



(43) 申请公布日 2024.08.20

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 黄登高 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

PCT/IB2023/050172 2023.01.09

W02023/131922 EN 2023.07.13

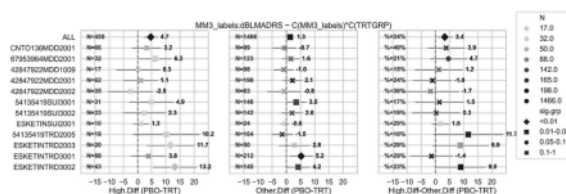
地址 美国新泽西州

Z · S · 萨阿德

权利要求书1页 说明书33页 附图10页

用于治疗抑郁症的组合物和方法

本公开提供了用于治疗抑郁症的方法,该方法包括向有需要的患者鼻内施用有效量的艾司氯胺酮,其中患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,并且其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。



1. 一种用于治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有需要的患者鼻内施用有效量的艾司氯胺酮,其中所述患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从所述患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则所述患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。

2. 根据权利要求1所述的方法,所述方法具有诱导期以及任选的随后维持期,其中所述诱导期包括给定频率下的诱导期治疗疗程,并且所述维持期包括较不频繁地施用于所述患者的维持期治疗疗程。

3. 根据权利要求2所述的方法,所述方法包括:

每个诱导期治疗疗程向所述患者鼻内施用约28mg至约84mg的艾司氯胺酮,其中所述诱导期治疗疗程在所述诱导期期间以每周两次的频率发生;以及任选地,

每个维持期治疗疗程向所述患者鼻内施用约56mg至约84mg的艾司氯胺酮,其中所述维持期治疗疗程以每周一次或每隔一周一次的频率发生。

4. 根据权利要求2或3所述的方法,其中所述诱导期具有约4周的持续时间。

5. 根据权利要求2至4中任一项所述的方法,其中每个诱导期治疗疗程施用约56mg或约84mg的艾司氯胺酮。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中每个维持期治疗疗程施用约56mg或约84mg的艾司氯胺酮。

7. 根据权利要求2至6中任一项所述的方法,其中所述艾司氯胺酮在所述诱导期和/或所述维持期期间以2次或更多次喷雾从鼻内装置递送。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,所述方法还包括在所述诱导期和/或所述维持期期间向所述患者施用治疗有效量的口服抗抑郁药。

9. 根据权利要求2至8中任一项所述的方法,其中所述艾司氯胺酮在所述诱导期和/或所述维持期期间以其对应的盐酸盐施用。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抑郁症包括重性抑郁障碍。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述重性抑郁障碍是具有自杀意念或行为的重性抑郁障碍。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述重性抑郁障碍是难治性抑郁症。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中如果从所述患者获得的所述生物样本被鉴定为具有以下水平,则所述患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:

a. 大于参考CRP水平的CRP水平,和

b. 以下项中的至少一者:

i. 大于参考TNF- α 水平的TNF- α 水平,和

ii. 大于参考sIL6R水平的sIL6R水平。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述参考CRP水平为约3mg/L。

15. 根据权利要求13所述的方法,其中所述参考TNF- α 水平为约4pg/mL。

16. 根据权利要求13所述的方法,其中所述参考sIL6R水平为约25ng/mL。

用于治疗抑郁症的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年1月10日提交的美国临时申请63/298,067的权益,其全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及用于使用艾司氯胺酮治疗抑郁症的方法,其中患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。

背景技术

[0004] 重性抑郁障碍(MDD)影响着约7%-15%的一般人群。MDD的发病率和死亡率很高,并且是全世界致残的主要原因。尽管用多种抗抑郁药治疗,约三分之一的患者未能实现缓解,并且被认为患有难治性抑郁症(TRD)。受益于口服AD的此类患者即使在继续治疗的情况下也具有高复发率。

[0005] TRD对患者生活的影响很难充分描述。许多患者有持续数年的抑郁发作。严重抑郁的患者失去了继续生活的意愿,自杀企图增加了7倍。预期寿命降低了10年。在极端情况下,他们甚至不能从事基本的自我护理活动诸如洗澡或吃饭,或照顾自己,更没办法作为父母、配偶等来照顾那些需要由他们照顾的人了。这不仅影响患者本身,而且影响家庭和那些依赖他们的人。他们也失去了在做过去喜欢的事情时体验愉悦的能力,这剥夺了人们对生活本质和生活动力的理解。实际上,TRD夺走了他们的生活。

[0006] 对于患有抑郁症的患者,特别是患有TRD的患者,仍然需要改进的治疗。

发明内容

[0007] 在一些方面,本公开涉及用于治疗抑郁症的方法,该方法包括向有需要的患者鼻内施用有效量的艾司氯胺酮,其中患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。在某些实施方案中,该方法具有诱导期以及任选的随后维持期,其中诱导期包括给定频率下的诱导期治疗疗程,并且维持期包括较不频繁地施用于患者的维持期治疗疗程。

[0008] 在其他方面,该方法包括:在每个诱导期治疗疗程向所述患者鼻内施用约28mg至约84mg的艾司氯胺酮,其中诱导期治疗疗程在诱导期期间以每周两次的频率发生;以及,任选地每个维持期治疗疗程向所述患者鼻内施用约56mg至约84mg的艾司氯胺酮,其中所述维持期治疗疗程以每周一次或每隔一周一次的频率发生。在某些方面,诱导期具有约4周的持续时间。

[0009] 在某些方面,每个诱导期治疗疗程施用约56mg或约84mg的艾司氯胺酮。在其他方面,每个维持期治疗疗程施用约56mg或约84mg的艾司氯胺酮。

[0010] 在一些实施方案中,艾司氯胺酮在诱导期和/或维持期期间以2次或更多次喷雾从

鼻内装置递送。在某些方面,所述方法还包括在诱导期和/或维持期期间向所述患者施用治疗有效量的口服抗抑郁药。在某些方面,艾司氯胺酮在诱导期和/或维持期期间以其对应的盐酸盐施用。

[0011] 在再其他方面,其中抑郁症包括重性抑郁障碍。在某些方面,重性抑郁障碍是具有自杀意念或行为的重性抑郁障碍。在其他方面,重性抑郁障碍是难治性抑郁症。

[0012] 在某些方面,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有以下水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:(a) 大于参考CRP水平的CRP水平,和(b) 以下项中的至少一者:(i) 大于参考TNF- α 水平的TNF- α 水平,和(ii) 大于参考sIL6R水平的sIL6R水平。

[0013] 在某些方面,参考CRP水平为约3mg/L。在其他方面,参考TNF- α 水平为约4pg/mL。在再其他方面,参考sIL6R水平为约25ng/mL。

附图说明

[0014] 图1是实施例1的试验设计。在试验开始时,转移进入的无反应受试者继续接受ESKETINTRD3005研究中开始的相同口服抗抑郁药。新的口服AD仅用于直接进入受试者。

[0015] 图2示出了基于实施例1的观察到的病例数据,在IND期和OP/MA期中MADRS总分随时间推移的平均值。

[0016] 图3示出了具有自基线减小 $\geq 50\%$ 的反应和MADRS ≤ 12 的缓解的患者的反应。

[0017] 图4示出了基于实施例1的观察到的病例数据,在IND期和OP/MA期中PHQ-9总分随时间推移的平均值。

[0018] 图5示出了3MM在各种临床试验中的效果。对于ESKETINTRD2003,仅考虑在双盲的两个时期具有一致治疗的受试者。每个示例性试验的ClinicalTrials.gov标识符如下:54135419SUI3001 (NCT03039192);54135419SUI3002 (NCT03097133);ESKETINSUI2001 (NCT02133001);54135419TRD2005 (NCT02918318);ESKETINTRD2003 (NCT01998958);ESKETINTRD3001 (NCT02417064);以及ESKETINTRD3002 (NCT02418585)。

[0019] 图6示出了3MM生物标志物特征标识阳性受试者(TE Sig^{Pos})、生物标志物特征标识阴性受试者(TE Sig^{Neg})以及各种临床试验的亚型之间的差异(特征标识优势)。总体上,最终DB处的3MM+患者中的治疗效果为7.8MADRS分,显著大于($p < 0.01$) 3MM-患者中的2.0MADRS分的治疗效果。在4项TRD研究中,有3项的效果是明显的。在ESKETINTRD2003中,仅考虑在双盲的两个时期接受一致治疗的受试者。

[0020] 图7A是示出在ESKETINTRD2003试验中,安慰剂(PBO)对比治疗(TRT)生物标志物特征标识阳性患者的MADRS变化的图。图7B是示出在ESKETINTRD2003试验中,安慰剂(PBO)对比治疗(TRT)生物标志物特征标识阴性患者的MADRS变化的图。

[0021] 图8A示出了2MM在各种临床试验中的效果。图8B示出了3MM在各种临床试验中的效果。High.Diff (PBO-TRT)是指TE Sig^{Pos}受试者,Other.Diff (PBO-TRT)是指TE Sig^{Neg}受试者,并且High.Diff-Other.Diff (PBO-TRT)是指特征标识优势。每个示例性试验的ClinicalTrials.gov标识符如下:CNT0136MDD2001 (NCT02473289);67953964MDD2001 (NCT03559192);42847922MDD2001 (NCT03227224);42847922MDD2002 (NCT03321526);54135419SUI3001 (NCT03039192);54135419SUI3002 (NCT03097133);ESKETINSUI2001 (NCT02133001);54135419TRD2005 (NCT02918318);ESKETINTRD2003 (NCT01998958);

ESKETINTRD3001 (NCT02417064) ;以及ESKETINTRD3002 (NCT02418585) 。

[0022] 图9示出了CRP在各种临床试验中的效果。High.Diff (PBO-TRT) 是指TE Sig^{Pos}受试者,Other.Diff (PBO-TRT) 是指TE Sig^{Neg}受试者,并且High.Diff-Other.Diff (PBO-TRT) 是指特征标识优势。每个示例性试验的ClinicalTrials.gov标识符如下:CNT0136MDD2001 (NCT02473289) ;67953964MDD2001 (NCT03559192) ;42847922MDD2001 (NCT03227224) ;42847922MDD2002 (NCT03321526) ;54135419SUI3001 (NCT03039192) ;54135419SUI3002 (NCT03097133) ;ESKETINSUI2001 (NCT02133001) ;54135419TRD2005 (NCT02918318) ;ESKETINTRD2003 (NCT01998958) ;ESKETINTRD3001 (NCT02417064) ;以及ESKETINTRD3002 (NCT02418585) 。

具体实施方式

[0023] 本公开涉及用于治疗抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮。在一些实施方案中,该方法用于治疗顽固性抑郁症或难治性抑郁症。在其他实施方案中,该药物用于治疗自杀意念。这些方法有利地允许为患有抑郁症的患者定制有效的方案。此类患者包括已被诊断患有MDD、TRD、会自杀或因其他原因尚未接受抑郁症治疗的患者。例如,方法针对具有自杀意念或行为的重性抑郁障碍患者。

[0024] 在本发明的一个方面,提供了用于治疗抑郁症的方法,这些方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者鼻内施用有效量的艾司氯胺酮,其中患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。

[0025] 在本发明的另一个方面,提供了用于治疗抑郁症的方法,这些方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者鼻内施用有效量的艾司氯胺酮,其中患者为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则患者为生物标志物特征标识阳性。

[0026] 本文进一步描述了用于治疗抑郁症的艾司氯胺酮,这包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者鼻内施用有效量的艾司氯胺酮,其中患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。

[0027] 本文进一步描述了用于治疗抑郁症的艾司氯胺酮,这包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者鼻内施用有效量的艾司氯胺酮,其中患者为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则患者为生物标志物特征标识阳性。

[0028] 在某些实施方案中,患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。

[0029] 在某些方面,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有以下水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:(a) 大于参考CRP水平的CRP水平,和(b) 以下项中的至少一者:(i) 大于参考TNF- α 水平的TNF- α 水平,和(ii) 大于参考sIL6R水平的sIL6R水平。

[0030] 在某些实施方案中,本文描述了在受试者为生物标志物特征标识阳性的情况下将该患者鉴定为用艾司氯胺酮治疗的候选者的方法,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有以下水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:(a) 大于参考CRP水平的CRP水平,和(b) 以下项中的至少一者:(i) 大于参考TNF- α 水平的TNF- α 水平,和(ii) 大于参考sIL6R水平的sIL6R水平。在某些实施方案中,所述方法还包括向所述患者施用有效量的艾司氯胺酮。

[0031] 在某些实施方案中,生物标志物特征标识是具有阳性状态的炎性生物标志物特征标识(“3MM”),该阳性状态由以下定义:CRP>3mg/L并且(TNF α >4pg/mL或sIL6R>25ng/mL)。在所公开的采用3MM生物标志物特征标识的方法中,如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有以下水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:(a) 大于参考CRP水平的CRP水平,和(b) 以下项中的至少一者:(i) 大于参考TNF- α 水平的TNF- α 水平,和(ii) 大于参考sIL6R水平的sIL6R水平。在某些实施方案中,相对于接受安慰剂治疗的患者的比较群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于接受安慰剂治疗的患者的比较群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出约7.8MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用艾司氯胺酮并且不是生物标志物特征标识阳性的患者的比较群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用艾司氯胺酮并且不是生物标志物特征标识阳性的患者的比较群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出约7.8MADRS分的改善。

[0032] 在某些实施方案中,生物标志物特征标识是具有阳性状态的炎性生物标志物特征标识(“2MM”),该阳性状态由以下定义:CRP>3mg/L并且sIL6R>25ng/mL。在所公开的采用2MM生物标志物特征标识的方法中,如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于参考CRP水平的CRP水平和大于参考sIL6R水平的sIL6R水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。在某些实施方案中,相对于接受安慰剂治疗的患者的比较群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用艾司氯胺酮并且不是生物标志物特征标识阳性的患者的比较群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。

[0033] 在某些实施方案中,生物标志物特征标识是具有阳性状态的炎性生物标志物特征标识(“CRP”),该阳性状态由以下定义:CRP>3mg/L。在所公开的采用CRP生物标志物特征标识的方法中,如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于参考CRP水平的CRP水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。在某些实施方案中,相对于接受安慰剂治疗的患者的比较群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用艾司氯胺酮并且不是生物标志物特征标识阳性的患者的比较群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。

[0034] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,参考CRP水平为约3mg/L。

[0035] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,参考TNF- α 水平为约4pg/mL。

[0036] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,参考sIL6R水平为约25ng/mL。

[0037] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,参考CRP、TNF- α 、sIL6R和/或强啡肽参考水平可根据实施例公开的方法来计算。

[0038] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,可以使用任何生物标志物的生物标志

物相关性,例如,CRP、TNF- α 、sIL6R或强啡肽的生物标志物相关性。如本文所用,生物标志物的“生物标志物相关性”是其水平或活性与生物标志物的水平或活性相关的另一种标记。例如,如果生物标志物是X,并且Y的水平与X的水平相关,则Y是X的生物标志物相关性。

[0039] 如本文所用,“CRP”是指C反应蛋白。在某些实施方案中,CRP具有UniProtKB/Swiss-Prot编号P02741。

[0040] 如本文所用,“TNF- α ”是指肿瘤坏死因子 α 。在某些实施方案中,TNF- α 为UniProtKB/Swiss-Prot编号P01375。

[0041] 如本文所用,“IL6R”是指白介素6受体。在某些实施方案中,IL6R具有UniProtKB/Swiss-Prot编号P08887。如本文所用,“sIL6R”是指IL6R的可溶形式。

[0042] 对于本文所述的治疗方法中的每种治疗方法,应当理解,治疗方法还可被描述为制备用于治疗所描述的适应症的药物的方法,或用于治疗所描述的适应症的艾司氯胺酮。

[0043] 还描述了在初始施用期期间,在施用治疗有效量的艾司氯胺酮后,维持由患有抑郁症的患者实现的稳定缓解或稳定反应的方法。此类方法包括在后续施用期期间继续施用治疗有效量的艾司氯胺酮至少五个月。

[0044] 在任何前述治疗方法的实施方案中,该方法具有诱导期以及任选的随后维持期,其中诱导期包括给定频率下的诱导期治疗疗程,并且维持期包括较不频繁地施用于患者的维持期治疗疗程。

