



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119095595 A

(43) 申请公布日 2024.12.06

(21) 申请号 202380030914.X

(22) 申请日 2023.03.27

(30) 优先权数据

22000083.0 2022.03.27 EP

22000086.3 2022.03.27 EP

23153939.6 2023.01.30 EP

23153995.8 2023.01.30 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/057827 2023.03.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/186797 EN 2023.10.05

(71) 申请人 GH研究爱尔兰有限公司

地址 爱尔兰

(72) 发明人 泰斯·特维 康纳·伯克

纳奥伊斯·加夫尼

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

专利代理师 柳春琦 程纾孟

(51) Int.Cl.

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

权利要求书7页 说明书116页

(54) 发明名称

用于治疗睡眠紊乱的5-MEO-DMT

(57) 摘要

5-甲氧基-N,N-二甲基色胺 (5-MeO-DMT) 或其药学上可接受的盐用于治疗罹患睡眠紊乱的患者。

1. 5-甲氧基-N,N-二甲基色胺 (5-MeO-DMT) 或其药学上可接受的盐,其用于治疗罹患睡眠紊乱的患者。

2. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱是失眠。

3. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱是过度睡眠。

4. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱是昼夜节律障碍。

5. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱是异态睡眠。

6. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱是睡眠相关呼吸障碍。

7. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱是睡眠相关运动障碍。

8. 如权利要求1至7所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱是特发性睡眠紊乱。

9. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的精神或神经系统障碍。

10. 如权利要求9所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患精神或神经系统障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

11. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的以抑郁发作为特征的障碍。

12. 如权利要求11所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患以抑郁发作为特征的障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

13. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的重度抑郁障碍 (MDD)。

14. 如权利要求13所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患MDD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

15. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的产后抑郁 (PPD)。

16. 如权利要求15所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患PPD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

17. 如权利要求15或16所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者还罹患母亲功能受损。

18. 如权利要求17所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者具有80或更低,诸如65或更低的Barkin母亲功能指数 (BIMF) 评分。

19. 如权利要求17或18所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述治疗改善了母亲功能。

20. 如权利要求19所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中母亲功能的所述

改善反映为BIMF总分改善10%或更多,优选20%或更多。

21. 如权利要求19或20所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中母亲功能的所述改善至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时;第14天时;和/或第28天时的BIMF总分的改善。

22. 如权利要求19或20所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中母亲功能的所述改善发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约6天,所述改善至少反映为BIMF总分的改善,并且其中母亲功能的所述改善持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选地直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天,所述改善至少反映为BIMF总分的改善。

23. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的双相情感障碍。

24. 如权利要求23所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的双相情感障碍II型。

25. 如权利要求23所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的双相情感障碍I型。

26. 如权利要求23至25所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患当前的重度抑郁发作。

27. 如权利要求23至26所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患双相情感障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

28. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的季节性情感障碍。

29. 如权利要求28所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患季节性情感障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

30. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的持续性抑郁障碍。

31. 如权利要求30所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患持续性抑郁障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

32. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的焦虑障碍。

33. 如权利要求32所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患焦虑障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

34. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的分离焦虑障碍。

35. 如权利要求34所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患分离焦虑障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

36. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的广场恐惧症。

37. 如权利要求36所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患广场恐惧症的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

38. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的广泛性焦虑障碍(GAD)。

39. 如权利要求38所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患GAD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

40. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的社交焦虑障碍(SAD)。

41. 如权利要求40所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患SAD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

42. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的恐慌障碍。

43. 如权利要求42所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患恐慌障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

44. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的恐惧症。

45. 如权利要求44所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患恐惧症的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

46. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的物质/药物诱发的焦虑障碍。

47. 如权利要求46所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

48. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的躯体症状障碍。

49. 如权利要求48所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患躯体症状障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

50. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的强迫症或相关障碍。

51. 如权利要求50所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述强迫症或相关障碍是强迫障碍(OCD)。

52. 如权利要求50或51所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

53. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的身体畸形障碍(BDD)。

54. 如权利要求53所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患BDD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

55. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的创伤后应激障碍(PTSD)。

56. 如权利要求55所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患PTSD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

57. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与

所述睡眠紊乱相关的疼痛障碍。

58. 如权利要求57所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的慢性疼痛。

59. 如权利要求57或58所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

60. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的纤维肌痛。

61. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的偏头痛。

62. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍。

63. 如权利要求62所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的物质使用障碍(SUD)。

64. 如权利要求62或63所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

65. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的精神病性障碍。

66. 如权利要求65所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患精神病性障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

67. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的精神分裂症。

68. 如权利要求67所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患精神分裂症的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

69. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的亨廷顿病。

70. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的帕金森病。

71. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的痴呆。

72. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的阿尔茨海默病痴呆。

73. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的帕金森病痴呆。

74. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的路易体痴呆。

75. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的血管性痴呆。

76. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的额颞叶痴呆。

77. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的进食障碍。

78. 如权利要求77所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患进食障碍的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

79. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的注意力缺陷多动障碍(ADHD)。

80. 如权利要求79所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患ADHD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

81. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的人格障碍。

82. 如权利要求81所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的分裂型人格障碍。

83. 如权利要求81或82所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

84. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的边缘性人格障碍(BPD)。

85. 如权利要求84所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患BPD的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

86. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的自闭症谱系障碍(ASD)。

87. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述患者罹患与所述睡眠紊乱相关的慢性疲劳综合征。

88. 如权利要求87所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中罹患慢性疲劳综合征的所述患者罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

89. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱是由于创伤性脑损伤。

90. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱是由于HIV感染。

91. 如权利要求1所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述睡眠紊乱是由于COVID后遗症。

92. 如权利要求1至91所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述治疗减轻或消除了所述睡眠紊乱。

93. 如权利要求92所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到睡眠紊乱的所述减轻或消除。

94. 如权利要求92所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中睡眠紊乱的所述减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时,并且其中睡眠紊乱的所述减轻或消除持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到至少14天;更优选地直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可

接受的盐后至少28天。

95. 如权利要求92所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到睡眠紊乱的所述减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

96. 如权利要求9至95所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述治疗导致还罹患相关睡眠紊乱的患者的所述诊断出的障碍的改善。

97. 如权利要求96所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后约2小时;最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的所述诊断出的障碍的所述改善,所述改善反映为临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低。

98. 如权利要求96所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中还罹患相关睡眠紊乱的患者的所述诊断出的障碍的所述改善发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约2小时,所述改善反映为临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低,并且其中还罹患相关睡眠紊乱的患者的所述诊断出的障碍的所述改善持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到至少14天;更优选地直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天,所述改善反映为临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低。

99. 如权利要求96所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的所述诊断出的障碍的所述改善,所述改善反映为临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

100. 如权利要求1至99所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述5-MeO-DMT或其盐以引起所述患者经历峰值迷幻体验的剂量或剂量方案进行施用。

101. 如权利要求1至100所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中施用约4mg至约20mg 5-MeO-DMT的剂量,或者其中施用等摩尔量的所述药学上可接受的盐来代替5-MeO-DMT。

102. 如权利要求1至100所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中施用约6mg;或约12mg;或约18mg的剂量,或者其中施用等摩尔量的所述药学上可接受的盐来代替5-MeO-DMT。

103. 如权利要求1至101所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述5-MeO-DMT或其盐在第一次施用时的第一剂量施用;并且所述5-MeO-DMT或其盐在零至六次后续施用中施用;其中,除非所述患者经历峰值迷幻体验,否则每次后续施用使用的剂量均高于先前的施用。

104. 如权利要求1至103所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中第一次施用所述5-MeO-DMT以约2mg至约8mg的剂量施用,然后除非所述患者已经经历过峰值迷幻体验,否则第二次施用增加至约8mg至约14mg的剂量,然后除非所述患者已经经历过峰值迷幻体验,否则第三次施用增加至约14mg至约20mg的剂量,或者其中施用等摩尔量的所述药学上可接受的盐来代替5-MeO-DMT。

105. 如权利要求104所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述第一剂量的5-MeO-DMT为约6mg,所述第二剂量的5-MeO-DMT为约12mg,并且所述第三剂量的5-MeO-DMT为约18mg;或者其中施用等摩尔量的所述药学上可接受的盐来代替5-MeO-DMT。

106. 如权利要求103至105所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中两次施用之间的间隔不少于1小时并且不超过24小时,诸如约1至4小时,优选1至2小时。

107. 如权利要求100至106所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述峰值迷幻体验的发生是通过在30个项目的修订的神秘体验问卷(MEQ30)的四个子量表(神秘、积极情绪、超越时间和空间以及不可言喻)的每一个中达到最高可能评分的至少60%来识别的,或通过达到意识改变状态(ASC)问卷中的海洋般无边际感(OBN)维度的最高可能评分的至少60%来识别,或通过达到至少75的峰值体验量表(PES)总分来识别。

108. 如权利要求107所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述峰值迷幻体验的发生是通过达到至少75的峰值体验量表(PES)总分来识别的。

109. 如权利要求1至108所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐经由吸入施用,或通过经鼻、经颊或舌下施用进行施用。

110. 如权利要求109所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐以气雾剂的形式施用,所述气雾剂包含(a)药学上可接受的气体;(b)5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5-MeO-DMT)或其药学上可接受的盐的气雾剂颗粒,其中所述气雾剂具有约0.5mg/l至约18mg/l,诸如至约12.5mg/l的气雾剂颗粒质量密度。

111. 如权利要求110所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中所述气雾剂通过以下方式生成:a)将配置在固体支持物上的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐的薄层暴露于热能,以及b)使空气穿过所述薄层以产生气雾剂颗粒。

112. 如权利要求109至111所述使用的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其中待施用于所述患者的所述剂量的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐是通过单次呼吸吸入的。

113. 如权利要求109至112所述使用的5-MeO-DMT,其中所述5-MeO-DMT以游离碱的形式使用。

## 用于治疗睡眠紊乱的5-MEO-DMT

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗睡眠紊乱,特别是罹患精神障碍或神经系统障碍的患者的睡眠紊乱的改进方法,所述精神障碍或神经系统障碍诸如特征为抑郁发作的障碍,例如重度抑郁障碍(MDD)、产后抑郁(PPD)、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍和双相情感障碍(BD),诸如双相情感障碍I型和双相情感障碍II型;焦虑障碍,例如分离焦虑障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍(GAD)、社交焦虑障碍(SAD)、恐慌障碍、恐惧症和物质/药物诱发的焦虑障碍;躯体症状障碍;强迫症(Obsessive Compulsive)和相关障碍,例如强迫障碍(Obsessive Compulsive Disorder,OCD)和身体畸形障碍(BDD);创伤后应激障碍(PTSD);疼痛障碍,例如慢性疼痛、纤维肌痛和偏头痛;由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍,例如物质使用障碍(SUD);精神病性障碍,例如精神分裂症;亨廷顿病(Huntington's Disease);帕金森病(Parkinson's Disease);痴呆,例如阿尔茨海默病痴呆(AD)、帕金森病痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆、额颞叶痴呆;进食障碍;注意力缺陷多动障碍(ADHD);人格障碍,例如分裂型人格障碍和边缘性人格障碍;自闭症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder);慢性疲劳综合征;与HIV、创伤性脑损伤或COVID后遗症相关的精神障碍或神经系统障碍。

[0002] 治疗包括向有需要的患者施用治疗有效量的5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5-MeO-DMT)或其药学上可接受的盐。

### 背景技术

[0003] 睡眠紊乱(睡眠失调)是指影响睡眠质量、时间或持续时间的疾患。它会影响到一个人清醒时正常活动的的能力。

[0004] 睡眠紊乱可能是特发性的,或者可能在医学疾患(诸如精神障碍或神经系统障碍)的情况下发生。实际上,已知有若干种精神障碍和神经系统障碍与睡眠紊乱相关。

[0005] 睡眠紊乱不仅会严重影响生活质量,还会导致各种继发性健康问题。

[0006] 因此,需要治疗睡眠紊乱,特别是与精神障碍或神经系统障碍相关的睡眠紊乱。

### 发明内容

[0007] 本发明的一个目的特别在于提供比先前描述的疗法更有效的疗法(即,a)更大百分比的患者经历临床反应,b)更大的平均临床反应,c)更早出现临床反应,和/或d)更持久的临床反应)。

[0008] 本发明的进一步的目的是提供用于改进的精神活性疗法的化合物和所述疗法的给药方案,所述疗法具有比先前描述的疗法更好的安全性和/或更好的耐受性。本发明的另一个目的是提供用于改进的精神活性疗法的化合物和所述疗法的给药方案,所述疗法比先前描述的疗法更方便。本发明的另一个目的是提供用于改进的精神活性疗法的化合物和所述疗法的给药方案,与先前描述的疗法相比,所述疗法与更高的患者依从性率(包括更高的治疗启动率)相关。本发明的又进一步的目的是确定可以受益于此类改进的精神活性疗法的特定疾病方面以及特定疾病方面的亚组。

[0009] 本发明提供5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5-MeO-DMT)或其药学上可接受的盐,其用于治疗罹患睡眠紊乱,特别是失眠、过度睡眠和/或昼夜节律障碍的患者。

[0010] 本发明还涉及5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐,其用于治疗罹患睡眠紊乱(诸如异态睡眠、睡眠相关呼吸障碍或睡眠相关运动障碍)的患者。

[0011] 睡眠紊乱可能是特发性的,或可能发生在罹患精神障碍或神经系统障碍的患者中,诸如特征为抑郁发作的障碍,例如重度抑郁障碍(MDD)、产后抑郁(PPD)、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍和双相情感障碍(BD),诸如双相情感障碍I型和双相情感障碍II型;焦虑障碍,例如分离焦虑障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍(GAD)、社交焦虑障碍(SAD)、恐慌障碍、恐惧症和物质/药物诱发的焦虑障碍;躯体症状障碍;强迫症和相关障碍,例如强迫障碍(OCD)和身体畸形障碍(BDD);创伤后应激障碍(PTSD);疼痛障碍,例如慢性疼痛、纤维肌痛和偏头痛;由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍,例如物质使用障碍(SUD);精神病性障碍,例如精神分裂症;亨廷顿病;帕金森病;痴呆,例如阿尔茨海默病痴呆(AD)、帕金森病痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆、额颞叶痴呆;进食障碍;注意力缺陷多动障碍(ADHD);人格障碍,例如分裂型人格障碍和边缘性人格障碍;自闭症谱系障碍;慢性疲劳综合征;与HIV、创伤性脑损伤或COVID后遗症相关的精神障碍或神经系统障碍。

[0012] 本发明还提供了可用于治疗睡眠紊乱的剂量范围和给药方案。

## 具体实施方式

### [0013] 定义

[0014] 如本发明的上下文中所用,除非另有说明,否则术语“5-MeO-DMT”是指游离碱5-MeO-DMT。考虑也可以使用5-MeO-DMT的药学上可接受的盐。此类盐特别是酸加成盐,其中酸可以选自例如乙酸、苯甲酸、柠檬酸、富马酸、氢溴酸、盐酸、氢氟酸、氢碘酸、草酸、琥珀酸和三氟甲磺酸。优选的实例是氢溴酸盐。可以假设使用等摩尔量,根据游离碱的重量来计算出待施用的盐的适当重量。

[0015] 如本发明的上下文中所用,待治疗的“患者”是人受试者,其被执业专业人员按照公认的医学实践诊断为罹患睡眠紊乱或者其被执业专业人员按照公认的医学实践诊断为患有与睡眠紊乱相关的精神障碍或神经系统障碍。在后一种情况下,评估睡眠紊乱可能是或可能不是诊断的一部分。

[0016] 例如,精神障碍或神经系统障碍的诊断可以按照美国精神医学学会发布的精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)进行。在一些情况下,如从下文对具体情况的讨论中明显可见的那样,可以修改或补充标准以更好地定义特别受益于根据本发明的治疗的患者或患者组。在任何情况下诊断将由医生或心理学家进行。人受试者本人认为自己罹患所述障碍是不够的。

[0017] 如本发明的上下文中所用,除非另有说明,否则术语“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”应包括出于对抗疾病、疾患或障碍的目的对患者进行的管理和护理,并且包括施用根据本发明的化合物和方法以减轻疾病的体征和/或症状或者消除疾病、疾患或障碍。

[0018] “睡眠紊乱的治疗”应包括出于对抗睡眠紊乱的目的对患者进行的管理和护理,并且包括施用根据本发明的化合物和方法以减轻睡眠紊乱的体征和/或症状或者消除睡眠紊

乱。睡眠紊乱可能是特发性的,或可能与精神障碍或神经系统障碍相关。

[0019] 患者可能罹患治疗耐药性疾病。治疗耐药性意指患者在至少两个充分的疗程后未得到充分的改善。患者尤其在至少两个充分的疗程后未得到充分的改善,其中所述两个过程中的至少一个是药物疗法;例如,患者在至少两个充分的药物疗程之后未得到充分的改善。特别地,在疾病的当前发作中施用至少两个先前疗程,例如,如果患者罹患以抑郁发作为特征的障碍,则在当前的抑郁发作中施用。

[0020] 如本发明的上下文中所用,除非另有说明,否则术语“治疗有效量”应意指引起研究人员、医生或其他临床医生所寻求的人类中的生物或临床反应的活性化合物或药物成分的量,所述生物或临床反应包括缓解所治疗的疾病、疾患或障碍的体征和/或症状。

[0021] “临床反应”包括但不限于评定量表的改善。这些量表评估 (i) 睡眠紊乱或睡眠紊乱的方面和/或 (ii) 精神障碍或神经系统障碍或这种障碍的方面。

[0022] 可以通过临床总体印象 (CGI) 评定量表来评估疾患的严重程度以及严重程度的变化,所述量表是症状严重程度、治疗反应和治疗功效的量度。

[0023] 开发了CGI评定量表以提供临床医生对患者治疗前后的整体功能的看法的简短、独立的评估 (Busner, J. 和 Tagrum, S. D., 2007. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry 2007, 29-37)。

[0024] CGI严重程度 (CGI-S) 基于临床医生必须回答的一个问题:“考虑到您对这个特定人群的总体临床经验,患者目前的精神病程度如何?”按以下七分量表进行评定:1=正常,完全没有病;2=边缘性精神病;3=轻度病;4=中度病;5=偏重病;6=重度病;7=病情最严重的患者。

[0025] 通过比较治疗前后的评分,可以使用CGI-S来评估治疗成功。

[0026] 或者,可以使用CGI-改善 (CGI-I) 来评估治疗成功,其格式同样简单。治疗后,临床医生将患者的整体临床状况与治疗前的状况 (所谓的基线值) 进行比较。同样,只有一个询问是按七分量表进行评定的:“与患者入院时 (开始用药之前) 的状况相比,所述患者的状况:1=自开始治疗以来有非常大的改善;2=有大改善;3=略有改善;4=与基线 (治疗开始) 相比没有变化;5=略有恶化;6=恶化很多;7=自开始治疗以来非常多的恶化。”

[0027] 患者总体印象量表 (PGI), 也称为受试者总体印象 (SGI), 是临床总体印象量表 (CGI) 的对应部分。它由一个基于CGI并适合患者的项目组成。它可以测量疾病严重程度 (PGI-S) 或疾病改善 (PGI-I)。

[0028] 如本文所述的量表的单个项目以及单个项目的子组合可用于评估特定疾病方面。

[0029] 如本发明的上下文中所用,除非另有说明,否则术语“施用”(或“应用”)应意指经由任何途径将一定量 (可以是预定量) 的活性化合物或药物成分引入患者体内。优选地,活性化合物通过吸入、经鼻、通过经颊施用或舌下施用来施用。

[0030] 如本发明的上下文中所用,除非另有说明,否则术语“剂量 (dose)”和“剂量 (dosage)”和“剂量 (dosage amount)”应意指在单独施用中施用于患者的活性化合物或药物成分的量。术语“剂量方案”(或“给药方案”)应意指一次或多次单独施用的确定顺序。

[0031] 如本文所用,“气雾剂”意指由气态介质 (药学上可接受的气体,诸如空气) 和微小悬浮固体和/或液体颗粒组成的稳定系统。术语“降解产物”是指由于在气雾剂形成期间发生化学反应,由活性剂的化学修饰产生的化合物。这种反应包括但不限于氧化。当在本发明

的上下文中描述“降解产物”的百分比时,这是指样品中存在的活性剂降解产物的量除以样品中存在的活性剂加上活性剂降解产物的量再乘以100%,即, (样品中存在的活性剂降解产物的量之和) / ((样品中存在的活性剂的量) + (样品中存在的活性剂降解产物的量之和)) x100%。如本文所用,术语“杂质”是指污染活性剂样品的不需要的化合物。杂质可能在气雾剂形成之前就已包含在起始材料中,或者可能是降解产物。

[0032] 术语“纯度”是指100%减去存在的所有活性剂降解产物和所有其他杂质的百分比,即 $100\% - (\text{存在的所有活性剂降解产物的量之和} + \text{存在的所有其他杂质的量之和}) / (\text{存在的活性剂的量} + \text{存在的所有活性剂降解产物的量之和} + \text{存在的所有其他杂质的量之和}) \times 100\%$ 。

[0033] 术语“质量中值空气动力学直径”(MMAD)是如下直径,气雾剂中存在的50%的颗粒大于所述计算直径,并且50%的颗粒小于所述计算直径。术语“气雾剂颗粒质量密度”是指每单位体积气雾剂中的气雾剂颗粒的质量。术语“气雾剂颗粒形成率”是指每单位气雾化时间的活性剂的气雾化的质量。

[0034] 睡眠紊乱

[0035] 有两种基本的睡眠类型:快速眼动(REM)睡眠和非REM睡眠。非REM睡眠可分为四个阶段(I-IV)。这些非REM阶段与睡眠深度的增加相对应。在每晚正常人类睡眠的四至五个周期期间,非REM和REM睡眠交替进行。在夜晚的较早部分期间,非REM睡眠更深,并且占据的时间不成比例地多,特别是在第一个睡眠周期内。随着夜晚的推移,非REM睡眠变浅,并且每个周期的更多时间都分配给了REM睡眠。

[0036] 正常健康的睡眠由如上所述的不同阶段组成,所述阶段在整个晚上按连续、严格控制的顺序进行。

[0037] 这种严格的控制中断就会导致睡眠紊乱。

[0038] 睡眠紊乱是指影响睡眠质量、时间或持续时间的疾患,无论是特发性的还是在医学疾患(例如,精神障碍或神经系统障碍)背景下发生的。它会影响一个人清醒时正常活动的的能力。

[0039] 睡眠紊乱的常见形式涵盖入睡和维持睡眠的障碍(失眠)、过度嗜睡障碍(过度睡眠)、睡眠-觉醒计划障碍(昼夜节律障碍)、与睡眠、睡眠阶段或部分唤醒相关的功能障碍(异态睡眠)、以睡眠期间呼吸紊乱为特征的障碍(睡眠相关呼吸障碍)和以睡眠期间异常运动为特征的障碍(睡眠相关运动障碍)。

[0040] 失眠是一种睡眠紊乱,其中患者难以入睡或难以保持睡眠。失眠患者入睡困难;夜间经常醒来,并且难以再次入睡;早晨醒来太早;睡眠质量不佳;且/或由于睡眠质量差而具有至少一种日间问题,诸如疲劳、嗜睡、情绪问题、注意力不集中、工作或驾驶时发生事故等。

[0041] 过度睡眠的特征是过度日间嗜睡和/或夜间睡眠时间延长。睡醉也是在过度睡眠患者中发现的一种症状。从睡眠过渡到觉醒十分困难。经历过睡醉的个体报告说,醒来后会感到困惑、迷失方向、行动迟缓,并且反复睡眠。

[0042] 昼夜节律障碍的特征是由于个体内部昼夜节律的改变或由于其昼夜节律与其期望或需要的工作或社交计划之间的不一致而导致的慢性或反复性睡眠紊乱。这种不同步可能是暂时的或持续的。随后的临床表现组合了失眠和过度睡眠的症状。睡眠时间通常会缩

短和中断,期望的觉醒状态下的表现会受到影响,并且暂时无法恢复正常的睡眠计划。

[0043] 异态睡眠是指各种形式的睡眠紊乱,其特征是人们在入睡前、睡眠时、或睡眠与觉醒之间的唤醒期间经历异常的行为或生理活动(诸如梦游或噩梦)。在特征、严重程度和频率方面存在相当大的差异。异态睡眠可能会损害睡眠质量。

[0044] 睡眠相关呼吸障碍的特征是睡眠期间呼吸异常和困难。呼吸是一个复杂的过程,其很大程度上依赖于呼吸肌肉和大脑(中的控制中心)的协调作用。睡眠相关呼吸障碍的一种形式是中枢性睡眠呼吸暂停。例如,当大脑根据潜在的健康状况停止发送控制呼吸的信号时,就会发生这种情况。中枢性睡眠呼吸暂停对睡眠以及血液中氧气和二氧化碳的平衡有潜在的严重影响。气流减少会导致间歇性缺氧,从而由于微唤醒或清醒而导致睡眠破碎。后果可能是过度日间嗜睡。

[0045] 在睡眠相关运动障碍中,重复的、相对简单的、通常刻板动作会干扰睡眠或睡眠的开始。其中最常见的是不安腿综合征(RLS)和周期性肢体抽动障碍(PLMD)。

[0046] 睡眠时间或质量不足可能会导致人格变化,并且不仅可能加剧现有的精神疾病,还可能成为精神疾病发展的诱因。睡眠紊乱还可能干扰认知功能并导致记忆力受损。缺乏睡眠的受试者可能会遇到决策困难、易怒、表现不佳以及可能反应速度变慢的问题。睡眠不足还会导致肥胖、糖尿病和心脏病的发展,从而对生活产生不利影响。

[0047] 睡眠障碍的治疗根据类型和潜在原因而异。保持良好的睡眠卫生、健康的睡眠环境和一致的睡眠-觉醒计划经常被认为是一线治疗。如果不成功,治疗还涉及药物疗法或心理疗法。

[0048] 可用的治疗在所有患者中不成功,可能与副作用相关且/或需要长期治疗以实现相关的治疗效果。

[0049] 在罹患与精神障碍或神经系统障碍相关的睡眠紊乱的患者中,精神或神经系统障碍的已知治疗不一定改善睡眠紊乱。

[0050] 例如,睡眠紊乱频繁地与精神障碍(诸如抑郁)有关。然而,治疗抑郁不一定导致伴随的睡眠紊乱的改善。虽然大多数抗抑郁药已被证明会影响睡眠结构,但一些类别的抗抑郁药改善睡眠,而其他抗抑郁药可能引起睡眠受损。

[0051] 测量睡眠紊乱

[0052] 可以通过测量以下参数来评估睡眠,诸如睡眠持续时间、睡眠结构、睡眠潜伏期、以及整晚清醒的频率和持续时间。定量指标可以使用客观方法来测量,包括多导睡眠图、腕动计(actigraphy)、以及睡眠潜伏期的确定,或通过自我报告测量(问卷)来测量。

[0053] 多导睡眠图是一种需要在专科诊所对患者进行整夜监测的技术。在整个晚上测量各种功能,包括眼球运动、大脑和肌肉活动、呼吸努力和气流、血氧水平、身体姿势和运动、打鼾和心率。

[0054] 另一种定量测量是腕动计。佩戴腕动计传感器以测量运动活动,所述运动活动被持续记录并用于评估睡眠-觉醒周期。这种技术允许患者继续正常生活,同时在自然睡眠环境中记录所需的数据。

[0055] 睡眠潜伏期可以通过多重睡眠潜伏期测试(MSLT)来测量。所述测试提供了一个客观量度来确定一个人在多次测试小睡后需要多长时间才能入睡。大约10分钟的平均睡眠潜伏期被认为是正常的;少于八分钟则表明睡眠紊乱(过度日间嗜睡)。伴随的大脑活动分析

可以帮助进一步诊断睡眠紊乱。

[0056] 睡眠评定问卷记录了睡眠质量的成分的评定,诸如睡眠深度的感知、唤醒难度和睡眠后休息情况,以及可能影响睡眠质量的其他因素,诸如共病症和药物使用。睡眠体验的定性方面的评价非常重要,因为尽管睡眠定量测量的值正常,但睡眠不适仍可能经常持续存在。

[0057] 问卷不仅有助于快速准确地评估复杂的临床问题,而且还可能有助于追踪患者的进展。

[0058] 已知有多种睡眠质量指数。以下指数包括评估一般睡眠的问卷实例以及分别评估特别是失眠、过度睡眠、昼夜节律障碍和异态睡眠的问卷实例。然而,本发明不限于使用特定的指数或问卷。

[0059] 一些问卷依赖于若干天或甚至若干周的回忆期(回忆窗口)。虽然这可能适合用于诊断睡眠紊乱,但并不总是适合用于评估治疗效果,特别是治疗后快速起效的效果。对于若干份问卷,可以修改回忆期,使得获得的评分反映治疗后的一段时间。本文特别讨论了评估治疗对罹患特定疾患的患者的睡眠效果的问卷,所述问卷依赖于回忆期,所述回忆期的开始时间不早于最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点。为了满足所述标准,如果必要,对正常应用的回忆期进行修改。

[0060] 例如,可以使用睡眠-50问卷来评估一般睡眠质量。

[0061] 睡眠-50问卷由50个项目组成,其被设计用于筛查一般人群的各种睡眠障碍。所述量表由九个子量表组成,反映了一些最常见的与睡眠以及诊断所需的因素相关的疾患和不适,诸如睡眠呼吸暂停、失眠、发作性嗜睡病、不安腿/周期性腿运动障碍、昼夜节律睡眠障碍、梦游、噩梦、影响睡眠的因素以及睡眠不适对日常功能的影响。对于每个项目,答卷人都会得到一个从1(“完全没有”)至4(“非常多”)的量表,并被要求指出所述陈述与他们上个月或另一个适当的回忆窗口的经历的匹配程度。

[0062] 为了诊断睡眠障碍,不仅特定的子量表(例如,失眠)必须超过某个截止点,而且答卷人还必须在评价睡眠不适对日常功能的影响的子量表上达到至少3或4(分别为“相当多”或“非常多”)的截止点(Spoormaker等人,Initial validation of the SLEEP-50questionnaire.Behav Sleep Med.2005;3(4):227-46)。

