



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118284414 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 02

(21) 申请号 202280058839.3

(22) 申请日 2022.07.06

(30) 优先权数据

63/218,535 2021.07.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2022/056229 2022.07.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/281406 EN 2023.01.12

(71) 申请人 M·哈斯莱顿

地址 以色列赖阿南纳

(72) 发明人 M·哈斯莱顿

(74) 专利代理机构 北京聿华联合知识产权代理有限公司 11611

专利代理师 刘华联

(51) Int.Cl.

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 39/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书13页

(54) 发明名称

血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗血清素再摄取抑制剂戒断综合征的方法,所述方法包括施用治疗有效量的龙胆酸艾司西酞普兰。

1. 一种治疗或预防血清素再摄取抑制剂戒断综合征的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的龙胆酸艾司西酞普兰。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中在向有此需要的受试者施用治疗有效量的龙胆酸艾司西酞普兰之前,所述受试者已中止口服施用的SSRI或SNRI的施用。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述口服施用的SSRI选自由以下项组成的组:西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀、舍曲林、氟西汀、氟伏沙明及它们的药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求2所述的方法,其中所述口服施用的SNRI选自由以下项组成的组:度洛西汀、文拉法辛、米那普仑及它们的药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求2至4中任一项所述的方法,其中在中止之前,所述受试者已连续口服施用所述SSRI或SNRI至少六个周的时间段。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述时间段为至少六个月。

7. 根据权利要求5所述的方法,其中所述时间段为至少十二个月。

8. 根据权利要求5所述的方法,其中所述时间段为至少二十四个月。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述龙胆酸艾司西酞普兰为向所述受试者施用的唯一抗抑郁药剂。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其包括向有此需要的受试者施用包含龙胆酸艾司西酞普兰的缓释可注射药物剂型。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述缓释可注射药物剂型是皮下或肌内施用的。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其包括单次剂量的龙胆酸艾司西酞普兰的施用。

13. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其包括多次剂量的龙胆酸艾司西酞普兰的施用。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述剂量彼此间隔至少十四天进行施用。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述剂量彼此间隔至少二十八天进行施用。

16. 根据权利要求13所述的方法,其中多次施用包括不超过五次单独施用龙胆酸艾司西酞普兰。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述多次施用包括不超过三次单独施用龙胆酸艾司西酞普兰。

18. 根据权利要求13至17中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量是相同的。

19. 根据权利要求13至17中任一项所述的方法,其中所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量随着每次施用而减少。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量提供艾司西酞普兰血浆含量随时间的线性降低。

21. 根据权利要求19所述的方法,其中所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量提供艾司西酞普兰血浆含量随时间的双曲线降低。

22. 根据权利要求19所述的方法,其中所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量提供艾司西酞普兰血浆含量随时间的线性降低,随后是双曲线降低。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用不超过600mg的

艾司西酞普兰。

24. 根据权利要求23所述的方法, 其中向所述受试者施用不超过500mg的艾司西酞普兰。

25. 根据权利要求24所述的方法, 其中向所述受试者施用不超过400mg的艾司西酞普兰。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法, 其中所述受试者维持约20ng/ml的艾司西酞普兰稳态血浆含量至少三天。

27. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述受试者维持约20ng/ml的艾司西酞普兰稳态血浆含量至少十四天。

28. 根据权利要求27所述的方法, 其中所述受试者在注射后二十八天维持包括约20ng/ml的稳态血浆艾司西酞普兰含量。

29. 根据权利要求28所述的方法, 其中所述受试者在注射后三十五天维持包括约20ng/ml的稳态血浆艾司西酞普兰含量。

30. 根据权利要求1所述的方法, 其中血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括治疗以下中的任一者: 受试者的相关的一般主诉、呼吸系统症状、心血管症状、胃肠道症状、泌尿生殖系统症状、肌肉骨骼症状、皮肤症状、神经症状或精神症状。

31. 根据权利要求1至30中任一项所述的方法, 其中血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后受试者的症状出现少于六个月。

血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗

背景技术

[0001] 抑郁症是世界范围内的常见疾病,有超过2.5亿患者。在任何给定的年份中,估计十五分之一的成年人会受到这种疾病的影响,并且六分之一的人会在他们生命中的某个时间经历抑郁症。尤其是当长期持续并且具有中度或重度强度时,抑郁症可能会成为严重的健康状况。它可能导致受影响的人遭受巨大痛苦,并且在工作、学校和家庭中表现不佳。最糟糕的是,抑郁症可能引起自杀。每年有近800,000人因自杀而死亡,并且自杀仍然是15至29岁人群的第二大死因。最近的一项研究表明:美国重性抑郁障碍的诊断从1996年的6%增加到2015年的10%以上。同一项研究表明:只有70%的患者接受了任何抗抑郁疗法。

[0002] 二十多年来,最常见的抑郁症的治疗一直是抗抑郁药(诸如血清素再摄取抑制剂)的口服施用。目前估计该药物类别占美国所有抗抑郁药处方的70%与90%之间。

[0003] 抗抑郁药也是欧洲和美国最常开具处方的药物类别之一,其中处方数量和使用持续时间逐年增加。在2000年与2018年之间,英国经历了170%的使用增加,估计2017年英国有超过七百万成年人(占成年人口的16%)被开具了抗抑郁药处方,并且这些患者中一半以上的患者已经服用抗抑郁药超过两年。在美国也可以看到类似的数字,到2014年,在美国的使用已从2002年的人口的8%上升到几乎13%(3700万成年人),其中这些患者中大约一半的患者服用药物至少五年。在英国和美国两个国家,在2005年与2015年之间的十年,抗抑郁药使用的平均持续时间也增加了超过一倍。