[0045] 在一些实施方案中,还提供了用于长期治疗患者的抑郁症的方法。这些方法包括向需要治疗的患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮至少六个月。有利地,在治疗六个月后,基于基线测量,患者的认知表现保持稳定。在一些实施方案中,治疗可持续至少约一年、至少约18个月或至少约两年。例如,长期治疗可包括约六个月至约两年的持续时间范围。治疗也可持续更长的时间段,包括但不限于4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年或更长的时间,如由主治医生所确定的。在一些实施方案中,艾司氯胺酮最初在诱导期期间每周两次给药,持续至多四周,并且然后以小于每周两次的频率给药。

[0046] 在其他方面,该方法包括:在每个诱导期治疗疗程向所述患者鼻内施用约28mg至约84mg的艾司氯胺酮,其中诱导期治疗疗程在诱导期期间以每周两次的频率发生;以及,任选地每个维持期治疗疗程向所述患者鼻内施用约56mg至约84mg的艾司氯胺酮,其中所述维持期治疗疗程以每周一次或每隔一周一次的频率发生。在某些方面,诱导期具有约4周的持续时间。

[0047] 在某些方面,每个诱导期治疗疗程施用约56mg或约84mg的艾司氯胺酮。在其他方面,每个维持期治疗疗程施用约56mg或约84mg的艾司氯胺酮。

[0048] 在某些实施方案中,艾司氯胺酮可与如本文所述的一种或多种抗抑郁药组合施用,优选地与一种至三种抗抑郁药组合施用,更优选地与一种至两种抗抑郁药组合施用。

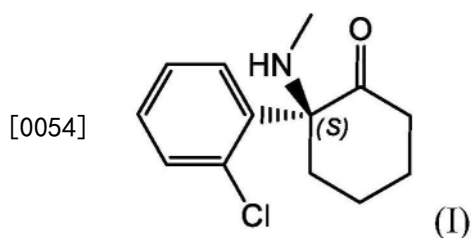
[0049] 在某些实施方案中,艾司氯胺酮可与一种或多种抗抑郁药组合施用,并且还可与本文所述的一种或多种非典型抗精神病药组合施用。

[0050] 在另外的实施方案中,本公开涉及包括艾司氯胺酮和一种或多种抗抑郁药的联合疗法;其中艾司氯胺酮作为急性治疗施用。在其他实施方案中,本公开涉及包括艾司氯胺酮和一种或多种抗抑郁药的联合疗法,其中艾司氯胺酮作为急性治疗施用,并且其中一种或多种抗抑郁药作为慢性治疗施用。

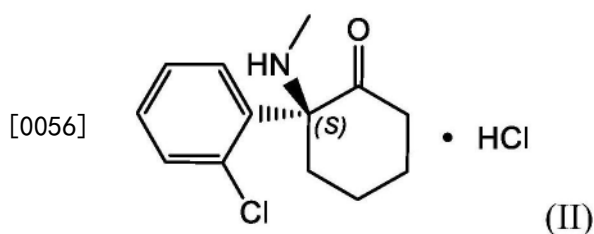
[0051] 在其他实施方案中,诸如在诱导期期间,艾司氯胺酮可用作单一疗法,而不与任何其他活性化合物组合。

[0052] 本文给出的一些数量表述没有用术语“约”修饰。应当理解,无论是否明确地使用了术语“约”,本文所给出的每个量都意在指代实际的给定值,并且还意在指代由本领域的普通技术人员可合理推测出的这些给定值的近似值,包括这些给定值的由实验和/或测量条件所引起的近似值。

[0053] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“艾司氯胺酮”应指氯胺酮的(S)-对映体,即,式(I)的化合物:

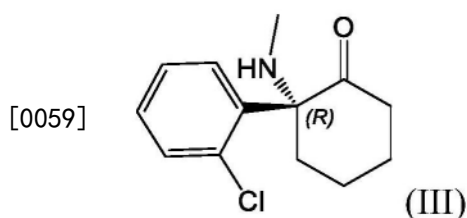


[0055] 也称为(S)-2-(2-氯苯基)-2-(甲基氨基)环己酮。“艾司氯胺酮”还应指氯胺酮的(S)-对映体的盐,例如,氯化物盐,诸如盐酸盐,即,式(II)的化合物:



[0057] 也称为(S)-2-(2-氯苯基)-2-(甲基氨基)环己酮盐酸盐。

[0058] 在一些实施方案中,艾司氯胺酮基本上不含氯胺酮的(R)-对映体,即,式(III)的化合物:



[0060] 在其他实施方案中,艾司氯胺酮包含基于艾司氯胺酮样品的重量计小于约10重量%的氯胺酮的(R)-对映体。在另外的实施方案中,艾司氯胺酮包含基于艾司氯胺酮样品的重量计小于约10重量%、约9重量%、约8重量%、约7重量%、约6重量%、约5重量%、约4重量%、约3重量%、约2重量%、约1重量%、约0.5重量%、约0.1重量%、约0.005重量%、或约0.001重量%的氯胺酮的(R)-对映体。在又其他实施方案中,艾司氯胺酮包含基于艾司氯胺酮样品的重量计约0.001重量%至约10重量%的氯胺酮的(R)-对映体。在再另外的实施方案中,艾司氯胺酮包含基于艾司氯胺酮样品的重量计约0.001重量%至约10重量%、约0.001重量%至约5重量%、约0.001重量%至约1重量%、约0.001重量%至约0.5重量%、约0.001重量%至约0.1重量%、约0.1重量%至约5重量%、约0.1重量%至约1重量%、约0.1重量%至约5重量%或约0.5重量%至约5重量%的氯胺酮的(R)-对映体。

[0061] 术语“艾司氯胺酮”还可包括它的其他药学上可接受的盐,其可由本领域的技术人

员容易地选择。“药学上可接受的盐”旨在表示艾司氯胺酮的盐,该盐是无毒的、生物学上可耐受的或换句话说讲在生物学上适于施用于受试者。一般地,参见G.S.Paulekuhn,“Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database”,J.Med.Chem.,2007,50:6665-72,S.M.Berge,“Pharmaceutical Salts”,J Pharm Sci.,1977,66:1-19;以及“Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use”,Stahl和Wermuth编辑,Wiley-VCH and VHCA,Zurich,2002。药学上可接受的盐的示例是那些药理学有效且适于施用于患者而不会有不当毒性、刺激或过敏反应的盐。

[0062] 其他药学上可接受的盐的示例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、溴酸盐(诸如氢溴酸盐)、碘酸盐(诸如氢碘酸盐)、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。具体地,艾司氯胺酮的盐为氯化物盐,诸如盐酸盐。

[0063] 在某些实施方案中,艾司氯胺酮为鼻内施用。在其他实施方案中,将艾司氯胺酮作为其对应的盐酸盐在鼻内施用。在另外的实施方案中,将艾司氯胺酮作为其在16.14%重量/体积溶液(等同于14%重量/体积的艾司氯胺酮碱)中的对应盐酸盐在鼻内施用。

[0064] 在一些实施方案中,艾司氯胺酮在诱导期和/或维持期期间以2次或更多次喷雾从鼻内装置递送。在某些方面,所述方法还包括在诱导期和/或维持期期间向所述患者施用治疗有效量的口服抗抑郁药。在某些方面,艾司氯胺酮作为其对应的盐酸盐在诱导期和/或维持期期间施用。

[0065] 在某些实施方案中,将艾司氯胺酮作为包含161.4mg/mL盐酸艾司氯胺酮(等同于140mg/mL艾司氯胺酮碱)、0.12mg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)和1.5mg/mL柠檬酸溶于pH 4.5水中的溶液在鼻内施用。在其他实施方案中,鼻内施用艾司氯胺酮,其中鼻内递送施用包含161.4mg/mL盐酸艾司氯胺酮(等同于140mg/mL艾司氯胺酮碱)、0.12mg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)和1.5mg/mL柠檬酸溶于pH 4.5水中的100 μ L溶液。在某些实施方案中,使用鼻腔喷雾泵鼻内递送艾司氯胺酮,其中该泵递送包含161.4mg/mL盐酸艾司氯胺酮(等同于140mg/mL艾司氯胺酮碱)、0.12mg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)和1.5mg/mL柠檬酸溶于水中的100 μ L溶液(pH 4.5)。

[0066] 一般来讲,来自鼻腔喷雾装置的单个泵可被构造成向受试者的鼻孔递送约50 μ L至约200 μ L的艾司氯胺酮溶液,包括约60 μ L、约70 μ L、约80 μ L、约90 μ L、约100 μ L、约110 μ L、约120 μ L、约130 μ L、约140 μ L、约150 μ L、约160 μ L、约170 μ L、约180 μ L和约200 μ L。因此,两个泵向受试者递送约100 μ L至约400 μ L。

[0067] 在再其他方面,其中抑郁症包括重性抑郁障碍。在某些方面,重性抑郁障碍是具有自杀意念或行为的重性抑郁障碍。在其他方面,重性抑郁障碍是难治性抑郁症。

[0068] 在某些实施方案中,需要用治疗有效量的艾司氯胺酮治疗的患者是患有抑郁症

(例如,重性抑郁障碍)发作的患者。在其他实施方案中,有需要的患者患有抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的发作,其中抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的发作对用至少两种口服抗抑郁药的治疗没有反应(即,患者对用至少两种口服抗抑郁药的治疗没有反应)。在其他实施方案中,有需要的老年患者患有抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的发作,其中抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的发作对用两种口服抗抑郁药的治疗没有反应(即,老年患者对用两种口服抗抑郁药的治疗没有反应)。

[0069] 在某些实施方案中,有需要的患者患有抑郁症(例如,重性抑郁障碍)。例如,如所测量的MADRS评分为18或更大或者CGI量表上的评分为4或更大的患者。

[0070] 如本文所用,术语“抑郁症”包括重性抑郁障碍、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍、产后抑郁症、经前焦虑障碍、情境性抑郁症、快感缺乏、忧郁、中年抑郁症、老年抑郁症、因可确定的压力源引起的抑郁症、难治性抑郁症或它们的组合。在某些实施方案中,抑郁症是重性抑郁障碍。在其他实施方案中,重性抑郁障碍伴有忧郁特征或焦虑性痛苦。在另外的实施方案中,抑郁症是难治性抑郁症。

[0071] 如本文所用,术语“无反应者”意指服用抗抑郁药物后不能完全康复的患者(例如,MADRS总分自基线的变化为25%或更小)。

[0072] 如本文所用,术语“重性抑郁障碍的发作”意指患者具有足以满足《精神障碍诊断与统计手册》(Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders)第5版:DSM 5中规定的重性抑郁标准的重性抑郁障碍的症状的持续周期(例如,约2周或更长)。

[0073] 如本文所用,“自杀”是“结束自己生命的行为”。参见http://en.wikipedia.org/wiki/Suicide-cite_note-7。自杀包括自杀未遂或非致命性自杀行为,其为渴望结束生命而未导致死亡自我伤害。自杀企图是个体自我发起的一系列行为,个体在发起时期望这一系列行为将导致他或她自己的死亡。

[0074] 如本文所用,“自杀意念”是指关于自杀的想法或对自杀的异常关注,或者是指结束生命的想法或不希望继续存活,但不一定采取任何积极的行动去实行。自杀意念的范围涵盖广、差别大,从一闪而过到长期发展,再到详细计划、角色扮演再到尝试不成功,有可能会故意造成失败或被人发现,或也可能完全为了导致死亡。在一些实施方案中,当患者的平均基线MADRS总分为约38或更高时,患者被归类为“会自杀”。在其他实施方案中,当患者的平均基线BBSS评分为22或更高时,患者被归类为“会自杀”。在另外的实施方案中,当患者在使用SIBAT对自杀风险的临床整体判断中的评分为6或更大时,患者被归类为“会自杀”。在又其他实施方案中,患者具有这些评分的一个或多个组合。

[0075] 如本文所用,术语“综合疗法”、“联合疗法”、“辅助治疗”、“辅助疗法”、“联合治疗”和“共同施用”应指通过施用艾司氯胺酮与一种或多种抗抑郁药的组合向有需要的患者进行治疗,其中艾司氯胺酮和抗抑郁药通过任何合适的方式施用。在一些实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与一种至五种抗抑郁药一起施用。在其他实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与一种、两种、三种、四种或五种抗抑郁药一起施用。在其他实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与一种或两种抗抑郁药一起施用。在另外的实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与当前被施用于患者的抗抑郁药一起施用。在其他实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与不同的抗抑郁药一起施用。在又另外的实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与先前未向患者施用的抗抑郁药一起施用。在再其他实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与先前向患者施用的抗抑郁

药一起施用。当艾司氯胺酮和抗抑郁药以分开的剂型施用时,每种化合物每天施用的剂量数可相同也可不同,并且更通常地可不同。抗抑郁药可按照主治医生的处方和/或按照其标签给药,并且艾司氯胺酮如本文所述给药。通常,患者同时接受抗抑郁药和艾司氯胺酮两者的治疗,其中两者均通过其处方给药方案施用。

[0076] 艾司氯胺酮和抗抑郁药可经由相同或不同的施用途径施用。合适的施用方法的示例包括但不限于口服给药、静脉内给药(iv)、鼻内给药(in)、肌内给药(im)、皮下给药(sc)、经皮给药、口腔给药和直肠给药。在一些实施方案中,艾司氯胺酮鼻内施用。

[0077] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“抗抑郁药”是指可用于治疗抑郁症的任何药剂。合适的示例包括但不限于单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物或非典型抗精神病药。其他示例包括但不限于:单胺氧化酶抑制剂,诸如不可逆MAOI(苯乙肼、反苯环丙胺)、可逆MAOI(吗氯贝胺)等;三环药,诸如丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平等;四环药,诸如马普替林等;非环状化合物,诸如诺米芬辛等;三唑并吡啶,诸如曲唑酮等;5-羟色胺再摄取抑制剂,诸如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、艾司西酞普兰、氟伏沙明等;5-羟色胺受体拮抗剂,诸如奈法唑酮、噻奈普汀等;5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂,诸如文拉法辛、米那普仑、去甲文拉法辛、度洛西汀、左旋米那普仑等;去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物,诸如米氮平等;去甲肾上腺素再摄取抑制剂,诸如瑞波西汀、edivoxetine等;抗胆碱能剂,例如,东莨菪碱;锂;三重再摄取抑制剂;非典型抗精神病药,诸如安非他酮等;天然药物诸如卡瓦胡椒、圣约翰草等;膳食补充剂,诸如s-腺苷甲硫氨酸等;以及神经肽,诸如促甲状腺素释放激素等;靶向神经肽受体的化合物,诸如神经激肽受体拮抗剂等;以及激素,诸如三碘甲状腺原氨酸等。在一些实施方案中,抗抑郁药是丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、马普替林、阿莫沙平、曲唑酮、安非他酮、氯米帕明、氟西汀、度洛西汀、艾司西酞普兰、西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、奈法唑酮、文拉法辛、米那普仑、瑞波西汀、米氮平、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、卡瓦胡椒、圣约翰草、s-腺苷甲硫氨酸、促甲状腺素释放激素、神经激肽受体拮抗剂或三碘甲状腺原氨酸。优选地,抗抑郁药选自氟西汀、丙咪嗪、安非他酮、文拉法辛和舍曲林。优选地,艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用:单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物、非典型抗精神病药和/或用抗精神病药物(例如,利培酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑和齐拉西酮)的辅助疗法。更优选地,艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用:单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂和5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂。更优选地,艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用:5-羟色胺再摄取抑制剂和5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂。在其他实施方案中,抗抑郁药是苯乙肼、苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、米那普仑、米氮平、安非他酮、促甲状腺素释放激素和三碘甲状腺氨酸。在另外的实施方案中,抗抑郁药是锂、利鲁唑、苯乙肼、苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、米那普仑、左米那

普仑、米氮平和安非他酮。更优选地,艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用:苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰和氟伏沙明。更优选地,艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用:氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、艾司西酞普兰和氟伏沙明。

[0078] 本领域的普通技术人员可轻松确定用于抗抑郁药(例如,单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、天然药物、膳食补充剂、神经肽、靶向神经肽受体的化合物、激素和本文公开的其他药剂)的治疗有效量/剂量水平和给药方案。例如,批准销售的药用剂的治疗剂量和用药方案已公诸于众,例如,其列于包装标签、标准剂量指南、标准剂量参考文献(诸如Physician's Desk Reference (Medical Economics Company or online at <http://www.pdrel.com>))或其他来源中。

