

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392461 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.08

(22) Дата подачи заявки
2022.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ЛУВАДАКСИСТАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНОГО НАРУШЕНИЯ

(31) 63/200,327; 63/229,945; 63/264,747;
63/265,628

(32) 2021.03.01; 2021.08.05; 2021.12.01;
2021.12.17

(33) US

(86) PCT/US2022/018112

(87) WO 2022/187127 2022.09.09

(71) Заявитель:

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP);
НЬЮРОКРАЙН БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)

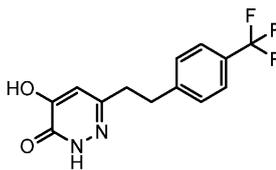
(72) Изобретатель:

Пати Джаганнатхам Нага Венкатеша
Мёрси, Харел Браян, Демартинис
Николас, Дунаевич Эдуардо,
О'Доннелл Патрицио, Мацек
Томас А., Брар Сатджит Синх,
Фьюри Маура Л., Ге Тинтин, Синх
Джаскаран Б. (US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Тихонина О.В.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, например по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, предусматривающим введение по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения (I)



и его фармацевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение также относится к способам повышения уровней D-серина, синаптической пластичности и/или длительной потенциации, предусматривающим введение по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей.

A1

202392461

202392461

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ЛУВАДАКСИСТАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНОГО НАРУШЕНИЯ

ОПИСАНИЕ

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на выдачу патента США № 63/200327, поданной 1 марта 2021 г., по предварительной заявке на выдачу патента США № 63/229945, поданной 5 августа 2021 г., по предварительной заявке на выдачу патента США № 63/264747, поданной 1 декабря 2021 г., по предварительной заявке на выдачу патента США № 63/265628, поданной 17 декабря 2021 г., содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0002] Настоящее изобретение относится к способам лечения когнитивного нарушения у пациента, нуждающегося в этом. Настоящее изобретение также относится к способам лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, например, по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, а также к способам повышения синаптической пластичности и/или длительной потенциации у пациента, нуждающегося в этом.

[0003] Шизофрения представляет собой тяжелое психическое расстройство, которым страдает приблизительно 1% населения, с оценками распространенности заболевания в течение жизни от 5,6 до 11,9 на 1000 человек. Шизофрения характеризуется психозом, когнитивными нарушениями и/или социальным и мотивационным дефицитом. Например, шизофрения может характеризоваться позитивными симптомами (например, галлюцинациями или бредом), отрицательными симптомами (например, ангедонией, аволюцией, притуплением аффекта, снижением спонтанной речи и социальной изоляцией) и/или когнитивным нарушением, связанным с шизофренией (CIAS). Когнитивные симптомы шизофрении затрагивают широкий спектр областей, включая без ограничения внимание, кратковременную память и/или исполнительные функции. Хотя позитивные симптомы шизофрении имеют тенденцию к рецидивам и ремиссии, в современных условиях негативные и когнитивные симптомы шизофрении часто носят хронический характер и влияют на социальное функционирование больных, что отражает ограниченность текущих знаний о ходе прогрессирования симптомов и доступных способах лечения.

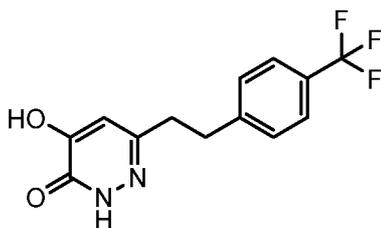
[0004] Хотя негативные и когнитивные симптомы с высокой степенью прогнозируют качество жизни и функциональное восстановление, не существует

утвержденных способов лечения когнитивных нарушений, связанных с шизофренией. Соответственно, существует потребность в новых способах лечения когнитивных нарушений, в том числе когнитивных нарушений, связанных с шизофренией.

[0005] Оксидаза-D-аминокислоты (DAAO) представляет собой пероксисомальный фермент, который расщепляет нейтральные D-аминокислоты, такие как D-серин, коагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA). Наряду с глутаматом D-серин опосредует трансмиссию рецептора NMDA, синаптическую пластичность и другие физиологические функции. Кроме того, D-серин является эндогенным лигандом дельта-(δ)2-глутаматного рецептора (GluR δ 2), который участвует в синаптической пластичности и долгосрочной депрессии.

