



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109414444 A

(43)申请公布日 2019.03.01

(21)申请号 201780027222.4

(22)申请日 2017.03.08

(30)优先权数据

62/305,279 2016.03.08 US

62/355,174 2016.06.27 US

62/355,669 2016.06.28 US

62/360,762 2016.07.11 US

62/360,758 2016.07.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/021325 2017.03.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/156103 EN 2017.09.14

(71)申请人 萨奇治疗股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 H.科尔库胡恩 S.J.凯恩斯

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

(51)Int.Cl.

A61K 31/57(2006.01)

A61K 31/56(2006.01)

A61K 31/575(2006.01)

A61K 31/58(2006.01)

权利要求书8页 说明书130页 附图11页

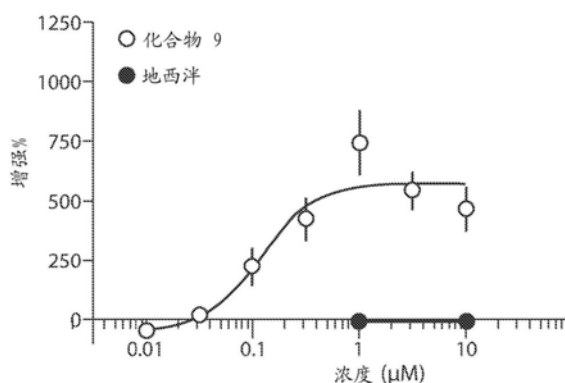
(54)发明名称

神经活性类固醇、其组合物及用途

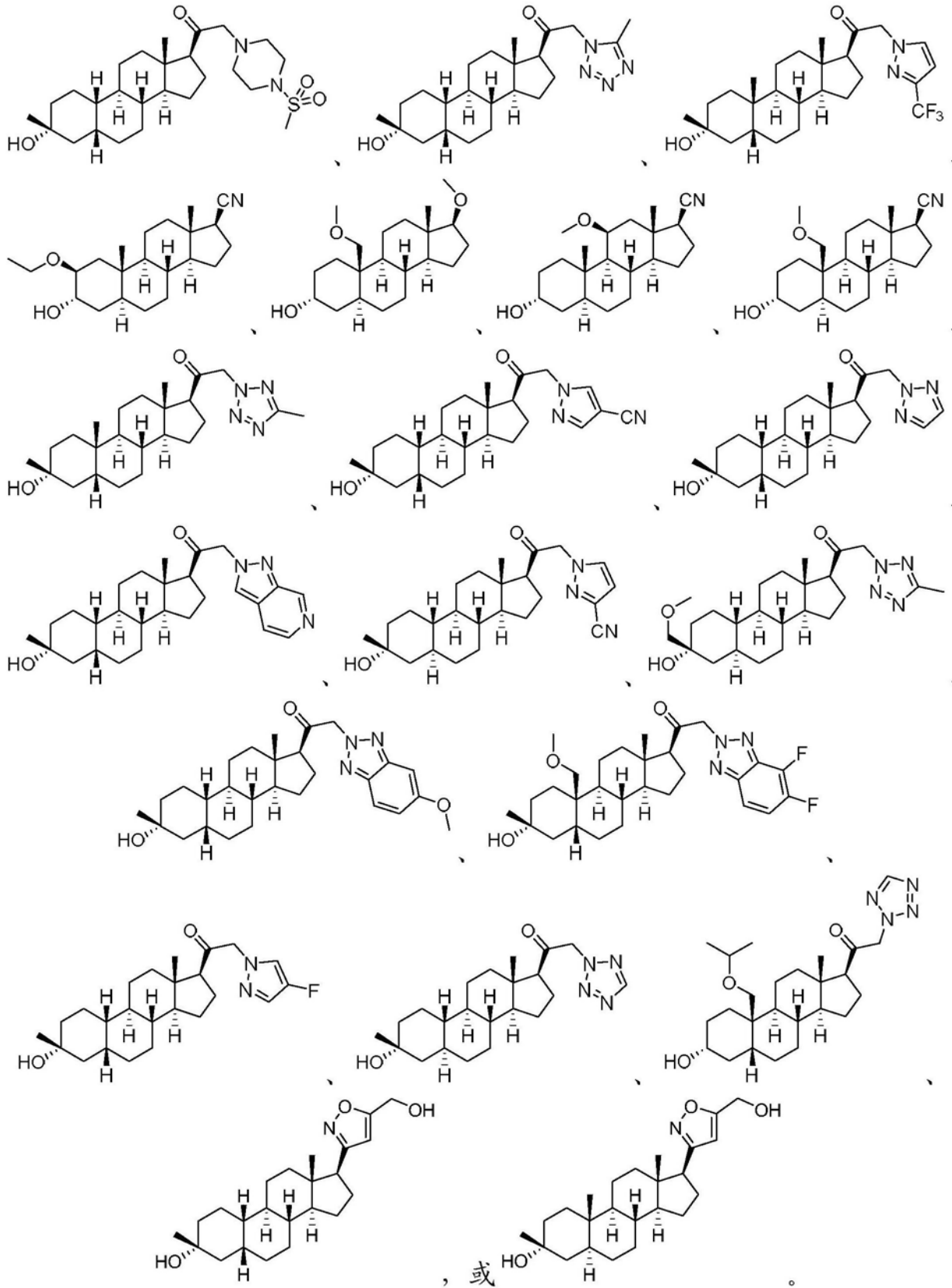
(57)摘要

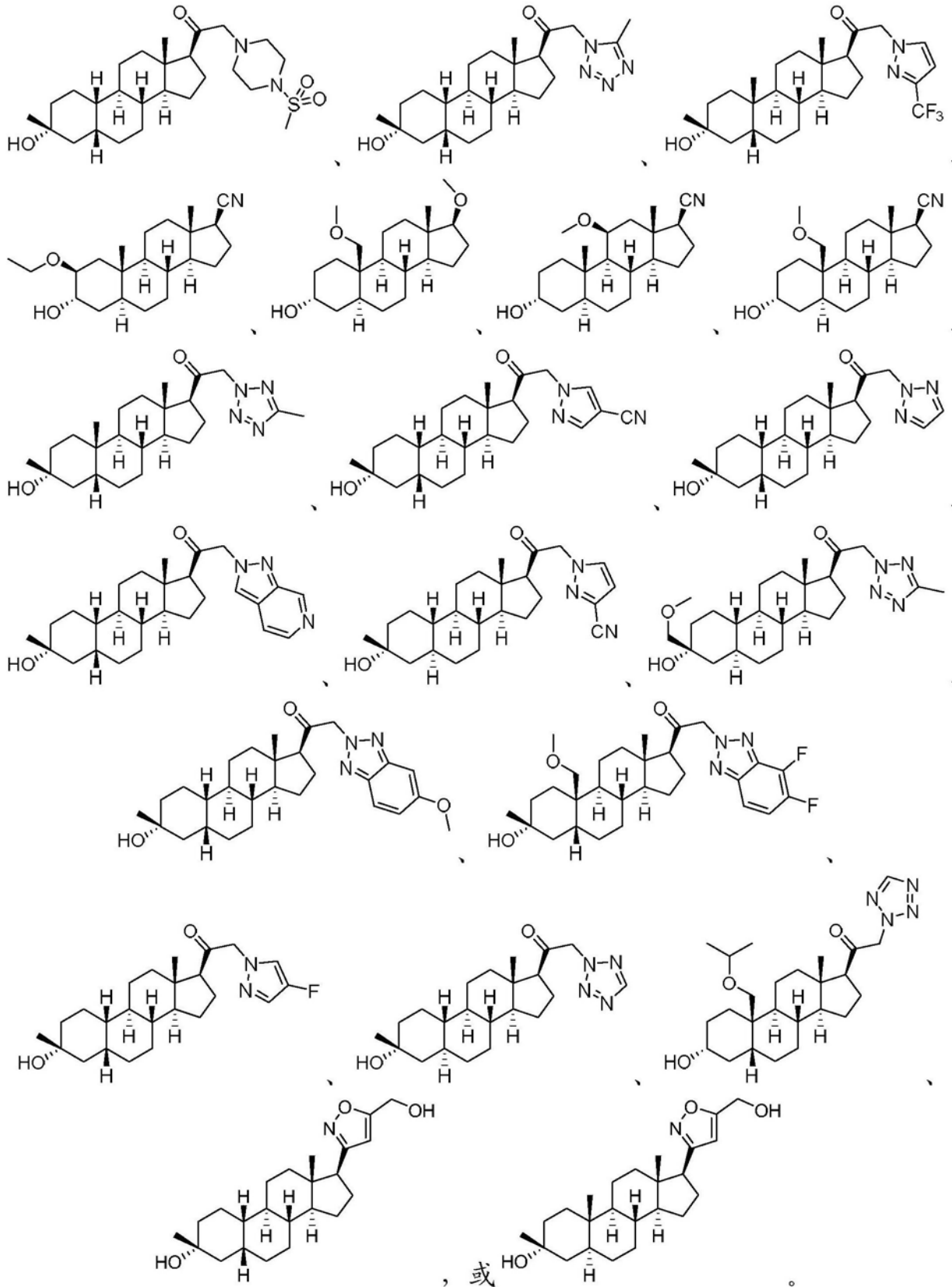
本发明描述了治疗障碍的方法,所述障碍例如为震颤,例如特发性震颤;抑郁症,例如,产后抑郁症;和焦虑障碍,所述方法包括向患有障碍的人类受试者给药神经活性类固醇或者包含神经活性类固醇(例如,孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮或者阿法克龙)的组合物,所述障碍例如为震颤,例如,特发性震颤;抑郁症,例如,产后抑郁症、焦虑障碍。

突触外
 $\alpha 4\beta 3\delta$



1. 一种治疗人类受试者的方法,该方法包括:
鉴别具有患有抑郁症或焦虑症风险的受试者;以及
向该受试者给药治疗有效量的治疗剂或包含治疗剂的药物组合物。
2. 如权利要求1的方法,该治疗剂是在分娩婴儿3天、2天、1天、24小时内给药该受试者。
3. 如权利要求1的方法,其中该受试者通过筛选方法被鉴别为具有风险。
4. 如权利要求1的方法,其中该受试者已生育。
5. 如权利要求1的方法,其中该受试者临近预产期。
6. 如权利要求5的方法,其中该受试者的预产期在以下时间内:9个月、8个月、7个月、6个月、5个月、4个月、3个月、2个月或1个月;4周、3周、2周或1周;或7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天。
7. 如权利要求1的方法,其中该受试者具有增加患有障碍的可能性的特质、特征或暴露。
8. 如权利要求7的方法,其中该受试者具有妊娠剧吐。
9. 如权利要求7的方法,其中该受试者患有妊娠并发症。
10. 如权利要求7的方法,其中该受试者在妊娠、生产或哺育早期前后具有痛苦或有压力的情感经历。
11. 如权利要求7的方法,其中该受试者具有家庭暴力、性虐待或其他虐待史。
12. 如权利要求7的方法,其中该受试者具有创伤性童年。
13. 如权利要求7的方法,其中该受试者具有压力。
14. 如权利要求7的方法,其中该受试者缺少社交支持。
15. 如权利要求7的方法,其中该受试者具有完美主义或控制型人格。
16. 如权利要求1的方法,其中该治疗剂是选自以下的神经活性类固醇:孕烷醇酮、加奈索酮、阿法多龙、阿法克龙及异孕烷醇酮。
17. 如权利要求1的方法,其中该药物组合物是别孕烯醇酮。
18. 如权利要求1的方法,其中该治疗剂是:





20. 一种用于治疗患有抑郁症或焦虑症的人类受试者的方法,该方法包含向该受试者给药治疗有效量的神经活性类固醇或其药学上可接受的盐或同位素体或包含神经活性类固醇或其药学上可接受的盐或同位素体的药物组合物。

21. 如权利要求20的方法,其中所述抑郁症是临床抑郁症、分娩后或产后抑郁症、非典

型抑郁症、抑郁型抑郁症、精神病性重度抑郁症 (PMD)、紧张性抑郁症、季节性情感障碍 (SAD)、精神抑郁症、双重抑郁症、抑郁性人格障碍 (DPD)、复发性短暂抑郁症 (RBD)、轻度抑郁障碍、双相型障碍或躁郁症、创伤后精神紧张性障碍、由慢性医学病症引起的抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、自杀倾向、自杀意念或自杀行为。

22. 如权利要求20的方法,其中该抑郁症是严重抑郁症。

23. 如权利要求20的方法,其中该抑郁症是产后抑郁症。

24. 如权利要求20的方法,其中该抑郁症是严重抑郁障碍。

25. 如权利要求20的方法,其中该方法提供该抑郁症的急性治疗。

26. 如权利要求20的方法,其中该方法提供维持治疗或预防性治疗。

27. 如权利要求20的方法,其中该方法提供该抑郁症或焦虑症的急性治疗。

28. 如权利要求20的方法,其中该方法提供快速起效。

29. 如权利要求20的方法,其中治疗效果是持续的。

30. 如权利要求20的方法,其中该效力在单一疗程后得以维持。

31. 如权利要求20的方法,其中该治疗效果不会引起不良事件。

32. 如权利要求20的方法,其中该方法包括具有多个剂量或治疗周期的疗程。

33. 如权利要求20的方法,其中该第一及第二剂量或治疗周期包括相同化合物。

34. 如权利要求20的方法,其中该第一剂量或治疗周期包括第一化合物,且该第二剂量或治疗周期包括不同于该第一化合物的第二化合物。

35. 如权利要求20的方法,其中该受试者的至少一种症状在所述给药的3天、2天或1天;或24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内显著减轻。

36. 如权利要求20的方法,其中该受试者的至少一种症状显著减轻达1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天;1周、2周、3周或4周;或1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月或12个月或更长时间。

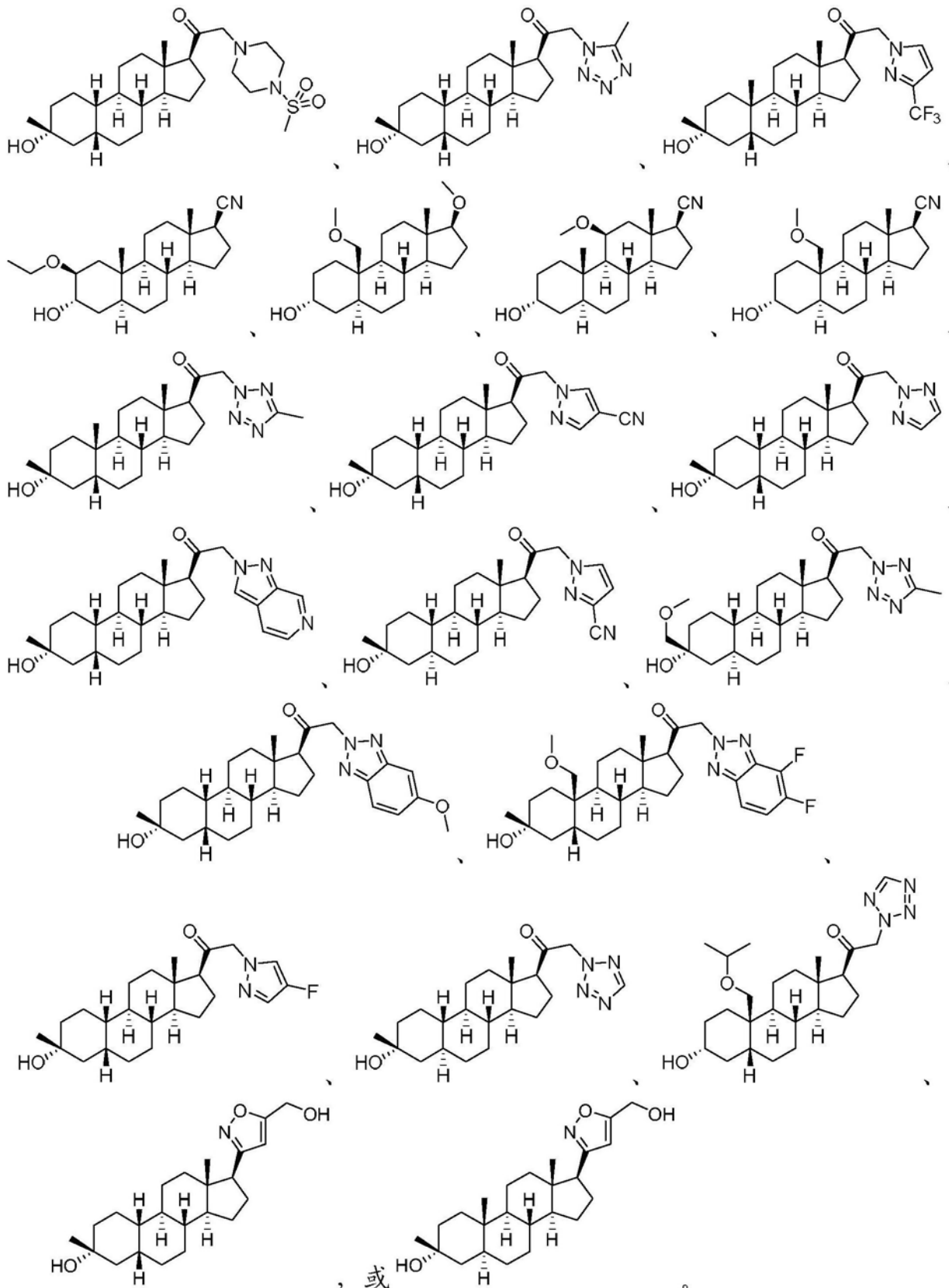
37. 如权利要求20的方法,其中该神经活性类固醇选自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法多龙、阿法克龙及异孕烷醇酮。

38. 如权利要求20的方法,其中该神经活性类固醇是氘化异孕烷醇酮。

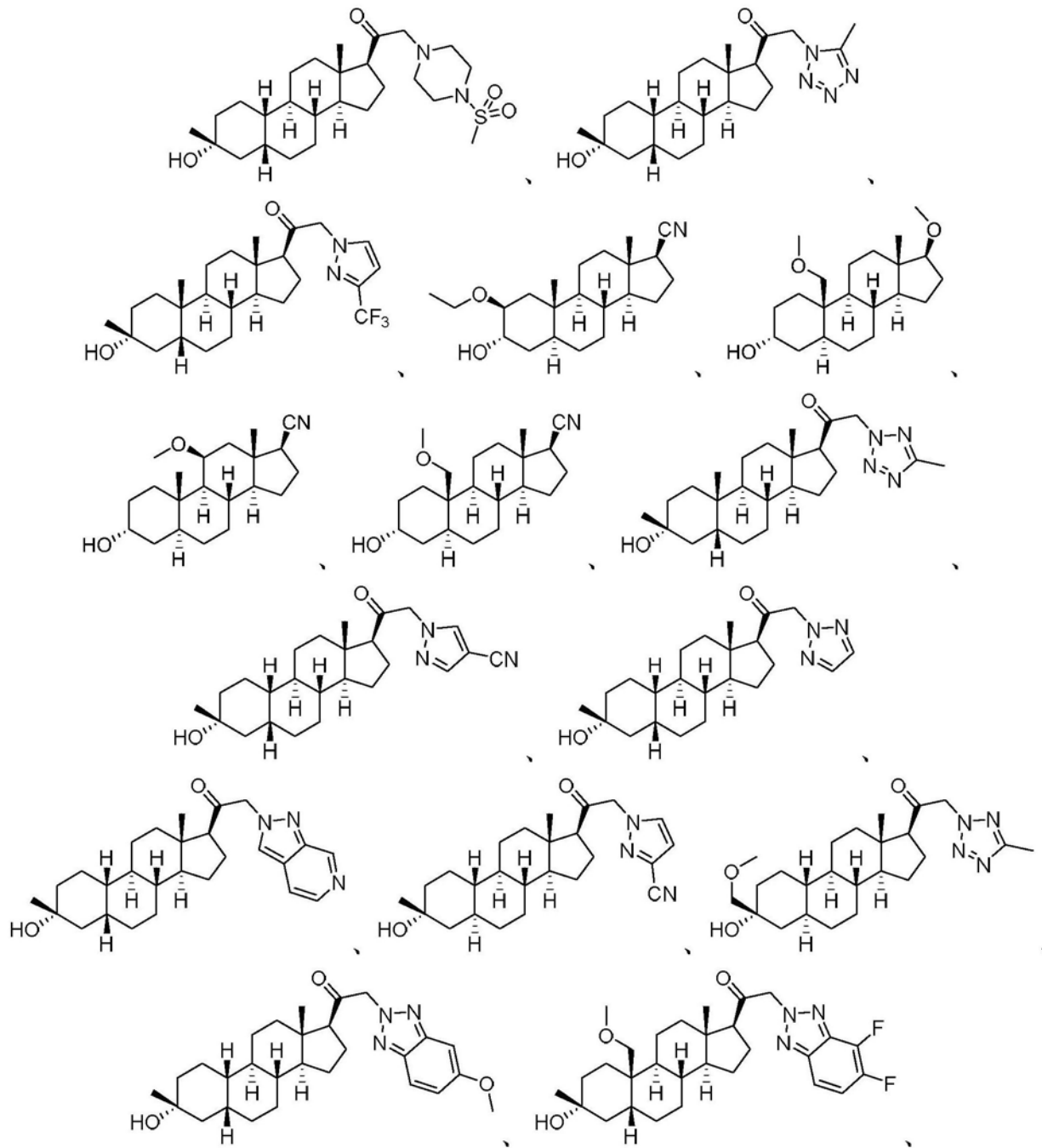
39. 如权利要求20的方法,其中该神经活性类固醇是雌酚。

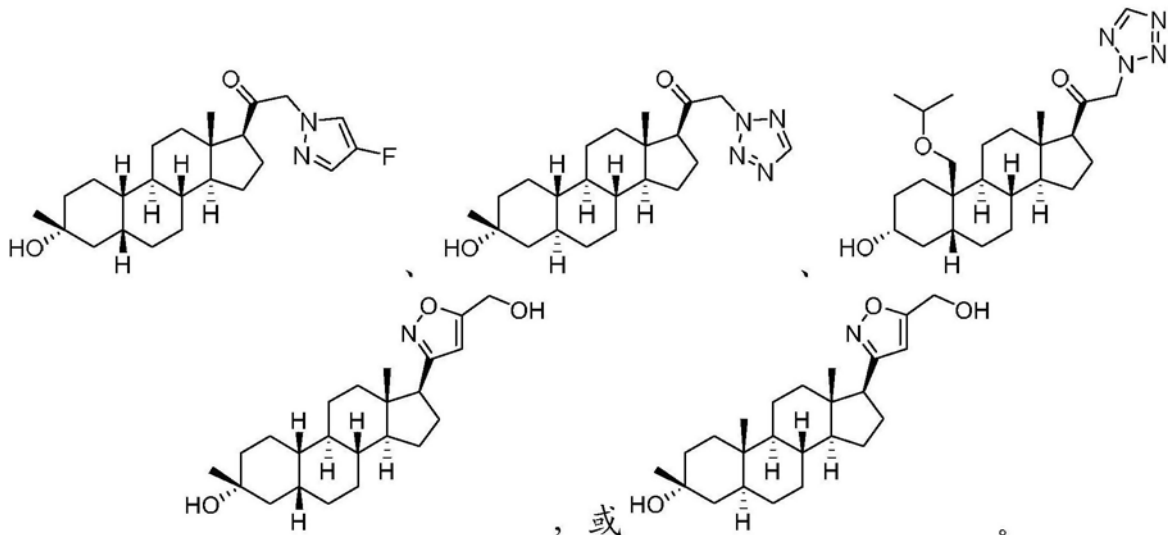
40. 如权利要求20的方法,其中该药物组合物是别孕烯醇酮。

41. 如权利要求20的方法,其中该神经活性类固醇是:



42. 如权利要求20的方法,其中该药学上可接受的盐是以下化合物的药学上可接受的盐:





43. 如权利要求20的方法,该神经活性类固醇是在分娩婴儿3天、2天、1天、24小时内被给药至该受试者。

44. 如权利要求20的方法,其中该受试者通过筛选方法被鉴别为具有风险。

45. 如权利要求20的方法,其中该受试者已生育。

46. 如权利要求20的方法,其中该受试者临近预产期。

47. 如权利要求46的方法,其中该受试者的预产期在以下时间内:9个月、8个月、7个月、6个月、5个月、4个月、3个月、2个月或1个月;4周、3周、2周或1周;或7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天。

48. 如权利要求20的方法,其中该受试者具有增加患有抑郁症的可能性的特质、特征或暴露。

49. 如权利要求48的方法,其中该受试者具有妊娠剧吐。

50. 如权利要求48的方法,其中该受试者患有妊娠并发症。

51. 如权利要求48的方法,其中该受试者在妊娠、生产或哺育早期前后具有痛苦或有压力的情感经历。

52. 如权利要求48的方法,其中该受试者具有家庭暴力、性虐待或其他虐待史。

53. 如权利要求48的方法,其中该受试者具有创伤性童年。

54. 如权利要求48的方法,其中该受试者具有压力。

55. 如权利要求48的方法,其中受试者缺少社交支持。

56. 如权利要求48的方法,其中该受试者具有完美主义或控制型人格。

57. 如权利要求20的方法,其中该受试者是女性。

58. 如权利要求56的方法,其中该女性并不哺乳。

59. 如权利要求20的方法,其中该受试者是成年。

60. 如权利要求20的方法,其中该受试者年龄为18至45岁。

61. 如权利要求20的方法,其中该受试者患有产后抑郁症。

62. 如权利要求20的方法,其中该受试者已在产后时期经历重度抑郁发作。

63. 如权利要求62的方法,其中该时期开始于分娩婴儿后的最初4周内。

64. 一种用于治疗此处所述障碍的方法,其包括向有需要的受试者口服给药总日剂量

为约10mg至约100mg的化合物9或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

65. 一种用于治疗患有抑郁症或焦虑症的人类受试者的方法,该方法包含向该受试者给药治疗有效量的化合物9。

神经活性类固醇、其组合物及用途

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求2016年3月8日提交的U.S.S.N.62/305,279、2016年6月27日提交的U.S.S.N.62/355,174、2016年6月28日提交的U.S.S.N.62/355,669、2016年7月11日提交的U.S.S.N.62/360,758和2016年7月11日提交的U.S.S.N.62/360,762的优先权,所有所述都通过引用整体并入本发明。

背景技术

[0003] 已展示孕酮及其代谢物对脑兴奋性具有显著效应(Backstrom,T.等人,Acta Obstet.Gynecol.Scand.增刊130:19-24(1985);Pfaff,D.W及McEwen,B.S.,Science 219:808-814(1983);Gyermek等人,J Med Chem.11:117(1968);Lambert,J.等人,Trends Pharmacol.Sci.8:224-227(1987))。孕酮及其代谢物的含量随月经周期的阶段而变化。已充分记载,孕酮及其代谢物的含量在月经来潮之前减少。也已充分记载月经来潮之前一些身体症状的每月复发。与经前期综合征(PMS)相关的这些症状包括压力、焦虑及偏头痛(Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,第2版,Chicago Yearbook,Chicago(1984))。患有PMS的受试者的症状每月复发,在经前存在且在经后消失。

[0004] 也与低孕酮含量相关的综合征是产后抑郁(PND)或产后抑郁症(PPD)。在出生后不久,孕酮含量显著减少,从而引起PND发作。PND的症状在轻度抑郁症至需要住院的精神病的范围内。PND也与严重焦虑及易怒相关。PND相关抑郁症不适于经由经典抗抑郁剂来治疗,且经历PND的女性显示增加的PMS发病率(Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,第2版,Chicago Yearbook,Chicago(1984))。

[0005] 另外,若干证据线索表明,通过小脑-丘脑皮质路径的小脑功能障碍在特发性震颤(ET)中起关键作用(McAuley 2000;Pinto 2003;Elble 2009;Schnitzler2009;Deuschl 2009)。使用正电子发射断层造影术(PET)的活化研究显示了,在休息时及在因单侧臂伸直而引起震颤时,在小脑中异常增加的区域性脑血流(Boechker 1994,Wills 1996)。尸检分析揭露,在ET患者小脑的齿状核中GABA_A受体减少35%且GABA_B受体减少22%-31%(Paris-Robidas 2012)。

[0006] 愈来愈多的证据支持使用神经活性类固醇(例如本发明所述的神经活性类固醇,例如孕酮及其代谢物)来治疗及预防震颤(例如特发性震颤)、抑郁症(例如产后抑郁症、严重抑郁障碍)及焦虑症。

发明内容

[0007] 本发明的特征尤其在于一种方法,该方法包含向受试者给药神经活性类固醇(例如本发明所述的神经活性类固醇,例如孕烷醇酮(pregnanolone)、异孕烷醇酮(allopregnanolone)、阿法多龙(alphadalone)、加奈索酮(ganaxolone)、阿法克龙(alphaxolone)或如下文所述的化合物9,或包含神经活性类固醇的药物组合物(例如别孕烯醇酮(brexanolone)),例如来治疗诸如震颤、抑郁症(例如产后抑郁症、严重抑郁障碍)或

焦虑症等CNS相关障碍。在一些实施方案中,神经活性类固醇经配制用于肠胃外递送(例如静脉内递送(IV))。本发明的特征在于治疗患有CNS障碍(例如震颤,例如特发性震颤;抑郁症,例如产后抑郁症;以及焦虑症)的受试者的方法,所述方法包含向该受试者给药本发明所述的组合物,例如神经活性类固醇(例如孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮或阿法克龙)及任选的环糊精(例如 β -环糊精,例如磺丁基醚 β -环糊精,例如 β -环糊精,例如磺丁基醚 β -环糊精,例如**CAPTISOL®**)。本发明的特征也尤其在于组合物,其包含神经活性类固醇,例如孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮或阿法克龙;以及任选的环糊精,例如 β -环糊精,例如磺丁基醚 β -环糊精,例如 β -环糊精,例如磺丁基醚 β -环糊精,例如**CAPTISOL®**。

[0008] 在一个方面,提供了治疗人类受试者的方法,该方法包含:鉴别具有患有抑郁症(例如产后抑郁症)或焦虑症风险的受试者;以及向该受试者给药(例如口服、静脉内)治疗有效量的治疗剂(例如本发明所述的神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮))或包含治疗剂的药物组合物(例如本发明所述的药物组合物,例如别孕烯醇酮)。在一些实施方案中,治疗剂是在分娩婴儿3天、2天、1天或24小时内(例如在12小时内、在6小时内、在3小时内、在2小时内、在1小时内、在30分钟内)给药受试者。

[0009] 在一些实施方案中,受试者通过筛选方法(例如爱丁堡产后抑郁症量表(Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS),例如EPDS上的评分为10或更大、EPDS上的评分为13或更大)鉴别为具有风险。在一些实施方案中,受试者通过筛选仪器(例如呈多种形式的患者健康问卷(PHQ)或医院焦虑及抑郁症量表或老人抑郁症量表)鉴别为具有风险。

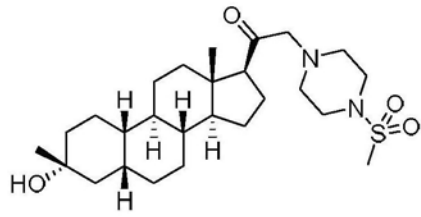
[0010] 在一些实施方案中,受试者已生育。在一些实施方案中,受试者已在以下时间内生育:3天、2天或1天;24小时、20小时、16小时、12小时、8小时、6小时、4小时、3小时、2小时或1小时;或60分钟、45分钟、30分钟、15分钟、10分钟或5分钟。在一些实施方案中,受试者临近预产期。在一些实施方案中,受试者的预产期在以下时间内:9个月、8个月、7个月、6个月、5个月、4个月、3个月、2个月或1个月;4周、3周、2周或1周;或7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天。在一些实施方案中,受试者处于其妊娠晚期。在一些实施方案中,受试者具有特质、特征或暴露(其增加患有如本文所述障碍(例如神经活性类固醇缺乏)的可能性)。在一些实施方案中,受试者患有慢性疾病(例如癌症或心血管疾病)、其他心理健康障碍(包括物质滥用)或精神障碍家族史。在一些实施方案中,受试者是残疾人或因医学疾病、复杂性悲痛、慢性睡眠障碍、孤独或抑郁症史所致而具有较差健康状况。在一些实施方案中,受试者具有低自尊、幼儿护理压力、产前焦虑、生活压力、社交支持减少、单身/无伴侣关系状况、抑郁症史、难养育型婴儿、先前的产后抑郁症、较差社会经济状况或意外妊娠。在一些实施方案中,受试者具有妊娠剧吐(例如严重形式的孕妇晨吐,例如妨碍充分摄取食物及流体)。在一些实施方案中,受试者患有妊娠并发症(例如紧急剖腹产、先兆子痫、妊娠期间住院、关于胎儿窘迫及入院对婴儿进行特殊护理(NICU)的问题、婴儿处于NICU中)。在一些实施方案中,受试者在妊娠、生产或哺育早期前后具有痛苦或有压力的情感经历(例如受试者因不孕而经治疗,具有先前流产或其他妊娠失败(pregnancy loss)、多胎分娩、特殊需要、无故哭闹(colic)或难养育型的婴儿,具有喂养困难)。在一些实施方案中,受试者具有家庭暴力、性虐待或其他虐待(例如在儿童或成年时被虐待)史。在一些实施方案中,受试者具有创伤性

童年(例如失去父母、与父母关系不睦)。在一些实施方案中,受试者具有压力(例如失去亲密的人、失业、经济困难、离婚、关系紧张、搬家)。在一些实施方案中,受试者缺少社交支持。在一些实施方案中,受试者具有完美主义或控制型人格。

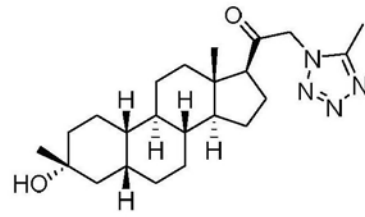
[0011] 在一些实施方案中,治疗剂是选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)。

[0012] 在一些实施方案中,治疗剂是本发明所述的神经营活性类固醇(例如选自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法多龙、阿法克龙(alphaxalone)及异孕烷醇酮的神经营活性类固醇)或其药学上可接受的盐或同位素体(isotopologue)。在一些实施方案中,治疗剂是:

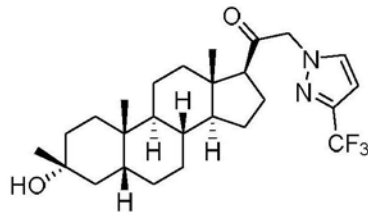
[0013]



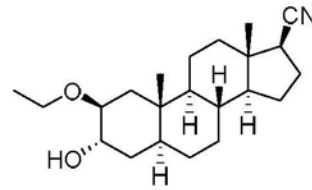
(化合物 1),



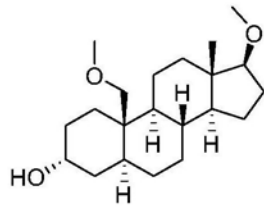
(化合物 2),



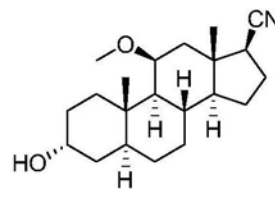
(化合物 3),



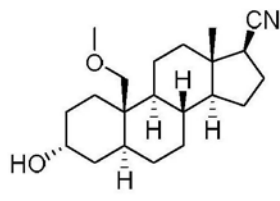
(化合物 4),



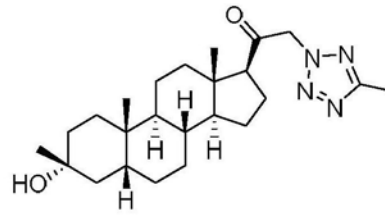
(化合物 5),



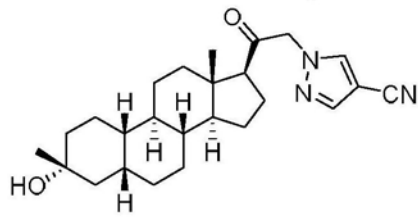
(化合物 6),



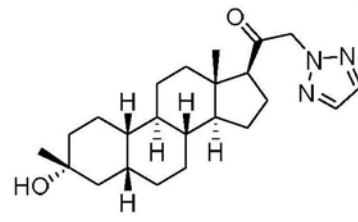
(化合物 7),



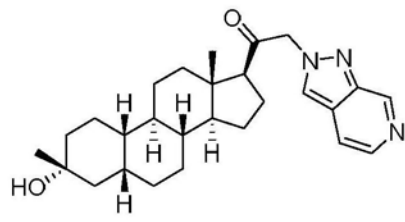
(化合物 8),



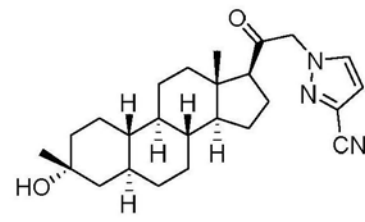
(化合物 9),



(化合物 10),

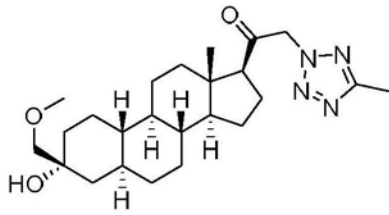


(化合物 11),

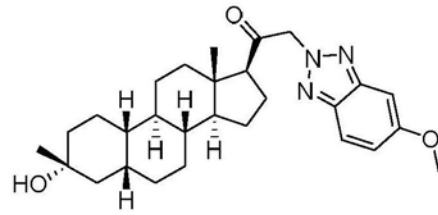


(化合物 12),

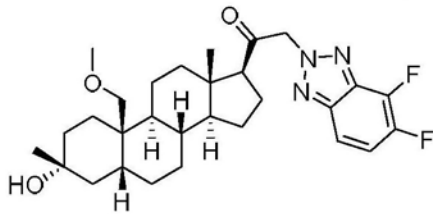
[0014]



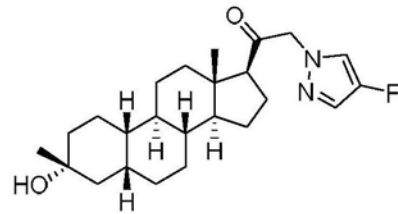
(化合物 13),



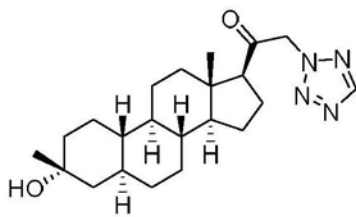
(化合物 14),



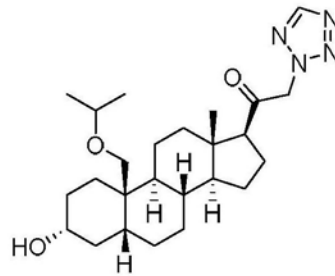
(化合物 15),



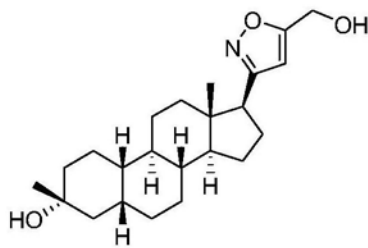
(化合物 16),



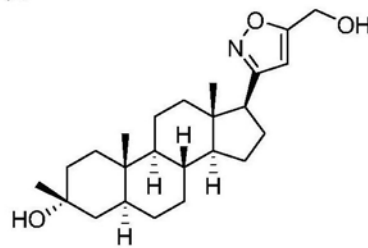
(化合物 17),



(化合物 18),



(化合物 19),



(化合物 20),

[0015] 或其药学上可接受的盐或同位素体。

[0016] 在一些实施方案中,药物组合物是别孕烯醇酮。在一些实施方案中,治疗剂是化合物9或其药学上可接受的盐或同位素体。

[0017] 在一些实施方案中,当治疗剂是异孕烷醇酮时,则治疗剂或包含治疗剂的药物组合物(例如别孕烯醇酮)是肠胃外给药,其中给药是通过间歇静脉内输注或连续静脉内输注来进行。在一些实施方案中,当治疗剂是化合物9时,则治疗剂或包含治疗剂的药物组合物是口服给药。在一些实施方案中,神经活性类固醇或包含神经活性类固醇的药物组合物是以慢性方式给药。在一些实施方案中,神经活性类固醇或包含神经活性类固醇的药物组合物是以急性方式给药。

[0018] 在一个方面,提供了治疗患有抑郁症(例如产后抑郁症或严重抑郁障碍)或焦虑症的人类受试者的方法,该方法包含向该受试者给药(例如口服、静脉内)治疗有效量的神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮)或其药学上可接受的盐或同位素体或包含神经活性类固醇或其药学上可接受的盐或同位素体的药物组合物(例如别孕烯醇酮)。

[0019] 在一些实施方案中,抑郁症是临床抑郁症(例如严重抑郁症)、分娩后或产后抑郁症、非典型抑郁症、抑郁型抑郁症、精神病性重度抑郁症(PMD)、紧张性抑郁症(catatonic depression)、季节性情感障碍(SAD)、精神抑郁症、双重抑郁症、抑郁性人格障碍(DPD)、复发性短暂抑郁症(RBD)、轻度抑郁障碍、双相型障碍或躁郁症、创伤后精神紧张性障碍、由慢

性医学病症引起的抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、自杀倾向、自杀意念或自杀行为。在一些实施方案中,抑郁症是严重抑郁症。在一些实施方案中,抑郁症是产后抑郁症。在一些实施方案中,抑郁症是严重抑郁障碍。

[0020] 在一些实施方案中,该方法提供维持治疗或预防性治疗。

[0021] 在一些实施方案中,该方法提供抑郁症的急性治疗(例如在72小时、60小时、48小时、24小时、12小时或更短时间内)。在一些实施方案中,该方法提供抑郁症或焦虑症的急性治疗(例如,在不到1周内(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小时内)提供症状缓解)。

[0022] 在一些实施方案中,该方法提供快速起效(例如快速减轻抑郁症或焦虑症的症状;快速有效地减轻抑郁症或焦虑症的症状,例如受试者在1周内(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小时内)经历本发明所述抑郁症或焦虑症症状的缓解)。

[0023] 在一些实施方案中,治疗效果是持续的(例如可有效地治疗抑郁症或焦虑症的症状且效力维持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、2年或更长时间))。

[0024] 在一些实施方案中,效力在本发明所述化合物(例如异孕烷醇酮)或本发明所述药物组合物(例如别孕烯醇酮)的单一疗程(例如单一剂量、多个剂量或治疗周期)后得以维持。

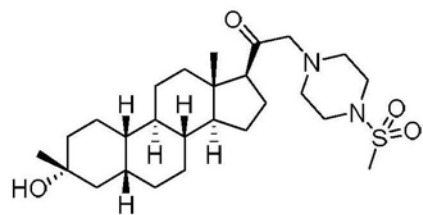
[0025] 在一些实施方案中,治疗效果不会引起不良事件(例如不会引起重度或中度不良事件,例如在治疗期间或在治疗后3天、7天、10天、20天、30天、60天、90天、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间)。

[0026] 在一些实施方案中,该方法包括具有多个剂量或治疗周期的疗程(例如第一剂量或治疗周期是肠胃外剂量(例如静脉内剂量),且第二剂量或治疗周期是口服剂量)。在一些实施方案中,第一及第二剂量或第一及第二治疗周期包括相同化合物。在一些实施方案中,第一剂量或治疗周期包括第一化合物(例如本发明所述的第一化合物,例如异孕烷醇酮),且第二剂量或治疗周期包括不同于第一化合物的第二化合物。

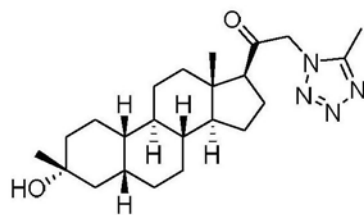
[0027] 在一些实施方案中,受试者的至少一种症状在所述给药的以下时间内显著减轻:3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短。在一些实施方案中,受试者的至少一种症状显著减轻1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天;1周、2周、3周或4周;或1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。

[0028] 在一些实施方案中,神经活性类固醇选自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法多龙、阿法克龙及异孕烷醇酮。在一些实施方案中,神经活性类固醇是氘化异孕烷醇酮。在一些实施方案中,神经活性类固醇是雌酚(estrol)。在一些实施方案中,神经活性类固醇是:

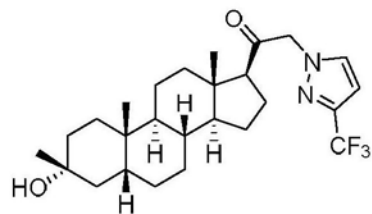
[0029]



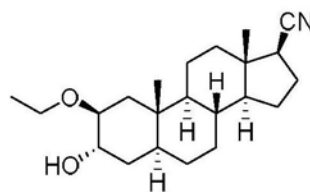
(化合物 1),



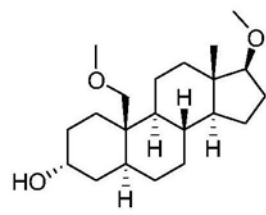
(化合物 2),



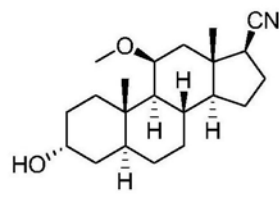
(化合物 3),



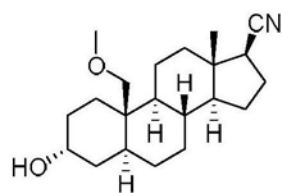
(化合物 4),



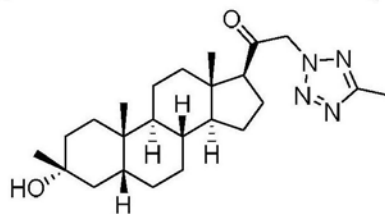
(化合物 5),



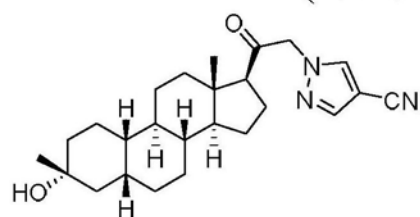
(化合物 6),



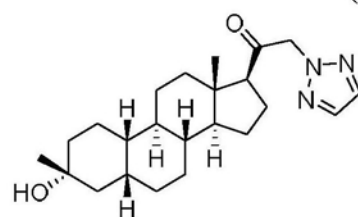
(化合物 7),



(化合物 8),

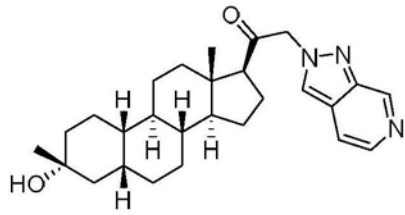


(化合物 9),

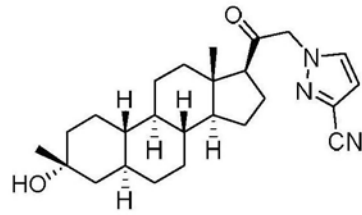


(化合物 10),

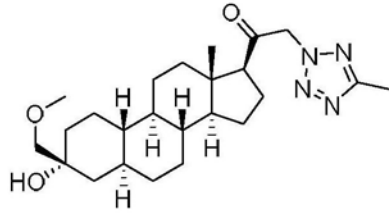
[0030]



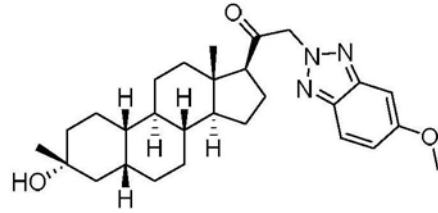
(化合物 11),



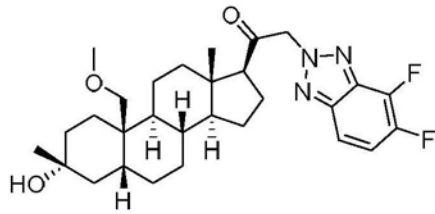
(化合物 12),



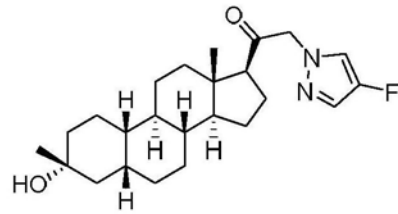
(化合物 13),



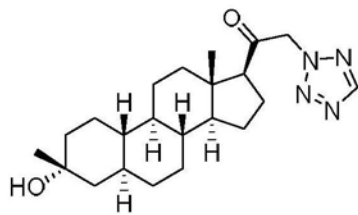
(化合物 14),



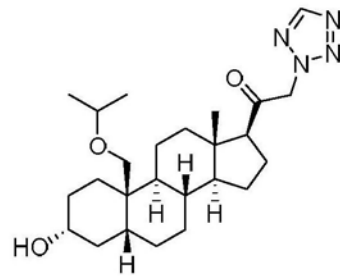
(化合物 15),



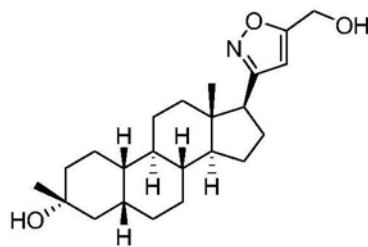
(化合物 16),



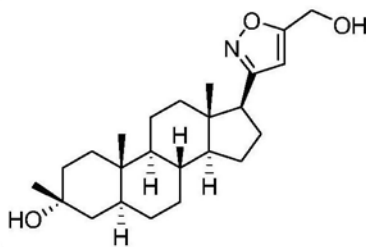
(化合物 17),



(化合物 18),



(化合物 19), 或



(化合物 20)。

[0031] 在一些实施方案中,药物组合物是别孕烯醇酮。

[0032] 在一些实施方案中,神经活性类固醇是如本发明所述的化合物9。

[0033] 在一些实施方案中,当神经活性类固醇是异孕烷醇酮时,则神经活性类固醇或包含神经活性类固醇的药物组合物(例如别孕烯醇酮)是肠胃外给药的,其中给药是通过静脉内间歇输注来进行。在一些实施方案中,当神经活性类固醇是化合物9时,则神经活性类固醇或包含神经活性类固醇的药物组合物是口服给药。在一些实施方案中,神经活性类固醇或包含神经活性类固醇的药物组合物是以慢性方式给药。在一些实施方案中,神经活性类固醇或包含神经活性类固醇的药物组合物是以急性方式给药。

[0034] 在一些实施方案中,神经活性类固醇或其药学上可接受的盐或包含神经活性类固醇的药物组合物是在受试者分娩婴儿3天、2天、1天或24小时内(例如在12小时内、在6小时内、在3小时内、在2小时内、在1小时内、在30分钟内)给药。

[0035] 在一些实施方案中,受试者通过筛选方法(例如爱丁堡产后抑郁症量表(EPDS),例

如EPDS上的评分为10或更大、EPDS上的评分为13或更大)鉴别为具有风险。在一些实施方案中,受试者通过筛选仪器(例如呈多种形式的患者健康问卷(PHQ)或医院焦虑及抑郁症量表或老人抑郁症量表)鉴别为具有风险。

[0036] 在一些实施方案中,受试者已生育。在一些实施方案中,受试者已在以下时间内生育:3天、2天或1天;24小时、20小时、16小时、12小时、8小时、6小时、4小时、3小时、2小时或1小时;或60分钟、45分钟、30分钟、15分钟、10分钟或5分钟。在一些实施方案中,受试者临近预产期。在一些实施方案中,受试者的预产期在以下时间内:9个月、8个月、7个月、6个月、5个月、4个月、3个月、2个月或1个月;4周、3周、2周或1周;或7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天。

[0037] 在一些实施方案中,受试者具有特质、特征或暴露(其增加患有如本文所述障碍(例如神经活性类固醇缺乏)的可能性)。在一些实施方案中,受试者患有慢性疾病(例如癌症或心血管疾病)、其他心理健康障碍(包括物质滥用)或精神障碍家族史。在一些实施方案中,受试者是残疾人或因医学疾病、复杂性悲痛、慢性睡眠障碍、孤独或抑郁症史所致而具有较差健康状况。在一些实施方案中,受试者具有低自尊、幼儿护理压力、产前焦虑、生活压力、社交支持减少、单身/无伴侣关系状况、抑郁症史、难养育型婴儿、先前的产后抑郁症、较差社会经济状况或意外妊娠。在一些实施方案中,受试者具有妊娠剧吐(例如严重形式的孕妇晨吐,例如妨碍充分摄取食物及流体)。在一些实施方案中,受试者患有妊娠并发症(例如紧急剖腹产、先兆子痫、妊娠期间住院、关于胎儿窘迫及入院对婴儿进行特殊护理(NICU)的问题、婴儿处于NICU中)。在一些实施方案中,受试者在妊娠、生产或哺育早期前后具有痛苦或有压力的情感经历(例如受试者因不孕而经治疗,具有先前流产或其他妊娠失败、多胎分娩、特殊需要、无故哭闹或难养育型婴儿、具有喂养困难)。在一些实施方案中,受试者具有家庭暴力、性虐待或其他虐待(例如在儿童或成年时被虐待)史。在一些实施方案中,受试者具有创伤性童年(例如失去父母、与父母关系不睦)。在一些实施方案中,受试者具有压力(例如失去亲密的人、失业、经济困难、离婚、关系紧张、搬家)。在一些实施方案中,受试者缺少社交支持。在一些实施方案中,受试者具有完美主义或控制型人格。在一些实施方案中,受试者是女性。在一些实施方案中,女性并不哺乳。在一些实施方案中,受试者是成人。在一些实施方案中,受试者年龄为18至45岁。在一些实施方案中,受试者患有(例如已经诊断患有)产后抑郁症(例如严重产后抑郁症)。在一些实施方案中,受试者已在产后时段经历重度抑郁发作。在一些实施方案中,该时段开始于分娩婴儿后的最初4周内。

[0038] 在一个方面,提供了治疗患有震颤的人类受试者的方法,该方法包含给药治疗有效量的神经活性类固醇。在一些实施方案中,该方法不会引起镇静。在一些实施方案中,震颤是特发性震颤。

[0039] 在一些实施方案中,给药是以肠胃外方式实施。在一些实施方案中,给药是以静脉内方式实施。

[0040] 在一些实施方案中,给药是口服实施。

[0041] 在一些实施方案中,给药包含给药一个或多个治疗周期,治疗周期包含:给药神经活性类固醇的第一剂量;给药神经活性类固醇的第二剂量;以及给药神经活性类固醇的第三剂量,所述神经活性类固醇剂量足以治疗该受试者。

[0042] 在一些实施方案中,第一剂量为20 μ g/kg/hr至40 μ g/kg/hr(例如约30 μ g/kg/hr、29

μg/kg/hr)。在一些实施方案中,第二剂量为45μg/kg/hr至65μg/kg/hr(例如约60μg/kg/hr、58μg/kg/hr)。在一些实施方案中,第三剂量为80μg/kg/hr至100μg/kg/hr(例如约90μg/kg/hr、86μg/kg/hr)。在一些实施方案中,第一、第二及第三剂量中每一个的持续时间为2小时至6小时(例如4小时)。在一些实施方案中,第一、第二及第三剂量中每一个的持续时间为1小时、2小时、3小时、4小时、5小时或6小时。在一些实施方案中,将第一、第二及第三剂量中每一个给药相等持续时间段。

[0043] 在一些实施方案中,给药包含给药两个治疗周期。

[0044] 在一些实施方案中,停药时段在第一治疗周期之后(例如紧随其后,在第一治疗周期后不到60分钟、30分钟、20分钟、10分钟、5分钟、2分钟或1分钟)。在一些实施方案中,停药时段在第二治疗周期之前。在一些实施方案中,停药时段在第一治疗周期之后且在第二治疗周期之前。在一些实施方案中,停药时段的持续时间为6至8天(例如7天)。

[0045] 在一些实施方案中,例如以μg/kg/小时所计量,第二剂量中单位时间所递送神经活性类固醇的量比第一剂量中单位时间所递送神经活性类固醇的量高1至2倍。在一些实施方案中,例如以μg/kg/小时所计量,第三剂量中单位时间所递送神经活性类固醇的量比第一剂量中单位时间所递送神经活性类固醇的量高2至4倍。