[0004] 尽管抑郁症的诊断、被开具抗抑郁药物处方的患者数量和它们使用的持续时间都大幅增加,但据估计,服用药物超过两年的患者中有三分之一患者没有证明继续服用药物是合理的剩余临床适应症。因此,研究人员和政府指定机构两者均建议:处方医生应更多地考虑在至少部分被开具处方的人群中中止抗抑郁疗法的可能性。

[0005] 然而,中止口服血清素再摄取抑制剂疗法与多种临床症状有关。在1997年首次发现血清素再摄取抑制剂戒断综合征包括多种躯体和心理症状,包括恶心、呕吐和痉挛的胃肠道症状,流感样症状和嗜睡的一般躯体症状,过多出汗或潮红,头晕,震颤,甚至认知功能障碍诸如易怒、焦虑、意识错乱和健忘。该综合征的患病率取决于中止的血清素再摄取抑制剂而不同,但据估计,在所有药物中止病例中,平均有一半以上的人会发生。即使不再开具药物处方后,这种综合症也可能持续延长的时期。在一项研究中,87%的人回答说这种综合症已经持续了至少两个月,59%的人至少持续了一年,并且16%的人持续了超过三年。

[0006] 据了解,中止血清素再摄取抑制剂后症状的发生率的变化部分地是由于该类药物中各个药物的药代动力学特征的差异造成的。有几个因素被认为是相关的,包括血浆半衰期短和活性代谢物的存在。尽管如此,即使是控释抗抑郁剂剂型批准的产品专论也警告中止后发展综合征的可能。

[0007] 目前,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗选择仍然有限。重新施用抗抑郁药已被表明可以成功解决大多数症状,但对于想要停止服用药物的患者来说显然不是实际的选择。其他方法包括使患者换用不同的、可能倾向性更低的血清素再摄取抑制剂,或在中止疗法之前尝试过渡到非血清素再摄取抑制剂抗抑郁药。医生常常会尝试逐渐减少抗抑郁药

的剂量。研究已表明,14天以上的逐渐减少是不成功的,并且目前普遍接受的做法是在几个月(通常是四到六个月)的延长的时期内逐渐减少。最近的报告还表明,逐渐减少可能需要剂量的双曲线而不是线性减少。维持患者对他们不再希望服用的药物的依从性仍然是这些治疗方法中的每一种治疗方法的重要问题,并且当它们不再与可用的市售剂量一致时管理剂量减少是此类实际问题,以至于一些研究人员甚至已经建议换用未经调节的复合液体制剂。

[0008] 鉴于潜在的病症和显著的公共卫生要求以减少一般人群中不必要的抗抑郁药处方的量,仍然需要实用且简单的解决方案来减少血清素再摄取抑制剂戒断综合征的患病率、持续时间和严重程度。

发明内容

[0009] 本发明涉及血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗或预防,包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的龙胆酸艾司西酞普兰。

具体实施方式

[0010] 在本公开中,单数形式“一个(a)”,“一个(an)”和“所述(the)”包含复数提及,并且除非上下文另有明确表明,否则对特定数值的提及至少包含那个特定值。因此,例如,提及“化合物”是指本领域技术人员已知的一种或多种此类抗体及其等同物等。如本文所用,术语“多个”意指超过一个。当表达一系列值时,另一个实施方案包含从一个特定值和/或到其它特定值。类似地,当通过使用先行词“约”将值表达为近似值时,应理解,该特定值形成另一实施方案。所有范围都是包含性的且可组合的。

[0011] 在通过使用先行词“约”将值表达为近似值时,应理解,该特定值形成另一个实施方案。如本文所用,“约X”(其中X是数值)优选是指所列举值的 $\pm 10\%$,包括端值。例如,短语“约8”是指7.2至8.8的值,包括端值;作为另一实例,短语“约8%”是指7.2%至8.8%的值,包括端值。如果存在,则所有范围都是包含性的且可组合的。例如,当叙述范围“1至5”时,所叙述的范围应被解释为包括范围“1至4”、“1至3”、“1至2”、“1至2和4至5”、“1至3和5”等。另外,当肯定地提供替代的列表时,此类列表还可以包括可以排除替代中的任何替代的实施方案。例如,当描述“1至5”的范围时,此类描述可以支持排除1、2、3、4或5中的任何一者的情况;因此,“1至5”的叙述可以支持“1和3-5,但不支持2”,或者简单地“其中不包括2”。

[0012] 如本文所用,术语“组分”、“组合物”、“化合物的组合物”、“化合物”、“药物”、“药理学活性剂”、“活性剂”、“治疗性”、“疗法”、“治疗”或“药物”在本文中可互换使用以指一种或多种化合物或物质组合物,当向人类受试者施用时,其通过局部和/或全身作用诱导期望的药理学和/或生理学作用。

[0013] 如上文和整个公开所采用的,术语“有效量”是指在剂量上和必要的时间段内有效以实现关于相关疾患、病症或负面影响的治疗的期望结果的量。应当理解,本发明的组分的有效量将按照患者的不同而变化,这不仅关于所选择的具体化合物、组分或组合物,施用途径以及组分在个体中引起期望结果的能力,还关于诸如疾病状态或要缓解的病症的严重程度、激素含量、年龄、性别、个体的重量、个体的代谢率、患者的生存状态以及所治疗的病理状况的严重程度、特定患者随后遵循的同时药物治疗或特殊饮食的因素,以及本领域技