[0079] 如本文所用,术语“抗精神病药”包括但不限于:

[0080] (a) 典型的或传统的抗精神病药,诸如吩噻嗪(例如,氯丙嗪、硫利达嗪、氟奋乃静、奋乃静、三氟拉嗪、左美丙嗪)、噻吨(例如,氨砒噻吨、氟哌噻吨)、丁酰苯(例如,氟哌啶醇)、二苯并氧氮卓类(例如,洛沙平)、二氢吲哚酮(例如,吗啉吲酮)、取代的苯甲酰胺(例如,舒必利、氨磺必利)等;和

[0081] (b) 非典型抗精神病药和情绪稳定剂,诸如帕潘立酮、氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、佐替平、齐拉西酮、伊潘立酮、哌罗匹隆、布南色林、舍吲哚、ORG-5222 (Organon) 等;以及其他药物,诸如索奈哌唑、阿立哌唑、奈莫必利、SR-31742 (Sanofi)、CX-516 (Cortex)、SC-111 (Scotia)、NE-100 (Taisho)、二丙戊酸酯(情绪稳定剂)等。

[0082] 在一个实施方案中,“非典型抗精神病药”选自阿立哌唑、喹硫平、奥氮平、利培酮和帕潘立酮。在另一个实施方案中,非典型抗精神病药选自阿立哌唑、喹硫平、奥氮平、依匹哌唑、鲁拉西酮和利培酮;优选地,非典型抗精神病药选自阿立哌唑、喹硫平和奥氮平。

[0083] 如本文所用,术语“顽固性或难治性抑郁症”和缩写“TRD”应被定义为当前抑郁发作中对至少两种不同抗抑郁药,优选地介于两种和五种之间的抗抑郁药没有充分反应的患者的重性抑郁障碍。在其他实施方案中,TRD被定义为在当前抑郁发作中对足够剂量和持续时间的至少两种口服抗抑郁药没有反应的患者的重性抑郁障碍。

[0084] 在其他实施方案中,用于治疗抑郁症的方法可与辅助疗法组合,诸如抗精神病疗法、电惊厥疗法(ECT)、经颅磁刺激(TMS)、或它们的组合。

[0085] 本领域的技术人员将认识到,对足够疗程的给定抗抑郁药反应失败可回顾性或前瞻性地确定。在一个实施方案中,对足够疗程的抗抑郁药反应失败中的至少一次被前瞻性地确定。在另一个实施方案中,对足够疗程的抗抑郁药反应失败中的至少两次被前瞻性地确定。在另一个实施方案中,对足够疗程的抗抑郁药反应失败中的至少一次被回顾性地确定。在另一个实施方案中,在当前抑郁发作中对足够疗程的抗抑郁药反应失败中的至少两次被回顾性地确定。

[0086] 已将“至少两种口服抗抑郁药”或“至少两种不同的口服抗抑郁药”以可由主治医生确定的足够剂量施用给患者。类似地,抗抑郁药已施用合适的持续时间,如由主治医生所确定的。

[0087] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“治疗”等应当包括出于对抗疾病、病症、或障碍的目的,对受试者或患者(优选地哺乳动物,更优选地人)的管理和护理,并且包括施用本文所述的化合物以预防症状或并发症的发作、缓解症状或并发症、或消除疾病、病症或障碍。

[0088] 本文所用的术语“治疗有效量”意指能在组织体系、动物或人体上引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在寻求的生物或药物反应(包括所治疗疾病或病症的症状的缓解)的活性化合物或药剂的量。在一些实施方案中,抗抑郁药以主治医生确定的治疗有效量使用。在其他实施方案中,艾司氯胺酮以治疗有效量使用。

[0089] 治疗有效量的艾司氯胺酮和/或抗抑郁药可在如本文所述的初始期和/或后续期间施用。在一些实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约20mg至约100mg。在其他实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约30mg至约90mg。在另外的实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约40mg至约80mg。在又其他实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约21mg、约22mg、约23mg、约24mg、约25mg、约26mg、约27mg、约28mg、约29mg、约30mg、约31mg、约32mg、约33mg、约34mg、约35mg、约36mg、约37mg、约38mg、约39mg、约40mg、约41mg、约42mg、约43mg、约44mg、约45mg、约46mg、约47mg、约48mg、约49mg、约50mg、约51mg、约52mg、约53mg、约54mg、约55mg、约56mg、约57mg、约58mg、约59mg、约60mg、约61mg、约62mg、约63mg、约64mg、约65mg、约66mg、约67mg、约68mg、约69mg、约70mg、约71mg、约72mg、约73mg、约74mg、约75mg、约76mg、约77mg、约78mg、约79mg、约80mg、约81mg、约82mg、约83mg、约84mg、约85mg、约86mg、约87mg、约88mg、约89mg、约90mg、约91mg、约92mg、约93mg、约94mg、约95mg、约96mg、约97mg、约98mg、约99mg或约100mg。在另外的实施方案中,治疗有效量为约28mg、约56mg或约84mg。在其他实施方案中,治疗有效量为约56mg或约84mg。在又另外的实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约28mg。在其他实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约56mg。在再另外的实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约84mg。除非另有说明,否则艾司氯胺酮的量对应于艾司氯胺酮的游离碱。

[0090] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“受试者”和“患者”是指已成为治疗、观察或实验对象的动物,优选地为哺乳动物,最优选地为人。优选地,受试者或患者已经历和/或表现出待治疗和/或预防的疾病或障碍中的至少一种症状。

[0091] 在一些实施方案中,受试者或患者为成人。如本文所用,术语“成人”是指年龄约18岁至年龄约65岁的人。

[0092] 在其他实施方案中,受试者或患者是老人或老年人。如本文所用,术语“老人”和“老年人”可互换使用,是指年龄约65岁或以上的人类受试者。年龄 ≥ 65 岁至 ≤ 75 岁的老年患者似乎比年龄 ≥ 75 岁的患者对治疗更有反应。

[0093] 在另外的实施方案中,受试者或患者是儿童受试者。如本文所用,术语“儿童”是指年龄小于约18岁的人类受试者。

[0094] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0095] 如本文所用,“稳定缓解”是指在诱导期期间患者已实现对艾司氯胺酮的基本完全反应后,患者在过去4周中的至少3周内的MADRS总分为12或更小。在本文的某些例示性实施方案中,“稳定缓解”患者包括在诱导期后第13周或第14周发生MADRS总分大于12的一次偏

移或错过一次MADRS评估的患者。在其他实施方案中,“稳定缓解”患者包括在诱导期后第15周和第16周MADRS总分为12或更小的那些患者。

[0096] 如本文所用,“稳定反应”是指在诱导期期间患者已实现对艾司氯胺酮的基本完全反应后,患者在过去2周中的每周内的MADRS总分自基线降低50%或更多(诱导期的第1天;在随机化前/在第一次鼻内给药之前),但不满足稳定缓解的标准。

[0097] 如上所述,描述了治疗患者的抑郁症的方法。这些方法包括在一个、两个或任选地三个时期(即,初始和后续施用期)施用艾司氯胺酮。在一些实施方案中,这些时期包括初始诱导期、延长的诱导期、维持期或它们的任何组合。因此,在每个时期施用有效量的艾司氯胺酮。医生可评估患者的病症,以根据本文指明的剂量范围和给药频率来确定对患者最有益的初始/诱导剂量和维持剂量。艾司氯胺酮的有效量可在每个时期中相同或者可不同。

[0098] 本文所述的方法允许优化艾司氯胺酮的剂量以用于在“优化期”施用给患有抑郁症或易患抑郁症的患者。优化可被认为是诱导期之后的维持期的一部分。在一些实施方案中,本文所述的方法不需要调整艾司氯胺酮的剂量。事实上,艾司氯胺酮可在本文所讨论的时期(例如,诱导和维持)期间以在患者中观察到并维持艾司氯胺酮反应的最低给药频率施用。已发现艾司氯胺酮的有效量为约28mg至约84mg。

[0099] 如本文所用,“诱导期”或“急性给药期”是最初向患者施用艾司氯胺酮的时间段。在一些实施方案中,诱导期足够长以便实现抑郁症状的稳健、稳定的减轻。诱导期可取决于多种因素,包括但不限于特定患者和/或患者的性别、年龄、体重、施用时间、施用频率和伴随的疾病。诱导期可包括初始诱导期和延长的诱导期。诱导期(初始期和延长期一起)的总时间可为约4周至约12周、约4周至约11周、约4周至约10周、约4周至约9周、约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周、约5周至约12周、约5周至约11周、约5周至约10周、约5周至约9周、约5周至约8周、约5周至约7周、约5周至约6周、约6周至约12周、约6周至约11周、约6周至约10周、约6周至约9周、约6周至约8周、约7周至约12周、约7周至约11周、约7周至约10周、约7周至约9周、约8周至约12周、约8周至约11周或约8周至约10周的时间段。在一些实施方案中,整个诱导期为约4周至约8周。

[0100] 在初始诱导期,以每周至少两次的给定频率向患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮。在一些实施方案中,以每周至少3次的给定频率向患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮。如果每周给药3次,给药在每周±1天的第1天、第3天和第5天。初始诱导期通常为患者表现出对治疗的反应,但尚未准备好进入维持期的时间段。在其中的时间点,由本领域的技术人员评估患者的反应。在一些实施方案中,每天评估患者的反应。在其他实施方案中,每周两次评估患者的反应。在另外的实施方案中,每隔一天评估患者的反应。在又其他实施方案中,在初始诱导期结束时评估患者的反应。通常,可使用本领域技术人员已知的技术和测试来评估患者的反应。在一些实施方案中,确定患者的MADRS评分并将其用作关于初始诱导期是否已结束的确定的确定。初始诱导期有利地较长,以便实现抑郁症状的减轻。在一些实施方案中,初始诱导期为约1周至约4周的时间段。在其他实施方案中,诱导期为至多约1周、至多约2周、至多约3周或至多约4周的时间段。在另外的实施方案中,初始诱导期为约1周至约3周、约1周至约2周、约2周至约4周、约2周至约3周、约3周至约4周、1周、2周、3周、4周、至多1周、至多2周、至多3周或至多4周。在初始诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量可由主治医生确定。在一些实施方案中,在初始诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约28mg。在一些

实施方案中,在初始诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约56mg。在其他实施方案中,在初始诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约84mg。

[0101] 如本文所用,术语“每周两次”是指在每周(7天)时间段内两次的频率。例如,“每周两次”在本文中可指艾司氯胺酮的施用。“每周两次”还可指在本文所讨论的一个或多个时期中监测患者的频率。在一些实施方案中,每周两次是指一周的第1天和第2天的频率。在其他实施方案中,每周两次是指一周的第1天和第3天的频率。在另外的实施方案中,每周两次是指一周的第1天和第4天的频率。在再其他实施方案中,每周两次是指一周的第1天和第5天的频率。“第1天”可以是一周中的任何一天,包括星期天、星期一、星期二、星期三、星期四、星期五或星期六。通常,关于艾司氯胺酮的施用,每周两次是指一周的第1天和第4天的频率。如果存在漏服剂量,则可在此后尽快服用该剂量,并在此后继续遵循所开处方的方案。

[0102] 在一些患者群体(诸如老年人)中,在初始诱导期期间抑郁症状的减轻不充分,并且需要延长的诱导期。在延长的初始诱导期内,以每周至少两次的给定频率继续施用治疗有效量的艾司氯胺酮。在其中的时间点,再次由本领域的技术人员评估患者的反应。在一些实施方案中,每天评估患者的反应。在其他实施方案中,每周两次评估患者的反应。在另外的实施方案中,每隔一天评估患者的反应。通常,可使用本领域技术人员已知的技术和测试来评估患者的反应。在一些实施方案中,确定患者的MADRS评分并将其用作关于延长的诱导期是否已结束的确定。延长的诱导期有利地较长,以便实现抑郁症状的显著减轻,从而实现对艾司氯胺酮的基本完全反应。

[0103] 如本文所用,术语“对艾司氯胺酮的基本完全反应”是指MADRS评分从基线降低到自基线改善至少50%的患者。在一些实施方案中,对艾司氯胺酮的基本完全反应是指MADRS评分自基线改善至少50%或比患者基线评分低约-20的患者。在其他实施方案中,基本完全反应包括约-20或更小、-19或更小、-18或更小、-17或更小、-16或更小、-15或更小、-14或更小、-13或更小、-12或更小、-11或更小、或-10或更小的MADRS评分降低。在另外的实施方案中,基本完全反应导致患者具有约-15至约-20的MADRS基线评分降低。如果患者的MADRS评分从治疗开始时的MADRS评分降低了约50%,则也可获得对艾司氯胺酮的基本完全反应。这种基本完全反应可在艾司氯胺酮治疗期间的任何时间点观察到。在一些实施方案中,当患者在治疗后4小时的MADRS总分从基线降低时,观察到基本完全反应。在其他实施方案中,当患者在治疗后2天的MADRS总分从基线降低时,观察到基本完全反应。

[0104] 延长的诱导期是导致对艾司氯胺酮的基本完全反应的时间段。在一些实施方案中,延长的诱导期为约1周至约8周。在其他实施方案中,延长的诱导期为至多约1周、至多约2周、至多约3周、至多约4周、至多约5周、至多约6周、至多约7周或至多约8周的时间段。在另外的实施方案中,延长的诱导期为约1周至约8周、约1周至约7周、约1周至约6周、约1周至约5周、约1周至约4周、约1周至约3周、约2周至约8周、约2周至约7周、约2周至约6周、约2周至约5周、约2周至约4周、约3周至约8周、约3周至约7周、约3周至约6周、约3周至约5周、约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周、约5周至约8周、约5周至约7周、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周或约8周。在延长的诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量可由主治医师确定。在一些实施方案中,在延长的诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约56mg。在其他实施方案中,在延长的诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有

效量为约84mg。

[0105] 施用还可包括诱导期之后的优化/维持期,并且其中在患者在诱导期期间实现对艾司氯胺酮的基本完全反应之后,艾司氯胺酮在优化/维持期期间以小于每周两次的频率施用。在一些实施方案中,优化/维持期期间的施用频率为每周一次、每两周一次、每月一次或它们的组合。

[0106] 在诱导期、优化期或维持期中的一个或多个时期期间的任何阶段,可使用本文所述的技术评估患者对治疗的反应。可执行该评估,直到本领域的技术人员认为患者已实现对治疗方案的合适反应。在一些实施方案中,当患者的MADRS评分从基线降低 $\geq 50\%$ 或降低约20至约13时,可以说诱导期已完成。在其他实施方案中,患者的MADRS评分可为约19、约18、约17、约16、约15、约14或约13。MADRS评分 ≤ 12 的患者被认为处于缓解状态,并且如果稳定了四周,则应转入或维持在维持期。

[0107] 在诱导期或延长的诱导期结束时,主治医生应评估患者以优化任何后续施用期(诸如“维持期”或“长期治疗期”)的给药量和频率。预期后续施用(诸如维持期)期间的鼻内治疗频率将从诱导期或延长的诱导期(至少每周两次)降低至至少4周内每周一次给药。在一些实施方案中,后续施用诸如维持期为至少约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约17周、约18周、约19周、约20周、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、1年或约2年。在一些实施方案中,在后续施用期期间持续施用艾司氯胺酮至少六个月。在其他实施方案中,在后续施用期期间继续施用艾司氯胺酮至少一年。在另外的实施方案中,后续施用期期间的施用频率为每周一次或每两周一次或它们的组合。在又其他实施方案中,在后续施用期期间艾司氯胺酮的给药频率和有效量是维持稳定缓解或稳定反应的最小频率和量。

[0108] 后续施用(诸如在维持期中)可根据患者的病症包括较长的时间段。在一些实施方案中,那些较长的时间段可为至少约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年或超过约10年,包括无限期。例如,对于诊断为TRD的患者,治疗可能是不确定的。在其他实施方案中,治疗频率降低至每两周一次。在另外的实施方案中,治疗频率降低至每三周一次。在又其他实施方案中,治疗频率降低至每月一次。患者将按计划维持治疗,直到患者实现缓解、维持反应或治疗失败。如果患者通过每周一次的治疗达到缓解或维持反应至少4周,则鼻内治疗疗程的频率可基于抑郁症状的严重程度降低到每隔一周一次的维持剂量,并且对于一些患者群体,治疗的频率可降低到约每三周或四周一次,如上所讨论。