[0046] 在一些实施方案中,所述第一剂量产生10nM至100nM、25nM至75nM、40nM至60nM或50nM的血浆浓度。在一些实施方案中,所述第二剂量产生20nM至200nM、50nM至150nM、80nM至120nM或100nM的血浆浓度。在一些实施方案中,所述第三剂量产生30nM至300nM、100nM至200nM、120nM至180nM或150nM的血浆浓度。在一些实施方案中,所述第一剂量产生50+/-10nM、50+/-5nM、50+/-2nM或50nM的血浆浓度。在一些实施方案中,所述第二剂量产生100+/-20nM、100+/-10nM、100+/-5nM或100nM的血浆浓度。在一些实施方案中,所述第三剂量产生150+/-30nM、150+/-20nM、150+/-10nM或150nM的血浆浓度。在一些实施方案中,所述第一剂量是经不长于6小时、5小时、4小时或3小时的时间段给药。在一些实施方案中,所述第一剂量是经持续时间为至少2小时、3小时或4小时的时间段给药。在一些实施方案中,给药第一剂量后立即给药第二剂量。在一些实施方案中,给药第二剂量后立即给药第三剂量。

[0047] 在一些实施方案中,给药的持续时间为至少12小时、24小时、48小时、72小时或96小时的持续时间。在一些实施方案中,给药的持续时间为约40小时、50小时、60小时或70小时。在一些实施方案中,给药是以连续方式实施。

[0048] 在一些实施方案中,给药包含给药一个或多个治疗周期,治疗周期包含:提供神经活性类固醇的单个输注。

[0049] 在一些实施方案中,给药包括给药一个或多个治疗周期,治疗周期包含:给药神经活性类固醇的第一输注;以及给药神经活性类固醇的第二输注;所述神经活性类固醇输注足以治疗该受试者。

[0050] 在一些实施方案中,给药第一输注后立即给药第二输注。在一些实施方案中,例如以μg/kg/小时所计量,第二输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量高于第一输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量。在一些实施方案中,例如以μg/kg/小时所计量,第二输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量比第一输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量高至少1至2倍。在一些实施方案中,例如以μg/kg/小时所计量,第二输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量低于第一输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量。在一些实

施方案中,例如以 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 所计量,第二输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量比第一输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量低至少1至2倍。

[0051] 在一些实施方案中,该方法包含给药多次输注。在一些实施方案中,该方法包含给药第一及第二输注。在一些实施方案中,第二输注的给药在第一输注的给药开始或结束后不长于90分钟、60分钟、30分钟、10分钟或5分钟时开始。在一些实施方案中,第二输注在第一输注的给药开始或结束后0至90分钟、0至60分钟、0至30分钟、0至10分钟或0至5分钟开始。在一些实施方案中,第二输注在第一输注的给药结束后不超过60分钟、30分钟、20分钟、10分钟、5分钟、4分钟、3分钟、2分钟或1分钟时开始。在一些实施方案中,第二输注在第一输注的给药结束时开始。在一些实施方案中,第一输注及第二输注的起始是用同一递送装置,例如用同一套管或贮器来实施。在一些实施方案中,单位时间所递送神经活性类固醇的量在第一输注期间有所变化。

[0052] 在一些实施方案中,第一(步增)输注单位时间所递送神经活性类固醇的量小于第二(维持)输注。在一些实施方案中,第一(步增)输注包含给药多个分步剂量,其中每一后步剂量(subsequent step dose)单位时间所递送的神经活性类固醇的量大于在其之前的分步剂量。

[0053] 在一些实施方案中,单位时间所递送神经活性类固醇的量在第二(步降)输注期间有所变化。在一些实施方案中,第二(步降)输注单位时间所递送神经活性类固醇的量小于第一(维持)输注。在一些实施方案中,第二(步降)输注包含给药多个分步剂量,其中每一后步剂量单位时间所递送的神经活性类固醇的量小于在其之前的分步剂量。

[0054] 在一些实施方案中,受试者的年龄为35至75岁。在一些实施方案中,在“上肢震颤”测试中,对于至少一个选自水平向前伸展姿势、侧面“扑翼”姿势或指-鼻-指测试的动作,受试者的TETRAS表现子量表评分为2或更高。

[0055] 在一些实施方案中,该方法提供震颤的急性治疗(例如在不到1周内(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小时内)提供症状缓解)。

[0056] 在一些实施方案中,该方法提供快速起效(例如快速减轻震颤的症状;快速有效地减轻震颤的症状,例如受试者在1周内(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小时内)经历震颤症状的缓解)。

[0057] 在一些实施方案中,治疗效果是持续的(例如可有效地治疗震颤的症状且效力维持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月))。

[0058] 在一些实施方案中,效力在本发明所述化合物(例如异孕烷醇酮)的单一疗程(例如单一剂量、多个剂量或治疗周期)后得以维持。

[0059] 在一些实施方案中,治疗效果不会引起不良事件(例如不会引起重度或中度不良事件,例如在治疗期间或在治疗后3天、7天、10天、20天、30天、60天、90天、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间)。

[0060] 在一些实施方案中,该方法包括具有多个剂量或治疗周期的疗程(例如第一剂量或治疗周期是肠胃外剂量(例如静脉内剂量),且第二剂量或治疗周期是口服剂量)。

[0061] 在一些实施方案中,第一及第二剂量或治疗周期包括相同化合物。在一些实施方案中,第一剂量或治疗周期包括第一化合物(例如本发明所述的第一化合物,例如异孕烷醇

酮),且第二剂量或治疗周期包括不同于第一化合物的第二化合物。

[0062] 在一些实施方案中,受试者已经诊断患有特发性震颤。在一些实施方案中,受试者已患震颤达至少2年。

[0063] 在一个方面,提供了治疗患有震颤(例如特发性震颤)的受试者的方法,其包含:给药第一剂量,其中给药所述第一剂量;且产生50nM至300nM神经活性类固醇的血浆神经活性类固醇水平;停药时段包含至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天;以及给药第二剂量,其中给药所述第二剂量;且产生50nM至300nM神经活性类固醇的血浆神经活性类固醇水平;其中总的来说,所述给药是以足以治疗所述受试者的量来提供。在一些实施方案中,该方法不会引起镇静。

[0064] 在一个方面,提供了治疗患有震颤(例如特发性震颤)的受试者的方法,其包含:给药第一剂量,其中所述第一剂量的给药持续至少1天;且产生100nM至200nM神经活性类固醇的血浆神经活性类固醇水平;停药时段包含至少5天、6天或7天;以及给药第二剂量,其中所述第二剂量的给药持续至少1天;且产生100nM至200nM神经活性类固醇的血浆神经活性类固醇水平;其中总的来说,所述给药是以足以治疗所述受试者的量来提供。在一些实施方案中,该方法不会引起镇静。

[0065] 在一个方面,提供了治疗患有震颤(例如特发性震颤)的受试者的方法,其包含:给药第一剂量,其中所述第一剂量的给药持续1天;且产生150nM神经活性类固醇的血浆神经活性类固醇水平;停药时段包含7天;以及给药第二剂量,其中所述第二剂量的给药持续1天;且产生150nM神经活性类固醇的血浆神经活性类固醇水平;其中总的来说,所述给药是以足以治疗所述受试者的量来提供。在一些实施方案中,该方法不会引起镇静。

[0066] 在一些实施方案中,第二剂量的给药在第一剂量的给药开始或结束后不长于1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天时开始。在一些实施方案中,第二剂量在第一剂量的给药开始或结束后1至14天、3至12天、5至10天或7天时开始。在一些实施方案中,第二剂量在第一剂量的给药结束后不超过14天、12天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、3天、2天或1天时开始。在一些实施方案中,第一剂量及第二剂量的起始是用同一递送装置,例如用同一套管或贮器来实施。在一些实施方案中,所述第三剂量的血浆浓度是在预选时间下,例如在开始所述第三剂量后10分钟、15分钟、20分钟、30分钟、45分钟或60分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、8小时、10小时、12小时或24小时或2天、3天或4天时计量。在一些实施方案中,例如在预选时间下,例如在开始所述第三剂量后10分钟、15分钟、20分钟、30分钟、45分钟或60分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、8小时、10小时、12小时或24小时或2天、3天或4天时所计量,所述第三剂量产生150nM的血浆浓度。

[0067] 在一个方面,提供了治疗患有震颤(例如特发性震颤)的受试者的方法,其包含以下步骤:a)接收与神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)在减轻经神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)治疗的受试者的震颤(例如震颤的症状)方面的治疗效果相关的信息;以及b)如果该信息指示与接受神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)前的受试者相比,该受试者中的震颤(例如震颤的症状)减轻,则向该受试者给药治疗剂(例如神经活性类固醇),由此治疗该受试者。

[0068] 在一个方面,提供了选择治疗剂(例如神经活性类固醇)来治疗经神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)治疗的人类受试者的震颤(例如特发性震颤)的方法,其包含

以下步骤:a)接收与神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)在减轻受试者的震颤(例如震颤的症状)方面的治疗效果相关的信息;以及b)如果该信息指示与接受神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)前的受试者相比,该受试者的震颤(例如抑郁症或焦虑症的症状)减轻,则选择该治疗剂(例如神经活性类固醇)。

[0069] 在一个方面,提供了评估(例如诊断、预后及确定疗程)患有震颤(例如特发性震颤)的受试者的方法,其包含以下步骤:a)接收与神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮)在减轻神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮)治疗的受试者的震颤(例如震颤的症状)方面的治疗效果相关的信息;以及b)确定与接受神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮)前的受试者相比,该受试者的震颤(例如震颤的症状)是否减轻,由此评估该受试者。

[0070] 在一些实施方案中,在例如给药神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮)后约1天、2天、3天、4天、5天或6天;约1周、2周或3周;约1个月、2个月或3个月接收信息。

[0071] 在一些实施方案中,受试者已在接收信息前不到约3个月(例如不到约2个月或1个月;3周、2周或1周;6天、5天、4天、3天、2天或1天)被给药神经活性类固醇。在一些实施方案中,受试者已经由静脉内输注被给药神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮)。

[0072] 在一些实施方案中,治疗剂是经由口服给药来给药。在一些实施方案中,治疗剂是以固体组合物(例如固体剂型)来给药。

[0073] 在一个方面,提供了评估(例如诊断、预后或确定疗程)患有震颤(例如特发性震颤)的受试者的方法,其包含以下步骤:a)向该受试者给药治疗剂(例如神经活性类固醇);以及b)接收与神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮)在减轻神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮)治疗的受试者的震颤(例如震颤的症状)方面的治疗效果相关的信息,由此评估该受试者。在一些实施方案中,信息是经由使受试者或受试者的样本成像来获取。在一些实施方案中,信息是经由fMRI来获取。在一些实施方案中,信息是经由SPECT来获取。

[0074] 在一个方面,提供了治疗患有抑郁症(例如产后抑郁症)或焦虑症的人类受试者的方法,该方法包含:给药神经活性类固醇的第一输注,其中所述第一/步增输注是经8-16小时(例如12小时)给药;给药神经活性类固醇的第二/维持输注,其中所述第二/维持输注是经24-48小时(例如36小时)给药;以及给药神经活性类固醇的第三输注,其中所述第三/向下倾斜输注是经8-16小时(例如12小时)给药;所述神经活性类固醇剂量足以治疗该受试者。

[0075] 在一些实施方案中,受试者通过筛选方法(例如爱丁堡产后抑郁症量表(EPDS),例如EPDS上的评分为10或更大、EPDS上的评分为13或更大)被鉴别为具有风险。在一些实施方案中,受试者通过筛选工具(例如呈多种形式的患者健康问卷(PHQ)或医院焦虑及抑郁症量表或老人抑郁症量表)被鉴别为具有风险。

[0076] 在一些实施方案中,受试者已生育。在一些实施方案中,受试者已在3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、8小时、6小时、4小时、3小时、2小时、1小时;60分钟、45分钟、30分钟、15分钟、10分钟、5分钟内生育。在一些实施方案中,受试者临近预产期。在一些实施方案中,受试者的预产期在9个月、8个月、7个月、6个月、5个月、4个月、3个月、2个月、1个月;4周、3周、2周、1周;7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天内。

[0077] 在一些实施方案中,受试者具有特质、特征或暴露(其增加患有如本发明所述障碍(例如神经活性类固醇缺乏)的可能性)。在一些实施方案中,受试者患有慢性疾病(例如癌

症或心血管疾病)、其他心理健康障碍(包括物质滥用)或精神障碍家族史。在一些实施方案中,受试者是残疾人或因医学疾病、复杂性悲痛、慢性睡眠障碍、孤独或抑郁症史所致而具有较差健康状况。在一些实施方案中,受试者具有低自尊、幼儿护理压力、产前焦虑、生活压力、社交支持减少、单身/无伴侣关系状况、抑郁症史、难养育型婴儿、先前的产后抑郁症、较差社会经济状况或意外妊娠。

[0078] 在一些实施方案中,受试者具有妊娠剧吐(例如严重形式的孕妇晨吐,例如妨碍充分摄取食物及流体)。在一些实施方案中,受试者患有妊娠并发症(例如紧急剖腹产、先兆子痫、妊娠期间住院、关于胎儿窘迫及入院对婴儿进行特殊护理(NICU)的问题、婴儿处于NICU中)。在一些实施方案中,受试者在妊娠、生产或哺育早期前后具有痛苦或有压力的情感经历(例如受试者因不孕而经治疗,具有先前流产或其他妊娠失败、多胎分娩、特殊需要、无故哭闹或难养育型婴儿,具有喂养困难)。在一些实施方案中,受试者具有家庭暴力、性虐待或其他虐待(例如在儿童或成年时被虐待)史。在一些实施方案中,受试者具有创伤性童年(例如失去父母、与父母关系不睦)。在一些实施方案中,受试者具有压力(例如失去亲密的人、失业、经济困难、离婚、关系紧张、搬家)。在一些实施方案中,受试者缺少社交支持。在一些实施方案中,受试者具有完美主义或控制型人格。

[0079] 在一个方面,提供了治疗患有抑郁症(例如产后抑郁症或严重抑郁障碍)或焦虑症的人类受试者的方法,该方法包含:给药神经活性类固醇的第一输注,所述第一/步增输注包含以5-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、10-80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、15-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 或30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 的神经活性类固醇/单位时间的量给药连续递增量的神经活性类固醇;给药神经活性类固醇的第二/维持输注,所述第二/维持输注包含给药50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、70-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 或60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 的神经活性类固醇/单位时间的量;以及给药神经活性类固醇的第三输注,所述第三/向下倾斜输注包含以5-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、10-80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、15-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 或90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 的神经活性类固醇/单位时间的量给药连续递减量的神经活性类固醇;所述神经活性类固醇剂量足以治疗该受试者。

[0080] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天或1天;或24小时、20小时、16小时、12小时、10小时或8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据汉米尔顿抑郁症量表(Hamilton Depression Score, HAM-D)中的减小所计量)。在一些实施方案中,在治疗时段结束时(例如在给药后12小时、24小时或48小时;或24小时、48小时、60小时、72小时或96小时或更长时间),治疗效果为, HAM-D评分自基线减小。

[0081] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天或1天;或24小时、20小时、16小时、12小时、10小时或8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据爱丁堡产后抑郁症量表(EPDS)中的减小所计量)。在一些实施方案中,治疗效果为经由EPDS所计量的改善。

[0082] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据临床总体印象改善量表(CGI)中的减小所计量)。在一些实施方案中,治疗效果的CGI评分为2或更小。

[0083] 在一些实施方案中,受试者通过筛选方法(例如爱丁堡产后抑郁症量表(EPDS),例如EPDS上的评分为10或更大、EPDS上的评分为13或更大)被鉴别为具有风险。在一些实施方案中,受试者通过筛选工具(例如呈多种形式的患者健康问卷(PHQ)或医院焦虑及抑郁量表或老人抑郁症量表)被鉴别为具有风险。

[0084] 在一些实施方案中,受试者已生育(例如活产、死产、流产)。在一些实施方案中,受试者已在3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、8小时、6小时、4小时、3小时、2小时、1小时;60分钟、45分钟、30分钟、15分钟、10分钟、5分钟内生育。在一些实施方案中,受试者临近预产期。在一些实施方案中,受试者处于其妊娠晚期。在一些实施方案中,受试者已达到足月妊娠(例如早足月(即,介于37周与38周加6天之间);足月(即,介于39周与40周加6天之间);晚足月(即,介于41周与41周加6天之间);或过期(即,42周及以上))或已生育早月儿、足月儿、晚足月儿或过期产儿。在一些实施方案中,受试者的预产期在9个月、8个月、7个月、6个月、5个月、4个月、3个月、2个月、1个月;4周、3周、2周、1周;7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天内。在一些实施方案中,受试者已终止其妊娠。在一些实施方案中,受试者已流产。

[0085] 在一些实施方案中,受试者具有特质、特征或暴露(其增加患有如本发明所述障碍(例如神经活性类固醇缺乏)的可能性)。在一些实施方案中,受试者患有慢性疾病(例如癌症或心血管疾病)、其他心理健康障碍(包括物质滥用)或精神障碍家族史。在一些实施方案中,受试者是残疾人或因医学疾病、复杂性悲痛、慢性睡眠障碍、孤独或抑郁症史所致而具有较差健康状况。在一些实施方案中,受试者具有低自尊、幼儿护理压力、产前焦虑、生活压力、社交支持减少、单身/无伴侣关系状况、抑郁症史、难养育型婴儿、先前的产后抑郁症、较差社会经济状况或意外妊娠。

[0086] 在一些实施方案中,受试者具有妊娠剧吐(例如严重形式的孕妇晨吐,例如妨碍充分摄取食物及流体)。在一些实施方案中,受试者患有妊娠并发症(例如紧急剖腹产、先兆子痫、妊娠期间住院、关于胎儿窘迫及入院对婴儿进行特殊护理(NICU)的问题、婴儿处于NICU中)。在一些实施方案中,受试者在妊娠、生产或哺育早期前后具有痛苦或有压力的情感经历(例如受试者因不孕而经治疗,具有先前流产或其他妊娠失败、多胎分娩、特殊需要、无故哭闹或难养育型的婴儿,具有喂养困难)。在一些实施方案中,受试者具有家庭暴力、性虐待或其他虐待(例如在儿童或成年时被虐待)史。在一些实施方案中,受试者具有创伤性童年(例如失去父母、与父母关系不睦)。在一些实施方案中,受试者具有压力(例如失去亲密的人、失业、经济困难、离婚、关系紧张、搬家)。在一些实施方案中,受试者缺少社交支持。在一些实施方案中,受试者具有完美主义或控制型人格。

[0087] 在一个方面,提供了治疗患有抑郁症或焦虑症的受试者的方法,其包含以下步骤:a)接收与神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)在减轻经神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)治疗的受试者的抑郁症或焦虑症(例如抑郁症或焦虑症的症状)方面的治疗效果相关的信息;以及b)如果该信息指示与接受神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)前的受试者相比,该受试者的抑郁症或焦虑症(例如抑郁症或焦虑症的症状)减轻,则向该受试者给药治疗剂(例如神经活性类固醇),由此治疗该受试者。在一些实施方案中,抑郁症是严重抑郁障碍。在一些实施方案中,抑郁症是产后抑郁症。

[0088] 在一个方面,提供了选择治疗剂(例如神经活性类固醇)来治疗经神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)治疗的人类受试者的抑郁症或焦虑症的方法,其包含以下步骤:a)接收与神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)在减轻受试者的抑郁症或焦虑症(例如抑郁症或焦虑症的症状)方面的治疗效果相关的信息;以及b)如果该信息指示与接受神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)前的受试者相比,该受试者的抑郁症或焦虑症(例如抑郁症或焦虑症的症状)减轻,则选择该治疗剂(例如神经活性类固醇)。在一些

实施方案中,抑郁症是严重抑郁障碍。在一些实施方案中,抑郁症是产后抑郁症。

[0089] 在一个方面,提供了评估(例如诊断、预后及确定疗程)患有抑郁症或焦虑症的受试者的方法,其包含以下步骤:a)接收与神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)在减轻神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)治疗的受试者的抑郁症或焦虑症(例如抑郁症或焦虑症的症状)方面的治疗效果相关的信息;以及b)确定与接受神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮)前的受试者相比,该受试者的抑郁症或焦虑症(例如抑郁症或焦虑症的症状)是否减轻,由此评估该受试者。在一些实施方案中,例如在给药神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮)后约1天、2天、3天、4天、5天或6天;约1周、2周或3周;约1个月、2个月或3个月时接收信息。在一些实施方案中,受试者已在接收信息前不到约3个月(例如不到约2个月或1个月;3周、2周或1周;6天、5天、4天、3天、2天或1天)被给药神经活性类固醇。在一些实施方案中,案中,受试者已经由静脉内输注被给药神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮)。在一些实施方案中,治疗剂是经由口服给药来给药。在一些实施方案中,治疗剂是以固体组合物(例如固体剂型)来给药。

[0090] 在一个方面,提供了评估(例如诊断、预后或确定疗程)患有抑郁症或焦虑症的受试者的方法,其包含以下步骤:a)向该受试者给药治疗剂(例如神经活性类固醇或化合物9);以及b)接收与神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)在减轻神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮或化合物9)治疗的受试者的抑郁症或焦虑症(例如抑郁症或焦虑症的症状)方面的治疗效果相关的信息,由此评估该受试者。在一些实施方案中,信息是经由使受试者或受试者的样本成像来获取。在一些实施方案中,信息是经由fMRI来获取。在一些实施方案中,信息是经由SPECT来获取。

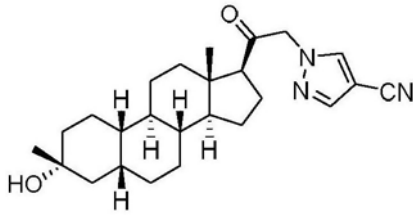
[0091] 在一个方面,提供了治疗患有神经内分泌疾病(或神经内分泌功能障碍)的受试者的方法,其包含:向该受试者静脉内给药治疗有效量的神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮),其中给药是经由连续静脉内输注或间歇静脉内输注来进行。在一些实施方案中,血浆中异孕烷醇酮的浓度大于正常受试者中的浓度。在一些实施方案中,血浆中异孕烷醇酮的浓度为血浆中10nM或更小。

[0092] 在一个方面,提供了治疗神经内分泌疾病(或神经内分泌功能障碍)的症状的方法,其包含:向该受试者静脉内给药治疗有效量的神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮),其中给药是经由连续静脉内输注来进行。在一些实施方案中,症状以不同于在尚未接受治疗的受试者中所观察到的量级或速率而减轻。

[0093] 在一个方面,提供了增加受试者(例如与具有正常异孕烷醇酮含量的受试者相比具有低异孕烷醇酮含量的受试者)中的异孕烷醇酮含量的方法,其包含:向该受试者静脉内给药治疗有效量的神经活性类固醇(例如异孕烷醇酮),其中给药是经由连续静脉内输注或间歇输注来进行。

[0094] 在一方面中,本发明提供了治疗本发明所述疾病或障碍的方法,其包含向受试者给药治疗有效量的化合物9

[0095]



(化合物 9)

[0096] 或其药学上可接受的盐或同位素体。

[0097] 在一个方面,提供了治疗或预防本发明所述障碍的方法,其包含向有需要的受试者口服给药总日剂量为约10mg至约100mg的化合物9或其药学上可接受的盐或同位素体或其药物组合物。

[0098] 在一些实施方案中,化合物9或其药学上可接受的盐或同位素体或其药物组合物是以慢性方式给药。在一些实施方案中,化合物9或其药学上可接受的盐或同位素体或其药物组合物是以急性方式给药。

[0099] 在一些实施方案中,疾病或障碍是GABA相关疾病或障碍。在一些实施方案中,GABA受体经调节(例如经由使用脑电图(EEG)评估脑中的电活动所确定)。在一些实施方案中,GABA受体经调节(例如经由β-频带EEG评估脑中的电活动所确定)。

[0100] 在一些实施方案中,向受试者给药约10mg至约80mg(例如约10mg至约60mg)的化合物。在一些实施方案中,向受试者给药约10mg至约50mg(例如约35mg)的化合物。在一些实施方案中,向受试者给药小于约100mg、小于约80mg、小于约60mg、小于约50、小于约40、小于约20mg。

[0101] 在一些实施方案中,至少每天一次向受试者给药。在一些实施方案中,每天向受试者给药一次。

[0102] 在一些实施方案中,向受试者给药达至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天。在一些实施方案中,向受试者给药达1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天。

[0103] 在一些实施方案中,受试者持续1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时、24小时未进食。在一些实施方案中,受试者已在给药1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时、24小时内进食。

[0104] 在一些实施方案中,向受试者给药药物组合物。在一些实施方案中,向受试者给药溶液制剂。在一些实施方案中,向受试者给药悬浮液制剂。在一些实施方案中,向受试者给药固体剂量制剂。

[0105] 在一些实施方案中,组合物包含环糊精(例如磺烷基醚β-环糊精(SAEBCD)或羟丙基β-环糊精(HPBCD))。

[0106] 在一些实施方案中,障碍是癫痫发作或癫痫障碍(例如孤儿癫痫(例如Dravet综合征、Lennox-Gastaut综合征、结节性硬化病、Rett综合征、PCDH19癫痫)、与神经障碍相关的癫痫发作)。

[0107] 在一些实施方案中,障碍是抑郁症(例如产后抑郁症)。在一些实施方案中,受试者未经历不良影响(例如本发明所述的严重不良事件或重度不良事件)。在一些实施方案中,受试者在给药后1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时或更长时间未经历给药前卧位血压(例如收缩压、舒张压)增加。在一些实施方案中,受试者在给药后1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时或更长时间未经历心率增加。在一些实施方案中,受试者经历镇静

(例如轻度、短暂性及与日峰值暴露相关)。在一些实施方案中,受试者未经历镇静(例如根据结构评级量表(例如MOAA/S)所定义,中度至深度镇静的评级与安慰剂相当(例如MOAA/S小于3,MOAA/S小于2))。在一些实施方案中,受试者相对于参照标准并未被镇静。在一些实施方案中,参照标准是相对于被给药安慰剂的受试者的镇静量。在一些实施方案中,受试者未经历镇静,如经由MOAA/S所计量的3或更小的评分所计量(例如经由MOAA/S所计量的2或更小的评分所计量(例如根据结构评级量表(例如MOAA/S)所定义,中度至深度镇静的评级与安慰剂相当(例如MOAA/S为3或更小,MOAA/S为2或更小)))。在一些实施方案中,受试者未经历镇静,例如经由SSS所计量的5或更高的评分所计量。在一些实施方案中,受试者未经历认知影响,例如经由测试精神运动功能、注意力、视觉学习或执行功能所计量。

[0108] 在一些实施方案中,该方法进一步包含给药额外的治疗剂。

[0109] 在一个方面,提供了治疗人类受试者的方法,该方法包含:鉴别具有患有抑郁症(例如产后抑郁症)或焦虑症风险的受试者;以及向该受试者给药(例如口服、静脉内)治疗有效量的化合物9。

[0110] 在一些实施方案中,治疗剂是在分娩婴儿3天、2天、1天、24小时内(例如在12小时内、在6小时内、在3小时内、在2小时内、在1小时内、在30分钟内)给药至受试者。在一些实施方案中,化合物9或包含化合物9的组合物是口服给药。

[0111] 在一些实施方案中,受试者通过筛选方法(例如爱丁堡产后抑郁症量表(EPDS),例如EPDS上的评分为10或更大、EPDS上的评分为13或更大)鉴别为具有风险。在一些实施方案中,受试者已生育(例如受试者已在3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、8小时、6小时、4小时、3小时、2小时、1小时;60分钟、45分钟、30分钟、15分钟、10分钟、5分钟内生育)。在一些实施方案中,受试者临近预产期。在一些实施方案中,受试者的预产期在9个月、8个月、7个月、6个月、5个月、4个月、3个月、2个月、1个月;4周、3周、2周、1周;7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天内。在一些实施方案中,受试者具有特质、特征或暴露(其增加患有如本发明所述障碍(例如神经活性类固醇缺乏)的可能性)。在一些实施方案中,受试者具有妊娠剧吐(例如严重形式的孕妇晨吐,例如妨碍充分摄取食物及流体)。在一些实施方案中,受试者患有妊娠并发症(例如紧急剖腹产、先兆子痫、妊娠期间住院、关于胎儿窘迫及入院对婴儿进行特殊护理(NICU)的问题、婴儿处于NICU中)。在一些实施方案中,受试者在妊娠、生产或哺育早期的前后具有痛苦或有压力的情感经历(例如受试者因不孕而经治疗,具有先前流产或其他妊娠失败、多胎分娩、特殊需要、无故哭闹或难养育型的婴儿,具有喂养困难)。在一些实施方案中,受试者具有家庭暴力、性虐待或其他虐待(例如在儿童或成年时被虐待)史。在一些实施方案中,受试者具有创伤性童年(例如失去父母、与父母关系不睦)。在一些实施方案中,受试者具有压力(例如失去亲密的人、失业、经济困难、离婚、关系紧张、搬家)。在一些实施方案中,受试者缺少社交支持。在一些实施方案中,受试者具有完美主义或控制型人格。在一些实施方案中,治疗剂是选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)。

[0112] 在一个方面,提供了治疗患有严重抑郁障碍(例如产后抑郁症)或焦虑症的人类受试者的方法,该方法包含向该受试者给药(例如口服、静脉内)治疗有效量的化合物9。

[0113] 在一个方面,提供了治疗患有抑郁症(例如产后抑郁症)或焦虑症的人类受试者的方法,该方法包含向该受试者给药(例如口服、静脉内)治疗有效量的化合物9。

[0114] 在一些实施方案中,抑郁症是临床抑郁症(例如严重抑郁症)、分娩后或产后抑郁

症、非典型抑郁症、抑郁型抑郁症、精神病性重度抑郁症 (PMD)、紧张性抑郁症、季节性情感障碍 (SAD)、精神抑郁症、双重抑郁症、抑郁性人格障碍 (DPD)、复发性短暂抑郁症 (RBD)、轻度抑郁障碍、双相型障碍或躁郁症、创伤后精神紧张性障碍、由慢性医学病症引起的抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、自杀倾向、自杀意念或自杀行为。在一些实施方案中,抑郁症是严重抑郁症。在一些实施方案中,抑郁症是产后抑郁症。在一些实施方案中,抑郁症是严重抑郁障碍。

[0115] 在一些实施方案中,该方法提供对抑郁症的急性治疗(例如在72小时、48小时、24小时、12小时或更短时间内)。在一些实施方案中,该方法提供维持治疗或预防性治疗。在一些实施方案中,该方法提供对抑郁症或焦虑症的急性治疗(例如在不到1周内(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小时内)提供症状缓解)。在一些实施方案中,该方法提供快速起效(例如快速减轻抑郁症或焦虑症的症状;快速有效地减轻抑郁症或焦虑症的症状,例如受试者在1周内(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小时内)经历本发明所述抑郁症或焦虑症症状的缓解)。在一些实施方案中,治疗效果是持续的(例如可有效地治疗抑郁症或焦虑症的症状且效力维持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、2年或更长时间)。在一些实施方案中,效力在化合物9的单一疗程(例如单一剂量、多个剂量或治疗周期)后得以维持。

[0116] 在一些实施方案中,治疗效果不会引起不良事件(例如不会引起重度或中度不良事件,例如在治疗期间或在治疗后3天、7天、10天、20天、30天、60天、90天、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间)。

[0117] 在一些实施方案中,受试者的至少一种症状在所述给药的3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内显著减轻。在一些实施方案中,受试者的至少一种症状显著减轻1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天;1周、2周、3周、4周;1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。

[0118] 在一些实施方案中,将化合物9给药于妊娠受试者。在一些实施方案中,受试者是妊娠受试者。在一些实施方案中,在妊娠受试者的妊娠晚期将化合物9给药于该受试者。

[0119] 在一些实施方案中,化合物9是在分娩婴儿3天、2天、1天、24小时内(例如在12小时内、在6小时内、在3小时内、在2小时内、在1小时内、在30分钟内)给药于受试者。

[0120] 在一些实施方案中,受试者通过筛选方法(例如爱丁堡产后抑郁症量表 (EPDS),例如EPDS上的评分为10或更大、EPDS上的评分为13或更大)被鉴别为具有风险。在一些实施方案中,受试者已生育(例如受试者已在3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、8小时、6小时、4小时、3小时、2小时、1小时;60分钟、45分钟、30分钟、15分钟、10分钟、5分钟内生育)。在一些实施方案中,受试者临近预产期。在一些实施方案中,受试者的预产期在9个月、8个月、7个月、6个月、5个月、4个月、3个月、2个月、1个月;4周、3周、2周、1周;7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天内。在一些实施方案中,受试者具有特质、特征或暴露(其增加患有如本发明所述障碍(例如神经活性类固醇缺乏)的可能性)。在一些实施方案中,受试者具有妊娠剧吐(例如严重形式的孕妇晨吐,例如妨碍充分摄取食物及流体)。在一些实施方案中,受试者患有妊娠并发症(例如紧急剖腹产、先兆子痫、妊娠期间住院、关于胎儿窘迫及入院对婴儿进行特殊护理 (NICU) 的问题、婴儿处于NICU中)。在一些实施方案中,受试者在妊娠、生产或

哺育早期的前后具有痛苦或有压力的情感经历(例如受试者因不孕而经治疗,具有先前流产或其他妊娠失败、多胎分娩、特殊需要、无故哭闹或难养育型的婴儿,具有喂养困难)。在一些实施方案中,受试者具有家庭暴力、性虐待或其他虐待(例如在儿童或成年时被虐待)史。在一些实施方案中,受试者具有创伤性童年(例如失去父母、与父母关系不睦)。在一些实施方案中,受试者具有压力(例如失去亲密的人、失业、经济困难、离婚、关系紧张、搬家)。在一些实施方案中,受试者缺少社交支持。在一些实施方案中,受试者具有完美主义或控制型人格。在一些实施方案中,受试者是女性。在一些实施方案中,女性并不哺乳。在一些实施方案中,受试者是成人。在一些实施方案中,受试者年龄为18至45岁。在一些实施方案中,受试者患有(例如已经诊断患有)产后抑郁症(例如重度产后抑郁症)。在一些实施方案中,受试者已在产后时段经历重度抑郁发作。在一些实施方案中,该时段开始于分娩婴儿后的最初4周内。

[0121] 定义

[0122] 化学定义

[0123] 下文更详细地阐述特定官能团及化学术语的定义。化学元素是根据元素周期表(CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面)来鉴别,且特定官能团通常是如其中所述来定义。另外,有机化学的一般原理以及特定官能部分及反应性阐述于以下文献中:Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith及March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons, Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0124] 本发明所述化合物可包含一个或多个不对称中心,且因此可以各种异构体形式(例如对映异构体和/或非对映异构体)存在。例如,本发明所述化合物可呈单个对映异构体、非对映异构体或几何异构体形式,或可呈立体异构体的混合物形式,包括外消旋混合物及富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可经由本领域技术人员已知的方法自混合物分离,包括手性高压液相色谱(HPLC)以及手性盐的形成及结晶;或可经由不对称合成来制备优选异构体。参见例如Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions (Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);以及Wilens,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel编辑,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明另外涵盖呈基本上不含其他异构体的单个异构体形式和替代地呈各种异构体的混合物形式的本发明所述化合物。

[0125] 如本发明所用,纯对映异构化合物基本上不含该化合物的其他对映异构体或立体异构体(即呈对映异构过量)。换句话说,化合物的“S”形式基本上不含化合物的“R”形式,且因此呈“R”形式的对映异构过量。术语“对映异构纯”或“纯对映异构体”表示化合物包含大于75重量%、大于80重量%、大于85重量%、大于90重量%、大于91重量%、大于92重量%、大于93重量%、大于94重量%、大于95重量%、大于96重量%、大于97重量%、大于98重量%、大于98.5重量%、大于99重量%、大于99.2重量%、大于99.5重量%、大于99.6重量%、大于99.7重量%、大于99.8重量%或大于99.9重量%的对映异构体。在一些实施方案

中,重量是基于化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0126] 在本发明所提供的组合物中,对映异构纯的化合物可与其他活性或无活性成分一起存在。例如,包含对映异构纯的R-化合物的药物组合物可包含例如约90%赋形剂及约10%对映异构纯的R-化合物。在一些实施方案中,该组合物中的对映异构纯的R-化合物可例如包含以化合物的总重量计至少约95重量%的R-化合物及至多约5重量%的S-化合物。例如,包含对映异构纯的S-化合物的药物组合物可包含例如约90%赋形剂及约10%对映异构纯的S-化合物。在一些实施方案中,该组合物中的对映异构纯的S-化合物可例如包含以化合物的总重量计至少约95重量%的S-化合物及至多约5重量%的R-化合物。在一些实施方案中,活性成分可与极少的赋形剂或载体一起配制,或无赋形剂或载体。

[0127] 本发明可使用的冠词“一”(a及an)是指该冠词的一个或多于一个(即至少一个)的语法对象。例如,“类似物”意指一种类似物或多于一种的类似物。

[0128] 如本发明所用术语“调节”是指抑制或增强GABA受体功能。“调节剂”(例如调节剂化合物)可为例如GABA受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂。

[0129] “药学上可接受的”意指已经联邦或州政府的管理机构或除美国外的国家的相应机构批准或可被批准的或列示于美国药典(U.S.Pharmacopoeia)或其他公认药典中,以用于动物,且更具体而言用于人类中。

[0130] “药学上可接受的盐”是指为药学上可接受且具有母体化合物的期望药理学活性的本发明化合物的盐。具体而言,该盐无毒性,可为无机或有机的酸加成盐及碱加成盐。具体地,所述盐包括:(1)酸加成盐,由无机酸形成,所述无机酸是例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸及磷酸等;或由有机酸形成,所述有机酸是例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸及粘康酸(muconic acid)等;或(2)当存在于母体化合物中的酸性质子经金属离子(例如,碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)替代时或与有机碱(例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺及N-甲基葡糖胺等)配位时形成的盐。盐进一步包括(仅举例)钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐、四烷基铵盐等;且当化合物含有碱性官能团时,为无毒的有机或无机酸的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。术语“药学上可接受的阳离子”是指酸性官能团的可接受的阳离子相对离子。所述阳离子例示为示为钠、钾、钙、镁、铵及四烷基铵阳离子等。参见例如Berge等人,J.Pharm.Sci.(1977)66(1):1-79。

[0131] “溶剂合物”是指通常经由溶剂分解反应与溶剂或水(也称为“水合物”)缔合的化合物形式。此物理缔合包括氢键。常用溶剂包括水、乙醇及乙酸等。本发明化合物可以例如结晶形式制备且可经溶剂合或水合。适宜溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物(例如水合物),且进一步包括化学计量溶剂合物及非化学计量溶剂合物二者。在一些情况下,例如当一种或多种溶剂分子被纳入结晶固体的晶格中时,溶剂合物能够分离。“溶剂合物”涵盖溶液相及可分离的溶剂合物二者。代表性溶剂合物包括水合物、乙醇合物及甲醇合物。

[0132] “立体异构体”:也应理解,具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序不同或其

原子的空间排列不同的化合物被称为“异构体”。原子的空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。彼此不为镜像的立体异构体称为“非对映异构体”，且彼此为不可重叠镜像的那些称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心(例如其与4个不同基团键合)时，可存在一对对映异构体。对映异构体的特征在于其不对称中心的绝对构型且是由Cahn及Prelog的R及S排序规则或由分子旋转偏振光平面的方式来描述，被称为右旋或左旋(即，分别称为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以单个对映异构体或其混合物形式存在。含有相同比例的对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0133] “互变异构体”是指为特定化合物结构的可互换形式且氢原子及电子的置换不同的化合物。因此，两种结构可通过 π 电子及原子(通常为H)运动达到平衡。例如，烯醇及酮是互变异构体，这是因其可经由用酸或碱处理快速地发生互变。互变异构现象的另一实例是苯基硝基甲烷的酸式及硝基形式，其同样是经由用酸或碱处理来形成。互变异构形式可与感兴趣化合物的最佳化学反应性及生物活性相关。

[0134] “别孕烯醇酮”是指5mg/mL异孕烷醇酮于经柠檬酸盐缓冲的250mg/mL磺丁基醚- β -环糊精(SBEC)中的无菌溶液，其经无菌注射用水稀释以使其等渗用于静脉内输注。

[0135] 预期被给药的“受试者”包括(但不限于)人类(即，任何年龄段的男性或女性，例如儿科受试者(例如婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如青年人、中年人或老年人))和/或非人类动物(例如哺乳动物，例如灵长类动物(例如食蟹猴、罗猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿类动物、猫和/或狗)。在一些实施方案中，受试者是人类。在一些实施方案中，受试者是非人类动物。术语“人类”、“患者”及“受试者”在本发明中可互换使用。

[0136] 疾病、障碍及病症在本发明中可互换使用。

[0137] 如本发明所用且除非另外指定，否则术语“治疗(treat、treating及treatment)”涵盖在受试者患有指定疾病、障碍或病症时进行的减轻疾病、障碍或病症的严重程度、或推迟或减缓疾病、障碍或病症的进展的行为(“治疗性治疗”)，且也涵盖在受试者开始患有指定疾病、障碍或病症之前进行的行为(“预防性治疗”)。

[0138] 如本发明所用且除非另外指定，否则“治疗周期”包含给药神经活性类固醇的第一剂量、给药神经活性类固醇的第二剂量及给药神经活性类固醇的第三剂量，所述神经活性类固醇剂量足以治疗该受试者。

[0139] 一般而言，化合物的“有效量”是指足以引发期望生物反应，例如以治疗CNS相关障碍(例如本发明所述障碍(例如震颤(例如特发性震颤)；抑郁症(例如产后抑郁症)；或焦虑症))的量。如经由本领域技术人员应了解，本发明化合物的有效量可取决于诸如以下因素而变化：期望的生物终点、化合物的药代动力学、所治疗的疾病、给药模式以及受试者的年龄、体重、健康状况及病症。有效量涵盖治疗性及预防性的治疗。

[0140] 如本发明所用且除非另外指定，否则化合物的“治疗有效量”是足以在疾病、障碍或病症的治疗中提供治疗益处，或延迟或最小化一个或多个与疾病、障碍或病症相关的症状的量。化合物的治疗有效量意指单独或与其他疗法组合的治疗剂在疾病、障碍或病症的治疗中提供治疗益处的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善整体疗法、减轻或避免疾病或病症的症状或病因，或增强另一治疗剂的治疗效力的量。

[0141] 如本发明所用且除非另外指定，否则化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、障碍或病症，或预防一个或多个与疾病、障碍或病症相关的症状，或预防其复发的量。化合物

的预防有效量意指单独或与其他药剂组合的治疗剂在疾病、障碍或病症的预防中提供预防性益处的量。术语“预防有效量”可涵盖改善总体预防或增强另一预防剂的预防效力的量。

附图说明

[0142] 图1描绘了化合物9和地西洋对脑中的(A)突触外电活动或(B)突触电活动的示例性作用。

[0143] 图2描绘了化合物9和地西洋的示例性比较效果。(A)亚慢性给药7天后的PTZ阈值；和(B)耐药性SE模型。

[0144] 图3描绘了啮齿动物中的示例性临床前抗惊厥功效。

[0145] 图4描绘了化合物9的示例性PK/PD谱和脑暴露。(A)在大鼠中单次口服剂量后异孕烷醇酮和化合物9的暴露水平；(B)化合物9在大鼠血浆和脑中的暴露水平。

[0146] 图5显示了化合物9在单次递增剂量研究期间的示例性药代动力学。

[0147] 图6显示化合物9在多次递增剂量研究期间的示例性药代动力学。

[0148] 图7显示了研究的多剂量范围的示例性剂量线性。

[0149] 图8显示了单次递增剂量研究的示例性MOAA/S平均分数。

[0150] 图9显示了多次递增剂量研究的示例性MOAA/S平均分数。

[0151] 图10显示了在患有严重PPD的21名医院住院女性中的别孕烯醇酮的示例性双盲、随机、安慰剂对照的2期注册研究的概要。

[0152] 图11A显示了在患有严重PPD的21名医院住院女性中别孕烯醇酮或安慰剂随时间推移对平均HAM-D总分的影响,所述女性参与了别孕烯醇酮的示例性的双盲、随机、安慰剂对照的2期注册研究。

[0153] 图11B显示了在患有严重PPD的21名医院住院女性中别孕烯醇酮或安慰剂随时间推移对平均MADRS总分的影响,所述女性参与了别孕烯醇酮的示例性的双盲、随机、安慰剂对照的2期注册研究。

[0154] 图12显示了在患有严重PPD的21名医院住院女性中随时间推移示例性HAM-D缓解率,所述女性参与了别孕烯醇酮的示例性的双盲、随机、安慰剂对照的2期注册研究。

具体实施方式

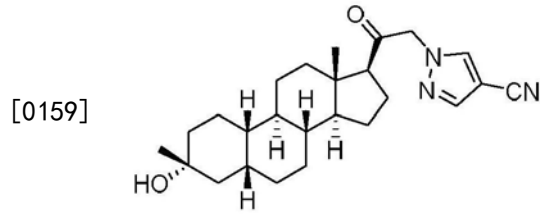
[0155] 使用及治疗方法

[0156] 如本发明所概述,本发明涉及可用作例如GABA调节剂的神经活性类固醇。在一些实施方案中,所述化合物将用作治疗剂来治疗本发明所述的障碍,例如震颤(例如特发性震颤);抑郁症(例如产后抑郁症、严重抑郁障碍);焦虑症,所述治疗包含向该受试者给药有效量的本发明化合物或其组合物。在一些实施方案中,化合物是经由静脉内给药来给药。在一些实施方案中,化合物是口服给药。

[0157] 在一些实施方案中,本发明所公开的化合物(例如本发明所述的神经活性类固醇,例如异孕烷醇酮或化合物9)可作为受试者的激素或类固醇替代疗法来进行给药。在实施方案中,本发明所述的受试者在用本发明所述化合物治疗之前已经历类固醇或激素水平的减少。例如,受试者通常在分娩婴儿后经历异孕烷醇酮减少。在实施方案中,神经活性类固醇是在分娩婴儿3天、2天、1天或24小时内(例如在12小时内、在6小时内、在3小时内、在2小时

内、在1小时内或在30分钟内)被给药至受试者。在实施方案中,受试者可在经历类固醇或激素水平减少后被给药本发明所述化合物(例如异孕烷醇酮)。在实施方案中,激素或类固醇水平减少了至少2倍(例如至少3倍、4倍、5倍、10倍或100倍)。

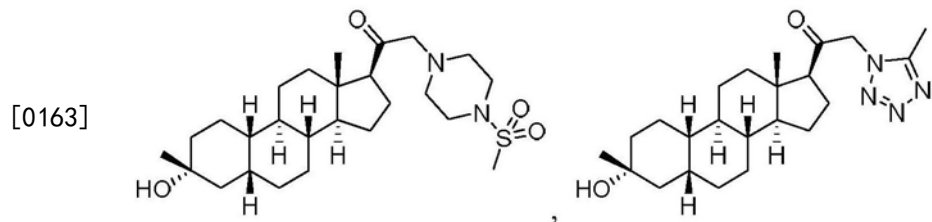
[0158] 本发明也提供了治疗或预防本发明所述障碍的方法,其包含向有需要的受试者口服给药总日剂量为约10mg至约100mg的化合物9,



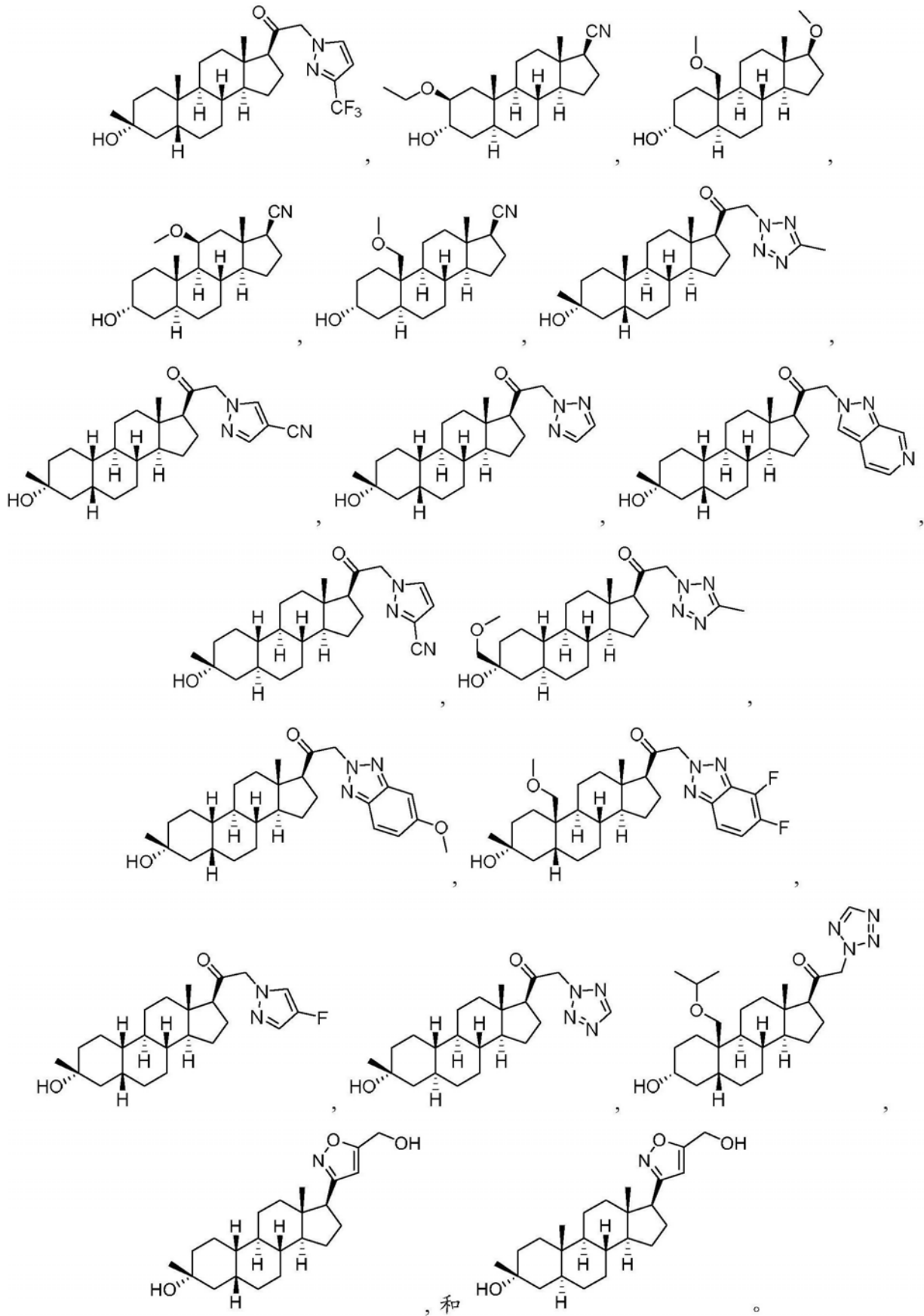
[0160] 或其药学上可接受的盐或同位素体或其药物组合物。

[0161] 如本发明所述,本发明化合物可调节GABA功能,且因此可用作神经活性类固醇来治疗及预防受试者的CNS相关病症。如本发明所用的调节是指抑制或增强GABA受体功能。因此,本发明所提供的化合物及药物组合物可用作治疗剂来预防和/或治疗哺乳动物(包括人类及非人类哺乳动物)的CNS病症。因此且如前文所述,本发明在其范围内包括、且扩展至所列举治疗方法以及用于所述方法的化合物及所述化合物在制备可用于所述方法的药物中的用途。

[0162] 示例性神经活性类固醇化合物包括:



[0164]



[0165] 与GABA调节相关的示例性CNS病症包括但不限于：睡眠障碍[例如失眠]、情绪障碍

[例如抑郁症(例如PND、严重抑郁障碍或围产期抑郁症)、心境恶劣障碍(例如轻度抑郁症)、双相型障碍(例如I型和/或II型)、焦虑症(例如广泛性焦虑症(GAD)、社交焦虑症)、压力、创伤后精神紧张性障碍(PTSD)、强迫性障碍(例如强迫症(OCD))]、精神分裂症谱系障碍[例如精神分裂症、精神分裂情感型障碍(schizoaffective disorder)]、惊厥性障碍[例如癫痫(例如癫痫持续状态(SE)、癫痫发作)、记忆和/或认知障碍[例如注意力障碍(例如注意力缺陷多动症(ADHD))、痴呆(例如阿尔茨海默型痴呆、路易斯特型痴呆、血管型痴呆(vascular type dementia)]、运动障碍[例如亨廷顿病(Huntington's disease)、帕金森病(Parkinson's disease)]、人格障碍[例如反社会人格障碍、强迫性人格障碍]、自闭谱系障碍(ASD)[例如自闭症、自闭症的单基因病因(例如突触病(synaptopathy),例如Rett综合征、脆性X染色体综合征、Angelman综合征(Angelman syndrome))]、疼痛[例如神经病性疼痛、损伤相关的疼痛综合征、急性疼痛、慢性疼痛]、创伤性脑损伤(TBI)、血管疾病[例如中风、缺血、血管畸形]、物质滥用障碍和/或戒断综合征[例如对鸦片剂、可卡因和/或酒精成瘾]及耳鸣。

[0166] 在另一方面中提供了本发明化合物及另一药理学活性剂的组合。本发明所提供的化合物可作为唯一活性剂给药或其可与其他药剂组合给药。组合给药可经由本领域技术人员已知的任何技术来进行,包括例如单独、依序、同时及交替给药。

[0167] 在另一方面中提供了治疗或预防易患或患有与脑兴奋性相关的病症的受试者的脑兴奋性的方法,其包含向该受试者给药有效量的本发明化合物。

[0168] 在另一方面中提供了治疗或预防受试者的震颤的方法,其包含向需要该治疗的受试者给药有效量的本发明化合物。在一些实施方案中,震颤是特发性震颤。

[0169] 在另一方面中提供了治疗或预防受试者的情绪障碍的方法,其包含向需要该治疗的受试者给药有效量的本发明化合物。在一些实施方案中,情绪障碍是抑郁症。在一些实施方案中,情绪障碍是产后抑郁症。在一些实施方案中,情绪障碍是严重抑郁障碍。

[0170] 在另一方面中提供了缓和或预防受试者的PMS、PND、严重抑郁障碍或围产期抑郁症的方法,其包含向需要该治疗的受试者给药有效量的本发明化合物。

[0171] 在另一方面中提供了治疗或预防受试者的压力或焦虑的方法,其包含向需要该治疗的受试者给药有效量的本发明化合物或其组合物。

[0172] 在另一方面中提供了缓和或预防受试者的失眠的方法,其包含向需要该治疗的受试者给药有效量的本发明化合物或其组合物。

[0173] 在另一方面中提供了诱导睡眠及实质上维持在正常睡眠中发现的REM睡眠等级的方法,其中并不引起实质反弹性失眠,该方法包含给药有效量的本发明化合物。

[0174] 在另一方面中提供了认知增强或治疗记忆障碍的方法,其是经由向受试者给药治疗有效量的本发明化合物来实施。在一些实施方案中,所述障碍是阿尔茨海默病。在一些实施方案中,所述障碍是Rett综合征。

[0175] 在另一方面中提供了治疗注意力障碍的方法,其是经由向受试者给药治疗有效量的本发明化合物来实施。在一些实施方案中,注意力障碍是ADHD。

[0176] 在一些实施方案中,治疗剂(例如神经活性类固醇或本发明所述化合物)是在分娩婴儿3天、2天、1天、24小时内(例如在12小时内、在6小时内、在3小时内、在2小时内、在1小时内、在30分钟内)被给药至受试者。

[0177] 在实施方案中,该方法包括对本发明所述障碍的急性治疗。例如,在实施方案中,本发明所述的方法在小于1周内(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小时内)提供对本发明所述症状的缓解。在实施方案中,受试者在被给药本发明所述化合物(例如异孕烷醇酮)后经历该化合物的快速起效。例如,在实施方案中,受试者在1周内(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小时内)经历本发明所述障碍的症状的缓解。

[0178] 在实施方案中,本发明所述的方法提供了用本发明所述化合物治疗后的持续效力。例如,在实施方案中,用本发明所述化合物治疗受试者,其中该治疗有效地治疗本发明所述障碍的症状且效力维持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月)。在实施方案中,效力在本发明所述化合物(例如异孕烷醇酮)的单一疗程后得以维持。如本发明所述的疗程是向受试者施用治疗方案,以向受试者提供对于障碍症状的效力。在实施方案中,疗程是单一剂量。在另一实施方案中,疗程包括本发明所述化合物的多个剂量。在另一实施方案中,疗程包括本发明所述化合物的治疗周期。