术人员将认识到的其他因素,其中适当的剂量由主治医师决定。可以调整剂量方案以提供改善的治疗反应。有效量也是指成分的任何毒性或有害作用被治疗上的有益作用超过的量。

[0014] 本发明涉及血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗或预防,包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的龙胆酸艾司西酞普兰。

[0015] 如本文所用,术语“血清素再摄取抑制剂戒断综合征”是指在连续服用至少1个月的口服施用的血清素再摄取抑制剂中止后可能出现的一组症状。

[0016] 诸如Jha (2018) 和Warner (2006) 的已发表的临床文献描述了与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的症状,并且症状可以包括一般主诉、呼吸系统症状、心血管症状、胃肠道症状、泌尿生殖系统症状、肌肉骨骼症状、皮肤症状、神经症状和精神症状。

[0017] 与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的一般主诉包括寒战、乏力、流感样症状、疲劳、嗜睡、发烧、出汗、视力模糊、眼球运动异常、眼睛酸痛、眼睛抽搐、耳鸣、流鼻涕、鼻窦充血、鼻塞和流涎增加。

[0018] 与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的呼吸系统症状主诉包括呼吸短促。

[0019] 与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的心血管症状主诉包括心悸、心动过速以及收缩压和舒张压升高。

[0020] 与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的胃肠道症状主诉包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛、胃痉挛、食欲不振和腹胀。

[0021] 与血清素再摄取抑制剂戒断肌肉骨骼相关的泌尿生殖系统症状主诉包括生殖器过敏和早泄。

[0022] 与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的肌肉骨骼症状包括肌肉酸痛、肌痛、关节痛和肌肉痉挛。

[0023] 与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的皮肤症状包括瘙痒。

[0024] 与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的神经症状包括不平衡(诸如眩晕、头晕、轻度头痛、步态不稳定或共济失调),感觉障碍(诸如对声音异常敏感、电击样感觉、感觉异常、麻木、耳鸣、味觉障碍或脑崩溃),神经肌肉症状(诸如急性肌张力障碍、肌阵挛、震颤、颤抖、帕金森症或静坐不能)以及认知症状(诸如谵妄、健忘症、记忆障碍、迷失方向或精神错乱)。

[0025] 与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的精神症状包括情绪恶化(诸如烦躁、轻躁狂、抑郁、哭泣、流泪、冲动、易怒、激动、攻击性、愤怒发作、情绪波动、注意力不集中、肌肉紧张、自杀或杀人意念),焦虑加剧(诸如紧张、恐慌或广泛性焦虑),睡眠中断(诸如失眠、嗜睡、生动的梦、恶梦或昼夜节律紊乱)以及知觉障碍(诸如人格解体、现实感丧失、入睡前幻觉或不寻常的视觉感觉,诸如几何形状和颜色、听觉或视觉幻觉)。

[0026] 如本文所用,术语“血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗”是指与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的症状或主诉的至少一种不利或负面影响的减轻或减少。

[0027] 在本发明的一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗是指以下中的任一者的至少一种不利或负面影响的减轻或减少:与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的一般主诉、呼吸系统症状、心血管症状、胃肠道症状、泌尿生殖系统症状、肌肉骨骼症状、皮肤症状、神经症状或精神症状。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂

戒断综合征的治疗是指以下中的任一者的大部分不利或负面影响的减轻或减少：与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的一般主诉、呼吸系统症状、心血管症状、胃肠道症状、泌尿生殖系统症状、肌肉骨骼症状、皮肤症状、神经症状或精神症状。在本发明的另一个实施方案中，血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗是指以下中的任一者的所有不利或负面影响的减轻或减少：与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的一般主诉、呼吸系统症状、心血管症状、胃肠道症状、泌尿生殖系统症状、肌肉骨骼症状、皮肤症状、神经症状或精神症状。

[0028] 如本文所用，术语“中止 (discontinued)”或“中止 (discontinuation)”是指连续服用口服施用的血清素再摄取抑制剂至少1个月，在前七天内突然停止或显著减少剂量。

[0029] 如本文所用，术语“龙胆酸艾司西酞普兰”是指如专利申请W02019073388中所描述的龙胆酸艾司西酞普兰，该专利申请的全部内容通过引用并入本文。

[0030] 在本发明的一个实施方案中，龙胆酸艾司西酞普兰为结晶的。在本发明的另一个实施方案中，龙胆酸艾司西酞普兰为无定形的。在本发明的一个实施方案中，龙胆酸艾司西酞普兰为龙胆酸艾司西酞普兰I型。在本发明的另一个实施方案中，龙胆酸艾司西酞普兰为龙胆酸艾司西酞普兰II型。

[0031] 如本文所用，术语“血清素再摄取抑制剂戒断综合征的预防”是指以下中的任一者的至少一种不利或负面影响的减少：与受试者的血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的一般主诉、呼吸系统症状、心血管症状、胃肠道症状、泌尿生殖系统症状、肌肉骨骼症状、皮肤症状、神经症状或精神症状，该受试者已中止它们的口服施用的血清素再摄取抑制剂，但尚未出现与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的主诉或症状中的任何主诉或症状。该术语仅适用于在其期间向受试者施用本发明的龙胆酸艾司西酞普兰的时间段，或在所述施用后最多28天。

[0032] 在本发明的一个实施方案中，血清素再摄取抑制剂戒断综合征的预防是指与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的主诉或症状的至少一种不利或负面影响的减少。在另一个实施方案中，血清素再摄取抑制剂戒断综合征的预防是指与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的主诉或症状的大部分不利或负面影响的预防。在另一个实施方案中，血清素再摄取抑制剂戒断综合征的预防是指与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的主诉或症状的所有不利或负面影响的预防。

