(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116456972 A
(43)申请公布日 2023.07.18

(21)申请号 202180072775.8
(22)申请日 2021.09.22
(30)优先权数据
17/030,705 2020.09.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.04.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2021/058647 2021.09.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/064387 EN 2022.03.31
(71)申请人 道格拉斯制药有限公司
地址 新西兰奥克兰
(72)发明人 保罗·威廉·格蕾
娜塔莉·琼·麦德利科特
彼得·威廉·苏尔曼 龙岳峰
(74)专利代理机构 上海思微知识产权代理事务所(普通合伙) 31237
专利代理师 顾丹丽
(51)Int.Cl.
*A61K 9/28*(2006.01)

权利要求书6页 说明书59页 附图13页

(54)发明名称

# 延长释放的药物制剂

(57)摘要

本公开提供了一种利用口服延长释放制剂来治疗难治性抑郁症和难治性焦虑症的给药方案。

CN 116456972 A

1.一种用于预防、治疗和/或管理患者的病症的方法，所述病症选自由以下各项组成的组：抑郁症；难治性抑郁症；和难治性焦虑症，所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍，所述方法包括：

-选择需要所述病症的所述预防、治疗、减轻和/或管理的患者；

-向所述患者施用治疗方案，所述治疗方案包括：

-第一剂量疗程，所述第一剂量疗程是每天约60mg、每天约120mg或每天约180mg活性剂，所述活性剂以口服剂型施用，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮以及它们的组合，

-任选地，在所述第一剂量疗程之后，向所述患者施用维持疗程，所述维持疗程包括以口服剂型施用的活性剂的第二剂量疗程，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮以及它们的组合，

进一步地，其中所述患者的所述病症得以预防、治疗、减轻和/或管理。

2.如权利要求1所述的方法，其中所述第一剂量疗程包括每天约120mg所述活性剂。

3.如权利要求1至2中任一项所述的方法，其中所述第一剂量疗程包括每天施用约120mg所述活性剂达4-7天。

4.如权利要求1至3中任一项所述的方法，其中所述第一剂量疗程施用达5天。

5.如权利要求1至4中任一项所述的方法，其中所述第一剂量疗程施用达7天。

6.如权利要求1至5中任一项所述的方法，其中所述第一剂量疗程包括每天两个或更多个口服剂型，总计约120mg所述活性剂。

7.如权利要求1至6中任一项所述的方法，其中施用所述维持疗程。

8.如权利要求1至7中任一项的方法，其中所述维持疗程包括向患者每周一次、每周两次、每周三次或每周四次或每周七次(每天)施用第二剂量的所述活性剂。

9.如权利要求1至8中任一项的方法，其中所述第二剂量疗程包括约30mg所述活性剂、约60mg所述活性剂、约120mg所述活性剂或约180mg所述活性剂的剂量。

10.如权利要求1至9中任一项的方法，其中所述维持疗程包括向所述患者施用第二剂量的所述活性剂达至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、或至少一年、或超过一年。

11.如权利要求1至10中任一项所述的方法，其中所述口服剂型适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。

12.如权利要求1至11中任一项所述的方法，其中所述口服剂型是片剂。

13.如权利要求1至12中任一项所述的方法，其中所述难治性抑郁症或所述难治性焦虑症的症状在所述治疗方案的选自由以下各项组成的组的时间段内得以减轻：约48小时、约72小时、约96小时、约120小时、约6天、约一周和约两周。

14.如权利要求1至13中任一项所述的方法，其中所述治疗方案包括口服施用多剂量的所述剂量。

15.如权利要求1至14中任一项的方法，其中单个所述治疗方案足以在完成所述疗程后减轻所述病症的影响达至少一天、两天、三天、四天、五天、六天、7天(一周)、8天、9天、10天、11天、12天、13天、两周、三周、一个月、两个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月或8个月。

16.如权利要求1至15中任一项所述的方法,其中所述治疗方案对所述患者没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。

17.如权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述剂型是固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:

(A)片芯,所述片芯包含:

i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合,其中所述活性剂以约6重量%至约20重量%、或至少约10重量%、至少约12重量%或至少约15重量%的浓度存在;

ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量;以及

iii)润滑剂,所述润滑剂选自由以下各项组成的组:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油,

(B)所述片芯上的包衣,

其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N、至少约300N、至少约350N、至少约400N、至少约450N或至少约500N的断裂强度;并且

其中当将所述片剂施用于患者时,所述片剂提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:

-在施用单个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮Cmax为约16ng/mL或氯胺酮Cmax在约7和约32ng/mL之间;

-在施用单个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约161ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约90和约250ng/mL之间;

-在施用单个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮AUC 0-∞为约197ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-∞在约93和约460ng.h/mL之间;

-在施用单个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮AUC 0-∞为约2133ng.h/mL或去甲氯胺酮$AUC_{0-\infty}$在约1353和约3260ng.h/mL之间。

18.如权利要求17所述的方法,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。

19.如权利要求17至18中任一项所述的方法,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。

20.如权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述剂型是固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:

(A)片芯,所述片芯包含:

i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组

氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及

它们的组合,其中所述活性剂以约6重量%至约20重量%、或至少约10重量%、至少约12重量%或至少约15重量%的浓度存在;

ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),

其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量;以

及

iii)润滑剂,所述润滑剂选自由以下各项组成的组:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油,

(B)所述片芯上的包衣,

其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;并且

其中当将所述片剂施用于患者时,所述片剂提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数

-在每12小时施用5个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮Cmax为约21ng/mL或氯胺酮Cmax在约7和约45ng/mL之间;

-在每12小时施用5个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约230ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约168和约335ng/mL之间;

-在每12小时施用5个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮AUC 0-12为约133ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-12在约58和约287ng.h/mL之间;

-在每12小时施用5个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮$AUC_{0-12}$为约1697ng.h/mL或去甲氯胺酮$AUC_{0-12}$在约1124和约2557ng.h/mL之间。

21.如权利要求20所述的方法,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。

22.如权利要求20至21中任一项所述的方法,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。

23.如权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述剂型是固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:

(A)片芯,所述片芯包含:

i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组

氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及

它们的组合,其中所述活性剂以约6%至约20%的浓度存在;

ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),

其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量;以及

iii)润滑剂,所述润滑剂选自由以下各项组成的组:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油,

(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;以及

其中当将所述片剂施用于患者时,所述片剂提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:

-在施用单个120mg的剂量后,所述活性剂的平均Tmax在约1.5和约3.5小时之间。

-在每12小时施用5个120mg的剂量后,所述活性剂的平均Tmax在约1.5和约3.5小时之间。

24.如权利要求23所述的方法,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。

25.如权利要求23至24中任一项所述的方法,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。

26.如权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述剂型是固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:

(A)片芯,所述片芯包含:

i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组

氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及

它们的组合,其中所述活性剂以约6重量%至约20重量%、或至少约10重量%、至少约12重量%或至少约15重量%的浓度存在;

ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),

其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量;以及

iii)润滑剂,所述润滑剂选自由以下各项组成的组:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油,

(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;以及

其中当将所述片剂以单个约120mg的剂量施用于患者时,提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:去甲氯胺酮Cmax:氯胺酮Cmax的比率在约4至约15之间;以及去甲氯胺酮AUC:氯胺酮AUC的比率在约7至约15之间。

27.如权利要求26所述的方法,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。

28.如权利要求26至27中任一项所述的方法,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。

29.一种固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:

(A)片芯,所述片芯包含:

i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组

氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及

它们的组合,其中所述活性剂以约6重量%至约20重量%、或至少约10重量%、至少约12重量%或至少约15重量%的浓度存在;

ii)至少一种基质聚合物,所述基质聚合物包含至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量,任选地与至少一种另外的基质聚合物组合,所述另外的基质聚合物选自由以下各项组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、支链淀粉、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、脂肪酸甘油酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸以及乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物;以及

iii)润滑剂,所述润滑剂选自由以下各项组成的组:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶

体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油，

(B)所述片芯上的包衣，

任选地，其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度。

30.一种固体口服延长释放药物片剂，所述片剂包含片芯，其中所述片芯包含：

i)治疗有效量的活性剂，所述活性剂选自由以下各项组成的组

氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及

它们的组合，其中所述活性剂以所述片芯的约6重量％至约20重量％、或至少约10重量％、至少约12重量％或至少约15重量％的浓度存在；以及

ii)基质聚合物，其中所述基质聚合物是固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO)，其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量。

31.如权利要求29或30所述的药物片剂，其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组：至少约4,000,000；至少约5,000,000；至少约6,000,000；以及至少约7,000,000。

32.如权利要求29至31中任一项所述的药物片剂，其中所述PEO选自由以下各项组成的组：POLYOX WSR-80、POLYOX WSR N-750、POLYOX WSR-205、POLYOX WSR-1105、POLYOX WSR N-12K、POLYOX WSR N-60K、WSR-301、WSR凝结剂、WSR-303以及它们的组合。

33.如权利要求29至32中任一项所述的药物片剂，其中所述基质聚合物以所述片芯的至少约50重量％、约55重量％、约60重量％、约65重量％、约70重量％、约75重量％或约80重量％的量存在。

34.如权利要求29至33中任一项所述的药物片剂，其中所述活性剂以所述片芯的约6重量％至约20重量％的量存在。

35.如权利要求29至34中任一项所述的药物片剂，其中所述活性剂以大于约20mg的量存在。

36.如权利要求35所述的药物片剂，其中所述活性剂以约25mg、约30mg、约60mg、约120mg、约180mg或约240mg的量存在。

37.如权利要求29至36中任一项所述的药物片剂，其中所述片芯还包含润滑剂，任选地选自由以下各项组成的组的润滑剂：硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油。

38.如权利要求29至37中任一项所述的药物片剂，其中所述片剂包含所述片芯上的包衣，任选封闭剂包衣。

39.如权利要求38所述的药物片剂，其中所述包衣材料包括聚合物、增塑剂或颜料或者它们的任何组合。

40.如权利要求38至39中任一项所述的药物片剂，其中所述包衣材料包括聚乙烯醇(PVA)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸共聚物、醋酸纤维素偏苯三酸酯(CAT)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、虫胶、藻酸钠或玉米醇溶蛋白。

41.如权利要求40所述的药物片剂，其中所述包衣材料包括羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

42.如权利要求29至41中任一项所述的药物片剂,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。

43.如权利要求29至42中任一项所述的药物片剂,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N,诸如至少约300N、350N、400N、450N或至少约500N的断裂强度。

44.如权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述剂型是如权利要求29至43中任一项所述的固体口服延长释放药物片剂。

45.一种制备如权利要求29至43中任一项所述的固体口服延长释放药物片剂的方法,所述方法包括以下步骤:

(i)将初始包衣施加到所述片剂;

(ii)固化所述包衣片剂;以及

(iii)任选地将另外的包衣施加到所述片剂。

46.如权利要求45所述的方法,其中所述固化在约70℃至约75℃的温度处进行。

47.一种固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:

(A)片芯,所述片芯包含:

i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组

氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及

它们的组合,其中所述活性剂以约6重量%至约20重量%、或至少约10重量%、至少约12重量%或至少约15重量%的浓度存在;

ii)至少一种基质聚合物,所述基质聚合物包含至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量,任选地与至少一种另外的基质聚合物组合,所述另外的基质聚合物选自由以下各项组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、支链淀粉、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、脂肪酸甘油酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸以及乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物;以及

iii)润滑剂,所述润滑剂选自由以下各项组成的组:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油,

(B)所述片芯上的包衣,

任选地,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度,

所述片剂通过包括以下步骤的方法来制备:

(i)将初始包衣施加到所述片剂;

(ii)固化所述包衣片剂;以及

(iii)任选地将另外的包衣施加到所述片剂。

48.如权利要求47所述的方法,其中所述固化在约70℃至约75℃的温度处进行。

# 延长释放的药物制剂

[0001] 本国际申请要求2020年9月24日提交的美国序列号17/030,705的权益,美国序列号17/030,705是2019年3月25日提交的美国序列号16/362,848的部分继续申请,美国序列号16/362,848是2017年10月10日提交的美国序列号15/728,695的部分继续申请,这些申请的全部内容以引用的方式并入本文。

## 背景技术

[0002] 最初的报告表明,低剂量的NMDA拮抗剂氯胺酮对难治性抑郁症患者具有快速起效的抗抑郁作用(TRD;Berman 2000),随后多项研究证实了这一点(Xu 2016)。最近,氯胺酮已经显示出在一系列难治性焦虑症(TRA)中具有相似的快速起效活性,这些难治性焦虑症包括创伤后精神紧张性障碍(PTSD;Feder 2014)、强迫性障碍(OCD;Rodriguez 2013)、广泛性焦虑障碍(GAD)和社交焦虑障碍(SAD;Glue 2017)。所有这些研究都使用注射氯胺酮,通常是静脉内给药的氯胺酮。初步病例系列数据表明,口服氯胺酮对TRD患者具有抗抑郁作用(Schoevers 2016)。注射氯胺酮的主要副作用包括主要在给药后第一个小时内出现的解离症状,以及在前30分钟内出现的血压和心率的轻微升高。口服氯胺酮制剂可以最大限度地减少这些副作用,并且施用起来比注射氯胺酮更省力/更省时。

[0003] 为了研究口服氯胺酮和/或去甲氯胺酮制剂在TRD或TRA患者中显示出活性的可能性,本发明人使用亲水性聚合物基质方法开发了延长释放的氯胺酮片剂。聚环氧乙烷(PEO)是很多用于受控药物递送制剂的亲水性聚合物之一,具有很多正面属性,包括无毒性、高水溶性和溶胀性(Maggi 2002)。此外,基于高浓度PEO的片剂制剂能够退火(加热)以提供硬度非常高且抗压的片剂。这是特别有吸引力的产品属性,因为氯胺酮是成瘾性药物。为了最大程度地减少与氯胺酮的快速吸收相关的解离症状的可能性,延长释放特征是所期望的。该制剂在10-12小时内展示出线性体外溶出度。该制剂的氯胺酮和去甲氯胺酮的消除半衰期估算值比此前报道的片剂的要长得多。

[0004] 如本文所公开的药物组合物和方法的优点是:足够快地释放如本文所公开的一种或多种活性剂以产生快速治疗反应,但是避免或最大程度地减少患者的任何解离性副作用。在某些实施方案中,如本文所公开的药物组合物和方法的优点是:足够快地释放如本文所公开的一种或多种活性剂以产生快速治疗反应,但是缓慢地释放足以最大程度地减少或避免患者的解离性副作用的一种或多种活性剂。

[0005] 本文引用的所有参考文献均以引用的方式整体并入本文。

## 发明内容

[0006] 本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:(A)片芯,所述片芯包含:i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合;ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计200万至700万的近似分子量,并且以所述片芯的至少约30%(以重量计)的量存在;(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗

压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;并且在将单个片剂施用于患者后提供至少约4小时的所述活性剂的平均$t_{max}$。

[0007] 本公开提供了一种片剂,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。本公开提供了一种片剂,其中所述活性剂占所述片芯的至少约1%(以重量计)。本公开提供了一种片剂,其中所述高分子量PEO占所述片芯的至少约50%(以重量计)。本公开提供了一种片剂,其中所述活性剂的剂量选自由以下各项组成的组:约30mg、约60mg、约120mg和约240mg。本公开提供了一种片剂,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。本公开提供了一种片剂,其中所述包衣包含:i)羟丙基甲基纤维素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。本公开提供了一种片剂,其中所述片剂提供在约12和约42ng/mL之间的氯胺酮$C_{max}$。本公开提供了一种片剂,其中所述片剂提供在约79和约385ng·h/mL之间的氯胺酮$AUC_{0-inf}$。本公开提供了一种片剂,其中所述片剂提供在约74和约315ng/mL之间的去甲氯胺酮$C_{max}$。本公开提供了一种片剂,其中所述片剂提供在约872和约4087ng·h/mL之间的去甲氯胺酮$AUC_{0-inf}$。本公开提供了一种片剂,其中所述活性剂的平均Tmax选自由以下各项组成的组:在施用单个60mg或120mg或240mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间;在每12小时施用5个60mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间;在每12小时施用5个120mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间;以及在每12小时施用5个240mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间。本公开提供了一种片剂,其中所述片剂适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。本公开提供了一种片剂,其中所述片剂在施用于患者时没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用,或者相对于先前施用手段具有在临床上显著降低的副作用。

[0008] 本公开提供了一种治疗难治性抑郁症患者的方法,所述方法包括:选择需要这种治疗的患者;以及给患者口服施用片剂,所述片剂包含包含:(A)片芯,所述片芯包含:i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合;ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计200万至700万的近似分子量,并且以所述片芯的至少约30%(以重量计)的量存在;(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;并且在将单个片剂施用于患者后提供小于约4小时的所述活性剂的平均$t_{max}$,其中所述片剂治疗所述难治性抑郁症的症状。

[0009] 本公开提供了一种方法,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约2,000,000、至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。本公开提供了一种方法,其中所述活性剂占所述片芯的至少约1%(以重量计)。本公开提供了一种方法,其中所述高分子量PEO占所述片芯的至少约50%(以重量计)。本公开提供了一种方法,其中所述活性剂的剂量选自由以下各项组成的组:约1mg、约2mg、约5mg、约10mg、约30mg、约60mg、约120mg和约240mg。20.本公开提供了一种方法,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。本公开提供了一种方法,其中所述包衣包含:i)羟丙基甲基纤维素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。本公开提供了一种方法,其中所述片剂提供在约12和约42ng/mL之间的氯胺酮$C_{max}$。本公开提供了一种方法,其中所述片剂提供在约79和约385ng·h/mL之间的氯胺酮$AUC_{0-inf}$。本公开提供了一种方法,其中所述片剂提供在约74

和约315ng/mL之间的去甲氯胺酮$C_{max}$。本公开提供了一种方法，其中所述片剂提供在约872和约4087ng·h/mL之间的去甲氯胺酮$AUC_{0-inf}$。本公开提供了一种方法，其中所述活性剂的平均$t_{max}$选自由以下各项组成的组：在施用单个60mg或120mg或240mg的剂量后，所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间；在每12小时施用5个60mg的剂量后，所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间；在每12小时施用5个120mg的剂量后，所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间；以及在每12小时施用5个240mg的剂量后，所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间。本公开提供了一种方法，其中所述片剂适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。本公开提供了一种方法，其中所述难治性抑郁症的症状在口服施用所述氯胺酮后2小时内得到减轻。本公开提供了一种方法，其中所述方法包括口服施用单剂量的所述氯胺酮。本公开提供了一种方法，其中所述方法包括口服施用多剂量的所述氯胺酮。本公开提供了一种方法，其中以在30-180mg之间的剂量单次口服施用所述氯胺酮足以减轻所述抑郁症的影响达3-7天。本公开提供了一种方法，其中片剂对所述患者没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。本公开提供了一种方法，其中在大约6周的维持治疗后记录到抑郁情绪评分的最大平均改善。本公开提供了一种方法，所述方法还包括施用药学有效剂量的第二种或另外的药剂，其中所述第二种或另外的药剂具有抗抑郁性质。

[0010] 本公开提供了一种方法，其中所述方法还包括选自以下的另外的疗法：至少一种抗抑郁药，所述抗抑郁药选自由以下各项组成的组：西酞普兰(citalopram)、草酸艾司西酞普兰(escitalopram oxalate)、氟西汀(fluoxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、达泊西汀(dapoxetine)；文拉法辛(venlafaxine)和度洛西汀(duloxetine)；哈马灵(harmaline)、异烟酰异丙肼(iproniazid)、异卡波肼(isocarboxazid)、尼亚酰胺(nialamide)、巴吉林(pargyline)、苯乙肼(phenelzine)、司来吉兰(selegiline)、托洛沙酮(toloxatone)、反苯环丙胺(tranylcypromine)、溴法罗明(brofaromine)、吗氯贝胺(moclobemide)；阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、布替林(butriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、二苯西平(dibenzepin)、度硫平(dothiepin)、多虑平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、胺丙吲哚(iprindole)、洛非帕明(lofepramine)、美利曲辛(melitracen)、去甲替林(nortriptyline)、奥匹哌醇(opipramol)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine)；马普替林(maprotiline)、米塞林(mianserin)、奈法唑酮(nefazodone)、曲唑酮(trazodone)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合；至少一种情绪稳定剂，所述情绪稳定剂选自由以下各项组成的组：碳酸锂、乳清酸锂、锂盐、丙戊酸、双丙戊酸钠、丙戊酸钠、拉莫三嗪(lamotrigine)、卡马西平(carbamazepine)、加巴喷丁(gabapentin)、奥卡西平(oxcarbazepine)、托吡酯(topiramate)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合；至少一种草药抗抑郁药，所述草药抗抑郁药选自由以下各项组成的组：圣约翰草(St.John's Wort)；卡瓦胡椒(kava kava)；紫锥菊(echinacea)；锯叶棕(saw palmetto)；圣罗勒(holy basil)；缬草(valerian)；奶蓟(milk thistle)；西伯利亚参(Siberian ginseng)；高丽参(Korean ginseng)；南非醉茄根(ashwagandha root)；荨麻(nettle)；银杏(ginkgo biloba)；雷公根(gotu kola)；银杏/雷公根特效剂(ginkgo/gotu kola supreme)；黄芪(astragalus)；金印草(goldenseal)；当归(dong quai)；人参(ginseng)；圣约翰草特效剂(St.John's wort supreme)；紫锥菊(echinacea)；越橘、绿茶(bilberry,green tea)；山楂

(hawthorne)；姜、银杏、姜黄(ginger,gingko,turmeric)；齿叶乳香(boswellia serata)；黑升麻(black cohosh)；猫爪草(cats claw)；猫薄荷(catnip)；洋甘菊(chamomile)；蒲公英(dandelion)；圣洁莓(chaste tree berry)；黑接骨木莓(black elderberry)；小白菊(feverfew)；大蒜(garlic)；马栗(horse chestnut)；甘草(licorice)；红三叶草花和叶红景天(red clover blossom and leaf rhodiola rusa)；毛喉鞘蕊花(coleus forskohlii)；西番莲(Passion Flower)；小米草(eyebright)；育亨宾(yohimbe)；蓝莓植株(blueberry plant)；黑胡椒植株(black pepper plant)；积雪草(Hydrocotyle asiatica)；黄芪(astragalus)；缬草罂粟根和葡萄籽(valerian poppy root and grape seed)；马鞭草(vervain)；狭叶紫锥菊根(echinacea ang root)；韩信草(Skull Cap)；宁神万能药(serenity elixir)；以及它们的组合；至少一种抗精神病药，所述抗精神病药选自由以下各项组成的组：氟哌啶醇(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、奋乃静(perphenazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、硫利达嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、美索达嗪(mesoridazine)、普马嗪(promazine)、三氟丙嗪(triflupromazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、异丙嗪(promethazine)、氯普噻吨(chlorprothixene)、氟哌噻醇(flupenthixol)、氨砜噻吨(thiothixene)、珠氯噻醇(zuclopenthixol)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利哌酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、氨磺必利(amisulpride)、帕潘立酮(paliperidone)、多巴胺(dopamine)、比非普诺(bifeprunox)、去甲氯氮平(norclozapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、大麻二酚(cannabidiol)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合；其他治疗干预，所述治疗干预选自由以下各项组成的组：咨询、心理疗法、认知疗法、电痉挛疗法、水疗法、高压氧疗法、电疗法和电刺激、经皮神经电刺激(“TENS”)、深部脑刺激、迷走神经刺激和经颅磁刺激以及它们的组合。

[0011] 本公开提供了一种治疗患者的难治性焦虑症的方法，所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍，所述方法包括：选择需要这种治疗的患者；以及给患者口服施用片剂，所述片剂包含包含：(A)片芯，所述片芯包含：i)治疗有效量的活性剂，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合；ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO)，其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计200万至700万的近似分子量，并且以所述片芯的至少约30％(以重量计)的量存在；(B)所述片芯上的包衣，其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度；并且在将单个片剂施用于患者后提供小于约4小时的所述活性剂的平均$t_{max}$，其中所述片剂治疗所述难治性焦虑症的症状。本公开提供了一种方法，其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组：至少约2,000,000、至少约4,000,000；至少约5,000,000；至少约6,000,000；以及至少约7,000,000。本公开提供了一种方法，其中所述活性剂占所述片芯的至少约1％(以重量计)。本公开提供了一种方法，其中所述高分子量PEO占所述片芯的至少约50％(以重量计)。本公开提供了一种方法，其中所述活性剂的剂量选自由以下各项组成的组：约1mg、约2mg、约5mg、约10mg、约30mg、约60mg、约120mg和约240mg。本公开提供了一种方法，其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。本公开提供了一种方法，其中所述包衣包含：i)羟丙基甲基纤维

素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。本公开提供了一种方法,其中所述片剂提供在约12和约42ng/mL之间的氯胺酮$C_{max}$。本公开提供了一种方法,其中所述片剂提供在约79和约385ng·h/mL之间的氯胺酮$AUC_{0-inf}$。本公开提供了一种方法,其中所述片剂提供在约74和约315ng/mL之间的去甲氯胺酮$C_{max}$。本公开提供了一种方法,其中所述片剂提供在约872和约4087ng·h/mL之间的去甲氯胺酮$AUC_{0-inf}$。本公开提供了一种方法,其中所述活性剂的平均$t_{max}$选自由以下各项组成的组:至少约4小时、至少约6小时、至少约8小时、至少约10小时、至少约11小时和至少约12小时。本公开提供了一种方法,其中所述片剂适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。本公开提供了一种方法,其中所述片剂在施用于患者时没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。本公开提供了一种方法,其中所述难治性焦虑症的症状在口服施用所述氯胺酮后2小时内得到减轻。本公开提供了一种方法,其中所述方法包括口服施用单剂量的所述氯胺酮。本公开提供了一种方法,其中所述方法包括口服施用多剂量的所述氯胺酮。本公开提供了一种方法,其中以在30-180mg之间的剂量单次口服施用所述氯胺酮足以减轻所述焦虑症的影响达3-7天。本公开提供了一种方法,其中在大约2周的维持治疗后记录到焦虑情绪评分的最大平均改善。本公开提供了一种方法,所述方法还包括施用药学有效剂量的第二种或另外的药剂,其中所述第二种或另外的药剂具有抗焦虑性质。本公开提供了一种方法,所述方法还包括选自以下的另外的疗法:至少一种抗抑郁药,所述抗抑郁药选自由以下各项组成的组:西酞普兰(citalopram)、草酸艾司西酞普兰(escitalopram oxalate)、氟西汀(fluoxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、达泊西汀(dapoxetine);文拉法辛(venlafaxine)和度洛西汀(duloxetine);哈马灵(harmaline)、异烟酰异丙肼(iproniazid)、异卡波肼(isocarboxazid)、尼亚酰胺(nialamide)、巴吉林(pargyline)、苯乙肼(phenelzine)、司来吉兰(selegiline)、托洛沙酮(toloxatone)、反苯环丙胺(tranylcypromine)、溴法罗明(brofaromine)、吗氯贝胺(moclobemide);阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、布替林(butriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、二苯西平(dibenzepin)、度硫平(dothiepin)、多虑平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、胺丙吲哚(iprindole)、洛非帕明(lofepramine)、美利曲辛(melitracen)、去甲替林(nortriptyline)、奥匹哌醇(opipramol)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine);马普替林(maprotiline)、米塞林(mianserin)、奈法唑酮(nefazodone)、曲唑酮(trazodone)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;至少一种血清素1a部分激动剂,所述血清素1a部分激动剂选自由以下各项组成的组:丁螺环酮(buspirone)、依托拉嗪(eltoprazine)或坦度螺酮(tandospirone)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;至少一种α-2-δ配体,所述α-2-δ配体选自由以下各项组成的组:加巴喷丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin)、3-甲基加巴喷丁、(1α,3α,5α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3氨基甲基-5甲基-庚酸、(3S,5R)-3氨基-5甲基-庚酸、(3S,5R)-3氨基-5甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)-脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(3S,5R)-3氨基甲基-5甲基-辛酸、(3S,5R)-3氨基-5甲基-壬酸、(3S,5R)-3氨基-5甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-庚酸和(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲

基-辛酸、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;至少一种抗肾上腺素能剂,所述抗肾上腺素能剂选自由以下各项组成的组:可乐定(clonidine)、哌唑嗪(prazosin)、普萘洛尔(propranolol)、呋喃法辛(fuanfacine)、甲基多巴(methyldopa)、胍那苄(guanabenz);多沙唑嗪(doxazosin)、哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、西洛多辛(silodosin)、阿夫唑嗪(alfuzosin)、坦索罗辛(tamsulosin)、度他雄胺/坦索罗辛(dutasertide/tamsulosin)、胍那决尔(guanadrel)、梅坎米胺(mecemylamine)、胍乙啶(guanethidine)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;至少一种苯二氮䓬药物,所述苯二氮䓬药物选自由以下各项组成的组:阿普唑仑(alprazolam)、溴西泮(bromazepam)、氯氮䓬(chlordiazepoxide)、氯巴占(clobazam)、氯硝西泮(clonazepam)、氯拉䓬酸(clorazepate)、苯甲二氮䓬(diazepam)、咪达唑仑(midazolam)、劳拉西泮(lorazepam)、硝西泮(nitrazepam)、替马西泮(temazepam)、硝甲西泮(nimetazepam)、艾司唑仑(estazolam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、三唑仑(triazolam)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;至少一种抗精神病药,所述抗精神病药选自由以下各项组成的组:氟哌啶醇(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、奋乃静(perphenazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、硫利达嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、美索达嗪(mesoridazine)、普马嗪(promazine)、三氟丙嗪(triflupromazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、异丙嗪(promethazine)、氯普噻吨(chlorprothixene)、氟哌噻醇(flupenthixol)、氨砜噻吨(thiothixene)、珠氯噻醇(zuclopenthixol)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利哌酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、氨磺必利(amisulpride)、帕潘立酮(paliperidone)、多巴胺(dopamine)、比非普诺(bifeprunox)、去甲氯氮平(norclozapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、大麻二酚(cannabidiol)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;其他治疗干预,所述治疗干预选自由以下各项组成的组:咨询、心理疗法、认知疗法、电痉挛疗法、水疗法、高压氧疗法、电疗法和电刺激、经皮神经电刺激(“TENS”)、深部脑刺激、迷走神经刺激和经颅磁刺激以及它们的组合。

