

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046262**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/135* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(21) Номер заявки
202292168

(22) Дата подачи заявки
2021.01.22

(54) УМЕНЬШЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТАГОНИСТОВ N-МЕТИЛ-D-АСПАТАТА (NMDA)

(31) 62/964,598; 63/079,791

(32) 2020.01.22; 2020.09.17

(33) US

(43) 2022.10.04

(86) PCT/US2021/014748

(87) WO 2021/150985 2021.07.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИЛОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Мехра Радж, Уитакер Тимооти (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2007111880
WO-A1-2016172672

COOPER MATTHEW D. ET AL.: "Strategies to mitigate dissociative and psychotomimetic effects of ketamine in the treatment of major depressive episodes: a narrative review", THE WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY: THE OFFICIAL JOURNAL OF THE WORLD FEDERATION OF SOCIETIES OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY 2009, vol. 18, no. 6 31 August 2017 (2017-08-31), pages 410-423, XP009527009, ISSN: 1814-1412, DOI:10.3109/15622975.2016.1139747, Retrieved from the Internet: URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15622975.2016.1139747> [retrieved on 2016-03-16], Introduction; page 416

(57) Изобретение относится к композициям, содержащим рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении психических расстройств, таких как суицидальные наклонности, суицидальные мысли, большое депрессивное расстройство, устойчивая к терапии депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство.

B1

046262

046262 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения психиатрических расстройств, таких как суицидальные наклонности, суицидальные мысли, большое депрессивное расстройство, устойчивая к лечению депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство.

Уровень техники

Депрессия является одним из наиболее инвалидирующих из всех медицинских расстройств (и представляет собой существенную проблему общественного здравоохранения. Она часто появляется в раннем возрасте, может возникать хронически на протяжении всей жизни и может отрицательно влиять на прогноз других медицинских заболеваний, таких как сердечно-сосудистые и неврологические состояния).

Несмотря на то, что лекарственные средства против депрессии и когнитивно-поведенческая терапия могут быть эффективны у некоторых индивидуумов с депрессией, до 20% не отвечают на эти вмешательства, а у многих из тех, кто отвечает, в конечном итоге разовьется рецидив. Сходным образом, по оценкам 50% индивидуумов с депрессией лишь частично (неудовлетворительно) поддаются лечению с помощью доступных клинических вмешательств. См. Al Harbi, Patient Prefer. Adherence, Vol. 6, pp. 369-388 (2012). В исследовании NIMH "Альтернативы последовательного лечения для облегчения депрессии" (STAR*D) приблизительно половина пациентов, которые получали терапию антидепрессантами первой линии, продемонстрировала уменьшение симптомов по меньшей мере на половину от исходной интенсивности, и только приблизительно одна треть пациентов достигла ремиссии (Chan 2013). Хотя эти пациенты могут в конечном итоге выздороветь, многие из них требуют подхода к терапии методом проб и ошибок, и у многих в конечном итоге со временем разовьется устойчивая к лечению депрессия. См., например, Sackheim, J. Clin. Psychiatry, Vol. 62, Suppl. 16, pp. 10-17 (2001). Это может привести к еще более серьезным состояниям, таким как суицидальные мысли и суицидальные наклонности. Суицид остается явной, актуальной и растущей проблемой общественного здравоохранения, несмотря на то, что это потенциально предотвратимая трагедия. Частота суицида особенно высока у индивидуумов с недиагностированными психическими расстройствами или не получившими их надлежащего лечения.

Открытие трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы в корне изменило лечение депрессии. Однако даже недавно разработанным лекарственным средствам для лечения депрессии требуются недели или месяцы для достижения их полного эффекта, и они могут быть неэффективны у всех субъектов в любой безопасной дозе. Например, для большинства антидепрессантов требуется в среднем 6 недель, чтобы начать оказывать влияние на симптомы депрессии. Некоторые пациенты вообще не отвечают на лекарственные средства против депрессии, а у других только некоторые типы, как представляется, уменьшают симптомы. В то же время, индивидуумы продолжают страдать от депрессии, подвергаются риску причинения себе вреда и испытывают негативное влияние на свою личную и профессиональную жизнь. См., например, Bircusa and Iacono, Clin. Psychol. Rev. Vol. 27, No. 8, pp. 959-985 (2007). Обеспечение быстродействующих и устойчивых антидепрессивных эффектов окажет существенное влияние на общественное здравоохранение.

Сущность изобретения

Подробное описание одного или более вариантов реализации изложено в описании ниже. Другие признаки, задачи и преимущества настоящего изобретения будут понятны из описания и формулы изобретения.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных наклонностей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий интраназальное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных мыслей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий интраназальное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий интраназальное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения одного или более побочных эффектов кетамина у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает интраназальное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта ранее было диагностировано посттравматическое стрессовое расстройство и/или он в настоящее время страдает от него. Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта ранее было диагностировано большое депрессивное расстройство и/или он в настоящее время страдает от него.

Описание графических материалов Сокращения

N: количество наблюдений;
SD: стандартное отклонение;
Мин: минимум;
Макс: Максимум;
И/Н: интраназально.

На фиг. 1А-1С приведены таблицы, описывающие фармакокинетические параметры кетамина в день 1 в части А исследования, описанного в примере 1, для 30 мг рацемического кетамина (фиг. 1А), 75 мг рацемического кетамина (фиг. 1В) или 90 мг рацемического кетамина (фиг. 1С).

На фиг. 2А-2С приведены таблицы, описывающие фармакокинетические параметры кетамина в день 4 в части А исследования, описанного в примере 1, для 30 мг рацемического кетамина (фиг. 2А), 75 мг рацемического кетамина (фиг. 2В) или 90 мг рацемического кетамина (фиг. 2С).

На фиг. 3А-3С приведены таблицы, описывающие фармакокинетические параметры кетамина в день 8 в части А исследования, описанного в примере 1, для 30 мг рацемического кетамина (фиг. 3А), 75 мг рацемического кетамина (фиг. 3В) или 90 мг рацемического кетамина (фиг. 3С).

На фиг. 4А-4С приведены таблицы, описывающие фармакокинетические параметры норкетамин в день 1 в части А исследования, описанного в примере 1, для 30 мг рацемического кетамина (фиг. 4А), 75 мг рацемического кетамина (фиг. 4В) или 90 мг рацемического кетамина (фиг. 4С).

На фиг. 5А-5С приведены таблицы, описывающие фармакокинетические параметры норкетамин в день 4 в части А исследования, описанного в примере 1, для 30 мг рацемического кетамина (фиг. 5А), 75 мг рацемического кетамина (фиг. 5В) или 90 мг рацемического кетамина (фиг. 5С).

На фиг. 6А-6С приведены таблицы, описывающие фармакокинетические параметры норкетамин в день 8 в части А исследования, описанного в примере 1, для 30 мг рацемического кетамина (фиг. 6А), 75 мг рацемического кетамина (фиг. 6В) или 90 мг рацемического кетамина (фиг. 6С).

На фиг. 7А-7С приведены таблицы, описывающие фармакокинетические параметры гидроксиноркетамин в день 1 в части А исследования, описанного в примере 1, для 30 мг рацемического кетамина (фиг. 7А), 75 мг рацемического кетамина (фиг. 7В) или 90 мг рацемического кетамина (фиг. 7С).

На фиг. 8А-8С приведены таблицы, описывающие фармакокинетические параметры гидроксиноркетамин в день 4 в части А исследования, описанного в примере 1, для 30 мг рацемического кетамина (фиг. 8А), 75 мг рацемического кетамина (фиг. 8В) или 90 мг рацемического кетамина (фиг. 8С).

На фиг. 9А-9С приведены таблицы, описывающие фармакокинетические параметры гидроксиноркетамин в день 8 в части А исследования, описанного в примере 1, для 30 мг рацемического кетамина (фиг. 9А), 75 мг рацемического кетамина (фиг. 9В) или 90 мг рацемического кетамина (фиг. 9С).

На фиг. 10А-10С приведены таблицы, описывающие фармакокинетические параметры кетамина в день 1 (фиг. 10А), день 4 (фиг. 10В) или день 8 (фиг. 10С) в части В исследования, описанного в примере 1, для рацемического кетамина (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо в/в и кетамина в/в 0,3 мг/кг рацемического кетамина (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо и/н.

На фиг. 11А-11С приведены таблицы, описывающие фармакокинетические параметры норкетамин в день 1 (фиг. 11А), день 4 (фиг. 11В) или день 8 (фиг. 11С) в части В исследования, описанного в примере 1, для рацемического кетамина 60 мг и/н+плацебо в/в и кетамина в/в 0,3 мг/кг рацемического кетамина (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо и/н.

На фиг. 12А-12С приведены таблицы, описывающие фармакокинетические параметры гидроксиноркетамин в день 1 (фиг. 12А), день 4 (фиг. 12В) или день 8 (фиг. 12С) в части В исследования, описанного в примере 1, для рацемического кетамина 60 мг и/н+плацебо в/в и кетамина в/в 0,3 мг/кг рацемического кетамина (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо и/н.

На фиг. 13А-13В приведена таблица (фиг. 13А) и график (фиг. 13В), описывающие оценки депрессии по балльной шкале Монтгомери-Осберг для оценки депрессии (MADRS) для субъекта 1 и субъекта 2 со дня 1 по день 9, описанные в примере 3 исследования.

На фиг. 14А-14В приведена таблица (фиг. 14А) и график (фиг. 14В), описывающие оценки суицидальных мыслей по шкале общего клинического впечатления о тяжести состояния для суицидальных мыслей и поведения (CGIS-SI/B) для субъекта 1 и субъекта 2 со дня 1 по день 9, описанные в примере 3 исследования.

На фиг. 15А-15В приведена таблица (фиг. 15А) и график (фиг. 15В), описывающие оценки суицидальных наклонностей по шкале отслеживания суицидальных наклонностей Шихана (S-STs) для субъекта 1 и субъекта 2 со дня 1 по день 9, описанные в примере 3 исследования.

На фиг. 16А-16В приведена таблица (фиг. 16А) и график (фиг. 16В), описывающие оценки суицидальных мыслей по шкале общего впечатления пациента о тяжести состояния для суицидальных мыслей и поведения (PGIS-SI/B) для субъекта 1 и субъекта 2 со дня 1 по день 9, описанные в примере 3 исследования.

На фиг. 17 приведена таблица, описывающая оценки суицидальных мыслей по шкале общего клинического впечатления об изменении состояния для суицидальных мыслей и поведения (CGIC-SI/B)

для субъекта 1 и субъекта 2 со дня 1 по день 8, описанные в примере 3 исследования.

На фиг. 18 приведена таблица, описывающая оценки по шкале общего впечатления пациента об изменении состояния для суицидальных мыслей и поведения (PGIC-SI/B) для субъекта 1 и субъекта 2 со дня 1 по день 9, описанные в примере 3 исследования.

На фиг. 19A-19B приведена таблица (фиг. 19A) и график (фиг. 19B), описывающие оценки по пункту 10 MADRS для субъекта 1 и субъекта 2 со дня 1 по день 9, описанные в примере 3 исследования.

На фиг. 20A-20B приведена таблица (фиг. 20A) и график (фиг. 20B), описывающие оценки показателя клинически значимых изменений по шкале отслеживания суицидальных наклонностей Шихана (STS CMCM) ("риск суицида в данный момент") для субъекта 1 и субъекта 2 со дня 1 по день 9, описанные в примере 3 исследования.

На фиг. 21A-21B приведена таблица (фиг. 21A) и график (фиг. 21B), описывающие оценки по STS CMCM ("риск суицида в течение следующих 7 дней") для субъекта 1 и субъекта 2 со дня 1 по день 9, описанные в примере 3 исследования.

На фиг. 22 приведена таблица, описывающая оценки бодрствования/седации по модифицированной шкале оценки наблюдателем бодрствования/седации (MOAA/S) для субъекта 1 и субъекта 2 в течение периода перед введением дозы и до 24 ч в день 1 и день 4, описанные в примере 3 исследования.

На фиг. 23 приведена таблица, описывающая оценки диссоциации по шкале для клинической диагностики диссоциативных состояний (CADSS) для субъекта 1 и субъекта 2 в течение периода перед введением дозы и до 24 ч в день 1 и день 4, описанные в примере 3 исследования.

На фиг. 24 приведена таблица, описывающая оценки по балльной шкале для оценки степени тяжести суицидальных проявлений Колумбийского университета (C-SSRS) для S со дня 1 по день 9 для субъекта 1 и со дня 1 по день 4 для субъекта 2, описанные в примере 3 исследования.

Подробное описание Определения

Чтобы облегчить понимание настоящего изобретения, сначала приведены определения некоторых терминов. В настоящей заявке, если иное явным образом не предусмотрено в настоящем документе, каждый из следующих терминов должен иметь значение, указанное ниже. Дополнительные определения изложены по всей заявке.

Если не указано иное, все технические и научные термины используются в настоящем документе в значении, соответствующем обычному пониманию специалиста в данной области техники, к которой принадлежит настоящее раскрытие. Для целей настоящего изобретения определены следующие термины.

Единицы, префиксы и символы обозначаются в форме, принятой *Systeme International de Unites (SI)*. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Заголовки, приведенные в настоящем документе, не ограничивают различные аспекты настоящего изобретения, которые могут быть получены путем ссылки на описание в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определены посредством ссылки на описание во всей его полноте.

В настоящем документе термины, обозначающие элемент в единственном или множественном числе (соотв. "a", "an" и "the" в исходном тексте на английском языке), включают не только аспекты с одним элементом, но также включают аспекты с более чем одним элементом. Например, формы единственного числа (соотв. "a", "an" и "the" в исходном тексте на английском языке) включают их эквиваленты во множественном числе, если иное явным образом не следует из контекста. Таким образом, например, указание на "клетку" включает множество таких клеток, а указание на "агент" включает указание на один или более агентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее.

Термин "и/или" при использовании в настоящем документе следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов вместе или друг без друга. Таким образом, термин "и/или", используемый в таком выражении как "А и/или В" в настоящем документе, предназначен для включения "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогичным образом, термин "и/или", используемый в таком выражении как "А, В и/или С", предназначен для включения каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

Термины "примерно" и "приблизительно" в контексте настоящего документа обычно должны означать приемлемую степень погрешности измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Типичные примерные степени погрешности находятся в пределах 10% или в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений. Любая ссылка на "примерно X" конкретно указывает, по меньшей мере, на значения X, 0,95X, 0,96X, 0,97X, 0,98X, 0,99X, 1,01X, 1,02X, 1,03X, 1,04X и 1,05X. Таким образом, "примерно X" предназначено для обеспечения письменной поддержки описания для ограничения формулы изобретения, например, "0,98X". Термины "примерно" и "приблизительно", в частности, в отношении определенной величины, охватывают и описывают саму определенную величину.

Когда "примерно" применяется к началу числового диапазона, оно применяется к обоим концам

диапазона. Таким образом, "от примерно 5 до 20%" эквивалентно "от примерно 5% до примерно 20%". Когда "примерно" применяется к первому значению из набора значений, оно применяется ко всем значениям в этом наборе. Таким образом, "примерно 5, 10 или 15 мг" эквивалентно "примерно 5, примерно 10 или примерно 15 мг".

"Рацемический кетамин" относится к смеси 1:1 двух энантимеров кетамина: (R)-2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино)циклогексанона и (S)-2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино)циклогексанона.

"Эквивалентная доза" относится к эквивалентной дозе активного агента на основе биодоступности. Эквивалентная доза на основе биодоступности может быть определена путем сравнения степени и скорости всасывания лекарственного средства в двух или более дозировках (например, дозировках, изготовленных в виде интраназального состава и в виде внутривенного состава, соответственно) активного агента, например, путем определения площади под кривой зависимости концентрации в крови или плазме от времени (AUC) и/или максимальной концентрации (C_{max}), соответственно. Соответственно, в контексте настоящего документа, эквивалентная доза на основе биодоступности присутствует, когда каждая из двух дозировок проявляет AUC и/или C_{max} в пределах от примерно 80% до примерно 125% друг от друга.

Термин "суицидальные мысли" относится к психическому расстройству, при котором субъект испытывает, например, одно или более из желания умереть, неопределенных активных суицидальных мыслей, активных мыслей без намерения, активных мыслей с некоторым намерением действовать и активных мыслей с конкретным планом или намерением. Наличие и частоту этих мыслей и/или переживаний можно оценить с использованием нескольких психиатрических тестов, известных в данной области техники, таких как балльная шкала для оценки степени тяжести суицидальных проявлений Колумбийского университета. См., например, Ghasemi, et al., Health Promot. Perspect., Vol. 5, No. 3, pp. 156-168 (2015), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Термин "суицидальные наклонности" относится к субъекту, испытывающему суицидальные мысли, который предпринимает активный(ые) шаг(и) к совершению суицида, включая, например, попытку суицида. См., например, Klonsky, et al., Annu. Rev. Clin. Psychol. Vol. 12, pp. 307-330 (2016), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

"Лечение" или "терапия" субъекта относится к любому типу вмешательства или процесса, выполняемого у субъекта, или к введению активного агента субъекту с целью обращения вспять, облегчения, уменьшения, ингибирования или замедления начала, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения, состояния или биохимических признаков, связанных с заболеванием. Согласно некоторым вариантам реализации "лечение" включает разрешение конкретного расстройства, включая уменьшение одного или более симптомов расстройства и/или уменьшение степени тяжести одного или более симптомов, связанных с расстройством.

"Осуществлять введение" или "введение" (применение) относится к физическому введению терапевтического агента субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Пути введения могут включать пероральный, внутривенный, интраназальный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии (например, внутривенной инфузии). Введение также может быть выполнено, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более длительных периодов.

"Субъект" включает любого человека или животное, отличное от человека. Термин "животное, отличное от человека" включает, но не ограничивается ими, позвоночных, таких как приматы, отличные от человека, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. Согласно некоторым вариантам реализации субъект представляет собой человека.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" терапевтического агента представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при применении по отдельности или в комбинации с одним или более дополнительными видами терапии, замедляет начало психического расстройства или способствует регрессу расстройства, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов расстройства, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов расстройства или уменьшение ухудшения или инвалидности из-за поражения расстройством. Способность одного или более дополнительных видов терапии способствовать регрессу расстройства можно оценить с использованием различных методов, известных квалифицированному практикующему специалисту, например, у субъектов-людей во время клинических исследований, в модельных системах на животных, которые позволяют прогнозировать эффективность у человека, или путем анализа активности агента в анализах *in vitro*.

В настоящем документе показатель терапевтического эффекта является "клинически значимым" на основании практической значимости терапевтического эффекта. Например, имеет ли терапевтический эффект действительно подлинный, осязаемый и/или заметный эффект на субъекта (например, отсутствие клинически значимого эффекта возникает, когда различия у субъекта достаточно мало, так что его можно считать схожим, например, до и после применения лечения, как предусмотрено в настоящем документе). Специалист в данной области техники сможет определить, является ли конкретный эффект

"клинически значимым". Например, субъект, имеющий исходную оценку, указывающую на тяжелую депрессию и/или суицидальные наклонности (с использованием любой из шкал, описанных в настоящем документе), и оценку после лечения, указывающую на ремиссию тяжелой депрессии и/или суицидальных наклонностей, будет иметь клинически значимый эффект.

В настоящем документе термин " AUC_{0-t} " относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от времени=0 до времени, когда появляется последняя измеримая концентрация. Согласно некоторым вариантам реализации последняя измеримая концентрация появляется при $t=32$ ч (например, $AUC_{0-t}=AUC_{0-32}$).

Субъект, который является "невосприимчивым", относится к субъекту, которого лечили или в настоящее время лечат одним или более видами терапии, которые не обеспечивают клинически значимого изменения в направлении желаемого результата (например, невосприимчивые субъекты включают пациентов, которые рефрактерны к конкретному лечению). Например, у субъекта может не наблюдаться измеримого изменения в ответ на терапию. У невосприимчивого субъекта также может, например, наблюдаться положительное изменение оценки по шкале для оценки депрессии, но это изменение не является клинически значимым.

В настоящем документе психиатрическая оценка или оценка по тесту профиля побочных эффектов, которая "по существу сходна" или "по существу аналогична" референсной оценке, соответствует одинаковой оценке, при этом квалифицированный специалист понимает, что оценки конкретного теста могут варьироваться в разумной степени (например, $\pm 10\%$), все еще описывая при этом определенное значение, например, из-за экспериментальной ошибки, рутинной оценки от субъекта к субъекту и рутинного статистического анализа.

Выражение "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество или композиция должна быть совместима химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, входящими в состав, и/или с млекопитающим, которого лечат указанным составом.

В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к веществу, которое способствует введению активного агента в клетку, организм или субъекту. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или вспомогательному веществу, которое может быть включено в композиции согласно настоящему изобретению и которое не оказывает значительного нежелательного токсикологического эффекта на субъекта. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей включают воду, NaCl, нормальные физиологические растворы, раствор Рингера с лактатом, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связывающие агенты, наполнители, разрыхлители, смазывающие агенты, покрытия, подсластители, ароматизаторы и красители, липосомы, дисперсионные среды, микрокапсулы, катионные липидные носители, изотонические агенты и агенты, замедляющие всасывание, и т.п. Носитель также может представлять собой вещества для придания составу стабильности, стерильности и изотоничности (например, антимикробные консерванты, антиоксиданты, хелатирующие агенты и буферы), для предотвращения действия микроорганизмов (например, антимикробные и противогрибковые агенты, такие как парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и т.п.) или для придания составу съедобного аромата и т.д. В некоторых случаях носитель представляет собой агент, облегчающий доставку низкомолекулярного лекарственного средства или антитела в целевую клетку или ткань. Специалист в данной области техники поймет, что в настоящем изобретении можно применять и другие фармацевтические носители.

В способах, описанных в настоящем документе, термин "уменьшение" относится к уменьшению указанного параметра по сравнению с исходным измерением (или измерениями) этого же параметра у субъекта, полученным до начала введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, или к уменьшению указанного параметра по сравнению с исходным измерением (или измерениями) этого же параметра. Согласно некоторым вариантам реализации один и тот же параметр измеряется у здорового субъекта (например, у субъекта, который не имеет психического расстройства, описанного в настоящем документе). Согласно некоторым вариантам реализации один и тот же параметр измеряется относительно другого способа лечения (например, стандарта лечения психического расстройства, описанного в настоящем документе).

Сходным образом, термин "увеличение" в контексте настоящего документа относится к увеличению указанного параметра по сравнению с исходным измерением (или измерениями) этого же параметра у субъекта, полученным до начала введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, или к увеличению указанного параметра по сравнению с исходным измерением (или измерениями) этого же параметра. Согласно некоторым вариантам реализации один и тот же параметр измеряется у здорового субъекта (например, у субъекта, который не имеет психического расстройства, описанного в настоящем документе). Согласно некоторым вариантам реализации один и тот же параметр измеряется относительно другого способа лечения (например, стандарта лечения психического расстройства, описанного в настоящем документе).

Термин "синергия" или "синергический" используется в настоящем документе для обозначения того, что эффект комбинации двух терапевтических агентов комбинированной терапии превышает сумму эффектов каждого агента при введении по отдельности. "Синергическое количество" или "синергически

эффективное количество" представляет собой количество комбинации двух компонентов комбинации, которое приводит к синергическому эффекту, в соответствии с определением термина "синергический" в настоящем документе. При определении синергического взаимодействия между двумя компонентами комбинации оптимальный диапазон для эффекта и диапазоны абсолютных доз каждого компонента для эффекта могут быть окончательно измерены путем введения компонентов комбинации в различных диапазонах массового соотношения (масса на массу) и в разных дозах субъектам, нуждающимся в лечении. Однако наблюдение синергии в моделях *in vitro* или в моделях *in vivo* может предсказать эффект у человека и других видов, и существуют модели *in vitro* или модели *in vivo*, как описано в настоящем документе, для измерения синергического эффекта. Примерные синергические эффекты включают, но не ограничиваются перечисленными, повышенную терапевтическую эффективность, снижение дозы при равном или повышенном уровне эффективности, снижение или отсрочку развития лекарственной устойчивости и одновременное усиление или равное терапевтическое действие (например, такой же терапевтический эффект, как по меньшей мере одного из терапевтических агентов) и снижение нежелательных лекарственных эффектов (например, побочных эффектов и нежелательных явлений (НЯ)) по меньшей мере одного из терапевтических агентов.

Например, синергическое соотношение двух терапевтических агентов может быть установлено путем определения синергического эффекта, например, в принятой в данной области техники модели депрессии *in vivo* (например, модели на животных) (например, модели на основе поведенческого отчаяния, на основе вознаграждения или на основе тревоги на мышах).

Как описано в настоящем документе, следует понимать, что любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон соотношений или диапазон целых чисел включает значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, при необходимости, его доли (например, одну десятую и одну сотую целого числа), если не указано другое.

Если не указано иное, любая ссылка на количество кетамина согласно настоящему изобретению основана на свободной эквивалентной массе кетамина. Например, 30 мг кетамина относятся к 30 мг кетамина в свободной форме или эквивалентному количеству солевой формы кетамина (например, гидрохлорида кетамина).

Различные аспекты настоящего изобретения более подробно описаны в настоящем документе.

Введение

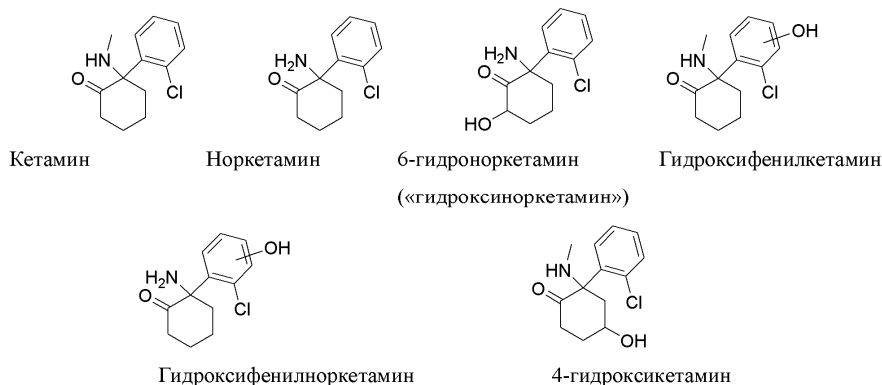
Депрессия характеризуется подавленным настроением и заметно сниженным интересом или удовольствием от деятельности. Другие симптомы могут включать значительную потерю массы тела или увеличение массы тела, снижение или увеличение аппетита, бессонницу или повышенную сонливость, психомоторное возбуждение или заторможенность, усталость или упадок сил, чувство бесполезности или чрезмерной или неуместной вины, снижение способности думать или концентрироваться или нерешительность, повторяющиеся мысли о смерти, суицидальные мысли или попытки суицида. См. Kennedy, *Dialogues Clin. Neurosci.*, Vol. 10, No. 3, pp. 271-277 (2008). Также могут присутствовать различные соматические симптомы. Несмотря на распространенность депрессивных чувств депрессивное расстройство диагностируется только тогда, когда симптомы достигают порога и длятся по меньшей мере две недели. Депрессия может варьироваться по степени тяжести от легкой до очень тяжелой. Чаще всего она носит эпизодический характер, но может быть рецидивирующей или хронической. Более чем у 50% тех, кто изначально страдает однократным большим депрессивным эпизодом, в конечном итоге развивается другой. К сожалению, для достижения полного терапевтического эффекта современным фармакологическим вмешательствами для лечения депрессии требуются недели или месяцы, и многие субъекты являются устойчивыми к этим видам терапии или приобретут устойчивость. См., например, Kupfer, *Dialogues Clin. Neurosci.*, Vol. 7, No. 3, pp. 191-205 (2005).

Кетамин используется как внутривенный анестетик короткого действия как у человека, так и у животных. В дополнение к анальгезии кетамин вызывает состояние "диссоциативной анестезии", а также используется в рекреационных целях, чтобы индуцировать эти эффекты. См., например, Li and Vlisides, *Front. Hum. Neurosci.*, Vol. 10, Article 612, pp. 1-15 (2016); и вкладыш в упаковку Spravato® ((S)-кетамин) от 11 февраля 2020 г.; www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211243s003lbl.pdf, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

В низких дозах кетамин вызывает легкую седацию и эйфорию, в то время как в более высоких дозах индивидуумы испытывают диссоциативный эффект, сходный с таковым гидрохлорида фенциклидина (PCP). Другие соматические эффекты кетамина включают головокружение, трудности с равновесием, тошноту, рвоту, потливость, тремор, дистонические движения, угнетение дыхания и апноэ во сне. См. Zanos, et al., *Pharmacol. Rev.*, Vol. 70, No. 3, pp. 621-660 (2018). Наиболее часто наблюдаемые нежелательные явления после введения кетамина проявляются как психические явления выхода из-под влияния лекарственного средства, такие как ощущение плаванья, яркие сновидения, галлюцинации, гипертонус и делирий. Эти эффекты могут продолжаться до 24 ч после введения. См. Pegumal, et al., *J. Res. Pharm. Pract.*, Vol. 4, No. 2, pp. 89-93 (2015).

После введения кетамин деметилируется с образованием норкетамина, и как кетамин, так и норкетамин могут гидроксильроваться с образованием гидроксифенилкетамина, 6-гидроксикетамина,

гидроксифенилноркетамин и 6-гидроксинокетамин (также называемого в настоящем документе гидроксинокетамин). Структуры этих (рацемических) соединений показаны ниже.



Каждый из этих метаболитов имеет уникальный профиль связывания с рецепторами и фармакологическую активность. См., например, Zanos, et al., *Pharmacol. Rev.*, Vol. 70, No. 3, pp. 621-660 (2018). Например, рацемический кетамин связывается с NMDA-рецептором с K_i примерно 1,06 мкМ, (S)-норкетамин и (R)-норкетамин имеют K_i примерно 2,25 мкМ и 26,46 мкМ, соответственно, а (2S,6S)-гидроксинокетамин и (2R,6R)-гидроксинокетамин имеют K_i примерно 21,19 мкМ и более 100 мкМ, соответственно. См. Moaddel, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, Vol. 698, pp. 228-234 (2013). Как кетамин, так и норкетамин обладают анестезирующей активностью, и субъекты, которым вводили кетамин или норкетамин, проявляют повышенную подвижность во время фазы восстановления после анестезии. Напротив, такая же доза 6-гидроксинокетамин не вызывает анестезирующего эффекта или локомоторной активности. См. Leung and Baillie, *J. Med. Chem.*, Vol. 29, pp. 2396-2399 (1986). Однако, как и кетамин, 6-гидроксинокетамин проявляет свойства антидепрессанта. См. Pham, et al., *Biol. Psychiatry*, Vol. 84, No. 1, pp. e3-e6 (2018).

Настоящая заявка частично основана на неожиданном открытии, что интраназальное введение рацемического кетамина обеспечивает благоприятные свойства по сравнению с внутривенным введением рацемического кетамина или интраназальным введением (R)- или (S)-кетамин (например, по меньшей мере примерно 95% (R)-кетамин или по меньшей мере примерно 95% (S)-кетамин). Более того, использование различных физиологических и психологических эффектов каждого энантиомера кетамина и соответствующих метаболитов может обеспечить полезные средства лечения различных психических расстройств, включая средства лечения с уменьшенными негативными побочными эффектами.

Составы

Согласно некоторым вариантам реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая от примерно 5% (мас./об.) до примерно 20% (мас./об.) рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель; причем указанная композиция изготовлена для интраназального введения.

Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция содержит водный раствор от примерно 7,5% (мас./об.) до примерно 15% (мас./об.) рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, например примерно 7,5%, примерно 8%, примерно 8,5%, примерно 9%, примерно 9,5%, примерно 10%, примерно 10,5%, примерно 11%, примерно 11,5%, примерно 12%, примерно 12,5%, примерно 13%, примерно 13,5%, примерно 14%, примерно 14,5%, примерно 15% или любое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция содержит водный раствор примерно 7,5% (мас./об.) рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция содержит водный раствор примерно 15% (мас./об.) рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает от примерно 30 до примерно 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу. Например, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг или любое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает от примерно 45 мг до примерно 75 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает от примерно 60 до примерно 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает примерно 30 мг, примерно 60 мг, примерно 75 мг или примерно 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает примерно 30 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает примерно 60 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу.

дозу. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает примерно 75 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает примерно 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу.

Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает общее количество от примерно 30 до примерно 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на две дозы (например, два впрыскивания спрея из устройства для интраназальной доставки). Например, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг или любое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает общее количество от примерно 45 до примерно 75 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на две дозы. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает общее количество от примерно 60 до примерно 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает общее количество примерно 30 мг, примерно 60 мг, примерно 75 мг или примерно 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на две дозы. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает примерно 60 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на две дозы. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает примерно 75 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на две дозы. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает примерно 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на две дозы.

Согласно некоторым вариантам реализации композиция дополнительно содержит консервант. Примеры консервантов включают, но не ограничиваются перечисленными, парабены (например, алкилпарабены), бензиловый спирт, хлорбутанол, бензойную кислоту, сорбиновую кислоту, пропиленгликоль, соли четвертичного аммония (например, хлорид бензалкония и хлорид бензетония). Согласно некоторым вариантам реализации консервант представляет собой хлорид бензалкония. Согласно некоторым вариантам реализации рацемический кетамин находится в форме фармацевтически приемлемой соли, такой как гидрохлоридная соль. Согласно некоторым вариантам реализации композиция дополнительно содержит от примерно 0,01 до примерно 0,04 мг/мл хлорида бензалкония. Согласно некоторым вариантам реализации композиция дополнительно содержит примерно 0,02 мг/мл хлорида бензалкония.