[0033] 在本发明的一个实施方案中，术语“口服施用的血清素再摄取抑制剂”是指口服施用的选择性血清素再摄取抑制剂 (SSRI) 和选择性血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)。SSRI的实例包括西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀、舍曲林、氟西汀、氟伏沙明及它们的药学上可接受的盐。SNRI的实例包括度洛西汀、文拉法辛、米那普仑及它们的药学上可接受的盐。

[0034] 在本发明的一个实施方案中，在治疗有效量的龙胆酸艾司西酞普兰的施用之前，受试者已中止口服施用的血清素再摄取抑制剂的施用。在一个优选的实施方案中，中止的口服施用的血清素再摄取抑制剂选自以下项组成的组：SSRI和SNRI。在另一个优选的实施方案中，中止的口服施用的血清素再摄取抑制剂选自以下项组成的组：西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀、舍曲林、氟西汀、氟伏沙明及它们的药学上可接受的盐。在另一个优选的实施方案中，中止的口服施用的血清素再摄取抑制剂选自以下项组成的组：度洛西汀、文拉法辛、米那普仑及它们的药学上可接受的盐。

[0035] 在本发明的一个实施方案中,在治疗有效量的龙胆酸艾司西酞普兰的施用之前,受试者已中止口服施用的血清素再摄取抑制剂的施用,该口服施用的血清素再摄取抑制剂连续服用至少1个月。在本发明的另一个实施方案中,在治疗有效量的龙胆酸艾司西酞普兰的施用之前,受试者已中止口服施用的血清素再摄取抑制剂的施用,该口服施用的血清素再摄取抑制剂连续服用至少6个周,或至少3、6、12、18、24、30、36、42、48、54或60个月。在本发明的一个优选的实施方案中,在治疗有效量的龙胆酸艾司西酞普兰的施用之前,受试者已中止口服施用的血清素再摄取抑制剂的施用,该口服施用的血清素再摄取抑制剂连续服用至少6个周。在本发明的另一个优选的实施方案中,在治疗有效量的龙胆酸艾司西酞普兰的施用之前,受试者已中止口服施用的血清素再摄取抑制剂的施用,该口服施用的血清素再摄取抑制剂连续服用至少6个月。在本发明的另一个优选的实施方案中,在治疗有效量的龙胆酸艾司西酞普兰的施用之前,受试者已中止口服施用的血清素再摄取抑制剂的施用,该口服施用的血清素再摄取抑制剂连续服用至少12个月。在本发明的另一个优选的实施方案中,在治疗有效量的龙胆酸艾司西酞普兰的施用之前,受试者已中止口服施用的血清素再摄取抑制剂的施用,该口服施用的血清素再摄取抑制剂连续服用至少24个月。

[0036] 在本发明的一个实施方案中,治疗或预防血清素再摄取抑制剂戒断综合征包括将龙胆酸艾司西酞普兰与除SSRI或SNRI之外的抗抑郁药剂一起施用。在本发明的另一个实施方案中,治疗或预防血清素再摄取抑制剂戒断综合征包括施用龙胆酸艾司西酞普兰作为唯一抗抑郁药剂。除SSRI或SNRI之外的抗抑郁药的实例包括三环抗抑郁药(诸如阿米替林、丙咪嗪和地昔帕明),四环抗抑郁药(诸如马普替林、米安色林和米氮平),去甲肾上腺素多巴胺再摄取抑制剂(诸如安非他酮),血清素部分激动剂-再摄取抑制剂(诸如维拉佐酮和沃替西汀),血清素拮抗剂和再摄取抑制剂(诸如曲唑酮和奈法唑酮),NMDA受体拮抗剂(诸如氯胺酮、艾氯胺酮、右美沙芬、右啡烷和地美沙酮),去甲肾上腺素再摄取抑制剂(诸如瑞波西汀)以及其他药剂(诸如普瑞巴林和阿戈美拉汀)。

[0037] 在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用包括包含龙胆酸艾司西酞普兰的缓释可注射药物剂型的施用。在本发明的一个优选的实施方案中,包含龙胆酸艾司西酞普兰的缓释可注射药物剂型是皮下施用的。在本发明的另一个优选的实施方案中,包含龙胆酸艾司西酞普兰的缓释可注射药物剂型是肌内施用的。

[0038] 如本文所用,术语“缓释可注射药物剂型”是指在优选至少21天的时间段内提供艾司西酞普兰的到血流中的逐渐释放的可注射剂型。

[0039] 本发明的药物剂型涵盖适合人类使用而没有过度毒副作用的剂型。本发明范围内的剂型包括活性药物成分、龙胆酸艾司西酞普兰和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。本发明的药物剂型的实例包括例如微胶囊、纳米胶囊、微球、纳米球、微粒、纳米颗粒、聚合物-药物缀合物、胶束、脂质体、水凝胶和其他原位形成的储库(depot)或植入物。所述剂型可以使用可生物降解的聚合物或其他合适的材料使用本领域已知的方法来配制。

[0040] 可用于制备本公开的剂型的生物可降解聚合物的实例包括聚(丙交酯)、聚(乙交酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚-L-乳酸、聚-D-乳酸、聚(乙醇酸)、上述项的共聚物、聚(脂肪族羧酸)、共聚草酸酯、聚己内酯、聚二恶烷酮、聚(原碳酸酯)、聚(缩醛)、聚(乳酸-己内酯)、聚原酸酯、聚(乙醇酸-己内酯)、聚(氨基酸)、聚酯酰胺、聚酸酐、聚膦嗪、聚(亚烷基烷基化物)、可生物降解的聚氨酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚链烷酸、聚乙二醇、聚乙二醇和聚原酸酯的