[0109] 本领域的技术人员将认识到,本文所述的维持期可持续到不需要进一步治疗为止,并且由例如抑郁症的缓解(包括例如与抑郁症相关联的一种或多种症状的缓解)延长、社会和/或职业功能改善到正常水平或发病前水平或者其他已知的抑郁症度量来指示。

[0110] 在维持期期间向患者施用有效量的艾司氯胺酮。如上所述,维持期期间施用的艾司氯胺酮的量是在上文针对诱导期所讨论的组织体系中引起生物或药物反应的量。在某些实施方案中,艾司氯胺酮的有效量是维持诱导期内获得的艾司氯胺酮的药效动力学稳态的量。在其他实施方案中,如果抑郁症状在每隔一周、每三周或每四周治疗时开始恶化,则艾司氯胺酮的剂量将增加以使患者稳定。例如,如果患者每隔一周给药并且其症状开始恶化,则艾司氯胺酮可每周施用一次以在维持期期间维持反应。同样,在维持期期间的任何时间,可重新评估患者的反应。

[0111] 对于老年患者,艾司氯胺酮的推荐剂量为约28mg至约84mg。初始剂量(在第一治疗疗程时)推荐为约28mg艾司氯胺酮。基于约28mg剂量的疗效和耐受性,下一治疗疗程的剂量可保持在约28mg或增加至约56mg。根据约56mg剂量的疗效和耐受性,后续治疗疗程的剂量可保持在约56mg或增加至约84mg或减少至约28mg。根据约84mg剂量的耐受性,后续治疗疗程的剂量可保持在约84mg或减少至约56mg。

[0112] 对于肝功能受损患者,艾司氯胺酮的推荐剂量为约28mg至约56mg。初始剂量(在第一治疗疗程时)推荐为约28mg艾司氯胺酮。基于约28mg剂量的疗效和耐受性,下一治疗疗程的剂量可保持在约28mg或增加至约56mg。医生应定期监测肝功能受损患者的耐药性,因为艾司氯胺酮在肝脏中广泛代谢。

[0113] 对于有自杀意念和即刻自杀风险的重性抑郁障碍患者的治疗,由于病症的严重程度,给药更为积极。该方法包括在一个或两个时期(即,初始诱导期,以及任选地在某些情况下为维持期)施用艾司氯胺酮。由于患者的生命即将发生风险,所以初始剂量的艾司氯胺酮以患者在诱导期每周可耐受两次的最高有效量的艾司氯胺酮给药。在一些实施方案中,患者在诱导期期间开始用艾司氯胺酮进行治疗的同时,继续用现有的(即,当前开始的)抗抑郁剂进行治疗。在其他实施方案中,在诱导期期间,在开始用艾司氯胺酮进行治疗的同时,开始对患者使用新的抗抑郁剂。在另外的实施方案中,患者在诱导期期间开始用艾司氯胺酮进行治疗的同时,继续用先前施用的抗抑郁剂进行治疗。抗抑郁药应按照适合患者病症/健康的方式并按用于治疗MDD所标示的来给药。诱导期应为约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周,最优选地约4周。在诱导期结束时,如果患者对治疗充分反应或处于缓解状态,艾司氯胺酮给药应停止。应监测患者以确保患者仅靠抗抑郁药保持稳定和/或处于缓解状态。如果患者在使用艾司氯胺酮和抗抑郁药的第一组合后无法保持稳定,或者在停止用艾司氯胺酮给药后用艾司氯胺酮开始的抗抑郁药治疗失败,则可开始第二诱导期。

[0114] 在第二诱导期内,患者将以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并与第二新的抗抑郁药同时重新开始。或者,患者将以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并和与先前诱导期期间所用相同的抗抑郁药同时重新开始。艾司氯胺酮每周给药两次。抗抑郁药将按照适合患者病症/健康的方式并按用于治疗MDD所标示的来给药。第二诱导期应为约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周,最优选地约4周。在第二诱导期结束时,如果患者对治疗充分反应或处于缓解状态,则应停止艾司氯胺酮给药,并且应监测患者以确保患者仅靠抗抑郁药即保持稳定/或处于稳定缓解状态。如果患者无法保持稳定,或者在停止用艾司氯胺酮给药后用艾司氯胺酮开始的抗抑郁药治疗失败,则可开始第三诱导期。

[0115] 在第三诱导期内,患者将以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并与第三新的抗抑郁药同时重新开始。或者,患者将以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并和与第二诱导期期间所用相同的抗抑郁药同时重新开始。艾司氯胺酮每周给药两次。抗抑郁药将按照适合患者病症/健康的方式并按用于治疗MDD所标示的来给药。第三诱导期应为约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周,最优选地约4周。在第三诱导期结束时,患者将进入为TRD指定的维持期,因为患者现在符合TRD患者的资格。本文所述的方法允许优化艾司氯胺酮的剂量以用于施用于患有抑郁症或易患抑郁症的患者。在一些实施方案中,本文所述的方法不需要调整艾司氯胺酮的剂量。

[0116] 一般来讲,患者可以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并和与任一先前诱导期期间所用

相同的抗抑郁药(包括患者无法稳定或以其他方式治疗失败的抗抑郁药)同时重新开始。例如,在用于治疗患者的难治性抑郁症的方法中,其中患者在当前抑郁发作中对至少两种口服抗抑郁药没有反应,患者可至少每周两次以仅用艾司氯胺酮或者与第一口服抗抑郁药一起的方式施用艾司氯胺酮,第一口服抗抑郁药与在第一诱导期内先前无效的口服抗抑郁药相同或不同。如果患者未能实现对艾司氯胺酮的基本完全反应,则患者可单独以最高耐受剂量的艾司氯胺酮或与第二口服抗抑郁药同时重新开始,该第二口服抗抑郁药与在第二诱导期内的第一口服抗抑郁药相同或不同。如果患者在第二诱导期期间实现对艾司氯胺酮的基本完全反应,则可在后续维持期期间向患者施用少于每周两次的治疗有效量的艾司氯胺酮。

[0117] 如果在本文所述的任何时期中漏服了一次或多次(例如,两次)剂量的艾司氯胺酮,则基于给药频率方案在可能时安排下一次剂量。如果漏服超过2次剂量,则根据临床判断,可能需要调整艾司氯胺酮的剂量或频率。

[0118] 优选的药物组合物(作为活性成分的S-盐酸氯胺酮)根据常规药物配混技术与药用载体(优选地为水)紧密混合,该载体可采取各种各样的形式,这取决于施用所需的制剂形式。合适的药学上可接受的载体是本领域所熟知的。有关这些药学上可接受的载体中的一些的描述可在American Pharmaceutical Association和Pharmaceutical Society of Great Britain出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients中找到。

[0119] 配制药物组合物的方法描述于多个出版物,诸如Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, 第1-3卷,由Lieberman等人编辑; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, 第1-2卷,由Avis等人编辑;和 Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, 第1-2卷,由Lieberman等人编辑;以上出版物由Marcel Dekker, Inc.出版。

[0120] 一种合适的S-氯胺酮水性制剂包含水和S-氯胺酮;其中基于药物组合物的总体积计,S-氯胺酮以约25mg/mL至约250mg/mL,优选地约55mg/mL至约250mg/mL或约100mg/mL至约250mg/mL范围内的量,或其中的任何量或范围存在。优选地,S-氯胺酮以约150mg/mL至约200mg/mL范围内的量,或其中的任何量或范围存在。更优选地,S-氯胺酮以约150mg/mL至约175mg/mL范围内的量,或其中的任何量或范围存在。更优选地,S-氯胺酮以约160mg/mL至约163mg/mL范围内的量,例如以约161.4mg/mL的量存在。

[0121] 另一种合适的S-氯胺酮水性制剂包含水和S-氯胺酮;其中基于药物组合物的总体积计,S-氯胺酮以约100mg/mL当量至约250mg/mL当量范围内的量,或其中的任何量或范围存在。优选地,S-氯胺酮以约125mg/mL当量至约180mg/mL当量范围内的量,或其中的任何量或范围存在。更优选地,S-氯胺酮以约140mg/mL当量至约160mg/mL当量范围内的量,或其中的任何量或范围存在,例如以约140mg/mL当量。

[0122] 适用于本文的药物组合物优选地为水性制剂。如本文所用,除非另外指明,否则术语“水性”应指制剂的主要液体组分为水。优选地,水占药物组合物的液体组分的大于约80重量%,更优选地大于约90重量%,更优选地大于约95重量%,更优选地为约98重量%。

[0123] 在适用于本文的药物组合物中,基于组合物的总重量计,组合物的水含量在 85 ± 14 重量%的范围内,更优选地在 85 ± 12 重量%的范围内,还更优选地在 85 ± 10 重量%的范围内,最优选地在 85 ± 7.5 重量%的范围内,并且具体地在 85 ± 5 重量%的范围内。

[0124] 在适用于本文的药物组合物中,基于组合物的总重量计,优选地组合物的水含量在 90 ± 14 重量%的范围内,更优选地在 90 ± 12 重量%的范围内,还更优选地在 90 ± 10 重量%的范围内,最优选地在 80 ± 7.5 重量%的范围内,并且具体地在 90 ± 5 重量%的范围内。

[0125] 在用于本文的另一种药物组合物中,基于组合物的总重量计,组合物的水含量在 95 ± 4.75 重量%的范围内,更优选地在 95 ± 4.5 重量%的范围内,还更优选地在 95 ± 4 重量%的范围内,还更优选地在 95 ± 3.5 重量%的范围内,最优选地在 95 ± 3 重量%的范围内,并且具体地在 95 ± 2.5 重量%的范围内。

[0126] 在用于本文的另一个药物组合物中,基于组合物的总重量计,组合物的水含量在75重量%至99.99重量%的范围内,更优选地在80重量%至99.98重量%的范围内,还更优选地在85重量%至99.95重量%的范围内,还更优选地在90重量%至99.9重量%的范围内,最优选地在95重量%至99.7重量%的范围内,并且具体地在96.5重量%至99.5重量%的范围内。

[0127] 在适用于本文的另一种药物组合物中,该组合物还包含一种或多种缓冲剂和/或缓冲体系(即,共轭酸碱对)。

[0128] 如本文所用,术语“缓冲剂”应指任何固体或液体组合物(优选地为水性液体组合物),其在添加到水性制剂中时调整所述制剂的pH。本领域的技术人员将认识到,缓冲剂可以从任何方向(朝向更强酸性、更强碱性或更加中性的pH)调整水性制剂的pH。优选地,缓冲剂是药学上可接受的。

[0129] 可用于水性制剂中的缓冲剂的合适示例包括但不限于柠檬酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、乙酸、硼酸、硼酸钠、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、乳酸、富马酸等。优选地,缓冲剂或缓冲体系选自NaOH、柠檬酸、磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。

[0130] 在一个实施方案中,缓冲剂被选择为将S-盐酸氯胺酮药物组合物(例如,本文所述的水性制剂)的pH调整至约pH 3.5至约pH 6.5范围内的pH,或其中的任何量或范围。优选地,缓冲剂被选择为将S-盐酸氯胺酮组合物的pH调整至大约在约pH 4.0至约pH 5.5的范围内,或其中的任何量或范围,更优选地在约pH 4.5至约pH 5.0的范围内,或其中的任何量或范围。

[0131] 优选地,分别优选地为NaOH的缓冲剂和缓冲体系的浓度被调整用于提供足够的缓冲能力。

[0132] 在一个实施方案中,本公开涉及一种药物组合物,该药物组合物包含S-盐酸氯胺酮、水和缓冲剂或缓冲体系,优选地NaOH;其中该缓冲剂或缓冲体系以足以产生pH在约pH 4.0至约pH 6.0范围内或其中的任何量或范围的制剂的量存在。

[0133] 任选地,药物组合物可含有防腐剂。如本文所用,除非另外指明,否则术语“抗菌防腐剂”和“防腐剂”优选地是指通常添加到药物组合物中以保护其免受微生物降解或微生物生长的任何物质。就这一点而言,微生物生长通常起着至关重要的作用,即防腐剂用于避免微生物污染的主要目的。作为另一方面,可能还期望避免微生物在活性成分和赋形剂中的任何作用,即,避免微生物降解。

[0134] 防腐剂的代表性示例包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、苯甲酸钠、苄醇、溴硝丙二醇、溴棕三甲铵、氯化十六烷基吡啶、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲苯酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇、丙酸钠、硫柳汞、对

羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸异丁酯、对羟基苯甲酸苄酯、山梨酸和山梨酸钾。

[0135] 当S-盐酸氯胺酮的含量足够高以使得由于其防腐特性,所需保质期或使用稳定性可通过药物本身的存在而实现时,用于本文的药物组合物中完全不存在防腐剂是优选的。优选地,在这些情况下,S-盐酸氯胺酮的浓度为至少120mg/mL当量,优选地在约120mg/mL当量至约175mg/mL当量的范围内,或者为其中的任何量或范围,更优选地为在约125mg/mL当量至约150mg/mL当量范围内的量,或者为其中的任何量或范围,例如为约126mg/mL当量,或约140mg/mL当量。

[0136] 如本文所用,术语“渗透剂”、“渗透促进剂”和“浸透剂”是指增加或促进药物组合物的活性成分(例如,S-盐酸氯胺酮)的吸收率和/或生物利用率的任何物质。优选地,渗透剂增加或促进药物组合物的活性成分(例如,S-盐酸氯胺酮)的吸收率和/或生物利用率,随后是鼻腔施用(即,增加或促进活性成分透过粘膜的吸收率和/或生物利用率)。

[0137] 合适的示例包括但不限于十四烷基麦芽糖苷、甘胆酸钠、牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)、卵磷脂等;和脱乙酰壳多糖(以及盐),以及表面活性成分,诸如苯扎氯铵、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、聚山梨醇酯、月桂基聚氧乙烯醚-9、oxtoxynol、脱氧胆酸钠、聚精氨酸等。优选地,渗透剂为牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)。

[0138] 渗透剂可经由任何机制工作,包括例如通过增加膜流动性,在上皮细胞中形成瞬时亲水性孔,减小粘液层的粘度或开放紧密连接。一些渗透剂(例如,胆汁盐和梭链孢酸衍生物)还可抑制膜中的酶活性,从而改善活性成分的生物利用率。

[0139] 优选地,渗透剂被选择为满足以下一般要求中的一个或多个,更优选地为全部:

[0140] (a) 其在增加活性成分的吸收率(优选地为鼻腔吸收)方面是有效的,优选地采用暂时和/或可逆的方式;

[0141] (b) 其为药理学惰性的;

[0142] (c) 其为非过敏性、无毒性、非刺激性的;

[0143] (d) 其为高度有效的(少量有效);

[0144] (e) 其可与药物组合物的其他组分相容;

[0145] (f) 其为无嗅、无色和/或无味的;

[0146] (g) 其为监管机构所接受的;并且

[0147] (h) 其为低成本的并且可以高纯度使用。

[0148] 在一个实施方案中,渗透剂被选择为增加渗透率(S-盐酸氯胺酮的吸收率和/或生物利用率),而不具有鼻腔刺激。在另一个实施方案中,渗透剂被选择为改善S-盐酸氯胺酮的吸收率和/或生物利用率;并且被进一步选择以增强均匀的给药疗效。

[0149] 在一个实施方案中,本公开涉及包含S-氯胺酮和水的药物组合物;其中该药物组合物不含有抗菌防腐剂;并且其中该药物组合物还包含渗透促进剂,优选地TUDCA。

[0150] 在另一个实施方案中,本公开涉及包含S-氯胺酮和水的药物组合物;其中该药物组合物不含有抗菌防腐剂;并且其中该药物组合物还包含牛磺熊去氧胆酸(TUDCA);其中该TUDCA以约1.0mg/mL至约25.0mg/mL范围内的浓度或其中的任何量或范围,优选地以约2.5mg/mL至约15mg/mL范围内的浓度或其中的任何量或范围,优选地以约5mg/mL至约10mg/mL范围内的浓度或其中的任何量或范围存在。在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合

物,其中TUDCA以约5mg/mL的浓度存在。在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其中TUDCA以约10mg/mL的浓度存在。

