



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118401239 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 26

(21) 申请号 202280070003.5

(22) 申请日 2022.10.18

(30) 优先权数据

63/256728 2021.10.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2022/060011 2022.10.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/067505 EN 2023.04.27

(71) 申请人 克力迈医药公司

地址 以色列特拉维夫

(72) 发明人 E·戈兰

(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 段菊兰 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

权利要求书1页 说明书18页 附图1页

(54) 发明名称

用于治疗抑郁症,包括难治性抑郁症的2-氟脱氯氯胺酮

(57) 摘要

描述了用于治疗难治性抑郁症的方法和组合物。更具体地,本发明表明,施用2-氟脱氯氯胺酮(2-FDCK)对治疗抑郁症,尤其是治疗难治性抑郁症有效。

1. 一种治疗抑郁症, 任选治疗顽固性或难治性抑郁症的方法, 所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的2-氟脱氯氯胺酮(2-FDCK)。

2. 权利要求1所述的方法, 其中所述2-FDCK以在约0.01mg/kg至约1.5mg/kg的范围内的量施用。

3. 权利要求2所述的方法, 其中所述2-FDCK以在约0.2mg/kg至约0.5mg/kg的范围内的量施用。

4. 权利要求1所述的方法, 其中所述2-FDCK以在约0.01mg至约1000mg的范围内的量施用。

5. 权利要求1所述的方法, 其中所述2-FDCK以在约1mg至约100mg的范围内的量施用。

6. 权利要求1所述的方法, 其中所述2-FDCK形成组合物的一部分, 所述组合物进一步包含至少一种药学上可接受载体。

7. 权利要求6所述的方法, 其中静脉内施用所述组合物。

8. 权利要求6所述的方法, 其中鼻内施用所述组合物。

9. 权利要求6所述的方法, 其中口服施用所述组合物。

10. 权利要求1所述的方法, 其中所述2-FDCK以单位剂型组合物施用。

11. 权利要求10所述的方法, 其中所述2-FDCK为1mg至1,000mg的单位剂型。

12. 权利要求1-11中任一项所述的方法, 其进一步包括施用至少一种抗抑郁剂。

13. 权利要求12所述的方法, 其中所述至少一种抗抑郁剂选自单胺氧化酶抑制剂、三环类、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; 去甲肾上腺素能试剂和特异性5-羟色胺能试剂和非典型抗抑郁剂。

14. 权利要求12所述的方法, 其中所述至少一种抗抑郁剂选自丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、三甲丙咪嗪、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、锂、米氮平、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、Kava-Kava、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和三碘甲状腺原氨酸。

15. 权利要求12所述的方法, 其中所述至少一种抗抑郁剂选自苯乙肼、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、三甲丙咪嗪、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、米氮平和安非他酮。

16. 权利要求1-15中任一项所述的方法, 其中所述2-FDCK是自施用的或在专业人员的指导下施用。

17. 一种用于权利要求1-16中任一项所述的方法中的药物组合物, 其包含2-FDCK、任选至少一种抗抑郁剂和至少一种药学上可接受的载体。

用于治疗抑郁症,包括难治性抑郁症的2-氟脱氯氯胺酮

对相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求在2021年10月18日提交且名称为“2-FLUORODESCHLOROKETAMINE FOR TREATMENT OF DEPRESSION, INCLUDING TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION”的美国临时专利申请第63/256,728号的优先权和权益,其全部内容通过引用并入本文。

发明领域

[0002] 本发明涉及用于治疗抑郁症的方法和组合物。更特别地,本发明涉及施用2-氟脱氯氯胺酮(2-FDCK)以治疗治疗顽固性(treatment-refractory)或难治性(treatment-resistant)抑郁症。

背景

[0003] 抑郁症或重度抑郁障碍(MDD)在所有医学障碍中的最具致残性的障碍之中,其具有约17%的终生患病率(Kessler等人,Arch Gen Psychiatry.62(6):593-602(2005))。它经常出现在生命早期,可以经过慢性病程,并且不利地影响其它医学疾病,如冠状动脉血管疾病、糖尿病和骨质疏松症的预后。

[0004] 抑郁症的特征在于抑郁情绪,以及对活动的兴趣或愉悦显著降低。其它症状包括显著的体重减轻或体重增加、食欲降低或增加、失眠或睡眠过度、精神运动激动或迟缓、疲劳或精力丧失、无价值感或过度或不适当的内疚、思考或专注的能力降低或犹豫不决、反复出现的死亡想法、自杀意念或自杀企图。还可存在各种躯体症状。尽管抑郁情绪是常见的,尤其是在生活中经历挫折后,但抑郁障碍仅在症状达到阈值并持续至少两周时才被诊断。抑郁症的严重程度可以从轻度到非常严重变化。它最常是发作性的,但可以是复发性的或慢性的。一些人仅具有单次发作,具有到病前功能的完全恢复。然而,最初遭受单次重度抑郁发作困扰的那些人中的超过百分之50最终发展了另一次重度抑郁发作。

[0005] 抑郁症在女性中比在男性中更常见。单相抑郁发作的时点患病率对男性估计为1.9%且对女性估计为3.2%,并且5.8%的男性和9.5%的女性将在12个月的时间中经历抑郁发作。这些患病率数字在人群中变化,并且在一些人群中可以更高。世界卫生组织的研究已报道了抑郁症是具有残疾生活的寿命年数(years of life lived with disability)的主要全球性成因,和残疾调整的寿命年数(disability-adjusted life-years)的第四主要成因。残疾调整的寿命年数是指个体健康寿命的减少,并且是将过早死亡考虑在内的量度(Murray等人,Lancet.349(9063):1436-1442(1997))。

[0006] 通过单胺氧化酶抑制剂和三环类抗抑郁剂的意外发现,抑郁症的治疗在约半个世纪前发生了革命性的变化。从那时起,具有更好副作用概况的许多较新药物的可得性已极大提高了我们安全地治疗显著百分比的患者的能力。然而,较新的药物主要是通过增加单胺的突触内水平而发挥其主要生化作用来仅增进或以其它方式加强现有药物的效果的药物。

[0007] 遗憾的是,目前用于治疗抑郁症的药物需要花费数周至数月来实现它们的完全效果,并且同时,患者继续遭受他们的症状的困扰并且继续处于自我伤害以及伤害他们的个