共聚物、白蛋白、壳聚糖、酪蛋白、蜡或前述各项的共混物或共聚物。

[0041] 可用于制备本公开的缓释药物剂型的平台技术的实例包括与Novartis(参见例如W02010018159)、Alkermes(参见例如W0200191720)、Allergan(参见例如W02013112434)、Reckitt Benckiser(参见例如W02009091737)、Icon Bioscience(参见例如W02013036309)、Flamel Technologies(参见例如W02012080986)、QLT(参见例如W02008153611)、Rovi Pharmaceuticals(参见例如W02011151356)、Dong-A(参见例如W02008130158)、Durect(参见例如W02004052336)、NuPathe(参见例如W02005070332)、Ascendis Pharma(参见例如W02011042453)、Endo(参见例如W02013063125)、Delpor(参见例如,W02010105093)、PolyActiva(参见例如W02010040188)、Flexion Therapeutics(参见例如W02012019009)、pSivida(参见例如W02005002625)、Camurus(参见例如W02005117830)、Bind Therapeutics(参见例如W02010075072)、Zogenix(参见例如W02007041410)、Ingell(参见例如W02011083086)、Foresee Pharmaceuticals(参见例如W02008008363)、Medicell(参见例如W02012090070)、Mapi Pharma(参见例如W02011080733)、DelSiTech(参见例如W02008104635)、OctoPlus(参见例如W02005087201)、Nanomi(参见例如W02005115599)、Pepton(参见例如W02008117927)、GP Pharm(参见例如W02009068708)、Pharmathen(参见例如W02014202214)、Titan Pharmaceuticals(参见例如W02007139744)、Tolmar(参见例如W02009148580)、Heron

[0042] Therapeutics(参见例如US2014323517)和Intarcia Therapeutics(参见例如W02005048952)相关联的那些。这些公开的国际专利申请中的每个国际专利申请的公开内容通过引用整体并入本文。用于将活性成分或其药学上可接受的盐配制为适合用于本发明方法的剂型的方法还描述于例如Hu等人,IJPSR,2012;卷3(9):2888-2896;Hoffman, Adv. Drug. Del. 修订54(2002)3-12;AlTahami等人Recent Patents on Drug Del.& Formulation 2007,1 65-71;Pattni等人Chem. 修订2015年5月26日;以及Wright和Burgess(编辑)Long Acting Injections and Implants(2012),这些公开内容通过引用整体并入本文。

[0043] 在本发明的一个实施方案中,包含龙胆酸艾司西酞普兰的缓释可注射药物剂型的施用提供治疗有效量的艾司西酞普兰释放到血流中。

[0044] 在本发明的一个实施方案中,通过单次剂量的龙胆酸艾司西酞普兰的施用来提供血流中治疗有效量的艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,通过多次剂量的龙胆酸艾司西酞普兰的施用来提供血流中治疗有效量的艾司西酞普兰。在本发明的一个实施方案中,通过彼此间隔至少十四天施用的多次剂量的龙胆酸艾司西酞普兰来提供血流中治疗有效量的艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,通过彼此间隔至少二十八天施用的多次剂量的龙胆酸艾司西酞普兰来提供血流中治疗有效量的艾司西酞普兰。

[0045] 在本发明的一个实施方案中,多次剂量的龙胆酸艾司西酞普兰包含不超过五个剂量的龙胆酸艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,多次剂量的龙胆酸艾司西酞普兰包含不超过四个剂量的龙胆酸艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,多次剂量的龙胆酸艾司西酞普兰包含不超过三个剂量的龙胆酸艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,多次剂量的龙胆酸艾司西酞普兰包含不超过两个剂量的龙胆酸艾司西酞普兰。

[0046] 如本文所用,术语“龙胆酸艾司西酞普兰的剂量”应指在六小时的时间段内单次或

多次单独施用龙胆酸艾司西酞普兰。

[0047] 在本发明的一个实施方案中,在中止口服施用的血清素再摄取抑制剂后,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供血流中治疗有效量的艾司西酞普兰。在本发明的一个实施方案中,治疗有效量的艾司西酞普兰足以治疗抑郁症持续至少十四天的时间段。在本发明的另一个实施方案中,治疗有效量的艾司西酞普兰足以治疗抑郁症持续至少二十八天的时间段。

[0048] 在本发明的一个实施方案中,艾司西酞普兰血浆含量在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后升高以达到最大血浆含量,然后随时间逐渐降低。在本发明的一个实施方案中,通过一个或多个另外剂量的龙胆酸艾司西酞普兰的施用将艾司西酞普兰血浆含量维持在最大值,然后随时间逐渐降低。

[0049] 在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了血流中艾司西酞普兰的治疗有效量,该治疗有效量随时间逐渐降低,直到通过标准分析方法难以追踪为止。在本发明的一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,艾司西酞普兰血浆含量的逐渐降低发生持续十四天的时间段。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,艾司西酞普兰血浆含量的逐渐降低发生持续二十八天的时间段。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,艾司西酞普兰血浆含量的逐渐降低发生持续三十五天的时间段。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,艾司西酞普兰血浆含量的逐渐降低发生持续四十二天的时间段。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,艾司西酞普兰血浆含量的逐渐降低发生持续四十九天的时间段。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,艾司西酞普兰血浆含量的逐渐降低发生持续五十六天的时间段。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,艾司西酞普兰血浆含量的逐渐降低发生持续六十三天的时间段。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,艾司西酞普兰血浆含量的逐渐降低发生持续七十天的时间段。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,艾司西酞普兰血浆含量的逐渐降低发生持续七十七天的时间段。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,艾司西酞普兰血浆含量的逐渐降低发生持续八十四天的时间段。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,艾司西酞普兰血浆含量的逐渐降低发生持续四个月的时间段。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,艾司西酞普兰血浆含量的逐渐降低发生持续五个月的时间段。

