09
AUC _{0-无穷大} (小 时*纳克/毫升)	12	1016.76	356.96	571.31	1568.07	12	527.63	165.05	278.20	819.97
C _{最大} (纳克/毫升)	12	127.26	39.28	77.45	200.80	12	48.85	11.53	33.71	70.09
F _{绝对值} (%)	12	76.91	15.08	54.06	105.17	-	-	-	-	-
	N	平均值	SD	最小值	最大值	N	平均值	SD	最小值	最大值
t _{1/2} (小时)	12	6.80	0.97	5.30	7.88	12	8.48	1.71	6.01	11.32
λ _z (/小时)	12	0.1042	0.0166	0.0879	0.1309	12	0.0851	0.0182	0.0613	0.1153
	N	中值	最小值	最大值		N	中值	最小值	最大值	
T _{最大} (小时)	12	1.560	1.509	2.841	-	12	1.510	0.609	2.853	-

图11A

第4天	外消旋氯胺酮60 mg IN + 安慰剂IV 分析物：去甲氯胺酮					氯胺酮IV 0.3 mg/kg（相当于60 mg IN的剂 量）+ 安慰剂IN 分析物：去甲氯胺酮				
参数 （单位）	N	几何平均值	SD	最小值	最大值	N	几何平均值	SD	最小值	最大值
AUC ₀₋₄ （小 时*纳克/毫升）	11	1044.26	252.75	744.00	1601.85	12	472.00	115.66	255.75	678.76
AUC _{0-无穷大} （小 时*纳克/毫升）	11	1165.75	284.80	804.87	1769.65	12	568.49	154.71	275.01	832.04
C _{最大} （纳克/毫升）	11	144.52	30.80	114.49	228.13	12	46.50	16.44	26.51	83.01
F _{绝对值} （%）	11	84.07	12.64	67.21	111.94	-	-	-	-	-
	N	平均值	SD	最小值	最大值	N	平均值	SD	最小值	最大值
t _{1/2} （小时）	11	7.13	0.96	5.54	8.18	12	9.19	2.01	6.07	12.51
λ _z （/小时）	11	0.0989	0.0145	0.0847	0.1252	12	0.0792	0.0192	0.0554	0.1142
	N	中值	最小值	最大值		N	中值	最小值	最大值	
T _{最大} （小时）	11	1.548	0.696	3.936	-	12	1.110	0.603	2.856	-

图11B

第8天	外消旋氯胺酮60 mg IN + 安慰剂IV 分析物：去甲氯胺酮					氯胺酮IV 0.3 mg/kg（相当于60 mg IN的剂 量）+ 安慰剂IN 分析物：去甲氯胺酮				
参数 (单位)	N	几何平均值	SD	最小值	最大值	N	几何平均值	SD	最小值	最大值
AUC ₀₋₄ (小时*纳克/毫升)	11	1048.16	305.24	605.48	1595.10	12	520.04	104.28	327.28	690.36
AUC _{0-无穷大} (小时*纳克/毫升)	11	1173.89	334.12	688.74	1769.16	12	632.68	139.02	352.78	887.65
C _{最大} (纳克/毫升)	11	141.00	23.96	94.57	186.75	12	47.43	9.52	35.30	64.51
F _{绝对值} (%)	11	75.17	9.92	63.38	88.63	-	-	-	-	-
	N	平均值	SD	最小值	最大值	N	平均值	SD	最小值	最大值
t _{1/2} (小时)	11	7.20	0.90	5.75	8.40	12	9.49	2.37	6.27	14.11
λ _z (/小时)	11	0.0977	0.0127	0.0825	0.1206	12	0.0774	0.0198	0.0491	0.1106
	N	中值	最小值	最大值		N	中值	最小值	最大值	
T _{最大} (小时)	11	1.538	0.707	2.860	-	12	1.119	0.593	2.848	-

图11C

第1天	外消旋氯胺酮60 mg IN + 安慰剂IV 分析物：羟基去甲氯胺酮					氯胺酮IV 0.3 mg/kg (相当于60 mg IN的剂 量) + 安慰剂IN 分析物：羟基去甲氯胺酮				
参数 (单位)	N	几何平均值	SD	最小值	最大值	N	几何平均值	SD	最小值	最大值
AUC ₀₋₄ (小时*纳克/毫升)	12	894.11	205.64	708.00	1358.57	12	424.24	96.50	278.03	600.00
AUC _{0-无穷大} (小时*纳克/毫升)	12	1182.22	270.01	877.97	1693.91	12	627.53	153.65	405.56	945.67
C _{最大} (纳克/毫升)	12	66.39	17.58	46.58	102.91	12	25.57	7.47	15.91	40.41
F _{绝对值} (%)	12	75.19	17.17	49.24	107.72	-	-	-	-	-
	N	平均值	SD	最小值	最大值	N	平均值	SD	最小值	最大值
t _{1/2} (小时)	12	10.94	2.20	8.17	16.13	12	13.85	3.54	9.27	21.04
λ _z (/小时)	12	0.0655	0.0118	0.0430	0.0848	12	0.0529	0.0124	0.0329	0.0748
	N	中值	最小值	最大值		N	中值	最小值	最大值	
T _{最大} (小时)	12	3.902	1.509	8.028	-	12	3.927	2.817	7.945	-