[0006] Таким образом, ингибиторы DAAO могут быть полезны для лечения когнитивных нарушений, включая лечение когнитивных симптомов, связанных с шизофренией и другими психическими нарушениями (например, психическими расстройствами) и неврологическими нарушениями.

[0007] Соединение (I) представляет собой ингибитор DAAO следующей структуры:



См., например, публикацию РСТ № WO 2013/027000, которая включена в настоящий документ посредством ссылки, например, Пример 36. Соединение (I) также упоминается как луватаксистат, ТАК-831 и NBI-1065844.

[0008] Настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту от 1 мг до 500 мг (например, от 1 мг до 100 мг) по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом/проявление, связанные с шизофренией, у пациента лечатся посредством введения.

[0009] Настоящее изобретение также относится к по меньшей мере одному соединению, выбранному из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для применения в способе лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту от 1 мг до 500 мг (например, от 1 мг до 100 мг) по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по

меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

[00010] Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для применения в способе лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту от 1 мг до 500 мг (например, от 1 мг до 100 мг) по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

[00011] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает:

- введение пациенту от 1 мг до 500 мг (например, от 1 мг до 100 мг, от 10 мг до 50 мг, от 20 мг до 50 мг, от 25 мг до 50 мг, 20 мг или 50 мг, 20 мг, 50 мг) по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,

- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и

- продолжение введения пациенту от 1 мг до 500 мг (например, от 1 мг до 100 мг, от 20 мг до 50 мг, 20 мг или 50 мг, 20 мг, 50 мг) по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

[00012] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

[00013] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает ответ кондиционирования моргания (EBC) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает амплитуду негативности рассогласования (MMN) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает мощность гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

[00014] Согласно некоторым вариантам осуществления введение повышает уровни D-серина пациента.

[00015] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента по когнитивному показателю. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента по показателю когнитивных показаний. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает общую оценку в баллах пациента по когнитивным показателям.

[00016] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно тесту на устойчивость внимания с идентичными парами (CPT-IP) относительно теста CPT-IP до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMT-R) относительно эффективности функционирования пациента согласно тесту BVMT-R до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно стандартизированному тесту для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) относительно эффективности функционирования пациента согласно MSCEIT до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) относительно эффективности функционирования пациента согласно VRFCAT до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает оценку согласно шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) пациента относительно оценки

CGI-S, измеренной для пациента до введения.

[00017] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, связанным с шизофренией, до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, является стабильным в течение по меньшей мере одного месяца до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают/измеряют с применением шкалы оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS). Согласно некоторым вариантам осуществления стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением инструмента краткой шкалы негативных симптомов (BNSS).

[00018] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не проявляет какие-либо депрессивные или экстрапирамидальные симптомы до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получал стабильное антипсихотическое лечение при суточной дозе 2-6 мг эквивалентов рисперидона до введения.

[00019] Согласно некоторым вариантам осуществления нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

[00020] Согласно некоторым вариантам осуществления введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, измеряют согласно шкале оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS).

[00021] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

[00022] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно

дополнительное терапевтическое средство является гипнотическим. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из арипипразола, оланзапина, рисперидона и кветиапина фумарата.

[00023] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 14 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 20 недель.

[00024] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят от 20 мг до 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[00025] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 14 недель, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 14 недель, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 54 недель.

[00026] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят перорально. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме двух таблеток, покрытых пленкой.

[00027] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят утром. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят с водой или молоком.

[00028] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не употребляет сок в течение 1 часа до и 1 часа после введения.

[00029] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения за по меньшей мере один год до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения, как

определено согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим болезням (DSM-5). Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения, как определено согласно MINI версии 7.0.2.

[00030] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получает психотропные лекарственные средства согласно стабильной схеме. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получает психотропные лекарственные средства по схеме, согласно которой применение психотропного лекарственного средства не повышалось в течение по меньшей мере 2 месяцев до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получает психотропные лекарственные средства по схеме, согласно которой применение психотропного лекарственного средства не снижалось на более 25% в течение по меньшей мере 2 месяцев до введения.

[00031] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент показывает стабильную симптоматику в течение по меньшей мере 3 месяцев до введения.