[0151] 用于本文的药物组合物还可包含一种或多种另外的赋形剂,例如,润湿剂、表面活性剂组分、增溶剂、增稠剂、着色剂、抗氧化剂组分等。

[0152] 合适的抗氧化剂组分(如果使用的话)的示例包括但不限于以下中的一种或多种:亚硫酸盐;抗坏血酸;抗坏血酸盐,诸如抗坏血酸钠、抗坏血酸钙或抗坏血酸钾;抗坏血酸棕榈酸酯;富马酸;乙二胺四乙酸(EDTA)或其钠盐或钙盐;生育酚;没食子酸酯,诸如没食子酸丙酯、没食子酸辛酯或没食子酸十二烷基酯;维生素E;以及它们的混合物。抗氧化剂组分向液体组合物提供长期稳定性。抗氧化剂组分的添加可有助于增强并确保组合物的稳定性,并且甚至在40℃下六个月后仍使组合物稳定。如果存在的话,抗氧化剂组分的合适量为组合物总重量的约0.01重量%至约3重量%,优选地约0.05重量%至约2重量%。

[0153] 增溶剂和乳化剂可包括在内,以有利于活性成分或通常不溶于液体载体中的其他赋形剂更均匀地分散。如果使用,合适的乳化剂的示例包括但不限于例如明胶、胆固醇、阿拉伯树胶、黄蓍胶、果胶、甲基纤维素、卡波姆以及它们的混合物。合适的增溶剂的示例包括聚乙二醇、甘油、D-甘露糖醇、海藻糖、苯甲酸苄酯、乙醇、三氨基甲烷、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠、水杨酸钠、醋酸钠以及它们的混合物。

[0154] 优选地,增溶剂包括甘油。增溶剂或乳化剂通常以足以在载体中溶解或分散活性成分(即,S-氯胺酮)的量存在。当增溶剂或乳化剂包括在内时,典型的量为组合物总重量的约1重量%至约80重量%,优选地为约20重量%至约65重量%,并且更优选地为约25重量%至约55重量%。

[0155] 如果使用,合适的等渗剂包括氯化钠、甘油、D-甘露糖醇、D-山梨糖醇、葡萄糖以及它们的混合物。当包括在内时,等渗剂的合适量通常为组合物总重量的约0.01重量%至约15重量%,更优选地为约0.3重量%至约4重量%,并且更优选地为约0.5重量%至约3重量%。

[0156] 可向药物组合物中添加混悬剂或增粘剂,以例如增加在鼻中的停留时间。合适的示例包括但不限于羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、卡波姆、果胶、藻酸钠、脱乙酰壳多糖盐、结冷胶、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶等。

[0157] 有利的是,艾司氯胺酮可以单次日剂量施用,或总的日剂量可以每日两次、三次或四次(优选地,每日两次)的分次剂量施用。通常,应使分次剂量在时间上更接近。在一些实施方案中,分次剂量在彼此的约20分钟内、约15分钟内、约10分钟内、约5分钟内、约4分钟内、约3分钟内、约2分钟内、约1分钟内或更短时间内施用。另外,在灵活的给药方案中,患者可每天给药、每周给药两次、每周给药一次、每隔一周给药一次或每月给药一次。例如,在第1天施用一种剂量的艾司氯胺酮并且在第2天施用另一种剂量的艾司氯胺酮,或者在第1天施用一种剂量的艾司氯胺酮并且在第3天施用另一种剂量的艾司氯胺酮,或者在第1天施用一种剂量的艾司氯胺酮并且在第4天施用另一种剂量的艾司氯胺酮,或者在第1天施用一种剂量的艾司氯胺酮并且在第5天施用另一种剂量的艾司氯胺酮。此外,艾司氯胺酮优选地经由局部使用合适的鼻内溶媒(诸如鼻腔喷雾泵)以鼻内形式施用。

[0158] 代表性的鼻腔喷雾装置公开于美国专利6,321,942中,该专利以引用方式并入本文。例如,用于以喷雾形式连续排放部分排放量的一次性雾化器可用于实施本文所公开的

方法。通常,此类装置允许在两个连续的冲程中将药物喷射到患者的两个鼻孔中。该装置可为即用型的,其中药物从介质容器中排出。该装置通常能够将第一排出冲程与第二排出冲程分开,以防止介质容器在单次运动中完全排空。该装置可采用双冲程一次性泵的形式,该泵在单次使用后就被丢弃,并且能够以高计量精度和可靠性进行单独的局部排放。

[0159] 在一个实施方案中,鼻腔喷雾装置是单次使用的装置,其以两次喷雾(每鼻孔一次喷雾)递送总共28mg的艾司氯胺酮。该装置可由患者在医护专业人员的监督下操作。关于剂量,一个装置可用于28mg剂量,两个装置可用于56mg剂量,或三个装置可用于84mg剂量。还优选的是在使用每个装置之间具有5分钟的间隔。如在实施例1中所述,时间0被定义为将第一鼻内喷雾从第一鼻内装置施用至一个鼻孔的时间。

[0160] 如本文所用,AD=抗抑郁药;ESK=艾司氯胺酮鼻腔喷雾;PHQ-9=患者依从性问卷;SDS=Sheehan残疾量表;CGI-S=临床总体印象-严重程度;MADRS=蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表;SD=标准偏差;C-SSRS=哥伦比亚自杀严重程度评定量表;MDD=重性抑郁障碍;MGH-ATRQ=马萨诸塞州总医院-抗抑郁治疗史问卷;TRD=难治性抑郁症;

[0161] 以下实施例是为了帮助理解本发明而示出的,并非旨在且不应该被解释为以任何方式限制实施例之后的权利要求书中所示出的本发明。

[0162] 实施例1

[0163] 这是一项开放标签的多中心长期研究,用于评估鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药在患有TRD的受试者中的疗效(ESKETINTRD3002/NCT02418585)。

[0164] 研究药物信息

[0165] 艾司氯胺酮以鼻腔喷雾泵中的盐酸艾司氯胺酮(16.14%重量/体积[w/v];等同于14%w/v的艾司氯胺酮碱)的透明无色鼻内溶液的形式提供。该溶液由在0.12mg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)和1.5mg/mL柠檬酸的pH为4.5的注射用水中配制的161.4mg/mL盐酸艾司氯胺酮(等同于140mg艾司氯胺酮碱)组成。其在鼻腔喷雾泵中提供,每100- μ L喷雾递送16.14mg盐酸艾司氯胺酮(14mg艾司氯胺酮碱)。每个单独的鼻腔喷雾泵(装置)总共含有28mg(即,2次喷雾)。

[0166] 安慰剂溶液以注射用水的透明无色鼻内溶液的形式提供,其中加入苦味剂(苯甲地那铵[Bitrex[®]],最终浓度为0.001mg/mL)以模拟含有活性药物的鼻内溶液的味道。安慰剂溶液在匹配的鼻腔喷雾泵装置中提供。加入苯扎氯铵作为防腐剂,浓度为0.3mg/mL。每个单独的鼻腔喷雾泵(装置)含有2次喷雾。

[0167] 鼻内研究药物

[0168] 表1描述了如何施用每个鼻内治疗疗程。

表 1: 双盲诱导期期间的鼻内治疗施用

鼻内治疗	鼻内装置施用时间		
	0 ^a	5 分钟	10 分钟
鼻内装置 ^b	第 1	第 2	第 3
安慰剂	向每个鼻孔喷洒 1 份安慰剂	向每个鼻孔喷洒 1 份安慰剂	向每个鼻孔喷洒 1 份安慰剂
艾司氯胺酮 56mg	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮	向每个鼻孔喷洒 1 份安慰剂
艾司氯胺酮 84mg	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮

^a时间 0 被定义为将第一鼻内喷雾从第一鼻内装置施用至一个鼻孔的时间。^b每个时间点使用一个装置。每个单独的鼻内装置含有 2 次喷雾。包含艾司氯胺酮的鼻内装置每次喷雾递送 14mg, 每个单独装置递送总共 28mg (即, 2 次喷雾)。

[0170] 在第1天,受试者随机施用鼻内艾司氯胺酮,开始剂量为56mg。在第4天,剂量增加至84mg或保持在56mg。在第8天,剂量增加至84mg (如果第4天剂量为56mg的话)、保持不变、或减少至56mg (如果第4天剂量为84mg的话)。在第11天,剂量增加至84mg (如果第8天剂量为56mg的话)、保持相同、或减少至56mg (如果第8天剂量为84mg的话)。在第15天,如果耐受性需要,允许剂量从84mg减少至56mg;在第15天不允许剂量增加。在第15天后,剂量保持稳定(未改变)。

[0171] 口服抗抑郁药物

[0172] 从商业库存中获得度洛西汀30mg、依他普仑10mg、舍曲林50mg和25mg以及文拉法辛75mg和37.5mg。

[0173] 治疗持续时间/试验持续时间

[0174] 每个受试者参与至多4个时期:至多4周的筛选期(仅直接进入受试者)、4周的开放标签诱导(IND)期(直接进入受试者和转移进入的无反应受试者)、48周开放标签优化/维持(OP/MA)期(来自当前研究的开放标签IND期的所有反应受试者,以及转移进入反应受试者),以及4周随访期。受试者参与ESKETINTRD3004研究的最大持续时间,对于直接进入受试者为60周;对于转移进入无反应受试者为56周,并且对于转移进入反应受试者为52周。对于750的样本量,估计至少有300名受试者接受鼻内艾司氯胺酮治疗6个月,并且至少有100名受试者接受鼻内艾司氯胺酮治疗12个月。此外,从3005研究登记了转移进入受试者,以使100名老年受试者服用艾司氯胺酮。试验设计参见图1。

[0175] 疗效的分析集

[0176] 疗效分析基于完整(IND)分析集和完整(OP/MA)分析集。完整(IND)分析集被定义为在开放标签IND期内接受至少1剂鼻内研究药物或1剂口服抗抑郁药的所有受试者(对于直接进入和转移进入的无反应受试者)。完整(OP/MA)分析被定义为在OP/MA期内接受至少1剂鼻内研究药物或1剂口服抗抑郁药的所有受试者。疗效变量包括MADRS,该MADRS由涵盖所有核心抑郁症状的10个项组成:每个项评分从0(症状不存在或正常)到6(症状的严重或持续存在)。通过对所有10个项的评分求和来计算总分(0至60)。更高的评分表示更严重的病症。

[0177] 受试者和治疗信息

[0178] 登记了802名DSM-5《精神疾病诊断与统计手册》(Diagnostic and Statistical

Manual of Mental Disorders), 第5版) 诊断为MDD的受试者。在802个登记的受试者中, 691个是直接进入的受试者并且111个是来自研究ESKETINTRD3005的转移进入的受试者。在完整(IND)分析集中, 来自TRD3005研究的779名直接进入或转移进入无反应受试者中, 580名(74.5%)完成了IND期。在进入OP/MA期的603名受试者中, 150名(24.9%)完成了OP/MA期。总共357名受试者进入了随访期, 并且326名(91.3%)完成了随访期。

[0179] 在802名登记的受试者中, 一名受试者不接受鼻内研究药物但接受口服AD, 并且1名受试者接受鼻内研究药物但不接受口服AD。将这些受试者包括在所有登记的分析集中。参见表2和表3。

表 2: 从研究 ESKETINTRD3005 (按反应者状态) 进入的受试者和直接进入受试者 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集) 的数量	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
研究中的直接进入受试者	
ESKETINTRD3004	691 (86.2%)
来自研究	
ESKETINTRD3005:	111 (13.8%)
无反应受试者	88 (11.0%)
[0180] 鼻内 Esk 28mg+口服 AD	3 (0.4%)
鼻内 Esk 56mg+口服 AD	9 (1.1%)
鼻内 Esk 84mg+口服 AD	28 (3.5%)
口服 AD+安慰剂	48 (6.0%)
反应受试者	23 (2.9%)
鼻内 Esk 28mg+口服 AD	1 (0.1%)
鼻内 Esk 56mg+口服 AD	5 (0.6%)
鼻内 Esk 84mg+口服 AD	9 (1.1%)
口服 AD+安慰剂	8 (1.0%)
TRD3005 研究中的最终剂量被提供用于转移进入受试者。	

表 3: 每个分析集中的受试者数量 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
诱导期	
[0181] 完整 (IND)	779 (97.1%)
优化期/维持期	
完整 (OP/MA)	603 (75.2%)
随访期	
随访	357 4.5%)

[0182] 受试者在头2周接受灵活剂量的鼻内ESK, 随后接受固定剂量 (仅在老年受试者中为28mg, 在所有年龄组中为56mg或84mg)+新开始的口服抗抑郁药 (舍曲林、艾司西酞普兰、文拉法辛XR或氟西汀)。艾司氯胺酮在IND期期间每周给药两次。在OP/MA期中, 第5周至第8周每周施用一次。在OP/MA期的第9周至第52周, 艾司氯胺酮基于MADRS评分每周或每隔一周给药一次, 目的是达到维持缓解的最低频率。从第8周开始, 可以从每隔4周切换到每隔一周治疗一次 (如果MADRS总分 ≤ 12) 或切换回每周治疗一次 (如果MADRS总分 > 12)。从第15天 (患者 < 65 岁) 或第18天 (患者 ≥ 65 岁), 艾司氯胺酮鼻腔喷雾的剂量保持相同。在最初的剂量上

调期后,口服抗抑郁药的剂量保持不变。两种药物都允许基于耐受性减少剂量。所有登记的分析集的基线精神病史示于表4中。

[0183]

表 4: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
诊断为患有 MDD 的年龄 (岁)	
N	802
平均值 (SD)	35.7 (13.75)
中值	35.0
范围	(8;72)
基线 MADRS 总分	
N	802
平均值 (SD)	31.4 (5.39)
中值	31.0
范围	(19;49)
基线 CGI-S	

[0184]

表 4: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
N	802
平均值 (SD)	4.8 (0.77)
中值	5.0
范围	(1;7)
基线 CGI-S 类别, n (%)	
N	802
正常, 完全没有病	1 (0.1%)
边缘性精神病	3 (0.4%)
轻度患病	18 (2.2%)
中度患病	235 (29.3%)
显著患病	409 (51.0%)
严重患病	130 (16.2%)
在病情最严重的患者中	6 (0.7%)
基线 PHQ-9 总分	
N	802
平均值 (SD)	17.3 (5.01)
中值	18.0
范围	(0;27)
终生筛选 C-SSRS ^a , n (%)	
N	800
无事件	474 (59.3%)
自杀意念	203 (25.4%)
自杀行为	123 (15.4%)
在过去 6 个月或 12 个月筛选 C-SSRS ^a , n (%)	
N	800
无事件	583 (72.9%)
自杀意念 (过去 6 个月)	215 (26.9%)
自杀行为 (过去 12 个月)	2 (0.3%)
当前发作的持续时间 (周)	
N	802
平均值 (SD)	160.5 (261.80)
中值	66.5
范围	(6;2184)
先前抗抑郁药物的数量 ^{b,c} , n (%)	
N	802
1	17 (2.1%)
2	465 (58.0%)
3	187 (23.3%)
4	84 (10.5%)
5	23 (2.9%)

表 4: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
6	17 (2.1%)
7	4 (0.5%)
8	5 (0.6%)
抑郁症家族史, n (%)	
N	802
是	346 (43.1%)
否	456 (56.9%)
焦虑障碍家族史, n (%)	
N	802
是	61 (7.6%)
否	741 (92.4%)
双相性精神障碍家族史, n (%)	
N	802
是	35 (4.4%)
否	767 (95.6%)
精神分裂症家族史, n (%)	
N	802
是	38 (4.7%)
否	764 (95.3%)
酒精滥用家族史, n (%)	
N	802
是	61 (7.6%)
否	741 (92.4%)
物质滥用家族史, n (%)	
N	802
是	24 (3.0%)
否	778 (97.0%)
先前 AD 受试者中无反应的数量	1 = 2.1% ^d 3 = 23.3% 2 = 58.0% ≥ 4 = 16.6%
基线 (IND) 是直接进入和转移进入非反应受试者的诱导期开始日之前或开始日的最后观察, 并且是来自转移进入反应受试者的研究 3005 的基线 (IND)。^aC-SSRS 类别: 无事件=0; 自杀意念=1, 2, 3, 4, 5; 自杀行为=6, 7, 8, 9, 10。^b在第一次筛选访视时从 MGH-ATRQ 获得的当前发作期间服用至少 6 周的无反应抗抑郁药物的数量 (对于直接进入受试者, 定义为≤25%的改善或 26%-<50%的改善, 并且对于转移进入受试者, 定义为≤25%的改善)。^c直接进入受试者必须在抑郁症的当前发作中≥2 次口服抗抑郁药治疗, 并且转移进入受试者必须在当前发作中≥1 次口服抗抑郁药治疗。^d来自 3005 的受试者, 其对 1 AD 无反应并且在 3005 研究的筛选期间显示出对第 2 次 AD 的预期无反应。	