图12A

第4天	外消旋氯胺酮60 mg IN + 安慰剂IV 分析物：羟基去甲氯胺酮					氯胺酮IV 0.3 mg/kg（相当于60 mg IN的剂 量）+ 安慰剂IN 分析物：羟基去甲氯胺酮				
参数 (单位)	N	几何平均值	SD	最小值	最大值	N	几何平均值	SD	最小值	最大值
AUC ₀₋₄ (小 时*纳克/毫升)	11	940.26	233.03	698.54	1485.54	12	425.86	91.11	279.75	623.66
AUC _{0-无穷大} (小 时*纳克/毫升)	11	1303.53	308.68	941.36	2082.75	12	687.69	157.17	483.85	1045.14
C _{最大} (纳克/毫升)	11	66.90	20.83	41.97	116.18	12	24.80	6.13	15.59	35.40
F _{绝对值} (%)	11	74.57	9.57	60.41	92.00	-	-	-	-	-
	N	平均值	SD	最小值	最大值	N	平均值	SD	最小值	最大值
t _{1/2} (小时)	11	12.20	2.08	9.21	15.94	12	16.30	4.01	9.54	23.32
λ _z (/小时)	11	0.0584	0.0100	0.0435	0.0753	12	0.0453	0.0127	0.0297	0.0727
	N	中值	最小值	最大值		N	中值	最小值	最大值	
T _{最大} (小时)	11	3.911	1.523	3.936	-	12	3.927	2.853	7.951	-

图12B

第8天	外消旋氯胺酮60 mg IN + 安慰剂IV 分析物：羟基去甲氯胺酮					氯胺酮IV 0.3 mg/kg（相当于60 mg IN的剂 量）+ 安慰剂IN 分析物：羟基去甲氯胺酮				
参数 (单位)	N	几何平均值	SD	最小值	最大值	N	几何平均值	SD	最小值	最大值
AUC ₀₋₄ (小 时*纳克/毫升)	11	885.67	191.68	647.79	1236.82	12	414.61	75.15	281.39	509.22
AUC _{0-无穷大} (小 时*纳克/毫升)	11	1239.35	268.20	831.38	1757.25	12	661.42	144.50	438.67	1027.38
C _{最大} (纳克/毫升)	11	64.07	18.60	43.56	107.74	12	25.39	6.61	16.34	35.89
F _{绝对值} (%)	11	73.01	10.13	61.05	89.18	-	-	-	-	-
	N	平均值	SD	最小值	最大值	N	平均值	SD	最小值	最大值
t _{1/2} (小时)	11	12.54	2.05	10.09	16.56	12	15.8	3.77	10.96	22.80
λ _z (/小时)	11	0.0565	0.0086	0.0419	0.0687	12	0.0462	0.0107	0.0304	0.0633
	N	中值	最小值	最大值		N	中值	最小值	最大值	
T _{最大} (小时)	11	3.92	2.845	3.949	-	12	3.927	2.831	8.026	-

图12C

蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评定量表 (MADRS) 总体评分 (范围0-60)											
	第1天			24小时 (第2天)	第3天	第4天*	第5天	第6天	第7天	第8天*	第9天
	基线*	4小时	18								
受试者1	35		18	8 ^{1,2}	12 ^{1,2}	9 ^{1,2}	2 ^{1,2}	2 ^{1,2}	na	7 ^{1,2}	na
受试者2	38		35	15 ²	7 ^{1,2}	13 ²	10 ^{1,2}	11 ^{1,2}	na	16 ²	na
平均值	36.5		26.5	11.5 ^{1,2}	9.5 ^{1,2}	11.0 ^{1,2}	6.0 ^{1,2}	6.5 ^{1,2}	na	11.5 ^{1,2}	na
*给药日											
¹ 符合MADRS缓解的定义; MADRS总体 ≤ 12											
² 符合MADRS应答的定义; MADRS总体 ≤ 基线的50%											
na = 不适用											