人和职业生活的风险中。实际上,传统抗抑郁剂的数周的开始起效的滞后期被认为是主要限制,其导致显著的发病率和自杀行为的高风险,尤其是在开始抗抑郁剂的前9天中(Jick等人,Jama.292(3):338-343(2004))。因此,具有在几小时或几天内快速开始起效的抗抑郁效果并且持续的药理学策略将对公共健康具有巨大影响。虽然患有重度抑郁症的患者响应于抗抑郁剂治疗,但他们中的一些人在用标准抗抑郁剂连续治疗两个疗程后未改善,并且被认为患有所谓的“难治性抑郁症”(TRD)。

[0008] TRD代表可能具有多重病因机制的异质状态。TRD患者表现出与治疗响应性MDD相同的症状、病程、病史和共存病况的多样性。然而,关于什么区分对治疗响应或不响应的患者知之甚少。患有TRD的个体与治疗响应性MDD的个体在病因学或病理生理学上不同的程度仍保持基本不清楚,尽管存在几篇早期生活应激的病史增加难治性的报道(Bernet等人,Depress Anxiety.9(4):169-74(1999);Nanni等人,Am JPsychiatry.169(2):141-51(2012);Williams等人,Transl Psychiatry.3;6():e799(2016)),并且所述患有TRD的个体表现出脑回路功能的差异(Dunlop等人,Am JPsychiatry.174(6):533-545(2017))。尽管如此,潜在机制是未知的。

[0009] 氯胺酮(相应的S-和R-对映异构体的外消旋混合物)是一种N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,在人中具有广泛效果,其包括镇痛、麻醉、致幻、分离效果(dissociative effects)、升高的血压和支气管扩张。氯胺酮主要用于诱导和维持全身麻醉。其它用途包括重症监护中的镇静、镇痛(特别是在急诊医学中)和支气管痉挛的治疗。氯胺酮还已经表明为在抑郁症的治疗中有效(特别是在尚未响应于其它抗抑郁剂治疗的那些人中)。在患有重度抑郁障碍的患者中,氯胺酮已经另外表明为产生快速抗抑郁效果,在两小时内起效。美国食品和药物管理局在2019年批准Spravato®(艾司氯胺酮,S-氯胺酮的命名,即氯胺酮的“S”对映异构体)鼻喷雾剂与口服抗抑郁剂联合用于治疗已经尝试过其它抗抑郁药物但尚未从它们中获益的成年人中的抑郁症(即TRD)。S-氯胺酮对映异构体对NMDA接受具有更高的效力或亲和力,并因此潜在地允许更低的剂量。然而,由于由Spravato®施用引起的镇静和分离所导致的严重不良结果的风险,以及药物的滥用和误用的可能性,因此其仅可在美国通过受限的分销系统依据Risk Evaluation and Mitigation Strategy(REMS)获得。Spravato®在认证的治疗中心中的医疗保健专业人员的监督下由患者自施用(self-administered)。

[0010] 仍然存在对提供用于抑郁症的有效治疗的需要,特别是在患有治疗顽固性或难治性抑郁症的患者中。

[0011] 本发明的发明人意想不到地发现,与S-氯胺酮相比,2-(2-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮(2-FDCK)意想不到地在治疗患有抑郁症的患者,尤其是患有TRD的患者中具有更平坦的剂量响应曲线,这导致了副作用的潜在减少。因此,用2-FDCK治疗抑郁症可允许患者自施用和最终允许该药物以与作为处方药的2-FDCK相比降低的成本OTC出售给患者的可能性。

公开概述

[0012] 本发明的一个方面提供用于治疗治疗顽固性或难治性抑郁症的方法,其包括向需要其的患者施用治疗有效量的2-(2-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮(2-FDCK)。

[0013] 在另一个方面中,本公开提供用于治疗治疗顽固性或难治性抑郁症的方法,其包

括向需要其的患者施用治疗有效量的2-FDCK和至少一种抗抑郁剂、与药学上可接受的载体的联合治疗。

[0014] 在一些实施方案中,2-FDCK以在约0.01mg/kg至约1.5mg/kg的范围内的量施用。在其它实施方案中,2-FDCK以在约0.2mg/kg至约0.5mg/kg的范围内的量施用。在又其它实施方案中,2-FDCK以在约0.01mg至约1000mg的范围内的量施用。在进一步的实施方案中,2-FDCK以在约1mg至约100mg的范围内的量施用。

[0015] 在一些实施方案中,2-FDCK形成组合物的一部分,所述组合物进一步包含至少一种药学上可接受载体。

[0016] 在一些实施方案中,静脉内施用所述组合物。在其它实施方案中,鼻内施用所述组合物。在其它实施方案中,口服施用所述组合物。

[0017] 在一些实施方案中,2-FDCK以单位剂型组合物施用。在一些实施方案中,2-FDCK为1mg至1,000mg的单位剂型。

[0018] 在一些实施方案中,该方法进一步包括施用至少一种抗抑郁剂。在某些实施方案中,所述至少一种抗抑郁剂选自单胺氧化酶抑制剂、三环类、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;去甲肾上腺素能试剂和特异性5-羟色胺能试剂以及非典型抗抑郁剂。在特定实施方案中,所述至少一种抗抑郁剂选自丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、三甲丙咪嗪、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(nefazadone)、文拉法辛、米那普仑、瑞波西汀、锂、米氮平、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、Kava-Kava、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和三碘甲状腺原氨酸。在更特别的实施方案中,所述至少一种抗抑郁剂选自苯乙肼、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、三甲丙咪嗪、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、米氮平和安非他酮。

[0019] 在一些实施方案中,自施用的或在专业人员的指导下施用2-FDCK。

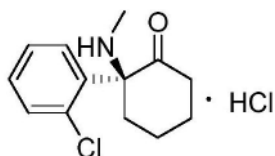
[0020] 在一些实施方案中提供用于治疗治疗顽固性或难治性抑郁症的药物组合物,其包含2-FDCK、任选至少一种抗抑郁剂和至少一种药学上可接受的载体。

详述

定义

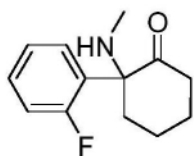
[0021] 除非另有说明,否则以下术语应理解为具有以下含义:

[0022] 如本文所用,术语“S-氯胺酮”、“盐酸S-氯胺酮”和“艾司氯胺酮”应是指氯胺酮的(S)-对映异构体,作为其相应的盐酸盐,即下式化合物



也称为盐酸(S)-2-(2-氯苯基)-2-(甲基氨基)环己酮。

[0023] 如本文所用,术语“2-FDCK”、“氟氯胺酮”和“2-氟脱氯氯胺酮”是氯胺酮的类似物,其中氯基团已被氟替代,即下式的化合物



也称为2-(2-氟苯基)-2-(甲基氨基)环己-1-酮。

[0024] 如本文所用,术语“抗抑郁剂”应是指可用于治疗抑郁症的任何药物试剂。合适的实例包括但不限于单胺氧化酶抑制剂,如苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺等;三环类,如丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、三甲丙咪嗪、氯米帕明、阿莫沙平等;四环类,如马普替林等;非环状化合物,如诺米芬辛等;三唑并吡啶,如曲唑酮等;5-羟色胺再摄取抑制剂,如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、西酞普兰(citolapram)、艾司西酞普兰(escitolapram)、氟伏沙明等;5-羟色胺受体拮抗剂,如奈法唑酮等;5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂,如文拉法辛、米那普仑、去甲文拉法辛、度洛西汀等;去甲肾上腺素能试剂和特异性5-羟色胺能试剂,如米氮平等;去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如瑞波西汀、依地西汀(edivoxetine)等;非典型抗抑郁剂,如安非他酮等;锂、天然产物如Kava-Kava、圣约翰草等;膳食补充剂,如L-腺苷甲硫氨酸等;和神经肽如促甲状腺素释放激素等;靶向神经肽受体的化合物,如神经激肽受体拮抗剂等;和激素,如三碘甲状腺原氨酸等。

[0025] 术语“手性”是指具有镜像配偶体(mirror image partner)的不可重叠性的性质的分子。

[0026] 如本文所用,术语“立体异构体”是具有相同的化学组成但就原子或基团在空间中排列而言不同的化合物。

[0027] 如本文所用,本文所用的术语“对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此的不可重叠的镜像。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋物,其可在化学反应或过程中在尚未存在立体选择性或立体专一性的情况下出现。

[0028] 本文所用的立体化学定义和惯例大体遵循S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E. 和 Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. 许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有使平面偏振光的平面旋转的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用来表示分子围绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用来表示化合物的平面偏振光的旋转的符号,其中(-)或l是指该化合物是左旋的。以(+)或d前缀的化合物是右旋的。

[0029] “外消旋混合物”或“外消旋物”是缺少光学活性的两种对映体物类的等摩尔(或50:50)混合物。外消旋混合物可在化学反应或过程中在尚未存在立体选择性或立体专一性的情况下出现。

[0030] 当化合物以各种互变异构形式存在时,本发明不限于任何一种特定的互变异构体,而是包括所有互变异构形式。

[0031] 本公开包括具有化合物中存在的原子的所有可能同位素的式I的化合物。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。就一般实例且非限制而言,氢的同位素包括氕和氘,和碳的同位素包括 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 。

[0032] 如本文包括权利要求书中所用,除非上下文另有明确规定,否则词语的单数形式,

如“一个/种”和“该”包括其相应的复数参照物。

[0033] 无论何时在本文中指出数值范围时,其意在包括该指示范围内的任何列举的数值(分数或整数)。短语在第一指示数值和第二指示数值“之间”和“从”第一指示数值“至”第二指示数值在本文中可互换使用,并且意在包括第一和第二指示数值以及它们之间的所有分数和整数。

[0034] 本文公开的量纲和值不应被理解为严格局限于所列的精确数值。作为替代,除非另有规定,否则各个这样的量纲意在指所列值和围绕该值的功能上等同的范围二者。例如,公开为“10mg”的量纲意在指“约10mg”。

[0035] 术语“约”当在数值名称(例如温度、时间、量、浓度等,包括范围)之前使用时,表示近似值,其可以变化例如(+)或(-)10%、5%、1%或其之间的任何子范围或子值,这取决于参数和测量的性质。在一些实施方案中,当关于剂量使用时,术语“约”是指剂量可以变化 $\pm 10\%$ 。当列出数值的范围时,其意在涵盖该范围内的每个数值和子范围。

[0036] 术语“包含/包括/含有(comprises/comprising)”、“包含/包括/含有(includes/including)”、“具有”及它们的变型是指“包括但不限于”。

[0037] 术语“由...组成”是指“包括且限于”。

[0038] 除非另有说明,否则术语“盐水”是指0.9重量%氯化钠水溶液。

[0039] 如本文所用,术语“方法”是指用于实现给定任务的方式、手段、技术和过程,包括但不限于化学、药理学、生物学、生物化学和医学领域的技术人员已知的那些方式、手段、技术和过程,或其容易从已知方式、手段、技术和过程开发出的那些方式、手段、技术和过程。

[0040] 本化合物的术语“施用(administration/administering)”是指向需要治疗的受试者提供本发明的化合物、药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物、或其溶剂合物。

[0041] 如本文所用,术语“组合物”或“药物组合物”是指至少一种化合物如2-FDCK或其药学上可接受的盐与至少一种和任选多于一种其它药学上可接受的化学组分如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。

[0042] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指施用足量的2-FDCK,其将在一定程度上缓解所治疗的疾病或病况的一种或多种症状。结果可以是疾病的迹象、症状或病因的减轻和/或缓解,或生物系统的任何其它所需改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是提供疾病症状的临床显著减少所需的包含如本文公开的化合物的组合物的量。在任何单独的情况下,适当的“有效”量可以使用技术如剂量递增研究确定。

[0043] 其中本发明涉及用药剂的组合进行治疗的情况下,“治疗有效量”应是指一起摄取的药剂的组合以使组合效果引起所需的生物或药物响应的量。例如,包括2-FDCK和5-羟色胺再摄取抑制剂的联合治疗的治疗有效量将是当一起或相继摄取时具有治疗有效的组合效果并且可具有协同的组合效果的2-FDCK的量和5-羟色胺再摄取抑制剂的量。此外,本领域技术人员将认识到,在具有治疗有效量的联合治疗的情况下,该组合中的各组分的量单独地可以是治疗有效的或可以不是治疗有效的。

[0044] 待施用的最佳剂量可以容易地由本领域技术人员确定,并且将随所用的特定一种或多种化合物、施用的模式、制剂的强度和疾病病况的进展而变化。此外,与所治疗的特定患者相关的因素,包括患者的性别、年龄、体重、饮食、施用时间和伴随疾病/用药,将导致需要调整剂量。

[0045] 在一个实施方案中,2-FDCK以在约0.01mg至约1000mg的范围内或其中的任何量或范围,优选约0.01mg至约500mg的范围内或其中的任何量或范围,优选约0.1mg至约250mg的范围内或其中的任何量或范围的剂量施用。在另一实施方案中,2-FDCK以在约0.01mg至约1000mg的范围内,优选选自0.01mg、0.025mg、0.05mg、0.1mg、0.5mg、1mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg和500mg的剂量施用。