[0012] 本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:(A)片芯,所述片芯包含:i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合;ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计200万至700万的近似分子量,并且以所述片芯的至少约30%(以重量计)的量存在;(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;并且其中当将所述片剂施用于患者时,所述片剂提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:在施用单个60mg氯胺酮的剂量后,平均氯胺酮Cmax为约10ng/mL或氯胺酮Cmax在约5ng/mL和约15ng/mL之间;在施用单个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮Cmax为约16ng/mL或氯胺酮Cmax在约7和约32ng/mL之间;在施用单个240mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮Cmax为约38ng/mL或氯胺酮Cmax在约19和约47ng/mL之间;在施用单个60mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约74ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约59和约91ng/mL之间;在施用单个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约161ng/

mL或去甲氯胺酮Cmax在约90和约250ng/mL之间;在施用单个240mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约315ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约222和约394ng/mL之间;在施用单个60mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮AUC 0-∞为约79ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-∞在约36和约135ng.h/mL之间;在施用单个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮AUC 0-∞为约197ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-∞在约93和约460ng.h/mL之间;在施用单个240mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮AUC 0-∞为约389ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-∞在约231和约521ng.h/mL之间;在施用单个60mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮AUC 0-∞为约872ng.h/mL或去甲氯胺酮AUC 0-∞在约549和约1543ng.h/mL之间;在施用单个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮AUC 0-∞为约2133ng.h/mL或去甲氯胺酮AUC 0-∞在约1353和约3260ng.h/mL之间;并且在施用单个240mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮AUC 0-∞为约4087ng.h/mL或去甲氯胺酮AUC 0-∞在约3205和约5216ng.h/mL之间。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述活性剂占所述片芯的至少约1%(以重量计)。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述高分子量PEO占所述片芯的至少约50%(以重量计)。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述活性剂的剂量选自由以下各项组成的组:约30mg、约60mg、约120mg和约240mg。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述包衣包含:i)羟丙基甲基纤维素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述片剂适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述片剂在施用于患者时没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。本公开提供了一种治疗患者的病症的方法,所述病症选自由以下各项组成的组:难治性抑郁症;难治性焦虑症,所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍,所述方法包括:选择需要这种治疗的患者;以及给所述患者口服施用如本文公开的片剂,其中所述片剂治疗所述难治性抑郁症或难治性焦虑症的症状。本公开提供了一种方法,其中所述包衣包含:i)羟丙基甲基纤维素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。本公开提供了一种方法,其中所述片剂适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。本公开提供了一种方法,其中所述难治性抑郁症或所述难治性焦虑症的症状在口服施用所述片剂后2小时内得到减轻。本公开提供了一种方法,其中所述方法包括口服施用单剂量的所述片剂。本公开提供了一种方法,其中所述方法包括口服施用多剂量的所述片剂。本公开提供了一种方法,其中所述片剂的单次口服施用足以减轻所述抑郁症或所述难治性焦虑症的影响达3-7天。本公开提供了一种方法,其中片剂对所述患者没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。本公开提供了一种方法,其中在大约6周的维持治疗后记录到抑郁情绪或焦虑情绪评分的最大平均改善。本公开提供了一种方法,所述方法还包括施用药学有效剂量的第二种或另外的疗法,其中所述第二种或另外的疗法具有抗抑郁性质。本公开提供了一种方法,其中所述方法还包括选自以下的另外的疗法:至少一种抗抑郁药,所述抗抑郁药选自由以下各项组成的组:西酞普兰(citalopram)、草酸艾司西酞普兰(escitalopram oxalate)、氟西汀(fluoxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、达

泊西汀(dapoxetine);文拉法辛(venlafaxine)和度洛西汀(duloxetine);哈马灵(harmaline)、异烟酰异丙肼(iproniazid)、异卡波肼(isocarboxazid)、尼亚酰胺(nialamide)、巴吉林(pargyline)、苯乙肼(phenelzine)、司来吉兰(selegiline)、托洛沙酮(toloxatone)、反苯环丙胺(tranylcypromine)、溴法罗明(brofaromine)、吗氯贝胺(moclobemide);阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、布替林(butriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、二苯西平(dibenzepin)、度硫平(dothiepin)、多虑平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、胺丙哚(iprindole)、洛非帕明(lofepramine)、美利曲辛(melitracen)、去甲替林(nortriptyline)、奥匹哌醇(opipramol)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine);马普替林(maprotiline)、米塞林(mianserin)、奈法唑酮(nefazodone)、曲唑酮(trazodone)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;至少一种情绪稳定剂,所述情绪稳定剂选自由以下各项组成的组:碳酸锂、乳清酸锂、锂盐、丙戊酸、双丙戊酸钠、丙戊酸钠、拉莫三嗪(lamotrigine)、卡马西平(carbamazepine)、加巴喷丁(gabapentin)、奥卡西平(oxcarbazepine)、托吡酯(topiramate)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;至少一种草药抗抑郁药,所述草药抗抑郁药选自由以下各项组成的组:圣约翰草(St.John's Wort);卡瓦胡椒(kava kava);紫锥菊(echinacea);锯叶棕(saw palmetto);圣罗勒(holy basil);缬草(valerian);奶蓟(milk thistle);西伯利亚参(Siberian ginseng);高丽参(Korean ginseng);南非醉茄根(ashwagandha root);荨麻(nettle);银杏(ginkgo biloba);雷公根(gotu kola);银杏/雷公根特效剂(ginkgo/gotu kola supreme);黄芪(astragalus);金印草(goldenseal);当归(dong quai);人参(ginseng);圣约翰草特效剂(St.John's wort supreme);紫锥菊(echinacea);越橘、绿茶(bilberry,green tea);山楂(hawthorne);姜、银杏、姜黄(ginger,gingko,turmeric);齿叶乳香(boswellia serata);黑升麻(black cohosh);猫爪草(cats claw);猫薄荷(catnip);洋甘菊(chamomile);蒲公英(dandelion);圣洁莓(chaste tree berry);黑接骨木莓(black elderberry);小白菊(feverfew);大蒜(garlic);马栗(horse chestnut);甘草(licorice);红三叶草花和叶红景天(red clover blossom and leaf rhodiola rusa);毛喉鞘蕊花(coleus forskohlii);西番莲(Passion Flower);小米草(eyebright);育亨宾(yohimbe);蓝莓植株(blueberry plant);黑胡椒植株(black pepper plant);积雪草(Hydrocotyle asiatica);黄芪(astragalus);缬草罂粟根和葡萄籽(valerian poppy root and grape seed);马鞭草(vervain);狭叶紫锥菊根(echinacea ang root);韩信草(Skull Cap);宁神万能药(serenity elixir);以及它们的组合;至少一种抗精神病药,所述抗精神病药选自由以下各项组成的组:氟哌啶醇(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、奋乃静(perphenazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、硫利达嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、美索达嗪(mesoridazine)、普马嗪(promazine)、三氟丙嗪(triflupromazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、异丙嗪(promethazine)、氯普噻吨(chlorprothixene)、氟哌噻醇(flupenthixol)、氨砜噻吨(thiothixene)、珠氯噻醇(zuclopenthixol)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利哌酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、氨磺必利(amisulpride)、帕潘立酮(paliperidone)、多巴胺(dopamine)、比非普诺(bifeprunox)、去

甲氯氮平(norclozapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、大麻二酚(cannabidiol)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;其他治疗干预,所述治疗干预选自由以下各项组成的组:咨询、心理疗法、认知疗法、电痉挛疗法、水疗法、高压氧疗法、电疗法和电刺激、经皮神经电刺激("TENS")、深部脑刺激、迷走神经刺激和经颅磁刺激以及它们的组合。

[0013] 本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:(A)片芯,所述片芯包含:i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及

[0014] 它们的组合;ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计200万至700万的近似分子量,并且以

[0015] 所述片芯的至少约30%(以重量计)的量存在;(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;并且其中当将所述片剂施用于患者时,所述片剂提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:在每12小时施用5个60mg氯胺酮的剂量后,平均氯胺酮Cmax为约12ng/mL或氯胺酮Cmax在约8ng/mL和约23ng/mL之间;在每12小时施用5个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮Cmax为约21ng/mL或氯胺酮Cmax在约7和约45ng/mL之间;在每12小时施用5个240mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮Cmax为约42ng/mL或氯胺酮Cmax在约33和约53ng/mL之间;在每12小时施用5个60mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约125ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约85和约185ng/mL之间;在每12小时施用5个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约230ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约168和约335ng/mL之间;在每12小时施用5个240mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约421ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约363和约474ng/mL之间;在每12小时施用5个60mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮AUC 0-12为约74ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-12在约35和约156ng.h/mL之间;在每12小时施用5个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮AUC 0-12为约133ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-12在约58和约287ng.h/mL之间;在每12小时施用5个240mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮AUC 0-12为约221ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-12在约145和约328ng.h/mL之间;在每12小时施用5个60mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮AUC 0-12为约981ng.h/mL或去甲氯胺酮AUC 0-12在约608和约1583ng.h/mL之间;在每12小时施用5个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮AUC 0-12为约1697ng.h/mL或去甲氯胺酮AUC 0-12在约1124和约2557ng.h/mL之间;并且在每12小时施用5个240mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮AUC 0-12为约3025ng.h/mL或去甲氯胺酮AUC 0-12在约2381和约3666ng.h/mL之间。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述活性剂占所述片芯的至少约1%(以重量计)。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述高分子量PEO占所述片芯的至少约50%(以重量计)。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述活性剂的剂量选自由以下各项组成的组:约30mg、约60mg、约120mg和约240mg。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述包衣包含,例如:i)羟丙基甲基纤维素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述片剂适用于每天一次施用或每天两次

施用于患者。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述片剂在施用于患者时没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。本公开提供了一种治疗患者的病症的方法,所述病症选自由以下各项组成的组:难治性抑郁症;难治性焦虑症,所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍,所述方法包括:选择需要这种治疗的患者;以及给所述患者口服施用如本文公开的片剂,其中所述片剂治疗所述难治性抑郁症或所述难治性焦虑症的症状。本公开提供了一种方法,其中所述包衣包含:i)羟丙基甲基纤维素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。本公开提供了一种方法,其中所述片剂适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。本公开提供了一种方法,其中所述难治性抑郁症或所述难治性焦虑症的症状在口服施用所述片剂后2小时内得到减轻。本公开提供了一种方法,其中所述方法包括口服施用单剂量的所述片剂。本公开提供了一种方法,其中所述方法包括口服施用多剂量的所述片剂。

[0016] 本公开提供了一种方法,其中所述片剂的单次口服施用足以减轻所述抑郁症或所述难治性焦虑症的影响达约3-7天。本公开提供了一种方法,其中片剂对所述患者没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。本公开提供了一种方法,其中在大约6周的维持治疗后记录到抑郁情绪或焦虑情绪评分的最大平均改善。本公开提供了一种方法,所述方法还包括施用药学有效剂量的第二种或另外的疗法,其中所述第二种或另外的疗法具有抗抑郁性质。本公开提供了一种方法,其中所述方法还包括选自以下的另外的疗法:至少一种抗抑郁药,所述抗抑郁药选自由以下各项组成的组:西酞普兰(citalopram)、草酸艾司西酞普兰(escitalopram oxalate)、氟西汀(fluoxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、达泊西汀(dapoxetine);文拉法辛(venlafaxine)和度洛西汀(duloxetine);哈马灵(harmaline)、异烟酰异丙肼(iproniazid)、异卡波肼(isocarboxazid)、尼亚酰胺(nialamide)、巴吉林(pargyline)、苯乙肼(phenelzine)、司来吉兰(selegiline)、托洛沙酮(toloxatone)、反苯环丙胺(tranylcypromine)、溴法罗明(brofaromine)、吗氯贝胺(moclobemide);阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、布替林(butriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、二苯西平(dibenzepin)、度硫平(dothiepin)、多虑平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、胺丙吲哚(iprindole)、洛非帕明(lofepramine)、美利曲辛(melitracen)、去甲替林(nortriptyline)、奥匹哌醇(opipramol)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine);马普替林(maprotiline)、米塞林(mianserin)、奈法唑酮(nefazodone)、曲唑酮(trazodone)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;至少一种情绪稳定剂,所述情绪稳定剂选自由以下各项组成的组:碳酸锂、乳清酸锂、锂盐、丙戊酸、双丙戊酸钠、丙戊酸钠、拉莫三嗪(lamotrigine)、卡马西平(carbamazepine)、加巴喷丁(gabapentin)、奥卡西平(oxcarbazepine)、托吡酯(topiramate)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;至少一种草药抗抑郁药,所述草药抗抑郁药选自由以下各项组成的组:圣约翰草(St.John's Wort);卡瓦胡椒(kava kava);紫锥菊(echinacea);锯叶棕(saw palmetto);圣罗勒(holy basil);缬草(valerian);奶蓟(milk thistle);西伯利亚参(Siberian ginseng);高丽参(Korean ginseng);南非醉茄根(ashwagandha root);荨麻(nettle);银杏(ginkgo biloba);雷公根(gotu kola);银杏/雷公根特效剂(ginkgo/gotu kola supreme);黄芪(astragalus);金印草(goldenseal);当归(dong quai);人参(ginseng);圣约翰草特效剂

(St.John's wort supreme);紫锥菊(echinacea);越橘、绿茶(bilberry,green tea);山楂(hawthorne);姜、银杏、姜黄(ginger,gingko,turmeric);齿叶乳香(boswellia serata);黑升麻(black cohosh);猫爪草(cats claw);猫薄荷(catnip);洋甘菊(chamomile);蒲公英(dandelion);圣洁莓(chaste tree berry);黑接骨木莓(black elderberry);小白菊(feverfew);大蒜(garlic);马栗(horse chestnut);甘草(licorice);红三叶草花和叶红景天(red clover blossom and leaf rhodiola rusa);毛喉鞘蕊花(coleus forskohlii);西番莲(Passion Flower);小米草(eyebright);育亨宾(yohimbe);蓝莓植株(blueberry plant);黑胡椒植株(black pepper plant);积雪草(Hydrocotyle asiatica);黄芪(astragalus);缬草罂粟根和葡萄籽(valerian poppy root and grape seed);马鞭草(vervain);狭叶紫锥菊根(echinacea ang root);韩信草(Skull Cap);宁神万能药(serenity elixir);以及它们的组合;至少一种抗精神病药,所述抗精神病药选自由以下各项组成的组:氟哌啶醇(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、奋乃静(perphenazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、硫利达嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、美索达嗪(mesoridazine)、普马嗪(promazine)、三氟丙嗪(triflupromazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、异丙嗪(promethazine)、氯普噻吨(chlorprothixene)、氟哌噻醇(flupenthixol)、氨砜噻吨(thiothixene)、珠氯噻醇(zuclopenthixol)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利哌酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、氨磺必利(amisulpride)、帕潘立酮(paliperidone)、多巴胺(dopamine)、比非普诺(bifeprunox)、去甲氯氮平(norclozapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、大麻二酚(cannabidiol)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;其他治疗干预,所述治疗干预选自由以下各项组成的组:咨询、心理疗法、认知疗法、电痉挛疗法、水疗法、高压氧疗法、电疗法和电刺激、经皮神经电刺激("TENS")、深部脑刺激、迷走神经刺激和经颅磁刺激以及它们的组合。

[0017] 本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:(A)片芯,所述片芯包含:i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及

[0018] 它们的组合;ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计200万至700万的近似分子量,并且以

[0019] 所述片芯的至少约30%(以重量计)的量存在;(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;并且其中当将所述片剂施用于患者时,所述片剂提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:在施用单个60mg或120mg或240mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间;在每12小时施用5个60mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间;在每12小时施用5个120mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间;以及在每12小时施用5个240mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述活性剂占所述片芯的至少约1%(以重量计)。本公开提供

了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述高分子量PEO占所述片芯的至少约50%(以重量计)。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述活性剂的剂量选自由以下各项组成的组:约30mg、约60mg、约120mg和约240mg。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。

[0020] 本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述包衣包含:i)羟丙基甲基纤维素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。

[0021] 本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述片剂适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述片剂在施用于患者时没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。本公开提供了一种治疗患者的病症的方法,所述病症选自由以下各项组成的组:难治性抑郁症;难治性焦虑症,所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍,所述方法包括:选择需要这种治疗的患者;以及给所述患者口服施用如本文公开的片剂,其中所述片剂治疗所述难治性抑郁症或所述难治性焦虑症的症状。本公开提供了一种方法,其中所述包衣包含:i)羟丙基甲基纤维素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。本公开提供了一种方法,其中所述片剂适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。本公开提供了一种方法,其中所述难治性抑郁症或所述难治性焦虑症的症状在口服施用所述片剂后2小时内得到减轻。本公开提供了一种方法,其中所述方法包括口服施用单剂量的所述片剂。本公开提供了一种方法,其中所述方法包括口服施用多剂量的所述片剂。本公开提供了一种方法,其中所述片剂的单次口服施用足以减轻所述抑郁症或所述难治性焦虑症的影响达约3-7天。本公开提供了一种方法,其中片剂对所述患者没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。本公开提供了一种方法,其中在大约6周的维持治疗后记录到抑郁情绪或焦虑情绪评分的最大平均改善。本公开提供了一种方法,所述方法还包括施用药学有效剂量的第二种或另外的疗法,其中所述第二种或另外的疗法具有抗抑郁性质。本公开提供了一种方法,其中所述方法还包括选自以下的另外的疗法:至少一种抗抑郁药,所述抗抑郁药选自由以下各项组成的组:西酞普兰(citalopram)、草酸艾司西酞普兰(escitalopram oxalate)、氟西汀(fluoxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、达泊西汀(dapoxetine);文拉法辛(venlafaxine)和度洛西汀(duloxetine);哈马灵(harmaline)、异烟酰异丙肼(iproniazid)、异卡波肼(isocarboxazid)、尼亚酰胺(nialamide)、巴吉林(pargyline)、苯乙肼(phenelzine)、司来吉兰(selegiline)、托洛沙酮(toloxatone)、反苯环丙胺(tranylcypromine)、溴法罗明(brofaromine)、吗氯贝胺(moclobemide);阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、布替林(butriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、二苯西平(dibenzepin)、度硫平(dothiepin)、多虑平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、胺丙哚唻(iprindole)、洛非帕明(lofepramine)、美利曲辛(melitracen)、去甲替林(nortriptyline)、奥匹哌醇(opipramol)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine);马普替林(maprotiline)、米塞林(mianserin)、奈法唑酮(nefazodone)、曲唑酮(trazodone)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;至少一种情绪稳定剂,所述情绪稳定剂选自由以下各项组成的组:碳酸锂、乳清酸锂、锂盐、丙戊酸、双丙戊酸钠、丙戊酸钠、拉莫三嗪(lamotrigine)、卡马西平(carbamazepine)、加巴喷丁(gabapentin)、奥卡

西平(oxcarbazepine)、托吡酯(topiramate)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;至少一种草药抗抑郁药,所述草药抗抑郁药选自由以下各项组成的组:圣约翰草(St.John's Wort);卡瓦胡椒(kava kava);紫锥菊(echinacea);锯叶棕(saw palmetto);圣罗勒(holy basil);缬草(valerian);奶蓟(milk thistle);西伯利亚参(Siberian ginseng);高丽参(Korean ginseng);南非醉茄根(ashwagandha root);荨麻(nettle);银杏(ginkgo biloba);雷公根(gotu kola);银杏/雷公根特效剂(ginkgo/gotu kola supreme);黄芪(astragalus);金印草(goldenseal);当归(dong quai);人参(ginseng);圣约翰草特效剂(St.John's wort supreme);紫锥菊(echinacea);越橘、绿茶(bilberry,green tea);山楂(hawthorne);姜、银杏、姜黄(ginger,gingko,turmeric);齿叶乳香(boswellia serata);黑升麻(black cohosh);猫爪草(cats claw);猫薄荷(catnip);洋甘菊(chamomile);蒲公英(dandelion);圣洁莓(chaste tree berry);黑接骨木莓(black elderberry);小白菊(feverfew);大蒜(garlic);马栗(horse chestnut);甘草(licorice);红三叶草花和叶红景天(red clover blossom and leaf rhodiola rusa);毛喉鞘蕊花(coleus forskohlii);西番莲(Passion Flower);小米草(eyebright);育亨宾(yohimbe);蓝莓植株(blueberry plant);黑胡椒植株(black pepper plant);积雪草(Hydrocotyle asiatica);黄芪(astragalus);缬草罂粟根和葡萄籽(valerian poppy root and grape seed);马鞭草(vervain);狭叶紫锥菊根(echinacea ang root);韩信草(Skull Cap);宁神万能药(serenity elixir);以及它们的组合;至少一种抗精神病药,所述抗精神病药选自由以下各项组成的组:氟哌啶醇(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、奋乃静(perphenazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、硫利达嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、美索达嗪(mesoridazine)、普马嗪(promazine)、三氟丙嗪(triflupromazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、异丙嗪(promethazine)、氯普噻吨(chlorprothixene)、氟哌噻醇(flupenthixol)、氨砜噻吨(thiothixene)、珠氯噻醇(zuclopenthixol)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利哌酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、氨磺必利(amisulpride)、帕潘立酮(paliperidone)、多巴胺(dopamine)、比非普诺(bifeprunox)、去甲氯氮平(norclozapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、大麻二酚(cannabidiol)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合;其他治疗干预,所述治疗干预选自由以下各项组成的组:咨询、心理疗法、认知疗法、电痉挛疗法、水疗法、高压氧疗法、电疗法和电刺激、经皮神经电刺激(“TENS”)、深部脑刺激、迷走神经刺激和经颅磁刺激以及它们的组合。

[0022] 本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:(A)片芯,所述片芯包含:i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及

[0023] 它们的组合;ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计200万至700万的近似分子量,并且以

[0024] 所述片芯的至少约30%(以重量计)的量存在;(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;并且其中当将所述片剂以单个约60mg的剂量施用于患者时,提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:去甲氯胺酮Cmax:氯胺

酮Cmax的比率在约4至约15之间;以及去甲氯胺酮AUC:氯胺酮AUC的比率在约7至约15之间。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述活性剂占所述片芯的至少约1%(以重量计)。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述高分子量PEO占所述片芯的至少约50%(以重量计)。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述活性剂的剂量选自由以下各项组成的组:约30mg、约60mg、约120mg和约240mg。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述包衣包含:

[0025] i)羟丙基甲基纤维素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述片剂适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂,其中所述片剂在施用于患者时没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。本公开提供了一种治疗患者的病症的方法,所述病症选自由以下各项组成的组:难治性抑郁症;难治性焦虑症,所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍,所述方法包括:选择需要这种治疗的患者;以及给所述患者口服施用如本文公开的片剂,其中所述片剂治疗所述难治性抑郁症或所述难治性焦虑症的症状。本公开提供了一种方法,其中所述包衣包含:i)羟丙基甲基纤维素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。本公开提供了一种方法,其中所述片剂适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。本公开提供了一种方法,其中所述难治性抑郁症或所述难治性焦虑症的症状在口服施用所述片剂后2小时内得到减轻。本公开提供了一种方法,其中所述方法包括口服施用单剂量的所述片剂。本公开提供了一种方法,其中所述方法包括口服施用多剂量的所述片剂。本公开提供了一种方法,其中所述片剂的单次口服施用足以减轻所述抑郁症或所述难治性焦虑症的影响达约3-7天。本公开提供了一种方法,其中片剂对所述患者没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。本公开提供了一种方法,其中在大约6周的维持治疗后记录到抑郁情绪或焦虑情绪评分的最大平均改善。本公开提供了一种方法,所述方法还包括施用药学有效剂量的第二种或另外的疗法,其中所述第二种或另外的疗法具有抗抑郁性质。本公开提供了一种方法,其中所述方法还包括选自以下的另外的疗法:至少一种抗抑郁药,所述抗抑郁药选自由以下各项组成的组:西酞普兰(citalopram)、草酸艾司西酞普兰(escitalopram oxalate)、氟西汀(fluoxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、达泊西汀(dapoxetine);文拉法辛(venlafaxine)和度洛西汀(duloxetine);哈马灵(harmaline)、异烟酰异丙肼(iproniazid)、异卡波肼(isocarboxazid)、尼亚酰胺(nialamide)、巴吉林(pargyline)、苯乙肼(phenelzine)、司来吉兰(selegiline)、托洛沙酮(toloxatone)、反苯环丙胺(tranylcypromine)、溴法罗明(brofaromine)、吗氯贝胺(moclobemide);阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、布替林(butriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、二苯西平(dibenzepin)、度硫平(dothiepin)、多虑平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、胺丙哚唻(iprindole)、洛非帕明(lofepramine)、美利曲辛(melitracen)、去甲替林(nortriptyline)、奥匹哌醇(opipramol)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明

(trimipramine)；马普替林(maprotiline)、米塞林(mianserin)、奈法唑酮(nefazodone)、曲唑酮(trazodone)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合；

[0026] 至少一种情绪稳定剂，所述情绪稳定剂选自由以下各项组成的组：碳酸锂、乳清酸锂、锂盐、丙戊酸、双丙戊酸钠、丙戊酸钠、拉莫三嗪(lamotrigine)、卡马西平(carbamazepine)、加巴喷丁(gabapentin)、奥卡西平(oxcarbazepine)、托吡酯(topiramate)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合；至少一种草药抗抑郁药，所述草药抗抑郁药选自由以下各项组成的组：圣约翰草(St.John's Wort)；卡瓦胡椒(kava kava)；紫锥菊(echinacea)；锯叶棕(saw palmetto)；圣罗勒(holy basil)；缬草(valerian)；奶蓟(milk thistle)；西伯利亚参(Siberian ginseng)；高丽参(Korean ginseng)；南非醉茄根(ashwagandha root)；荨麻(nettle)；银杏(ginkgo biloba)；雷公根(gotu kola)；银杏/雷公根特效剂(ginkgo/gotu kola supreme)；黄芪(astragalus)；金印草(goldenseal)；当归(dong quai)；人参(ginseng)；圣约翰草特效剂(St.John's wort supreme)；紫锥菊(echinacea)；越橘、绿茶(bilberry,green tea)；山楂(hawthorne)；姜、银杏、姜黄(ginger,gingko,turmeric)；齿叶乳香(boswellia serata)；黑升麻(black cohosh)；猫爪草(cats claw)；猫薄荷(catnip)；洋甘菊(chamomile)；蒲公英(dandelion)；圣洁莓(chaste tree berry)；黑接骨木莓(black elderberry)；小白菊(feverfew)；大蒜(garlic)；马栗(horse chestnut)；甘草(licorice)；红三叶草花和叶红景天(red clover blossom and leaf rhodiola rusa)；毛喉鞘蕊花(coleus forskohlii)；西番莲(Passion Flower)；小米草(eyebright)；育亨宾(yohimbe)；蓝莓植株(blueberry plant)；黑胡椒植株(black pepper plant)；积雪草(Hydrocotyle asiatica)；黄芪(astragalus)；缬草罂粟根和葡萄籽(valerian poppy root and grape seed)；马鞭草(vervain)；狭叶紫锥菊根(echinacea ang root)；韩信草(Skull Cap)；宁神万能药(serenity elixir)；以及它们的组合；至少一种抗精神病药，所述抗精神病药选自由以下各项组成的组：氟哌啶醇(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、奋乃静(perphenazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、硫利达嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、美索达嗪(mesoridazine)、普马嗪(promazine)、三氟丙嗪(triflupromazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、异丙嗪(promethazine)、氯普噻吨(chlorprothixene)、氟哌噻醇(flupenthixol)、氨砜噻吨(thiothixene)、珠氯噻醇(zuclopenthixol)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利哌酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、氨磺必利(amisulpride)、帕潘立酮(paliperidone)、多巴胺(dopamine)、比非普诺(bifeprunox)、去甲氯氮平(norclozapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、大麻二酚(cannabidiol)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合；其他治疗干预，所述治疗干预选自由以下各项组成的组：咨询、心理疗法、认知疗法、电痉挛疗法、水疗法、高压氧疗法、电疗法和电刺激、经皮神经电刺激(“TENS”)、深部脑刺激、迷走神经刺激和经颅磁刺激以及它们的组合。

[0027] 本公开提供了一种用于预防、治疗和/或管理患者的病症的方法，所述病症选自由以下各项组成的组：抑郁症；难治性抑郁症；和难治性焦虑症，所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫

性障碍，所述方法包括：选择需要所述病症的预防、治疗和/或管理的患者；以及向所述患者施用第一剂量疗程，所述第一剂量疗程包括约60mg、约120mg或约180mg活性剂的剂量，所述剂量以口服剂型每天施用达4-7天，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮以及它们的组合，进一步地，其中所述剂量疗程预防、治疗和/或管理所述患者的所述病症。本公开提供了一种方法，其中所述剂量疗程包括约120mg所述活性剂，所述活性剂以口服剂型每天施用达4-7天。本公开提供了一种方法，其中所述剂量施用达5天。本公开提供了一种方法，其中所述剂量施用达7天。本公开提供了一种方法，其中所述剂量包括一个约120mg的口服剂型。本公开提供了一种方法，其中所述剂量包括每天两个或更多个口服剂型，总计约120mg。本公开提供了一种方法，其中所述口服剂型是片剂。本公开提供了一种方法，所述方法还包括第二维持给药阶段，所述第二维持给药阶段包括：向所述患者施用包括约30、约60、约120或约180mg活性剂的剂量，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮以及它们的组合，其中所述剂量在完成所述第一剂量疗程后以口服剂型每周施用两次达至少约4周，进一步地，其中所述第二维持给药阶段预防、治疗和/或管理所述患者的所述病症。

[0028] 本公开提供了一种方法，其中所述剂量适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。本公开提供了一种方法，其中所述难治性抑郁症或所述难治性焦虑症的症状在口服施用所述剂量后48小时内得到减轻。本公开提供了一种方法，其中所述方法包括口服施用多剂量的所述剂量。本公开提供了一种方法，其中单个所述疗程足以在完成所述疗程后减轻所述抑郁症或所述焦虑症的影响达至少2天或至少3天。本公开提供了一种方法，其中所述剂量对所述患者没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。