[0179] 在实施方案中,本发明所述的方法可包括具有多个剂量或治疗周期的疗程,例如其中第一剂量或治疗周期是肠胃外剂量(例如静脉内剂量),且第二剂量或治疗周期是口服剂量。在实施方案中,第一及第二剂量或治疗周期包括本发明所述的相同化合物。在另一实施方案中,第一剂量或治疗周期包括第一化合物(例如本发明所述的第一化合物,例如异孕烷醇酮),且第二剂量或治疗周期包括不同于第一化合物的第二化合物。

[0180] 在实施方案中,本发明所述的方法提供有效治疗且不引起重度不良事件。在实施方案中,本发明所述的方法提供有效治疗且不引起中度或重度不良事件。在实施方案中,本发明所述的方法提供有效治疗且不引起不良事件。

[0181] 在一些实施方案中,化合物是以慢性方式给药至受试者。在一些实施方案中,化合物被口服、皮下、肌内或静脉内给药至受试者。

[0182] 神经内分泌障碍及功能障碍

[0183] 本发明提供了可用于治疗神经内分泌障碍及功能障碍的方法。如本发明所用的“神经内分泌障碍”或“神经内分泌功能障碍”是指由与脑直接相关的身体激素产生的不平衡引起的各种病症。神经内分泌障碍涉及神经系统与内分泌系统之间的相互作用。由于下丘脑及脑下垂体是脑的两个调控激素产生的区域,对下丘脑或脑下垂体的损害(例如创伤性脑损伤)可影响激素的产生及脑的其他神经内分泌功能。在一些实施方案中,神经内分泌障碍或功能障碍与女性的健康障碍或病症(例如本发明所述的女性的健康障碍或病症)相关。在一些实施方案中,与女性的健康障碍或病症相关的神经内分泌障碍或功能障碍是多囊卵巢综合征。

[0184] 神经内分泌障碍的症状包括但不限于:行为、情绪及睡眠相关症状、与生殖功能相关的症状及躯体症状;包括但不限于:疲劳、记忆力较差、焦虑、抑郁症、增重或减重、情绪不稳、缺乏专注力、注意力难以集中、脂肪损失、不孕、无月经、肌肉质量损失、腹部体脂增加、低血压、心率下降、脱发、贫血、便秘、寒冷耐受不良及皮肤干燥。

[0185] 神经退化疾病及障碍

[0186] 本发明所述的方法可用于治疗神经退化疾病及障碍。术语“神经退化疾病”包括与神经元的结构或功能的进行性损失或神经元死亡相关的疾病及障碍。神经退化疾病及障碍

包括(但不限于)阿尔茨海默病(包括轻度、中度或重度认知损害的相关症状);肌萎缩侧索硬化症(ALS);缺氧及缺血性损伤;共济失调及惊厥(包括治疗及预防以及由精神分裂情感型障碍或由用于治疗精神分裂症的药物引起的癫痫发作);良性健忘;脑水肿;小脑共济失调,包括McLeod神经性棘红细胞增多综合征(MLS);闭合性头部外伤;昏迷;挫伤性损伤(例如脊髓损伤及头部损伤);痴呆,包括多发性梗塞痴呆及老年痴呆;意识障碍;唐氏综合征(Down syndrome);药物诱发或药剂诱发的帕金森综合征(Parkinsonism,例如精神安定剂诱发的急性静坐不能、急性张力失常、帕金森综合征或迟发性运动障碍、精神安定剂恶性综合征或药剂诱发的姿势性震颤);癫痫;脆性X染色体综合征;吉累斯·德拉图综合征(Gilles de la Tourette's syndrome);头部创伤;听觉损伤及损失;亨廷顿病;伦诺克斯综合征(Lennox syndrome);左旋多巴诱发的运动障碍;智力迟钝;运动障碍,包括运动不能及运动不能性(僵硬)综合征(包括基底神经节钙化、皮质基底节变性、多系统萎缩、帕金森-ALS痴呆综合征、帕金森病、脑炎后帕金森综合征及进行性核上性麻痹);肌肉痉挛及与肌肉痉挛状态或虚弱相关的障碍,包括舞蹈症(例如良性遗传性舞蹈症、药物诱发的舞蹈症、偏身颤搐、亨廷顿病、神经棘红细胞增多症、西登哈姆舞蹈病(Sydenham's chorea)及症状性舞蹈症)、运动障碍(包括抽搐,例如复杂性抽搐、单纯性抽搐及症状性抽搐)、肌阵挛(包括全身性肌阵挛及局灶性肌阵挛(focal cyoclonus))、震颤(例如静止性震颤、姿势性震颤及意向性震颤)及张力失常(包括轴性张力失常、张力失常性指痉挛、偏瘫性张力失常、阵发性张力失常及局灶性张力失常(例如睑痉挛)、口下颌肌张力失常及痉挛性发音困难及斜颈);神经元损害,包括眼睛的眼部损害、视网膜病变或黄斑变性;发生在大脑中风、血栓栓塞性中风、出血性中风、大脑缺血、脑血管痉挛、低血糖症、健忘症、缺氧症(hypoxia)、无氧症(anoxia)、围产期窒息及心跳停止后的神经毒性损伤;帕金森病;癫痫发作;癫痫持续状态;中风;耳鸣;管硬化(tubular sclerosis)、及病毒感染诱发的神经变性(例如由获得性免疫缺陷综合征(AIDS)及脑病引起)。神经变性疾病也包括但不限于:发生在大脑中风、血栓栓塞性中风、出血性中风、大脑缺血、脑血管痉挛、低血糖症、健忘症、缺氧症、无氧症、围产期窒息及心跳停止后的神经毒性损伤。治疗或预防神经变性疾病的方法也包括治疗或预防神经变性障碍所特有的神经元功能损失。

[0187] 癫痫

[0188] 本发明所述化合物(例如化合物9的化合物)或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物可用于本发明所述的方法中,例如用于治疗本发明所述的障碍,例如癫痫、癫痫持续状态或癫痫发作,例如W02013/112605及W0/2014/031792中所述,其全文皆以引用方式并入本发明中。

[0189] 癫痫是特征在于随时间重复癫痫发作的脑障碍。癫痫的类型可包括(但不限于)全身性癫痫(例如儿童癫痫小发作、青少年肌阵挛性癫痫(juvenile nyoclonic epilepsy)、觉醒时伴有癫痫大发作的癫痫、West综合征(West syndrome)、Lennox-Gastaut综合征)、局限性癫痫(例如颞叶癫痫、额叶癫痫、儿童良性局灶性癫痫)。

[0190] 癫痫持续状态(SE)

[0191] 癫痫持续状态(SE)可包括例如惊厥性癫痫持续状态,例如早期癫痫持续状态、已确立的癫痫持续状态、顽固性癫痫持续状态、超顽固性癫痫持续状态;非惊厥性癫痫持续状态,例如全身性癫痫持续状态、复杂性局部癫痫持续状态;全身性周期性癫痫样放电

(generalized periodic epileptiform discharges);以及周期性单侧性癫痫样放电(periodic lateralized epileptiform discharges)。惊厥性癫痫持续状态的特征在于存在惊厥性癫痫持续状态癫痫发作,且可包括早期癫痫持续状态、已确立的癫痫持续状态、顽固性癫痫持续状态、超顽固性癫痫持续状态。早期癫痫持续状态是用第一线疗法来治疗。已确立的癫痫持续状态的特征在于尽管经第一线疗法治疗但仍存续的癫痫持续状态癫痫发作,且给药第二线疗法。顽固性癫痫持续状态的特征在于尽管经第一线及第二线疗法治疗但仍存续的癫痫持续状态癫痫发作,且通常给药全身麻醉剂。超顽固性癫痫持续状态的特征在于尽管经第一线疗法、第二线疗法及全身麻醉剂治疗24小时或更长时间但仍存续的癫痫持续状态癫痫发作。

[0192] 非惊厥性癫痫持续状态可包括例如局灶性非惊厥性癫痫持续状态,例如复杂性局部非惊厥性癫痫持续状态、单纯局部非惊厥性癫痫持续状态、微小非惊厥性癫痫持续状态;全身性非惊厥性癫痫持续状态,例如迟发型失神性非惊厥性癫痫持续状态(late onset absence non-convulsive status epilepticus)、非典型失神性非惊厥性癫痫持续状态(atypical absence non-convulsive status epilepticus)或典型失神性非惊厥性癫痫持续状态(typical absence non-convulsive status epilepticus)。

[0193] 本发明所述化合物(例如化合物9的化合物)或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物也可在癫痫发作之前作为预防药给药至患有CNS障碍的受试者,该CNS障碍例如是创伤性脑损伤;癫痫持续状态,例如惊厥性癫痫持续状态,例如早期癫痫持续状态、已确立的癫痫持续状态、顽固性癫痫持续状态、超顽固性癫痫持续状态;非惊厥性癫痫持续状态,例如全身性癫痫持续状态、复杂性局部癫痫持续状态;全身性周期性癫痫样放电;以及周期性单侧性癫痫样放电。

[0194] 癫痫发作

[0195] 癫痫发作是在脑中的异常电活动发作后发生的行为的体检发现或变化。术语“癫痫发作”通常可与“惊厥”互换使用。当人的身体快速且不受控地抖动时为惊厥。在惊厥期间,人的肌肉重复收缩及放松。

[0196] 基于行为及脑活动的类型,癫痫发作分为两大类:全身性及局部性(也称为局限性或局灶性)。癫痫发作类型的分类有助于医生诊断患者是否患有癫痫。

[0197] 全身性癫痫发作是由遍及整个脑的电脉冲产生,而局部癫痫发作是(至少最初)由脑的相对较小部分的电脉冲产生。脑的产生癫痫发作的部分有时称为病灶。

[0198] 存在6种类型的全身性癫痫发作。最常见且引人注目的,且因此最熟知者是全身性惊厥,也称为癫痫大发作。在此类型的癫痫发作中,患者丧失意识且通常虚脱。意识丧失之后是全身性身体僵化(称为癫痫发作的“强直”期)达30至60秒,随后剧烈摇动(“阵挛”期)30至60秒,此后患者进入深度睡眠(“后发作”或癫痫发作后期)。在癫痫大发作期间,可发生损伤及意外,例如啮舌及尿失禁。

[0199] 失神性癫痫发作引起短暂意识丧失(仅几秒)及极少或无症状。患者、最经常儿童通常中断活动且发愣。所述癫痫发作突然开始及结束且可一天发生若干次。患者通常不会意识到其正患癫痫发作,只是其可意识到“失去时间”。

[0200] 肌阵挛发作是由通常身体两侧的偶发性抖动组成。患者有时将抖动阐述为短暂电击。当剧烈时,所述癫痫发作可引起跛行步态或非自愿掷物。

[0201] 阵挛性癫痫发作是同时涉及身体两侧的反节律性抖动。

[0202] 强直性癫痫发作的特征在于肌肉僵化。

[0203] 失张性癫痫发作是由具体而言臂及腿的肌肉张力的突然及全面丧失组成,其通常引起跌倒。

[0204] 本发明所述的癫痫发作可包括癫痫性癫痫发作;急性反复性癫痫发作;丛集性癫痫发作;持续性癫痫发作;无间断癫痫发作;延迟型癫痫发作;复发性癫痫发作;癫痫持续状态癫痫发作,例如顽固性惊厥性癫痫持续状态、非惊厥性癫痫持续状态癫痫发作;顽固性癫痫发作;肌阵挛发作;强直性癫痫发作;强直阵挛性癫痫发作;单纯局部癫痫发作;复杂性局部癫痫发作;继发全身性癫痫发作;非典型失神性癫痫发作;失神性癫痫发作;失张性癫痫发作;良性罗兰(Rolandic)癫痫发作;热性癫痫发作;情绪性癫痫发作;局灶性癫痫发作;发笑性癫痫发作;全身发作性癫痫发作;婴儿痉挛;杰克逊发作(Jacksonian seizure);大量双侧肌阵挛癫痫发作;多局灶性癫痫发作;新生儿发作型癫痫发作;夜间癫痫发作;枕叶癫痫发作;创伤后癫痫发作;微小癫痫发作;希尔凡癫痫发作(Sylvan seizure);视觉反射性癫痫发作(visual reflex seizures);或戒断癫痫发作(withdrawal seizures)。在一些实施方案中,癫痫发作是与Dravet综合征、Lennox-Gastaut综合征、复合性结节性硬化病、Rett综合征或PCDH19女性小儿癫痫相关的全身性癫痫发作。

[0205] 运动障碍

[0206] 本发明也阐述用于治疗运动障碍的方法。如本发明所用的“运动障碍”是指各种与多发性运动障碍及相关肌肉控制异常相关的疾病及障碍。示例性运动障碍包括(但不限于)帕金森病及帕金森症(具体定义为运动徐缓)、张力失常、舞蹈症及亨廷顿病、共济失调、震颤(例如特发性震颤)、肌阵挛及惊吓、抽搐及Tourette综合征、不宁腿综合征、僵体综合征及步态障碍。

[0207] 震颤

[0208] 所述本发明所述的方法可用于治疗震颤,例如小脑震颤或意向性震颤、张力失常性震颤、特发性震颤、直立性震颤、帕金森病震颤(parkinsonian tremor)、生理性震颤、心理性震颤(psychogenic tremor)或红核性震颤。震颤包括遗传性、变性及特发性障碍,分别例如肝豆状核变性(Wilson's disease)、帕金森病及特发性震颤;代谢疾病(例如甲状腺-副甲状腺疾病、肝病及低血糖症);外周神经病变(与夏马杜三氏(Charcot-Marie-Tooth)病、罗-雷二氏(Roussy-Levy)病、糖尿病、复杂性区域疼痛综合征相关);毒素(尼古丁、汞、铅、CO、锰、砷、甲苯);药物诱发的障碍(发作性睡眠药、三环抗抑郁剂、锂、可卡因、酒精、肾上腺素、支气管扩张剂、茶碱、咖啡因、类固醇、丙戊酸盐、胺碘达隆(amiodarone)、甲状腺激素、长春新碱(vincristine));以及心理性障碍。临床震颤可分类成生理震颤、增强性生理震颤、特发性震颤综合征(包括经典特发性震颤、原发性直立性震颤及任务及位置特异性震颤)、张力失常性震颤、帕金森病震颤、小脑震颤、霍姆斯震颤(Holmes' tremor,即红核性震颤)、腭震颤、神经病性震颤、毒性或药物诱发的震颤及心理性震颤。

[0209] 震颤是可涉及一个或多个身体部分(例如手、臂、眼睛、面部、头部、声带、躯干、腿)的颤动或颤搐的不随意、时常节律性肌肉收缩及放松。

[0210] 小脑震颤或意向性震颤是在目的性运动后发生的缓慢、宽广的四肢震颤。小脑震颤是由源自例如肿瘤、中风、疾病(例如多发性硬化、遗传性变性障碍)的小脑中的病灶或损

害引起。

[0211] 张力失常性震颤发生在受张力失常侵袭的受试者中,张力失常是持续不随意肌肉收缩引起扭转及反复性动作和/或疼痛及异常的姿势或位置的运动障碍。张力失常性震颤可侵袭身体的任一肌肉。张力失常性震颤会不规则地发生且通常可经由全体来减轻。

[0212] 特发性震颤或良性特发性震颤是震颤的最常见类型。特发性震颤中的一些可为轻度及非进行性的,且可为缓慢进行性的,在身体的一侧开始但在3年内侵袭两侧。手最通常受侵袭,但也可涉及头部、声音、舌、腿及躯干。震颤频率可随人的年龄而减小,但严重程度可增加。高度激动的情绪、压力、发热、身体耗竭或低血糖可触发震颤和/或增加其严重程度。症状通常随时间演化且可在发作后可见并存续。

[0213] 直立性震颤的特征在于站立后立即发生的腿及躯干的快速(例如大于12Hz)节律性肌肉收缩。在大腿及腿中感觉到痉挛且患者在要求在一地点站立时可不受控地抖动。直立性震颤可发生在患有特发性震颤的患者中。

[0214] 帕金森病震颤是由脑内控制运动的结构损害引起。帕金森病震颤通常为帕金森病的前体且通常视为手的“滚丸”动作,其也可侵袭下巴、唇、腿及躯干。帕金森病震颤的发作通常在60岁后开始。运动在一肢或身体一侧开始且可进展至包括另一侧。

[0215] 生理性震颤可发生在正常受试者中且不具临床显著性。其可见于所有随意肌群中。生理性震颤可由一些药物、酒精戒断或医学病症(包括过度活动性甲状腺及低血糖症)引起。震颤通常具有约10Hz的频率。

[0216] 心理性震颤或癔病性震颤可发生在休息时或姿势性或动力学运动期间。患有心理性震颤的患者可患有转化症或另一精神疾病。

[0217] 红核性震颤的特征在于粗大缓慢震颤,其可在休息时、在某姿势下及故意地出现。震颤与侵袭中脑经典不寻常中风的红核的病症相关。

[0218] 帕金森病侵袭脑中产生多巴胺的神经细胞。症状包括肌肉僵硬、震颤及言语及步态改变。帕金森症的特征在于震颤、运动徐缓、僵硬及姿势不稳定。帕金森症共有帕金森病中所发现的症状,但是为症状复合体而非进行性神经变性疾病。

[0219] 张力失常是特征在于引起异常、通常反复性运动或姿势的持续或间歇性肌肉收缩的运动障碍。张力失常性运动可为模式化、扭转的,且可为震颤的。张力失常通常由随意动作起始或加剧且与溢流型肌肉活化相关。

[0220] 舞蹈症是通常侵袭肩、臀及面部的特征在于急剧不随意运动的神经障碍。亨廷顿病是使脑中的神经细胞日渐衰弱的遗传性疾病。症状包括不受控运动、笨拙及平衡问题。亨廷顿病可妨碍行走、讲话及吞咽。

[0221] 共济失调是指身体运动的完全控制的损失,且可侵袭指、手、臂、腿、肉体、言语及眼睛运动。

[0222] 肌阵挛及惊吓是对突然及意外刺激的反应,其可为听觉的、触觉的、视觉的或前庭的。

[0223] 抽搐是通常发作突然、短暂、反复性、但非节律性的不随意运动,其通常模仿正常行为且通常发生在正常活动的背景外。抽搐可分类为动作抽搐或发音抽搐,动作抽搐与运动相关,而发音抽搐与声音相关。抽搐可表征为单纯性或复杂性。例如,单纯性动作抽搐仅涉及限于特定身体部分的几块肌肉。Tourette综合征是在儿童期发作的遗传性神经精神障

碍,其特征在于多类型动作抽搐及至少一种发音抽搐。

[0224] 不宁腿综合征是特征在于在休息时不可遏止地移动腿的神经感觉动作障碍。

[0225] 僵体综合征是特征在于不随意痛性痉挛及肌肉僵硬、通常涉及腰部及腿的进行性运动障碍。通常引起具有腰椎过凸的直腿步态。通常观察到EMG记录及椎旁轴性肌肉的连续动作单元活动的特征性异常。变体包括产生局灶性僵硬、通常侵袭远程腿及足的“僵肢综合征”。

[0226] 步态障碍是指行走方式或风格的异常,其源自神经肌肉、关节炎或其他身体变化。步态是根据负责异常移行的系统进行分类,且包括偏瘫性步态、双瘫性步态、神经病性步态、肌病步态、帕金森病步态、舞蹈病状步态、共济失调步态及感觉步态。

[0227] 情绪障碍

[0228] 本发明也提供用于治疗情绪障碍的方法,该情绪障碍是例如临床抑郁症、产后抑郁症或产后抑郁症、围产期抑郁症、非典型抑郁症、抑郁型抑郁症、精神病性重度抑郁症、紧张性抑郁症、季节性情感障碍、精神抑郁症、双重抑郁症、抑郁性人格障碍、复发性短暂抑郁症、轻度抑郁障碍、双相型障碍或躁郁症、由慢性医学病症引起的抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、自杀倾向、自杀意念或自杀行为。在一些实施方案中,本发明所述的方法向患有抑郁症(例如中度或严重抑郁症)的受试者提供治疗效果。在一些实施方案中,情绪障碍与本发明所述的疾病或障碍(例如神经内分泌疾病及障碍、神经变性疾病及障碍(例如癫痫)、运动障碍、震颤(例如帕金森病)、女性的健康障碍或病症)相关。

[0229] 临床抑郁症也称为重度抑郁症、严重抑郁障碍(MDD)、严重抑郁症、单相抑郁症、单相障碍及复发性抑郁症,且是指特征在于严重且持久的情绪低落且伴有低自尊及对平常喜欢的活动丧失兴趣或无法体会到快乐的心智障碍。一些患有临床抑郁症的个人具有难以睡眠、体重下降,且通常感觉到激动且易怒。临床抑郁症影响受试者的感觉、思想及行为且可导致多种情绪及身体问题。患有临床抑郁症的受试者可具有进行日常活动的苦恼且使受试者感觉到如同生无可恋一般。

[0230] 围产期抑郁症是指妊娠中的抑郁症。症状包括易怒、哭泣、感觉到不宁、难以睡眠、极度耗竭(情绪和/或身体)、食欲改变、聚焦困难、焦虑和/或担心增加、与婴儿和/或胎儿的分离感及对从前令人快乐的活动失去兴趣。

[0231] 产后抑郁症(PND)也称为产后抑郁症(PPD),且是指侵袭分娩后女性的临床抑郁症类型。症状可包括悲伤、疲劳、睡眠及饮食习惯改变、性欲减退、哭泣发作、焦虑及易怒。在一些实施方案中,PND是难治性抑郁症(例如本发明所述的难治性抑郁症)。在一些实施方案中,PND是顽固性抑郁症(例如本发明所述的顽固性抑郁症)。

[0232] 在一些实施方案中,患有PND的受试者也在妊娠期间经历抑郁症或抑郁症的症状。此抑郁症在本发明中称为围产期抑郁症。在实施方案中,经历围产期抑郁症的受试者具有增加的经历PND的风险。

[0233] 非典型抑郁症(AD)的特征在于情绪反应性(例如反常兴趣缺失)及积极性、显著加重或食欲增加。患有AD的患者也可因对所感知到的人际排斥过度敏感而具有过度睡眠或嗜睡症(睡眠过度)、肢沉重感及显著社交缺损。

[0234] 抑郁型抑郁症的特征在于在大多数或所有活动中失去快乐(兴趣缺失)、对令人快乐的刺激无反应、抑郁情绪比悲痛或损失更显著、过度体重损失或过度内疚。

[0235] 精神病性重度抑郁症 (PMD) 或精神病性抑郁症是指具体而言具有抑郁性质的重度抑郁发作,其中受试者经历诸如幻想及幻觉等精神病性症状。

[0236] 紧张性抑郁症是指涉及动作行为障碍及其他症状的重度抑郁症。受试者可变得缄默及木僵,且为不动的或展现无目的或奇特的运动。

[0237] 季节性情感障碍 (SAD) 是指一种类型的季节性抑郁症,其中受试者具有在秋季或冬季到来的季节性抑郁发作模式。

[0238] 精神抑郁症是指与单相抑郁症相关的病症,其中相同的身体及认知问题是明显的。其与重度抑郁症不同且往往持续较长时间(例如至少2年)。

[0239] 双重抑郁症是指持续至少2年且由重度抑郁症的各个时段间隔开的相当抑郁情绪(精神抑郁症)。

[0240] 抑郁性人格障碍 (DPD) 是指具有抑郁特征的人格障碍。

[0241] 复发性短暂抑郁症 (RBD) 是指受试者约每月一次患抑郁发作、每一发作持续2周或更短时间且通常小于2-3天的病症。

[0242] 轻度抑郁障碍或轻度抑郁症是指至少2种症状存在达2周的抑郁症。

[0243] 双相型障碍或躁郁症引起包括情绪高点(狂躁或轻狂躁)及低点(抑郁症)的极端情绪波动。在狂躁的各个时段,受试者可感觉到或表现出异常开心、有活力或易怒。其通常会做出不计后果的决定。对睡眠的需求通常会减少。在抑郁症的各个时段期间,可存在哭泣、较差与人对视及消极的人生观。20年来患有该障碍的那些自杀的风险高达6%以上,而30%-40%发生过自残。诸如焦虑症及物质使用障碍等其他心理健康问题通常与双相型障碍相关。

[0244] 由慢性医学病症引起的抑郁症是指由诸如癌症或慢性疼痛、化学疗法、慢性压力等慢性医学病症引起的抑郁症。

[0245] 难治性抑郁症是指受试者已因抑郁症而经治疗、但症状未改善的病症。例如,抗抑郁剂或心理咨询(精神疗法)无法减轻患有难治性抑郁症的受试者的抑郁症症状。在一些情形下,患有难治性抑郁症的受试者症状得到改善,但会重现。顽固性抑郁症发生在患有抑郁症的患者中,所述患者对标准药理学治疗(包括三环抗抑郁剂、MAOI、SSRI及双重及三重摄取抑制剂和/或抗焦虑药物)以及非药理学治疗(例如精神疗法、电惊厥疗法、迷走神经刺激和/或经颅磁力刺激)有抗性。

[0246] 术后抑郁症是指手术程序后的抑郁感(例如因必须面对某人死亡所致)。例如,受试者可持久地感觉到悲伤或空虚、对平常喜欢的爱好及活动失去快乐或兴趣或持久的无价值或绝望感。

[0247] 与女性的健康病症或障碍相关的情绪障碍是指与女性的健康病症或障碍(例如本发明所述)相关(例如源自该病症或障碍)的情绪障碍(例如抑郁症)。

[0248] 自杀倾向、自杀意念、自杀行为是指受试者犯自杀的倾向。自杀意念与自杀想法或不寻常自杀偏见相关。自杀意念的范围自例如瞬间想法至广泛想法、详细计划、角色扮演、不完全尝试极大地变化。症状包括谈及自杀、获得犯自杀的方法、与世隔绝、被死亡预先占据、对境遇感觉到被困或绝望、酒精或药物的使用渐增、做有风险或自毁的事情、与人告别如同永别一般。

[0249] 抑郁症的症状包括持久的焦虑或悲伤感、无助感、绝望、悲观、无价值、低活力、不

宁、睡眠困难、失眠、易怒、疲劳、运动挑战、对令人快乐的活动或爱好失去兴趣、集中力缺失、失去活力、低自尊、缺少积极想法或计划、过度睡眠、过食、食欲不振、失眠、自残、自杀想法及自杀企图。症状的存在、严重程度、频率及持续时间可基于个例而变化。抑郁症的症状及其缓解可由医生或心理学家(例如经由心智状态检查)来确定。

[0250] 在一些实施方案中,该方法在4、3天、2天、1天;96小时、84小时、72小时、60小时、48小时、24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据汉米尔顿抑郁症量表(HAM-D)中的减小所计量)。在一些实施方案中,治疗效果的HAM-D评分在治疗时段结束时(例如在给药后12小时、24小时、48小时;24小时、48小时、72小时、96小时或更长时间)自基线减小。在一些实施方案中,HAM-D评分自基线的减小是自重度(例如HAM-D评分为24或更大)至无症状(例如HAM-D评分为7或更小)。在一些实施方案中,基线评分为约10至52(例如大于10、15或20;10至52、12至52、15至52、17至52、20至52、22至52)。在一些实施方案中,基线评分为至少10、15或20。在一些实施方案中,治疗时段结束时的HAM-D评分为约0至10(例如小于10;0至10、0至6、0至4、0至3、0至2、1.8)。在一些实施方案中,治疗时段结束时的HAM-D评分小于10、7、5或3。在一些实施方案中,HAM-D评分自约20至30(例如22至28、23至27、24至27、25至27、26至27)的基线评分减小至治疗时段结束时约0至10的HAM-D评分(例如小于10;0至10、0至6、0至4、0至3、0至2、1.8)。在一些实施方案中,基线HAM-D评分至治疗时段结束时的HAM-D评分减小至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、7倍、10倍、25倍、40倍、50倍或100倍。在一些实施方案中,基线HAM-D评分至治疗时段结束时的HAM-D评分的减小百分比为至少50%(例如60%、70%、80%、90%)。在一些实施方案中,在治疗时段结束时(例如在给药后12小时、24小时、48小时;24小时、48小时、72小时、96小时或更长时间)治疗效果的HAM-D评分自基线减小至少10个点、15个点或20个点。在一些实施方案中,相对于安慰剂治疗所提供的治疗效果,在治疗时段结束时(例如在给药后12小时、24小时、48小时;24小时、48小时、72小时、96小时或更长时间)治疗效果的HAM-D评分自基线减小至少5个点、7个点或10个点。

[0251] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;96小时、84小时、72小时、60小时、48小时、24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评级量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)中的减小所计量)。蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评级量表(MADRS)是十项诊断性问卷(关于客观悲伤、主观悲伤、内心紧张、睡眠减少、食欲减退、专注困难、乏力、感觉无力、悲观想法及自杀想法),精神病医生使用其来计量患有情绪障碍的患者的抑郁发作的严重程度。0-6指示正常/不存在症状;7-19指示轻度抑郁症;20-34指示中度抑郁症;且>34指示严重抑郁症。在一些实施方案中,在治疗时段结束时(例如在给药后12小时、24小时、48小时;24小时、48小时、60小时、72小时、96小时或更长时间)治疗效果的MADRS评分自基线减小。在一些实施方案中,MADRS评分自基线的减小是自重度(例如MADRS评分为30或更大)至无症状(例如MADRS评分为20或更小)。例如,用本发明所述化合物治疗的MADRS总评分自基线的平均变化为约-15、-20、-25、-30,而用安慰剂治疗的MADRS总评分自基线的平均变化为约-15、-10、-5。

[0252] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据爱丁堡产后抑郁症量表(EPDS)中的减

小所计量)。在一些实施方案中,治疗效果为经由EPDS所计量的改善。

[0253] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据临床总体印象改善量表(CGI)中的减小所计量)。在一些实施方案中,治疗效果的CGI评分为2或更小。

[0254] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据广泛性焦虑症7项量表(GAD-7)中的减小所计量)。

[0255] 焦虑症

[0256] 本发明提供治疗焦虑症(例如广泛性焦虑症、恐慌症、强迫症、恐惧症、创伤后精神紧张性障碍)的方法。焦虑症是涵盖若干不同形式的异常及病态惧怕及焦虑的广泛术语。当前精神病诊断准则识别出众多种焦虑症。

[0257] 广泛性焦虑症是特征在于并不集中于任一物体或情况的长期焦虑的常见慢性障碍。患有广泛性焦虑症的那些经历非特定持久惧怕及担心且变得过度关心日常生活。广泛性焦虑症是最常侵袭老年人的焦虑症。

[0258] 在恐慌症中,个人患有短暂惊恐万分及忧惧发作,通常以发抖、抖动、意识模糊、眩晕、恶心、呼吸困难为特征。APA对所述恐慌发作的定义为突然出现惧怕或不适且在不到10分钟内达到最高峰,其可持续若干小时且可由压力、惧怕或甚至运动触发;但特定病因尚不明了。除了复发性无预警恐慌发作外,恐慌症的诊断也要求所述发作具有慢性结果:担心发作的潜在影响、持续惧怕未来的发作,或与发作相关的显著行为变化。因此,那些患有恐慌症者即使不在特定恐慌发作下也会出现症状。通常,恐慌患者会注意到心跳的正常变化,此使其想到其心脏出现问题或其即将患有另一恐慌发作。在一些情形下,在恐慌发作期间发生身体功能的高度觉察(过度警觉),其中任何所感知到的生理变化被解读为可能危及生命的疾病(也即极端臆想症)。

[0259] 强迫症是特征主要在于反复强迫(沮丧、持久及侵入性想法或想象)及强制(渴求实施特定动作或仪式)的焦虑症类型。OCD思维模式可类似于迷信,其程度涉及实际上不存在的因果关系的信念。通常,该过程是完全不合逻辑的;例如,强制以某一模式行走可用于缓和即将来临的伤害的强迫。且在许多情形下,强制是完全无法解释的,简单而言是渴求完成由神经质触发的仪式。在少数情形下,OCD患者可能仅经历强迫且无明显强制;且极少数患者仅经历强制。

[0260] 单一最大类别的焦虑症是恐惧症,其包括由特定刺激或情况触发的惧怕及焦虑的所有情形。患者通常从所遇到其惧怕的物体来预期可怕的结果,该物体可为动物至场所至体液中的任何事物。

[0261] 创伤后精神紧张性障碍或PTSD是源自创伤经历的焦虑症。创伤后压力可源自极端情况,例如战斗、强暴、人质情况或甚至严重意外。其也可源自长期(慢性)暴露于重度压力源,例如持续个体作战但无法应对连续战斗的士兵。常见症状包括回闪、回避行为及抑郁症。

[0262] 女性的健康障碍

[0263] 本发明提供用于治疗与女性健康相关的病症或障碍的方法。与女性健康相关的病症或障碍包括(但不限于)妇科健康及障碍(例如经前期综合征(PMS)、经前情绪障碍

(PMDD)、妊娠问题(例如流产、堕胎)、不孕及相关障碍(例如多囊卵巢综合征(PCOS))、其他障碍及病症及与女性整体健康及保健相关的问题(例如停经)。

[0264] 侵袭女性的妇科健康及障碍包括月经及月经不规律;尿路健康,包括尿失禁及骨盆底障碍;以及诸如细菌性阴道病、阴道炎、子宫肌瘤及外阴痛等障碍。

[0265] 经前期综合征(PMS)是指在女性周期前一至两周出现的身体及情绪症状。症状有所变化但可包括出血、情绪波动、乳房压痛、食物渴望、疲劳、易怒、痤疮及抑郁症。

[0266] 经前情绪障碍(PMDD)是PMS的重度形式。PMDD的症状类似于PMS但更重度且可干扰工作、社交活动及关系。PMDD症状包括情绪波动、情绪抑郁或绝望感、易发怒、人际矛盾增加、紧张及焦虑、易怒、对日常活动的兴趣降低、精力难以集中、疲劳、食欲改变、失控或挫败、睡眠问题、身体问题(例如气胀病、乳房压痛、肿胀、头痛、关节或肌肉疼痛)。

[0267] 妊娠问题包括孕前护理及产前护理、妊娠失败(流产及死产)、未足月产及早产、婴儿猝死综合征(SIDS)、母乳喂养及出生缺陷。

[0268] 流产是指在妊娠的第一个20周内自发结束妊娠。

[0269] 堕胎是指故意终止妊娠,其可在妊娠的第一个28周期间实施。

[0270] 不孕及相关障碍包括子宫肌瘤、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症及原发性卵巢功能不全。

[0271] 多囊卵巢综合征(PCOS)是指生殖年龄女性的内分泌系统障碍。PCOS是女性中的雄性激素升高引起的症状的集合。大多数患有PCOS的女性的卵巢上生长许多小囊肿。PCOS的症状包括不规律或无月经期、月经过多、多毛症(excess body and facial hair)、痤疮、骨盆痛、妊娠困难及黑棘皮症(patch of thick, darker, velvety skin)。PCOS可与包括2型糖尿病、肥胖症、阻塞性睡眠呼吸暂停、心脏病、情绪障碍及子宫内膜癌在内的病症相关。

[0272] 仅侵袭女性的其他障碍及病症包括特纳综合征(Turner syndrome)、Rett综合征以及卵巢癌及宫颈癌。

[0273] 与女性整体健康及保健相关的问题包括对女性使用暴力、具有残疾及其他独特挑战的女性、骨质疏松症及骨健康以及绝经。

[0274] 绝经是指女性末次月经期后的12个月且表明月经期结束。绝经通常发生在女性的40多岁或50多岁。诸如潮热等身体症状及绝经的情绪症状可中断睡眠、降低活力或触发焦虑或悲伤或迷失感。绝经包括自然绝经及手术绝经,手术绝经是因诸如手术(例如子宫切除术、卵巢切除术;癌症)等事件所致的诱导型绝经类型。其是在卵巢受例如辐射、化学疗法或其他药剂严重损害时诱导。

[0275] 神经活性类固醇

[0276] 神经活性类固醇(或神经类固醇)是通过与神经递质门控离子通道相互作用来快速改变神经元兴奋性的天然、合成或半合成类固醇。神经活性类固醇实现与膜结合受体(例如抑制性及(或)兴奋性神经递质的那些)的结合,所述受体包括GABAA、NMDA及 σ 受体。

[0277] 可根据化学结构及生理活性分类成官能团的类固醇包括雌激素、助孕素及雄激素。尤其关注助孕素(其在本发明中称为“孕激素”或“助孕物质”)及其衍生物及生物活性代谢物。此大家族的成员包括Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro等人, Mack Publishing Co. (第18版, 1990), 990-993中所述的类固醇激素。与所有其他类别的类固醇一样, 立体异构现象对性激素至关重要。可使用如本发明所用的各种孕激素(例如孕酮)及

其衍生物(包括合成及天然产物二者)以及孕激素代谢物(例如孕酮)。

[0278] 如本发明所用术语“孕酮”是指孕激素家族的成员且包括21碳类固醇激素。孕酮也称为D4-孕烯-3,20-二酮; Δ 4-孕烯-3,20-二酮;或孕-4-烯-3,20-二酮。如本发明所用“合成孕激素”是结构与孕酮结构相关、在合成上源于孕酮且保留孕酮的生物活性的分子。

[0279] 代表性合成孕激素包括(但不限于)在孕酮环的17位取代以引入羟基、乙酰基、羟基乙酰基、脂肪族、硝基或杂环基、修饰以产生17 α -OH酯(例如17 α -己酸羟孕酮)以及将6-甲基、6-烯,和6-氯取代基引入孕酮上(例如乙酸甲氧基孕酮酯、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)及乙酸氯地孕酮(chlormadinone acetate))且保留孕酮的生物活性的修饰。所述孕激素衍生物包括5-去氢孕酮、6-去氢-反孕酮(地屈孕酮(dydrogesterone))、异孕烷醇酮(异孕烷-3 α -或3 β -醇-20-酮)、双醋炔诺醇(ethynodiol diacetate)、己酸羟孕酮(孕-4-烯-3,20-二酮、17-(1-氧代己基)氧基);左炔诺孕酮(levonorgestrel)、炔诺酮、乙酸炔诺酮(19-去甲孕甾-4-烯-20-炔-3-酮、17-(乙酰基氧基)-, (17 α)-);异炔诺酮(norethynodrel)、甲基炔诺酮(norgestrel)、孕烯醇酮(pregnenolone)、加奈索酮(也称为CCD-1042或INN)及乙酸甲地孕酮。在一些实施方案中,神经活性类固醇是加奈索酮。

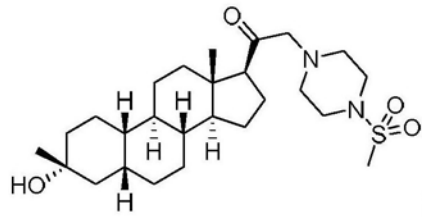
[0280] 有用孕激素也可包括异孕酮-3 α 或3 β 、20 α 或20 β -二醇(参见Merck Index 258-261);异孕烷-3 β ,21-二醇-11,20-二酮;异孕烷-3 β ,17 α -二醇-20-酮;3,20-异孕烷二酮、异孕烷-3 β ,11 β ,17 α ,20 β ,21-五醇;异孕烷-3 β ,17 α ,20 β ,21-四醇;异孕烷-3 α 或3 β ,11 β ,17 α ,21-四醇-20-酮、异孕烷-3 β ,17 α 或20 β -三醇;异孕烷-3 β ,17 α ,21-三醇-11,20-二酮;异孕烷-3 β ,11 β ,21-三醇-20-酮;异孕烷-3 β ,17 α ,21-三醇-20-酮;异孕烷-3 α 或3 β -醇-20-酮;孕二醇;3,20-孕烷二酮;孕烷-3 α -醇-20-酮;4-孕烯-20,21-二醇-3,11-二酮;4-孕烯-11 β ,17 α ,20 β ,21-四醇-3-酮;4-孕烯-17 α ,20 β ,21-三醇-3,11-二酮;4-孕烯-17 α ,20 β ,21-三醇-3-酮及孕烯醇酮甲甲基醚。其他孕激素衍生物包括与无毒有机酸(例如乙酸、苯甲酸、马来酸、苹果酸、己酸及柠檬酸)及无机盐(例如盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐及碳酸盐)的酯。其他适宜孕激素包括阿法克龙(也称为INN、阿法沙龙及阿法克龙(alphaxolone))、阿法多龙(alphadolone,也称为艾法多龙(alfadolone))、羟孕二酮及米那索龙(minaxolone)。在一些实施方案中,神经活性类固醇是阿法克龙。

[0281] 其他适宜神经活性类固醇披露于WIPO公开案第W02013/188792号、第W0 2013/056181号、第W02015/010054号、第W02014/169832号、第W02014/169836号、第W02014/169833号、第W02014/169831号、第W02015/027227号、第W0 2014/100228号、美国专利第5,232,917号、第US 8,575,375号及第US 8,759,330号中,所述专利中关于本发明所述神经活性类固醇的内容皆以引用方式并入本发明中。

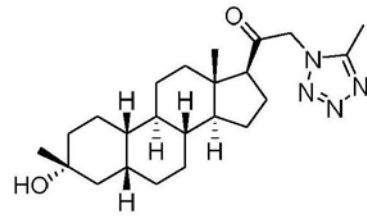
[0282] 在一些实施方案中,治疗剂是神经活性类固醇(例如选自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法多龙、阿法克龙及异孕烷醇酮的神经活性类固醇)。

[0283] 示例性神经活性类固醇化合物包括:

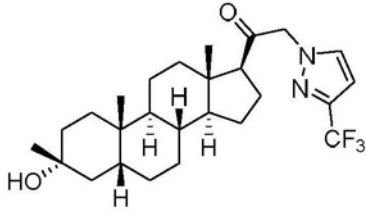
[0284]



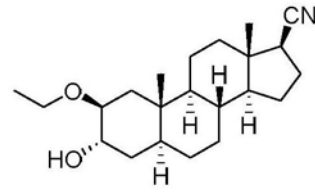
(化合物 1),



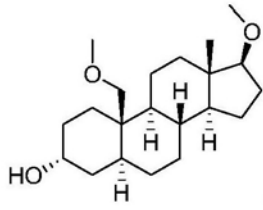
(化合物 2),



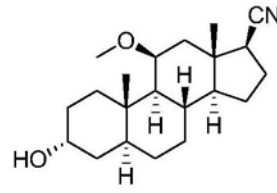
(化合物 3),



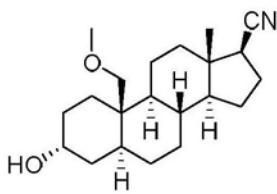
(化合物 4),



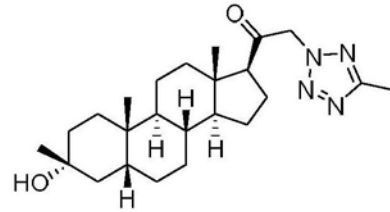
(化合物 5),



(化合物 6),

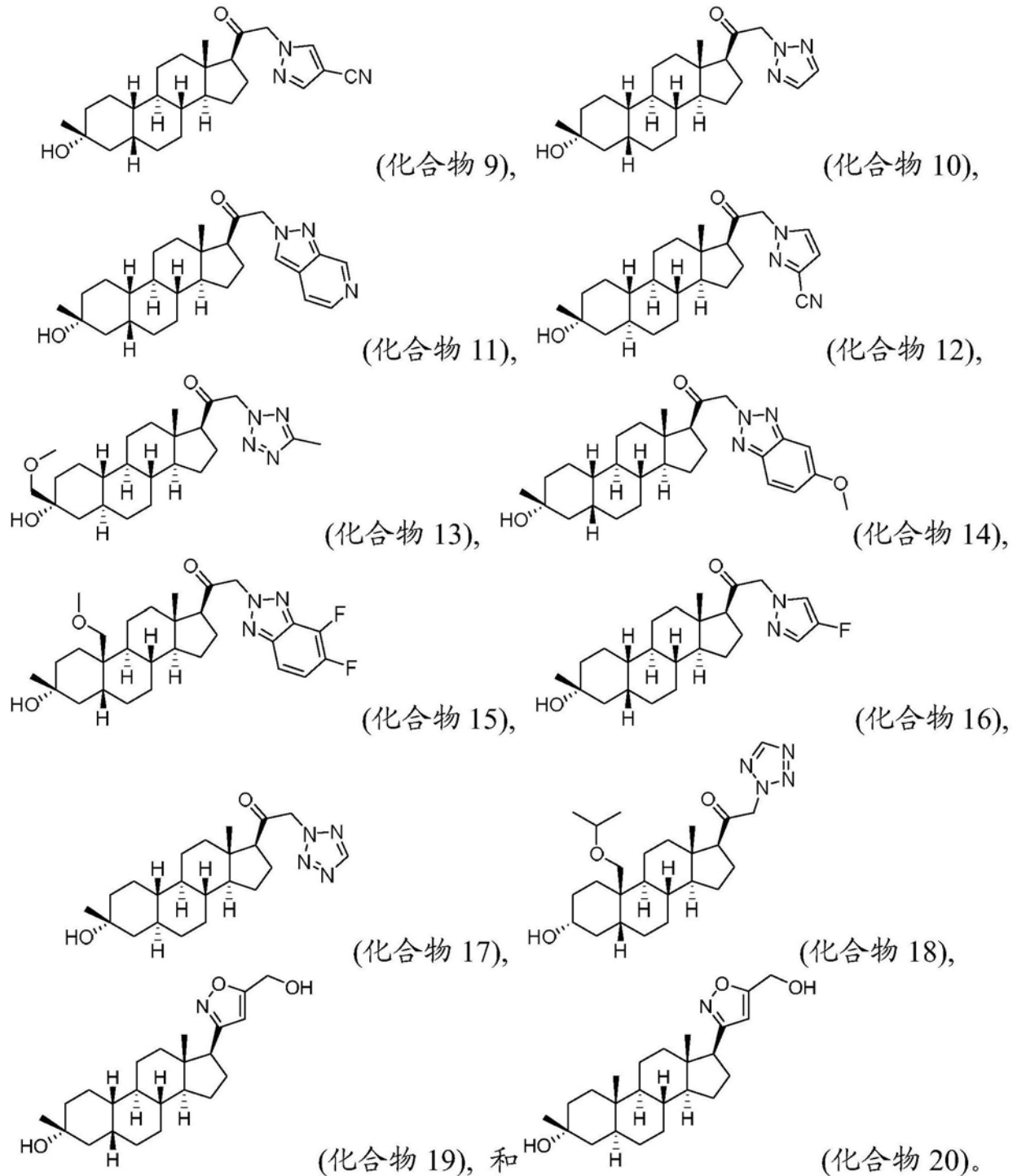


(化合物 7),



(化合物 8),

[0285]



[0286] 在具体实施方案中,类固醇是一系列镇静剂-催眠药3 α -羟基环A-还原性孕烷类固醇中的一个或多个,所述类固醇包括孕酮及去氧皮质酮的主要代谢物,分别为3 α -羟基-5 α -孕烷-20-酮(异孕烷醇酮)及3 α ,21-二羟基-5 α -孕烷-20-酮(异四氢DOC)。所述3 α -羟基类固醇不与经典细胞内类固醇受体相互作用,但以高亲和力立体选择性结合至脑中的主要抑制性神经递质 γ -氨基-丁酸(GABA)的受体。

[0287] 在一些实施方案中,神经活性类固醇是孕酮、孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮或阿法克龙或其他孕酮类似物。在具体实施方案中,神经活性类固醇是异孕烷醇酮

或其衍生物。在一些实施方案中,神经活性类固醇是异孕烷醇酮。示例性衍生物包括(但不限于)(20R)-17 β -(1-羟基-2,3-丁二烯基)-5 α -雄甾烷-3 α -醇(HBAO)。其他衍生物阐述于WO 2012/127176中。

[0288] 在一些实施方案中,神经活性类固醇是异孕烷醇酮。在一些实施方案中,神经活性类固醇是加奈索酮。在一些实施方案中,神经活性类固醇是阿法克龙。

[0289] 如本发明所用,除非另外注明,否则本发明所述的神经活性类固醇(例如“异孕烷醇酮”、“加奈索酮”及“阿法克龙”)也涵盖药学上可接受的药理学活性衍生物,包括单个对映异构体(右旋及左旋对映异构体)及其药学上可接受的盐、对映异构体的混合物及其药学上可接受的盐以及活性代谢物及其药学上可接受的盐。应理解,在一些情形下,基于神经活性类固醇(例如孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮或阿法克龙)的外消旋混合物的相对活性,可需要调整对映异构体、衍生物及代谢物的剂量。

[0290] 神经活性类固醇(例如孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮或阿法克龙)的亲脂性可使其难以配制用于体内给药。如上文所论述,神经活性类固醇(例如孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮或阿法克龙)可与主体(例如环糊精)一起配制以改善溶解度。或者或另外,神经活性类固醇(例如孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮或阿法克龙)可经修饰以改善溶解度。例如,可将极性基团引入16 α 位以增加水溶性、脑可及性及神经活性类固醇的功效,如Kasal等人, *J. Med. Chem.*, 52 (7), 2119-215 (2009) 中所述。

[0291] 神经活性类固醇的增溶

[0292] 一些神经活性类固醇具有有限的水溶性。为提供能够递送治疗有效剂量的制剂,可采用多种方法来增强神经活性类固醇的溶解度及生物利用度。例如,参见“Water-Insoluble Drug Formulation”,第2版,Rong Liu编辑(CRC Press, Boca Raton, FL, 2008)。使用下文所述的技术,可制备一种或多种神经活性类固醇的可溶性制剂。

[0293] 包合复合物

[0294] 神经活性类固醇的溶解度可由包合复合(例如主体-客体制剂)来改善。包合复合物形成于非极性分子(即客体,例如具有较差水稳定性的药物)或分子的一部分插入另一分子或分子群(即,主体)的非极性腔中时。如果主体分子展现良好的水溶性,则主体-客体复合物的溶解度将大于单独客体的溶解度。

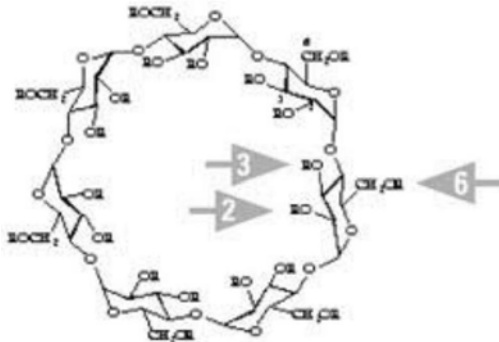
[0295] 含有或包含一种或多种神经活性类固醇的包合复合物可使用任何适宜主体分子来形成。例如,可经由与环糊精包合复合来增加神经活性类固醇的水溶性。类固醇-环糊精复合物为本领域已知。例如,参见颁予Backensfeld等人的美国专利第7,569,557号及颁予Zoppetti等人的美国专利申请公开案第US 2006/0058262号。

[0296] 葡聚糖是由细菌及酵母产生的可溶性多糖。其特征在于 α (1-6)主链连接占优势(>95%)及不同比例的通常在分枝点1,2的 α (1-2)、 α (1-3)及 α (1-4)连接。糊精是唯一地由 α (1-4)主链连接构成的部分水解的葡萄糖均聚物。

[0297] 环糊精是含有或包含6个(α -环糊精)、7个(β -环糊精)、8个(γ -环糊精)或更多个 α -(1,4)-连接葡萄糖残基的环状寡糖。环糊精的羟基取向至环外,而葡萄糖氧及两个不可交换氢原子环朝向腔内部定向。因此,环糊精具有疏水内腔与赋予水溶性的亲水外部的组合。在与疏水药物(例如神经活性类固醇)组合时,神经活性类固醇(即,客体)插入环糊精(即,主体)的疏水内部中。主体-客体复合物因环糊精环的疏水外部而保持水溶性。

[0298] 如果溶解度容许,可将神经活性类固醇-环糊精复合物纳入下文所述的肠胃外及经肠制剂中的任一个中。如果期望,可进一步通过冻干和/或通过微粉化固体神经活性类固醇-环糊精复合物分离呈固体形式的神经活性类固醇-环糊精复合物来增强固体神经活性类固醇-环糊精复合物的水溶性。

[0299]



[0300] 此环状取向提供外部亲水且内部亲脂的截短圆锥结构。环糊精复合物形成于客体分子部分或完全含于腔内部时。母体 α -环糊精、 β -环糊精及 γ -环糊精(尤其 β)具有有限的水溶性且在肠胃外给药时显示毒性。因此,母体环糊精结构可经化学修饰以产生肠胃外安全的CD衍生物。所述修饰通常是在2位、3位或6位羟基中的一个或多个进行。

[0301] 神经活性类固醇-环糊精复合物优选是自选自由 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精及其衍生物组成的群的环糊精形成。环糊精可经化学修饰,使得大环的一些或所有一级或二级羟基或二者经侧基官能化。适宜侧基包括(但不限于)亚磺酰基、磺酰基、磷酸、酰基及 C_1 - C_{12} 烷基,其任选经一个或多个(例如1个、2个、3个或4个)羟基、羧基、羰基、酰基、氧基、氧代取代;或其组合。修饰所述醇残基的方法为本领域已知,且许多环糊精衍生物在市面上有售,包括以商标名**CAPTISOL®**自Ligand Pharmaceuticals (La Jolla, CA)购得的磺丁基醚 β -环糊精。

[0302] 适用于神经活性类固醇(例如孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮或阿法克龙)制剂中的环糊精的实例可包括美国专利第5,874,418号、第6,046,177号及第7,635,733号中所披露的环糊精,所述专利以引用方式并入本发明中。适用于神经活性类固醇制剂中的环糊精的其他实例包括(但不限于) α -环糊精; β -环糊精; γ -环糊精;甲基 α -环糊精;甲基 β -环糊精;甲基 γ -环糊精;乙基 β -环糊精;丁基 α -环糊精;丁基 β -环糊精;丁基 γ -环糊精;戊基 γ -环糊精;羟乙基 β -环糊精;羟乙基 γ -环糊精;2-羟丙基 α -环糊精;2-羟丙基 β -环糊精;2-羟丙基 γ -环糊精;2-羟丁基 β -环糊精;乙酰基 α -环糊精;乙酰基 β -环糊精;乙酰基 γ -环糊精;丙酰基 β -环糊精;丁酰基 β -环糊精;琥珀酰基 α -环糊精;琥珀酰基 β -环糊精;琥珀酰基 γ -环糊精;苯甲酰基 β -环糊精;棕榈基 β -环糊精;甲苯磺酰基 β -环糊精;乙酰基甲基 β -环糊精;乙酰基丁基 β -环糊精;葡萄糖基 α -环糊精;葡萄糖基 β -环糊精;葡萄糖基 γ -环糊精;麦芽糖基 α -环糊精;麦芽糖基 β -环糊精;麦芽糖基 γ -环糊精; α -环糊精羧甲基醚; β -环糊精羧甲基醚; γ -环糊精羧甲基醚;羧甲基乙基 β -环糊精;磷酸酯 α -环糊精;磷酸酯 β -环糊精;磷酸酯 γ -环糊精;3-三甲基铵-2-羟丙基 β -环糊精;磺丁基醚 β -环糊精;羧甲基 α -环糊精;羧甲基 β -环糊精;羧甲基 γ -环糊精及其组合。

[0303] 优选环糊精包括(但不限于)烷基环糊精、羟烷基环糊精(例如羟丙基 β -环糊精)、羧烷基环糊精及磺烷基醚环糊精(例如磺丁基醚 β -环糊精)。

[0304] 在具体实施方案中,环糊精是在表面上具有多个电荷(例如负电或正电)的 α 、 β 或 γ 环糊精。在更具体实施方案中,环糊精是含有或包含多个在生理pH下带负电的官能团的 β -环糊精。所述官能团的实例包括(但不限于)羧酸(羧酸根)基团、磺酸根(RSO_3^-)、磷酸根基团、次磷酸根基团及在生理pH下带负电的氨基酸。带电官能团可直接结合至环糊精或可经由间隔体(例如亚烷基链)来连接。亚烷基链中的碳原子数可有所变化,但通常介于约1个与10个碳、优选1-6个碳、更优选1-4个碳之间。经高度硫酸化的环糊精阐述于美国专利第6,316,613号中。