图13A

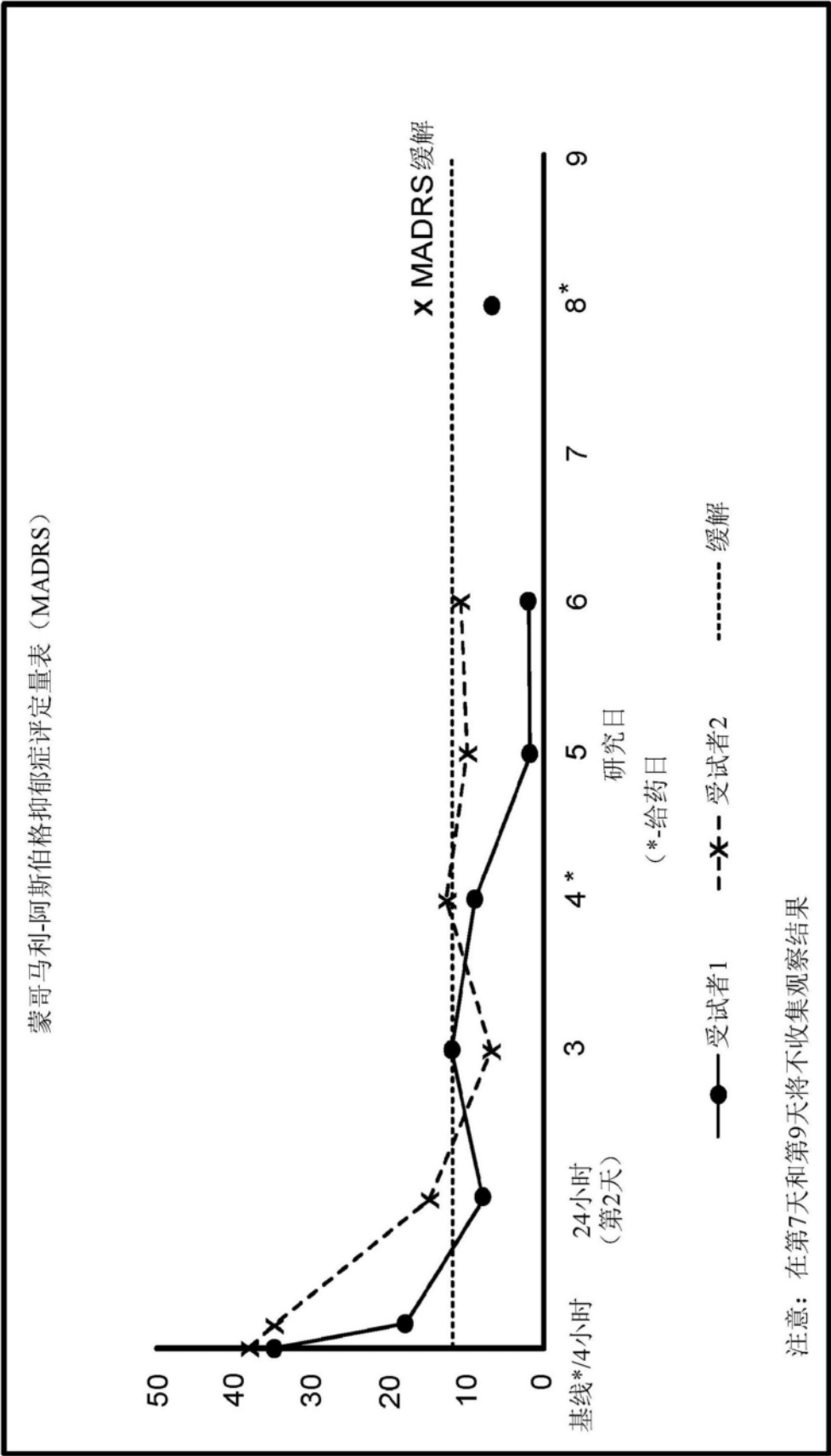


图13B

自杀意念和行为的严重程度临床全局印象（CGIS-SI/B）（范围1-5）											
	第1天			24小时 （第2天）	第3天	第4天*	第5天	第6天	第7天	第8天*	第9天
	基线*	4小时									
受试者1	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
受试者2	4	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1
平均值	4.0	2.5	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
*给药日											
评分范围为1 = 根本没有自杀倾向 到 5 = 最极度的自杀倾向之一											