[0063] 治疗成功表示为(i)评分下降,优选(ii)评分下降至低于截止值。

[0064] 评估睡眠紊乱的常用问卷是匹兹堡睡眠质量指数(PittsburghSleep Quality Index)。其他工具是失眠严重程度指数、Espie睡眠紊乱问卷和患者报告结局信息测量信息系统(Patient Reported OutcomesMeasurement Information System,PROMIS<sup>®</sup>)睡眠紊乱。

[0065] 匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评估整体睡眠质量和睡眠紊乱。PSQI是一种自我评定问卷,包含19个问题。要求答卷人指出他们在过去一个月或另一个适当的回忆窗口经历某些睡眠困难的频率。

[0066] 19个自我评定问题评估了与睡眠质量相关的多种因素,包括睡眠持续时间和潜伏期的估计值以及特定睡眠相关问题的频率和严重程度的估计值。这19个项目分为七个成分评分:(1)主观睡眠质量;(2)睡眠潜伏期;(3)睡眠持续时间;(4)习惯性睡眠效率;(5)睡眠紊乱;(6)安眠药的使用;(7)日间功能障碍。

[0067] 每个成分的评分为0至3。评分越高,表示睡眠紊乱越严重。匹兹堡睡眠质量指数的详细评分说明可见于Buysse等人The Pittsburgh Sleep Quality Index:a new instrument for psychiatric practice and research.Psychiatry Res.1989 May;28(2):193-213的附录中。

[0068] 然后将七个成分评分相加以得出总体评分,范围是0-21分,“0”表示没有困难,而“21”表示所有领域都存在严重困难。5的总体评分截止值将睡眠质量差的人与睡眠质量好的人区分开。>5的总体评分表明患者至少在两个领域具有严重困难,或在多于三个领域具有中度困难。

[0069] 如果使用PSQI评估治疗结果,则治疗成功表示为(i)评分下降,优选(ii)评分下降至5或以下。

[0070] 失眠严重程度指数(ISI)是一个简短的问卷,涉及主观睡眠质量、症状严重程度、对睡眠的主观满意度、失眠对日常功能的干扰程度、答卷人感觉自己的失眠与其他人相比有多明显、以及睡眠问题造成的总体困扰的水平。个体的回答可以评分为0(=无)至4(=非常);总分越高,对应于失眠越严重。0-7的总分表示“无临床显著失眠”,8-14意指“阈值下失眠”,15-21为“临床失眠(中度严重程度)”,并且22-28意指“临床失眠(重度)”(A.Shahid等人(编),STOP,THAT and OneHundred Other Sleep Scales,Springer Science+Business Media,LLC 2012,.);回忆窗口为两周。还可以使用另一个适当的回忆窗口。

[0071] 治疗成功表示为(i)评分下降,例如下降>7分,特别是>8分;优选地(ii)评分下降至低于临床显著失眠的截止值。

[0072] Espie睡眠紊乱问卷(SDQ)评价失眠的主观体验。SDQ对不安/激动、精神过度活跃、失眠后果和睡眠准备不足进行了评定,特别关注对睡眠问题根源的信念。答卷人使用分量表来表明关于失眠的某些陈述代表他们经历的频率。1意指“从不真实”,而5意指“经常真实”。评分越高,表明对失眠的原因和相关因素的信念越不正常(A.Shahid等人,同上)。

[0073] 评分的下降表明治疗成功。

[0074] 患者报告结局信息系统(PROMIS)<sup>®</sup>睡眠紊乱工具是评价睡眠紊乱的通用方法。所述工具有一份长表和4份不同的短表(例如4个、6个和8个项目),并且评估自我报告的睡眠质量、睡眠深度的感知以及7天内与入睡和保持睡眠相关的任何感知困难。

[0075] 测量中的每个项目均按5分量表进行评定。将各项目的原始评分相加以得到总原始评分。然后使用转换表将总原始评分转换为标准化T评分。

[0076] 治疗成功表示为T评分下降。

[0077] 过度睡眠或过度嗜睡可以通过爱普沃思嗜睡量表(Epworth Sleepiness Scale)、斯坦福嗜睡量表(Stanford Sleepiness Scale)或特发性过度睡眠严重程度量表(Idiopathic Hypersomnia Severity scale)来评估。

[0078] 爱普沃思嗜睡量表(ESS)评价日间整体嗜睡程度。调查问卷要求答卷人对他们在八种不同情况下入睡的可能性进行评定,所述八种情况代表相对不活动的时刻,诸如下午小睡或坐在停在交通中的汽车里。答卷人使用0-3的量表(0意指“永远不会打瞌睡”,而3意指“很有可能打瞌睡”)对他们入睡的可能性进行评定。评分范围为0-24;评分越高,日间嗜睡的严重程度越高。10的截止评分表示可能在临床层面出现日间嗜睡(A.Shahid等人,同上)。

[0079] 治疗成功表示为(i)评分下降,优选(ii)评分下降至10或以下。

[0080] 斯坦福嗜睡量表是一种主观的嗜睡量度,其评价特定时刻的嗜睡程度。所述量表仅由一个项目组成,要求答卷人从七个陈述中选择一个最能代表他们当前感知到的嗜睡水平的陈述。使用从1(=感觉活跃且有活力;警觉;完全清醒)至7(=几乎处于幻想中;很快进入睡眠状态;无法保持清醒)的量表来评估嗜睡程度(A.Shahid等人,同上)。

[0081] 评分的下降表明治疗成功。

[0082] 可以通过巴黎唤醒障碍严重程度量表(Paris Arousal Disorders Severity Scale,PADSS)来评价异态睡眠。

[0083] 巴黎唤醒障碍严重程度量表(PADSS)是一种列出了异态睡眠行为的自我评定量表,评估异态睡眠行为的频率,并且包括对后果的评价(Arnulf等人,A scale for assessing the severity of arousal disorders.Sleep.2014年1月1日;37(1):127-36)。

[0084] 治疗成功表示为(i)评分下降,优选(ii)评分下降至低于截止值。

[0085] 评估睡眠相关呼吸障碍的常用问卷是柏林睡眠质量评估问卷(Berlin Questionnaire)(A.Shahid等人,同上)。还可以选择适当的回忆期。

[0086] 评分的下降表明治疗成功。

[0087] 评估睡眠相关运动障碍的常用问卷是国际不安腿综合征研究组评定量表(International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale)。所述10个项目的问卷要求答卷人使用李克特式评定法来表明这种障碍在过去一周内对他们的影响有多严重。问题可分为两类中的一种:障碍症状(性质、强度和频率)及其影响(睡眠问题、日常功能紊乱和由此导致的情绪变化)。十个问题中的每一个都要求答卷人以0至4的量表对他们的RLS经历进行评定,其中4代表最严重和最频繁的症状,而0代表最少的症状。总分范围可以是0至40。作为具有优良心理测量品质的简短量表,所述工具可适用于多种研究和临床目的,包括筛查和评估治疗结果。(A.Shahid等人,同上)。

[0088] 可以通过评分的下降来评估治疗反应。

[0089] 评估精神和神经系统障碍的量表

[0090] 已经提出了多种量表来评估精神障碍或神经系统障碍的严重程度。此类量表基于可以自我管理或由临床医生管理的测试。

[0091] 可以根据本发明使用的用于评估精神或神经系统障碍的量表包括本领域中已知的用于诊断和/或监测下文更详细讨论的精神或神经系统障碍的量表。

[0092] 通过在完成治疗过程后的一个或多个时间点使用一个或多个指数或量表来评估治疗结果。

[0093] 评估可以在急性迷幻体验消退后进行。早期评估的适当时间点通常是最后一次施用后约2至3小时。早期评估通常可以在例如最后一次施用后约2小时或约3小时进行。

[0094] 然而,对睡眠紊乱的影响或对与睡眠紊乱的影响有关的精神或神经系统障碍的影响的评估最早可以在治疗后第二天(即,第1天时)进行,使得接受治疗的患者有机会睡至少一个晚上。

[0095] 因此,第1天或第1天时的评估意指施用后第二天的评估。评估将在最后一次施用后不早于12小时进行,并且无论如何不早于最后一次施用后一晚,并且不晚于最后一次施用后36小时。可以在约24小时后进行评估。

[0096] 第7天或第7天时的评估意指在施用后第七天(施用当天为第0天)进行的评估。类似的定义适用于以天为单位进行测量的其他评估时间。

[0097] 当在施用药物后的早期时间点(例如,2小时)评估临床反应时,例如,使用所述量表之一来评估精神障碍或神经系统障碍的严重程度时,基于为较长回忆期(例如,MADRS通常为7天)开发的终点,可以对这种终点进行合理修改(例如,将MADRS回忆期改为2小时,并结转在施用药物前的基线记录的睡眠项目)。除非特别指明回忆期,否则这同样适用于本文所应用的评估治疗对精神或神经系统障碍的影响的任何其他量表。

[0098] 概述的考虑因素适用于早期时间点,因为在一个方面,为了评估临床反应,患者在治疗前的状态对治疗后记录的任何评分的影响应尽可能低,而在另一个方面,睡眠项目不能在施用药物后2小时评估。

[0099] 在稍后的时间点,例如在第1天时或更晚,通常可以使用适当的回忆期(如果需要)来评估用于评估临床反应的相关量表的所有项目,使得无需结转任何治疗前的评分。

[0100] 静息状态网络和睡眠紊乱

[0101] 可以通过功能性磁共振成像(fMRI)来研究大脑过程。大脑活动与血流相关,并且可以测量不同大脑区域之间的自发血氧水平依赖(BOLD)信号波动的时间相关性。

[0102] 大脑的功能图像是在若干分钟内获得的。在整个大脑中观察到低频BOLD信号振荡模式。所述自发信号的分解揭示了具有相关波动和负相关波动的分布区域。

[0103] 通过这种方式,静息状态fMRI可用于表征大规模功能网络,即所谓的静息状态网络(RSN),它们是一组空间上不同的大脑区域,在不存在任何明确的认知任务(即,休息时)的情况下表现出协调活动。观察到的模式表征了具有连贯信号变化模式的大脑区域网络,其被称为静息状态网络(RSN)。

[0104] 主要基于静息状态网络与任务fMRI实验中观察到的激活模式之间的空间相似性,已经识别并命名了不同的静息状态网络。

[0105] 因此,静息状态fMRI可用于评估大脑的内在功能组织。静息状态网络的特征在于注意力、记忆力、认知控制、默认模式、运动和感觉系统的方面。

[0106] RSN被证明负责复杂大脑功能的各个方面,并且发现这些连接网络在各种疾病状态下受到损害。此类疾病状态与特定静息状态网络内部和/或一个或多个额外静息状态网络中一个或多个区域之间的功能连接改变相关。

[0107] 在失眠、过度睡眠、昼夜节律障碍、异态睡眠、睡眠相关呼吸障碍和睡眠相关运动障碍中都可以发现静息状态网络的改变。

[0108] 参与睡眠的一个关键网络是默认模式网络(DMN)。一般来说,DMN在任务期间处于停用状态,而在休息时处于激活状态。它参与多种认知过程,诸如高级认知、情感和内感受。在睡眠期间,其整体活动水平会降低。鉴于DMN对睡眠生理学的重要性,DMN活动的改变与睡眠紊乱尤为相关。

[0109] 静息状态网络受损还可以在精神障碍或神经系统障碍中发现,特别是以抑郁发作为特征的障碍,例如重度抑郁障碍(MDD)、产后抑郁(PPD)、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍和双相情感障碍(BD),诸如双相情感障碍I型和双相情感障碍II型;焦虑障碍,例如分离焦虑障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍(GAD)、社交焦虑障碍(SAD)、恐慌障碍、恐惧症和物质/药物诱发的焦虑障碍;躯体症状障碍;强迫症和相关障碍,例如强迫障碍(OCD)和身体畸

形障碍 (BDD) ; 创伤后应激障碍 (PTSD) ; 疼痛障碍, 例如慢性疼痛、纤维肌痛和偏头痛; 由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍, 例如物质使用障碍 (SUD) ; 精神病性障碍, 例如精神分裂症; 亨廷顿病; 帕金森病; 痴呆, 例如阿尔茨海默病痴呆 (AD) 、帕金森病痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆、额颞叶痴呆; 进食障碍; 注意力缺陷多动障碍 (ADHD) ; 人格障碍, 例如分裂型人格障碍和边缘性人格障碍; 自闭症谱系障碍; 慢性疲劳综合征; 与HIV、创伤性脑损伤或COVID后遗症相关的精神障碍或神经系统障碍。

[0110] 参与睡眠紊乱的静息状态网络也会受到因某些医学健康状况而导致的精神或神经系统疾患的影响。

[0111] 在失眠患者中, 在默认模式网络 (DMN) 内和显著性网络内观察到功能连接障碍, 这与情绪和感觉刺激的检测和整合有关。研究表明, 这些网络含有整合情绪和身体状态的关键区域, 而这些网络与其他大脑区域的内部和/或之间的功能连接障碍可能是患者警觉、主观困扰和睡眠连续性差的原因。

[0112] 在过度睡眠患者中, 默认模式网络受到影响。例如, 在特发性过度睡眠中, 不同的DMN中枢 (楔前叶和内侧前额叶皮质) 表现出显著变化, 并且DMN中的功能连接与自我报告的嗜睡严重程度相关。

[0113] 一项研究夜班护士与白班护士之间的差异的研究揭示了, 昼夜节律的节律障碍促进了小脑中静息状态功能的变化, 涉及睡眠调节和认知功能 (诸如反应性和警觉性)。此外, DMN的功能连接在早期和晚期昼夜节律表型中有着根本的不同。与其他睡眠紊乱形式一样, 昼夜节律障碍会导致大脑功能连接的变化。已经报告了具有昼夜节律障碍的各种疾病中的静息状态大脑功能连接的变化。

[0114] 虽然在异态睡眠事件期间执行功能性脑成像在技术上很困难, 但已经在代表非REM异态睡眠的唤醒障碍中观察到楔前叶的差异。

[0115] 楔前叶参与视觉、听觉和体觉信息的分析和整合以及运动的监测。楔前叶是DMN的一个子区域。因此, 患有异态睡眠的患者的默认模式网络会受到影响。

[0116] 对罹患睡眠相关呼吸障碍 (诸如中枢性睡眠呼吸暂停) 的患者进行的静息状态fMRI研究表明存在严重的整体和区域连接缺陷, 特别是在默认模式网络 (DMN) 中以及在参与唤醒和感觉运动系统的区域中。

[0117] 睡眠相关运动障碍, 诸如睡眠期间的周期性肢体运动, 由前额叶运动控制途径 (默认模式网络的一个子区域) 的改变来反映。此外, 还可以观察到小脑和丘脑中的活动, 以及红核和脑干中的额外激活。

[0118] 在许多情况下, 参与睡眠紊乱的静息状态网络的异常功能连接也参与上述疾患。因此, 根据本发明, 通过根据本发明的疗法影响那些网络将导致睡眠紊乱的改善, 并且如果所治疗的患者罹患精神障碍或神经系统障碍, 则也导致所述障碍的改善。

[0119] 活性剂

[0120] 以上讨论显示, 睡眠紊乱本身会带来重大的疾病负担, 并且应当得到适当的治疗。

[0121] 发明人认为, 仔细选择的致幻剂可能导致改善睡眠紊乱的重要方面的治疗, 并且可能导致疾患的整体改善。

[0122] 一组致幻剂包含与5-羟色胺 (5-HT) 受体结合的化合物, 5-HT受体也被称为血清素受体 (描述了7个具有若干亚型的家族5-HT1至5-HT7)。实例是麦角酸二乙酰胺 (LSD)、裸盖

菇素 (psilocybin) 和 N,N-二甲基色胺 (DMT)。这些血清素类剂通常被称为“迷幻药”,这强调了它们诱导意识状态发生质变的主要能力,诸如欣快感、恍惚、时间和空间、精神体验、自我界限的消失、或甚至濒死体验,而其他影响,诸如镇静、麻醉或过度刺激,则微乎其微。

[0123] 从化学角度来看,血清素迷幻药要么是苯烷基胺,要么是吲哚胺,其中吲哚胺类又分为两个子集,即麦角林类和色胺类,后者来源于色胺。

[0124] 各种血清素迷幻药对各种血清素受体 (特别是 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub>) 具有不同的结合亲和力和激活效力,并且它们的活性也可以通过与其他靶标 (诸如单胺转运蛋白和微量胺相关受体) 的相互作用而进行调节。

[0125] 最近发表的在某些精神障碍中使用血清素迷幻药 (诸如 LSD、裸盖菇素和 DMT (使用含有 DMT 的萨满药水死藤水)) 的研究表明,这些化合物可以为目前可用的某些精神障碍的治疗提供替代方法。然而,有报告称这些化合物可能在罹患抑郁症状的患者中诱发躁狂,并且这可能会妨碍它们的临床使用。

[0126] 例如, Lake 等人 (Lake, C.R., Stirba, A.L., Kinneman, R.E. Jr, Carlson, B., Holloway, H.C., 1981. Mania associated with LSD ingestion. *American Journal of Psychiatry*. 138 (11): 1508-9) 报告了一名患者在服用 LSD 或 LSD 类似物后出现躁狂发作的情况。患者出现了急性 LSD 中毒症状,所述症状有所缓解,但在约 3 周后出现了典型的精神病性躁狂发作。Hendin 和 Penn (Hendin, H.M., Penn, A.D., 2021. An episode of mania following self-reported ingestion of psilocybin mushrooms in a woman previously not diagnosed with bipolar disorder: A case report. *Bipolar Disorders* 23 (4): 1-3) 报告了在自述摄入裸盖菇素蘑菇后出现躁狂发作。Szmulewicz 等人 (Szmulewicz, A.G., Valerio, M.P. 和 Jose M Smith, J.M., 2015. Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder: a case report. *International Journal of Bipolar Disorders* (2015) 3:4) 报告了一名患有双相情感障碍的男性在饮用了死藤水 (一种含有 DMT 的饮料) 后转为躁狂。

[0127] 另一份病例报告可见于 Brown, T., Shao, W., Ayub, S., Chong, D., & Cornelius, C. (2017). A Physician's attempt to self-medicate bipolar depression with N,N-dimethyltryptamine (DMT). *Journal of Psychoactive Drugs*, 49 (4), 294-296。

[0128] 发明人认为,为了避免诱发躁狂或轻度躁狂,或者至少降低诱发躁狂或轻度躁狂的风险,必须适当选择所施用的化合物并且优选地按照特定的给药方案施用。

[0129] 发明人确定 5-甲氧基-N,N-二甲基色胺 (5-MeO-DMT) 是一种用于疗法的特别感兴趣的迷幻药。5-MeO-DMT 具有与其他迷幻药化合物不同的独特药理学特性。

[0130] 5-MeO-DMT 是一种强效、快速作用、天然存在的血清素 (5-HT) 激动剂,作用于 5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>2A</sub> 受体,与其他经典迷幻药相比,对 5-HT<sub>1A</sub> 受体亚型的亲和力更高。

[0131] 如下文实施例部分中进一步详细说明了脱磷酸裸盖菇素 (psilocin) (摄取裸盖菇素后形成的裸盖菇素的脱磷酸形式)、DMT 和 5-MeO-DMT 在位于死后人脑的海马体中的 5-HT<sub>1A</sub> 受体处的抑制常数 ( $K_i$  值) 分别为 48、38 和 1.80 nM。因此,5-MeO-DMT 对 5-HT<sub>1A</sub> 受体表现出高亲和力,而脱磷酸裸盖菇素和 DMT 表现出中等亲和力。脱磷酸裸盖菇素、DMT 和 5-MeO-DMT 在位于死后人脑的额叶皮质的 5-HT<sub>2A</sub> 受体处的抑制常数 ( $K_i$  值) 分别为 37、117 和 122 nM。因此,脱磷酸裸盖菇素对 5-HT<sub>2A</sub> 受体表现出中等/强亲和力,而 DMT 和 5-MeO-DMT 表现出相对

较弱的亲和力。

[0132] 相对于先前提到的其他精神活性化合物,5-MeO-DMT对5-HT<sub>1A</sub>受体表现出增强的亲和力,在这种情况下5-MeO-DMT充当强效激动剂。相对于5-MeO-DMT,在脱磷酸裸盖菇素和DMT的情况下,5-HT<sub>2A</sub>结合的贡献增加,其中在这三种化合物中,5-MeO-DMT对5-HT<sub>1A</sub>相对于5-HT<sub>2A</sub>表现出最大的差异亲和力。因此,与其他两种化合物相比,5-HT<sub>1A</sub>结合相对于5-HT<sub>2A</sub>结合在5-MeO-DMT的整体效应中发挥大得多的作用。

[0133] 据报告,5-HT<sub>1A</sub>激动作用降低冲动和攻击性,而5-HT<sub>2A</sub>激动作用会导致这些相同特征的短期增加。此外,多巴胺系统与导致躁狂有关,多巴胺驱动力的增加与躁狂有关。相对于5-MeO-DMT,LSD、裸盖菇素和DMT对多种多巴胺受体表现出增加的亲和力。

[0134] 与其他迷幻药(如LSD、裸盖菇素或DMT)相比,可以优选使用如本文所述的给药方案将5-MeO-DMT施用于患者,而不会在罹患精神或神经系统障碍的患者中产生诱导躁狂或轻度躁狂的显著风险,所述精神或神经系统障碍包括以抑郁发作为特征的障碍,例如重度抑郁障碍(MDD)、产后抑郁(PPD)、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍和双相情感障碍(BD),诸如双相情感障碍I型和双相情感障碍II型;精神病性障碍,诸如精神分裂症;或人格障碍,诸如分裂型人格障碍。罹患这种精神或神经系统障碍并且根据本发明进行治疗的患者不会出现治疗引起的躁狂或轻度躁狂。

[0135] 还值得注意的是,与使用精神活性物质相关的治疗引起的躁狂或轻度躁狂的报告似乎表明使用了大量相应的化合物(例如,DMT/死藤水、裸盖菇素、LSD)。

[0136] 发明人的5-MeO-DMT顺序上调滴定(up-titration)方法显著降低了过量施用的风险以及伴随的不良事件的可能性。

[0137] 进一步地,据报告,抗抑郁药在罹患治疗耐药性抑郁(TRD)的患者中诱发孤立的轻度躁狂事件(Bader,Cynthia D.和David L.Dunner."Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression."Journal of Psychiatric Practice 13.4 (2007):233-237)。然而,最近完成的TRD患者的5-MeO-DMT的临床试验未显示诱发轻度躁狂的证据。

[0138] 5-MeO-DMT可以比其他迷幻药更快地引发高峰体验(即以情绪视角转变为特征的体验,所述体验被描述为“自我丧失”,通常以压倒性的“与宇宙合一”感而告终),并且具有较短持续时间的急性迷幻效果(与例如口服裸盖菇素和口服LSD的数小时相比,吸入后5至30分钟)。5-MeO-DMT的这些特性与改善的治疗概况相关,这可以通过5-MeO-DMT治疗下静息状态网络(RSN)活动的特定改变来解释。

[0139] 此外,5-MeO-DMT是一种5-HT<sub>7</sub>受体激动剂,对所述受体具有高亲和力。发明人使用重组人5-HT<sub>7</sub>受体、作为放射性配体的[<sup>3</sup>H]LSD和血清素来估计非特异性结合,测定出K<sub>i</sub>为2.3nM。5-HT<sub>7</sub>受体在神经发生、突触发生和树突棘形成中发挥作用。

[0140] 5-MeO-DMT的另一个特征是其短半衰期。

[0141] 5-MeO-DMT主要通过单胺氧化酶A介导的脱氨途径失活,并被细胞色素P450 2D6(CYP2D6)酶进行O-去甲基化。

[0142] 发明人研究了5-MeO-DMT的药代动力学性质,并且观察到吸入的5-MeO-DMT的快速吸收和分布,在给药期间和给药后立即观察到最大浓度和药理作用。

[0143] 吸入后的5-MeO-DMT的药代动力学性质分析显示,血浆浓度下降非常迅速。施用后

10分钟,浓度降至C<sub>max</sub>的10%或以下;2小时后,浓度为C<sub>max</sub>的1%或以下;3小时后,血浆中不再检测到5-MeO-DMT。这适用于所测试的完整剂量范围(6mg、12mg、18mg)。在1至4小时的时间范围内重复施用后未观察到累积现象。如本文所公开的上调滴定不会导致累积,因此不会导致更高的血浆浓度,例如施用后10分钟、2小时或3小时。

[0144] 5-MeO-DMT的性质使所述化合物尤其适合治疗睡眠紊乱,特别适合治疗罹患精神障碍或神经系统障碍的患者。

[0145] 5-MeO-DMT的性质还允许特定的剂量方案,如下文更详细地讨论。

[0146] 根据本发明,还可以使用5-MeO-DMT的同位素变体及其药学上可接受的盐。当提及使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐时,也考虑使用同位素变体。

[0147] 这些变体特别是5-MeO-DMT的氘化形式和此类形式的药学上可接受的盐。

[0148] 5-MeO-DMT的氘化形式是氘含量高于根据所述同位素的天然丰度所预期的氘含量的形式。

[0149] 5-MeO-DMT的氘化形式是在一个或多个确定的氢位置上引入氘的特定形式。

[0150] 5-MeO-DMT的氘代形式的实例包括但不限于1-氘-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙胺、1,1-二氘-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙胺、1,1,2,2-四氘-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙胺和N,N-二甲基-2-[5-(三氘甲氧基)-1H-吡啶-3-基]乙胺。

[0151] 进一步的实例包括5-MeO-DMT的形式,其中已经在N结合的甲基的一个或多个氢位置上引入了氘。又进一步的实例包括5-MeO-DMT的形式,其中一个或多个氘原子替代吡啶环系统的氢原子。此外值得注意的是,上述取代模式的组合也是可以考虑的。

[0152] 这些化合物的制备方法是本领域已知的。

[0153] 根据本发明,还可使用5-MeO-DMT的氘代形式的混合物、一种或多种氘代形式与非氘代5-MeO-DMT、5-MeO-DMT的氘代形式的药学上可接受的盐的混合物、此类盐的混合物、以及氘代5-MeO-DMT和非氘代5-MeO-DMT的盐的混合物。

[0154] 此外,根据本发明,使用的氘代5-MeO-DMT和氘代5-MeO-DMT盐的量与对应的非氘代形式的量是等摩尔的。

[0155] 根据本发明,还可以使用5-MeO-DMT的前药及以及此类前药的药学上可接受的盐。5-MeO-DMT的此类前药可以通过代谢转化为5-MeO-DMT。因此,当提及使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐时,可以用5-MeO-DMT前药或其盐代替。

[0156] 在合适的前药中,吡啶部分的位置1中的氢被一个有机部分取代,所述有机部分可以在施用后分离。

[0157] 合适的有机部分的实例是C(O)OR<sup>1</sup>、-C(O)R<sup>2</sup>、-CH(R<sup>3</sup>)OR<sup>4</sup>、-C(O)OCH(R<sup>3</sup>)OC(O)R<sup>4</sup>、-C(O)OCH(R<sup>3</sup>)OC(O)OR<sup>4</sup>、-CH(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>4</sup>、-CH(R<sup>3</sup>)OC(O)R<sup>4</sup>、-CH(R<sup>3</sup>)OC(O)OR<sup>4</sup>,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>中的每一个独立地为氢、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地是取代的或未取代的。

[0158] 有机部分的优选实例是-CH(R<sup>3</sup>)OC(O)R<sup>4</sup>和-C(O)OR<sup>1</sup>,其中R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如上所定义。

[0159] 前药,特别是上述结构的前药,还可以药学上可接受的盐的形式使用。

[0160] 前药的具体实例是5-MeO-DMT羧基异丙基缬氨酸酯,优选盐形式,特别是作为二氟乙酸酯(1-(((S)-2-氨基-3-甲基丁酰基)氧基)-2-甲基丙基3-(2-(二甲基氨基)乙基)-

5-甲氧基-1H-吡啶-1-羧酸二(三氟乙酸酯)和5-MeO-DMT甲基新戊酸酯(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-1-基)甲基新戊酸酯)。

[0161] 如本文所讨论的前药的制备方法是本领域已知的。

[0162] 根据本发明,在雄性Sprague-Dawley (SD)大鼠中以10mg/kg口服给药前药后测量的代谢物5-MeO-DMT的 $T_{max}$ 值优选为1小时或更短,更优选为0.7小时或更短,特别是0.5小时或更短。

[0163] 此外,根据本发明,使用的5-MeO-DMT的前药和5-MeO-DMT的前药的盐的量与对应的非前药形式的量是等摩尔的。

[0164] 施用模式

[0165] 治疗有效量的5-MeO-DMT通过吸入、通过经鼻施用、通过经颊施用或通过舌下施用的方式进行施用。经由这些途径的施用可以确保快速起效。最优的施用途径是通过吸入施用。优选地,在单次呼吸中吸入治疗有效量的5-MeO-DMT。

[0166] 对于经鼻施用,5-MeO-DMT可以用作纯物质或以经鼻施用制剂的形式使用,其实例是本领域已知的。对于经鼻施用,5-MeO-DMT可以用作药学上可接受的盐(优选氢溴酸盐)或以药学上可接受的盐(优选氢溴酸盐)的制剂的形式使用。适当装置的实例是本领域已知的。

[0167] 经颊施用或舌下施用也可依赖于5-MeO-DMT的药学上可接受的盐,优选氢溴酸盐,其本身或制剂形式,例如片剂、膜剂、喷雾剂、乳膏剂,如本领域所公知的。

[0168] 施用特别通过吸入气雾剂来进行。这种气雾剂包含(a)药学上可接受的气体;(b)5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5-MeO-DMT)或其药学上可接受的盐的气雾剂颗粒,其中气雾剂具有约0.5mg/l至约18mg/l,诸如约0.5mg/l至约12.5mg/l,优选约1.3mg/l至约10mg/l,特别是约2mg/l至约9mg/l的气雾剂颗粒质量密度。药学上可接受的气体优选为空气。

[0169] 气雾剂颗粒优选含有少于1重量%的杂质,特别是少于0.5重量%的杂质。此外,它们优选含有少于0.5重量%的5-MeO-DMT降解产物,特别是少于0.2重量%的5-MeO-DMT降解产物,所述降解产物是由于气雾剂形成期间的化学反应由5-MeO-DMT的化学修饰产生的。