[00032] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения после достижения возраста 12 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента не было диагностировано на протяжении жизни шизоаффективное расстройство, не было диагностировано на протяжении жизни биполярное расстройство или не было диагностировано на протяжении жизни обсессивно-компульсивное расстройство личности. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не страдал депрессией до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не страдал депрессией, как измерено согласно шкале оценки депрессии при шизофрении Калгари (CDSS), до введения.

[00033] Настоящее изобретение также относится к способу лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6), предусматривающему введение пациенту от 1 мг до 500 мг (например, от 1 мг до 100 мг) по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

[00034] Настоящее изобретение также относится к по меньшей мере одному соединению, выбранному из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для применения в способе лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно

параметрам позитивных симптомов PANSS P1 (бред), P3 (поведение, характеризующееся галлюцинациями), P4 (возбуждение), P5 (бред величия) и/или P6 (мнительность), причем способ предусматривает введение пациенту от 1 мг до 500 мг (например, от 1 мг до 100 мг) по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[00035] Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для применения в способе лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6), причем способ предусматривает введение пациенту от 1 мг до 500 мг (например, от 1 мг до 100 мг) по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[00036] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает:

- введение пациенту от 1 мг до 500 мг (например, от 1 мг до 100 мг, от 10 мг до 50 мг, от 20 мг до 50 мг, от 25 мг до 50 мг, 20 мг или 50 мг, 20 мг, 50 мг) по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и
- продолжение введения пациенту от 1 мг до 500 мг (например, от 1 мг до 100 мг, от 10 мг до 50 мг, от 20 мг до 50 мг, от 25 мг до 50 мг, 20 мг или 50 мг, 20 мг, 50 мг) по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

[00037] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает ответ кондиционирования моргания (ЕВС) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает амплитуду негативности рассогласования (MMN) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает мощность гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

[00038] Согласно некоторым вариантам осуществления введение повышает

уровни D-серина пациента.

[00039] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента по когнитивному показателю. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента по показателю когнитивных показаний. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает общую оценку в баллах пациента по когнитивным показателям.

[00040] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно тесту на устойчивость внимания с идентичными парами (CPT-IP) относительно теста CPT-IP до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMT-R) относительно эффективности функционирования пациента согласно тесту BVMT-R до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно стандартизированному тесту для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) относительно эффективности функционирования пациента согласно MSCEIT до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) относительно эффективности функционирования пациента согласно VRFCAT до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает оценку согласно шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) пациента относительно оценки CGI-S, измеренной для пациента до введения.

[00041] Согласно некоторым вариантам осуществления нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

[00042] Согласно некоторым вариантам осуществления введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

[00043] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не проявляет какие-либо депрессивные или экстрапирамидальные симптомы до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получал стабильное антипсихотическое лечение при суточной дозе 2-6 мг эквивалентов рисперидона до введения.

[00044] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 14 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 20 недель.

[00045] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят от 20 мг до 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[00046] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 14 недель, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 14 недель, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 54 недель.

[00047] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят перорально. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме двух таблеток, покрытых пленкой.

[00048] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят утром. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят с водой или молоком.

[00049] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не употребляет сок в течение 1 часа до и 1 часа после введения.

[00050] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным

агентом. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит поведенческие проблемы, связанные с по меньшей мере одним негативным симптомом шизофрении у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления тяжесть по меньшей мере одного симптома измеряют согласно шкале оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS).

[00051] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, представляет собой амотивационный синдром. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, аффективной тупости, потери мотивации, пониженной активности, социальной самоизоляции и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

[00052] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство является гипнотическим. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из арипипразола, оланзапина, рисперидона и кветиапина фумарата.

[00053] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

[00054] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения за по меньшей мере один год до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения, как определено согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим болезням (DSM-5). Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения, как определено согласно MINI версии 7.0.2.

[00055] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получает психотропные лекарственные средства согласно стабильной схеме. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получает психотропные лекарственные средства по схеме, согласно которой применение психотропного лекарственного средства не повышалось в течение по меньшей мере 2 месяцев до введения. Согласно некоторым

вариантам осуществления пациент получает психотропные лекарственные средства по схеме, согласно которой применение психотропного лекарственного средства не снижалось на более 25% в течение по меньшей мере 2 месяцев до введения.

[00056] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент показывает стабильную симптоматику в течение по меньшей мере 3 месяцев до введения.