图14A

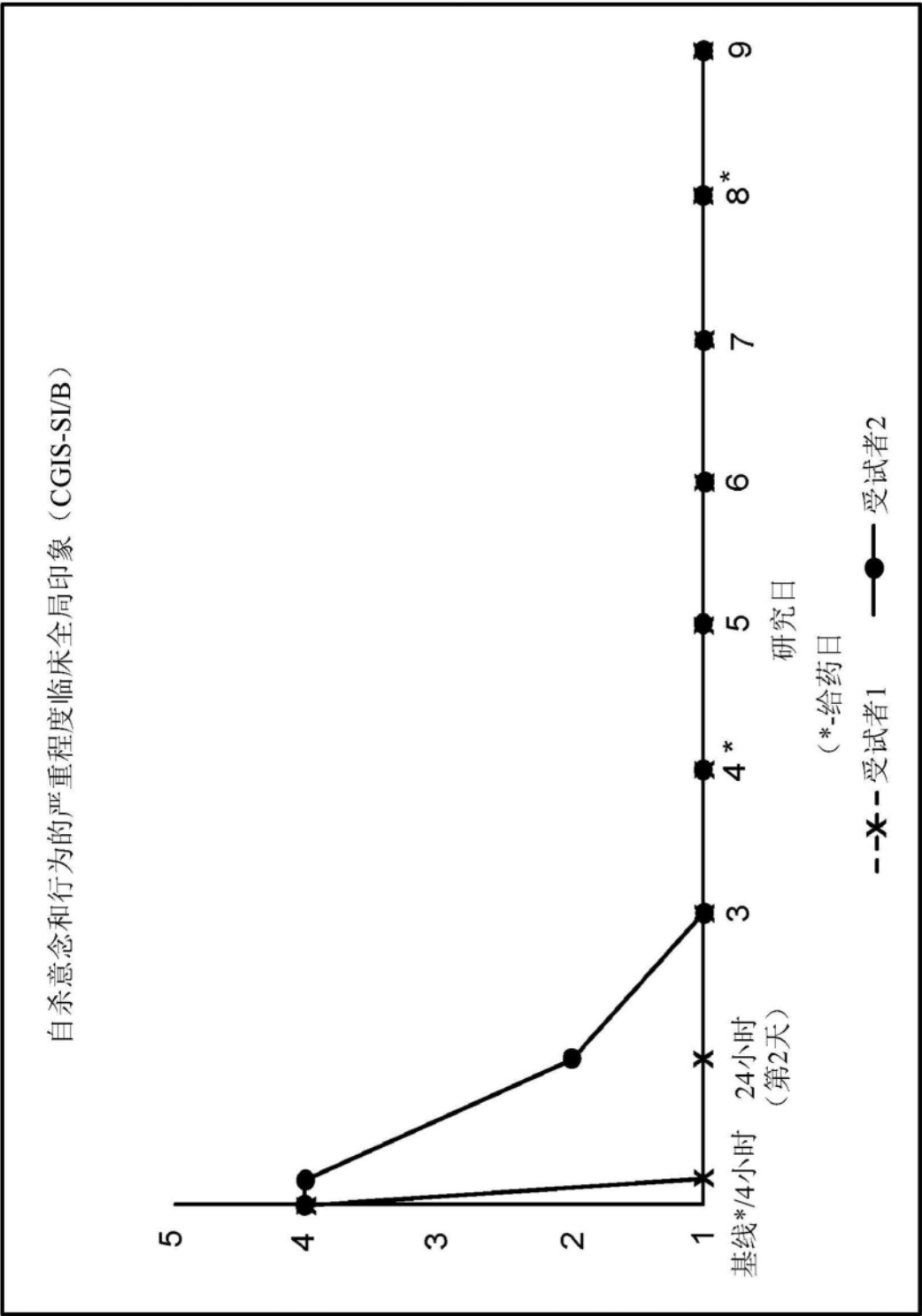


图14B

希恩自杀倾向追踪量表（S-STs）有临床意义的变化量度（CMCM）（范围0-52）											
	第1天			24小时 （第2天）	第3天	第4天*	第5天	第6天	第7天	第8天*	第9天
	基线*	4小时									
受试者1	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
受试者2	22	18	3	0	0	0	0	0	0	0	0
平均值	20.0	9.0	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
*给药日											

图15A

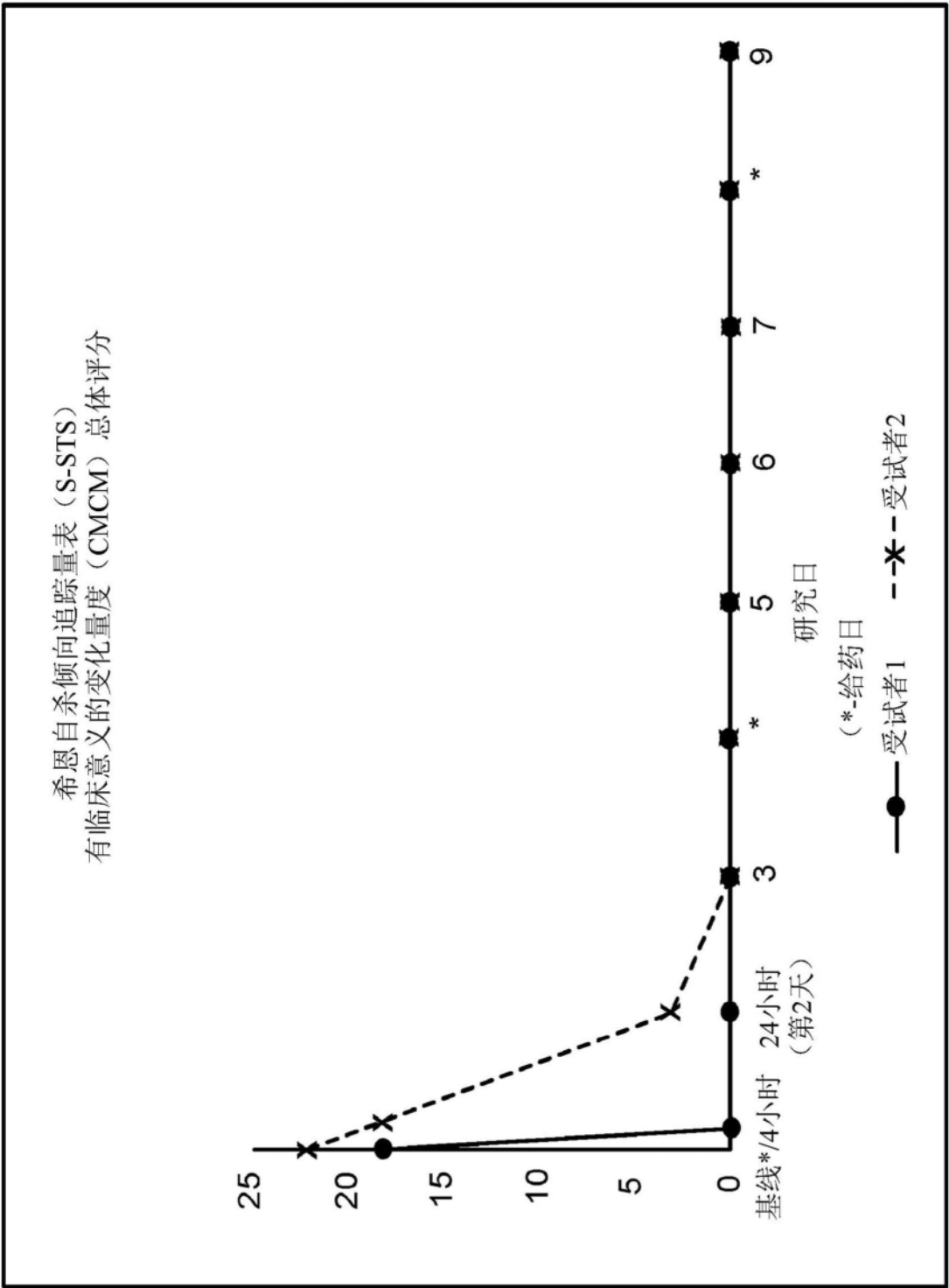


图15B

自杀意念和行为的严重程度患者全局印象 (PGIS-SI/B) (范围1-5)										
	第1天		24小时 (第2天)	第3天	第4天*	第5天	第6天	第7天	第8天*	第9天
	基线*	4小时								
受试者1	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1
受试者2	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1
平均值	3.5	3.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
*给药日										
评分范围为1 = 不存在到5 = 极度严重										