[0305] 在一个实施方案中,环糊精是经多个磺丁基醚基团官能化的 β -环糊精。此类环糊精以商标名CAPTISOL®出售。

[0306] CAPTISOL®是含有经丁基醚间隔基团与亲脂性腔分离的磺酸钠盐或磺丁基醚(SBE)的多阴离子 β -环糊精衍生物。CAPTISOL®并非单一化学物质,而是包括多个不同取代度的聚合结构及位置/区域异构体,所述位置/区域异构体经由一致地实践且改善以控制杂质的专利性制造工艺指定且控制为均一模式。

[0307] CAPTISOL®含有6至7个磺丁基醚基团/环糊精分子。由于磺酸基团的极低pKa,CAPTISOL®在生理上相容的pH值下携带多个负电荷。利用端基负电荷排斥耦合的四碳丁基链允许环糊精腔“扩展”。此通常使得与药物候选者的结合强于使用其他经修饰环糊精可得到的结合。其也提供环糊精与带正电药物分子之间的离子电荷相互作用的潜能。另外,所述衍生物赋予分子异常溶解度及肠胃外安全性。相对于 β -环糊精,CAPTISOL®提供较高相互作用特征及大于100克/100ml(50倍改善)的优异水溶性。

[0308] 在其他实施方案中,环糊精具有多个在生理pH下带负电的官能团。适宜带正电基团包括(但不限于)季铵基。示例性环糊精包括(但不限于)单-6(A)-丁基铵-6(A)-脱氧- β -环糊精甲苯磺酸酯(BuAM- β -CD)以及胺及胍衍生的 β -环糊精(BCD)。

[0309] 优选地,环糊精是以总制剂的约0.1%至约40%、优选约5%至约40%w/w、更优选约10%至约40%w/w、最优选约10%至约35%w/w的量存在。在一些实施方案中,环糊精的浓度为约15%至约35%w/w,优选约20%至约35%w/w,更优选约30%至约35%w/w。在一个实施方案中,制剂含有约1mg至约2mg、优选约1.5mg神经活性类固醇(例如孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮、阿法克龙)/mL环糊精(例如CAPTISOL®)。

[0310] 药物组合物

[0311] 在一方面中,本发明提供药物组合物,其包含本发明化合物(也称为“活性成分”)及药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物包含有效量的活性成分。在一些实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的活性成分。在一些实施方案中,药物组合物包含预防有效量的活性成分。

[0312] 本发明所提供的药物组合物可经由多种途径来给药,包括(但不限于)口服(经肠)给药、肠胃外(经由注射)给药、直肠给药、经皮给药、真皮内给药、鞘内给药、皮下(SC)给药、静脉内(IV)给药、肌内(IM)给药及鼻内给药。

[0313] 通常,本发明所提供的化合物是以有效量给药。化合物的实际给药量通常将由医生根据包括以下的相关情况来确定:欲治疗的病症、所选给药途径、实际给药的化合物、单个患者的年龄、体重及反应、患者症状的严重程度等。

[0314] 当用于预防CNS障碍的发作时,通常可根据建议及在医生监督下、以上述剂量值向具有患有该病症的风险的受试者给药本发明所提供的化合物。具有患有特定病症的风险的受试者通常包括具有该病症的家族史的那些或已经基因测试或筛选鉴别尤其易患该病症的那些。

[0315] 本发明所提供的药物组合物也可以慢性方式给药(“慢性给药”)。慢性给药是指经延长时间段,例如经3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等给药化合物或其药物组合物,或可无限地持续例如达受试者的余生。在一些实施方案中,慢性给药意欲在血液中,例如在治疗窗内经延长时间段提供恒定量的化合物。

[0316] 本发明的药物组合物可进一步使用多种给药方法来递送。例如,在一些实施方案中,药物组合物是以推注形式给药,以例如使血液中化合物的浓度升高至有效量。推注剂量的配置取决于整个身体中期望的活性成分的全身量而定,例如肌肉或皮下推注剂量允许活性成分缓慢释放,而直接递送至静脉(例如通过IV滴注)的推注允许更快速地递送,其使血液中活性成分的浓度快速升高至有效量。在其他实施方案中,药物组合物可例如经由IV滴注以连续输注形式给药,以提供受试者身体中活性成分的稳态浓度的维持。另外,在其他实施方案中,药物组合物可首先以推注剂量给药,然后进行连续输注。

[0317] 用于口服给药的组合物可采取散装液体溶液或悬浮液或散装粉末形式。然而,更通常地,所述组合物是以单位剂型呈现以有利于准确给药。术语“单位剂型”是指适于作为单一剂量用于人类受试者及其他哺乳动物的物理离散单位,各单位含有经计算以产生期望治疗效果的预定量的活性材料以及适宜药物赋形剂。典型单位剂型包括液体组合物的预填充、预计量安瓿或注射器或在固体组合物的情形下包括丸剂、锭剂、胶囊剂或诸如此类。在所述组合物中,化合物通常是次要组分(约0.1重量%至约50重量%或优选约1重量%至约40重量%),且其余部分是有助于形成期望剂型的各种媒介物或赋形剂及加工助剂。

[0318] 对于口服给药而言,代表性方案是每天1至5次口服剂量,且尤其为2至4次且通常为3次口服剂量。使用所述给药模式,各剂量提供约0.01mg/kg至约20mg/kg本发明所提供化合物,其中优选剂量各自提供约0.1mg/kg至约10mg/kg且尤其约1mg/kg至约5mg/kg本发明所提供化合物。

[0319] 经皮剂量通常经选择以提供与使用注射剂量所得到相比相似或较低的血液含量,其量通常介于约0.01重量%至约20重量%、优选约0.1重量%至约20重量%、优选约0.1重量%至约10重量%,且更优选约0.5重量%至约15重量%范围内。

[0320] 注射剂量值介于约0.1mg/kg/小时至至少20mg/kg/小时范围内,其皆持续约1小时至约120小时且尤其持续24小时至96小时。也可给药约0.1mg/kg至约10mg/kg或更大的预装载推注以得到足够稳态量。对于40kg至80kg的人类患者而言,预期最大总剂量不超过约5g/天。

[0321] 适于口服给药的液体形式可包括具有缓冲剂、悬浮及分散剂、着色剂、矫味剂等适宜的或非水性媒介物。固体形式可包括例如以下成分中的任一个或具有相似性质的化合物:粘合剂,例如微晶纤维素、黄耆胶或明胶;赋形剂,例如淀粉或乳糖;崩解剂,例如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,例如硬脂酸镁;助流剂,例如胶体二氧化硅;甜味剂,例如蔗糖或糖精;或矫味剂,例如薄荷、水杨酸甲酯或橙类矫味剂。

[0322] 可注射组合物通常是基于可注射无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水或本领域已知的其

他可注射赋形剂。如前文所述,所述组合物中的活性化合物通常为次要组分,通常占约0.05重量%至10重量%,且剩余部分是可注射赋形剂等。

[0323] 经皮组合物通常配制为含有活性成分的局部软膏剂或乳膏。当配制为软膏时,活性成分通常将与石蜡或水可混溶软膏基质组合。或者,可使用例如水包油乳膏基质将活性成分配制于乳膏中。所述经皮制剂为本领域所熟知且通常包括其他成分以增强活性成分或制剂的真皮渗透的稳定性。所有所述已知经皮制剂及成分皆包括于本发明所提供的范围内。

[0324] 本发明所提供的化合物也可经由经皮装置给药。因此,经皮给药可使用储存或多孔膜型贴片或固体基质类贴片来实现。

[0325] 可口服给药、可注射或可局部给药的组合物的上述组分仅具代表性。其他材料及处理技术等阐述于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,1985,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania的第8部分中,该文献以引用方式并入本发明中。

[0326] 本发明化合物也可以持续释放形式或自持续释放药物递送系统给药。代表性持续释放材料的说明可参见Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0327] 本发明也涉及本发明化合物的药学上可接受的酸加成盐。可用于制备药学上可接受的盐的酸是形成无毒酸加成盐、即含有药理学上可接受的阴离子的盐,该盐是例如盐酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐等。

[0328] 在另一方面中,本发明提供包含本发明化合物及药学上可接受的赋形剂的药物组合物,例如适于注射,例如适于静脉内(IV)给药的组合物。

[0329] 药学上可接受的赋形剂包括如适于期望具体剂型(例如注射)的任一及所有稀释剂或其他液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、防腐剂、润滑剂等。药物组合物药剂的配制和/或制造中的一般考虑因素可参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980)及Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams&Wilkins,2005)。

[0330] 例如,可根据已知技术使用适宜分散或润湿剂及悬浮剂来配制可注射制剂,例如无菌可注射水性悬浮液。可采用的示例性赋形剂包括(但不限于)水、无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水或林格溶液(Ringer's solution)。

[0331] 在一些实施方案中,药物组合物进一步包含环糊精衍生物。最常用环糊精是 α -环糊精、 β -环糊精及 γ -环糊精,其分别由6 α 、7 α 及8 α -1,4-连接的葡萄糖单元组成,任选在所连接糖部分上包含一个或多个取代基,其包括(但不限于)经取代或未经取代的甲基化、羟烷基化、酰基化及磺烷基醚取代。在一些实施方案中,环糊精是磺烷基醚 β -环糊精,例如磺丁基醚 β -环糊精,也称为Captisol[®]。例如,参见U.S.5,376,645。在一些实施方案中,组合物包含六丙基- β -环糊精。在更具体实施方案中,组合物包含六丙基- β -环糊精(10%-50%于水中)。

[0332] 可注射组合物可例如经由细菌截留过滤器过滤或经由纳入杀菌剂来灭菌,所述杀菌剂呈可在使用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[0333] 通常,本发明所提供的化合物是以有效量给药。化合物的实际给药量通常将由医生根据包括以下的相关情况来确定:欲治疗的病症、所选给药途径、实际给药的化合物、单个患者的年龄、体重及反应、患者症状的严重程度等。

[0334] 组合物是以单位剂型呈现以有利于准确给药。术语“单位剂型”是指适于作为单一剂量用于人类受试者及其他哺乳动物的物理离散单位,各单位含有经计算以产生期望治疗效果的预定量的活性材料以及适宜药物赋形剂。典型单位剂型包括液体组合物的预填充、预计量安瓿或注射器。在所述组合物中,化合物通常是次要组分(约0.1重量%至约50重量%或优选约1重量%至约40重量%),且其余部分是有助于形成期望剂型的各种媒介物或载体及加工助剂。

[0335] 本发明所提供的化合物可作为唯一活性剂给药,或其可与其他活性剂组合给药。在一方面中,本发明提供本发明化合物及另一药理学活性剂的组合。组合给药可经由本领域技术人员所明了的任何技术来进行,包括例如单独、依序、同时及交替给药。

[0336] 尽管对本发明所提供药物组合物的说明主要涉及适于给药人类的药物组合物,但本领域技术人员应理解,所述组合物通常适于给药所有种类的动物。为使适于给药人类的药物组合物适于给药各种动物而对所述组合物进行的修饰为本领域所熟知,且普通熟练兽医药理学家可用普通实验设计和/或实施该修饰。药物组合物的配制和/或制造中的一般考虑因素可参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins,2005。

[0337] 缓冲剂

[0338] 本发明所述的药物组合物(例如经配制用于肠胃外注射的药物组合物)可包含缓冲剂(例如pH介于约3与约8之间,例如介于约5与约7之间、介于约5.5与约6.5之间、介于约5.9与约6.1之间的缓冲剂)。如本发明所用术语“缓冲剂”、“缓冲剂系统”或“缓冲组分”是指通常与至少一种其他化合物组合在溶液中提供展现缓冲能力的化学系统的化合物,该缓冲能力也即在限值内分别中和强酸或强碱(base)(碱(alkali))的pH降低或升高效应,且原始pH(例如受例如强酸或强碱影响之前的pH)具有相对较小或无变化的能力。例如,本发明所述的缓冲剂将溶液的pH维持或控制至某一pH范围。例如,“缓冲能力”可指当添加至一升(标准单位)缓冲剂溶液中时,使pH改变一个单位所需的强酸或强碱(或分别为氢或氢氧离子)的毫摩尔数(mM)。根据此定义应明了,经由添加指定量的酸或碱引起的溶液pH变化越小,溶液的缓冲能力越强。例如,参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania(第19版,1995),第17章,第225-227页。缓冲能力将取决于缓冲剂组分的种类及浓度而定。

[0339] 根据一些实施方案,缓冲组分以1mM、2mM、5mM、10mM、20mM、50mM、75mM、100mM、150mM、200mM、250mM或更大量存在于溶液中。

[0340] 优选缓冲剂包括4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸(HEPES)、2-[[三(羟基甲基)甲基]氨基]乙烷磺酸(TES)、3-(N-吗啉基)丙烷磺酸(MOPS)、哌嗪-N,N'-二(2-乙烷磺酸)(PIPES)、二甲基次膦酸(甲次膦酸盐)、柠檬酸盐(例如盐水柠檬酸钠、柠檬酸钾、柠檬酸铵)、2-(N-吗啉基)乙烷磺酸(MES)、磷酸盐(例如PBS、D-PBS)、琥珀酸盐(即,2(R)-2-(甲基氨基)琥珀酸)、乙酸盐、戊二酸二甲酯、马来酸盐、咪唑、N-(2-乙酰氨基)-2-氨基乙烷磺酸(ACES)、N,N'-二(2-羟乙基)-2-氨基乙烷磺酸(BES)、n,n'-二(羟乙基)甘氨酸、Bis-Tris、硼

酸盐、N-环己基-3-氨基丙烷磺酸(CAPS)、甘氨酸、3-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]丙烷磺酸(HEPPS或EPPS)、N-[三(羟基甲基)甲基]-3-氨基丙烷磺酸、[(2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基)氨基]-1-丙烷磺酸(TAPS)、三(羟甲基)甲基甘氨酸、Tris、Tris碱、Tris缓冲剂、Tris-甘氨酸、Tris-HCl、可力丁(collidine)、乙酸巴比妥(veronal acetate)、N-(2-乙酰氨基)亚氨基二乙酸;N-(氨甲酰基甲基)亚氨基二乙酸(ADA)、 β -羟基-4-吗啉丙烷磺酸、3-吗啉基-2-羟基丙烷磺酸(MOPSO)、氯化胆胺(cholamine chloride)、3-(N,N-双[2-羟乙基]氨基)-2-羟基丙烷磺酸(DIPSO)、乙酰氨基甘氨酸、3-[[1,3-二羟基-2-(羟基甲基)-2-丙基]氨基]-2-羟基-1-丙烷磺酸(TAPSO)、哌嗪-N,N'-二(2-羟基丙烷磺酸)(POPSO)、N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-(2-羟基丙烷磺酸)(HEPPSO)、N-环己基-2-氨基乙烷磺酸(CHES)、2-氨基-甲基-1,3-丙烷二醇(AMPd)及甘氨酸酰胺。

[0341] 在一些实施方案中,缓冲剂包含单质子酸。在一些实施方案中,缓冲剂包含多质子酸(例如柠檬酸或磷酸)。在一些实施方案中,缓冲剂是一种或多种物质的溶液(例如弱酸及弱碱的盐;弱酸及弱酸与强碱的盐的混合物)。在一些实施方案中,缓冲剂包含哌嗪(例如PIPES、HEPES、POPSO、EPPS)。

[0342] 在一些实施方案中,缓冲剂包含非金属复合化合物(例如MES、MOPS、PIPES)。

[0343] 在一些实施方案中,缓冲剂包含金属络合化合物(即,金属螯合剂)。在一些实施方案中,金属螯合剂是柠檬酸盐。

[0344] 在一些实施方案中,缓冲剂是柠檬酸盐缓冲剂。在一些实施方案中,缓冲剂是磷酸盐缓冲剂。在一些实施方案中,缓冲剂是组氨酸缓冲剂。

[0345] 在一些实施方案中,缓冲剂是以下列浓度存在:约0.01mM、0.05mM、0.1mM、0.5mM、1mM、5mM、10mM、20mM、50mM、100mM、200mM、250mM、500mM或更大。在一些实施方案中,缓冲剂是以下列浓度存在:约1mM至约500mM、约1mM至约300mM、约1mM至约200mM、约1mM至约100mM、约1mM至约50mM、约10mM至约500mM、约10mM至约300mM、约10mM至约200mM、约10mM至约100mM、约10mM至约50mM。

[0346] 在一些实施方案中,缓冲剂是以下列浓度存在:约0.01mM至约10mM、约0.05mM至约5mM、约0.05mM至约5mM、约0.1mM至约5mM、约0.1mM至约3.5mM。

[0347] 在一些实施方案中,水溶液的pH等于或大致等于生理pH。优选地,水溶液的pH介于约3至约8之间(例如介于约5与约7之间、介于约5.5与约6.5之间、介于约5.9与约6.1之间)或该范围内的任一特定值。在一些实施方案中,水溶液的pH介于约5至约6.5之间或该范围内的任一特定值(例如5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4)。在一些实施方案中,水溶液的pH为约6。本领域技术人员应意识到,可取决于溶液中所包括的神经活性类固醇及磺烷基醚- β -环糊精的稳定性,将pH调节至更优选pH。可用例如盐酸、磷酸或有机酸(例如柠檬酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、乙酸、葡萄糖酸、琥珀酸)及其组合来调节pH。在一些实施方案中,用碱(例如1N氢氧化钠)或酸(例如1N盐酸)来调节pH。

[0348] 在一些实施方案中,缓冲剂是柠檬酸盐缓冲剂且pH介于约3至约8之间。在一些实施方案中,缓冲剂是柠檬酸盐缓冲剂且pH介于约3至约7.4之间。在一些实施方案中,缓冲剂是柠檬酸盐缓冲剂且pH介于约5.5至约6.2之间。

[0349] 在一些实施方案中,缓冲剂是磷酸盐缓冲剂且pH介于约3至约9之间。在一些实施方案中,缓冲剂是磷酸盐缓冲剂且pH介于约6.2至约8.2之间。在一些实施方案中,缓冲剂是

磷酸盐缓冲剂且pH为约7.4。

[0350] 用于给药(例如肠胃外给药)的制剂

[0351] 本发明所述的化合物(例如孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮、阿法克龙)可经配制用于肠胃外给药。优选剂量、剂型或给药模式是肠胃外,例如鼻内、经颊、静脉内、肌内、皮下、非肠胃内(intraparenteral)、粘膜、舌下、眼内及局部(例如静脉内或肌内)。在另一实施方案中,信息性材料可包括向适宜受试者(例如人类,例如患有或具有本发明所述障碍风险的人类)给药本发明所述化合物的说明书。在一些优选实施方案中,神经活性类固醇经配制用于肠胃外给药。

[0352] 肠胃外制剂可使用本领域已知的技术制备成水性组合物。通常,所述组合物可制备成可注射制剂,例如溶液或悬浮液;适用于在注射之前添加重构介质后制备溶液或悬浮液的固体形式;乳液,例如油包水(w/o)乳液、水包油(o/w)乳液及其微乳液、脂质体或乳脂体(emulsomes)。

[0353] 在一些实施方案中,肠胃外制剂制备成可注射制剂例如用于静脉内给药。在一些实施方案中,肠胃外制剂包含化合物(例如本发明所述的神经营活性类固醇,例如孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮、阿法克龙)及环糊精(例如 β -环糊精,例如磺丁基醚 β -环糊精,例如**CAPTISOL®**)。在一些实施方案中,肠胃外制剂包含孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮或阿法克龙及磺丁基醚 β -环糊精(例如**CAPTISOL®**)。

[0354] 载体可为溶剂或分散介质,其含有或包含例如水(例如注射用水、USP)、乙醇、一种或多种多元醇(例如甘油、丙二醇及液体聚乙二醇)、油(例如植物油,例如花生油、玉米油、芝麻油等)及其组合。

[0355] 适当流动性可例如经由以下方法来维持:使用包衣(例如卵磷脂),在分散液情形下经由维持所需粒径,和/或经由使用表面活性剂。在许多情形下,优选应包括等渗剂,例如糖或氯化钠。

[0356] 呈游离酸或碱或其药理学上可接受的盐形式的活性化合物的溶液及分散液可于水或另一溶剂或分散介质中适宜地与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合来制备,所述赋形剂包括(但不限于)表面活性剂、分散剂、乳化剂、pH改性剂及其组合。

[0357] 适宜表面活性剂可为阴离子、阳离子、两性或非离子表面活性剂。适宜阴离子表面活性剂包括(但不限于)含有或包含羧酸根、磺酸根及硫酸根离子的那些。阴离子表面活性剂的实例包括钠、钾、铵的长链烷基磺酸盐及烷基芳基磺酸盐,例如十二烷基苯磺酸钠;二烷基磺基琥珀酸钠,例如十二烷基苯磺酸钠;二烷基磺基琥珀酸钠,例如双-(2-乙基硫氧基)-磺基琥珀酸钠(bis-(2-ethylthioxy)-sulfosuccinate);以及烷基硫酸盐,例如月桂基硫酸钠。阳离子表面活性剂包括(但不限于)季铵化合物,例如苯扎氯铵、苄索氯铵(benzethonium chloride)、西曲溴铵(cetrimonium bromide)、硬脂酰基二甲基苄基氯化铵、聚氧乙烯及椰油胺(coconut amine)。非离子表面活性剂的实例包括乙二醇单硬脂酸酯、丙二醇肉豆蔻酸酯、甘油单硬脂酸酯、甘油硬脂酸酯、聚甘油-4-油酸酯、去水山梨醇酐化物、蔗糖酐化物、PEG-150月桂酸酯、PEG-400单月桂酸酯、聚氧乙烯单月桂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧乙烯辛基苯基醚、PEG-1000鲸蜡醚、聚氧乙烯十三烷基醚、聚丙二醇丁基醚、**Poloxamer®** 401、硬脂酰基单异丙醇酰胺及聚氧乙烯氢化牛脂酰胺。两性表面活性剂的实例包括N-十二烷基- β -丙氨酸钠、N-月桂基- β -亚氨基二丙酸钠、肉豆蔻酰两性基乙酸盐

(myristoamphoacetate)、月桂基甜菜碱及月桂基磺基甜菜碱。

[0358] 制剂可含有防腐剂以防止微生物生长。适宜防腐剂包括(但不限于)对羟苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸及硫柳汞。制剂也可含有抗氧化剂以防止活性剂降解。

[0359] 在一些实施方案中,通常将制剂缓冲至3-9的pH用于重构后肠胃外给药。适宜缓冲剂包括(但不限于)磷酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂或本发明所述的其他缓冲剂。

[0360] 通常在制剂中使用水溶性聚合物用于肠胃外给药。适宜水溶性聚合物包括(但不限于)聚乙烯基吡咯啉酮、葡聚糖、羧甲基纤维素及聚乙二醇。

[0361] 无菌可注射溶液可经由以下方式来制备:将所需量的活性化合物与上文所列示赋形剂中的一个或多个纳入适当溶剂或分散介质中,视需要随后过滤灭菌。通常,分散液是由以下方式来制备:将各种无菌活性成分纳入含有基本分散介质及来自那些上文所列示成分的所需其他成分的无菌媒介物中。在使用无菌粉末来制备无菌可注射溶液的情形下,优选制备方法是真空干燥及冷冻干燥技术,其可自预先经无菌过滤的溶液产生活性成分加上任一额外期望成分的粉末。粉末可以一定方式制备,使得粒子具有多孔性,此可增加粒子的溶解。制备多孔粒子的方法为本领域所熟知。

[0362] 本发明所述的肠胃外制剂可经配制用于控制释放,包括立即释放、延迟释放、延长释放、脉冲释放及其组合。在一些实施方案中,神经活性类固醇提供于包含环糊精(例如 β -环糊精,例如磺丁基醚 β -环糊精,例如CAPTISOL®)的组合物中。

[0363] 在一些实施方案中,神经活性类固醇是以0.1mg/mL至10mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。在一些实施方案中,神经活性类固醇是以0.1mg/mL、0.5mg/mL、1mg/mL、1.25mg/mL、2.5mg/mL、3.75mg/mL、5mg/mL、6.25mg/mL、7.5mg/mL、8mg/mL、9mg/mL或10mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。在一些实施方案中,神经活性类固醇是以1.25mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。在一些实施方案中,神经活性类固醇是以2.5mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。在一些实施方案中,神经活性类固醇是以3.75mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。在一些实施方案中,神经活性类固醇是以5mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。

[0364] 在一些实施方案中,环糊精是以1-30重量%、2-18重量%、10-15重量%环糊精/体积组合物存在于组合物中。在一些实施方案中,环糊精是以1重量%、2.5重量%、5重量%、10重量%、12重量%、13重量%、15重量%、25重量%或30重量%环糊精/体积组合物存在于组合物中。在一些实施方案中,环糊精是以12重量%环糊精/体积组合物存在于组合物中。在一些实施方案中,环糊精是以25重量%环糊精/体积组合物存在于组合物中。

[0365] 在一些实施方案中,环糊精是以1-30重量%、2-18重量%、10-15重量%或20-30重量%环糊精/体积组合物存在于组合物中,且神经活性类固醇是以0.1mg/mL、0.5mg/mL、1mg/mL、1.25mg/mL、2.5mg/mL、3.75mg/mL、5mg/mL、6.25mg/mL、7.5mg/mL、8mg/mL、9mg/mL或10mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。在一些实施方案中,环糊精是以1重量%、2.5重量%、5重量%、10重量%、12重量%、13重量%、15重量%、25重量%或30重量%环糊精/体积组合物存在于组合物中,且神经活性类固醇是以0.1mg/mL、0.5mg/mL、1mg/mL、1.25mg/mL、2.5mg/mL、3.75mg/mL、5mg/mL、6.25mg/mL、7.5mg/mL、8mg/mL、9mg/mL或10mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。在一些实施方案中,环糊精是以12重量%环糊精/体积组合物存在于组合物中,且神经活性类固醇是以5mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。在一些实施方案中,环糊

精是以25重量%环糊精/体积组合物存在于组合物中,且神经活性类固醇是以5mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。在一些实施方案中,环糊精是以12重量%环糊精/体积组合物存在于组合物中,且神经活性类固醇是以3.75mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。在一些实施方案中,环糊精是以12重量%环糊精/体积组合物存在于组合物中,且神经活性类固醇是以2.5mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。在一些实施方案中,环糊精是以12重量%环糊精/体积组合物存在于组合物中,且神经活性类固醇是以1.25mg/mL神经活性类固醇的浓度提供。

[0366] 剂量及药代动力学

[0367] 本发明所述的组合物包括治疗有效量的神经活性类固醇,例如孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮或阿法克龙;以及环糊精,例如 β -环糊精,例如磺丁基醚 β -环糊精,例如**CAPTISOL®**),其是以适于肠胃外给药的剂型提供。本发明所述的组合物包括治疗有效量的神经活性类固醇,例如孕烷醇酮、异孕烷醇酮、阿法多龙、加奈索酮或阿法克龙;以及环糊精,例如 β -环糊精,例如磺丁基醚 β -环糊精,例如**CAPTISOL®**),其是以适于口服给药的剂型提供。在一些实施方案中,神经活性类固醇是异孕烷醇酮。在一些实施方案中,神经活性类固醇是氘化异孕烷醇酮。在一些实施方案中,神经活性类固醇是雌酚。在一些实施方案中,神经活性类固醇选自以下专利中所披露的神经活性类固醇:WIPO公开案第W02013/188792号、第W0 2013/056181号、第W02015/010054号、第W02014/169832号、第W02014/169836号、第W02014/169833号、第W02014/169831号、第W02015/027227号、第W0 2014/100228号、美国专利第5,232,917号、第US 8,575,375及第US 8,759,330号。

[0368] 曲线下面积(AUC)是指在IV给药参照神经活性类固醇标准后的给定时间内,追踪神经活性类固醇的血清浓度(nmol/L)的曲线下面积。“参照神经活性类固醇”欲指神经活性类固醇的制剂,其用作确定欲给药患有震颤(例如特发性震颤)、抑郁症(例如产后抑郁症)或焦虑症的人类受试者以得到期望正面效应(即,相对于未给药神经活性类固醇所观察到的反应得到改善的正面治疗反应)的每小时总神经活性类固醇剂量的基础。在实施方案中,欲给药神经活性类固醇的剂量提供以下神经活性类固醇的最终血清含量:约100ng/mL至约1000ng/mL、约1100ng/mL至约1450ng/mL、100ng/mL至约250ng/mL、约200ng/mL至约350ng/mL、约300ng/mL至约450ng/mL、约350ng/mL至约450ng/mL、约400ng/mL至约550ng/mL、约500ng/mL至约650ng/mL、约600ng/mL至约750ng/mL、约700ng/mL至约850ng/mL、约800ng/mL至约950ng/mL、约900ng/mL至约1050ng/mL、约1000ng/mL至约1150ng/mL、约100ng/mL至约1250ng/mL、约1200ng/mL至约1350ng/mL、约1300ng/mL至约1500ng/mL。在具体实施方案中,神经活性类固醇的血清含量为约100ng/mL、250ng/mL、300ng/mL、350ng/mL、360ng/mL、370ng/mL、380ng/mL、390ng/mL、400ng/mL、410ng/mL、420ng/mL、430ng/mL、440ng/mL、450ng/mL、500ng/mL、750ng/mL、900ng/mL、1200ng/mL、1400ng/mL或1600ng/mL。

[0369] 在实施方案中,欲给药神经活性类固醇的剂量提供以下神经活性类固醇的最终血清含量:约100纳摩尔/L至约5000纳摩尔/L、约100纳摩尔/L至约2500纳摩尔/L、约100纳摩尔/L至约1000纳摩尔/L、100纳摩尔/L至约500纳摩尔/L、约100纳摩尔/L至约250纳摩尔/L、约100纳摩尔/L至约200纳摩尔/L、约125纳摩尔/L至约175纳摩尔/L或约140纳摩尔/L至约160纳摩尔/L。在具体实施方案中,神经活性类固醇的血清含量为约100纳摩尔/L、125纳摩尔/L、150纳摩尔/L、175纳摩尔/L、200纳摩尔/L、250纳摩尔/L、300纳摩尔/L、350纳摩尔/L、500纳摩尔/L、750纳摩尔/L、1000纳摩尔/L、1500纳摩尔/L、2000纳摩尔/L、2500纳摩尔/L或

5000纳摩尔/L。

[0370] 本发明提供例如经由IV输注向受试者给药例如治疗剂(例如本发明所述的神经活性类固醇)或包含治疗剂的组合物的方法。

[0371] 在实施方案中,输注是在至少1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天内进行。在实施方案中,输注是在1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天的进程内进行。

[0372] 在实施方案中,输注是推注输注(例如单一剂量、单次输注)。在实施方案中,输注是多个推注输注(例如多个推注输注,例如一个以上的推注输注,例如2个、3个、4个、5个或更多个推注输注)。在实施方案中,多个推注输注是在1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更长时间内给药。在实施方案中,输注为间歇输注(例如以不规律间隔进行的输注)。在实施方案中,输注为连续输注。在实施方案中,该方法包含给药多次输注。在实施方案中,该方法包含给药第一、第二及第三输注。在实施方案中,第二输注的给药开始于开始或结束给药第一输注后不长于90分钟、60分钟、30分钟、10分钟或5分钟。在实施方案中,第二输注开始于开始或结束给药第一输注后0至90分钟、0至60分钟、0至30分钟、0至10分钟或0至5分钟。在实施方案中,第二输注开始于结束给药第一输注后不超过60分钟、30分钟、20分钟、10分钟、5分钟、4分钟、3分钟、2分钟或1分钟。在实施方案中,第二输注开始于结束给药第一输注时。在实施方案中,第一输注及第二输注的起始是用同一递送装置,例如用同一套管或贮器来实施。

[0373] 在实施方案中,单位时间所递送神经活性类固醇的量在第一输注期间有所变化。在实施方案中,第一(步增)输注递送小于第二(维持)输注的神经活性类固醇/单位时间的量。在实施方案中,第一(步增)输注包含给药多个分步剂量,其中每一后步剂量单位时间所递送神经活性类固醇的量大于在其之前的分步剂量。

[0374] 在实施方案中,该第三输注是经介于5小时与20小时、8小时与16小时、10小时与15小时或10小时与13小时之间的时间段给药。在实施方案中,该第一输注是经12+/-2小时给药。在实施方案中,该第一输注是经12小时给药。

[0375] 在实施方案中,单位时间所递送神经活性类固醇的量在第一输注期间有所变化。

[0376] 在实施方案中,给药该步增剂量包含给药连续递增量的神经活性类固醇或包含神经活性类固醇的组合物。在实施方案中,给药该步增剂量包含给药连续递增量的神经活性类固醇/单位时间。

[0377] 在实施方案中,该方法包含第一步、第二步及第三步剂量。

[0378] 在实施方案中,该第一步剂量是以5-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ (例如21.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$)的神经活性类固醇/单位时间的量给药。在实施方案中,该第一步剂量是以下列神经活性类固醇/单位时间的量给药:5-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、21 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、22 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$,或21.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 。在实施方案中,该第一步剂量是以30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 的神经活性类固醇/单位时间的量给药。在实施方案中,该第二步剂量是以10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ (例如43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$)的神经活性类固醇/单位时间的量给药。在实施方案中,该第二步剂量是以下列神经活性类固醇/单位时间的量给药:10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、20-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、30-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、42 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$,或44 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 。在实施方案中,该第二步剂量是以60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 的神经活性类固醇/单位时间的量给药。在实施方案中,该第三步剂量是以25-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 的神经活性类固醇/单位时间的量给药。在实施方

案中,该第三步剂量是以下列神经活性类固醇/单位时间的量给药:25-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、40-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、60-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、63 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、64 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$,或64.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 。在实施方案中,该第三步剂量是以90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 的神经活性类固醇/单位时间的量给药。在实施方案中,当神经活性类固醇是异孕烷醇酮时,第一步剂量、第二步剂量及第三步剂量是经由间歇输注来给药,其中该第一步剂量是以30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 的神经活性类固醇/单位时间的量给药,该第二步剂量是以60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 的神经活性类固醇/单位时间的量给药,且该第三步剂量是以90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 的神经活性类固醇/单位时间的量给药。在实施方案中,当神经活性类固醇是异孕烷醇酮时,第一步剂量及第二步剂量是经由间歇输注来给药,其中该第一步剂量是以30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 的神经活性类固醇/单位时间的量给药,且该第二步剂量是以60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 的神经活性类固醇/单位时间的量给药。

[0379] 在实施方案中,第三(步降/向下倾斜)输注递送小于第二(维持)输注的神经活性类固醇/单位时间的量。在实施方案中,第三(步降/向下倾斜)输注包含给药多个分步剂量,其中每一后步剂量所递送的神经活性类固醇/单位时间的量低于在其之前的分步剂量。在实施方案中,该第三输注是经介于5小时与20小时、8小时与16小时、10小时与15小时或10小时与13小时之间的时间段给药。在实施方案中,该第三输注是经12 \pm 2小时给药。在实施方案中,该第三输注是经12小时给药。

[0380] 在实施方案中,给药该向下倾斜剂量包含给药连续递减量的神经活性类固醇。在实施方案中,给药该向下倾斜剂量包含给药连续递减量的神经活性类固醇/单位时间。

[0381] 在实施方案中,该方法包含第一步、第二步及第三步剂量。

[0382] 在实施方案中,该第一步剂量是以25-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ (例如30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$)的神经活性类固醇/单位时间的量给药。在实施方案中,该第一步剂量是以下列神经活性类固醇/单位时间的量给药:25-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、40-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、60-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、63 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、64 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$,或64.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 。在实施方案中,该第二步剂量是以10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ (例如43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$)的神经活性类固醇/单位时间的量给药。在实施方案中,该第二步剂量是以下列神经活性类固醇/单位时间的量给药:10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、20-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、30-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、42 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$,或44 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 。在实施方案中,该第三步剂量是以5-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ (例如21.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$)的神经活性类固醇/单位时间的量给药。在实施方案中,该第三步剂量是以下列神经活性类固醇/单位时间的量给药:5-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、21 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、22 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$,或21.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 。

[0383] 在实施方案中,该方法包含给药50-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ (例如86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 或60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$)神经活性类固醇的第二/维持输注。在实施方案中,第二/维持输注为50-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、60-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、70-90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 、86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$,或87 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 。在实施方案中,该第二/维持输注是经介于5小时与80小时、10小时与70小时、20小时与50小时,或30小时与40小时之间的时间段给药。在实施方案中,该第二/维持输注是经36 \pm 5小时给药。在实施方案中,该第二/维持输注是经36小时给药。在实施方案中,该第二/维持输注的血浆浓度是在预选时间下,例如在开始该第二/维持输注后10分钟、15分钟、20分钟、30分钟、45分钟、60分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、8小时、10小时、12小时、24小时、2天、3天、4天测量。在实施方案中,例如在预选时间下,例如在开始该第二/维持

输注后10分钟、15分钟、20分钟、30分钟、45分钟、60分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、8小时、10小时、12小时、24小时、2天、3天、4天时所计量,该第二/维持输注产生150nM的血浆浓度。在实施方案中,在整个第二/维持输注内,该第二/维持输注是以相同的神经活性类固醇/单位时间的量给药。

[0384] 在实施方案中,该第一步剂量为第二/维持输注的10%至40%(例如25%);该第二步剂量为第二/维持输注的30%至70%(例如50%);且该第三步剂量为步剂量为第二/维持输注的60%至90%(例如75%)。在实施方案中,该第一步剂量为第二/维持输注的60%至90%(例如75%);该第二步剂量为第二/维持输注的30%至70%(例如50%);且该第三步剂量为第二/维持输注的10%至40%(例如25%)。在实施方案中,该第一步剂量中单位时间所递送神经活性类固醇的量为该第二/维持输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量的10%至40%(例如25%);该第二步剂量中单位时间所递送神经活性类固醇的量为该第二/维持输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量的30%至70%(例如50%);且该第三步剂量中单位时间所递送神经活性类固醇的量为该第二/维持输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量的60%至90%(例如75%)。在实施方案中,该第一步剂量中单位时间所递送神经活性类固醇的量为该第二/维持输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量的60%至90%(例如75%);该第二步剂量中单位时间所递送神经活性类固醇的量为该第二/维持输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量的30%至70%(例如50%);且该第三步剂量中单位时间所递送神经活性类固醇的量为该第二/维持输注中单位时间所递送神经活性类固醇的量的10%至40%(例如25%)。

[0385] 实施例

[0386] 为可更全面地理解本发明所述的本发明,阐述了以下实施例。提供本申请中所述的合成及生物实施例以说明本发明所提供的化合物、药物组合物及方法,且不应理解为以任何方式限制其范围。在下表中的一些(即,表10、表11、表12、表13和表14)中,也可将本发明所述的化合物9称为“式I”。

[0387] 实施例1.使用化合物9的非临床研究

[0388] GABAA正向别构调节剂化合物9在临床前抗惊厥模型中具有口服活性,且抑制源自多种刺激(包括化学惊厥剂、促惊厥刺激及遗传易感性)的癫痫发作。化合物9引起镇静及共济失调作为过度药理学的表现。在14天大鼠及狗的毒物学研究中经由每日给药化合物9(在狗中给药HPBCD中的溶液且在大鼠中给药Labrasol®)来评估该化合物。

[0389] 大鼠中的NOAEL为3mg/kg(雌性)及22.5mg/kg(雄性),且狗中的NOAEL为2.5mg/kg。在主要毒物学研究中在狗或大鼠中不存在不良影响。在毒物代谢动力学研究(toxicokinetic study)中,在高剂量下在一只雌性大鼠中观测到单一死亡,其被怀疑与过度药理学相关。

[0390] 实施例2.I期、双盲、安慰剂对照、单一递增剂量研究以确定化合物9口服溶液在健康志愿者中的最大耐受剂量(MTD)、药代动力学及药效学以及化合物9在患有特发性震颤的受试者中的安全性、耐受性及药代动力学。

[0391] 目的

[0392] 确定化合物9口服溶液在年龄为18-55岁的健康志愿者中的最大耐受剂量(MTD)。在健康志愿者中:

- [0393] • 评估化合物9口服溶液的安全性及耐受性；
- [0394] • 评估单一剂量的化合物9口服溶液的药代动力学 (PK) 特征 (进食及空腹)；
- [0395] • 研究化合物9代谢物的血浆浓度及化合物9的尿浓度；
- [0396] • 使用EEG及精神运动测试评估化合物9口服溶液MTD的药效学效应；在除了患有特发性震颤外其余都健康的受试者中：
- [0397] • 评估化合物9的安全性、耐受性及药代动力学 (PK)。
- [0398] 材料及方法
- [0399] 将化合物9口服溶液制备成含有40%HPBCD及0.0025%三氯蔗糖 (sucralose) 的化合物9原料药的1mg/mL及6mg/mL水性原液。将1mg/mL及6mg/mL化合物9口服原液自瓶 (在cGMP条件下制造) 中的化合物9原料药粉末及瓶中的赋形剂混配且进一步在临床制备现场混合用于给药。使安慰剂与每一剂量同类群组的研究药物匹配。
- [0400] 化合物9口服原液1mg/mL及6mg/mL的批次制剂
- [0401] 目标剂量将制备成约40mL口服溶液以一次性吞咽，然后使用约200mL水来冲洗给药瓶。对于所有评估，吞咽约40mL口服溶液的起始时间为时间0。
- [0402] SAD同类群组：在每一SAD同类群组中，以盲化方式随机分配受试者以接受化合物9 (6个受试者) 或安慰剂 (2个受试者)。同类群组1将接受剂量1，同类群组2将接受剂量2，以此类推。
- [0403] 食物同类群组：在已鉴别化合物9单一剂量MTD后，以开放标签方式用最逼近50%的所鉴别MTD的剂量治疗受试者。
- [0404] EEG同类群组：在已确定单一剂量MTD后，以1:1盲化方式随机分配受试者的EEG同类群组以接受MTD的化合物9口服溶液或安慰剂，或来自SAD的最逼近50%MTD的剂量或安慰剂。约一周后使受试者返回诊所且与其同类群组内的另一治疗交叉。
- [0405] 特发性震颤同类群组：在已确定单一剂量MTD后，以开放标签方式分配特发性震颤同类群组以接受逼近MTD的剂量的化合物9口服溶液。
- [0406] 此I期研究的最大建议起始剂量为0.25mg。基于下文所显示的剂量递增方案制备每一同类群组的剂量，该方案可根据下文部分中所述的安全性审查委员会 (Safety Review Committee, SRC) 剂量递增决定来修改。
- [0407] 表1. 剂量递增方案

[0408]

同类群组	自先前同类群组的最大建议递增	式(1)最大计划剂量(mg)	HPBCD 剂量 g (wt%)	实际给药剂量 (mg)
1	N / A	0.25	0.113 (0.28%)	0.25
2	3x	0.75	0.343 (0.86%)	0.75
3	3x	2	0.910 (2.3%)	2
4	3x	6	0.460 (1.1%)	5.5
5	2x	12	0.910 (2.3%)	11
6	2x	24	1.83 (4.6%)	22
7	2x	48	3.66 (9.1%)	44
8	2x	96	7.31 (18.3%)	66
9	N/A	N/A	4.19 (10.47%)	55
10 (食物)	N/A	50%的 MTD	1.83 (4.6%)	22
11A (EEG)	N/A	50%的 MTD	1.83 (4.6%)	22
11B (EEG)	N/A	MTD	4.19 (10.47%)	55
12 (ET)	N/A	MTD	4.19 (10.47%)	55

[0409] 研究设计

[0410] 此四部分研究将评估单一剂量的化合物9的效应。该研究的第一部分是健康成年志愿者中的双盲、安慰剂对照单一递增剂量 (SAD) 设计,其目标是鉴别化合物9口服溶液的最大耐受剂量 (MTD) 及药代动力学 (PK) 特征。在安全性审查委员会 (SRC) 已审查安全性及PK数据且同意安全地增加剂量后,才递增至下一剂量。除非SRC同意基于已完成的安全性审查使受试者和/或同类群组解盲,否则SRC将不接受任何解盲PK数据。

[0411] 该研究的第二部分将评估食物效应,其是经由在最初测试此剂量的同一同类群组中在消耗标准膳食后观察最逼近50%MTD的单一剂量的PK特征来实施;可出于安全性原因调整此剂量值。

[0412] 在该研究的第三部分中,将在两个禁食受试者同类群组中使用脑电图 (EEG) 及CNS效应的其他测试指标来评估化合物9对中枢神经系统 (CNS) 的药效学效应。在一个EEG同类群组中,受试者将接受MTD或安慰剂,然后返回诊所以交叉方式接受另一治疗。第二EEG同类群组将接受最逼近50%MTD的剂量或安慰剂,且然后返回诊所以交叉方式接受另一治疗。两个EEG同类群组的交叉时段将间隔约一周。

[0413] 在已鉴别单一剂量MTD后,该研究的第四部分将在一个除了患有特发性震颤以外其它均健康的6受试者同类群组中以开放标签方式评估单一剂量的化合物9的安全性、耐受性及药代动力学。受试者将在被给药之前进食标准诊所早餐。将继续向此同类群组中进行招收直至已对6个受试者给药。

[0414] SAD及EEG同类群组将由8个随机分配至活性或安慰剂治疗的受试者组成。将对第一SAD同类群组采用警讯给药 (sentinel dosing),其中使1个受试者随机化以在第一天接受化合物9且使另一受试者接受安慰剂。约24小时后向第一同类群组中的其他6个受试者给药。食物效应同类群组将包含至多6个受试者,其皆将接受活性治疗。将对第一同类群组采用警讯给药,其中使1个受试者随机化以在第一天接受化合物9且使另一受试者接受安慰剂。约24小时后向第一同类群组中的其他6个受试者给药。将以约每周的间隔向每一同类群

组给药以允许有足够时间收集及审查安全性及PK数据。特发性震颤同类群组将由6个经分配以开放标签方式接受逼近SAD MTD的剂量的受试者组成。

[0415] 表2. 计划给药方案(安全性审查委员会可能进行的调整)

[0416]

活性剂量	剂量 1	剂量 2	剂量 3	剂量 4	剂量 5	剂量 6	剂量 7	剂量 8	剂量 9	剂量 “50”	MTD
部分											
同类群组 1	6A 2P										
同类群组 2		6A 2P									
同类群组 3			6A 2P								
同类群组 4				6A 2P							
同类群组 5					6A 2P						
同类群组 6						6A 2P					
同类群组 7							6A 2P				
同类群组 8								6A 2P			
同类群组 9									6A 2P		
部分 2											
同类群组食物										6A	
部分 3											
同类群组 EEG-A											4A:4P X 4P:4A
同类群组 EEG-B										4A:4P X 4P:4A	
部分 4											
同类群组特发性震颤											6A

[0417] 注释:

[0418] P=服用安慰剂的受试者;A=经化合物9活性治疗的受试者

[0419] 剂量“50”=最逼近50%MTD的剂量

[0420] 同类群组食物=在先前同类群组中先前接受过剂量“50”(或最接近剂量)的6个受试者

[0421] 同类群组食物、EEG-A、EEG-B及特发性震颤可同时实施。

[0422] 程序

[0423] 单一递增剂量(SAD)及MTD的确定

[0424] 在每一SAD同类群组中,以盲化方式随机分配受试者以接受化合物9(6个受试者)或安慰剂(2个受试者)。同类群组1将接受剂量1,同类群组2将接受剂量2,以此类推。除食物同类群组外,在禁食状态(在先前12小时内不进食仅进水)下给药研究药物且在给药后约4至5小时开始给药标准I期日常饮食(standard Phase I unit diet)。在将警讯给药方案用于第一同类群组(在第一天向2个受试者给药盲化研究药物,一个接收化合物9且另一个

接受安慰剂,然后约24小时后向同类群组中的其余受试者给药研究药物)后,约间隔一周在同一天向每一同类群组中的所有受试者给药研究药物以允许SRC有时间审查安全性、耐受性及药代动力学数据(除非遵循正式解盲程序,否则SRC将不接受解盲PK数据),其将确定是否可接受给药方案按计划继续。在每次随访时对此研究部分实施的评估的详细综述提供于事件时间表(表6)中。

[0425] 食物效应

[0426] 在已鉴别MTD后,测定食物对化合物9的药代动力学、安全性及耐受性的效应,其是经由使受试者消耗标准I期日常膳食、然后在SAD中消耗最逼近50%的化合物9MTD的剂量的化合物9来实施。在该研究的SAD部分中接受此剂量的化合物9口服溶液的活性治疗的相同6个受试者将在进食状态下接受相同剂量。已接受此剂量安慰剂的受试者将不包括在食物效应同类群组中。参见事件时间表(表6)。

[0427] 药效学 (EEG及精神运动测试)

[0428] 化合物9口服溶液MTD的药效学(PD)效应将通过EEG、眼动追踪(eye tracking)、情绪、精神运动测试(psychomotor testing)及主观药物效应来评估。参与该研究EEG部分的受试者的给药时间表将以下文所述的方式确定。在已确定化合物9口服溶液MTD后,立即以盲化方式随机分配最后两个受试者同类群组以接受治疗,如表2中所显示(同类群组EEG-A及EEG-B,每一同类群组中有8个受试者)。将同类群组EEG-A中的受试者随机化至来自SAD的最逼近50%MTD的剂量或安慰剂且然后在一周清除期后与另一治疗交叉。将同类群组EEG-B中的受试者随机化至MTD或安慰剂且然后在一周清除期后与另一治疗交叉。此研究部分中的受试者将具有在开始给药后持续约24小时收集的连续EEG;也将实施标准化眼动追踪及精神运动测试(表8)。

[0429] 特发性震颤

[0430] 在6个除了患有特发性震颤以外其它均健康的受试者中评估化合物9的安全性、耐受性及药代动力学。以开放标签方式分配所有6个受试者以接受逼近SAD MTD的剂量(表9)。此同类群组中的受试者将实施临床医生评级的TETRAS(表现子量表)及基于加速计的运动病计量(Great Lakes NeuroTechnologies,Valley View,OH)以产生探究性震颤幅度数据,其将用于通知特发性震颤的可能2期研究的设计。在进食标准早餐后向特发性震颤同类群组中的受试者给药。

[0431] 结果

[0432] 对于该研究SAD部分的所有安全性分析,合并所有同类群组的安慰剂剂量组。使用指定用于临床研究报告中的MedDRA™版本来编码AE。经由系统器官分类(SOC)、优先项、剂量组及同类群组来展示AE的总发生率。AE的发生率也将通过最大严重程度及与研究药物的关系来呈现。如果适用,使用描述性统计根据剂量组及同类群组来汇总生命体征、临床实验室计量、ECG及C-SSRS的数据。

[0433] 用n、平均值、标准偏差、中值、最小值及最大值来汇总连续终点。另外,计算在每一时间点下自基线值的变化且使用相同概括统计量来汇总。如果适用,超出范围的安全性终点可归类为低或高。对于所有类别终点,汇总将包括计数及百分比。衍生的PK参数将包括血浆浓度曲线下面积(AUC_{0-inf})、分布半衰期及终末半衰期(t_{1/2})、最大浓度(C_{max})、达到最大浓度的时间(T_{max})及清除率(CL)以及尿排泄。PK参数将使用适当描述性统计来汇总。达

到最大浓度的时间 (T_{max}) 将使用 n 、平均值、标准偏差、中值、最小值及最大值来汇总。所有其他PK参数将使用 n 、几何平均值、变异系数、中值、最小值及最大值来汇总。

[0434] 使用ANCOVA模型,使用PK参数 (AUC及 C_{max}) 的对数作为因变量及剂量的对数作为自变量来分析剂量比例。针对AUC及 C_{max} 二者估计点估计值及相应CI。对于食物效应分析,使用配对 t -测试比较在不同食物条件下对数转变的AUC及 C_{max} 。可根据生物分析统计学分析计划来实施其他统计学测试。

[0435] EEG终点的药效学分析及其与精神运动测试及眼动追踪计量的关系将阐述于单独分析计划中。另外,将利用镇静、情绪、EEG及精神运动数据实施PK/PD探究性分析。将使用与上文针对安全性变量所述相同的描述性统计来汇总SSS、MOAA/S、BL-VAS及DEQ-5值的次要终点。

[0436] 受试者

[0437] 将至多94个受试者招募至该研究中,这根据所研究同类群组的数量而定;这包括88个健康受试者及6个除了患有特发性震颤以外其它均健康的受试者。仅在研究药物给药之前受试者退出/被退出时替代受试者。尤其应注意,患有特发性震颤的受试者可能在入院后根据TETRAS无资格且在给药之前自该研究退出。所述受试者将被替代以确保此同类群组中有6个被给药的受试者。如果受试者在第二剂量计划之前在食物同类群组或在EEG或特发性震颤同类群组中的一个中退出/被退出,则其将不被替代。

[0438] 可考虑其他同类群组以提供剂量重复或慢于该研究的SAD部分中所计划的剂量递增。根据由独立统计学家制备的随机化时间表,将参与该研究的双盲、随机化部分的受试者随机分配至安慰剂或使用化合物9口服溶液的活性治疗。在已确定MTD后,食物同类群组受试者将立即以开放标签方式接受最逼近50%MTD的剂量的研究药物。EEG同类群组受试者首先将以1:1双盲方式接受化合物9 (MTD或最逼近50%MTD的剂量) 或安慰剂且返回该研究的交叉部分以接受该同类群组的另一治疗。以开放标签方式分配特发性震颤同类群组受试者以接受逼近SAD MTD的剂量。

[0439] 化合物9给药方案

[0440] 每一SAD同类群组中的受试者将接受单一剂量的研究药物,即化合物9口服溶液 (6个受试者) 或安慰剂 (2个受试者)。该研究SAD部分的建议剂量递增方案呈现于表3中。在食物同类群组中,6个接受最逼近50%MTD的剂量的受试者将在摄取标准膳食后第二次接受此剂量。在该研究的EEG部分中,使用两个给药时段各自测试两个8受试者的同类群组。

[0441] 一个EEG同类群组将接受MTD;另一EEG同类群组将接受最逼近50%MTD的剂量。在每一EEG同类群组的第一给药时段期间,受试者将接受单一剂量的化合物9或匹配安慰剂 (4个受试者/活性及安慰剂治疗)。所述受试者将在约一周清除时段后返回,以交叉方式接受其同类群组内的MTD或安慰剂 (同类群组EEG-A) 或最逼近50%MTD的剂量或安慰剂 (同类群组EEG-B)。在第一或第二给药时段期间在两个EEG同类群组中的每一个中,所有8个受试者将接受活性治疗。根据药师可获得的随机化时间表给药适当剂量的化合物9口服溶液或安慰剂。可由安全性审查委员会修改剂量递增模式。

[0442] 特发性震颤同类群组中的受试者将以开放标签方式以逼近SAD MTD的剂量的化合物9口服溶液接受单一剂量的研究药物。

[0443] 剂量将制备成约40mL口服溶液以一次性吞咽,然后使用约200mL水来冲洗给药瓶。

对于所有评估, 吞咽约40mL口服溶液的起始时间为时间0。当服用研究药物时, 特发性震颤同类群组中的受试者可获得诊所工作人员的帮助。在消耗标准诊所早餐后向此同类群组中的受试者给药。

[0444] 表3. 该研究SAD部分的建议剂量递增时间表

同类群组	自先前同类群组的最大建议递增	式(1)最大计划剂量(mg)	HPβCD 剂量 g(wt%)	实际给药剂量 (mg)
1	N/A	0.25	0.113 (0.28%)	0.25
2	3x	0.75	0.343 (0.86%)	0.75
3	3x	2 ^a	0.910 (2.3%)	2
4	3x	6	0.460 (1.1%)	5.5
5	2x	12	0.910 (2.3%)	11
6	2x	24	1.83 (4.6%)	22
7	2x	48	3.66 (9.1%)	44
8	2x	96	7.31 (18.3%)	66
9	N/A	N/A	4.19 (10.47%)	55
10 食物	N/A	50%的 ^b MTD	1.83 (4.6%)	22
11A (EEG)	N/A	50%的 ^b MTD	1.83 (4.6%)	22
11B (EEG)	N/A	MTD	4.19 (10.47%)	55
12 (ET)	N/A	MTD	4.19 (10.47%)	55

[0446] ^a 为方便递增而四舍五入的剂量

[0447] 剂量递增及停止规则 (SAD同类群组)

[0448] • **严重不良事件**: 如果同类群组中的任一受试者具有SRC确定与化合物9相关的严重不良事件 (SAE), 则SRC可停止该研究的SAD期或可容许以低于该事件发生时的化合物9剂量继续给药, 根据事件的性质而定。