[00057] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения после достижения возраста 12 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента не было диагностировано на протяжении жизни шизоаффективное расстройство, не было диагностировано на протяжении жизни биполярное расстройство или не было диагностировано на протяжении жизни обсессивно-компульсивное расстройство личности. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не страдал депрессией до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не страдал депрессией, как измерено согласно шкале оценки депрессии при шизофрении Калгари (CDSS), до введения.

[00058] Настоящее изобретение также относится к способу лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом/показание, связанные с шизофренией, у пациента лечатся посредством введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один когнитивный симптом/показание, связанные с шизофренией, выражены широким спектром когнитивной дисфункции (дисфункций). Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одним когнитивным симптомом/показанием, связанным с шизофренией, является плохая обработка информации, нарушение способности концентрироваться на целях, нарушения кратковременной памяти и обучения или любая их комбинация.

[00059] Настоящее изобретение также относится к по меньшей мере одному соединению, выбранному из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для применения в способе лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом/показание, связанные с шизофренией, у пациента лечатся посредством введения.

[00060] Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере

одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для применения в способе лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом/показание, связанные с шизофренией, у пациента лечатся посредством введения.

[00061] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает:

- введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и
- продолжение введения пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

[00062] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

[00063] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает ответ кондиционирования моргания (EBC) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает амплитуду негативности рассогласования (MMN) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает мощность гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

[00064] Согласно некоторым вариантам осуществления введение повышает уровни D-серина пациента.

[00065] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента по когнитивному показателю. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента по показателю когнитивных показаний. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает общую оценку в баллах пациента по когнитивным показателям.

[00066] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно тесту на устойчивость внимания с идентичными парами (CPT-IP) относительно теста CPT-IP до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMТ-R) относительно эффективности функционирования пациента согласно тесту BVMТ-R до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно стандартизированному тесту для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) относительно эффективности функционирования пациента согласно MSCEIT до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) относительно эффективности функционирования пациента согласно VRFCAT до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает оценку согласно шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) пациента относительно оценки CGI-S, измеренной для пациента до введения.

[00067] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, связанным с шизофренией, до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, является стабильным в

течение по меньшей мере одного месяца до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением оценки PANSS. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением инструмента краткой шкалы негативных симптомов (BNSS).

[00068] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не проявляет какие-либо депрессивные или экстрапирамидальные симптомы до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получал стабильное антипсихотическое лечение при суточной дозе 2-6 мг эквивалентов рисперидона до введения.

[00069] Согласно некоторым вариантам осуществления нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

[00070] Согласно некоторым вариантам осуществления введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

[00071] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

[00072] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство является гипнотическим. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из арипипразола, оланзапина, рисперидона и кветиапина фумарата.

[00073] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 14 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 20 недель.

[00074] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам

осуществления пациенту вводят 125 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 500 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят менее 500 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[00075] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме двух таблеток, покрытых пленкой.

[00076] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят утром. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят с водой или молоком.

[00077] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не употребляет сок в течение 1 часа до и 1 часа после введения.

[00078] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения за по меньшей мере один год до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения, как определено согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим болезням (DSM-5). Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения, как определено согласно MINI версии 7.0.2.

[00079] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получает психотропные лекарственные средства согласно стабильной схеме. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получает психотропные лекарственные средства по схеме, согласно которой применение психотропного лекарственного средства не повышалось в течение по меньшей мере 2 месяцев до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получает психотропные лекарственные средства по схеме, согласно которой применение психотропного лекарственного средства не снижалось на более 25% в течение по меньшей мере 2 месяцев до введения.

[00080] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент показывает стабильную симптоматику в течение по меньшей мере 3 месяцев до введения.

[00081] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения после достижения возраста 12 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента не было диагностировано на протяжении жизни шизоаффективное расстройство, не было диагностировано на протяжении жизни биполярное расстройство или не было диагностировано на протяжении жизни обсессивно-компульсивное расстройство личности. Согласно некоторым вариантам осуществления

пациент не страдал депрессией до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не страдал депрессией, как измерено согласно шкале оценки депрессии при шизофрении Калгари (CDSS), до введения.