图16A

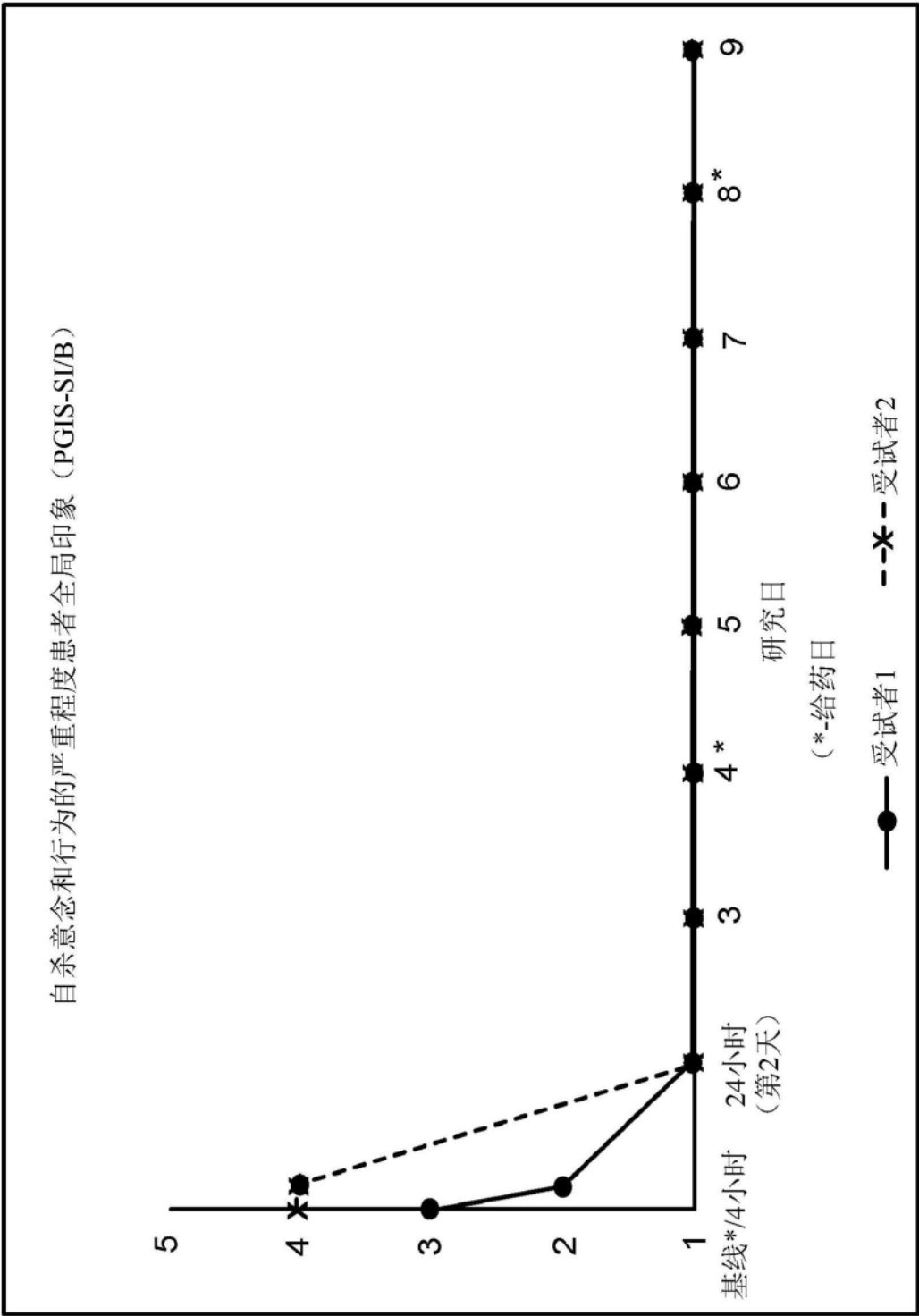


图16B

自杀意念和行为的临床总体印象变化量表（CGIC-SI/B）（范围1-7）											
	第1天			24小时 (第2天)	第3天	第4天*	第5天	第6天	第7天	第8天*	第9天
	基线*	4小时									
受试者1	na	1	1	1	1	1	1	1	1	na	na
受试者2	na	na	1	1	1	1	1	1	1	1	na
平均值	na	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	na
*给药日											
评分范围为1 =很大程度上改进 到 7 =非常差											
na = 不适用											