[0186] 暴露程度 IND 期期间鼻内研究药物的剂量数汇总于表 5 中。

[0187]

表 5: 鼻内研究药物的给药天数; 诱导期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (IND) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=779)
给药天数	
1	29 (3.7%)
2	24 (3.1%)
3	12 (1.5%)
4	11 (1.4%)
5	6 (0.8%)
6	22 (2.8%)
7	52 (6.7%)
8	622 (79.8%)

[0188] IND期期间鼻内研究药物的平均、模式和最终剂量的总结汇总于表6中。在IND期的第25天, 28/675 (4.1%) 的受试者接受28mg剂量的艾司氯胺酮, 298/675 (44.1%) 的受试者接受56mg剂量的艾司氯胺酮, 并且349/675 (51.7%) 的受试者接受84mg剂量的艾司氯胺酮。

[0189]

表 6: 鼻内研究药物的平均、模式和最终日剂量; 诱导期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (IND) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=779)
平均日剂量 (mg)	
N	778
平均值 (SD)	64.4 (13.15)
中值	63.0
范围	(28;81)
模式日剂量 (mg)	
N	741
平均值 (SD)	68.5 (16.51)
中值	56.0
范围	(28;84)
最终日剂量 (mg)	
N	778
平均值 (SD)	68.2 (16.61)
中值	56.0
范围	(28; 84)

[0190]

表 6: 鼻内研究药物的平均、模式和最终日剂量; 诱导期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (IND) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=779)
平均、模式和最终日剂量的计算排除施用鼻内研究药物以外的天数。最终剂量是在诱导期期间接收的最后一个非零剂量。	

[0191] 在合并的IND期和OP/MA期期间暴露于鼻内研究药物的程度汇总于表7中。

表 7: 暴露于鼻内研究药物的程度; 诱导期和优化期/维持期 (研究
ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD	
	总持续时间 (N=802)	累积分布 (N=802)
持续时间, 周		
N	801	801
类别, n (%)		
≤4 周 (≤28 天)	202 (25.2%)	202 (25.2%)
第 4-8 周 (第 29-56 天)	35 (4.4%)	237 (29.6%)
第 8-12 周 (第 57-84 天)	23 (2.9%)	260 (32.4%)
第 12-16 周 (第 85-112 天)	48 (6.0%)	308 (38.4%)
第 16-20 周 (第 113-140 天)	52 (6.5%)	360 (44.9%)
第 20-24 周 (第 141-168 天)	50 (6.2%)	410 (51.1%)
第 24-28 周 (第 169-196 天)	52 (6.5%)	462 (57.6%)
第 28-32 周 (第 197-224 天)	34 (4.2%)	496 (61.8%)
第 32-36 周 (第 225-252 天)	30 (3.7%)	526 (65.6%)
第 36-40 周 (第 253-280 天)	32 (4.0%)	558 (69.6%)
第 40-44 周 (第 281-308 天)	45 (5.6%)	603 (75.2%)
第 44-48 周 (第 309-336 天)	35 (4.4%)	638 (79.6%)
第 48-52 周 (第 337-364 天)	155 (19.4%)	793 (98.9%)
>第 52 周 (>第 364 天)	8 (1.0%)	801 (99.9%)
平均值 (SD)	24.9 (18.54)	
中值	22.9	
范围	(0;56)	
暴露的持续时间被定义为暴露于鼻内研究药物的第一次暴露的日期与最后一次暴露的日期之间的持续时间。它包括受试者实际上没有服用鼻内研究药物的天数。		

[0193] 暴露于艾司氯胺酮6个月和12个月的受试者的频率示于表8中。

表 8: 暴露于鼻内研究药物 6 个月和 12 个月的受试者的频率分布 (研究
ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
暴露 6 个月的受试者	364 (45.4%)
暴露 12 个月的受试者	136 (17.0%)
6 个月被定义为≥180 天, 并且 12 个月被定义为≥350 天。	

[0195] OP/MA期间期间鼻内研究药物的平均、模式和最终剂量的总结汇总于表9中。

[0196]

表 9: 鼻内研究药物的平均、模式和最终日剂量; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)
平均日剂量 (mg)	
N	603
平均值 (SD)	68.8 (15.74)
中值	68.3
范围	(25;84)
模式日剂量 (mg)	
N	596
平均值 (SD)	69.1 (15.75)
中值	70.0
范围	(28;84)
最终日剂量 (mg)	
N	603
平均值 (SD)	69.0 (16.05)
中值	84.0
范围	(28;84)
平均、模式和最终日剂量的计算排除施用鼻内研究药物以外的天数。最终剂量是在优化期/维持期期间接收的最后一个非零剂量。	

[0197] 在OP/MA期的第48周, 7/143 (4.9%)、69/143 (48.3%)、1/143 (0.7%) 和66/143 (46.2%) 的受试者分别接受28mg剂量、56mg剂量、70mg剂量和84mg剂量的艾司氯胺酮。从第4周 (OP/MA) 开始, 可以固定的4周间隔调整鼻内治疗疗程频率 (如果适用)。在OP/MA期期间用鼻内艾司氯胺酮治疗的603名受试者中, 275名 (47.6%) 受试者在第4周 (OP/MA) 从每周给药一次切换到每隔一周给药一次。参见表10。

表 10: 在从该时期的第 4 周 (OP/MA) 开始随时间改变给药频率 (从每周一次到每隔一周一次或从每隔一周一次到每周一次) 的受试者频率; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)
第 4 周 (OP/MA)	
N	578
从每周一次到每隔一周一次	275 (47.6%)
从每隔一周一次到每周一次	0
没有切换	303 (52.4%)
第 8 周 (OP/MA)	
N	548
从每周一次到每隔一周一次	80 (14.6%)
从每隔一周一次到每周一次	65 (11.9%)
没有切换	403 (73.5%)
第 12 周 (OP/MA)	
N	502
从每周一次到每隔一周一次	76 (15.1%)
从每隔一周一次到每周一次	52 (10.4%)
没有切换	374 (74.5%)
第 16 周 (OP/MA)	
N	463
从每周一次到每隔一周一次	58 (12.5%)
从每隔一周一次到每周一次	43 (9.3%)
没有切换	362 (78.2%)
第 20 周 (OP/MA)	
N	405
从每周一次到每隔一周一次	34 (8.4%)
从每隔一周一次到每周一次	29 (7.2%)
没有切换	342 (84.4%)
第 24 周 (OP/MA)	
N	357
从每周一次到每隔一周一次	23 (6.4%)
从每隔一周一次到每周一次	42 (11.8%)
没有切换	292 (81.8%)
第 28 周 (OP/MA)	
N	309
从每周一次到每隔一周一次	28 (9.1%)
从每隔一周一次到每周一次	22 (7.1%)

[0198]

表 10: 在从该时期的第 4 周 (OP/MA) 开始随时间改变给药频率 (从每周一次到每隔一周一次或从每隔一周一次到每周一次) 的受试者频率; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)
没有切换	259 (83.8%)
第 32 周 (OP/MA)	
N	287
从每周一次到每隔一周一次	30 (10.5%)
从每隔一周一次到每周一次	21 (7.3%)
没有切换	236 (82.2%)
第 36 周 (OP/MA)	
N	254
从每周一次到每隔一周一次	13 (5.1%)
从每隔一周一次到每周一次	17 (6.7%)
没有切换	224 (88.2%)
第 40 周 (OP/MA)	
N	211
从每周一次到每隔一周一次	13 (6.2%)
从每隔一周一次到每周一次	14 (6.6%)
没有切换	184 (87.2%)
第 44 周 (OP/MA)	
N	173
从每周一次到每隔一周一次	9 (5.2%)
从每隔一周一次到每周一次	6 (3.5%)
没有切换	158 (91.3%)

[0199]

[0200] 表11显示了OP/MA期期间的给药方案改变。

表 11: 给药方案改变; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)
每个受试者的给药方案改变总数	
N	603
0	145 (24.0%)
1	230 (38.1%)
2	85 (14.1%)
3	70 (11.6%)
4	35 (5.8%)
5	28 (4.6%)
6	10 (1.7%) ^a
给药方案	

[0201]

[0202]

N	603
整个 OP/MA 期内的每周剂量	145 (24.0%)
仅一次从每周一次到每隔一周一次的改变	230 (38.1%)
从每周一次到每隔一周一次来回改变	228 (37.8%)
分母是给药≥4 周 (OP/MA) 的受试者数量 方案: 每周给药艾司氯胺酮或每隔一周给药艾司氯胺酮。 改变次数: 0=在整个 OP/MA 期内每周一次给药; 1=从每周一次到每隔一周一次 (EOW) 的 1 次改变; 2=从 EOW 回到每周一次的改变; 3=从每周一次到 EOW 的 2 次改变, 保持在 EOW; 4=从每周一次到 EOW 的 2 次改变, 然后回到每周一次; 5=从每周一次到 EOW 的 3 次改变, 保持在 EOW; 6=从每周一次到 EOW 的 3 次改变, 然后回到每周一次。 ^a 大约 22%回到每周一次 (原有总共 46%为每周一次), 大约 16%回到每隔一周一次 (原有总共 54%为每隔一周一次)。	

[0203] 疗效分析

[0204] 对 IND 期和 OP/MA 期的完整分析集进行疗效分析, 其包括在相应时期内接受至少 1 剂鼻内研究药物或 1 剂口服抗抑郁研究药物的所有登记的受试者。

[0205] 蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表 (MADRS)

[0206] 对于艾司氯胺酮+口服 AD, MADRS 总分从基线 (IND) 到终点 (IND) 的平均值变化 (SD) 为 -16.4 (8.76)。对于艾司氯胺酮+口服 AD, MADRS 总分从基线 (OP/MA) 到终点 (OP/MA) 的平均值变化 (SD) 为 0.3 (8.12)。参见图 2。

[0207] IND 期和 OP/MA 期的反应率 (MADRS 总分自基线 (IND) 改善 ≥ 50%) 和缓解率 (MADRS 总分 ≤ 12) 分别示于表 12 和表 13 中。

[0208] 在 IND 期的终点, 反应率为 78.4% 并且缓解率为 47.2%; 在进行到 OP/MA 期的反应者中, 76.5% 为反应者, 并且 58.2% 在终点处为缓解者。通过 SDS 测量的功能恢复后, 情绪改善后会有一定的滞后时间。在 IND 的终点, 通过 SDS 在 IND 期的终点时测量的缓解率 (21.1%, 观察到的病例)。在整个 OP/MA 期, 缓解率加倍 (第 4 周的 25.2% 至第 48 周的 51.1%, 观察到的病例)。参见图 3。

[0209]

表 12: 基于 MADRS 的反应率和缓解率; 诱导期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (IND) 分析集)		
	反应	缓解
	鼻内 Esk+口服 AD	鼻内 Esk+口服 AD
第 8 天	86/739 (11.6%)	54/739 (7.3%)
第 15 天	185/702 (26.4%)	115/702 (16.4%)
第 22 天	312/683 (45.7%)	199/683 (29.1%)
第 28 天	581/688 (84.4%)	349/688 (50.7%)
终点 (IND)	593/756 (78.4%)	357/756 (47.2%)
如果 MADRS 总分自基线 (IND) 的改善百分比为至少 50%, 则受试者被定义为在给定时间点的反应者。如果 MADRS 总分 ≤ 12, 则受试者在给定时间点处于缓解状态。		

表 13: 基于 MADRS 的反应率和缓解率; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)

	反应	缓解
	鼻内 Esk+口服 AD	鼻内 Esk+口服 AD
第 1 周	513/583 (88.0%)	325/583 (55.7%)
第 8 周	408/530 (77.0%)	277/530 (52.3%)
第 16 周	355/446 (79.6%)	273/446 (61.2%)
第 24 周	278/346 (80.3%)	203/346 (58.7%)
第 32 周	226/284 (79.6%)	178/284 (62.7%)
第 40 周	171/210 (81.4%)	127/210 (60.5%)
第 48 周	124/139 (89.2%)	95/139 (68.3%)
终点 (OP/MA)	461/603 (76.5%)	351/603 (58.2%)
如果 MADRS 总分自基线 (IND) 的改善百分比为至少 50%, 则受试者被定义为在给定时间点的反应者。如果 MADRS 总分 ≤ 12 , 则受试者在给定时间点处于缓解状态。		

[0210] 患者健康问卷 (PHQ-9) 总分

[0212] 对于艾司氯胺酮+口服AD, PHQ-9总分从基线 (IND) 到终点 (IND) 的平均值变化 (SD) 为-8.9 (6.67)。对于艾司氯胺酮+口服AD, PHQ-9总分从基线 (OP/MA) 到终点 (OP/MA) 的平均值变化 (SD) 为-0.2 (5.65)。参见图4。

[0213] 实施例2

[0214] 从患者和来自实施例1中描述的受试者的健康对照受试者以及从本文引用的其他临床试验获得静脉血样本。从静脉血样本制备血清或血浆。使用MSD Sector 6000利用试剂盒#K151STD和K151ALC (MesoScale Discovery, Rockville, MD) 在血清中进行人CRP和IL-6-R的测量。使用SIMOA HD-1分析仪利用试剂盒#143 (Quanterix, Lexington, MA) 在血清中对人肿瘤坏死因子 α 进行定量。所有测量均根据试剂盒制造商的推荐进行。

[0215] 如在以下生物标志物测定分析中所使用的, 治疗 (TRT) 是指用鼻内艾司氯胺酮加上任选地口服抗抑郁药的治疗, 并且安慰剂 (PBO) 是指用安慰剂加上任选地口服抗抑郁药的治疗。

[0216] 采用以下生物标志物特征标识:

[0217] 3MM: 具有阳性状态的炎性生物标志物特征标识, 该阳性状态由以下定义: CRP>3mg/L并且 (TNF α >4pg/mL或sIL6R>25ng/mL)。

[0218] 2MM: 具有阳性状态的炎性生物标志物特征标识, 该阳性状态由以下定义: CRP>3mg/L并且sIL6R>25ng/mL。

[0219] CRP: 具有阳性状态的炎性生物标志物特征标识, 该阳性状态由以下定义: CRP>3mg/L/。

[0220] 在辅助MDD的临床试验中测试了3MM特征标识, 包括难治性MDD (TRD) 和具有自杀意念的MDD (SUI)。在图5中示出了3MM在临床试验中的效果。显著性由艾司氯胺酮 (ESK) TRD试验驱动。艾司氯胺酮TRD对高炎症生物型表现出最强的效果 ((“CRP”>3mg/L并且 (TNF α >4pg/mL或sIL6R>25ng/mL))。在具有自杀意念 (SUI) 的艾司氯胺酮试验中, 基线处的3MM状态不能预测治疗效果。在艾司氯胺酮TRD试验中观察到名义上显著的差异 (事后推理, 对于多重测试没有校正) (参见图6)。颜色表示受试者的n个范围, 并且形状表示p值, 灰色阴影区域表示低于3分的MADRS变化。

[0221] 在整个艾司氯胺酮TRD试验中,在4项研究中有3项,生物标志物特征标识阳性受试者中的显著更大的治疗效果是明显的:3MM生物标志物特征标识阳性受试者(TE Sig^{Pos},图6的左图)在双盲治疗结束时比安慰剂改善了7.8MADRS分,与生物标志物特征标识阴性受试者(TE Sig^{Neg},图6的中图)相比,显著更大($p<0.01$)的治疗效果,生物标志物特征标识阴性受试者仅改善了2MADRS分,导致亚型之间的差异为5.8分(特征标识优势,图6的右图)。在TRD2003中,在生物标志物特征标识阳性的日本患者中也观察到MADRS改变11.69分的较大治疗效果(尽管n较小,图7A),相比之下,在生物标志物特征标识阴性的日本患者中观察到2.83分的变化(图7B)。