[0029] 本公开提供了一种方法，其中所述剂量是固体口服延长释放药物片剂，所述片剂包含：(A)片芯，所述片芯包含：i)治疗有效量的活性剂，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合；ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO)，其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量，并且以所述片芯的至少约75％(以重量计)的量存在；(B)所述片芯上的包衣，其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度；并且其中当将所述片剂施用于患者时，所述片剂提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数：在施用单个120mg氯胺酮的剂量后，平均氯胺酮Cmax为约16ng/mL或氯胺酮Cmax在约7ng/mL和约32ng/mL之间；在施用单个120mg活性剂剂量后，平均去甲氯胺酮Cmax为约161ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约90和约250ng/mL之间；在施用单个120mg氯胺酮剂量后，平均氯胺酮AUC 0-∞为约197ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-∞在约93和约460ng.h/mL之间；在施用单个120mg活性剂剂量后，平均去甲氯胺酮AUC 0-∞为约2133ng.h/mL或去甲氯胺酮$AUC_{0-\infty}$在约1353和约3260ng.h/mL之间。本公开提供了一种方法，其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组：至少约4,000,000；至少约5,000,000；至少约6,000,000；以及至少约7,000,000。

[0030] 本公开提供了一种方法，其中所述活性剂占所述片芯的至少约1％(以重量计)。本公开提供了一种方法，其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。本公开提供了一种方法，其中所述包衣包含：i)羟丙基甲基纤维素；ii)二氧化钛；以及iii)聚乙二醇。

[0031] 本公开提供了一种方法，其中所述剂量是固体口服延长释放药物片剂，所述片剂

包含:(A)片芯,所述片芯包含:i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合;ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量,并且以所述片芯的至少约75%(以重量计)的量存在;(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;并且其中当将所述片剂施用于患者时,所述片剂提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:在每12小时施用5个120mg氯胺酮的剂量后,平均氯胺酮Cmax为约21ng/mL或氯胺酮Cmax在约7ng/mL和约45ng/mL之间;在每12小时施用5个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约230ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约168和约335ng/mL之间;在每12小时施用5个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮AUC 0-12为约133ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-12在约58和约287ng.h/mL之间;在每12小时施用5个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮$AUC_{0-12}$为约1697ng.h/mL或去甲氯胺酮$AUC_{0-12}$在约1124和约2557ng.h/mL之间。本公开提供了一种方法,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。

[0032] 本公开提供了一种方法,其中所述活性剂占所述片芯的至少约1%(以重量计)。本公开提供了一种方法,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。本公开提供了一种方法,其中所述包衣包含:i)羟丙基甲基纤维素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。

[0033] 本公开提供了一种方法,其中所述剂量是固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:(A)片芯,所述片芯包含:i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合;ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量,并且以所述片芯的至少约75%(以重量计)的量存在;(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;并且其中当将所述片剂施用于患者时,所述片剂提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:在施用单个120mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间;在每12小时施用5个120mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间。本公开提供了一种方法,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。本公开提供了一种方法24。如权利要求22所述的方法,其中所述活性剂占所述片芯的至少约1%(以重量计)。本公开提供了一种方法,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。本公开提供了一种方法,其中所述包衣包含:i)羟丙基甲基纤维素;ii)二氧化钛;以及iii)聚乙二醇。

[0034] 本公开提供了一种方法,其中所述剂量是固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:(A)片芯,所述片芯包含:i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合;ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量,并且以所述片芯的至少约75%(以重量计)的量存在;(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;并且其中当将所述片剂以单个约120mg的剂量施用于患者时,提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:去甲氯胺酮Cmax:氯胺酮Cmax的比率在约4至约15之间;以及去甲氯胺酮AUC:氯胺酮AUC的比率

在约7至约15之间。本公开提供了一种方法，其中所述活性剂占所述片芯的至少约1％(以重量计)。本公开提供了一种方法，其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。本公开提供了一种方法，其中所述包衣包含例如：i)羟丙基甲基纤维素；ii)二氧化钛；以及iii)聚乙二醇。

[0035] 本公开提供了一种用于预防、治疗和/或管理患者的病症的方法，所述病症选自由以下各项组成的组：抑郁症；难治性抑郁症；和难治性焦虑症，所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍，所述方法包括：选择需要所述病症的预防、治疗、减轻和/或管理的患者；向所述患者施用治疗方案，所述治疗方案包括：每天约60mg、每天约120mg或每天约180mg活性剂的第一剂量疗程，所述活性剂以口服剂型施用，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮以及它们的组合，任选地，在所述第一剂量疗程之后，向所述患者施用维持疗程，所述维持疗程包括第二剂量疗程的活性剂，所述活性剂以口服剂型施用，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮以及它们的组合，进一步地，其中所述患者的所述病症得以预防、治疗、减轻和/或管理。本公开提供了一种方法，其中所述第一剂量疗程包括每天约120mg所述活性剂。本公开提供了一种方法，其中所述第一剂量疗程包括每天施用约120mg所述活性剂达4-7天。本公开提供了一种方法，其中所述第一剂量疗程施用达5天。本公开提供了一种方法，其中所述第一剂量疗程施用达7天。本公开提供了一种方法，其中所述第一剂量疗程包括每天两个或更多个口服剂型，总计约120mg所述活性剂。本公开提供了一种方法，其中施用所述维持疗程。本公开提供了一种方法，其中所述维持疗程包括向患者每周一次、每周两次、每周三次或每周四次或每周七次(每天)施用第二剂量的所述活性剂。本公开提供了一种方法，其中所述第二剂量疗程包括约30mg所述活性剂、约60mg所述活性剂、约120mg所述活性剂或约180mg所述活性剂的剂量。本公开提供了一种方法，其中所述维持疗程包括向所述患者施用第二剂量的所述活性剂达至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、或至少一年、或超过一年。本公开提供了一种方法，其中所述口服剂型适用于每天一次施用或每天两次施用于患者。本公开提供了一种方法，其中所述口服剂型是片剂。本公开提供了一种方法，其中所述难治性抑郁症或所述难治性焦虑症的症状在所述治疗方案的选自由以下各项组成的组的时间段内得以减轻：约48小时、约72小时、约96小时、约120小时、约6天、约一周和约两周。本公开提供了一种方法，其中所述治疗方案包括口服施用多剂量的所述剂量。本公开提供了一种方法，其中单个所述治疗方案足以在完成所述疗程后减轻所述病症的影响达至少一天、两天、三天、四天、五天、六天、7天(一周)、8天、9天、10天、11天、12天、13天、两周、三周、一个月、两个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月或8个月。本公开提供了一种方法，其中所述治疗方案对所述患者没有解离性副作用或具有最小的解离性副作用。

[0036] 本公开提供了一种方法，其中所述剂型是固体口服延长释放药物片剂，所述片剂包含：(A)片芯，所述片芯包含：i)治疗有效量的活性剂，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合，其中所述活性剂以约6重量％至约20重量％、或至少约10重量％、至少约12重量％或至少约15重量％的浓度存在；ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO)，其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量；以及iii)润滑剂，所述润滑剂选自由以下各项组

成的组:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油,(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N、至少约300N、至少约350N、至少约400N、至少约450N或至少约500N的断裂强度;并且其中当将所述片剂施用于患者时,所述片剂提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:在施用单个120mg氯胺酮的剂量后,平均氯胺酮Cmax为约16ng/mL或氯胺酮Cmax在约7ng/mL和约32ng/mL之间;在施用单个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约161ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约90和约250ng/mL之间;在施用单个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮AUC 0-∞为约197ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-∞在约93和约460ng.h/mL之间;在施用单个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮AUC 0-∞为约2133ng.h/mL或去甲氯胺酮$AUC_{0-\infty}$在约1353和约3260ng.h/mL之间。本公开提供了一种方法,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。本公开提供了一种方法,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。

[0037] 本公开提供了一种方法,其中所述剂型是固体口服延长-释放药物片剂,所述片剂包含:(A)片芯,所述片芯包含:i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合,其中所述活性剂以约6重量%至约20重量%、或至少约10重量%、至少约12重量%或至少约15重量%的浓度存在;ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量;以及iii)润滑剂,所述润滑剂选自由以下各项组成的组:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油,(B)所述片芯上的包衣,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度;并且其中当将所述片剂施用于患者时,所述片剂提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:在每12小时施用5个120mg氯胺酮的剂量后,平均氯胺酮Cmax为约21ng/mL或氯胺酮Cmax在约7ng/mL和约45ng/mL之间;在每12小时施用5个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约230ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约168和约335ng/mL之间;在每12小时施用5个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮AUC 0-12为约133ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-12在约58和约287ng.h/mL之间;在每12小时施用5个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮$AUC_{0-12}$为约1697ng.h/mL或去甲氯胺酮$AUC_{0-12}$在约1124和约2557ng.h/mL之间。本公开提供了一种方法,其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组:至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;以及至少约7,000,000。本公开提供了一种方法,其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。

[0038] 本公开提供了一种方法,其中所述剂型是固体口服延长释放药物片剂,所述片剂包含:(A)片芯,所述片芯包含:i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合,其中所述活性剂以约6重量%至约20重量%的浓度存在;ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量;以及iii)润滑剂,所述润滑剂选自由以下各项组成的组:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、

月桂基硫酸镁和轻质矿物油，(B)所述片芯上的包衣，其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度；并且其中当将所述片剂施用于患者时，所述片剂提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数：在施用单个120mg的剂量后，所述活性剂的平均Tmax在约1.5和约3.5小时之间；在每12小时施用5个120mg的剂量后，所述活性剂的平均Tmax在约1.5和约3.5小时之间。

[0039] 本公开提供了一种方法，其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组：至少约4,000,000；至少约5,000,000；至少约6,000,000；以及至少约7,000,000。本公开提供了一种方法，其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。本公开提供了一种方法，其中所述剂型是固体口服延长-释放药物片剂，所述片剂包含：(A)片芯，所述片芯包含：i)治疗有效量的活性剂，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合，其中所述活性剂以约6重量％至约20重量％、或至少约10重量％、至少约12重量％或至少约15重量％的浓度存在；ii)至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO)，其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量；以及iii)润滑剂，所述润滑剂选自由以下各项组成的组：硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油，(B)所述片芯上的包衣，其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度；并且其中当将所述片剂以单个约120mg的剂量施用于患者时，提供选自由以下各项组成的组的药代动力学参数：去甲氯胺酮Cmax:氯胺酮Cmax的比率在约4至约15之间；以及去甲氯胺酮AUC:氯胺酮AUC的比率在约7至约15之间。本公开提供了一种方法，其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组：至少约4,000,000；至少约5,000,000；至少约6,000,000；以及至少约7,000,000。本公开提供了一种方法，其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。

[0040] 本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，所述片剂包含：(A)片芯，所述片芯包含：i)治疗有效量的活性剂，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合，其中所述活性剂以约6重量％至约20重量％、或至少约10重量％、至少约12重量％或至少约15重量％的浓度存在；ii)至少一种基质聚合物，所述基质聚合物包含至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO)，其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量，任选地与至少一种另外的基质聚合物组合，所述另外的基质聚合物选自由以下各项组成的组：羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、支链淀粉、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、脂肪酸甘油酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸以及乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物；以及iii)润滑剂，所述润滑剂选自由以下各项组成的组：硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油，(B)所述片芯上的包衣，任选地，其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度。

[0041] 本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，所述片剂包含片芯，其中所述片芯包含：i)治疗有效量的活性剂，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合，其中所述活性剂以所述片芯的约6重量％至约20重量％、或至少约10重量％、至少约12重量％或至少约15重量％的浓度存在；以及ii)

基质聚合物，其中所述基质聚合物是固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO)，其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述高分子量PEO的分子量选自由以下各项组成的组：至少约4,000,000；至少约5,000,000；至少约6,000,000；以及至少约7,000,000。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述PEO选自由以下各项组成的组：POLYOX WSR-80、POLYOX WSR N-750、POLYOX WSR-205、POLYOX WSR-1105、POLYOX WSR N-12K、POLYOX WSR N-60K、WSR-301、WSR凝结剂、WSR-303以及它们的组合。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述基质聚合物以所述片芯的至少约50重量％、约55重量％、约60重量％、约65重量％、约70重量％、约75重量％或约80重量％的量存在。

[0042] 本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述活性剂以所述片芯的约6重量％至约20重量％的量存在。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述活性剂以大于约20mg的量存在。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述活性剂以约25mg、约30mg、约60mg、约120mg、约180mg或约240mg的量存在。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述片芯还包含润滑剂，任选地选自由以下各项组成的组的润滑剂：硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述片剂包含所述片芯上的包衣，任选封闭剂包衣。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述包衣材料包括聚合物、增塑剂或颜料或者它们的任何组合。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述包衣材料包括聚乙烯醇(PVA)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸共聚物、醋酸纤维素偏苯三酸酯(CAT)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、虫胶、藻酸钠或玉米醇溶蛋白。

[0043] 本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述包衣材料包括羟丙基甲基纤维素(HPMC)。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述片剂在约70℃至约75℃的温度处固化。本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N，诸如至少约300N、350N、400N、450N或至少约500N的断裂强度。

[0044] 本公开提供了一种用于预防、治疗和/或管理患者的病症的方法，所述病症选自由以下各项组成的组：抑郁症；难治性抑郁症；和难治性焦虑症，所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍，其中所述剂型是根据本公开的固体口服延长释放药物片剂。

[0045] 本公开提供了一种制备如本文所公开的固体口服延长释放药物片剂的方法，所述方法包括以下步骤：(i)将初始包衣施加到所述片剂；(ii)固化所述包衣片剂；以及(iii)任选地将另外的包衣施加到所述片剂。本公开提供了一种制备如本文所公开的固体口服延长释放药物片剂的方法，所述方法包括以下步骤：(i)将初始包衣施加到所述片剂；(ii)固化所述包衣片剂；以及(iii)任选地将另外的包衣施加到所述片剂，其中所述固化在约70℃至约75℃的温度处进行。

[0046] 本公开提供了一种固体口服延长释放药物片剂，所述片剂包含：(A)片芯，所述片

芯包含:i)治疗有效量的活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合,其中所述活性剂以约6重量%至约20重量%、或至少约10重量%、至少约12重量%或至少约15重量%的浓度存在;ii)至少一种基质聚合物,所述基质聚合物包含至少一种固化的高分子量聚环氧乙烷(PEO),其中所述高分子量PEO具有基于流变学测量值计约200万至约700万的近似分子量,任选地与至少一种另外的基质聚合物组合,所述另外的基质聚合物选自由以下各项组成的组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、支链淀粉、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、脂肪酸甘油酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸以及乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物;以及iii)润滑剂,所述润滑剂选自由以下各项组成的组:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油,(B)所述片芯上的包衣,任选地,其中所述片剂是抗压碎的并且具有至少约200N的断裂强度,所述片剂通过包括以下步骤的方法来制备:(i)将初始包衣施加到所述片剂;(ii)固化所述包衣片剂;以及(iii)任选地将另外的包衣施加到所述片剂。本公开提供了一种方法,其中所述固化在约70℃至约75℃的温度处进行。

[0047] 本公开提供了本公开的组合物用于产生用于预防和/或治疗适应症的药物以及/或者用于进行如本文所述方法的用途。

[0048] 根据另一个实施方案,本公开提供了上文所述的药物组合物以有效量用于药物,并且最优选地用作治疗受试者的疾病或障碍的药物,例如,如本文所阐述,的用途。

[0049] 根据又一个实施方案,本公开提供了上文所述的药物组合物和至少一种另外的治疗剂以有效量用于药物,并且最优选地用作治疗受试者的疾病或与疾病相关的障碍的药物,例如,如本文所阐述,的用途。

[0050] 本公开提供了一种用于治疗和/或预防患者的如本文所阐述的疾病或病症的方法,其中所述方法包括:选择需要治疗和/或预防如本文所阐述的所述疾病或病症的患者;向所述患者施用治疗有效量的本公开的组合物,从而治疗和/或预防所述患者的所述疾病。

## 附图说明

[0051] 下面将结合以下附图来描述本发明,其中相同的附图标记表示相同的元件,并且其中:

[0052] 图1是显示60mg持续释放的氯胺酮片剂在3种不同pH值下的溶出度特征曲线的图表。

[0053] 图2A是显示在单剂量的持续释放片剂后,使用临床医生管理的解离状态量表(CADSS)获得的平均解离量表分数的图表;图2B是显示在多剂量片剂后,队列1-3的平均CADSS分数的图表。

[0054] 图3A是显示在单剂量后,队列1-3的氯胺酮和去甲氯胺酮的平均浓度-时间特征曲线的图表;图3B是显示在多剂量后,队列1-3的氯胺酮和去甲氯胺酮的平均浓度-时间特征曲线的图表。

[0055] 图4A是显示在单剂量的60mg、120mg和240mg延长释放的氯胺酮片剂后,氯胺酮最大浓度(Cmax)剂量-比例的图表;图4B是显示在单剂量的60mg、120mg和240mg延长释放的氯胺酮片剂后,氯胺酮浓度-时间的曲线下面积(AUC)的图表;图4C是显示在多剂量的60mg、

120mg和240mg延长释放的氯胺酮片剂后,氯胺酮最大浓度(Cmax)剂量-比例的图表;图4D是显示在多剂量的60mg、120mg和240mg延长释放的氯胺酮片剂后,氯胺酮浓度-时间的曲线下面积(AUC)的图表;图4E是显示在单剂量的60mg、120mg和240mg延长释放的去甲氯胺酮片剂后,去甲氯胺酮最大浓度(Cmax)剂量-比例的图表;图4F是显示在单剂量的60mg、120mg和240mg延长释放的去甲氯胺酮片剂后,去甲氯胺酮浓度-时间的曲线下面积(AUC)的图表;图4G是显示在多剂量的60mg、120mg和240mg延长释放的去甲氯胺酮片剂后,去甲氯胺酮最大浓度(Cmax)剂量-比例的图表;图4H是显示在多剂量的60mg、120mg和240mg延长释放的去甲氯胺酮片剂后,队列1-3的去甲氯胺酮浓度-时间的曲线下面积(AUC)的图表。

[0056] 图5A是显示在给予延长释放的氯胺酮片剂后,队列4的单独和平均CADSS分数的图表。图5B是显示在氯胺酮片剂(实心符号)和皮下注射氯胺酮(空心符号)的初始给予后,6名队列4参与者在3小时内的平均CADSS分数与两组数据的比较的图表。

[0057] 图6A是显示在给予延长释放的氯胺酮片剂后,队列4的单独和平均汉密尔顿(Hamilton)焦虑量表(HAMA)分数的图表。图6B是显示在给予延长释放的氯胺酮片剂后,队列4的单独和平均恐惧问卷(FQ)分数的图表。

[0058] 图7是显示在氯胺酮片剂(实心符号)和皮下注射氯胺酮(空心符号)的初始给予后,6名队列4参与者的平均HAMA分数与两组数据的比较的图表。

[0059] 图8是显示在给予延长释放的氯胺酮片剂后,队列4的单独和平均蒙哥马利-阿斯伯格(Montgomery-Asberg)抑郁评分量表(MADRS)分数的图表。

[0060] 图9A是显示进入随后的3个月开放标签扩展(OLE)期的队列4中的3名患者的平滑平均抑郁(MADRS)分数的图表;图9B是显示进入随后的3个月开放标签扩展(OLE)期的队列4中的3名患者的焦虑(FQ)分数的图表;图9C是显示进入随后的3个月开放标签扩展(OLE)期的队列4中的3名患者的焦虑(HAMA)分数的图表。在此期间,全部三名患者均报告了情绪评分的改善。平均抑郁评分似乎需要6周才能获得最大改善(图9A),而平均最大焦虑量表改善似乎出现在第2周(图9B、9C)。

[0061] 图10是显示队列4的氯胺酮和去甲氯胺酮的单独和平均浓度-时间特征曲线的图表。每12小时间隔施用的平均剂量显示在浓度-时间图上方。

[0062] 图11是显示单独的去甲氯胺酮:氯胺酮比率与每12小时给予的延长释放的氯胺酮片剂的关系变化以及拟合回归的图表。

[0063] 图12是显示氯胺酮30mg、60mg、120mg、180mg和240mg延长释放片剂的制造过程的图表。

[0064] 图13是显示在每天用120mg氯胺酮治疗持续5天的临床试验中,患者在第1天、第5天和第8天的平均抑郁分数的图表。

## 具体实施方式

[0065] 如本文所用,术语“活性药物成分”(“API”)或“药学活性剂”是这样的药物或药剂,所述药物或药剂可用于本发明并且旨在用于人体或动物体以治愈、减轻、预防或诊断疾病、不适、身体损伤或病理症状;允许鉴定身体或精神状态的状态、状况或功能;替代人体或动物体产生的活性物质,或体液;防御、消除或使病原体、寄生虫或外源性物质无害,或者影响身体或精神状态的状态、状况或功能。正在使用的药物可见于工具书中,例如Rote Liste或

Merck Index。可涉及的实例包括氯胺酮和/或去甲氯胺酮。

[0066] 如本文所用，当量在受试者中提供作用时，该量是“有效的”。如本文所用，术语“有效量”意指化合物或组合物的量足以显著诱导积极效益，包括独立或组合的本文公开的效益，但是足够低以避免严重的副作用，即提供在技术人员的合理判断范围内的合理的效益风险比。对于本领域的技术人员而言，有效量以及施用的剂量和频率，可以容易地根据他们的知识和根据本公开的仅常规实验的标准方法来确定。

[0067] 如本文所用，术语“受试者”和“患者”可互换使用。如本文所用，术语“患者”是指动物，优选地哺乳动物，诸如非灵长类动物(例如，奶牛、猪、马、猫、狗、大鼠等)和灵长类动物(例如猴和人类)，最优选地人类。在一些实施方案中，受试者是非人类动物，诸如农场动物(例如，马、猪或牛)或宠物(例如，狗或猫)。在一个具体实施方案中，受试者是人类老年人。在另一个实施方案中，受试者是人类成人。在另一个实施方案中，受试者是人类儿童。在又一个实施方案中，受试者是人类婴儿。

[0068] 如本文所用，短语“药学上可接受的”意指由联邦政府或州政府的监管机构批准，或者列于美国药典、欧洲药典或其他公认的药典中，可用于动物，更具体而言，可用于人类。

[0069] 如本文所用，术语“预防”(prevent、preventing和prevention)在给受试者施用疗法的上下文中是指预防或抑制疾病或病症的复发、发作和/或发展，或者疗法的组合(例如，预防剂或治疗剂的组合)。

[0070] 如本文所用，关于难治性抑郁症，术语“减轻”意指MADRS分数达到12或以下，或从基线MADRS分数下降至少50％，并且“减轻”(alleviates、alleviating、alleviation、alleviated)具有相应的含义。

[0071] 如本文所用，术语“疗法”(therapies和therapy)可以指可用于预防、治疗和/或管理疾病或病症或者它们的一种或多种症状的任何一种或多种方法、一种或多种组合物和/或一种或多种药剂。

[0072] 如本文所用，术语“治疗”(treat、treatment和treating)在给受试者施用疗法的上下文中，是指减少或抑制疾病或病症的进展和/或持续时间，减轻或改善疾病或病症的严重度，以及/或者改善因施用一种或多种疗法而产生的它们的一种或多种症状。

[0073] 如本文所用，当与规定的数值或范围联合使用时，术语“约”具有本领域的技术人员合理赋予的含义，即表示略大于或略小于规定的值或范围。

[0074] 如本文所用，“维持疗程”意指在受试者由于急性或短期治疗而产生反应或缓解之后施用的治疗疗程或方案，旨在预防复发和/或再发，并且持续至少一个月，优选地超过1个月、超过2个月、超过3个月、至少4至9个月、至少6个月或更长的一段持续时间。

[0075] 抑郁症的特征在于情绪低落，对活动的兴趣或乐趣明显减少。其他症状包括显著的体重减轻或体重增加、食欲下降或增加、失眠或嗜睡、精神运动性激动或迟缓、疲劳或精力丧失、无价值感或者过度的或不适当的内疚感、思考或集中注意力的能力下降或者优柔寡断、反复出现的死亡念头、自杀意念或自杀企图。还可以存在多种身体症状。虽然抑郁情绪很常见，尤其是在经历生活挫折之后，但是只有当症状达到一定程度并持续至少两周时，才能诊断出抑郁性障碍。抑郁症的严重度可以从轻度到非常严重不等。它最通常是发作性的，但也可以是反复出现的或慢性的。有些人只有单次发作，即完全恢复到病前功能。然而，超过50％的人最初遭受过一次严重抑郁症发作后，最终会发展为另一次发作。

[0076] 难治性抑郁症包括单相抑郁症,它对最佳递送的一种或多种治疗没有令人满意的反应。如果抑郁症在目前发作中没有从至少两次不同类别的药物充分试验中获益,则存在临床上显著的难治性。

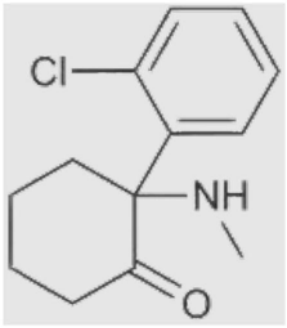
[0077] 任何慢性、难治性抑郁症都可以通过本文所述的方法进行治疗。这种抑郁症可以包括但不限于以下中的任一种:重度抑郁性障碍、单次发作、反复出现的重度抑郁性障碍-单相抑郁症、季节性情感障碍-冬季抑郁症、双相情感障碍-双相抑郁症、一般医学病症引起的情绪障碍——伴有严重抑郁样发作,或者一般医学病症引起的情绪障碍——伴有抑郁特征,其中这些障碍对于给定患者是难治性的。因此,任何表现出这些障碍中的一种并且在目前发作中对一种抗抑郁药的充分试验没有反应并且具有复发性或慢性抑郁性症状超过2年的任何患者都可以通过本发明的方法进行治疗。躁狂抑郁症还在Goodwin等人.2007中有所描述。

[0078] 焦虑症是一种情绪障碍,其特征在于紧张、恐惧、忧虑和担忧。焦虑性障碍患者可能会报告诸如以下的症状:过度担忧、惊恐发作或回避特定情况(例如社交互动、超市)。难治性焦虑症(TRA;虽然有足够的药物和心理疗法但是仍未解决或改善的焦虑症)相对常见,大约30%的患者显示出对治疗没有反应,另外30%-40%的患者有部分反应(Brown 1996)。目前没有针对TRA的药物治疗获得批准。

[0079] 自诱导是药物诱导增强自身代谢的酶的能力,这可以产生耐受性。

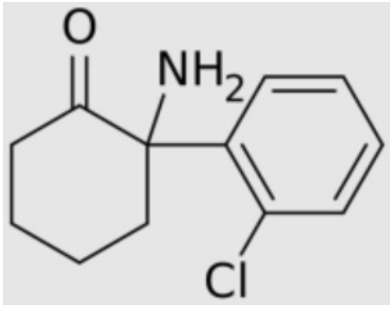
[0080] 活性剂

[0081] 本发明的药物组合物可以包含活性剂,所述活性剂选自由以下各项组成的组:例如,氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合。如本文所用,“氯胺酮”被理解为包括式(I)的化合物

[0082] 


[0083] 该化合物的IUPAC名称是2-(2-氯苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮。因此,氯胺酮包括R和S对映异构体以及它们的药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个实施方案中,氯胺酮是(R)-氯胺酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中,氯胺酮是(S)-氯胺酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中,氯胺酮是(S)-氯胺酮和(R)-氯胺酮的外消旋物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或者(S)-氯胺酮和(R)-氯胺酮的任何混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。氯胺酮可以优选地包括其药学上可接受的酸加成盐。用于制备药学上可接受的酸加成盐的酸优选地是那些形成无毒的酸加成盐(即含有药理学上可接受的阴离子的盐,诸如氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、(D,L)-和L-酒石酸盐、(D,L)-和L-苹果酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、糖二酸盐和苯甲酸盐)的酸。优选的盐是氯胺酮的盐酸盐。

[0084] 如本文所用的氯胺酮也可以包括其代谢物。所述代谢物是去甲氯胺酮或脱氢去甲氯胺酮，优选地去甲氯胺酮。式(II)的去甲氯胺酮的IUPAC名称是2-氨基-2-(2-氯苯基)环己-1-酮

[0085] 


[0086] 并且通过N-去甲基作用从氯胺酮获得。去甲氯胺酮可以以(R)-去甲氯胺酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或者(S)-去甲氯胺酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物、(S)-去甲氯胺酮和(R)-去甲氯胺酮的外消旋物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或者(S)-去甲氯胺酮和(R)-去甲氯胺酮的任何混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物提供。

[0087] 在示例性实施方案中，本发明的制剂可以包含浓度为约1％、约2％、约3％、约4％、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26％、约27％、约28％、约29％、约30％的活性剂。在示例性实施方案中，本发明的制剂可以包含浓度为约1％至约20％、约6％至约20％、约5％至约25％、约10％至约20％或约15％至约18％的活性剂。

[0088] 组合疗法

[0089] 根据本发明的实施方案提供了治疗和/或预防受试者的病症的方法和组合物，所述方法包括组合施用如本文所阐述的本发明的化合物和至少一种另外的疗法，诸如选自由以下各项组成的组的治疗剂：至少一种抗焦虑药物、至少一种抗抑郁药物、至少一种神经安定药物、至少一种情绪稳定药物、至少一种抗精神病药物、至少一种安眠药以及它们的组合。在示例性实施方案中，活性剂与另一种治疗干预组合或同时施用以增强其功效。其他治疗干预的实例包括但不限于咨询、心理疗法、认知疗法等等、电痉挛疗法、水疗法、高压氧疗法、电疗法和电刺激、经皮神经电刺激或“TENS”(例如，用于治疗疼痛，诸如神经性疼痛)、深部脑刺激(例如，用于治疗疼痛，诸如神经性疼痛、帕金森病、震颤、肌张力障碍等)、迷走神经刺激和/或经颅磁刺激等。