Согласно некоторым вариантам реализации композиция дополнительно содержит одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из поверхностно-активных агентов, антиоксидантов, буферов и агентов, усиливающих всасывание.

Примерные поверхностно-активные агенты включают, но не ограничиваются перечисленными, ионные, неионогенные и амфотерные поверхностно-активные агенты. Например, твины, ПЭГ, сложные эфиры сорбитана и этоксилированные жирные кислоты. Согласно некоторым вариантам реализации композиция дополнительно содержит поверхностно-активный агент в количестве от примерно 1 до примерно 10% поверхностно-активного агента (мас./об.).

Примерные антиоксиданты включают, но не ограничиваются перечисленными, токоферолы, бутилгидрокситолуол, метабисульфит натрия, метабисульфит калия и аскорбилпальмитат. Согласно некоторым вариантам реализации композиция дополнительно содержит антиоксидант в количестве от примерно 0,001 до примерно 5 мас./мас. %.

Примерные агенты, усиливающие всасывание, включают, но не ограничиваются перечисленными, хитозан, соли капроновой кислоты и циклопентадекалактон. Согласно некоторым вариантам реализации композиция дополнительно содержит агент, усиливающий всасывание, в количестве от примерно 1 до примерно 10 мас./мас. %.

Примерные буферы включают, но не ограничиваются перечисленными, цитратный, фосфатный, ацетатный, лактатный, fumarатный, тартратный, малатный буфер и буферы на основе аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации композиция дополнительно содержит буфер в количестве от примерно 0,1% до примерно 5 мас./мас. %.

Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтически приемлемый носитель представляет собой воду или физиологический раствор.

Согласно некоторым вариантам реализации состав соответствует описанию в табл. 1.

Таблица 1

Компонент	Функция	Концентрация продукта (на мл)	Однократное впрыскивание (на 0,1 мл)
Кетамина гидрохлорид*	Действующее вещество	150 мг/мл	15 мг

Хлорид бензалкония	Антимикробный консервант	0,02 мг/мл	0,002 мг
Раствор гидроксида натрия или хлороводородной кислоты (HCl)	Доведение pH	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Очищенная вода	Водная среда	в достаточном количестве до 1,0 мл	в достаточном количестве до 0,1 мл

*1 мг кетамина=1,15 мг гидрохлорида кетамина

При 15 мг на одно впрыскивание состав, описанный в табл. 1, обеспечивает дозу 30 мг при 2 впрыскиваниях, дозу 60 мг при 4 впрыскиваниях и дозу 90 мг при 6 впрыскиваниях.

Согласно некоторым вариантам реализации состав соответствует описанию в табл. 2.

Таблица 2

Компонент	Функция	Концентрация продукта (на мл)	Однократное впрыскивание (на 0,1 мл)
Кетамина гидрохлорид*	Действующее вещество	75 мг/мл	7,5 мг
Хлорид бензалкония	Антимикробный консервант	0,02 мг/мл	0,002 мг
Раствор гидроксида натрия или хлороводородной кислоты (HCl)	Доведение pH	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Очищенная вода	Водная среда	в достаточном количестве до 1,0 мл	в достаточном количестве до 0,1 мл

*1 мг кетамина=1,15 мг гидрохлорида кетамина

При 7,5 мг на одно впрыскивание состав, описанный в табл. 2, обеспечивает дозу 30 мг при 4 впрыскиваниях, дозу 60 мг при 8 впрыскиваниях и дозу 90 мг при 12 впрыскиваниях.

Способы лечения

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения психического расстройства (например, суицидальных наклонностей, суицидальных мыслей, большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии или посттравматического стрессового расстройства) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий интраназальное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных наклонностей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий интраназальное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных мыслей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий интраназальное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий интраназальное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации, описанным в настоящем документе, психическое расстройство разрешается быстрее по сравнению с разрешением, наблюдаемым после введения эквивалентной дозы внутривенного рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, согласно некоторым вариантам реализации суицидальные наклонности, суицидальные мысли, большое депрессивное расстройство, устойчивая к лечению депрессия или посттравматическое стрессовое расстройство субъекта разрешается быстрее. Согласно некоторым вариантам реализации психическое расстройство разрешается в примерно 1,2-10 раз быстрее по сравнению с разрешением, наблюдаемым после введения эквивалентной дозы внутривенного рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, например, быстрее в 1,2х, 1,4х, 1,6х, 1,8х, 2х, 2,5х, 3х, 3,5х, 4х, 4,5х, 5х, 5,5х, 6х, 6,5х, 7х, 7,5х, 8х, 8,5х, 9х, 9,5х, 10х раз или любое промежуточное значение.

Согласно некоторым вариантам реализации, описанным в настоящем документе, психическое

расстройство разрешается быстрее по сравнению с разрешением, наблюдаемым после введения эквивалентной дозы (S)-кетамин (например, интраназального (S)-кетамин) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, согласно некоторым вариантам реализации суицидальные наклонности, суицидальные мысли, большое депрессивное расстройство, устойчивая к лечению депрессия или посттравматическое стрессовое расстройство субъекта разрешается быстрее. Согласно некоторым вариантам реализации психическое расстройство разрешается в примерно 1,2-10 раз быстрее по сравнению с разрешением, наблюдаемым после введения эквивалентной дозы (S)-кетамин или его фармацевтически приемлемой соли, например, быстрее в 1,2x, 1,4x, 1,6x, 1,8x, 2x, 2,5x, 3x, 3,5x, 4x, 4,5x, 5x, 5,5x, 6x, 6,5x, 7x, 7,5x, 8x, 8,5x, 9x, 9,5x, 10x раз или любое промежуточное значение.

Согласно некоторым вариантам реализации, описанным в настоящем документе, соблюдение субъектом требований протокола лечения психического расстройства улучшается по сравнению с эквивалентной дозой внутривенного рацемического кетамин или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации, описанным в настоящем документе, соблюдение субъектом требований протокола лечения психического расстройства улучшается по сравнению с эквивалентной дозой (S)-кетамин или его фармацевтически приемлемой соли. Например, улучшается соблюдение субъектом требований протокола лечения суицидальных наклонностей, суицидальных мыслей, большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии или посттравматического стрессового расстройства.

Многие методы могут быть использованы для измерения суицидальных наклонностей и/или суицидальных мыслей у субъекта. Неограничивающие примеры включают краткий международный психиатрический опросник, версия 7.02, для суицидальных расстройств (MINI), шкалу общего клинического впечатления (CGI), шкалу общего впечатления пациента (PGI), балльную шкалу для оценки степени тяжести суицидальных проявлений Колумбийского университета (CSSRS), балльную шкалу Монтгомери-Осберг для оценки депрессии (MADRS) и показатель клинически значимых изменений по шкале отслеживания суицидальных наклонностей Шихана (STS-CMCM). См., например, Ghasemi et al., *Health Promot. Perspect.*, Vol. 5, No. 3, pp. 156-168 (2015), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

MINI для суицидальных расстройств согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам, пятое издание (DSM-5), представляет собой полуструктурированный клинический опросник, который можно применять (например, при скрининге) для подтверждения первичного диагноза MDD, для оценки текущих суицидальных мыслей и поведения (SI/B), а также для оценки коморбидных нервно-психических расстройств. При применении квалифицированным и обученным специалистом MINI может обеспечивать информацию и дополнять полное консультативное обследование у психиатра. См., например, Sheehan et al. *J. Clin Psychiatry*, 1998; 59(suppl 20): 22-33; Sheehan and Giddens (2015). *Suicidality: A Roadmap for Assessment and Treatment*. (1st ed.). Tampa, FL: Harm Research Press. Nov. 2015 (Доступно на: HarmResearch.org) ISBN: 978-0-9969729-0-1; и Sheehan and Giddens. (2016). *Suicidality Assessment and Documentation for Healthcare Providers: A Brief, Practical Guide*. (1st ed.). Tampa, FL: Harm Research Press. April 2016. (Доступно на: HarmResearch.org) ISBN: 978-0-9969729-1-8).

S-STS CMCM (версия от 01.01.19) представляет собой оцениваемый клиницистом показатель исхода, который оценивает SI/B по стандартной шкале из 22 пунктов, а также по нескольким пунктам, оцениваемым пациентом и клиницистом. Первые 16 пунктов оцениваются по шкале типа Лайкерта в диапазоне от "совсем не соответствует" (0) до "крайне соответствует" (4), где выборочная оценка (т. е. 4 конкретных пункта оцениваются на основе наивысшей оценки по 2 из этих пунктов) дает общую оценку, колеблющуюся от 0 до 52. Последние 6 пунктов используются только тогда, когда пациент пропускает визит и не может заполнить шкалу; если этот пропущенный визит связан с попыткой или завершённым суицидом, возможная максимальная оценка составляет 100. CMCM также дает 5 различных общих оценок по одному пункту: 1) вероятность попытки суицида, оцененная субъектом; 2) необходимость лечения, оцененная субъектом; 3) общая тяжесть суицидальных импульсов, мыслей и поведения, оцененная клиницистом; 4) риск суицида в настоящее время и необходимый уровень контроля суицидальных наклонностей по мнению клинициста и 5) вероятность того, что субъект совершит попытку суицида или умрет в результате суицида в течение следующих 7 дней по мнению клинициста.

Согласно некоторым вариантам реализации общая оценка по S-STS CMCM субъекта уменьшается на от примерно 15 до примерно 25 единиц через 24 ч после интраназального введения рацемического кетамин. Согласно некоторым вариантам реализации общая оценка по S-STS CMCM уменьшается на от примерно 15 до примерно 20 единиц, от примерно 17 до примерно 22 единиц или от примерно 20 до примерно 25 единиц.

Шкала CGIS-SI/B представляет собой оцениваемый клиницистом показатель тяжести симптомов, характерных для суицидальных наклонностей, и состоит из 5 пунктов. Клиницисты оценивают самый тяжелый уровень суицидальных наклонностей, испытанный субъектом в течение указанного периода оценки (например, при скрининге, в исходных условиях или до интраназального введения рацемического кетамин, как описано в настоящем документе), при этом ответ сообщается по 5-балльной шкале типа

Лайкерта в диапазоне от 1 (совсем не суицидальный) до 5 (среди чрезвычайно суицидальных). Затем клиницист может оценить, насколько изменились суицидальные наклонности субъекта по сравнению с его состоянием в исходных условиях, также по 5-балльной шкале типа Лайкерта в диапазоне от 1 (очень сильно улучшились) до 5 (очень сильно ухудшились). См., например, Meltzer et al. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60(1):82-91.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B субъекта составляет 4 или больше до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B составляет 4 или больше в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B субъекта составляет 4, 5, 6 или 7 в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B уменьшается на 1-4 (например, на 1-4 единицы) после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B уменьшается на 1-3 (например, на 1-3 единицы) после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B уменьшается на 1-2 (например, на 1-2 единицы) после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B субъекта уменьшается на 3 или 4 единицы через 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B субъекта уменьшается на 3 единицы. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B субъекта уменьшается на 4 единицы.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B составляет 3 или больше (например, 3, 4 или 5) до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1-4 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B составляет 4 или больше (например, 4 или 5) до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1-4, например, на 1, 2, 3 или 4, после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B составляет от 2 до 5 (например, 2, 3, 4 или 5) до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1-4, например, на 1, 2, 3 или 4, после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B субъекта составляет 2, 3, 4 или 5 в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1, 2, 3 или 4 через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CGIS-SI/B субъекта составляет 2, 3, 4, 5 в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1, 2, 3 или 4 через от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации первую оценку по CGIS-SI/B определяют в течение от примерно 1 до примерно 12 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли; и вторую оценку по CGIS-SI/B определяют через от примерно 1 до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации первую оценку по CGIS-SI/B субъекта определяют в течение от примерно 4 до примерно 8 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации вторую оценку по CGIS-SI/B субъекта определяют через от примерно 4 до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации первую оценку по CGIS-SI/B и вторую оценку по CGIS-SI/B определяют в эквивалентное время до и после введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, например 4 ч. Согласно некоторым вариантам реализации первую оценку по CGIS-SI/B и вторую оценку по CGIS-SI/B определяют в разное время до и после введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, например, за 4 ч до и через 12 ч

после введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

PGIS-SI/B представляет собой 5-балльную оцениваемую субъектом шкалу для оценки мнения субъекта об общей тяжести своего заболевания, которая оценивается по шкале типа Лайкерта с одним пунктом в диапазоне от 1 (совсем не склонен к суициду) до 5 (крайне склонен к суициду). Шкалы PGIS-SI/B и PGIC-SI/B можно использовать в различные моменты времени (например, перед интраназальным введением рацемического кетамина, как описано в настоящем документе, или после одной или более доз рацемического кетамина). См., например, Mohebbi et al. *Eur Psychiatry*. 2018; 53:17-22.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B субъекта составляет 3 или больше до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B составляет 3 или больше в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B субъекта составляет 3, 4 или 5 в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B уменьшается на 1-4 (например, на 1-4 единицы) после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B уменьшается на 1-3 (например, на 1-3 единицы) после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B уменьшается на 1-2 (например, на 1-2 единицы) после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B составляет 3 или больше (например, 3, 4 или 5) до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1-6 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B составляет 4 или больше (например, 4 или 5) до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1-4, например, на 1, 2, 3 или 4, после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B составляет от 3 до 5 (например, 3, 4 или 5) до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1-4, например, на 1, 2, 3 или 4, после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B субъекта составляет 2, 3, 4 или 5 в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1, 2, 3 или 4 через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B субъекта составляет 2, 3, 4 или 5 в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1, 2, 3 или 4 через от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B субъекта уменьшается на 3 или 4 единицы через 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B субъекта уменьшается на 3 единицы. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по PGIS-SI/B субъекта уменьшается на 4 единицы.

Согласно некоторым вариантам реализации первую оценку по PGIS-SI/B определяют в течение от примерно 1 до примерно 12 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли; и вторую оценку по PGIS-SI/B определяют через от примерно 1 до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации первую оценку по PGIS-SI/B субъекта определяют в течение от примерно 4 до примерно 8 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации вторую оценку по PGIS-SI/B субъекта определяют через от примерно 4 до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации первую оценку по PGIS-SI/B и вторую оценку по PGIS-SI/B определяют в эквивалентное время до и после введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, например 4 ч. Согласно некоторым вариантам реализации первую

оценку по PGIS-SI/B и вторую оценку по PGIS-SI/B определяют в разное время до и после введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, например за 4 ч до и через 12 ч после введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации CSSRS используется для измерения суицидальных наклонностей и/или суицидальных мыслей у субъекта. С помощью CSSRS можно оценить как суицидальное поведение, так и суицидальные мысли у субъекта. Например, с помощью CSSRS можно оценить смертность суицидальных попыток и другие признаки суицидальных мыслей, такие как частота, продолжительность, управляемость, причины мыслей и сдерживающие факторы, все из которых могут в значительной степени предсказывать совершенный суицид.

См., например, [www.med.upenn.edu/cbti/assets/user-content/documents/Columbia-Suicide%20Severity%20Rating%20Scales%20\(C-SSRS\).pdf](http://www.med.upenn.edu/cbti/assets/user-content/documents/Columbia-Suicide%20Severity%20Rating%20Scales%20(C-SSRS).pdf). Согласно некоторым вариантам реализации CSSRS можно использовать для обеспечения обобщенных данных о суицидальных мыслях и поведении у субъекта.

В CSSRS предлагается несколько вопросов, относящихся к суицидальным мыслям, на которые субъект отвечает "да" или "нет". Такие вопросы относятся к желанию умереть; неопределенным активным суицидальным мыслям; активным суицидальным мыслям с использованием любого способа (без плана) без намерения действовать; активным суицидальным мыслям с некоторым намерением действовать; без конкретного плана; и активным суицидальным мыслям с конкретным планом и намерением. Кроме того, CSSRS включает характеристики, которые оцениваются субъектом, чтобы помочь оценить интенсивность мыслей. Такие характеристики включают вопросы о частоте (например, реже одного раза в неделю, один раз в неделю, 2-5 раз в неделю, ежедневно или почти ежедневно и много раз в день); продолжительности (например, мимолетно, менее часа, 1-4 ч, 4-8 ч, более 8 ч); управляемости (например, легко способен контролировать мысли, может контролировать мысли с небольшими трудностями, может контролировать мысли с некоторыми трудностями, может контролировать мысли с большими трудностями, не может контролировать мысли и не пытается контролировать мысли); сдерживающих факторах (например, сдерживающих факторах, которые определенно удержали от попытки суицида, сдерживающих факторах, которые, вероятно, удержали, неопределенных сдерживающих факторах, которые удержали, сдерживающих факторах, которые, скорее всего, не удержали, и сдерживающих факторах, которые определенно не удержали); и причинах мыслей (например, полностью для привлечения внимания, в основном для привлечения внимания, в равной степени для привлечения внимания и прекращения/остановки боли, в основном для прекращения/остановки боли и полностью для прекращения/остановки боли). CSSRS также может включать вопросы, относящиеся к суицидальному поведению и фактической попытке суицида, например, вопрос о том, была ли предпринята попытка; вопрос о том, было ли что-то сделано, чтобы причинить вред самому себе, и вопрос о том, сделал ли субъект что-нибудь опасное, из-за чего он или она мог(могла) умереть.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CSSRS составляет 3 или больше до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, субъект отвечает "да" на 3, 4, 5, 6 или 7 вопросов до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации субъект отвечает "да" на 4, 5, 6 или 7 вопросов по CSSRS, как описано в настоящем документе, в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации субъект отвечает "да" на 3, 4, 5, 6 или 7 вопросов по CSSRS, описанной в настоящем документе, в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CSSRS уменьшается на 1-7 (например, на 1-7 единиц) после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, субъект отвечает "да" на 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 или меньшее количество вопросов после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CSSRS уменьшается на 1-5 (например, на 1-5 единиц) после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CSSRS уменьшается на 1-3 (например, на 1-3 балла) после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CSSRS составляет 3 или больше (например, 3, 4, 5, 6 или 7) до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1-7 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, субъект отвечает "да" на 3, 4, 5, 6 или 7 вопросов до

интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и отвечает "да" на 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 или меньшее количество вопросов после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CSSRS составляет 6 или больше (например, 6 или 7) до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1-7, например, на 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CSSRS составляет от 3 до 5 (например, 3, 4 или 5) до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и уменьшается на 1-5, например, на 1, 2, 3, 4 или 5, после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации субъект отвечает "да" на 3, 4, 5, 6 или 7 вопросов по CSSRS, как описано в настоящем документе, в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и отвечает "да" на 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 или меньшее количество вопросов в течение от 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, субъект отвечает "да" на 3, 4, 5, 6 или 7 вопросов по CSSRS в течение от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, и отвечает "да" на 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 или меньшее количество вопросов через от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации субъект отвечает "да" на 3, 4, 5, 6 или 7 вопросов по CSSRS, описанной в настоящем документе, в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и отвечает "да" на 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 или меньшее количество вопросов через от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации первую оценку по CSSRS определяют в течение от примерно 1 до примерно 12 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли; и вторую оценку по CSSRS определяют через от примерно 1 до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации первую оценку по CSSRS субъекта определяют в течение от примерно 4 до примерно 8 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации вторую оценку по CSSRS субъекта определяют через от примерно 4 до примерно 8 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации первую оценку по CSSRS и вторую оценку по CSSRS определяют в эквивалентное время до и после введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, например 4 ч. Согласно некоторым вариантам реализации первую оценку по CSSRS и вторую оценку по CSSRS определяют в разное время до и после введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, например, за 4 ч до и через 12 ч после введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Можно использовать две версии CSSRS: основную версию, с помощью которой можно оценить суицидальные мысли и поведение субъекта в течение всей жизни и двенадцати месяцев, и версию "с момента последнего визита", с помощью которой можно оценить суицидальные мысли или поведение, которые субъект мог иметь с момента последнего применения CSSRS у субъекта. Например, субъект должен ответить "да" только на вопрос о совершении попытки суицида в версии "с момента последнего визита", если попытка была предпринята после использования основной версии CSSRS. Согласно некоторым вариантам реализации основную версию CSSRS используют у субъекта до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Например, основную версию CSSRS можно использовать в течение от примерно 1 ч до примерно 6 месяцев до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации основную версию CSSRS используют в течение от примерно 1 до примерно 6 ч, от примерно 1 ч до примерно 1 дня, от примерно 1 ч до примерно 1 недели, от примерно 1 ч до примерно 1 месяца, от примерно 1 ч до примерно 3 месяцев, от примерно 3 месяцев до примерно 6 месяцев, от примерно 1 месяца до примерно 6 месяцев, от примерно 1 недели до примерно 5 месяцев или от примерно 1 дня до примерно 6 месяцев до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам реализации появление суицидальных мыслей после исходной оценки определяется как ответ "да" по меньшей мере на 1 из 5 подкатегорий для оценки суицидальных

мыслей (т. е. желание умереть; неопределенные активные суицидальные мысли; активные суицидальные мысли с использованием любых методов без намерения действовать; активные суицидальные мысли с некоторым намерением действовать; и активные суицидальные мысли с конкретным планом и намерением) при использовании CSSRS после исходной оценки по CSSRS. Согласно некоторым вариантам реализации появление суицидального поведения после исходной оценки определяется как ответ "да" по меньшей мере на 1 из 4 подкатегорий суицидального поведения (т. е. фактическая попытка, прерванная попытка, неудавшаяся попытка и подготовительные действия или поведение) при использовании CSSRS после исходной оценки по CSSRS. Согласно некоторым вариантам реализации обученный оценщик заполняет CSSRS на основе ответов субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации версию CSSRS "с момента последнего визита" используют у субъекта после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации CSSRS используют у субъекта через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения указанному субъекту рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 5 мин до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения субъекту рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации CSSRS используют у субъекта в течение от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения субъекту рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CSSRS составляет от примерно 0 до примерно 2 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Например, субъект отвечает "да" на 0, 1 или 2 вопроса по CSSRS после интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CSSRS субъекта соответствует той, которая описана в настоящем документе, через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации субъект отвечает "да" на 0, 1 или 2 вопроса по CSSRS через от примерно 1 ч до примерно 4 ч, от примерно 2 ч до примерно 12 ч, от примерно 1,5 ч до примерно 5 ч, от примерно 2 ч до примерно 6 ч, от примерно 4 до примерно 8 ч, от примерно 5 ч до примерно 10 ч или от примерно 45 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации CSSRS представляет собой версию CSSRS "с момента последнего визита".

Согласно некоторым вариантам реализации субъект имеет оценку интенсивности мыслей по CSSRS от примерно 0 до примерно 5 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, оценка интенсивности мыслей субъекта может составлять 0, 1, 2, 3, 4 или 5 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации интенсивность мыслей субъекта соответствует той, которая описана в настоящем документе, через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации интенсивность мыслей субъекта соответствует той, которая описана в настоящем документе, через от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации CSSRS "с момента последнего визита" используют после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации снижение оценки по CSSRS составляет от примерно 1 до примерно 7 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, субъект может ответить "да" на 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 или меньшее количество вопросов после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли относительно количества вопросов, на которые субъект ответил "да" по CSSRS до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации субъект отвечает "да" на 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 или меньшее количество вопросов по CSSRS, как описано в настоящем документе, через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации субъект отвечает "да" на 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 или меньшее количество вопросов по CSSRS, как описано в настоящем документе, через от примерно 1 ч до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли (например, по сравнению с ответами до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли). Согласно некоторым вариантам реализации версию CSSRS "с момента последнего визита" используют после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации основную версию CSSRS используют до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации субъект имеет более низкую интенсивность мыслей согласно CSSRS после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, интенсивность мыслей субъекта может быть снижена на от примерно 1 до примерно 25 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с интенсивностью мыслей субъекта до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации интенсивность мыслей субъекта может быть снижена на от примерно 1 до примерно 5, от примерно 1 до примерно 10, от примерно 1 до примерно 15, от примерно 1 до примерно 20, от примерно 20 до примерно 25, от примерно 15 до примерно 25, от примерно 10 до примерно 25 или от примерно 5 до примерно 25 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с интенсивностью мыслей субъекта до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации интенсивность мыслей субъекта, как описано в настоящем документе, снижается через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации интенсивность мыслей субъекта снижается, как описано в настоящем документе, через от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли (например, по сравнению с оценкой до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли). Согласно некоторым вариантам реализации версию CSSRS "с момента последнего визита" используют после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации основную версию CSSRS используют до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CSSRS субъекта, которому вводили интраназальный рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль, ниже на примерно 1-7 единиц, чем у субъекта, которому вводили эквивалентную дозу внутривенного рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, или (S)-кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CSSRS у субъекта, которому вводили интраназальный рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль, улучшается с большей скоростью, чем у субъекта, которому вводили эквивалентную дозу внутривенного рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, или (S)-кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, оценка по CSSRS улучшается со скоростью 0,25 балла/час, 0,5 балла/час, 0,75 балла/час, 1 балл/час, 1,25 балла/час, 1,5 балла/час, 1,75 балла/час, 2 балла/час, 2,25 балла/час, 2,5 балла/час, 2,75 балла/час, 3 балла/час, 3,25 балла/час, 3,5 балла/час, 3,75 балла/час, 4 балла/час или любое промежуточное значение, быстрее, чем у субъекта, которому вводили эквивалентную дозу внутривенного рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, или (S)-кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Балльная шкала Монтгомери-Осберг для оценки депрессии (MADRS) представляет собой диагностический опросник, который можно использовать для измерения тяжести депрессивного эпизода у субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации MADRS можно использовать для измерения суицидальных мыслей. Например, MADRS включает 10 пунктов, направленных на следующее: 1) очевидную подавленность (например, представляющую собой удрученность, уныние и отчаяние, которое представляет собой нечто большее, чем обычное временное подавленное настроение, которое отражается в речи, выражении лица и позе); 2) сообщение о подавленности (например, представляющее

собой сообщения о подавленном настроении, независимо от того, отражается ли оно на внешнем виде или нет, и может включать подавленное настроение, удрученность или чувство безвыходного положения и безнадежности); 3) внутреннее напряжение (например, представляющее собой чувство неопределенного дискомфорта, нервозности, внутреннего смятения, психического напряжения, переходящего либо в панику, либо в страх, либо в страдание); 4) уменьшение сна (например, представляющее собой переживание уменьшенной продолжительности или глубины сна по сравнению с собственным нормальным профилем субъекта, когда он здоров); 5) снижение аппетита (например, представляющее собой чувство потери аппетита по сравнению с нормальным самочувствием); 6) трудности с концентрацией внимания (например, представляющие собой трудности в сборе мыслей, переходящие в инвалидизирующую недостаточность концентрации); 7) утомление (например, представляющее собой трудности с началом работы или медлительность в начале и выполнении повседневных действий); 8) неспособность чувствовать (например, представляющая собой субъективное переживание снижения интереса к окружающему или деятельности, которая обычно доставляет удовольствие, а также снижение способности адекватно эмоционально реагировать на обстоятельства или людей); 9) пессимистические мысли (например, представляющие собой мысли о вине, неполноценности, самобичевании, греховности, раскаянии и гибели); 10) суицидальные мысли (например, представляющее собой ощущение, что жизнь не стоит того, чтобы жить, что желательна естественная смерть, суицидальные мысли и подготовка к суициду). Каждый пункт оценивается от 0 до 6, где 0 означает, что субъект совсем не соответствует описанию в пункте, и 6 означает, что субъект крайне соответствует тому, что описывается пунктом. Например, для очевидной подавленности оценка 0 может указывать на то, что субъект не проявляет никакой подавленности, в то время как оценка 6 может указывать на то, что субъект все время выглядит несчастным, например, субъект крайне удручен. В качестве другого примера, для суицидальных мыслей оценка 0 может указывать на то, что субъект наслаждается жизнью или принимает ее такой, какая она есть; оценка 2 может указывать на то, что субъект устал от жизни и может иметь мимолетные суицидальные мысли; оценка 4 может указывать на то, что субъект чувствует, что ему или ей, вероятно, было бы лучше умереть (например, частые суицидальные мысли, и суицид рассматривается как возможное решение, но без конкретных планов или намерения); и оценка 6 может указывать на то, что у субъекта есть явные планы суицида, когда есть возможность (например, субъект активно готовился к суициду). Таким образом, общая оценка после суммирования каждой оценки по каждому пункту составляет от 0 до 60. Согласно некоторым вариантам реализации общая оценка по MADRS от примерно 0 до примерно 6 для субъекта отражает отсутствие у субъекта симптомов, связанных с депрессией; оценка от примерно 7 до примерно 9 отражает легкую депрессию у субъекта; оценка от примерно 20 до примерно 34 отражает умеренную депрессию у субъекта; и оценка от примерно 34 до примерно 60 отражает тяжелую депрессию у субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации общая оценка по MADRS субъекта составляет от примерно 10 до примерно 60 до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Например, от примерно 10 до примерно 20, от примерно 10 до примерно 30, от примерно 10 до примерно 40, от примерно 10 до примерно 50, от примерно 50 до примерно 60, от примерно 40 до примерно 60, от примерно 30 до примерно 60 или от примерно 20 до примерно 60 до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации общая оценка по MADRS субъекта составляет примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55 или примерно 60 до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации общую оценку по MADRS субъекта измеряют в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации общая оценка по MADRS субъекта соответствует той, которая описана в настоящем документе, в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч, от примерно 5 до примерно 10 ч или от примерно 45 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации общая оценка по MADRS субъекта составляет от примерно 0 до примерно 6 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Например, от примерно 0 до примерно 2, от примерно 0 до примерно 3, от примерно 0 до примерно 4, от примерно 0 до примерно 5, от примерно 5 до примерно 6, от примерно 4 до примерно 6, от примерно 3 до примерно 6, от примерно 2 до примерно 6 или от примерно 1 до примерно 6 после интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации общая оценка по MADRS субъекта составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 после интраназального введения

после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли (например, по сравнению с данной оценкой до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли). Согласно некоторым вариантам реализации общая оценка по MADRS субъекта уменьшается на от примерно 20 единиц до примерно 30 единиц через 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, например, на примерно 20-25 единиц, примерно 22-27 единиц или примерно 25-30 единиц.

Согласно некоторым вариантам реализации пункт 10 MADRS, например, суицидальные мысли, можно использовать для измерения суицидальных мыслей. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по пункту 10 MADRS для субъекта составляет 0 или 1 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по пункту 10 MADRS для субъекта соответствует той, которая описана в настоящем документе, через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по пункту 10 MADRS для субъекта соответствует той, которая описана в настоящем документе, от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч, от примерно 5 до примерно 10 ч или от примерно 45 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по пункту 10 MADRS для субъекта снижается на 1-6 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, оценка по пункту 10 MADRS для субъекта может быть снижена на 1-6 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с данной оценкой до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по пункту 10 MADRS для субъекта снижается на 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 5-6, 4-6, 3-6 или 2-6 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по пункту 10 MADRS для субъекта снижается, как описано в настоящем документе, через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по пункту 10 MADRS для субъекта снижается, как описано в настоящем документе, через от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли (например, по сравнению с данной оценкой до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли).

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по пункту 10 MADRS субъекта снижается на 4, 5 или 6 единиц через 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по пункту 10 MADRS субъекта снижается на 4 балла. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по пункту 10 MADRS субъекта снижается на 5 единиц. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по пункту 10 MADRS субъекта снижается на 6 единиц.

Согласно некоторым вариантам реализации MADRS используют у субъекта до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Например, MADRS можно использовать у субъекта в течение от примерно 1 ч до примерно 6 месяцев до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации MADRS используют у субъекта в течение от примерно 1 ч до примерно 6 ч, от примерно 1 ч до примерно 1 дня, от примерно 1 ч до примерно 1 недели, от примерно 1 ч до примерно 1 месяца, от примерно 1 ч до примерно 3 месяцев, от примерно 3 месяцев до примерно 6 месяцев, от примерно 1 месяца до примерно 6 месяцев, от примерно 1 недели до примерно 5 месяцев или от примерно 1 дня до примерно 6 месяцев до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе.