[0170] 在进一步优选的方面,气雾剂基本上由以下项组成:(a)空气;(b)5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐的气雾剂颗粒。

[0171] 气雾剂颗粒优选含有游离碱形式的5-MeO-DMT。

[0172] 气雾剂优选地特征在于具有小于 $3\mu\text{m}$ 并且大于 $0.1\mu\text{m}$ 的质量中值空气动力学直径,特别是小于 $2\mu\text{m}$ 并且大于 $0.1\mu\text{m}$ 的质量中值空气动力学直径。

[0173] 气雾剂可以通过以下方式形成:a)将配置在固体支持物上的5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐的薄层暴露于热能,以及b)使空气穿过5-MeO-DMT薄层以产生气雾剂颗粒。薄层可以具有小于约 $10\mu\text{m}$ ,特别是小于约 $7.5\mu\text{m}$ 的厚度。薄层可以具有约 $0.1\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 范围内,特别是约 $0.3\mu\text{m}$ 至约 $7.5\mu\text{m}$ 范围内的厚度。

[0174] 配置在固体支持物上的5-MeO-DMT薄层可经由穿过薄层的空气而暴露于热能。或者,配置在固体支持物上的5-MeO-DMT薄层可经由固体支持物而暴露于热能。

[0175] 穿过薄层的空气可以具有约 $180^\circ\text{C}$ 至约 $260^\circ\text{C}$ 范围内的温度。穿过薄层的空气特别地可以具有约 $210^\circ\text{C}$ 的温度,并且以约12l/min的速率穿过薄层,持续约15秒。

[0176] 气雾剂颗粒可以包含在等于或小于约3升的体积中,特别是包含在约1至约3升,诸

如约2至约3升的体积中。优选经由单次吸入递送至患者。

[0177] 5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐以适合在医学环境下吸入的形式提供。5-MeO-DMT及其药学上可接受的盐以气雾剂的形式提供。这些气雾剂具有合适的气雾剂颗粒质量密度,使得可以经由单次吸入向患者施用治疗有效剂量的气雾剂。

[0178] 可用于本发明的气雾剂可以使用热能形成。当使用热能来形成化合物的气雾剂时,很难预测哪些条件适合于安全、高效和可预测的气雾化,特别是在气雾剂要用于经由肺部将所述化合物全身递送至患者的情况下。此上下文中的相关变量包括a)化合物的剂量、b)所述化合物可用于气雾化的形态状态(例如,晶体形式或薄层形式)、c)化合物所暴露的热能的量(由温度和暴露持续时间定义)以及d)引入以形成气雾剂的空气的体积(由流速和气流持续时间定义)。

[0179] 本文所述的组合物和方法用于通过吸入向患者安全、高效且可预测地全身递送5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐。“安全”意指气雾剂颗粒应仅含有极少量的杂质和5-MeO-DMT降解产物,“高效”意指剂量在规定程度上气雾化,优选几乎完全气雾化或完全气雾化,即气雾剂具有期望的物理性质,以便将5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐主要经由肺泡中的吸收而全身地经由肺部递送,并且患者可以在单次吸入中(即,在一次深呼吸内)吸入气雾剂,并且“可预测”意指降解产物的量、气雾化程度和气雾剂的物理性质几乎没有或根本没有变化。

[0180] 可以通过以下方式实现合适的气雾剂:a)在固体支持物上提供薄层形式的治疗有效量的5-MeO-DMT,b)将5-MeO-DMT薄层暴露于升高的受控温度,持续较短时间,以及c)提供受控量的空气,使得形成气雾剂。

[0181] 用于递送治疗有效量的5-MeO-DMT的组合物可包含气雾剂,其中所述气雾剂通过以下方式形成:a)将配置在固体支持物上的5-MeO-DMT薄层暴露于热能,以及b)使空气穿过5-MeO-DMT薄层;其中所述气雾剂具有以下特征中的一个或多个:1)其含有以小于3微米的质量中值空气动力学直径为特征的气雾剂颗粒,2)其含有以小于1重量%的杂质和小于0.5%的5-MeO-DMT降解产物为特征的气雾剂颗粒,3)其可以经由单次吸入递送至患者。

[0182] 通过定义以下项可以生成以小于3微米的质量中值空气动力学直径、小于1重量%的杂质和小于0.5重量%的5-MeO-DMT药物降解产物为特征,气雾剂体积可经由单次吸入递送至患者的气雾剂颗粒:a)5-MeO-DMT薄层中所含的5-MeO-DMT的剂量、b)5-MeO-DMT薄层的厚度、c)5-MeO-DMT薄层所暴露的热能(由温度和暴露持续时间定义)和d)穿过5-MeO-DMT薄层的空气的总量(由气流速率和气流持续时间来定义)。

[0183] 优选地,5-MeO-DMT薄层经由穿过薄层的空气而暴露于热能中,在这种情况下,空气被加热。穿过薄层的加热的空气可以具有约180°C至约260°C范围内的温度。穿过薄层的空气可特别具有约210°C的温度。

[0184] 或者,5-MeO-DMT薄层经由固体支持物暴露于热能,在这种情况下,穿过薄层的空气不被加热,但固体支持物被加热。加热的固体支持物可具有约180°C至约420°C范围内的温度。

[0185] 优选地,用于在固体支持物上形成薄层的5-MeO-DMT是高纯度的,纯度为至少99%,优选地至少99.5%。

[0186] 优选地,配置在固体支持物上的5-MeO-DMT薄层中所含的5-MeO-DMT的剂量为约

1mg至约25mg,优选约2mg至约20mg,更优选约4mg至约20mg。有用的具体量为例如约4mg、约6mg、约8mg、约10mg、约12mg、约14mg、约16mg、约18mg和约20mg。优选的具体量为例如约6mg、约12mg和约18mg。

[0187] 在其上提供5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐的固体支持物可以具有多种形状。此类形状的实例包括但不限于直径小于1.0mm的圆柱体、厚度小于1.0mm的盒子以及几乎任何充满小孔(例如,小于1.0mm大小)的形状。优选地,固体支持物提供大的表面积与体积比(例如,大于100/米)和大的表面积与质量比(例如,大于1cm<sup>2</sup>/克)。

[0188] 一种形状的固体支持物也可以转变成具有不同性质的另一种形状。例如,厚度为0.25mm的平片材具有大约8,000/米的表面积与体积比。将片材卷成直径为1cm的空心圆柱体,产生一种支持物,其保留了原始片材的高表面积与质量比,但具有较低的表面积与体积比(约400/米)。

[0189] 使用多种不同的材料来构建固体支持物。此类材料的类别包括但不限于金属、无机材料、碳质材料和聚合物。以下是材料类别的实例:铝、银、金、不锈钢、铜和钨;二氧化硅、玻璃、硅和氧化铝;石墨、多孔碳、碳纱和碳毡;聚四氟乙烯和聚乙二醇。还可以使用材料的组合和材料的涂层变体。

[0190] 当使用铝作为固体支持物时,铝箔是一种合适的材料。二氧化硅、氧化铝和硅基材料的实例包括无定形二氧化硅S-5631(Sigma, St. Louis, Mo.)、BCR171(Aldrich, St. Louis, Mo.的一种限定表面积大于2m<sup>2</sup>/g的氧化铝)和半导体工业中使用的硅晶片。碳纱和碳毡可从American Kynol, Inc., New York, N.Y获得。

[0191] 优选地,配置在固体支持物上的5-MeO-DMT薄层的厚度小于约10μm,特别小于约7.5μm。薄层可以具有约0.1μm至约10μm范围内,特别是0.3μm至7.5μm范围内的厚度。

[0192] 优选地,穿过5-MeO-DMT薄层的空气总量限定为约6升/分钟至约40升/分钟,优选地约8升/分钟至约16升/分钟的流速,并且选择气流的持续时间使得气雾剂的总体积不超过约3升,优选地约1升至3升,诸如2升至3升。例如,在气流速率为约6升/分钟时,气流持续时间应小于约30秒。一个有用的特定气流速率和持续时间为约12升/分钟和约15秒,从而产生约3升的气雾剂体积。另一个有用的特定气流速率和持续时间为10升/分钟和约15秒,从而产生约2.5升的气雾剂体积。另一个有用的特定气流速率和持续时间为8升/分钟和约15秒,从而产生约2升的气雾剂体积。另一个有用的特定气流速率和持续时间为10升/分钟和约12秒,从而产生约2升的气雾剂体积。

[0193] 气雾剂形成速率大于0.1mg/秒。

[0194] 气雾剂具有约0.5mg/l至约18mg/l的气雾剂颗粒质量密度,诸如约0.5mg/l至约12.5mg/l,优选约1.3mg/l至约10mg/l,特别是约2mg/l至约9mg/l。

[0195] 5-MeO-DMT气雾剂颗粒的特征在于质量中值空气动力学直径小于3微米并且大于0.1微米,优选小于2.5微米并且大于0.1微米,最优选小于2微米并且大于0.1微米。5-MeO-DMT气雾剂颗粒的特征在于小于1重量%的杂质,优选小于0.5重量%的杂质。

[0196] 5-MeO-DMT气雾剂颗粒的特征在于小于0.5重量%的5-MeO-DMT降解产物,优选小于0.2重量%的5-MeO-DMT降解产物。

[0197] 一种用于递送治疗有效量的5-MeO-DMT的组合物可包含气雾剂,其中所述气雾剂通过以下方式形成:a)经由使加热的空气穿过薄层,将固体支持物上配置为厚度小于5微米

的薄层的12mg剂量的5-MeO-DMT暴露于210°C的温度,持续15秒;其中所述气雾剂具有以下特征中的一个或多个:1)其含有以小于3微米的质量中值空气动力学直径为特征的气雾剂颗粒,2)其含有以小于1%的杂质和小于0.5重量%的5-MeO-DMT降解产物为特征的气雾剂颗粒,3)其可以经由单次吸入递送至患者。

[0198] 了解本发明中定义的气雾剂特性和气雾化条件的本领域技术人员可以确定合适的气化装置或系统,这导致所需的气雾剂特性。此类合适的气化装置或系统的实例包括例如带有滴水垫的具有相关给药胶囊的Volcano Medic气化系统(Storz&Bickel,Germany;公开于例如EP 0 933 093 B1和EP 1 884 254 B1以及注册共同体外观设计003387299-0001)和Staccato装置(Alexza Pharmaceuticals,Mountain View,USA;公开于例如US 7,458,374 B2、US 9,370,629 B2和US 9,687,487 B2)。生成的气雾剂可收集在球囊中并由患者从球囊吸入。

[0199] 给药方案

[0200] 本发明还提供了剂量范围、具体剂量以及给药方案(施用方案)。

[0201] 本发明部分基于发明人的结论:在施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后,在急性期期间出现峰值迷幻体验,这驱动了5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐对罹患睡眠紊乱,特别是上文定义的方面中的一个或多个的患者的治疗益处,所述治疗益处要么是因果关系,要么至少是作为潜在未知治疗机制的替代行为标志物。

[0202] 因此,与先前测试的迷幻剂和给药方案相比,在更大比例的患者中更快地实现峰值体验并在个体患者中具有更好的可重复性将导致更好的治疗概况。

[0203] 此外,本发明还依赖于5-MeO-DMT的短作用时间和相关耐受性的不存在(即,重新施用后不存在迷幻效果减弱或消失的情况)作为实现频繁重新施用(诸如多于每天一次或每天一次)的给药方案的基础,所述方案被设计用于增加峰值体验的发生率,从而增加治疗益处。短时间内的此类重复施用还允许个体内剂量优化,其降低过量用药的风险,否则过量用药可能会导致躯体副作用,诸如血清素综合征、负面精神反应(诸如在稍后时间点的经历闪回)、诱发躁狂或轻度躁狂,或导致改变状态的记忆很少或没有的意义不大的迷幻体验(所谓的“白化”)。此外,从低剂量开始允许患者熟悉一般的迷幻体验,并且允许为了在更高剂量下出现的更强烈的症状做好准备,这将对更高剂量下的体验产生积极影响。此外,能够以低剂量开始治疗的前景将提高患者对治疗方法的接受度,并提高患者群体水平的整体依从率。

[0204] 频繁重新施用血清素迷幻药以提高峰值体验的频率并调节峰值体验的可重复性,并且提高治疗效果,减少副作用,提高依从率,这在使用其他迷幻药时可能无法实现,因为迷幻效果起效较晚且持续时间较长,并且迅速形成耐受性(即,重新施用后迷幻效果减弱或消失),所述耐受性可能持续若干天。

[0205] 通过施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐来治疗如本文所定义的罹患睡眠紊乱的患者。

[0206] 在优选的实施方案中,5-MeO-DMT作为单一疗法施用,即患者不接受任何其他睡眠紊乱治疗。

[0207] 施用于如本文所定义的罹患睡眠紊乱的患者的5-MeO-DMT的剂量在约1mg至约25mg的范围内,或者为其内范围的任何量,优选约2mg至约20mg,更优选约4mg至约20mg。有

用的具体量为例如约4mg、约6mg、约8mg、约10mg、约12mg、约14mg、约16mg、约18mg和约20mg。患者还可以接受等摩尔剂量的5-MeO-DMT的药学上可接受的盐(诸如氢溴酸盐)治疗。请注意,在本说明书中,当列出范围(诸如“约1mg至约25mg”)时,发明人考虑了所述范围内的所有离散值,其中一些值被明确提及,但并非全部都提及-这仅仅是出于简洁的目的。

[0208] 在优选的实施方案中,使用治疗有效量的5-MeO-DMT治疗如本文所定义的罹患睡眠紊乱的患者的改进方法包括在施用5-MeO-DMT后不晚于约2小时出现临床反应。

[0209] 在优选的实施方案中,使用治疗有效量的5-MeO-DMT治疗如本文所定义的罹患睡眠紊乱的患者的改进方法包括持续的临床反应,包括在施用5-MeO-DMT后不晚于约2小时出现的临床反应,直到最后一次施用5-MeO-DMT后至少约6天,优选地直到最后一次施用5-MeO-DMT后至少约14天,更优选地直到最后一次施用5-MeO-DMT后至少约28天。

[0210] 在优选的实施方案中,使用治疗有效量的5-MeO-DMT治疗如本文所定义的罹患睡眠紊乱的患者的改进方法包括施用多于单个剂量的5-MeO-DMT。

[0211] 在优选的实施方案中,在一个或多个治疗区块中向患者施用所述多于单个剂量的5-MeO-DMT,每个区块由2至7次施用组成,每个治疗区块内每次施用之间的间隔不少于约1小时且不超过约24小时,并且一个治疗区块的结束与下一个治疗区块的开始之间的间隔不少于约6天。

[0212] 在甚至更优选的实施方案中,在一个或多个治疗区块中向患者施用所述多于单个剂量的5-MeO-DMT,每个区块由1至3次施用组成,每个治疗区块内每次施用之间的间隔为约24小时,并且一个治疗区块的结束与下一个治疗区块的开始之间的间隔不少于约6天。

[0213] 在最优选的实施方案中,在一个或多个治疗区块中向患者施用所述多于单个剂量的5-MeO-DMT,每个区块由1至3次施用组成,每个治疗区块内每次施用之间的间隔为约1至4小时,优选1至2小时,并且一个治疗区块的结束与下一个治疗区块的开始之间的间隔不少于约6天。

[0214] 在实施方案中,在每次施用和每个治疗区块中施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量对于所述个体患者是恒定的并且选自约1mg至约25mg,优选约2mg至约20mg,更优选约4mg至约20mg。有用的具体量为例如约4mg、约6mg、约8mg、约10mg、约12mg、约14mg、约16mg、约18mg和约20mg。

[0215] 在优选的实施方案中,在每个治疗区块内的第一次施用时施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量选自约2mg至约8mg,然后随着每个治疗区块内的每次后续施用而增加,直至达到20mg、或施用了所述治疗区块内的所有施用中的较早者。

[0216] 在甚至更优选的实施方案中,在每个治疗区块内的第一次施用时施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量选自约2mg至约8mg,然后随着每个治疗区块内的每次后续施用而增加,直至以下中的较早者:达到20mg、或施用了所述治疗区块内的所有施用、或患者经历了峰值迷幻体验、或主治医师根据观察到的副作用决定不宜进一步增加剂量。

[0217] 对于后续施用的剂量增加的实施方案,下一次施用的剂量通过在前次施用的剂量上添加约2mg至约10mg,优选约4mg至约8mg,最优选约6mg来确定。例如,如果第一次施用的剂量为6mg并且剂量增加为6mg,除非已经达到前面提到的停止标准之一,否则第二次施用的剂量为12mg。优选地,第三次施用的剂量为18mg。

[0218] 在优选的实施方案中,在每个治疗区块中施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量在

第一次施用选自约2mg至约8mg,然后除非患者在所述治疗区块内已经经历峰值迷幻体验或主治医生根据观察到的副作用决定不宜进一步增加剂量,否则在第二次施用增加至选自约8mg至约14mg的剂量,并且在第三次施用增加至选自约14mg至约20mg的剂量。第一次、第二次和第三次施用的有用的具体量例如为约6mg、约12mg和约18mg。

[0219] 在进一步优选的实施方案中,在第一治疗区块的第一次施用施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量选自约2mg至约8mg,然后随着所述第一治疗区块内的每次后续施用而增加,直至以下中的较早者:达到20mg、或施用了所述治疗区块内的所有施用、或患者经历了峰值迷幻体验、或主治医生根据观察到的副作用决定不宜进一步增加剂量,其中第一治疗区块中的最高剂量将用作所有后续治疗区块以及这些后续治疗区块内的施用的剂量。例如,如果第一治疗区块中的最高剂量为18mg,因为患者在所述剂量下经历了峰值迷幻体验,则所有后续治疗区块以及这些后续治疗区块内的施用的剂量都为18mg。

[0220] 在最优选的实施方案中,在第一个治疗区块的第一次施用施用于个体患者的5-MeO-DMT的剂量选自约2mg至约8mg,然后除非患者在所述治疗区块内已经经历峰值迷幻体验或主治医生根据观察到的副作用决定不宜进一步增加剂量,否则第一个治疗区块的第二次施用将增加至选自约8mg至约14mg的剂量,并且第一个治疗区块的第三次施用将增加至选自约14mg至约20mg的剂量,其中第一治疗区块中的最高剂量将用作所有后续治疗区块以及这些后续治疗区块内的施用的剂量。第一治疗区块中的第一次、第二次和第三次施用的有用的具体量例如为约6mg、约12mg和约18mg。

[0221] 应当理解,5-MeO-DMT的药学上可接受的盐也可用于所有上述给药方案,并且假定使用等摩尔量,可以根据游离碱的规定重量来计算待施用的盐的适当重量。

[0222] 根据本发明,5-MeO-DMT优选不与MAO抑制剂一起施用。

[0223] 可以通过在30个项目的修订的神秘体验问卷(MEQ-30)的四个子量表(神秘、积极情绪、超越时间和空间以及不可言喻)中的每一个中达到最高可能评分的至少60%来识别患者是否发生了“峰值迷幻体验”(如Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90中所述)。

[0224] 患者是否出现“峰值迷幻体验”也可以通过达到意识改变状态(ASC)问卷中的海洋般无边际感(OBN)维度的最高可能评分的至少60%来识别(如Roseman L等人, Front Pharmacol. 2018;8:974中所述)。

[0225] 根据本发明,患者是否出现“峰值迷幻体验”优选通过在峰值体验量表(PES)总分中达到至少75分来识别,所述量表也称为峰值迷幻体验问卷(PPEQ),其计算患者对以下三个问题从0到100分的回答的平均分:1. 体验的强度如何;2. 失去控制的程度如何;3. 体验有多显著(即,深刻和重要)?

[0226] 睡眠紊乱以及精神和神经系统障碍的治疗

[0227] 根据本发明,可以治疗特发性睡眠紊乱以及罹患精神障碍或神经系统障碍的患者的睡眠紊乱。在罹患与精神障碍或神经系统障碍相关的睡眠紊乱的患者中,根据本发明的睡眠紊乱的治疗导致与睡眠紊乱相关的疾患的改善。

[0228] 在许多情况下,参与睡眠紊乱的静息状态网络也参与上述疾患。

[0229] 5-MeO-DMT能够破坏静息状态网络的已建立的功能连接模式。当网络重新连接时,这种中断会导致病态的不良大脑连接的重置。建立了新的、健康的功能连接,并且其具有持

续的影响。

[0230] 5-MeO-DMT促进神经可塑性的特性可以解释这种影响的持续性。5-MeO-DMT尤其能促进突触(即,神经元相互连接和通信的部位)的结构和功能可塑性。5-MeO-DMT调节树突棘的形态发生和成熟,从而开始新突触连接的形成。这些新的连接将会根据活动而得到加强、削弱甚至消除。

[0231] 最终形成的新突触反过来会影响神经元的活动模式。发明人得出结论,这种相互的结构和功能修改有助于网络的正确建立以及施用5-MeO-DMT后影响的持续性。

[0232] 从生化角度来看,5-MeO-DMT与5-HT受体相互作用。

[0233] 5-HT受体,即神经递质血清素或5-羟色胺(5-HT)的受体,遍布整个中枢和周围神经系统。多种生理和病理功能都是通过这些受体介导的。

[0234] 大脑中表达七种类型的5-HT受体,这些受体可进一步分为若干种亚型。各种类型和亚型都显示出不同的空间分布。

[0235] 5-MeO-DMT与若干种5-HT受体相互作用。这些受体参与介导5-MeO-DMT对静息状态网络和神经可塑性的影响。

[0236] 除了上文讨论的5-HT<sub>1A</sub>和5-HT<sub>2A</sub>之外,5-MeO-DMT还与5-HT<sub>7</sub>受体相互作用。5-MeO-DMT充当所述受体的激动剂,并且显示出高(纳摩尔)结合亲和力。

[0237] 5-HT<sub>7</sub>受体在神经发生、突触发生和树突棘形成中发挥作用。除其他外,它与中枢过程(诸如学习和记忆)、睡眠调节和昼夜节律以及伤害感受相关。

[0238] 5-HT<sub>7</sub>受体特别在脊髓、中缝核、丘脑、下丘脑(包括视交叉上核)、海马、前额皮质、纹状体复合体、杏仁核以及小脑的浦肯野神经元(Purkinje neuron)中表达。

[0239] 视交叉上核是昼夜定时系统的中枢起搏器。它协调大脑各个区域的昼夜节律。这种协调的中断将导致疾病状态,特别是涉及睡眠紊乱的疾病状态。在罹患睡眠紊乱的患者中,静息状态功能连接分析揭示了视交叉上核与默认模式网络内的区域之间的功能连接发生了改变。

[0240] 5-HT<sub>7</sub>受体在视交叉上核中的表达对应于所述受体在调节睡眠/唤醒周期中的作用。发明人认为,这允许通过作用于受体的5-MeO-DMT来治疗罹患睡眠紊乱的患者。

[0241] 发明人认为,5-MeO-DMT与5-HT<sub>7</sub>受体(作为5-MeO-DMT药理作用的一种中介体(mediator))结合涉及网络的功能连接“重置”以及神经可塑性效应,有助于5-MeO-DMT在治疗罹患睡眠紊乱的患者中发挥有益作用。

[0242] 发明人进一步认为,5-MeO-DMT与5-HT<sub>7</sub>受体以及5-HT<sub>1A</sub>受体(作为5-MeO-DMT发挥作用的两种中介体)的结合包括网络的功能连接“重置”以及神经可塑性效应,允许在罹患其他症状或疾患(诸如认知功能障碍、焦虑、精神运动迟缓、消极思维或社交/情感退缩)的患者中实现有益效果。本文引用的研究中证明的临床结果支持了这一点。

[0243] 根据本发明的治疗将导致睡眠紊乱的改善,并且如果所治疗的患者罹患精神障碍或神经系统障碍,则也导致所述障碍的改善。

[0244] 对罹患治疗耐药性抑郁(TRD)或产后抑郁(PPD)患者进行的研究的临床数据证实了,通过施用5-MeO-DMT可以成功治疗睡眠紊乱。

[0245] 在以下实施例部分中更详细描述TRD研究中,除其他外,评估了反映失眠的MADRS项目“睡眠减少”。

[0246] MADRS项目“睡眠减少”代表与受试者自身健康时的正常模式相比,睡眠持续时间或深度减少的经历。当受试者睡眠情况正常时,评分为0。2分反映了入睡有轻微困难,或者睡眠时间略有减少、较浅或断断续续。4分意指睡眠时间减少或中断至少两小时。6分意指睡眠时间少于两小时或三小时。

[0247] 在接受个体化给药方案的研究组中,所有8名患者的MADRS项目“睡眠减少”的总分在基线时为25。在治疗后第1天,即评估治疗对睡眠影响的最早时间点,评分减少至12,这对应于13分或52%的改善。在治疗后第7天,评分降至9,这对应于16分或64%的改善。

[0248] 在12mg组中,所有4名患者的MADRS项目“睡眠减少”的总分在基线时为12。在治疗后第1天,评分降至10,这对应于2分或17%的改善。在治疗后第7天,评分降至6,这对应于6分或50%的改善。

[0249] 因此,与睡眠紊乱特别相关的量表项目“睡眠减少”的评分明显改善。发明人得出结论,5-MeO-DMT可用于治疗睡眠紊乱,特别是罹患精神障碍或神经系统障碍的患者。

[0250] 特发性睡眠紊乱

[0251] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患特发性睡眠紊乱的患者减轻或消除特发性睡眠紊乱。

[0252] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到特发性睡眠紊乱的减轻或消除。

[0253] 特发性睡眠紊乱的减轻或消除优选发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。特发性睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0254] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到特发性睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0255] 在特发性睡眠紊乱的情况下,临床反应可能通过临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的降低来反映。根据本发明,CGI-S评分的降低意指CGI-S降低至少1分。优选地,CGI-S降低至少2分和/或降至0分。特别优选地,CGI-S降低至少3分和/或降至0分。

[0256] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到特发性睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0257] 特发性睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。

[0258] 特发性睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0259] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到特发性睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0260] 在特发性睡眠紊乱的情况下,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到睡眠紊乱的改善(至少反映为临床总体印象-改善(CGI-I)评分或患者总体印象-改善(PGI-I)评分中的“有大改善”的评分)。

[0261] 特发性睡眠紊乱的改善(至少反映为CGI-I评分或PGI-I评分中的“有大改善”的评分)优选发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。

[0262] 睡眠紊乱的改善(至少反映为CGI-I评分或PGI-I评分中的“有大改善”的评分)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0263] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到特发性睡眠紊乱的改善(至少反映为CGI-I评分或PGI-I评分中的“有大改善”的评分),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0264] 在特发性睡眠紊乱的情况下,改善也可以通过如上所述的反映睡眠质量或数量变化的任何其他量表来评估,例如匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)。

[0265] 如果使用PSQI评估治疗结果,则治疗成功表示为(i)总体评分下降,优选(ii)评分下降至5或以下。所应用的回忆期不早于最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点开始。

[0266] 特发性睡眠紊乱的改善(反映为PSQI总体评分的下降,特别是总体评分下降至5或以下)优选发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。

[0267] 特发性睡眠紊乱的这种改善(反映为PSQI总体评分的下降,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0268] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到特发性睡眠紊乱的改善,其反映为PSQI总体评分的降低,特别是总体评分下降至5或以下。

[0269] 在实施方案中,在第7天时观察到特发性睡眠紊乱的改善,其反映为PSQI总体评分的降低,特别是总体评分下降至5或以下,并且优选持续直到第14天,更优选直到第28天。

[0270] 与精神和神经系统障碍相关的睡眠紊乱

[0271] 虽然睡眠紊乱可能被认为是一种应当得到治疗的疾患,与个体可能罹患的任何其他疾患、障碍或症状无关,但若干种精神障碍和神经系统障碍都与睡眠紊乱相关。值得注意的是,睡眠与精神或神经系统障碍之间的关系往往是双向的。精神或神经系统障碍不仅会对健康的睡眠模式产生负面影响,而且睡眠紊乱也可能是精神健康或神经系统障碍发病、进展和预后的诱因。

[0272] 根据本发明的治疗方法可以减轻或消除睡眠紊乱,并且优选地还可以改善相关的精神障碍或神经系统障碍。

[0273] 以抑郁发作为特征的障碍

[0274] 有若干种障碍以抑郁发作为特征。

[0275] 抑郁发作是抑郁情绪和/或对大多数活动失去兴趣的一段时间。

[0276] 例如,根据DSM-V,重度抑郁发作的特征是,在相同2周内出现五种或更多种症状,并且所述症状代表与先前功能的变化;所述症状中的至少一种是(1)抑郁情绪或(2)丧失兴趣或愉悦感。

[0277] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0278] 在抑郁发作期间,患者常常会罹患失眠或过度睡眠。

[0279] 睡眠紊乱被列为以抑郁发作为特征的障碍的诊断标准。它可能被评估为MADRS或HAM-D测定的一部分。

[0280] 蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)是一个十项诊断问卷,用于测量患有情绪障碍的患者的抑郁发作的严重程度。MADRS评分越高,表明抑郁越严重。

[0281] 项目为明显的悲伤;报告的悲伤;内心紧张;睡眠减少;食欲下降;难以集中注意力;懒散;感觉缺失;悲观想法;和自杀想法,并且每个项目的评分为0至6。整体评分范围为0至60。

[0282] 项目睡眠减少反映与受试者自身健康时的正常模式相比睡眠紊乱,特别是睡眠持续时间或深度减少的经历。如果患者睡眠情况正常,评分为0。如果患者入睡有轻微困难,或者睡眠时间略有减少、较浅或断断续续,则评分为2。如果睡眠时间减少或中断至少两小时,则评分为4。在睡眠时间少于两小时或三小时的情况下,评分为6。

[0283] 汉密尔顿抑郁评定量表(Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D)可以帮助临床医生评估患者群体中情绪障碍的性质和严重程度。所述量表由21个项目组成,但仅使用前17个项目(抑郁情绪;内疚感;自杀;初始失眠;夜间失眠;延迟性失眠;工作和兴趣;迟缓;激动;精神焦虑;躯体焦虑;胃肠道躯体症状;一般躯体症状;生殖器症状;疑病症;体重减轻;洞察力)进行评分。