图17

自杀意念和行为的患者总体印象变化量表 (PGIC-SI/B) (范围1-5)											
	第1天			24小时 (第2天)	第3天	第4天*	第5天	第6天	第7天	第8天*	第9天
	基线*	4小时									
受试者1	na	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
受试者2	na	3	2	1	1	2	1	1	1	1	1
平均值	na	2.5	1.5	1.0	1.0	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
*给药日 评分范围为1 =很大程度上改进 到 7 =非常差 na = 不适用											

图18

蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评定量表 (MADRS) 第10项评分 (范围0-6)											
	第1天		24小时 (第2天)	第3天	第4天*	第5天	第6天	第7天	第8天*	第9天	
	基线*	4小时									
受试者1	5	1	0 ³	0 ³	0 ³	0 ³	0 ³	na	0 ³	na	
受试者2	5	4	0 ³	0 ³	0 ³	0 ³	0 ³	na	0 ³	na	
平均值	5.0	2.5 ³	0.0 ³	0.0 ³	0.0 ³	0.0 ³	0.0 ³	na	0.0 ³	na	
*给药日											
3 符合MADRS第10项应答的定义; 评分 < 3											
na = 不适用											

图19A

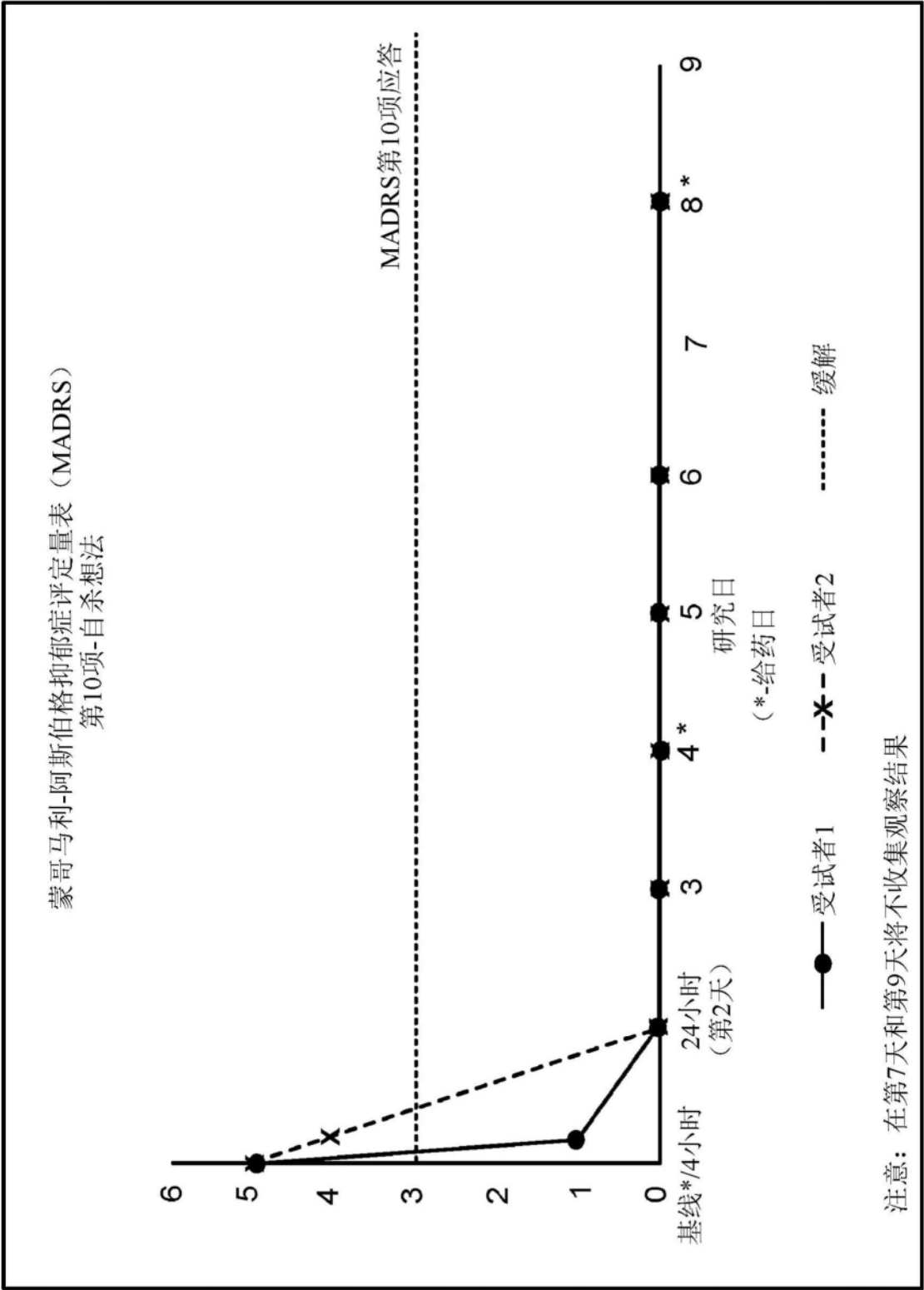


图19B

希恩自杀倾向追踪量表（S-STS）有临床意义的变化量度（CMCM）此时自杀的风险 （范围0-9）											
	第1天			24小时 （第2天）	第3天	第4天*	第5天	第6天	第7天	第8天*	第9天
	基线*	4小时									
受试者1	7	5	3	3	3	4	2	1	2	2	2
受试者2	7	7	3	2	1	1	1	2	2	2	0
平均值	7.0	6.0	3.0	2.5	2.0	2.5	1.5	1.5	2.0	2.0	1.0
*给药日											
评分范围为0 = 无明显风险 到 10 = 严重											