STS-CMCM представляет собой диагностический опросник, который можно использовать для измерения изменения суицидальных мыслей и поведения у субъекта. STS-CMCM также может обеспечить исчерпывающее описание суицидальных мыслей и поведения. См., например, Sheehan et al., *Innov. Clin. Neurosci.* Vol. 11, No. 9-10, pp. 93-140 (2014). STS-CMCM включает 4 части. Первая часть может включать шкалу из 16 пунктов, в которой оценивается серьезность суицидальных явлений по шкале от 0 до 4 в диапазоне от "совсем не соответствует" (0) до "крайне соответствует" (4). Во второй

части субъекту предлагается оценить ряд дополнительных пунктов, включая 1) ряд пунктов риска или защиты, которые могут быть важнымиотягчающими или облегчающими факторами в суицидальных мыслях и поведении субъекта; 2) ряд 11-пунктных (0-10) дискретных визуально-аналоговых (DISCAN) шкал; и 3) пункты, связанные с общей оценкой тяжести суицидальных импульсов, мыслей и поведения, а также возможностью для субъекта дать свою оценку необходимости лечения. Шкалы DISCAN могут включать самостоятельную оценку субъектом его способности и готовности справиться со своими суицидальными наклонностями, его способности и готовности "оставаться в безопасности", степени преднамеренности его суицидальных наклонностей, степени их импульсивности, степени их влияния на качество жизни и в какой степени это ухудшило работу, социальную или семейную жизнь субъекта. Третья часть включает оценку клиницистом, которая касается его или ее мнения о риске суицида у субъекта и мнения о требуемом уровне контроля суицидальных мыслей и поведения субъекта. Третья часть также может включать общую оценку суицидальных наклонностей, основанную на всей информации, собранной в предыдущих разделах шкалы, с дополнительными входными данными от других и любых дополнительных тестовых вопросов, которые клиницист сочтет необходимыми для завершения оценки. Часть четвертого раздела может быть заполнена клиницистом, если субъект пропускает встречу последующего врачебного наблюдения и недоступен, что позволяет заполнить шкалу.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по STS-СМСМ субъекта снижается по меньшей мере на 2 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, оценка по STS-СМСМ субъекта может быть снижена по меньшей мере на 2, по меньшей мере на 3, по меньшей мере на 4 или по меньшей мере на 5 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с данной оценкой до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по STS-СМСМ субъекта снижается, как описано в настоящем документе, через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по STS-СМСМ субъекта снижается, как описано в настоящем документе, через от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли (например, по сравнению с данной оценкой до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли). Согласно некоторым вариантам реализации STS-СМСМ используют у субъекта до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Например, STS-СМСМ можно использовать у субъекта в течение от примерно 1 ч до примерно 6 месяцев до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации STS-СМСМ используют у субъекта в течение от примерно 1 до примерно 6 ч, от примерно 1 ч до примерно 1 дня, от примерно 1 ч до примерно 1 недели, от примерно 1 ч до примерно 1 месяца, от примерно 1 ч до примерно 3 месяцев, от примерно 3 месяцев до примерно 6 месяцев, от примерно 1 месяца до примерно 6 месяцев, от примерно 1 недели до примерно 5 месяцев или от примерно 1 дня до примерно 6 месяцев до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам реализации, описанным в настоящем документе, когда субъекту вводят один или более дополнительных видов терапии, субъект не испытывает клинически значимого увеличения массы тела по сравнению с введением одного или более дополнительных видов терапии в отсутствие интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Клинически значимое увеличение массы тела относится к увеличению массы тела по меньшей мере на примерно 5% в течение курса лечения, например, примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, примерно 10%, примерно 11%, примерно 12%, примерно 13%, примерно 14%, примерно 15%, примерно 16%, примерно 17%, примерно 18%, примерно 19%, примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100% или любое промежуточное значение.

Согласно некоторым вариантам реализации способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают один или более синергических эффектов, когда рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или более дополнительными видами терапии.

Согласно некоторым вариантам реализации эффективность интраназального рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных видов терапии превышает сумму эффективности каждого отдельного агента при введении по отдельности. Например,

приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации один или более побочных эффектов одного или более дополнительных видов терапии уменьшаются по сравнению с одним или более побочными эффектами, наблюдаемыми после введения эквивалентной дозы (S)-кетамин или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации один или более побочных эффектов как кетамин или его фармацевтически приемлемой соли, так и одного или более дополнительных видов терапии уменьшаются. Согласно некоторым вариантам реализации общее количество побочных эффектов снижается. Согласно некоторым вариантам реализации выраженность одного или более побочных эффектов снижается. Согласно некоторым вариантам реализации как общее количество побочных эффектов, так и выраженность одного или более оставшихся побочных эффектов снижается.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более побочных эффектов кетамин включают когнитивное расстройство, двигательное расстройство, головокружение, тошноту, рвоту, потливость, повышенное артериальное давление, язвенный цистит или интерстициальный цистит. Согласно некоторым вариантам реализации один или более побочных эффектов кетамин состоят из когнитивного расстройства, двигательного расстройства, головокружения, тошноты, рвоты, потливости, повышенного артериального давления, язвенного цистита или интерстициального цистита.

Согласно некоторым вариантам реализации когнитивное расстройство включает одно или более из психотомиметических эффектов, головокружения, дисгевзии, седации, диссоциации, эйфории, изменений слуха, изменений зрения и галлюцинаций. Согласно некоторым вариантам реализации когнитивное расстройство состоит из одного или более из психотомиметических эффектов, головокружения, дисгевзии, седации, диссоциации, эйфории, изменений слуха, изменений зрения и галлюцинаций. Согласно некоторым вариантам реализации когнитивное расстройство включает седацию. Согласно некоторым вариантам реализации когнитивное расстройство представляет собой седацию. Согласно некоторым вариантам реализации двигательное расстройство включает разные виды тремора, проблемы с равновесием или дистонические движения. Согласно некоторым вариантам реализации двигательное расстройство состоит из одного или более из разных видов тремора, проблем с равновесием и дистонических движений.

Для оценки побочных эффектов, связанных с кетамином, можно использовать множество методов. Неограничивающие примеры таких методов включают модифицированную шкалу оценки наблюдателем бодрствования/седации (MOAA/S), визуально-аналоговую шкалу Боудла (VAS), шкалу клинической диагностики диссоциативных состояний (CADSS), профиль эмоциональных состояний (POMS), тест на время принятия решения, тест на кратковременную память Штернберга и оценку субъектом интраназального раздражения (SRAII©) (для интраназального введения кетамин).

Согласно некоторым вариантам реализации MOAA/S можно использовать для измерения седации у субъекта. См., например, Kim et al., Br J Anaesth, Vol. 115, No. 4, pp. 569-577 (2015), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. MOAA/S представляет собой шкалу от 0 до 5, где 0 указывает на то, что пациент не реагирует после болезненного сжатия трапециевидной мышцы; 1 указывает на то, что субъект реагирует только после болезненного сжатия трапециевидной мышцы; 2 указывает на то, что пациент реагирует только после легкого поглаживания или встряхивания; 3 указывает на то, что субъект реагирует только после того, как его имя произносят громко и/или повторяют; 4 указывает на то, что субъект имеет вялую реакцию на имя, произнесенное нормальным тоном; и 5 указывает на то, что субъект с готовностью реагирует на имя, произнесенное нормальным тоном.

Согласно некоторым вариантам реализации MOAA/S субъекта составляет 5 или 6 до интраназального введения рацемического кетамин или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценку по MOAA/S субъекта измеряют в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамин или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч до интраназального введения рацемического кетамин или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по MOAA/S субъекта соответствует той, которая описана в настоящем документе, в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч, от примерно 5 до примерно 10 ч или от примерно 45 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамин или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации MOAA/S субъекта составляет 5 или 6 после интраназального введения рацемического кетамин или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценку по MOAA/S субъекта измеряют через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамин или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического

использовать для измерения психоделических эффектов у субъекта. См., например, Bowdle, et al. *Anesthesiology*, Vol. 88, No. 1, pp. 82-88 (1998), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. VAS Боудла представляет собой опросник, в котором субъекта просят оценить его или ее чувства в настоящий момент. Например, опросник может включать следующие пункты: 1) мое тело или части тела как будто изменили свою форму или положение; 2) мое окружение как будто изменилось по размеру, глубине или форме; 3) изменилось течение времени; 4) у меня было чувство нереальности; 5) было трудно контролировать свои мысли; 6) изменилась интенсивность цветов; 7) изменилась интенсивность звука; 8) я слышал(а) голоса или звуки, которые не были реальными; 9) я думал(а), что события, предметы или другие люди имеют особое значение, касающееся меня; 10) у меня были подозрительные идеи или убеждение, что другие настроены против меня; 11) я почувствовал(а) тревогу; 12) я испытал(а) восторг; и 13) я почувствовал(а) сонливость, которые должен оценить субъект. Каждый пункт оценивается субъектом от 0 до 100, и общая оценка достигает 1300, которая указывает на то, что субъект испытывает значительные побочные эффекты. Оценка 0 отражает, что субъект чувствовал себя совсем не так, как описано в пункте (т. е. очень мало побочных эффектов), в то время как оценка 100 отражает, что субъект чувствовал себя крайне похоже, как описано в пункте. Таким образом, более низкие индивидуальные и общие оценки указывают на меньшее количество психоделических эффектов.

Согласно некоторым вариантам реализации пункты 1, 2, 3, 5, 6 и 7 объединяют для оценки производной переменной "субъективное внешнее восприятие". Согласно некоторым вариантам реализации пункты 4, 8, 9, 10 и 11 объединяют для оценки производной переменной "субъективное внутреннее восприятие". Согласно некоторым вариантам реализации пункты 12 и 13 оценивают как отдельные пункты VAS.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта составляет от примерно 0 до примерно 50 до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта составляет от примерно 25 до примерно 75 до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта составляет от примерно 50 до примерно 100 до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта составляет от примерно 0 до примерно 10, от примерно 0 до примерно 20, от примерно 0 до примерно 30, от примерно 0 до примерно 40, от примерно 0 до примерно 50, от примерно 0 до примерно 60, от примерно 0 до от примерно 70, от примерно 0 до примерно 80, от примерно 0 до примерно 90, от примерно 90 до примерно 100, от примерно 80 до примерно 100, от примерно 70 до примерно 100, от примерно 60 до примерно 100, от примерно 50 до примерно 100, от примерно 40 до примерно 100, от примерно 30 до примерно 100, от примерно 20 до примерно 100 или от примерно 10 до примерно 100 до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта составляет от примерно 5 до примерно 20, от примерно 15 до примерно 40, от примерно 10 до примерно 50 или от примерно 20 до примерно 60 до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценку по VAS Боудла субъекта измеряют в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценку по VAS Боудла субъекта измеряют в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч, от примерно 5 до примерно 10 ч или от примерно 45 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта составляет от примерно 0 до примерно 50 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта составляет от примерно 25 до примерно 75 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта составляет от примерно 50 до примерно 100 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта составляет от примерно 0 до примерно 10, от примерно 0 до примерно 20, от примерно 0 до примерно 30, от примерно 0 до примерно 40, от примерно 0 до примерно 50, от примерно 0 до примерно 60, от примерно 0 до примерно 70, от примерно 0 до примерно 80, от примерно 0 до примерно 90, от примерно 90 до примерно 100, от

ч, от примерно 5 до примерно 10 ч или от примерно 45 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, и оценку по VAS Боудла субъекта измеряют через от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч, от примерно 5 до примерно 10 ч или от примерно 45 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта по существу одинакова до и после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, оценка по VAS Боудла субъекта изменяется (т.е. увеличивается или уменьшается) на примерно 0-10 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с оценкой по VAS Боудла субъекта до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта по существу одинакова в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч, от примерно 6 до 24 ч, от 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, и от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч, от примерно 6 до 24 ч, от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта снижается на от примерно 10 до примерно 1300 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, оценка по VAS Боудла субъекта может быть снижена на от примерно 10 до примерно 1300 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с оценкой, наблюдаемой после введения эквивалентной дозы (S)-кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и/или внутривенного введения эквивалентной дозы рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта снижается на от примерно 10 до примерно 100, от примерно 10 до примерно 200, от примерно 10 до примерно 300, от примерно 10 до примерно 400, от примерно 10 до примерно 500, от примерно 10 до примерно 600, от примерно 10 до примерно 700, от примерно 10 до примерно 800, от примерно 10 до примерно 900, от примерно 10 до примерно 1000, от примерно 10 до примерно 1100, от примерно 10 до примерно 1200, от примерно 10 до примерно 1300, от примерно 10 до примерно 1100 до примерно 1300, от примерно 1000 до примерно 1300, от примерно 900 до примерно 1300, от примерно 800 до примерно 1300, от примерно 700 до примерно 1300, от примерно 600 до примерно 1300, от примерно 500 до примерно 1300, от примерно 400 до примерно 1300, от примерно 300 до примерно 1300, от примерно 200 до примерно 1300 или от примерно 100 до примерно 1300 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по VAS Боудла субъекта снижается, как описано в настоящем документе, через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценку по VAS Боудла субъекта измеряют через от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли (или после введения эквивалентной дозы (S)-кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, или внутривенного введения эквивалентной дозы рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли).

Согласно некоторым вариантам реализации для измерения диссоциативных состояний у субъекта можно использовать шкалу для клинической диагностики диссоциативных состояний (CADSS). См., например, Luckenbaugh, et al. *J. Affect. Disord.*, Vol. 159, pp. 56-61 (2014), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Оценка по CADSS включает, но не ограничивается ими, такие утверждения как: объекты в замедленном движении, объекты кажутся нереальными, ощущение оторванности от происходящего, внетелесный опыт, ощущение себя зрителем или наблюдателем, ощущение оторванности от тела, ощущение изменения тела, люди кажутся неподвижными/мертвыми/механическими, объекты выглядят по-другому, цвета становятся менее насыщенными, объекты видятся как будто через туннель/широкоугольный объектив, все происходит дольше, все происходит быстрее, происходят события, которые нельзя объяснить, потеря понимания

происходящего, звуки меняют интенсивность, особое ощущение ясности, ощущение взгляда через туман и ощущение, что цвета кажутся ярче. Обычно CADSS будет включать 23 утверждения, которые субъект оценивает от 0 до 4, при этом оценка колеблется от 0 (отсутствие диссоциации) до 92 (крайняя диссоциация). Оценка 0 отражает, что субъект совсем не чувствовал себя так, как описано в пункте, в то время как оценка 4 отражает, что субъект согласился с заданным вопросом на максимальном уровне, например, 0 отражает полное несоответствие, 1 отражает слабое согласие, 2 отражает умеренное согласие, 3 отражает полное согласие и 4 отражает максимальный уровень согласия с указанным вопросом. Таким образом, более низкие индивидуальные и общие оценки указывают на меньшую диссоциацию. Согласно некоторым вариантам реализации часть шкалы заполняется субъектом. Согласно некоторым вариантам реализации часть шкалы заполняется обученным наблюдателем субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CADSS субъекта составляет от примерно 0 до примерно 10 до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Например, от примерно 0 до примерно 2, от примерно 0 до примерно 3, от примерно 0 до примерно 4, от примерно 0 до примерно 5, от примерно 0 до примерно 6, от примерно 0 до примерно 7, от примерно 0 до примерно 8, от примерно 0 до примерно 9, от примерно 9 до примерно 10, от примерно 8 до примерно 10, от примерно 7 до примерно 10, от примерно 6 до примерно 10, от примерно 5 до примерно 10, от примерно 4 до примерно 10, от примерно 3 до примерно 10, от примерно 2 до примерно 10 или от примерно 1 до примерно 10 до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CADSS субъекта составляет от примерно 2 до примерно 6, от примерно 3 до примерно 7 или от примерно 4 до примерно 8 до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценку по CADSS субъекта измеряют в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценку по шкале CADSS субъекта измеряют в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч, от примерно 5 до примерно 10 ч или от примерно 45 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CADSS субъекта составляет от примерно 0 до примерно 10 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Например, от примерно 0 до примерно 2, от примерно 0 до примерно 3, от примерно 0 до примерно 4, от примерно 0 до примерно 5, от примерно 0 до примерно 6, от примерно 0 до примерно 7, от примерно 0 до примерно 8, от примерно 0 до примерно 9, от примерно 9 до примерно 10, от примерно 8 до примерно 10, от примерно 7 до примерно 10, от примерно 6 до примерно 10, от примерно 5 до примерно 10, от примерно 4 до примерно 10, от примерно 3 до примерно 10, от примерно 2 до примерно 10 или от примерно 1 до примерно 10 после интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CADSS субъекта составляет от примерно 2 до примерно 6, от примерно 3 до примерно 7 или от примерно 4 до примерно 8 после интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценку по CADSS субъекта измеряют через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценку по шкале CADSS субъекта измеряют в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч, от примерно 5 до примерно 10 ч или от примерно 45 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по CADSS субъекта составляет от примерно 0 до примерно 10 до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, и оценка по CADSS субъекта составляет от примерно 0 до примерно 10 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 0 до примерно 2, от примерно 0 до примерно 3, от примерно 0 до примерно 4, от примерно 0 до примерно 5, от примерно 0 до примерно 6, от примерно 0 до примерно 7, от примерно 0 до примерно 8, от примерно 0 до примерно 9, от примерно 9 до примерно 10, от примерно 8 до примерно 10, от примерно 7 до примерно 10, от примерно 6 до примерно 10, от примерно 5 до примерно 10, от примерно 4 до примерно 10, от примерно 3 до примерно 10, от примерно 2 до примерно 10 или от примерно 1 до примерно 10 до интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе, и от примерно 0 до примерно 2, от примерно 0 до примерно 3, от примерно 0 до

примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценку по CADDIS субъекта измеряют через от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли (или после введения эквивалентной дозы (S)-кетамин или его фармацевтически приемлемой соли, или внутривенного введения эквивалентной дозы рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли).

Согласно некоторым вариантам реализации для измерения временных чувств и настроения у субъекта можно использовать профиль эмоциональных состояний (POMS) (например, POMS, 2 издание). См., например, Lin, et al. JPA Vol. 32, No. 3, pp. 273-277 (2014), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Профиль эмоциональных состояний может включать пункты для отслеживания изменения настроения у субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по профилю эмоциональных состояний субъекта по существу одинакова до и после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по профилю эмоциональных состояний субъекта по существу одинакова в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч, от примерно 6 до 24 ч, от 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч, от примерно 6 до 24 ч, от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации для измерения психомоторной активности у субъекта можно использовать тест на время принятия решения (CRT). См., например, Hindmarch, et al. Br. J. Clin. Pharmacol., Vol. 49, No. 2, pp. 118-125 (2000), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Тест на время принятия решения проводится с использованием компьютера, где субъекту показывается экранный эквивалент цифровой клавиатуры. Когда на экране подсвечивается клавиша, субъект нажимает соответствующую кнопку на отдельной клавиатуре. Для определенной попытки на экране компьютера будут подсвечиваться от четырех до восьми пронумерованных квадратов, которые пространственно соответствуют клавишам на клавиатуре. Последовательность подсветки клавиш может быть произвольной. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность подсветки клавиш соответствует профилю, который представляет собой чередование центральной кнопки и любой кнопки, которая является частью стимулирующего набора кнопок. Согласно некоторым вариантам реализации размер набора стимулов увеличивается с 4 до 6 и затем до 8 во время теста. Количество альтернативных вариантов может увеличиваться по блокам ответов в каждом цикле. Тест CRT может включать три переменные результата: время реакции узнавания (RRT) это время, необходимое субъекту, чтобы заметить свет (например, время между началом стимула и моментом, когда субъект поднимает его(ея) палец от кнопки старта); время моторной реакции (MRT) это время между тем, когда субъект поднимает его(ея) палец от кнопки старта и дотрагивается до кнопки ответа; и общее время реакции (TRT) представляет собой сумму RRT и MRT. Точность ответов также может быть записана.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по тесту CRT субъекта по существу одинакова до и после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по тесту CRT субъекта по существу одинакова в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч, от примерно 6 до 24 ч, от 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч, от примерно 6 до 24 ч, от 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации для измерения краткосрочной памяти у субъекта можно

использовать тест на кратковременную память Штернберга (SSTM). См., например, Sternberg, Science, Vol. 153, Issue. 3736, pp. 652-654 (1966), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. SSTM может включать просьбу к субъекту запомнить серию цифр, которые быстро показывают на экране компьютера. Например, SSTM может включать быстрый показ целевых перечней из 2, 4 и 6 цифр стимула (например, по 1,2 секунды на цифру), а через две секунды после показа каждого перечня цифр показывается ряд из 24 тестовых цифр. Субъект должен как можно быстрее определить, появилось ли каждое тестовое число в целевом перечне, нажимая кнопки в поле ответа, соответствующие "да" или "нет". Тестовые числа, которые появились в целевом перечне, можно назвать "положительными", в то время как тестовые числа, которые не появились в целевом перечне, можно назвать "отрицательными". SSTM может включать три испытания с длиной последовательности цифр 2, 4 и 6. Результативность можно оценить по показателям латентности и точности ответа.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по SSTM субъекта по существу одинакова до и после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по SSTM субъекта по существу одинакова в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч, от примерно 6 до 24 ч, от 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч, от примерно 6 до 24 ч, от 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч или от примерно 5 до примерно 10 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оцениваемая субъектом оценка интраназального раздражения (SRAII) может использоваться для определения интраназального раздражения у субъекта, которому вводили интраназальный кетамин (например, рацемический кетамин или (S)-кетамин) или его фармацевтически приемлемую соль. Например, SRAII можно использовать для оценки субъективных эффектов интраназального введения лекарственного средства, такого как кетамин или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящем документе. SRAII включает пять категорий, по которым субъекта просят дать оценку. Например, категории могут включать: 1) ощущение жжения; 2) желание высморкаться/чихнуть; 3) насморк и/или выделения из носа; 4) давление или боль в области лица; и 5) заложенность носа. Согласно некоторым вариантам реализации каждый пункт оценивается по 6-балльной шкале. Например, 0 означает полное отсутствие затруднений; 1 относится к очень легкому затруднению; 2 относится к легкому/незначительному затруднению; 3 относится к среднему затруднению; 4 относится к тяжелому затруднению; и 5 относится к очень тяжелому затруднению, например, наихудшему из возможных.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по SRAII субъекта составляет от примерно 0 до примерно 5 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Например, от примерно 0 до примерно 1, от примерно 0 до примерно 2, от примерно 0 до примерно 3, от примерно 0 до примерно 4, от примерно 4 до примерно 5, от примерно 3 до примерно 5 или от примерно 2 до примерно 5 после интраназального введения рацемического кетамина, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по SRAII субъекта составляет примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4 или примерно 5 после введения кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации оценку по SRAII субъекта измеряют через от примерно 5 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, от примерно 5 мин до 1 ч, от примерно 5 мин до 6 ч, от примерно 5 мин до 12 ч, от примерно 5 мин до 18 ч, от примерно 18 до 24 ч, от примерно 12 до 24 ч или от примерно 6 до 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценку по шкале SRAII субъекта измеряют в течение от примерно 1 до примерно 4 ч, от примерно 1,5 до примерно 5 ч, от примерно 2 до примерно 6 ч, от примерно 5 до примерно 10 ч или от примерно 45 мин до примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка по SRAII субъекта по существу одинакова до и после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, оценка по SRAII субъекта изменяется (т.е. увеличивается или уменьшается) на от примерно 0 до примерно 5 после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с данной оценкой до интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации оценка по SRAII субъекта по существу одинакова в течение от примерно 5 мин до примерно 24 ч до интраназального

V. Согласно некоторым вариантам реализации субъект проявляет одну или более из следующих характеристик: нежелательные неприятные воспоминания, ночные кошмары, непроизвольно всплывающие в памяти переживания, эмоциональный дистресс после воздействия травмирующих напоминаний или физическая реактивность после воздействия травмирующих напоминаний; и одно или более из связанных с травмой мыслей или чувств и связанных с травмой внешних напоминаний.

Согласно некоторым вариантам реализации субъект проявляет две или более из следующих характеристик: неспособность вспомнить ключевые особенности травмирующего события, чрезмерно негативные мысли и предположения о себе или мире, преувеличенное обвинение себя или других в вызове травмирующего события, негативный аффект, снижение интереса к деятельности, чувство изоляции и трудности с переживанием позитивного аффекта. Согласно некоторым вариантам реализации субъект проявляет одну или более из следующих характеристик: раздражительность или агрессия, рискованное или деструктивное поведение, повышенная бдительность, повышенная реакция испуга, трудности с концентрацией внимания и трудности со сном. Согласно некоторым вариантам реализации характеристики присутствуют в течение более чем примерно 1 месяца, вызывают дистресс и/или функциональное расстройство в социальных или профессиональных ситуациях и не связаны со злоупотреблением лекарственными средствами или психоактивными веществами. Согласно некоторым вариантам реализации характеристики присутствуют в течение по меньшей мере примерно 1 месяца и до примерно 12 месяцев.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту интраназально вводят от примерно 30 мг до примерно 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг или любое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации субъекту интраназально вводят от примерно 30 до примерно 60 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации субъекту интраназально вводят от примерно 45 до примерно 75 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации субъекту интраназально вводят от примерно 60 мг до примерно 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации субъекту интраназально вводят примерно 30 мг, примерно 60 мг, примерно 75 мг или примерно 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает примерно 30 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает примерно 60 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает примерно 75 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации состав обеспечивает примерно 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли на дозу.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных наклонностей у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает интраназальное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, причем при интраназальном введении рацемического кетамина наблюдается одно или более из:

AUC_{0-t} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-t} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина;

AUC_{0-inf} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-inf} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина; и

C_{max} норкетамин, которая по меньшей мере в 2 раза выше, чем C_{max} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных мыслей у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает интраназальное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли; причем при интраназальном введении рацемического кетамина наблюдается одно или более из:

AUC_{0-t} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-t} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина;

AUC_{0-inf} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-inf} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина; и

C_{max} норкетамин, которая по меньшей мере в 2 раза выше, чем C_{max} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает интраназальное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или

настоящем документе, измеряют через от примерно 15 мин до примерно 8 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, согласно некоторым вариантам реализации соотношения, описанные в настоящем документе, измеряют через примерно 15 мин, примерно 20 мин, примерно 25 мин, примерно 30 мин, примерно 35 мин, примерно 40 мин, примерно 45 мин, примерно 50 мин, примерно 55 мин, примерно 60 мин, примерно 75 мин, примерно 90 мин, примерно 105 мин, примерно 2 ч, примерно 2,5 ч, примерно 3 ч, примерно 3,5 ч, примерно 4 ч, примерно 4,5 ч, примерно 5 ч, примерно 5,5 ч, примерно 6 ч, примерно 6,5 ч, примерно 7 ч, примерно 7,5 ч, примерно 8 ч или любое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации относительные соотношения и проценты, описанные в настоящем документе, измеряют в течение периода от примерно 24 ч до примерно 1 месяца. Согласно некоторым вариантам реализации относительные соотношения и проценты, описанные в настоящем документе, измеряют в течение периода от примерно 24 ч до примерно 2 недель. Например, примерно 24 ч, примерно 2 дня, примерно 3 дня, примерно 4 дня, примерно 5 дней, примерно 6 дней, примерно 7 дней, примерно 8 дней, примерно 9 дней, примерно 10 дней, примерно 11 дней, примерно 12 дней, примерно 13 дней, примерно 2 недели или любое другое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально два раза в сутки, один раз в сутки, один раз в два дня, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один раз в пять дней, один раз в шесть дней или один раз в неделю, или их комбинацию в течение периода измерения (например, от примерно 24 ч до примерно 1 месяца).

Согласно некоторым вариантам реализации T_{\max} кетамина составляет от примерно 20 до примерно 120 мин после интраназального введения рацемического кетамина, например примерно 20 мин, примерно 30 мин, примерно 40 мин, примерно 50 мин, примерно 60 мин, примерно 70 мин, примерно 80 мин, примерно 90 мин, примерно 100 мин, примерно 110 мин, примерно 120 мин или любое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации T_{\max} кетамина составляет от примерно 20 мин до примерно 90 мин после интраназального введения рацемического кетамина, например, примерно 20 мин, примерно 30 мин, примерно 40 мин, примерно 50 мин, примерно 60 мин, примерно 70 мин, примерно 80 мин, примерно 90 мин или любое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации T_{\max} кетамина составляет от примерно 30 до примерно 90 мин после интраназального введения рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации T_{\max} норкетамин составляет от примерно 45 до примерно 360 мин после интраназального введения рацемического кетамина, например примерно 45 мин, примерно 60 мин, примерно 75 мин, примерно 90 мин, примерно 105 мин, примерно 120 мин, примерно 135 мин, примерно 150 мин, примерно 165 мин, примерно 180 мин, примерно 195 мин, примерно 210 мин, примерно 225 мин, примерно 240 мин, примерно 255 мин, примерно 270 мин, примерно 285 мин, примерно 300 мин, примерно 315 мин, примерно 315 мин, примерно 330 мин, примерно 345 мин, примерно 360 мин или любое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации T_{\max} норкетамин составляет от примерно 100 до примерно 250 мин после интраназального введения рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации T_{\max} 6-гидроксинокетамина составляет от примерно 45 мин до примерно 8 ч после интраназального введения рацемического кетамина, например, примерно 45 мин, примерно 1 ч, примерно 2 ч, примерно 3 ч, примерно 4 ч, примерно 5 ч, примерно 6 ч, примерно 7 ч, примерно 8 ч, примерно 9 ч, примерно 10 ч или любое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации T_{\max} 6-гидроксинокетамина составляет от примерно 2 до примерно 4 ч после интраназального введения рацемического кетамина, например, примерно 2 ч, примерно 2,5 ч, примерно 3 ч, примерно 3,5 ч, примерно 4 ч или любое другое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации T_{\max} 6-гидроксинокетамина составляет от примерно 3 до примерно 4 ч после интраназального введения рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации C_{\max} кетамина составляет от примерно 15 нг/мл до примерно 225 нг/мл или любое промежуточное значение после интраназального введения рацемического кетамина. Согласно некоторым вариантам реализации C_{\max} кетамина после интраназального введения рацемического кетамина составляет от примерно 25 до примерно 225 нг/мл, например, примерно 25 нг/мл, примерно 35 нг/мл, примерно 45 нг/мл, примерно 55 нг/мл, примерно 65 нг/мл, примерно 75 нг/мл, примерно 85 нг/мл, примерно 95 нг/мл, примерно 105 нг/мл, примерно 115 нг/мл, примерно 125 нг/мл, примерно 135 нг/мл, примерно 145 нг/мл, примерно 155 нг/мл, примерно 165 нг/мл, примерно 175 нг/мл, примерно 185 нг/мл, примерно 195 нг/мл, примерно 205 нг/мл, примерно 215 нг/мл, примерно 225 нг/мл или любое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации C_{\max} кетамина составляет от примерно 70 нг/мл до примерно 205 нг/мл после интраназального введения рацемического кетамина, например, примерно 85 нг/мл, примерно 95 нг/мл, примерно 105 нг/мл, примерно 115 нг/мл, примерно 125 нг/мл, примерно 135 нг/мл, примерно 145 нг/мл, примерно 155 нг/мл, примерно 165 нг/мл, примерно 175 нг/мл, примерно 185 нг/мл, примерно 195 нг/мл, примерно 205 нг/мл или любое промежуточное значение. Согласно некоторым вариантам реализации C_{\max} кетамина составляет от примерно 75 до примерно 175 нг/мл после интраназального введения рацемического кетамина,

фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта не наблюдается клинически значимой седации через примерно 4 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта не наблюдается клинически значимой седации через примерно 1 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий интраназальное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли; причем у указанного субъекта не наблюдается клинически значимой диссоциации в течение примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта не наблюдается клинически значимой диссоциации через примерно 4 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта не наблюдается клинически значимой диссоциации через примерно 1 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта не наблюдается клинически значимой седации и клинически значимой диссоциации в течение примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта не наблюдается клинически значимой седации и клинически значимой диссоциации через примерно 4 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта не наблюдается клинически значимой седации и клинически значимой диссоциации через примерно 1 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных наклонностей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(a) определение наличия у субъекта одного или более из следующего:

(i) общая оценка по MADRS по меньшей мере 20 единиц;

(ii) оценка по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц;

(iii) оценка по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц;

(iv) оценка по S-STS CMCM по меньшей мере 15 единиц;

(v) оценка по S-STS CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц;

(vi) оценка по C-SSRS по меньшей мере 2 и

(b) интраназальное введение субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли;

причем при интраназальном введении рацемического кетамина наблюдается одно или более из:

AUC_{0-t} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-t} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина;

AUC_{0-inf} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-inf} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина; и

C_{max} норкетамин, которая по меньшей мере в 2 раза выше, чем C_{max} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных мыслей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(a) определение наличия у субъекта одного или более из следующего:

(i) общая оценка по MADRS по меньшей мере 20 единиц;

(ii) оценка по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц;

(iii) оценка по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц;

(iv) оценка по S-STS CMCM по меньшей мере 15 единиц;

(v) оценка по S-STS CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц;

(vi) оценка по C-SSRS по меньшей мере 2; и

(b) интраназальное введение субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли;

причем при интраназальном введении рацемического кетамина наблюдается одно или более из:

AUC_{0-t} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-t} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина;

AUC_{0-inf} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-inf} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина; и

C_{max} норкетамин, которая по меньшей мере в 2 раза выше, чем C_{max} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения большого депрессивного

расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(a) определение наличия у субъекта одного или более из следующего:

(i) общая оценка по MADRS по меньшей мере 20 единиц;

(ii) оценка по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц;

(iii) оценка по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц;

(iv) оценка по S-STS CMCM по меньшей мере 15 единиц;

(v) оценка по S-STS CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц;

(vi) оценка по C-SSRS по меньшей мере 2; и

(b) интраназальное введение субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли;

причем при интраназальном введении рацемического кетамина наблюдается одно или более из AUC_{0-t} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-t} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина;

AUC_{0-inf} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-inf} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина; и

C_{max} норкетамин, которая по меньшей мере в 2 раза выше, чем C_{max} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных наклонностей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(a) определение наличия у субъекта одного или более из следующего:

(i) общая оценка по MADRS по меньшей мере 20 единиц;

(ii) оценка по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц;

(iii) оценка по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц;

(iv) оценка по S-STS CMCM по меньшей мере 15 единиц;

(v) оценка по S-STS CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц;