[0284] 对于大多数问题,评分范围是0至4,其中4代表抑郁的体征更为严重。有几个问题的范围只扩展到2。计算总分,然后可以将其与之前的评分进行比较,或者可以与预定义的截止评分进行对比。

[0285] 初期失眠反映为夜间早些时候的失眠。如果患者没有入睡困难,则评分为0;如果患者抱怨偶尔入睡困难(即,超过1/2小时),则评分为1;如果患者抱怨夜间入睡困难,则评分为2。

[0286] 如果没有困难,则夜间(即在半夜)失眠评分为0;如果患者抱怨夜间烦躁不安,则评分为1;如果患者在夜间醒来,则评分为2(除了排尿的目的,任何起床,评分均为2)。

[0287] 延迟性失眠反映为清晨时分的失眠。如果没有困难,则评分为0;如果患者在清晨时分醒来但又重新入睡,则评分为1;如果患者起床后无法再次入睡,则评分为2。

[0288] 在罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者中,观察到若干个大脑区域内部和/或之间的改变的功能连接,所述大脑区域与处理、调节、情绪记忆、与沉思相关的认知过程、集中力受损和生理唤醒相关。

[0289] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患以抑郁发作为特征的障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致以抑郁发作为特征的障碍的改善。

[0290] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;

第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0291] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0292] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0293] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0294] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0295] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0296] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MADRS项目睡眠减少的评分的改善。

[0297] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0298] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0299] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0300] 罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0301] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患以抑郁发作为特征的障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0302] 如上所述,睡眠紊乱与以抑郁发作为特征的障碍密切相关。因此,睡眠紊乱的改善还将导致以抑郁发作为特征的障碍的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响以抑郁发作为特征的障碍的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于以抑郁发作为特征的障碍的整体改善。

[0303] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的以抑郁发作为特征的障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0304] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的以抑郁发作为特征的障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的以抑郁发作为特征的障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0305] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的以抑郁发作为特征的障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0306] 重度抑郁障碍(MDD)是一种引起持续悲伤感和兴趣丧失的情绪障碍。重度抑郁障碍影响一个人的感觉、思维和行为,并可能导致多种情绪和身体问题。

[0307] 患者可能罹患中度或重度MDD,其表示为蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)评分为20或更高,或汉密尔顿抑郁评定量表(HAM-D)评分为17或更高。进一步考虑患者可能罹患重度的重度抑郁障碍,其表示为蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)评分为35或更高,或汉密尔顿抑郁评定量表(HAM-D)评分为25或更高。

[0308] 罹患MDD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式(TRD)。

[0309] 在罹患MDD的患者中,观察到多个静息状态网络(包括DMN、显著性网络、执行控制网络和边缘网络)内部和/或之间的功能连接障碍和调节。功能连接与在健康对照中观察到的功能连接显著不同。

[0310] 如上所述,静息状态网络的功能连接障碍还与睡眠紊乱(诸如失眠和过度睡眠)相关。

[0311] 据估计,所有患有MDD的患者中有3/4罹患某种形式的睡眠紊乱,诸如失眠或过度睡眠,有时两种症状会同时发作。在DSM-5标准中,睡眠紊乱是9种症状之一,其中至少5种症状需要出现一段时间才能满足MDD的诊断。

[0312] 在MDD背景下的睡眠紊乱与更大的自杀风险和患者生活质量的显著下降相关。

[0313] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患MDD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致MDD的改善。

[0314] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患MDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0315] 罹患MDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0316] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患MDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0317] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患MDD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0318] 罹患MDD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患MDD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0319] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患MDD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0320] 罹患MDD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MADRS项目睡眠减少的评分的改善。

[0321] 罹患MDD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(至少反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患MDD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(至少反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0322] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患MDD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0323] 罹患MDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0324] 罹患MDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患MDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少28天。

[0325] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后第7天时观察到罹患MDD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0326] 如上所述,睡眠紊乱与MDD密切相关。因此,睡眠紊乱的改善还将导致MDD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响MDD的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于MDD的整体改善。

[0327] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的重度抑郁障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0328] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的重度抑郁障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的重度抑郁障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少28天。

[0329] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的MDD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0330] 睡眠紊乱还与产后抑郁(PPD)相关。

[0331] 超过50%的女性在分娩后可能会经历短暂的情绪低落或流泪。然而,一部分女性可能患上PPD-一种在怀孕期间或分娩后4周内发生的衰弱性情绪障碍。流行病学研究估计PPD的患病率为约15%。

[0332] 患者可能罹患中度或重度PPD,其表示为蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)评分为20或更高,或汉密尔顿抑郁评定量表(HAM-D)评分为16或更高。进一步考虑患者可能罹患重度PPD,其表示为蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)评分为35或更高,或汉密尔顿抑郁评定量表(HAM-D)评分为27或更高。

[0333] 根据本发明治疗的患者可能具有20或更高的蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)评分或16或更高的17项汉密尔顿抑郁评定量表(HAM-D)评分。

[0334] 此外,根据本发明治疗的患者可能具有28或更高的MADRS评分或22或更高的HAM-D评分。

[0335] 此外,根据本发明治疗的患者可能具有35或更高的MADRS评分或25或更高的HAM-D评分。

[0336] 罹患PPD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0337] 产后期间的抑郁不仅影响母亲的整体健康,还会影响母亲与孩子的互动方式,从而影响孩子的发育。

[0338] 睡眠紊乱是怀孕期间常见的症状,并且与抑郁症状的出现高度相关。睡眠质量较差的女性罹患抑郁的可能性比睡眠质量好的女性高出3.34倍。

[0339] 怀孕期间出现睡眠紊乱本身就是PPD的预测症状。

[0340] 研究表明,睡眠质量的变化而非激素环境的变化与PPD复发和严重程度相关。

[0341] PPD可以通过爱丁堡产后抑郁量表(Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS)进行评估,所述量表用于评价母亲过去7天的感受。因不快乐而导致的失眠是问卷评估的10个问题之一。评定范围为“0”“不,一点也不”至“3”“是,大多数时候”。睡眠紊乱的阈值水平为总分13,睡眠紊乱可以被认为是PPD诊断的基本部分。

[0342] 在患有PPD的患者中,可以观察到对自我调节、同理心、情感和认知很重要的大脑区域中的神经活动的显著变化。PPD与静息状态网络(例如默认模式网络和额顶网络内部和/或之间)的功能连接障碍有关。

[0343] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患PPD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致PPD的改善。

[0344] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患PPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0345] 罹患PPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0346] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患PPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0347] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患PPD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0348] 罹患PPD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患PPD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0349] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患PPD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0350] 罹患PPD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MADRS项目睡眠减少的评分的改善。

[0351] 罹患PPD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患PPD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0352] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患PPD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0353] 罹患PPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0354] 罹患PPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患PPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0355] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患PPD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0356] 如上所述,睡眠紊乱与PPD密切相关。因此,睡眠紊乱的改善还将导致PPD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响PPD的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于PPD的整体改善。

[0357] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的产后抑郁的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0358] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的产后抑郁的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的产后抑郁的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0359] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的PPD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0360] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的PPD的改善(反映为爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)的改善),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0361] 此外,睡眠紊乱还会损害母亲功能。

[0362] 例如,可以使用Barkin母亲功能指数(BIMF)来评估母亲功能。这个指数被设计用于测量分娩后一年内的功能。BIMF是一份20个项目的自我报告功能测量。每个项目的评分为0至6,使得最高总分为120分。评分越高,母亲功能的评定越好。

[0363] BIMF将母亲在产后期期间的关键功能领域确定为:自我护理、婴儿护理、母子互动、母亲的心理健康、社会支持、管理和调整。

[0364] 95或以下的BIMF评分在本文中被认为代表母亲功能轻度受损,80或以下的评分在本文中被认为代表母亲功能受损,65或以下的评分在本文中被认为代表母亲功能严重受损。

[0365] 发明人已经确定,MADRS项目“睡眠减少”的评分增加对母亲功能(与婴儿互动以及母亲自我护理相关的母亲能力)的两个方面具有负面影响。MADRS项目“睡眠减少”的评分增加会损害自我护理、心理健康和管理。

[0366] MADRS项目睡眠减少的评分增加会损害心理健康、社会支持和管理。相反,关于所述MADRS项目的改善会导致母亲功能的改善,特别是在BIMF功能领域自我护理、心理健康和/或管理方面。

[0367] 发明人得出结论,5-MeO-DMT可用于治疗PPD患者,以实现睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除。

[0368] 发明人还得出结论,通过治疗PPD患者来减轻或消除睡眠减少导致MADRS总分的降低,而且导致母亲功能的改善,其反映为BIMF评分增加。

[0369] BIMF总分改善10%或更多,优选改善20%更多。

[0370] 罹患PPD的患者的母亲功能的改善至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时;第14天时;和/或第28天时,BIMF总分有所改善。

[0371] 罹患PPD的患者的母亲功能的改善(至少反映为BIMF总分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约6天。母亲功能的改善(至少反映为BIMF总分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0372] 持续性抑郁障碍

[0373] 持续性抑郁障碍,也称为心境恶劣,是抑郁的一种慢性形式。如果在至少两年的时间内,大多数日子里的大部分时间都存在抑郁,则诊断为持续性抑郁障碍。任何无症状期均少于2个月。

[0374] 抑郁时,必须存在以下症状中的两种或更多种:1.绝望;2.精力不足或疲劳;3.自尊心低下;4.睡眠减少(失眠)或增加(过度睡眠);5.食欲不振或暴饮暴食;6.难以做出决定或注意力不集中。

[0375] 罹患持续性抑郁障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0376] 在罹患持续性抑郁障碍的患者中,观察到若干个大脑区域内部和/或之间的改变的功能连接,所述大脑区域与处理、调节、情绪记忆、与沉思相关的认知过程、集中力受损和

生理唤醒有关。在DMN、显著性网络、执行控制网络和边缘网络内部和/或之间观察到功能连接障碍。功能连接与在健康对照中观察到的功能连接显著不同。

[0377] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患持续性抑郁障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致持续性抑郁障碍的改善。

[0378] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0379] 罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0380] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0381] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0382] 罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0383] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0384] 罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MADRS项目睡眠减少的评分的改善。

[0385] 罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(至少反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(至少反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0386] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察

到罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0387] 罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0388] 罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0389] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患持续性抑郁障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0390] 如上所述,睡眠紊乱与持续性抑郁障碍密切相关。因此,睡眠紊乱的改善还将导致持续性抑郁障碍的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响持续性抑郁障碍的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于持续性抑郁障碍的整体改善。

[0391] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的持续性抑郁障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0392] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的持续性抑郁障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的持续性抑郁障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0393] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的持续性抑郁障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0394] 睡眠紊乱还是季节性情感障碍的常见症状。

[0395] 季节性情感障碍是一种具有季节性模式的情绪障碍,症状通常始于秋季,并且在春季缓解。许多人经历悲伤、绝望、对活动失去兴趣、疲倦和社交退缩。

[0396] 罹患季节性情感障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0397] 患有情感障碍的患者通常在白天感到极度困倦,晚上睡眠时间比平时更长,难以从长时间的睡眠中醒来,或者觉得需要全天反复小睡,尽管小睡可能无法缓解困倦感。此外,患有季节性情感障碍的人也经常做噩梦。

[0398] 与月份和季节有关的睡眠长度是通过季节模式评估问卷(SPAQ)评估季节性情感

障碍的核心项目。受试者被要求对他们在睡眠、社交、情绪、体重、食欲和精力方面经历的季节性变化进行评分,其中六个问题中有三个与睡眠有关。

[0399] 与健康对照相比,在患有季节性情感障碍的患者体内的涉及感觉运动、注意力和视觉处理的静息状态活动发生了改变。

[0400] 在罹患季节性情感障碍的患者中,观察到若干个大脑区域内部和/或之间的改变的功能连接,所述大脑区域与处理、调节、情绪记忆、与沉思相关的认知过程、集中力受损和生理唤醒有关。在DMN、显著性网络、执行控制网络和边缘网络内部和/或之间观察到功能连接障碍。功能连接与在健康对照中观察到的功能连接显著不同。

[0401] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患季节性情感障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致季节性情感障碍的改善。

[0402] 在最后-次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0403] 罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0404] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0405] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0406] 罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0407] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0408] 罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MADRS项目睡眠减少的评分的改善。

[0409] 罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐

后不晚于约24小时。罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0410] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0411] 罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0412] 罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0413] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患季节性情感障碍的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0414] 如上所述,睡眠紊乱与季节性情感障碍密切相关。因此,睡眠紊乱的改善还将导致季节性情感障碍的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响季节性情感障碍的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于季节性情感障碍的整体改善。

[0415] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的季节性情感障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0416] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的季节性情感障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的季节性情感障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0417] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的季节性情感障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0418] 双相情感障碍(BD)是一种精神健康状况,其特征不在于情绪波动剧烈,包括情绪低落(重度抑郁发作)和情绪高涨(躁狂或轻度躁狂发作)。BD是一种复发性慢性障碍,影响着全球超过1%的人口,无论其种族起源或社会经济地位如何。

[0419] 罹患BD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0420] 如果出现至少一次躁狂发作(无论是否伴有抑郁发作),则BD被归类为双相情感障碍I型。如果出现至少一次轻度躁狂发作(但没有完全躁狂发作)和一次重度抑郁发作,则BD被归类为双相情感障碍II型。如果这些症状是由药物或医学问题引起的,则所述症状不被诊断为双相情感障碍。

[0421] 罹患BD的患者,无论被诊断为患有双相情感障碍II型还是双相情感障碍I型,尤其会罹患当前的重度抑郁发作。

[0422] 可以使用蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)来评估当前的重度抑郁发作的严重程度。患者可能具有等于或大于19的总分,诸如大于或等于24,特别是大于或等于37。

[0423] 或者或另外,患者可能具有19的双相抑郁评定量表(BDRS)总分,诸如大于或等于24,特别是大于或等于37。

[0424] 罹患BD(包括双相情感障碍I型和双相情感障碍II型)的患者尤其会出现睡眠紊乱,包括总睡眠时间的变化(失眠/过度睡眠)和昼夜节律异常。

[0425] 睡眠需求减少通常是躁狂发作的征兆。

[0426] 正常睡眠-觉醒周期的紊乱与双相情感障碍的精神病理学有关,而昼夜节律系统失调被视为双相情感障碍的生物标志物。

[0427] 在躁狂发作期间,69%-99%的患者会出现睡眠紊乱。

[0428] 睡眠紊乱会导致早期复发和生活质量下降(健康行为减少和自杀风险增加)。

[0429] 双相抑郁评定量表(BDRS)被设计用于测量双相抑郁中抑郁症状的严重程度。BDRS已通过经过培训的评定员验证,可用于临床。根据临床访谈,BDRS项目评定患者当前和过去几天表现出的抑郁和/或混合症状的严重程度。如果当前症状与过去几天的症状不一致,则评定应反映当前症状。所述量表含有20个问题,并且最高可能评分为60。评分越高,表示严重程度越高。

[0430] 问题涉及抑郁情绪;睡眠紊乱;食欲紊乱;社交参与度降低;精力和活动减少;动力下降;集中力和记忆力受损;焦虑;快感缺乏;情感冷淡;无价值感;无助和无望感;自杀意念;内疚感;精神病症状;易怒;不稳定;运动驱动力增强;言语增多;激动。

[0431] 这些方面中的每一个都经过评估并分配评分为0、1、2或3。

[0432] 睡眠紊乱(睡眠失调)是基于24小时周期内睡眠总量的变化来评估的,评定不受外界因素的影响。所述睡眠紊乱可以表现为失眠(总睡眠时间减少),也可以表现为过度睡眠(总睡眠时间增加,包括日间睡眠时间)。

[0433] 失眠(总睡眠时间减少)的评定包括评分为0(总睡眠时间没有减少);1(轻度;减少至多2小时);2(中度;减少2-4小时);3(重度;减少多于4小时)。

[0434] 过度睡眠(总睡眠时间增加,包括日间睡眠时间)的替代评定包括评分为0(总睡眠时间没有增加,包括日间睡眠时间);1(轻度;增加少于2小时,或量正常,但无恢复性);2(中度;增加2-4小时);3(重度;增加多于4小时)。

[0435] 罹患双相情感障碍的患者表现出特征性的异常的内在组织以及静息状态网络的互连性。与健康对照相比,静息状态功能性磁共振成像研究证明了默认模式网络、显著性网络和中央执行网络内部和/或之间的特定区域的功能连接改变。特别是在罹患睡眠紊乱的

患者中也观察到默认模式网络内的功能连接改变。

[0436] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患BD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致BD的改善。

[0437] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患BD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0438] 罹患BD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患BD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0439] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0440] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患BD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0441] 罹患BD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患BD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0442] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0443] 罹患BD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除可以至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,BDRS项目睡眠紊乱的评分的改善。

[0444] 罹患BD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为BDRS项目睡眠紊乱的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患BD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为BDRS项目睡眠紊乱的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0445] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为BDRS项目睡眠紊乱的评分的改善),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0446] 罹患BD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,MADRS项目睡眠减少的评分的改善。

[0447] 罹患BD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患BD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0448] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BD的患者的睡眠紊乱(特别是睡眠减少)的减轻或消除(反映为MADRS项目睡眠减少的评分的改善),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0449] 罹患BD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0450] 罹患BD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患BD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0451] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0452] 罹患BD的患者的睡眠紊乱(特别是总睡眠时间增加)的减轻或消除至少反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,BDRS项目过度睡眠的评分的改善。

[0453] 罹患BD的患者的睡眠紊乱(特别是总睡眠时间增加)的减轻或消除(反映为BDRS项目过度睡眠的评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患BD的患者的睡眠紊乱(特别是总睡眠时间增加)的减轻或消除(反映为BDRS项目过度睡眠的评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0454] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BD的患者的睡眠紊乱(特别是总睡眠时间增加)的减轻或消除(反映为BDRS项目过度睡眠的评分的改善),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0455] 如上所述,睡眠紊乱与BD密切相关。因此,睡眠紊乱的改善还将导致BD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响BD的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善将额外有助于BD的整体改善。

[0456] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的BD的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0457] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的BD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的BD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0458] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的BD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0459] 焦虑障碍

[0460] 焦虑障碍是一种精神健康状况。症状包括紧张、恐慌和恐惧感以及出汗和心跳加速。焦虑涉及复杂的认知、情感、生理和行为反应系统,所述系统与被视为威胁的预期事件或情况的准备有关。

[0461] 罹患焦虑障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0462] 罹患焦虑障碍的患者常常会经历睡眠紊乱,特别是失眠。过度的担忧和恐惧使人难以入睡并且难以整夜保持睡眠。

[0463] 失眠会加剧焦虑,从而导致涉及失眠和焦虑的恶性循环。

[0464] 焦虑障碍的严重程度可以通过使用汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)来评估,所述量表由14个项目组成,每个项目由一系列症状定义,并测量精神焦虑(精神激动和心理困扰)和躯体焦虑(与焦虑有关的身体不适)。项目4为“失眠”,定义为“入睡困难、睡眠中断、睡眠不满意且醒来时感到疲劳、做梦、做噩梦、夜惊”。每个项目按0(不存在)至4(重度)的量表进行评分,其中总分范围为0-56。

[0465] 还可以使用例如匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分来评估睡眠紊乱。

[0466] 焦虑障碍与静息状态网络的功能连接改变有关。焦虑障碍表现为影响自我感觉的默认模式网络(DMN)、控制情绪/焦虑的显著性网络(SN)和负责身体意识的躯体运动网络(SMN)出现异常。相对于DMN,这些网络(例如SMN和SN)中的每一种的内部和/或之间的静息状态平衡在不同的焦虑障碍中可能是异常的。

[0467] 受影响网络中的功能连接改变也与睡眠紊乱有关,并且焦虑障碍与睡眠紊乱有关。

[0468] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患焦虑障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致焦虑障碍的改善。

[0469] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0470] 罹患焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0471] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察

到罹患焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0472] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0473] 罹患焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0474] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0475] 罹患焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0476] 罹患焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0477] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0478] 如上所述,患有焦虑障碍的患者会出现睡眠紊乱。因此,睡眠紊乱的改善还将导致焦虑障碍的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响焦虑障碍的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善将额外有助于焦虑障碍的整体改善。

[0479] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的焦虑障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0480] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0481] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持

续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0482] 分离焦虑障碍的特征在于患者对离开家和/或与患者有强烈感情依恋的人分离感到过度焦虑。

[0483] 分离的情况会引起患者极大的困扰,并且他们可能因分离而难以上学或工作。罹患分离焦虑障碍的患者可能还会对生活中重要的人(诸如家庭成员)发生的不受欢迎的事件感到过度焦虑。

[0484] 罹患分离焦虑障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0485] 分离焦虑障碍与睡眠紊乱有关。睡眠紊乱甚至是分离焦虑障碍的诊断标准的一部分。罹患分离焦虑障碍的患者的睡眠紊乱包括噩梦、入睡困难或难以保持睡眠、早醒和异态睡眠。

[0486] 分离焦虑障碍的严重程度可以通过使用汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)来评估,其中睡眠紊乱的评估是量表的不可或缺的一部分。通过在治疗前和治疗后应用所述量表,所述量表还可进一步用作根据本发明的治疗的结果测量。

[0487] 分离焦虑障碍的睡眠紊乱也可以通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)来评估。

[0488] 焦虑障碍与静息状态网络的功能连接改变有关。焦虑障碍表现为影响自我感觉的默认模式网络(DMN)、控制情绪/焦虑的显著性网络(SN)和负责身体意识的躯体运动网络(SMN)出现异常。相对于DMN,这些网络(例如SMN和SN)中的每一种的内部和/或之间的静息状态平衡在不同的焦虑障碍中可能是异常的。

[0489] 受影响网络中的功能连接改变也与睡眠紊乱有关,并且分离焦虑障碍与睡眠紊乱有关。

[0490] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患分离焦虑障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致分离焦虑障碍的改善。

[0491] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患分离焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0492] 罹患分离焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患分离焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0493] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患分离焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0494] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患分离焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0495] 罹患分离焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患分离焦虑障碍的患

者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0496] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患分离焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0497] 罹患分离焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0498] 罹患分离焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患分离焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0499] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患分离焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0500] 如上所述,睡眠紊乱为患有分离焦虑障碍的患者的一个主要不适症状。因此,睡眠紊乱的改善还将导致分离焦虑障碍的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响分离焦虑障碍的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于分离焦虑障碍的整体改善。

[0501] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的分离焦虑障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0502] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的分离焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的分离焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0503] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的分离焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0504] 广场恐惧症是对可能引起恐慌、受困、无助或尴尬的情况或地点的恐惧。

[0505] 罹患广场恐惧症的患者可能难以离开家。离开家的想法可能会引起相当大的焦虑,甚至导致逃避。对人群、旅行、电梯、电影院、商场等的恐惧可能会引起重大挑战。

[0506] 广场恐惧症患者也可能反复出现恐慌发作。

[0507] 罹患广场恐惧症的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0508] 广场恐惧症与睡眠紊乱(诸如失眠)有关。

[0509] 广场恐惧症的严重程度可以通过使用汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)来评估,其中睡眠紊乱的评估是量表的不可或缺的一部分。通过在治疗前和治疗后应用所述量表,所述量表还可进一步用作根据本发明的治疗的结果测量。

[0510] 广场恐惧症的睡眠紊乱也可以通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)来评估。

[0511] 对罹患广场恐惧症的个体进行的功能性磁共振成像揭示了涉及焦虑的静息状态网络内部和/或之间的功能连接的改变。

[0512] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患广场恐惧症(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致广场恐惧症的改善。

[0513] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患广场恐惧症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0514] 罹患广场恐惧症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患广场恐惧症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0515] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患广场恐惧症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0516] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患广场恐惧症的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0517] 罹患广场恐惧症的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患广场恐惧症的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0518] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患广场恐惧症的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0519] 罹患广场恐惧症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0520] 罹患广场恐惧症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患广场恐惧症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至

少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0521] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患广场恐惧症的患者睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0522] 如上所述,睡眠紊乱为患有广场恐惧症的患者一个主要不适症状。因此,睡眠紊乱的改善还将导致广场恐惧症的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响广场恐惧症的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于广场恐惧症的整体改善。

[0523] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的广场恐惧症的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0524] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的广场恐惧症的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的广场恐惧症的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0525] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的广场恐惧症的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0526] 广泛性焦虑障碍(GAD)的特征是对各种情况和问题持续且过度、难以控制的担忧。罹患GAD的患者可能会预见灾难,并可能过度担心金钱、健康、家庭、工作或其他问题。

[0527] 当个体对日常挑战感到持续的担忧,并且所述担忧与所认为的威胁不成比例时,所述个体被诊断为广泛性焦虑障碍。GAD患者通常会经历持续数月至数年的过度恐惧。

[0528] GAD会干扰社交、职业或其他重要的功能领域。

[0529] 罹患GAD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0530] GAD的一个关键特征是睡眠紊乱,特别包括入睡困难或难以保持睡眠、或睡眠不安、不如意。睡眠紊乱与GAD的显著残疾率相关。在DSM-5标准中,睡眠紊乱是6种症状之一,其中至少3种症状需要出现一段时间才能满足GAD的诊断。

[0531] 广泛性焦虑障碍的严重程度可以通过使用汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)来评估,其中睡眠紊乱的评估是量表的不可或缺的一部分。通过在治疗前和治疗后应用所述量表,所述量表还可进一步用作根据本发明的治疗的结果测量。

[0532] 广泛性焦虑障碍的睡眠紊乱也可以通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)来评估。

[0533] GAD患者还表现出改变的功能连接,尤其在默认模式网络内。受影响网络中的功能连接改变也与睡眠紊乱有关。

[0534] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患GAD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致GAD的改善。

[0535] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患GAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0536] 罹患GAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患GAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天；特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天；更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0537] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患GAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0538] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患GAD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0539] 罹患GAD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患GAD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0540] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患GAD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0541] 罹患GAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0542] 罹患GAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患GAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0543] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患GAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0544] 如上所述,睡眠紊乱是患有GAD的患者的最常见的主要不适症状之一。因此,睡眠紊乱的改善还将导致GAD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响GAD的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于GAD的整体改善。

[0545] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的GAD的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0546] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的GAD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患

者的GAD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0547] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的GAD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0548] 社交焦虑障碍(SAD),SAD的特征是在社交场合或表演场合中强烈焦虑或害怕受到评判、负面评价或拒绝。这通常会导致逃避社交场合,并且可能引起学习、工作或人际关系受损。

[0549] 罹患SAD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0550] 由于睡眠紊乱(主要是失眠)与焦虑之间的双向关系,因此睡眠紊乱在患有社交焦虑障碍的患者中非常常见。

[0551] 社交焦虑障碍的严重程度可以通过使用汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)来评估,其中睡眠紊乱的评估是量表的不可或缺的一部分。通过在治疗前和治疗后应用所述量表,所述量表还可进一步用作根据本发明的治疗的结果测量。

[0552] 社交焦虑障碍的睡眠紊乱也可以通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)来评估。

[0553] 在罹患SAD的患者中,失眠反映为静息状态网络(诸如默认模式网络和显著性网络)(其中观察到功能连接改变的网络)内部和/或之间的功能连接改变。

[0554] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患SAD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致SAD的改善。

[0555] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患SAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0556] 罹患SAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患SAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0557] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患SAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0558] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患SAD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0559] 罹患SAD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患SAD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0560] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察

到罹患SAD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0561] 罹患SAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0562] 罹患SAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患SAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0563] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患SAD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0564] 如上所述,睡眠紊乱为患有SAD的患者一个特别重要的症状。因此,睡眠紊乱的改善还将导致SAD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响SAD的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于SAD的整体改善。

[0565] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的SAD的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0566] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的SAD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的SAD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0567] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的SAD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0568] 罹患恐慌障碍的患者会经历自发的恐慌发作,突然出现在几分钟内达到顶峰的强烈恐惧或不适。

[0569] 恐慌发作的特征在于出现焦虑的多种躯体化症状,包括出汗、颤抖、发抖、头痛、心悸、呼吸急促、胸痛、腹痛和恶心。

[0570] 此外,所述障碍的特征通常可以在于对未来恐慌发作的焦虑。患者可能会因担心疾病再次发作而十分担忧。

[0571] 罹患恐慌障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0572] 在患有恐慌障碍的患者中,睡眠紊乱(特别是失眠和过度睡眠)非常常见。

[0573] 患有恐慌障碍的患者还可能会经历夜间恐慌发作,这与夜惊不同。夜间恐慌发作可以在没有诱因的情况下发生,并且经常导致难以重新入睡。

[0574] 恐慌障碍的严重程度可以通过使用汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)来评估,其中

睡眠紊乱的评估是量表的不可或缺的一部分。通过在治疗前和治疗后应用所述量表,所述量表还可进一步用作根据本发明的治疗的结果测量。

[0575] 恐慌障碍的睡眠紊乱也可以通过匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 来评估。

[0576] 患有恐慌障碍的患者表现出默认模式网络和躯体运动网络内部和/或之间的功能连接的改变。静息状态网络 (特别是默认模式网络) 内部和/或之间的功能连接改变也是失眠和过度睡眠的特征。

[0577] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患恐慌障碍 (包括所述障碍的治疗耐药性形式) 和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致恐慌障碍的改善。

[0578] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患恐慌障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0579] 罹患恐慌障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患恐慌障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0580] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患恐慌障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0581] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患恐慌障碍的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0582] 罹患恐慌障碍的患者的睡眠紊乱的改善 (反映为CGI-S评分的降低) 发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患恐慌障碍的患者的睡眠紊乱的改善 (反映为CGI-S评分的降低) 优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0583] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患恐慌障碍的患者的睡眠紊乱的改善 (反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0584] 罹患恐慌障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0585] 罹患恐慌障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除 (反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下) 发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患恐慌障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除 (反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下) 优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0586] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患恐慌障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0587] 如上所述,睡眠紊乱在患有恐慌障碍的患者中非常常见。因此,睡眠紊乱的改善还将导致恐慌障碍的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响恐慌障碍的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是失眠和/或过度睡眠的减轻或消除,将额外有助于恐慌障碍的整体改善。