[0090] 在示例性实施方案中，至少一种抗焦虑药物是阿普唑仑(alprazolam)、溴西泮(bromazepam)、苯甲二氮䓬(diazepam)、劳拉西泮(lorazepam)、氯硝西泮(clonazepam)、替马西泮(temazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、三唑仑(triazolam)、氯氮䓬(chlordiazepoxide)、氟西泮(flurazepam)、艾司唑仑(estazolam)、硝西泮(nitrazepam)以及它们的药学上可接受的盐、异构体和混合物。抗焦虑药物的其他实例包括但不限于苯二氮䓬类(例如，阿普唑仑(alprazolam)、溴西泮(bromazepam)(LEXOTAN)、氯氮䓬(chlordiazepoxide)(LIBRIUM)、氯巴占(clobazam)、氯硝西泮(clonazepam)、氯拉䓬酸(clorazepate)、苯甲二氮䓬(diazepam)、咪达唑仑(midazolam)、

劳拉西泮(lorazepam)、硝西泮(nitrazepam)、硝甲西泮(nimetazepam)、艾司唑仑(estazolam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、奥沙西泮(oxazepam)(Serax)、替马西泮(temazepam)(RESTORIL、NORMISON、PLANUM、TENOX和TEMAZE)、三唑仑(triazolam)、血清素1A激动剂(例如,丁螺环酮(buspirone)(BUSPAR))、巴比妥酸盐(例如,异戊巴比妥(amobarbital)(阿米妥钠)、戊巴比妥(pentobarbital)(NEMBUTAL)、司可巴比妥(secobarbital)(SECONAL)、苯巴比妥(phenobarbital)、美索比妥(methohexital)、硫喷妥钠(thiopental)、甲基苯巴比妥(methylphenobarbital)、美沙比妥(metharbital)、巴比沙隆(barbexaclone))、羟嗪、大麻二酚和草药治疗剂(例如,缬草(valerian)、卡瓦胡椒(Kava Kava)、洋甘菊(chamomile)、卡痛叶(Kratom)、蓝莲花提取物、南非松叶菊(Sceletium tortuosum(kanna))和假马齿苋(Bacopa monniera))。

[0091] 在示例性实施方案中,至少一种抗抑郁药物是西酞普兰(citalopram)、草酸艾司西酞普兰(escitalopram oxalate)、氟西汀(fluoxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、达泊西汀(dapoxetine);文拉法辛(venlafaxine)和度洛西汀(duloxetine);哈马灵(harmaline)、异烟酰异丙肼(iproniazid)、异卡波肼(isocarboxazid)、尼亚酰胺(nialamide)、巴吉林(pargyline)、苯乙肼(phenelzine)、司来吉兰(selegiline)、托洛沙酮(toloxatone)、反苯环丙胺(tranylcypromine)、溴法罗明(brofaromine)、吗氯贝胺(moclobemide);阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、布替林(butriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、二苯西平(dibenzepin)、度硫平(dothiepin)、多虑平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、胺丙吲哚(iprindole)、洛非帕明(lofepramine)、美利曲辛(melitracen)、去甲替林(nortriptyline)、奥匹哌醇(opipramol)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine);马普替林(maprotiline)、米塞林(mianserin)、奈法唑酮(nefazodone)、曲唑酮(trazodone)以及它们的药学上可接受的盐、异构体和组合。抗抑郁药物包括合成化学化合物以及天然存在的治疗药剂或草药治疗药剂,诸如圣约翰草(St.John's Wort)。

[0092] 草药抗抑郁药可以包括,例如,圣约翰草(St.John's Wort);卡瓦胡椒(kava kava);紫锥菊(echinacea);锯叶棕(saw palmetto);圣罗勒(holy basil);缬草(valerian);奶蓟(milk thistle);西伯利亚参(Siberian ginseng);高丽参(Korean ginseng);南非醉茄根(ashwagandha root);荨麻(nettle);银杏(ginkgo biloba);雷公根(gotu kola);银杏/雷公根特效剂(ginkgo/gotu kola supreme);黄芪(astragalus);金印草(goldenseal);当归(dong quai);人参(ginseng);圣约翰草特效剂(St.John's wort supreme);紫锥菊(echinacea);越橘、绿茶(bilberry,green tea);山楂(hawthorne);姜、银杏、姜黄(ginger,gingko,turmeric);齿叶乳香(boswellia serata);黑升麻(black cohosh);猫爪草(cats claw);猫薄荷(catnip);洋甘菊(chamomile);蒲公英(dandelion);圣洁莓(chaste tree berry);黑接骨木莓(black elderberry);小白菊(feverfew);大蒜(garlic);马栗(horse chestnut);甘草(licorice);红三叶草花和叶红景天(red clover blossom and leaf rhodiola rusa);毛喉鞘蕊花(coleus forskohlii);西番莲(Passion Flower);小米草(eyebright);育亨宾(yohimbe);蓝莓植株(blueberry plant);黑胡椒植株(black pepper plant);积雪草(Hydrocotyle asiatica);黄芪(astragalus);缬草罂粟

根和葡萄籽(valerian poppy root and grape seed);马鞭草(vervain);狭叶紫锥菊根(echinacea ang root);韩信草(Skull Cap);宁神万能药(serenity elixir);以及它们的组合。

[0093] 抗抑郁药的实例包括但不限于选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)(例如,氟西汀(fluoxetine)(PROZAC)、帕罗西汀(paroxetine)(PAXIL、SEROXAT)、艾司西酞普兰(escitalopram)(LEXAPRO、ESIPRAM)、西酞普兰(citalopram)(CELEXA)和舍曲林(sertraline)(ZOLOFT))、血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)(例如,文拉法辛(venlafaxine)(EFFEXOR)、和度洛西汀(duloxetine)(CYMBALTA))、去甲肾上腺素能和特异性血清素能抗抑郁药(NASSA)(例如,米氮平(mirtazapine)(AVANZA、ZISPIN、REMERON))、去甲肾上腺素(降正肾上腺素)再摄取抑制剂(NRI)(例如,瑞波西汀(reboxetine)(EDRONAX))、去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(例如,安非他酮(bupropion)(WELLBUTRIN、ZYBAN))、三环抗抑郁药(TCA)(例如,阿米替林(amitriptyline)和地昔帕明(desipramine))、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)(例如,苯乙肼(phenelzine)(NARDIL)、吗氯贝胺(moclobemide)(MANERIX)、司来吉兰(selegiline))和细胞分裂促进药物(例如,色氨酸(tryptophan)(TRYPTAN)和丁螺环酮(buspirone)(BUSPAR))。

[0094] 在示例性实施方案中,至少一种神经安定药物是氟哌啶醇(haloperidol)(HALDOL)、氟哌利多(droperidol)、苯哌利多(benperidol)、曲哌利多(triperidol)、美哌隆(melperone)、仑哌隆(lenperone)、阿扎哌隆(azaperone)、多潘立酮(domperidone)、利哌酮(risperidone)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、奋乃静(perphenazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、甲硫哒嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、美索达嗪(mesoridazine)、哌氰嗪(periciazine)、普马嗪(promazine)、三氟丙嗪(triflupromazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、异丙嗪(promethazine)、匹莫齐特(pimozide)、氰甲丙嗪(cyamemazine)、氯普噻吨(chlorprothixene)、氯哌噻吨(clopenthixol)、氟哌噻醇(flupenthixol)、氨砜噻吨(thiothixene)、珠氯噻醇(zuclopenthixol)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利哌酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、氨磺必利(amisulpride)、阿塞那平(asenapine)、帕潘立酮(paliperidone)、伊潘立酮(iloperidone)、佐替平(zotepine)、舍吲哚(sertindole)、鲁拉西酮(lurasidone)、阿立哌唑(aripiprazole)以及它们的药学上可接受的盐、异构体和组合。

[0095] 在示例性实施方案中,至少一种情绪稳定药物包括但不限于碳酸锂、乳清酸锂、锂盐、丙戊酸(DEPAKENE)、双丙戊酸钠(DEPAKOTE)、丙戊酸钠(DEPACON)、拉莫三嗪(LAMICTAL)、卡马西平(TEGRETOL)、加巴喷丁(NEURONTIN)、奥卡西平(TRILEPTAL)和托吡酯(TOPAMAX)以及它们的组合。

[0096] 抗精神病药物的实例包括但不限于丁酰苯类(例如,氟哌啶醇(haloperidol))、吩噻嗪类(例如,氯丙嗪(chlorpromazine)(THORAZINE)、氟奋乃静(fluphenazine)(PROLIXIN)、奋乃静(perphenazine)(TRILAFON)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)(COMPAZINE)、甲硫哒嗪(thioridazine)(MELLARIL)、三氟拉嗪(trifluoperazine)(STELAZINE)、美索达嗪(mesoridazine)(SERENTIL)、普马嗪(promazine)、三氟丙嗪(triflupromazine)(VESPRIN)、左美丙嗪(levomepromazine)(NOZINAN)、异丙嗪

(promethazine)(PHENERGAN))、噻吨类(例如,氯普噻吨(chlorprothixene)(TRUXAL)、氟哌噻醇(flupenthixol)(DEPIXOL和FLUANXOL)、氨砜噻吨(thiothixene)(NAVANE)、珠氯噻醇(zuclopenthixol)(CLOPIXOL和ACUPHASE))、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利哌酮(risperidone)(RISPERDAL)、喹硫平(quetiapine)(SEROQUEL)、齐拉西酮(ziprasidone)(GEODON)、氨磺必利(amisulpride)(SOLIAN)、帕潘立酮(paliperidone)(INVEGA)、多巴胺(dopamine)、比非普诺(bifeprunox)、去甲氯氮平(norclozapine)(ACP-104)、阿立哌唑(Aripiprazole)(ABILIFY)、丁苯那嗪(tetrabenazine)(XENAZINE)和大麻二酚以及它们的药学上可接受的盐、异构体和组合。

[0097] 安眠药的实例包括但不限于巴比妥酸盐、阿片类、苯二氮䓬类(例如,阿普唑仑(alprazolam)、溴西泮(bromazepam)(Lexotan)、氯氮䓬(chlordiazepoxide)(Librium)、氯巴占(clobazam)、氯硝西泮(clonazepam)、氯拉䓬酸(clorazepate)、苯甲二氮䓬(diazepam)、咪达唑仑(midazolam)、劳拉西泮(lorazepam)、硝西泮(nitrazepam)、硝甲西泮(nimetazepam)、艾司唑仑(estazolam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、奥沙西泮(oxazepam)(SERAX)、替马西泮(temazepam)(RESTORIL、NORMISON、PLANUM、TENOX和TEMAZE)、三唑仑(triazolam))、非苯二氮䓬类(例如,ZOLPIDEM、ZALEPLON、ZOPICLONE、ESZOPICLONE)、抗组胺类(例如,苯海拉明(diphenhydramine)、多西拉敏(doxylamine)、羟嗪、异丙嗪(promethazine))、γ-羟基丁酸(Xyrem)、格鲁米特(Glutethimide)、水合氯醛、乙氯维诺(Ethchlorvynol)、左美丙嗪(Levomepromazine)、氯美噻唑(Chlormethiazole)、褪黑素和醇。镇静剂的实例包括但不限于巴比妥酸盐类(例如,异戊巴比妥(amobarbital)(阿米妥)、戊巴比妥(pentobarbital)(Nembutal)、司可巴比妥(secobarbital)(Seconal)、苯巴比妥(phenobarbital)、美索比妥(methohexital)、硫喷妥钠(thiopental)、甲基苯巴比妥(methylphenobarbital)、美沙比妥(metharbital)、巴比沙隆(barbexaclone))、苯二氮䓬类(例如,阿普唑仑(alprazolam)、溴西泮(bromazepam)(LEXOTAN)、氯氮䓬(chlordiazepoxide)(LIBRIUM)、氯巴占(clobazam)、氯硝西泮(clonazepam)、氯拉䓬酸(clorazepate)、苯甲二氮䓬(diazepam)、咪达唑仑(midazolam)、劳拉西泮(lorazepam)、硝西泮(nitrazepam)、硝甲西泮(nimetazepam)、艾司唑仑(estazolam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、奥沙西泮(oxazepam)(SERAX)、替马西泮(temazepam)(RESTORIL、NORMISON、PLANUM、TENOX和TEMAZE)、三唑仑(triazolam))以及它们的药学上可接受的盐、异构体和组合。实例还包括草药镇静剂(例如,南非醉茄(ashwagandha)、猫薄荷(catnip)、卡瓦胡椒(Piper methysticum)、风茄(mandrake)、大麻(marijuana)、缬草(valerian))、溶剂镇静剂(例如,水合氯醛(NOCTEC)、乙醚(醚)、乙醇(酒精性饮料)、三氯甲烷(氯仿))、非苯二氮䓬类镇静剂(例如,艾司佐匹克隆(eszopiclone)(LUNESTA)、扎来普隆(zaleplon)(SONATA)、唑吡坦(zolpidem)(AMBIEN)、佐匹克隆(zopiclone)(IMOVANE、ZIMOVANE))、氯美噻唑(clomethiazole)、γ-羟基丁酸(GHB)、沙利度胺(thalidomide)、乙氯维诺(ethchlorvynol)(PLACIDYL)、格鲁米特(glutethimide)(DORIDEN)、氯胺酮(KETALAR、KETASET)、甲喹酮(SOPOR、QUAALUDE)、甲乙哌酮(methyprylon)(NOLUDAR)和雷美替胺(ramelteon)(ROZEREM)。

[0098] α-2-δ配体的实例包括加巴喷丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin)、3-甲基加巴喷丁、(1α,3α,5α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3氨基甲基-5甲基-庚酸、(3S,5R)-3氨基-5甲基-庚酸、(3S,5R)-3氨基-5甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)-脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(3S,5R)-3氨基甲基-5甲基-辛酸、(3S,5R)-3氨基-5甲基-壬酸、(3S,5R)-3氨基-5甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-庚酸和(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-辛酸以及它们的组合。

[0099] 血清素1a部分激动剂的实例包括丁螺环酮(buspirone)、吉哌隆(gepirone)、依托拉嗪(eltoprazine)或坦度螺酮(tandospirone)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合。

[0100] 抗肾上腺素能剂的实例包括可乐定(clonidine)、哌唑嗪(prazosin)、普萘洛尔(propranolol)、呋喃法辛(fuanfacine)、甲基多巴(methyldopa)、胍那苯(guanabenz);多沙唑嗪(doxazosin)、哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、西洛多辛(silodosin)、阿夫唑嗪(alfuzosin)、坦索罗辛(tamsulosin)、度他雄胺/坦索罗辛(dutasertide/tamsulosin)、胍那决尔(guanadrel)、梅坎米胺(mecemylamine)、胍乙啶(guanethidine)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合。

[0101] 苯二氮䓬药物的实例包括阿普唑仑(alprazolam)、溴西泮(bromazepam)(LEXOTAN)、氯氮䓬(chlordiazepoxide)(LIBRIUM)、氯巴占(clobazam)、氯硝西泮(clonazepam)、氯拉䓬酸(clorazepate)、苯甲二氮䓬(diazepam)、咪达唑仑(midazolam)、劳拉西泮(lorazepam)、硝西泮(nitrazepam)、硝甲西泮(nimetazepam)、艾司唑仑(estazolam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、奥沙西泮(oxazepam)(SERAX)、替马西泮(temazepam)(RESTORIL、NORMISON、PLANUM、TENOX和TEMAZE)、三唑仑(triazolam)、它们的药学上可接受的盐、异构体和组合。

[0102] 药剂以治疗有效量施用。在某些实施方案中,药剂以相同的剂型施用。在某些实施方案中,治疗剂单独施用。

[0103] 药代动力学

[0104] 在药代动力学中,术语Cmax是指给药后血液或血浆中的峰值药物浓度。Cmax可以受药物剂量(较高剂量通常产生较高的Cmax值)、药物施用方式(例如,与口服给药相比,较高的Cmax值可以在IV推注给药后出现)和制剂类型(与延长释放制剂相比,较高的Cmax可以在立即释放口服制剂的给药后出现)的影响。其他药物特征,诸如溶解度、渗透性、吸收进入体内的方式、代谢和代谢物等,也可以影响Cmax,这意味着虽然可以根据上述因素做出某些预测,但是如果不对人体进行有效实验,则观察到的实际行为很难预测,并且可以是出乎意料的。

[0105] 本说明书公开了以下内容,即如本文所公开的组合物和方法在施用于患者时提供例如选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:

[0106] -在施用单个60mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮Cmax为约10ng/mL或氯胺酮Cmax在约5和约15ng/mL之间;

[0107] -在施用单个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮Cmax为约16ng/mL或氯胺酮Cmax在约7和约32ng/mL之间;

[0108] -在施用单个240mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮Cmax为约38ng/mL或氯胺酮Cmax在约19和约47ng/mL之间;

[0109] -在施用单个60mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约74ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约59和约91ng/mL之间;

[0110] -在施用单个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约161ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约90和约250ng/mL之间;

[0111] -在施用单个240mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约315ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约222和约394ng/mL之间;

[0112] -在每12小时施用5个60mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮Cmax为约12ng/mL或氯胺酮Cmax在约8和约23ng/mL之间;

[0113] -在每12小时施用5个120mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮Cmax为约21ng/mL或氯胺酮Cmax在约7和约45ng/mL之间;

[0114] -在每12小时施用5个240mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮Cmax为约42ng/mL或氯胺酮Cmax在约33和约53ng/mL之间;

[0115] -在每12小时施用5个60mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约125ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约85和约185ng/mL之间;

[0116] -在每12小时施用5个120mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约230ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约168和约335ng/mL之间;

[0117] -在每12小时施用5个240mg活性剂剂量后,平均去甲氯胺酮Cmax为约421ng/mL或去甲氯胺酮Cmax在约363和约474ng/mL之间;

[0118] Tmax是指峰值药物浓度(Cmax)出现的时间。在示例性实施方案中,如本文所公开的制剂和方法提供例如选自由以下各项组成的组的活性剂的平均$t_{max}$:至少约0.5小时、至少约1小时、至少约1.5小时、至少约2小时、至少约2.5小时、至少约3小时、至少约3.5小时、以及在约1.5和约3.5小时之间、以及小于约4小时。本说明书公开了以下内容,即如本文所公开的组合物和方法在施用于患者时提供例如选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:在施用单个60mg或120mg或240mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间;在每12小时施用5个60mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间;在每12小时施用5个120mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间;以及在每12小时施用5个240mg的剂量后,所述活性剂的平均tmax在约1.5和约3.5小时之间。

[0119] 术语AUC意指血液或血浆中的药物浓度-时间曲线下面积。AUC反映给药后全身对药物的暴露。同样,AUC的大小受若干因素的影响——施用剂量;药物吸收的容易性和速度;药物在体内的分布范围;以及药物从体内清除的速率。如果不对人体进行有效实验,则所有这些变量都很难准确地预测AUC。

[0120] 本说明书公开了以下内容,即如本文所公开的组合物和方法在施用于患者时提供例如选自由以下各项组成的组的药代动力学参数:

[0121] -在施用单个60mg氯胺酮剂量后,平均氯胺酮AUC 0-∞为约79或氯胺酮AUC 0-∞

在约36和约135ng.h/mL之间；

[0122] -在施用单个120mg氯胺酮剂量后，平均氯胺酮AUC 0-∞为约197ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-∞在约93和约460ng.h/mL之间；

[0123] -在施用单个240mg氯胺酮剂量后，平均氯胺酮AUC 0-∞为约389ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-∞在约292和521ng.h/mL之间；

[0124] -在施用单个60mg活性剂剂量后，平均去甲氯胺酮AUC 0-∞为约872ng.h/mL或去甲氯胺酮AUC 0-∞在约549和约1543ng.h/mL之间；

[0125] -在施用单个120mg活性剂剂量后，平均去甲氯胺酮AUC 0-∞为约2133ng.h/mL或去甲氯胺酮AUC 0-∞在约1353和约3260ng.h/mL之间；以及

[0126] -在施用单个240mg活性剂剂量后，平均去甲氯胺酮AUC 0-∞为约4087ng.h/mL或去甲氯胺酮AUC 0-∞在约3205和约5216ng.h/mL之间；

[0127] -在每12小时施用5个60mg氯胺酮剂量后，平均氯胺酮AUC 0-12为约74ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-12在约35和约156ng.h/mL之间；

[0128] -在每12小时施用5个120mg氯胺酮剂量后，平均氯胺酮AUC 0-12为约133ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-12在约58和约287ng.h/mL之间；

[0129] -在每12小时施用5个240mg氯胺酮剂量后，平均氯胺酮AUC 0-12为约221ng.h/mL或氯胺酮AUC 0-12在约145和约328ng.h/mL之间；

[0130] -在每12小时施用5个60mg活性剂剂量后，平均去甲氯胺酮AUC 0-12为约981ng.h/mL或去甲氯胺酮AUC 0-12在约608和约1583ng.h/mL之间；

[0131] -在每12小时施用5个120mg活性剂剂量后，平均去甲氯胺酮AUC 0-12为约1697ng.h/mL或去甲氯胺酮AUC 0-12在约1124和约2557ng.h/mL之间；以及-在每12小时施用5个240mg活性剂剂量后，平均去甲氯胺酮AUC 0-12为约3025ng.h/mL或去甲氯胺酮AUC 0-12在约2381和约3666ng.h/mL之间。

[0132] 本公开的制剂提供氯胺酮的延长释放，例如，超过4小时、超过5小时、超过6小时、超过7小时、超过8小时、超过9小时、超过10小时或更长时间。本文列出的制剂的氯胺酮和去甲氯胺酮的消除半衰期估计值比此前报告的立即释放片剂制剂要长得多(例如8小时对<2小时；Yanagihara 2003)。

[0133] 有证据表明，本发明的制剂提供自诱导(图10)。这似乎在重复给药3-4天后稳定下来。没有关于这一点的先前人体数据。

[0134] 有证据表明，对于本发明的制剂，超过90％的吸收药物以去甲氯胺酮而非氯胺酮的形式存在。在患者队列(队列4)中，虽然存在的主要可测量药物是去甲氯胺酮，但是抑郁症和焦虑症有所改善。科学文献中有很多关于氯胺酮或代谢物是否对氯胺酮给药后产生情绪改善具有重要性的讨论。Zanos 2016和Zarate 2017强调，氯胺酮的代谢物6-羟基去甲氯胺酮具有重要性。本发明人出乎意料地发现，去甲氯胺酮本身对片剂的治疗效果具有重要性。这与此前的报告形成对比，该报告将数据以氯胺酮和去甲氯胺酮的组合提供，而不是单独提供，并且未报告去甲氯胺酮对治疗效果的重要性。(参见WO 2015/031410)。

[0135] 如本文所阐述的口服制剂在60-120mg剂量之后没有解离性副作用，在240mg处具有最小的解离性副作用(图2A和2B)。这与通过任何给药途径注射的氯胺酮形成鲜明对比(例如Loo 2016)，后者在给药后长达60分钟内出现明显的解离症状。

[0136] 有证据表明,与注射氯胺酮相比,本发明的制剂可有效改善抑郁和焦虑情绪,并且具有改善的耐受性。例如,一个领先的研究小组强调了如下发现:即具有解离经历对TRD的情绪改善至关重要。“Among the examined mediators of ketamine′s antidepressant response,only dissociative side effects predicted a more robust and sustained antidepressant”(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679390)。本发明人已经发现,抑郁分数的改善在没有解离或具有最小解离的情况下出现(参见图8和5A)。这种在没有解离的情况下抑郁分数的改善的观察结果是新颖和非显而易见的。

[0137] 与注射氯胺酮的1-2小时(图7)相比,研究603队列4中的焦虑症状的改善发生更为渐进(48小时),然而观察到与早期治疗中的注射药物相同的总体效果。

[0138] 此外,针对完成603研究的患者的开放标签扩展研究已经鉴定出安全和有效剂量以及给药排程。在每周一次或两次口服120mg剂量的4名患有混合性焦虑/抑郁性障碍的患者中有三名仍处于缓解状态。

[0139] 这已经通过以如下方式制备持续释放制剂来实现,即活性剂在低pH值(例如,胃液)而不是高pH值(例如,肠液)下能够更有利地释放。

[0140] 基质制剂

[0141] 在某些实施方案中,本发明涉及一种制备固体口服延长释放药物剂型的方法,所述方法包括至少以下步骤:

[0142] (a)将以下组分组合:

[0143] (1)至少一种聚环氧乙烷,所述聚环氧乙烷具有基于流变学测量值计选自由以下各项组成的组的近似分子量:至少约1,000,000;至少约2,000,000;至少约3,000,000;至少约4,000,000;至少约5,000,000;至少约6,000,000;至少约6,000,000;至少约7,000,000;和至少约8,000,000;以及

[0144] (2)至少一种活性剂,以形成组合物;

[0145] (b)使所述组合物成型,以形成延长释放基质制剂;以及

[0146] (c)固化所述延长释放基质制剂,所述固化包括至少使所述延长释放基质制剂经受等于至少所述聚环氧乙烷的软化温度的温度达一段时间段的固化步骤,所述时间段选自由以下各项组成的组:至少约1分钟、至少约2分钟、至少约3分钟、至少约4分钟、至少约5分钟、至少约6分钟、至少约7分钟、至少约8分钟、至少约9分钟和至少约10分钟。优选地,固化在大气压下进行。在一个优选的实施方案中,剂型是包衣的。

[0147] 在某些实施方案中,组合物在步骤b)中成型,以形成片剂形式的延长释放基质制剂。为了将延长释放基质制剂成型为片剂形式,可以使用直接压制工艺。直接压缩是有效且简单的片剂成型工艺,可避免湿法造粒等工艺步骤。然而,可以使用本领域已知的用于制造片剂的任何其他工艺,诸如湿法造粒和随后的颗粒压缩从而形成片剂。

[0148] 在一个实施方案中,步骤c)中的延长释放基质制剂的固化包括至少固化步骤,其中延长释放基质制剂中的高分子量聚环氧乙烷至少部分地熔化。例如,延长释放基质制剂中至少约20%或至少约30%的高分子量聚环氧乙烷熔化。优选地,延长释放基质制剂中至少约40%或至少约50%、更优选地至少约60%、至少约75%或至少约90%的高分子量聚环氧乙烷熔化。在一个优选的实施方案中,约100%的高分子量聚环氧乙烷熔化。

[0149] 在其他实施方案中,步骤c)中的延长释放基质制剂的固化包括至少固化步骤,其

中使延长释放基质制剂经受高温一段特定时间。在这些实施方案中，步骤c)中采用的温度，即固化温度，至少与高分子量聚环氧乙烷的软化温度一样高。不希望受任何理论的束缚，据信在至少与高分子量聚环氧乙烷的软化温度一样高的温度处固化导致聚环氧乙烷颗粒至少彼此粘附或甚至熔合。根据一些实施方案，固化温度为至少约60℃或至少约62℃，或者范围为约62℃至约90℃、或约62℃至约85℃、或约62℃至约80℃、或约65℃至约90℃、或约65℃至约85℃、或约65℃至约80℃。固化温度优选地范围为约68℃至约90℃、或约68℃至约85℃、或约68℃至约80℃，更优选地约70℃至约90℃、或约70℃至约85℃、或约70℃至约80℃，最优选地约75℃至约90℃、或约75℃至约85℃、或约72℃至约80℃、或约70℃至约75℃。固化温度可以为至少约60℃。或至少约62℃，但是低于约90℃或低于约80℃。优选地，它在约62℃至约75℃，尤其是约68℃至约75℃的范围内。优选地，固化温度至少与高分子量聚环氧乙烷的软化温度范围的下限一样高或者为至少约62℃或至少约68℃。更优选地，固化温度在高分子量聚环氧乙烷的软化温度范围内或者为至少约70℃。甚至更优选地，固化温度至少与高分子量聚环氧乙烷的软化温度范围的上限一样高或者为至少约72℃。在一个替代性实施方案中，固化温度高于高分子量聚环氧乙烷的软化温度范围的上限，例如固化温度为至少约75℃或至少约80℃。

[0150] 固化时间可以在约1分钟至约24小时、或约5分钟至约20小时、或约10分钟至约15小时、或约15分钟至约10小时、或约30分钟至约5小时之间变化，具体取决于具体组成和制剂以及固化温度。选择组合物的参数、固化时间和固化温度以实现如本文所述的防篡改性。根据某些实施方案，固化时间从约15分钟至约30分钟不等。

[0151] 在本发明的某些实施方案中，持续释放制剂可以通过任选地具有如本文所阐述的控制释放包衣的基质来实现。本发明还可以利用持续释放基质，该基质提供所期望范围内的API体外溶出速率并且以pH依赖性或非pH依赖性方式释放API。

[0152] 可以包含在根据本发明的持续释放基质中的合适的持续释放材料的非限制性列表包括亲水性和/或疏水性材料，诸如胶、纤维素醚、丙烯酸树脂、蛋白质源性材料、蜡、虫胶和油(诸如氢化蓖麻油和氢化植物油)。然而，可以根据本发明使用任何药学上可接受的疏水性或亲水性持续释放材料，该材料能够赋予API持续释放。优选的持续释放聚合物包括烷基纤维素(诸如乙基纤维素)、丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物和共聚物;以及纤维素醚，尤其是羟烷基纤维素(尤其是羟丙基甲基纤维素)和羧烷基纤维素。优选的丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物和共聚物包括甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸三甲基氨乙酯、甲基丙烯酸氰乙酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基胺共聚物，聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酸酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚(甲基丙烯酸酐)和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。某些优选的实施方案在本发明的基质中利用前述持续释放材料中的任一者的混合物。基质还可以包含粘合剂。

[0153] 除上述成分之外，持续释放基质还可以含有适量的其他物质，例如制药领域常规的稀释剂、润滑剂、粘合剂、造粒助剂和助流剂。

[0154] 可以通过例如熔融造粒或熔融挤出技术来制备持续释放基质。通常，熔融造粒技术涉及熔化通常为固体的疏水性粘合剂材料，例如蜡，并且将粉末状药物掺入其中。为了获得持续释放剂型，可能需要将疏水性持续释放材料(例如乙基纤维素或水不溶性丙烯酸聚

合物)掺入熔化的蜡疏水性粘合剂材料中。

[0155] 另外的疏水粘合剂材料可以包括一种或多种水不溶性蜡状热塑性物质,所述水不溶性蜡状热塑性物质可能与一种或多种蜡状热塑性物质(疏水性比所述一种或多种水不溶性蜡状物质更小)混合。为了实现持续释放,制剂中的单独的蜡状物质在初始释放阶段应为基本上不可降解的并且不溶于胃肠道流体。有用的水不溶性蜡状粘合剂物质可以是水溶性小于约1:5,000(w/w)的那些物质。