[00082] Настоящее изобретение также относится к способу лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6), предусматривающему введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

[00083] Настоящее изобретение также относится к по меньшей мере одному соединению, выбранному из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для применения в способе лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6), причем способ предусматривает введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[00084] Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для применения в способе лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6), причем способ предусматривает введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[00085] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает:

- введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования

морганя (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и

- продолжение введения пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

[00086] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает ответ кондиционирования морганя (EBC) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает амплитуду негативности рассогласования (MMN) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает мощность гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

[00087] Согласно некоторым вариантам осуществления введение повышает уровни D-серина пациента.

[00088] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента по когнитивному показателю. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента по показателю когнитивных показаний. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает общую оценку в баллах пациента по когнитивным показателям.

[00089] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно тесту на устойчивость внимания с идентичными парами (CPT-IP) относительно теста CPT-IP до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMT-R) относительно эффективности функционирования пациента согласно тесту BVMT-R до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно стандартизированному тесту для измерения

эмоционального интеллекта (MSCEIT) относительно эффективности функционирования пациента согласно MSCEIT до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает эффективность функционирования пациента согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) относительно эффективности функционирования пациента согласно VRFCAT до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает оценку согласно шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) пациента относительно оценки CGI-S, измеренной для пациента до введения.

[00090] Согласно некоторым вариантам осуществления нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

[00091] Согласно некоторым вариантам осуществления введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

[00092] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не проявляет какие-либо депрессивные или экстрапирамидальные симптомы до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получал стабильное антипсихотическое лечение при суточной дозе 2-6 мг эквивалентов рисперидона до введения.

[00093] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 14 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 20 недель.

[00094] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 125 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 500 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят менее 500 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[00095] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме двух таблеток, покрытых пленкой.

[00096] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят утром. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят с водой или молоком.

[00097] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не употребляет

сок в течение 1 часа до и 1 часа после введения.

[00098] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

[00099] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство является гипнотическим. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из арипипразола, оланзапина, рисперидона и кветиапина фумарата.

[000100] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения за по меньшей мере один год до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения, как определено согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим болезням (DSM-5). Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения, как определено согласно MINI версии 7.0.2.

[000101] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получает психотропные лекарственные средства согласно стабильной схеме. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получает психотропные лекарственные средства по схеме, согласно которой применение психотропного лекарственного средства не повышалось в течение по меньшей мере 2 месяцев до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получает психотропные лекарственные средства по схеме, согласно которой применение психотропного лекарственного средства не снижалось на более 25% в течение по меньшей мере 2 месяцев до введения.

[000102] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент показывает стабильную симптоматику в течение по меньшей мере 3 месяцев до введения.

[000103] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента диагностирована шизофрения после достижения возраста 12 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента не было диагностировано на протяжении жизни шизоаффективное расстройство, не было диагностировано на протяжении жизни биполярное расстройство или не было диагностировано на протяжении жизни обсессивно-компульсивное расстройство личности. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не страдал депрессией до введения. Согласно некоторым вариантам

осуществления пациент не страдал депрессией, как измерено согласно шкале оценки депрессии при шизофрении Калгари (CDSS), до введения.

[000104] Настоящее изобретение также относится к способу лечения когнитивного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

[000105] Настоящее изобретение также относится к по меньшей мере одному соединению, выбранному из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для применения в способе лечения когнитивного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

[000106] Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для применения в способе лечения когнитивного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

[000107] Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает:

- введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и
- продолжение введения пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

[000108] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

[000109] Согласно некоторым вариантам осуществления введение лечит по меньшей мере один когнитивный симптом.

[000110] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает ответ кондиционирования моргания (ЕВС) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает амплитуду негативности рассогласования (MMN) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает мощность гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

[000111] Согласно некоторым вариантам осуществления введение повышает уровни D-серина пациента.

[000112] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один когнитивный симптом связан с психическим расстройством. Согласно некоторым вариантам осуществления психическое расстройство выбрано из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией. Согласно некоторым вариантам осуществления психическое расстройство представляет собой шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство и шизофрению, не связанную с агрессией. Согласно некоторым вариантам осуществления психическое расстройство представляет собой шизофрению, не связанную с агрессией.

[000113] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает деменцией. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает расстройством настроения.