[0588] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的恐慌障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0589] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的恐慌障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的恐慌障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0590] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的恐慌障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0591] 恐惧症是一种焦虑障碍,其特征是对某个物体或情况持续过度的恐惧。罹患恐惧症的患者在预期接触或接触到令其恐惧的刺激时会经历极度焦虑。有动物类(蜘蛛、蛇、狗)恐惧症、自然环境类(龙卷风、高处、水、火)恐惧症、血液注射类(针头、医学程序)恐惧症、情境类(乘坐飞机、封闭空间)恐惧症和其他类型恐惧症(不属于前述类别的恐惧症)。

[0592] 恐惧症通常会导致恐惧感快速发作,并且通常存在持续六个月以上。患者会尽力避免令人恐惧的刺激。恐惧和回避会引起严重的困扰和/或职业、学业或社会功能的损害。

[0593] 罹患恐惧症的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0594] 有证据表明,患有恐惧症的患者出现睡眠紊乱的可能性增加。

[0595] 恐惧症的严重程度可以通过使用汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)来评估,其中睡眠紊乱的评估是量表的不可或缺的一部分。通过在治疗前和治疗后应用所述量表,所述量表还可进一步用作根据本发明的治疗的结果测量。

[0596] 恐惧症的睡眠紊乱也可以通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)来评估。

[0597] 恐惧症也反映在静息状态网络的功能连接改变上,例如涉及杏仁核和岛叶的网络,例如在失眠中也发挥作用的显著性网络。

[0598] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患恐惧症(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致恐惧症的改善。

[0599] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患恐惧症的患者睡眠紊乱的减轻或消除。

[0600] 罹患恐惧症的患者睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患恐惧症的患者睡眠紊乱的减轻或消除优选持

续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0601] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患恐惧症的患者睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0602] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患恐惧症的患者睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0603] 罹患恐惧症的患者睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患恐惧症的患者睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0604] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患恐惧症的患者睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0605] 罹患恐惧症的患者睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0606] 罹患恐惧症的患者睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患恐惧症的患者睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0607] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患恐惧症的患者睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0608] 如上所述,患有恐惧症的患者出现睡眠紊乱的可能性会增加。因此,睡眠紊乱的改善还将导致恐惧症的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响恐惧症的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于恐惧症的整体改善。

[0609] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的恐惧症的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0610] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的恐惧症的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的恐惧症的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或

其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0611] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的恐惧症的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0612] 物质/药物诱发的焦虑障碍是一种在使用酒精、滥用毒品、或使用药物、或接触毒素后出现焦虑或恐慌的焦虑障碍。物质/药物诱发的焦虑障碍会导致明显的恐慌或焦虑症状,并且可能发生在物质或药物的中毒或戒断期。

[0613] 所述紊乱会引起严重的困扰和/或社交、职业或其他重要的功能领域的损害。

[0614] 在服用物质或药物期间或服用后短时间内,罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的个体可能会感到紧张和担忧,经历消极思维症状,可能难以集中注意力或记住事情,可能害怕失去控制或精神错乱或死亡,可能因胃肠道问题而体重减轻,可能会出现发冷、潮热、出汗、发抖、麻木或心跳加速、呼吸困难、吞咽困难或胸痛。

[0615] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0616] 物质/药物诱发的焦虑障碍也伴有睡眠紊乱。患者入睡困难或夜间经常醒来。

[0617] 物质/药物诱发的焦虑障碍的严重程度可以通过使用汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)来评估,其中睡眠紊乱的评估是量表的不可或缺的一部分。通过在治疗前和治疗后应用所述量表,所述量表还可进一步用作根据本发明的治疗的结果测量。

[0618] 物质/药物诱发的焦虑障碍的睡眠紊乱也可以通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)来评估。

[0619] 对罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的个体进行的功能性磁共振成像揭示了涉及焦虑的静息状态网络内部和/或之间的功能连接的改变。

[0620] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患物质/药物诱发的焦虑障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致物质/药物诱发的焦虑障碍的改善。

[0621] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0622] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0623] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0624] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0625] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0626] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0627] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0628] 罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0629] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0630] 如上所述,睡眠紊乱为患有物质/药物诱发的焦虑障碍的患者的一个主要不适症状。因此,睡眠紊乱的改善还将导致物质/药物诱发的焦虑障碍的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响物质/药物诱发的焦虑障碍的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于物质/药物诱发的焦虑障碍的整体改善。

[0631] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的物质/药物诱发的焦虑障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0632] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的物质/药物诱发的焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的物质/药物诱发的焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0633] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的物质/药物诱发的焦虑障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0634] 躯体症状障碍

[0635] 躯体症状障碍是一种精神障碍,当一个人过度关注身体症状,诸如疼痛、虚弱或呼吸急促,以至于导致严重困扰和/或功能问题和/或引起日常生活被扰乱时,就会被诊断出躯体症状障碍。与疾病相关的感觉和行为是过度的或不成比例。

[0636] 与健康相关的生活质量经常受到损害,无论是身体上还是精神上。在严重的躯体症状障碍中,损害是明显的,并且当损害持续存在时,所述障碍可能导致残疾。

[0637] 患有躯体症状障碍的患者可能会报告睡眠紊乱(即失眠,患者对睡眠质量、时间和量的不满意),从而导致日间困扰和损害。

[0638] 睡眠紊乱有可能在躯体症状与睡眠紊乱之间形成真正的恶性循环。

[0639] 例如,失眠与躯体症状的存在有关,并且失眠的严重程度与躯体症状的严重程度有关。然而,这种影响不限于失眠,因为睡眠-觉醒周期的变化本身也与躯体症状的发生有关。

[0640] 躯体症状障碍可以通过DSM-52级-躯体症状-成人测量来评估。这种测量包括15种躯体症状。答卷人被要求对过去7天期间的个体躯体症状的严重程度进行评定。通过对“感觉疲倦或精力不足”和“睡眠困难”进行评分来分析睡眠紊乱。评分范围从“0”(“一点也不烦恼”)、“1”(“有点烦恼”)至“2”(“非常烦恼”)。总分范围可以是0至30,评分越高,表示躯体症状越严重。5、10和15的截止值分别表示低、中、高躯体症状严重程度。

[0641] 此外,可以使用匹兹堡睡眠质量指数来评估罹患躯体症状障碍的个体的睡眠紊乱。

[0642] 大脑功能连接分析揭示了,与健康对照相比,躯体症状障碍患者的静息状态网络内部和/或之间存在改变。在默认模式网络(DMN)、显著性网络、背侧注意网络(DAN)和感觉运动网络内部和/或之间发现了改变。躯体症状障碍可能与躯体症状的感觉辨别处理的改变有关,所述感觉辨别处理受到情感处理的影响。

[0643] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患躯体症状障碍和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致躯体症状障碍的改善。

[0644] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患躯体症状障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0645] 罹患躯体症状障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患躯体症状障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0646] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患躯体症状障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0647] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患躯体症状障碍的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0648] 罹患躯体症状障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患躯体症状障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0649] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患躯体症状障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0650] 罹患躯体症状障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0651] 罹患躯体症状障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患躯体症状障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0652] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患躯体症状障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0653] 如上所述,睡眠紊乱在患有躯体症状障碍的患者中常见。因此,睡眠紊乱的改善还将导致躯体症状障碍的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响躯体症状障碍的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于躯体症状障碍的整体改善。

[0654] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的躯体症状障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0655] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的躯体症状障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的躯体症状障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0656] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的躯体症状障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0657] 强迫症及相关障碍

[0658] 强迫障碍(OCD)是一种精神疾病,其引起重复的不想要的想法或感觉(强迫观念)或一遍又一遍地做某事的冲动(强迫行为)。患者可能同时罹患强迫观念和强迫行为。

- [0659] 罹患OCD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。
- [0660] 睡眠紊乱为罹患OCD的患者的常见特征。睡眠紊乱的存在与OCD的严重程度之间存在相关性。
- [0661] 睡眠紊乱与OCD的治疗耐药性相关,因此解决症状将提高治疗效果。
- [0662] 使用功能性磁共振成像对罹患OCD的患者进行的神经影像学研究表明了额顶网络、显著性网络和默认模式网络内部和/或之间的功能连接改变。受影响网络(特别是默认模式网络)中的功能连接改变也与睡眠紊乱有关。
- [0663] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患OCD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致OCD的改善。
- [0664] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患OCD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。
- [0665] 罹患OCD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患OCD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。
- [0666] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患OCD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。
- [0667] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患OCD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。
- [0668] 罹患OCD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患OCD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。
- [0669] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患OCD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。
- [0670] 罹患OCD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。
- [0671] 罹患OCD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患OCD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0672] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患OCD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0673] 如上所述,睡眠紊乱在患有OCD的患者中常见。因此,睡眠紊乱的改善还将导致OCD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响OCD的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于OCD的整体改善。

[0674] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的OCD的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0675] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的OCD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的OCD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0676] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的OCD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0677] 罹患身体畸形障碍(BDD)的患者错误地感知自己外表的缺陷,从而扰乱他们日常生活的能力,伴有令人不安的思虑、仪式性行为 and 情绪困扰。

[0678] 罹患BDD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0679] 睡眠紊乱(特别是失眠)是罹患BDD的患者的常见特征,并且与更严重的精神病理学相关。罹患BDD和睡眠紊乱的患者自我报告的BDD症状严重程度更高、抑郁症状更多、以及日常活动功能受损更多。

[0680] 对罹患BDD的患者进行的功能性磁共振成像揭示了,位于默认模式网络、背侧注意网络和显著性网络内的某些大脑区域内部和/或之间存在改变。受影响网络(特别是默认模式网络)中的功能连接改变也与睡眠紊乱有关。

[0681] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患BDD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致BDD的改善。

[0682] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患BDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0683] 罹患BDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患BDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0684] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0685] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;

第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患BDD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0686] 罹患BDD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患BDD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0687] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BDD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0688] 罹患BDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0689] 罹患BDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患BDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0690] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0691] 如上所述,睡眠紊乱在患有BDD的患者中常见。因此,睡眠紊乱的改善还将导致BDD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响BDD的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于BDD的整体改善。

[0692] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的BDD的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0693] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的BDD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的BDD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0694] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的BDD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0695] 创伤后应激障碍(PTSD)

[0696] 创伤后应激障碍(PTSD)是一种可能基于患者亲身经历或目击的可怕事件而发展的精神健康状况。症状可能包括闪回、噩梦和严重焦虑,以及对所述事件无法控制的想法。

[0697] 罹患PTSD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0698] 睡眠紊乱与PTSD有关,估计有70%-90%的患者报告出现至少一种类型的睡眠紊乱(失眠、入睡困难或难以保持睡眠、异态睡眠,诸如噩梦)。

[0699] 呈入睡困难、难以保持睡眠或睡眠不安形式的睡眠紊乱是唤醒改变的6种特征之一,根据DSM 5标准,诊断PTSD需要其中至少2种特征。

[0700] 可以通过自填问卷来评估PTSD中的睡眠紊乱,诸如PTSD症状量表或创伤筛查问卷(TSQ)。

[0701] 自我报告版本的PTSD症状量表是一个17项自我报告问卷,用以评估创伤后应激障碍的症状。睡眠紊乱的评价形式是出现不好的梦或噩梦,或难以入睡或保持睡眠。要求答卷人使用李克特类型量表(范围从0(根本没有或只有一次)至3(几乎总是或每周五次或更多次))指出过去两周或其他适当的回忆窗口中他们遇到某些睡眠困难的频率。评分为13或更高表示PTSD的可能性。

[0702] 在创伤筛查问卷中,10个项目中有两个分析睡眠(不好的梦、或入睡困难、或难以保持睡眠),需要回答是或否。六个或更多个正回答表明有罹患PTSD的风险。

[0703] 对罹患PTSD的患者进行的静息状态功能性磁共振成像分析揭示了默认模式网络和显著性网络内的区域内部和/或之间存在改变。

[0704] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患PTSD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致PTSD的改善。

[0705] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患PTSD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0706] 罹患PTSD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患PTSD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0707] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患PTSD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0708] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患PTSD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0709] 罹患PTSD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患PTSD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0710] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患PTSD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0711] 罹患PTSD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0712] 罹患PTSD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患PTSD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0713] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患PTSD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0714] 如上所述,睡眠紊乱是PTSD的重要方面。因此,睡眠紊乱的改善还将导致PTSD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响PTSD的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于PTSD的整体改善。

[0715] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的PTSD的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0716] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的PTSD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的PTSD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0717] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的PTSD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0718] 疼痛障碍

[0719] 罹患疼痛的患者会出现睡眠紊乱,并且与慢性疼痛有关。

[0720] 慢性疼痛,也称为持续性疼痛,是尽管接受药物或治疗,但仍然在正常恢复期之外(例如在受伤或手术后)持续的长期疼痛。患者也可能无任何明显原因(诸如受伤或手术史)而罹患慢性疼痛。

[0721] 失眠(定义为对睡眠数量或质量不满意,入睡困难、维持睡眠困难或早醒困难)在慢性疼痛人群中的患病率几乎是一般人群的两倍,估计为24%-32%。

[0722] 当通过使用多导睡眠图、体动记录(actinography)或自我报告测量来定义睡眠紊乱时,慢性疼痛患者的患病率估计会上升至40%-80%。

[0723] 睡眠紊乱与慢性疼痛之间的关系被认为是双向的,然而失眠后来可能会发展成一种需要直接的靶向治疗的独立的疾患。与睡眠紊乱相关的其他疾患,诸如抑郁和焦虑,在慢性疼痛人群中非常普遍。

[0724] 睡眠紊乱与慢性疼痛的相关性也反映在例如简明疼痛量表-短表形式(BPI-sf)

中,这是一份9项自填问卷,用以评价患者疼痛的严重程度及这种疼痛对患者日常功能的影响。BPI-sf的一项是睡眠。所述问卷调查了过去24小时期间疼痛对睡眠的干扰情况。因此,睡眠紊乱是慢性疼痛的一个相关方面。

[0725] 慢性疼痛患者表现出关于大脑功能和结构的大脑改变。这些变化与疼痛的持续有关,在最初的伤害性输入消失之后存在很长时间。静息状态功能性磁共振成像揭示了默认模式网络、躯体运动/感觉运动网络和显著性网络内部和/或之间的不同区域的改变。

[0726] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患慢性疼痛和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致慢性疼痛的改善。

[0727] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患慢性疼痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0728] 罹患慢性疼痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患慢性疼痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0729] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患慢性疼痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0730] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患慢性疼痛的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0731] 罹患慢性疼痛的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患慢性疼痛的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0732] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患慢性疼痛的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0733] 罹患慢性疼痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0734] 罹患慢性疼痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患慢性疼痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0735] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患慢性疼痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0736] 如上所述,睡眠紊乱为患有慢性疼痛的患者的一个重要的疾病方面。因此,睡眠紊乱的改善还将导致慢性疼痛的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响慢性疼痛的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于慢性疼痛的整体改善。

[0737] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的慢性疼痛的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0738] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的慢性疼痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的慢性疼痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0739] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的慢性疼痛的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0740] 纤维肌痛是一种慢性障碍,其特征是全身或多个部位的广泛性肌肉骨骼疼痛,并伴有疲劳、睡眠紊乱、记忆力和情绪问题。患者还可能遇到肌肉和关节僵硬、触痛、手臂和腿部麻木或刺痛、难以集中注意力、思维不清晰和记忆力下降(有时称为“纤维雾”)、对光线、噪音、气味和温度的敏感性增强、或消化问题,诸如腹胀或便秘。

[0741] 研究表明,纤维肌痛患者对疼痛的敏感性很高,因此当其他人感觉不到疼痛时他们会感到疼痛。

[0742] 睡眠问题和疲劳是纤维肌痛的常见症状。失眠、非恢复性睡眠和疲劳通常被用作纤维肌痛诊断的标志物。纤维肌痛患者也可能罹患不安腿综合征。

[0743] 纤维肌痛的睡眠紊乱可以使用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)来评估。

[0744] 纤维肌痛与睡眠紊乱之间存在双向关系。疼痛症状会使患者无法获得足够的休息,而睡眠不足会降低痛阈值并加剧疼痛和压痛感。

[0745] 疼痛、疲劳和睡眠质量差的相互作用常常会影响患者在家或工作时的活动能力。

[0746] 纤维肌痛的先前治疗是有症状的。

[0747] 脑成像研究和其他研究发现了纤维肌痛患者传递和接收疼痛的神经通路中的信号传导发生改变的证据。这些变化也可能导致许多患有所述障碍的人出现疲劳、睡眠紊乱和认知问题。

[0748] 纤维肌痛患者的静息状态功能性磁共振成像显示,DMN与执行注意网络内部和/或之间以及DMN与岛叶皮质(已知处理诱发疼痛的大脑区域)之间的功能连接发生了改变。

[0749] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患纤维肌痛和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致纤维肌痛的改善。

[0750] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患纤维肌痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0751] 罹患纤维肌痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患纤维肌痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0752] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患纤维肌痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0753] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患纤维肌痛的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0754] 罹患纤维肌痛的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患纤维肌痛的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0755] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患纤维肌痛的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0756] 罹患纤维肌痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0757] 罹患纤维肌痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患纤维肌痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0758] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患纤维肌痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0759] 如上所述,睡眠紊乱是患有纤维肌痛的患者的最常见的主要不适症状之一。因此,睡眠紊乱的改善还将导致纤维肌痛的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响纤维肌痛的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于纤维肌痛的整体改善。

[0760] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;

第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的纤维肌痛的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0761] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的纤维肌痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的纤维肌痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0762] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的纤维肌痛的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0763] 偏头痛是一种头痛,其可以引起严重的搏动性疼痛或脉动感,通常发生在头部的一侧。偏头痛常常伴有恶心、呕吐以及对光线和声音的极度敏感。偏头痛发作可持续数小时至数天,并且疼痛可能非常严重,以致于干扰日常活动。

[0764] 在一些患者中,在头痛之前或头痛的同时会出现一种被称为先兆的症状。这种症状可能包括视觉紊乱,诸如闪光或盲点,或其他紊乱,诸如脸部一侧或手臂或腿部刺痛以及说话困难。

[0765] 罹患偏头痛的患者的最常见的睡眠紊乱是失眠。这包括入睡困难或难以保持睡眠、早晨早醒以及睡眠无法恢复精神。失眠会损害日间功能,这导致疲劳、注意力不集中和动力丧失。

[0766] 睡眠紊乱的存在与更频繁和严重的偏头痛有关。

[0767] 匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)是一种常见的自我报告睡眠质量问卷,用以评估过去一个月内的睡眠质量,并已在许多研究中用以评估偏头痛患者的睡眠质量不佳。

[0768] 头痛障碍与疼痛处理相关区域的非典型功能连接以及多个核心静息状态网络(包括显著性网络和默认模式网络)内部和/或之间的非典型功能连接有关。

[0769] 在罹患偏头痛的患者中,静息状态网络分析显示出与健康对照的差异。偏头痛发作期间的研究揭示了介导疼痛的认知、注意力、躯体感觉和情绪成分的相关网络存在明显异常。

[0770] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患偏头痛和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致偏头痛的改善。

[0771] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患偏头痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0772] 罹患偏头痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患偏头痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0773] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患偏头痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到

至少28天。

[0774] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患偏头痛的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0775] 罹患偏头痛的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患偏头痛的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0776] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患偏头痛的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0777] 罹患偏头痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0778] 罹患偏头痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患偏头痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0779] 如上所述,睡眠紊乱是患有偏头痛的患者的最常见的主要不适症状之一。因此,睡眠紊乱的改善还将导致偏头痛的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响偏头痛的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于偏头痛的整体改善。

[0780] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患偏头痛的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0781] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的偏头痛的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0782] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的偏头痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的偏头痛的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0783] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的偏头痛的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

- [0784] 由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍
- [0785] 睡眠紊乱发生在罹患某些由于使用精神活性物质而导致的精神和行为障碍的患者中。
- [0786] 物质使用障碍 (SUD) 是一种影响一个人的行为的精神障碍, 导致一个人无法控制其对物质 (诸如合法或非法毒品、酒精或药物) 的使用。症状的范围可以是中度至重度, 并且成瘾是SUD最重度的形式。
- [0787] 发现静息状态功能连接 (rsFC) 不仅在睡眠紊乱患者中发生改变, 而且在物质使用障碍患者中也发生改变。具体来说, 认知控制缺陷与静息状态网络 (诸如默认模式网络、显著性网络、中央执行网络、边缘网络和奖励网络) 内部和/或之间的连接的改变有关。
- [0788] 物质/药物相关的睡眠障碍的特征是睡眠模式的严重改变, 足以需要独立的临床关注, 并被判断为主要是由物质的药理作用引起的 (即滥用毒品、药物、毒素暴露)。
- [0789] 睡眠紊乱可能是物质中毒和/或戒断的结果, 诸如酒精、咖啡因、大麻、阿片类药物、镇静剂 (催眠药或抗焦虑药)、烟草、兴奋剂 (诸如可卡因) 或其他物质。
- [0790] 某些药物, 诸如肾上腺素能激动剂/拮抗剂、多巴胺激动剂/拮抗剂、胆碱能激动剂/拮抗剂、血清素能激动剂/拮抗剂、抗组胺药或皮质类固醇也会导致睡眠紊乱。
- [0791] 根据所涉及的物质, 报告了四种类型的睡眠紊乱之一。失眠型和日间嗜睡型最为常见, 异态睡眠型较少见。当出现多于一种睡眠紊乱相关的症状, 并且没有一种症状占主导地位时, 就属于混合型。
- [0792] 由于某些物质的停药/戒断状态可能会持续很长时间, 因此睡眠紊乱可能在停止使用物质4周后发作, 并且这种紊乱可能具有其他睡眠障碍的非典型特征 (例如, 发病年龄或病程非典型)。
- [0793] 物质使用障碍中睡眠紊乱的严重影响反映为专门的睡眠问卷的开发, 诸如物质使用睡眠量表 (SUSS)。SUSS问卷包含23个问题和2个领域: “身心睡眠问题” 和 “物质相关睡眠问题”。评分范围是0-23, 评分越低表示睡眠越好, 评分越高表示睡眠越差。
- [0794] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患物质使用障碍和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致物质使用障碍的改善。
- [0795] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时, 例如约24小时后; 第7天时; 第14天时; 和/或第28天时, 观察到罹患物质使用障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。
- [0796] 罹患物质使用障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患物质使用障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天; 特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天; 更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。
- [0797] 在实施方案中, 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患物质使用障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除, 并且优选持续直到至少14天, 更优选直到至少28天。
- [0798] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时, 例如约24小时后; 第7天时; 第14天时; 和/或第28天时, 观察到罹患物质使用障碍的患者的睡眠紊乱的改善,

其反映为CGI-S评分的降低。

[0799] 罹患物质使用障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患物质使用障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0800] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患物质使用障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0801] 罹患物质使用障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0802] 罹患物质使用障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患物质使用障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0803] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患物质使用障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0804] 如上所述,睡眠紊乱为患有物质使用障碍的患者的一个重要的疾病方面。因此,睡眠紊乱的改善还将导致物质使用障碍的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响物质使用障碍的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于物质使用障碍的整体改善。

[0805] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的物质使用障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0806] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的物质使用障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的物质使用障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0807] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的物质使用障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0808] 精神病性障碍

[0809] 精神病性障碍是引起思维和感知异常的严重精神障碍。精神病性障碍的特征是现

实检验能力严重受损和行为改变,表现为阳性症状,诸如持续妄想、持续幻觉、思维混乱(通常表现为言语混乱)、行为严重混乱,以及被动和控制的体验,阴性症状,诸如情感迟钝或平淡、意志缺失以及精神运动紊乱。

[0810] 罹患精神病性障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0811] 失眠和噩梦障碍是与精神病性障碍相关的最常见的睡眠紊乱,但发现睡眠相关幻觉、过度嗜睡障碍、不安腿综合征、周期性肢体抽动障碍、磨牙症、睡眠瘫痪症、夜惊或昼夜节律障碍也可作为共病。患者通常不仅会罹患一种单独的睡眠紊乱,还会罹患多种紊乱。大多数睡眠紊乱在其慢性、频率、困扰或损害方面被评为严重。

[0812] 由于睡眠紊乱可能对精神病性障碍的病程产生巨大影响,因此罹患精神病性障碍的患者的睡眠质量需要通过常用于诊断或评估睡眠障碍的评定量表(诸如PSQI或Sleep 50)来评估。

[0813] 通过对大脑静息状态网络进行功能性磁共振成像,对罹患精神病性障碍的患者的的大脑进行成像,揭示了中央执行网络、默认模式网络和显著性网络内部和/或之间的不同区域的显著改变。即使在有精神病风险的患者群体中,也可以识别静息状态网络的改变。

[0814] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患精神病性障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致精神病性障碍的改善。

[0815] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患精神病性障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0816] 罹患精神病性障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患精神病性障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0817] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患精神病性障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0818] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患精神病性障碍的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0819] 罹患精神病性障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患精神病性障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0820] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患精神病性障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0821] 罹患精神病性障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,其中回忆期从最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点至评估时间点。

[0822] 罹患精神病性障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时,其中回忆期从最后一次施用后急性迷幻体验消退的时间点至评估时间点。罹患精神病性障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0823] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患精神病性障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0824] 如上所述,各种形式的睡眠紊乱的发生是患有精神病性障碍的患者的一个重要疾病方面。因此,睡眠紊乱的改善还将导致精神病性障碍的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响精神病性障碍的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善将额外有助于精神病性障碍的整体改善。

[0825] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的精神病性障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0826] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的精神病性障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的精神病性障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0827] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的精神病性障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0828] 精神分裂症是一种严重的精神健康状况,其特征存在于多种精神模式的紊乱,包括思考、感知、自我体验、认知、意志、情感和行为。可能出现精神运动紊乱,包括紧张症。

[0829] 罹患精神分裂症的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[0830] 报告了患有精神分裂症的个体的静息状态功能连接异常,特别是在默认模式网络、额顶网络和显著性网络内部和/或之间。在精神病高风险个体和被诊断为精神分裂症的个体中,多项研究发现睡眠紊乱与症状严重程度之间存在关联。

[0831] 通常,精神病经历会影响良好的睡眠能力,由此产生的睡眠问题会导致日间疲倦,从而损害精神分裂症患者应对其精神病症状的能力。

[0832] 失眠是与精神分裂症最密切相关的睡眠紊乱。

[0833] 患有精神分裂症和并行的睡眠紊乱的患者的生活质量往往较差,无论是从身体健

康、心理健康、社会关系还是环境因素来评估。患有睡眠紊乱的精神分裂症患者也报告说他们对生活的满意度明显较低,并且这些患者的失眠和共病噩梦与自杀风险的增加有关。

[0834] 睡眠紊乱是罹患精神分裂症的一个不可或缺的方面,可以通过常见的睡眠量表进行评估,例如匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)。

[0835] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患精神分裂症(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致精神分裂症的改善。

[0836] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患精神分裂症的患者睡眠紊乱的减轻或消除。

[0837] 罹患精神分裂症的患者睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患精神分裂症的患者睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0838] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患精神分裂症的患者睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0839] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患精神分裂症的患者睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0840] 罹患精神分裂症的患者睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患精神分裂症的患者睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0841] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患精神分裂症的患者睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0842] 罹患精神分裂症的患者睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0843] 罹患精神分裂症的患者睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患精神分裂症的患者睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0844] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患精神分裂症的患者睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分

下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0845] 如上所述,睡眠紊乱是精神分裂症临床表现的核心。因此,睡眠紊乱的改善还将导致精神分裂症的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响精神分裂症的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善将额外有助于精神分裂症的整体改善。

[0846] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的精神分裂症的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0847] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的精神分裂症的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的精神分裂症的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0848] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的精神分裂症的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0849] 亨廷顿病

[0850] 亨廷顿病(HD)是一种神经退行性常染色体显性遗传障碍,其特征是不自觉的舞蹈运动。HD与认知和行为紊乱有关。事实上,进行性认知损害是HD的核心特征,其中执行功能(即,处理速度、组织和计划)在早期发生变化。认知和相关行为的变化通常先于典型的运动异常出现。

[0851] HD的其他常见症状是昼夜节律和睡眠异常,这些症状从疾病的最早阶段开始甚至在临床症状出现之前就已观察到。高达90%的患者报告有睡眠问题,其中超过一半的患者评价这些问题很重要。研究证明,在HD的早期阶段,甚至在病前阶段的突变携带者中,都发现了一些睡眠障碍。

[0852] HD患者报告的最常见睡眠问题包括失眠、入睡困难、夜间频繁醒来以及过度日间嗜睡。此外,已识别HD患者睡眠结构的具体变化。

[0853] 可以使用详细的自我报告问卷来评估亨廷顿病的睡眠紊乱,以评估针对HD患者的睡眠问题(Goodman等人Identifying sleep disturbances in Huntington's disease using a simple disease-focused questionnaire.PLoS Curr.2010年10月15日;2:RRN1189)。这个问卷含有45个问题,分为四个子类别:睡眠质量(例如,入睡困难或难以维持睡眠)、运动活动(例如,手臂或腿部疼痛的肌肉痉挛导致夜间醒来)、异常夜间行为(例如,表演梦境、做梦时伤害自己或他人)以及睡眠紊乱的其他方面(例如,夜尿、麻木、感觉异常、睡眠呼吸暂停和日间嗜睡)。

[0854] 此外,可以通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)来评估睡眠紊乱。

[0855] 静息状态功能连接结构在HD中发生了深刻的改变。服务于感觉-运动能力和认知功能的静息状态网络参与HD的病理生理机制。HD显示大规模认知网络的早期和广泛中断,与认知和疾病负担评分有关。默认模式网络受到影响。例如,在显性HD中,DMN关键大脑区域(即,腹内侧前额叶皮质和角回)显示出改变的功能连接。

[0856] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患HD和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致HD的改善。

[0857] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患HD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0858] 罹患HD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患HD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0859] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患HD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0860] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患HD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0861] 罹患HD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患HD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0862] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患HD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0863] 罹患HD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0864] 罹患HD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患HD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0865] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患HD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0866] 如上所述,睡眠紊乱是患有HD的患者的最常见的主要不适症状之一。因此,睡眠紊乱的改善还将导致HD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响HD的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于HD的整体改善。

[0867] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;

第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的HD的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0868] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的HD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的HD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0869] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的HD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0870] 帕金森病(PD)