(vi) оценка по C-SSRS по меньшей мере 2; и

(b) интраназальное введение субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли;

причем при интраназальном введении рацемического кетамина наблюдается одно или более из:

AUC_{0-t} гидроксиноркетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-t} гидроксиноркетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина;

AUC_{0-inf} гидроксиноркетамин, которая по меньшей мере в 1,2 раза выше, чем AUC_{0-inf} гидроксиноркетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина; и

C_{max} гидроксиноркетамин, которая по меньшей мере в 2 раза выше, чем C_{max} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных мыслей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(a) определение наличия у субъекта одного или более из следующего:

(i) общая оценка по MADRS по меньшей мере 20 единиц;

(ii) оценка по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц;

(iii) оценка по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц;

(iv) оценка по S-STS CMCM по меньшей мере 15 единиц;

(v) оценка по S-STS CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц;

(vi) оценка по C-SSRS по меньшей мере 2; и

(b) интраназальное введение субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли;

причем при интраназальном введении рацемического кетамина наблюдается одно или более из:

AUC_{0-t} гидроксиноркетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-t} гидроксиноркетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина;

AUC_{0-inf} гидроксиноркетамин, которая по меньшей мере в 1,2 раза выше, чем AUC_{0-inf} гидроксиноркетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина; и

C_{max} гидроксиноркетамин, которая по меньшей мере в 2 раза выше, чем C_{max} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(а) определение наличия у субъекта одного или более из следующего:

(i) общая оценка по MADRS по меньшей мере 20 единиц;

(ii) оценка по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц;

(iii) оценка по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц;

(iv) оценка по S-STS CMCM по меньшей мере 15 единиц;

(v) оценка по S-STS CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц;

(vi) оценка по C-SSRS по меньшей мере 2; и

(b) интраназальное введение субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли;

причем при интраназальном введении рацемического кетамина наблюдается одно или более из:

AUC_{0-t} гидроксиноркетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-t} гидроксиноркетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина;

AUC_{0-inf} гидроксиноркетамин, которая по меньшей мере в 1,2 раза выше, чем AUC_{0-inf} гидроксиноркетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина; и

C_{max} гидроксиноркетамин, которая по меньшей мере в 2 раза выше, чем C_{max} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных наклонностей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(а) определение наличия у субъекта одного или более из следующего:

(i) общая оценка по MADRS по меньшей мере 20 единиц;

(ii) оценка по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц;

(iii) оценка по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц;

(iv) оценка по S-STS CMCM по меньшей мере 15 единиц;

(v) оценка по S-STS CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц;

(vi) оценка по C-SSRS по меньшей мере 2; и

(b) интраназальное введение субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли;

причем при интраназальном введении рацемического кетамина наблюдается одно или более из:

AUC_{0-t} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-t} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина;

AUC_{0-inf} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-inf} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина; и

C_{max} норкетамин, которая по меньшей мере в 2 раза выше, чем C_{max} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных мыслей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(а) определение наличия у субъекта одного или более из следующего:

(i) общая оценка по MADRS по меньшей мере 20 единиц;

(ii) оценка по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц;

(iii) оценка по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц;

(iv) оценка по S-STS CMCM по меньшей мере 15 единиц;

(v) оценка по S-STS CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц;

(vi) оценка по C-SSRS по меньшей мере 2; и

(b) интраназальное введение субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли;

причем при интраназальном введении рацемического кетамина наблюдается одно или более из:

AUC_{0-t} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-t} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина;

AUC_{0-inf} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-inf} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина; и

C_{max} норкетамин, которая по меньшей мере в 2 раза выше, чем C_{max} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(а) определение наличия у субъекта одного или более из следующего:

(i) общая оценка по MADRS по меньшей мере 20 единиц;

(ii) оценка по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц;

- (iii) оценка по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц;
 - (iv) оценка по S-STC CMCM по меньшей мере 15 единиц;
 - (v) оценка по S-STC CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц;
 - (vi) оценка по C-SSRS по меньшей мере 2; и
- (b) интраназальное введение субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли;
- причем при интраназальном введении рацемического кетамина наблюдается одно или более из:
- AUC_{0-t} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-t} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина;
 - AUC_{0-inf} норкетамин, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше, чем AUC_{0-inf} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина; и
 - C_{max} норкетамин, которая по меньшей мере в 2 раза выше, чем C_{max} норкетамин, наблюдаемая при внутривенном введении эквивалентной дозы рацемического кетамина.
- Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных наклонностей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:
- (a) определение наличия у субъекта одного или более из следующего:
 - (i) общая оценка по MADRS по меньшей мере 20 единиц;
 - (ii) оценка по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц;
 - (iii) оценка по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц;
 - (iv) оценка по S-STC CMCM по меньшей мере 15 единиц;
 - (v) оценка по S-STC CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц;
 - (vi) оценка по C-SSRS по меньшей мере 2; и
 - (b) интраназальное введение субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли;
- причем у указанного субъекта не наблюдается клинически значимой седации в течение примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта не наблюдается клинически значимой седации через примерно 4 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта не наблюдается клинически значимой седации через примерно 1 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.
- Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных наклонностей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:
- (a) определение наличия у субъекта одного или более из следующего:
 - (i) общая оценка по MADRS по меньшей мере 20 единиц;
 - (ii) оценка по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц;
 - (iii) оценка по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц;
 - (iv) оценка по S-STC CMCM по меньшей мере 15 единиц;
 - (v) оценка по S-STC CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц;
 - (vi) оценка по C-SSRS по меньшей мере 2; и
 - (b) интраназальное введение субъекту терапевтически эффективного количества рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли;
- причем у указанного субъекта не наблюдается клинически значимой диссоциации в течение примерно 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта не наблюдается клинически значимой диссоциации через примерно 4 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации у субъекта не наблюдается клинически значимой диссоциации через примерно 1 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.
- Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения суицидальных наклонностей у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:
- (a) определение наличия у субъекта одного или более из следующего:
 - (i) общая оценка по MADRS по меньшей мере 20 единиц;
 - (ii) оценка по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц;
 - (iii) оценка по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц;
 - (iv) оценка по S-STC CMCM по меньшей мере 15 единиц;
 - (v) оценка по S-STC CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц;
 - (vi) оценка по C-SSRS по меньшей мере 2; и

значимой седации и клинически значимой диссоциации через примерно 1 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации одна или более из общей оценки по MADRS, оценок по пункту 10 MADRS, CGIS-SI/B, S-ST5 CMCM, риска суицида в течение следующих 7 дней по S-ST5 CMCM и C-SSRS снижается по меньшей мере на 50% через 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации одна или более из общей оценки по MADRS, оценок по пункту 10 MADRS, CGIS-SI/B, S-ST5 CMCM, риска суицида в течение следующих 7 дней по S-ST5 CMCM и C-SSRS снижается по меньшей мере на 50% через 48 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации одна или более из общей оценки по MADRS, оценок по пункту 10 MADRS, CGIS-SI/B, S-ST5 CMCM, риска суицида в течение следующих 7 дней по S-ST5 CMCM и C-SSRS снижается по меньшей мере на 50% через 96 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации одна или более из общей оценки по MADRS, оценок по пункту 10 MADRS, CGIS-SI/B, S-ST5 CMCM, риска суицида в течение следующих 7 дней по S-ST5 CMCM и C-SSRS ниже стандарта для ремиссии через 24 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации одна или более из общей оценки по MADRS, оценок по пункту 10 MADRS, CGIS-SI/B, S-ST5 CMCM, риска суицида в течение следующих 7 дней по S-ST5 CMCM и C-SSRS ниже стандарта для ремиссии через 48 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации одна или более из общей оценки по MADRS, оценок по пункту 10 MADRS, CGIS-SI/B, S-ST5 CMCM, риска суицида в течение следующих 7 дней по S-ST5 CMCM и C-SSRS ниже стандарта для ремиссии через 96 ч после интраназального введения рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации субъект имеет общую оценку по MADRS по меньшей мере 20 единиц. Согласно некоторым вариантам реализации субъект имеет оценку по пункту 10 MADRS 4, 5 или 6 единиц. Согласно некоторым вариантам реализации субъект имеет оценку по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц. Согласно некоторым вариантам реализации субъект имеет оценку по S-ST5 CMCM по меньшей мере 15 единиц. Согласно некоторым вариантам реализации субъект имеет оценку по S-ST5 CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" по меньшей мере 5 единиц. Согласно некоторым вариантам реализации субъект имеет оценку по C-SSRS по меньшей мере 2. Согласно некоторым вариантам реализации субъект имеет общую оценку по MADRS по меньшей мере 20 единиц и оценку по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц. Согласно некоторым вариантам реализации субъект имеет общую оценку по MADRS по меньшей мере 20 единиц и оценку по S-ST5 CMCM по меньшей мере 15 единиц. Согласно некоторым вариантам реализации субъект имеет общую оценку по MADRS по меньшей мере 20 единиц; оценку по CGIS-SI/B 4 или 5 единиц и оценку по S-ST5 CMCM по меньшей мере 15 единиц.

Согласно некоторым вариантам реализации рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально от примерно одного раза в сутки до примерно одного раза в месяц, например, один раз в сутки, один раз в два дня, два раза в неделю или один раз в неделю. Согласно некоторым вариантам реализации рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально от примерно одного раза в сутки до примерно одного раза в две недели. Согласно некоторым вариантам реализации рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально от примерно одного раза в сутки до примерно одного раза в неделю. Согласно некоторым вариантам реализации рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально от примерно одного раза в неделю до примерно двух раз в неделю. Согласно некоторым вариантам реализации рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально два раза в неделю. Согласно некоторым вариантам реализации рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально один раз в сутки, один раз в два дня, три раза в неделю, два раза в неделю или один раз в неделю. Согласно некоторым вариантам реализации рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально каждые четыре дня (например, в день 1, день 4, день 8, день 12, день 16 и т.д.).

Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, обеспечивают сравнение между интраназальным введением рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, внутривенным введением рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и/или введением (например, внутривенным или интраназальным введением) (S)-кетамин или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации интраназальный (S)-кетамин представляет собой справато® (Spravato®). Согласно некоторым вариантам реализации интраназальный (S)-кетамин представляет собой раствор, состоящий по существу из 32,3 мг гидрохлорида (S)-кетамин (эквивалентно 28 мг (S)-кетамин), моногидрата лимонной кислоты, динатриевой соли эдетата, гидроксида натрия и

воды. Согласно некоторым вариантам реализации интраназальный (S)-кетамин представляет собой прозрачный бесцветный водный раствор с pH 4,5. См. вкладыш в упаковку Spravato® ((S)-кетамин) от 11 февраля 2020 г.; www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211243s003lbl.pdf, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Согласно некоторым вариантам реализации упоминается время "до" введения интраназального рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли. Время до введения может представлять собой конкретное время или временной диапазон, как указано (например, примерно 30 мин, примерно 1 ч, от примерно 1 дня до примерно 1 недели, 6 месяцев и т.д.), или это может быть любое время до введения, если не указано конкретное время или диапазон.

Комбинированная терапия

Способы согласно настоящему изобретению также предусматривают способы лечения, включающие введение кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в любом из вариантов реализации настоящего изобретения, в комбинации с одним или более дополнительными видами терапии (такими как антидепрессант). Соответственно, кетамин или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в любом месте настоящего документа, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными видами терапии. При введении в комбинации с одним или более дополнительными видами терапии субъекту можно вводить отдельные лекарственные формы. При введении в виде отдельной лекарственной формы один или более дополнительных видов терапии можно вводить одновременно с интраназальной лекарственной формой кетамина согласно настоящему изобретению или последовательно с лекарственной формой кетамина согласно настоящему изобретению в любом порядке. Согласно некоторым вариантам реализации интраназальную лекарственную форму кетамина и один или более дополнительных видов терапии вводят последовательно в одни и те же или в разные дни. Например, рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально два раза в неделю, и один или более дополнительных видов терапии вводят один раз в сутки.

Согласно некоторым вариантам реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение одного или более дополнительных видов терапии, состоящих из типичных нейролептиков, атипичных нейролептиков, антидепрессантов, электрошоковой терапии, транскраниальной магнитной стимуляции, бензодиазепинов, стабилизаторов настроения и прамипексола.

Согласно некоторым вариантам реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают обеспечение когнитивно-поведенческой терапии субъекту.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой стандарт лечения большого депрессивного расстройства. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой стандарт лечения суицидальных наклонностей. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой стандарт лечения суицидальных мыслей. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой стандарт лечения устойчивой к лечению депрессии. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой стандарт лечения посттравматического стрессового расстройства.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой прамипексол.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой типичный нейролептик. Репрезентативные типичные нейролептики включают, но не ограничиваются перечисленными, хлорпромазин, хлорпротиксен, левомепромазин, мезоридазин, перициазин, промазин, локсапин, молиндон, перфеназин, тиотиксен, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, пимозид, прохлорперазин, тиопроперазин, трифлуоперазин и зуклопентиксол.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой атипичный нейролептик. Репрезентативные атипичные нейролептики включают, но не ограничиваются перечисленными, арипипразол, рисперидон, оланзапин, кветиапин, азеналин, палиперидон, зипразидон или луразидон.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой антидепрессант. Согласно некоторым вариантам реализации антидепрессант представляет собой атипичный антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, ингибитор моноаминоксидазы или селективный ингибитор обратного захвата норадреналина.

Согласно некоторым вариантам реализации антидепрессант представляет собой атипичный антидепрессант. Репрезентативные атипичные антидепрессанты включают, но не ограничиваются перечисленными, миртазапин, миансерин, бупропион, тразодон, нефазодон, тианептин, опипрамол, агомелатин, вилазодон и вортиоксетин.

Согласно некоторым вариантам реализации антидепрессант представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Репрезентативные селективные ингибиторы обратного захвата

серотонина включают, но не ограничиваются перечисленными, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин.

Согласно некоторым вариантам реализации антидепрессант представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Репрезентативные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина включают, но не ограничиваются перечисленными, атомоксетин, десвенлафаксин, дулоксетин, левомилнаципран, милнаципран, сибутрамин, трамадол и венлафаксин.

Согласно некоторым вариантам реализации антидепрессант представляет собой ингибитор моноаминоксидазы. Репрезентативные ингибиторы моноаминоксидазы включают, но не ограничиваются перечисленными, моклобемид, разагилин, селегилин или сафинамид.

Согласно некоторым вариантам реализации антидепрессант представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норадреналина. Репрезентативные селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина включают, но не ограничиваются им, ребоксетин.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой бензодиазепин. Репрезентативные бензодиазепины включают, но не ограничиваются перечисленными, алпразолам, бромазепам, хлордiazепоксид, клоназепам, клоразепат, диазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам или триазолам.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой стабилизатор настроения. Репрезентативные стабилизаторы настроения включают, но не ограничиваются перечисленными, литий, вальпроевую кислоту, ламотриджин или карбамазепин. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой электрошоковую терапию или транскраниальную магнитную стимуляцию.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой сертралин. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой венлафаксин.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой одну дополнительную терапию. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой два, три или четыре дополнительных вида терапии.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили один или более дополнительных видов терапии, состоящих из типичных нейролептиков, атипичных нейролептиков, антидепрессантов, электрошоковой терапии, транскраниальной магнитной стимуляции, бензодиазепинов, стабилизаторов настроения и прамипексола; причем указанный субъект не отвечал на предыдущий один или более видов терапии.

Согласно некоторым вариантам реализации субъект ранее получал стандартное лечение большого депрессивного расстройства и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию. Согласно некоторым вариантам реализации субъект ранее получал стандартное лечение суицидальных наклонностей, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию. Согласно некоторым вариантам реализации субъект ранее получал стандартное лечение суицидальных мыслей, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию. Согласно некоторым вариантам реализации субъект ранее получал стандартное лечение устойчивой к лечению депрессии и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию. Согласно некоторым вариантам реализации субъект ранее получал стандартное лечение посттравматического стрессового расстройства, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили один или более дополнительных видов терапии, состоящих из типичных нейролептиков, атипичных нейролептиков, антидепрессантов, электрошоковой терапии, транскраниальной магнитной стимуляции, бензодиазепинов, стабилизаторов настроения и прамипексола, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили прамипексол и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили один или более типичных нейролептиков, таких как хлорпромазин, хлорпротиксен, левомепромазин, мезоридазин, перициазин, промазин, локсапин, молиндон, перфеназин, тиотиксен, дроперидол, флулентиксол, флуфеназин, галоперидол, пимозид, прохлорперазин, тиопроперазин, трифлуоперазин и зуклопентиксол, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили один или более атипичных нейролептиков, таких как арипипразол, рисперидон, оланзапин, кветиапин, азенапин, палиперидон, zipразидон или луразидон, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили один или более антидепрессантов и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию. Согласно некоторым вариантам реализации антидепрессант представляет собой атипичный антидепрессант,

селективный ингибитор обратного захвата серотонина, селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, ингибитор моноаминоксидазы или селективный ингибитор обратного захвата норадреналина, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили один или более атипичных антидепрессантов, таких как миртазапин, миансерин, бупропион, тразодон, нефазодон, тианептин, опипрамол, агомелатин, вилазодон и вортиоксетин, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили один или более селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, таких как циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили один или более селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, таких как атомоксетин, десвенлафаксин, дулоксетин, левомилнаципран, милнаципран, сибутрамин, трамадол и венлафаксин, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили один или более ингибиторов моноаминоксидазы, таких как моклобемид, разагилин, селегилин или сафинамид, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили один или более селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина, таких как ребоксетин, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили один или более бензодиазепинов, таких как алпразолам, бромазепам, хлордиазепоксид, клоназепам, клоразепат, диазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам или триазолам, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили один или более стабилизаторов настроения, таких как литий, вальпроевая кислота, ламотриджин или карбамазепин, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии представляют собой электрошоковую терапию или транскраниальную магнитную стимуляцию, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили сертралин и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию. Согласно некоторым вариантам реализации субъекту ранее вводили венлафаксин, и при этом указанный субъект не отвечал на предыдущую терапию.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии, ранее введенных субъекту, представляют собой одну дополнительную терапию. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии, ранее введенных субъекту, представляют собой два дополнительных вида терапии. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии, ранее введенных субъекту, представляют собой три дополнительных вида терапии. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии, ранее введенных субъекту, представляют собой четыре дополнительных вида терапии. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных видов терапии, ранее введенных субъекту, представляют собой пять, шесть, семь, восемь, девять или десять дополнительных видов терапии.

Согласно некоторым вариантам реализации рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль кратковременно вводят интраназальным путем. Например, субъекту с суицидальными наклонностями можно вводить рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль от одной до четырех недель или до тех пор, пока суицидальные наклонности не разрешатся. Согласно некоторым вариантам реализации рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль длительно вводят интраназальным путем. Например, субъекту, страдающему большим депрессивным расстройством, можно вводить рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль в течение от нескольких месяцев до нескольких лет или до разрешения депрессии.

Согласно некоторым вариантам реализации, описанным в настоящем документе, (S)-кетамин вводят внутривенно. Согласно некоторым вариантам реализации, описанным в настоящем документе, (S)-кетамин вводят интраназально.

Согласно некоторым вариантам реализации предложена композиция для интраназального введения, содержащая терапевтически эффективное количество рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено применение рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли в приготовлении лекарственного средства для интраназального введения для лечения суицидальных наклонностей у субъекта, нуждающегося в этом.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено применение рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли в приготовлении лекарственного средства для интраназального введения для лечения суицидальных мыслей у субъекта, нуждающегося в этом.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено применение рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли в приготовлении лекарственного средства для интраназального введения для лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено применение рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли в приготовлении лекарственного средства для интраназального введения для уменьшения одного или более побочных эффектов кетамина у субъекта, нуждающегося в этом.

Интраназальная доставка

Согласно некоторым вариантам реализации рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально. Введение можно осуществлять с помощью подходящего устройства для интраназальной доставки.

Согласно некоторым вариантам реализации устройство (например, интраназальное устройство) может вводить одну или более доз рацемического кетамина в носовую полость субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации устройство предназначено для ноздри субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации устройство предназначено для отмеривания конкретного количества или конкретной дозы рацемического кетамина. Согласно некоторым вариантам реализации устройство предназначено для приведения в действие дыханием субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации устройство предназначено для доставки более чем одной дозы в носовую полость субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации устройство может впрыскивать рацемический кетамин в носовую полость субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации устройство содержит наконечник для подачи аэрозоля через насадку для носа. Наконечник содержит головку, которая расположена, согласно некоторым вариантам реализации, коаксиально внутри насадки для носа, и подающую трубку, которая сообщается с головкой посредством текучей среды. Согласно некоторым вариантам реализации наконечник может быть выполнен с возможностью подачи струи вещества через насадку для носа. Согласно некоторым вариантам реализации устройство дополнительно содержит блок подачи вещества для доставки отмеренной дозы рацемического кетамина в наконечник. Согласно некоторым вариантам реализации блок подачи вещества содержит механический нагнетательный насос, который сообщается посредством текучей среды с наконечником и который выполнен при приведении его в действие для доставки отмеренной дозы рацемического кетамина к наконечнику, при этом наконечник создает аэрозоль. Нагнетательный насос может перемещаться относительно наконечника из первого неактивированного положения во второе активированное положение для доставки отмеренной дозы рацемического кетамина в наконечник и, следовательно, для создания аэрозоля.

Согласно некоторым вариантам реализации механический нагнетательный насос содержит нагнетательный насос для жидкости для доставки отмеренного объема жидкости, содержащей рацемический кетамин, например, в виде суспензии или раствора, к наконечнику при приведении его в действие.

Согласно некоторым вариантам реализации блок подачи вещества дополнительно содержит смещающий элемент, в этом варианте реализации упругий элемент, в частности, нажимную пружину, для смещения нагнетательного насоса в направлении срабатывания, когда он находится в неактивированном положении, и загрузочный механизм, и в некоторых вариантах реализации, содержащий первый и второй рычаги, для загрузки смещающего элемента, например, для смещения нагнетательного насоса, когда он находится в неактивированном положении, с усилием срабатывания. Согласно некоторым вариантам реализации загрузочный механизм может перемещаться между первым положением покоя, в котором смещающий элемент не нагружается при этом, и вторым рабочим положением, в котором смещающий элемент, когда он удерживается нагнетательным насосом, загружает нагнетательный насос с усилием срабатывания.

Согласно некоторым вариантам реализации устройство дополнительно содержит пусковой механизм, который выполнен с возможностью приведения в действие для приведения в действие блока подачи вещества. Согласно некоторым вариантам реализации пусковой механизм выполнен с возможностью приведения в действие для приведения в действие блока подачи вещества при создании заданного давления в камере в корпусе. Согласно некоторым вариантам реализации пусковой механизм может быть выполнен с возможностью приведения в действие для приведения в действие блока подачи вещества при создании заданной скорости потока через мундштук.

Согласно некоторым вариантам реализации пусковой механизм содержит первый и второй стопорные элементы, а также первый и второй смещающие элементы, которые содержат упругие элементы, такие как нажимные пружины, которые смещают соответствующий элемент из первого и второго стопорных элементов внутрь до упорного положения, при котором первый и второй стопорные элементы предотвращают перемещение нагнетательного насоса из неактивированного положения в

активированное положение.

Согласно некоторым вариантам реализации пусковой механизм дополнительно содержит первый и второй рычаги, которые могут поворачиваться вокруг соответствующих шарниров и соединены одним своим концом с соответствующим элементом из первого и второго стопорных элементов так, что поворот рычагов в положение высвобождения вызывает перемещение соответствующего элемента из стопорных элементов, к которым присоединены рычаги, наружу против смещения первого и второго смещающих элементов в положение высвобождения, в котором стопорные элементы расположены снаружи от головки нагнетательного насоса так, что нагнетательный насос, при смещении смещающим элементом, приводится в активированное положение. При переводе в активированное положение отмеренная доза рацемического кетамина подается из нагнетательного насоса к наконечнику, при этом наконечник создает аэрозоль.

Согласно некоторым вариантам реализации пусковой механизм дополнительно содержит диафрагму в качестве упругого элемента, которая является частью стенки камеры в корпусе. Диафрагма выполнена так, что при создании заданного давления срабатывания внутри камеры в корпусе она отклоняется так, чтобы зацепить другие дистальные концы рычагов и вызвать их поворот в положение высвобождения. Это давление срабатывания не может быть достигнуто до тех пор, пока насадка для носа не будет вставлена в ноздрю субъекта в достаточной степени для эффективной работы устройства, в этом положении предотвращается выход выдыхаемого воздуха на выдохе субъекта непосредственно в атмосферу. Пока насадка для носа в недостаточной степени вставлена в ноздрю субъекта, чтобы обеспечить эффективную работу устройства, выдыхаемый воздух на выдохе субъекта выходит в атмосферу, что предотвращает создание давления срабатывания внутри камеры в корпусе.

При такой конфигурации устройство, предварительно подготовленное и приводящееся в действие выдохом через рот субъекта, не требует приложения усилия срабатывания субъектом в момент срабатывания и обеспечивает закрытие ротоглоточной небной занавески субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации устройство содержит механический нагнетательный насос для жидкости, приводимый в действие ручным сжатием камеры, содержащей некоторый объем жидкости, для вытеснения потока отмеренного объема жидкости.

Согласно некоторым вариантам реализации устройство дополнительно содержит один или более фильтров, расходомер, регулятор потока и распылитель.

Согласно некоторым вариантам реализации наконечник может быть выполнен для доставки аэрозольного спрея с асимметричным профилем впрыскивания, причем указанный аэрозольный спрей имеет значительно больший угол впрыскивания в вертикальной сагиттальной плоскости, чем в горизонтальной плоскости. Было обнаружено, что такой аэрозольный спрей является особенно предпочтительным для доставки вещества в задние отделы полостей носа, в частности, в обонятельную область.

Согласно некоторым вариантам реализации угол впрыскивания в вертикальной сагиттальной плоскости больше примерно 35° , больше примерно 40° , больше примерно 45° или больше примерно 50° . Согласно некоторым вариантам реализации угол впрыскивания в горизонтальной плоскости составляет не более примерно 35° , не более примерно 30° , не более примерно 25° , не более примерно 20° или не более примерно 15° .

Согласно некоторым вариантам реализации аэрозольное впрыскивание может представлять собой эллиптическую зону впрыскивания. Согласно некоторым вариантам реализации аэрозольное впрыскивание может представлять собой по существу прямоугольную зону впрыскивания. Согласно некоторым вариантам реализации устройство дополнительно содержит блок подачи вещества для доставки отмеренных доз композиции, содержащей рацемический кетамин, который посредством текучей среды соединен с наконечником для доставки композиции из насадки для носа в виде аэрозольного спрея. Согласно некоторым вариантам реализации блок подачи вещества представляет собой многодозовый блок для доставки множества отмеренных доз композиции. Согласно некоторым вариантам реализации блок подачи вещества представляет собой однодозовый блок для доставки однократной отмеренной дозы композиции. Согласно некоторым вариантам реализации блок подачи вещества может быть заранее подготовлен за счет загрузки упругого элемента, при этом при высвобождении упругий элемент приводит в действие блок подачи вещества для доставки отмеренной дозы композиции через наконечник. Согласно некоторым вариантам реализации устройство содержит поршень для доставки отмеренной дозы композиции через наконечник.

Согласно некоторым вариантам реализации устройство содержит один или более индикаторов, например, для индикации первой дозы и второй дозы. Согласно некоторым вариантам реализации индикатор может представлять собой изменение цвета или изменение числа. Например, после подачи дозы индикатор оказывается за смотровым окном так, что он может быть виден субъекту. Согласно некоторым вариантам реализации устройство содержит одно или два смотровых окна. Согласно некоторым вариантам реализации после подачи первой дозы первое смотровое окно может стать красным, в то время как второе смотровое окно может оставаться пустым. После подачи второй дозы оба смотровых окна могут быть красными. Таким образом, у субъекта не возникнет трудностей с быстрым

определением того, была ли подана первая и/или вторая доза, и, таким образом, он не подвергается риску получить передозировку и/или недостаточную дозировку.

Согласно некоторым вариантам реализации устройство не нуждается в предварительной подготовке и может приводиться в действие одной рукой. Согласно некоторым вариантам реализации устройство является одноразовым. Согласно некоторым вариантам реализации каждое устройство обеспечивает одну или две дозы рацемического кетамина. Согласно некоторым вариантам реализации устройство содержит резервуар, содержащий одну или две дозы рацемического кетамина, и распределительный элемент (такой как поршень), установленный так, чтобы скользить в резервуар. Движение распределительного элемента приводит к подаче дозы рацемического кетамина. В двухдозовом устройстве поршень перемещается за два последовательных рабочих хода, что приводит к подаче по отдельности первой и второй доз. Согласно некоторым вариантам реализации устройство дополнительно содержит индикатор, с помощью которого пользователь может визуально определить, что (i) доза не была подана; (ii) была подана только первая доза и (iii) была подана как первая доза, так и вторая доза. Например, цветная зона индикации внутри смотрового окна в устройстве может изменить цвет после подачи первой дозы и снова изменить цвет (или другая цветная зона индикации, если она присутствует, может изменить цвет) после подачи второй дозы. Сходным образом, приведение в действие распределительного элемента может привести к затемнению первой зоны цветной индикации после подачи первой дозы и может привести к затемнению второй зоны цветной индикации после подачи второй дозы.

Согласно некоторым вариантам реализации устройство представляет собой систему Aptar Biodose (BDS).

Другие подходящие устройства для интраназальной доставки описаны в патентах США № 7299949 (см. например, фиг. 1-3); 9555950 (см. например, фиг. 1-3); 10099019 (см. например, фиг. 1-41); 10179216 (см. например, фиг. 1-5); 10525218 (см. например, фиг. 1-26); 10549052 (см. например, фиг. 1-19); 7784460 (см. например, фиг. 1-8); 8146589 (см. например, фиг. 1-5); 8875711 (см. например, фиг. 1); и 8985116 (см. например, фиг. 1); и публикациях США №№ 20040039352; 20090054923; 20120000459; 20120017902; 20130245560; 20140018295; 20150190268; 20170020383; 20170151397; 20170216540; 20180256836; 20180256867; 20180272085; 20180361085; 20190054016; 20190070372; 20190083722; 20190117916; 20190117918; 20190143054; 20190269867; 20190290863; 20190290864; 20190314588; 20190358078; 20190358417; 20200023146; 20200054843; 20200060972; 20200206012; 20200206441 и 20200206547, каждый из которых полностью включен посредством ссылки, включая любые чертежи.

Следует понимать, что примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и сферу действия настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты, заявки на патенты и номера доступа последовательностей, цитируемые в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Настоящее изобретение будет более понятно со ссылкой на следующие примеры. Тем не менее, их не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения. Следует понимать, что примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и сферу действия настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

Примеры

Пример 1. Состоящее из двух частей рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с параллельными группами и частично перекрестное исследование фармакодинамики, фармакокинетики и безопасности многократных доз интраназального и внутривенного кетамина у нормальных здоровых добровольцев

В этом примере описывается состоящее из двух частей рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с параллельными группами и частично перекрестное исследование для определения фармакодинамики (ФД), фармакокинетики (ФК) и безопасности многократных доз интраназального и внутривенного кетамина у нормальных здоровых добровольцев.

Обзор исследования

Этот протокол включает две части. Часть А представляет собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных когортах с введением многократных доз для оценки психотомиметических эффектов, фармакокинетики и безопасности различных доз интраназального рацемического кетамина, вводимого 3 раза в течение 8 дней. Эта часть состоит из скринингового визита, фазы лечения и визита последующего наблюдения. В течение 30 дней после скрининга субъектов, соответствовавших критериям включения, зачисляют и рандомизируют в фазу лечения. Субъектов направляют в клинику за 1 день до введения дозы (день -1), где они остаются в условиях стационара в исследовательской клинике в течение 10 дней (9 ночей).

Часть А состоит из повторных однократных доз рацемического кетамина или плацебо, вводимых

интраназально в Дни 1, 4 и 8. Имеется 4 уровня дозы:

Лечение W: плацебо интраназально

Лечение X: рацемический кетамин 30 мг интраназально

Лечение Y: рацемический кетамин 75 мг интраназально

Лечение Z: рацемический кетамин 90 мг интраназально

Исследования включали шесть последовательных когорт, состоящих из 8 субъектов в каждой. Субъектов в каждой когорте рандомизировали таким образом, чтобы имело место равномерное распределение субъектов на уровень дозы (т.е. 2 субъекта получали плацебо, 2 субъекта получали 30 мг, 2 субъекта получали 75 мг и 2 субъекта получали 90 мг). После лечения каждой когорты Группа по анализу безопасности оценила возможность продолжения применения любого уровня дозы на основе имеющейся информации о безопасности.

Оценки фармакодинамики, фармакокинетики и безопасности выполняли до 24 ч после введения дозы. По усмотрению исследователя субъектов выписывали через приблизительно 24 ч после введения последней дозы. Субъекты возвращаются для визита последующего наблюдения для оценки безопасности через 12 дней (± 1 день) после первого введения лекарственного средства. В случае досрочного выбывания из исследования процедуры выхода из исследования завершали во время выбывания (или вскоре после него), и субъектов могли попросить вернуться для визита последующего наблюдения для оценки безопасности через 12 дней (± 1 день) после первого введения лекарственного средства по решению исследователя.