[0046] 如本文所用,术语“药学上可接受”是指不消除本文所述的化合物的生物活性或性质的材料,如载体或稀释剂。将这样的材料施用到个体而不引起不合意的生物作用或与其包含所述材料的组合物的任何组分以有害方式相互作用。

[0047] 如本文所用,术语“载体”是指促进2-FDCK并入细胞或组织中的化学化合物或试剂。如本文所用,术语“药学上可接受的载体”包括如本领域技术人员将已知的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、染料等及其组合(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Printing Company,1990,第1289-1329页;Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Pharmaceutical Press 2011;及其后续版本)。除非任何常规载体与活性成分不相容,否则考虑将其用在治疗或药物组合物中。

[0048] 如本文所用,术语“减少/降低(reduced/reduce)”或“减少/降低(decrease)”通常是指降低了统计学显著的量。然而,为避免疑问,“减少/降低”是指与参考水平相比降低至少10%,例如降低至少约20%、或至少约30%、或至少约40%、或至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、至少95%、至少99%或至多并包括100%降低(即基本不存在或低于检测水平),或与参考水平相比在10-100%之间的任何降低,如该术语在本文中所定义。

[0049] 如本文所用,术语“标准”或“参考”可以简单地是定义用于比较的基线的参考,如未遭受抑郁症困扰的健康个体。

[0050] 如本文所用,任何疾病或障碍的术语“治疗(treat/treating/treatment)”在一个实施方案中是指改善该疾病或障碍(即减缓或阻止或减少该疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一实施方案中,“治疗”是指缓解或改善至少一个物理参数,包括患者可能不可辨别的那些。在又另一实施方案中,“治疗”是指在物理上(例如通过可辨别的症状的稳定化)、生理上(例如通过物理参数的稳定化)或二者上调节该疾病或障碍。在又另一实施方案中,“治疗”是指预防或延迟疾病或障碍的发作或发展或进展。

[0051] 如本文所用,术语“受试者”是指温血动物,如将在生物学上、医学上或生活质量上从该治疗获益的人。受试者可以是哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于人、黑猩猩、猿、猴、牛、马、绵羊、山羊、猪;兔、犬、猫、大鼠、小鼠、豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟类、鱼类等。在一个实施方案中,受试者是人。其可以是已经被诊断为需要治疗本文公开的疾病或障碍的人。

[0052] 如本文所用,如果受试者将在生物学上、医学上或生活质量上从治疗获益,则该受试者“需要”这样的治疗。

抑郁症和难治性抑郁症(TRD)

[0053] 如本文所用,术语“抑郁症”或“重度抑郁障碍(MDD)”应定义为包括重度抑郁障碍、

单相抑郁症、治疗顽固性抑郁症、抵抗性抑郁症(resistant depression)、焦虑性抑郁症、双相抑郁症和心境恶劣(也称为心境恶劣障碍)。优选地,抑郁症是重度抑郁障碍、单相抑郁症、治疗顽固性抑郁症、抵抗性抑郁症、焦虑性抑郁症或双相抑郁症。

[0054] 抑郁症的特征可以在于悲伤、对活动失去兴趣和精力下降。其它症状包括信心和自尊的丧失、不适当的内疚、死亡和自杀的想法、注意力下降以及睡眠和食欲紊乱。还可存在各种躯体症状。尽管抑郁情绪是常见的,尤其是在生活中经历挫折后,但抑郁障碍仅在症状达到阈值并持续至少两周时才被诊断。抑郁症的严重程度可以从轻度到非常严重变化,并且包括单相抑郁症和双相抑郁症,以及季节性情感障碍(SAD)。抑郁症通常还被表征为八个基本维度,即悲观、注意力不集中、睡眠问题、快感缺乏、疲劳、孤独、低自尊和躯体主诉,以定义儿童和青少年抑郁症的概况。抑郁症可以作为特发性疾病(不具有与其相关的躯体疾病)发生,或其可以是躯体障碍的精神症状,尤其是许多神经退行性障碍。

[0055] 本领域中已知的在抑郁症的水平评估中施用的量表包括:

(1) Hamilton Depression Rating Scale 28-Item: 主要结果度量(Hamilton M.J., Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62; Hamilton M., Br J Social Clin Psychology 1967;6:278-296)。

(2) Columbia-Suicide Severity Rating Scale (Posner K. 等人, Am J Psychiatry. 2011;168(12):1266-77)。

(3) Clinical Global Improvement Scale—Severity and Improvement (Guy W. Clinical Global Impression (CGI) ECDEU Assessment manual for Psychopharmacology. Rockville, Md.: U.S. Dept Health Education and Welfare 1976)。

(4) Quick Inventory of Depressive Symptoms, Self-Report version (Trivedi M.H. 等人, Psychol Med. 2004;34(1):73-82)。

(5) Concise Health Risk Tracking (Trivedi M.H. 等人, J Clin Psychiatry. 2011;72(6):757-64)。

(6) MGH Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (Fava M. 等人, Psychother Psychosom. 2009;78(2):91-7)。

(7) Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Endicott J. 等人, Psychopharmacol Bull. 1993;29(2):321-6)。

(8) Brief Psychiatric Rating Scale (Andersen J. et al. Psychopathology. 1989;22(2-3):168-76; Hafkenscheid A., Acta Psychiatr Scand. 1991;84(3):294-300)。

(9) 仅在基线和3期结束时-Neurocognitive Test Battery: 即刻和延迟的言语回忆、理解速度、数字正背和倒背(digit span forward and backward)、N-back试验和连线任务(trail-making task) (Trandafir A. 等人, Schizophr Res. 2006;81(2-3):217-26)。

[0056] 如本文所用,术语“治疗顽固性或难治性抑郁症”和缩写“TRD”应该被定义为对至少两种抗抑郁剂,优选两种或更多种抗抑郁剂,更优选两种至三种抗抑郁剂的充分疗程无响应的重度抑郁障碍。

[0057] 本领域技术人员将认识到,可以回顾性地或前瞻性地确定对给定抗抑郁剂的充分疗程的响应的失败。在一个实施方案中,前瞻性地确定对抗抑郁剂的充分疗程的至少一次