[0871] 帕金森病(PD)是一种以运动问题逐渐出现为特征的疾病,最常见的症状是动作减慢、静息时震颤以及可能导致跌倒的行走不稳。

[0872] 睡眠紊乱在PD中经常发生,引起的不适感相当于或甚至大于运动症状,从而有效降低了患者和护理人员的生活质量。

[0873] PD中最常见的睡眠紊乱是失眠、睡眠呼吸障碍、过度日间嗜睡、REM睡眠行为障碍以及睡眠相关运动障碍,诸如不安腿综合征。

[0874] 患有帕金森病的患者的睡眠可以通过专门为所述患者群体开发的评定量表,诸如统一的帕金森病评定量表-运动障碍协会(UPDRS-MDS)、帕金森病睡眠量表(PDSS-2)以及匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)来评估。

[0875] 统一的帕金森病评定量表-运动障碍协会(UPDRS-MDS)包括考虑日常生活的非运动经历、日常生活的运动经历、运动检查和运动并发症的四个部分。睡眠问题、日间嗜睡和疲劳被评估为非运动体验项目的一部分。每种体征或症状均按5分量表进行评定(范围从“正常”(“0”)、“轻微”(“1”)、“轻度”(“2”)、“中度”(“3”)至“重度”(“4”)。

[0876] 帕金森病睡眠量表(PDSS-2)是为了量化过去一周内疾病特定的夜间睡眠问题而开发的,允许患者对睡眠紊乱进行“非常频繁”、“经常”、“有时”、“偶尔”至“从不”的评定。

[0877] 神经影像学表明睡眠紊乱会导致静息状态网络功能连接的改变。在PD患者中,观察到静息状态网络的功能重组,这对于生成和维持高效的行为和认知表现至关重要。

[0878] 使用功能性磁共振成像分析静息状态网络表明,PD相关的认知缺陷与静息状态功能连接网络(诸如默认模式网络、背侧注意网络或额顶网络)内部和/或之间的连接模式改变有关。

[0879] 左旋多巴可以改善帕金森患者的临床状态,有可能影响帕金森患者静息状态网络的功能连接。

[0880] 因此,通过根据本发明的疗法影响PD患者的那些网络将导致认知功能障碍的改善,并且还将导致PD症状的改善。

[0881] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患PD和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致PD的改善。

[0882] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患PD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0883] 罹患PD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患PD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天；特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天；更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0884] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患PD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0885] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患PD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0886] 罹患PD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患PD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0887] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患PD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0888] 罹患PD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0889] 罹患PD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患PD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0890] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患PD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0891] 如上所述,睡眠紊乱是患有PD的患者的最常见的主要不适症状之一。因此,睡眠紊乱的改善还将导致PD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响PD的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于PD的整体改善。

[0892] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的PD的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0893] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的PD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者

的PD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0894] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的PD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0895] 痴呆

[0896] 痴呆的一般特征在于记忆能力、语言能力、解决问题能力和其他思维能力的丧失,严重到足以干扰日常生活。

[0897] 痴呆是由大脑变化引起的,所述变化导致认知能力下降,并影响行为、感觉和人际关系。

[0898] 睡眠紊乱在患有痴呆的个体中常见,并且睡眠不足可能会导致或加剧其他痴呆症状的严重程度。睡眠紊乱是最令人困扰的痴呆症状之一。它对患者及其家人的生活质量产生了巨大的负面影响。

[0899] 此外,近年来越来越明显的是,睡眠对于生理记忆功能,尤其对记忆巩固至关重要。

[0900] 由于痴呆会影响患者准确回忆睡眠的能力,因此通常通过代理人/护理人员评定的问卷来评估罹患痴呆的患者的睡眠紊乱。

[0901] 例如,可以通过神经精神病量表(NPI)来评估痴呆,所述量表由痴呆患者的护理人员执行。NPI检查行为功能的12个子领域:妄想、幻觉、激动/攻击、烦躁不安、焦虑、欣快、冷漠、去抑制、易怒/不稳定、异常运动活动、夜间行为紊乱以及食欲和进食异常。这种多样化的领域允许筛查多种类型的痴呆。

[0902] 睡眠障碍量表(SDI)重点在于痴呆患者的睡眠紊乱并且由8个与不同睡眠方面相关的项目组成:“入睡困难”、“夜间起床”、“夜间徘徊、踱步或参与不适当的活动”、“夜间唤醒您”、“夜间醒来、穿衣并计划外出,以为已经是早晨并且是开始新的一天的时间了”、“早上醒来太早”、“白天睡眠过多”和“其他令您烦恼的夜间行为”。评估频率、严重程度和护理人员的困扰。护理人员对过去2周或其他适当的回忆窗口内睡眠紊乱症状中的每一种的频率和严重程度进行评定。

[0903] 痴呆患者的睡眠紊乱也可以通过经典的睡眠障碍问卷来评估,诸如匹兹堡睡眠质量指数(PSQI),评估1个月时段内的睡眠质量和紊乱;爱普沃思嗜睡量表(ESS),评估之前2周内的主观嗜睡程度;梅奥睡眠问卷(MSQ),一个由护理人员评定的16项测量,提出有关痴呆人群的REM睡眠行为障碍、睡眠期间周期性肢体运动、不安腿综合征、梦游、阻塞性睡眠呼吸暂停和睡眠相关腿抽筋的问题;或针对睡眠相关呼吸障碍的柏林睡眠品质评估问卷。

[0904] 睡眠的客观测量包括腕动计和多导睡眠图(PSG)。腕动计提供非侵入性技术来评估患有痴呆的人的睡眠-觉醒周期。所述腕动计像手表一样,连续几天佩戴。

[0905] 如磁共振成像研究可以显示,痴呆会影响大脑的各种功能和结构连接网络。观察到默认模式网络(DMN)、显著性网络和中央执行网络(CEN)内部和/或之间的改变。

[0906] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患痴呆和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致痴呆的改善。

[0907] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0908] 罹患痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0909] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0910] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患痴呆的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0911] 罹患痴呆的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患痴呆的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0912] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患痴呆的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0913] 罹患痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0914] 罹患痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0915] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0916] 如上所述,睡眠紊乱与痴呆密切相关。因此,睡眠紊乱的改善还将导致痴呆的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响痴呆的其他方面,诸如认知功能,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于痴呆的整体改善。

[0917] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的痴呆的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0918] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0919] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0920] 阿尔茨海默病痴呆(AD)是一种患病率很高的神经退行性障碍,其认知缺陷起病隐匿并且进展缓慢。睡眠紊乱通常与AD有关。最常见的报告是夜间醒来,入睡困难和白天频繁小睡。AD尤其与不规律睡眠觉醒节律障碍有关。

[0921] 睡眠紊乱在AD早期出现,并随着疾病的进展而逐渐恶化。在晚期AD的情况下,睡眠紊乱的恶化可以强烈预测死亡率。

[0922] 由于痴呆会影响患者准确回忆睡眠的能力,因此通常通过代理人/护理人员评定的问卷来评估罹患AD的患者的睡眠紊乱。

[0923] 例如,可以通过神经精神病量表(NPI)来评估AD。

[0924] 可以通过睡眠障碍量表(SDI)以及经典的睡眠障碍问卷(诸如匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、爱普沃思嗜睡量表(ESS)、梅奥睡眠问卷(MSQ)或针对睡眠相关呼吸障碍的柏林睡眠品质评估问卷)来评估AD患者的睡眠紊乱。

[0925] 睡眠的客观测量包括腕动计和多导睡眠图(PSG)。

[0926] 睡眠紊乱与AD之间的关系可能是双向的。研究发现在经历1晚睡眠不足的参与者中, $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )(AD病理学中的关键病理蛋白)的含量显著升高。研究还发现睡眠时间与A $\beta$ 清除之间存在相关性。因此,有假设认为睡眠不足也可能导致AD的发展。

[0927] AD影响大脑中的各种功能和结构连接网络,所述网络与疾病的拓扑图(topography)、临床表型和严重程度有关。磁共振成像研究表明,大脑区域间存在连续的结构和功能断开,这支持了AD是一种断开综合征的观点。AD病理所针对的核心大脑网络在睡眠-觉醒循环中发挥关键作用:因此,AD的睡眠紊乱可能形成病理生理的“恶性循环”,由此睡眠的正常恢复功能的丧失会放大脆弱神经回路内的神经退行性过程。此外,在患有AD的患者和有高风险发展AD的个体中都观察到默认模式网络(DMN)、显著性网络和中央执行网络(CEN)内部和/或之间的改变。

[0928] 因此,通过根据本发明的疗法影响那些网络将导致睡眠紊乱的改善,并且还将导致AD症状的改善。

[0929] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患AD和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致AD的改善。

[0930] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患AD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0931] 罹患AD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患AD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-

DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0932] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患AD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0933] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患AD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0934] 罹患AD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患AD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0935] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患AD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0936] 罹患AD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0937] 罹患AD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患AD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0938] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患AD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0939] 如上所述,睡眠紊乱与AD密切相关。因此,睡眠紊乱的改善还将导致AD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响AD的其他方面,诸如认知功能,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于AD的整体改善。

[0940] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的阿尔茨海默病痴呆的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0941] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的阿尔茨海默病痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的阿尔茨海默病痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可

接受的盐后至少28天。

[0942] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的AD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0943] 帕金森病痴呆的特征在于被诊断为患有帕金森病患者的思维和行为发生变化,是一种以运动问题逐渐出现为特征的疾病,最常见的症状是动作减慢、静息时震颤以及可能导致跌倒的行走不稳。

[0944] 在绝大多数PD患者中,认知功能会随着时间的推移而恶化。患病20年后,高达80%的患者会发展为帕金森病痴呆,从PD至痴呆的平均时间为10年。

[0945] 帕金森病痴呆患者最常见的睡眠不适是频繁夜间醒来和睡眠破碎。PDD患者抱怨经常醒来,如果这种情况持续下去,就会导致整体睡眠时间减少,最终导致过度日间嗜睡。

[0946] 由于痴呆会影响患者准确回忆睡眠的能力,因此通常通过代理人/护理人员评定的问卷来评估罹患帕金森病痴呆的患者的睡眠紊乱。

[0947] 可以例如通过使用包括考虑日常生活的非运动经历、日常生活的运动经历、运动检查和运动并发症的四个部分的统一的帕金森病评定量表-运动障碍协会(UPDRS-MDS)来评估。睡眠问题、日间嗜睡和疲劳被评估为非运动体验项目的一部分。每种体征或症状均按5分量表进行评定(范围从“正常”(“0”)、“轻微”(“1”)、“轻度”(“2”)、“中度”(“3”)至“重度”(“4”)。

[0948] 帕金森病痴呆患者的睡眠紊乱也可以通过经典的睡眠障碍问卷诸如匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)来评估。

[0949] 睡眠的客观测量包括腕动计和多导睡眠图(PSG)。

[0950] 帕金森病痴呆与认知相关网络(最主要的是默认模式网络)连接减少有关,这也影响到罹患睡眠紊乱的患者。

[0951] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患帕金森病痴呆和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致帕金森病痴呆的改善。

[0952] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患帕金森病痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0953] 罹患帕金森病痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患帕金森病痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0954] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患帕金森病痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0955] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患帕金森病痴呆的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0956] 罹患帕金森病痴呆的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患帕金森病痴呆的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0957] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患帕金森病痴呆的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0958] 罹患帕金森病痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0959] 罹患帕金森病痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患PDD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0960] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患帕金森病痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0961] 如上所述,睡眠紊乱是帕金森病痴呆的一个重要方面。因此,睡眠紊乱的改善还将导致帕金森病痴呆的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响帕金森病痴呆的其他方面,诸如认知功能,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于帕金森病痴呆的整体改善。

[0962] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的帕金森病痴呆的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0963] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的帕金森病痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的帕金森病痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0964] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的帕金森病痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0965] 路易体痴呆(DLB)是一种以睡眠、行为、认知、运动和自动身体功能调节发生变化为特征的痴呆。

[0966] 核心特征包括REM睡眠行为障碍(如下文进一步讨论)以及视觉幻觉、注意力或警

觉性明显波动以及帕金森病(动作迟缓、行走困难或僵硬)。

[0967] 记忆丧失并不总是早期症状。这种疾病会随着时间的推移而恶化,通常在认知损害干扰正常日常功能时才会被诊断出来。

[0968] 在罹患DLB的患者中,可以识别静息状态网络(RSN)的改变。功能性MRI研究显示,默认模式网络、显著性网络、执行网络和基底神经节/边缘网络内部和/或之间的功能连接发生了变化。

[0969] 如上所述,睡眠紊乱是DLB的标志。

[0970] REM睡眠行为障碍(RBD)的患病率为76%,是已确定的核心临床特征。它通常在其他症状出现前很多年就出现,因此可能先于认知能力下降。

[0971] 典型地,RBD是一种异态睡眠,表现为反复出现的梦境表演行为,包括模仿梦境内容的动作,并伴有缺乏正常REM睡眠紧张症;后者可以通过多导睡眠图进行临床验证。如果多导睡眠图显示患有痴呆并且具有REM睡眠行为障碍病史的人的REM睡眠无紧张,则患有突触核蛋白病的可能性超过90%,足以证明可能的DLB诊断,即使在缺乏任何其他核心特征或生物标志物的情况下。

[0972] 过度睡眠或过度日间嗜睡被认为是这种疾病的一个支持性临床特征。这种症状在患有DLB的患者中很常见,有时甚至出现得很早。尽管缺乏诊断特异性,但它可能指示患有痴呆的患者的DLB,特别是当它持续一段时间或与DLB的其他临床特征同时出现时。

[0973] 在DLB中观察到各种其他睡眠或睡眠/觉醒紊乱,包括失眠、睡眠破碎、运动相关睡眠紊乱、不安腿综合征或周期性肢体运动,这些都对患者及其家人的生活质量产生深远的负面影响。多达三分之一的患者可能出现阻塞性睡眠呼吸暂停。患者会出现过度日间嗜睡、认知功能恶化、睡眠不爽以及清晨头痛。

[0974] 由于痴呆会影响患者准确回忆睡眠的能力,因此通常通过代理人/护理人员评定的问卷来评估罹患DLB的患者的睡眠紊乱。

[0975] 例如,可以通过神经精神病量表(NPI)来评估DLB。

[0976] 可以通过睡眠障碍量表(SDI)以及经典的睡眠障碍问卷(诸如匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、爱普沃思嗜睡量表(ESS)、梅奥睡眠问卷(MSQ)或针对睡眠相关呼吸障碍的柏林睡眠品质评估问卷)来评估DLB患者的睡眠紊乱。

[0977] 睡眠的客观测量包括腕动计和多导睡眠图(PSG)。

[0978] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患DLB和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致DLB的改善。

[0979] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患DLB的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[0980] 罹患DLB的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患DLB的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0981] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患DLB的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少

28天。

[0982] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患DLB的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0983] 罹患DLB的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患DLB的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0984] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患DLB的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0985] 罹患DLB的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[0986] 罹患DLB的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患DLB的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0987] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患DLB的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0988] 如上所述,睡眠紊乱在DLB中发挥重要作用。因此,睡眠紊乱的改善还将导致DLB的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响DLB的其他方面,诸如认知功能,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于DLB的整体改善。

[0989] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的路易体痴呆的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[0990] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的路易体痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的路易体痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[0991] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的DLB的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[0992] 血管性痴呆是一种常见的痴呆类型,其特征在于推理、计划、判断、记忆和其他思维过程出现问题。血管性痴呆是由一次或多次脑血管事件(缺血性或出血性)导致的脑实质损伤引起的。血管病因有很多种,从微血管疾病到大血管中风。

[0993] 罹患血管性痴呆的患者常见的睡眠紊乱是失眠、过度日间嗜睡和阻塞性睡眠呼吸暂停。

[0994] 这些睡眠紊乱,特别是严重的日间嗜睡,是血管性痴呆的有力预测因素。

[0995] 此外,失眠也会直接影响疾病的进展。这可以通过失眠引起的与睡眠周期相关的皮层下回路中断来解释。失眠引起的脑血液灌注变化和全身炎症可能会促进小血管疾病和缺血性中风,从而增加血管性痴呆的风险。

[0996] 失眠除了影响发病率外,还会影响痴呆诊断后的预后。较高的死亡率和进入长期护理机构的比率表明,在诊断为痴呆时已存在失眠的患者预后可能更差。

[0997] 由于痴呆会影响患者准确回忆睡眠的能力,因此通常通过代理人/护理人员评定的问卷来评估罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱。

[0998] 例如,可以通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)来评估血管性痴呆患者的睡眠紊乱。

[0999] 睡眠的客观测量包括腕动计和多导睡眠图(PSG)。

[1000] 在血管性痴呆患者中,可以观察到失眠与白质病变和脑微出血(血管性痴呆脑成像生物标志物)的直接关联。

[1001] 功能性磁共振成像揭示了脑血管损伤后静息状态网络的功能连接的改变。患者表现出DMN与其他静息状态网络内部和/或之间的异常功能连接。

[1002] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患血管性痴呆和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致血管性痴呆的改善。

[1003] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[1004] 罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1005] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1006] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1007] 罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后

至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1008] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1009] 罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[1010] 罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1011] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患血管性痴呆的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1012] 如上所述,睡眠紊乱与血管性痴呆之间存在密切的联系。因此,睡眠紊乱的改善还将导致血管性痴呆的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响血管性痴呆的其他方面,诸如认知功能,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于血管性痴呆的整体改善。

[1013] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的血管性痴呆的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1014] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的血管性痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的血管性痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1015] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的血管性痴呆的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1016] 额颞叶痴呆(FTD)是一种神经退行性障碍,由大脑额叶或颞叶中的进行性神经细胞损失引起,是导致年轻痴呆的主要原因。

[1017] 对罹患FTD的个体进行静息状态功能性磁共振成像(Rs-fMRI)分析,揭示了总体功能恶化和网络整合丧失。改变的功能连接主要在注意网络、默认模式网络以及特别是显著性网络内部和/或之间识别。

[1018] 睡眠紊乱是FTD的一个重大临床问题。

[1019] 由于痴呆会影响患者准确回忆睡眠的能力,因此通常通过代理人/护理人员评定

的问卷来评估罹患FTD的患者的睡眠紊乱。

[1020] 例如,可以通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)来评估FTD患者的睡眠紊乱。

[1021] 睡眠的客观测量包括腕动计和多导睡眠图(PSG)。

[1022] 在四分之三的患有FTD的患者中观察到夜间入睡困难或难以保持睡眠以及过度日间嗜睡的情况。

[1023] FTD的疾病过程针对下丘脑和基底前脑的睡眠回路,据报告,患有FTD的患者会出现过度嗜睡以及发作性嗜睡病样发作、失眠和其他睡眠相关症状。

[1024] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患FTD和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致FTD的改善。

[1025] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患FTD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[1026] 罹患FTD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患FTD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1027] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患FTD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1028] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患FTD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1029] 罹患FTD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患FTD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1030] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患FTD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1031] 罹患FTD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[1032] 罹患FTD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患FTD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1033] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患FTD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1034] 如上所述,睡眠紊乱是FTD的一个重大临床问题。因此,睡眠紊乱的改善还将导致FTD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响FTD的其他方面,诸如认知功能,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于FTD的整体改善。

[1035] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的FTD的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1036] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的FTD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的FTD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1037] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的FTD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1038] 进食障碍

[1039] 进食障碍是一种精神障碍,其特征在於对人的身体或精神健康产生负面影响的异常进食行为。

[1040] 罹患进食障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[1041] 对于罹患进食障碍的患者,功能网络连接研究的结果表明,执行网络、默认模式网络和显著性网络内部和/或之间的静息状态连接中断。

[1042] 睡眠紊乱(诸如失眠、REM持续时间变化和睡眠效率下降)是一种常见症状,57%的患有进食障碍的患者均有此症状。

[1043] 它在患有厌食症的患者中尤为常见,但在神经性暴食症和进食混乱障碍患者中也常见。

[1044] 厌食症中的营养不良与睡眠紊乱之间存在联系。一项研究发现,罹患厌食症的女性体内食欲素的水平较高,所述食欲素在体内会增多,以促进清醒和喂食。研究发现食欲素浓度与睡眠质量下降之间存在相关性。研究还得出结论,它预测治疗结果会更差。

[1045] 进食障碍与睡眠紊乱有关。这通过使用单独的睡眠量表得到支持,诸如用于评估罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的PSQI。

[1046] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患进食障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致进食障碍的改善。

[1047] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[1048] 罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优

选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1049] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1050] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1051] 罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1052] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1053] 罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[1054] 罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1055] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患进食障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1056] 如上所述,睡眠紊乱与进食障碍之间存在关联。因此,睡眠紊乱的改善还将导致进食障碍的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响进食障碍的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于进食障碍的整体改善。

[1057] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的进食障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1058] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的进食障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的进食障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可

接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1059] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的进食障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1060] 注意力缺陷多动障碍(ADHD)

[1061] 注意力缺陷多动障碍(ADHD)是一种影响患者行为的疾患。罹患ADHD的患者可能看上去不安,可能难以集中注意力,并且可能会冲动行事。

[1062] 对罹患ADHD的患者进行静息状态网络分析,揭示了多个大脑静息状态网络之间的功能连接障碍,特别是默认模式网络、背侧注意网络和显着性网络的不同区域内部和/或之间的功能连接障碍。

[1063] ADHD患者还可能具有其他问题,诸如睡眠障碍和焦虑障碍。

[1064] 25%-50%的患有ADHD的个体报告存在睡眠问题。与ADHD相关的最常见的睡眠紊乱类型是睡眠呼吸障碍、不安腿综合征、昼夜节律睡眠障碍、失眠和发作性嗜睡病。

[1065] 睡眠问题也会导致ADHD的发展,其中行为干预可以改善某些个体的症状。

[1066] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患ADHD和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致ADHD的改善。

[1067] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患ADHD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[1068] 罹患ADHD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患ADHD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1069] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患ADHD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1070] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患ADHD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1071] 罹患ADHD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患ADHD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1072] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患ADHD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1073] 罹患ADHD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其

药理学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[1074] 罹患ADHD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患ADHD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少28天。

[1075] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后第7天时观察到罹患ADHD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1076] 如上所述,睡眠紊乱与ADHD之间存在关联。因此,睡眠紊乱的改善还将导致ADHD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响ADHD的其他方面,诸如认知功能,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于ADHD的整体改善。

[1077] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的ADHD的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1078] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的ADHD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的注意力缺陷多动障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少28天。

[1079] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的ADHD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1080] 人格障碍

[1081] 分裂型人格障碍是一种精神健康状况,其特征在于对人际关系和社交互动持续感到极度不适。罹患分裂型人格障碍的患者具有异常的想法、言语和行为,这阻碍了他们形成和维持关系的能力。

[1082] 罹患分裂型人格障碍的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[1083] 分裂型人格障碍的特征与失眠严重程度显著相关。

[1084] 在分裂型人格障碍患者中,DMN功能连接(特别是涉及认知或情绪调节的功能连接)发生了改变。fMRI的神经影像分析进一步揭示了额顶网络和背侧注意网络内部和/或之间的改变。

[1085] 使用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐治疗罹患分裂型人格障碍(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致分裂型人格障碍的改善。

[1086] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;

第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患分裂型人格障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[1087] 罹患分裂型人格障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患分裂型人格障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1088] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患分裂型人格障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1089] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患分裂型人格障碍的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1090] 罹患分裂型人格障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患分裂型人格障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1091] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患分裂型人格障碍的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1092] 罹患分裂型人格障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[1093] 罹患分裂型人格障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患分裂型人格障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1094] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患分裂型人格障碍的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1095] 如上所述,睡眠紊乱为患有分裂型人格障碍的患者的一个重要的疾病方面。因此,睡眠紊乱的改善还将导致分裂型人格障碍的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响分裂型人格障碍的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于分裂型人格障碍的整体改善。

[1096] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;

第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的分裂型人格障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1097] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的分裂型人格障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的分裂型人格障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1098] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的分裂型人格障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1099] 持续的情绪不稳定、冲动、认同紊乱和人际功能障碍是边缘性人格障碍(BPD)的特征。

[1100] 罹患BPD的患者可能罹患所述障碍的治疗耐药性形式。

[1101] BPD与不同类型的睡眠紊乱有关,诸如睡眠连续性紊乱、REM睡眠调节改变和噩梦。

[1102] 睡眠问题在临床上与BPD相关,因为它们与功能损害和情绪失调有关。由于睡眠紊乱,诊断患有BPD的患者也会出现日间嗜睡、疲劳加剧以及无法完成日间活动的情况。

[1103] 失眠会加剧与边缘性人格障碍相关的症状。

[1104] 罹患BPD的患者的睡眠紊乱可以通过边缘性症状列表95(BSL-95)进行评估,这是一个95项自我评估量表,用于记录边缘性患者的内心压力的程度。

[1105] 罹患睡眠紊乱的患者的静息状态网络会发生变化,这可以通过fMRI证明。此外,患有边缘性人格障碍的患者表现出静息状态网络的异常连接模式。使用功能性磁共振成像分析大脑静息状态网络的功能连接,揭示了各种网络(诸如例如默认模式网络和显著性网络)内部和/或之间的改变。

[1106] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患BPD(包括所述障碍的治疗耐药性形式)和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致BPD的改善。

[1107] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患BPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[1108] 罹患BPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患BPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1109] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1110] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患BPD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1111] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BPD的患者的睡眠紊乱的改善,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1112] 罹患BPD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患BPD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1113] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BPD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1114] 罹患BPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[1115] 罹患BPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患BPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1116] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患BPD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1117] 如上所述,睡眠紊乱与BPD之间存在关联。因此,睡眠紊乱的改善还将导致BPD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响BPD的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于BPD的整体改善。

[1118] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的边缘性人格障碍的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1119] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的边缘性人格障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的边缘性人格障碍的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1120] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的BPD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1121] 自闭症谱系障碍(ASD)

[1122] 罹患自闭症谱系障碍(ASD),包括自闭症、阿斯伯格综合征(Asperger's

syndrome) 和非典型自闭症的患者,在发起和维持相互的社交互动和社交沟通的能力方面存在持续缺陷。此外,所述疾患还具有一系列受限、重复和僵化的行为、兴趣或活动模式,所述模式对于个体的年龄和社会文化背景来说显然是不典型或过度的。

[1123] 所述障碍在发育期间发病,但症状可能直到后期才会完全显现。缺陷足够严重,影响患者在个人、家庭、社会、教育、职业或其他领域的功能能力。

[1124] 罹患ASD的患者可能还会经历睡眠紊乱,特别是失眠。他们需要更长的时间才能入睡,而且许多人夜间经常醒来。

[1125] 与一般人群相比,患有ASD的患者的睡眠恢复效果可能也较差。ASD患者处于快速眼动(REM)阶段的时间较少。

[1126] 患有所述疾患的一些患者具有睡眠呼吸暂停,这导致他们在夜间多次停止呼吸。

[1127] 可以使用失眠严重程度指数或匹兹堡睡眠质量指数,通过经典的睡眠障碍问卷来评价ASD人群的睡眠紊乱。

[1128] 睡眠紊乱与ASD之间存在双向关系。睡眠紊乱会加剧自闭症症状。

[1129] ASD是一种大脑网络连接障碍。神经影像学研究表明,ASD与某些大脑区域的异常反应、大脑网络的显著改变有关,包括默认模式网络(DMN)和感觉处理网络内部和/或之间的功能连接改变以及大脑区域之间的神经同步紊乱。

[1130] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患ASD和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致ASD的改善。

[1131] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患ASD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[1132] 罹患ASD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患ASD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1133] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患ASD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1134] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患ASD的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1135] 罹患ASD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患ASD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1136] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患ASD的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1137] 罹患ASD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[1138] 罹患ASD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患ASD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少28天。

[1139] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后第7天时观察到罹患ASD的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1140] 如上所述,睡眠紊乱是患有ASD的患者的最常见的主要不适症状之一。因此,睡眠紊乱的改善还将导致ASD的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响ASD的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于ASD的整体改善。

[1141] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的ASD的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1142] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的ASD的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的ASD的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后至少28天。

[1143] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药理学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的ASD的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1144] 慢性疲劳综合征

[1145] 疲劳描述的是一种精疲力竭、无精打采和精力下降的感觉。疲劳是指人的身体或精神资源变得虚弱或耗尽。尽管在经过一段时间的精神或身体劳累之后出现疲劳被认为是正常的,但在不存在这种劳累的情况下仍可能出现疲劳是健康状况的症状。

[1146] 此外,活动加剧的慢性疲劳是慢性疲劳综合征的一个主要症状。在这种疾患中,严重疲劳伴有神经认知症状、自主神经症状和免疫症状。

[1147] 已经报告了慢性疲劳综合征患者的正常睡眠模式存在多种异常,其可能充当维持因素。

[1148] 在疾病的早期阶段,慢性疲劳综合征患者往往会抱怨过度睡眠。在疾病进入慢性阶段后,随之而来的通常是睡眠效率的普遍下降。即使患者睡眠时间很长,他们醒来时也往往不会感到神清气爽。

[1149] 对于非恢复性夜间睡眠的补偿行为可能会导致昼夜节律的改变。此外,还经常报告出现生动的梦境、睡眠期间周期性肢体运动 and 不安腿综合征。

[1150] 罹患慢性疲劳综合征的患者的疲劳通常通过例如查尔德疲劳量表 (Chalder Fatigue Scale) 来评估,这是一套包含14个项目的工具,被设计用于在临床和研究环境中测量身体和精神症状的严重程度。答卷人需要用以下四个选项之一回答与疲劳有关的问题:“比平时好”、“不比平时好”、“比平时更糟”或“比平时糟得多”。

[1151] 在评分方面,所述量表可以采用两种不同的方法。第一个方法将个人的回答按照李克特类型的项目进行加权,并使用这些评分来解释结果。第二种方法忽略了回答的严重程度,并使用双峰系统将每个答案分类为有问题或没有问题。

[1152] FACES (疲劳、无力、意识、精力、嗜睡) 评定量表是一个50个项目的清单,用于区分疲倦、嗜睡和疲劳。答卷人使用从0 (“完全没有”) 至3 (“强烈”) 的量表来表明他们在前一周或另一个适当的回忆期内体验每种感觉或精力状态的程度。评分越高,表示疲倦或疲劳状态越严重,除了属于精力子量表的项目 (A. Shahid等人,同上)。