Часть В представляла собой рандомизированное, двойное слепое, с двойной маской, плацебо-контролируемое, двухэтапное, частично перекрестное исследование для оценки психотомиметических эффектов, фармакокинетики и безопасности однократной дозы кетамина при интраназальном введении по сравнению с внутривенным введением 3 раза в течение 8 дней. В течение 30 дней после скрининга субъектов, соответствовавших критериям включения, зачисляли и рандомизировали в фазу лечения. Субъекты участвуют в двух 10-дневных (9 ночей) стационарных пребываниях в исследовательской клинике, разделенных периодом вымывания по меньшей мере 4 дня.

Часть В состоит из уровня однократной дозы 60 мг, который вводят случайным образом в виде рацемического кетамина интраназально в Дни 1, 4 и 8 в одном периоде лечения и в виде 0,3 мг/кг в/в в Дни 1, 4 и 8 в другом периоде. Внутривенная доза кетамина 0,3 мг/кг считалась эквивалентной дозе рацемического кетамина 60 мг на основании ожидаемого воздействия в плазме. Субъектов рандомизировали для получения перечисленных ниже средств лечения так, что 2 субъекта получили плацебо, а 12 субъектов получили активное лечение. Для поддержания маски исследования каждое исследуемое средство лечения вводили как интраназально, так и внутривенно.

Лечение А: плацебо (интраназально+в/в)

Лечение В: рацемический кетамин 60 мг интраназально+плацебо в/в

Лечение С: кетамин в/в 0,3 мг/кг (доза эквивалентна 60 мг интраназально) + плацебо интраназально

Оценки ФД, ФК и безопасности выполняли в период приблизительно до 24 ч после введения дозы. По усмотрению исследователя субъектов выписывали через приблизительно 24 ч после введения последней дозы в каждом периоде лечения. Субъекты вернулись для визита последующего наблюдения для оценки безопасности через 12 дней (± 1 день) после первого введения лекарственного средства в период лечения 2. В случае досрочного выбывания из исследования процедуры выхода из исследования завершали во время выбывания (или вскоре после него), и субъектов просили вернуться для визита последующего наблюдения для оценки безопасности через 12 дней (± 1 день) после последнего введения лекарственного средства по решению исследователя.

Цели

Первичная цель этого исследования заключалась в следующем:

(1) определить фармакодинамические (ФД) эффекты рацемического кетамина (интраназального кетамина HCl) и в/в кетамина после введения многократных доз (повторных однократных доз) согласно оценкам по балльным шкалам и психомоторным тестам на психотомиметические и диссоциативные эффекты.

Вторичные цели заключались в следующем:

(2) оценить фармакокинетические (ФК) параметры кетамина и его метаболитов (норкетамин и 6-гидроксиноркетамин) после введения однократных и многократных интраназальных и внутривенных доз кетамина;

(3) сравнить биодоступность рацемического кетамина 60 мг и 0,3 мг/кг кетамина в/в после введения однократных и многократных доз;

(4) оценить корреляцию между концентрациями кетамина в плазме и параметрами электрокардиограммы; и

(5) оценить безопасность однократных и многократных интраназальных и в/в доз кетамина.

Исследовательские цели заключались в следующем:

(6) исследовать зависимость от дозы кетамина и норкетамин после интраназального введения

рацемического кетамина и

(7) изучить корреляцию между параметрами ФК и различными эффектами ФД для кетамина и его метаболитов.

Количество субъектов

Достаточное количество здоровых субъектов подвергали скринингу и рандомизировали в фазу лечения, чтобы обеспечить подлежащие оценке данные по меньшей мере от 9 субъектов на уровень дозы в части А (всего 36 субъектов) и по меньшей мере 11 субъектов в части В.

Субъекты, участвовавшие в части А, могут подходить для участия в части В.

Критерии включения

Критерии включения приведены ниже. Субъекты должны соответствовать каждому из следующих критериев включения, чтобы подходить для включения в исследование:

- (1) здоровые субъекты мужского или женского пола в возрасте от 20 до 55 лет включительно;
- (2) индекс массы тела (ИМТ) в пределах диапазона от 18,0 до 35,0 кг/м² включительно и минимальная масса по меньшей мере 50,0 кг;
- (3) некурящие в течение по меньшей мере 3 месяцев и отрицательный результат анализа мочи на котинин;
- (4) субъекты женского пола, способные к деторождению, с половыми партнерами мужского пола должны использовать и готовы продолжать использовать приемлемую с медицинской точки зрения контрацепцию в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга (по меньшей мере 3 месяца для пероральных и трансдермальных контрацептивов) и по меньшей мере 1 месяц после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства;
- (5) субъекты женского пола, не способные к деторождению, должны быть хирургически стерильны (гистерэктомия и/или двусторонняя овариэктомия/сальпингоовариэктомия, как определено согласно анамнезу субъекта) или врожденно бесплодны, или должны быть в постменопаузе, причем постменопауза определяется как аменорея в течение по меньшей мере 1 года без другой причины и уровень ФСГ ≥ 26 МЕ/л.б;
- (6) ЧСС в покое от 50 до 100 ударов в минуту включительно;
- (7) способны говорить, читать и понимать английский или французский язык в достаточной степени, чтобы понять характер исследования, предоставить письменное информированное согласие и позволить завершение всех оценок исследования; и
- (8) должны предоставить письменное информированное согласие до начала любых процедур, связанных с протоколом.

Критерии исключения

Критерии исключения приведены ниже. Субъекты не считались подходящими для участия в этом исследовании, если при скрининге удовлетворялся любой из следующих критериев исключения:

- (1) сообщали о зависимости или злоупотреблении психоактивными веществами или алкоголем (за исключением никотина и кофеина) в течение жизни и/или когда-либо участвовали или планируют участвовать в программе реабилитации, касающейся психоактивных веществ или алкоголя, для лечения их зависимости от психоактивных веществ или алкоголя;
- (2) сообщали о злоупотреблении кетамином или фенциклидином (PCP) в течение жизни;
- (3) клинически значимые отклонения, оцененные на основании показателей физического обследования, анамнеза, электрокардиограммы в 12 отведениях, жизненно важных функций или клинических лабораторных исследований, согласно мнению исследователя или уполномоченного представителя;
- (4) наличие в анамнезе или наличие любого клинически значимого заболевания (например, сердечного, легочного, печеночного, почечного, гематологического, желудочно-кишечного, эндокринного, иммунологического, дерматологического, онкологического или скелетно-мышечного) или любого состояния, которое, по мнению исследователя или уполномоченного представителя, может поставить под угрозу безопасность субъекта или достоверность результатов исследования;
- (5) наличие в анамнезе или в семейном анамнезе у родственников первой степени родства психоза, наличие в анамнезе любого из: расстройства настроения, тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, соматоформного расстройства и расстройства поведения;
- (6) наличие в анамнезе неврологического расстройства со стороны центральной нервной системы (ЦНС): врожденного порока развития головного мозга, опухоли головного мозга, рассеянного склероза, дегенеративного заболевания ЦНС или воспалительного заболевания ЦНС в течение последнего года или имевшего последствия;
- (7) наличие в анамнезе или текущий диагноз глаукомы;
- (8) известная гипертония или артериальное давление выше 140/90 мм рт.ст. (артериальное давление может быть повторно измерено в соответствии с СОП центра);
- (9) наличие или наличие в анамнезе сердечного расстройства, включая врожденный порок сердца, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, наджелудочковое и желудочковое расстройство сердечного ритма, синдром удлиненного интервала QT (т.е. QTcF > 450 мс) и

сопутствующие факторы риска (например, гипокалиемию, семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT);

(10) любые суицидальные мысли или суицидальное поведение в анамнезе (на протяжении всей жизни), согласно оценке по балльной шкале для оценки степени тяжести суицидальных проявлений Колумбийского университета (C-SSRS; основная версия);

(11) текущее (т.е. в течение последних 3 месяцев) лечение какими-либо психотропными лекарственными средствами;

(12) дальтонизм (для восприятия интенсивности цвета по VAS Боудла) на основании сообщения субъекта;

(13) наличие пирсинга или любого медицинского состояния, которое может нарушить всасывание или фармакокинетику интраназального рацемического кетамина (например, носовые полипы, клинически значимое искривление перегородки [исправленное или постоянное] или другие физические аномалии носа);

(14) любое указание в анамнезе эпилепсии или судорог, за исключением фебрильных судорог в детстве;

(15) наличие в анамнезе тяжелой аллергической реакции (включая анафилаксию) на кетамин или родственные лекарственные средства (другие антагонисты NMDA-рецепторов) или на любую пищу, лекарственное средство или пчелиный укус, или предыдущий астматический статус;

(16) употребление запрещенного лекарственного средства;

(17) употребление легких наркотиков (таких как марихуана) в течение 3 месяцев до скринингового визита или сильнодействующих наркотиков (таких как кокаин, крэк, производные опиоидов, включая героин, и производные амфетамина) в течение 1 года до скрининга;

(18) положительный результат анализа мочи на наркотики (UDS);

(19) регулярное употребление алкоголя в течение 6 месяцев до скринингового визита (более 14 единиц алкоголя в неделю, где 1 единица=150 мл вина, 360 мл пива или 45 мл 40% спирта);

(20) положительный тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе, однако субъекту может быть назначена другая дата визита по усмотрению исследователя или уполномоченного представителя;

(21) трудности с венозным доступом или непригодность или неготовность подвергаться введению катетера;

(22) субъекты женского пола с положительным тестом на беременность, которые в настоящее время беременны или имеют лактацию, или которые планировали забеременеть в течение 30 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства;

(23) донорство плазмы в течение 7 дней до введения дозы или донорство или потеря крови (исключая объем, взятый при скрининге) от 50 до 499 мл крови в течение 30 дней или более 499 мл в течение 56 дней до введения первой дозы;

(24) положительный результат анализа на гепатит В, гепатит С или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);

(25) лечение исследуемым лекарственным средством в течение 5-кратного периода полувыведения, если он известен (например, продаваемый продукт), или в течение 30 дней (если период полувыведения неизвестен), или в течение 90 дней для биологического лекарственного средства до первого введения лекарственного средства или одновременное зачисление в любое исследование, признанное несовместимым с данным исследованием с научной или медицинской точки зрения;

(26) сотрудник спонсора, клинической исследовательской организации или персонала исследовательского центра, непосредственно связанного с этим исследованием, или их ближайший член семьи, определяемый как супруг, родитель, ребенок или брат или сестра, будь то биологический или законно усыновленный;

(27) субъект, который, по мнению исследователя или уполномоченного представителя, считался непригодным или маловероятно будет соблюдать требования протокола исследования по какой-либо причине; или

(28) субъект, которому предъявлены судебные обвинения или который находился на испытательном сроке.

Диетические и другие ограничения

Помимо критериев включения и исключения, субъект должен согласиться соблюдать каждое из следующих ограничений в течение указанного времени:

(1) субъекты должны были воздерживаться от употребления алкоголя в течение 24 ч перед каждым визитом исследования, и воздержание подтверждали тестом на алкоголь в выдыхаемом воздухе;

(2) субъекты должны были воздерживаться от рекреационного употребления наркотиков на протяжении всего исследования, от скрининга до окончания визита последующего наблюдения;

(3) субъекты не должны были принимать пищу (воздерживаться от пищи) в течение по меньшей мере 8 ч до введения дозы и в течение по меньшей мере 4 ч после введения дозы, вода разрешалась без ограничений, за исключением по меньшей мере 1 ч до введения дозы и по меньшей мере 1 ч после введения дозы;

(4) субъектов просили воздерживаться от следующих продуктов, начиная за 1 неделю до фазы лечения и заканчивая после визита последующего наблюдения: грейпфрут или продукты, содержащие грейпфрут, гранат, помело, сок/продукты карамболы, продукты, содержащие семена мака, севильские апельсины и апельсиновый сок

(5) субъектов просили не употреблять более 450 мг кофеина в день (например, приблизительно 5 чашек чая или 3 чашки обычного кофе, или 8 банок колы, или 2 энергетических напитка), начиная за 1 неделю до фазы лечения и заканчивая после визита последующего наблюдения, и субъектам не разрешалось употреблять напитки, содержащие кофеин, во время пребывания в исследовательском центре;

(6) субъектов просили воздерживаться от вождения, работы с механизмами или участия в опасных видах деятельности до тех пор, пока они и исследователь не были уверены, что исследуемое лекарственное средство не нарушает их суждение и/или способность выполнять квалифицированные задачи, и субъектов информировали о том, что вождение в состоянии алкогольного, наркотического или иного опьянения являлось уголовным преступлением и что, если они были задержаны за рулем в состоянии алкогольного, наркотического или иного опьянения, они могут быть привлечены к ответственности по всей строгости закона;

(7) субъектов просили воздерживаться от интенсивной физической активности в течение 48 ч до каждого визита исследования, субъектам не разрешалось заниматься интенсивными физическими упражнениями во время пребывания субъектов в стационаре в исследовательском центре, а по соображениям безопасности субъекты должны были оставаться в сидячем положении или полулежа в постели в течение первых 4 ч после введения лекарственного средства;

(8) субъекты должны были воздерживаться от донорства крови во время исследования и в течение 30 дней после визита последующего наблюдения; и

(9) субъекты должны были следовать форме информированного согласия (ICF) и кодексу поведения клиники.

Испытываемый продукт(ы), доза и способ введения:

В части А субъектов рандомизировали для получения либо плацебо, либо рацемического кетамина (30 мг, 75 мг или 90 мг) с равномерным распределением субъектов на уровень дозы. Исследуемое лекарственное средство (плацебо и активное вещество) вводили интраназально после ночного голодания в течение по меньшей мере 8 ч в Дни 1, 4 и 8.

В части В следующие исследуемые средства лечения вводили с двойной маскировкой так, что каждый субъект получит исследуемое лекарственное средство (плацебо и/или активный препарат) интраназально и внутривенно:

Лечение А: плацебо интраназально+плацебо в/в

Лечение В: рацемический кетамин 60 мг интраназально+плацебо в/в

Лечение С: кетамин 0,3 мг/кг в/в+плацебо интраназально

Исследуемое средство лечения вводили в Дни 1, 4 и 8 обоих периодов лечения после ночного голодания в течение по меньшей мере 8 ч.

Время введения исследуемого лекарственного средства было установлено как первое введение спрея в части А и было установлено в начале инфузии в части В.

Интраназальное введение

В дни дозирования было в общей сложности 6 впрыскиваний на субъекта в день. Субъектов инструктировали осторожно высморкаться перед введением лекарственного средства. Начало дозирования считали нулевым временем. Лекарственное средство вводилось обученным исследовательским персоналом в виде 2 впрыскиваний (0,1 мл на впрыскивание), по одному в каждую ноздрю, из каждого двухдозового устройства. В специально разработанной для данного исследования процедуре подробно описано требуемое стандартное положение головы субъекта во время введения лекарственного средства и инструкции, данные субъектам относительно втягивания носом после введения спреев. Проверку полости носа проводили после каждого введения дозы, чтобы подтвердить правильность ингаляций.

Введение лекарственного средства из каждого двухдозового устройства было разделено приблизительно 5 минами, чтобы обеспечить оптимальное всасывание лекарственного средства в носовой полости за счет увеличения объема спрея в 2 раза по сравнению с предыдущими исследованиями. Субъекты не могут сморкаться в течение 1 ч после введения дозы. Оценку запаха/вкуса выполняли на день 9 приблизительно через 24 ч после введения последней дозы интраназального лекарственного средства. Время введения исследуемого лекарственного средства устанавливали как первое введение спрея.

Были приложены усилия, чтобы ввести 6 впрыскиваний в части В в течение периода в/в инфузии, поэтому первое впрыскивание вводили после начала инфузии, а последнее впрыскивание вводили до окончания инфузии.

Внутривенное введение

В части В в/в доза кетамина основывалась на массе субъекта на момент поступления. Исследуемые

в/в лекарственные средства вводили в виде в/в инфузии в течение приблизительно 10 мин. Фактическое время начала и окончания инфузии у субъекта регистрировали в первичной документации. Время введения исследуемого лекарственного средства устанавливали как начало инфузии исследуемого лекарственного средства.

Критерии оценки: фармакодинамика

Первичными фармакодинамическими конечными точками были максимальный (пиковый) эффект (E_{\max}), максимальное изменение по сравнению с исходным уровнем (CFB_{\max}) и усредненная по времени площадь под кривой эффекта (TA_AUE), если применимо, для:

(1) Визуально-аналоговой шкалы Боудла (VAS) и E_{\max} для внутреннего и внешнего восприятия и TA_AUE

(2) Шкалы для клинической диагностики диссоциативных состояний (CADSS) E_{\max} и CFB_{\max} для общей оценки.

Вторичные конечные точки включают E_{\max} , минимальный эффект (E_{\min}), CFB_{\max} , минимальное изменение по сравнению с исходным уровнем (CFB_{\min}) и TA_AUE , если применимо, для:

(3) Времени принятия решения (CRT);

CFB_{\max} и скорректированная по исходному уровню TA_AUE времени моторной реакции (MRT), времени реакции узнавания (RRT) и общего времени реакции (TRT);

CFB_{\min} и скорректированная по исходному уровню TA_AUE в процентах;

(4) Теста на кратковременную память Штернберга (SSTM) и

E_{\min} и CFB_{\min} для объединенного d';

E_{\max} и CFB_{\max} для среднего времени реакции, объединенного для всех действительных ответов;

(5) POMS 2 (только для лечения В и лечения С в части В);

CFB_{\max} Общее расстройство настроения;

(6) Оценки субъектом интраназального раздражения (SRAII);

E_{\max} и CFB_{\max} .

Критерии оценки: фармакокинетика

Параметры фармакокинетики, которые оценивали в этом исследовании для кетамина, норкетамин и 6-гидроксинокетамина (если применимо), включают:

(1) время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме (T_{\max});

(2) максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме (C_{\max});

(3) площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нулевого времени до последней измеримой концентрации (AUC_{0-t});

(4) площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, экстраполированной до бесконечности (AUC_{0-inf});

(5) константу скорости первого порядка, связанную с конечным (лог-линейным) участком кривой (λ);

(6) конечный период полувыведения ($t_{1/2}$);

(7) кажущийся клиренс (только кетамин) (CL/F) и

(8) кажущийся объем распределения (только кетамин) (V_d/F);

Критерии оценки: безопасность

Конечные точки безопасности включают:

(1) мониторинг по Холтеру для определения наличия корреляции между параметрами электрокардиограммы и ФК концентрацией интраназального рацемического кетамина в плазме;

(2) нежелательные явления, включая тип, частоту и тяжесть;

(3) показатели жизненно важных функций (артериальное давление, частота дыхания, частота сердечных сокращений, насыщение кислородом и температура полости рта);

(4) электрокардиограмму в 12 отведениях (частота сокращений желудочков сердца и интервалы PR, QRS, QT и QTc);

(5) клинические лабораторные исследования;

(6) физическое обследование;

(7) осмотр полости носа и

(8) балльную шкалу для оценки степени тяжести суицидальных проявлений Колумбийского университета (C-SSRS).

Прекращение участия субъектов в исследовании

Любой субъект, который добровольно отзывает согласие или был исключен (например, из-за нежелательного явления) из исследования до его завершения, считался исключенным из исследования. Субъекты могут быть исключены из исследования при любом из следующих обстоятельств:

(1) возникновение непереносимого НЯ согласно оценке исследователя или уполномоченного представителя;

(2) клинически значимое отклонение показателей жизненно важных функций, электрокардиограммы, клинических лабораторных исследований или физического обследования по оценке исследователя или уполномоченного представителя;

- (3) отзыв согласия;
- (4) утрата контакта для последующего наблюдения;
- (5) административные причины;
- (6) решение спонсора;
- (7) значимое расстройство протокола;
- (8) если, по мнению квалифицированного исследователя, это отвечало интересам субъекта;
- (9) беременность;

(10) несоблюдение требований и ограничений исследования (например, положительный тест мочи на котинин во время любого визита исследования, использование сопутствующего лекарственного средства) и

- (11) прекращение исследования.

Если событие, такое как чрезвычайная ситуация в семье, временное интеркуррентное заболевание (такое как простуда), не связанное с исследуемым лекарственным средством, или устранимое несоблюдение требований, не позволяет субъекту участвовать в запланированном визите, но субъект желает продолжить участие в исследовании, с согласия исследователя персонал исследовательского центра может попытаться перенести визит, если это возможно в исследовании, и оставить субъекта в исследовании.

Если субъект был досрочно исключен из участия в исследовании по какой-либо причине после введения лекарственного средства, исследователь или уполномоченный представитель должны приложить все усилия для выполнения оценок, запланированных для визита последующего наблюдения. Субъекты, взятые на замену, могут быть добавлены по усмотрению спонсора по согласованию с главным исследователем.

Статистические методы

Определения популяции лечения:

Для части А использовали следующие популяции для анализа:

Рандомизированная популяция части А: все субъекты, которые были рандомизированы в исследование.

Популяция для оценки безопасности части А: все рандомизированные субъекты, которые получают какое-либо исследуемое лечение.

Популяция для оценки фармакодинамики (ФД) Части А: все субъекты в популяции для оценки безопасности части А, которые получают какое-либо исследуемое лечение и у которых нет отклонений от протокола или других обстоятельств, которые могут привести к исключению их данных из анализа ФД.

Популяция для оценки фармакокинетики (ФК) части А: все субъекты в популяции для оценки безопасности части А, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства, имеют подлежащие оценке данные ФК, у которых нет отклонений от протокола или других обстоятельств, которые могут привести к исключению их данных из анализа ФК.

Для части В использовали следующие популяции для анализа:

Рандомизированная популяция части В: все субъекты, которые были рандомизированы в исследование.

Популяция для оценки безопасности части В: все рандомизированные субъекты, которые получают какое-либо исследуемое лечение.

Популяция участников, завершивших лечение, части В: все субъекты в популяции для оценки безопасности части В, которые получают оба исследуемых средства лечения (например, кетамин 60 мг интраназально и внутривенно) и завершают оба периода лечения независимо от того, есть ли у них отклонения от протокола.

Популяция для оценки фармакокинетики части В (ФК): все субъекты в популяции для оценки безопасности части В, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства, имеют подлежащие оценке данные ФК и у которых нет отклонений от протокола или других обстоятельств, которые могут привести к исключению их данных из анализа ФК.

Популяция для оценки биодоступности части В: все субъекты в популяции для оценки ФК части В, которые получают оба исследуемых средства лечения (например, кетамин 60 мг интраназально и внутривенно) и завершают оба периода лечения.

Фармакодинамика и фармакокинетика

Статистические анализы ФК и ФД выполняли с использованием SAS[®] (версия 9.4 или выше). Вывод параметров ФК выполняли с использованием Phoenix WinNonlin (версия 8.0 или выше на платформе Windows 7 или выше).

Для части А были предоставлены данные описательной статистики для популяции для оценки ФД части А. Данные ФД в каждый момент времени обобщали с помощью сводной статистики, включая n , среднее значение, стандартную ошибку (SE), минимум, первый квартиль (Q_1), медиану, третий квартиль (Q_3) и максимум. Полученные на основании ФД конечные точки обобщали по лечению с использованием описательной статистики. Данные ФД представляли графически (где применимо) и перечисляли для

рандомизированной популяции части А.

Для части В получали данные описательной статистики и выполняли логический анализ для популяции, завершившей лечение, части В. Перечни для каждого параметра ФД и конечной точки были приведены для рандомизированной популяции части В.

Данные ФД в каждый момент времени обобщали с помощью описательной статистики, включая n , среднее значение, стандартную ошибку (SE), минимум, первый квартиль (Q_1), медиану, третий квартиль (Q_3) и максимум. Полученные конечные точки обобщали по лечению и парным различиям с использованием описательной статистики. Данные ФД представляли графически (где применимо) и перечисляли для рандомизированной популяции части В.

Для части А и части В получали данные описательной статистики ФК с использованием популяций для оценки ФК части А и части В. Параметры описательной статистики, включая n , среднее арифметическое, стандартное отклонение (SD), КВ%, медиану, минимум и максимум, рассчитывали и представляли для каждой временной точки по лечению для концентраций в плазме следующих аналитов: кетамина, норкетамин и 6-гидроксинокетамина. Строили графики средних значений (SD) и индивидуальной динамики концентраций (исходной и логарифмически преобразованной) в зависимости от времени.

Параметры ФК для всех аналитов рассчитывали с использованием некомпартментного анализа (Phoenix WinNonlin[®], версия 8.0) и обобщали по лечению с использованием описательной статистики, включая n , среднее арифметическое, SD, КВ%, медиану, минимум, максимум, среднее геометрическое и геометрический КВ%, за исключением T_{max} , $t_{1/2}$ и λ . Данные T_{max} обобщали с минимумом, Q_1 , медианой, Q_3 и максимумом. Данные $t_{1/2}$ и λ обобщали с n , средним значением, SD, КВ, минимумом, медианой и максимумом. Образцы крови для оценки ФК, собранные во время визита последующего наблюдения как для части А, так и для части В, не будут использоваться для расчета параметров ФК.

Результаты

Результаты части А клинического исследования, описанного в примере 1, показаны на фиг. 1-9. На фиг. 1-3 описаны фармакокинетические параметры кетамина в Дни 1, 4 и 8 (фиг. 1, фиг. 2 и фиг. 3 соответственно). На фиг. 4-6 описаны фармакокинетические параметры норкетамин в Дни 1, 4 и 8 (фиг. 4, фиг. 5 и фиг. 6 соответственно). На фиг. 7-9 описаны фармакокинетические параметры гидроксинокетамина в Дни 1, 4 и 8 (фиг. 7, фиг. 8 и фиг. 9 соответственно).

Результаты части В клинического исследования, описанного в примере 1, показаны на фиг. 10А-10С, фиг. 11А-11С и фиг. 12А-12С.

Пример 2. Открытое исследование лекарственных взаимодействий многократных доз перорального сертралина или венлафаксина при совместном введении с интраназальным кетамином у здоровых взрослых добровольцев

В этом примере описано открытое исследование с целью определения лекарственного взаимодействия многократных доз перорального сертралина или венлафаксина при совместном введении с интраназальным кетамином у здоровых взрослых добровольцев.

Обзор исследования

Данное исследование представляет собой одноцентровое открытое исследование с участием здоровых добровольцев. Каждый субъект участвует в медицинском скрининговом визите, периоде лечения и визите последующего наблюдения. Общая продолжительность этого исследования составляет приблизительно 7 недель. В течение 30 дней после скрининга субъектов, соответствовавших критериям включения, рандомизируют в 1 из 2 групп:

Группа 1: рацемический кетамин (60 мг) + венлафаксин пролонгированного действия (Effexor[®] XR)

Группа 2: рацемический кетамин (60 мг) + сертралин (Золофт[®])

Субъектов направляют в клинику в день -1 и помещают в отделение клинических исследований на 13 дней (12 ночей). В день 1 субъектам вводят однократную дозу рацемического кетамина 60 мг с последующим отбором образцов для ФК и оценок ФД и безопасности. Между дозами рацемического кетамина и венлафаксина/сертралина проходит приблизительно 44 ч. В день 3 субъектам вводят однократные пероральные дозы либо венлафаксина, либо сертралина в течение 9 дней подряд (со дня 3 по день 11), начиная с более низкой дозы (75 мг венлафаксина, 50 мг сертралина) с последующим увеличением до более высокой дозы (150 мг венлафаксина, 100 мг сертралина) для достижения равновесных концентраций венлафаксина и сертралина.

Вторую дозу рацемического кетамина 60 мг вводят интраназально через 4 ч после венлафаксина или сертралина на день 11, чтобы соответствовать времени достижения максимальной концентрации венлафаксина/сертралина, что обеспечит детектирование любого лекарственного взаимодействия. Рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально по меньшей мере через 3 ч после еды из-за влияния пищи на сертралин и для имитации условий натошак, реализованных в предыдущих исследованиях.

Образцы для оценки ФК кетамина берут на день 1 и день 2 после введения первой дозы, а также на день 11 и день 12 после введения второй дозы кетамина. Серийный отбор образцов для оценки ФК венлафаксина или сертралина выполняют в ожидаемом стационарном состоянии, начиная со дня 10 без

кетамин и дня 11 в присутствии кетамина, с одновременными оценками ФД и безопасности. Образцы для оценки ФК до введения дозы венлафаксина или сертралина со дня 3 по день 10 используют для проверки достижения стационарного состояния для этих лекарственных средств.

Субъектов выписывают на день 12 с визитом последующего наблюдения на день 15.

Цели:

Первичной целью данного исследования является определение влияния одновременного введения сертралина или венлафаксина на ФК и метаболизм однократной дозы рацемического кетамина (и/н кетамин HCl).

Вторичные цели заключаются в следующем:

(1) оценить влияние однократной дозы рацемического кетамина и его метаболитов на ФК сертралина или венлафаксина;

(2) оценить ФД взаимодействия (АД) между рацемическим кетамином и сертралином или венлафаксином и

(3) оценить безопасность и переносимость рацемического кетамина при одновременном введении с сертралином или венлафаксином.

Количество субъектов

Приблизительно 48 здоровых субъектов (24 субъекта в группе) рандомизируют в одну из 2 групп исследуемого лечения с целью обеспечения полных данных по меньшей мере от 14 субъектов на группу лечения (всего 28 субъектов).

Критерии включения

Субъекты считаются подходящими для участия в этом исследовании, если при скрининге удовлетворяется любой из следующих критериев включения:

(1) здоровые субъекты мужского или женского пола в возрасте от 20 до 55 лет включительно;

(2) индекс массы тела (ИМТ) в пределах диапазона от 18,0 до 35,0 кг/м² включительно и минимальная масса по меньшей мере 50,0 кг;

(3) некурящие в течение по меньшей мере 3 месяцев и отрицательный результат анализа мочи на котинин;

(4) субъекты женского пола, способные к деторождению, с половыми партнерами мужского пола должны использовать и готовы продолжать использовать приемлемую с медицинской точки зрения контрацепцию в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга (по меньшей мере 3 месяца для пероральных и трансдермальных контрацептивов) и по меньшей мере 1 месяц после последнего введения исследуемого лекарственного средства;

(5) субъекты женского пола, не способные к деторождению, должны быть хирургически стерильны (гистерэктомия и/или двусторонняя овариэктомия/сальпингоовариэктомия, как определено согласно анамнезу субъекта) или врожденно бесплодны, или должны быть в постменопаузе, причем постменопауза определяется как аменорея в течение по меньшей мере 1 года без другой причины и уровень ФСГ \geq 26 МЕ/л.б;

(6) субъекты мужского пола с партнершами женского пола, способными к деторождению, должны использовать и готовы продолжать использовать приемлемую с медицинской точки зрения контрацепцию от скрининга и в течение по меньшей мере 90 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства;

(7) частота сердечных сокращений в состоянии покоя от 50 ударов в минуту до 100 ударов в минуту включительно, и измерения частоты сердечных сокращений могут быть повторены в соответствии со стандартной операционной процедурой (СОП) центра;

(8) способны говорить, читать и понимать английский или французский язык в достаточной степени, чтобы понять характер исследования, предоставить письменное информированное согласие и позволить завершение всех оценок исследования;

(9) должны предоставить письменное информированное согласие до начала любых процедур, связанных с протоколом; и

(10) должны быть готовы и способны соблюдать все требования и ограничения исследования.