[0156] 根据本发明的合适的熔融挤出基质的制备可以例如包括将API与持续释放材料(优选地粘合剂材料)共混以获得均相混合物的步骤。然后将均相混合物加热至足以至少充分软化混合物以将混合物挤出的温度。然后将所得的均相混合物挤出,例如,使用双螺杆挤出机挤出,以形成股线。优选地将挤出物冷却并通过本领域已知的任何手段切割成多颗粒。然后将基质多颗粒分成单位剂量。挤出物优选地具有约0.1至约5mm的直径,并且提供活性剂或其药学上可接受的盐的持续释放达至少约24小时的时间段。

[0157] 用于制备本发明的熔融挤出制剂的任选的方法包括将疏水持续释放材料、API和任选的粘合剂材料直接计量加入挤出机中;加热均相混合物;挤出均相混合物从而形成股线;冷却含有均相混合物的股线;将股线切割成尺寸为约0.1mm至约12mm的基质多颗粒;以及将所述颗粒分成单位剂量。在本发明的这个方面,实现了相对连续的制造程序。

[0158] 增塑剂,诸如上文所述的那些增塑剂,可以被包含在熔融挤出的基质中。增塑剂优选地以基质的约0.1重量%至约30重量%包括在内。其他药物赋形剂,例如滑石、单糖或多糖、润滑剂等等,可以根据需要包括在本发明的持续释放基质中。包含的量将取决于要实现的期望特征。

[0159] 可以调节挤出机开孔或出口端的直径以改变挤出股线的厚度。此外,挤出机的出口部分不必是圆形;它可以是长方形、矩形等。可以使用热线切割机、截断机等将离开的股线切割成颗粒。

[0160] 取决于挤出机出口孔,熔融挤出的基质多颗粒系统可以是例如颗粒、球状体或小丸粒形式。出于本发明的目的,术语“一个或多个熔融挤出的基质多颗粒”和“一个或多个熔融挤出的基质多颗粒系统”和“熔融挤出的基质颗粒”应指多个单元,优选地在相似的尺寸和/或形状的范围内并且含有一种或多种活性剂和一种或多种赋形剂,优选地包括如本文所述的疏水性持续释放材料。优选地,熔融挤出的基质多颗粒的长度范围将为约0.1至约12mm,并且直径为约0.1至约5mm。此外,应当理解,熔融挤出的基质多颗粒可以具有该尺寸范围内的任何几何形状。在某些实施方案中,挤出物可简单地被切成所期望的长度并且分成单位剂量的治疗活性剂,而不需要滚圆步骤。

[0161] 在一个优选的实施方案中,所制备的口服剂型在胶囊内包含有效量的熔融挤出的基质多颗粒。例如,多个熔融挤出的基质多颗粒可以以足以在被胃肠道流体摄入和接触时提供有效持续释放剂量的量放置于明胶胶囊中。

[0162] 在另一个实施方案中,利用标准技术使用常规压片设备来将合适量的多颗粒挤出物压缩成口服片剂。用于制备片剂(压制和模制)、胶囊剂(硬明胶和软明胶)和药丸的技术和组合物在Remington's Pharmaceutical Sciences,(Arthur Osol编),1553-1593(1980)中有所描述。

[0163] 除上述成分之外,球状体、颗粒或基质多颗粒还可以含有适量的其他物质,例如制

药领域常规的稀释剂、润滑剂、粘合剂、造粒助剂和助流剂，如果需要，用量多达制剂的约50重量％。这些另外的材料的数量

[0164] 将足以为所期望的制剂提供所期望的效果。

[0165] 在一个实施方案中，将至少一种溶解度改善形式的活性剂掺入溶蚀性或非溶蚀性聚合物基质控制释放装置中。溶蚀性基质意指在纯水中可溶蚀或溶胀或溶解的意义上的水溶蚀性或水溶胀性或水溶性，或者需要酸或碱的存在来使聚合物基质充分电离以引起溶蚀或溶出。当与使用的水性环境接触时，溶蚀性聚合物基质吸收水并且形成水溶胀的凝胶或“基质”，所述凝胶或“基质”包埋溶解度改善形式的活性剂。水溶胀性基质在使用环境中逐渐溶蚀、溶胀、崩解或溶解，从而控制活性剂向使用环境的释放。掺入活性剂的溶蚀性聚合物基质通常可以描述为一组赋形剂，所述赋形剂在形成后与溶解度改善的形式混合，当与使用的水性环境接触时吸收水并且形成水溶胀的凝胶或“基质”，所述凝胶或“基质”包埋药物形式。药物释放可以通过多种机制发生：基质可以以溶解度改善的形式从药物的颗粒或颗粒剂周围崩解或溶解；或者药物可以溶解于吸收的水溶液中并且从装置的片剂、珠粒剂或颗粒剂扩散。这种水溶胀的基质的关键成分是水溶胀性、溶蚀性或可溶性聚合物，它们通常可以被描述为渗透聚合物、水凝胶或水溶胀性聚合物。此类聚合物可以是直链的、支链的或交联的。它们可以是均聚物或共聚物。虽然它们可以是衍生自乙烯基、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、氨基甲酸乙酯、酯和氧化物单体的合成聚合物，但是它们最优选地是天然存在的聚合物(诸如多糖或蛋白质)的衍生物。

[0166] 此类材料包括天然存在的多糖，诸如几丁质、壳聚糖、葡聚糖和支链淀粉；琼脂胶、阿拉伯胶、刺梧桐胶、槐豆胶、黄蓍胶、角叉菜胶、印度胶、瓜尔胶、黄原胶和硬葡聚糖；淀粉，诸如糊精和麦芽糖糊精；亲水性胶体，诸如果胶；磷脂，诸如卵磷脂；藻酸盐，诸如藻酸铵、藻酸钠、藻酸钾或藻酸钙、藻酸丙二醇酯；明胶；胶原蛋白；和纤维素。“纤维素”意指已经通过糖重复单元上的至少一部分羟基基团与化合物反应以形成酯连接的或醚连接的取代基而改性的纤维素聚合物。例如，纤维素乙基纤维素具有与糖重复单元附接的醚连接的乙基取代基，而纤维素乙酸纤维素具有酯连接的乙酸酯取代基。

[0167] 用于溶蚀性基质的一类优选的纤维素包括水溶性和水溶蚀性纤维素，诸如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、乙酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、CAT、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、乙酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯(HPMCAT)和乙基羟乙基纤维素(EHEC)。一类特别优选的这种纤维素包括各种等级的低粘度(MW小于或等于50,000道尔顿)和高粘度(MW大于50,000道尔顿)HPMC。商购获得的低粘度HPMC聚合物包括Dow METHOCEL系列E5、E15LV、E50LV和K100LY，而高粘度HPMC聚合物包括E4MCR、E10MCR、K4M、K15M和K100M；该组中特别优选的是METHOCEL K系列。其他商购获得的HPMC类型包括Shin Etsu METOLOSE 90SH系列。

[0168] 虽然溶蚀性基质材料的主要作用是控制溶解度改善形式的活性剂向使用环境释放的速率，但是本发明人发现，基质材料的选择可以对该装置达到的最大药物浓度和高药物浓度的维持产生很大影响。在一个实施方案中，基质材料是浓度增强聚合物，如下文所定义。

[0169] 可用作溶蚀性基质材料的其他材料包括但不限于支链淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚

乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、脂肪酸甘油酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT®,Rohm America,Inc.,Piscataway,N.J.)和其他丙烯酸衍生物(诸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯和甲基丙烯酸(三甲基氨基乙基)酯氯化物的均聚物和共聚物)。

[0170] 溶蚀性基质聚合物可以含有制药领域已知的多种相同类型的添加剂和赋形剂,包括渗透聚合物、渗透剂、溶解度增强剂或溶解度阻滞剂以及促进装置的稳定性或加工的赋形剂。

[0171] 制剂可以包含赋形剂,所述赋形剂是可溶胀材料,诸如水凝胶,其量可以溶胀和膨胀。可溶胀材料的实例包括聚环氧乙烷、轻度交联的亲水性聚合物,这种交联由共价键或离子键形成,所述可溶胀材料与水和水性生物流体相互作用并且溶胀或膨胀至某种平衡状态。可溶胀材料(诸如水凝胶)表现出在水中溶胀并在其结构中保留大量水的能力,并且当交联时它们不会溶解在水中。可溶胀聚合物可以溶胀或膨胀到非常高的程度,表现出2至50倍的体积增加。亲水性聚合物材料的具体实例包括聚(甲基丙烯酸羟烷基酯),聚(N-乙烯基-2-吡咯烷酮),阴离子和阳离子水凝胶,聚电解质复合物,具有低乙酸残留并且与乙二醛、甲醛或戊二醛交联的聚(乙烯醇),与二醛交联的甲基纤维素,交联琼脂和羧甲基纤维素的混合物,通过形成马来酸酐与苯乙烯、乙烯、丙烯、丁烯或异丁烯的细分共聚物的分散体而产生的水不溶性、水溶胀性共聚物(共聚物中每摩尔马来酸酐与0.001至约0.5摩尔多不饱和交联剂交联),N-乙烯基内酰胺的水溶胀性聚合物,交联聚环氧乙烷等等。可溶胀材料的其他实例包括表现出0.05%至60%的交联度的水凝胶、称为Carbopol酸性羧基聚合物的亲水性水凝胶、Cyanamer™聚丙烯酰胺、交联的水溶胀性茚-马来酸酐聚合物、Good-rite™聚丙烯酸、淀粉接枝共聚物、Aqua-Keeps.™丙烯酸酯聚合物、二酯交联的聚葡聚糖等等。

[0172] 制剂可以包含添加剂,诸如聚环氧乙烷聚合物、聚乙二醇聚合物、纤维素醚聚合物、纤维素酯聚合物、丙烯酸与聚烯基聚醚交联的均聚物和共聚物、聚(甲基)丙烯酸酯、均聚物(例如,丙烯酸与烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇交联的聚合物)、共聚物(例如,丙烯酸和丙烯酸$C_{10}$-$C_{30}$烷基酯与烯丙基季戊四醇交联的聚合物)、互聚物(例如,含有聚乙二醇和长链烷基酸酯的嵌段共聚物的均聚物或共聚物)、崩解剂、离子交换树脂、对肠道细菌菌群有反应的聚合物(例如,多糖诸如瓜尔胶、从植物或壳聚糖中获得的菊糖和从动物中获得的硫酸软骨素或从藻类中获得的藻酸盐或从微生物来源获得的葡聚糖)和药用树脂。

[0173] 聚环氧烷

[0174] 本发明的药物组合物可以包含至少一种平均分子量不超过约300,000的聚环氧烷,所述聚环氧烷可以是聚环氧乙烷、聚亚甲基氧化物、聚环氧丙烷或它们的共聚物。在示例性实施方案中,第一聚环氧烷是聚环氧乙烷。在一些实施方案中,聚环氧烷可以是聚环氧乙烷,具有约300,000的平均分子量。在其他实施方案中,聚环氧烷可以是聚环氧乙烷,具有约200,000的平均分子量。在具体实施方案中,聚环氧烷可以是聚环氧乙烷,具有约100,000的平均分子量。

[0175] 在示例性实施方案中,本发明的药物组合物可以包含具有至少1,000,000的平均分子量的聚环氧烷,所述聚环氧烷可以是聚环氧乙烷、聚亚甲基氧化物、聚环氧丙烷或它们的共聚物。在示例性实施方案中,聚环氧烷是聚环氧乙烷。在一些实施方案中,第二聚环氧烷可以是聚环氧乙烷,具有约2,000,000的平均分子量。在其他实施方案中,聚环氧烷可以

是聚环氧乙烷，具有约4,000,000的平均分子量。在另外的实施方案中，第二聚环氧烷可以是聚环氧乙烷，具有约5,000,000的平均分子量。在另外其他实施方案中，聚环氧烷可以是聚环氧乙烷，具有约7,000,000的平均分子量。在另外的实施方案中，聚环氧烷可以是聚环氧乙烷，具有约8000.000的平均分子量。在其他实施方案中，聚环氧烷可以是聚环氧乙烷，具有约15,000,000的平均分子量。

[0176] 在示例性实施方案中，聚合物可以选自由聚环氧烷组成的组，优选地聚亚甲基氧化物、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷；聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚丙烯酸酯、它们的共聚物以及至少两种所述聚合物的混合物。

[0177] 在示例性实施方案中，聚合物可以是用作基础聚合物材料或用作溶出度调节剂的水溶性聚合物，诸如聚环氧乙烷(PEO)，例如商品名POLYOX® (Dow)。已经认识到，热塑性聚合物可以以不同的分子量使用，诸如100K、200K、300K、400K、600K、900K、1000K、2000K、4000K、5000K、7000K和8000K以及任选地它们的组合。在一个优选的实施方案中，PEO是高分子量PEO。在一个优选的实施方案中，PEO具有约7,000,000的分子量。在一个优选的实施方案中，PEO具有在约4,000,000和8,000,000之间的分子量。聚环氧乙烷的实例包括POLYOX水溶性树脂，它列于NF中并且具有在100,000至约8,000,000范围内的近似分子量。优选的聚环氧乙烷是POLYOX WSR-80、POLYOX WSR N-750、POLYOX WSR-205、POLYOX WSR-1105、POLYOX WSR N-12K、POLYOX WSR N-60K、WSR-301、WSR凝结剂、WSR-303以及它们的组合。

[0178] 药物组合物中存在的聚环氧烷的量可以变化并且将会变化，并且通常，药物组合物中存在的聚环氧烷的量可以在组合物的约10重量％至约95重量％的范围内。在多个实施方案中，药物组合物中存在的聚环氧烷的量可以在药物组合物的约20重量％至约90重量％、约30重量％至约80重量％、或约35重量％至约70重量％的范围内。在多个实施方案中，药物组合物中存在的聚环氧烷的量可以为约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％或约95％。

[0179] 在上述实施方案中，可以使用具有基于流变学测量值计2,000,000至15,000,000、或2,000,000至8,000,000的近似分子量的高分子量聚环氧乙烷。具体而言，可以使用具有基于流变学测量值计2,000,000、4,000,000、7,000,000或8,000,000的近似分子量的聚环氧乙烷。具体而言，可以使用具有基于流变学测量值计4,000,000的近似分子量的聚环氧乙烷。

[0180] 在其中组合物另外包含至少一种低分子量聚环氧乙烷的实施方案中，使用具有基于流变学测量值计小于1,000,000的近似分子量的聚环氧乙烷，诸如可以使用具有基于流变学测量值计100,000至900,000的近似分子量的聚环氧乙烷。此类低分子量聚环氧乙烷的添加可用于具体调整释放速率，诸如提高制剂的释放速率，从而另外提供用于特定目的的释放速率减慢。在这些实施方案中，可以使用至少一种具有基于流变学测量值计100,000的近似分子量的聚环氧乙烷。

[0181] 在某些此类实施方案中，组合物包含至少一种具有基于流变学测量值计至少1,000,000的近似分子量的聚环氧乙烷和至少一种具有基于流变学测量值计小于1,000,000的近似分子量的聚环氧乙烷，其中所述组合物包含至少约10％(按重量计)或至少约20％(按重量计)的具有基于流变学测量值计小于1,000,000的近似分子量的聚环氧乙烷。在某些此类实施方案中，固化温度低于约80℃或甚至低于约77℃。在某些实施方案中，组合物中

聚环氧乙烷的总含量为至少约80％(按重量计)。

[0182] 润滑剂

[0183] 在示例性实施方案中,本发明的药物组合物可以包含润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及它们的混合物和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。

[0184] 本文公开的药物组合物还可以另外包含至少一种润滑剂,所述润滑剂有助于药物组合物的固体剂型的制备。合适的润滑剂的非限制性实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、胶体二氧化硅、氢化植物油、斯特罗特克斯(sterotex)、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油。在示例性实施方案中,润滑剂可以是硬脂酸镁。

[0185] 在其中润滑剂包含在药物组合物中的实施方案中,润滑剂的量可以在基于药物组合物的重量计约0.1％至约3％的范围内。在多个实施方案中,润滑剂的量可以在基于药物组合物的重量计约0.1％至约0.3％、约0.3％至约1％或约1％至约3％的范围内。在示例性实施方案中,润滑剂的量可以为基于药物组合物的重量计约0.5％、约1％、约1.5％、约2％、约2.5％、约3％、约3.5％、约4％、约4.5％或约5％。

[0186] 包衣

[0187] 药物组合物可以用一种或多种肠溶包衣、密封包衣、薄膜包衣、屏障包衣、压缩包衣、快速崩解包衣或酶可降解包衣来进行包衣。

[0188] 在一些情况下,本文公开的制剂用包衣材料(例如,封闭剂)来进行包衣。在一些实施方案中,包衣材料是水溶性的。在一些实施方案中,包衣材料包括聚合物、增塑剂、颜料或它们的任何组合。在一些实施方案中,包衣材料是薄膜包衣形式,例如,光泽薄膜、非pH依赖性薄膜包衣、水性薄膜包衣、干粉薄膜包衣(例如,完全干粉薄膜包衣)或它们的任何组合。在一些实施方案中,包衣材料是高粘性的。在一些实施方案中,包衣材料提供低水平的水渗透性。在一些实施方案中,包衣材料提供氧屏障保护。在一些实施方案中,包衣材料允许立即崩解以快速释放药物活性物质。在一些实施方案中,包衣材料是着色的、透明的或白色的。在一些实施方案中,包衣材料是透明的。示例性包衣材料包括但不限于聚乙烯醇(PVA)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸共聚物、醋酸纤维素偏苯三酸酯(CAT)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯)、虫胶、藻酸钠和玉米醇溶蛋白。在一些实施方案中,包衣材料包括或者是PVA。在一些实施方案中,包衣材料包括或者是HPMC。示例性基于PVA的包衣材料包括Opadry II。在一些情况下,包衣材料为制剂的重量的约1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％或10％。在一些情况下,包衣材料占每个第一颗粒的总重量的约1％至约15％,包括但不限于约5％至约10％、约6％至约10％、约7％至约10％、约8％至约10％或约9％至约10％。在一些情况下,包衣材料为制剂的重量的大于约2％、大于约3％、大于约4％、大于约5％、大于约6％、大于约7％、大于约8％、大于约9％或大于约10％。在一些情况下,包衣材料为制剂的重量的小于约2％、小于约3％、小于约4％、小于约5％、小于约6％、小于约7％、小于约8％、小于约9％或小于约10％。

[0189] 可以施用多个包衣以获得所期望的性能。此外,剂型可以被设计为立即释放、脉冲释放、控制释放、延长释放、延迟释放、靶向释放、同步释放或靶向延迟释放。对于释放/吸收

控制,固体载体可以在存在或不存在活性成分的情况下制成各种组分类型和包衣水平或厚度。可以将这些不同的固体载体共混于剂型中以获得所期望的性能。这些术语的定义是本领域的技术人员已知的。此外,剂型释放特征曲线可以受聚合物基质组合物、包衣基质组合物、多颗粒组合物、包衣多颗粒组合物、基于离子交换树脂的组合物、基于渗透的组合物或可生物降解的聚合物组合物的影响。不希望受理论的束缚,据信,释放可以通过有利的扩散、溶出、溶蚀、离子交换、渗透或它们的组合来实现。

[0190] 本发明的剂型可以另外用例如密封包衣、肠溶包衣、延长释放包衣或靶向延迟释放包衣来进行包衣。这些不同的包衣在本领域中是已知的,但是为清晰起见,提供以下简要描述:密封包衣,或具有隔离层的包衣:由于各种原因,可以施加厚度高达20微米的薄层,这些原因包括出于颗粒孔隙率减少,以减少粉尘,出于化学保护,以掩盖味道,减少气味,尽量减少胃肠道刺激等。隔离效果与包衣的厚度成正比。对于该施用,水溶性纤维素醚是优选的。HPMC和乙基纤维素的组合或Eudragit E100可以是特别合适的。在示例性实施方案中,包衣可以是OPADRY®Y-1-7000,它是来自Colorcon的包衣预混料。Opadry Y-1-7000含有羟丙甲纤维素5cP、二氧化钛和macrogol/PEG 400。别处列出的传统肠溶包衣材料也可以施用于形成隔离层。

[0191] 任选地,持续释放基质多颗粒系统、片剂或胶囊可以用持续释放包衣(诸如本文所述的持续释放包衣)来进行包衣。此类包衣优选地包含足量的疏水性和/或亲水性持续释放材料,以获得约2%至约25%的增重水平,虽然根据例如所期望的释放速率,外包衣可能更大。在某些实施方案中,将持续释放包衣施用于持续释放球状体、颗粒或基质多颗粒。在这些实施方案中,持续释放包衣可以包含水不溶性物质,诸如(a)蜡,其单独或与脂肪醇混合;或者(b)虫胶或玉米醇溶蛋白。包衣优选地衍生自疏水性持续释放材料的水性分散体。

[0192] 在本发明的其他优选的实施方案中,构成持续释放包衣的持续释放材料是药学上可接受的丙烯酸聚合物,包括但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰乙酯、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

[0193] 在某些优选的实施方案中,丙烯酸聚合物由一种或多种甲基丙烯酸铵共聚物组成。甲基丙烯酸铵共聚物作为具有低季铵基团含量的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的完全聚合共聚物在本领域中是熟知的。为了获得所期望的溶出度特征曲线,可能需要将两种或更多种具有不同物理性质(诸如不同摩尔比的季铵基团)的甲基丙烯酸铵共聚物掺入中性(甲基)丙烯酸酯中。

[0194] 某些甲基丙烯酸酯型聚合物可用于制备可以根据本发明使用的pH依赖性包衣。例如,有一种从甲基丙烯酸二乙氨基乙酯和其他中性甲基丙烯酸酯合成的共聚物家族,也称为甲基丙烯酸共聚物或聚合物甲基丙烯酸酯,它可以Eudragit®从Rohm GMBH and Co.Kg Darmstadt,Germany商购获得。有几种不同类型的Eudragit®。例如,Eudragit E是在酸性介质中溶胀和溶解的甲基丙烯酸共聚物的实例。Eudragit L是在约pH<5.7时不溶胀并且在约pH>6时可溶的甲基丙烯酸共聚物。Eudragit S在约pH<6.5时不溶胀并且在约pH>7时可溶。Eudragit RL和Eudragit RS是水溶胀性的,这些聚合物吸水量是pH依赖性的;然而,用

Eudragit RL和RS包衣的剂型是非pH依赖性的。

[0195] 在某些优选的实施方案中，丙烯酸包衣包含两种丙烯酸树脂漆的混合物，它们分别以商品名Eudragit® RL30D和Eudragit® RS30D商购获得。Eudragit® RL30D和Eudragit®RS30D是丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物，具有低含量的季铵基团，在Eudragit®RL30D中铵基团与其余的中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比为1:20，在Eudragit® RS30D中为1:40。平均分子量为约150,000。代号RL(高渗透性)和RS(低渗透性)是指这些试剂的渗透性性质。Eudragit®RL/RS混合物不溶于水和消化性流体。然而，由它们形成的包衣在水溶液和消化性流体中是可溶胀和可渗透的。

[0196] 适用于乙基纤维素的增塑剂的实例包括水不溶性增塑剂，诸如癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯和三乙酸甘油酯，虽然还可以使用其他水不溶性增塑剂(诸如乙酰化单甘油酯、邻苯二甲酸酯、蓖麻油等)。柠檬酸甲酯是本发明的乙基纤维素水分散体的特别优选的增塑剂。

[0197] 延长释放包衣被设计用于在延长的时间期内实现递送。延长释放包衣是非pH依赖性包衣，它由例如乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、丙烯酸酯或羧甲基纤维素钠形成。取决于包衣材料和/或包衣厚度的选择，本领域的技术人员可以容易地设计各种延长释放剂型，以实现向小肠和大肠二者的递送、仅向小肠递送或仅向至大肠递送。

[0198] 肠溶包衣是药学上可接受的赋形剂的混合物，它们被组合、混合施用或以其他方式添加至载体或组合物中。可以将包衣施用于压制或模制或挤出片剂、明胶胶囊以及/或者载体或组合物的小丸、珠粒、颗粒剂或颗粒。包衣可以通过水性分散体或在溶解于适当的溶剂中之后施用。

[0199] 在某些实施方案中，药物组合物在口服施用于有需要的人类或非人类患者后提供至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、24、36、48、72、96、120、144或168小时的控制释放。

[0200] 术语“持续释放”是指药物从其剂型(例如，片剂)中以这样的速率释放：即其血液水平维持在治疗范围内(即，等于或大于最小有效浓度(MEC))但是在长时间(例如，约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、36、48、72、96、120、144或168小时或更长)内低于毒性水平。术语“持续释放”可以与“缓慢释放”、“控制释放”或“延长释放”互换使用。剂型的持续释放性质通常通过体外溶出方法来测量，并通过体内血药浓度-时间特征曲线(即，药代动力学特征曲线)来确认。

[0201] 在某些实施方案中，在体外溶出度分析中，本发明的药物组合物以线性或接近线性方式释放约80％至100％或约90％至100％的药物活性剂至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、36、48、72、96、120、144或168小时。

[0202] 延迟释放通常是指这样的递送，使得释放可以在下肠道中的一些通常可预测的位置进行，该位置比不存在延迟释放改变的情况下将进行的位置更远。延迟释放的优选方法是包衣。任何包衣都应以足够的厚度施用，以使得整个包衣在pH值低于约5时不溶解于胃肠道流体中，但是在pH值约5或更高时溶解。预期任何表现出pH依赖性溶解度特征曲线的阴离子聚合物都可以用作本发明实践中的肠溶包衣，以实现向下胃肠道的递送。用于本发明的

聚合物是阴离子羧酸聚合物。

[0203] 在示例性实施方案中，包衣可以包含虫胶，虫胶也称为纯化紫胶，是从昆虫的树脂分泌物中获得的精制产品。该包衣在pH>7的介质中溶解。

[0204] 包衣中除添加有增塑剂之外，还可以添加着色剂、消粘剂、表面活性剂、消泡剂、润滑剂、稳定剂(诸如羟丙基纤维素、酸/碱)，以使包衣材料增溶或分散，并且改善包衣性能和包衣产品。

[0205] 硬度

[0206] 在某些实施方案中，本发明涉及一种固体口服延长释放药物剂型，所述剂型包含延长释放基质制剂，所述延长释放基质制剂包含

[0207] 组合物，所述组合物包含：

[0208] (1)至少一种聚环氧乙烷，所述聚环氧乙烷具有基于流变学测量值计选自由以下各项组成的组的近似分子量：至少约1,000,000；至少约2,000,000；至少约3,000,000；至少约4,000,000；至少约5,000,000；至少约6,000,000；至少约6,000,000；至少约7,000,000；和至少约8,000,000；以及

[0209] (2)至少一种活性剂；并且

[0210] 其中在进行压痕测试时，所述延长释放基质制剂具有至少约200N的“硬度”。

[0211] 在本发明的某些此类实施方案中，延长释放基质制剂具有至少约110N、优选地至少约120N、至少约130N或至少约140N、更优选地至少约150N、至少约160N或至少约170N、最优选地至少约180N、至少约190N、至少约200N、至少约210N、至少约220N、至少约230N、至少约240N、或至少约250N的硬度或破裂力。在如本文公开的某些实施方案中，延长释放基质制剂任选地具有至少约110N、优选地至少约120N、至少约130N或至少约140N、更优选地至少约150N、至少约160N或至少约170N、最优选地至少约180N、至少约190N、至少约200N、至少约210N、至少约220N、至少约230N、至少约240N、或至少约250N的硬度或破裂力。

[0212] 治疗方案

[0213] 背景：此前只公布了两项关于口服氯胺酮给药治疗抑郁症的随机对照试验(Kryst J,Kawalec P,Mitoraj AM,Pilc A,Lasoń W,Brzostek T.Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression:a meta-analysis of randomized clinical trials.Pharmacol Reports.2020;(0123456789).doi:10.1007/s43440-020-00097-z.)。在一项研究中，给药方案是口服氯胺酮1mg/kg，每周3次，持续3周。在另一项研究中，剂量是口服氯胺酮50mg/天，每天2次(25mg)，持续6周。

[0214] 在7名TRD患者的1期试验中，给药方案是口服60-240mg，每天两次，持续4天(从60mg开始，逐渐增加到240mg)。患者抑郁症得到改善，剂型耐受性良好。

[0215] 在一项正在进行的研究中，TRD患者诱导缓解的剂量为每天120mg，持续5天。据发现，220名TRD患者中有165名(75％)在诱导治疗后得到缓解(在第8天评估，每天口服120mg，持续5天)。与可比较的静脉内(IV)氯胺酮研究相比，这种缓解率相对较高且出乎意料地高(Singh等人，2016)。在该研究中，37.5％的TRD患者在0.5mg/kg静脉内氯胺酮每周两次持续15天之后得到缓解，23.1％的患者在每周三次之后得到缓解。

[0216] 因此，本发明提出，每天提供合适剂量的口服氯胺酮，以进行如本文所述的初始诱

导阶段，然后进行如本文所述的维持疗法的第二阶段。

[0217] 在一个实施方案中，提供了一种包含活性剂的口服剂型，所述活性剂选自氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合，用于预防、治疗、减轻和/或管理患者的病症，所述病症选自由以下各项组成的组：抑郁症；难治性抑郁症；和难治性焦虑症，所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍，其中所述预防、治疗、减轻和/或管理包括：

[0218] -选择需要所述病症的所述预防、治疗、减轻和/或管理的患者；

[0219] -向所述患者施用第一剂量疗程，所述第一剂量疗程是每天约60mg、每天约120mg或每天约180mg以所述口服剂型施用的所述活性剂；以及

[0220] -任选地，在所述第一剂量疗程之后，向所述患者施用维持疗程，所述维持疗程包括以所述口服剂型施用的所述活性剂的第二剂量疗程。

[0221] 在一个方便的实施方案中，所述活性剂是氯胺酮或其药学上可接受的盐，诸如氯胺酮的盐酸盐。

[0222] 在一个方便的实施方案中，所述病症是难治性抑郁症。

[0223] 在一个实施方案中，所述患者此前未接受过包含所述活性剂的治疗。在一个实施方案中，所述患者此前未接受过包含氯胺酮的治疗。在一个实施方案中，所述患者此前未接受过包含皮下施用氯胺酮的治疗。