[1153] 例如,可以使用多导睡眠图、爱普沃思嗜睡量表和匹兹堡睡眠质量指数来评估慢性疲劳综合征的睡眠紊乱。

[1154] 可以通过上述定量测量 (诸如多导睡眠图或腕动计) 和/或使用上述问卷来评价治疗反应。

[1155] 罹患慢性疲劳综合征的患者表现出异常的静息状态功能连接,这与其慢性疲劳的严重程度显著相关。所涉及的网络也参与睡眠调节。

[1156] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患慢性疲劳综合征和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致慢性疲劳综合征的改善。

[1157] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患慢性疲劳综合征的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[1158] 罹患慢性疲劳综合征的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患慢性疲劳综合征的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1159] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患慢性疲劳综合征的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1160] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患慢性疲劳综合征的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1161] 罹患慢性疲劳综合征的患者的睡眠紊乱的改善 (反映为CGI-S评分的降低) 发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患慢性疲劳综合征的患者的睡眠紊乱的改善 (反映为CGI-S评分的降低) 优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1162] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患慢性疲劳综合征的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1163] 罹患慢性疲劳综合征的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[1164] 罹患慢性疲劳综合征的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患慢性疲劳综合征的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1165] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患慢性疲劳综合征的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1166] 如上所述,睡眠紊乱是患有慢性疲劳综合征的患者的最常见的主要不适症状之一。因此,睡眠紊乱的改善还将导致慢性疲劳综合征的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响慢性疲劳综合征的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于慢性疲劳综合征的整体改善。

[1167] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的慢性疲劳综合征的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1168] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的慢性疲劳综合征的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的慢性疲劳综合征的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1169] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的慢性疲劳综合征的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1170] 导致相关精神或神经系统疾患的医学健康状况

[1171] 罹患导致相关精神或神经系统疾患的医学健康状况的患者可能会出现睡眠紊乱。

[1172] 患有创伤性脑损伤的患者的睡眠紊乱

[1173] 创伤性脑损伤(TBI)是由外力引起的脑损伤。

[1174] 创伤性脑损伤分为原发性脑损伤或继发性脑损伤。原发性脑损伤是指在接触、加速-减速和/或旋转力的撞击时产生的结构损伤。继发性脑损伤是指原发性损伤之后的细胞过程(即,缺氧和/或颅内压升高)所造成的损伤。

[1175] 睡眠紊乱是创伤性脑损伤后经常出现的症状,影响30%-70%的人,并且经常在轻

度头部受伤后发生。失眠、疲劳和嗜睡是创伤性脑损伤后最常见的睡眠不适,但也有报告称出现睡眠呼吸暂停、发作性嗜睡病、周期性肢体运动障碍和异态睡眠。

[1176] 通常,这些睡眠紊乱会随着受伤后的时间推移而出现。例如,一项研究揭示,最初因创伤性脑损伤住院的患者中,四分之三在受伤后6个月内出现睡眠-觉醒紊乱。

[1177] 调节睡眠的大脑区域内的损伤位置可能导致特定的睡眠症状。例如,当维持清醒的区域受到损伤时,就会导致过度睡眠。参与睡眠启动的基底前脑受伤会导致失眠症状。创伤性脑损伤可能会损害视交叉上核和/或其输出。这可能会导致昼夜节律紊乱,进而导致过度睡眠和失眠的组合。

[1178] 可以使用睡眠和脑震荡问卷来评价TBI中的睡眠紊乱,所述问卷为一项用于识别和量化脑震荡和脑损伤引起的睡眠变化,并监测这些变化随时间的变化的12项测量。在初步评估中,将结果与受伤前的睡眠情况进行比较;并且在后续随访中,将结果与受伤前的睡眠情况以及最近一次随访以来的睡眠情况进行比较。每个项目评分为0至3,并且所有项目的评分相加得出总分(满分为26)。总分为0-6指示无临床相关变化,评分为7-14指示亚临床变化并建议监测,评分为15-20指示中度严重程度的临床变化并建议进一步评估,并且评分为21-26指示严重临床变化。

[1179] 为了评估罹患由于TBI导致的睡眠紊乱的患者的睡眠紊乱,广泛使用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)。

[1180] 静息状态功能连接分析揭示了静息状态网络(诸如DMN、额顶网络、执行网络和感觉运动网络)内部和/或之间的整体功能连接的改变。例如,DMN内可以找到的高度连接的区域特别容易受到创伤性脑损伤后的功能连接改变的影响。

[1181] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患TBI和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致TBI的改善。

[1182] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患TBI的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[1183] 罹患TBI的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患TBI的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1184] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患TBI的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1185] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患TBI的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1186] 罹患TBI的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患TBI的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优

选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1187] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患TBI的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1188] 罹患TBI的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[1189] 罹患TBI的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患TBI的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1190] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患TBI的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1191] 如上所述,睡眠紊乱是患有TBI的患者的最常见的主要不适症状之一。因此,睡眠紊乱的改善还将导致TBI的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响TBI的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于TBI的整体改善。

[1192] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的TBI的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1193] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的TBI的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的TBI的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1194] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的TBI的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1195] 患有HIV感染的患者的睡眠紊乱

[1196] HIV疾病是由感染人免疫缺陷病毒1型(HIV-1)引起的。尽管使用了联合抗逆转录病毒疗法,感染HIV的患者仍然会发展神经系统疾患的症状。

[1197] HIV患者的睡眠紊乱是一种经常报告的症状,在其模式和严重程度方面,与患有其他疾病的人群有明显的不同。即使HIV疾病得到很好的控制,睡眠紊乱仍然是最普遍和最令人困扰的症状。

[1198] HIV相关的睡眠紊乱的特征是“睡眠数量和质量的紊乱,导致功能受损”。入睡困难(入睡时间>30min)和睡眠破碎(入睡后醒来的时间>夜间睡眠的15%)是报告的最常见的睡眠紊乱类型。

[1199] HIV感染中的若干种病理生理过程可能会导致睡眠-觉醒失调。在感染早期阶段,诸如促进睡眠的细胞因子的表达的免疫变化可能会介导睡眠紊乱。除了抗逆转录病毒疗法的副作用外,长期、慢性免疫活化可能会更严重地影响睡眠稳态。

[1200] 为了评估罹患由于HIV感染导致的睡眠紊乱的患者的睡眠紊乱,广泛使用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)。

[1201] 对罹患因HIV感染而导致的神经认知障碍的患者进行静息状态功能连接分析,显示默认模式网络、显著性网络和执行网络的某些区域内部和/或之间的功能连接受损。

[1202] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患HIV和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致HIV的改善。

[1203] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患HIV的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[1204] 罹患HIV的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患HIV的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1205] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患HIV的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1206] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患HIV的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1207] 罹患HIV的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患HIV的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1208] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患HIV的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1209] 罹患HIV的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[1210] 罹患HIV的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患HIV的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1211] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患HIV的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1212] 如上所述,睡眠紊乱是患有HIV的患者的最常见的主要不适症状之一。因此,睡眠紊乱的改善还将导致HIV的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响HIV的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将额外有助于HIV的整体改善。

[1213] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的HIV的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1214] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的HIV的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的HIV的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1215] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的HIV的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1216] 患有COVID后遗症的患者的睡眠紊乱

[1217] 2019冠状病毒病(COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)引起的传染病。

[1218] COVID后遗症(有时称为“长期COVID”)是一种多系统疾患,通常包含SARS-CoV-2感染后的严重症状。这是一种常常使人衰弱的疾病,在至少10%的感染中出现。

[1219] 世界卫生组织(WHO)将此疾患定义为感染后3个月内出现、持续至少2个月、可能波动并且无法用其他诊断解释的综合征。

[1220] COVID后遗症可能包括多种持续性健康问题;这些疾患可能持续数周、数月或数年,有时还会导致残疾。

[1221] 罹患COVID后遗症的个体的最常报告的典型症状诸如疲劳、呼吸急促和认知障碍,诸如例如难以思考或集中注意力(有时称为“脑雾”)。但是,患者也可能经历呼吸和心脏症状、神经系统症状,例如睡眠问题(例如失眠)和消化系统症状。

[1222] 即使从轻微疾病中存活后,COVID后遗症患者通常也会经历挥之不去的症状,诸如焦虑。COVID后遗症的焦虑可能是SARS-CoV-2感染的直接结果,也可能是由急性SARS-CoV-2感染相关的住院(特别是在重症监护室住院)引起的。

[1223] 罹患COVID后遗症诱导的焦虑的个体通常会担心健康和康复问题,担心失业和财务状况受到影响,并担心家人和朋友也会生病。此外,COVID后遗症诱导的焦虑还会导致睡眠困难、难以集中注意力、记忆力下降、情绪变化、闪回、呼吸功能障碍、胸痛和思绪紊乱。

[1224] 为了评估罹患由于COVID后遗症导致的睡眠紊乱的患者的睡眠紊乱,广泛使用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)。

[1225] 对罹患COVID后遗症的患者进行功能性磁共振成像,揭示了静息状态网络内部和/或之间的改变。最常见的是,默认模式网络受到影响。

[1226] 使用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐治疗罹患COVID后遗症和相关睡眠紊乱的患者减轻或消除睡眠紊乱并导致COVID后遗症的改善。

[1227] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患COVID后遗症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除。

[1228] 罹患COVID后遗症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患COVID后遗症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1229] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患COVID后遗症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除,并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1230] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,观察到罹患COVID后遗症的患者的睡眠紊乱的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1231] 罹患COVID后遗症的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患COVID后遗症的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1232] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患COVID后遗症的患者的睡眠紊乱的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1233] 罹患COVID后遗症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除反映为在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下。

[1234] 罹患COVID后遗症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。罹患COVID后遗症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI总体评分的改善,特别是总体评分下降至5或以下)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1235] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到罹患COVID后遗症的患者的睡眠紊乱的减轻或消除(反映为PSQI评分的改善,特别是评分下降至5或以下),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1236] 如上所述,睡眠紊乱是患有COVID后遗症的患者的最常见的主要不适症状之一。因此,睡眠紊乱的改善还将导致COVID后遗症的改善。此外,由于睡眠紊乱还会影响COVID后遗症的其他方面,因此发明人得出结论,睡眠紊乱的改善,特别是睡眠减少的减轻或消除,将

额外有助于COVID后遗症的整体改善。

[1237] 在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第1天时,例如约24小时后;第7天时;第14天时;和/或第28天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的COVID后遗症的改善,其反映为CGI-S评分的降低。

[1238] 还罹患相关睡眠紊乱的患者的COVID后遗症的改善(反映为CGI-S评分的降低)发生在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后不晚于约24小时。还罹患相关睡眠紊乱的患者的COVID后遗症的改善(反映为CGI-S评分的降低)优选持续直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少6天;特别是直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少14天;更优选直到最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后至少28天。

[1239] 在实施方案中,在最后一次施用5-MeO-DMT或其药学上可接受的盐后第7天时观察到还罹患相关睡眠紊乱的患者的COVID后遗症的改善(反映为CGI-S评分的降低),并且优选持续直到至少14天,更优选直到至少28天。

[1240] 实施例

[1241] 列出以下实施例以帮助理解本发明,并且以下实施例并非旨在且不应被解释为以任何方式限制随后的权利要求中所述的本发明。

[1242] 实施例1-5-MeO-DMT气雾剂生成和施用

[1243] 步骤1:在容量瓶中制备100%乙醇中的5-MeO-DMT游离碱储备溶液,使得200 $\mu$ l溶液体积中含有待经由吸入而施用于志愿者或患者的目标剂量的5-MeO-DMT游离碱。典型的目标剂量是1mg至25mg 5-MeO-DMT。例如,对于18mg 5-MeO-DMT的目标剂量,将90mg的5-MeO-DMT溶解在100%乙醇中,最终溶液体积为1ml。然后将储备溶液的等分试样储存在小瓶中直至进一步使用。

[1244] 步骤2:将200 $\mu$ l溶液转移到含有滴水垫的给药胶囊(Storz&Bickel,Germany)中,然后盖上给药胶囊的盖子。

[1245] 步骤3:将装有5-MeO-DMT乙醇溶液的给药胶囊转移到第一个Volcano Medic气化器的填充室中,所述气化器已预热,温度设定为55 $^{\circ}$ C。然后,打开气化器的气流,以预设的约12l/min的速率持续60秒。加热的空气将流过给药胶囊,允许乙醇蒸发,而目标剂量的5-MeO-DMT则留在胶囊中,作为覆盖不锈钢丝网的薄层。通过证明与空胶囊重量相比,胶囊的最终重量增加量大约等于5-MeO-DMT的目标剂量,可以确认给药胶囊的准确制备。

[1246] 步骤4:将制备好的给药胶囊从填充室中取出。然后将其转移到第二个Volcano Medic气化器的填充室,所述填充室已预热,温度设定为210 $^{\circ}$ C,气流打开持续至少5分钟,然后在转移前立即关闭。将一个带阀门的吸入球囊(Storz&Bickel,Germany)安装在填充室的插座上,将填充室紧密关闭,然后立即以预设的约12l/min的流速打开气流,持续15秒,然后关闭。这将允许全部剂量的5-MeO-DMT气雾化并分布在吸入球囊中的约3升空气中。通过证明胶囊重量已恢复至大约其初始重量,可以确认5-MeO-DMT的准确气雾化。

[1247] 步骤5:然后将球囊与填充室断开,所述填充室自动关闭阀门。将吸嘴连接至球囊后,气雾剂已准备立即施用于志愿者或患者。

[1248] 步骤6:为了准备施用,要求患者首先进行1-2次深吸气,完全呼气,最后以深呼气结束此过程。然后,将吸嘴牢牢抵住嘴唇,吸入球囊的全部体积在一次吸气内吸入,屏住呼

吸10(±2.5)秒,然后正常呼气。完成吸入程序后,指示患者躺下。

[1249] 关于通过吸入施用5-MeO-DMT的更多细节公开于W02020/169850A1的实施例1中,其内容通过引用并入本文。

[1250] 实施例2-高纯度5-MeO-DMT的制备

[1251] 将5-MeO-DMT(2.0g)溶解于35至40°C的MTBE(4mL,2.0体积)中,然后在30分钟内冷却至室温。在室温下搅拌50分钟后,未观察到结晶,因此,在30分钟内将批料温度降低至7至12°C。在7至12°C下搅拌10分钟后出现结晶。然后在7至12°C下搅拌1小时,随后过滤所述批料。在7至12°C下用MTBE(1mL,0.5体积)洗涤后,将所述批料在真空下干燥3.5小时,以得到1.02g克淡橙色固体(50%回收率)。如W0 2020/169850A1中所述,通过HPLC分析分离的固体的纯度。纯度为99.74%面积。

[1252] 分析结果进一步表明单个杂质的水平低于0.10%面积。样品的溶剂分析表明MTBE水平为17ppm。

[1253] 实施例3-5-MeO-DMT氢溴酸盐的制备

[1254] 按100mg规模制备5-MeO-DMT HBr。

[1255] 将5-MeO-DMT游离碱与乙酸异丙酯(10体积)合并,并将所得5-MeO-DMT溶液加热至50°C。将HBr(乙醇中的1M,1当量)以一个单一等分试样装入。将混合物保持在所述温度下并平衡3小时。

[1256] 1小时后,形成悬浮液。最后将悬浮液冷却至室温并平衡18小时。通过过滤分离固体并在40°C下在真空中干燥18小时。

[1257] 获得灰白色结晶材料。

[1258] 所述盐的熔点为174°C,并且其特征在于X射线衍射图包含 $14.5^{\circ}2 \cdot \pm 0.2^{\circ}2 \cdot$ ;  $16.7^{\circ}2 \cdot \pm 0.2^{\circ}2 \cdot$ ;  $17.0^{\circ}2 \cdot \pm 0.2^{\circ}2 \cdot$ ;  $20.6^{\circ}2 \cdot \pm 0.2^{\circ}2 \cdot$ ;  $20.7^{\circ}2 \cdot \pm 0.2^{\circ}2 \cdot$ ;  $21.4^{\circ}2 \cdot \pm 0.2^{\circ}2 \cdot$ ;  $24.2^{\circ}2 \cdot \pm 0.2^{\circ}2 \cdot$ ;  $24.8^{\circ}2 \cdot \pm 0.2^{\circ}2 \cdot$ ;  $25.3^{\circ}2 \cdot \pm 0.2^{\circ}2 \cdot$ ;  $27.4^{\circ}2 \cdot \pm 0.2^{\circ}2 \cdot$ 处的峰;其使用Cu K $\cdot$ 辐射测量。

[1259] 实施例4-确定死后人脑膜制剂中的中枢5-HT1A和5-HT2A受体的抑制常数

[1260] 在本研究中,使用放射性配体结合技术确定了三种迷幻测试化合物(脱磷酸裸盖菇素、DMT和5-MeO-DMT)对死后人脑组织(分别来自海马和额叶皮质)中的5-HT1A和5-HT2A受体的亲和力。

[1261] 人脑样品从爱丁堡猝死脑库获得。所有供体均为猝死,无昏迷史、精神或神经系统病史,年龄低于65岁,死后间隔小于或等于72小时。

[1262] 与死后人类海马中的5-HT1A受体的结合

[1263] 使用电动特氟龙研杵(以120rpm研磨12次)将海马在冰冷的0.25M蔗糖(1:30重量/体积)中均质化。通过以1,000g离心10分钟来去除髓鞘和细胞碎片。将上清液储存在冰上,并且将沉淀在0.25M蔗糖(1:15重量/体积)中重新均质化,并在750g下离心10分钟。将上清液合并,并且用冰冷的膜制备缓冲液(1:100重量/体积)稀释,使用紧密贴合的玻璃/特氟龙均质器(12次,800rpm),并且以20,500g离心10分钟。将沉淀重悬在冰冷的膜制备缓冲液中,并在37°C下孵育10分钟,然后以20,500g离心10分钟。将沉淀重悬并最后一次离心以洗涤组织(20,500xg,10分钟)。然后将所得沉淀重悬在冰冷的测定缓冲液中,组织浓度等于3.125mg组织湿重/ml。所有离心均在4°C下进行。膜制备缓冲液由50mM Tris-HCl,pH 7.7、

4mM CaCl<sub>2</sub>和0.1%抗坏血酸组成。测定缓冲液由50mM Tris, pH 7.7、4mM CaCl<sub>2</sub>、0.1%抗坏血酸和10μM帕吉林(Pargyline)组成。

[1264] 对于饱和结合分析,将海马膜(400μl;相当于1.25mg湿重组织/管)与50μl 0.075-9.6nM [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT以及50μl测定缓冲液(总结合)或50μl的1μM WAY 100635(非特异性结合)在25℃下孵育30分钟。洗涤缓冲液由50mM Tris, pH 7.7组成。

[1265] 在置换测定中,将海马膜(400μl;相当于1.25mg湿重组织/管)与50μl 0.6nM[<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT以及50μl测定缓冲液(总结合)或50μl的1μM WAY 100635(非特异性结合)或50μl的1至10000nM之间的十种浓度之一的测试化合物中的一种在25℃下孵育30分钟。

[1266] 使用Skatron细胞收集器,通过预先浸泡在0.5%聚乙烯亚胺(PEI)中的Skatron 11731过滤器,通过真空过滤来回收膜结合放射性。用冰冷的洗涤缓冲液快速洗涤过滤器(洗涤设置0,9,9),并且通过液体闪烁计数(1ml Packard MV Gold闪烁计数器)确定放射性。

[1267] 使用非线性回归来计算抑制50%特异性结合所需的化合物浓度(IC<sub>50</sub>)以及希尔斜率。使用允许配体耗竭的单位点结合模型来计算K<sub>i</sub>。

[1268] 与死后人额叶皮质中的5-HT<sub>2A</sub>受体的结合

[1269] 使用电动特氟龙研杵(以120rpm研磨12次)将额叶皮质在冰冷的0.25M蔗糖(1:30重量/体积)中均质化。通过以1,000g离心10分钟来去除髓鞘和细胞碎片。将上清液储存在冰上,并且将沉淀在0.25M蔗糖(1:15重量/体积)中重新均质化,并在750g下离心10分钟。将上清液合并,并且用冰冷的50mM Tris-HCl测定缓冲液, pH 7.4(1:100重量/体积)稀释,使用紧密贴合的玻璃/特氟龙均质器(12次,800rpm)均质化,并且以20,500g离心10分钟。将沉淀进一步离心两次以洗涤组织(20,500xg,10分钟)。然后将所得沉淀重悬在冰冷的50mM Tris-HCl测定缓冲液, pH7.4中,组织浓度等于10mg组织湿重/ml。所有离心均在4℃下进行。

[1270] 为了进行饱和结合测定,将额叶皮质膜(400μl;相当于4mg组织湿重/管)与50μl 10.00625-0.8nM [<sup>3</sup>H]MDL-100,907以及50μl测定缓冲液或50μl 10μM酮色林(ketanserin)(非特异性结合)在25℃下孵育60分钟。测定和洗涤缓冲液由50mM Tris-HCl缓冲液pH 7.4组成。

[1271] 在置换测定中,将额叶皮质膜(400μl;相当于4mg湿重组织/管)与50μl的0.1nM [<sup>3</sup>H]MDL-100,907以及50μl测定缓冲液(总结合)或50μl的10μM酮色林(非特异性结合)或50μl的1至10000nM之间的十种浓度之一的测试化合物中的一种在25℃下孵育60分钟。

[1272] 如上所述回收并确定膜结合放射性。数据分析也如上所述进行。

[1273] 结果

[1274] 确定了[<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT与三名供体各自的死后人脑组织的海马膜中的5-HT<sub>1A</sub>受体的解离常数(K<sub>d</sub>值)。获得的解离常数(K<sub>d</sub>值)分别为0.51、0.28和0.52nM。

[1275] 脱磷酸裸盖菇素、DMT和5-MeO-DMT的平均抑制常数(K<sub>i</sub>值)分别为48、38和1.80nM(平均n=3)。所有化合物的希尔斜率均接近于统一,表明存在单位点结合模型。

[1276] 确定了[<sup>3</sup>H]MDL-100,907与三名供体各自的死后人脑组织的额叶皮质膜中的5-HT<sub>2A</sub>受体的解离常数(K<sub>d</sub>值)。获得的解离常数(K<sub>d</sub>值)分别为0.11、0.08和0.08nM。

[1277] 脱磷酸裸盖菇素、DMT和5-MeO-DMT的平均抑制常数(K<sub>i</sub>值)分别为37、117和122nM(平均n=3)。所有化合物的希尔斜率均接近于统一,表明存在单位点结合模型。

[1278] 脱磷酸裸盖菇素、DMT和5-MeO-DMT对5-HT<sub>2A</sub>受体相对于5-HT<sub>1A</sub>受体的选择性比率分别为0.78、3.1和68。

[1279] 实施例5-5-MeO-DMT的毒理学测试

[1280] 5-MeO-DMT不会在鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 的四种需要组氨酸的菌株 (TA98、TA100、TA1535和TA1537) 和大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 的一种需要色氨酸的菌株 (WP2 *uvrA* pKM101) 中诱导突变。这些条件包括以高达5000 $\mu$ g/板的浓度(根据当前监管指南推荐的最大浓度)、在不存在和存在大鼠肝脏代谢活化系统 (S-9) 的情况下进行治疗。

[1281] 实施例6-5-MeO-DMT和蟾毒色胺的药代动力学评估

[1282] 为了研究5-MeO-DMT的药代动力学性质,分为三组,每组8名受试者。经由吸入向受试者施用单剂量6mg;12mg或18mg5-MeO-DMT。分别在施用后1;2;4;7;10;15;20;30;45分钟和1;1.5;2;3;4小时获得血液样品。

[1283] 使用LC-MS/MS确定5-MeO-DMT浓度。PK参数是通过通过对每个个体的浓度与时间图进行代数分析而生成的。使用软件Phoenix WinNonlin 6.3进行分析。

[1284] 获得的三个组的中值C<sub>max</sub>值分别为11.85ng/ml (6mg组)、22.90ng/ml (12mg组) 和38.45ng/ml (18mg组)。

[1285] 下表1示出了在指定时间点确定的相对于C<sub>max</sub>的血浆浓度中值百分比。

时 间 (min)	相对于 C <sub>max</sub> 的血浆浓度中值百分比													
	1	2	4	7	10	15	20	30	45	60	90	120	180	240
[1286] 6 mg	96	98	83	56	40	22	16	10	8	4	2	1	0	N.A.
12 mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0
18 mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0

[1287] 还对依赖于上调滴定的给药方案进行了药代动力学测量。获得了基本相似的结果。

[1288] 还确定了5-MeO-DMT代谢物蟾毒色胺的血液浓度。仅在少数样品中,浓度高于定量下限 (LLOQ) (25pg/ml)。从15分钟起,蟾毒色胺浓度始终低于LLOQ。

[1289] 当包括接受上调滴定方案的受试者时,也得到了基本相似的观察结果。

[1290] 实施例7-罹患TRD的患者的临床试验

[1291] 已经在治疗耐药性重度抑郁障碍 (TRD) 患者中完成了经由如本文所述的吸入施用的5-MeO-DMT的1/2期临床试验。本试验设计为两个部分。A部分是开放标签、单臂、单剂量1期试验,有两种剂量水平 (12mg (n=4) 和18mg (n=4))。B部分是开放标签、单臂2期试验,采用个体化给药方案,并在患者内逐步增加5-MeO-DMT剂量。患者 (n=8) 每天接受至少一剂、至多三剂5-MeO-DMT (6mg、12mg和18mg),仅当先前施用的剂量未实现峰值体验的情况下才施用更高剂量。A部分的主要终点是评估TRD患者体内单次给药5-MeO-DMT的安全性和耐受性。B部分的主要终点是评估对抑郁严重程度的影响,如通过给药后第七天时缓解的患者比例评估的,所述缓解定义为MADRS总分小于或等于10。

[1292] 在A部分中,两组 (12mg和18mg) 中的4名患者中的3名经历了至少一次ADR,所有ADR均为轻度并自行缓解。未报告任何SAE。

[1293] 12mg组的四名患者中的两名(50%)以及18mg组的四名患者中的一名(25%)在给药后第七天时具有MADRS缓解,18mg组的另一名患者(25%)在给药后第七天时具有MADRS临床反应。12mg组在第七天相对于基线的平均MADRS变化为-21.0(-65%),而18mg组为-12.8(-41%)。

[1294] 在B部分中,8名患者中有7名(87.5%)经历了至少一次ADR。所有ADR均自行缓解。未报告任何SAE。

[1295] 在第七天时,八名患者中有七名(87.5%)达到MADRS缓解,实现了主要终点( $p < 0.0001$ )。第七天相对于基线的平均MADRS变化为24.4(76%)。

[1296] 在A部分或B部分的任何安全实验室分析、生命体征、精神安全评估或认知功能测量中均未观察到临床显著变化。

[1297] 结果总结于下面的表中。

量表项目	量表	基线 IDR	2/3 小时	改善 2/3 小时	百分比改善
难以集中注意力	MADRS	30	11	19	63.33%
懒散	MADRS	27	10	17	62.96%
感觉缺失	MADRS	36	12	24	66.67%
内心紧张	MADRS	26	11	15	57.69%
[1298] 悲观想法	MADRS	28	7	21	75.00%
自杀想法	MADRS	11	3	8	72.72%
内疚感	BPRS	34	14	20	58.82%
紧张	BPRS	16	11	5	31.25%
焦虑	BPRS	37	19	18	48.65%
情感退缩	BPRS	13	8	5	38.46%
情感迟钝	BPRS	15	11	4	26.67%

[1299] 表2-A针对分配至日内个体化给药方案(IDR)的患者的相关MADRS和BPRS项目而记录的评分。项目评分代表IDR组中所有患者( $n=8$ )的个人患者评分的总和。施用最后一剂后2小时(MADRS)或3小时(BPRS)的评估。

量表项目	量表	基 线 IDR	第 1 天	第 1 天的改善	百分比改 善
睡眠减少	MADRS	25	12	13	52.00%
难以集中注意力	MADRS	30	1	29	96.67%
懒散	MADRS	27	5	22	81.48%
感觉缺失	MADRS	36	2	34	94.44%
内心紧张	MADRS	26	6	20	76.92%
悲观想法	MADRS	28	4	24	85.71%
自杀想法	MADRS	11	1	10	90.91%
内疚感	BPRS	34	11	23	67.65%
紧张	BPRS	16	11	5	31.25%
焦虑	BPRS	37	16	21	56.76%
情感退缩	BPRS	13	8	5	38.46%
情感迟钝	BPRS	15	8	7	46.67%

[1301] 表2-B针对分配至日内个体化给药方案 (IDR) 的患者的相关MADRS和BPRS项目而记录的评分。项目评分代表IDR组中所有患者 (n=8) 的个人患者评分的总和。第1天时的评估。

量表项目	量表	基 线 IDR	第 7 天	第 7 天的改善	百分比改 善
睡眠减少	MADRS	25	9	16	64.00%
难以集中注意力	MADRS	30	9	21	70.00%
懒散	MADRS	27	3	24	88.89%
感觉缺失	MADRS	36	6	30	83.33%
内心紧张	MADRS	26	12	14	53.85%
悲观想法	MADRS	28	3	25	89.29%
自杀想法	MADRS	11	3	8	72.73%
内疚感	BPRS	34	10	24	70.59%
紧张	BPRS	16	10	6	37.50%
焦虑	BPRS	37	17	20	54.05%
情感退缩	BPRS	13	8	5	38.46%
情感迟钝	BPRS	15	8	7	46.67%

[1303] 表2-C针对分配至日内个体化给药方案 (IDR) 的患者的相关MADRS和BPRS项目而记录的评分。项目评分代表IDR组中所有患者 (n=8) 的个人患者评分的总和。第7天时的评估。

量表项目	量表	基线 12mg	2/3 小时	2/3 小时后的改 善	百分比改 善
[1304] 难以集中注意力	MADRS	16	7	9	56.25%
懒散	MADRS	16	10	6	37.50%
感觉缺失	MADRS	16	9	7	43.75%
内心紧张	MADRS	13	2	11	84.62%
悲观想法	MADRS	16	8	8	50.00%
自杀想法	MADRS	8	3	5	62.50%
内疚感	BPRS	18	9	9	50.00%
紧张	BPRS	14	9	5	35.71%
焦虑	BPRS	25	11	14	56.00%
情感退缩	BPRS	13	11	2	15.38%
情感迟钝	BPRS	11	8	3	27.27%