[0050] 在本发明的一个实施方案中,在单次施用后或在龙胆酸艾司西酞普兰最终剂量的施用后,通过标准分析方法难以追踪艾司西酞普兰血浆含量的时间为至少十四天、至少二十八天、至少三十五天、至少四十二天、至少四十九天、至少五十六天、至少六十三天、至少七十天、至少七十七天、至少八十四天、至少四个月或至少五个月。

[0051] 在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的剂量在每次施用时相同。在本发明的另一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的剂量随着每次连续施用而降低。

[0052] 在本发明的一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量包含不超过600mg艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量包含不超过550mg艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞

普兰的剂量包含不超过500mg艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量包含不超过450mg艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量包含不超过400mg艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量包含不超过350mg艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量包含不超过300mg艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量包含不超过250mg艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量包含不超过200mg艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量包含不超过150mg艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量包含不超过100mg艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量包含不超过75mg艾司西酞普兰。在本发明的另一个实施方案中,所施用的龙胆酸艾司西酞普兰的剂量包含不超过50mg艾司西酞普兰。如本文所用,术语“mg艾司西酞普兰”是指如在龙胆酸艾司西酞普兰的剂型中发现的艾司西酞普兰游离碱当量的mg量。例如,“100mg艾司西酞普兰”是指基于约147.5mg的龙胆酸艾司西酞普兰的100mg艾司西酞普兰游离碱当量。

[0053] 在本发明的一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后的时间段期间,受试者的艾司西酞普兰血浆含量上升至约20ng/ml的稳态。

[0054] 如本文所用,术语“稳态”或“稳态血浆含量”是指在至少三天的时间段内一致的血浆含量。

[0055] 在本发明的一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,受试者维持约20ng/ml的艾司西酞普兰稳态血浆含量至少三天。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,受试者维持约20ng/ml的艾司西酞普兰稳态血浆含量至少七天。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,受试者维持约20ng/ml的艾司西酞普兰稳态血浆含量至少十四天。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的施用后,受试者维持约20ng/ml的艾司西酞普兰稳态血浆含量至少二十一天。

[0056] 在本发明的一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的注射后,受试者维持约20ng/ml的艾司西酞普兰稳态血浆含量至少三天。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的注射后,受试者维持约20ng/ml的艾司西酞普兰稳态血浆含量至少七天。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的注射后,受试者维持约20ng/ml的艾司西酞普兰稳态血浆含量至少十四天。在本发明的另一个实施方案中,在龙胆酸艾司西酞普兰的注射后,受试者维持约20ng/ml的艾司西酞普兰稳态血浆含量至少二十一天。

[0057] 在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血浆含量随时间的线性降低。在本发明的另一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血浆含量随时间的双曲线降低。在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血浆含量随时间的线性降低,随后是双曲线降低。在本发明的一个实施方案中,艾司西酞普兰血浆含量随时间的降低发生在单次剂量的龙胆酸艾司西酞普兰后。在本发明的另一个实施方案中,艾司西酞普兰血浆含量的降低发生在多次剂量的龙胆酸艾司西酞普兰后。

[0058] 在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血

浆含量在长达五个月内的降低。在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血浆含量,该含量在龙胆酸艾司西酞普兰的施用五个月后从最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者降低至通过标准分析方法难以追踪的含量。

[0059] 在本发明的一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后一个月,艾司西酞普兰血浆含量将为大约16ng/ml,两个月后为大约12ng/ml,三个月后为大约8ng/ml,并且四个月后为大约4ng/ml。在本发明的另一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后十九天,艾司西酞普兰血浆含量将为大约9ng/ml,在三十八天后为大约5ng/ml,在五十六天后为大约3ng/ml,在七十五天后为大约2ng/ml,在一百一十三天后为大约1ng/ml,并且在一百三十天,艾司西酞普兰血浆含量将低于1ng/ml。在本发明的另一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后十九天,艾司西酞普兰血浆含量将为大约10ng/ml,三十八天后为大约6ng/ml,五十六天后为大约4ng/ml,七十五天后为大约3ng/ml,九十四天后为大约2ng/ml,一百一十三天后为大约1ng/ml,并且在一百三十天,艾司西酞普兰血浆含量将低于1ng/ml。

[0060] 在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血浆含量在长达四个月内的降低。在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血浆含量,该含量在龙胆酸艾司西酞普兰的施用四个月后从最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者降低至通过标准分析方法难以追踪的含量。

[0061] 在本发明的一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后一个月,艾司西酞普兰血浆含量将为大约15ng/ml,两个月后为大约10ng/ml,并且三个月后为大约5ng/ml。在本发明的另一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后十五天,艾司西酞普兰血浆含量将为大约9ng/ml,在三十八天后为大约5ng/ml,在四十五天后为大约3ng/ml,在六十天后为大约2ng/ml,在九十天后为大约1ng/ml,并且在一百零五天,艾司西酞普兰血浆含量将低于1ng/ml。在本发明的另一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后十五天,艾司西酞普兰血浆含量将为大约10ng/ml,在三十八天后为大约6ng/ml,在四十五天后为大约4ng/ml,在六十天后为大约3ng/ml,在七十五天后为大约2ng/ml,在九十天后为大约1ng/ml,并且在一百零五天,艾司西酞普兰血浆含量将低于1ng/ml。