Критерии исключения

Субъекты не считаются подходящими для участия в этом исследовании, если при скрининге удовлетворяется любой из следующих критериев исключения:

(1) сообщали о зависимости или злоупотреблении психоактивными веществами или алкоголем (за исключением никотина и кофеина) в течение жизни и/или когда-либо участвовали или планируют участвовать в программе реабилитации, касающейся психоактивных веществ или алкоголя, для лечения их зависимости от психоактивных веществ или алкоголя;

(2) сообщали о злоупотреблении кетамином или фенциклидином (PCP) в течение жизни;

(3) клинически значимые отклонения, оцененные на основании показателей физического обследования, анамнеза, электрокардиограммы, жизненно важных функций или клинических лабораторных исследований, по мнению исследователя или уполномоченного представителя;

(4) наличие в анамнезе или наличие любого клинически значимого заболевания (например,

сердечного, легочного, печеночного, почечного, гематологического, желудочно-кишечного, эндокринного, иммунологического, дерматологического, онкологического или скелетно-мышечного) или любого состояния, которое, по мнению исследователя или уполномоченного представителя, может поставить под угрозу безопасность субъекта или достоверность результатов исследования;

(5) наличие в анамнезе или в семейном анамнезе у родственников первой степени родства психоза, наличие в анамнезе расстройства настроения, тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, соматоформного расстройства, расстройства поведения;

(6) наличие в анамнезе неврологического расстройства со стороны ЦНС: врожденного порока развития головного мозга, опухоли головного мозга, рассеянного склероза, дегенеративного заболевания ЦНС или воспалительного заболевания ЦНС в течение последнего года или имевшего последствия;

(7) наличие в анамнезе или текущий диагноз глаукомы;

(8) известная гипертония или артериальное давление выше 140/90 мм рт.ст. (артериальное давление может быть повторно измерено в соответствии с СОП центра);

(9) наличие или наличие в анамнезе сердечного расстройства, включая врожденный порок сердца, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, наджелудочковое и желудочковое расстройство сердечного ритма, синдром удлиненного интервала QT (т.е. QTc>450 мс) и сопутствующие факторы риска (например, гипокалиемию, семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT);

(10) любое указание в анамнезе суицидальных мыслей или суицидального поведения (на протяжении всей жизни), согласно оценке по балльной шкале для оценки степени тяжести суицидальных проявлений Колумбийского университета (C-SSRS; основная версия);

(11) текущее (т.е. в течение последних 3 месяцев) лечение какими-либо психотропными лекарственными средствами;

(12) наличие пирсинга или любого медицинского состояния, которое может нарушить всасывание или ФК и/н кетамина (например, носовые полипы, клинически значимое искривление перегородки [исправленное или постоянное] или другие физические аномалии носа);

(13) любое указание в анамнезе эпилепсии или судорог (за исключением фебрильных судорог в детстве);

(14) тяжелая аллергическая реакция (включая анафилаксию) в анамнезе на кетамин или родственные препараты (другие антагонисты NMDA-рецепторов), венлафаксин или родственные препараты (другие СИОЗСН), сертралин или родственные препараты (другие СИОЗС) или на любую пищу, лекарственное средство или пчелиный укус, или предыдущий астматический статус;

(15) употребление запрещенного лекарственного средства;

(16) употребление легких наркотиков (таких как марихуана) в течение 3 месяцев до скринингового визита или сильнодействующих наркотиков (таких как кокаин, крэк, производные опиоидов, включая героин, и производные амфетамина) в течение 1 года до скрининга;

(17) положительный результат анализа мочи на наркотики (UDS);

(18) регулярное употребление алкоголя в течение 6 месяцев до скринингового визита (более 14 единиц алкоголя в неделю [1 единица=150 мл вина, 360 мл пива или 45 мл 40% спирта]);

(19) положительный тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе, но субъекту может быть назначена другая дата визита по усмотрению исследователя или уполномоченного представителя;

(20) трудности с венозным доступом или непригодность или неготовность подвергаться введению катетера;

(21) субъекты женского пола, которые в настоящее время беременны (имеют положительный тест на беременность), имеют лактацию, кормят грудью или планируют забеременеть в течение 30 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства;

(22) положительный результат анализа на гепатит В, гепатит С или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);

(23) донорство плазмы в течение 7 дней до введения дозы или донорство или потеря крови (исключая объем, взятый при скрининге) от 50 до 499 мл крови в течение 30 дней или более 499 мл в течение 56 дней до введения первой дозы;

(24) лечение исследуемым лекарственным средством в течение 5-кратного периода полувыведения, если он известен (например, продаваемый продукт), или в течение 30 дней (если период полувыведения неизвестен), или в течение 90 дней для биологического препарата до первого введения лекарственного средства или одновременное зачисление в любое исследование, признанное несовместимым с данным исследованием с научной или медицинской точки зрения;

(25) сотрудник спонсора, клинической исследовательской организации или персонала исследовательского центра, непосредственно связанного с этим исследованием, или их ближайший член семьи, определяемый как супруг, родитель, ребенок или брат или сестра, будь то биологический или законно усыновленный;

(26) субъект, который по мнению исследователя или уполномоченного представителя считается непригодным или маловероятно будет соблюдать протокол исследования по какой-либо причине; и

(27) субъект, которому предъявлены судебные обвинения или который находится на

испытательном сроке.

Диетические и другие ограничения

Помимо критериев включения и исключения субъект должен согласиться соблюдать каждое из следующих ограничений в течение указанного времени:

(1) субъекты должны воздерживаться от употребления алкоголя в течение 24 ч перед каждым визитом исследования, и воздержание подтверждается тестом на алкоголь в выдыхаемом воздухе;

(2) субъекты должны воздерживаться от рекреационного употребления наркотиков на протяжении всего исследования, начиная от скрининга и заканчивая после визита последующего наблюдения;

(3) субъекты не должны принимать пищу (воздерживаться от пищи) в течение по меньшей мере 3 ч до введения кетамина и в течение по меньшей мере 1 ч после введения кетамина;

(4) за исключением воды, которую дают вместе с венлафаксином или сертралином, и жидкостей, которые дают вместе с едой, никакие жидкости не допускаются в течение периода от 1 ч перед введением и до 1 ч после введения венлафаксина или сертралина, однако во все остальное время вода предоставляется без ограничений;

(5) субъектов просят воздерживаться от следующих продуктов, начиная за 1 неделю до фазы лечения и завершая после визита последующего наблюдения: грейпфрут или продукты, содержащие грейпфрут, гранат, помело, сок/продукты карамболы, продукты, содержащие семена мака, севильские апельсины и апельсиновый сок

(6) субъектов просят не употреблять более 450 мг кофеина в день (например, приблизительно 5 чашек чая или 3 чашки обычного кофе, или 8 банок колы, или 2 энергетических напитка), начиная за 1 неделю до фазы лечения и заканчивая после визита последующего наблюдения, и субъектам не разрешается употреблять напитки, содержащие кофеин, во время пребывания в исследовательском центре;

(7) субъектов просят воздерживаться от вождения, работы с механизмами или участия в опасных видах деятельности до тех пор, пока они и исследователь не будут уверены, что исследуемое лекарственное средство не нарушает их суждение и/или способность выполнять квалифицированные задачи, и субъектов информируют о том, что вождение в состоянии алкогольного, наркотического или иного опьянения является уголовным преступлением и что, если их задерживают за рулем в состоянии алкогольного, наркотического или иного опьянения, они могут быть привлечены к ответственности по всей строгости закона;

(8) субъектов просят воздерживаться от интенсивной физической активности в течение 48 ч до каждого визита исследования, субъектам не разрешается заниматься интенсивными физическими упражнениями во время пребывания субъектов в стационаре в исследовательском центре, а по соображениям безопасности субъекты должны оставаться в сидячем положении или полулежа в постели в течение первых 4 ч после интраназального введения рацемического кетамина в день 1 и день 11, а также после первого введения венлафаксина или сертралина в день 3 и после увеличения дозы венлафаксина или сертралина в день 7 и день 5 соответственно;

(9) субъекты должны воздерживаться от донорства крови во время исследования и в течение 30 дней после визита последующего наблюдения и

(10) субъекты должны следовать форме информированного согласия (ICF) и кодексу поведения клиники.

Испытываемый продукт(ы), доза и способ введения:

Субъектов рандомизируют в 1 из 2 групп:

Группа 1: рацемический кетамин 60 мг с венлафаксином

Группа 2: рацемический кетамин 60 мг с сертралином

В день 1 60 мг рацемического кетамина вводят интраназально в виде 4 впрыскиваний (всего) с использованием 2 одноразовых двухдозовых устройств. Из первого устройства вводят два впрыскивания (по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю). Через приблизительно 5 мин из второго одноразового устройства вводят два дополнительных впрыскивания (по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю). Субъектам нельзя сморкаться в течение 1 ч после введения дозы рацемического кетамина.

Субъектов инструктируют осторожно высморкаться до интраназального введения рацемического кетамина. В специально разработанной для данного исследования процедуре подробно описано требуемое стандартное положение головы субъекта во время введения лекарственного средства и инструкции, данные субъектам относительно втягивания носом после введения спреев.

Группа 1.

Со дня 3 по день 6 субъектам вводят однократные пероральные дозы 75 мг венлафаксина (1 капсула с 75 мг венлафаксина) и со дня 7 по день 10 дозу венлафаксина увеличивают до 150 мг (2 капсулы с 75 мг венлафаксина).

Группа 2.

В день 3 и день 4 субъектам вводят однократную пероральную дозу 50 мг сертралина (1 капсула с 50 мг сертралина), и со дня 5 по день 10 дозу сертралина увеличивают до 100 мг (2 капсулы с 50 мг сертралина).

Каждый день со дня 3 по день 11 венлафаксин или сертралин вводят приблизительно через 45 мин после начала приема пищи, и у субъектов будет приблизительно 30 мин, чтобы завершить прием пищи. Регистрируется любое остаточное количество пищи. Пища, подаваемая утром дня 10 и дня 11, стандартизирована и сходна по составу. Исследуемое лекарственное средство вводят с примерно 240 мл воды и его необходимо проглотить целиком в течение 5 мин. Время дозирования устанавливается как введение первой капсулы, если применимо.

В день 11 сначала вводят 150 мг венлафаксина или 100 мг сертралина и вторую дозу рацемического кетамина 60 мг вводят приблизительно в то же время, что и в день 1 (приблизительно через 4 ч после введения венлафаксина или сертралина), следуя той же процедуре, что и для введения назальных спреев. Время введения рацемического кетамина устанавливается как первое введение спрея. Проверка полости носа проводится после введения каждой дозы рацемического кетамина, чтобы подтвердить правильность ингаляций.

Критерии оценки: фармакокинетика

Параметры ФК, подлежащие оценке в этом исследовании для кетамина, норкетамина и гидроксикетамина с сертралином или венлафаксином и без них, в зависимости от обстоятельств, включают следующее:

- (1) C_{max} : максимальная наблюдаемая концентрация в плазме;
- (2) AUC_{0-inf} : площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, экстраполированной до бесконечности;
- (3) AUC_{0-t} : площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до последней измеримой концентрации (для доз 1 и 3);
- (4) T_{max} : время до достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме;
- (5) k_{el} : константа скорости первого порядка, связанная с конечной (лог-линейной) частью кривой (для дозы 3 с сертралином или венлафаксином и без них);
- (6) $t_{1/2}$: кажущийся терминальный период полувыведения первого порядка (рассчитанный как $0,693/k_{el}$);
- (7) CL/F : кажущийся клиренс (только общий кетамин) и
- (8) V_d/F : кажущийся объем распределения (только общий кетамин).

Другие параметры фармакокинетики венлафаксина и сертралина и их соответствующих метаболитов будут включать следующее:

- (9) C_{max} ;
- (10) AUC_T : площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени для интервала дозирования;
- (11) CL_{ss} : клиренс в стационарном состоянии и
- (12) T_{max} .

Критерии оценки: фармакодинамика

Параметры ФД, подлежащие оценке в этом исследовании, включают:

- (13) артериальное давление
максимальное изменение артериального давления по сравнению с исходным уровнем (CFB_{max})
время до достижения CFB_{max} артериального давления
При необходимости могут быть оценены другие конечные точки ФД.
- Критерии оценки: безопасность
- Конечные точки безопасности включают:
 - (14) НЯ (тип, частота и тяжесть);
 - (15) показатели жизненно важных функций (артериальное давление, частота дыхания, частота сердечных сокращений, насыщение кислородом и температура полости рта);
 - (16) электрокардиограмму в 12 отведениях (электрокардиограмма; частота сердечных сокращений и интервалы PR, QRS, QT и QTc);
 - (17) клинические лабораторные исследования;
 - (18) балльную шкалу для оценки степени тяжести суицидальных проявлений Колумбийского университета (C-SSRS);
 - (19) шкалу для клинической диагностики диссоциативных состояний (CADSS);
 - (20) физическое обследование и
 - (21) осмотр полости носа.

Критерии остановки

Любой субъект, который добровольно отзывает согласие или исключается (например, из-за нежелательного явления) из исследования до его завершения, считается исключенным из исследования. Субъекты могут быть исключены из исследования при любом из следующих обстоятельств:

- (1) возникновение непереносимого НЯ согласно оценке исследователя или уполномоченного представителя;
- (2) клинически значимое отклонение показателей жизненно важных функций, электрокардиограммы, клинических лабораторных исследований или физического обследования по

оценке исследователя или уполномоченного представителя;

- (3) отзыв согласия;
- (4) утрата контакта для последующего наблюдения;
- (5) административные причины;
- (6) решение спонсора;
- (7) значимое расстройство протокола;
- (8) если, по мнению квалифицированного исследователя, это отвечает интересам субъекта;
- (9) беременность;
- (10) несоблюдение требований и ограничений исследования (например, положительный тест мочи на котинин во время любого визита исследования, использование сопутствующего лекарственного средства) и

(11) прекращение исследования.

Субъекты, испытывающие рвоту после введения венлафаксина или сертралина, могут быть исключены из исследования. Оценка проводится для каждого отдельного случая.

Если событие, такое как чрезвычайная ситуация в семье, временное интеркуррентное заболевание (такое как простуда), не связанное с исследуемым лекарственным средством, или устранимое несоблюдение требований, не позволяет субъекту участвовать в запланированном визите, но субъект желает продолжить участие в исследовании, с согласия исследователя персонал исследовательского центра может попытаться перенести визит, если это возможно в исследовании, и оставить субъекта в исследовании.

Если субъект досрочно исключается из участия в исследовании по какой-либо причине после введения лекарственного средства, исследователь или уполномоченный представитель должны приложить все усилия для выполнения оценок, запланированных для визита последующего наблюдения. Субъекты, взятые на замену, могут быть добавлены по усмотрению спонсора по согласованию с главным исследователем.

Статистические методы

Определения популяции лечения:

Рандомизированная популяция: все субъекты, которых рандомизируют в одну из групп лечения

Популяция для оценки безопасности: все рандомизированные субъекты, которые получают какое-либо исследуемое лекарственное средство

Популяция для оценки фармакокинетики (ФК): все субъекты в популяции для оценки безопасности, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства, имеют подлежащие оценке данные ФК и не имеют отклонений от протокола или других обстоятельств, которые могут привести к исключению субъекта из популяции для оценки ФК.

Популяция для оценки биодоступности: все субъекты в популяции для оценки безопасности, которые завершают все виды лечения по меньшей мере для одного параметра ФК. Субъекты, у которых отсутствует более 3 последовательных образцов или в общей сложности отсутствуют более 5 образцов, не будут включены в популяцию для оценки биодоступности

Популяция для оценки фармакодинамики (ФД): все субъекты в популяции для оценки безопасности, у которых есть какие-либо измерения АД после исходного уровня.

Анализ оценок безопасности

Анализ безопасности выполняется с использованием популяции для оценки безопасности. Частота нежелательных явлений, нежелательные явления, приведшие к выбыванию, и серьезные нежелательные явления обобщают по группе лечения и показывают количество и процент субъектов, которые испытали по меньшей мере 1 нежелательное явление. Эти обобщенные данные представлены по классам систем органов и предпочтительным терминам с использованием Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA, версия 22.0 или выше), а также по максимальной тяжести и связи с исследуемым лечением.

Данные лабораторных исследований обобщают по лабораторной панели, лабораторному исследованию, группе лечения и визиту. Отклонения показателей лабораторных исследований обобщают по группе лечения и субъекту в виде перечня. Для каждой лабораторной панели данные лабораторных исследований перечислены по группе лечения и субъекту. Показатели жизненно важных функций (АД, частота дыхания, частота сердечных сокращений, насыщение кислородом) обобщают в каждой временной точке по лечению для абсолютных значений и изменения по сравнению с исходным уровнем. Особое внимание уделяется артериальному давлению, поскольку это известный фактор безопасности кетамина.

Данные электрокардиограммы в 12 отведениях (абсолютные значения и изменение по сравнению с исходным уровнем частоты сокращений желудочков сердца и интервалов PR, QRS, QT и QTc) обобщают по лечению и временной точке с использованием описательной статистики. Частоты (числа и проценты) рассчитывают для общей оценки по лечению и временной точке.

Оценки по шкале для клинической диагностики диссоциативных состояний (CADSS) обобщают по лечению и временной точке для следующих суммарных оценок:

Подшкала, оцениваемая субъектом (сумма пунктов с 1 по 19)

Подшкала, оцениваемая наблюдателем (сумма пунктов с 20 по 23)

Общая оценка (сумма пунктов с 1 по 23)

Кроме того, перечислены ответы на отдельные пункты CADSS и суммарные оценки.

Балльная шкала для оценки степени тяжести суицидальных проявлений Колумбийского университета (C-SSRS).

Документируются любые результаты или отсутствие результатов относительно физического обследования и осмотра полости носа каждого субъекта в исходных условиях. Любой отклоняющийся результат, отмеченный после введения дозы, документируется как нежелательное явление, если расценивается как клинически значимое изменение по сравнению с исходным уровнем.

Анализ фармакокинетики

Фармакокинетическую описательную статистику выполняют с использованием популяции для оценки ФК. Популяция для оценки биодоступности используется для логического анализа. Лечение определяется как День 1 кетамин 60 мг, День 10 венлафаксин 150 мг или сертралин 100 мг, День 11 кетамин 60 мг и день 11 венлафаксин 150 мг или сертралин 100 мг.

Данные о концентрации кетамина, норкетамина и гидроксикетамина в плазме обобщают с использованием описательной статистики для каждого лечения и временной точки. Фармакокинетические параметры получают с использованием некомпартментных методов для всех анализов. Аналогичный анализ выполняют для венлафаксина и сертралина и их метаболитов (N-десметилвенлафаксина и O-десметилвенлафаксина, N-десметилсертралина).

Описательная статистика, включая n, среднее, стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (KB), минимум, медиану и максимум, обобщается по лечению и временной точке. Параметры ФК обобщают по лечению. Рисуют графики зависимости концентрации (исходной и логарифмически преобразованной) от времени. Концентрации ниже предела количественного определения (НПКО) устанавливаются равными нулю для получения сводной статистики и графиков зависимости средней концентрации от времени.

Для расчета параметров ФК данные зависимости концентрации от времени обрабатывают следующим образом: концентрации НПКО перед первой количественно определяемой концентрацией устанавливают равными нулю; концентрации НПКО после первой количественно определяемой концентрации считают отсутствующими; и время отбора образцов перед введением дозы относительно дозирования устанавливают равным нулю. Образцы крови для оценки ФК, собранные во время визита последующего наблюдения, не будут использоваться для расчета параметров ФК. Описательную статистику, включая n, среднее, SD, среднее геометрическое, геометрический KB, минимум, медиану и максимум, рассчитывают по уровню дозы для всех параметров ФК, кроме T_{max} , $t_{1/2}$ и λ . Данные T_{max} обобщают с n, минимумом, медианой, максимумом и квартилями 1 и 3. Данные $t_{1/2}$ и λ обобщают с n, средним значением, SD, KB, минимумом, медианой и максимумом.

Фармакокинетические профили анализируются для всех субъектов, даже если отсутствуют некоторые временные точки отбора образцов для оценки ФК. Параметры ФК проверяют на удовлетворение критериям контроля качества. Если критерии контроля качества удовлетворены, параметры ФК используют в анализах и моделях. Критерии контроля качества ФК достаточны для исключения недостоверных данных.

Сравнение C_{max} , AUC_{0-inf} и CL/F выполняют для кетамина отдельно и в комбинации с венлафаксином или сертралином. Сравнение C_{max} , AUC_T и CL_{ss} выполняют для венлафаксина и сертралина с кетамином и без него. Сравнение выполняют с использованием модели со смешанными эффектами для дисперсионного анализа (ANOVA) с логарифмом параметра в качестве результата. Лечение включено как постоянный эффект, а субъект как случайный эффект.

Метаболические соотношения рассчитывают для превращения кетамина в норкетамин и гидроксикетамин с использованием соотношений метаболита и исходного вещества с поправкой на молекулярную массу. Также будет оцениваться превращение венлафаксина и сертралина в соответствующие метаболиты по отдельности и в комбинации с кетамином, чтобы лучше понять метаболическое взаимодействие через различные пути.

Анализ фармакодинамических показателей

Анализ конечных точек ФД выполняют с использованием популяции для оценки ФД. Конечные точки ФД будут включать CFB_{max} и время до CFB_{max} .

Изменения артериального давления анализируют как CFB в дни дозирования 1, 10 и 11. Статистические модели используют для сравнения эффекта кетамина или венлафаксина/сертралина по отдельности с эффектом комбинации лекарственных средств для каждой временной точки и соответствующих параметров.

Изучается возможное ФД взаимодействие между кетамином и сертралином и между кетамином и венлафаксином. Фармакодинамические данные в каждой временной точке обобщают с помощью описательной статистикой и представляют графически (где применимо). Полученные конечные точки обобщают с использованием описательной статистики.

Пример 3. Состоящее из 2 частей исследование фазы 2 для оценки эффективности, безопасности и переносимости интраназального рацемического кетамина, вводимого взрослым с большим депрессивным расстройством при неизбежном риске суицида

В этом примере описывается состоящее из 2 частей многоцентровое исследование фазы 2 для определения эффективности, безопасности и переносимости вводимого интраназально (и/н) рацемического кетамина плюс стандартное лечение (СЛ) у взрослых субъектов с диагнозом MDD с неизбежным риском суицида.

Обзор исследования

В этом состоящем из 2 частей многоцентровом исследовании фазы 2 у взрослых субъектов с диагнозом MDD с неизбежным риском суицида будет оцениваться эффективность, безопасность и переносимость вводимого интраназально (и/н) рацемического кетамина плюс СЛ. В части 1 16 субъектов получают немаскированный рацемический кетамин (90 мг). Часть 2 исследования представляет собой двойное слепое исследование, и 120 субъектов будут рандомизированы 1:1 для получения либо рацемического кетамина (90 мг), либо соответствующего плацебо.

График исследования идентичен для частей 1 и 2. После поступления в отделение неотложной помощи или больницу каждый субъект будет участвовать в 1-2-дневной фазе скрининга, 16-дневной фазе лечения, включая СЛ, во время которой исследуемое лекарственное средство будет вводиться 2 раза в неделю, и 2-недельной фазе наблюдения для оценки безопасности в общей сложности до 5 недель участия в исследовании. Субъектов будут лечить в стационаре приблизительно 7 дней (включая скрининг), и, при условии, что субъект соответствует критериям готовности к выписке, его выпишут на день 6 для продолжения исследования в качестве амбулаторных пациентов, при условии, что это клинически целесообразно. Субъекты вернуться в клинику, чтобы получить исследуемое лекарственное средство и пройти оценки исследования 2 раза в неделю до дня 16. Эффективность у субъектов будут оценивать с использованием нескольких психометрических шкал, а безопасность будут оценивать с использованием оценок показателей клинических лабораторных исследований, электрокардиограмм (ЭКГ), жизненно важных функций и физических обследований. После последней дозы исследуемого лекарственного средства субъекты продолжают находиться под наблюдением для оценки безопасности в течение 2 недель, включая 4 личных визита последующего наблюдения для оценки безопасности в Дни 19, 22, 25/26 и 29/30.

На протяжении всего исследования данные о безопасности будут регулярно проверяться Комитетом по оценке безопасности (SRC). Кроме того, члены SRC подтвердят готовность к выписке из стационара.

Цели:

Первичная цель этого исследования заключается в оценке эффективности рацемического кетамина в сочетании со стандартным лечением (СЛ) в отношении симптомов депрессии у взрослых с большим депрессивным расстройством (MDD), которые подвержены неизбежному риску суицида.

Вторичные цели заключаются в следующем:

- (1) Оценить эффективность рацемического кетамина плюс СЛ в отношении симптомов суицидальных наклонностей у взрослых с MDD, которые подвержены неизбежному риску суицида; и
- (2) Оценить безопасность и переносимость рацемического кетамина плюс СЛ у взрослых с MDD, которые подвержены неизбежному риску суицида.

Исследовательская цель состоит в том, чтобы оценить психометрические свойства по шкале отслеживания суицидальных наклонностей Шихана (S-STIS) - показатель клинически значимого изменения (CMCM).

Количество субъектов

Часть 1: запланировано 16 субъектов. Часть 2: запланировано приблизительно 120 рандомизированных субъектов, включая 60 субъектов на группу.

Критерии включения

Субъекты должны соответствовать всем следующим требованиям для зачисления в исследование:

- (1) Субъект способен говорить, читать и понимать английский язык и/или язык исследовательского персонала, чтобы в достаточной степени понять характер исследования, предоставить письменное информированное согласие и позволить завершение всех оценок исследования.
- (2) Субъекту от 18 до 65 лет на момент информированного согласия.
- (3) Субъекты мужского пола, ведущие активную половую жизнь, должны согласиться воздерживаться от сексуальной активности или должны быть готовы использовать приемлемую с медицинской точки зрения контрацепцию, если они станут сексуально активными, с момента предоставления согласия и в течение 3 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.
- (4) Субъекты женского пола, способные к деторождению, должны иметь отрицательный сывороточный тест на беременность при скрининге и не должны кормить грудью или иметь лактацию. Субъекты женского пола должны быть готовы воздерживаться от сексуальной активности или использовать приемлемую с медицинской точки зрения контрацепцию, если они сексуально активны, с момента предоставления согласия и в течение 1 месяца после введения последней дозы исследуемого

лекарственного средства.

(5) Субъект соответствует критериям Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, пятое издание (DSM-5), для диагноза текущего MDD (униполярный без психотических признаков), с симптомами, присутствующими в течение по меньшей мере 4 недель, на основании консультации психиатра и подтверждения с помощью Краткого международного психиатрического опросника для суицидальных расстройств (MINI), версии 7.02.

(6) Субъект имеет общую оценку по балльной шкале Монтгомери-Осберг для оценки депрессии (MADRS) ≥ 28 до введения дозы в день 1.

(7) Субъект имеет оценку 5 или 6 по пункту 10 MADRS.

(8) По мнению исследователя субъекту требуется госпитализация в психиатрическую больницу из-за значительного риска суицида, он имеет общую оценку по S-STS CMCM ≥ 15 и оценку 6-9 (включительно) по S-STS CMCM на основании суждения клинициста о риске у субъекта попытки суицида или смерти в результате суицида в настоящее время (стр. 12 вверху).

(9) По мнению исследователя у субъекта в настоящее время имеются суицидальные мысли с намерением, что подтверждается модулем для оценки суицидальных наклонностей MINI при скрининге и в исходных условиях, в частности, положительный ответ, связанный с имеющимися симптомами, на вопрос В3, а также положительный ответ, связанный с симптомами в течение последних 24 ч, на вопрос В10 или В11.

(10) По мнению исследователя, если неизбежные суицидальные наклонности основаны на провоцирующем событии (т.е. четко идентифицируемом ситуационном стрессоре, который способствует иницированию или обострению текущих суицидальных наклонностей субъекта), активные суицидальные наклонности должны присутствовать в течение >72 ч.

(11) Субъект имеет в анамнезе предыдущую(ие) попытку(и) суицида, подтвержденную в C-SSRS с наличием по меньшей мере одной фактической попытки в анамнезе, или, если попытка была прервана или не удалась, расценивается как серьезное намерение по мнению исследователя.

(12) В рамках лечения, такого как СЛ, субъект соглашается добровольно госпитализироваться на рекомендуемый период приблизительно 7 дней (от скрининга до дня 6) и полностью понимает, что продолжительность госпитализации может быть больше, если есть клинические показания (т. е. небезопасно выписывать его/ее на день 6).

(13) Субъект готов и может принимать назначенную терапию(терапии) антидепрессантом, не связанную с исследованием, по усмотрению исследователя по меньшей мере на протяжении всего исследования.

(14) Субъект готов и может поддерживать другие существующие методы лечения и избегать употребления алкоголя и рекреационных наркотиков, а также конкретных видов терапии, запрещенных протоколом, от скрининга до последнего визита исследования (день 29/30). Субъекты с острой алкогольной интоксикацией не должны проходить скрининг (но могут пройти скрининг в трезвом состоянии); субъекты с подозрением на интоксикацию могут быть подтверждены ВАС или алкотестером.

(15) Субъект способен завершить и/н введение исследуемого лекарственного средства.

Критерии исключения

Наличие любого из следующих критериев исключает субъекта из участия в исследовании:

(1) Субъекты, у которых в настоящее время имеются последствия предшествующего заболевания COVID, или субъекты, у которых либо задокументирована инфекция COVID, либо симптомы, указывающие на недавнюю инфекцию COVID, в течение 1 месяца после скрининга.

(2) Субъект имеет пожизненный диагноз биполярного расстройства, любого расстройства настроения с психотическими признаками, шизофрению или другое психотическое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство или антисоциальное расстройство личности, что подтверждается MINI. (Обратите внимание, что субъекты с посттравматическим стрессовым расстройством и генерализованным тревожным расстройством (ГТР)/паническим расстройством не обязательно исключаются, поскольку MDD является наиболее значимым диагнозом.)

(3) По мнению исследователя субъект имеет хроническую, рефрактерную, устойчивую к лечению депрессию после >4 надлежащих терапевтических попыток использования антидепрессантов (с или без адьювантов и/или электрошоковой терапии [ECT]), что подтверждено ATRQ.

(4) По мнению исследователя субъект имеет текущий диагноз пограничного расстройства личности или, если субъект не соответствовал полным диагностическим критериям пограничного расстройства личности в течение последних 5 лет, субъект имеет в анамнезе рецидивирующее несуицидальное членовредительство или самоповреждающее поведение.

(5) Субъект имеет оценку 10 по S-STS CMCM на основании мнения клинициста о риске у субъекта попытки суицида или смерти в результате суицида в настоящее время (верхняя часть S-STS CMCM p12).

(6) У субъекта диагностирована умственная отсталость, нейрокогнитивное расстройство, включая деменцию, или в анамнезе имеется черепно-мозговая травма умеренной или тяжелой степени тяжести. Черепно-мозговые травмы легкой степени тяжести не обязательно приводят к исключению, если

исследователь считает, что имеющиеся симптомы не будут мешать проведению или интерпретации оценок безопасности и/или эффективности.

(7) У субъекта имеются в анамнезе или в настоящее время какие-либо клинически значимые гематологические, печеночные, респираторные, почечные, неврологические расстройства, известная положительная инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), желудочно-кишечное расстройство или другое заболевание, которое может исказить результаты оценок безопасности, проведенных в исследовании.

(8) Субъект имеет в анамнезе судороги (кроме фебрильных судорог в детстве).

(9) Субъект имеет индекс массы тела (ИМТ) >40 или <18 при скрининге.

(10) Субъект имеет известную неконтролируемую гипертензию или артериальное давление (АД), что, по мнению исследователя, должно исключать субъекта при скрининге или в исходных условиях (измерение АД может быть повторено в соответствии со стандартными операционными процедурами центра [СОП]).

(11) Субъект имеет в анамнезе или в настоящее время сердечно-сосудистое заболевание, прогрессирующий атеросклероз, структурную сердечную аномалию, кардиомиопатию, серьезные расстройства сердечного ритма, коронарную болезнь сердца, врожденный порок сердца, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, наджелудочковое и желудочковое расстройство сердечного ритма, синдром удлиненного интервала QT (т.е. $QTcF > 450$ мс) и связанные с ним факторы риска (т.е. гипокалиемию, семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT), обморок, расстройства сердечной проводимости (например, клинически значимая блокада сердца), кардиологические явления, связанные с физической нагрузкой, включая обморок и предобморок, клинически значимую брадикардию или другие серьезные проблемы с сердцем.

(12) У субъекта есть известный семейный анамнез внезапной сердечной смерти или желудочковой аритмии.

(13) У субъекта есть какое-либо клинически значимое отклонение на ЭКГ в 12 отведениях, выполненной при скрининге или в исходных условиях, такие как серьезная аритмия, расстройства сердечной проводимости или другие отклонения, которые считаются потенциальной проблемой безопасности.

(14) Субъект имеет одновременное хроническое или острое заболевание, инвалидность или другое состояние (например, нарколепсию), которое может исказить результаты оценок безопасности, проведенных в исследовании.

(15) У субъекта есть какое-либо медицинское состояние, которое может нарушать всасывание и/н кетамина (например, носовые полипы, клинически значимое искривление перегородки [исправленное или постоянное] или другие физические аномалии носа).

(16) Субъект соответствует критериям DSM-5 умеренного или тяжелого расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, за 6 месяцев до скрининга, ИЛИ, по мнению исследователя, подвержен риску синдрома отмены психоактивных веществ (например, зависит от опиатов или алкоголя), ИЛИ имеет в анамнезе в течение всей жизни расстройства, связанные с употреблением кетамина, фенциклидина, диэтиламида лизергиновой кислоты или галлюциногена 4-метилендиоксиметамфетамина. Разрешено расстройство, связанное с употреблением никотина.

(17) Субъект имеет положительный анализ мочи на фенциклидин (PCP), кокаин или амфетамины (включая амфетамин, метамфетамин [mAMP] и 3,4-метилендиоксиметамфетамин [MDMA]) при скрининге.

(18) Субъект имеет положительные результаты теста на гепатит В, гепатит С или ВИЧ при скрининге.

(19) Субъект имел какое-либо указание в анамнезе на использование кетамина или эскетамина для лечения любого психического заболевания.

(20) Субъект имеет известную или подозреваемую непереносимость или гиперчувствительность к исследуемому продукту (продуктам), близкородственным соединениям или любым ингредиентам.

(21) По мнению исследователя у субъекта имеется любое клинически значимое отклонение результатов лабораторных исследований, включая отклонение, указывающее на клинически значимое гематологическое, гепатобилиарное или почечное заболевание.

(22) Субъект получал исследуемый продукт, включая вакцины, в течение 30 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

(23) Субъект был ранее зачислен в текущее исследование. Субъекты, ранее прошедшие скрининг, но не рандомизированные, в текущем исследовании, могут пройти повторный скрининг с одобрения медицинского наблюдателя исследования.

(24) Субъект не соответствует или не готов соблюдать требования, касающиеся запрещенных и ограниченных лекарственных средств, а также обязательных периодов вымывания перед участием. Запрещенные лекарственные средства включают, но не ограничиваются перечисленными, ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), опиоиды или лекарственные средства, действующие на опиоидные

рецепторы, психостимуляторы, ламотриджин, модуляторы рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), магний или любое лекарственное средство, которое может исказить результаты оценок безопасности, проведенных в исследовании. Субъекты, получившие какое-либо из этих запрещенных лекарственных средств в течение 2 недель после скрининга, исключаются из исследования. Сильные ингибиторы СYP 3A4 не разрешены в течение 1 недели с момента введения первой дозы и до по меньшей мере 1 дня после введения последней дозы. Сильные индукторы СYP 3A4 не разрешены в течение 30 дней после введения первой дозы и до по меньшей мере 1 дня после введения последней дозы. Субъекты, которые недавно прекратили прием лития или блокаторов кальциевых каналов в течение 3 месяцев до скрининга, также исключаются.