[0224] 在一个方便的实施方案中，所述第一剂量疗程是每天约120mg以所述口服剂型施用的所述活性剂。方便地，所述第一剂量疗程每天一次施用于所述患者。方便地，所述第一剂量疗程在禁食状态下施用于所述患者。方便地，所述第一剂量疗程在餐前或餐后至少30分钟，诸如餐前或餐后至少60分钟，施用于所述患者。方便地，所述第一剂量疗程持续至少4天，诸如持续至少5天。方便地，所述第一剂量疗程施用达4-7天，诸如4、5、6或7天，方便地5天。

[0225] 在一个方便的实施方案中，所述第二剂量疗程是每天约30mg、约60mg、约120mg或约180mg以所述口服剂型施用的所述活性剂。方便地，所述第二剂量疗程每周施用一次、每周施用两次、每周施用三次、每周施用四次或每周施用七次(每天施用)。最方便地，所述第二剂量疗程每周施用两次。在一个方便的实施方案中，所述第二剂量疗程是约180mg以口服剂型每周两次施用的所述活性剂。方便地，所述第二剂量疗程在禁食状态下施用于所述患者。方便地，所述第二剂量疗程在餐前或餐后至少30分钟，诸如餐前或餐后至少60分钟，施用于所述患者。方便地，所述第二剂量疗程持续至少1个月，诸如持续至少2个月、3个月、4个月、5个月或6个月。

[0226] 在一个实施方案中，提供了一种包含活性剂的口服剂型，所述活性剂选自氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合，用于预防、治疗、减轻和/或管理患者的病症，所述病症选自由以下各项组成的组：抑郁症；难治性抑郁症；和难治性焦虑症，所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍，其中所述预防、治疗、减轻和/或管理包括：

[0227] -选择需要所述病症的所述预防、治疗、减轻和/或管理的患者；

[0228] -向所述患者施用第一剂量疗程，所述第一剂量疗程是每天约120mg以所述口服剂型施用的所述活性剂；以及

[0229] -在所述第一剂量疗程之后,向所述患者施用维持疗程,所述维持疗程包括以所述口服剂型施用的所述活性剂的第二剂量疗程。

[0230] 在一个实施方案中,提供了一种包含活性剂的口服剂型,所述活性剂选自氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合,用于预防、治疗、减轻和/或管理患者的病症,所述病症选自由以下各项组成的组:抑郁症;难治性抑郁症;和难治性焦虑症,所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍,其中所述预防、治疗、减轻和/或管理包括:

[0231] -选择需要所述病症的所述预防、治疗、减轻和/或管理的患者;

[0232] -向所述患者施用第一剂量疗程,所述第一剂量疗程是每天约120mg以所述口服剂型施用的所述活性剂,持续4-7天;以及

[0233] -在所述第一剂量疗程之后,向所述患者施用维持疗程,所述维持疗程包括以所述口服剂型施用的所述活性剂的第二剂量疗程。

[0234] 在一个实施方案中,提供了一种包含活性剂的口服剂型,所述活性剂是氯胺酮或其药学上可接受的盐,用于预防、治疗、减轻和/或管理患者的病症,所述病症选自由以下各项组成的组:抑郁症;难治性抑郁症;和难治性焦虑症,所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍,其中所述预防、治疗、减轻和/或管理包括:

[0235] -选择需要所述病症的所述预防、治疗、减轻和/或管理的患者;

[0236] -向所述患者施用第一剂量疗程,所述第一剂量疗程是每天约120mg以所述口服剂型施用的所述活性剂,持续4-7天;以及

[0237] -在所述第一剂量疗程之后,向所述患者施用维持疗程,所述维持疗程包括以所述口服剂型施用的所述活性剂的第二剂量疗程。

[0238] 在一个实施方案中,提供了一种包含活性剂的口服剂型,所述活性剂是氯胺酮或其药学上可接受的盐,用于预防、治疗、减轻和/或管理患者的难治性抑郁症,其中所述预防、治疗、减轻和/或管理包括:

[0239] -选择需要所述难治性抑郁症的所述预防、治疗、减轻和/或管理的患者;

[0240] -向所述患者施用第一剂量疗程,所述第一剂量疗程是每天约120mg以所述口服剂型施用的所述活性剂,持续4-7天;以及

[0241] -在所述第一剂量疗程之后,向所述患者施用维持疗程,所述维持疗程包括以所述口服剂型施用的所述活性剂的第二剂量疗程。

[0242] 在一个实施方案中,提供了一种包含活性剂的口服剂型,所述活性剂是氯胺酮或其药学上可接受的盐,用于预防、治疗、减轻和/或管理患者的难治性抑郁症,其中所述预防、治疗、减轻和/或管理包括:

[0243] -选择需要所述难治性抑郁症的所述预防、治疗、减轻和/或管理的患者;

[0244] -向所述患者施用第一剂量疗程,所述第一剂量疗程是每天约120mg以所述口服剂型施用的所述活性剂,持续4-7天;以及

[0245] -在所述第一剂量疗程之后,向所述患者施用维持疗程,所述维持疗程包括每周两次约30mg至约180mg以所述口服剂型施用的所述活性剂的第二剂量疗程。

[0246] 在一个实施方案中,提供了一种包含活性剂的口服剂型,所述活性剂是氯胺酮或

其药学上可接受的盐，用于预防、治疗、减轻和/或管理患者的难治性抑郁症，其中所述预防、治疗、减轻和/或管理包括：

[0247] -选择需要所述难治性抑郁症的所述预防、治疗、减轻和/或管理的患者；

[0248] -向所述患者施用第一剂量疗程，所述第一剂量疗程是每天约120mg以所述口服剂型施用的所述活性剂，持续4-7天；以及

[0249] -在所述第一剂量疗程之后，向所述患者施用维持疗程，所述维持疗程包括在完成所述第一剂量疗程之后，每周两次约30mg至约180mg以所述口服剂型施用的所述活性剂持续至少4周的第二剂量疗程。

[0250] 在一个实施方案中，提供了一种包含活性剂的口服剂型，所述活性剂是氯胺酮或其药学上可接受的盐，用于预防、治疗、减轻和/或管理患者的难治性抑郁症，其中所述预防、治疗、减轻和/或管理包括：

[0251] -选择需要所述难治性抑郁症的所述预防、治疗、减轻和/或管理的患者；

[0252] -向所述患者施用第一剂量疗程，所述第一剂量疗程是每天约120mg以所述口服剂型施用的所述活性剂，持续5天；以及

[0253] -在所述第一剂量疗程之后，向所述患者施用维持疗程，所述维持疗程包括在完成所述第一剂量疗程之后，每周两次约30mg至约180mg以所述口服剂型施用的所述活性剂持续至少4个月的第二剂量疗程。

[0254] 在一个实施方案中，提供了一种包含活性剂的口服剂型，所述活性剂是氯胺酮或其药学上可接受的盐，用于预防、治疗、减轻和/或管理患者的难治性抑郁症，其中所述预防、治疗、减轻和/或管理包括：

[0255] -选择需要所述难治性抑郁症的所述预防、治疗、减轻和/或管理的患者；

[0256] -向所述患者施用第一剂量疗程，所述第一剂量疗程是每天约120mg以所述口服剂型施用的所述活性剂，持续5天；以及

[0257] -在所述第一剂量疗程之后，向所述患者施用维持疗程，所述维持疗程包括在完成所述第一剂量疗程之后，每周两次约180mg以所述口服剂型施用的所述活性剂持续至少4个月的第二剂量疗程。

[0258] 在一个实施方案中，提供了一种包含活性剂的口服剂型，所述活性剂选自氯胺酮、去甲氯胺酮、它们的药学上可接受的盐以及它们的组合，用于预防、治疗、减轻和/或管理患者的病症，所述病症选自由以下各项组成的组：抑郁症；难治性抑郁症；和难治性焦虑症，所述难治性焦虑症包括但不限于DSM-V广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍和/或强迫性障碍，其中所述预防、治疗、减轻和/或管理包括：

[0259] -选择需要所述病症的所述预防、治疗、减轻和/或管理的患者，其中所述患者此前未接受过包含所述活性剂的治疗；

[0260] -向所述患者施用第一剂量疗程，所述第一剂量疗程是每天约120mg以所述口服剂型施用的所述活性剂；以及

[0261] -任选地，在所述第一剂量疗程之后，向所述患者施用维持疗程，所述维持疗程包括以所述口服剂型施用的所述活性剂的第二剂量疗程。

[0262] 剂量疗程或剂量方案通常可以涉及定期(诸如每天)施用如本文所公开的化合物，持续例如一天、两天、三天、四天、五天、六天、7天(一周)、8天、9天、10天、11天、12天、13天、

两周、三周、一个月、两个月或更长时间的治疗期。在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案通常可以涉及定期施用例如1-10天、2-9天、3-8天或4-7天的治疗期。

[0263] 在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案通常可以涉及施用如本文所公开的化合物达一个疗程、两个疗程、三个疗程或者四个或更多个疗程。

[0264] 在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案足以减轻所述抑郁症或所述难治性焦虑症的影响。在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案足以在单个疗程后减轻抑郁症或难治性焦虑症的影响达3-7天。在某些实施方案中，如本文所公开的单个疗程足以减轻抑郁症或难治性焦虑症的影响达一天、两天、三天、四天、五天、六天、7天(一周)、8天、9天、10天、11天、12天、13天、两周、三周、一个月、两个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月或8个月。

[0265] 在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案包括向患者施用第一剂量疗程或诱导方案，所述第一剂量疗程或诱导方案包括第一剂量约60mg、约120mg或约180mg活性剂，所述活性剂以口服剂型每天施用，持续4-7天，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮以及它们的组合。在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案包括向所述患者施用第二剂量疗程或维持方案，所述第二剂量疗程或维持方案是第二剂量以口服剂型施用的活性剂，所述活性剂选自由以下各项组成的组：氯胺酮、去甲氯胺酮以及它们的组合，进一步地，其中所述剂量疗程预防、治疗和/或管理所述患者的病症。

[0266] 在某些实施方案中，第一剂量疗程或诱导方案包括第一剂量，所述第一剂量包括约120mg所述活性剂，所述活性剂以口服剂型每天施用，持续4-7天。在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案包括施用5天的第一剂量疗程。在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案包括施用7天的第一剂量疗程。在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案包括第一剂量，所述第一剂量包含一个约120mg活性剂的口服剂型。在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案包括第一剂量，所述第一剂量包含每天两个或更多个口服剂型，总计约120mg活性剂。在某些实施方案中，剂量疗程或给药方案包括施用第二剂量疗程，并且所述第二剂量疗程是维持给药阶段。在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案包括第二阶段(例如维持方案)剂量，所述剂量包括约30mg活性剂、约60mg活性剂、约120mg活性剂或约180mg活性剂的剂量。在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案包括第二剂量疗程，所述第二剂量疗程包括每周一次、每周两次、每周三次或每周四次向患者施用第二剂量的活性剂。在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案包括第二剂量疗程，诸如维持方案，所述第二剂量疗程包括向所述患者施用第二剂量的活性剂达1、2、3、4、5、6、7或8或12个月、或超过一年、或两年、或三年、或四年或五年。在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案包括口服剂型，例如片剂。

[0267] 剂型可以按照例如每天一个、两个、三个、四个、五个、六个或其他剂量的方案施用于所述患者。剂型可以按照例如每小时、每4小时、每6小时、每8小时和每12小时的方案施用于所述患者。

[0268] 在某些实施方案中，剂量疗程或剂量方案通常可以涉及以约1mg/天、约2mg/天、约5mg/天、约10mg/天、约15mg/天、约20mg/天、约25mg/天、约30mg/天、约35mg/天、约40mg/天、约45mg/天、约50mg/天、约60mg/天、约70mg/天、约80mg/天、约90mg/天、约100mg/天、约120mg/天、约125mg/天、约140mg/天、约150mg/天、约160mg/天、约175mg/天、约180mg/天、约190mg/天、约200mg/天、约225mg/天、约240mg/天、约250mg/天、约275mg/天、约300mg/天、约325mg/天、约350mg/天、约375mg/天、约400mg/天、约425mg/天、约450mg/天、约475mg/天或

约500mg/天的剂量施用如本文所公开的化合物。

[0269] 在配制组合物时，上文所述的量的活性物质可以根据公认的药学实践与生理上可接受的媒介物、载体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等以特定类型的单位剂型配混。

[0270] 将结合以下实施例对本发明进行更详细地展示，但是应当理解本发明不限于此。

[0271] 实施例

[0272] 实施例1

[0273] 氯胺酮30mg、60mg、120mg、180mg和240mg延长释放片剂制剂

[0274] ("R-107"片剂制剂)

[0275]

| 赋形剂 | 30 mg 剂量强度 (mg/片) | 60 mg 剂量强度 (mg/片) | 120 mg 剂量强度 (mg/片) | 180 mg 剂量强度 (mg/片) | 240 mg 剂量强度 (mg/片) |
|---|---|---|---|---|---|
| 盐酸氯胺酮 | 34.6 | 69.2 | 138.4 | 207.6 | 276.8 |
| 聚环氧乙烷 | 163.4 | 326.8 | 653.6 | 980.4 | 1307.2 |
| 硬脂酸镁 | 2.0 | 4.0 | 8.0 | 12.0 | 16.0 |
| 总片芯片剂 | 200.0 | 400.0 | 800.0 | 1200.0 | 1600.0 |

[0276]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Opadry White Y-1-7000 (包衣) | 6.0 | 12.0 | 24.0 | 36.0 | 48.0 |

[0277] 制造步骤：

[0278] 1.将盐酸氯胺酮与聚环氧乙烷在合适的搅拌器中混合直到均匀。

[0279] 2.将硬脂酸镁共混至上述干粉混合物中。

[0280] 3.将最终粉末共混物压制成片剂，目标片剂质量为400mg，目标片剂硬度为210N。

[0281] 4.进行初始包衣以保护片剂在下一步片剂固化中免受损坏。

[0282] 5.在70℃至75℃的温度范围内固化片剂以获得所期望的硬度。

[0283] 6.继续对来自上述步骤的片剂进行包衣以获得足够的重量。

[0284] 实施例2

[0285] 研究ZPS-603(研究603)是一项具有4个队列和多个研究目标的混合研究设计。队列1、2和3的目标是评估单剂量和多剂量后延长释放氯胺酮口服制剂在健康志愿者中的安全性、药代动力学(PK)和药效动力学(PD)。该设计是一项在健康志愿者中进行的双盲、安慰剂对照的单个剂量和多个递增剂量研究。队列1、2和3的剂量分别为60mg、120mg和240mg。每个剂量水平最初以单次剂量给予，然后一周后以12小时间隔给予5个剂量。终点包括安全性、耐受性、氯胺酮和去甲氯胺酮PK和PD(自杀评估和解离症状评分量表分数)。

[0286] 队列4的目标是评估延长释放氯胺酮口服制剂在患有难治性抑郁症和/或难治性焦虑症(TRD/TRA)的患者中的功效、安全性、PK和PD。患者的选择基于先前表现出的对皮下氯胺酮的情绪反应，以及蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评分量表(MADRS;Montgomery 1979)和/或汉密尔顿焦虑量表(HAMA;Hamilton1959)的临床上显著的分数。该设计是一项开放标签多次递增剂量研究。初始剂量为60mg，并且可以根据情绪症状的评估，每12小时再递增60mg，达到240mg最大剂量，在0至72小时之间，每12小时总共给予7个剂量。终点包括安全性、耐受性、氯胺酮和去甲氯胺酮PK和PD(情绪评分，包括恐惧问卷(FQ;Marks 1979)、HAMA

和MADRS,以及解离症状评分量表分数)。

[0287] 在开放标签扩展(OLE)治疗阶段中,一项修正方案为队列4添加了另一个目标,即评估长达3个月的延长释放氯胺酮口服制剂给药在TRD/TRA患者中的安全性和功效,这些患者在ZPS-603的最初96小时递增剂量阶段对治疗有反应。OLE的终点与ZPS-603的最初96小时递增剂量阶段的终点相似。

[0288] 结果,队列1-3:

[0289] 人口统计学:队列1-3参与者的平均(SD)参数如表1所示。队列2中的一名受试者(#16)出于与安全性/耐受性无关的原因退出单剂量和多剂量给药之间的研究。

[0290]

| 表1:人口统计学参数 | 队列1 | 队列2 | 队列3 |
|---|---|---|---|
| 氯胺酮剂量 | 60mg | 120mg | 240mg |
| N氯胺酮/安慰剂 | 6/2 | 6/2 | 6/2 |
| 脱落 | 0 | 1 | 0 |
| 年龄(岁) | 27±10 | 23±3 | 21±1 |
| 男性/女性人数 | 6/2 | 7/1 | 5/3 |
| 体重(kg) | 83.8±10.2 | 74.9±9.7 | 68.9±6.7 |
| 身高(cm) | 1.80±0.09 | 1.76±0.07 | 1.73±0.07 |
| BMI($kg/m^2$) | 25.9±1.5 | 24.2±2.1 | 23.1±1.3 |

[0291] 安全性:在研究完成期间或之后,队列1-3中的任何受试者的生命体征、ECG、安全性实验室测试或尿液分析均无具有临床意义的变化。

[0292] 耐受性:研究组报告的不良事件如表2所示。在给予240mg的受试者中,显示出频率的剂量相关性增加的唯一不良事件是解离。

[0293] 表2:

[0294]

| **不良事件** | **队列 1 (60 mg)** | **队列 2 (120 mg)** | **队列 3 (240 mg)** | **所有队列 (安慰剂)** |
|---|---|---|---|---|
| 血管疾病 | | | | |
| 晕厥 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 头晕 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 呼吸系统、胸腔和纵隔疾病 | | | | |
| 咽喉刺激 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 精神疾病 | | | | |
| 烦躁不安 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 解离 | 0 | 0 | 11 | 2 |
| 神经系统疾病 | | | | |
| 头痛 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| 胃肠道疾病 | | | | |
| 恶心 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 一般疾病和施用部位病症 | | | | |

[0295]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 导管部位肿胀 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| **总计** | **5** | **1** | **14** | **4** |

[0296] 药效动力学:

[0297] CADSS:随时间推移的平均CADSS分数如图2所示。在队列1和3中在单剂量给药后3小时记录到少量增加(图2A),在队列3的多剂量阶段在第一剂量后3-12小时记录到少量增加(图2B)。(应当注意的是,该量表的最高分数为84分,与皮下或静脉内氯胺酮给药相比,这些变化很小)。

[0298] 自杀评分:如通过哥伦比亚(Columbia)自杀严重度评分量表所评估,在队列1-3中,在任何时候均没有参与者报告有自杀意念。

[0299] 药代动力学:图3显示了在60、120和240mg的单剂量和多剂量后氯胺酮和去甲氯胺酮的平均浓度-时间特征曲线。两种分析物的浓度在给药后5-10小时内相对稳定,这与片剂的持续释放特征一致。在两个图中,去甲氯胺酮浓度比氯胺酮浓度高大约10倍,这反映了口服给药后广泛的首过代谢。对于全部3个队列,氯胺酮和去甲氯胺酮药代动力学参数似乎遵循一级动力学,特别是AUC和Cmax在单剂量和多剂量的氯胺酮60mg、120mg和240mg延长释放片剂后与剂量成比例(图4)。似乎有自诱导的证据,因为氯胺酮和去甲氯胺酮的多剂量$AUC_{0-12}$值均小于单剂量AUC 0-∞,并且这些的比率以剂量相关性方式降低(参见表3)。诱导机制似乎通过CYP2B6进行。氯胺酮诱导CYP2B6的活性(Chen 2010),并且它本身会被这种酶代谢。

[0300] 表3

[0301] 氯胺酮

[0302]

| 剂量 | AUC | | | Cmax | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | SD[1] (0-∞) | MD[2] (0-12) | 比率[3] | SD[1] | MD[2] (0-12) | 比率[3] |
| 60 mg | 79.24 | 74.18 | **0.94** | 9.71 | 11.91 | 1.23 |
| 120 mg | 196.92 | 133.11 | **0.68** | 16.40 | 20.66 | 1.26 |
| 240 mg | 384.58 | 217.41 | **0.57** | 37.98 | 41.57 | 1.09 |

[0303] 表4

[0304] 去甲氯胺酮

[0305]

| 剂量 | AUC | | | Cmax | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | SD[1] (0-∞) | MD[2] (0-12) | 比率[3] | SD[1] | MD[2] (0-12) | 比率[3] |
| 60 mg | 872.21 | 980.54 | 1.12 | 73.74 | 124.65 | 1.69 |
| 120 mg | 2133.09 | 1697.06 | **0.80** | 161.24 | 229.91 | 1.43 |
| 240 mg | 4087.01 | 3019.81 | **0.74** | 314.67 | 421.11 | 1.34 |

[0306] 表3和4:氯胺酮(上图)和去甲氯胺酮(下图)的单剂量和多剂量AUC和Cmax,以及比率。小于1的MD/SD AUC比率提示自诱导(粗体)。[1]单剂量[2]多剂量[3]比率=MD/SD。

[0307] 表5:R-107片剂的药代动力学特征与立即释放氯胺酮片剂的公布数据的比较汇总

[0308]

| | | R-107片剂/口服给药 | | | | 立即释放氯胺酮片剂/口服给药* | 氯胺酮溶液/皮下给药 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 60 mg | 120 mg | 240 mg | 所有剂量 | | |
| **去甲氯胺酮:氯胺酮比率** | 平均Cmax | 8.7 | 11.4 | 8.7 | 9.6 | 4.3 | 0.5 |
| | 平均AUCinf | 11.8 | 12.3 | 11.1 | 11.8 | 7.5 | 1.4 |
| 平均Tmax - 氯胺酮 | | 2.62h | | | | 0.52h | 0.64h |
| 平均Tmax - 去甲氯胺酮 | | 2.19h | | | | 0.39h | 1.35h |

[0309] 表5提供了使用R-107片剂在氯胺酮的单剂量口服施用后的药代动力学特征与立即释放氯胺酮片剂的公布数据的比较(*Yanagihara,Y.等人,Plasma Concentration Profiles of Ketamine and Norketamine after Administration of Various Ketamine Preparations to Healthy Japanese Volunteers.Biopharm.Drug Dispos.24:37-43(2003)),以及氯胺酮溶液的皮下给药(Glue和Medlicott,数据未公布)的数据汇总。与注射氯胺酮溶液和口服立即释放片剂相比,对于R-107Cmax和AUC,去甲氯胺酮与氯胺酮的比率要大得多。与注射氯胺酮溶液和口服立即释放片剂相比,在R-107口服给药后,氯胺酮和去甲氯胺酮二者的Tmax均有所延迟。R-107的结果出乎意料,因为无法根据体外溶出度数据预测延长释放片剂在人体中的药代动力学行为。虽然预期口服给药途径的去甲氯胺酮与氯胺酮的比率会更高,但是由于首过代谢,在人体测试之前这种变化的幅度或影响是未知且无法预测的。如表5所示,AUC和Cmax的去甲氯胺酮:氯胺酮比率大于预期。此外,根据体外溶出度数据,无法预测在R-107片剂的口服给药后何时出现Tmax。这些结果也是出乎意料地有利的,因为与皮下注射的氯胺酮相比,对于Cmax和AUC(表5),相对于去甲氯胺酮的较低的氯胺酮暴露量产生越来越少的强烈解离症状。此外,与皮下注射氯胺酮相比,在R-107给药后Tmax的延迟(表5)也有助于减少分离症状。值得注意的是,虽然解离减少,但是患者在R-107给药后仍然报告有抑郁和焦虑评分的改善。在此之前,用氯胺酮治疗抑郁症患者的临床医生明确且独特地将抗抑郁反应与解离程度联系起来。虽然有最小解离症状,但是在R-107给药后观察到临床改善的当前发现是出乎意料的。

[0310] 表6:三种制剂的NK:K比率

[0311]

| 制剂R-107片剂 | | | | 氯胺酮IR片剂* | | | 氯胺酮皮下注射 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 给药 | 单次 | | | 单次 | | | 单次 | |
| 比率 | NK:K | | | NK:K | | | NK:K | |
| 参数 | AUC 0-inf | Cmax | | AUC 0-8 | Cmax | | AUC 0-2 | Cmax |
| | | | | | | | | |
| 单个数据 | | | | 平均值数据 | | | 单个数据 | |
| | 15.2 | 12.3 | | | | | 1.5 | 0.5 |
| | 11.5 | 6.0 | | | | | 1.3 | 0.3 |
| | 8.3 | 7.2 | | | | | 1.5 | 0.5 |
| | 8.1 | 4.3 | | | | | 1.4 | 0.1 |
| | 16.7 | 13.9 | | | | | 1.5 | 0.4 |
| | 11.2 | 8.7 | | | | | 1.5 | 0.2 |
| | 9.4 | 7.1 | | | | | 1.4 | 0.4 |
| | 14.6 | 19.9 | | | | | 1.4 | 0.2 |
| | 15.9 | 11.9 | | | | | 1.7 | 0.3 |
| | 7.1 | 5.7 | | | | | 1.6 | 0.3 |
| | 12.0 | 11.6 | | | | | 1.6 | 0.5 |
| | 15.0 | 12.2 | | | | | 1.5 | 0.8 |
| | 7.6 | 5.8 | | | | | 1.3 | 0.3 |
| | 11.0 | 11.8 | | | | | 1.2 | 0.8 |
| | 10.6 | 6.5 | | | | | 1.3 | 0.6 |
| | 15.7 | 10.9 | | | | | 1.0 | 0.1 |
| | 10.2 | 8.2 | | | | | 1.6 | 2.2 |

[0312]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 11.4 | 9.0 | | | | | 1.5 | 0.9 |
| | | | | | | | 1.3 | 0.2 |
| | | | | | | | 1.4 | 0.3 |
| | | | | | | | 1.4 | 0.3 |
| | | | | | | | 1.2 | 0.1 |
| | | | | | | | 1.4 | 0.6 |
| | | | | | | | 1.3 | 0.8 |
| | | | | | | | 1.7 | 0.1 |
| | | | | | | | 1.2 | 0.4 |
| | | | | | | | 1.5 | 0.2 |
| | | | | | | | 1.6 | 0.2 |
| | | | | | | | 1.5 | 0.5 |
| | | | | | | | 1.7 | 0.4 |
| | | | | | | | 1.6 | 0.3 |
| **平均比率** | **11.8** | **9.6** | | **7.5** | **4.3** | | **1.4** | **0.5** |

[0313] 表6提供了使用R-107片剂在氯胺酮的单剂量口服施用后的药代动力学特征的确定与立即释放氯胺酮片剂的公布数据的比较(*Yanagihara,Y.等人,Plasma Concentration Profiles of Ketamine and Norketamine after Administration of Various Ketamine Preparations to Healthy Japanese Volunteers.Biopharm.Drug Dispos.24:37-43(2003)),以及氯胺酮溶液的皮下给药(Glue和Medlicott,数据未公布)的单个数据。

[0314] 表7

[0315]

| 单剂量 | | 氯胺酮 | | | 去甲氯胺酮 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 剂量(mg)<br>单位 | 受试者 | AUC inf<br>ng.h/mL | Cmax<br>ng/mL | Tmax<br>h | AUC inf<br>ng.h/mL | Cmax<br>ng/mL | Tmax<br>h |
| 60 单剂量 | d | 36 | 7.4 | 2.5 | 549 | 90.7 | 2.5 |
| 60 单剂量 | e | 135 | 13.6 | 0.5 | 1543 | 82.4 | 2.5 |
| 60 单剂量 | f | 73 | 8.2 | 2.0 | 602 | 58.6 | 2.5 |
| 60 单剂量 | c | 93 | 15.1 | 7.0 | 759 | 64.5 | 3.0 |
| 60 单剂量 | a | 41 | 4.6 | 1.0 | 683 | 63.8 | 1.0 |
| 60 单剂量 | b | 98 | 9.4 | 1.0 | 1097 | 82.4 | 2.0 |
| 平均值 | | **79** | **9.7** | **2.3** | **872** | **73.7** | **2.3** |
| SD | | **37** | **4.0** | **2.4** | **381** | **13.1** | **0.7** |
| 120 单剂量 | j | 174 | 12.6 | 1.5 | 1646 | 89.6 | 2.0 |
| 120 单剂量 | h | 93 | 7.0 | 1.0 | 1353 | 138.6 | 1.0 |
| 120 单剂量 | k | 185 | 20.9 | 5.0 | 2946 | 249.5 | 5.0 |
| 120 单剂量 | i | 460 | 32.4 | 2.5 | 3260 | 184.4 | 3.5 |
| 120 单剂量 | l | 148 | 11.3 | 1.0 | 1775 | 131.2 | 1.0 |
| 120 单剂量 | g | 121 | 14.3 | 4.5 | 1818 | 174.1 | 2.0 |
| 平均值 | | **197** | **16.4** | **2.6** | **2133** | **161.2** | **2.4** |
| SD | | **133** | **9.1** | **1.8** | **775** | **54.9** | **1.6** |
| 240 单剂量 | 033-17 | 521 | 45.2 | 2.5 | 3962 | 264.0 | 2.5 |
| 240 单剂量 | 024-18 | 292 | 18.7 | 5.0 | 3205 | 221.8 | 5.0 |
| 240 单剂量 | 036-20 | 492 | 46.7 | 1.5 | 5216 | 302.7 | 1.5 |
| 240 单剂量 | 031-21 | 231 | 36.3 | 2.5 | 3621 | 394.2 | 2.5 |
| 240 单剂量 | 023-22 | 464 | 46.4 | 4.5 | 4740 | 380.3 | 3.0 |
| 240 单剂量 | 035-24 | 332 | 36.5 | 4.5 | 3777 | 328.3 | 2.5 |
| 平均值 | | **389** | **38.3** | **3.4** | **4087** | **315.2** | **2.8** |
| SD | | **120** | **10.7** | **1.4** | **749** | **66.6** | **1.2** |