[0062] 在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血浆含量在长达三个月内的降低。在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血浆含量,该含量在龙胆酸艾司西酞普兰的施用三个月后从最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者降低至通过标准分析方法难以追踪的含量。

[0063] 在本发明的一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后一个月,艾司西酞普兰血浆含量将为大约13.3ng/ml,并且在两个月后为大约6.7ng/ml。在本发明的另一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后十一天,艾司西酞普兰血浆含量将为大约9ng/ml,在二十三天后为大约5ng/ml,在三十四天后为大约3ng/ml,在四十五天后为大约2ng/ml,在六十八天后为大约

1ng/ml,并且在七十九天,艾司西酞普兰血浆含量将低于1ng/ml。在本发明的另一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后十一天,艾司西酞普兰血浆含量将为大约10ng/ml,在二十三天后为大约6ng/ml,在三十四天后为大约4ng/ml,在四十五天后为大约3ng/ml,在五十六天后为大约2ng/ml,在六十八天后为大约1ng/ml,并且在七十九天,艾司西酞普兰血浆含量将低于1ng/ml。

[0064] 在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血浆含量在长达两个月内的降低。在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血浆含量,该含量在龙胆酸艾司西酞普兰的施用两个月后从最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者降低至通过标准分析方法难以追踪的含量。

[0065] 在本发明的一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后两个周,艾司西酞普兰血浆含量将为大约15ng/ml,在一个月后为大约10ng/ml,并且在六个周后为大约5ng/ml。在本发明的另一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后八天,艾司西酞普兰血浆含量将为大约9ng/ml,在十五天后为大约5ng/ml,在二十三天后为大约3ng/ml,在三十五天后为大约2ng/ml,在四十五天后为大约1ng/ml,并且在五十三天,艾司西酞普兰血浆含量将低于1ng/ml。在本发明的另一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后八天,艾司西酞普兰血浆含量将为大约10ng/ml,在十五天后为大约6ng/ml,在二十三天后为大约4ng/ml,在三十五天后为大约3ng/ml,在三十八天后为大约2ng/ml,在四十五天后为大约1ng/ml,并且在五十三天,艾司西酞普兰血浆含量将低于1ng/ml。

[0066] 在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血浆含量在长达一个月内的降低。在本发明的一个实施方案中,龙胆酸艾司西酞普兰的施用提供了艾司西酞普兰血浆含量,该含量在龙胆酸艾司西酞普兰的施用一个月后从最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者降低至通过标准分析方法难以追踪的含量。

[0067] 在本发明的一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后一个周,艾司西酞普兰血浆含量将为大约15ng/ml,在两个周后为大约10ng/ml,并且在三个月后为大约5ng/ml。在本发明的另一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后四天,艾司西酞普兰血浆含量将为大约9ng/ml,在八天后为大约5ng/ml,在十一天后为大约3ng/ml,在十五天后为大约2ng/ml,在二十三天后为大约1ng/ml,并且在二十六天,艾司西酞普兰血浆含量将低于1ng/ml。在本发明的另一个实施方案中,在最大血浆浓度和/或约20ng/ml的稳态血浆浓度中的任一者后四天,艾司西酞普兰血浆含量将为大约10ng/ml,在八天后为大约6ng/ml,在十一天后为大约4ng/ml,在十五天后为大约3ng/ml,在十九天后为大约2ng/ml,在二十三天后为大约1ng/ml,并且在二十六天,艾司西酞普兰血浆含量将低于1ng/ml。

[0068] 在本发明的一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,受试者的症状出现少于六个月。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,少于50%的受试者的症状出现少于六个月。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取

抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,受试者的症状中的任何症状出现少于六个月。

[0069] 在本发明的一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,受试者的症状出现少于五个月。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,少于50%的受试者的症状出现少于五个月。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,受试者的症状中的任何症状出现少于五个月。

[0070] 在本发明的一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,受试者的症状出现少于四个月。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,少于50%的受试者的症状出现少于四个月。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,受试者的症状中的任何症状出现少于四个月。

[0071] 在本发明的一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,受试者的症状出现少于三个月。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,少于50%的受试者的症状出现少于三个月。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,受试者的症状中的任何症状出现少于三个月。

[0072] 在本发明的一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,受试者的症状出现少于两个月。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,少于50%的受试者的症状出现少于两个月。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,受试者的症状中的任何症状出现少于两个月。

[0073] 在本发明的一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,受试者的症状出现少于一个月。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,少于50%的受试者的症状出现少于一个月。在本发明的另一个实施方案中,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗包括在龙胆酸艾司西酞普兰的首次施用后,受试者的症状中的任何症状出现少于一个月。

[0074] 通过参考随后的实例将更好地理解本发明,但是本领域技术人员将容易理解详述的特定实验仅说明本发明,如随后的权利要求中更全面地描述的。

[0075] 实例

[0076] 实例1:由艾司西酞普兰草酸盐制备艾司西酞普兰碱

[0077] 将艾司西酞普兰草酸(40g)和去离子水(170ml)引入配备有机械搅拌器、循环油浴锅和温度计的250ml夹套玻璃反应器。在搅拌混合物的同时,添加45ml乙醚,其中贯穿整个分离过程将夹套温度维持在25°C。通过添加25% NH₄OH将混合物的pH调节至9.0-9.5。停止