[0449] • **重度不良事件**: 如果同类群组中的三个或更多个活性治疗受试者具有安全性委员会确定与化合物9相关的重度不良事件, 则安全性委员会可停止该研究的SAD期或可容许以相同或较低的化合物9剂量继续给药, 根据事件的性质及事件发生时的剂量而定。

[0450] • **MOAA/S评分**: 如果在正常清醒时间期间 ($\geq 08:00h$ 至 $\leq 22:00h$) 的任一时间点, 同类群组内的至少一个化合物9暴露的受试者的MOAA/S评分为2或更小 (≤ 2) 且此评分经确认, 即重复评估为相同或更低, 或如果在正常清醒时间期间 ($\geq 08:00h$ 至 $\leq 22:00h$) 的任一时间点, 两个或更多个 (≥ 2) 化合物9暴露的受试者的经确认MOAA/S评分为3或更小 (≤ 3) 且此评分经确认, 即重复评估为相同或更低, 则将不进行剂量递增至下一计划剂量。可经由给药较低剂量的化合物9或经由重复所述事件发生时的剂量来容许额外给药, 根据镇静的程度及持续时间以及镇静发生时的剂量而定。仅在确认评分等于或低于第一评估且同一时间点的SSS评分一致时, 安全性审查委员会才将MOAA/S评分视为有资格用于停止准则。

[0451] • 如果在同类群组内的至少两个 (2) 暴露于化合物9口服溶液的受试者中出现以

下发现中的任一个,如果至少两个受试者报告相同发现,则SRC可不允许剂量递增。然而,如果每一受试者报告了不同发现,则SRC可允许以低于计划的增量进行剂量递增。在所有情况下,SRC可允许剂量重复或剂量减小:

[0452] ○仰卧位收缩压自剂量前增加60mmHg且持续至少5分钟,或仰卧位收缩压自剂量前减小30mmHg且持续至少5分钟,或 $\leq 70\text{mmHg}$ 或 $\geq 200\text{mmHg}$ 的仰卧位收缩压持续至少5分钟;

[0453] ○仰卧位舒张压自剂量前增加40mmHg且持续至少5分钟,或仰卧位舒张压自剂量前减小30mmHg且持续至少5分钟,或 $\leq 40\text{mmHg}$ 或 $\geq 110\text{mmHg}$ 的仰卧位舒张压持续至少5分钟;

[0454] ○仰卧位心率自剂量前增加50bpm且持续至少5分钟,或仰卧位心率自剂量前减小30bpm且持续至少5分钟,或 $\leq 45\text{bpm}$ 或 $\geq 170\text{bpm}$ 的仰卧位心率持续至少5分钟;

[0455] ○QTc延长定义为QTcF增加 $\geq 60\text{msec}$ 且持续至少10分钟或QTcF $> 500\text{msec}$ 且持续至少30分钟;

[0456] ○丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)持续增加至 $> 3 \times$ 正常值上限(ULN),其必须在48小时内确认升高 $> 3 \times$ ULN;

[0457] ○总胆红素增加至 $> 2 \times$ ULN,其在48小时内重复测试时确认;

[0458] ○ALT或AST $> 2 \times$ ULN,同时总胆红素 $> 1.5 \times$ ULN,其在48小时内重复测试时确认;

[0459] ○血清肌酸酐 $> 1.5 \times$ ULN,其在48小时内重复测试时确认;

[0460] ○白血细胞计数 $< 2.5 \times 10^9/\text{L}$,其在48小时内重复测试时确认;

[0461] ○嗜中性粒细胞计数 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$,其在48小时内重复测试时确认;

[0462] ○血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}$,其在48小时内重复测试时确认。

[0463] ○AUC及C_{max}:基于先前同类群组的血浆浓度信息,如果预期下一同类群组 $> 50\%$ 的C_{max}超过400ng/mL(基于雌性大鼠中的最低NOAEL第14天C_{max}估计的人类C_{max}),则SRC将考虑调整下一同类群组的剂量(剂量减小、剂量重复或减小剂量递增)。另外,SRC将不允许剂量递增至超出经预测会产生大于毒物学研究中的最低NOAEL暴露的AUC(雄性大鼠14天毒物学,AUC 5,050ng.h/mL)的剂量。

[0464] 食物-效应同类群组剂量的确定

[0465] SRC将基于在SAD期内已耐受的剂量来选择食物效应同类群组的剂量;最逼近50%MTD的剂量将用于该研究的食物部分。

[0466] 药效学(PD)/EEG同类群组剂量的确定

[0467] 在该研究的EEG期期间测试两个同类群组:一个同类群组将接受最大耐受剂量(MTD)或安慰剂(EEG-A);另一同类群组将接受最逼近50%MTD的剂量或安慰剂(EEG-B)。每一同类群组将在约一周内返回以与该同类群组内的另一治疗交叉。

[0468] 特发性震颤同类群组剂量的确定

[0469] 特发性震颤同类群组中的受试者将以最逼近SAD MTD的剂量的化合物9口服溶液接受单一剂量的研究药物。

[0470] 调整或停止剂量的药代动力学准则

[0471] 在该研究的SAD部分期间,赞助商PK领导将审查每一剂量的剂量后第一个24小时的血浆PK数据,以确定结果是否指示自与增加的剂量成比例的先前剂量的线性增加,及是否存在间隔综合征或阈效应的任何指示。赞助商PK领导随后将向赞助商研究医生提供关于

总体PK结果的反馈,且SRC将进行相应论述。除非SRC同意基于已完成的同类群组的安全性审查使受试者和/或该同类群组解盲,否则SRC将不接受任何解盲PK数据。

[0472] SRC将不允许剂量递增超出经预测以产生大于毒物学研究中的最低NOAEL暴露的AUC(雄性大鼠14天毒物学,AUC 5,050ng·h/mL)的剂量。基于先前同类群组的血浆浓度信息,如果预期下一同类群组>50%的C_{max}超过400ng/mL(基于雌性大鼠中的最低NOAEL第14天C_{max}估计的人类C_{max}),则SRC将考虑调整下一同类群组的剂量(剂量减小、剂量重复或减小剂量递增)。

[0473] 纳入准则

[0474] • 在实施任何研究特异性程序之前签署知情同意书;

[0475] • 不使用尼古丁或烟草,在筛选时年龄≥18岁至≤55岁的健康可行动男性及女性受试者,且无如本研究者所确定的临床上相关的医学障碍史或证据,如果存在合格性问题则将咨询医生。

[0476] • 在筛选随访时,体重≥60kg及身体质量指数(BMI)≥18.0且≤30.0kg/m²。

[0477] • 身体及神经检查、临床实验室值(允许一次重复测试)、生命体征(根据本研究者的正常范围,允许一次重复)及心电图(ECG)在临床上为本研究者及赞助商可接受。

[0478] • 男性受试者必须同意在研究的同时及在接受研究药物的剂量后持续13周实践可接受的有效节育方法。有效节育方法包括禁欲;输精管切除术;或含有杀精剂的保险套(男性)与女性伴侣方法(例如激素节育或宫内节育器(intrauterine device))的组合。女性受试者必须不具分娩能力,例如绝经后(距末次月经至少12个月)或手术绝育(输卵管结扎、双侧卵巢切除术或子宫切除术)。

[0479] • 男性必须愿意在研究的同时至在接受研究药物的剂量后13周戒绝精子捐赠。特发性震颤同类群组的修正(除如指示的修正之处外必须符合上述准则)。

[0480] • 诊断原本健康、且明显存在上肢症状的受试者的特发性震颤,如经由在入院随访时TETRAS上肢总评分≥8所确认;

[0481] • 在筛选之前震颤存在达至少三年,如治疗神经学家所确认;

[0482] • 年龄≥18岁至≤75岁的男性或女性;

[0483] • 身体及神经检查、临床实验室值、生命体征(根据本研究者的正常范围)及心电图(ECG)为临床上可接受的。

[0484] 排除准则

[0485] • 在筛选及入院随访时血液学、临床化学或尿分析的临床上显著异常的值。本研究者认为临床上不显著的异常为可接受的。

[0486] • 在两年内具有自杀行为史或在筛选或第-1天随访时对C-SSRS上的问题3、4或5已回答是(YES)或本研究者认为当前具有自杀风险的受试者。

[0487] • 在筛选或入院随访时临床上显著异常的体检或12导程心电图(12-lead electrocardiogram, ECG)。注意:QTc(F)间隔在男性中>450msec或在女性中>470msec将为自研究排除的基础。如果所获得的初始值超过所指定限值,则可出于确认目的重复ECG。

[0488] • 肝、肾、心血管、肺、胃肠、血液、免疫、眼科、代谢或肿瘤疾病的显著病史和/或存在。

[0489] • 精神病学或神经疾病或病症(包括但不限于癫痫、具有临床上显著的后遗症的

闭合性头部创伤、部分发作性癫痫发作、饮食障碍等)的病史或存在;特发性震颤的诊断并不排除特发性震颤同类群组中的受试者。

[0490] • 酒精及药物使用/滥用:

[0491] ○如果该研究的SAD、食物及EEG部分中的受试者具有最新(在先前6个月内)酒精或药物滥用史(如本研究者所判断)或在筛选之前最后3个月期间已消耗>2杯酒精饮品/天(1杯约等同于:啤酒[284mL]、葡萄酒[125mL/4盎司]或蒸馏酒[25mL/1盎司]),则排除所述受试者。根据本研究者的决定,每天消耗3杯酒精饮料但每周少于14杯的受试者可入选。在筛选或入院随访时酒精或管制药品的阳性筛选将取消受试者参与研究的资格。

[0492] ○如果特发性震颤同类群组中的受试者存在最新(在先前6个月内)酒精或药物误用史(如本研究者所判断),则排除所述受试者;未指定此同类群组的酒精消耗的量,因为应理解受试者可用酒精自我医疗。在筛选或入院随访时酒精或管制药品的阳性结果将取消受试者参与研究的资格。

[0493] • 烟草使用:

[0494] ○如果该研究的SAD、食物及EEG部分中的受试者当前使用或在筛选之前已规律地使用烟草或含烟草产品(香烟、烟斗等)达至少一个月或在筛选或入院随访时为阳性尿可丁宁(cotinine)筛选(>400ng/mL),则排除所述受试者。

[0495] ○特发性震颤同类群组中的受试者可为烟草使用者且可在筛选或入院随访时具有阳性尿可丁宁筛选。

[0496] • 具有乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体或HIV抗体1及2的血清学阳性结果的病史、存在和/或当前证据的任一受试者。

[0497] • 在给药之前60天内捐赠一个或多个单位的血液或急性损失等同量的血液(一个单位=450mL)。

[0498] • 在研究药物给药之前30天或在研究药物给药之前的该研究药物的5个半衰期(以较长者为准)期间已接受尚未被管理机构批准的研究药物或装置的治疗的任一受试者。

[0499] • 药剂:

[0500] ○如果在给药研究药物之前14天内该研究SAD、食物及EEG部分中的受试者使用或已使用任何处方或非处方药剂、中药(herbal medication)、维生素或矿物质补充剂,则排除所述受试者。将允许至多3g/天的对乙酰氨基酚。

[0501] ○在筛选时段期间除非经赞助商研究医生批准,否则特发性震颤同类群组中的受试者在研究药物给药之前至少48小时或最少5个半衰期(以较长者为准)必须停止使用任何药剂且其可在研究药物给药后小于48小时内不服用药剂。当研究医生开处药剂时将允许至多3g/天的对乙酰氨基酚,同时使受试者禁足于单位。

[0502] ○使用已知影响药物代谢的药剂:在14天或5个半衰期(以较长者为准)内使用任何已知的CYP450抑制剂和/或诱导物或在接受第一剂量的研究药物之前30天内消耗葡萄柚汁、葡萄柚、塞维利亚橙(Seville orange)或贯叶连翘(St John's Wort)或含有以上的产品。

[0503] • 消耗过量咖啡因的任一受试者,过量咖啡因定义为在入院之前30天内每天6份以上(1份约等同于120mg咖啡因)的咖啡、茶、可乐或其他含咖啡因的饮料。

[0504] • 先前暴露于研究药物或已知对化合物9或其任一赋形剂(包括其主要赋形剂

HPBCD) 过敏的任一受试者。

[0505] • 研究现场人员或其直系亲属(配偶、父母、孩子或兄弟姐妹,无论是血缘的或依法收养的)。

[0506] • 不愿或无法遵守研究程序的任一受试者。

[0507] 治疗

[0508] 根据由独立统计学家制备的随机化时间表,将参与该研究的双盲、随机化部分的受试者随机分配至安慰剂或使用化合物9口服溶液的活性治疗。在已确定MTD后,食物同类群组受试者将立即以开放标签方式接受最逼近50%MTD的剂量的研究药物。EEG同类群组受试者首先将以1:1双盲方式接受化合物9(MTD或最逼近50%MTD的剂量)或安慰剂且返回该研究的交叉部分以接受该同类群组的另一治疗。每一SAD同类群组中的受试者将接受单一剂量的研究药物,即化合物9口服溶液(6个受试者)或安慰剂(2个受试者)。

[0509] 在食物同类群组中,6个接受最逼近50%MTD的剂量的受试者将在摄取标准膳食后第二次接受此剂量。在该研究的EEG部分中,使用两个给药时段各自测试两个8受试者的同类群组。一个EEG同类群组将接受MTD;另一EEG同类群组将接受最逼近50%MTD的剂量。

[0510] 在每一EEG同类群组的第一给药时段期间,受试者将接受单一剂量的化合物9或匹配安慰剂(4个受试者/活性及安慰剂治疗)。所述受试者将在约一周清除时段后返回,以交叉方式接受其同类群组内的MTD或安慰剂(同类群组EEG-A)或最逼近50%MTD的剂量或安慰剂(同类群组EEG-B)。在第一或第二给药时段期间在两个EEG同类群组中的每一个中,所有8个受试者将接受活性治疗。

[0511] 在特发性震颤同类群组中,6个受试者将以最逼近SAD MTD的剂量接受单一剂量的化合物9口服溶液。在标准诊所早餐后向受试者给药。应注意,患有特发性震颤的受试者可在入院后根据TETRAS无资格且在给药之前自该研究退出。所述受试者将被替代以确保此同类群组中有6个给药受试者。

[0512] 根据药师可获得的随机化时间表给药适当剂量的化合物9口服溶液或安慰剂。可由安全性审查委员会修改剂量递增模式。

[0513] 程序/措施

[0514] SAD同类群组将由在给药前至多28天及给药后14天时段内的至多6次随访组成。

[0515] 食物效应同类群组将由在给药前至多28天及首次给药后21天时段内的9次随访组成。向此同类群组重复给药最逼近50%MTD的剂量。

[0516] EEG同类群组将由在给药前至多28天及首次给药后21天时段内的9次随访组成。

[0517] 特发性震颤同类群组将由在给药前至多28天及给药后约14天时段内的至多5次随访组成。

[0518] 在该研究的每一时期期间,受试者将在预期给药时间之前约24小时入住单位。在该研究的SAD部分期间,受试者将在每一剂量后禁足于单位达约72小时。对于该研究的食物效应部分,受试者将在给药后禁足于单位达约48小时;如果预测药物的血浆浓度将低于在给药后早于48小时的量化量,则受试者可快速解禁。在该研究的EEG部分期间,受试者将禁足于单位达约36小时或直至药物的血浆浓度经预测低于量化量。特发性震颤同类群组中的受试者在给药后禁足于单位达24小时。

[0519] 受试者皆不可离开单位直至本研究者确信其无可与研究药物相关的持续不良事

件。

[0520] 在整个研究中,依据所有同类群组的事件时间表,由有经验的I期人员进行体检、生命体征、实验室评估及观察。将使用斯坦福瞌睡量表 (Stanford Sleepiness Scale, SSS) 及经修改的警醒/镇静观察者评估量表 (MOAA/S) 来评估镇静效应。Bond-Lader VAS将评估自陈情绪的不同方面;药物效应问卷 (DEQ-5) 将评估受试者是否“喜欢”药物和/或感觉到“亢奋”。将在EEG同类群组期间进行精神运动测试以评估诸如注意力、工作记忆、次级情节记忆、执行功能及动作技能等多领域中的认知功能。将减少的成套认知测试 (reduced battery of cognitive tests) 应用于SAD同类群组中的受试者。

[0521] 仅在EEG期中,在给药之前两小时,使用至少24条导线组连续记录并在给药后保持原位约36小时。在36小时期间如下实施5分钟放松期:V2及V5:在给药之前-20分钟至-15分钟;给药后60分钟(+1小时)至65分钟;120分钟(2小时)至125分钟;420分钟(7小时)至425分钟;给药后1,380分钟至1,385分钟(23小时)。可基于T_{max}或在研究的SAD部分期间所观察到的其他发现来添加放松期或调整放松期的时间。

[0522] 仅评估EEG同类群组的眼动追踪。

[0523] SAD同类群组的剂量调整准则

[0524] 建立由主要研究者、赞助商研究医生及CRO药物安全性医生组成的安全性审查委员会 (SRC)。可使用与SRC章程一致的被任命者。任选参加者可视需要参与。SRC的角色及职责将阐述于在给药第一剂量的研究药物之前同意且签署的SRC章程中。SRC的角色是评估每一剂量值所收集到的安全性、耐受性及药代动力学信息,且决定下一同类群组应该:

[0525] ○进行至下一计划剂量值;

[0526] ○进行至低于下一计划剂量值的剂量;或

[0527] ○重复先前剂量值。

[0528] 另外, SRC可出于安全性原因在任一时间停止研究且使用预定停止规则决定达到MTD的时间。委员会可因比较保守而驳回所述停止准则,即下一剂量低于计划剂量,但不可规定下一剂量应高于计划剂量。除非SRC同意基于已完成的安全性审查使受试者和/或同类群组解盲,否则SRC将不接受任何解盲PK数据。

[0529] SAD同类群组的剂量递增及停止规则

[0530] • 严重不良事件:如果同类群组中的任一受试者具有由SRC确定与化合物9相关的严重不良事件 (SAE),则SRC可停止该研究的SAD期或可容许以低于该事件发生时的化合物9剂量继续给药,根据事件的性质而定。

[0531] • 重度不良事件:如果同类群组中的三个或更多个活性治疗受试者具有安全性委员会确定与化合物9相关的重度不良事件,则安全性委员会可停止该研究的SAD期或可容许以相同或较低的化合物9剂量继续给药,根据事件的性质及事件发生时的剂量而定。

[0532] • MOAA/S评分:如果在正常清醒时间期间 ($\geq 08:00\text{h}$ 至 $\leq 22:00\text{h}$) 的任一时间点,同类群组内的至少一个化合物9暴露的受试者的MOAA/S评分为2或更小 (≤ 2) 且此评分经确认,即重复评估为相同或更低,或如果在正常清醒时间期间 ($\geq 08:00\text{h}$ 至 $\leq 22:00\text{h}$) 的任一时间点两个或更多个 (≥ 2) 化合物9暴露的受试者的经确认MOAA/S评分为3或更小 (≤ 3) 且此评分经确认,即重复评估为相同或更低,则将不进行剂量递增至下一计划剂量。可经由给药较低剂量的化合物9或经由重复所述事件发生时的剂量来容许额外给药,根据镇静的程

度及持续时间以及镇静发生时的剂量而定。仅在确认评分等于或低于第一评估且同一时间点的SSS评分一致时,安全性审查委员会才将MOAA/S评分视为有资格用于停止准则。

[0533] • 如果在同类群组内的至少两个(2)暴露于化合物9口服溶液的受试者中出现以下发现中的任一个,如果至少两个受试者报告相同发现,则SRC可不允许剂量递增。然而,如果每一受试者报告了不同发现,则SRC可允许以低于计划的剂量进行剂量递增。在所有情况下,SRC可允许剂量重复或剂量减小:

[0534] • 仰卧位收缩压自剂量前增加60mmHg且持续至少5分钟,或仰卧位收缩压自剂量前减小30mmHg且持续至少5分钟,或 $\leq 70\text{mmHg}$ 或 $\geq 200\text{mmHg}$ 的仰卧位收缩压持续至少5分钟;

[0535] • 仰卧位舒张压自剂量前增加40mmHg且持续至少5分钟,或仰卧位舒张压自剂量前减小30mmHg且持续至少5分钟,或 $\leq 40\text{mmHg}$ 或 $\geq 110\text{mmHg}$ 的仰卧位舒张压持续至少5分钟;

[0536] • 仰卧位心率自剂量前增加50bpm且持续至少5分钟,或仰卧位心率自剂量前减小30bpm且持续至少5分钟,或 $\leq 45\text{bpm}$ 或 $\geq 170\text{bpm}$ 的仰卧位心率持续至少5分钟;

[0537] • QTc延长定义为QTcF增加 $\geq 60\text{msec}$ 且持续至少10分钟或QTcF $> 500\text{msec}$ 且持续至少30分钟;

[0538] • 丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)持续增加至 $> 3 \times$ 正常值上限(ULN),其必须在48小时内确认升高 $> 3 \times$ ULN;

[0539] • 总胆红素增加至 $> 2 \times$ ULN,其在48小时内在重复测试时确认;

[0540] • ALT或AST $> 2 \times$ ULN,同时总胆红素 $> 1.5 \times$ ULN,其在48小时内在重复测试时确认;

[0541] • 血清肌酸酐 $> 1.5 \times$ ULN,其在48小时内在重复测试时确认;

[0542] • 白血细胞计数 $< 2.5 \times 10^9/\text{L}$,其在48小时内在重复测试时确认;

[0543] • 嗜中性粒细胞计数 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$,其在48小时内在重复测试时经确认;

[0544] • 血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}$,其在48小时内在重复测试时经确认。

[0545] • AUC及C_{max}:基于先前同类群组的血浆浓度信息,如果预期下一同类群组 $> 50\%$ 的C_{max}超过400ng/mL(基于雌性大鼠中的最低NOAEL第14天C_{max}估计的人类C_{max}),则SRC将考虑调整下一同类群组的剂量(剂量减小、剂量重复或减小剂量递增)。另外,SRC将不允许剂量递增至超出经预测以产生大于毒物学研究中的最低NOAEL暴露的AUC(雄性大鼠14天毒物学,AUC 5,050ng·h/mL)的剂量。

[0546] 药代动力学评估

[0547] 采集及处理药代动力学血样用于分析化合物9的浓度。也可分析所选样本的化合物9代谢物的浓度;也将测试尿样的化合物9的浓度。

[0548] 血样收集

[0549] 根据表4中所指定用于SAD、食物及特发性震颤同类群组的取样收集时间及表5中所指定用于EEG同类群组的取样收集时间来收集血浆样本用于PK分析。研究药物给药的起始时间为时间0且所有给药后取样时间是相对于此时间。本研究者或被任命者将安排使血浆样本按照指示运输用于生物分析。

[0550] 也可分析所选样本的化合物9代谢物的浓度。

[0551] 如果临床上指示且根据本研究者的决定(例如针对不寻常或重度AE),可在任一时间收集另一PK样本。用至少具有研究编号、受试者编号及标称样本时间的独特标识符标记

每一样本。在病历报告形式或等同物上记录采集血样的日期及实际时间。

[0552] 尿样收集

[0553] 仅在SAD期期间,在以下时间段内收集及合并所有排泄尿(voided urine):剂量前;0-4小时;4-8小时;8-12小时;12-24小时;24-36小时;36-48小时。自每一合并样本获得样本且处理以用于分析化合物9浓度。可针对化合物9代谢物浓度来收集样本。剂量前尿样是在即将给药前收集的。剂量后收集时段是相对于给药而言。在该研究的食物、EEG及特发性震颤期期间,如果计划时间点每天 $\geq 22.00\text{h}$ 与 $\leq 08.00\text{h}$ 之间的整点或如果受试者已在+72小时时间点之前离开,则无需在该时间点实施评估。

[0554] 尿样和药代动力学样品的储存及装运

[0555] 血浆及尿样应保持冷冻于约 -70°C 至 -80°C 下直至分析。其应按照指示封装以避免在搬运期间破裂且使用足够干冰来预防解冻达至少72小时。必须完成试样鉴别表格或等同物且与每一组样本一起发送至实验室。临床现场将安排使血浆及尿样按照指示运输以用于如PK说明书中所详述的生物分析。

[0556] 样本分析

[0557] 在Agilux Laboratories, Worcester, MA利用经验证的LC-MS/MS方法来实施血浆样本的生物分析以确定化合物9含量。尿生物分析的方法正在研发中且将在随后时间由Agilux使用所储存的样本实施。

[0558] 下文列示了将在适当时间点进行的实验室测试:

[0559] • 血液学:嗜碱性粒细胞分类计数(basophils with differential)、嗜酸性粒细胞分类计数(eosinophils with differential)、淋巴细胞分类计数(lymphocytes with differential)、单核细胞分类计数(monocytes with differential)、嗜中性粒细胞分类计数(neutrophils with differential)、网状细胞、血红蛋白、血细胞比容、血小板、红细胞计数、白细胞计数。

[0560] • 肾生物化学:葡萄糖、钙、磷、血尿素氮、肌酸酐、钠、钾、氯、碳酸氢盐。

[0561] • 肝生物化学:白蛋白、ALT、AST、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、碱性磷酸酶、总蛋白质、乳酸脱氢酶、GGT。

[0562] • 其他:甘油三酯、激活部分促凝血酶原激酶时间(APTT)、凝血酶原时间、INR、HBsAG、抗HCV抗体、HIV-1及HIV-2抗体。

[0563] • 尿分析:蛋白质、葡萄糖、pH、血液、白细胞;尿胆素原;胆红素、酮、亚硝酸盐。

[0564] • 其他:将在筛选期间测试FSH及血清妊娠测试。

[0565] 味道评估

[0566] 在每一剂量后约一小时,将要求受试者完成100mm视觉模拟量表,其中0是“曾经吞咽的味道最差的液体I”且100是“曾经吞咽的味道最好的液体I”。将要求受试者阐述药剂的味道(使用诸如“苦”或“甜”等词语)。味道评估量表提供于附录11中。

[0567] 12导程心电图(ECG)

[0568] 在下文所指定的时间实施仰卧位12导程ECG且记录标准间隔以及任何异常。在SAD V1(筛选及第-1天[入院])、SAD V5、食物V1及V8、EEG V1及EEG V8评估12导程ECG。所有时间点是相对于给药时间而言。在该研究的食物及EEG期期间,如果ECG计划时间点在每天 $\geq 22.00\text{h}$ 与 $\leq 08.00\text{h}$ 之间的整点或如果受试者已在+72小时时间点之前离开,则无需在该时

间点实施评估。

[0569] SAD同类群组:V1入院;剂量后1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时、36小时、48小时及72小时。

[0570] 食物同类群组:V1入院;V5剂量前及剂量后1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时、36小时;V7 48小时及72小时。

[0571] EEG同类群组:V2至V7-剂量前;剂量后给药后1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时、36小时、48小时及72小时。

[0572] 特发性震颤同类群组:V1(筛选及第-1天[入院]);V2-剂量前;剂量后4小时、8小时、24小时;V3-给药后48h;V4。

[0573] 脉搏血氧监测

[0574] 在所有同类群组中在相同时间点下将连续脉搏血氧监测记录为生命体征,其是在给药之前30分钟开始且持续至剂量后第一个24h。也在V1(筛选)时获取脉搏血氧监测读数。连续脉搏血氧监测在睡眠时间期间并不取消且将继续在所有排定的时间点收集。

[0575] 连续ECG(cECG)

[0576] 连续ECG监测将在剂量前约1小时直至离开当天的最后评估时间点实施;受试者将具有连续ECG监测(遥测术)以检测任何心节律异常(任何该临床上显著的)。

[0577] 哥伦比亚-自杀严重程度评级量表(Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS)

[0578] 将在入院随访(生活史及过去24个月)期间完成“基线/筛选”C-SSRS表格。将在所有随后排定的时间点完成“自从末次随访”C-SSRS表格,如下文所详述。C-SSRS提供于附录4中。

[0579] SAD同类群组:V1(第-1天[入院]);V2剂量前,V4剂量后72h,及V5。

[0580] 食物同类群组:V1(对于食物同类群组,第-1天入院);V7剂量后72h,及V8。

[0581] EEG同类群组:V1(第-1天[入院]);V4剂量后72h,V5(交叉)剂量前,V7剂量后72h,及V8。

[0582] 特发性震颤同类群组:基线/筛选测试:V1(第-1天[入院]);自从末次随访测试:V2剂量后24h;V3剂量后48h;V4。

[0583] 斯坦福瞌睡量表(SSS)

[0584] SSS将在下文针对每一同类群组显示的时间点进行。所有时间点是相对于给药时间而言。在该研究的食物及EEG期期间,如果计划时间点每天 $\geq 22.00h$ 与 $\leq 08.00h$ 之间的整点或如果受试者已在+72小时时间点之前离开,则无需在该时间点实施评估。SSS提供于附录5中。SSS应在MOAA/S评分之前实施。

[0585] SAD同类群组:V2-剂量前及剂量后1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时;V3-剂量后28小时、32小时、36小时、40小时及48小时;V4-剂量后60小时及72小时。

[0586] 食物同类群组:V5-剂量前及剂量后1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时;V6-剂量后28小时、32小时、36小时、40小时及48小时;V7-剂量后60小时及72小时。

[0587] EEG同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14

小时、16小时及24小时；V3-剂量后36小时及48小时；V4-剂量后60小时及72小时；V5(交叉)-剂量前及剂量后2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时及24小时；V6-剂量后36小时及48小时；V7-剂量后60小时及72小时。

[0588] 特发性震颤同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时及24小时；V3-剂量后48小时；V4。

[0589] 经修改的警醒/镇静观察者评估量表(MOAA/S)

[0590] MOAA/S允许探究比SSS更深的镇静状态。MOAA/S将在下文针对每一同类群组显示的时间点进行。所有时间点是相对于给药时间而言。在该研究的食物及EEG期期间,如果计划时间点在每天 $\geq 22.00\text{h}$ 与 $\leq 08.00\text{h}$ 之间的整点或如果受试者已在+72小时时间点之前离开,则无需在该时间点实施评估。如果观察到MOAA/S评分为3或更小(≤ 3),则经由等待约10分钟并再给药MOAA/S评估来确认该评分。记录排定的及未排定的评估二者。

[0591] 所有时间点与研究药物的给药相关。

[0592] SAD同类群组:V2-剂量前及剂量后1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时；V3-剂量后28小时、32小时、36小时、40小时及48小时；V4-剂量后60小时及72小时。

[0593] 食物同类群组:V5-剂量前及剂量后1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时；V6-剂量后28小时、32小时、36小时、40小时及48小时；V7-剂量后60小时及72小时。

[0594] EEG同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时及24小时；V3-剂量后36小时及48小时；V4-剂量后60小时及72小时；V5(交叉)-剂量前及剂量后2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时及24小时；V6-剂量后36小时及48小时；V7-剂量后60小时及72小时。

[0595] 特发性震颤同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时及24小时；V3-剂量后48小时；V4。

[0596] Bond-Lader VAS(情绪评级量表)(BL-VAS)

[0597] 仅在EEG及特发性震颤同类群组期间使用Bond-Lader情绪评级量表来评估情绪。这是16部分的自我调查问卷,其采用100mm视觉模拟量表来探究自陈情绪的不同方面。在该研究的食物及EEG期期间,如果计划时间点在每天 $\geq 22.00\text{h}$ 与 $\leq 08.00\text{h}$ 之间的整点或如果受试者已在+72小时时间点之前离开,则无需在该时间点实施评估。BL-VAS提供于附录7中。

[0598] 情绪量表将在以下时间点给药:

[0599] EEG:V2-剂量前及剂量后2小时、12小时及24小时；V3-剂量后36小时及48小时；V4-剂量后72小时；V5(交叉)-剂量前及剂量后给药后2小时、12小时及24小时；V6-剂量后36小时及48小时；V7-剂量后72小时；V8。

[0600] 特发性震颤同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、12小时及24小时。

[0601] 药物效应问卷(DEQ-5)

[0602] 如下进行药物效应问卷(DEQ-5):

[0603] 1.此刻你感觉到药物效应了吗?

[0604] 2.此刻你亢奋吗?

[0605] 3.此刻你厌恶你所感觉到的任一效应吗?

[0606] 4. 此刻你喜欢你所感觉到的任一效应吗?

[0607] 5. 此刻你还想要刚吃过的药物吗?

[0608] 将答案记录在100mm视觉模拟量表上,且每一个的答案的两个极端为“根本不”及“非常”。如果未感觉到药物效应则对问题3及4记录“不适用”选项,且在给药研究药剂之前对问题5记录“不适用”选项。在该研究的食物及EEG期期间,如果计划时间点每天 $\geq 22.00\text{h}$ 与 $\leq 08.00\text{h}$ 之间的整点或如果受试者已在+72小时时间点之前离开,则无需在该时间点实施评估。

[0609] 在除食物同类群组外的所有同类群组中在以下时间点进行DEQ5:

[0610] SAD同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、4小时、12小时及24小时。

[0611] EEG同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、4小时、12小时及24小时;V3-剂量后36小时及48小时;V4-剂量后72小时;V5(交叉)-剂量前及剂量后2小时、12小时及24小时;V6-剂量后36小时及48小时;V7-剂量后72小时。

[0612] 特发性震颤同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、4小时、12小时及24小时。DEQ-5提供于附录8中。

[0613] 精神运动测试

[0614] 实施精神运动测试以评估诸如注意力、工作记忆、次级情节记忆、执行功能及动作技能等多个领域中的认知功能。在该研究的食物及EEG期期间,如果计划时间点每天 $\geq 22.00\text{h}$ 与 $\leq 08.00\text{h}$ 之间的整点或如果受试者已在+72小时时间点之前离开,则无需在该时间点实施评估。

[0615] SAD同类群组:V2-剂量前及剂量后3小时、8小时及24小时。将减少的成套认知测试应用于SAD同类群组中的受试者。EEG同类群组:V2-剂量前及剂量后给药后3小时、8小时及24小时;V3剂量后48小时;V4-剂量后72小时;V5(交叉)-剂量前及剂量后3小时、8小时及24小时;V6-剂量后48小时;V7-剂量后72小时。受试者将在第-1天入院时或在第一排定时间点之前的任一时间完成实践环节。

[0616] EEG

[0617] 仅对于EEG同类群组,在给药之前约两小时施加具有用于连续记录的最少24通道集的EEG且在给药后在原位保持约36小时。在下文所列示的时间点实施5分钟放松期。在所述时期期间,要求受试者闭上眼睛,放松且放空自我。如果将放松期排定于与另一评估相同的时间,则优先进行放松期。如果PK样本为预定的,则应在即将开始放松期之前获取样本。EEG放松期:在V2及V5时进行5分钟放松期:在给药之前-20分钟至-15分钟;剂量后给药后60分钟(+1小时)至65分钟;120分钟(+2小时)至125分钟(+2小时);420分钟(+7小时)至425分钟;1,380分钟至1,385分钟(+23小时)。可基于T_{max}或在研究的SAD部分期间所观察到的其他发现来添加放松期或调整放松期的时间。

[0618] 眼动追踪

[0619] 仅对于EEG同类群组,将在以下时间评估眼动追踪。在该研究的食物及EEG期期间,如果计划时间点每天 $\geq 22.00\text{h}$ 与 $\leq 08.00\text{h}$ 之间的整点或如果受试者已在+72小时时间点之前离开,则无需在该时间点实施评估。

[0620] EEG同类群组:V2及V5-剂量前及剂量后2.5小时、7.5小时、9.5小时及23.5小时。

[0621] 运动病(基于加速计)及TETRAS

[0622] 对于特发性震颤同类群组,将在下文所示的时间点进行TRG特发性震颤评级评估量表(TETRAS)表现子量表(附录12)及基于加速计的运动病评估。应注意,在随访1(入院)期间实施的测试的TETRAS评分将用于确定合格性且必须 ≥ 8 。在即将给药之前在随访2期间实施的测试即使任一结果 < 8 也不会取消受试者的资格。给药应在完成第三剂量前的TETRAS后尽可能快地进行。

[0623] 特发性震颤同类群组运动病及TETRAS测试:V1-入院(确定合格性);V2-剂量前-三次测试间隔至少30分钟;V2剂量后给药后1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时及24小时。

[0624] 不良及严重不良事件

[0625] 不良事件(AE)

[0626] AE是在暴露于药品后或期间进展出不期望的医学病症或预先存在的医学病症发生劣化,无论是否认为病因与该产品相关。在临床研究中,即使尚未进行研究治疗,AE仍可包括在任一时间(包括基线或清除时段)发生的不期望医学病症。

[0627] 必须将任一受试者已入选后、在治疗之前、在治疗期间或在停止治疗后14天内发生的所有AE记录在被任命者所提供的表格上,无论其是否与该研究相关。

[0628] 严重不良事件(SAE)

[0629] 严重不良事件是在任一研究时期(即,基线、治疗、清除或随访)期间及在任一剂量的研究产品、比较物或安慰剂下发生的符合以下中的一个或多个的AE:

[0630] • 导致死亡;

[0631] • 直接危及生命;

[0632] • 需要患者住院或延长现有住院;

[0633] • 导致持久或显著的残疾或无能力;

[0634] • 导致先天异常或出生缺陷;

[0635] • 为重要医学事件,其可危害受试者或可能需要医学介入来预防上文所列示结果中的一个。

[0636] 将镇静记录为不良事件

[0637] 在此研究中将使用特定评级量表来评估镇静。为将一致性施加至镇静的不良事件报告,除非SSS上的评分 ≥ 5 和/或MOAA/S上的评分 ≤ 2 ,否则研究者不将镇静记录为不良事件。应考虑最适当术语来阐述镇静特征。

[0638] 与研究药物的关系

[0639] 有行医资格的研究者必须确定每一AE与研究产品的关系(不相关、可能相关或很可能相关)。本研究者应根据其医学判断确定该事件可由研究产品引起是否存在合理的可能性。如果不存在表明关系的有效原因,则AE应分类为“不相关”。如果存在怀疑研究产品与AE的发生之间可能有因果关系的任何有效原因,即使不确定,则AE仍应视为“相关”。

[0640] 不相关:经历与给药研究药物之间无关系;与诸如合并用药或受试者临床状态等其他病因相关。

[0641] 可能相关:反应遵循来自给药研究药物的似合理的时间序列且遵循所怀疑研究药物的已知反应模式。该反应可由受试者的临床状态或给药至受试者的其他治疗模式来产生,但并不确定。

[0642] **很可能相关**:反应遵循来自给药研究药物的似合理的时间序列且遵循所怀疑研究药物的已知反应模式。该反应无法合理地由受试者临床状态的已知特征或给药至受试者的其他治疗模式来解释。如果确定AE/SAE与研究产品之间的关系为“可能”或“很可能”,则出于促进管理报告的目的,将认为事件与研究产品相关。

[0643] **记录不良事件**

[0644] 将在研究期间在研究现场记录由受试者自发报告和/或因应研究人员的开放问题或由观察所发现的不良事件。实验室值、血压及脉搏的临床上显著的变化无需报告为AE,除非其提示本研究者校正医学动作、构成SAE或导致研究药物的给药中断。

[0645] 自签署同意书收集关于AE的信息直至该受试者最终研究随访。在第一次给药研究药物后发生的不良事件将称为治疗紧急不良事件。将对所有AE进行随访直至其被解决或已达到临床平台期且预期将来无变化。

[0646] 在可能时,AE术语应以标准医学术语来报告。对于每一AE,本研究者将评估且报告发作(日期及时间)、消退或临床平台期(日期及时间)、强度、因果性、所采取动作、严重后果(如果适用)及其是否使受试者中断研究。

[0647] 强度将根据以下量表来评估:

[0648] • 轻度(觉察到征象或症状,但容易耐受);

[0649] • 中度(足以干扰正常活动的不适);

[0650] • 重度(使得无能力,且无力实施正常活动)。

[0651] **报告严重不良事件**

[0652] 自签署同意书记录所有SAE(相关及不相关)直至研究药物的最后一次剂量后28天。应在研究后的任一时间报告视为与研究产品可能或很可能相关且由本研究者发现的任何SAE。必须在首次觉察到事件后立即或尽可能快地向赞助商或赞助商的被任命者报告所有SAE,但电话报告不晚于6小时且书面报告在24小时内。本研究者必须完成、签署且注明SAE页面的日期,用被任命者的相应源文件验证SAE页面上记录的信息的准确度。

[0653] **安全性分析**

[0654] 对于该研究SAD部分的所有安全性分析,合并所有同类群组的安慰剂剂量组。使用指定用于临床研究报告中的MedDRA™版本来编码AE。经由系统器官分类(SOC)、优先项、剂量组及同类群组来展示AE的总发生率。AE的发生率也将经由最大严重程度及与研究药物的关系来呈现。如果适用,使用描述性统计根据剂量组及同类群组来汇总生命体征、临床实验室计量、ECG及C-SSRS的数据。用n、平均值、标准偏差、中值、最小值及最大值来汇总连续终点。另外,计算在每一时间点下自基线值的变化且使用相同概括统计量来汇总。如果适用,超出范围的安全性终点可归类为低或高。对于所有类别终点,汇总将包括计数及百分比。

[0655] **药代动力学分析**

[0656] 衍生的PK参数将包括血浆浓度曲线下面积(AUC_{0-inf})、分布半衰期及终末半衰期($t_{1/2}$)、最大浓度(C_{max})、达到最大浓度的时间(T_{max})及清除率(CL)以及尿排泄。PK参数将使用适当描述性统计来汇总。达到最大浓度的时间(T_{max})将使用n、平均值、标准偏差、中值、最小值及最大值来汇总。

[0657] 所有其他PK参数将使用n、几何平均值、变异系数、中值、最小值及最大值来汇总。

[0658] 使用ANCOVA模型,使用PK参数(AUC及C_{max})的对数作为因变量及剂量的对数作为

自变量来分析剂量比例。针对AUC及C_{max}二者估计点估计值及相应CI。

[0659] 食物效应分析

[0660] 对于食物效应分析,使用配对t-测试比较在不同食物条件下对数转变的AUC及C_{max}。可根据生物分析统计学分析计划来实施其他统计学测试。

[0661] 其他终点分析

[0662] 将使用与上文针对安全性变量所述相同的描述性统计来汇总SSS、MOAA/S、BL-VAS及DEQ-5值的次要终点。EEG终点的药效学分析及其与精神运动测试及眼动追踪计量的关系将阐述于单独分析计划中。另外,将利用镇静、情绪、EEG及精神运动数据实施PK/PD探究性分析。对于特发性震颤同类群组,如针对安全性及次要终点所述汇总TRG特发性震颤评级评估量表(TETRAS)表现子量表及基于加速计的运动病评分的探究性终点。

[0663] 统计学考虑因素

[0664] 安全性群体定义为所有被给药研究药物的受试者。药代动力学(PK)群体定义为所有被给药化合物9且具有化合物9血浆浓度的至少一个生物分析结果的受试者。

[0665] 对此安全性及耐受性研究尚未进行正式样本大小计算。认为每一同类群组中及每一剂量值下的受试者数量足以评估化合物9的单一剂量后的初步安全性及耐受性。未收集或分析此I期研究的效力参数。

[0666] 对于该研究的SAD部分的所有安全性分析,合并所有同类群组的安慰剂剂量组。使用指定用于临床研究报告中的MedDRA™版本来编码AE。经由系统器官分类(SOC)、优先项、剂量组及同类群组来展示AE的总发生率。AE的发生率也将经由最大严重程度及与研究药物的关系来呈现。如果适用,使用描述性统计根据剂量组及同类群组来汇总生命体征、临床实验室计量、ECG及C-SSRS的数据。用n、平均值、标准偏差、中值、最小值及最大值来汇总连续终点。另外,计算在每一时间点下自基线值的变化且使用相同概括统计量来汇总。如果适用,超出范围的安全性终点可归类为低或高。对于所有类所有类别终点,汇总将包括计数及百分比。PK参数将使用适当描述性统计来汇总。

[0667] 达到最大浓度的时间(T_{max})将使用n、平均值、标准偏差、中值、最小值及最大值来汇总。所有其他PK参数将使用n、几何平均值、变异系数、中值、最小值及最大值来汇总。

[0668] 使用ANCOVA模型使用PK参数(AUC及C_{max})的对数作为因变量及剂量的对数作为自变量来分析剂量比例。针对AUC及C_{max}二者估计点估计值及相应CI。对于食物效应分析,使用配对t-测试比较在不同食物条件下对数转变的AUC及C_{max}。可根据生物分析统计学分析计划来实施其他统计学测试。

[0669] 将使用与上文针对安全性变量所述相同的描述性统计来汇总SSS、MOAA/S、BL-VAS及DEQ-5值的次要终点。EEG终点的药效学分析及其与精神运动测试及眼动追踪计量的关系将阐述于单独的分析计划中。另外,将利用镇静、情绪、EEG及精神运动数据实施PK/PD探究性分析。

[0670] 药代动力学示例性时间表

[0671] 表4. SAD、食物效应及特发性震颤同类群组-相对于给药的所有取样时间(小时)

[0672]

对 SAD 和特发性震颤的随访 2/对食物效应的随访 5																				
剂量前	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	7	8	10	12	16	24	

[0673] 对特发性震颤同类群组收集以下其他时间点:

[0674]

随访3
48

[0675] 对SAD和食物效应同类群组收集以下其他时间点：

随访 3/随访 6			
28	32	36	48

[0677] 表5EEG同类群组-相对于给药的所有取样时间(小时)

对 PD/EEG*的随访 2 和随访 5												随访 3/6
剂量前	2	2.5	3	6	7.5	8	9	9.5	23	23.5	24	36

[0679] *用于化合物9的血浆浓度的血样应在任何排定的放松期之前不久获取。

[0680] 表6 SAD同类群组的事件时间表

[0681]

随访	V1	V2	V3	V4	V5	V6
随访窗口	D-28至D-1	0至+24h	+24h至+48h	+48h至+72h	V2+7d (±1d)	V2+14d (±1d)
随访日期	筛选	D1	D2	D3	随诊	研究结束时
知情同意书	X					
纳入/排除	X					
人口统计数据	X					
医疗史	X					
体检	X					X
体重/身高	X					
CBC/血清化学 ¹	X	X		X	X	
尿分析 ¹	X	X		X	X	
药物/酒精筛选 ¹⁰	X	X				
肝炎&HIV筛选	X					
基因样品		X				
生命体征 ²	X	X	X	X	X	
脉搏血氧测定	X	X				
12导程心电图 ³	X	X	X	X	X	
cECG		X	X	X		
C-SSRS ⁴	X	X		X	X	
SSS ⁵		X	X	X		
MOAA/S ⁶		X	X	X		
DEQ ⁷		X				
精神运动测试 ⁸		X				
血浆PK样品 ⁹		X	X			
尿PK样品		X	X			
禁足于单位		X	X	X		
给药研究药物		X				
味道评估		X				
不良事件 ¹¹	X	X	X	X	X	X
合并用药 ¹¹	X	X	X	X	X	X
研究结束						X

[0682] ¹筛选及安全性实验室测试SAD同类群组:V1(筛选及第-1天[入院]);V2剂量前;V4剂量后72h;V5。

[0683] ²生命体征SAD同类群组:V1(筛选及第-1天([入院]),V2剂量前及剂量后15分钟、30分钟、60分钟、90分钟及120分钟以及2.5小时、3小时、3.5小时、4小时、4.5小时、5小时、5.5小时、6小时、7小时、8小时、10小时、12小时、16小时及24小时;V3-给药后28小时、32小时、36小时及48小时;V4-给药后60小时及72小时;V5。

[0684] ³12导程ECG SAD同类群组V1:V1筛选及第-1天(入院),剂量前及剂量后1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时、36小时、48小时及72小时。

[0685] ⁴C-SSRS SAD同类群组:筛选及第-1天(入院),V4剂量后72h,及V5。

[0686] ⁵SSS SAD同类群组:V2-剂量前及剂量后1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时;V3-剂量后28小时、32小时、36小时、40小时及48小时;V4-剂量后60小时及72小时。

[0687] ⁶MOAA/S SAD同类群组:V2-剂量前及剂量后1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时;V3-剂量后28小时、32小时、36小时、40小时及48小时;V4-剂量后60小时及72小时。

[0688] ⁷DEQ5 SAD同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、12小时及24小时。

[0689] ⁸精神运动测试SAD同类群组:V2-剂量前及剂量后3小时、8小时及24小时。受试者将在其第-1天(入院)评估之前的筛选期间完成实践环节。

[0690] ⁹参见附录2

[0691] ¹⁰将在筛选及第-1天(入院)期间的随访1时实施尿药物筛选及酒精测定器。

[0692] ¹¹除事件时间表中所注明的其他时间点外,将在随访1期间在筛选及第-1天(入院)二者时收集不良事件及合并用药(新型或改变的)。

[0693] 表7食物同类群组的事件时间表

[0694] 应注意,受试者已完成该研究的SAD部分且正返回“该研究的进食部分”;对于SAD部分无需重复在入院之前完成的筛选评估,即使在“V1食物同类群组的入院”随访之前已经过了超过28天。

[0695]

随访	V1 食物的入院	V5 食物	V6 食物	V7 食物	V8 随诊	V9 研究结束
随访窗口	D-1	0至 +24h	V5+24h至 +48h	V5+48h至 +72h	V5+7d (±1d)	V5+14d (±1d)
纳入/排除	X					
体检	X					X
体重/身高	X					
CBC/血清化学 ¹	X			X	X	
尿分析	X			X	X	
药物/酒精筛选	X					
生命体征 ²	X	X	X	X	X	
脉搏血氧测定		X				
12导程心电图 ³	X	X	X	X	X	
cECG		X	X	X		
C-SSRS ⁴	X			X	X	
SSS ⁵		X	X	X		
MOAA/S ⁶		X	X	X		
血浆 PK 样品 ⁷		X	X			
禁食于单位	X	X	X	X		
给药研究药物		X				
味道评估		X				
不良事件	X	X	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X	X	X
研究结束						X

[0696] ¹筛选及安全性实验室测试食物同类群组:随访1(食物同类群组入院),V7剂量后72h;V8。

[0697] ²生命体征食物同类群组:V1(食物同类群组入院);V5剂量前及剂量后15分钟、30分钟、60分钟、90分钟及120分钟以及给药后2.5小时、3小时、3.5小时、4小时、4.5小时、5小时、5.5小时、6小时、7小时、8小时、10小时、12小时、16小时及24小时;V6-给药后28小时、32小时、36小时及48小时;V7-给药后60小时及72小时;V8。

[0698] ³12导程ECG食物同类群组:V1(食物同类群组入院);V5剂量前及剂量后1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时;V6 36小时、48小时;V7 72小时;V8。

[0699] ⁴C-SSRS食物同类群组:V1食物同类群组入院;V7剂量后72h,及V8。

[0700] ⁵SSS食物同类群组:V5-剂量前及剂量后1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时;V6-剂量后28小时、32小时、36小时、40小时及48小时;V7-剂量后60小时及72小时。

[0701] ⁶MOAA/S食物同类群组:V5-剂量前及剂量后1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时;V6-剂量后28小时、32小时、36小时、40小时及48小时;V7-剂量后60小时及72小时。

[0702] ⁷参见附录2

[0703] 表8 EEG同类群组的事件时间表

[0704]

随访	V1 筛选	V2 EEG	V3 EEG	V4 EEG	V5 EEG	V6 EEG	V7 EEG	V8 随访	V9 研究结 束
随访窗口	D-28至 D-1	0- +24h	V2+24h 至,+48h	V2+48h 至,+72h	V2+7d (至+24h)	V5+24h 至,+48h	V5+48h 至+72h	V2+14d (±1d)	V2+21d (±1d)
知情同意书	X								
纳入/排除	X								
人口统计数据	X								
医疗史	X								
体检	X								X
体重/身高	X								
CBC/血清化学 ¹	X	X		X	X		X	X	
尿分析	X	X		X	X		X	X	
药物/酒精筛选	X	X			X				
肝炎&HIV 筛选	X								
基因样品		X							
生命体征 ²	X	X	X	X	X	X	X	X	
脉搏血氧测定	X	X							
12 导程心电图 ³	X	X	X	X	X	X	X	X	
cECG		X	X	X	X	X	X		
C-SSRS ⁴	X			X	X		X	X	
SSS ⁵		X	X	X	X	X	X		
MOAA/S ⁶		X	X	X	X	X	X		
Bond-Lader 情绪量表		X	X	X	X	X	X	X	
DEQ ⁵		X	X	X	X	X	X		
精神运动测试 ⁹	X	X	X	X	X	X	X		
EEG ¹⁰		X	X		X	X			
眼动追踪 ¹¹		X			X				
血浆 PK 样品 ¹²		X	X		X	X			
禁足于单位		X	X	X	X	X	X		
给药研究药物		X			X				
味道评估		X							
不良事件	X	X	X	X	X	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X	X	X	X	X	X
研究结束									X

[0705] ¹筛选及安全性实验室测试EEG同类群组:V1 (筛选及第-1天[入院]);V2剂量前;V4剂量后72h;V5 (交叉)剂量前;V7剂量后72h;V8。

[0706] ²生命体征EEG同类群组:V1 (筛选及第-1天[入院]),V2-剂量前及剂量后1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时;V3-给药后28小时、32小时、36小时及48小时;V4-给药后60小时及72小时;V5 (交叉)-剂量前及剂量后给药后1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时;V6-给药后28小时、32小时、36小时及48小时;V7-给药后60小时及72小时;V8。

[0707] ³12导程ECG EEG同类群组:V1 (筛选及第-1天[入院]);V2-剂量前;剂量后4小时、8小时、24小时;V5 48小时,及随访7给药后72小时。

[0708] ⁴C-SSRS EEG同类群组:V1 (第-1天[入院]);V4剂量后72h,V5 (交叉)剂量前,V7剂量后72h,及V8。

[0709] ⁵SSS EEG同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时;V3-剂量后36小时及48小时;V4-剂量后60小时及72小时;V5(交叉)-剂量前及剂量后2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时;V6-剂量后36及48小时;V7-剂量后60小时及72小时。

[0710] ⁶MOAA/S EEG同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时及24小时;V3-剂量后36小时及48小时;V4-剂量后60小时及72小时;V5(交叉)-剂量前及剂量后2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、22小时及24小时;V6-剂量后36小时及48小时;V7-剂量后60小时及72小时。

[0711] ⁷BL-VAS EEG同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、12小时及24小时;V3-剂量后36小时及48小时;V4-剂量后72小时;V5(交叉)-剂量前及剂量后给药后2小时、12小时及24小时;V6-剂量后36小时及48小时;V7-剂量后72小时;V8。

[0712] ⁸DEQ5 EEG同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、4小时、12小时及24小时;V3-剂量后36小时及48小时;V4-剂量后72小时;V5(交叉)-剂量前及剂量后2小时、12小时及24小时;V6-剂量后36小时及48小时;V7-剂量后72小时。

[0713] ⁹精神运动测试EEG同类群组:V2-剂量前及剂量后给药后3小时、8小时及24小时;V3剂量后48小时;V4-剂量后72小时;V5(交叉)-剂量前及剂量后3小时、8小时及24小时;V6-剂量后48小时;V7-剂量后72小时。受试者将在筛选期间及在第-1天(入院)时完成实践环节。

[0714] ¹⁰EEG放松期EEG同类群组:V2及V5:给药前-20分钟至-15分钟;剂量后给药后60分钟(1小时)至65分钟;120分钟(2小时)至125分钟;420分钟(7小时)至425分钟;1,380分钟至1,385分钟(23小时)。可基于T_{max}或在研究的SAD部分期间所观察到的其他发现来添加放松期或调整放松期的时间。

[0715] ¹¹眼动追踪EEG同类群组:V2及V5-剂量前及剂量后2.5小时、7.5小时、9.5小时及23.5小时。

[0716] ¹²参见附录2

[0717] 表9特发性震颤同类群组的事件时间表

[0718]