[000114] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает заболеванием, выбранным из синдрома дефицита внимания, деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, аутизма, синдрома ломкой X-хромосомы,

тревожного расстройства, синдрома Прадера-Вилли, биполярного расстройства, депрессии и делириозного синдрома. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает заболеванием, выбранным из болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли и делириозного синдрома.

[000115] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят от 1 мг до 100 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят от 20 мг до 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг или 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[000116] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 14 недель, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 14 недель, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 54 недель.

[000117] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 125 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 500 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят менее 500 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[000118] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме двух таблеток, покрытых пленкой.

[000119] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят утром. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере

одно соединение вводят с водой или молоком.

[000120] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не употребляет сок в течение 1 часа до и 1 часа после введения.

[000121] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

[000122] Настоящее изобретение также относится к способу повышения уровней D-серина у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[000123] Настоящее изобретение также относится к по меньшей мере одному соединению, выбранному из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для применения в способе повышения уровней D-серина у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[000124] Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для применения в способе повышения уровней D-серина у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[000125] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 125 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[000126] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят от 1 мг до 100 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят от 20 мг до 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[000127] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг или 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[000128] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 14 недель, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 14 недель, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 54 недель.

[000129] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

[000130] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 14 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 20 недель.

[000131] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме двух таблеток, покрытых пленкой.

[000132] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят утром. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят с водой или молоком.

[000133] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не употребляет сок в течение 1 часа до и 1 часа после введения.

[000134] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает ответ кондиционирования моргания (ЕВС) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает амплитуду негативности рассогласования (MMN) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает мощность гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

[000135] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство является гипнотическим. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое

средство выбрано из арипипразола, оланзапина, рисперидона и кветиапина fumarata.

[000136] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает заболеванием, выбранным из синдрома дефицита внимания, деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, аутизма, синдрома ломкой X-хромосомы, тревожного расстройства, синдрома Прадера-Вилли, биполярного расстройства, депрессии и делириозного синдрома. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает заболеванием, выбранным из болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли и делириозного синдрома.

[000137] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает заболеванием, выбранным из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

[000138] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает деменцией. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает расстройством настроения.

[000139] Настоящее изобретение также относится к способу повышения длительной потенциации у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[000140] Настоящее изобретение также относится к по меньшей мере одному соединению, выбранному из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для применения в способе повышения длительной потенциации у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[000141] Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для применения в способе повышения длительной потенциации у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[000142] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по

меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 125 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[000143] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят от 1 мг до 100 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят от 20 мг до 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[000144] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг или 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[000145] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 14 недель, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 14 недель, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 54 недель.

[000146] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

[000147] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 14 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 20 недель.

[000148] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме двух таблеток, покрытых пленкой.

[000149] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят утром. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят с водой или молоком.

[000150] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не употребляет сок в течение 1 часа до и 1 часа после введения.

[000151] Согласно некоторым вариантам осуществления введение повышает уровни D-серина пациента.

[000152] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает ответ кондиционирования моргания (EBC) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает амплитуду негативности рассогласования (MMN) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает мощность гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

[000153] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство является гипнотическим. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из арипипразола, оланзапина, рисперидона и кветиапина фумарата.

[000154] Настоящее изобретение также относится к способу повышения синаптической пластичности у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[000155] Настоящее изобретение также относится к по меньшей мере одному соединению, выбранному из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для применения в способе повышения синаптической пластичности у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[000156] Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для применения в способе повышения синаптической пластичности у пациента, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

[000157] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 125 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[000158] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят от 1 мг до 100 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят от 20 мг до 50 мг по меньшей мере одного

соединения один раз в день.

[000159] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг или 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

[000160] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 14 недель, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 14 недель, а затем пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день в течение 54 недель.

[000161] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

[000162] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 14 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 20 недель.

[000163] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в форме двух таблеток, покрытых пленкой.

[000164] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят утром. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят с водой или молоком.

[000165] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не употребляет сок в течение 1 часа до и 1 часа после введения.

[000166] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят утром. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят с водой или молоком.

[000167] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент не употребляет сок в течение 1 часа до или после введения.

[000168] Согласно некоторым вариантам осуществления введение повышает уровни D-серина пациента.

[000169] Согласно некоторым вариантам осуществления введение повышает длительную потенциацию у пациента.