图20A

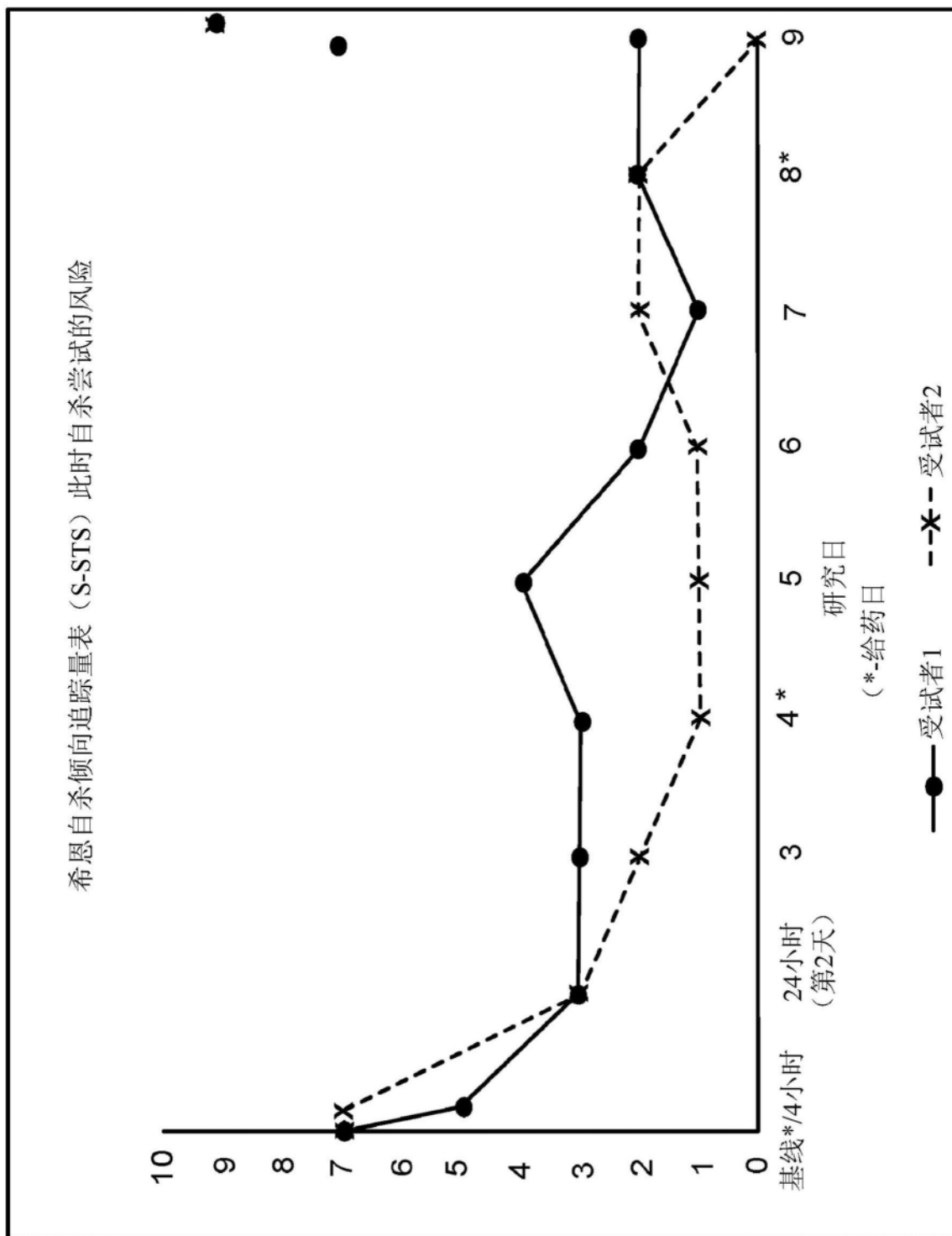


图20B

希恩自杀倾向追踪量表 (S-STS) 有临床意义的变化量度 (CMCM) 在接下来7天内自杀的风险 (范围1-10)											
	第1天			24小时 (第2天)	第3天	第4天*	第5天	第6天	第7天	第8天*	第9天
	基线*	4小时									
受试者1	5	4	2	0	1	1	1	1	0	0	0
受试者2	7	6	1	0	1	0	0	0	0	0	0
平均值	6.0	5.0	1.5	0.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0
*给药日 评分范围为1 = 无明显风险 到 10 = 极度											