随访	V1		V2	V3	V4	V5
	-28d至-24h	-24h至0h	0h至+24h	+24h至+48h	V2+7d(±1d)	V2+14d(±1d)
随访窗口	筛选	入院	D1	D2	随诊	研究结束
知情同意书	X					
纳入/排除	X					
人口统计数据	X					
医疗史	X					
体检	X				X	
体重/身高	X					
CBC/血清化学 ¹	X		X		X	
尿分析	X		X		X	
药物/酒精筛选	X	X				
肝炎&HIV 筛选	X					
基因样品			X			
生命体征 ²	X	X	X	X	X	
脉搏血氧测定 ²	X		X			
12导程ECG ³	X	X	X	X	X	
C-SSRS ⁴		X	X	X	X	
SSS ⁵			X	X	X	
MOAA/S ⁶			X	X	X	
Bond-Lader 情绪量表			X			
DEQ5 ⁸			X			
运动病		X	X			
TETRAS 表现子量表 ⁹		X	X			
血浆 PK 样品 ¹⁰			X	X		
禁于单位		X	X			
给药研究药物			X			
不良事件	X	X	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X	X	X
研究结束						X

[0719] ¹筛选及安全性实验室测试特发性震颤同类群组:V1(筛选及第-1天[入院]);V2剂量前;V4。²生命体征特发性震颤同类群组:V1(筛选及第-1天[入院]),V2剂量前及剂量后1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时、14小时、16小时及24小时;V3给药后48小时;V4。在剂量前30分钟开始连续脉搏血氧监测且直至剂量后24h。

[0720] ³12导程ECG:V1(筛选及第-1天[入院]);V2剂量前;剂量后4、8、24;V3 48;V4。

[0721] ⁴C-SSRS特发性震颤同类群组:V1(第-1天[入院]);V2剂量后24h;V3剂量后48h;V4。

[0722] ⁵SSS特发性震颤同类群组:V2剂量前及剂量后2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时及24小时;V3 48小时;V4。

[0723] ⁶MOAA/S特发性震颤同类群组:V2剂量前及剂量后2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时及24小时;V3 48小时;V4。

[0724] ⁷BL-VAS特发性震颤同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、12小时及24小时。

[0725] ⁸DEQ5特发性震颤同类群组:V2-剂量前及剂量后2小时、4小时、12小时及24小时。

[0726] ⁹运动病及TETRAS测试特发性震颤同类群组:V1(入院/合格性);V2-剂量前(3次评估间隔至少30min)及剂量后给药后1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时及24小时。

[0727] ¹⁰PK取样时间:参见附录2

[0728] 已向此单一递增剂量研究中的五个同类群组给药且此研究正在进行。迄今为止已报告以下不良事件且本研究者认为与研究药物可能或很可能相关:轻度嗜睡、轻度意识模糊、嗜睡症、头痛、直立心率增加、冷漠、焦虑、咽喉炎及轻度腹部不适。

[0729] 预期风险为在化合物9的毒理学及安全性药理学研究及临床研究实施例2期间鉴别的那些。在不同物种、研究及剂量中可见的最常见药物相关效应是剂量相关的镇静。此在临床研究中使用两个量表来监测,一个量表经设计以监测“睡眠”(斯坦福瞌睡量表)且一个量表监测深度镇静(经修改的警醒/镇静观察者评估)。

[0730] 在毒物学研究中注意到其他效应但其经确定为并非不良的、可逆的且与化合物9给药可能相关。在雄性及雌性大鼠二者中发现,APTT稍微延长且无显微关联,尿pH稍微增加且无微小关联,且高剂量雄性及雌性大鼠中的AST/ALT稍微增加(<2倍)且具有微小关联(增加的微小肝细胞空泡形成发生率)。在狗中观察到核心体温短暂降低、心率短暂增加及少量肾细胞空泡形成(经充分记载的媒介物效应(Stella及He,2008))。

[0731] 安全性审查委员会将审查可自每一同类群组获得的数据且确定下一同类群组的剂量选择,使其不超过每一同类群组的最大建议剂量。该方案也包括关于镇静及所关注的其他医学事件的明确的停止规则以及不良事件的严重性及严重程度。

[0732] 监测所述效应中的大多数及在增加下一同类群组的剂量前小心地考虑安全性数据以及预先指定的递增及停止规则的能力会减轻所述效应的风险。

[0733] 如图8中可见,MOAA/S \leq 2是剂量递增的停止准则中的一个。2个受试者处于66mg剂量的SAD中(符合停止准则);2个受试者处于55mg剂量的SAD中(不符合停止准则)。2个受试者的MOAA/S评分为 \leq 2,在重复后一个受试者的值为 $>$ 2。

[0734] MOAA/S量表:0,在痛性斜方肌挤压后无反应;1,仅在痛性斜方肌挤压后有反应;2,仅在轻度刺痛或抖动后有反应;3,仅在大声和/或重复叫名字时有反应;4,对正常音调呼名反应迟钝;5,对正常音调呼名反应迅速。

[0735] 如图9中所显示,仅对35mg组中的两个受试者观察到评分1或2(深度镇静);其皆在剂量后1小时进行。截至剂量后4小时,平均MOAA/S接近基线值。

[0736] 实施例3.确定化合物9口服溶液在健康志愿者中的安全性、耐受性、药代动力学及药效学的I期、双盲、安慰剂对照、多递增剂量研究。

[0737] 目的

[0738] • 确定多个剂量的化合物9口服溶液在年龄为18-55岁的健康志愿者中的安全性及耐受性,如经由自发报告的不良事件、体检、生命体征计量、实验室测试、12导程ECG、斯坦福瞌睡量表(SSS)、经修改的警醒/镇静观察者评估量表(MOAA/S)及哥伦比亚-自杀严重程度评级量表(C-SSRS)所评估。

[0739] • 确定多个剂量的化合物9口服溶液的药代动力学(PK)特征,如经由计算标准PK参数所评估;

[0740] • 研究在多次口服给药后血浆及尿中化合物9代谢物的浓度;

[0741] • 研究多个剂量的化合物9口服溶液的药效学效应,如经由精神运动测试(Cogstate早期系列,其是由检测任务、鉴别任务、单卡学习任务及格罗迷宫学习测试(Groton Maze Learning Test)组成)、情绪、焦虑及抑郁症(Bond-Lader VAS以及医院焦虑

及抑郁量表)、药物喜爱程度(药物效应问卷-5)及脑电图(EEG)及眼动追踪所评估;

[0742] • 研究化合物9口服溶液是否诱导通过CYP3A4及CYP2B6路径代谢的药物的代谢,如经由在药物-药物相互作用(DDI)同类群组中在暴露于化合物9之前及之后给药辛伐他汀(simvastatin)及安非他酮(bupropion)所评估。

[0743] 材料

[0744] 化合物9口服溶液可以作为含有40%HPBCD(**Kleptose®**)及0.0025%三氯蔗糖的化合物9原料药的1mg/mL及6mg/mL的水性原液而获得,用无菌注射用水进一步稀释该水性原液以得到所选剂量。将1mg/mL及6mg/mL化合物9口服原液自瓶(在Pharmatek在cGMP条件下制造)中的化合物9原料药粉末及瓶中的赋形剂混配,且进一步在临床制备现场混合以用于给药。使安慰剂与每一剂量同类群组的研究药物匹配。研究药物制备的详细说明书将提供于药学手册(Pharmacy Manual)中。PAREXEL临床I期单位将负责采购CYP诱导药物(安非他酮及辛伐他汀)。对于安非他酮给药,优选Wellbutrin **IR®**,但可在赞助商的容许下以非专利药(generic)取代。辛伐他汀的非专利药等同物**Zocor®**为可接受的。

[0745] 研究产品的组成及药物质量将根据当前优良药品制造规范(Good Manufacturing Practice,GMP)及优良临床试验规范(Good Clinical Practice,GCP)指导方针来维持且可用于审查研究药剂的记载。化合物9将以瓶中的粉末及瓶单元中的赋形剂形式提供至I期单位且以体积为125mL的1mg/mL或6mg/mL原液于药房中混配且然后以所鉴别剂量进一步稀释至约40mL。将由I期单位制备具有所有所需信息且与所有适用CFR及GMP/GCP指导方针一致的研究药物标记。

[0746] 研究药剂必须小心地储存在药学手册中所指定的温度下(例如在制备后将临床给药溶液在约2°C-8°C或室温下储存至多24小时),安全地且与其他药物分开进行储存。

[0747] 治疗方案

[0748] 此研究包含健康成年志愿者中的双盲、安慰剂对照多递增剂量(MAD)研究,其后为不使用安慰剂的开放标签药物-药物相互作用研究(DDI)。将招募四个各自12个受试者的同类群组,总共48个受试者。同类群组1、2及3中的受试者将参与该研究的多递增剂量(MAD)部分,且同类群组4中的受试者将参与该研究的药物-药物相互作用(DDI)部分。

[0749] 该研究MAD部分的目标是确定给药化合物9口服溶液(下文称为化合物9)7天的安全性、耐受性、药代动力学(PK)及药效学(PD)特征。

[0750] 安全性将利用体检、生命体征计量、安全性实验室测试、12导程ECG、镇静评分(斯坦福瞌睡量表(SSS)及经修改的警醒/镇静观察者评估量表(MOAA/S)及哥伦比亚-自杀严重程度评级量表(C-SSRS)来评估。耐受性将经由自发报告的不良事件来评估。

[0751] 将在同类群组1-3中评估多天给药化合物9的药效学(PD)效应。对中枢神经系统(CNS)的药效学效应将使用精神运动测试(Cogstate早期系列或类似测试,其是由检测任务、鉴别任务、单卡学习任务及格罗迷宫学习测试组成)、情绪、焦虑及抑郁症(用于自陈情绪评估的Bond-Lader VAS及医院抑郁症及焦虑量表[HADS])、药物喜爱程度问卷(药物效应问卷[DEQ-5])及脑电图(EEG)及眼动追踪来评估。睡眠质量将通过同类群组3部分2(夜间给药)的受试者评级的问卷来评估。

[0752] 每一MAD同类群组的计划总日剂量是基于在进行单一递增剂量(SAD)研究(实施例2)期间获得的信息。将审查诸如单一剂量的化合物9的半衰期等信息以确定以每日一次给

药(QD)还是每日两次(BID)给药。实施例3中基于SAD研究的每一同类群组的计划总日剂量提供于下文中:

[0753] • 同类群组1:来自I期SAD研究的实现了约400ng*h/mL AUC的剂量;

[0754] • 同类群组2:同类群组1中所测试剂量的约2至4倍;

[0755] • 同类群组3:来自SAD研究的约MTD。

[0756] 如果在该研究的MAD部分期间以QD给药,则将在早上向每一同类群组给药化合物9或安慰剂的总日剂量达7天。

[0757] 如果给药为每日两次(BID),则对总日剂量进行平分,且50%在早上给药且50%在晚上给药,达6天;将仅在第7天早上给药50%的总日剂量以允许全面PK特征。早上给药将在约08:00h与09:00h之间的整点进行,且晚上给药将在约19:00h与20:00h之间的整点进行。化合物9将在早上在最短8小时禁食后给药至禁食的受试者,且在给药后约4小时开始标准饮食。

[0758] 在任何晚上给药之前都无需禁食。应注意,每一同类群组的给药时间可取决于其他评估(例如EEG)的时间交错/调整。每一方案的剂量将基于来自单一递增剂量(SAD)1期研究的信息使用以下准则来选择:

[0759] • 同类群组1:化合物9总日剂量将逼近产生约400ng*h/mL的中值AUC的SAD剂量;

[0760] • 同类群组2:基于来自同类群组1的临床观察,化合物9总日剂量将逼近同类群组1MAD剂量的2至4倍;

[0761] • 同类群组3:化合物9总日剂量将逼近SAD研究MTD。如果采用每日一次给药,则将在每天早上在约08:00h与09:00h之间向同类群组3的部分1给药化合物9/安慰剂的总日剂量,且将在约19:00h与20:00h之间向同类群组3的部分2给药化合物9/安慰剂的总日剂量。如果采用每日两次给药,则同类群组3可仅具有一部分。

[0762] • 如果同类群组3部分2并不用于晚上给药,则SRC可将同类群组3的第二部分用于探究性剂量或给药方案,只要总日剂量不超过该研究MAD部分中所用的总日剂量即可。

[0763] 在MAD同类群组中的12个受试者中,9个将随机化至化合物9且3个将随机化至安慰剂。如果此研究的给药为QD,则将在早上向参与同类群组3的受试者给药达7天(部分1),然后在至少7天的适宜清除时段后返回以进行晚上7天给药的第二时段(同类群组3部分2)。如果同类群组3部分2受试者返回至晚上给药,则其晚上的给药将接受与其早上给药相同的研究药物(活性或安慰剂)。如果采用BID给药,则同类群组3将不返回第二给药时段,除非安全性审查委员会决定利用同类群组3部分2来探究低于同类群组3的第一部分中所给药的剂量或评估不同的给药方案。总日剂量将不超过在早于该研究MAD部分的早期部分中评估的那些。将在多天口服给药后评估血浆及尿中化合物9的浓度。将基于源自频繁取样的参数来评估药代动力学以用于化合物9浓度的生物分析。也将研究血浆及尿中化合物9的代谢物浓度。

[0764] CYP药物-药物相互作用给药方案

[0765] 该研究的DDI部分(同类群组4)将研究多次给药化合物9是否诱导CYP3A4或CYP2B6酶的代谢。该研究DDI部分中的所有12个受试者将以开放标签方式,以逼近该研究MAD部分中所给药的最大的充分耐受的单一剂量的化合物9的总日剂量接受化合物9。

[0766] 与该研究的MAD部分一样,可需要使用BID方案来给药化合物9。DDI同类群组给药

时间表提供于下文中。将化合物9给药至禁食状态的受试者,除非决定给药化合物9BID,在该情形下仅将早上剂量给药至禁食状态的受试者;受试者可在给药安非他酮或辛伐他汀之前具有标准早餐。该研究DDI部分的给药方案呈现于下文中:

[0767] 第1天:安非他酮100mg (Wellbutrin IR®或非专利药等同物);

[0768] 第2天:辛伐他汀20mg (Zocor®或非专利药等同物);

[0769] 第3-9天:约MAD MTD的化合物9;

[0770] 第10天:辛伐他汀20mg (Zocor®或非专利药等同物);

[0771] 第11天:安非他酮100mg (Wellbutrin IR®或非专利药等同物)。

[0772] 将获得血浆样本以完全表征辛伐他汀、安非他酮及化合物9的浓度且比较化合物9给药之前及之后辛伐他汀及安非他酮浓度。

[0773] 剂量递增及停止规则

[0774] 如果发生以下各项中的任一个,则SRC可停止剂量递增且可容许以相同或较低的总日剂量继续给药:

[0775] • 严重不良事件:如果同类群组中的任一受试者具有SRC确定与化合物9相关的严重不良事件 (SAE),则SRC可停止该研究的MAD期或可容许以低于该事件发生时的化合物9剂量的剂量继续给药,根据事件的性质而定。

[0776] • 重度不良事件:如果同类群组中的三个或更多个活性治疗受试者具有安全性委员会确定与化合物9相关的重度不良事件,则安全性委员会可停止该研究的MAD期或可容许以相同或较低的化合物9剂量继续给药,根据事件的性质及事件发生时的剂量而定。

[0777] • MOAA/S评分:如果在正常清醒时间期间 ($\geq 08:00\text{h}$ 至 $\leq 22:00\text{h}$)的任一时间点同类群组内的至少一个化合物9暴露的受试者的MOAA/S评分为2或更小 (≤ 2),且此评分经确认,即重复评估为相同或更低,或如果在正常清醒时间期间 ($\geq 08:00\text{h}$ 至 $\leq 22:00\text{h}$)的任一时间点两个或更多个 (≥ 2) 化合物9暴露的受试者的经确认的MOAA/S评分为3或更小 (≤ 3),则将不进行剂量递增至下一计划剂量。

[0778] 可经由给药较低剂量的化合物9或经由重复所述事件发生时的剂量来容许额外给药,这取决于镇静的程度及持续时间以及镇静发生时的剂量。仅在确认评分等于或低于第一评估且同一时间点的SSS评分一致时,安全性审查委员会将MOAA/S评分视为有资格用于停止准则。

[0779] • 如果在同类群组内的至少两个 (2) 暴露于化合物9口服溶液的受试者中发生以下发现中的任一个且所述发现经确认 (如果适用),如果至少两个受试者报告了相同发现,则SRC可不允许剂量递增。然而,如果每一受试者报告了不同发现,则SRC可允许以低于计划的剂量进行剂量递增。在所有情况下,SRC可允许剂量重复或剂量减小:

[0780] ○ 仰卧位收缩压自剂量前增加60mmHg且持续至少5分钟,或仰卧位收缩压自剂量前减小30mmHg且持续至少5分钟,或 $\leq 70\text{mmHg}$ 或 $\geq 200\text{mmHg}$ 的仰卧位收缩压持续至少5分钟;

[0781] ○ 仰卧位舒张压自剂量前增加40mmHg且持续至少5分钟,或仰卧位舒张压自剂量前减小30mmHg且持续至少5分钟,或 $\leq 40\text{mmHg}$ 或 $\geq 110\text{mmHg}$ 的仰卧位舒张压持续至少5分钟;

[0782] ○ 仰卧位心率自剂量前增加50bpm且持续至少5分钟,或仰卧位心率自剂量前减小30bpm且持续至少5分钟,或 $\leq 45\text{bpm}$ 或 $\geq 170\text{bpm}$ 的仰卧位心率持续至少5分钟;

[0783] ○ QTc延长定义为QTcF增加 $> 60\text{msec}$ 且持续至少10分钟,或QTcF $> 500\text{msec}$ 且持续

至少30分钟；

[0784] ○丙氨酸转氨酶 (ALT) 或天冬氨酸转氨酶 (AST) 持续增加至 $>3 \times$ 正常值上限 (ULN), 其必须在48小时内确认升高 $>3 \times$ ULN (Guideline of Liver Safety Assessment Best Practices Workshop 2014[Avigan等人,2014])；

[0785] ○总胆红素增加至 $>2 \times$ ULN, 其在48小时内进食状态下在重复测试时确认；

[0786] ○ALT或AST $>2 \times$ ULN, 同时总胆红素 $>1.5 \times$ ULN, 其在48小时内重复测试时确认；

[0787] ○血清肌酸酐 $>1.5 \times$ ULN, 其在48小时内重复测试时确认；

[0788] ○白细胞计数 $<2.5 \times 10^9/L$, 其在48小时内重复测试时确认；

[0789] ○嗜中性粒细胞计数 $<1.0 \times 10^9/L$, 其在48小时内重复测试时确认；

[0790] ○血小板计数 $<100 \times 10^9/L$, 其在48小时内重复测试时确认。

[0791] ○AUC及C_{max}: 基于先前同类群组的血浆浓度信息, 如果预期下一同类群组 $>50\%$ 的C_{max}超过400ng/mL (基于雌性大鼠中的最低NOAEL第14天C_{max}估计的人类C_{max}), 则SRC将考虑调整下一同类群组的剂量 (剂量减小、剂量重复或减小剂量递增)。另外, SRC将不允许剂量递增至超出经预测以产生大于毒物学研究中的最低NOAEL暴露的中值AUC (雄性大鼠14天毒物学, AUC 5,050ng.h/mL) 的剂量。

[0792] 统计学考虑因素

[0793] 安全性群体定义为所有被给药研究药物的受试者。药代动力学 (PK) 群体定义为所有被给药化合物9且具有化合物9血浆浓度的至少一个生物分析结果的受试者。对此安全性及耐受性研究尚未进行正式样本大小计算。认为每一同类群组中及每一剂量值下的受试者数量足以评估化合物9的多个剂量后的初步安全性及耐受性。未收集或分析此I期研究的效力参数。

[0794] 对于该研究MAD部分的所有安全性分析, 合并所有同类群组的安慰剂剂量组。使用指定用于临床研究报告中的MedDRA™版本来编码AE。经由系统器官分类 (SOC)、优先项、剂量组及同类群组来展示AE的总发生率。AE的发生率也将经由最大严重程度及与研究药物的关系来呈现。如果适用, 使用描述性统计根据剂量组及同类群组来汇总生命体征、临床实验室计量、ECG及C-SSRS的数据。用n、平均值、标准偏差、中值、最小值及最大值来汇总来汇总连续终点。另外, 计算每一时间点下自基线值的变化且使用相同概括统计量来汇总。如果适用, 超出范围的安全性终点可归类为低或高。对于所有类别终点, 汇总将包括计数及百分比。

[0795] PK参数将使用适当描述性统计来汇总。达到最大浓度的时间 (T_{max}) 将使用n、平均值、标准偏差、中值、最小值及最大值来汇总。所有其他PK参数将使用n、几何平均值、变异系数、中值、最小值及最大值来汇总。

[0796] 使用ANCOVA模型, 使用PK参数 (AUC及C_{max}) 的对数作为因变量及剂量的对数作为自变量来分析剂量比例。针对AUC及C_{max}二者估计点估计值及相应CI。为评估给药化合物9对测试药物辛伐他汀及测试药物安非他酮的血浆PK特征的效应, 对辛伐他汀及安非他酮的AUC及C_{max}的PK参数进行自然对数转变且使用线性混合效应模型用治疗的固定效应术语来评估。使用未结构化协方差矩阵来允许不相等处理方差且在SAS PROC MIXED中借助REPEATED语句对每一受试者内的治疗计量之间的关联进行建模。将使用Kenward及Roger的

方法来计算固定效应的分母自由度 (DDFM=KR)。

[0797] 在AUC及C_{max}中每一个的对数量表上对最小平方均值的差异构筑百分之九十(90%)置信区间(CI)。

[0798] 指数化对数量表90%CI将为几何平均值比率(辛伐他汀+化合物9/单独的辛伐他汀或安非他酮+化合物9/单独的安非他酮)提供90%CI。

[0799] 将使用与上文针对安全性变量所述相同的描述性统计来汇总SSS、MOAA/S、BL-VAS、HADS及DEQ-5值的次要终点。EEG终点的药效学分析及其与精神运动测试及眼动追踪计量的关系将阐述于单独的分析计划中。另外,利用镇静、情绪、焦虑、抑郁症、EEG及精神运动数据来实施PK/PD探究性分析。上述分析的其他细节将提供于统计分析计划中。

[0800] 安慰剂将与每一多递增剂量(MAD)同类群组的研究药物匹配。将以开放标签方式使用化合物9、安非他酮及辛伐他汀实施该研究的药物-药物相互作用(DDI)部分。

[0801] 程序/措施

[0802] 该研究MAD部分的同类群组1及2将由以下组成:在给药前至多28天的时段内至多14次随访、约11天的禁足于单位(入院、7天给药化合物9且至多3天随访)及在化合物9的最后一次剂量后约14天。

[0803] 同类群组3(假设QD给药的部分1及2)将由以下组成:在给药前至多28天的时段内至多25次随访、约22天的禁足于单位(两个11天时段[入院、7天给药化合物9及每一化合物9给药时段的至多3天随访],其间隔约7天)及在化合物9的最后一次剂量后约14天。如果确定MAD给药为BID,则同类群组3将不进行,或将具有由SRC确定使用不超过在先前同类群组期间测试的最大总日剂量的总日剂量的给药方案。

[0804] DDI同类群组将由以下组成:在CYP诱导药物给药之前至多28天的时段内至多16次随访、约13天禁足于单位(入院、2天的CYP诱导药物给药、7天的化合物9给药、在化合物9的最后一次剂量后3天内部随访(其包括2天的CYP诱导药物给药)及在化合物9的最后一次剂量后14天。在该研究的每一时期期间,受试者将在第一剂量的研究药物(化合物9[同类群组1、2及3]或CYP诱导药物[同类群组4])之前约24小时入住单位。在该研究的MAD及DDI部分期间,受试者将在化合物9(或在研究的MAD部分中为安慰剂)的最后一次剂量后禁足于单位约72小时;如果预测化合物9的血浆浓度将低于在给药后早于72小时的量化量,则受试者可快速解禁。受试者皆不可离开单位直至本研究者确信受试者离开单位是安全的。

[0805] 在整个研究中,基于事件时间表,由有经验的I期人员进行体检、生命体征、实验室评估及观察。将使用斯坦福瞌睡量表(SSS)及经修改的警醒/镇静观察者评估量表(MOAA/S)来评估镇静效应。Bond-Lader VAS以及医院焦虑及抑郁症量表(HADS)将评估自陈情绪的不同方面、焦虑及抑郁症;药物效应问卷(DEQ-5)将评估受试者是否“喜欢”药物和/或感觉到“亢奋”。将在MAD同类群组中进行精神运动测试以评估诸如注意力、工作记忆、次级情节记忆、执行功能及动作技能等多个领域中的认知功能。如果给药为QD,则将在同类群组3部分2中评估睡眠。

[0806] 在第1天及第7天时对于同类群组1、2及3的部分1,在给药之前约一小时进行具有用于连续记录的至少24通道集的EEG,且在化合物9/安慰剂给药后在原位保持约9小时。

[0807] 将在剂量前约30分钟时及在剂量后约2小时及8小时完成EEG放松期及眼动追踪。

[0808] 关于研究评估及时间的完整列表参见每一同类群组的事件时间表。

[0809] 受试者

[0810] 将约48个健康受试者招募至该研究中。

[0811] 纳入准则

[0812] 1. 在实施任何研究特异性程序之前签署知情同意书；

[0813] 2. 在筛选随访时年龄 ≥ 18 岁至 ≤ 55 岁的健康可行动男性及女性受试者，且无如本研究者咨询赞助商所确定的临床上相关的医学障碍史或证据。

[0814] 3. 在筛选随访时，体重 ≥ 50 kg及身体质量指数(BMI) ≥ 18.0 且 ≤ 32.0 kg/m²。

[0815] 4. 身体及神经检查、临床实验室值、生命体征(根据本研究者的正常范围)及心电图(ECG)在临床上为本研究者可接受。

[0816] 5. 男性受试者必须同意在研究的同时及在接受研究药物的最后一次剂量后持续13周实践可接受的高度有效的节育方法。高度有效的节育方法包括禁欲；输精管切除术；或含有杀精剂的保险套(男性)与高度有效的女性伴侣方法(例如激素节育或宫内节育器)的组合。女性受试者必须不具分娩能力，例如绝经后(距最后一次月经至少12个月)或手术绝育(输卵管结扎、双侧卵巢切除术、子宫切除术)。

[0817] 6. 男性必须在筛选随访中愿意在研究的同时至在接受研究药物的最后一次剂量后13周戒绝精子捐赠。

[0818] 关键排除准则

[0819] 1. 在筛选及入院随访时血液学、临床化学或尿分析的临床上显著异常的值。本研究者认为临床上不显著的异常为可接受的。

[0820] 2. 在两年内具有自杀行为史或在筛选或入院随访时对C-SSRS上的问题3、4或5已回答是或本研究者认为当前具有自杀风险的受试者。

[0821] 3. 在筛选或入院随访时临床上显著异常的体检或12导程心电图(ECG)。注意：QTcF间隔在男性中 > 450 msec或在女性中 > 470 msec将为自研究排除的基础。如果所获得的初始值超过所指定限值，则可出于确认目的重复ECG。

[0822] 4. 肝、肾、心血管、肺、胃肠、血液、免疫、眼科、代谢或肿瘤疾病的显著病史和/或存在。

[0823] 5. 精神病学或神经疾病或病症(包括但不限于癫痫、具有临床上显著的后遗症的闭合性头部创伤、部分发作性癫痫发作、饮食障碍等)的病史或存在。

[0824] 6. 最新(在筛选前的先前6个月内)酒精或药物滥用史(如本研究者所判断)或在筛选之前最后3个月期间已消耗 > 2 杯酒精饮品/天(1杯约等同于：啤酒[284mL]、葡萄酒[125mL/4盎司]或蒸馏酒[25mL/1盎司])。根据本研究者的决定，每天消耗3杯酒精饮料但每周少于14杯的受试者可入选。在筛选或入院随访时酒精或管制药品的阳性筛选将取消受试者参与研究的资格。

[0825] 7. 当前使用或在筛选之前已规律地使用烟草或含烟草产品(香烟、烟斗等)达至少30天、或在筛选或入院随访时阳性的尿可丁宁筛选(> 400 ng/mL)的任一受试者。

[0826] 8. 具有乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体或HIV抗体1及2的血清学阳性结果的病史、存在和/或当前证据的任一受试者。

[0827] 9. 在筛选随访之前60天内捐赠血液或急性损失血液。

[0828] 10. 在筛选随访之前30天或5个半衰期(以较长者为准)期间已接受研究药物治疗

的任一受试者。在筛选随访的30天内暴露于研究性医学装置。

[0829] 11. 在首次给药研究药物之前14天内使用任何处方或非处方药剂、中药、维生素或矿物质补充剂。

[0830] 12. 使用已知影响药物代谢的药剂：在首次给药研究药物之前14天或5个半衰期内（以较长者为准）使用任何已知CYP3A4或CYP2B6抑制剂和/或诱导物，或在首次给药研究药物之前30天内消耗葡萄柚汁、葡萄柚、塞维利亚橙或贯叶连翘或含有以上的产品。

[0831] 13. 消耗过量咖啡因的任一受试者，过量咖啡因定义为在筛选随访之前30天内每天超过6份（1份约等同于120mg咖啡因）的咖啡、茶、可乐或其他含咖啡因的饮料。

[0832] 14. 先前暴露于化合物9或已知对化合物9或其任一赋形剂（包括其主要赋形剂HPBCD）过敏，或对于同类群组4已知对安非他酮或辛伐他汀过敏的任一受试者。允许先前暴露于辛伐他汀和/或安非他酮。

[0833] 15. 研究现场人员或其直系亲属（配偶、父母、孩子或同胞，无论是血缘的或依法收养的）。

[0834] 16. 不愿或无法遵守研究程序的任一受试者。

[0835] 药代动力学评估

[0836] 采集及处理药代动力学血样用于分析所述时间点的化合物9浓度。也可分析所选样本的化合物9代谢物的浓度；也将测试尿样的化合物9浓度。也将测试参与同类群组4的受试者的样本的辛伐他汀、辛伐他汀酸、安非他酮及羟基-安非他酮的浓度。

[0837] 血样收集

[0838] 将根据对MAD及DDI同类群组指定的取样收集时间来收集血浆样本用于PK分析。研究药物给药的时间为时间0且所有给药后取样时间是相对于此时间而言。本研究者或被任命者将安排使血浆样本经处理、储存及按照指示运输以用于生物分析。

[0839] 也可分析所选样本的化合物9代谢物浓度。

[0840] 如果临床上指示且根据本研究者的决定（例如对于不寻常或重度AE），可在任一时间收集额外的PK样本。

[0841] 用具有诸如研究编号、受试者编号及标称样本时间等独特标识符来标记每一样本。采集血样的日期及实际时间。

[0842] 尿样收集

[0843] 仅在MAD期（同类群组1及2；同类群组3部分1）期间在第1天及第7天时以下时间段内收集及合并所有排泄尿：剂量前；0-4小时；4-8小时；以及8-12小时。自每一合并样本获得样本且进行处理以用于分析化合物9浓度。也可分析尿样的化合物9代谢物浓度。在给药之前约60分钟内收集剂量前尿样。剂量后收集时段是相对于给药而言。

[0844] 药代动力学及尿样的储存及装运

[0845] 血浆及尿样应保持冷冻于约-70°C至-80°C下直至分析。其应按照指示封装以避免在搬运期间破裂且使用足够干冰来预防解冻达至少72小时。必须完成试样鉴别表格且与每一组样本一起发送至实验室。依指示安排临床现场以运输血浆及尿样，如PK说明书中所详述来进行生物分析。

[0846] 样本分析

[0847] 在Agilux Laboratories, Worcester, MA利用经验证的LC-MS/MS方法来实施血浆

样本的生物分析以确定化合物9；在有资格的实验室实施血浆样本的生物分析以确定辛伐他汀、辛伐他汀酸、安非他酮及羟基安非他酮含量。尿生物分析的方法正在研发中且将在随后时间使用所储存的样本实施。

[0848] 基因组样本

[0849] 在第-1天(入院)(在第1天的时间为灵活的且将由PAREXEL确定)在所有同类群组中从同意参与者中采集血浆样本且保留用于可能的将来基因组研究。基因组样本将储存在PAREXEL直至赞助商鉴别适宜实验室。应注意,提供此样本对于在单独同意书下的受试者是任选的。

[0850] 安全性参数

[0851] 通过不良事件报告、生命体征计量、实验室数据、ECG参数、镇静评分及使用哥伦比亚-自杀严重程度评级量表(C-SSRS)评估自杀意念来评估多个剂量的化合物9的安全性及耐受性。

[0852] 在该研究的每一时期期间,受试者将在预期给药化合物9/安慰剂或CYP-相互作用药物的时间之前约24小时入住单位。对于所有同类群组,受试者将在完成化合物9的7天给药时段后禁足于单位达约72小时;如果预测药物的血浆浓度将低于在化合物9给药后早于72小时的量化量,则受试者可快速解禁。受试者皆不可离开单位,除非本研究者确信受试者离开单位是安全的。

[0853] 在整个研究中基于以下部分及事件时间表由有经验的I期人员进行体检、生命体征、实验室评估及观察。所有研究评估皆可由经适当训练的人员来实施,但必须由医学人员审查并签字。

[0854] PK样本及安全性及药效学的评估当前计划与 T_{max} 一致,但可根据早期在临床研发程序中所观察到的PK数据来调整样本时间。

[0855] 化合物9的日间给药时间对于同类群组1、2及3为第1-7天,且对于同类群组4为第3-9天。

[0856] 化合物9的晚上给药时间对于同类群组3部分2为第1-7天(如果适用)。

[0857] 化合物9的非给药时间包括:对于所有同类群组:第-1天(入院);对于同类群组1、2及3:第8天、第9天及第10天;以及对于同类群组4:第1天、第2天、第10天、第11天。

[0858] 化合物9“频繁取样时间”在同类群组1、2及3中为第1天及第7天,且对于同类群组4为第3天及第9天。

[0859] 12导程心电图(ECG)

[0860] 12导程ECG评估将在受试者已仰卧位至少约5分钟后实施且记录标准间隔以及任何异常。所有时间点是相对于给药时间而言。如果ECG计划时间点每天约 $\geq 22:00h$ 与 $\leq 08:00h$ 之间的整点或如果受试者已在最后时间点之前离开,则无需在该时间点实施评估。此评估的时间可取决于在实施例2SAD研究中所观察到的 T_{max} 时间来调整。时间呈现于下文中。

[0861] 日间PK频繁取样时间(相对第1天及第7天):如果每日一次给药则在剂量前及剂量后2小时、4小时、8小时及12小时获得,或如果每日两次给药则在剂量前及早上剂量后2小时、4小时、8小时、12小时以及晚上剂量后2小时获得。

[0862] 日间化合物9/安慰剂给药时间(相对第2-6天):如果每日一次给药则在剂量前及

剂量后2小时及4小时获得,或如果每日两次给药则在剂量前及早上剂量后2小时及4小时以及晚上剂量后2小时获得。

[0863] 晚上给药时间(同类群组3部分2第1-7天):剂量前及剂量后12小时。

[0864] 连续ECG(cECG)

[0865] 在禁食于单位的同时,针对第1天及第7天的化合物9/安慰剂给药,受试者将具有连续ECG监测(遥测术),且每四小时打印一次cECG记录。将任何临床上显著的异常记录为不良事件,且将相应cECG记录保存在该研究的源文件中。

[0866] 哥伦比亚-自杀严重程度评级量表(C-SSRS)

[0867] 将仅在MAD同类群组中评估此量表。将在筛选期间完成“基线/筛选”C-SSRS表格。将在化合物9/安慰剂给药时间第7天时完成“自从最后一次随访”的C-SSRS表格。参见附录4。

[0868] 斯坦福瞌睡量表(SSS)

[0869] 此量表计量警醒/镇静程度,参见附录5。所有时间点是相对于给药时间而言。如果计划时间点每天约22:00h与08:00h之间的整点或如果受试者已在最后排定时间点之前离开,则无需在该时间点实施评估。

[0870] 每一同类群组中的第一次及最后一次化合物9/安慰剂日间给药时间(例如同类群组1为第1天及第7天,且同类群组4为第3天及第9天):如果每日一次给药则在剂量前及给药后1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时及24小时获得,或如果每日两次给药则在剂量前及早上剂量后1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时以及晚上剂量后1小时、2小时及3小时获得。

[0871] 所有其他日间化合物9给药时间:如果每日一次给药则在剂量前及给药后1小时、4小时、8小时、12小时及24小时获得,或如果每日两次给药则在剂量前及早上剂量后1小时、4小时、8小时、12小时以及晚上剂量后2小时及12小时获得。

[0872] 化合物9/安慰剂晚上给药时间(同类群组3部分2,如果适用):剂量前及给药后1小时、2小时、3小时、12小时、14小时、16小时及20小时。

[0873] 经修改的警醒/镇静观察者评估量表(MOAA/S)

[0874] MOAA/S允许探究比SSS更深的镇静状态。所有时间点是相对于给药时间而言。如果计划时间点每天22:00h与08:00h之间的整点或如果受试者已在+72小时时间点之前离开,则无需在该时间点实施评估。如果受试者难以醒来,则可根据PI的决定实施另一MOAA/S评估。必须重复3或更小的任一MOAA评分。MOAA/S评估应在排定于同一时间点的其他评估后实施。所有时间点都是相对于研究药物的给药。

[0875] 每一同类群组中的第一次及最后一次化合物9/安慰剂的日间给药时间:如果每日一次给药则在剂量前及给药后1小时、2小时、4小时、6小时、8小时及12小时获得,或如果每日两次给药则在剂量前及早上剂量后1小时、2小时、4小时、6小时、8小时及12小时以及晚上剂量后2小时获得。

[0876] 所有其他化合物9/安慰剂的日间给药时间:如果每日一次给药则在剂量前及给药后1小时、4小时、8小时、12小时获得,或如果每日两次给药则在剂量前及早上剂量后1小时、4小时、8小时、12小时以及晚上剂量后2小时获得。

[0877] 化合物9/安慰剂的晚上给药时间(同类群组3,第二给药时段):剂量前及给药后1

小时、2小时、3小时、12小时、14小时、16小时及20小时。

[0878] Bond-Lader VAS (情绪评级量表)

[0879] 将使用Bond-Lader情绪评级量表(附录7)来评估情绪。此为16部分的自我给药问卷,其采用100mm视觉模拟量表来探究自陈情绪的不同方面。情绪量表将在以下时间点进行:

[0880] 第一及最后一次日间化合物9/安慰剂给药(相对第1天及第7天):如果每日一次给药则在剂量前及剂量后约2小时、4小时及12小时获得;或如果每日两次给药则在剂量前及早上剂量后约2小时、4小时、8小时及12小时以及晚上剂量后2小时获得(剂量后评估时间可根据实施例2SAD T_{max} 来调整)。

[0881] 化合物9晚上给药第1天及第7天:剂量前及剂量后约12小时。

[0882] 医院焦虑及抑郁量表

[0883] 使用医院焦虑及抑郁量表(HADS)(Zigmond及Snaitth,1983)在以下时间点评估焦虑:

[0884] 第一及最后一次日间化合物9/安慰剂给药(相对第1天及第7天):如果每日一次给药则在剂量前及剂量后约2小时、4小时及12小时获得;或如果每日两次给药则在剂量前及早上剂量后约2小时、4小时、8小时及12小时以及晚上剂量后2小时获得(剂量后评估时间可根据实施例2SAD T_{max} 来调整)。

[0885] 化合物9/安慰剂晚上给药第1天及第7天:剂量前及剂量后约12小时。

[0886] 血样收集以用于药代动力学评估

[0887] 在如所显示相对于给药的时间点收集用于分析化合物9浓度的血浆样本。

[0888] 研究药物给药的时间为时间0,且所有给药后取样时间是相对于给药时间而言的。本研究者将安排使血浆样本经处理且按照指示运输以用于生物分析,如赞助商所指导。可分析所选样本的化合物9代谢物浓度。如果临床上指示且根据本研究者的决定(例如对于不寻常或重度AE),可在任一时间收集额外的样本用于分析化合物9浓度。将根据赞助商所指导来处理及运输用于CYP诱导药物的样本。可基于早期PK结果调整每一同类群组的抽样时间。

[0889] 将用如CRO所确定且经赞助商同意的独特标识符标记每一样本。

[0890] 当样本时间与EEG时间点一致时,应在任何排定的放松期之前不久采集用于化合物9血浆浓度的血样。

[0891] 尿样收集以用于药代动力学评估

[0892] 在MAD日间给药同类群组(1、2及3[部分1])期间,将在第1天及第7天时以下时间段内收集及合并所有排泄尿:剂量前;0-4小时;4-8小时;以及8-12小时。自每一合并样本获得样本且处理以用于分析化合物9浓度。也可分析尿样的化合物9代谢物浓度。剂量前尿样是在即将给药前收集。剂量后收集时段是相对于给药而言。

[0893] 药物效应问卷(DEQ-5)

[0894] 如下进行药物效应问卷(DEQ-5)(参见附录8):

[0895] 1.此刻你感觉到药物效应了吗?

[0896] 2.此刻你亢奋吗?

[0897] 3.此刻你厌恶你所感觉到的任一效应吗?

[0898] 4. 此刻你喜欢你所感觉到的任一效应吗?

[0899] 5. 此刻你还想要刚吃过的药物吗?

[0900] 将答案记录在100mm视觉模拟量表上,且每一个的答案的两个极端为“根本不”及“非常”。如果未感觉到药物效应则对问题3及4记录“不适用”选项且在给药研究药剂之前对问题5记录“不适用”选项。

[0901] 在该研究的MAD部分期间在以下时间点进行DEQ5:第一次及最后一次化合物9/安慰剂日间给药(相对第1天及第7天):如果每日一次给药则在剂量前及剂量后2小时、4小时、8小时及12小时获得,或如果每日两次给药则在剂量前及早上剂量后2小时、4小时、8小时及12小时以及晚上剂量后2小时获得。

[0902] 化合物9/安慰剂晚上给药第1天及第7天:剂量前及剂量后12小时。

[0903] 精神运动测试

[0904] 将进行精神运动测试以评估诸如注意力、工作记忆、次级情节记忆、执行功能和动作技能等多个领域中的认知功能。精神运动测试的实例包括检测任务、鉴别任务、单卡学习任务及格罗迷宫学习测试。所实施的实际测试可取决于所选供货商而变化。精神运动测试将仅在MAD同类群组中实施。化合物9日间给药时间(第1天及第7天):剂量前及剂量后3小时(如果每日两次给药则为早上剂量后)。将不对同类群组3部分2实施精神运动测试。

[0905] EEG及眼动追踪

[0906] 脑电活动的计量将指示对神经系统的任何直接影响且用作行为评估的关键附属物。发现可用来研究化合物9的亚临床行为效应且可容易地被量化并与药代动力学计量的变化进行比较。将样本清洁以用于EMG、眼睛动作、头部运动或其他非大脑假影;然后将干净数据提交给功率谱分析以随时间定量地评估对脑的影响。使用苯二氮杂卓咪达唑仑(benzodiazepine midazolam)的先前研究已显示峰值速度、峰值加速度、峰值减速度、减小的眼急动加速度/减速度比率及眼急动准确度的显著剂量依赖性减缓以及增加的镇静自我评级。当前研究将使用眼急动速度量度来评估化合物9的镇静效应。在第1天及第7天时对于参与MAD同类群组1、2及3(仅部分1)的受试者,在给药之前约1小时施加具有用于连续记录的至少24通道集的EEG且在给药后在原位保持约9小时。在剂量前约30分钟时及在剂量后约2小时及8小时完成EEG放松期及眼动追踪。可根据来自SAD研究实施例2或来自先前MAD同类群组的早期PK结果来调整剂量后评估时间。在放松期期间,要求受试者闭上眼睛,放松且放空自我。在记录EEG的同时评估眼动追踪。

[0907] 睡眠问卷

[0908] 在第16至22天早上,在早上醒来时向同类群组3部分2中的受试者(夜间给药)进行针对内部使用产生的6项受试者评级的睡眠质量问卷。

[0909] 窗允许文件

[0910] 制备“窗允许文件”文件,其将概述为研究程序的标称时间与实际时间之间的间隔的可接受的窗,例如对于PK取样时间为 ± 5 分钟。这在多个程序被排定在同一时间点时(例如PK取样及生命体征二者皆在“给药后1h”采集)允许存在灵活性。

[0911] 不良事件(AE)

[0912] AE是在暴露于药品后或期间发展出不期望的医学病症或预先存在的医学病症发生劣化,无论是否认为病因与该产品相关。在临床研究中,即使尚未进行研究治疗,AE仍可

包括在任一时间(包括基线或清除时段)发生的不期望医学病症。

[0913] 必须将任一受试者已入选后、在治疗之前、在治疗期间或在停止治疗后14天内发生的所有AE记录在被任命者所提供的表格上,无论其是否与该研究相关。

[0914] 严重不良事件(SAE)

[0915] 严重不良事件是在任一研究时期(即,基线、治疗、清除或随访)期间及在任一剂量的研究产品、比较物或安慰剂下发生的符合以下中的一个或多个的AE:

[0916] • 导致死亡;

[0917] • 直接危及生命;

[0918] • 需要患者住院或延长现有住院;

[0919] • 导致持久或显著残疾或无能力;

[0920] • 导致先天异常或出生缺陷;

[0921] • 为重要医学事件,其可危害受试者或可需要医学介入来预防上文所列示结果中的一个。

[0922] 必须将任一受试者已入选后、在治疗之前、在治疗期间或在停止治疗后28天内发生的所有SAE记录在被任命者所提供的表格上,无论其是否与该研究相关。

[0923] 将镇静记录为不良事件

[0924] 在此研究中将使用特定评级量表来评估镇静。为将一致性施加至镇静的不良事件报告且将使用评分量表频繁评估的镇静考虑在内,除非SSS上的评分 ≥ 5 和/或MOAA/S上的评分 ≤ 2 ,否则研究者无需将镇静记录为不良事件。应考虑最适当术语来阐述镇静特征。

[0925] 与研究药物的关系

[0926] 有行医资格的研究者必须确定每一AE与研究产品的关系(不相关、可能相关或很可能相关)。本研究者应根据其医学判断确定该事件是否存在可由研究产品引起的合理的可能性。如果不存在表明关系的有效原因,则AE应分类为“不相关”。如果存在怀疑研究产品与AE发生之间有可能因果关系的任何有效原因,即使不确定,则AE仍应视为“相关”。

[0927] 不相关:经历与给药研究药物之间无关系;与诸如合并用药或受试者临床状态等其他病因相关。

[0928] 可能相关:反应遵循来自给药研究药物的似合理的时间序列且遵循所怀疑的研究药物的已知反应模式。

[0929] 该反应可由受试者的临床状态或给药至受试者的其他治疗模式来产生,但并不确定。

[0930] 很可能相关:反应遵循来自给药研究药物的似合理的时间序列且遵循所怀疑的研究药物的已知反应模式。

[0931] 该反应无法合理地由受试者临床状态的已知特征或给药至受试者的其他治疗模式来解释。

[0932] 如果确定AE/SAE与研究产品之间的关系为“可能”或“很可能”,则出于促进管理报告的目的,将认为事件与研究产品相关。

[0933] 记录不良事件

[0934] 将在研究期间在研究现场记录由受试者自发报告和/或因应研究人员的开放问题或由观察所揭露的不良事件。实验室值、血压及脉搏的临床上显著的变化无需报告为AE,除

非其提示本研究者校正医学动作、构成SAE或导致研究药物的给药中断。

[0935] 自签署同意书收集关于AE的信息直至该受试者最终研究随访。在第一次给药研究药物后发生的不良事件将称为治疗紧急不良事件。

[0936] 将对所有AE进行随访直至其被解决或已达到临床平台期且预期将来无变化。

[0937] 在可能时,AE项应以标准医学术语来报告。对于每一AE,本研究者将评估且报告发作(日期及时间)、消退或临床平台期(日期及时间)、强度、因果性、所采取动作、结果及其是否使受试者中断研究。

[0938] 强度将根据以下量表来评估:

- [0939] • 轻度(觉察到迹象或症状,但容易耐受);
- [0940] • 中度(足以干扰正常活动的不适);
- [0941] • 重度(使得无能力,且无力实施正常活动)。

[0942] 报告严重不良事件

[0943] 自签署同意书记录所有SAE(无论因果性如何),直至研究药物的最后一次剂量后28天。应在研究后的任一时间报告视为与研究产品可能或很可能相关且由本研究者发现的任何SAE。必须在首次觉察到事件后立即向赞助商或赞助商的被任命者电话报告所有SAE,且在24小时内进行书面报告。

[0944] 安全性分析

[0945] 对于该研究MAD部分的所有安全性分析,合并所有同类群组的安慰剂剂量组。使用指定用于临床研究报告中的MedDRA™版本来编码AE。经由系统器官分类(SOC)、优先项及剂量组来展示AE的总发生率。AE的发生率也将经由最大严重程度及与研究药物的关系来呈现。如果适用,使用描述性统计根据剂量组及时间点来汇总生命体征、临床实验室计量、ECG及C-SSRS的数据。

[0946] 用n、平均值、标准偏差、中值、最小值及最大值来汇总连续终点。另外,计算在每一时间点下自基线值的变化且使用描述性统计来汇总。如果适用,超出范围的安全性终点可归类为低或高。对于所有类别终点,汇总将包括计数及百分比。

[0947] 药代动力学分析

[0948] 衍生的PK参数将包括血浆浓度曲线下面积(AUC_{0-inf})、分布半衰期及终末半衰期(t_{1/2})、最大浓度(C_{max})、达到最大浓度的时间(T_{max})及清除率(CL)及尿排泄。PK参数将使用适当描述性统计来汇总。达到最大浓度的时间(T_{max})将使用n、中值、最小值及最大值来汇总。所有其他PK参数将使用n、几何平均值、变异系数、中值、最小值及最大值来汇总。

[0949] 使用线性回归模型,使用PK参数(AUC及C_{max})的对数作为因变量及剂量的对数作为自变量来分析化合物9的剂量比例。针对AUC及C_{max}二者提供斜率的点估计值及相应CI。

[0950] 示例性药代动力学取样时间表

[0951] 表10 MAD同类群组PK取样时间表(相对于给药的时间(小时))

[0952] 制剂IMAD同类群组1、2及3(部分1)

[0953]

式I白天给药(第1天和第7天)														式I随诊(第8天)			
剂量前	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16*	24*	28	32	36	48

[0954] *如果以BID给药,则仅在第7天获得。

[0955] 制剂IMAD晚上给药(同类群组3部分2)(如果适用)

[0956]	式 I 晚上给药(第 1 天和第 7 天)											式 I 随诊(第 8 天)	
	剂量前	0.25	0.5	1	1.5	2	3	12	16	24	36	48	

[0957] 表11 DDI同类群组PK取样时间表(相对于给药的时间(小时))

[0958] 第1天及第2天CYP诱导药物,随后是制剂I给药:

[0959]	辛伐他汀(第 1 天)和安非他酮(第 2 天)											
	剂量前	1	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24

[0960] 第3-9天制剂I给药:

[0961]	式 I 白天给药(第 3 天和第 9 天)											式 I 随诊(第 10 天)					
	剂量前	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24	28	32	36

[0962] 第10天及第11天制剂I给药,然后是CYP诱导药物:

[0963]	安非他酮(第 10 天)和辛伐他汀(第 11 天)											
	剂量前	1	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24

[0964] 药物-药物相互作用(DDI)分析

[0965] 为评估给药化合物9对测试药物辛伐他汀及测试药物安非他酮的血浆PK特征的效应,对辛伐他汀及安非他酮的AUC及C_{max}的PK参数进行自然对数转变且使用线性混合效应模型用治疗的固定效应术语来评估。使用未结构化的协方差矩阵来允许不相等处理方差且在SAS PROC MIXED中借助REPEATED语句对每一受试者内的治疗计量之间的关联进行建模。使用Kenward及Roger的方法来计算固定效应的分母自由度(DDFM=KR)。

[0966] 在AUC及C_{max}中每一个的对数量表上对最小平方均值的差异构筑百分之九十(90%)置信区间(CI)。指数化对数量表90%CI将为几何平均值比率(辛伐他汀+化合物9/单独的辛伐他汀或安非他酮+化合物9/单独的安非他酮)提供90%CI。

[0967] 上述DDI分析的其他细节将提供于统计分析计划中。

[0968] 其他终点分析

[0969] 使用与上文针对安全性变量所述相同的描述性统计来汇总SSS、MOAA/S、BL-VAS、HADS及DEQ-5值的次要终点及探究性睡眠质量数据。EEG终点的药效学分析及其与精神运动测试及眼动追踪计量的关系将阐述于单独分析计划中。另外,利用镇静、情绪、焦虑、抑郁症、EEG及精神运动数据来实施PK/PD探究性分析。经由自我进行的睡眠问卷来评估睡眠质量。PK/PD分析将由绘制PK浓度相对于与SSS、MOAA/S、BL-VAS、HADS及DEQ-5结果相关的数字评级或评分的描述性图式组成。

[0970] 表12同类群组1、2及3部分1事件时间表

[0971]

同类群组 1 和 2 随访	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
随访窗口	V2-1-28d	V3-1d	0h-+24h	+24h-+48h	+48h-+72h	+72h-+96h	+96h-+120h	+120h-+144h	+144h-+168h	+168h-+196h	+196h-+220h	+220h-+244h	V9+7d(±1d)	V9+14d(±1d)
随访日期	筛选	入院	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	随诊	研究结束
知情同意书	X													
纳入/排除	X	X												
人口统计数据	X													
医疗史	X													
体检	X												X	
体重/身高	X													
CBC/血清化学	X	X			X					X 仅 Wt			X	
尿分析	X	X			X					X			X	
药物/酒精筛选	X	X												
肝炎&HIV 筛选	X													
基因样品		X												
生命体征 ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 导程心电图 ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
cECG ³			X							X				
C-SSRS ⁴	X									X				
SSS ⁵			X	X	X	X	X	X	X	X				
MOAAS ⁶			X	X	X	X	X	X	X	X				
DEQ5 ⁷			X							X				
Bond-Lader 情绪评级 ⁷			X							X				
HADS ⁸			X							X				
精神运动测试 ⁹			X							X				
EEG&眼动追踪 ¹⁰			X							X				
血浆 PK 样品 ¹¹			X							X	X			
尿 PK 样品 ¹²			X							X				
禁足于单位		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
给药式 1 pbo ¹³			X	X	X	X	X	X	X					
不良事件		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

同类群组 1 和 2 随访	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
合并用药	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0972] 如果在事件时间表与正文部分之间注意到偏差,则以正文部分为准。

[0973] 表13同类群组3部分2事件时间表

[0974] 此事件时间表 (SoE) 假设QD给药;如果给药为BID则无需此SoE。

[0975]

同类群组 3 部分 2 随访	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25
随访窗口	V14-1d	0h-+24h	+24h-+48h	+48h-+72h	+72h-+96h	+96h-+120h	+120h-+144h	+144h-+168h	+168h-+196h	+196h-+220h	+220h-+244h	V20+7d(±1d)	V20+14d(±1d)
随访日期*	D14 入院	D15	D16	D17	D18	D19	D20	D21	D22	D23	D24	随诊	研究 结束
知情同意书													
纳入/排除													
人口统计数据													
医疗史													
体检													X
体重/身高								X 仅 Wt					
CBC/血清化学	X			X				X					X
尿分析	X			X				X					X
药物/酒精筛选	X												
生命体征 ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
12 导程心电图 ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
eECG ³	X	X						X					
C-SSRS ⁴								X					
SSS ⁵		X	X	X	X	X	X	X					
MOAA ⁵		X	X	X	X	X	X	X					
DEQ ⁵													
Bond-Lader 情绪评级 ⁶		X						X					
HADS ⁶		X						X					
血浆 PK 样品 ⁷		X						X	X	X	X		
睡眠质量问卷 ⁸			X	X	X	X	X	X	X				
禁足于单位	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
给药式 Ipbo		X	X	X	X	X	X	X					

同类群组 3 部分 2 随	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25
不良事件	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0976] 如果方案正文与事件时间表不同,则以方案正文为准

[0977] *如果SRC调整7天的清除时段持续时间,则可调整随访时间。

[0978] 表14同类群组4事件时间表

[0979]