[1305] 表3-A针对分配至12mg给药方案的患者的相关MADRS和BPRS项目而记录的评分。项目评分代表12mg组中所有患者 (n=4) 的个人患者评分的总和。施用剂量后2小时 (MADRS) 或3小时 (BPRS) 的评估。

量表项目	量表	基线 12mg	第1天	第1天的改善	百分比 改善
[1306] 睡眠减少	MADRS	12	10	2	16.67%
难以集中注意力	MADRS	16	2	14	87.50%
[1307] 懒散	MADRS	16	0	16	100.00%
感觉缺失	MADRS	16	1	15	93.75%
内心紧张	MADRS	13	3	10	76.92%
悲观想法	MADRS	16	7	9	56.25%
自杀想法	MADRS	8	5	3	37.50%
内疚感	BPRS	18	5	13	72.22%
紧张	BPRS	14	6	8	57.14%
焦虑	BPRS	25	6	19	76.00%
情感退缩	BPRS	13	8	5	38.46%
情感迟钝	BPRS	11	6	5	45.45%

[1308] 表3-B针对分配至12mg给药方案的患者的相关MADRS和BPRS项目而记录的评分。项目评分代表12mg组中所有患者 (n=4) 的个人患者评分的总和。第1天时的评估。

量表项目	量表	基线 12mg	第7天	第7天的改善	百分比改善
睡眠减少	MADRS	12	6	6	50.00%
难以集中注意力	MADRS	16	3	13	81.25%
懒散	MADRS	16	3	13	81.25%
感觉缺失	MADRS	16	1	15	93.75%
内心紧张	MADRS	13	5	8	61.54%
悲观想法	MADRS	16	8	8	50.00%
自杀想法	MADRS	8	7	1	12.50%
内疚感	BPRS	18	5	13	72.22%
紧张	BPRS	14	6	8	57.14%
焦虑	BPRS	25	6	19	76.00%
情感退缩	BPRS	13	6	7	53.85%
情感迟钝	BPRS	11	5	6	54.55%

[1310] 表3-C针对分配至12mg给药方案的患者的相关MADRS和BPRS项目而记录的评分。项目评分代表12mg组中所有患者 (n=4) 的个人患者评分的总和。第7天时的评估。

[1311] 实施例8-经由吸入向产后抑郁患者施用5-MeO-DMT的临床试验

[1312] 本项单臂开放标签临床试验将涉及15名被临床诊断为产后抑郁 (PPD) 的成年女性患者。

[1313] 患者经由气化后吸入来接受单日个体化5-MeO-DMT给药方案。

[1314] 更具体地说,患者将在第0天时接受高达三剂5-MeO-DMT:6mg、12mg和18mg。

[1315] 1.所有患者将接受6mg 5-MeO-DMT的初始剂量。

[1316] 2.仅在以下情况下才会施用第二剂(12mg):

[1317] a.6mg剂量后未实现峰值体验(总分 $\geq$ 75),并且

[1318] b.根据研究人员,6mg剂量是安全的,并且耐受性良好,

[1319] c.先前剂量的任何精神活性作用(PsE)均已消退,并且

[1320] d.给药前生命体征和一秒用力呼气量(FEV1)在正常范围内,或如果超出正常范围,则根据研究者无临床意义。

[1321] 3.同样,仅在以下情况下才会施用第三剂(18mg):

[1322] a.12mg剂量后未实现峰值体验(总分 $\geq$ 75),并且

[1323] b.根据研究人员,12mg剂量是安全的,并且耐受性良好,并且

[1324] c.先前剂量的任何PsE均已消退,并且

[1325] d.给药前生命体征和一秒用力呼气量(FEV1)在正常范围内,或如果超出正常范围,则根据研究者无临床意义。

[1326] 患者在给药后将接受峰值迷幻体验(基于患者评分的视觉模拟量表,即PE量表)、镇静情况和其他终点的评估。计划在给药后第1天和第7天进行随访。

[1327] 所有考虑参加临床试验的患者必须满足以下标准:

[1328] 1.为女性,并且筛选时年龄在18至45岁之间(包括端值)。

[1329] 2.筛选时的身体质量指数(BMI)在18.5至35kg/m<sup>2</sup>的范围内(包括端值)。

[1330] 3.满足试验精神科医生或注册心理学家评估的PPD的试验标准:

[1331] a. 经简易国际神经精神访谈 (MINI) 确认被诊断为不伴有精神病特征的重度抑郁障碍,且围产期发病时间不早于妊娠期,不晚于产后前4周。

[1332] b. 在筛选时和第0天时给药前的蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表 (MADRS) 总分等于或大于28。

[1333] 6. 必须在筛选时停止哺乳;或者如果在筛选时仍在哺乳或积极进行母乳喂养,必须同意从第0天时接受研究药物前至最后一次给药后24小时内暂时停止母乳喂养,并需要在这24小时内吸出并丢弃所有母乳,但需要在最后一次给药后2.5小时和最后一次给药后24小时吸出/丢弃母乳,然后才能重新开始母乳喂养。

[1334] 4. 必须同意在给药前30天和5-MeO-DMT给药后90天内完全禁欲(完全避免异性性交)或使用高效(失败率<1%)、医学上认可的避孕方法。患者在筛选时和测试前一天(第一天)的妊娠测试结果必须为阴性。

[1335] 5. 愿意将其他抗抑郁或抗焦虑药物的开始使用推迟到第7天试验结束后,并同意在试验期间保持任何心理疗法不变。

[1336] 满足以下关键排除标准中的任一项的潜在患者将被排除在本次试验之外:

[1337] 1. 根据病史、精神病学评估和MINI评价,目前或先前被诊断为患有双相情感障碍、躁狂或轻度躁狂发作、精神病性障碍、重度抑郁障碍 (MDD) 或其他具有精神病特征的情绪障碍、强迫障碍、创伤后应激障碍 (PTSD)、自闭症谱系障碍、边缘性人格障碍、精神分裂症、妄想障碍、偏执型人格障碍、分裂情感性障碍、临床显著的智力障碍、或根据研究者的判断,导致患者不适合参加试验的任何其他精神共病。

[1338] 2. 有一个或多个一级或二级亲属目前或先前被诊断患有双相情感障碍、精神病性障碍、或具有精神病特征的其他情绪障碍(包括MDD)。

[1339] 3. 经试验精神病学家或注册心理学家判断,根据病史、精神病学评估以及基于哥伦比亚自杀严重程度评定量表 (C-SSRS) 对自杀意念和自杀行为的评价,存在显著的自杀风险。

[1340] 4. 给药前14天或5个半衰期(以较长者为准)内服用过抗抑郁药物(例外:在氟西汀的情况下,在过去5周内)。

[1341] 5. 给药前14天或5个半衰期(以较长者为准)内服用过任何其他具有单胺氧化酶抑制剂(MAOI)活性的药物。

[1342] 6. 根据研究者的判断,先前曾对致幻或迷幻药物(例如,裸盖菇素、裸盖菇属物种 (*Psilocybe* spp.) 蘑菇、5-MeO-DMT、DMT、死藤水、LSD、麦司卡林)产生过严重不良反应。

[1343] 7. 已知对5-MeO-DMT过敏或超敏或有任何其他禁忌症。

[1344] 8. 根据研究者的判断,患有导致患者不适合参加试验的任何当前或过去的临床显著的疾患(例如,严重感染、肺部疾病、未控制的高血压、妊娠期间或产后新发作的妊娠期高血压障碍(例如,妊娠高血压、子痫前期-子痫、叠加型子痫前期)、未控制的糖尿病、严重心血管疾病、严重肝或肾功能衰竭、严重脑部障碍(包括癫痫症、中风、痴呆、退行性神经系统疾病、脑膜炎、脑炎和伴有意识丧失的头部损伤)。

[1345] 9. 根据研究人员的判断,服用任何导致患者不适合参加试验的药物或其他物质。

[1346] 10. 根据研究人员的判断,具有导致患者不适合参加试验的体格检查、生命体征、ECG或临床实验室参数的临床显著异常。

- [1347] 11. 患者在筛选时或测试前一天(第一1天)的妊娠测试呈阳性、已经怀孕、或计划在试验过程期间以及5-MeO-DMT给药后至多90天内怀孕。
- [1348] 12. 患者在筛查前6个月内患有DSM-5毒品或酒精使用障碍。
- [1349] 试验的主要目的是确定对成年女性PPD患者采用单日个体化给药方案(6mg、12mg和18mg 5-MeO-DMT)的抗抑郁作用的起效时间和7天持久性。
- [1350] 次要目的是确定单日个体化给药方案(6mg、12mg和18mg 5-MeO-DMT)对成年女性PPD患者的抗抑郁作用、抗焦虑作用、对母性行为的影响、安全性和耐受性、精神活性作用(PsE)的强度和持续时间;对认知结果的影响。
- [1351] 探索性目的是在对成年女性PPD患者单日施用单日个体化IDR(6mg、12mg和18mg 5-MeO-DMT)后确定母乳、血液和尿液中的5-MeO-DMT和代谢物、蟾毒色胺和5-甲氧基吲哚-3-乙酸(5-MIAA)的量(可根据需要执行代谢物鉴定筛选),通过LC/MS/MS进行测量。
- [1352] 本研究的主要终点是通过第7天评估的MADRS相对于基线的变化来评估5-MeO-DMT的抗抑郁作用。
- [1353] 次要终点包括通过以下方式评价5-MeO-DMT的抗抑郁作用:
- [1354] • 通过以下方式评价5-MeO-DMT的抗抑郁作用:
- [1355] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,缓解(MADRS $\leq$ 10)的患者的比例;
- [1356] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时和第1天评估的MADRS相对于基线的变化;
- [1357] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,有反应者的比例(MADRS总分与基线相比减少 $\geq$ 50%);
- [1358] ○在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,临床总体印象-严重程度(CGI-S)相对于基线的变化;
- [1359] • 对母亲行为的影响,如通过Barkin母亲功能指数(BIMF)总量表和子量表评分从基线到第7天的变化来评估的;
- [1360] • 在测试前一天(第一1天)、最后一次给药研究药物后1小时、出院时、第0天晚上以及第1天时和第7天时获得的母乳中5-MeO-DMT和蟾毒色胺的暴露;
- [1361] • 在测试前一天(第一1天)、最后一次给药研究药物后1小时、出院时、以及第1天时和第7天时获得的血液中的5-MeO-DMT和蟾毒色胺的暴露;
- [1362] • 通过以下方式评价5-MeO-DMT的安全性和耐受性:
- [1363] ○报告治疗中出现的不良事件(TEAE);
- [1364] ○ECG、生命体征、安全实验室评估、峰值流量呼吸测定与基线相比的临床显著变化;
- [1365] ○每次给药后(当PsE消退时以及每次服用研究药物后60分钟)进行镇静情况评估(改良观察者警觉和镇静评估量表[MOAA/S]),并作为第0天时出院评价的一部分;
- [1366] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的临床施用的分离状态量表(CADSS)相对于基线的变化;
- [1367] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的简明精神病评定量表(BPRS)相对于基线的变化;
- [1368] ○作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的C-SSRS相对于基线的变

化；

[1369] o作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的YMRS相对于基线的变化；

[1370] • 每次给药后30至60分钟报告的患者体验的PsE,此时PsE已消退；

[1371] o使用峰值体验 (PE) 量表评估PE的实现 (PE量表总分 $\geq 75$ ) 的PsE评估；

[1372] o挑战性体验问卷 (CEQ) ；

[1373] o神秘体验问卷 (MEQ-30) ；

[1374] • PsE持续时间定义为从研究药物给药的时间到PsE已经消退的时间 (研究者评分和患者评分),在每次给药后30至60分钟完成；

[1375] 目前,一名由精神科医生诊断为产后抑郁的患者已被招募参加临床试验。经简易国际神经精神访谈 (MINI) (v7.0.2) 确认被诊断为不伴有精神病特征的重度抑郁障碍,且围产期发病时间不早于妊娠期,不晚于产后前4周。患者在生下第三胎后被诊断患有产后抑郁。患者完成了所有计划的就诊日。吸入程序由患者充分执行并且耐受性良好,没有与吸入相关的不良事件。

[1376] 结果

[1377] 除了施用5-MeO-DMT后不久心率和血压的暂时的、与临床无关的增加外,生命参数未发生其他值得注意的变化。ECG (施用后3小时) 和安全实验室分析 (7天)、CADSS (3小时、1天和7天) 的评估均无异常。报告的少数不良事件 (左腹部痉挛性疼痛和头痛,均发生在第0天时) 症状轻微、持续时间短暂,并在研究结束时自行缓解。

[1378] 关于迷幻体验的强度,所记录的在暴露于6mg标称剂量时实现的PES评分为17.3。所述评分表明按照个性化给药方案的设计,需要继续施用12mg的后续更高剂量。所述剂量实现的PES评分为85.7并且 $\geq 75$ ,表明所述患者发生了峰值迷幻体验并且完成了IDR。

[1379] 值得注意的是,患者报告了其抑郁症状的显著改善,如在药物施用后最早的评估时间点 (2小时) 通过MADRS评估的,并且所述效果随着时间的推移而保持 (表4)。患者还满足MADRS反应 (与基线相比至少改善50%) 和MADRS缓解 (MADRS总分等于或小于10) 的标准。

[1380] 表4-MADRS/BPRS评分表

量表项目	基线	2 小 时 (MADRS); 出 院 (BPRS)	第 1 天	第 7 天	改善		
					2 小 时; 出 院	第 1 天	第 7 天
<b>MADRS</b>							
报告的悲伤	4	0	0	0	4	4	4
明显的悲伤	5	0	0	0	5	5	5
内心紧张	5	0	0	1	5	5	4
睡眠减少	5	5	0	0	0	5	5
食欲下降	0	0	0	0	0	0	0
[1381] 难以集中注意力	0	0	0	0	0	0	0
懒散	3	0	0	0	3	3	3
感觉缺失	3	0	0	0	3	3	3
悲观想法	4	0	0	0	4	4	4
自杀想法	0	0	0	0	0	0	0
<b>总 MADRS</b>	<b>29</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>24</b>	<b>29</b>	<b>28</b>
<b>BPRS</b>							
躯体问题	6	1	1	1	5	5	5
焦虑	7	1	1	1	6	6	6
情感退缩	5	1	1	1	4	4	4
概念紊乱	1	1	1	1	0	0	0
内疚感	6	1	1	1	5	5	5
紧张	6	1	1	1	5	5	5
举止和姿态	1	1	1	1	0	0	0
夸大	1	1	1	1	0	0	0
抑郁情绪	6	1	1	1	5	5	5
敌意	1	1	1	1	0	0	0
猜疑	1	1	1	1	0	0	0
[1382] 幻觉行为	1	1	1	1	0	0	0
运动迟缓	1	1	1	1	0	0	0
不合作	1	1	1	1	0	0	0
不寻常的思想内容	1	1	1	1	0	0	0
情感迟钝	1	1	1	1	0	0	0
兴奋	2	1	1	1	1	1	1
迷失方向	1	1	1	1	0	0	0

[1383] 特别注意到若干个MADRS项目的显著的改善。表4中概况了各个项目。患者一些项目的基线评分反映出不存在症状(食欲下降、难以集中注意力、自杀想法),同时反映严重症状(例如,睡眠减少、内心紧张)的项目评分有显著改善。

[1384] 同样,若干个BPRS项目也得到了改善,包括躯体问题、焦虑、情感退缩、内疚感和紧张。

[1385] 此外,如表5中概括的,第7天记录的BIMF评分的提高证明了母亲功能的改善,总分

从92提高到105,提高了14%(总分可达120)。

[1386] 还评估了Barkin等人定义的母亲功能的若干个功能领域。表6更详细地概述了每个功能领域的改善。

[1387] 在此,实现了自我护理、心理健康和管理方面的显著的改善,%改善的范围为18%(管理)至(44%)%(自我护理)。这些改善强化了抑郁项目的改善之间的关系,如通过MADRS和母亲功能的改善所评估的。

[1388] 需注意,患者的评分在治疗前就已经相对较高。在某些功能领域,评分处于最大值或接近最大值(参见表6),使得通过疗法改善的范围有限。

[1389] 表5-BIMF评分表

编号	BIMF 项目	第 0 天	第 7 天	$\Delta$ (第 7 天)
1	我是一个好妈妈	6	6	0
2	我感觉休息得很好	0	2	2
3	我对自己选择的喂养宝宝的方式感到满意(奶瓶喂养或母乳喂养,或两者兼有)	6	6	0
4	我和我的宝宝彼此理解	5	5	0
5	我可以放松并享受与宝宝在一起的时光	5	6	1
6	当我需要休息时,我生命中有一些我可以信赖的人来照顾我的宝宝	6	6	0
7	我愿意让值得信赖的朋友或亲戚照顾我的宝宝(可以包括宝宝的父亲或伴侣)	6	6	0
8	我得到了足够的成人互动	6	6	0
9	我从其他人那里得到了足够的鼓励	5	6	1
10	在照顾宝宝方面,我相信自己的感觉(直觉)	5	6	1
11	我每周花一点时间为自己做一些事情	5	6	1
12	我正在很好地照顾宝宝的身体健康需求(喂养、换尿布、看医生)	6	6	0
13	我正在很好地照顾我的身体健康需求(吃饭、洗澡等)	4	5	1
14	我会为宝宝的健康和幸福做出正确的决定	6	6	0
15	我和我的宝宝正在养成规律的生活	5	6	1
16	我担心别人如何评价我(作为母亲)	3	5	2
17	我有能力照顾我的宝宝并履行其他责任	5	5	0
18	焦虑或担忧常常干扰我做母亲的能力	2	5	3
19	随着时间的推移,我照顾宝宝的能力越来越强	0	1	1
20	我对自己作为一名新妈妈的工作很满意	6	5	-1
	总计	92	105	13

[1390]

[1391] 表6-BIMF功能领域评分表

功能领域	相关 BIMF 项目	评分				
		最大可能	第 0 天	第 7 天	$\Delta$ (第 7 天)	%改善
自理	2, 11, 13	18	9	13	4	44.44%
婴儿护理	12, 14	12	12	12	0	0.00%
[1392] 母子互动	4, 5, 15	18	15	17	2	13.33%
心理健康	1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 16, 18, 20	60	44	53	9	20.45%
社会支持	6, 8, 9	18	17	18	1	5.88%
管理	7, 11, 13, 14, 17, 18	36	28	33	5	17.86%
调节	17, 19	12	5	6	1	20.00%

[1393] 总结和结论

[1394] A. 采用个体化给药方案,即先经由吸入而施用6mg 5-MeO-DMT,然后施用12mg 5-MeO-DMT,所述给药方案具有良好的耐受性,并且在正式诊断为产后抑郁的患者中诱导了令人惊讶且非常显著的临床反应。

[1395] B. 5-MeO-DMT施用后2小时内快速出现临床反应。这种快速的起效过程并不常见,并且尚未在传统抗抑郁药类别中见过,所述传统抗抑郁药类别包括三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)、血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)等,所述药物通常需要4至6周以表现出效果。

[1396] C. 根据IDR,患者在施用5-MeO-DMT后2小时内出现临床缓解。这比任何批准的产后抑郁疗法以及所有先前测试过的迷幻剂都要优越。

[1397] D. 尽管5-MeO-DMT仅给与一次并且在此时间范围内不再有效地存在于体内(参见上文实施例6中的药代动力学数据),但在7天的随访期内仍持续存在显著的临床反应。所述观察结果支持了5-MeO-DMT的优越临床特性并允许方便的施用间隔。

[1398] E. 除了抗抑郁作用外,评估其他症状(诸如躯体问题、情感退缩、焦虑、内疚和紧张)的终点也受到了积极影响,这支持了在其他精神疾病患者中使用5-MeO-DMT。

[1399] F. 除了抗抑郁作用外,使用BIMF评估的评估母亲功能的终点(诸如自我护理、心理健康和管理)也受到了积极影响。这支持了5-MeO-DMT对罹患PPD的患者除了改善核心抑郁症状之外还具有额外的益处。

[1400] 突出的方面表明,当根据本发明使用时,5-MeO-DMT与已批准的产后抑郁药物疗法和所有先前测试的迷幻剂相比具有显著改善的疗效。

[1401] 结合急性迷幻效果的短持续时间和良好的安全性,这些数据表明,本发明解决了为产后抑郁患者提供改进的精神活性疗法的技术问题。

[1402] 实施例9-经由吸入向双相情感障碍II型患者施用5-MeO-DMT的临床试验

[1403] 本项单臂开放标签临床试验将涉及15名患有双相情感障碍II型和当前的重度抑郁发作状态的成年患者。

[1404] 目前正在服用抗抑郁药物的患者需要停止服用或随着时间的推移逐渐减少这种药物。

- [1405] 患者经由气化后吸入来接受单日个体化5-MeO-DMT给药方案。
- [1406] 更具体地说,患者将在施用日(第0天)接受高达三剂5-MeO-DMT:6mg、12mg和18mg。
- [1407] 1.所有患者将接受6mg 5-MeO-DMT的初始剂量。
- [1408] 2.仅在以下情况下才会施用第二剂(12mg):
- [1409] a.6mg剂量后未实现峰值体验(PES总分 $\geq$ 75),并且
- [1410] b.6mg剂量是安全的,并且耐受性良好,
- [1411] 3.同样,仅在以下情况下才会施用第三剂(18mg):
- [1412] a.12mg剂量后未实现峰值体验(PES总分 $\geq$ 75),并且
- [1413] b.12mg剂量是安全的,并且耐受性良好,
- [1414] 将根据上述患者评分的PES、给药后的镇静和其他终点来评估患者的峰值迷幻体验。计划在给药后第1天和第7天进行随访。
- [1415] 患者的选择基于以下关键纳入标准:
- [1416] 1.了解临床试验的性质,并在进行任何试验相关程序之前根据当地法规提供签名和注明日期的书面知情同意书。
- [1417] 2.为男性或女性,并且筛选时年龄在18至64岁之间(包括端值)。
- [1418] 3.满足双相情感障碍II型的试验标准,并且正在经历重度抑郁发作,如试验精神科医生或注册临床心理学家所评估的:
- [1419] a.满足精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)对双相情感障碍II型的诊断标准,并且经简易国际神经精神访谈(MINI)确认患有当前的重度抑郁障碍发作;
- [1420] b.在筛选时和第0天时第一次给药前的蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)总分等于或大于24;
- [1421] 4.筛选时和第0天时第一次给药前的杨氏躁狂评定量表(YMRS)总分小于或等于8;
- [1422] 5.同意保持任何心理疗法不变,并且在试验过程中不开始使用任何新的精神活性药物。
- [1423] 6.女性患者必须通过手术绝育(子宫切除术、输卵管结扎术或双侧卵巢切除术(筛选前6个月)),或者是绝经后的并在过去2年内闭经或完全禁欲(完全避免异性性交),或者在5-MeO-DMT给药前30天和给药后90天内使用医学上认可的高效(失败率 $<$ 1%)避孕方法,包括但不限于双侧输卵管结扎/阻塞术、抑制排卵的激素避孕药、宫内节育器(包括释放激素的宫内节育器/系统),并且必须在筛选时血清妊娠测试呈阴性,并且在测试前一天(第1天)尿液妊娠测试呈阴性。
- [1424] 7.男性患者必须使用预防性避孕措施(即使用含杀精剂的避孕套或禁欲),并且在5-MeO-DMT给药后30天内一定不能捐献精子。
- [1425] 满足以下关键排除标准中的任一项目的潜在患者将被排除在本次试验之外:
- [1426] 1.根据病史、精神病学评估和MINI评价,目前或先前被诊断为患有双相情感障碍I型、躁狂发作、精神病性障碍、重度抑郁障碍(MDD)或其他具有精神病特征的情绪障碍、强迫障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、自闭症谱系障碍、边缘性人格障碍、精神分裂症、妄想障碍、偏执型人格障碍、分裂情感性障碍、临床显著的智力障碍、或根据研究者的判断,导致患者不适合参加试验的任何其他精神共病。
- [1427] 2.有一个或多个一级或二级亲属目前或先前被诊断患有精神病性障碍、双相情感

障碍I型或具有精神病特征的MDD。

[1428] 3. 具有显著的自杀风险,其定义为:(a) 过去一年内、筛选期间或在基线时,出现如C-SSRS第4项或第5项所述的自杀意念;或(b) 过去一年内出现自杀行为;或(c) 临床访谈期间的显著自杀风险的临床评估;或(d) 过去一年内出现非自杀性自残行为。

[1429] 4. 给药前7天或5个半衰期(以较长者为准)内服用过抗抑郁药物(例外:在氟西汀的情况下,在过去5周内)。

[1430] 5. 给药前14天或5个半衰期(以较长者为准)内服用过具有单胺氧化酶抑制剂(MAOI)活性的药物。

[1431] 6. 在给药前14天(锂为28天)或5个半衰期(以较长者为准)内接受过情绪稳定剂疗法(例如,拉莫三嗪(lamotrigine)、丙戊酸(valproate)、非典型抗精神病药),或在筛选时接受过情绪稳定剂疗法,或预计在研究期间需要情绪稳定剂疗法(根据研究者的判断)。

[1432] 7. 根据研究者的判断,先前曾对致幻剂或迷幻药产生过严重的不良反应。

[1433] 8. 已知对5-MeO-DMT过敏或超敏或有任何其他禁忌症。

[1434] 9. 患有任何当前或过去的临床显著的疾患(例如,严重感染、严重肺部疾病、未控制的高血压、未控制的糖尿病、严重心血管疾病、严重肝或肾功能衰竭、严重脑部障碍(包括癫痫症、中风、痴呆、退行性神经系统疾病、脑膜炎、脑炎和伴有意识丧失的头部损伤),其可能会干扰对试验结果的解释、对患者的健康构成风险、或根据研究者的判断导致患者不适合参加试验。

[1435] 10. 根据研究人员的判断,服用任何导致患者不适合参加试验的药物或其他物质。

[1436] 11. 根据研究人员的判断,具有导致患者不适合参加试验的体格检查、生命体征、心电图(ECG)或临床实验室参数的临床显著异常。

[1437] 12. 女性患者在筛选时或测试前一天(第一1天)的妊娠测试呈阳性、已经怀孕或哺乳、或计划在试验过程期间以及5-MeO-DMT给药后至多30天内怀孕。

[1438] 13. 筛选前6个月内患有DSM-5、酒精或物质使用障碍(不包括烟草或咖啡因使用障碍)的患者。

[1439] 试验的主要目的是确定对患有双相情感障碍II型和当前重度抑郁发作的患者采用单日个体化给药方案(6mg、12mg和18mg 5-MeO-DMT)的抗抑郁作用的起效时间和持久性。次要目的是确定单日个体化给药方案(6mg、12mg和18mg 5-MeO-DMT)对患有双相情感障碍II型和当前重度抑郁发作的患者的抑郁症状和整体临床状态;安全性和耐受性;精神活性作用(PsE)的强度和持续时间的作用;对睡眠质量的影响;对认知结果的影响。

[1440] 本研究的主要终点是通过第7天评估的MADRS相对于基线的变化来评估5-MeO-DMT的抗抑郁作用。

[1441] 次要终点包括:

[1442] • 通过以下方式评价经由吸入施用的5-MeO-DMT的抗抑郁作用:

[1443] ○ 在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,缓解(MADRS $\leq$ 10)的患者的比例;

[1444] ○ 在第0天时最终研究药物给药后2小时和第1天评估的MADRS相对于基线的变化;

[1445] ○ 在第0天时最终研究药物给药后2小时、第1天和第7天,有反应者的比例(MADRS总分与基线相比减少 $\geq$ 50%);

- [1446] o在第0天时最终研究药物给药后2小时和第1天以及第7天评估的CGI-S相对于基线的变化;
- [1447] o第1天和第7天的BDRS相对于基线的变化
- [1448] • 通过以下方式评价经由吸入施用的5-MeO-DMT的安全性和耐受性:
- [1449] o报告治疗中出现的不良事件 (TEAE) ;
- [1450] oECG、生命体征、安全实验室评估、肺量测定评估与基线相比的临床显著变化;
- [1451] o每次给药后 (当PsE消退时以及每次服用研究药物后60分钟) 进行镇静情况评估 (改良观察者警觉和镇静评估量表 [MOAA/S]), 并作为第0天时出院评价的一部分;
- [1452] o躁狂或轻度躁狂的不良事件 (AE) 发生率 (使用躁狂/轻度躁狂的DSM-5标准进行评估) ;
- [1453] o作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的YMRS相对于基线的变化;
- [1454] o作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的临床施用的分离状态量表 (CADSS) 相对于基线的变化;
- [1455] o使用出院准备临床评估 (CADR) 在出院第0天时评估患者出院准备情况;
- [1456] o作为第0天时、第1天和第7天出院评价的一部分评估的简明精神病评定量表 (BPRS) 相对于基线的变化;
- [1457] o基于哥伦比亚自杀评估分类算法 (C-CASA) 的C-SSRS分类。
- [1458] • 每次给药后30至60分钟报告的患者体验的PsE, 此时PsE已消退:
- [1459] o使用峰值体验 (PE) 量表 (PES) 来评估PE的实现 (PES总分 $\geq 75$ ) 的PsE评估;
- [1460] o挑战性体验问卷 (CEQ) ;
- [1461] o神秘体验问卷 (MEQ-30) 。
- [1462] • PsE持续时间定义为从研究药物给药的时间到PsE已经消退的时间, 在每次给药后30至60分钟完成;
- [1463] • 对睡眠质量的影响, 如从测试前一天 (第一1天) 至第1天和至第7天通过匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 的变化来评价。
- [1464] • 对认知结果的影响, 如从测试前一天 (第一1天) 至出院第0天时、至第1天和至第7天的变化来评价:
- [1465] o快速视觉信息处理 (RVP) 测试;
- [1466] o言语识别记忆 (VRM) 测试;
- [1467] o空间工作记忆 (SWM) 测试;
- [1468] o数字符号替换测试 (DSST) 。