图21A

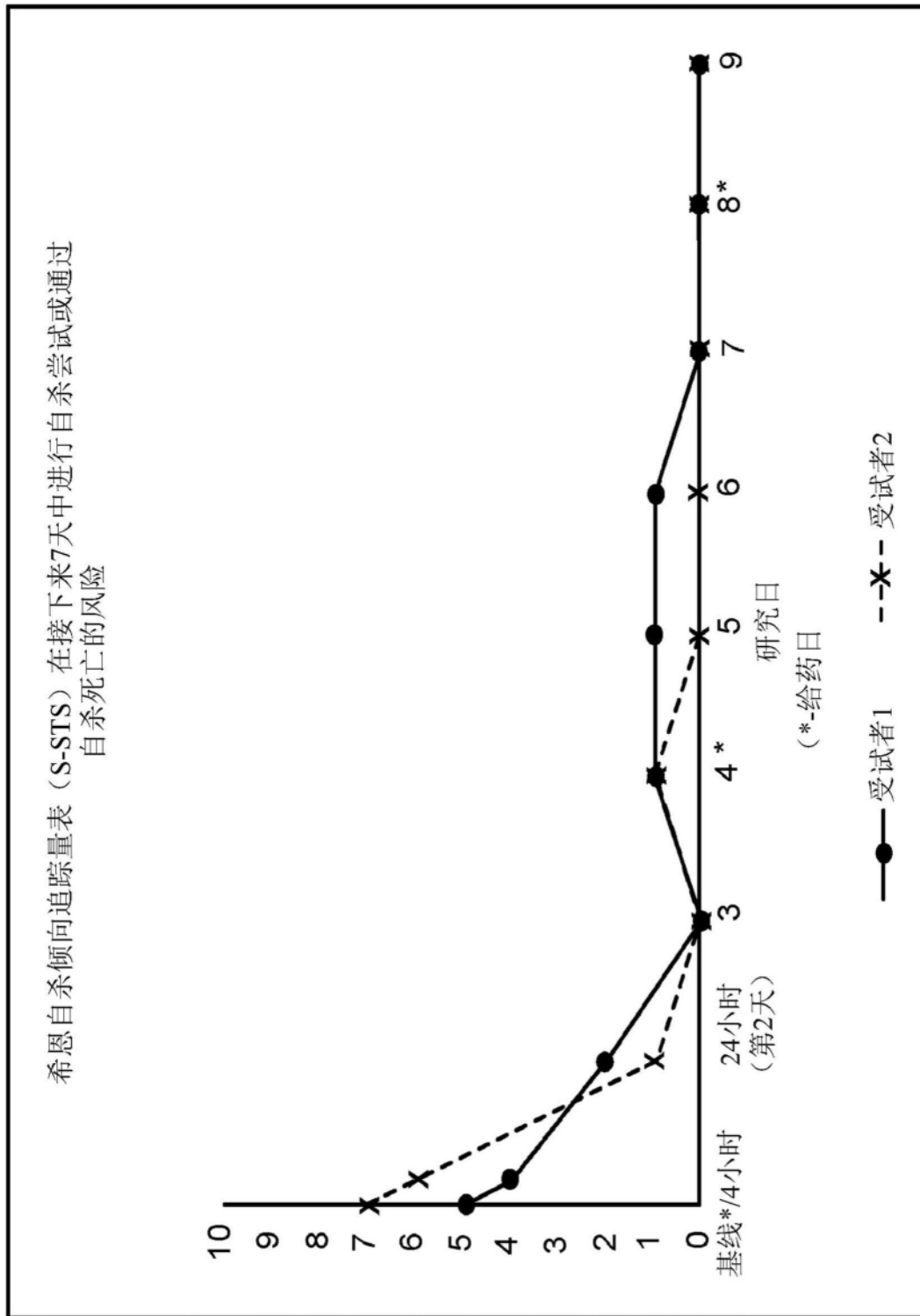


图21B

改进的警觉/镇静观察者评估 (MOAA/S) (范围0-5)													
		相对于给药的时间											
受试者	天	给药前	15分钟	30分钟	45分钟	60分钟	75分钟	90分钟	2小时	4小时	6小时	24小时	
1	1	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	na	
	8	5	5	5	5	5	5	5	5	5	na	na	
2	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	na	
	8	5	5	5	5	5	5	5	5	5	na	na	
评分范围为0 = 对毒性刺激剂无应答 到 5 = 对以正常音调说出的名字迅速做出应答 na = 不适用													

图22

临床医师施用的分离状态量表（CADSS）（范围0-92）										
		相对于给药的时间								
受试者	天	给药前	40分钟	1小时	2小时	4小时	6小时	24小时		
1	1	0	0	0	0	--	0	0		
	4	0	0	0	0	0	0	na		
	8	0	0	0	0	0	na	na		
2	1	0	3	0	0	0	0	0		
	4	0	2	0	0	0	0	Na		
	8	0	0	0	0	0	na	na		
基于23个问题的评分，其中应答范围为0 = 根本没有 到 4 = 极度 na = 不适用										

图23

哥伦比亚亚自杀严重程度评定量表 (C-SSRS)			
受试者	天	自杀意念	自杀行为
1	基线	对于“死亡的愿望”为是 对于“非具体主动自杀想法”为是	对于所有应答为否
	24小时 (第2天)	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	3	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	4	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	5	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	6	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	7	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	8	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	9	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	基线	对于“死亡的愿望”为是 对于“非具体主动自杀想法”为是	对于所有应答为否
2	24小时 (第2天)	对于“死亡的愿望”为是 对于“非具体主动自杀想法”为否	对于所有应答为否
	3	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	4	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	5	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	6	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	7	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	8	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	9	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	基线	对于“死亡的愿望”为是 对于“非具体主动自杀想法”为否	对于所有应答为否
	24小时 (第2天)	对于“死亡的愿望”为是 对于“非具体主动自杀想法”为否	对于所有应答为否
	3	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	4	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	5	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	6	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	7	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	8	对于所有应答为否	对于所有应答为否
	9	对于所有应答为否	对于所有应答为否

图24