随访	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16
随访窗口	V2-1-28d	V3-1d	0h-+24h	+24h-+48h	+48h-+72h	+72h-+96h	+96h-+120h	+120h-+144h	+144h-+168h	+168h-+196h	+196h-+220h	+220h-+244h	+244h-+268h	+2268h-+292h	V11+7d	V11+14d
随访日期	筛选	入院	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	随诊	研究 结束
知情同意书	X															
纳入/排除	X															
人口统计数据	X															
医疗史	X															
体检	X															X
体重/身高	X															
CBC/血清化学	X	X					X				X 仅 Wt					X
尿分析	X	X					X				X					X
药物/酒精筛选	X	X														
肝炎&HIV 筛选	X															
基因样品		X														
生命体征 ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 导程心电图 ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
eECG ³				X							X					
SSS ⁴				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
MOAA ⁵				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
血浆 PK 样品 ⁶			X	X	X						X	X				
禁足于单位		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
给药式 I					X	X	X	X	X	X	X					
诱导测试药物			X	X								X	X			
不良事件		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0980] 如果方案正文与事件时间表不同,则以方案正文为准。

[0981] 实施例4. 在21个患有重度PPD的医院住院女性中别孕烯醇酮的双盲、随机化、安慰剂对照、2期立项研究。

[0982] 材料及方法

[0983] 研究设计及参与者

[0984] 在美国的11个地点实施此多中心、随机化、双盲、平行组、安慰剂对照试验(NCT02614547),且每一研究地点经IRB批准。Sage Therapeutics, Inc. 与试验设计的主要研究者(SMB)及执行试验及数据收集的所有研究者合作。所有发起人担保数据、数据分析的准确度及完整性以及此报告忠于研究方案。其他研究实施细节提供于补充附录中。

[0985] 研究群体

[0986] 入选要求书面知情同意书。要求合格受试者在不早于妊娠晚期且不晚于分娩后前四周开始患有重度抑郁发作且入选时在产后六个月内。根据DSM-IV轴I障碍定式临床检查(SCID-I)确认PPD诊断。入选要求17项汉米尔顿抑郁症评级量表(HAM-D)总评分为 ≥ 26 。在60小时研究输注时段期间保持受试者住院。

[0987] 排除准则包括:活动性精神病;与PPD索引病例相关的企图自杀;在筛选之前12个月内的癫痫发作、双相型障碍、精神分裂症和/或精神分裂情感型障碍和/或酒精中毒或药物成瘾(包括苯二氮杂卓)史。其他纳入/排除细节可于补充附录中获得。

[0988] 随机化及遮蔽

[0989] 经由盲化研究监测仪向每一受试者依序提供下一随机化编号。然后根据计算机产生的随机化时间表以1:1将受试者随机化至别孕烯醇酮或安慰剂。由Applied Statistics and Consulting(Spruce Pine, NC)的独立统计学家产生随机化时间表。将受试者、临床医生及研究团队盲化至治疗分配。使安慰剂组中的受试者接受等同输注速率,且两种治疗的表像相同。使每一现场的根据随机化时间表制备输注袋的药师及在研究期间实施药物清点的解盲监测仪解盲。不使其他研究人员解盲,直至正式锁定研究数据库后。仅给予诊所药师随机化时间表拷贝。在医学急诊情况下,药师可向警示赞助商急诊的主要研究者透露实际输注内容物。在所有情形下,如果受试者的研究药物分配已经解盲,则将有关信息(包括解盲的原因)记载于受试者记录中及eCRF上。如果受试者或研究中心人员为解盲,则使受试者自研究终止。在研究期间不进行该解盲。

[0990] 程序

[0991] 别孕烯醇酮是5mg/mL异孕烷醇酮于经柠檬酸盐缓冲的250mg/mL磺丁基醚- β -环糊精(SBEC)中的无菌溶液,其经无菌注射用水稀释以使其等渗用于IV输注。在住院护理期间根据以下时间表使每一受试者接受盲化研究药物的单一连续IV输注达60小时:30 μ g/kg/小时(0-4小时);60 μ g/kg/小时(4-24小时);90 μ g/kg/小时(24-52小时);60 μ g/kg/小时(52-56小时);30 μ g/kg/小时(56-60小时)。允许基于耐受性、副作用及预定方案规则来调整输注速率。给药是基于PPD的先前开放标签探究性试验(Kanes等人,2016; Human Psychopharmacology, in press)及药代动力学(PK)建模二者。完成给药后,对受试者随访至第30天,且在第7天及第30天获得临床及安全性评估。

[0992] 结果

[0993] 主要结果计量为在治疗时段结束时(60小时)HAM-D总评分自基线的变化(别孕烯

醇酮对安慰剂)。次级分析包括在2小时至30天HAM-D自基线的变化。次级HAM-D终点包括缓解率(总评分 ≤ 7)、反应率(总评分减小 $\geq 50\%$)、Bech-6子评分自基线的变化(其评估重度抑郁症的核心症状)及HAM-D抑郁情绪项目评分的变化。其他预先指定的次级及探究性终点详述于表17中,包括蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评级量表(MADRS)总评分、临床总体印象-总体改良(CGI-I)、广泛性焦虑症问卷(GAD-7)、爱丁堡产后抑郁症量表(EPDS)、患者健康问卷-9(PHQ-9)及芭金母体功能指数(Barkin Index of Maternal Function, BIMF)。

[0994] 经由收集及汇总不良事件(AE)、临床实验室计量、生命体征及ECG(包括自基线的变化)来评估别孕烯醇酮的安全性及耐受性;也评估了合并用药。使用哥伦比亚-自杀严重程度评级量表(C-SSRS)评估紧急自杀意念及行为;使用斯坦福瞌睡量表(SSS)评估受试者报告的镇静/睡眠。收集血浆以分析异孕烷醇酮、异孕烷醇酮代谢物及SBECD。

[0995] 统计分析

[0996] 安全性群体包括开始研究药物或安慰剂输注的所有随机化受试者。效力(EFF)群体包括具有完整基线HAM-D评估及至少一个基线后HAM-D评估的安全性群体亚组。使用用于重复计量的混合效应模型(MMRM)来分析HAM-D及MADRS总评分自基线的变化。该模型包括中心、治疗、基线HAM-D总评分、评估时间点及时间点 \times 治疗(time point-by-treatment)作为解释性变量。将中心处理为随机效应,同时将所有其他解释性变量处理为固定效应。报告每一时间点的基于模型的点估计值(即LS平均值、95%置信区间及p值)。主要比较介于60小时时间点的别孕烯醇酮与安慰剂之间。使用类似方法分析自基线终点的其他变化。使用费雪精确性测试(Fisher's Exact Test)分析每一时间点的HAM-D反应及缓解率。报告基于模型的点估计值(即比值比)、95%置信区间及p值。

[0997] 假设在0.10的 α 值下进行双侧测试,10个可评估受试者/组的样本大小提供80%检定力(power)以检测别孕烯醇酮组与安慰剂组之间HAM-D总评分自基线变化的主要结果变量为1.2的效应大小。1.2的效应大小对应于在60小时时HAM-D总评分自基线的变化的安慰剂调整的差异为12点且假设标准偏差为10点。经由纳入两个治疗组且使用1:1随机化比率,需要总共20个可评估受试者。基于期中分析的结果,样本大小可已增加至最多32个随机化受试者。此对样本大小的调整已允许检测1.0的效应大小。

[0998] 结果

[0999] 23个患有重度PPD(HAM-D ≥ 26)的受试者入选此研究中,此研究是在2015年12月15日至2016年5月19日实施。随后将21个受试者随机化(10个别孕烯醇酮、11个安慰剂),且使所有受试者完成60小时住院给药方案及全部试验(图10、表15)。安慰剂组的平均年龄(SD)为28.8岁(4.58)且别孕烯醇酮组的平均年龄为27.4岁(5.34)。治疗组之间具有既往精神病史的受试者的百分比相当,焦虑除外(别孕烯醇酮20.0%、安慰剂45.5%)。具有至少一次先前PPD发作的受试者的百分比在安慰剂组治疗组中为36.3%且在别孕烯醇酮组中为70.0%。抗抑郁药剂使用在别孕烯醇酮与安慰剂治疗组(分别为30.0%及27.3%)之间是平衡的。人口统计特征汇总于表15中。

[1000] 得到主要终点;在60小时输注结束时,经别孕烯醇酮治疗的受试者展示20.97点的平均HAM-D总评分减小、与安慰剂具有12.2[95%CI, -3.67至-20.77]点差异($p=0.008$)。预先指定的次级分析展示在24小时时11.9[-3.65至-18.86]点平均差异($p=0.006$),且在36小时、48小时及72小时以及第7天及第30天时也对别孕烯醇酮组观察到统计学上显著的改

良(图11)。在60小时时别孕烯醇酮的临床效力的效应大小为1.2,且效应截至24小时在统计学上显著。使用MADRS总评分及自基线变化的评估显示与使用HAM-D所获得的那些相似的结果(图11A、11B及表16)。

[1001] 在60小时时在10个经别孕烯醇酮治疗的受试者中的7个及在11个经安慰剂治疗的受试者中的1个中观察到抑郁症的缓解(HAM-D \leq 7)(OR=23.33;CI-1.56、1152.71,p=0.008;图12)。在24小时时观察到此差异(1个安慰剂对6个别孕烯醇酮;OR 15,95%CI 1.07至756.72,p=0.024)且在30天随访中维持差异(2个安慰剂对7个别孕烯醇酮;OR 10.,95%CI 1.01至140.57,p=0.030)。其他次级计量及类别反应计量支持试验的主要终点,这显示相对于安慰剂,别孕烯醇酮带来了改良(表17)。

[1002] 别孕烯醇酮通常是充分耐受的。不存在死亡、严重不良事件(SAE)或中断。总之,与安慰剂相比,接受别孕烯醇酮的较少受试者经历AE(服用别孕烯醇酮的10个受试者中的4个及服用安慰剂的11个受试者中的8个;表18)。别孕烯醇酮组中最常报告的AE是眩晕(2个经别孕烯醇酮治疗的受试者;3个经安慰剂治疗的受试者)及嗜睡症(2个经别孕烯醇酮治疗的受试者;0个经安慰剂治疗的受试者)。在一个经别孕烯醇酮治疗的受试者及0个经安慰剂治疗的受试者中报告镇静。

[1003] 在基线处,别孕烯醇酮组及安慰剂组的平均SSS评分相似(2.7对2.6),如经由SSS所计量。治疗组之间的睡眠无差异。一个正在服用固定氯硝西洋剂量(6mg)的受试者经历服用别孕烯醇酮后的嗜睡,从而需要减小该研究药物的剂量,且在剂量减小后完全参与该研究(表19)。

[1004] 在两个治疗组中均注意到C-SSRS自杀意念项目的改良;应注意,别孕烯醇酮组中的两个受试者在基线处报告具有具体计划及意图的活动性自杀意念,但在治疗后评估时无此报告。受试者在治疗或随访期期间皆不经历自杀意念或行为的恶化(表20)。

[1005] 此试验展示产后、泌乳、患有PPD的抑郁女性的研究是可行的且尤其在使用别孕烯醇酮所观察到的较大效应大小下无需复杂试验设计来克服推定的安慰剂反应。另外,该明确定义且先前预备的患者群体中的试验是研发新颖PPD治疗的关键。由于较大的效应大小及快速反应,该研究具有足够检定力,其中治疗组中的缓解持续至治疗后至少30天。

[1006] 表15:人口统计及特征。人口统计参数包括生日、年龄、种族及族群。年龄源自生日及筛选日期。在筛选时计量体重及身高。在eCRF中程序化计算身体质量指数。根据药事管理医学字典(Medical Dictionary for Regulatory Activities,MedDRA)第17版或更高版本来编码病史。SD=标准偏差。

[1007]

表 15: 人口统计及特征				
特征		安慰剂	别孕烯醇酮	总体
年龄	平均值	28.8	27.4	28.1
	SD	4.6	5.3	28.1
	中值	28	27	27
性别	男性	0	0	0
	女性	11	10	21
族群	西班牙裔或拉丁裔	0	0	0
	非西班牙裔或拉丁裔	11	10	21
种族	黑人或非裔美国人	6	7	13
	白人	5	3	8
身高(cm)	平均值	161.7	162.4	162.0
	SD	6.7	7.1	6.7
	中值	162.0	163.5	162.0
体重 (kg)	平均值	77.0	86.7	81.6
	SD	22.3	28.8	25.4

[1008]

BMI (kg/m ²)	中值	73.5	76.5	73.9
	平均值	29.3	32.7	30.9
	SD	7.8	9.9	8.8
	中值	28.2	30.5	30.1
个人历史				
精神障碍	抑郁症 (非-PPD)	6 (54.5%)	6 (60.0%)	12 (57.1%)
	焦虑症	5 (45.5%)	2 (20.0%)	7 (33.3%)
	其它	2 (18.2%)	1 (10.0%)	3 (14.3%)
之前的 PPD 发作	4 (36.4%)	7 (70.0%)	11 (52.3%)	
家族史				
围产期精神病	母亲	2 (18.2%)	2 (20.0%)	4 (19.0%)
	姐妹	1 (9.1%)	1 (10.0%)	2 (9.5%)

[1009] 表16: 研究药物对安慰剂, HAM-D及MADRS总评分自基线的变化。汇总HAM-D及MADRS平均总评分自基线的变化。使用用于重复计量的混合效应模型来分析HAM-D平均总评分及MADRS平均总评分自基线的变化。不评估2小时、4小时、8小时、12小时或36小时的MADRS。SE = 标准误差。

	HAM-D	(SE)	p-值	MADRS	(SE)	p-值
2 小时	-2.16	2.342	0.369			
4 小时	-3.47	2.905	0.248			
8 小时	-4.64	3.131	0.155			
12 小时	-6.01	3.656	0.116			
24 小时	-11.26	3.636	0.006	-17.53	5.363	0.004

[1010]

[1011]	36 小时	-11.97	4.026	0.008			
	48 小时	-12.67	3.959	0.005	-18.4	5.287	0.003
	60 小时	-12.22	4.081	0.008	-15.86	5.536	0.010
	72 小时	-12.68	4.272	0.008	-16.2	5.525	0.009
	第 7 天	-12.91	3.907	0.004	-15.96	5.448	0.009
	第 30 天	-11.93	4.129	0.010	-15.07	5.213	0.010

[1012] 表17:第30天时的效力计量,自基线的变化。HAM-D:汉米尔顿抑郁症评级量表。MADRS:蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评级量表。CGI-I:临床总体印象-改良。GAD-7:广泛性焦虑症7项量表。EPDS:爱丁堡产后抑郁症量表。PHQ-9:患者健康问卷。BIMF:芭金母体功能指数。所有基线计算皆是基于用于重复计量的混合效应模型(MMRM)。

[1013]

表 17: 第 30 天时的效力计量, 自基线的变化。

计量	安慰剂	别孕烯醇酮	p-值
HAM-D 总评分	-9.2	-20.4	0.010
HAM-D Bech 6 子量表评分(HAM-D Bech 6 Subscale Score)	-3.5	-10.0	0.018
HAM-D 抑郁情绪项目评分	-1.2	-2.3	0.080
MADRS 总评分	-11.3	-26.2	0.010
GAD-7 总评分	-8.1	-8.7	0.470
EPDS 总评分	-5.3	-13.5	0.024
PHQ-9 总评分	-8.3	-11.0	0.470
BIMF 总评分	12.1	24.4	0.240
BIMF 母亲的胜任性子评分(BIMF Mom's Competency Subscore)	4.9	8.0	0.390
BIMF 母亲的需要子评分(BIMF Mom's Needs Subscore)	5.1	11.9	0.450
分类反应计量(Categorical Response Measures), 第 30 天			
CGI-I 反应 (1 或 2)	3 (27.3%)	8 (80.0%)	0.030
GAD-7 最小焦虑(GAD-7 minimal anxiety)(0 至 4)	1 (9.1%)	6 (60.0%)	0.024

[1014]

PHQ-9 最小至无抑郁(PHQ-9 minimal to no depression) (0 至 4)	1 (9.1%)	6 (60.0%)	0.024
--	----------	-----------	-------

[1015] 表18:至少1个别孕烯醇酮受试者中的治疗紧急不良事件:TEAE定义为在起始研究药物后发作或预先存在的医学病症的任何加剧的AE/在起始研究药物后发作且直至第7天随访(即结束输注后约4天)的AE。根据MedDRA[®]第18.0版来编码AE。

[1016]

不良事件	安慰剂(N=11), 受试者报告数目	别孕烯醇酮 (N=10), 受试者报告数目
任何 AE	8	4
头晕	3	2
嗜睡	0	2
恶心	3	1
异常做梦	2	0
头痛	2	0
输注位置疼痛	2	0
失眠	2	0

[1017] 表19:斯坦福瞌睡量表。进行斯坦福瞌睡量表(SSS)来监测镇静。尽管注意到在别孕烯醇酮组中与安慰剂组相比SSS评分自基线较大的平均增加,但治疗组差异在临床上或统计学上皆不显著。1=感觉到积极、充满活力、警醒或完全清醒;2=感觉到积极、充满活力、警醒或完全清醒;3=醒来但放松;有反应但不完全警醒;4=稍微迷糊、松劲;5=迷糊;对保持清醒失去兴趣;放慢速度;6=瞌睡、昏沉、抵抗睡意;更喜欢躺下,7=无法抵抗睡意、马上入睡;有如梦似幻的感觉,X=睡着。

[1018]

时间 (小时)	安慰剂平均值 (n=11)	别孕烯醇酮平均值 (n=10)
0	2.6	2.7
2	3	2.8
4	2.3	3

[1019]	8	2.6	2.2
	12	2.5	3.6
	24	2.6	1.9
	30	1.4	2
	36	2.1	2
	48	1.8	1.5
	54	1.5	1.3
	60	2	1.4
	72	1.7	1.4

[1020] 表20:哥伦比亚自杀严重程度评级量表:在研究期间使用C-SSRS监测自杀倾向。此量表是由以下各项组成:剂量前评估,其评估具有自杀意念及行为的受试者的生活及最近经历;以及基线后评估,其关注自从末次研究随访的自杀倾向。

[1021]

		治疗前		治疗后	
		安慰剂 (N=11)	别孕烯醇酮 (N=10)	安慰剂 (N=11)	别孕烯醇酮 (N=10)
自杀意念	希望死亡	2	3	2	2
	非特异性的活动性自杀想法	1	3	0	2
	使用任何方法的活动性自杀意念 (不是计划)而无意采取行动	2	2	0	1
	活动性自杀意念,有些意图采取行动, 但没有具体的计划	1	2	0	0
	活动性自杀意念,具有具体的计划 和意图	0	2	0	0
自杀行为	实际尝试	0	0	0	0
	受试者从事非自杀性自伤行为	2	1	0	0
	中断尝试	0	0	0	0
	中止尝试	0	0	0	0
	准备行动或行为	0	0	0	0

[1022]

	自杀行为	0	2	0	0
--	------	---	---	---	---

[1023] 实施例5. 在实施例4中所述的研究中别孕烯醇酮或安慰剂随时间对平均HAM-D总评分(图11A)及平均MADRS总评分(图11B)的效应。

[1024] 对于图A: 评估在每一时间点以及第7天及第30天随访时HAM-D的平均总评分, 如所指示。HAM-D是用于计量患有情绪障碍的患者的抑郁发作的严重程度的17项诊断性问卷。其包含与以下症状相关的各个评级: 抑郁情绪(悲伤、绝望、无助、无价值)、内疚感、自杀、失眠(早期、中期、晚期)、工作及活动迟钝(思维及言语缓慢; 注意力无法集中; 运动活动减少)、激动、焦虑(精神及肉体)、身体症状(胃肠及全身)、生殖症状、臆想症、减重及顿悟(insight)。较高HAM-D评分指示更严重抑郁症。对于图B: 评估在每一时间点以及第7天及第30天随访时MADRS的平均总评分, 如所指示。MADRS是用于计量患有情绪障碍的患者的抑郁发作的严重程度的十项诊断性问卷。较高MADRS评分指示更严重抑郁症, 且每一项目产生0至6的评分, 从而产生0至60的总评分范围。*表示相对于安慰剂的统计学显著性, $*=p \leq 0.01$ 。

[1025] 实施例6. 在实施例4中所述的研究中随时间的HAM-D缓解率(图12)。

[1026] 缓解定义为HAM-D总评分为 ≤ 7 。计算每一时间点的缓解率。别孕烯醇酮组中大于安慰剂组的百分比的受试者在+2小时后每一时间点得到HAM-D缓解。在24小时($p=0.024$)、48小时($p=0.030$)、60小时($p=0.008$)及72小时($p=0.030$)以及第7天($p=0.003$)及第30天($p=0.030$)时, 差异在统计学上较显著。

[1027] 等同物及范围

[1028] 在权利要求书中, 除非上下文明确指示相反含义或其他含义, 否则诸如“一(a、an)”及“该”等冠词可意指一个或一个以上。除非上下文明确指示相反含义或其他含义, 否则如果一个、一个以上或所有群组成员存在于、用于或以其他方式与给定产物或工艺相关, 则认为其符合在群组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求书或说明书。本发明包括恰好只有一个群组成员存在于、用于或以其他方式与给定产物或工艺相关的实施方案。本发明包括一个以上或所有群组成员存在于、用于或以其他方式与给定产物或工艺相关的实施方案。

[1029] 此外, 本发明涵盖所有变化形式、组合及排列, 其中将一个或多个来自一个或多个所标示权利要求书的限制、要素、从句及描述性术语引入另一权利要求书中。例如, 任何依赖于另一权利要求书的权利要求书可经修改以包括一个或多个在依赖于相同基础权利要求书的任何其他权利要求书中发现的限制。如果以列表形式(例如, 以马库什(Markush)群组格式)呈现要素, 则本发明也披露每一要素亚组, 且可自该群组移除任何要素。应理解, 一般而言, 如果称本发明或本发明的方面包含具体要素和/或特征, 则本发明的某些实施方案或本发明的方面是由所述要素和/或特征组成或基本上由其组成。出于简洁的目的, 在本文中不用同样的话明确阐述那些实施方案。也应注意, 术语“包含”及“含有”意欲为开放的且容许包括其他要素或步骤。如果给定范围, 则包括终点。此外, 除非上下文及本领域技术人员的理解另有指示或其他含义较明显, 否则除非上下文另外明确指示, 否则表述为范围的值可在本发明的不同实施方案中采用所述范围内的任何特定值或子范围, 精确到该范围下

限单位的十分之一。

[1030] 本申请涉及各个授权专利、公开专利申请、杂志论文及其他出版物,其皆以引用方式并入本文中。如果在所并入的任一参考文献与本说明书之间有冲突,则应以本说明书为准。另外,本发明在现有技术内的任何具体实施方案可明确自任一个或多个权利要求书中排除。这是因为认为所述实施方案为本领域技术人员已知,即使本文中未明确阐述排除仍可将其排除。可出于任何原因,无论是否与现有技术存在相关,自任何权利要求书排除本发明的任何具体实施方案。

[1031] 本领域技术人员仅使用常规实验即可了解或能够确定本文所述特定实施方案的许多等同内容。本文所述本发明实施方案的范围不欲受限于上述说明书,而是如所附权利要求书中所阐述。本领域技术人员应了解,可在不背离如以下权利要求书中所定义的本发明精神或范围的情况下,对本说明书作出各种改变及修改。

[1032] 附录1. 特发性震颤评级评估量表 (TETRAS)

[1033] TRG特发性震颤评级评估量表(**TETRAS**[®])V 3.1

[1034] 日常生活能力子量表

[1035] 将震颤对日常生活活动的影响评级 (0-4分)。

[1036] 1. 说话

[1037] 0= 正常。

[1038] 1= 仅在“不安”时话音稍微震颤。

[1039] 2= 轻度话音震颤。所有话易于理解。

[1040] 3= 中度话音震颤。一些话难以理解。

[1041] 4= 重度话音震颤。大部分话难以理解。

[1042] 2. 用匙进食

[1043] 0= 正常

[1044] 1= 稍微异常。存在震颤但不干扰用匙进食。

[1045] 2= 轻度异常。洒出一点。

[1046] 3= 中度异常。洒出许多或改变策略来完成任务,例如使用两手或屈身。

[1047] 4= 重度异常。无法用匙进食。

[1048] 3. 用杯子喝水

[1049] 0= 正常。

[1050] 1= 稍微异常。存在震颤但不干扰用杯子喝水。

[1051] 2= 轻度异常。洒出一点。

[1052] 3= 中度异常。洒出许多或改变策略来完成任务,例如使用两手或屈身。

[1053] 4= 重度异常。无法用杯子喝水或使用吸管或鸭嘴杯。

[1054] 4. 卫生

[1055] 0= 正常。

[1056] 1= 稍微异常。存在震颤但不干扰卫生。

[1057] 2= 轻度异常。有一定困难但可完成任务。

[1058] 3= 中度异常。无法进行大部分精细任务(例如涂抹口红或剃毛),除非改变策略,例如使用两手或使用受影响较小的手。

- [1059] 4=重度异常。无法独立完成卫生活动。
- [1060] 5. 穿衣
- [1061] 0=正常。
- [1062] 1=稍微异常。存在震颤但不干扰穿衣。
- [1063] 2=轻度异常。能够进行一切活动但因震颤具有困难。
- [1064] 3=中度异常。无法进行大多数穿衣,除非使用策略,例如使用维可牢(Velcro)、在穿衬衫之前扣上扣子或避免穿系鞋带的鞋子。
- [1065] 4=重度异常。无法独立穿衣。
- [1066] 6. 倾倒
- [1067] 0=正常。
- [1068] 1=稍微异常。存在震颤但不干扰倾倒。
- [1069] 2=轻度异常。必须非常小心以避免洒出但可偶尔洒出。
- [1070] 3=中度异常。必须使用两手或使用其他策略以避免洒出。
- [1071] 4=重度异常。无法倾倒。
- [1072] 7. 端食物托盘、盆或类似物品
- [1073] 0=正常
- [1074] 1=稍微异常。存在震颤但不干扰端食物托盘、盆或类似物品。
- [1075] 2=轻度异常。必须非常小心以避免食物托盘上的物品洒出。
- [1076] 3=中度异常。使用策略,例如紧紧地抵靠身体握住来端。
- [1077] 4=重度异常。无法端食物托盘或类似物品。
- [1078] 8. 使用钥匙
- [1079] 0=正常
- [1080] 1=稍微异常。存在震颤但可用一只手无困难地插入钥匙。
- [1081] 2=轻度异常。常错过锁孔但仍常规地用一只手将钥匙插入锁中。
- [1082] 3=中度异常。需要使用两手或其他策略将钥匙插入锁中。
- [1083] 4=重度异常。无法将钥匙插入锁中。
- [1084] 9. 书写
- [1085] 0=正常
- [1086] 1=稍微异常。存在震颤但不干扰书写。
- [1087] 2=轻度异常。因震颤而难以书写。
- [1088] 3=中度异常。无法书写,除非使用诸如用另一只手握住书写的手、以不同方式握笔或使用大笔等策略。
- [1089] 4=重度异常。无法书写。
- [1090] 10. 工作。如果患者为退休的,则按其仍在工作一般询问。如果患者为家庭主妇,则询问其与家务相关的问题:
- [1091] 0=正常。
- [1092] 1=稍微异常。存在震颤但不影响做工作或做家务。
- [1093] 2=轻度异常。震颤干扰工作;能够做一切工作但会出错。
- [1094] 3=中度异常。无法继续工作,除非使用诸如更换职业或使用特殊设备等策略。

- [1095] 4=重度异常。无法实施任何职业或家务工作。
- [1096] 11. 总体失能及最受影响的任务(名称任务,例如使用计算机鼠标、书写等)
- [1097] 任务_____
- [1098] 0=正常。
- [1099] 1=稍微异常。存在震颤但不影响任务。
- [1100] 2=轻度异常。震颤干扰任务但仍能够实施任务。
- [1101] 3=中度异常。可进行任务但必须使用策略。
- [1102] 4=重度异常。无法进行任务。
- [1103] 12. 社交影响
- [1104] 0=无
- [1105] 1=意识到震颤,但其不影响生活方式或专业生活。
- [1106] 2=在一些社交场合或专业会议中因震颤感觉到窘迫。
- [1107] 3=因震颤而避免参与一些社交场合或专业会议。
- [1108] 4=因震颤而避免参与大多数社交场合或专业会议。
- [1109] 表现子量表
- [1110] 说明
- [1111] 评分为0-4。对于大多数项目,评分仅由整数定义,但如果认为评级介于两个整数评级之间且无法与整数一致,则可使用0.5增量。明确定义评级的每一0.5增量以用于评估上肢姿势性及动力学震颤以及圆点逼近任务(项目4及8)。使用舒适就座的患者来实施除站立震颤外的所有检查项目。对于每一项目,对在检查期间的任一点可见的最高幅度进行评分。命令患者不要企图抑制震颤,而是使其显露出来。
- [1112] 1. 头部震颤:使头部完全向左及向右旋转且然后在中间位置观察10s。然后命令患者完全向左凝视且然后向右凝视且头部处于中间位置。应使用鼻子作为地标来对检查期间的最大幅度偏移进行评估与评级。
- [1113] 0=无震颤
- [1114] 1=稍微震颤(<0.5cm)
- [1115] 2=轻度震颤(0.5- <2.5cm)
- [1116] 3=中度震颤(2.5-5cm)
- [1117] 4=重度或毁容性震颤(>5cm)
- [1118] 2. 面部(包括颌)震颤:微笑、闭眼、张嘴、撅嘴。对最涉及面部解剖学的最高幅度进行评分,无论其是在休息或者活动期间出现。反复性眨眼或挤眼不应视为面部震颤的一部分。
- [1119] 0=无震颤
- [1120] 1=稍微:勉强可觉察的震颤
- [1121] 2=轻度:可注意到的震颤
- [1122] 3=中度:明显震颤,存在于大多数随意面部收缩中
- [1123] 4=重度:整体毁容性震颤
- [1124] 3. 话音震颤:首先要求受试者发出长音“aaah”及“eee”各自持续5秒。然后经由询问患者“平时你如何度过你的一天?”来评估正常对话期间的言语。

- [1125] 0=无震颤
- [1126] 1=稍微:在aaah及eee期间震颤且在言语期间无震颤
- [1127] 2=轻度:在“aaah”及“eee”中震颤且在言语中极少震颤
- [1128] 3=中度:在完全易懂的言语中明显震颤
- [1129] 4=重度:一些话难以理解
- [1130] 4. 上肢震颤:评估三个动作期间的震颤:水平向前伸展姿势、侧面“扑翼”姿势及指-鼻-指测试。分别对每一上肢进行评估并评分。使水平向前伸展姿势保持5秒。使侧面扑翼姿势保持20秒。执行三次指-鼻-指运动。应使用在最大位移点沿任一单一平面的手的最大位移点来估计幅度评估。例如,将评估以拇指或小指绕腕旋转的纯旋后-旋前震颤的幅度。
- [1131] a. 向前伸出性姿势性震颤:受试者应使其臂向前、稍微侧向中间及与地面平行。腕也应为平直的且手指外展,以使其不彼此触碰。
- [1132] b. 侧面“扑翼”姿势性震颤:受试者将平行于地面外展其臂且屈肘,以使两手不完全彼此触碰且处于鼻子的水平。使手指外展以使其不彼此触碰。应使该姿势保持20秒。
- [1133] c. 动力学震颤:受试者仅伸展其食指。其随后触碰位于其臂长最大范围内的设定物体或检查者手指,该设定物体或检查者手指位于相同高度(平行于地面)且稍微侧向中线。受试者随后触碰其自己的鼻子(或如果震颤为重度则触碰下巴)且将此来回重复三次。仅评估沿最大震颤幅度轨迹的位置。这通常将处于鼻子或处于肢完全伸直的点。
- [1134] 对于所有三个手震颤评级
- [1135] 0=无震颤
- [1136] 1-震颤是勉强可见的
- [1137] 1.5=震颤是可见的,但小于1cm
- [1138] 2=震颤的幅度为1-<3cm
- [1139] 2.5=震颤的幅度为3-<5cm
- [1140] 3=震颤的幅度为5-<10cm
- [1141] 3.5=震颤的幅度为10-<20cm
- [1142] 4=震颤的幅度为 ≥ 20 cm
- [1143] 5. 下肢震颤:水平平行于地面抬起每一下肢各自持续5秒。然后用每一腿实施三次标准足跟至胫部动作。对任一动作中的最大震颤评分,且仅对具有最大震颤的肢评分。震颤可存在于肢的任一部分,包括足。
- [1144] 0=无震颤
- [1145] 1=稍微:勉强可觉察
- [1146] 2=轻度,在任一点小于1cm
- [1147] 3=中度震颤,在任一点小于5cm
- [1148] 4-重度震颤,大于5cm
- [1149] 6. 阿基米德螺线(Archimedes spiral):展示绘制大约填充标准(信)纸未划线页的1/4的阿基米德螺线的方法。螺线的线条应间隔约1.3cm(0.5英寸)。然后要求受试者拷贝该螺线。单独对每一手进行测试及评分;使用原子笔。应握住笔使得肢的部分皆不触碰桌子。将纸固定于桌子上适于患者的绘制风格的位置。对螺线中的震颤,而非肢的运动评分。

- [1150] 0=正常
- [1151] 1=稍微:震颤是勉强可见的。
- [1152] 2=轻度:明显震颤
- [1153] 3=中度:无法识别部分的图
- [1154] 4=重度:无法识别图
- [1155] 7. 书写:使患者仅使用优势手书写标准句“这是我的最优书写样本”。患者必须手写(即无印刷)。他们不可用另一只手握住或稳定其手。使用原子笔。将纸固定于桌子上适于患者的书写风格的位置。对书写中的震颤而非肢的运动进行评分。
- [1156] 0=正常
- [1157] 1=稍微:因勉强可见的震颤而潦草。
- [1158] 2=轻度:可辨认,但具有相当震颤。
- [1159] 3=中度:一些词语无法辨认。
- [1160] 4=重度:完全无法辨认
- [1161] 8. 圆点逼近任务:检查者制备圆点或X且命令受试者握住笔尖“尽可能接近圆点(或X的中心)但不触碰它(理想地约1mm)持续10秒”。单独对每只手进行评分。
- [1162] 0=无震颤
- [1163] 1=震颤是勉强可见的
- [1164] 1.5=震颤是可见的,但小于1cm
- [1165] 2=震颤的幅度为1-<3cm
- [1166] 2.5=震颤的幅度为3-<5cm
- [1167] 3=震颤的幅度为5-<10cm
- [1168] 3.5=震颤的幅度为10-<20cm
- [1169] 4=震颤的幅度为 ≥ 20 cm
- [1170] 9. 站立震颤:如果可能,使受试者自己站立。膝盖间隔10-20cm且屈曲 10° - 20° 。使臂垂在受试者一侧。在腿或躯干上的任一点评估震颤
- [1171] 0=无震颤
- [1172] 1=勉强可觉察的震颤
- [1173] 2=明显但轻度的震颤,不会引起不稳定性
- [1174] 3=中度震颤,损害站姿的稳定性
- [1175] 4=重度震颤,无法自己站立
- [1176] 附录2. 哥伦比亚-自杀严重程度评级量表(C-SSRS)
- [1177] 哥伦比亚-自杀严重程度评级量表(C-SSRS)
- [1178] 基线/筛选版
- [1179] 1期研究
- [1180] 第1/14/09版
- [1181] Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.;
- [1182] Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.
- [1183] 放弃声明:

[1184] 此量表旨在用于已接受其给予训练的受试者。哥伦比亚-自杀严重程度评级量表中所含的问题是所建议的调查。最后,自杀意念或行为的存在的确定取决

[1185] 于给予量表的受试者的判断而定。

[1186] 此量表中行为自杀事件的定义是基于由John Mann,MD及Maria Oquendo,MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051Riverside Drive, New York, NY, 10032研发的哥伦比亚自杀史表格 (Columbia Suicide History Form.) 中所用的那些 (Oquendo M.A, Halberstam B. 及Mann J.J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. M.B. First [编辑] Standardized Evaluation in Clinical Practice, 第103-130页, 2003.)

[1187] 关于C-SSRS的再版联系Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051Riverside Drive, New York, New York, 10032; 询价及训练要求联系 posnerk@childpsych.columbia.edu

[1188] ©2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

[1189]

自杀意念		
询问问题 1 和 2。如果都为否, 则进行至“自杀行为”部分。如果问题 2 的答案为“是”, 则询问问题 3、4 和 5。如果问题 1 和/或 2 的答案为“是”, 则完成下文“意念强度”部分。	生活: 他/她最想 自杀的时间	过去 6 个月
1. 想死 受试者认可想死或者不再活着或想睡去永不醒来的想法。 你想过去死或者想睡去永不醒来么? 如果是, 则描述:	是否 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	是否 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. 非特定的活动性自杀想法 在评估时段期间有想要结束生命/企图自杀的一般非特定想法(例如, “我想杀死自己”), 但是未想过杀死自己的方式/相关方法、意图或计划。 你实际上有过任何杀死自己的想法么? 如果是, 则描述:	是否 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	是否 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. 具有任何方法的活动性自杀意念(无计划)但无行动意图 在评估时段期间受试者认可自杀想法并且想过至少一种方法。这不同于设计出时间、地点或方法细节的具体计划(例如想过杀死自己的方法但无具体计划)。	是否 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	是否 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

[1190]

<p>包括说出“我考虑过服用过量药剂但我从未制定关于何时、何地或如何实际进行的具体计划...并且我绝不会那样做”的人。</p> <p>你考虑过你可能会这么做么？</p> <p>如果是，则描述：</p>		
<p>4. 具有一定行动意图，但无具体计划的活动性自杀意念</p> <p>杀死自己的活动性自杀想法并且受试者报告对这种想法有一定行动意图，与“我有想法但我绝不会那么做”不同。</p> <p>你有过这种想法并且有一定行动意图么？</p> <p>如果是，则描述：</p>	<p>是否</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>是否</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>5. 具有具体计划和意图的活动性自杀意念</p> <p>想过杀死自己并且完全或部分设计出计划的细节并且受试者具有实施计划的一定意图。</p> <p>你已开始设计或已经设计出如何杀死自己的细节么？你意欲实施此计划么？</p> <p>如果是，则描述：</p>	<p>是否</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>是否</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>意念强度</p>		
<p>应相对于最严重类型的意念来对以下特征评级(即，上文的 1-5，其中 1 为最不严重并且 5 为最严重)。询问其最想自杀的时间。</p> <p><u>生活</u>- 最严重意念： _____</p> <p style="padding-left: 150px;">类型编号(1-5) 意念描述</p> <p><u>过去 6 个月</u>- 最严重意念： _____</p> <p style="padding-left: 150px;">类型编号(1-5) 意念描述</p>	<p>最严重</p>	<p>最严重</p>
<p>频率</p> <p>你有过几次这种想法？</p> <p>(1)小于每周一次(2)每周一次(3)每周 2-5 次(4)每日或几乎每日(5)每天多次</p>	<p>---</p>	<p>---</p>
<p>持续时间</p> <p>当你有这种想法时持续多长时间？</p> <p>(1) 瞬间-几秒或几分钟 (4) 每天 4-8 小时/大部分时间</p> <p>(2) 小于 1 小时/某些时间 (5) 大于 8 小时/持久的或连续的</p> <p>(3) 1-4 小时/许多时间</p>	<p>---</p>	<p>---</p>
<p>可控性</p> <p>如果你想，你能停止考虑杀死自己或停止想死么？</p>	<p>---</p>	<p>---</p>

[1191]

<p>(1) 容易控制想法 (4) 可控制想法但有较大困难</p> <p>(2) 可控制想法但有较小困难 (5) 无法控制想法</p> <p>(3) 可控制想法但有一定困难 (0) 无控制想法的企图</p>		
<p>遏制物</p> <p><i>有没有东西-任何人或事物(例如家庭、信仰、死亡疼痛)让你停止想死或实践自杀想法?</i></p> <p>(1) 遏制物绝对会让你停止企图自杀 (4) 遏制物最可能不会让你停止</p> <p>(2) 遏制物很可能让你停止 (5) 遏制物绝不会让你停止</p> <p>(3) 不确定遏制物会不会让你停止 (0) 不适用</p>	<p>---</p>	<p>---</p>
<p>意念的原因</p> <p><i>是哪类原因使你考虑过想死或杀死自己? 是欲结束痛苦还是停止你的感觉(换句话说, 你无法带着这份痛苦或你的感觉继续生活下去)或欲得到他人的注意、报复或反应? 或二者皆有?</i></p> <p>(1) 完全为了得到他人的注意、报复或反应 (4) 主要为了结束或停止痛苦(你无法带着这份痛苦或你的感觉继续生活下去)</p> <p>(2) 主要为了得到他人的注意、报复或反应 (5) 完全为了结束或停止痛苦(你无法带着这份痛苦或你的感觉继续生活下去)</p> <p>(3) 同样为了得到他人的注意、报复或反应以及结束痛苦 (0) 不适用</p>	<p>---</p>	<p>---</p>

[1192]

<p><i>自杀行为</i></p> <p><i>(勾选适用的所有, 只要这些是单独事件即可; 必须询问所有类型)</i></p>	<p>生活</p>
<p>实际企图:</p> <p>潜在自伤行为伴有至少一定程度的想死意愿, 作为行为的结果。行为部分地视为杀死自己的方法。意图不必为 100%。如果存在与该行为相关的任何死亡意图/期望, 则其可视为实际自杀企图。不必存在任何损伤或伤害, 仅需存在损伤或伤害的可能。如果某人将枪置入口中并扣动扳机但枪坏了因此未造成损伤, 此视为企图。</p> <p>推断意图: 即使受试者否认意图/想死, 其仍可根据行为或情况在临床上推断出。例如, 高致命行为明显并非意外因此无其他意图, 但可推断为自杀(例如用枪指头、自高层/楼的窗户跳出)。而且, 如果某人否认死亡意图, 但其认为其所作所为可致命, 则可推断意图。</p> <p>你有过自杀企图么?</p>	<p>是否</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>企图的总次数__</p>

[1193]

<p>你自残过么?</p> <p>你做过任何会让你有死亡危险的事情么?</p> <p>你做过什么?</p> <p>你做过___作为结束生命的方式?</p> <p>当你___时你会想死(即使有一点)?</p> <p>当你___时你会尝试结束生命?</p> <p>或你认为你可能会死于___?</p> <p>或你纯粹是出于其他原因/无任何杀死自己的意图(想要减轻压力、感觉更好、得到同情或节外生枝)?(无自杀意图的自伤行为)</p> <p>如果是, 则描述:</p> <p>受试者参与过非自杀性自伤行为么?</p>	<p>是否</p> <p>□□</p>
<p>中断的企图:</p> <p>当某人中断(因外部环境)起始潜在自伤行为时(如果未中断, 则将发生实际企图)。</p> <p>用药过量: 某人有药在手但停止摄取。一旦其摄取任何药丸, 则此立即变成企图而非中断的企图。</p> <p>射击: 某人已经拿枪指向自己, 枪被别人拿走, 或被设法防止扣动扳机。一旦其扣动扳机, 即使枪未开火, 其即为企图。跳楼: 某人泰然自若地跳楼, 被抓住并且沿檐壁放下。自缢: 某人将套索绕在脖子里但尚未开始自缢, 停止自缢。</p> <p>你开始行动来结束生命但在实际行动之前某人或某事让你停止行动过么?</p> <p>如果是, 则描述:</p>	<p>是否</p> <p>□□</p> <p>中断总次数</p> <p>—</p>
<p>放弃的企图:</p> <p>当某人开始采取措施来制造自杀企图, 但在其实际参与任何自我破坏行为之前自己停止时。实例类似于中断的企图, 只是受试者自己停止, 而非因其他事物停止。</p> <p>你开始行动来尝试结束生命但在实际行动之前自己停止行动过么?</p> <p>如果是, 则描述:</p>	<p>是否</p> <p>□□</p> <p>放弃总次数</p> <p>—</p>
<p>预备行动或行为:</p> <p>迫切地制造自杀企图的行为或准备。这可包括超出语言或想法的任何事情, 例如组织具体方法(例如买药、购枪)或为自杀死亡做准备(例如捐赠物资、书写遗书)。</p> <p>你采取过任何措施来制造自杀企图或准备杀死自己么(例如收集药丸、买枪、捐赠贵重物品或书写遗书)?</p> <p>如果是, 则描述:</p>	<p>是否</p> <p>□□</p>

[1194]

自杀行为: 在评估时段期间是否存在自杀行为?			是否 □□
仅回答实际企图	最近企图日期:	最致命企图日期:	初始/第一次企图日期:
实际致命性/医学损害: 0. 无身体损害或极轻微身体损害(例如表面抓伤)。 1. 轻微身体损害(例如言语迟钝; 一度烧伤; 轻度出血; 扭伤)。 2. 中度身体损害; 需要医学注意力(例如有意识但嗜睡、稍有反应; 二度烧伤; 主血管出血)。 3. 中度重度身体损害; 医学住院并且可能需要特别护理(例如昏迷并且反射完整; 小于身体 20%的三度烧伤; 大量失血但可恢复; 重度骨折)。 4. 重度身体损害; 医学住院并且需要特别护理(例如昏迷并且无反射; 大于身体 20%的三度烧伤; 大量失血并且具有不稳定生命迹象; 生命区重度损害)。 5. 死亡	输入代码 ——	输入代码 ——	输入代码 ——
潜在致命性: 仅在实际致命性=0 时回答 如果无医学损害则为实际企图的可能致命性(以下实例尽管不具实际医学损害, 但可能具有极严重致命性: 将枪置入口中并且扣动扳机, 但枪未开火因此无医学损害; 躺在迎面驶来的火车铁轨上但在碾过之前被拖走)。 0=不太可能造成损伤的行为 1=可能会造成损伤但不太可能引起死亡的行为 2=尽管可获得医学护理但仍可能造成死亡的行为	输入代码 ——	输入代码 ——	输入代码 ——

[1195] 哥伦比亚-自杀严重程度评级量表 (C-SSRS)

[1196] 自从最后一次随访

[1197] 第1/14/09版

[1198] Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.;

[1199] Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.

[1200] 放弃声明:

[1201] 此量表意欲用于已接受给予训练的受试者。哥伦比亚-自杀严重程度评级量表中

所含的问题是所建议的调查。最后,自杀意念或行为的存在的确定取决于被给予量表的受试者的判断而定。

[1202] 此量表中行为自杀事件的定义是基于由John Mann,MD及Maria Oquendo,MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032研发的哥伦比亚自杀史表格中所用的那些(Oquendo M.A., Halberstam B. 及 Mann J.J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. MB. First [编辑] Standardized Evaluation in Clinical Practice, 第103-130页, 2003.)

[1203] 关于C-SSRS的再版联系Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; 询价及训练要求联系 posnerk@nyspi.columbia.edu

[1204] ©2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

[1205]

自杀意念	
询问问题1和2。如果都为否,则进行至“自杀行为”部分。如果问题2的答案为“是”,则询问问题3、4和5。如果问题1和/或2的答案为“是”,则完成下文“意念强度”部分。	自从最后一次随访
<p>1. 想死</p> <p>受试者认可想死或者不再活着或想睡去永不醒来的想法。</p> <p>你想过去死或者想睡去永不醒来么?</p> <p>如果是,则描述:</p>	<p>是否</p> <p>□□</p>
<p>2. 非特定活动性自杀想法</p> <p>在评估时段期间有想要结束生命/企图自杀的一般非特定想法(例如,“我想杀死自己”),但是未想过杀死自己的方式/相关方法、意图或计划。</p> <p>你实际上有过任何杀死自己的想法么?</p> <p>如果是,则描述:</p>	<p>是否</p> <p>□□</p>

[1209]

<p>你做过任何会让你有死亡危险的事情么？ 你做过什么？ 你做过___作为结束生命的方式？ 当你___时你会想死(即使有一点)？ 当你___时你会尝试结束生命？ 或你认为你可能会死于___？</p> <p>或你纯粹是出于其他原因/无任何杀死自己的意图(想要减轻压力、感觉更好、得到同情或节外生枝)？(无自杀意图的自伤行为)</p> <p>如果是，则描述： 受试者参与过非自杀性自伤行为么？</p>	<p>是否</p> <p>□□</p>
<p>中断的企图： 当某人中断(因外部环境)起始潜在自伤行为时(如果未中断，则将发生实际企图)。 用药过量：某人手中有药但停止摄取。一旦其摄取任何药丸，则此立即变成企图而非中断的企图。射击：某人已经拿枪指向自己，枪被别人拿走，或被设法防止扣动扳机。一旦其扣动扳机，即使枪未开火，其即为企图。跳楼：某人泰然自若地跳楼，被抓住并且沿檐壁放下。自缢：某人将套索绕在脖子但尚未开始自缢，停止自缢。</p> <p>你开始行动来结束生命但在实际行动之前某人或某事让你停止行动过么？</p> <p>如果是，则描述：</p>	<p>是否</p> <p>□□</p> <p>中断总次数___</p>
<p>放弃的企图： 当某人开始采取措施来制造自杀企图，但在其实际参与任何自我破坏行为之前自己停止时。实例类似于中断的企图，只是受试者自己停止，而非因其他事物停止。</p> <p>你开始行动来尝试结束生命但在实际行动之前自己停止行动过么？</p> <p>如果是，则描述：</p>	<p>是否</p> <p>□□</p> <p>放弃总次数___</p>
<p>预备行动或行为： 迫切地制造自杀企图的行为或准备。这可包括超出语言或想法的任何事情，例如组织具体方法(例如买药、购枪)或为自杀死亡做准备(例如捐赠物资、书写遗书)。</p> <p>你采取过任何措施来制造自杀企图或准备杀死自己么(例如收集药丸、买枪、捐赠贵重物品或书写遗书)？</p> <p>如果是，则描述：</p>	<p>是否</p> <p>□□</p>
<p>自杀行为：</p>	<p>是否</p>

[1210]

在评估时段期间是否存在自杀行为?	□□
自杀:	是否 □□
仅回答实际企图	最致命企图日期:
实际致命性/医学损害: 0. 无身体损害或极轻微身体损害(例如表面抓伤)。 1. 轻微身体损害(例如言语迟钝; 一度烧伤; 轻度出血; 扭伤)。 2. 中度身体损害; 需要医学关注(例如有意识但嗜睡、稍有反应; 二度烧伤; 主血管出血)。 3. 中度重度身体损害; 医学住院并且可能需要特别护理(例如昏迷并且反射完整; 小于身体 20%的三度烧伤; 大量失血但可恢复; 重度骨折)。 4. 重度身体损害; 医学住院并且需要特别护理(例如昏迷并且无反射; 大于身体 20%的三度烧伤; 大量失血并且具有不稳定生命迹象; 生命区重度损害)。 5. 死亡	输入代码 ---
潜在致命性: 仅在实际致命性=0 时回答 如果无医学损害则为实际企图的可能致命性(以下实例尽管不具实际医学损害, 但可能具有极严重致命性: 将枪置入口中并且扣动扳机, 但枪未开火因此无医学损害; 躺在迎面驶来的火车铁轨上但在碾过之前被拖走)。 0=不太可能造成损伤的行为 1=可能会造成损伤但不太可能引起死亡的行为 2=尽管可获得医学护理但仍可能造成死亡的行为	输入代码 ---

[1211] 附录3.