响应的失败。在另一实施方案中,前瞻性地确定对抗抑郁剂的充分疗程的至少两次响应的失败。在另一实施方案中,回顾性地确定对抗抑郁剂的充分疗程的至少一次响应的失败。在另一个实施方案中,回顾性地确定对抗抑郁剂的充分疗程的至少两次响应的失败。

[0058] 无意受制于任何具体理论,但本发明人已经观察到,当以相同方式施用,2-FDCK的剂量-响应曲线比氯胺酮的剂量-响应曲线更平坦(见图1)。剂量响应的差异足够大以致可用于以消除目前使用氯胺酮治疗相同病况的实践中固有的许多缺点例如不良副作用的方式来治疗抑郁症。由于经历削弱副作用的风险降低,因此对TRD使用2-FDCK浮现出几个优点,其包括更短的门诊就诊周转时间、最终允许患者自施用的可能性(进一步降低成本)和/或批准2-FDCK以非处方药销售(sold over the counter)的可能性。相反,如图2中所示,其它芳基环己胺,如2-DCK和OPCE,具有在低剂量下开始急剧上升的剂量-响应曲线,使得它们不太适合作为氯胺酮的替代性治疗剂。

药物组合物和组合

[0059] 本公开的药物组合物至少包含2-FDCK以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0060] 本领域技术人员将认识到,使用合适的、已知的和普遍接受的细胞和/或动物模型的体内和体外试验二者都可预测测试化合物治疗或预防给定的障碍的能力。

[0061] 在本发明涉及联合施用的情况下,化合物可以同时、相继、单独或在单一药物组合物中共同施用。在化合物单独施用的情况下,每天给予的各化合物的剂量数可以不一定相同,例如其中一种化合物可具有更长的活性时间,并因此将更低频率地施用。此外,化合物可以通过相同或不同的施用途径以及治疗的疗程期间的相同或不同时间、同时以分开或单一联合形式施用。因此,本发明被理解为涵盖同时或交替治疗的所有方案,并且术语“施用”应相应地解释。

[0062] 如本文所用,术语“共同治疗(co-therapy)”、“联合治疗(combination therapy)”、“辅助治疗(adjunctive treatment)”、“辅助疗法(adjunctive therapy)”和“联合治疗(combined treatment)”应是指通过将2-FDCK与一种或多种抗抑郁剂联合施用以及进一步任选与一种或多种非典型抗精神病剂联合施用来治疗需要其的患者,其中艾司氯胺酮和抗抑郁剂通过任何合适的手段同时、相继、单独或以单一药物制剂施用。在2-FDCK和抗抑郁剂以单独的剂型施用的情况下,各化合物每天施用的剂量数可以相同或不同。2-FDCK和抗抑郁剂可以通过相同或不同的施用途径施用。合适的施用方法的实例包括但不限于口服、静脉内(iv)、鼻内(in)、肌内(im)、皮下(sc)、透皮和直肠。化合物也可以直接施用于神经系统,包括但不限于通过经由颅内或脊柱内针和/或导管在具有或不具有泵装置的情况下递送的大脑内、心室内、脑室内、鞘内、脑池内、脊柱内和/或脊柱周围施用途径。2-FDCK和抗抑郁剂可以根据同时或交替方案、在治疗的疗程期间的相同或不同时间、同时以分开或单一形式施用。

[0063] 含有一种或多种本文所述的本发明的化合物作为活性成分的药物组合物可以通过根据常规药物配混技术将一种或多种化合物与药物载体密切混合来制备。载体可以采用多种形式,取决于所需施用途径(例如口服或肠胃外)。因此,对于液体口服制剂如混悬剂、酏剂和溶液剂而言,合适的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等;对于固体口服制剂,如粉剂、胶囊剂和片剂而言,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。固体口服制剂也可以用物质如糖进行包衣

或肠溶包衣以调节主要吸收位点。对于肠胃外施用而言,载体将通常由无菌水组成,并且可以加入其它成分以提高溶解度或保存。还可以利用水性载体以及适当的添加剂制备可注射混悬剂或溶液剂。

[0064] 为了制备本发明的药物组合物,根据常规药物配混技术将2-FDCK和任选至少一种抗抑郁剂作为活性成分与药物载体密切混合,所述载体可以采用多种形式,取决于施用(例如口服或肠胃外,如肌内)所需的制剂形式。在口服剂型的组合物的制备中,可以使用任何常用的药物介质。因此,对于液体口服制剂,例如混悬剂、酏剂和溶液剂而言,合适的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制剂,例如粉剂、胶囊剂、囊片(caplets)、软胶囊(gelcaps)和片剂而言,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。片剂和胶囊剂因其易于施用而代表最有利的口服剂量单位形式,在这种情况下显然使用固体药物载体。如果需要,片剂可以通过标准技术进行糖包衣或肠溶包衣。对于肠胃外而言,载体将通常包含无菌水,但可以包含其它成分,例如,用于如辅助溶解度或用于保存的目的。也可以制备可注射混悬剂,在这种情况下可以使用适当的液体载体、悬浮剂等。本文的药物组合物每剂量单位(例如每片剂、胶囊剂、粉剂、注射剂、茶匙等)将含有递送如上所述的有效剂量所需的量的活性成分。本文的药物组合物每单位剂量单位(例如每片剂、胶囊剂、粉剂、注射剂、栓剂、茶匙等)将含有约0.01mg至约1000mg或其中的任何量或范围的各活性成分,并且可以以约0.01mg/kg至约1.5mg/kg或其中的任何量或范围,优选约0.01mg/kg/天至约0.75mg/kg或其中的任何量或范围,优选约0.05mg/kg至约0.5mg/kg或其中的任何量或范围,优选约0.1mg/kg至约0.5mg/kg或其中的任何量或范围的各活性成分的剂量给予。然而,剂量可以根据患者的需要、所治疗的病况的严重程度和所用的化合物而变化。可以采用每日施用或周期后给药(post-periodic dosing)。