[0222] 如果通过去除TNF α 并仅考虑CRP和sIL6R来将3MM减少至2MM,则在试验中观察到相同的趋势。在下面的2MM分析和CRP分析中还包括临床试验CNT0136MDD2001、67953964MDD2001、42847922MDD2001和42847922MDD2002,其涉及Sirukumab(CNT0136MDD2001)、阿替卡普兰(67953964MDD2001)和seltorexant(42847922MDD2001和NCT03321526)的施用。在生物标志物特征标识阳性组(图8A和图8B的左图)中的总体效果是在使用2MM的所有试验中MADRS改善4.2分(图8A),对比使用3MM改善4.6分(图8B),相比之下,在生物标志物特征标识阴性组中使用2MM改善1.1分并且使用3MM改善1.0分(图8A和图8B的中图),导致使用2MM的特征标识优点为3分而使用3MM的特征标识优点为3.6分(图8A和图8B的右图)。因此,在模型中包括TNF α 优化了生物标志物特征标识效果并且还捕获了更多的n个患者。在图8A中,TRD2003和TRD2003是趋势而不是显著的,这是由于在每项研究中翻转一个个体的身份。

[0223] 当模型仅降低至CRP水平时,用3MM或2MM观察到的治疗效果更弱且更易变。在生物标志物特征标识阳性组(图9的左图)中的总体效果是在所有仅CRP的试验中MADRS改善3.5分(图9),对比使用3MM改善4.6分(图8B),相比之下,在生物标志物特征标识阴性组中仅使用CRP改善1.2分并且使用3MM改善1.0分(图9的中图),导致仅使用CRP的特征标识优点仅为2.3分而使用3MM的特征标识优点为3.6分(图9的右图)。因此,单一标记(CRP)不如使用标记的组合那么稳健。在图9中,TRD3002是趋势,这是由于20名受试者相对于3MM的成员差异。

[0224] 尽管上述说明通过提供的实施例进行说明来指出了本发明的原理,但应当理解,本发明的实践涵盖以下权利要求书及其等同形式的范围内的所有一般变型形式、改变形式和/或修改形式。