[0316] 表7提供了在R-107片剂的口服给药后队列1-3(健康志愿者)的单剂量氯胺酮和去甲氯胺酮药代动力学参数。

[0317] 表8

[0318]

| 多剂量 | | 氯胺酮 | | | 去甲氯胺酮 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 剂量(mg) | 受试者 | AUC 0-12 ng.h/mL | Cmax ng/mL | Tmax h | AUC 0-12 ng.h/mL | Cmax ng/mL | Tmax h |
| 60 多剂量 | d | 35 | 9.4 | 1.0 | 608 | 102.4 | 1.5 |
| 60 多剂量 | e | 90 | 11.9 | 1.0 | 1280 | 140.9 | 1.0 |
| 60 多剂量 | f | 47 | 9.2 | 2.0 | 687 | 85.4 | 2.5 |
| 60 多剂量 | c | 73 | 10.0 | 2.0 | 760 | 95.3 | 2.5 |
| 60 多剂量 | a | 44 | 7.7 | 3.0 | 965 | 138.8 | 3.0 |
| 60 多剂量 | b | 156 | 23.2 | 2.0 | 1583 | 185.0 | 2.0 |
| 平均值 | | **74** | **11.9** | **1.8** | **981** | **124.7** | **2.1** |
| SD | | **45** | **5.7** | **0.8** | **381** | **37.4** | **0.7** |
| 120 多剂量 | j | 125 | 16.1 | 1.5 | 1485 | 172.8 | 1.5 |
| 120 多剂量 | h | 58 | 7.5 | 1.5 | 1124 | 168.1 | 1.5 |
| 120 多剂量 | k | 115 | 21.5 | 1.0 | 2557 | 334.6 | 2.0 |
| 120 多剂量 | i | 287 | 44.7 | 2.5 | 2153 | 295.6 | 1.0 |
| 120 多剂量 | l | 81 | 13.6 | 4.5 | 1167 | 178.5 | 4.5 |
| 120 多剂量 | g | * | * | * | * | * | * |
| 平均值 | | **133** | **20.7** | **2.2** | **1697** | **229.9** | **2.1** |
| SD | | **90** | **14.3** | **1.4** | **633** | **79.1** | **1.4** |
| 240 多剂量 | 033-17 | 328 | 44.5 | 2.5 | 2853 | 369.5 | 2.5 |
| 240 多剂量 | 024-18 | 215 | 32.6 | 1.0 | 3200 | 420.6 | 1.0 |
| 240 多剂量 | 036-20 | 263 | 53.0 | 1.0 | 3666 | 474.3 | 1.0 |
| 240 多剂量 | 031-21 | 145 | 37.0 | 1.0 | 2807 | 451.4 | 0.5 |
| 240 多剂量 | 023-22 | 217 | 48.1 | 2.0 | 3242 | 449.4 | 2.5 |
| 240 多剂量 | 035-24 | 161 | 36.8 | 3.0 | 2381 | 362.9 | 1.5 |
| 平均值 | | **221** | **42.0** | **1.8** | **3025** | **421.4** | **1.5** |
| SD | | **67** | **7.8** | **0.9** | **443** | **46.0** | **0.8** |

*脱落

[0319] 表8提供了在R-107片剂的口服给药后队列1-3(健康志愿者)的多剂量氯胺酮和去甲氯胺酮药代动力学参数。

[0320] 表9

[0321]

| 药代动力学参数 | 队列1<br>剂量 = 60 mg<br>n = 6<br>(平均值 ± S.D)<br>(范围) | 队列2<br>剂量 = 120 mg<br>n = 6<br>(平均值 ± S.D)<br>(范围) | 队列3<br>剂量 = 240 mg<br>n = 6<br>(平均值 ± S.D)<br>(范围) |
|---|---|---|---|
| **$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/ml)** | 79.24±37.34<br>(36.01-134.53) | 196.92±133.35<br>(92.75-460.10) | 388.64±119.55<br>(230.65-521.13) |
| **$AUC_{0-t}$ (ng.hr/ml)** | 75.85±36.63<br>(34.19-130.78) | 190.85±129.40<br>(87.43-445.64) | 377.11±113.30<br>(228.26-509.86) |
| **Cmax (ng/ml)** | 9.71±3.96<br>(4.60-15.08) | 16.40±9.06<br>(6.95-32.40) | 38.32±10.72<br>(18.74-46.75) |
| **Tmax (小时)** | 2.33±2.40<br>(0.50-7.00) | (2.58±1.77<br>(1.00-5.00) | 3.42±1.43<br>(1.50-5.00) |
| **$t_{1/2}$ (小时)** | 6.92±2.19<br>(5.17-10.71) | 8.42±1.56<br>(5.96-9.82) | 8.69±2.48<br>(5.71-11.92) |

[0322] 表9提供了队列1-3中的氯胺酮的单剂量药代动力学。

[0323] 表10

[0324]

| 药代动力学参数 | 队列1<br>剂量 = 60 mg<br>n = 6<br>(平均值 ± S.D)<br>(范围) | 队列2<br>剂量 = 120 mg<br>n = 6<br>(平均值 ± S.D)<br>(范围) | 队列3<br>剂量 = 240 mg<br>n = 6<br>(平均值 ± S.D)<br>(范围) |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/ml) | 872.21±381.09<br>(549.04-1542.74) | 2133.09±775.29<br>(1352.76-3260.42) | 4087.01±749.40<br>(3205.28-5216.42) |
| $AUC_{0-t}$ (ng.hr/ml) | 843.82±365.25<br>(536.09-1474.63) | 2074.07±737.71<br>(1333.05-3111.79) | 4006.45±700.92<br>(3131.36-5026.70) |
| Cmax (ng/ml) | 73.74±13.05<br>(58.64-90.74) | 161.24±54.85<br>(89.62-249.53) | 315.22±66.56<br>(221.84-394.20) |
| Tmax (小时) | 2.25±0.69<br>(1.00-3.00) | 2.42±1.56<br>(1.00-5.00) | 2.83±1.17<br>(1.50-5.00) |
| $t_{1/2}$ (小时) | 7.91±1.60<br>(5.81-10.18) | 8.09±1.79<br>(5.42-10.42) | 7.67±1.60<br>(5.15-9.37) |

[0325] 表10提供了队列1-3中的去甲氯胺酮的单剂量药代动力学。

[0326] 表11

[0327]

| 药代动力学参数 | 队列1<br>剂量 = 60 mg<br>n = 6<br>(平均值 ± S.D)<br>(范围) | 队列2<br>剂量 = 120 mg<br>n = 5<br>(平均值 ± S.D)<br>(范围) | 队列3<br>剂量 = 240 mg<br>n = 6<br>(平均值 ± S.D)<br>(范围) |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0-12}$(ng.hr/ml) | 74.18±44.84<br>(35.34-155.59) | 133.11±90.17<br>(57.63-287.15) | 221.34±67.33<br>(145.28-328.13) |
| $AUC_{12-t}$ (ng.hr/ml) | 17.03±9.04<br>(5.43-28.19) | 37.78±17.79<br>(20.49-65.10) | 69.79±36.45<br>(27.46-123.78) |
| $Cmax_{0-12}$ (ng/ml) | 11.91±5.70<br>(7.68-23.22) | 20.66±14.34<br>(7.47-44.68) | 42.01±7.80<br>(32.60-53.03) |
| $Cmin_{0-12}$ (ng/ml) | 2.90±1.80<br>(1.09-5.68) | 5.09±2.86<br>(2.47-9.59) | 8.16±4.10<br>(3.39-14.06) |
| $Tmax_{0-12}$ (小时) | 1.83±0.75<br>(1.00-3.00) | 2.20±1.40<br>(1.00-4.50) | 1.75±0.88<br>(1.00-3.00) |
| $DF\%_{0-12}$ (%) | 164.91±66.54<br>(97.65-283.69) | 136.65±33.36<br>(99.20-173.88) | 197.20±64.04<br>(111.32-277.82) |

[0328] 表11提供了队列1-3中的氯胺酮的多剂量药代动力学。

[0329] 表12

[0330]

| 药代动力学参数 | 队列1<br>剂量 = 60 mg<br>n = 6<br>(平均值 ± S.D)<br>(范围) | 队列2<br>剂量 = 120 mg<br>n = 5<br>(平均值 ± S.D)<br>(范围) | 队列3<br>剂量 = 240 mg<br>n = 6<br>(平均值 ± S.D)<br>(范围) |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0-12}$(ng.hr/ml) | 980.54±381.12<br>(608.15-1583.14) | 1697.06±632.92<br>(1123.75-2557.24) | 3024.76±442.72<br>(2380.94-3665.85) |
| $AUC_{12-t}$(ng.hr/ml) | 296.47±173.22<br>(90.91-554.90) | 520.59±150.00<br>(360.95-702.82) | 967.72±341.72<br>(410.26-1279.57) |
| $Cmax_{0-12}$ (ng/ml) | 124.65±37.42<br>(85.45-185.03) | 229.91±79.06<br>(168.12-334.63) | 421.36±46.02<br>(362.89-474.25) |
| $Cmin_{0-12}$ (ng/ml) | 47.45±23.67<br>(20.93-76.26) | 73.24±21.72<br>(48.80-97.71) | 135.14±36.74<br>(77.14-187.16) |
| $Tmax_{0-12}$ (小时) | 2.08±0.74<br>(1.00-3.00) | 2.10±1.39<br>(1.00-4.50 | 1.50±0.84<br>(0.50-2.50) |
| $DF\%_{0-12}$ (%) | 101.85±33.61<br>(60.63-160.75) | 111.97±21.53<br>(76.55-133.39) | 115.51±23.34<br>(90.88-144.02) |

[0331] 表12提供了队列1-3的去甲氯胺酮的多剂量药代动力学。

[0332] 队列4：

[0333] 人口统计学:队列4参与者的平均(SD)参数如表12所示。

[0334]

| 表13:人口统计学参数 | 队列1 |
|---|---|
| 脱落 | 0 |
| 年龄(岁) | 27±4 |
| 男性/女性人数 | 4/3 |
| 体重(kg) | 82.1±22.3 |
| 身高(cm) | 1.75±0.07 |
| BMI($kg/m^2$) | 26.5±5.6 |

[0335] 诊断:全部7名患者目前均被诊断为社交焦虑障碍,并且此前为氯胺酮反应者。五名患者还被诊断为重度抑郁性障碍(MDD),一名患者患有共生病广泛性焦虑障碍。在筛选时,平均HAMA分数为22.9(与中度严重度一致),平均FQ分数为48.4(比非临床群体平均值高大约2倍)。两名患者在给药前访视时的MADRS分数低于20。5名MDD患者的平均MADRS分数为21(与中度抑郁症一致)。

[0336] 剂量:在第1天,全部7名患者均在早上给予1x 60mg片剂。全部7名患者在12小时处接受2x 60mg片剂,全部7名患者在24小时处接受3x 60mg片剂。在36小时处,2名患者接受3x 60mg片剂,5名患者接受4x 60mg片剂。在48小时处,1名患者接受3x 60mg片剂,6名患者接受4x 60mg片剂。在56和72小时处,全部7名患者均接受4x 60mg片剂(参见表14)。

[0337]

| 表 14 - 患者编号 | 第 1 天 (mg) | | 第 2 天 (mg) | | 第 3 天 (mg) | | 第 4 天 (mg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | am | pm | am | pm | am | pm | am |
| 039-25 | 60 | 120 | 180 | 180 | 180 | 240 | 240 |
| 042-26 | 60 | 120 | 180 | 240 | 240 | 240 | 240 |
| 040-27 | 60 | 120 | 180 | 240 | 240 | 240 | 240 |
| 043-28 | 60 | 120 | 180 | 240 | 240 | 240 | 240 |
| 041-29 | 60 | 120 | 180 | 180 | 240 | 240 | 240 |
| 038-30 | 60 | 120 | 180 | 240 | 240 | 240 | 240 |
| 044-32 | 60 | 120 | 180 | 240 | 240 | 240 | 240 |

[0338] 安全性:在研究完成期间或之后,队列4中的任何受试者的生命体征、ECG、安全性实验室测试或尿液分析均无具有临床意义的变化。

[0339] 耐受性:队列4报告的不良事件如表15所示。总体而言,单剂量和多剂量的延长释放氯胺酮片剂耐受性良好。

[0340]

| 表15: 不良事件(报告的AE总数/受试者n) | 队列4 |
|---|---|
| 走神 | 1/1 |
| 头痛 | 3/3 |
| 头晕目眩 | 1/1 |

[0341] 药效动力学:

[0342] CADSS:随时间推移的平均CADSS分数如图5A所示。平均CADSS分数往往随时间推移而降低。这与在皮下(SC)氯胺酮后CADSS分数的变化形成鲜明对比。图5B显示在具有两组数据的七名队列4参与者中的六名中,在口服和皮下给药后长达3小时的平均CADSS分数。总体而言,如CADSS量表所评估,多剂量口服氯胺酮与解离症状无关。

[0343] 焦虑评分量表:HAMA和FQ:图6显示按时间点划分的单个和组平均HAMA和FQ分数(6A:HAMA;6B:FQ),这两个分数随时间推移降低的趋势一致,在基线分数较高的患者中最为明显。焦虑症逐渐改善的趋势与皮下(SC)氯胺酮后焦虑分数的快速降低形成鲜明对比。图7显示在具有两组数据的七名队列4参与者中的六名中,在口服和皮下给药后的平均HAMA分数。根据HAMA分数的变化,全部七名参与者均被评估为治疗反应者(降低>50%),根据FQ分数的变化,七名参与者中的六名被评估为反应者。

[0344] MADRS:按时间点划分的单个和组平均MADRS分数如图8所示。分数随时间推移降低的趋势一致,在基线分数较高的患者中最为明显。根据MADRS分数的变化,全部七名参与者均被评估为治疗反应者(降低>50%)。受试者042-026报告抑郁症状在48小时和72小时处恶化,但是焦虑评分无变化。在与诊所工作人员讨论后,他报告说这些与他被排除在集体活动之外的经历的悲伤情绪有关,而不是提示重度抑郁症复发的实质性和持续性情绪变化。在这次讨论之后,他的MADRS分数再次下降。

[0345] 图9显示进入随后的3个月开放标签扩展(OLE)期的队列4中的3名患者的平滑平均抑郁(MADRS;9A)和焦虑(FQ、HAMA;9B和C)分数。在此期间,全部三名患者均报告了情绪评分

的改善。平均抑郁评分似乎需要6周才能获得最大改善(图9A)，而平均最大焦虑量表改善似乎出现在第2周(图9B、9C)。

[0346] 药代动力学：图10显示了在96小时内队列4中的氯胺酮和去甲氯胺酮的平均浓度-时间特征曲线。随着患者继续施用更高的剂量，在48小时内记录到氯胺酮和去甲氯胺酮二者的血浆浓度的剂量相关性增加。在所有时间点，去甲氯胺酮浓度始终高于氯胺酮浓度，这反映了广泛的首过代谢。数据表明，在PK特征曲线中存在较大的受试者间和受试者内变异。

[0347] 为了评估重复给药对酶诱导的影响，计算每个时间点的单独的去甲氯胺酮:氯胺酮(NK:K)比率。这些绘制于图11中。NK:K的平均比率在0小时处为大约11，并且在96小时处逐渐增加至大约20。NK:K比率与时间的相关性给出了0.18的决定系数(r2)。数据变异性(表示为%变异系数)在多剂量给药期间降低，从0小时处的51%降低至96小时处的25%。这些数据提示与重复的每12小时给药相关的首过代谢增加，这似乎在72小时内渐近。

[0348] 实施例3-评估R-107治疗患有难治性抑郁症(TRD)的患者的2a期研究

[0349] BEDROC研究

[0350] R107-C205(BEDROC)研究评估持续释放R-107片剂(根据实施例1制备)的功效，如通过对每天120mg R-107的1周治疗有反应的患有TRD的受试者的蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评分量表(MADRS)分数从基线(第1天)至第92天的变化所测量。

[0351] 与针对实施例2中描述的研究的队列4所选的患者不同，BEDROC研究中的患者未接受过先前氯胺酮治疗，该治疗评估他们对活性剂在积极情绪反应方面的反应。

[0352] BEDROC研究中使用的剂量方案也不同于实施例2中描述的研究的队列4所采用的剂量方案。

[0353] 研究设计

[0354] 1期：4周筛选期(第-28天至第-1天)；

[0355] 2期：1周速效/强化期(第一治疗期)(第1-5天)：

[0356] • 用120mg氯胺酮对220名患者进行开放标签治疗，在第1-5天每天口服给予2x 60mg R-107片剂一次。

[0357] • 在第8天，评估强化期治疗的反应。如果患者显示出MADRS分数降低≥50%并且MADRS分数≤12，则他们被随机分配到双盲治疗期；

[0358] 3期：12周双盲维持期(第二治疗期)(第8-92天)：

[0359] • 将150名患者随机分为五个实验组，每个实验组30名患者，这些患者各自每周口服接受安慰剂或R-107两次，其中四个R-107实验组分别接受每个剂量30mg、60mg、120mg或180mg药物；

[0360] 4期：4周治疗后随访期。

[0361] 纳入标准

[0362] • 年龄为18-80岁

[0363] • 根据DSM-5和MINI 7.0.2被诊断为重度抑郁性障碍(MDD)，并且在筛选前至少3个月无精神病特征

[0364] • 在筛选和基线处MADRS总分≥20(中度至重度抑郁症)

[0365] • 通过缺乏具有临床意义的改善定义为难治性抑郁症，尽管使用过适当剂量的至少两种来自常用一线治疗组的抗抑郁药

[0366] • 蒙特利尔(Montreal)认知评估分数≥26

[0367] • 精神病治疗药物和/或心理疗法是稳定的(即在第1天之前的28天内没有药物或药物剂量或访视时间表的变化)

[0368] 终点指标

[0369] • MADRS分数-“反应”被定义为初始分数降低>50％,“缓解”被定义为总分≤10。

[0370] • 患者总体印象改善分数(PGI-I)

[0371] • 临床总体印象严重度分数(CGI-S)

[0372] • EQ-5D-5L

[0373] • 工作和社会适应量表(WSAS)

[0374] • 临床医生管理的解离状态量表(CADSS)

[0375] • 电子哥伦比亚自杀严重度评分量表(eC-SSRS)

[0376] • 安全性监测

[0377] • 简明精神病学评分量表(BPRS)

[0378] • 膀胱疼痛/间质性膀胱炎症状分数(BPIC-SS)

[0379] • 口头表达流利

[0380] • SDMT

[0381] • 蒙特利尔认知评估(MoCA)

[0382] 进一步扩展-BEDROC-1研究

[0383] R107-C206(BEDROC-1)研究是BEDROC研究的开放标签扩展,持续169天(6个月),该研究针对在BEDROC研究中复发或对治疗有反应的患有TRD的受试者。他们最初每周给予R-107 120mg两次。在第15、29、57、85、113和141天进行的中心访视对剂量进行评估,剂量可以由主治精神病医生上下调整一个强度(例如60mg至120mg或120mg至180mg,反之亦然)。该剂量每周施用两次,直到随后访视或随访治疗。BEDROC-1的初步结果如下文所述。

[0384] 结果-MADRS减少-第一治疗期

[0385] 在BEDROC研究的第一治疗期,大多数难治性抑郁症患者在接受R-107(延长释放口服剂量的氯胺酮)治疗后经历症状迅速缓解。

[0386] 如图13所示,在基线(第1天)处,220名患者的平均抑郁分数为31。这是非常高的抑郁分数,并且会被认为是重度抑郁症。这220名患者每天给予120mg,持续5天治疗。第6-8天不进行R107治疗。

[0387] 在每天R-107 120mg治疗5天后,在第8天,平均抑郁分数降低至12,这是一个惊人且显著的降低。在这个分数水平上,被认为无抑郁症(“正常”)。

[0388] 第8天的重新评估还显示,165名(75％)受试者被归类为治疗反应者(MADRS分数≤12且降低≥50％)。

[0389] 150名“缓解/反应”患者(MADRS降低50％以上,总分≤10)进入3期(第二治疗期),即如上文所述的5个实验组的随机盲法“维持”期。

[0390] 结果-MADRS减少-BEDROC-1

[0391] 表16显示了BEDROC-1(开放标签扩展研究)的一些初步结果。

[0392] 表16

[0393]

| | BEDROC-1研究 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第1天 - C206 | 第15天 - C206 | 第29天 - C206 | 第57天 - C206 | 第85天 - C206 | 第 113 天 - C206 | 第 141 天 - C206 | 第 169 天 - C206 |
| 患者数量 | 123 | 142 | 133 | 111 | 92 | 85 | 74 | 65 |
| 缓解数量 (MADRS≤12) | 42 | 53 | 73 | 72 | 63 | 62 | 52 | 44 |
| 缓解率(≤12) | 34% | 37% | 55% | 65% | 68% | 73% | 70% | 68% |
| 平均MADRS | 20 | 16 | 12 | 11 | 9 | 9 | 10 | 10 |

[0394] 其他结果-解离

[0395] 就第8天的解离率而言,36%的受试者报告了解离性副作用。这与艾司氯胺酮(esketamine)鼻腔喷雾剂(SPRAVATO®)相比具有优势,据报道,艾司氯胺酮在<65岁受试者中的解离率为46%-52%www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211243Orig1s000MedR.pdf p210。

[0396] 在6个月的BEDROC-1开放标签扩展研究中,初步报告表明解离效应率甚至更低,据推测为约12-19%。

[0397] 虽然已经参考本发明的特定实施例对本发明进行了详细描述,但是本领域的技术人员将明白可以对本发明进行各种改变和修改,而不脱离其精神和范围。

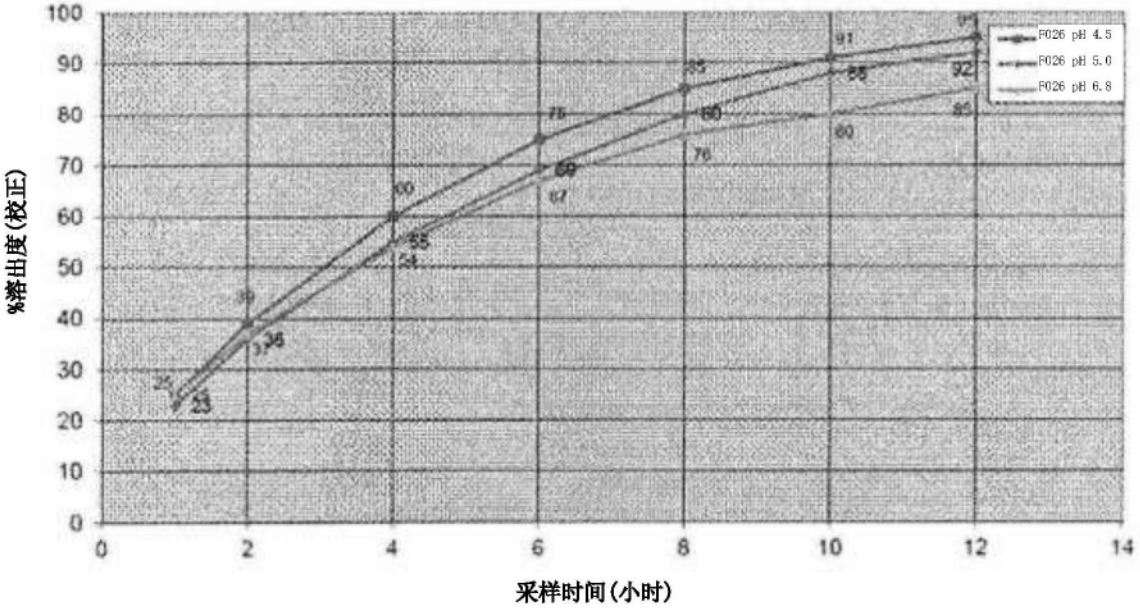

%溶出度(校正)
采样时间(小时)
F026 pH 4.5
F026 pH 5.0
F026 pH 6.8

图1

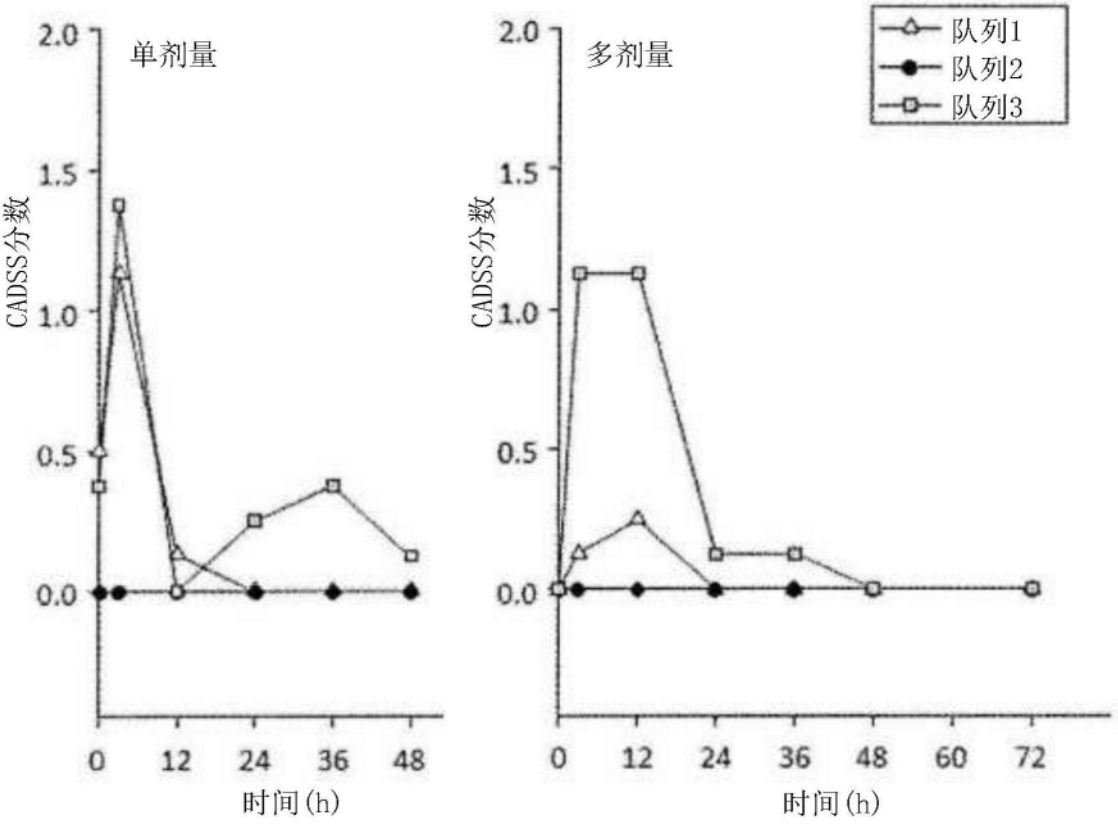

单剂量
多剂量
CADSS分数
时间(h)
队列1
队列2
队列3

图2A 图2B

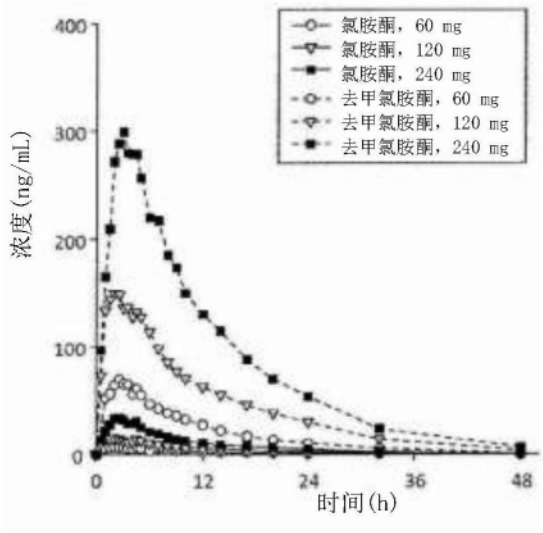

氯胺酮，60 mg
氯胺酮，120 mg
氯胺酮，240 mg
去甲氯胺酮，60 mg
去甲氯胺酮，120 mg
去甲氯胺酮，240 mg
浓度(ng/mL)
时间(h)
0
100
200
300
400
0
12
24
36
48

图3A

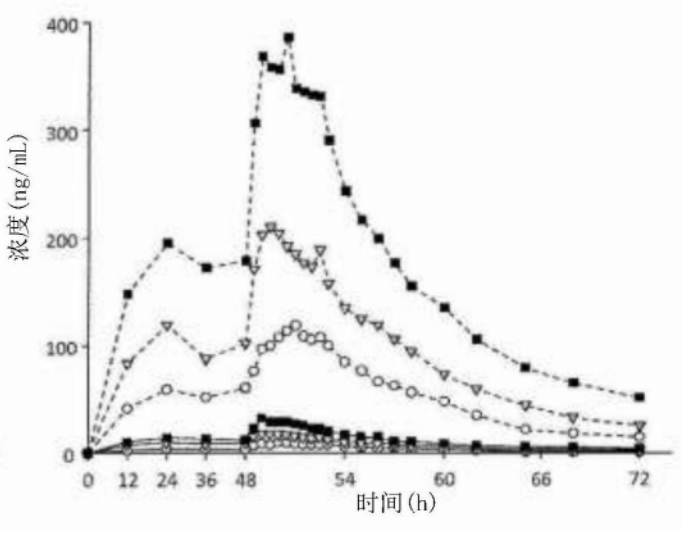
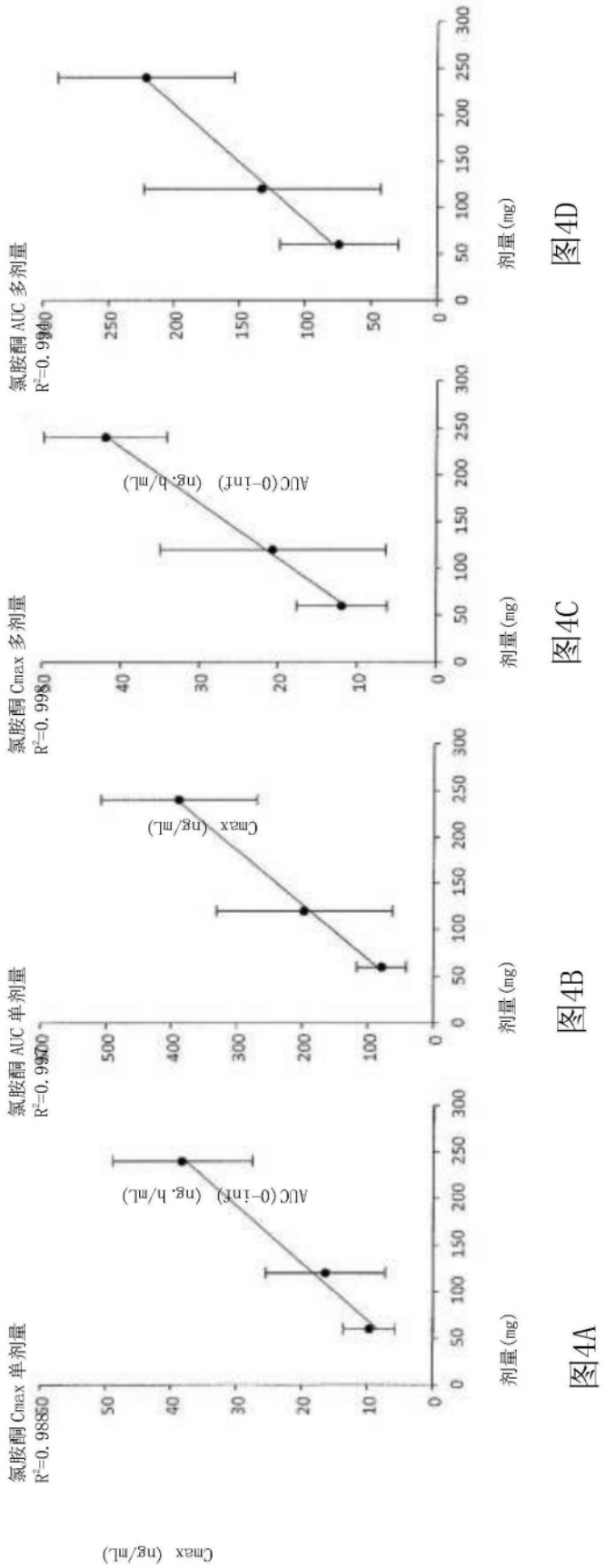