[0065] 优选地,这些组合物优选为单位剂型,如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、无菌肠胃外溶液剂或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射器装置或栓剂;用于口服、肠胃外、鼻内、舌下或直肠施用,或用于通过吸入或吹入施用。可选择地,该组合物可以以适合每周一次或每月一次施用的形式给予;例如,活性化合物的不溶性盐,如癸酸盐,可适于提供用于肌内注射的储存制剂。为了制备固体组合物如片剂,将主要活性成分与药物载体,例如常规压片成分,如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸氢钙或树胶,及其它药物稀释剂例如水混合,以形成含有本发明的化合物或其药学上可接受盐的均匀混合物的固体预制剂组合物。当提到这些预制剂组合物是均匀的时,其是指活性成分均匀分散在整个组合物中,以使组合物可以容易地细分为同等有效的剂型,如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制剂组合物细分为上述类型的单位剂型,其含有约0.01mg至约1,000mg或其中的任何量或范围的各活性成分。该新型组合物的片剂或丸剂可以被包衣或以其它方式配混以提供具有延长的起效的优点的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内部剂量(inner dosage)组分和外部剂量(outer dosage)组分,后者是在前者上的包膜形式。这两种组分可以被肠溶层分开,所述肠溶层用于防止在胃中崩解并允许内部组分完好地通过到十二指肠中或延迟释放。各种材料可用于这样的肠溶层或包衣,这些材料包括许多聚合酸以及材料如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素。

[0066] 可以掺入本发明的新型组合物中以用于口服施用或通过注射施用的液体形式包

括水溶液剂、适当调味的糖浆剂、水性或油性混悬剂和具有食用油如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的调味的乳剂、以及酞剂和类似的药物载体。用于水性混悬剂的合适分散剂或悬浮剂包括合成和天然树胶,如黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮或明胶。

[0067] 本发明中描述的治疗治疗顽固性或难治性抑郁症的方法还可以使用包含如本文定义的任何化合物和药学上可接受载体的药物组合物进行。该药物组合物可含有约0.01mg和约1000mg之间,或其中的任何量或范围的该化合物;优选约0.05mg至约500mg,或其中的任何量或范围的该化合物的各活性成分,并且可以构造为适合于所选施用模式的任何形式。载体包括必需的和惰性的药物赋形剂,包括但不限于粘合剂、悬浮剂、润滑剂、调味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣。适合口服施用的组合物包括固体形式,如丸剂、片剂、囊片、胶囊剂(各自包括速释、定时释放和缓释制剂)、颗粒剂和粉剂,以及液体形式,如溶液剂、糖浆剂、酞剂、乳剂和混悬剂。可用于肠胃外施用的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0068] 有利地,本发明的化合物可以以单次每日剂量施用,或总每日剂量可以以每日两次、三次或四次的分剂量施用。此外,本发明的化合物可以通过局部使用合适的鼻内载体以鼻内形式施用,或通过本领域普通技术人员公知的透皮皮肤贴剂施用。为了以透皮递送系统的形式施用,剂量施用将当然在整个施用方案中是连续的而非间歇的。

[0069] 例如,对于以片剂或胶囊剂形式口服施用而言,活性药物组分可以与口服无毒的药学上可接受惰性载体,如乙醇、甘油、水等组合。此外,当需要或必要时,合适的粘合剂;润滑剂、崩解剂和着色剂也可以掺入混合物中。合适的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0070] 液体在适当调味的悬浮剂或分散剂,如合成和天然树胶,例如黄蓍胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等中形成。对于肠胃外施用而言,需要无菌混悬剂和溶液剂。当需要静脉内施用时,使用通常含有合适防腐剂的等渗制剂。

[0071] 为了制备本发明的药物组合物,根据常规药物配混技术将艾司氯胺酮任选与至少一种抗抑郁剂组合作为活性成分与药物载体密切混合,所述载体可以采取各种形式,取决于施用(例如口服或肠胃外)所需的制剂形式。合适的药学上可接受载体是在本领域中公知的。这些药学上可接受载体中的一些的描述可见于American Pharmaceutical Association和Pharmaceutical Society of Great Britain出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients中。

[0072] 配制药物组合物的方法已经描述在许多出版物中,如Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 第二版,修订和扩充版,第1-3卷,Lieberman等人编辑;Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, 第1-2卷,Avis等人编辑;和Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, 第1-2卷,Lieberman等人编辑;由Marcel Dekker, Inc. 出版。

[0073] 在本发明的一个方面中,本文提供了治疗治疗顽固性或难治性抑郁症的方法,其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的2-氟脱氯氯胺酮(2-FDCK)。

[0074] 在一些实施方案中,2-FDCK以约0.01mg/kg至约1.5mg/kg的量施用。在一些实施方

案中,2-FDCK以约0.1mg/kg至约0.5mg/kg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约0.1mg/kg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约0.15mg/kg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约0.2mg/kg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约0.25mg/kg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约0.3mg/kg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约0.35mg/kg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约0.4mg/kg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约0.45mg/kg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约0.5mg/kg的量施用。

[0075] 在一些实施方案中,2-FDCK在约0.01mg至约1000mg的范围内施用。在一些实施方案中,2-FDCK在约5mg至约100mg的范围内施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约5mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约10mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约15mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约20mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约25mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约30mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约35mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约40mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约45mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约50mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约55mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约60mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约65mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约70mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约75mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约80mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约85mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约90mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约95mg的量施用。在一些实施方案中,2-FDCK以约100mg的量施用。

[0076] 在一些实施方案中,2-FDCK形成了进一步包含药学上可接受载体的组合物的一部分。在一个实施方案中,静脉内施用该组合物。在一个实施方案中,鼻内施用该组合物。在一个实施方案中,口服施用该组合物。

[0077] 在一些实施方案中,2-FDCK以单位剂型组合物施用。在一个进一步的实施方案中,2-FDCK为XX mg至YY mg的单位剂型。在一些实施方案中,2-FDCK为XX mg的单位剂型。在一些实施方案中,2-FDCK为QQ mg的单位剂型。在一些实施方案中,2-FDCK为WW mg的单位剂型。在一些实施方案中,2-FDCK为YYmg的单位剂型。

[0078] 在本公开的另一个方面中,该方法进一步包括施用至少一种抗抑郁剂。在一些实施方案中,所述至少一种抗抑郁剂包括但不限于单胺氧化酶抑制剂、三环类、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;去甲肾上腺素能试剂和特异性5-羟色胺能试剂和非典型抗抑郁剂。在一些实施方案中,所述至少一种抗抑郁剂包括但不限于丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、三甲丙咪嗪、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、锂、米氮平、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、Kava-Kava、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和三碘甲状腺原氨酸。在一些实施方案中,所述至少一种抗抑郁剂包括但不限于苯乙肼、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、三甲丙咪嗪、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、米氮平和安非他酮。

[0079] 在本公开的另一个方面中,本文提供用于治疗治疗顽固性或难治性抑郁症的药物

组合物,其包含2-FDCK、任选至少一种抗抑郁剂和至少一种药学上可接受载体。

[0080] 下面提供的实施例和制备进一步说明和例示如本文公开的化合物和制备这样的化合物的方法。应理解的是,本公开的范围不以任何方式受到以下实施例和制备的范围的限制。