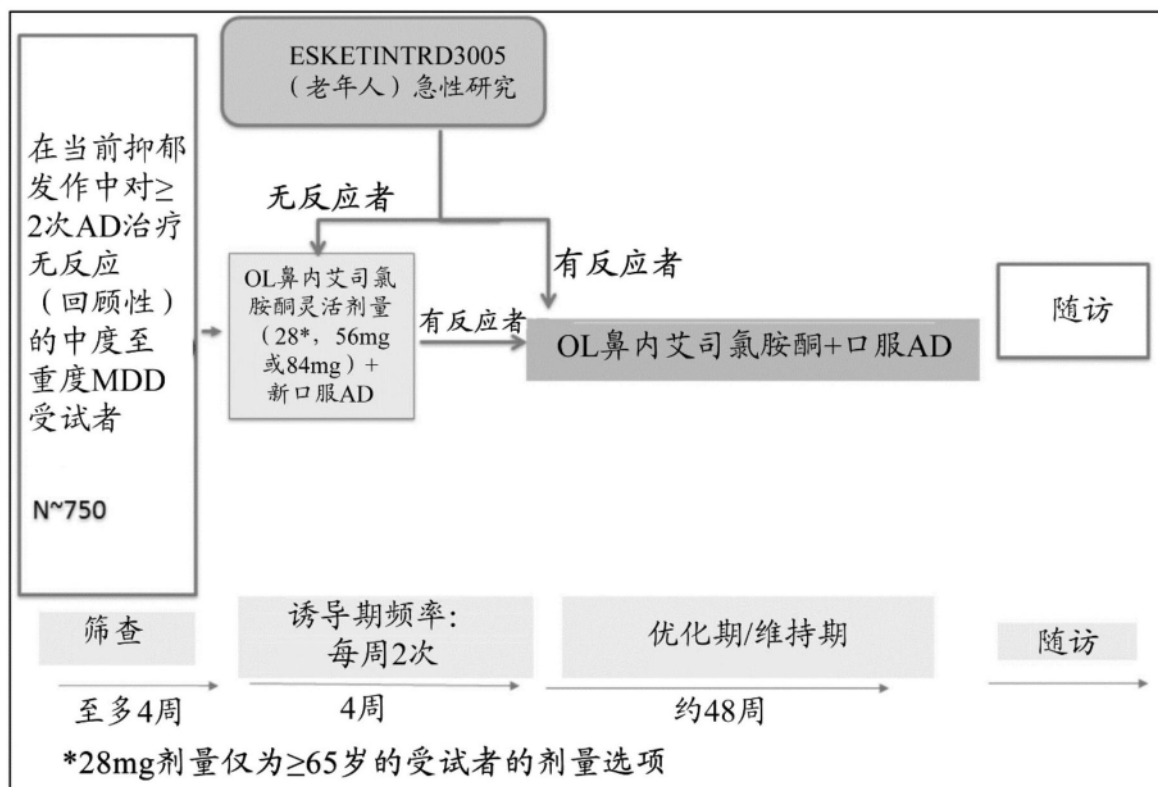


图1

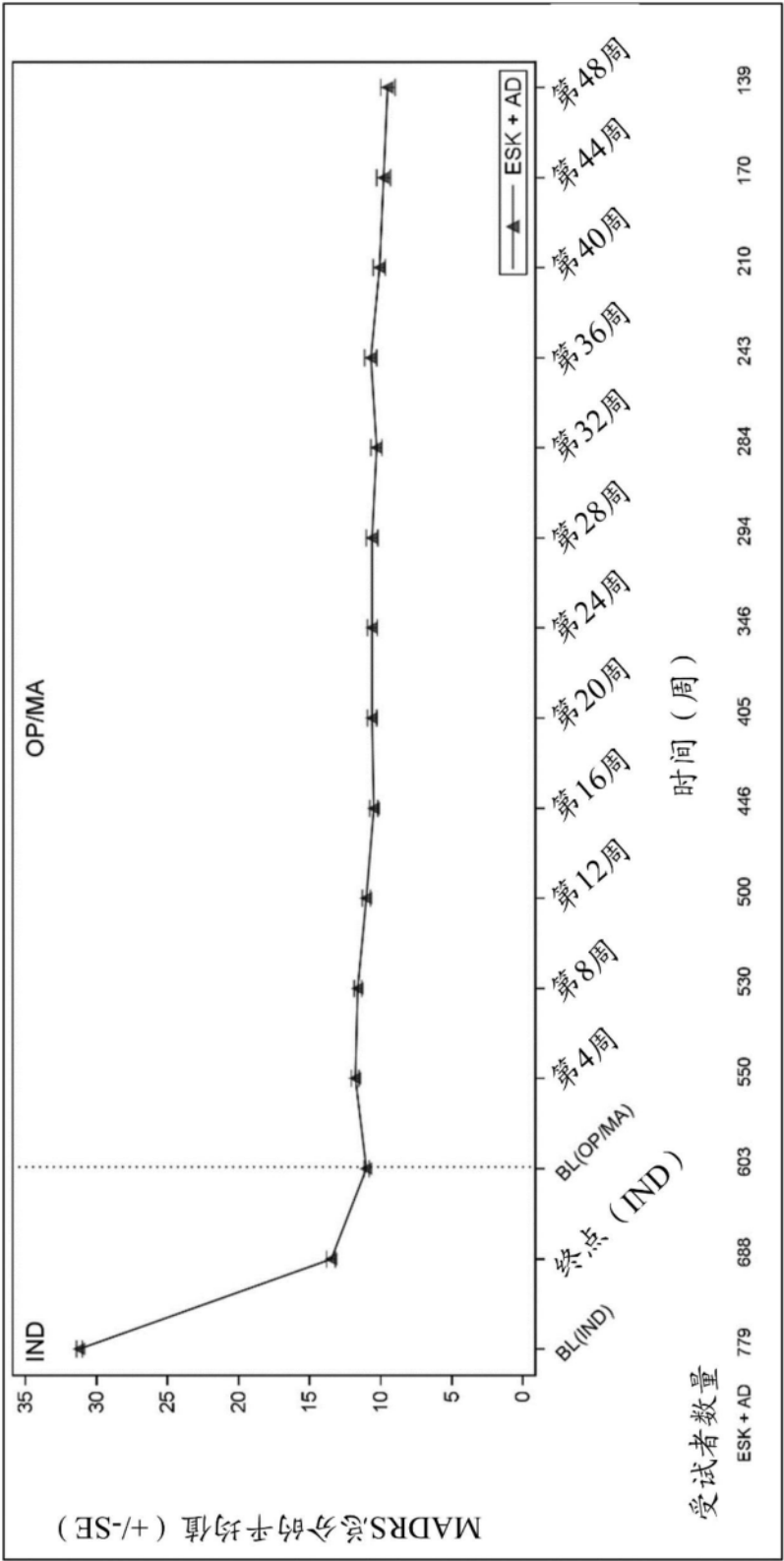


图2

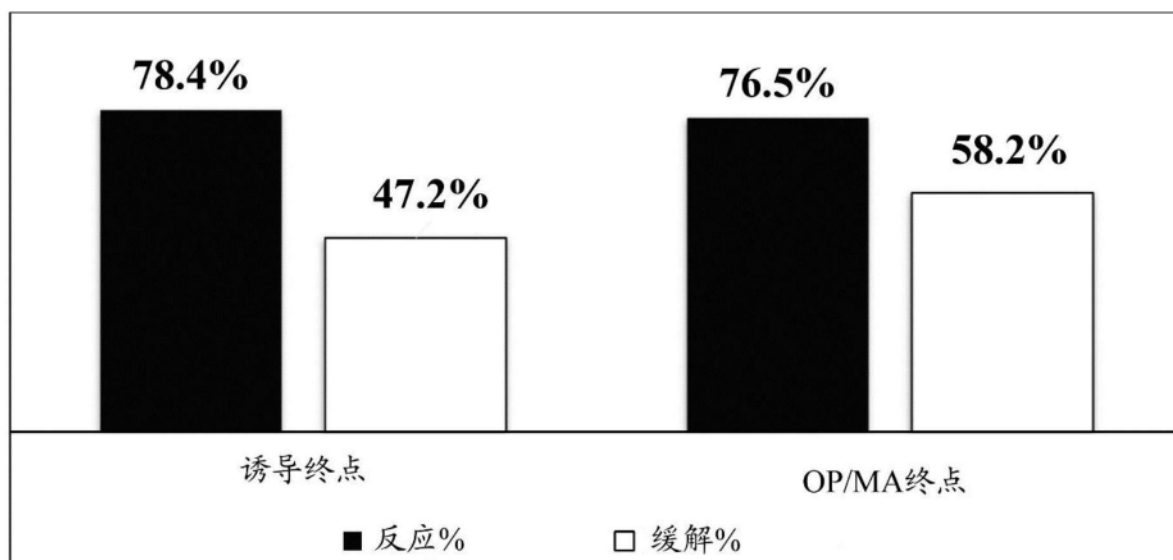


图3

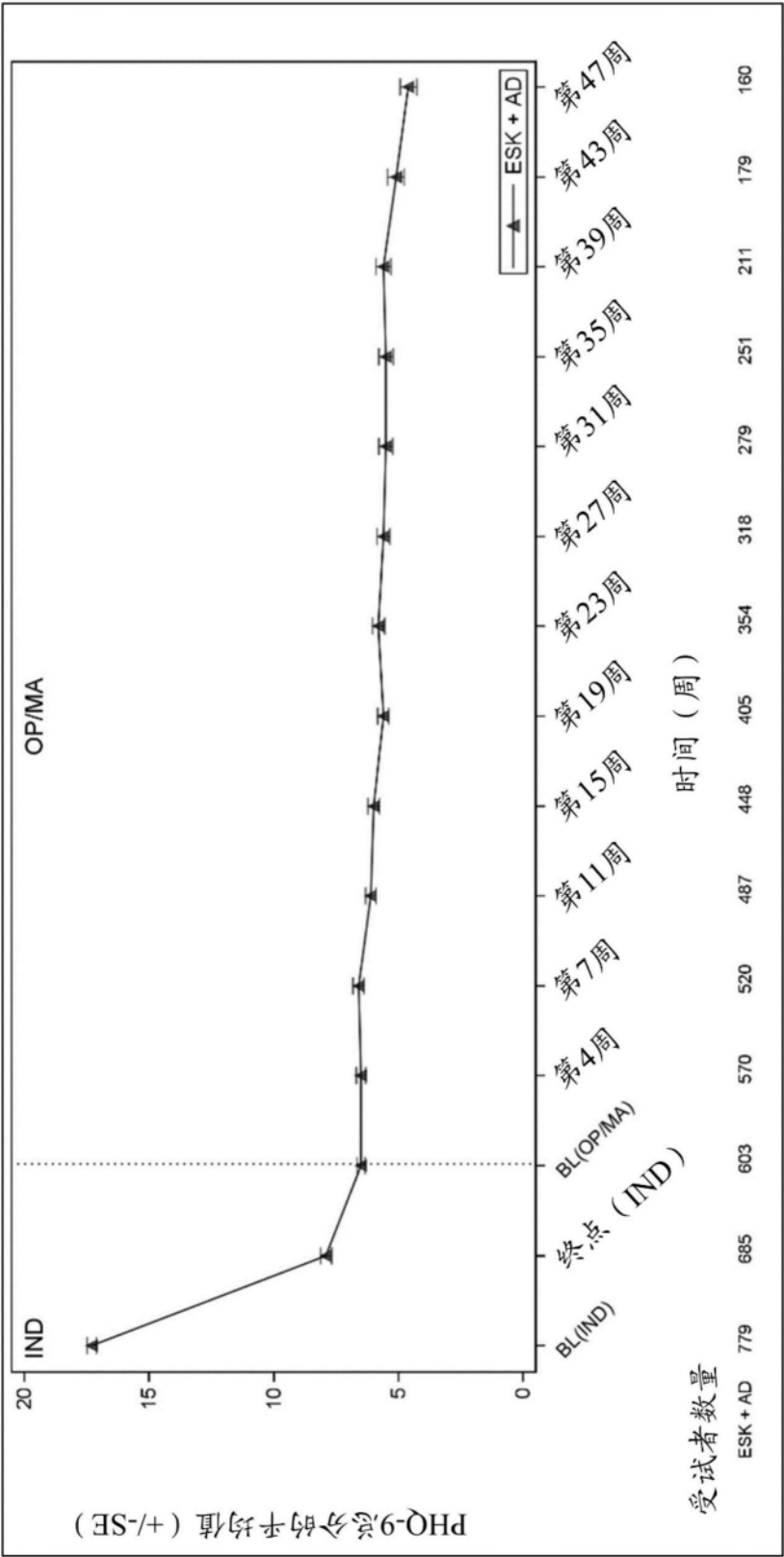


图4

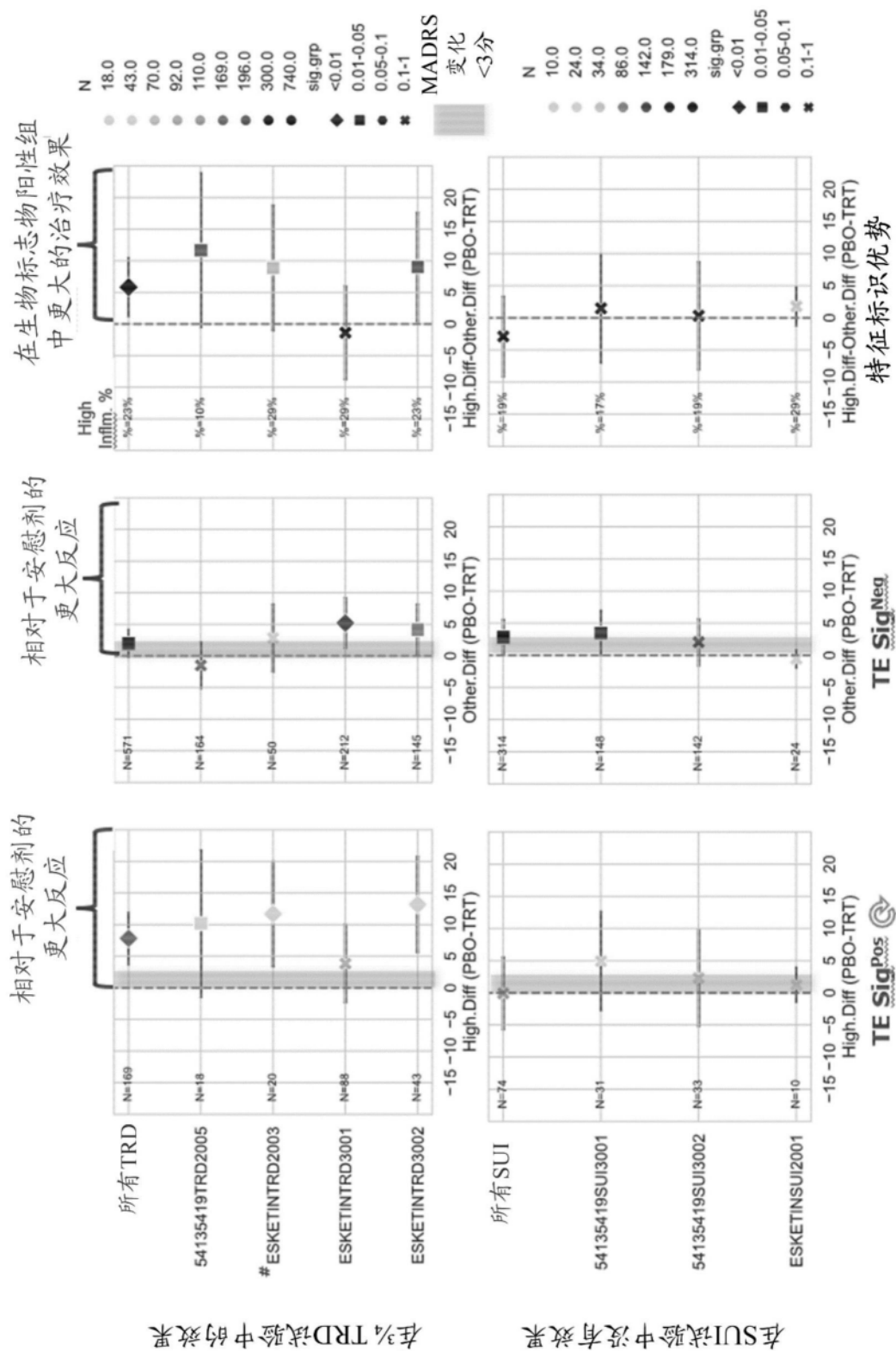


图5

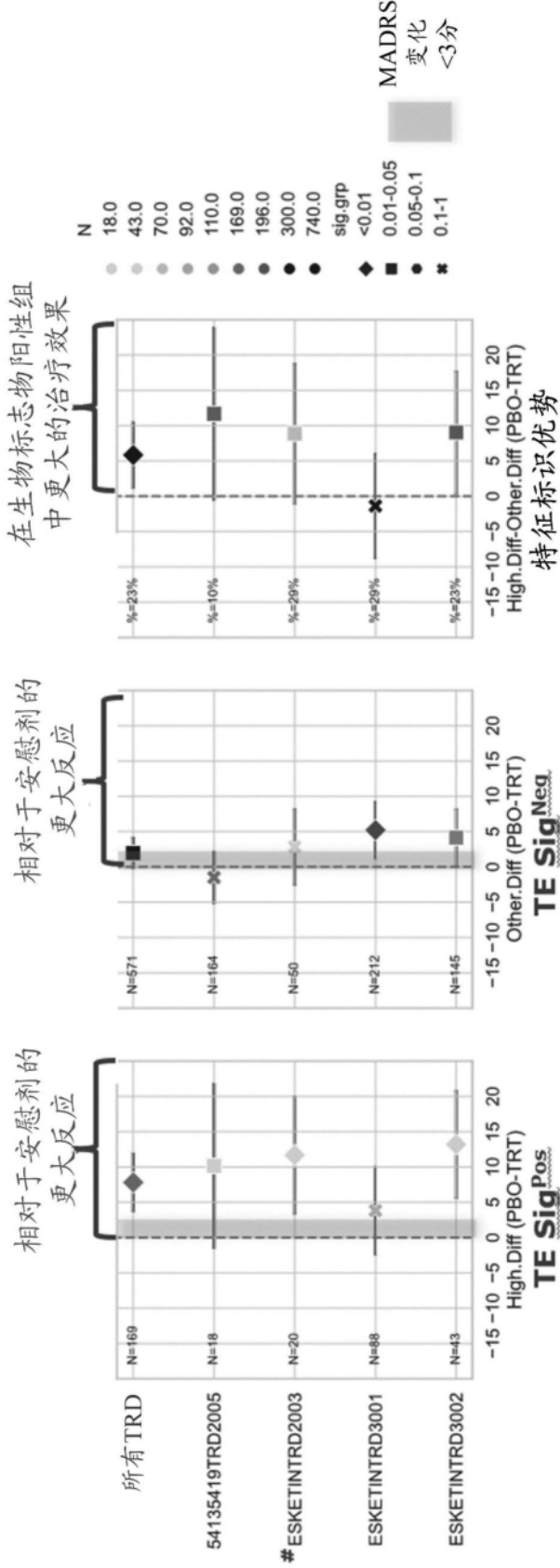


图6

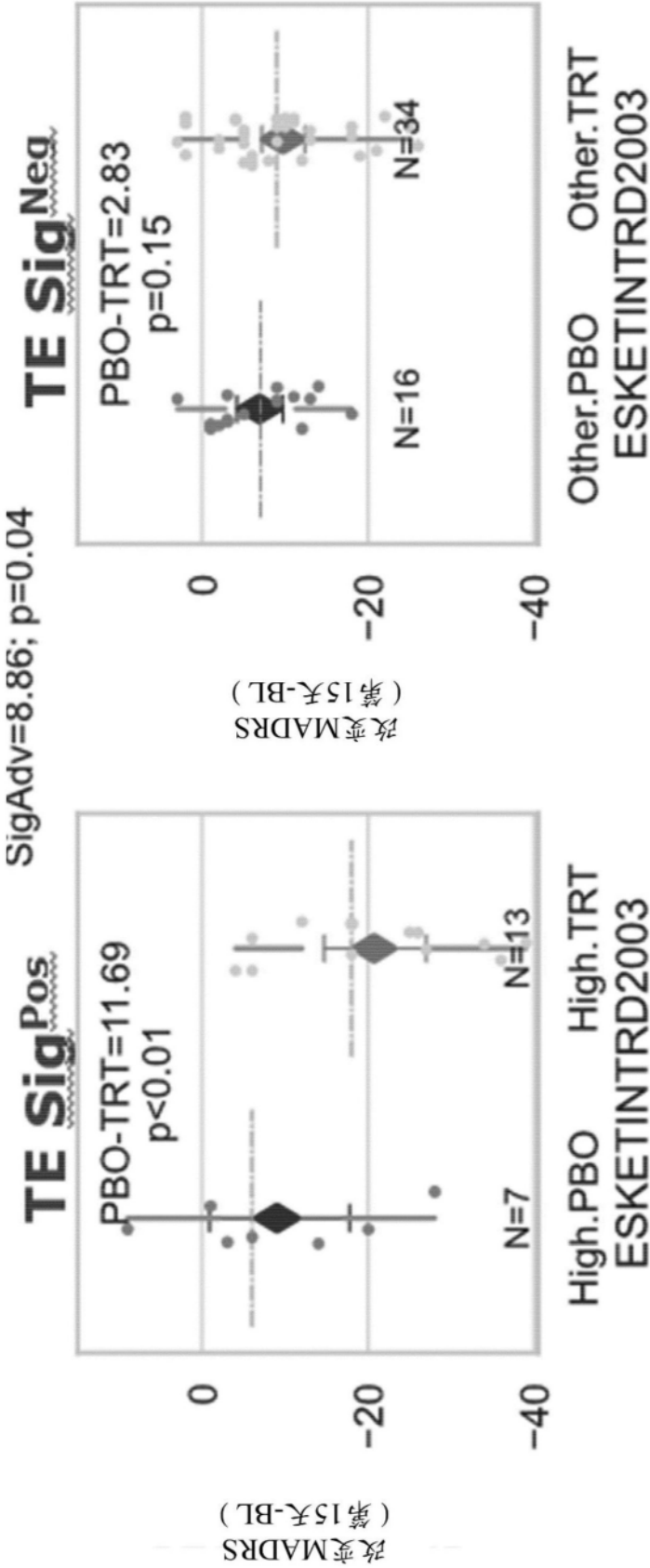


图 7A

图 7B

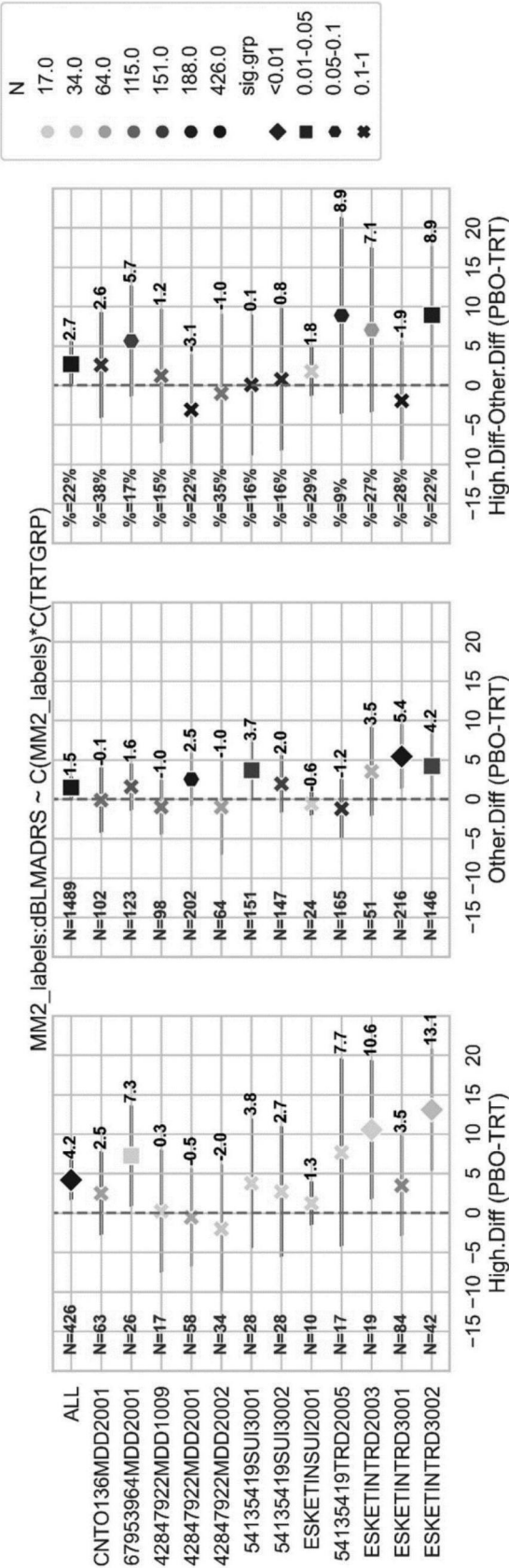


图8A

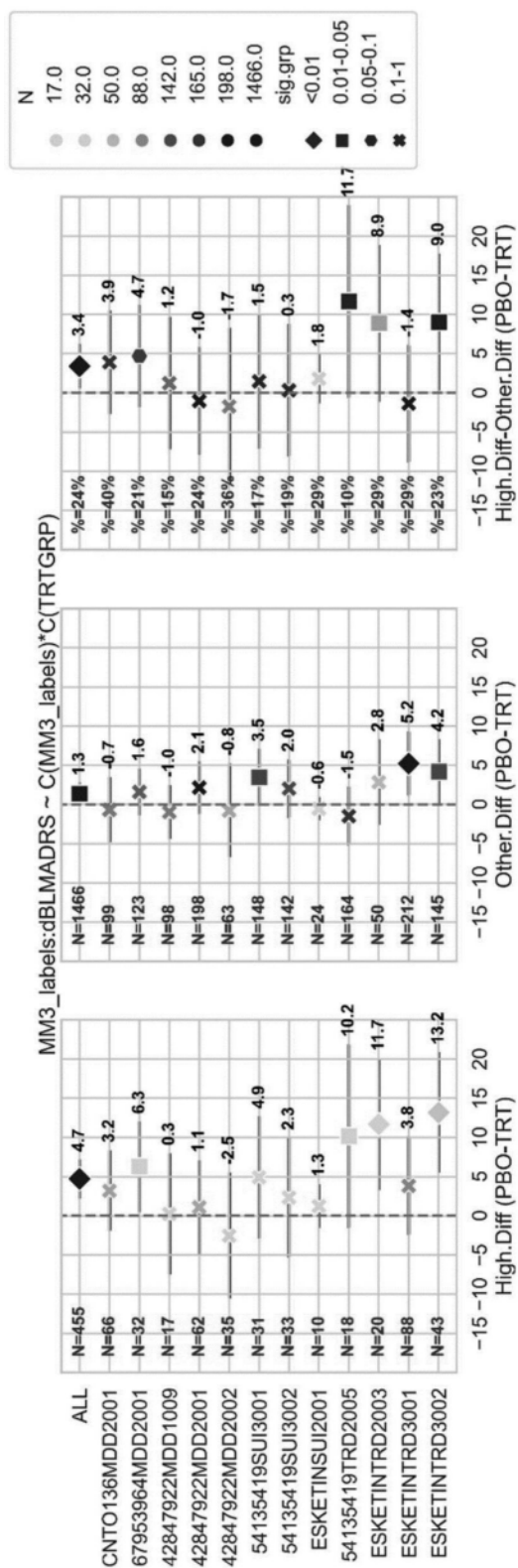


图8B

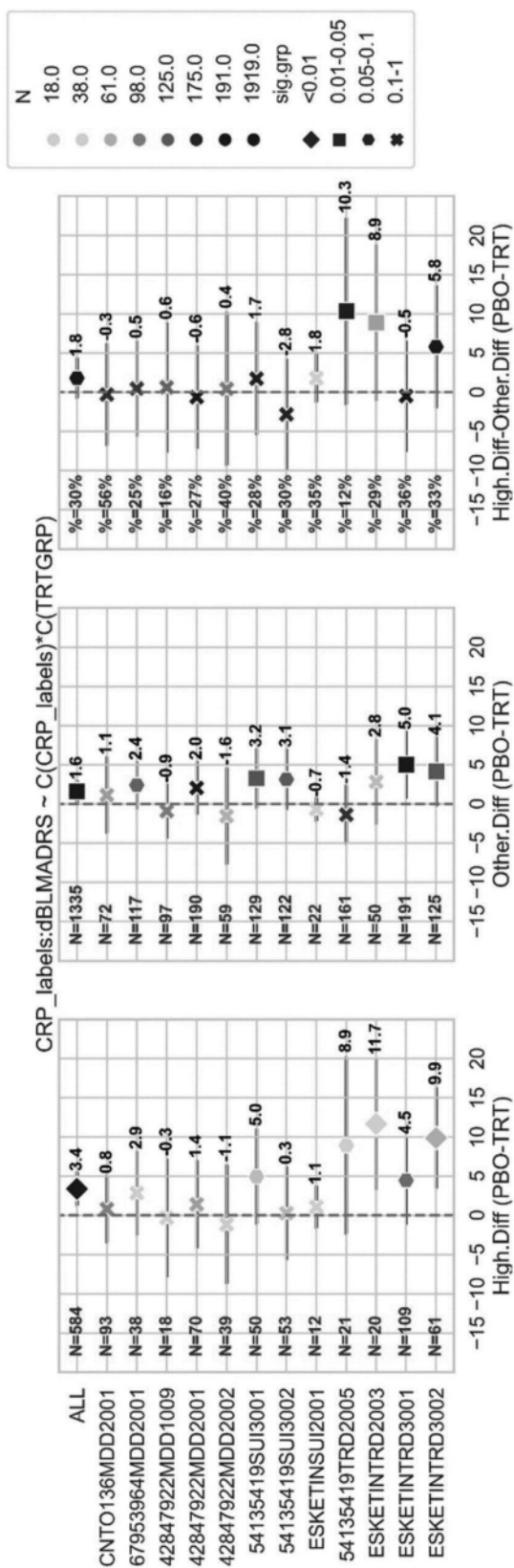


图9