(25) Субъект является сотрудником спонсора, клинической исследовательской организации или персонала исследовательского центра, непосредственно связанного с этим исследованием, или их ближайший член семьи, определяемый как супруг, родитель, ребенок или брат или сестра, будь то биологический или законно усыновленный.

(26) Субъекту предъявлены судебные обвинения или он находится на испытательном сроке.

(27) Субъект, который по мнению исследователя считается непригодным или маловероятно будет соблюдать протокол исследования по какой-либо причине.

(28) Субъект юридически недееспособен, был принудительно госпитализирован в прошлом году или имеет другую серьезную проблему с психическим здоровьем, физическую проблему или жизненные обстоятельства, которые могут помешать проведению или интерпретации оценок исследования.

Сопутствующее лечение

СЛ требуется для всех субъектов во время исследования, которое должно включать доказательно/эмпирически обоснованные варианты антидепрессантов по усмотрению исследователя. Кроме того, субъектам разрешается участвовать в СЛ-психотерапии, включая поведенческую терапию. Бензодиазепиновые лекарственные средства (доза, эквивалентная ≤ 6 мг/день лоразепама) можно принимать в ограниченных количествах по мере необходимости, как определено в разделе протокола, касающемся ограниченных лекарственных средств, но ни в коем случае не следует принимать в течение 24 ч до введения исследуемого лекарственного средства и оценок. Разрешены небензодиазепиновые снотворные короткого действия (например, золпидем, залеплон).

Критерии оценки:

Первичная конечная точка эффективности:

Первичной конечной точкой эффективности будет изменение общей оценки по MADRS по сравнению с исходным уровнем через 24 ч после введения начальной дозы.

Вторичные конечные точки эффективности:

Вторичными конечными точками будет изменение по сравнению с исходным уровнем через 24 ч, а также на день 16 следующего:

- (1) Общей оценки по S-STs
- (2) Общей оценки по MADRS на день 16 (только)
- (3) Общего клинического впечатления (CGI) о тяжести SI/B (CGIS-SI/B) и изменении SI/B (CGIC-SI/B)
- (4) Общего впечатления пациента (PGI) о тяжести SI/B (PGIS-SI/B) и изменении SI/B (PGIC-SI/B)
- (5) Оценки клиницистом по S-STs общей тяжести суицидальных импульсов, мыслей и поведения
- (6) Оценки клиницистом по S-STs риска попытки суицида или смерти в результате суицида субъекта в настоящее время
- (7) Оценки клиницистом по S-STs вероятности (риска) совершения субъектом попытки суицида или смерти в результате суицида в течение следующих 7 дней
- (8) Оценки субъектом по S-STs общей тяжести суицидальных импульсов, мыслей и поведения
- (9) Оценки субъектом по S-STs необходимости лечения
- (10) Частоты ответов по пункту 10 MADRS (ответ ≤ 3)
- (11) Ответа по MADRS (снижение общей оценки на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем)
- (12) Ремиссии по MADRS (общая оценка ≤ 12)

Исследовательская конечная точка:

Исследовательская конечная точка представляет собой анализ достоверности, надежности и способности детектировать изменение с помощью CMCM S-STs.

Конечные точки безопасности:

Безопасность и переносимость и/н рацемического кетамина будут оценивать по:

- (1) Частоте и тяжести нежелательных явлений, возникающих во время лечения (TEAE)
- (2) Частоте появления новых или ухудшения клинически значимых отклонений показателей лабораторных исследований, жизненно важных функций, ЭКГ или физического обследования
- (3) Шкале для клинической диагностики диссоциативных состояний (CADSS)
- (4) Модифицированной шкале оценки наблюдателем бодрствования/седации (MOAA/S)
- (5) Шкале для оценки степени тяжести суицидальных проявлений Колумбийского университета (C-SSRS)

Статистические методы

По результатам части 1 и части 2 будут подготовлены отдельные сводки. Описательная статистика будет использована для обобщения результатов части 1. Для анализа данных части 2 первичная конечная точка эффективности, изменение общей оценки по MADRS по сравнению с исходным уровнем через 24 ч после начальной дозы, будет проанализирована с использованием модели ANCOVA, включая исходную общую оценку по MADRS в качестве ковариаты, лечение как постоянный эффект и субъекта как случайный эффект. Анализ чувствительности будет выполнен с использованием пункта 10 MADRS в качестве ковариаты. Подробная информация о статистических анализах, включая вторичные анализы эффективности, безопасности и чувствительности, будет описана в протоколе и/или плане статистического анализа (SAP).

Определение размера выборки

В части 1 запланированный размер выборки составляет 16 субъектов и считается достаточным для обеспечения значимых оценок вариабельности конечных точек эффективности, которые можно использовать при планировании будущих исследований.

В части 2 запланированный размер выборки рассчитывается, исходя из величины эффекта 0,50, двустороннего уровня значимости 0,10 и предполагаемого процента отсева приблизительно 15%. Исходя из этих предположений, 60 субъектов должны быть рандомизированы в каждую группу лечения для достижения мощности 80%. Различия между группами лечения и стандартное отклонение, используемые в этом расчете, были основаны на результатах предыдущих исследований кетамина и на клинической оценке.

Продолжительность исследования и лечения

Последовательность и максимальная продолжительность периодов исследования будут следующими:

1-2-дневная фаза скрининга

16-дневная фаза лечения

2-недельная фаза последующего наблюдения для оценки безопасности

Таким образом, максимальная продолжительность исследования для каждого субъекта составляет приблизительно 5 недель.

После завершения исследования все субъекты будут направлены на последующее наблюдение; сюда входят субъекты, которые не соответствуют требованиям для участия в исследовании, субъекты, прекратившие участие, и субъекты, которые завершают исследование.

Результаты

Это исследование продолжается в настоящее время. Данные за первые восемь дней (всего 16 дней) у двух субъектов описаны ниже и на фиг. 13A-24.

Оба субъекта были зачислены в исследование с тяжелым большим депрессивным расстройством (MDD) на основании оценки по MADRS 35 и 38 до введения дозы для субъектов 1 и 2, соответственно. Оценки 35 и выше считаются тяжелыми, а оценки 18-34 указывают на умеренный MDD.

Общая оценка по MADRS субъекта 1 снизилась с исходной оценки 35 до 8 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина. Сходным образом, общая оценка по MADRS субъекта 2 снизилась с исходной оценки 38 до 15 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина. Таким образом, оба субъекта продемонстрировали чрезвычайно быстрый, клинически значимый (снижение >50%) ответ, переходя от тяжелого MDD к ремиссии всего за 24 ч на основе общей оценки по MADRS. Интраназальный рацемический кетамин также обеспечивает устойчивый ответ до следующего введения дозы, и после получения второй дозы в день 4 симптомы еще больше уменьшились, при этом у субъекта 2 общая оценка по MADRS составила 16 на день 8, что чуть выше оценки ремиссии. См. фиг. 13A-13B.

Оценка по пункту 10 MADRS (суицидальные наклонности) (диапазон 0-6) субъекта 1 снизилась с исходной оценки 5 до 0 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина. Оценка по пункту 10 MADRS также снизилась с исходной оценки 5 до введения дозы до 0 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина. Таким образом, оба субъекта также продемонстрировали быстрый, клинически значимый ответ (соответствует определению ответа по пункту 10 MADRS; оценка <3), который сохранялся до следующего введения дозы. См. фиг. 19A-19B.

Оценка по CGIS-SI/B (диапазон 1-5) субъекта 1 снизилась с исходной оценки 4 до 1 ("совсем не суицидальный") через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина и после этого оставалась на уровне 1. Оценка по CGIS-SI/B субъекта 2 снизилась с исходной оценки 4 до 2 ("умеренно суицидальный") через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина и дополнительно снизилась до 1 на день 3. Таким образом, оба субъекта продемонстрировали заметное клиническое улучшение. См. фиг. 14A-14B.

Оценка по S-STS CMCM (диапазон 0-52) субъекта 1 снизилась с 18 до нуля через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина. Оценка по S-STS CMCM субъекта 2 аналогичным образом снизилась с 22 до 3 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина. В

соответствии с предыдущими результатами оба субъекта продемонстрировали быстрое и клинически значимое улучшение. См. фиг. 15A-15B.

Оценка по PGIS-SI/B (диапазон 1-5) субъекта 1 снизилась с исходной оценки 3 до 1 ("отсутствует"), а оценка по PGIS-SI/B субъекта 2 снизилась с 4 до 1 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина, и оба субъекта после этого оставались на оценке 1 по PGIS-SI/B. Это свидетельствует о быстром клиническом улучшении. См. фиг. 16A-16B.

Оценка по CGIC-SI/B (диапазон 1-7) субъекта 1 составила 1 через 4 ч после введения интраназального рацемического кетамина, а оценка по CGIC-SI/B субъекта 2 составила 1 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина, и оба субъекта после этого оставались на оценке 1 по CGIC-SI/B. См. фиг. 17.

Оценка по PGIC-SI/B (диапазон 1-5) субъекта 1 снизилась с 2 до 1 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина и после этого оставалась на оценке 1 по PGIC-SI/B. Оценка по PGIC-SI/B субъекта 2 снизилась с 3 до 2 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина и дополнительно снизилась до 1 на день 3. См. фиг. 18.

Оценка по S-STS CMCM (диапазон 0-9) субъекта 1 снизилась с исходной оценки 7 до 3 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина. Оценка по S-STS CMCM субъекта 2 снизилась с 7 до 3 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина. Эта оценка снизилась до 2 на день 8; субъект 1 оставался на уровне 2 на день 9, в то время как оценка субъекта 2 была равна нулю на день 9. В соответствии с предыдущими результатами оба субъекта продемонстрировали быстрое и клинически значимое улучшение. См. фиг. 20A-20B.

Оценка по S-STS CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" (диапазон 1-10) субъекта 1 снизилась с 5 до 2 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина. Оценка по S-STS CMCM "Риск суицида в течение следующих 7 дней" субъекта 2 снизилась с исходной оценки 7 до 1 через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина. Оценки остались на уровне 1 в день 4 и далее снизились до 0 в день 8. В соответствии с предыдущими результатами оба субъекта продемонстрировали быстрое и клинически значимое улучшение. См. фиг. 21A-21B.

Оценка по C-SSRS ("да" или "нет") суицидальных мыслей у субъекта 1 улучшилась с исходного уровня "да" до "нет" через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина, а оценка по C-SSRS суицидальных мыслей у субъекта 2 улучшилась с исходного уровня "да" до "нет" через 24 ч после введения интраназального рацемического кетамина. Оценки по C-SSRS для суицидальных мыслей и суицидального поведения для обоих субъектов оставались "нет" на протяжении оставшейся части исследования. См. фиг. 24.

Шкала CADSS служит для измерения диссоциации, хорошо известного нежелательного явления при приеме кетамина. Действительно, на этикетке Spravato[®] (интраназальный (S)-кетамин) содержится предупреждение в черной рамке о риске диссоциации, при котором пациенты должны находиться под наблюдением в течение по меньшей мере 2 ч после введения дозы. На этикетке также указано, что примерно у 61-69% пациентов, которым вводили (S)-кетамин, развились диссоциативные изменения по оценке CADSS (при дозах 56 или 84 мг).

Напротив, интраназальный рацемический кетамин неожиданно обеспечивает меньшую диссоциацию, как показано на фиг. 23. Субъект 1 никогда не имел оценки больше нуля по шкале CADSS (отсутствие диссоциации), а субъект 2 имел оценку 2 через 40 мин после введения интраназального рацемического кетамина, что не соответствует клиническому порогу диссоциации (оценка >4). Субъект 2 получил нулевую оценку по шкале CADSS через 1 ч после введения. Таким образом, ни у одного из субъектов не наблюдали клинически значимой диссоциации.

Шкала MOAA/S является мерой седации у пациента. Интраназальный (S)-кетамин также имеет предупреждение в черной рамке о риске седации (пациенты должны находиться под наблюдением в течение по меньшей мере 2 ч после введения дозы), поскольку у 48-61% субъектов развилась седация при дозе 56 или 84 мг. До введения дозы субъект 1 имел оценку по MOAA/S 5, которая снизилась до 4 через 15 мин после введения интраназального рацемического кетамина, но была равна 5 через 30 мин. Субъект 2 оставался на уровне оценки 5 по MOAA/S на протяжении всего исследования. Таким образом, в отличие от интраназального (S)-кетамина, субъекты, которым вводили интраназальный рацемический кетамин, неожиданно проявляли незначительную седацию или не проявляли ее вовсе при дозах, достаточных для обеспечения быстрого и клинически значимого лечения. См. фиг. 22.

Предварительные данные указывают на то, что интраназальный рацемический кетамин обеспечивает быстрое, существенное и устойчивое улучшение при депрессии и суицидальных наклонностях без значительной седации или диссоциации. Не ожидается потери эффекта на день 16 (т.е. стойкий эффект), а также какого-либо изменения безопасности и переносимости интраназального введения интраназального рацемического кетамина.

Содержание каждой из ссылок, процитированных в настоящем описании, полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Было описано несколько вариантов реализации настоящего изобретения. Тем не менее, следует понимать, что различные модификации могут быть сделаны без отклонения от сущности и объема

настоящего изобретения. Соответственно, другие варианты реализации включены в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения суицидальных наклонностей у субъекта, нуждающегося в этом, отличающийся тем, что указанный способ включает интраназальное введение указанному субъекту от 30 до 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, где рацемический кетамин вводят один раз в сутки, один раз в два дня, три раза в неделю, два раза в неделю или один раз в неделю.

2. Способ лечения суицидальных мыслей у субъекта, нуждающегося в этом, отличающийся тем, что указанный способ включает интраназальное введение указанному субъекту от 30 до 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, где рацемический кетамин вводят один раз в сутки, один раз в два дня, три раза в неделю, два раза в неделю или один раз в неделю.

3. Способ лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, отличающийся тем, что указанный способ включает интраназальное введение указанному субъекту от 30 до 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, где рацемический кетамин вводят один раз в сутки, один раз в два дня, три раза в неделю, два раза в неделю или один раз в неделю.

4. Способ по любому из пп.1-3, дополнительно включающий введение одного или более дополнительных видов терапии, состоящих из типичных нейролептиков, атипичных нейролептиков, антидепрессантов электрошоковой терапии, транскраниальной магнитной стимуляции, бензодиазепинов, стабилизаторов настроения и прамипексола.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что указанному субъекту ранее вводили один или более дополнительных видов терапии, состоящих из типичных нейролептиков, атипичных нейролептиков, антидепрессантов, электрошоковой терапии, транскраниальной магнитной стимуляции, бензодиазепинов, стабилизаторов настроения и прамипексола; и где указанный субъект не ответил на указанный один или более видов терапии.

6. Способ по п.4 или 5, отличающийся тем, что указанный типичный нейролептик представляет собой хлорпромазин, хлорпротиксен, левомепромазин, мезоридазин, перициазин, промазин, локсапин, молондон, перфеназин, тиотиксен, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, пимозид, прохлорперазин, тиопроперазин, трифлуоперазин или зуклопентиксол.

7. Способ по п.4 или 5, отличающийся тем, что указанный атипичный нейролептик представляет собой арипипразол, рисперидон, оланзапин, кветиапин, азенапин, палиперидон, zipразидон или луразидон.

8. Способ по п.4 или 5, отличающийся тем, что указанный бензодиазепин представляет собой алпразолам, бромазепам, хлордiazепоксид, клоназепам, клоразепат, diaзепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам или триазолам.

9. Способ по п.4 или 5, отличающийся тем, что указанный стабилизатор настроения представляет собой литий, вальпроевую кислоту, ламотриджин или карбамазепин.

10. Способ по п.4 или 5, отличающийся тем, что указанный один или более дополнительных видов терапии представляют собой электрошоковую терапию или транскраниальную магнитную стимуляцию.

11. Способ уменьшения одного или более побочных эффектов кетамина у субъекта, нуждающегося в этом, отличающийся тем, что указанный способ включает интраназальное введение указанному субъекту от 30 до 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, где рацемический кетамин вводят один раз в сутки, один раз в два дня, три раза в неделю, два раза в неделю или один раз в неделю.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что указанный один или более побочных эффектов включают

когнитивное расстройство;
двигательное расстройство;
головокружение, тошноту, рвоту, потливость, повышенное артериальное давление, язвенный цистит или интерстициальный цистит,

где когнитивное нарушение, если оно присутствует, включает одно или более из психотомиметических эффектов, головокружения, дисгевзии, седации, диссоциации, эйфории, изменений слуха, изменений зрения и галлюцинаций и

где двигательные нарушения, если они присутствуют, включают тремор, проблемы с равновесием или дистонические движения.

13. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что у указанного субъекта ранее было диагностировано одно или более из: суицидальных наклонностей; суицидальных мыслей; большого депрессивного расстройства; устойчивой к лечению депрессии; где указанная устойчивая к лечению депрессия соответствует стадии I-V, и посттравматического стрессового расстройства.

14. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что указанный субъект в настоящее время страдает одним или более из: суицидальных наклонностей, суицидальных мыслей, большого депрессив-

ного расстройства, устойчивой к лечению депрессии и посттравматического стрессового расстройства.

15. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанная оценка субъекта по методу определения стадии Массачусетской больницы общего профиля для классификации устойчивой к лечению депрессии составляет от 2 до 10 до интраназального введения указанного рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанная оценка субъекта по форме анамнеза лечения антидепрессантами составляет от 1 до 4 до интраназального введения указанного рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ по п.13, отличающийся тем, что у указанного субъекта наблюдается одна или более из следующих характеристик: нежелательные неприятные воспоминания, ночные кошмары, непроизвольно всплывающие в памяти переживания, эмоциональный дистресс после воздействия травмирующих напоминаний или физическая реактивность после воздействия травмирующих напоминаний; и одно или более из связанных с травмой мыслей или чувств и связанных с травмой внешних напоминаний до интраназального введения указанного рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что у указанного субъекта наблюдается две или более из следующих характеристик: неспособность вспомнить ключевые особенности травмирующего события, чрезмерно негативные мысли и предположения о себе или мире, преувеличенное обвинение себя или других в вызове травмирующего события, негативный аффект, снижение интереса к деятельности, чувство изоляции и трудности с переживанием позитивного аффекта.

19. Способ по п.17 или 18, отличающийся тем, что у указанного субъекта наблюдается одна или более из следующих характеристик: раздражительность или агрессия, рискованное или деструктивное поведение, повышенная бдительность, повышенная реакция испуга, трудности с концентрацией внимания и трудности со сном.

20. Способ по любому из пп.17-19, отличающийся тем, что указанные характеристики присутствуют в течение более чем примерно 1 месяца, вызывают дистресс и/или функциональное расстройство в социальных или профессиональных ситуациях и не связаны со злоупотреблением лекарственными средствами или психоактивными веществами.

21. Способ по любому из пп.1-20, отличающийся тем, что указанному субъекту интраназально вводят от 30 до 60 мг или от 60 до 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Способ по любому из пп.1-21, отличающийся тем, что указанному субъекту интраназально вводят 30, 60, 75 или 90 мг рацемического кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно 60 мг на дозу.

23. Способ по любому из пп.1-22, отличающийся тем, что рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально от одного раза в неделю до двух раз в неделю, предпочтительно два раза в неделю.

24. Способ по любому из пп.1-23, отличающийся тем, что рацемический кетамин или его фармацевтически приемлемую соль вводят интраназально один раз в сутки, один раз в два дня, три раза в неделю, два раза в неделю или один раз в неделю.

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 30 мг и/н, День 1							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Кетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	130,66	42,73	71,83	119,16	203,62	124,65	32,71
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	141,5	43,57	86,31	131,74	215,22	135,75	30,5
	C _{max} (нг/мл)	12	42,79	15,82	17,86	40,24	82,05	40,26	38,32
	Cl/F(л/ч)	12	229,9	65,85	139,39	227,72	347,6	220,99	30,5
	V _d /F(л)	12	1346,52	362,2	619,69	1381,46	2066,45	1296,83	30,64
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Кетамин	t _{1/2} (ч)	12	4,37	1,85	42,4	-	2,88	3,43	7,91
	λ _z (/ч)	12	0,1808	0,0582	32,1747	-	0,0876	0,2028	0,2403
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Кетамин	T _{max} (ч)	12	-	0,453	1,069	0,507	0,463	0,798	-

Фиг. 1А

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 75 мг и/н, День 1							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Кетамин	AUC _{0-t} (ч·нг/мл)	12	353,64	71,97	244,27	343,48	484,06	346,89	20,82
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	371	74,16	256,48	356,49	508,38	364,17	20,46
	C _{max} (нг/мл)	12	89,88	24,96	42,18	95,24	133	86,31	31,8
	Cl/F(л/ч)	12	209,88	43,04	147,53	210,44	292,43	205,95	20,46
	V _d /F(л)	12	1949,57	503,34	1276,59	1992,01	2856,06	1890,12	26,58
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Кетамин	t _{1/2} (ч)	12	6,39	0,67	10,53	-	5,61	6,32	7,93
	λ _z (ч)	12	0,1095	0,0108	9,8883	-	0,0874	0,1098	0,1235
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3	
Кетамин	T _{max} (ч)	12	-	0,482	1,57	0,805	0,671	0,819	-

Фиг. 1В

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 90 мг и/н, День 1							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Кетамин	AUC _{0-t} (ч·нг/мл)	12	431,26	132,44	225,05	438,76	658,96	411,49	33,72
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	434,54	127,81	232,94	461,26	661,41	416,34	32,28
	C _{max} (нг/мл)	12	115,01	44,24	68,89	101,45	207,05	107,75	38,75
	Cl/F(л/ч)	11	226,53	75,99	136,07	195,12	386,37	216,17	32,28
	V _d /F(л)	11	1874,63	703,79	915,59	1690,2	3253,33	1762,02	38,2
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Кетамин	t _{1/2} (ч)	11	6,06	2,01	33,17	-	2,5	6,97	8,1
	λ _z (ч)	11	0,1352	0,0715	52,9232	-	0,0856	0,0994	0,2768
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3	
Кетамин	T _{max} (ч)	12	-	0,456	1,058	0,798	0,483	1,031	-

Фиг. 1С

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 30 мг и/н, День 4							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Кетамин	AUC _{0-t} (ч·нг/мл)	11	142,01	72,64	81,97	119,54	334,85	129,99	43,16
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	153,27	74,31	93,28	130,67	349,73	141,38	41,25
	C _{max} (нг/мл)	11	43,46	25,07	22,46	31,82	97,72	38,72	49,77
	Cl/F(л/ч)	11	225,92	74,91	85,78	229,58	321,62	212,2	41,25
	V _d /F(л)	11	1136,99	336,69	672,56	1161,74	1672,84	1089,84	31,85
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Кетамин	t _{1/2} (ч)	11	3,66	1,01	27,61	-	2,65	3,51	6,33
	λ _z (ч)	11	0,1994	0,0421	21,1283	-	0,1096	0,1976	0,2617
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3	
Кетамин	T _{max} (ч)	11	-	0,457	1,074	0,796	0,467	1,031	-

Фиг. 2А

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 75 мг и/н, День 4							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Кетамин	AUC _{0-t} (ч·нг/мл)	11	360,79	66,68	273,63	352,27	491,87	355,35	18,39
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	377,91	68,35	287,79	364,18	516,74	372,47	17,9
	C _{max} (нг/мл)	11	94,07	25,58	50,96	98,92	131,82	90,62	30,17
	Cl/F(л/ч)	11	204,23	35,66	145,14	205,94	260,6	201,36	17,9
	V _d /F(л)	11	1831,88	490,58	1310,56	1753,1	2929,72	1778,71	25,28
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Кетамин	t _{1/2} (ч)	11	6,18	0,95	15,44	-	5,04	6,16	8,65
	λ _z (/ч)	11	0,1142	0,0153	13,3946	-	0,0801	0,1126	0,1376
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3	
Кетамин	T _{max} (ч)	11	-	0,454	1,048	0,799	0,463	0,826	-

Фиг. 2В

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 90 мг и/н, День 4							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Кетамин	AUC _{0-t} (ч·нг/мл)	12	362,86	82,8	224,97	365,98	510,78	353,81	24,22
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	382,93	92,55	234,97	383,21	554,33	372,36	25,47
	C _{max} (нг/мл)	12	96,3	22,41	66,77	93,57	150,05	94,11	22,4
	Cl/F(л/ч)	12	248,93	64,9	162,36	234,86	383,03	241,7	25,47
	V _d /F(л)	12	2052,17	726,37	1148,75	1858,59	3755,69	1943,63	35,31
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Кетамин	t _{1/2} (ч)	12	5,96	1,94	32,62	-	2,45	6,66	8,1
	λ _z (/ч)	12	0,1362	0,0698	51,1992	-	0,0831	0,1041	0,2768
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3	
Кетамин	T _{max} (ч)	12	-	0,456	1,533	0,803	0,468	0,93	-

Фиг. 2С

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 30 мг и/н, День 8							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Кетамин	AUC _{0-t} (ч·нг/мл)	10	150,29	55,01	101,03	145,96	296,68	143,61	30,53
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	10	160,46	55,21	105,34	159,49	305,43	153,93	29,41
	C _{max} (нг/мл)	10	42,95	12,85	25,21	40,9	70,24	41,31	30,01
	Cl/F(л/ч)	10	201,58	50,96	98,22	188,12	284,79	194,9	29,41
	V _d /F(л)	10	1215,59	566,59	704,84	958,75	2271,55	1119,6	42,69
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Кетамин	t _{1/2} (ч)	10	4,38	2,17	49,69	-	2,58	3,42	8,27
	λ _z (/ч)	10	0,188	0,0692	36,7908	-	0,0838	0,2034	0,2692
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3	
Кетамин	T _{max} (ч)	10	-	0,453	1,964	0,631	0,463	1,029	-

Фиг. 3А

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 75 мг и/н, День 8							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Кетамин	AUC _{0-t} (ч·нг/мл)	11	359,21	77,45	268,99	352,21	522,83	352,07	21,03
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	375,98	79,39	289,09	369,17	548,27	368,86	20,46
	C _{max} (нг/мл)	11	101,74	30,33	48,87	97,21	151,79	97,26	33,51
	Cl/F(л/ч)	11	207,04	40,21	136,8	203,16	259,44	203,33	20,46
	V _d /F(л)	11	1714,83	457,34	1253,34	1533,67	2616,63	1663,71	25,81
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Кетамин	t _{1/2} (ч)	11	5,8	1,27	21,86	-	3,35	6,06	8,45
	λ _z (/ч)	11	0,1254	0,0318	25,4019	-	0,082	0,1144	0,207
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Кетамин	T _{max} (ч)	11	-	0,451	1,966	0,803	0,471	1,034	-

Фиг. 3В

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 90 мг и/н, День 8							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Кетамин	AUC _{0-t} (ч·нг/мл)	12	382,85	94,82	243,04	378,03	594,03	372,38	25,03
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	405,4	105,39	254,58	403,17	657,92	393,65	25,62
	C _{max} (нг/мл)	12	113,22	41,89	51,81	111,42	191,72	105,81	41,04
	Cl/F(л/ч)	12	235,32	59,19	136,79	223,26	353,52	228,63	25,62
	V _d /F(л)	12	1890,32	767,91	957,38	1643,55	3374,55	1760,23	40,54
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Кетамин	t _{1/2} (ч)	12	5,72	2,07	36,2	-	2,68	6,12	8,47
	λ _z (/ч)	12	0,1407	0,0621	44,1486	-	0,0819	0,1133	0,259
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Кетамин	T _{max} (ч)	12	-	0,457	1,975	0,639	0,477	1,035	-

Фиг. 3С

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 30 мг и/н, День 1							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Норкетамин	AUC _{0-t} (ч·нг/мл)	12	430,29	98,68	258,13	444,95	595,1	419,31	24,59
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	481,36	114,82	266,15	479,21	675,33	467,63	26,36
	C _{max} (нг/мл)	12	74,08	21,72	43,45	71,04	109,22	71,16	30,48
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Норкетамин	t _{1/2} (ч)	12	7,68	1,53	19,89	-	5,1	7,66	11,09
	λ _z (/ч)	12	0,0937	0,0191	20,3552	-	0,0625	0,0905	0,136
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Норкетамин	T _{max} (ч)	12	-	1,02	2,968	1,493	1,042	1,758	-

Фиг. 4А

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 75 мг и/н, День 1							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Норкетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	1139,94	271,22	698,77	1075,34	1606,09	1110,26	24,53
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	1279,47	319,04	742,88	1193,89	1874,83	1242,82	25,86
	C _{max} (нг/мл)	12	166,74	40,21	79,02	162,77	236,56	161,49	28,49
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Норкетамин	t _{1/2} (ч)	12	7,57	1,16	15,36	-	5,71	7,65	9,17
	λ _z (/ч)	12	0,0938	0,0155	16,536	-	0,0756	0,0906	0,1214
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Норкетамин	T _{max} (ч)	12	-	0,821	5,99	2,466	1,955	3,468	-

Фиг. 4В

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 90 мг и/н, День 1							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Норкетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	1414,51	314,81	899,58	1390,35	2063,12	1382,95	22,54
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	1606,36	411,89	926,51	1611,16	2380,41	1557,04	26,91
	C _{max} (нг/мл)	12	224,61	59,36	149,89	214,18	363,43	218,05	25,49
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Норкетамин	t _{1/2} (ч)	12	7,64	2,16	28,3	-	4,99	7,49	12,42
	λ _z (/ч)	12	0,0973	0,0263	27,0644	-	0,0558	0,0925	0,1389
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Норкетамин	T _{max} (ч)	12	-	0,811	3,982	2,468	1,802	3,465	-

Фиг. 4С

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 30 мг и/н, День 4							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Норкетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	11	493	100,82	335,16	470,9	704,27	484	20,25
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	550,6	133,9	345,91	534,33	851,44	536,68	23,93
	C _{max} (нг/мл)	11	78,19	20,2	50,33	77,11	117,48	75,84	26,55
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Норкетамин	t _{1/2} (ч)	11	7,37	1,37	18,6	-	5,1	7,61	9,87
	λ _z (/ч)	11	0,0972	0,019	19,5667	-	0,0703	0,0911	0,1358
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Норкетамин	T _{max} (ч)	11	-	0,799	2,956	1,464	1,054	1,945	-

Фиг. 5А

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 75 мг и/н, День 4							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Норкетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	11	1252,32	266,55	813,9	1185,38	1603,73	1225,66	22,31
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	1416,35	306	956,15	1306,91	1801,15	1385,8	22,34
	C _{max} (нг/мл)	11	181,87	50,55	129,13	156,92	275,5	176,23	26,04
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Норкетамин	t _{1/2} (ч)	11	7,82	1,35	17,33	-	5,6	7,6	10,2
	λ _z (/ч)	11	0,0912	0,0161	17,6688	-	0,068	0,0912	0,1238
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Норкетамин	T _{max} (ч)	11	-	1,039	3,974	1,96	1,515	2,959	-

Фиг. 5В

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 90 мг и/н, День 4							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Норкетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	1432,56	322,05	1105,21	1315,43	2032,22	1402,76	21,14
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	1606,19	398,26	1144,01	1477,93	2358,23	1565,09	23,64
	C _{max} (нг/мл)	12	223,53	51,72	153,62	210,52	328,86	218,35	22,68
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Норкетамин	t _{1/2} (ч)	12	7,38	1,6	21,63	-	4,99	7,51	9,77
	λ _z (/ч)	12	0,0984	0,0231	23,4925	-	0,0709	0,0924	0,139
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Норкетамин	T _{max} (ч)	12	-	1,496	3,985	1,948	1,518	2,955	-

Фиг. 5С

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 30 мг и/н, День 8							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Норкетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	10	540,73	63,79	447,13	529,59	640,84	537,36	11,83
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	10	604,42	75,97	501,94	589,1	730,21	600,16	12,57
	C _{max} (нг/мл)	10	84,23	22,63	60,95	78,1	130,58	81,77	25,55
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Норкетамин	t _{1/2} (ч)	10	7,62	0,98	12,9	-	5,67	7,67	8,79
	λ _z (/ч)	10	0,0925	0,0134	14,4624	-	0,0789	0,0903	0,1223
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Норкетамин	T _{max} (ч)	10	-	0,77	2,948	1,277	0,995	1,964	-

Фиг. 6А

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 75 мг и/н, День 8							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Норкетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	11	1353,04	296,74	837,89	1464,65	1762,41	1321,13	23,78
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	1543	337,72	967,79	1556,23	2049,78	1507,97	23,13
	C _{max} (нг/мл)	11	195,99	38,55	124,6	201	250,66	192,22	21,48
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Норкетамин	t _{1/2} (ч)	11	7,63	1,46	19,18	-	5,27	7,65	9,86
	λ _z (/ч)	11	0,0942	0,02	21,2093	-	0,0703	0,0906	0,1316
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Норкетамин	T _{max} (ч)	11	-	1,126	2,966	1,954	1,534	1,967	-