[1212]

爱丁堡产后抑郁量表¹(EPDS)

姓名: _____

地址: _____

你的出生日期: _____

宝宝出生日期: _____

电话: _____

由于你已经怀孕或最近已为人母, 我们想知晓你的感受。请勾选最接近你在过去 7 天内而非仅今天的感受的答案。

[1213]

此处为已经完成的实例。

我感觉开心:

总是

大多数时间

不经常

根本不

这将表示: 在过去一周期间“我大多数时间感觉开心”。

请以相同方式完成其他问题。

在过去 7 天中:

1. 我能够大笑并且能够看到事物有趣的一面

和以前一样

现在没有如过去那样经常

现在绝对没有如过去那样经常

完全不能

2. 我对一切事情都愉快地期待着

和以前一样

比以前减少

绝对比以前少

绝对没有

*3. 做事情出错时, 我总是不必要地责备自己

大多数时间

有时

不经常

绝对没有

4. 我会无缘无故地焦虑或担心

完全不会

几乎不会

有时

很经常

*5. 我会无缘无故地感觉到害怕或恐慌但又找不出充分的理由为什么会这样

很多时候

有时

不多时候

完全不会

*6. 我感觉到事情多的让我难以应付

是的, 大多数时候我一点也不能妥善地处理

是的, 有时我不能如常那样妥善处理好

不, 大多数时候我能妥善处理好

不, 我一直能妥善处理好

*7. 我很不开心以致很难入睡

大多数时间

有时

不经常

完全不会

*8. 我感觉到悲伤或难受

大多数时间

经常

不经常

完全不会

*9. 我很不开心以至于哭泣

大多数时间

经常

仅偶尔

绝对没有

*10 我曾有自残的想法

经常

有时

几乎不会

从不

执行人/审查人 _____

日期 _____

[1214] ¹来源: Cox, J.L., Holden, J.M. 及 Sagovsky, R. 1987. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression

Scale.British Journal of Psychiatry 150:782-786。

[1215] ²来源:K.L Wlsner、B.L Parry、C.M.Plontek,Postpartum Depression N Engl J Med第347卷,第3期,2002年7月18日,194-199

[1216] 使用者可不经另外允许复制该量表,只要其通过在所有复制件中引用作者的姓名、论文的标题和来源尊重版权即可。

[1217] 爱丁堡产后抑郁症量表¹(EPDS)

[1218] 生产后抑郁症是最常见的分娩并发症²。10道题的爱丁堡产后抑郁症量表(EPDS)是颇具价值并且有效地鉴别具有“围产期”抑郁症风险的患者的方式。EPDS易于给予并且已经证实为有效筛选工具。

[1219] 评分高于13的母亲可能患有不同严重程度的抑郁疾病。EPDS评分不应不顾及临床判断。应实施慎重临床评估以确认诊断。该量表指示母亲在上一周期间的感受。在可疑病例中,其可用于在2周后重复该工具。该量表将无法检测出患有焦虑神经病症、恐惧症或人格病症的母亲。

[1220] 患有生产后抑郁症的女性不必感觉到孤独。其可在National women's Health Information Center<www.4women.gov>及来自诸如Postpartum Support International<www.chss.iup.edu/postpartum>及Depression after Delivery<www.depressionafterdeliverv.com>等的网站上发现有用信息。

评分	
[1221]	<p>问题 1、2 和 4(无*) 评分为 0、1、2 或 3, 其中顶部框评分为 0, 并且底部框评分为 3。</p> <p>问题 3、5-10(标有*) 相反评分, 其中顶部框评分为 3, 并且底部框评分为 0。</p> <p>最大评分: 30 可能抑郁症: 10 或更大 一直停在第 10 项(自杀想法)</p> <p>使用者可不经另外允许复制该量表, 只要其通过在所有复制件中引用作者的姓名、论文的标题和来源尊重版权即可。</p>

[1222] 使用爱丁堡产后抑郁症量表的说明:

[1223] 1. 要求母亲勾选最接近其在先前7天中的感受的反应。

[1224] 2. 必须完成所有项目。

[1225] 3. 应小心地避免母亲与他人讨论其答案的可能性。(答案来自母亲或妊娠女性。)

[1226] 4. 母亲应自己完成量表, 除非其英语有限或有阅读困难。

[1227] ¹来源:Cox, J.L.、Holden, J.M. 及Sagovsky, R.1987.Detection of postnatal depression:Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale.British Journal of Psychiatry 150:782-786。

[1228] ²来源:K.L.Wisner、B.L.Parry、C.M.Piontek,Postpartum Depression N Engl J Med第347卷,第3期,2002年7月18日,194-199

[1229] 附录4. 汉米尔顿抑郁症评级量表(17项目) (HAM-D-17)

[1230]

研究ID: _____

日期: _____

汉米尔顿抑郁症评级量表(17项目)

说明: 对于每一项目选择最佳表征过去一周期间的患者的“指令”。

1. 抑郁情绪

(悲伤、绝望、无助、无价值)

0 不存在

1 仅在提问时指示这些感觉状态

2 自发口头报告这些感觉状态

3 非口头, 即, 经由面部表情、姿势、语音和流泪
倾向来传达感觉状态

4 患者仅以其自发口头和非口头传达实际上报告
这些感觉状态

2. 内疚感

0 不存在

1 自责, 感觉自己让人失望

9. 激动

0 无

1 玩手、头发等。

2 搓手、咬指甲、咬嘴唇

10. 焦虑-精神

0 无困难

1 主观紧张和易怒

2 担心小事

3 面部或言语明显忧虑

4 不提问时表现惧怕

11 焦虑-身体

0 不存在 生理性焦虑并发症, 例如:

[1231]

- 2 对于过去的错误或罪恶行为的内疚或反思念头
- 3 现有疾病是惩罚。内疚幻想。
- 4 听到控诉或攻击性话音和/或经历危及生命的视幻觉
3. 自杀
- 0 不存在
- 1 感觉生命没有价值
- 2 愿自己已死去或任何可能死亡的想法
- 3 自杀念头或姿态
- 4 自杀企图(任何严重企图评级为 4)
4. 失眠-早期
- 0 无入睡困难
- 1 陈诉偶尔有入睡困难, 即, 大于 1/2 小时
- 2 陈诉整晚难以入睡
5. 失眠-中期
- 0 无困难
- 1 患者陈诉在夜间不宁并且不安
- 2 在夜间觉醒-任何下床评级为 2(排泄目的除外)
6. 失眠-晚期
- 0 无困难
- 1 在凌晨觉醒但能继续入睡
- 2 如果下床则无法再入睡
7. 工作和活动
- 0 无困难
- 1 与活动、工作或爱好相关的无能力、疲劳或虚弱的想法和感觉
- 2 对活动、爱好或工作失去兴趣, 由患者直接报告或间接表现为倦怠、优柔寡断和游移不定(感觉其必须强迫自己去工作或活动)
- 3 花费在活动中的实际时间缩短或生产力减小。
- 1 轻度 胃肠-口腔干燥、肠气、不消化、
- 2 中度 腹泻、痉挛、打嗝
- 3 重度 心血管-心悸、头痛
- 4 无能力 呼吸-换气过度、叹息 尿频 出汗
12. 身体症状-胃肠
- 0 无
- 1 食欲不振, 但饮食无需工作人员激励。腹部厚重感。
- 2 无工作人员敦促难以饮食。要求或需要轻泻药或肠用药剂或 G.I.症状用制剂。
13. 身体症状-全身
- 0 无
- 1 四肢、背部或头部沉重、背痛、头痛、肌肉痛、失去活力和易疲劳
- 2 任何鲜明症状评级为 2
14. 生殖症状
- 0 不存在 0 未确定
- 1 轻度 诸如以下症状: 缺乏性欲、
- 2 重度 月经不调
15. 臆想症
- 0 不存在
- 1 自吸收(身体上)
- 2 过分关注健康
- 3 频繁抱怨, 要求帮助等
- 4 疑病幻想
16. 减重
- A. 当根据病史评级时:
- 0 无体重损失
- 1 很可能有与现有疾病相关的体重损失
- 2 绝对(根据患者)体重损失
- B. 根据住院部精神病医生的每周评级,

[1232]

当在医院中，则如果患者每天花费在活动(医院工作或爱好，不包括住院部零工)中的时间不为至少3小时，则评为3级。

4 因现有疾病而停止工作。在医院中，则如果患者不参与住院部零工外的活动或如果患者无法独立实施住院部零工，则评为4级。

测量实际变化时:

0 一周体重损失小于1磅。

1 一周体重损失大于1磅。

2 一周体重损失大于2磅。

17 顿悟

0 承认抑郁和疾病

8. 迟钝

(思维和言语缓慢; 注意力无法集中; 运动活动减少)

1 承认疾病，但将病因归因于坏食物、气候、过劳、病毒、需要休息等

0 正常言语和想法

2 完全否认疾病

1 在访谈时稍微迟钝

总评分: _____

2 在访谈时明显迟钝

3 难以访谈

4 完全木僵

[1233] 附录5. 斯坦福瞌睡量表

[1234] 斯坦福瞌睡量表

[1235] 此为快速评估你感觉如何警醒的方式。如果你在一天期间忙于日常事务，则理想地你会想评1级。将大多数人每日具有两个峰值警醒时间约9a.m. 及9p.m. 考虑在内。警醒在约3p.m. 减弱至其最低点; 此后其开始重建。在一天期间的不同时间对你的警醒评级。如果你在应感觉警醒时降到3以下，则此指示你具有严重睡眠不足且你需要更多睡眠。

[1236] 嗜睡的内省计量

[1237] 斯坦福瞌睡量表 (SSS)

	嗜睡程度	量表 评级
	感觉到积极、充满活力、警醒或完全清醒	1
	功能在较高程度、但非峰值下发挥功能；能够集中注意力	2
[1238]	觉醒但放松；有反应但不完全警醒	3
	稍微迷糊、松劲	4
	迷糊、对保持觉醒失去兴趣；放慢速度	5
	瞌睡、昏沉、抵抗睡意；更喜欢躺下	6
	无法抵抗睡意、马上入睡；有如梦似幻的感觉	7
	睡着	X

[1239] 附录6.经修改的警醒/镇静观察者评估量表 (MOAA/S)

[1240] 表1.经修改的警醒/镇静观察者评估量表

评分	反应
5	对正常音调呼名反应迅速
4	对正常音调呼名反应迟钝
[1241] 3	仅在大声和/或重复叫名字时有反应
2	仅在轻度刺痛或抖动后有反应
1	仅在痛性斜方肌挤压后有反应
0	在痛性斜方肌挤压后无反应

[1242] 附录7.BOND-LADER VAS (情绪评级量表) (BL-VAS)

[1243] BOND-LADER VAS (情绪评级量表) (BL-VAS)

[1244] 1.请根据下文所给出的方面对你的感觉评级。

[1245] 2.该线视为表示每一方面的完整范围。

[1246] 3.对你此刻的感觉评级。

[1247] 4.清楚且垂直于每一线标记。

[1248] 警醒_____昏沉

[1249] 冷静_____兴奋

[1250] 强壮_____虚弱

- [1251] 发呆_____头脑清楚
- [1252] 充分配合_____笨拙
- [1253] 迟钝_____有活力
- [1254] 满足_____不满足
- [1255] 苦恼_____平静
- [1256] 呆笨_____机智
- [1257] 紧张_____放松
- [1258] 仔细_____心不在焉
- [1259] 难胜任_____熟练
- [1260] 开心_____悲伤
- [1261] 敌对_____友好
- [1262] 感兴趣_____厌烦
- [1263] 离群_____群聚
- [1264] 附录8. 药物效应问卷 (DEQ-5)
- [1265] 药物效应问卷 (DEQ-5)

说明：此问卷询问你在服用给予你的物质后的感觉。请在线上绘制标记以显示**此刻**你感觉到以下效应中的每一个的强度。你可在线上的任一处作出标记，但请绘制垂线(上下平直的线)。

首先看一个实例。

实例：此刻你感觉头晕吗？

如果你未感觉头晕，则在“根本不”处划线。如果你感觉非常头晕，则在“非常”处划线。如果你感觉在其之间的某处，则你可在“根本不”与“非常”之间沿线的任一处绘制标记以指示你的头晕程度。举例而言，如果你感觉有点头晕，则你可绘制看起来如下文实例的线。



1. 此刻你感觉到药物效应了吗？



[1266]

1. 此刻你亢奋吗？



3. 此刻你厌恶你所感觉到的任一效应吗？



4. 此刻你喜欢你所感觉到的任一效应吗？



5. 此刻你还想要刚吃过的药物吗？



[1267] 附录9. 医院焦虑及抑郁量表

[1268] 医院焦虑及抑郁量表 (HADS)

[1269] 勾出最接近你在过去一周的的感觉的答复的框。

[1270] 不要花费太长时间答复：你的第一感觉最优选。

D	A	D	A
	我感觉到紧张或“上紧发条”		我感觉到如同我变慢了一般:
3	大多数时间	3	几乎所有时间
2	经常	2	很经常
1	间或、偶尔	1	有时
0	根本不	0	根本不
	我仍喜欢我过去所喜欢的事情:		我有一种忐忑不安的不详感:
0	和以前一样	0	根本不
1	比以前减少	1	偶尔
2	仅有一点	2	经常
3	绝对没有	3	很经常
	我有一种要发生可怕事情的不详感:		我对自己的外表已失去兴趣:
3	非常绝对且极坏	3	绝对
2	是的,但不太坏	2	我不关心我应是什么样子
1	有点,但我并不担心	1	我可能不太关心
0	根本不	0	我和以前一样关心
	我能够大笑且能够看到事物有趣的一面:		我感觉到不宁,必须不断移动:
0	和以前一样	3	很经常
1	现在没有如过去那样经常	2	经常
2	现在绝对没有如过去那样经常	1	不经常
3	完全不能	0	根本不
	担心的想法一直弥漫在我的脑海:		我对一切事情都愉快地期待着:
3	大多数时间	0	和以前一样
2	经常	1	比以前减少
1	间或,但不经常	2	绝对比以前少
0	仅偶尔	3	绝对没有
	我感觉到快乐:		我突然感觉到恐慌:
3	根本不	3	很经常
2	不经常	2	经常
1	有时	1	不经常
0	大多数时间	0	根本不
	我可舒适地坐着且感觉到放松:		我可享受一本好书或广播或 TV 节目:
0	绝对	0	经常
1	经常	1	有时
2	不经常	2	不经常
3	根本不	3	很少

[1271]

[1272] 请检查你已回答所有问题

[1273] 附录10.睡眠质量问卷

[1274] Sage睡眠质量问卷

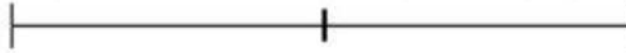
[1275] 受试者编号:_____ 受试者姓名首字母:_____ 日期:_____

[1276] 请指示每一问题的最适当反应。

[1283]

曾经吞咽的味道最差的液体 I

曾经吞咽的味道最好的液体 I



1. 你对给予你的物质的喜欢程度如何?

曾经吞咽的味道最差的液体 I

曾经吞咽的味道最好的液体 I



2. 你所喜欢的物质味道是什么?

(a) 苦

(b) 甜

(c) 咸

(d) 酸

(e) 其他(用你自己的词语描述味道):

评级者签名: _____ 日期: DD/MM/YY 停止时间(24 时): HH:MM

[1284] 附录12. TETRAS表现子量表

[1285] 表现子量表

[1286] 说明

[1287] 评分为0-4。对于大多数项目,评分仅由整数定义,但如果认为评级介于两个整数评级之间且无法与整数一致,则可使用0.5增量。明确定义评级的每一0.5增量用于评估上肢姿势性及动力学震颤以及圆点逼近任务(项目4及8)。使舒适就座的患者来实施除站立震颤外的所有检查项目。对于每一项目,对在检查期间的任一点可见的最高幅度评分。命令患者不要企图抑制震颤,而是使其显露出来。

[1288] 1. 头部震颤:使头部完全向左及向右旋转且然后在中间位置观察10s。然后命令患者完全向左凝视且然后向右凝视且头部处于中间位置。应使用鼻子作为地标对检查期间的最大幅度偏移进行评估与评级。

[1289] 0=无震颤

[1290] 1=稍微震颤(<0.5cm)

[1291] 2=轻度震颤(0.5-2.5cm)

[1292] 3=中度震颤(2.5-5cm)

[1293] 4=重度或毁容性震颤(>5cm)

[1294] 2. 面部(包括颌)震颤:微笑、闭眼、张嘴、撅嘴。对最涉及面部解剖学的最高幅度评分,无论其是在休息或者活动期间出现。反复性眨眼或挤眼不应视为面部震颤的一部分。

[1295] 0=无震颤

- [1296] 1=稍微:勉强可觉察震颤
- [1297] 2=轻度:可注意到的震颤
- [1298] 3=中度:明显震颤,存在于大多数随意面部收缩中
- [1299] 4=重度:整体毁容性震颤
- [1300] 3. 话音震颤:首先要求受试者发出长音“aaah”及“eee”各自持续5秒。然后经由询问患者“你如何度过你的一天?”来评估正常对话期间的言语。
- [1301] 0=无震颤
- [1302] 1=稍微:在aaah及eee期间震颤且在言语期间无震颤
- [1303] 2=轻度:在“aaah”及“eee”中震颤且在言语中极少震颤
- [1304] 3=中度:在完全易懂的言语中明显震颤
- [1305] 4=重度:一些话难以理解
- [1306] 4. 上肢震颤:评估三个动作期间的震颤:水平向前伸展姿势、侧面“扑翼”姿势及指-鼻-指测试。单个地对每一上肢进行评估并评分。使水平向前伸展姿势保持5秒。使侧面扑翼姿势保持20秒。执行三次指-鼻-指运动。应使用在最大位移点沿任一单一平面的手最大位移点来估计幅度评估。例如,将评估以拇指或小指绕腕旋转的纯旋后-旋前震颤的幅度。
- [1307] a. 向前伸出性姿势性震颤:受试者应使其臂向前、稍微侧向中间及与地面平行。腕也应为平直的且手指外展,以使其不彼此触碰。
- [1308] b. 侧面“扑翼”姿势性震颤:受试者将平行于地面外展其臂且屈肘,以使两手不完全彼此触碰且处于鼻子的水平。使指外展以使其不彼此触碰。应使该姿势保持20秒。
- [1309] c. 动力学震颤:受试者仅伸展其食指。其随后触碰位于其臂长最大范围内的设定物体或检查者手指,该设定物体或检查者手指位于相同高度(平行于地面)且稍微侧向中线。受试者随后触碰其自己的鼻子(或如果震颤为重度则触碰下巴)且将此来回重复三次。仅评估沿最大震颤幅度轨迹的位置。此通常将处于鼻子或处于肢完全伸直的点。
- [1310] 对于所有三个手震颤等级
- [1311] 0=无震颤
- [1312] 1=震颤是勉强可见的
- [1313] 1.5=震颤是可见的,但小于1cm
- [1314] 2=震颤的幅度为1- $<$ 3cm
- [1315] 2.5=震颤的幅度为3- $<$ 5cm
- [1316] 3=震颤的幅度为5- $<$ 10cm
- [1317] 3.5=震颤的幅度为10- $<$ 20cm
- [1318] 4=震颤的幅度为 \geq 20cm
- [1319] 5. 下肢震颤。水平平行于地面抬起每一下肢各自持续5秒。然后用每一腿实施三次标准足跟至胫部动作。对任一动作中的最大震颤评分,且仅对具有最大震颤的肢评分。震颤可存在于肢的任一部分,包括足。
- [1320] 0=无震颤
- [1321] 1=稍微:勉强可觉察
- [1322] 2=轻度,在任一点小于1cm

- [1323] 3=中度震颤,在任一点小于5cm
- [1324] 4=重度震颤,大于5cm
- [1325] 6.阿基米德螺线:展示绘制大约填充标准(信)纸未划线页的1/4的阿基米德螺线的方法。螺线的线条应间隔约1.3cm(0.5英寸)。然后要求受试者拷贝该螺线。单独对每一手进行测试及评分。使用原子笔。应握住笔使得肢的部分皆不触碰桌子。将纸固定于桌子上适于患者的绘制风格的位置。对螺线中的震颤,而非肢的运动评分。
- [1326] 0=正常
- [1327] 1=稍微:震颤是勉强可见的
- [1328] 2=轻度:明显震颤
- [1329] 3=中度:无法识别图各部分
- [1330] 4=重度:无法识别图
- [1331] 7.书写:使患者仅使用优势手书写标准句“这是我的最优书写样本”。患者必须手写(即无印刷)。其不可用另一只手握住或稳定其手。使用原子笔。将纸固定于桌子上适于患者的书写风格的位置。对书写中的震颤,而非肢的运动评分。
- [1332] 0=正常
- [1333] 1=稍微:因勉强可见的震颤而潦草。
- [1334] 2=轻度:可辨认,但具有相当震颤。
- [1335] 3=中度:一些词语无法辨认。
- [1336] 4=重度:完全无法辨认
- [1337] 8.圆点逼近任务:检查者制备圆点或X且命令受试者握住笔尖“尽可能接近圆点(或X的中心)但不触碰它(理想地约1mm)持续10秒”。单独对每一手进行评分。
- [1338] 0=无震颤
- [1339] 1=震颤是勉强可见的
- [1340] 1.5=震颤是可见的,但小于1cm
- [1341] 2=震颤的幅度为1-<3cm
- [1342] 2.5=震颤的幅度为3-<5cm
- [1343] 3=震颤的幅度为5-<10cm
- [1344] 3.5=震颤的幅度为10-<20cm
- [1345] 4=震颤的幅度为 ≥ 20 cm
- [1346] 9.站立震颤:如果可能,使受试者自己站立。膝盖间隔10-20cm且屈曲 10° - 20° 。使臂垂在受试者一侧。在腿或躯干上的任一点评估震颤。
- [1347] 0=无震颤
- [1348] 1=勉强可觉察的震颤
- [1349] 2=明显但轻度的震颤,不会引起不稳定性
- [1350] 3=中等震颤,损害站姿的稳定性
- [1351] 4=重度震颤,无法自己站立

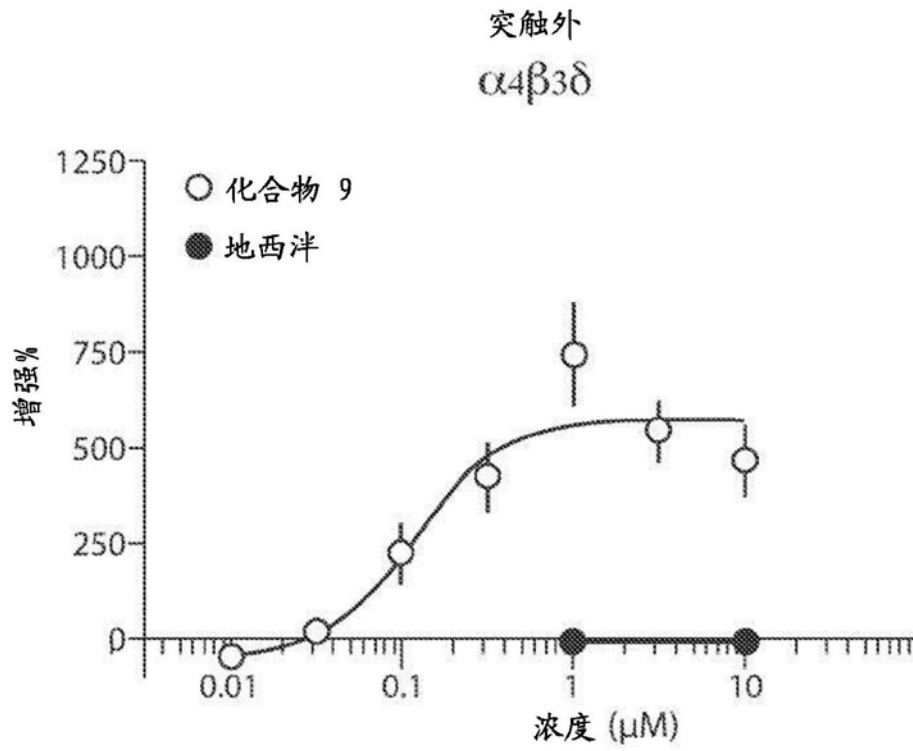


图1A

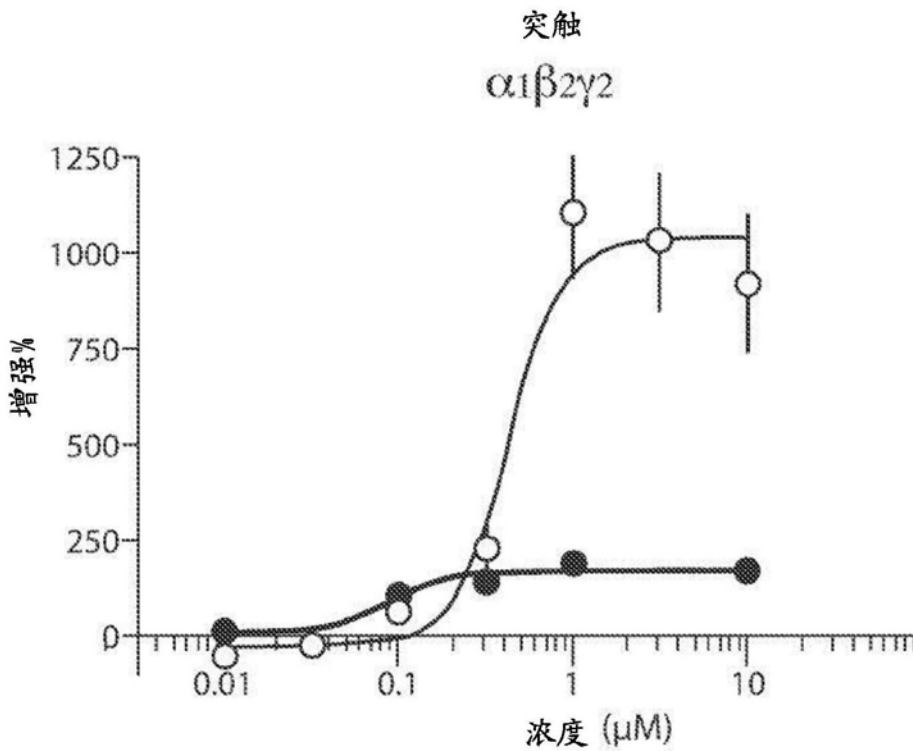


图1B

亚慢性(7天)给药后的PTZ阈值

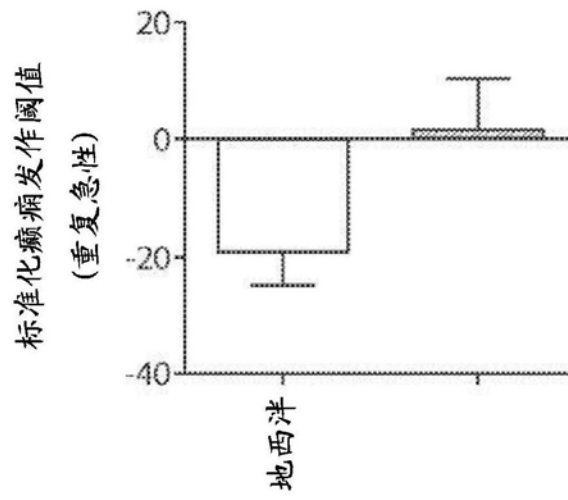


图2A

耐药性SE模型 (Li/Pilo)

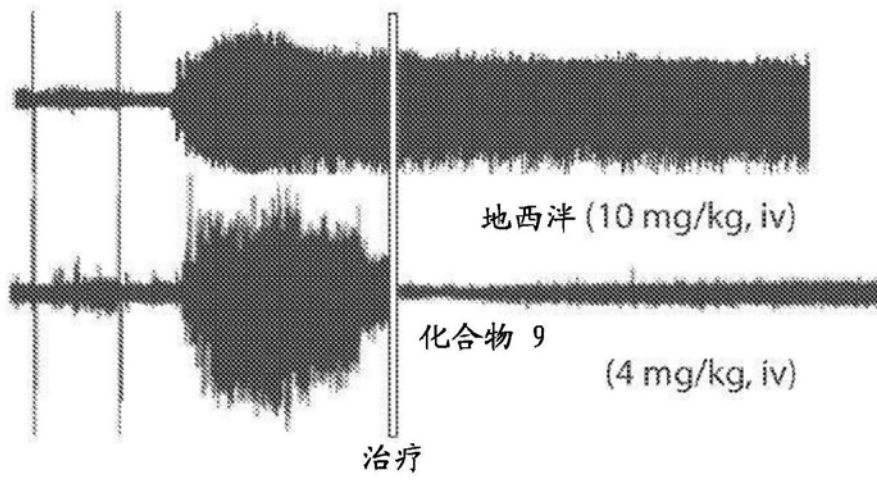


图2B

癫痫发作模型		mg/kg (IP)
小鼠	MES *	活性
	PTZ (sc)	MED = 0.3 (IP/PO)
	6Hz (32 mA)	ED ₅₀ = 1.9
	6Hz (44 mA)*	ED ₅₀ > 10
	音源性	MED ≤ 0.1
	角膜点燃 *	ED ₅₀ = 1.22
	mTLE	MED ≤ 1.0
大鼠	MES *	活性
	耐 LTG 的 AMG 点燃 *	ED ₅₀ = 0.47
	锂 - 匹罗卡品 SE	MED = 3 (IV)

图3A

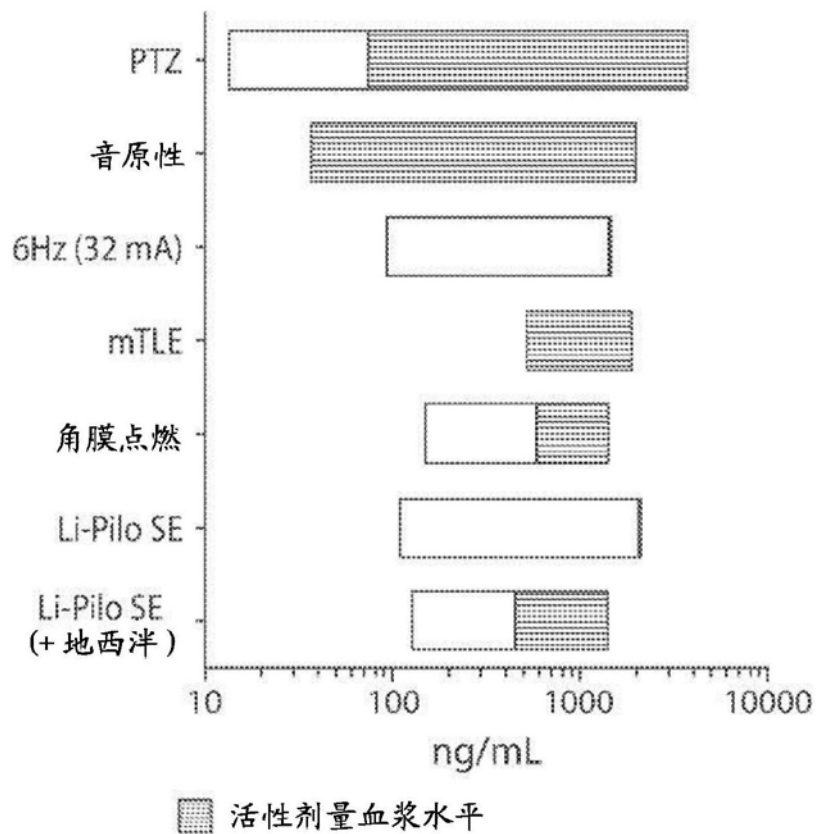


图3B

在大鼠模型中单次口服剂量后的暴露水平

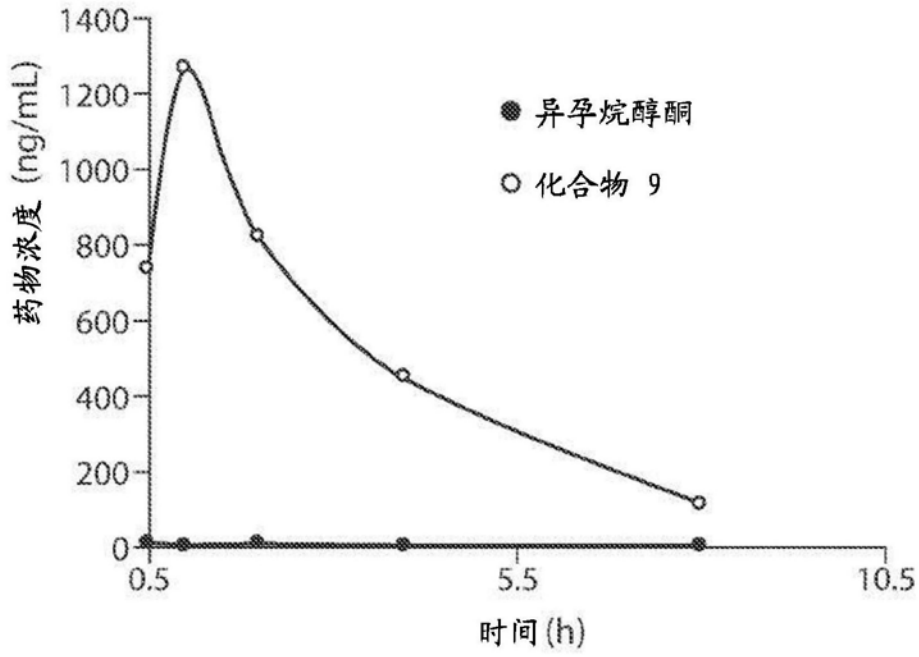


图4A

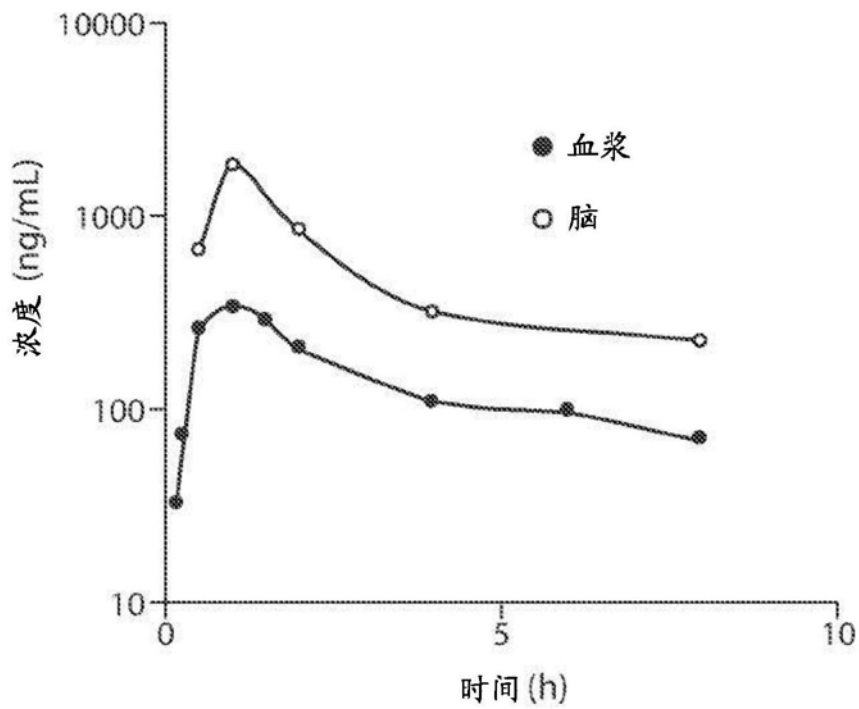


图4B

平均血浆浓度与时间 (SAD)

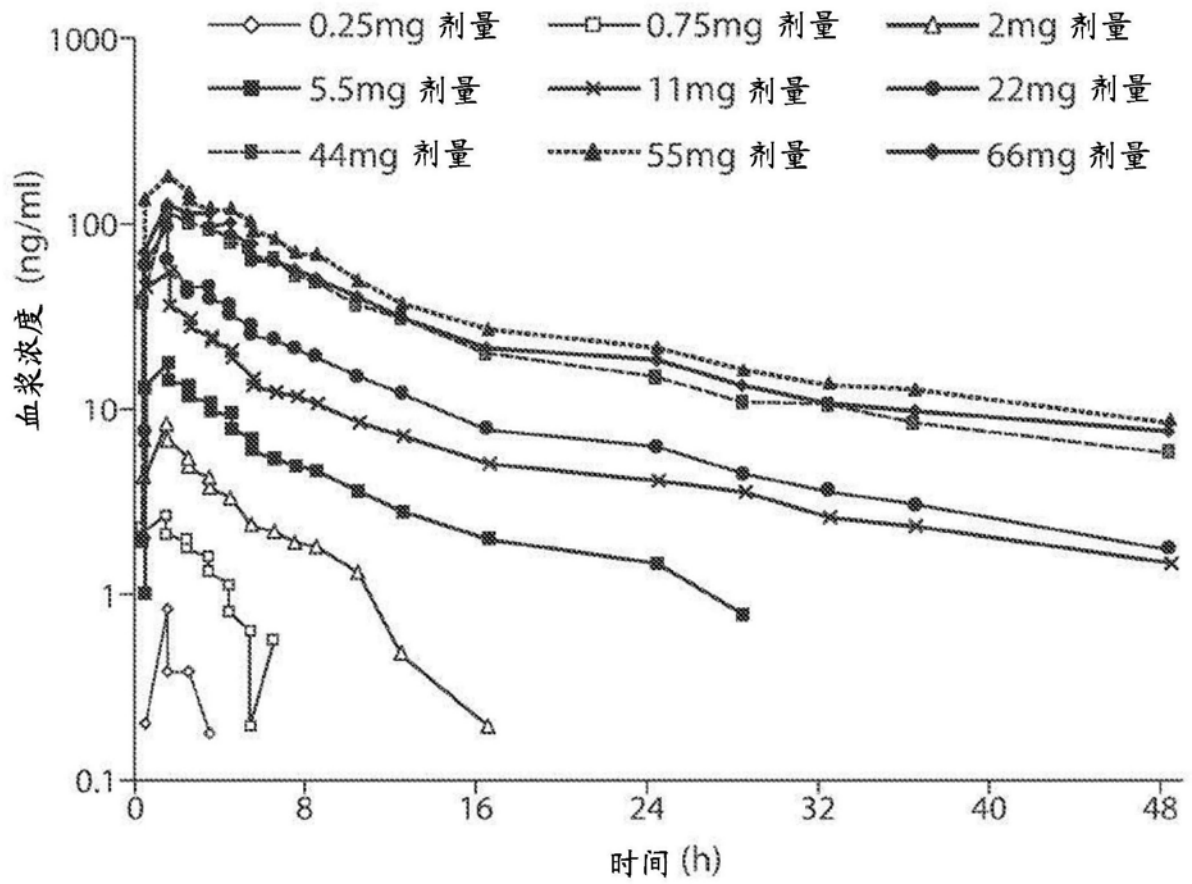


图5

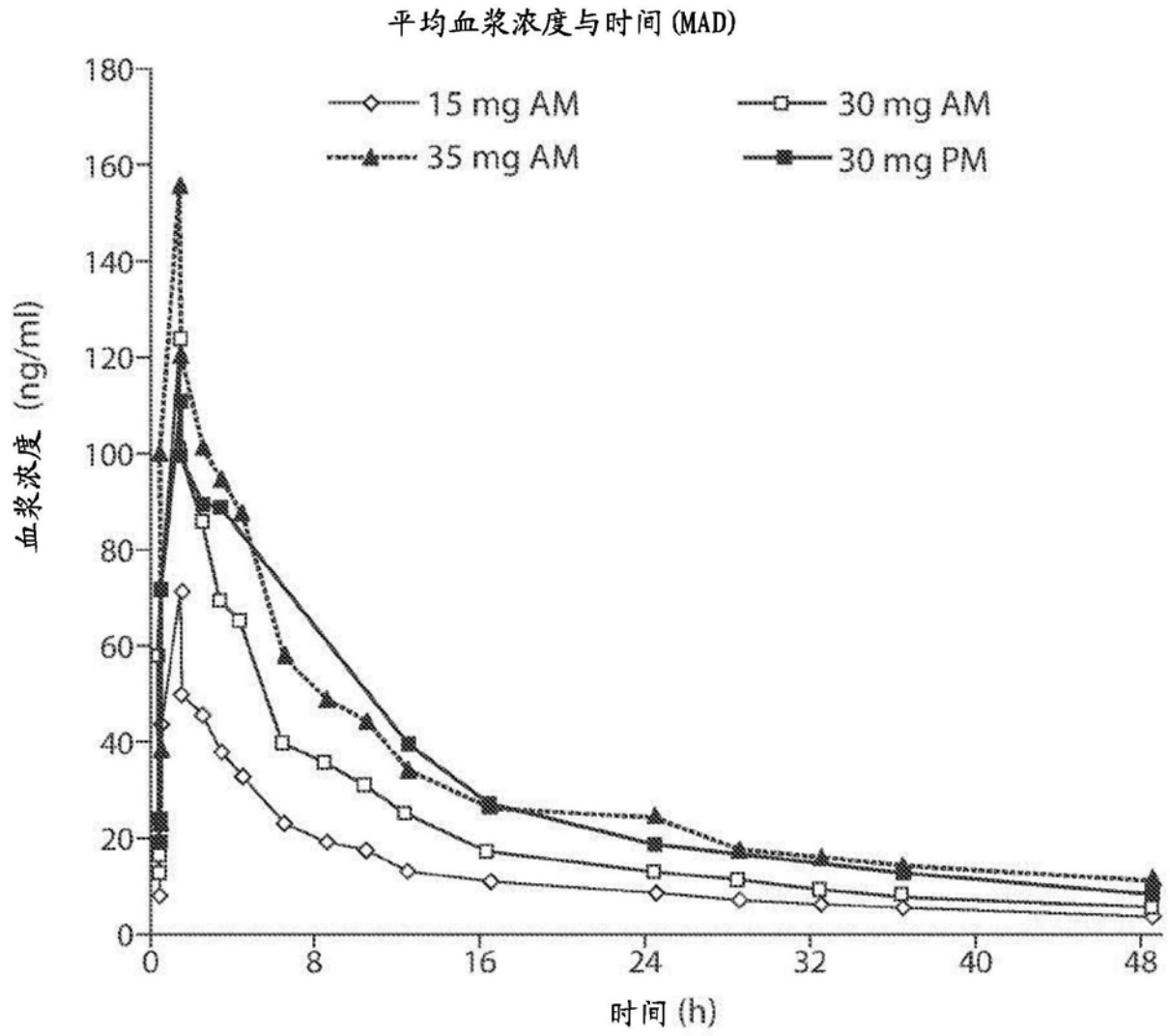


图6

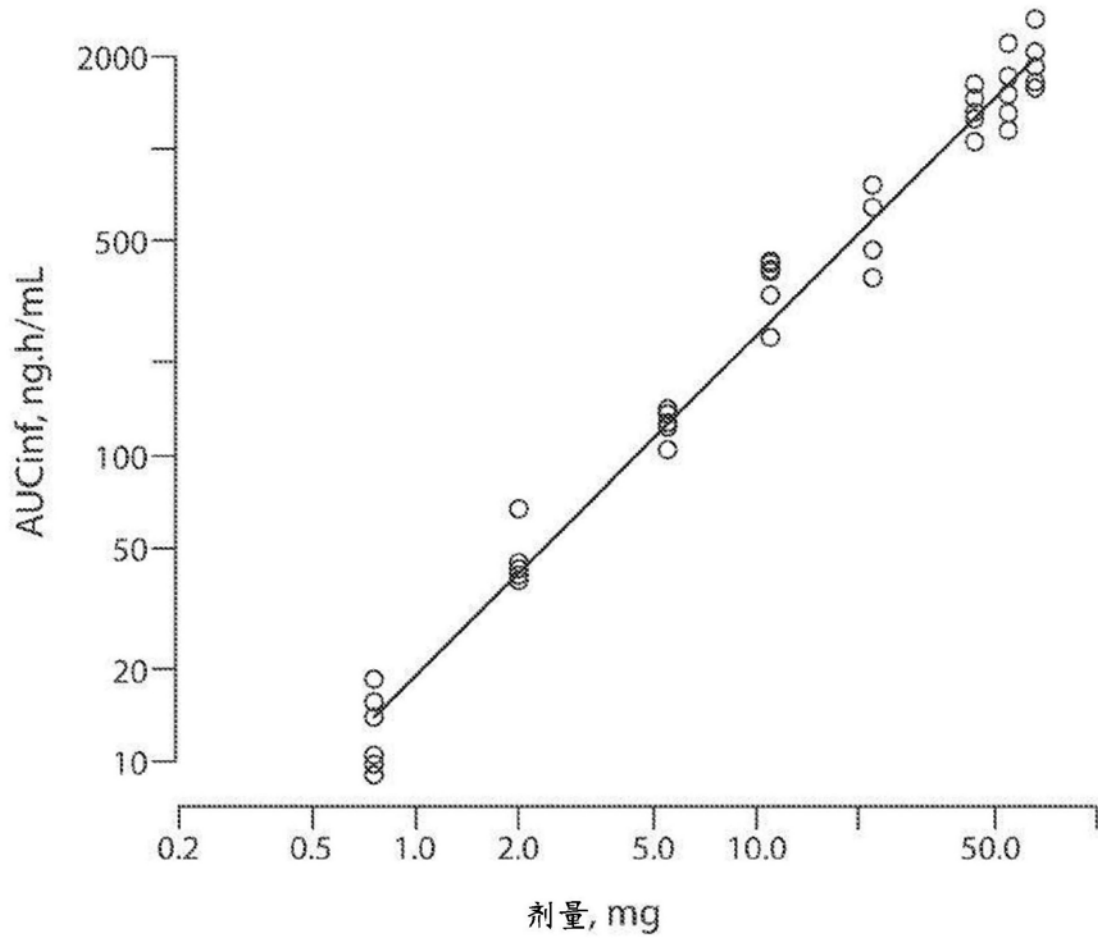


图7

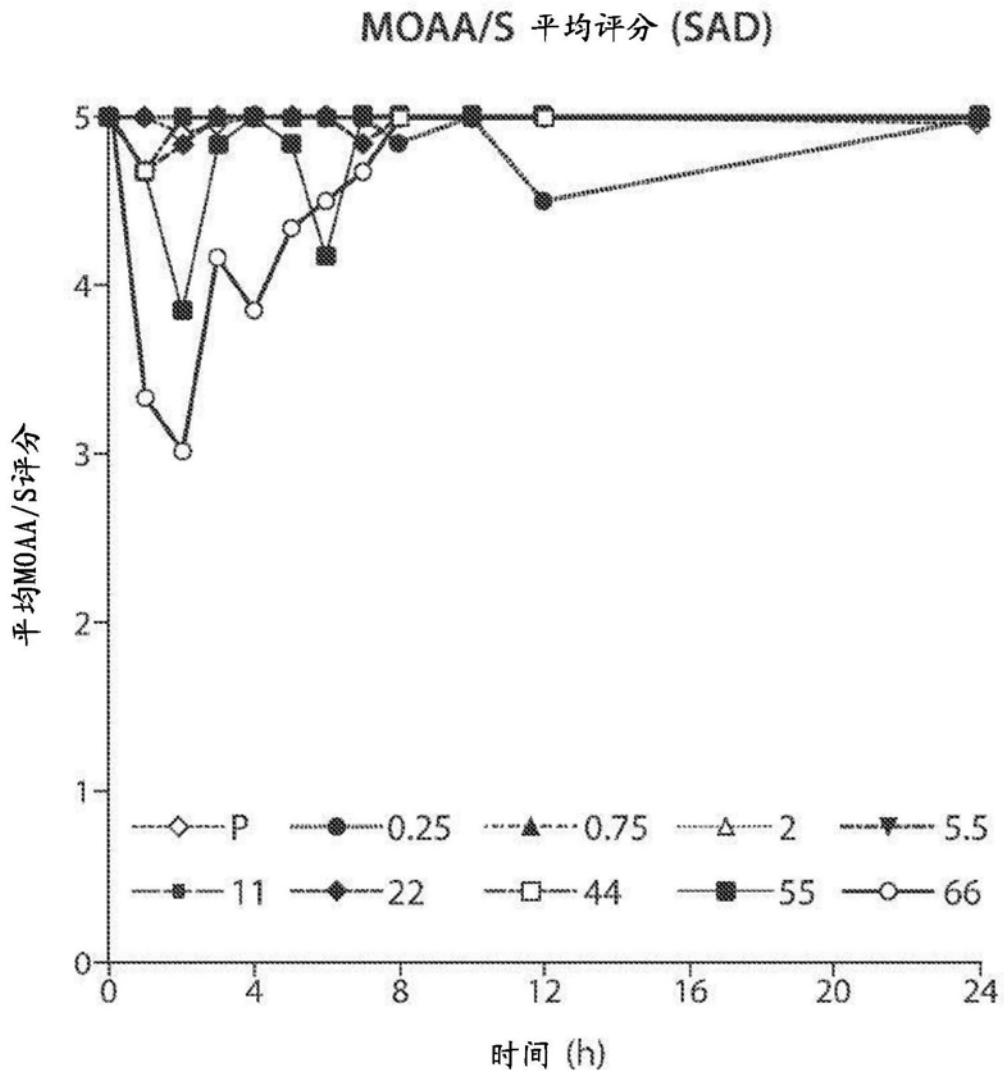


图8

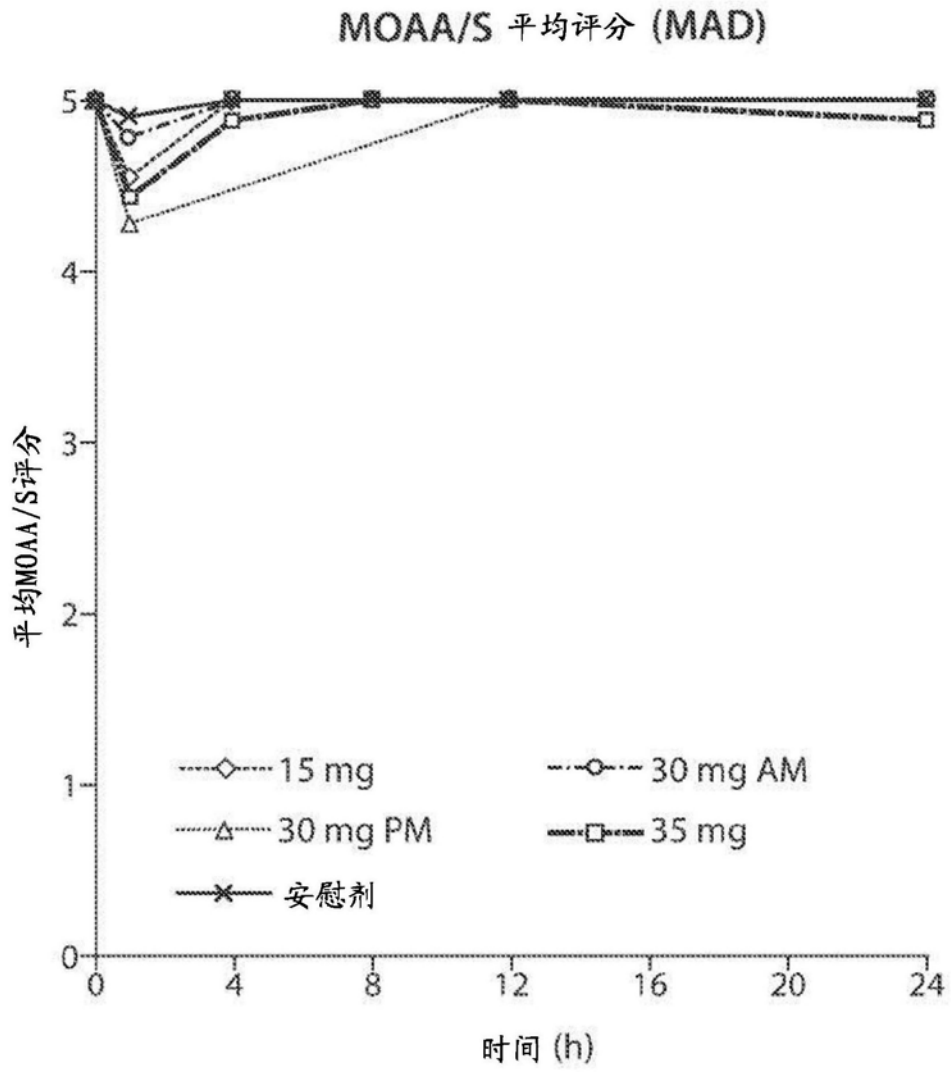


图9

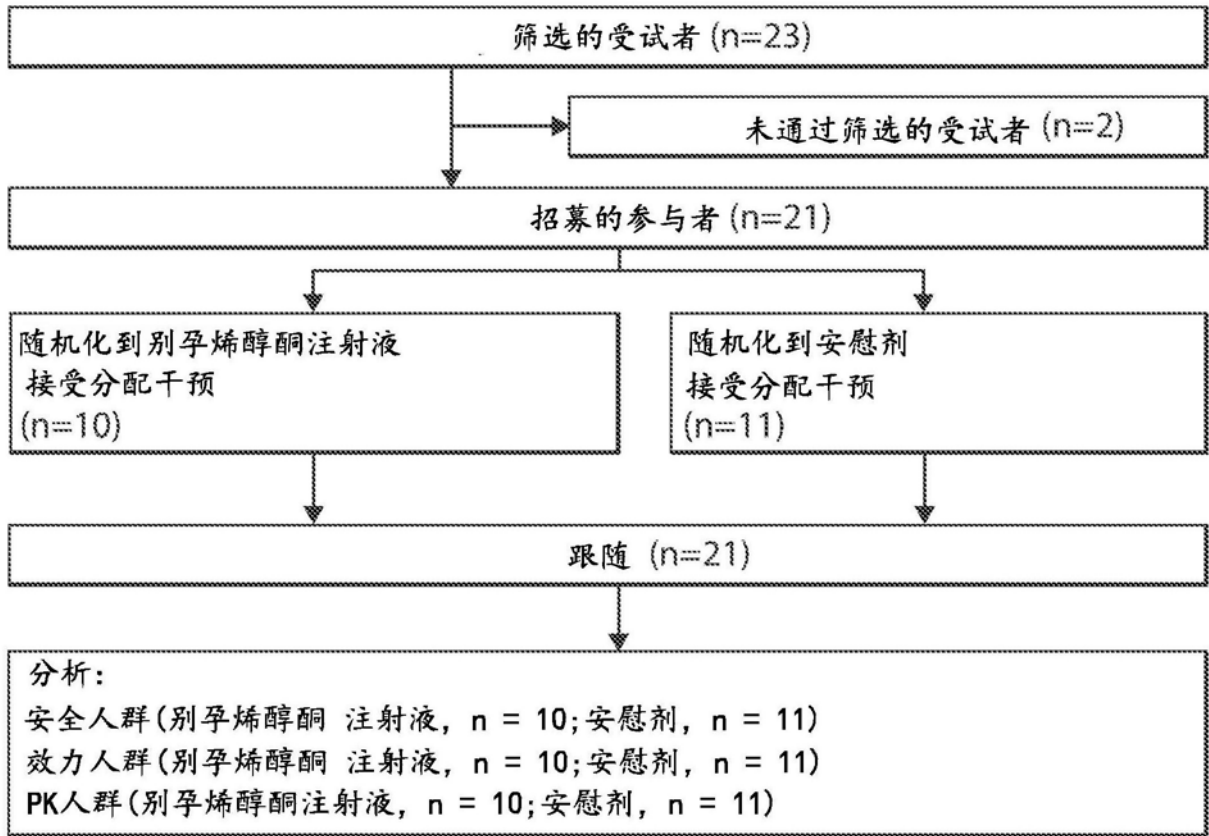


图10

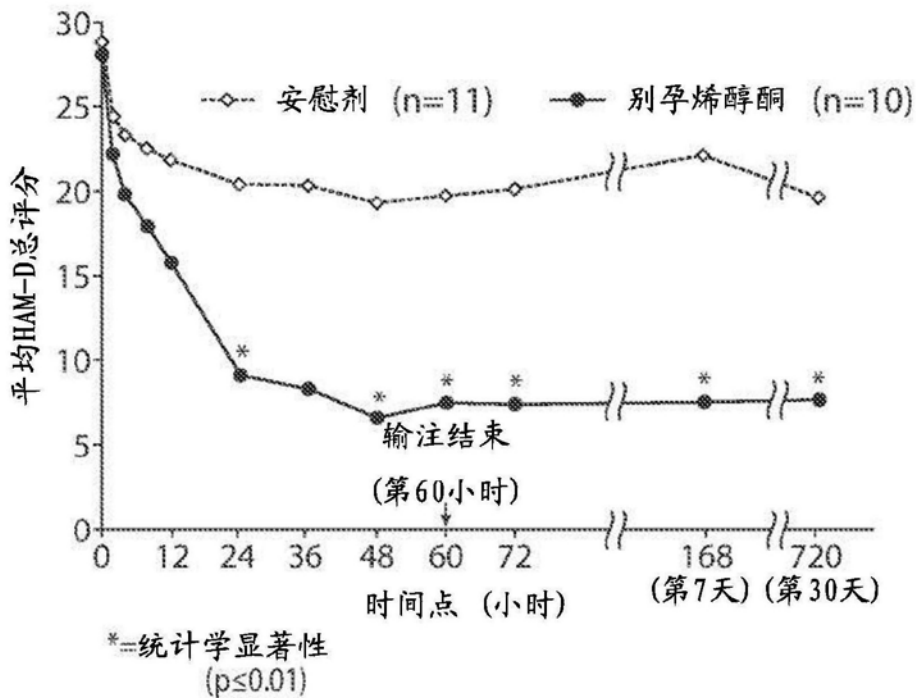


图11A

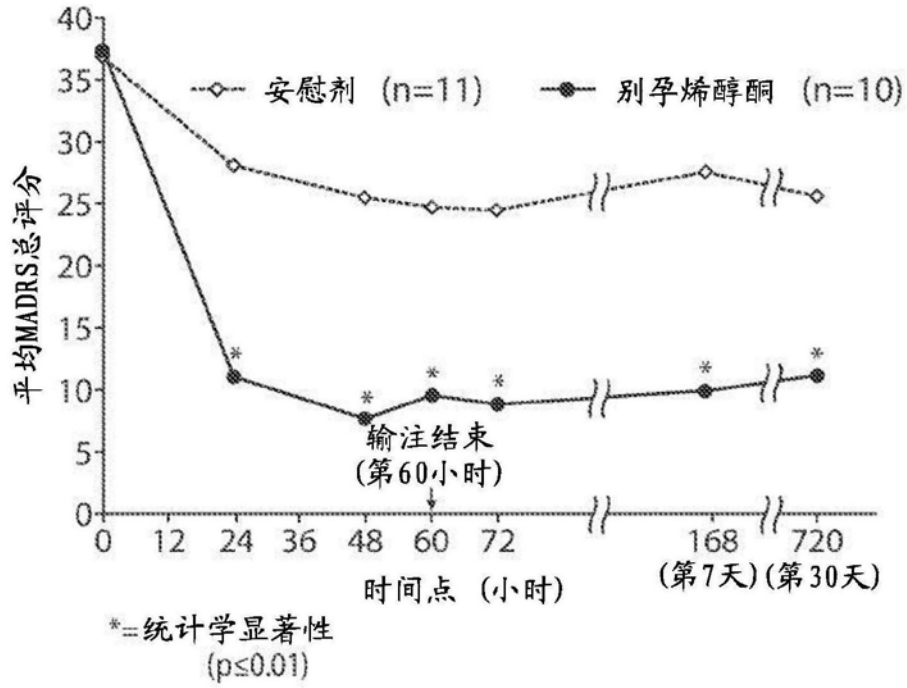


图11B

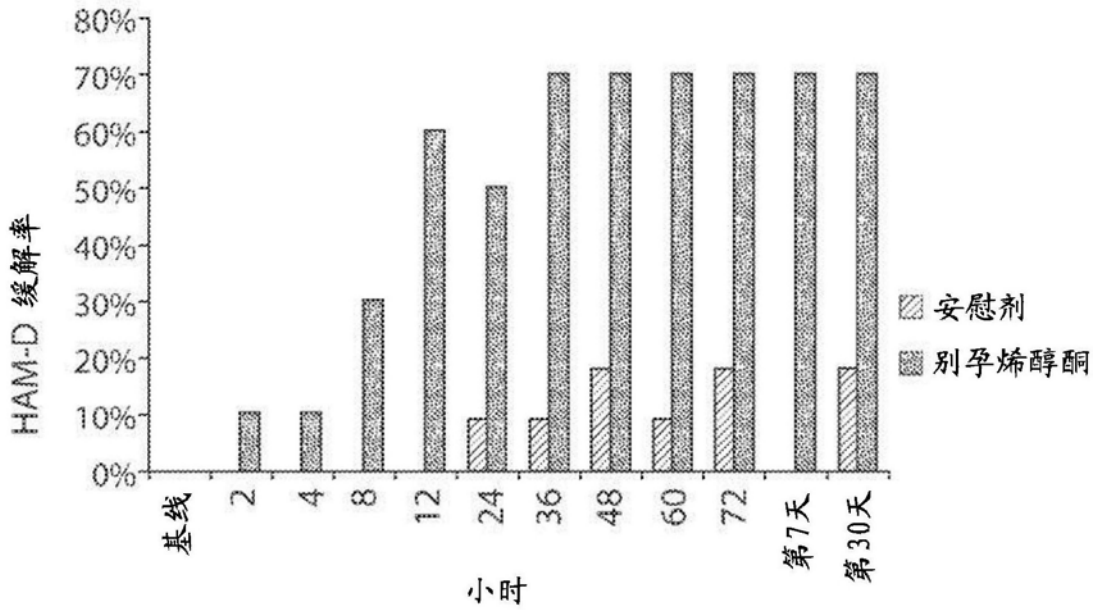


图12