浓度(ng/mL)
时间(h)
0
100
200
300
400
0
12
24
36
48
54
60
66
72

图3B


氯胺酮 Cmax 单剂量
R²=0.9885
氯胺酮 AUC 单剂量
R²=0.9970
氯胺酮 Cmax 多剂量
R²=0.9980
氯胺酮 AUC 多剂量
R²=0.9940
Cmax (ng/mL)
AUC(0-inf) (ng. h/mL)
剂量(mg)
图4A
图4B
图4C
图4D

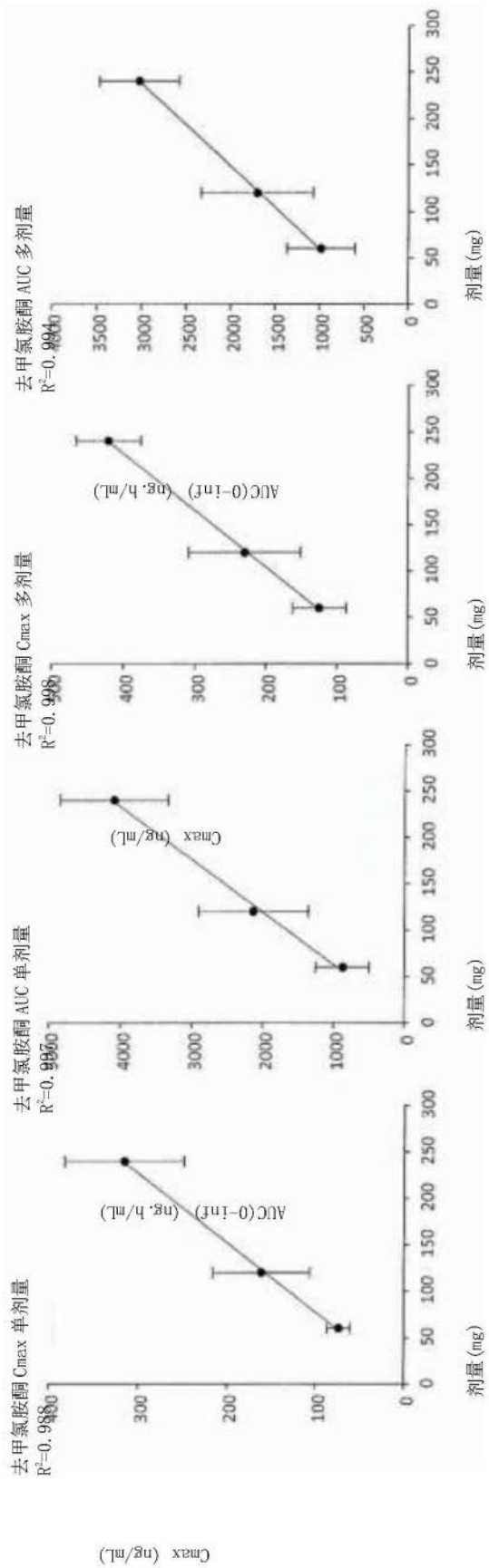



图4E 图4F 图4G 图4H

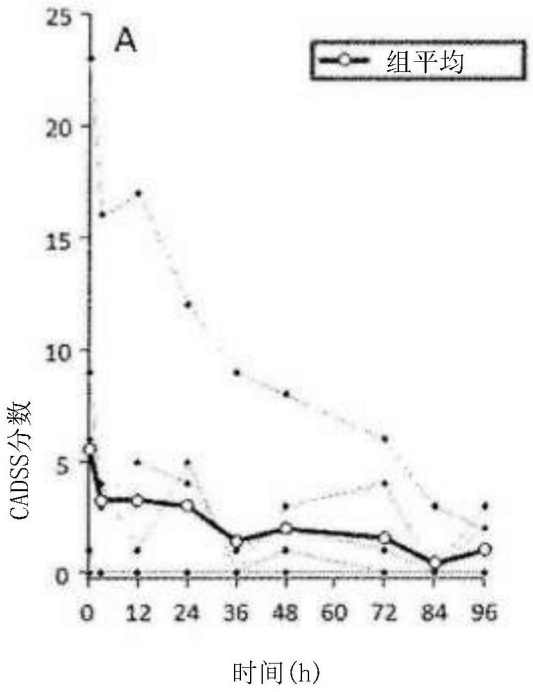

A
组平均
CADSS分数
25
20
15
10
5
0
0 12 24 36 48 60 72 84 96
时间(h)

图5A

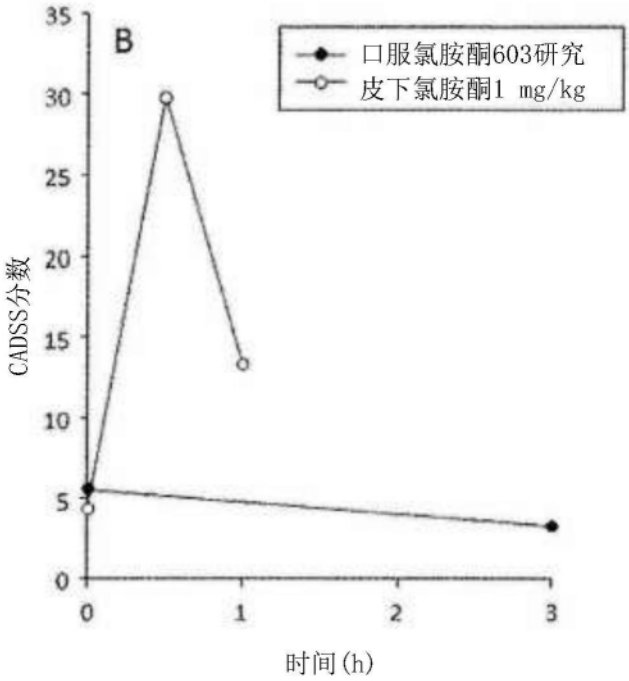

B
口服氯胺酮603研究
皮下氯胺酮1 mg/kg
CADSS分数
35
30
25
20
15
10
5
0
0 1 2 3
时间(h)

图5B

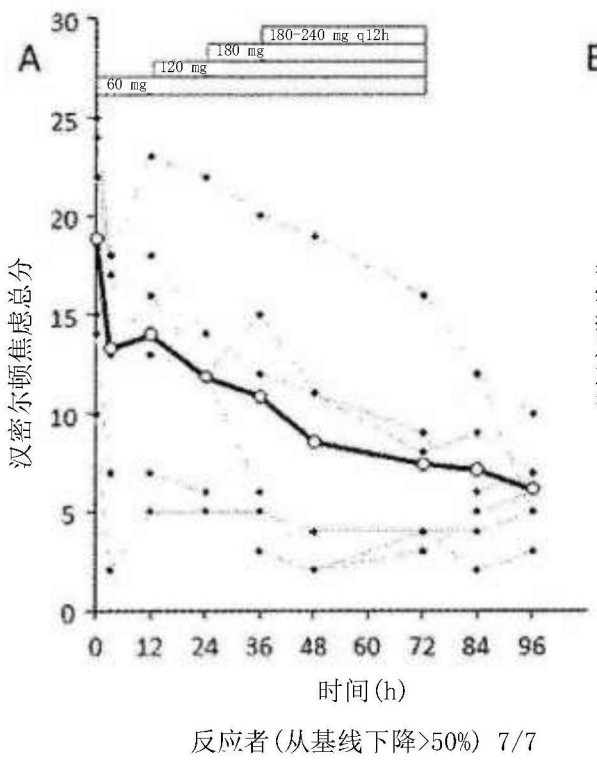

A
60 mg
120 mg
180 mg
180-240 mg q12h
汉密尔顿焦虑总分
时间(h)
反应者(从基线下降>50%) 7/7

图6A

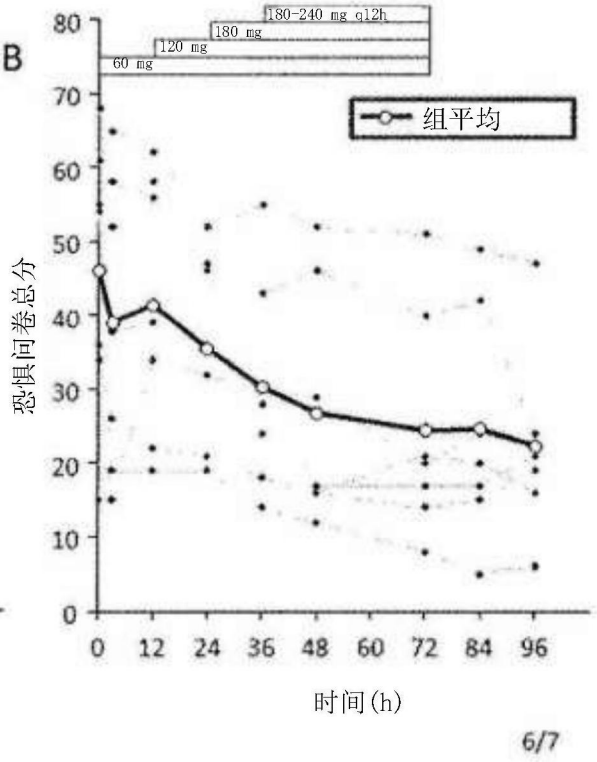

B
60 mg
120 mg
180 mg
180-240 mg q12h
组平均
恐惧问卷总分
时间(h)
6/7

图6B

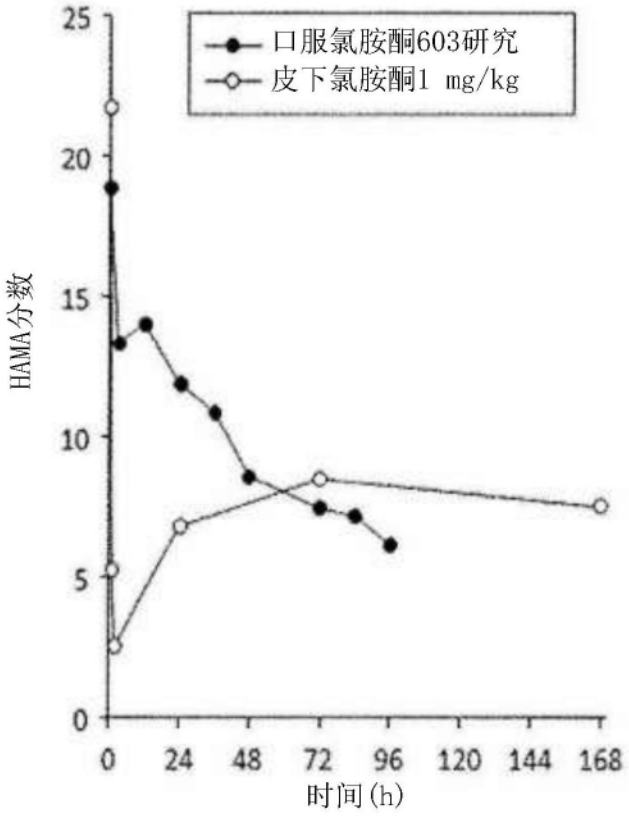

口服氯胺酮603研究
皮下氯胺酮1 mg/kg
HAMA分数
25
20
15
10
5
0
0
24
48
72
96
120
144
168
时间(h)

图7

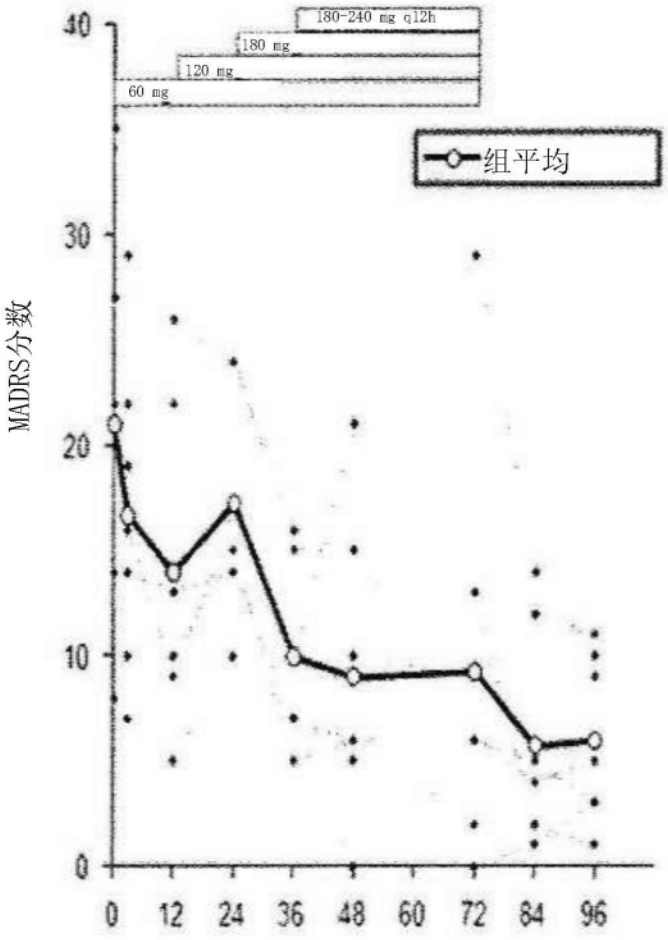

180-240 mg q12h
180 mg
120 mg
60 mg
组平均
MADRS分数
40
30
20
10
0
0 12 24 36 48 60 72 84 96
时间(h)
反应者(从基线下降>50%) 7/7

图8

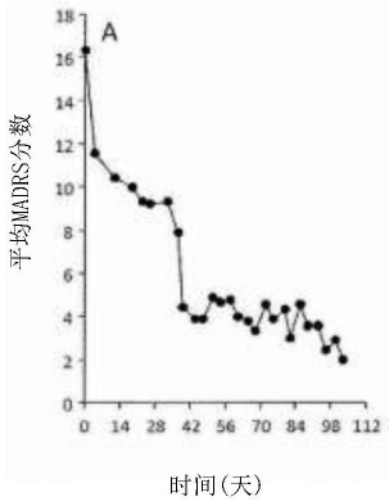

A
平均MADRS分数
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 14 28 42 56 70 84 98 112
时间(天)

图9A

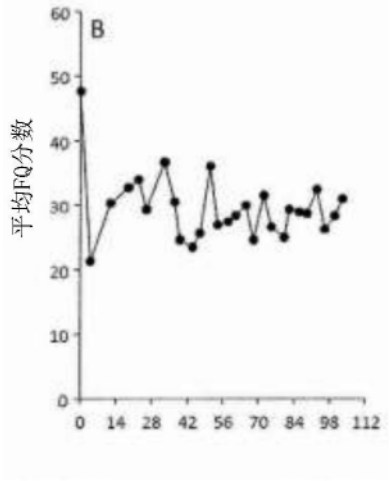

B
平均FQ分数
60
50
40
30
20
10
0
0 14 28 42 56 70 84 98 112
时间(天)

图9B

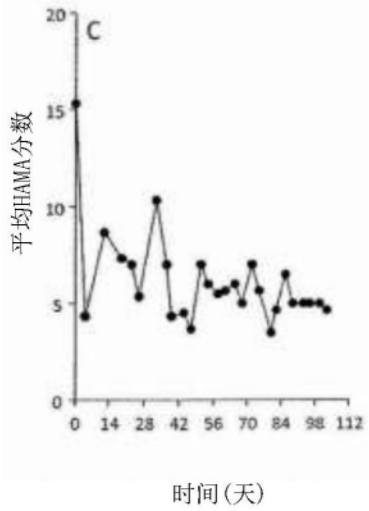

C
平均HAMA分数
20
15
10
5
0
0 14 28 42 56 70 84 98 112
时间(天)

图9C

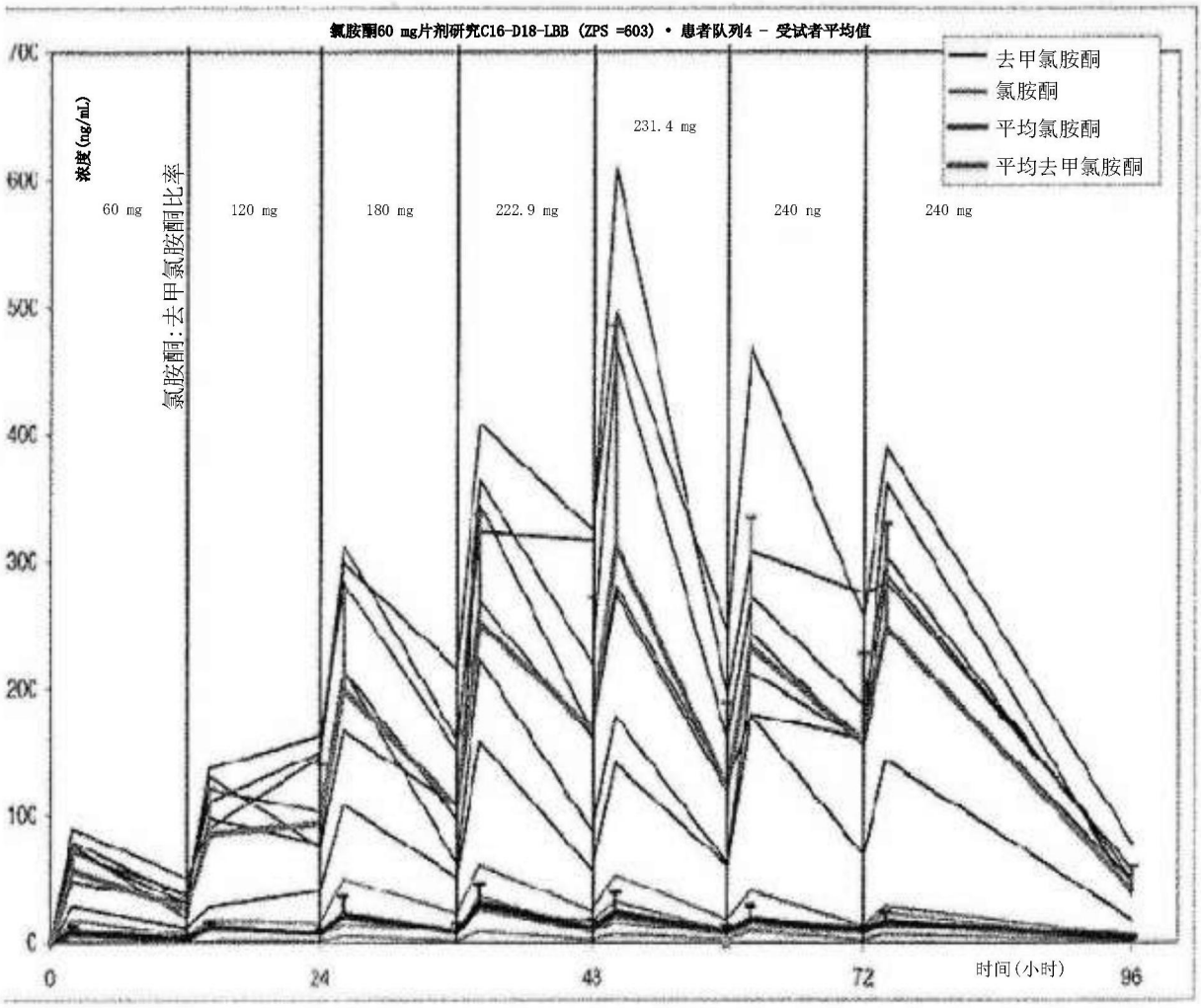

氯胺酮60 mg片剂研究C16-D18-LBB (ZPS =603) • 患者队列4 - 受试者平均值
浓度(ng/mL)
氯胺酮:去甲氯胺酮比率
60 mg
120 mg
180 mg
222.9 mg
231.4 mg
240 ng
240 mg
去甲氯胺酮
氯胺酮
平均氯胺酮
平均去甲氯胺酮
700
600
500
400
300
200
100
0
0
24
48
72
96
时间(小时)

图10

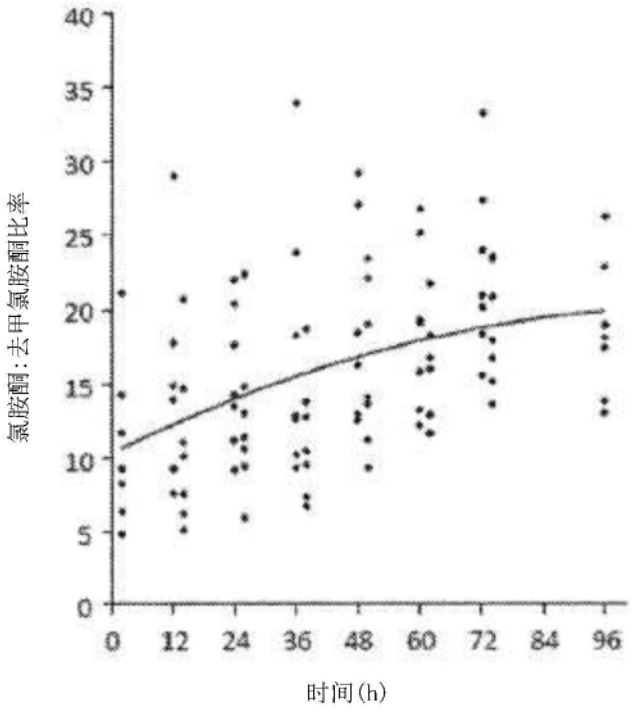



图11

**氯胺酮30 mg、60 mg、120 mg、180 mg和240 mg**
**延长释放片剂**

制造流程图

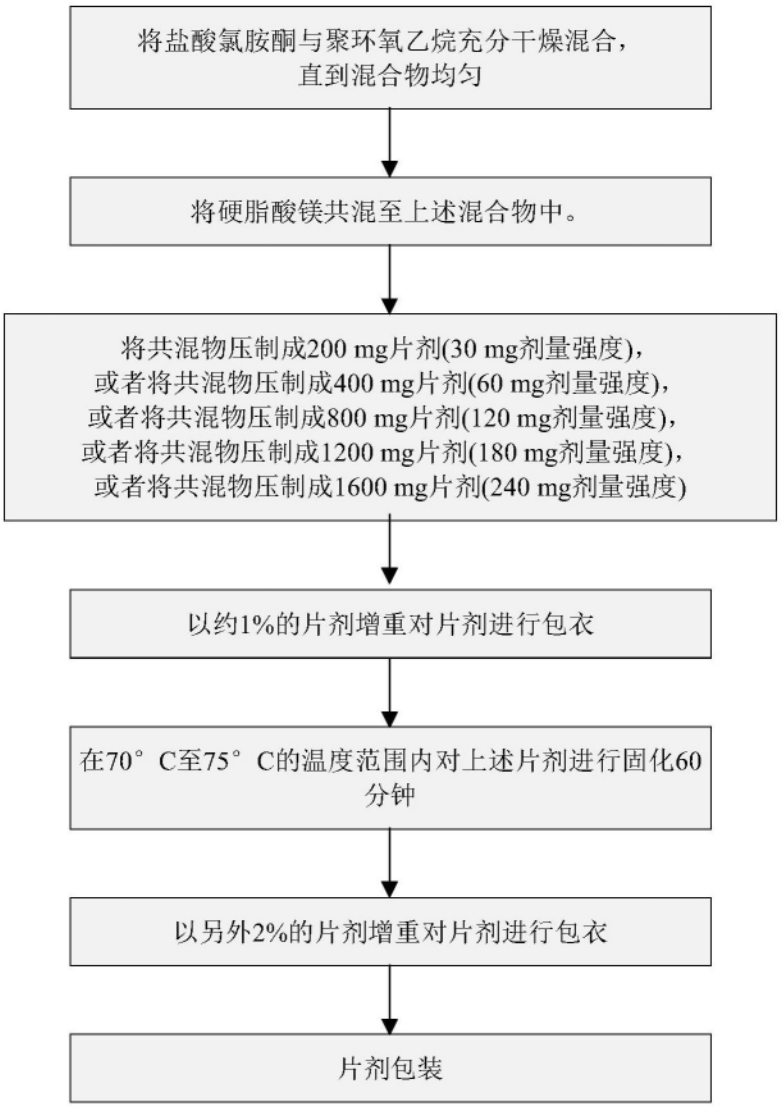



图12

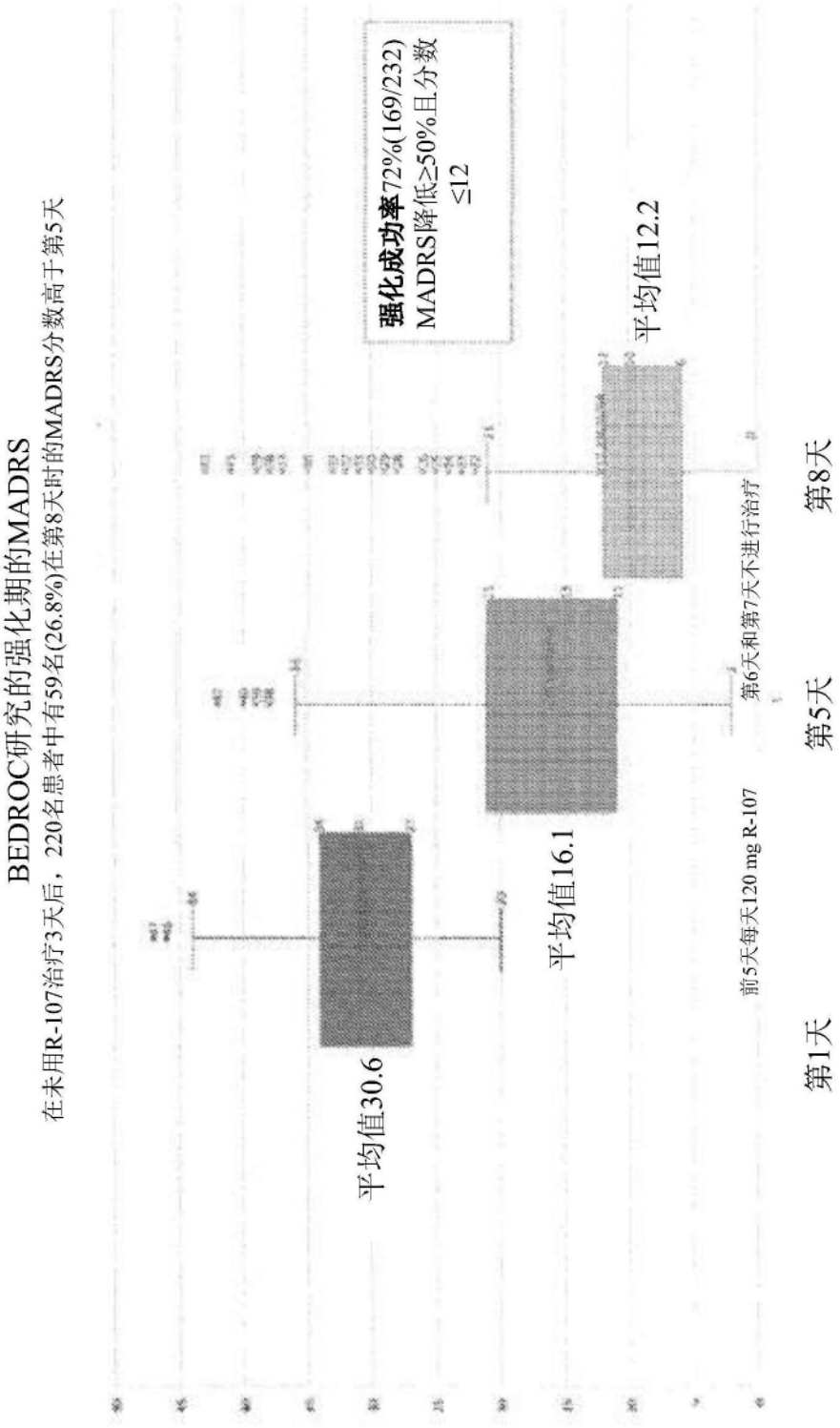

BEDROC研究的强化期的MADRS
在未用R-107治疗3天后，220名患者中有59名(26.8%)在第8天时的MADRS分数高于第5天
强化成功率72%(169/232)
MADRS降低≥50%且分数≤12
平均值30.6
平均值16.1
平均值12.2
第1天
第5天
第8天
前5天每天120 mg R-107
第6天和第7天不进行治疗

图13