Фиг. 6В

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 90 мг и/н, День 8							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Норкетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	1525,79	321,87	1148,56	1465,32	2159,52	1497,08	20,24
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	1741,54	411,15	1185,03	1707,91	2466,86	1698,69	23,55
	C _{max} (нг/мл)	12	226,67	47,57	165,98	215,83	332,19	222,39	20,35
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Норкетамин	t _{1/2} (ч)	12	7,46	1,81	24,3	-	5,03	7,66	11,13
	λ _z (/ч)	12	0,098	0,0236	24,1146	-	0,0623	0,0908	0,1379
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Норкетамин	T _{max} (ч)	12	-	0,833	3,984	1,543	1,514	2,473	-

Фиг. 6С

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 30 мг и/н, День 1							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Гидроксинокетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	530,42	131,13	301,86	513,65	771,9	514,82	26,5
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	689,17	196,21	405,08	673,9	1066,8	663,59	29,63
	C _{max} (нг/мл)	12	41,81	12,92	19,89	40,73	71,91	40,02	32,17
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Гидроксинокетамин	t _{1/2} (ч)	12	10,67	2,19	20,49	-	5,93	11,46	13,24
	λ _z (/ч)	12	0,0684	0,0188	27,5138	-	0,0524	0,0605	0,1169
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Гидроксинокетамин	T _{max} (ч)	12	-	1,961	4	2,973	1,981	3,969	-

Фиг. 7А

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 75 мг и/н, День 1							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Гидроксинокетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	1240,73	316,14	833,31	1207,45	1665,37	1202,77	26,79
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	1682	445,65	1105,86	1724	2362,18	1626,96	27,68
	C _{max} (нг/мл)	12	89,36	28,07	52,79	83,71	145,3	85,44	32,09
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Гидроксинокетамин	t _{1/2} (ч)	12	11,44	2,58	22,57	-	8,56	10,67	17,92
	λ _z (/ч)	12	0,063	0,0123	19,5036	-	0,0387	0,065	0,081
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Гидроксинокетамин	T _{max} (ч)	12	-	2,946	7,982	3,971	2,998	5,99	-

Фиг. 7В

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 90 мг и/н, День 1							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Гидроксинокетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	1978,45	471,48	1331,48	1831,16	2842,61	1929,66	23,46
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	2628,39	580,6	1815,8	2715,17	3668,03	2569,54	22,62
	C _{max} (нг/мл)	12	151,87	48,76	76,55	140,1	233,13	144,7	33,78
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Гидроксинокетамин	t _{1/2} (ч)	12	11,05	3,15	28,51	-	6,91	9,91	15,7
	λ _z (/ч)	12	0,0673	0,0181	26,8883	-	0,0441	0,07	0,1003
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Гидроксинокетамин	T _{max} (ч)	12	-	0,811	7,973	3,956	2,962	4,98	-

Фиг. 7С

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 30 мг и/н, День 4							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Гидроксинокетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	11	524,62	165,38	311,65	474,82	778,65	501,56	32,25
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	704,71	242,31	398,88	702,53	1149,11	667,11	36,19
	C _{max} (нг/мл)	11	40,72	17,23	22,48	34,96	81,58	37,97	39,4
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Гидроксинокетамин	t _{1/2} (ч)	11	11,44	2,74	23,94	-	6,33	11,12	14,99
	λ _z (/ч)	11	0,0645	0,019	29,4037	-	0,0463	0,0623	0,1095
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Гидроксинокетамин	T _{max} (ч)	11	-	1,551	3,99	2,959	2,947	3,964	-

Фиг. 8А

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 75 мг и/н, День 4							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Гидроксинокетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	11	1314,05	268,67	942,32	1369,35	1684,18	1287,63	21,75
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	1814,08	338,04	1299,52	1746,14	2349,09	1784,92	19,21
	C _{max} (нг/мл)	11	95,68	24,89	54,42	96,43	132,02	92,47	28,77
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Гидроксинокетамин	t _{1/2} (ч)	11	12,24	3,67	29,95	-	8,35	11,44	22,26
	λ _z (/ч)	11	0,06	0,0132	21,9713	-	0,0311	0,0606	0,083
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Гидроксинокетамин	T _{max} (ч)	11	-	2,946	5,982	3,945	2,947	3,971	-

Фиг. 8В

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 90 мг и/н, День 4							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Гидроксинокетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	1947,96	532,94	1188,89	1886,4	3033,65	1883,73	27,49
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	2545,05	641,47	1770,61	2340,73	3668,86	2473,23	25,29
	C _{max} (нг/мл)	12	154,08	54,71	71,73	149,58	254,76	145	38,45
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Гидроксинокетамин	t _{1/2} (ч)	12	10,78	2,64	24,5	-	7,84	10,21	15,17
	λ _z (/ч)	12	0,0677	0,0155	22,8751	-	0,0457	0,068	0,0884
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3	
Гидроксинокетамин	T _{max} (ч)	12	-	2,941	5,978	3,953	2,971	3,983	-

Фиг. 8С

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 30 мг и/н, День 8							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Гидроксинокетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	10	497,63	174,77	305,35	468,96	806,33	472,1	34,85
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	10	669,74	244,12	378,23	679,66	1075,82	629,81	38,67
	C _{max} (нг/мл)	10	36,51	11,6	22,43	34,85	57,25	34,98	31,23
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Гидроксинокетамин	t _{1/2} (ч)	10	11,41	2,4	21,06	-	8,23	11	16,6
	λ _z (/ч)	10	0,063	0,0123	19,4417	-	0,0417	0,0631	0,0842
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3	
Гидроксинокетамин	T _{max} (ч)	10	-	1,023	4,049	3,95	2,95	3,959	-

Фиг. 9А

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 75 мг и/н, День 8							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Гидроксинокетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	11	1264,63	338,58	663,15	1278,43	1853,57	1219,24	30
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	1767,83	354,53	1192,95	1894,53	2305,7	1733,57	21,36
	C _{max} (нг/мл)	11	94,11	23,15	57,91	91,2	133,99	91,4	26,28
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Гидроксинокетамин	t _{1/2} (ч)	11	11,95	3,4	28,43	-	9,13	11,23	20,51
	λ _z (/ч)	11	0,0613	0,0133	21,6639	-	0,0338	0,0617	0,0759
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3	
Гидроксинокетамин	T _{max} (ч)	11	-	1,963	3,975	2,966	2,951	3,971	-

Фиг. 9В

Аналит	Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 90 мг и/н, День 8							
		N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Медиана	Макс.	Геом. среднее	Геом. КВ (%)
Гидроксинокетамин	AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	1868,21	384,62	1084,85	1882,49	2478,69	1828,12	22,75
	AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	2432,59	492,85	1694,08	2446,31	3247,7	2386,27	20,84
	C _{max} (нг/мл)	12	153,28	52,99	66,69	154,48	248,77	144,17	39,29
Аналит	Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	КВ	Мин.	Медиана	Макс.	
Гидроксинокетамин	t _{1/2} (ч)	12	10,03	2,79	27,78	-	6,42	9,48	15,55
	λ _z (ч)	12	0,0738	0,0191	25,8744	-	0,0446	0,0732	0,108
Аналит	Параметр (единицы)	N	Мин.	Макс.	Медиана	Q1	Q3		
Гидроксинокетамин	T _{max} (ч)	12	-	1,948	5,991	3,956	3,451	3,989	-

Фиг. 9С

День 1	Рацемический кетамин, 60 мг и/н + плацебо в/в					Кетамин в/в 0,3 мг/кг (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо и/н				
Параметр (единицы)	N	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	N	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	271,15	91,91	127,92	449,82	12	319,48	43,91	244,99	371,32
AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	284,96	93,6	142,56	468,36	12	334,89	46,32	257,56	400,9
C _{max} (нг/мл)	12	69,02	23,8	49,78	127,1	12	134,31	35,91	93,99	206,84
Cl/F (л/ч)	12	210,55	78,02	128,11	420,87	12	71,51	11,49	55,15	89,11
V _d /F (л)	12	1415,11	430,47	832,66	2208,16	12	509,68	158,17	257,19	802,41
F _{abs} (%)	12	33,96	8	18,9	46,02	-	-	-	-	-
	N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
t _{1/2} (ч)	12	4,84	1,29	2,59	6,49	12	5,2	1,61	2,56	8,02
λ _z (ч)	12	0,1559	0,0541	0,1069	0,2676	12	0,1489	0,0577	0,0864	0,2707
Параметр (единицы)	N	Медиана	Мин.	Макс.		N	Медиана	Мин.	Макс.	
T _{max} (ч)	12	0,679	0,361	1,544	-	12	0,254	0,126	0,378	-

Фиг. 10А

День 4	Рацемический кетамин, 60 мг и/н + плацебо в/в					Кетамин в/в 0,3 мг/кг (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо и/н				
Параметр (единицы)	N	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	N	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	11	279,04	64,7	196,13	397,24	12	302,49	49,39	209,02	392,31
AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	292,39	65,72	205,25	407,95	12	316,69	51,96	219,78	406,95
C _{max} (нг/мл)	11	74,68	14,46	56,59	99,79	12	107,22	33,77	68,31	184,73
Cl/F (л/ч)	11	205,21	47,31	147,08	292,33	12	75,62	11,64	56,47	104,42
V _d /F (л)	11	1445,64	556,74	837,58	2587,67	12	522,82	155,92	279,97	751,74
F _{abs} (%)	12	36,77	6,4	28,56	52,97	-	-	-	-	-
Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
t _{1/2} (ч)	11	5,08	1,35	2,62	6,33	12	5,06	1,57	2,49	7,11
λ _z (ч)	11	0,1491	0,0538	0,1095	0,2647	12	0,1546	0,0639	0,0974	0,2783
Параметр (единицы)	N	Медиана	Мин.	Макс.		N	Медиана	Мин.	Макс.	
T _{max} (ч)	11	0,674	0,593	0,732	-	12	0,358	0,124	0,371	-

Фиг. 10В

День 8	Рацемический кетамин, 60 мг и/н + плацебо в/в					Кетамин в/в 0,3 мг/кг (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо и/н				
Параметр (единицы)	N	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	N	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	11	280,19	64,54	184,63	410,68	12	312,53	41,23	242,05	369,73
AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	293,55	64,6	192,54	419,61	12	328,98	43,99	255,79	387,23
C _{max} (нг/мл)	11	68,73	16	50,27	93,69	12	112,8	28,97	63,49	157,08
Cl/F (л/ч)	11	204,39	49,55	142,99	311,63	12	72,79	11,09	55,63	89,72
V _d /F (л)	11	1443,57	497,26	777,08	2463,35	12	491,55	197,42	218,76	804,96
F _{abs} (%)	11	35,4	4,81	25,6	42,05	-	-	-	-	-
Параметр (единицы)	N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
t _{1/2} (ч)	11	5,05	1,24	2,74	6,79	12	5	1,74	2,69	7,32
λ _z (ч)	11	0,147	0,0457	0,1022	0,253	12	0,1596	0,0669	0,0947	0,2577
Параметр (единицы)	N	Медиана	Мин.	Макс.		N	Медиана	Мин.	Макс.	
T _{max} (ч)	11	0,68	0,364	1,561	-	12	0,145	0,12	0,364	-

Фиг. 10С

День 1	Рацемический кетамин, 60 мг и/н + плацебо в/в Аналит: норкетамин					Кетамин в/в 0,3 мг/кг (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо и/н Аналит: норкетамин				
	Н	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	Н	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	916,10	324,6	512,57	1387,63	12	450,56	120,69	260,24	669,09
AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	1016,76	356,96	571,31	1568,07	12	527,63	165,05	278,20	819,97
C _{max} (нг/мл)	12	127,26	39,28	77,45	200,80	12	48,85	11,53	33,71	70,09
F _{abs} (%)	12	76,91	15,08	54,06	105,17	-	-	-	-	-
	Н	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	Н	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
t _{1/2} (ч)	12	6,80	0,97	5,30	7,88	12	8,48	1,71	6,01	11,32
λ _z (/ч)	12	0,1042	0,0166	0,0879	0,1309	12	0,0851	0,0182	0,0613	0,1153
	Н	Медиана	Мин.	Макс.	Н	Медиана	Мин.	Макс.		
T _{max} (ч)	12	1,560	1,509	2,841	-	12	1,510	0,609	2,853	-

Фиг. 11А

День 4	Рацемический кетамин, 60 мг и/н + плацебо в/в Аналит: норкетамин					Кетамин в/в 0,3 мг/кг (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо и/н Аналит: норкетамин				
	Н	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	Н	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	11	1044,26	252,75	744,00	1601,85	12	472,00	115,66	255,75	678,76
AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	1165,75	284,80	804,87	1769,65	12	568,49	154,71	275,01	832,04
C _{max} (нг/мл)	11	144,52	30,80	114,49	228,13	12	46,50	16,44	26,51	83,01
F _{abs} (%)	11	84,07	12,64	67,21	111,94	-	-	-	-	-
	Н	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	Н	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
t _{1/2} (ч)	11	7,13	0,96	5,54	8,18	12	9,19	2,01	6,07	12,51
λ _z (/ч)	11	0,0989	0,0145	0,0847	0,1252	12	0,0792	0,0192	0,0554	0,1142
	Н	Медиана	Мин.	Макс.	Н	Медиана	Мин.	Макс.		
T _{max} (ч)	11	1,548	0,696	3,936	-	12	1,110	0,603	2,856	-

Фиг. 11В

День 8	Рацемический кетамин, 60 мг и/н + плацебо в/в Аналит: норкетамин					Кетамин в/в 0,3 мг/кг (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо и/н Аналит: норкетамин				
	Н	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	Н	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	11	1048,16	305,24	605,48	1595,10	12	520,04	104,28	327,28	690,36
AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	1173,89	334,12	688,74	1769,16	12	632,68	139,02	352,78	887,65
C _{max} (нг/мл)	11	141,00	23,96	94,57	186,75	12	47,43	9,52	35,30	64,51
F _{abs} (%)	11	75,17	9,92	63,38	88,63	-	-	-	-	-
	Н	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	Н	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
t _{1/2} (ч)	11	7,20	0,90	5,75	8,40	12	9,49	2,37	6,27	14,11
λ _z (/ч)	11	0,0977	0,0127	0,0825	0,1206	12	0,0774	0,0198	0,0491	0,1106
	Н	Медиана	Мин.	Макс.	Н	Медиана	Мин.	Макс.		
T _{max} (ч)	11	1,538	0,707	2,860	-	12	1,119	0,593	2,848	-

Фиг. 11С

День 1	Рацемический кетамин, 60 мг и/н + плацебо в/в Аналит: гидроксиноркетамин					Кетамин в/в 0,3 мг/кг (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо и/н Аналит: гидроксиноркетамин				
	Н	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	Н	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	12	894,11	205,64	708,00	1358,57	12	424,24	96,50	278,03	600,00
AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	12	1182,22	270,01	877,97	1693,91	12	627,53	153,65	405,56	945,67
C _{max} (нг/мл)	12	66,39	17,58	46,58	102,91	12	25,57	7,47	15,91	40,41
F _{abs} (%)	12	75,19	17,17	49,24	107,72	-	-	-	-	-
	Н	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	Н	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
t _{1/2} (ч)	12	10,94	2,20	8,17	16,13	12	13,85	3,54	9,27	21,04
λ _z (/ч)	12	0,0655	0,0118	0,0430	0,0848	12	0,0529	0,0124	0,0329	0,0748
	Н	Медиана	Мин.	Макс.	Н	Медиана	Мин.	Макс.		
T _{max} (ч)	12	3,902	1,509	8,028	-	12	3,927	2,817	7,945	-

Фиг. 12А

Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 60 мг и/н + плацебо в/в Аналит: гидроксиноркетамин					Кетамин в/в 0,3 мг/кг (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо и/н Аналит: гидроксиноркетамин				
	N	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	N	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	11	940,26	233,03	698,54	1485,54	12	425,86	91,11	279,75	623,66
AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	1303,53	308,68	941,36	2082,75	12	687,69	157,17	483,85	1045,14
C _{max} (нг/мл)	11	66,90	20,83	41,97	116,18	12	24,80	6,13	15,59	35,40
F _{abs} (%)	11	74,57	9,57	60,41	92,00	-	-	-	-	-
	N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
t _{1/2} (ч)	11	12,20	2,08	9,21	15,94	12	16,30	4,01	9,54	23,32
λ _z (ч)	11	0,0584	0,0100	0,0435	0,0753	12	0,0453	0,0127	0,0297	0,0727
	N	Медиана	Мин.	Макс.		N	Медиана	Мин.	Макс.	
T _{max} (ч)	11	3,911	1,523	3,936	-	12	3,927	2,853	7,951	-

Фиг. 12В

Параметр (единицы)	Рацемический кетамин, 60 мг и/н + плацебо в/в Аналит: гидроксиноркетамин					Кетамин в/в 0,3 мг/кг (доза, эквивалентная 60 мг и/н) + плацебо и/н Аналит: гидроксиноркетамин				
	N	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	N	Геом. среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	11	885,67	191,68	647,79	1236,82	12	414,61	75,15	281,39	509,22
AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	11	1239,35	268,20	831,38	1757,25	12	661,42	144,50	438,67	1027,38
C _{max} (нг/мл)	11	64,07	18,60	43,56	107,74	12	25,39	6,61	16,34	35,89
F _{abs} (%)	11	73,01	10,13	61,05	89,18	-	-	-	-	-
	N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.	N	Среднее	Станд. откл.	Мин.	Макс.
t _{1/2} (ч)	11	12,54	2,05	10,09	16,56	12	15,8	3,77	10,96	22,80
λ _z (ч)	11	0,0565	0,0086	0,0419	0,0687	12	0,0462	0,0107	0,0304	0,0633
	N	Медиана	Мин.	Макс.		N	Медиана	Мин.	Макс.	
T _{max} (ч)	11	3,92	2,845	3,949	-	12	3,927	2,831	8,026	-

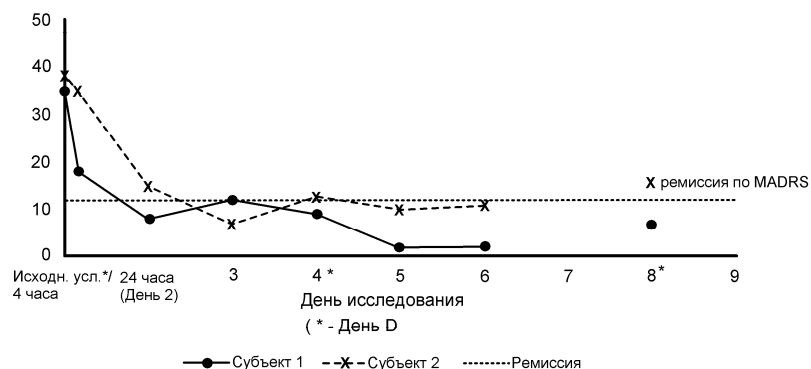
Фиг. 12С

Общая оценка по балльной шкале Монтгомери–Осберг для оценки депрессии (MADRS) (диапазон 0-60)										
	День 1									
	Исходные условия*	4 ч	24 часа (День 2)	День 3	День 4*	День 5	День 6	День 7	День 8*	День 9*
Субъект 1	35	18	8 ^{1,2}	12 ^{1,2}	9 ^{1,2}	2 ^{1,2}	2 ^{1,2}	н/п	7 ^{1,2}	н/п
Субъект 2	38	35	15 ²	7 ^{1,2}	13 ²	10 ^{1,2}	11 ^{1,2}	н/п	16 ²	н/п
Среднее	36,5	26,5	11,5 ^{1,2}	9,5 ^{1,2}	11,0 ^{1,2}	6,0 ^{1,2}	6,5 ^{1,2}	н/п	11,5 ^{1,2}	н/п

*День введения дозы
¹Удовлетворяет определению ремиссии по MADRS; общая оценка по MADRS≤12
²Удовлетворяет определению ответа по MADRS; общая оценка по MADRS≤50% от исходной
н/п = неприменимо

Фиг. 13А

Балльная шкала Монтгомери–Осберг для оценки депрессии (MADRS)



Примечание: Наблюдения не должны были собираться на День 7 и День 9

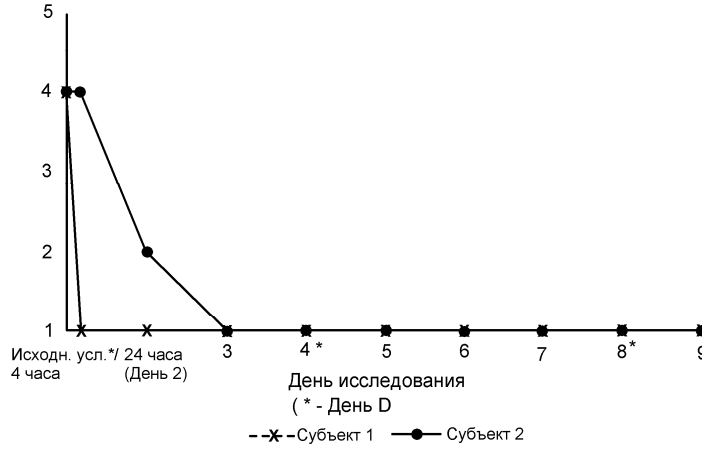
Фиг. 13В

Шкала общего клинического впечатления о тяжести состояния для суицидальных мыслей и поведения (CGIS-SI/B) (диапазон 1-5)										
	День 1									
	Исходные условия*	4 ч	24 часа (День 2)	День 3	День 4*	День 5	День 6	День 7	День 8*	День 9
Субъект 1	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Субъект 2	4	4	2	1	1	1	1	1	1	1
Среднее	4,0	2,5	1,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

*День введения дозы
Оценки колеблются от 1 = «совсем не склонен к суициду» до 5 = «один из чрезвычайно склонных к суициду»

Фиг. 14А

Шкала общего клинического впечатления о тяжести состояния для суицидальных мыслей и поведения (CGIS-SI/B)



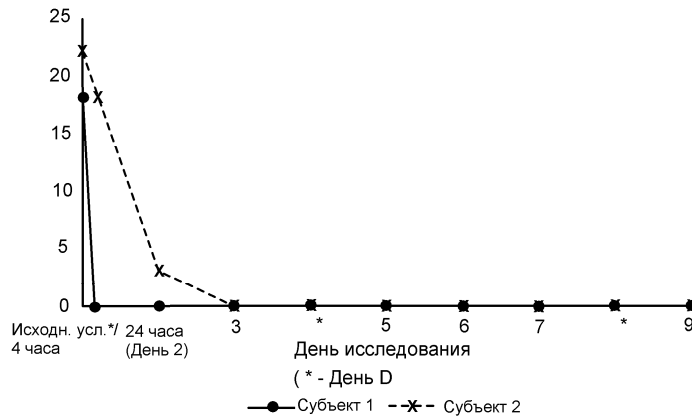
Фиг. 14В

Показатель клинически значимого изменения (CMCM) по шкале отслеживания суицидальных наклонностей Шихана (S-STIS) (диапазон 0-52)										
	День 1									
	Исходные условия*	4 ч	24 часа (День 2)	День 3	День 4*	День 5	День 6	День 7	День 8*	День 9
Субъект 1	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Субъект 2	22	18	3	0	0	0	0	0	0	0
Среднее	20,0	9,0	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

*День введения дозы

Фиг. 15А

Общая оценка показателя клинически значимого изменения (CMCM) по шкале отслеживания суицидальных наклонностей Шихана (S-STIS)



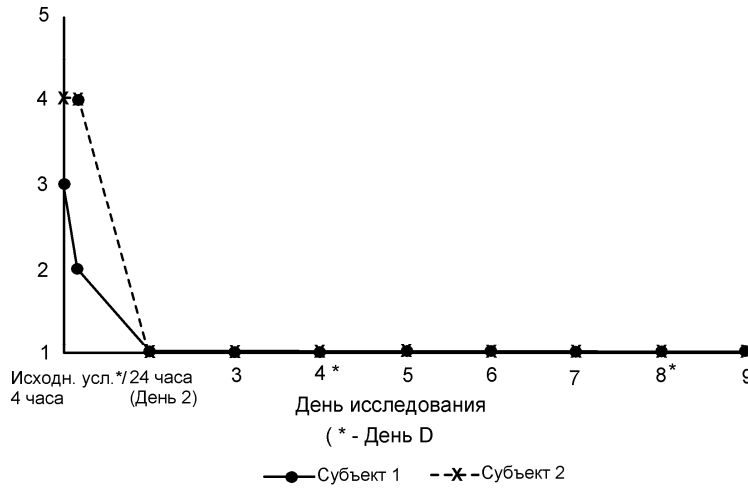
Фиг. 15В

Шкала общего впечатления пациента о тяжести состояния для суицидальных мыслей и поведения (PGIS-SI/B) (диапазон 1-5)										
	День 1									
	Исходные условия*	4 ч	24 часа (День 2)	День 3	День 4*	День 5	День 6	День 7	День 8*	День 9
Субъект 1	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Субъект 2	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1
Среднее	3,5	3,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

*День введения дозы
Оценки колеблются от 1 = «не присутствует» до 5 = «чрезвычайно тяжелый»

Фиг. 16А

Шкала общего впечатления пациента о тяжести состояния для суицидальных мыслей и поведения (PGIS-SI/B)



Фиг. 16В

Шкала общего клинического впечатления об изменении состояния для суицидальных мыслей и поведения (CGIC-SI/B) (диапазон 1-7)										
	День 1									
	Исходные условия*	4 ч	24 часа (День 2)	День 3	День 4*	День 5	День 6	День 7	День 8*	День 9
Субъект 1	н/п	1	1	1	1	1	1	1	н/п	н/п
Субъект 2	н/п	н/п	1	1	1	1	1	1	1	н/п
Среднее	н/п	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	н/п

*День введения дозы
Оценки колеблются от 1 = «очень сильно улучшилось» до 7 = «очень сильно ухудшилось»
н/п = неприменимо

Фиг. 17

Шкала общего впечатления пациента об изменении состояния для суицидальных мыслей и поведения (PGIC-SI/B) (диапазон 1-5)										
	День 1									
	Исходные условия*	4 ч	24 часа (День 2)	День 3	День 4*	День 5	День 6	День 7	День 8*	День 9
Субъект 1	н/п	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Субъект 2	н/п	3	2	1	2	1	1	1	1	1
Среднее	н/п	2,5	1,5	1,0	1,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

*День введения дозы
Оценки колеблются от 1 = «очень сильно улучшилось» до 7 = «очень сильно ухудшилось»
н/п = неприменимо

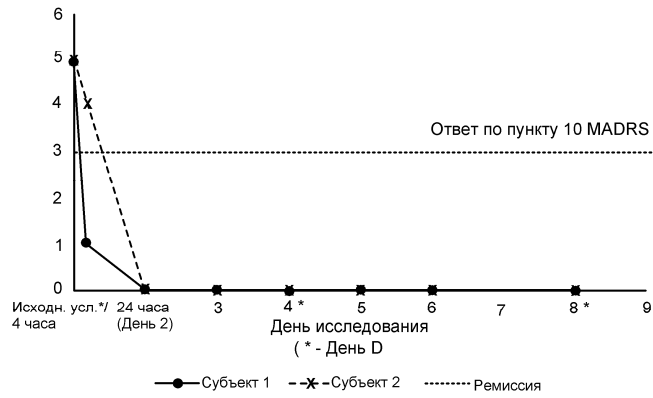
Фиг. 18

Оценка по пункту 10 балльной шкалы Монтгомери–Осберг для оценки депрессии (MADRS) (диапазон 0-6)										
	День 1									
	Исходные условия*	4 ч	24 часа (День 2)	День 3	День 4*	День 5	День 6	День 7	День 8*	День 9
Субъект 1	5	1	0 ³	0 ³	0 ³	0 ³	0 ³	н/п	0 ³	н/п
Субъект 2	5	4	0 ³	0 ³	0 ³	0 ³	0 ³	н/п	0 ³	н/п
Среднее	5,0	2,5 ³	0,0 ³	0,0 ³	0,0 ³	0,0 ³	0,0 ³	н/п	0,0 ³	н/п

*День введения дозы
3 Удовлетворяет определению ответа по пункту 10 MADRS; оценка < 3
н/п = неприменимо

Фиг. 19А

Балльная шкала Монтгомери–Осберг для оценки депрессии (MADRS)
Пункт 10 - суицидальные мысли



Примечание: Наблюдения не должны были собираться на День 7 и День 9

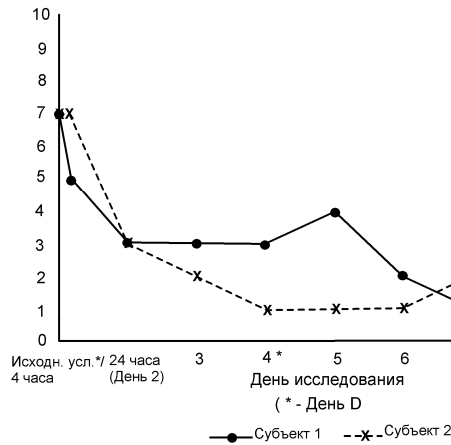
Фиг. 19В

Показатель клинически значимого изменения (СМЦИ) по шкале отслеживания суицидальных наклонностей Шихана (S-STС) Риск суицида в данное время (диапазон 0-9)										
	День 1									
	Исходные условия*	4 ч	24 часа (День 2)	День 3	День 4*	День 5	День 6	День 7	День 8*	День 9
Субъект 1	7	5	3	3	3	4	2	1	2	2
Субъект 2	7	7	3	2	1	1	1	2	2	0
Среднее	7,0	6,0	3,0	2,5	2,0	2,5	1,5	1,5	2,0	1,0

*День введения дозы
Оценки колеблются от 0 = «нет очевидного риска» до 10 = «тяжелый»

Фиг. 20А

Шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана (S-STС)
Риск попытки суицида в данное время



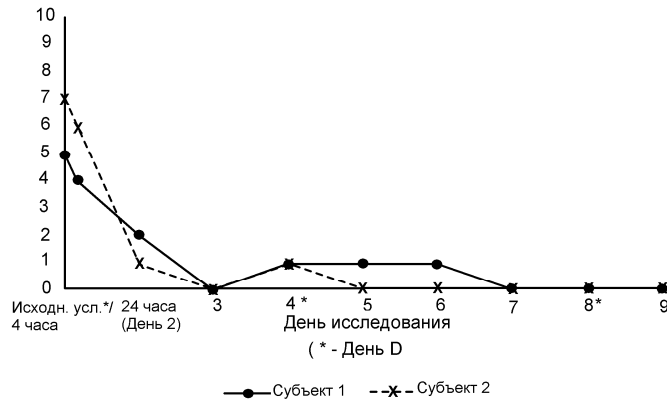
Фиг. 20В

Показатель клинически значимого изменения (СМСМ) по шкале отслеживания суицидальных наклонностей Шихана (S-STs) Риск суицида в течение следующих 7 дней (диапазон 1-10)										
	День 1			День 3	День 4*	День 5	День 6	День 7	День 8*	День 9
	Исходные условия*	4 ч	24 часа (День 2)							
Субъект 1	5	4	2	0	1	1	1	0	0	0
Субъект 2	7	6	1	0	1	0	0	0	0	0
Среднее	6,0	5,0	1,5	0,0	1,0	0,5	0,5	0,0	0,0	0,0

*День введения дозы
Оценки колеблются от 1 = «нет очевидного риска» до 10 = «чрезвычайно высокий риск»

Фиг. 21А

Шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана (S-STs)
Риск попытки суицида или смерти в результате суицида в следующие 7 дней



Фиг. 21В

Модифицированная шкала оценки наблюдателем бодрствования/седации (MOAA/S) (диапазон 0-5)												
		Время относительно введения дозы										
Субъект	День	До введ. дозы	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	75 мин	90 мин	2 часа	4 часа	6 часов	24 часа
1	1	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	н/п
	8	5	5	5	5	5	5	5	5	5	н/п	н/п
2	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	н/п
	8	5	5	5	5	5	5	5	5	5	н/п	н/п

Оценки колеблются от 0 = «не реагирует на болевую стимуляцию» до 5 = «с готовностью реагирует на имя, произнесенное нормальным тоном» н/п = неприменимо

Фиг. 22

Шкала для клинической диагностики диссоциативных состояний (CADSS) (диапазон 0-92)									
		Время относительно введения дозы							
Субъект	День	До введ. дозы	40 мин	1 час	2 часа	4 часа	6 часов	24 часа	
1	1	0	0	0	0	--	0	0	
	4	0	0	0	0	0	0	н/п	
	8	0	0	0	0	0	н/п	н/п	
2	1	0	3	0	0	0	0	0	
	4	0	2	0	0	0	0	н/п	
	8	0	0	0	0	0	н/п	н/п	

Оценки основаны на 23 вопросах, ответы на которые колеблются от 0 = «совсем не соответствует» до 4 = «чрезвычайно соответствует» н/п = неприменимо

Фиг. 23

Балльная шкала для оценки степени тяжести суицидальных проявлений Колумбийского университета (C-SSRS)			
Субъект	День	Суицидальные мысли	Суицидальное поведение
1	Исходный уровень	ДА для «Желаю умереть» ДА для «Неопределенные активные суицидальные мысли»	НЕТ для всех ответов
	24 часа (день 2)	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	3	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	4	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	5	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	6	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	7	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	8	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	9	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
2	Исходный уровень	ДА для «Желаю умереть» ДА для «Неопределенных активных суицидальных мыслей»	НЕТ для всех ответов
	24 часа (день 2)	ДА для «Желаю умереть» ДА для «Неопределенных активных суицидальных мыслей»	НЕТ для всех ответов
	3	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	4	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	5	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	6	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	7	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	8	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов
	9	НЕТ для всех ответов	НЕТ для всех ответов

Фиг. 24