[0081] 如上文描述和如以下权利要求部分中要求保护的本发明的各种实施方案和方面在以下实施例中找到实验支持。

实施例

[0082] 下面提供的实施例和制备进一步说明和例示如本文公开的化合物和制备这样的化合物的方法。应理解的是,本公开的范围不以任何方式受到以下实施例和制备的范围的限制。实施例1:2-FDCK在小鼠强迫游泳测试中表现出抗抑郁疗效

概述

[0083] 在测试前一周,使10周龄雄性C57BL/6N小鼠(Taconic)适应留置设施(holding facility)。采用两天FST范式,其中小鼠在不存在药物的情况下暴露于10分钟测试,并在第二天在药物的存在下在6分钟测试中进行测试。在FST前30分钟,在盐水载体中腹腔内(i.p.)施用2-FDCK。所有动物是先前未接触药物的,并且先前未暴露于行为测试。

材料和方法

动物

[0084] 将10周龄的雄性C57BL6N/Tac小鼠在12:12小时光/暗循环下饲养,每笼四只小鼠,并在行为过程之前允许其适应约一周。随意提供食物和水。所有过程遵循National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals。

药物治疗

[0085] 将2-FDCK溶解在盐水载体(0.9%氯化钠)中。对于2-FDCK剂量响应实验而言,小鼠在行为测试前30分钟腹腔内接受载体或不同剂量的2-FDCK。

行为过程

[0086] 在两天强迫游泳实验(FST)过程中测试小鼠。在第1天,所有小鼠接受模拟腹腔内载体(i.p.)注射以适应注射过程,并在30分钟后,将其放置到五个相同的圆柱室(24cm×15cm)中的一个中10分钟而不收集数据,所述圆柱室被温水(26)±2℃填充了约一半。在第2天,小鼠接受腹腔内注射30分钟后被放置于圆柱体中6分钟,并在最后4分钟期间对不动时间进行评分。相对于仅接受载体的小鼠,接受2-FDCK的小鼠表现出更短的不动时间。

实施例2:所选芳基环己胺的剂量-响应曲线

[0087] 出于安全原因,当探索新型精神活性物时,对初始给药采用对数标度,以了解化合物是否是有活性的,以及如果是有活性的,剂量范围如何。

[0088] 在用OPCE、2-DCK和2-FDCK(稍后将氯胺酮加入研究以供参考)进行该初始实验之后,清楚的是,3mg、15mg和30mg的剂量相应地作为用于进一步探索的下限阈值是有效的。决定将下限阈值剂量乘以2、3和4以探索考虑的更高剂量的效果。每隔几天在Ohaus Scout天平秤上量出化合物中的一种的一部分,并制备用于使用可再填充的鼻喷雾瓶经由鼻喷雾剂的施用。

[0089] 目标是对效果进行“+”等级评分,并保持开放的心态以注意任何其它值得注意的

观察结果。选择用于致幻体验的基于Shulgin“+”的评级系统 (SHULGIN, A.T., & SHULGIN, A. (1991). *Pihkal: a chemical love story*. Berkeley, CA, Transform Press, 第964页) 以对这些各种芳基环己胺进行长达一年的探索。尽管目标分子家族和经验类型不同于该评级系统的原始设计, 但由于以下几个原因, 所以量表的简单性使其自身很好地适用于这一类型的探索:

[0090] (1) 新型致幻剂带来的体验通常难以言喻。必须发展和商定对用于讨论新的意识状态的语言, 并且这一过程在许多人已经体验该化合物并产生关于其效果的话语之后相当自然地发生。

[0091] (2) 芳基环己胺通常是运动抑制或运动改变的, 使得在所述体验期间书写困难或不可能。

[0092] (3) 许多芳基环己胺的效果的分离性质不允许长时间的专注窗口以与复杂或详细的决定相关联。

[0093] 因此合意的是使用简单的+、++、+++、++++作为1、2、3、4以评定体验的强度, 而不寻求对强度的客观测量。

[0094] 从该研究中收集的数据概述在下表中:

表 1

	2-DCK 剂量	2-DCK 效果	OPCE 剂量	OPCE 效果	2-FDCK 剂量	2-FDCK 效果	氯胺酮剂 量	氯胺酮效 果
10月5日					31	1		
10月10日					58	2		
10月14日					29	1		
10月18日					57	2		
10月22日					62	2		
10月23日					90	3		
10月24日					91	3		
10月27日					33	1		
10月28日			6	1				
11月3日			3	1				
11月7日			6	1				
11月8日					88	3		
11月9日					114	4		
11月13日					116	4		
11月14日					124	4		
11月15日			3	1				
11月23日			3	1				
11月27日					122	4		
12月3日					35	1		
12月9日					55	2		
12月13日			6	1				
1月9日			9	2				
1月14日			9	2				
1月18日			3	1				
1月23日			12	4				
2月1日			4	1				
2月5日			6	1				
2月10日	29	3						
2月14日	31	3						
2月17日	45	4						
2月21日	46	4						

	2-DCK 剂量	2-DCK 效果	OPCE 剂量	OPCE 效果	2-FDCK 剂量	2-FDCK 效果	氯胺酮剂 量	氯胺酮效 果
2月24日	16	1						
2月27日	16	1						
3月2日	29	3						
3月5日	15	1						
3月6日			9	2				
3月9日			11	4				
3月10日			12	4				
3月13日			12	4				
3月16日	17	1						
3月19日	61	4						
3月22日	18	1						
3月23日	28	3						
3月27日	44	4						
3月31日	57	4						
4月4日	58	4						
4月7日	62	4						
4月10日							32	1
4月12日							31	1
4月16日							59	2
4月19日							28	1
4月22日							58	2
4月28日							62	2
4月29日							90	4
5月3日							92	4
5月6日							31	1
5月9日							120	4
5月12日							31	1
5月15日							55	2
5月18日							89	3
5月21日							114	4
5月22日							114	4