搅拌器以允许混合物沉降。形成两个液相和固体沉淀物。过滤所得混合物并用40ml乙醚洗涤获得的固体饼状物。然后将滤液和乙醚洗液重新引入反应器中。将有机相和水相分离并收集到不同的容器中。将水相重新引入反应器并用50ml乙醚萃取。沉降后,弃去水相。将两种有机萃取物在反应器中混合并用25ml水洗涤两次。将有机溶液在旋转蒸发器中真空蒸发,其中将浴温维持在70°C,直至溶剂的完全蒸发发生。将所得残余物(30.1g无色透明油(热的))转移至琥珀色玻璃小瓶。

[0078] 实例2:龙胆酸艾司西酞普兰I型的制备

[0079] 将两百(200)微升(μl) 100mg/mL艾司西酞普兰游离碱(如实例1中所述)的甲醇澄清溶液添加至4mL小瓶。通过揭开小瓶将甲醇蒸发。将剩余材料在60°C下干燥并在真空中干燥3h至6h后,将500 μl 0.125M龙胆酸的甲醇溶液添加至小瓶。通过揭开小瓶再次蒸发甲醇。将材料在60°C下干燥并进一步在真空中干燥3h至5h。将250 μl 异丙醇添加至小瓶中的干燥的材料。将磁力搅拌器放入小瓶中并搅拌混合物。每当搅拌器被小瓶的底部的粘性物质粘住时,就对溶液进行超声处理或用抹刀移动搅拌器。在发现发白的固体粘在小瓶的侧面时,对小瓶进行超声处理。继续搅拌24小时至28小时,此时溶液已变成浓稠的浆料。过滤浆料并将获得的固体在60°C下干燥,随后是真空干燥过夜。样品经X射线粉末衍射(XRPD)并确定为龙胆酸艾司西酞普兰I型。

[0080] 实例3:龙胆酸艾司西酞普兰缓释可注射剂型的制备

[0081] 通过将400g龙胆酸艾司西酞普兰溶解在1267g苯甲醇中以形成24重量%的药物溶液来制备药物溶液。通过将600g MEDISORBS 7525DL聚合物溶解在3000g乙酸乙酯中以形成16.7重量%的聚合物溶液来形成聚合物溶液。将药物溶液和聚合物溶液合并以形成第一不连续相。第二连续相是通过制备301 1% PVA溶液来制备的,PVA充当乳化剂。向其中添加2086g乙酸乙酯以形成6.5重量%的乙酸乙酯溶液。

[0082] 使用静态混合器(诸如可从Chemineer, Inc., North Andover, MA获得的1/2" Kenics静态混合器)将两相合并。3l/min的总流速通常提供质量中值直径(MMD)在约80-90a范围内的微粒尺寸分布。连续相与不连续相的比率为5:1(v/v)。静态混合器的长度可以在约9英寸至约88英寸之间变化。淬火液是温度为5°C-10°C的2.5%乙酸乙酯和注射用水(WFI)的溶液。淬火液的体积为0.25l/g批量大小。淬火步骤进行大于约4小时的时间段,同时搅拌淬火槽中的微粒。

[0083] 淬火步骤完成后,将微粒转移至收集、脱水和干燥装置。使用冷冻(大约5°C) 17125%乙醇溶液冲洗微粒。将微粒干燥,并且然后使用维持在低于微粒的T_g(玻璃化转变温度)的温度的25%乙醇溶液(提取介质)在再浆化罐中再浆化。然后将微粒转移回骤冷槽以用维持在高于微粒的T_g的温度的另一种提取介质(25%乙醇溶液)洗涤至少6小时的时间段。微粒的T_g为约18°C(约室温),并且淬火槽中萃取介质的温度大于约18°C,优选25±1°C。微粒被输送回收集、脱水和干燥装置进行脱水和最终干燥。干燥持续超过约16小时的时间段。

[0084] 实例4:用龙胆酸艾司西酞普兰对血清素再摄取抑制剂戒断综合征的治疗和预防

[0085] 确定了300名成年受试者的样本群体,这些受试者已连续口服施用血清素再摄取抑制剂至少一个月的时间段,但现在被建议停止疗法,并随机分为两组:A组(n=100)和B组(n=200)。所有患者均在基线时进行筛查,并且尽管口服施用血清素再摄取抑制剂,但仍出

现可能与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的症状或体征的受试者被排除在研究之外。

[0086] 在第-1天,所有受试者服用它们的最终剂量的口服施用的血清素再摄取抑制剂。在第0天,向A组中的受试者施用包含600mg艾司西酞普兰的龙胆酸艾司西酞普兰的缓释可注射剂型。

[0087] 在第1、2、3、4、5、6、7、14、28、35、42、49、56、63、70、77、84、100、120和150天对所有受试者关于可能与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的症状或体征进行筛查。将B组内的在第1天至第7天的任何阶段出现可能与血清素再摄取抑制剂戒断综合征相关的症状或体征的受试者随机分为两组(B1组和B2组),其中在症状被确定发生的当天向B1组施用包含600mg艾司西酞普兰的龙胆酸艾司西酞普兰的缓释可注射剂型,而向B2组施用安慰剂注射剂。分别在第30天和第60天向A组和B1组施用随后两次400mg和200mg艾司西酞普兰注射剂,而在第30天和第60天,向B2组施用安慰剂注射剂。

[0088] 该研究的主要终点是,在中止口服施用的血清素再摄取抑制剂后第0天与第7天之间的任何阶段,当施用龙胆酸艾司西酞普兰时,与安慰剂相比,血清素再摄取抑制剂戒断综合征的体征和症状有所减轻。

[0089] 本领域技术人员将理解,可以对本公开的优选实施方案进行多种改变和修改,并且可以在不背离本公开的精神的情况下进行此类改变和修改。因此,以下权利要求旨在覆盖落入本公开的真正精神和范围内的所有此类改变和修改。