	2-DCK 剂量	2-DCK 效果	OPCE 剂量	OPCE 效果	2-FDCK 剂量	2-FDCK 效果	氯胺酮剂 量	氯胺酮效 果
5月25日							122	4
5月28日	33	3						
5月29日	43	4						
5月30日	42	4						
5月31日			3	1				
6月3日			11	4				
6月6日			4	1				
6月7日			9	2				
6月9日					28	1		
6月11日					31	1		
6月13日					61	2		
6月15日					30	1		
6月17日					57	2		
6月19日					61	2		
6月21日					91	3		
6月23日					90	3		
6月25日					29	1		
6月27日					32	1		
6月29日					31	1		
7月1日					58	2		
7月3日					29	1		
7月5日					57	2		
7月9日					62	2		
7月10日					90	3		
7月11日					91	3		
7月12日					33	1		
7月13日			6	1				
7月14日			3	1				
7月15日			6	1				
7月16日					88	3		
7月17日					114	4		

	2-DCK 剂量	2-DCK 效果	OPCE 剂量	OPCE 效果	2-FDCK 剂量	2-FDCK 效果	氯胺酮剂 量	氯胺酮效 果
7月18日					116	4		
7月19日					124	4		
7月20日			3	1				
7月23日					35	1		
7月26日			9	2				
7月28日			3	1				
7月30日			4	1				
8月1日	29	3						
8月4日	46	4						
8月6日	16	1						
8月7日	29	3						
8月12日			12	4				
8月13日	17	1						
8月14日	61	4						
8月15日							62	2
8月16日							90	4
8月17日							92	4
8月19日	58	4						
8月20日	62	4						
8月21日							32	1
8月22日							31	1
8月26日	18	1						
8月27日	28	3	1					
8月28日	44	4						
8月29日							31	1
9月2日							89	3
9月3日							114	4
9月4日							114	4
9月5日							122	4
9月8日	42	4						
9月9日			3	1				

	2-DCK 剂量	2-DCK 效果	OPCE 剂量	OPCE 效果	2-FDCK 剂量	2-FDCK 效果	氯胺酮剂 量	氯胺酮效 果
9月18日					61	2		
9月23日					31	1		
9月24日					58	2		
9月25日					29	1		
9月29日					91	3		
9月30日				33	1			
10月1日		6	1					
10月3日		6	1					
10月4日					88	3		
10月6日					116	4		
10月7日					124	4		
10月9日					35	1		
10月10日			9	2				
10月14日	46	4						
10月15日	16	1						
10月16日	29	3						
10月22日							92	4
10月23日	58	4						
10月24日	62	4						
10月25日							32	1
10月26日							31	1

[0095] 当剂量调节到使所有剂量/响应曲线拟合在同一曲线图上的单位时,然后通过数据点运行样条给出的曲线定性地类似于图2中出现的曲线。

[0096] 尽管已经结合其具体实施方案描述了本发明,但显然,许多替代物、修改和变化将对本领域技术人员而言是显而易见的。因此,意在涵盖落在所附权利要求书的精神和宽范围内的所有这样的替代物、修改和变化。本领域技术人员将容易认识到,实施例中讨论的具体方法和结果对如权利要求书中更全面描述的本发明仅仅是说明性的。

[0097] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请全文通过引用以其整体并入本说明书中,到如同各单独的出版物、专利或专利申请具体和单独被指示为通过引用并入本文的相同程度。此外,本申请中引用或指出任何参考文献不应被视为承认这样的参考文献可用作本发明的现有技术。在章节标题所使用的程度上,它们不应被视为必要限制。

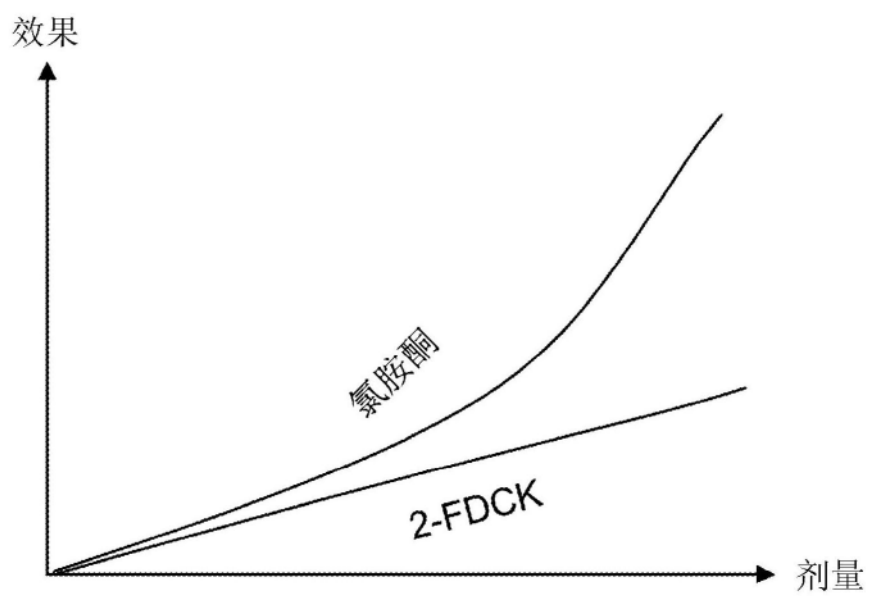


图1

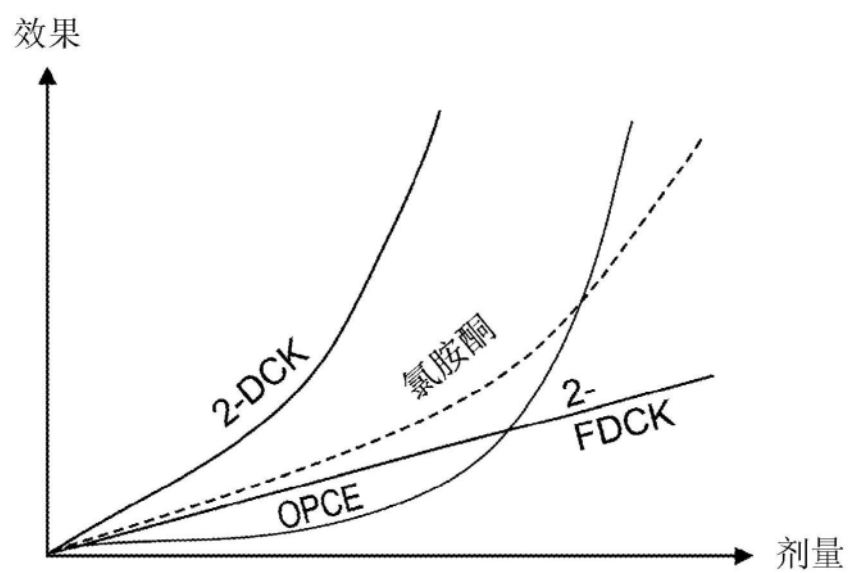


图2