[000170] Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает ответ кондиционирования моргания (ЕВС) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает амплитуду негативности рассогласования (ММN) пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления введение улучшает мощность гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (АSSR) пациента.

[000171] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство является гипнотическим. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из арипипразола, оланзапина, рисперидона и кветиапина фумарата.

[000172] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает заболеванием, выбранным из синдрома дефицита внимания, деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, аутизма, синдрома ломкой X-хромосомы, тревожного расстройства, синдрома Прадера-Вилли, биполярного расстройства, депрессии и делириозного синдрома. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает заболеванием, выбранным из болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли и делириозного синдрома.

[000173] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает заболеванием, выбранным из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

[000174] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает деменцией. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает расстройством настроения.

[000175] Необходимо отметить, что ссылки в настоящем документе на способы лечения (например, способы лечения когнитивного нарушения) с применением по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, также следует интерпретировать как ссылки на:

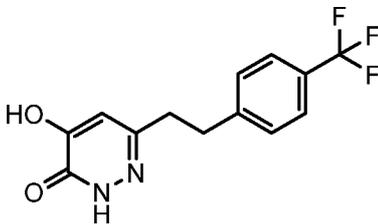
- по меньшей мере одно соединение, выбранное из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для применения в способах лечения, например, когнитивного нарушения и/или

- применение по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для лечения, например, когнитивного нарушения.

Неограничивающие иллюстративные варианты осуществления 1

[000176] Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения без ограничения включают:

1. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

2. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно варианту осуществления 1, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

3. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно варианту осуществления 1 или 2, где введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения.

4. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 1 - 3, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

5. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 1 - 4, где введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения.

6. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 1 - 5, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, связанным с шизофренией, до введения.

7. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно варианту осуществления 6, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

8. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно варианту осуществления 6, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением PANSS.

9. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно варианту осуществления 6 или 7, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением инструмента краткой шкалы негативных симптомов (BNSS).

10. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 6 - 9, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, является стабильным в течение по меньшей мере одного месяца до введения.

11. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 1 - 5, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

12. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 1 - 11, где по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

13. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно варианту осуществления 12, где по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента.

14. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией,

согласно варианту осуществления 13, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

15. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 1 - 14, где по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 14 недель.

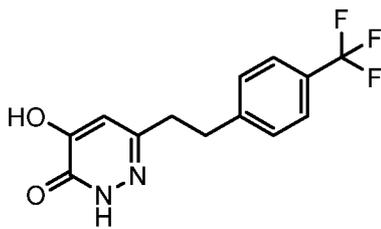
16. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 1 - 15, где по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 20 недель.

17. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 1 - 16, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

18. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 1 - 16, где пациенту вводят 125 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

19. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 1 - 16, где пациенту вводят 500 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

20. Способ лечения когнитивного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

21. Способ лечения когнитивного нарушения согласно варианту осуществления 20, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

22. Способ лечения когнитивного нарушения согласно варианту осуществления 20 или 21, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного

внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

23. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из вариантов осуществления 20 - 22, где введение лечит по меньшей мере один когнитивный симптом.

24. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из вариантов осуществления 20 - 23, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с психическим расстройством.

25. Способ лечения когнитивного нарушения согласно варианту осуществления 24, где психическое расстройство выбрано из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

26. Способ лечения когнитивного нарушения согласно варианту осуществления 24 или 25, где психическое расстройство представляет собой шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство и шизофрению, не связанную с агрессией.

27. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из вариантов осуществления 24 - 26, где психическое расстройство представляет собой шизофрению, не связанную с агрессией.

28. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из вариантов осуществления 20 - 23, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с синдромом дефицита внимания, деменцией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, аутизмом, синдромом ломкой X-хромосомы, тревожным расстройством, синдромом Прадера-Вилли, биполярным расстройством, депрессией и делириозным синдромом.

29. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из вариантов осуществления 20 - 23, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, синдромом ломкой X-хромосомы, синдромом Прадера-Вилли и делириозным синдромом.

30. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из вариантов осуществления 20 - 29, где пациенту вводят от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

31. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из вариантов

осуществления 20 - 30, где по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

32. Способ лечения когнитивного нарушения согласно варианту осуществления 31, где пациент страдает шизофренией и по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом у пациента.

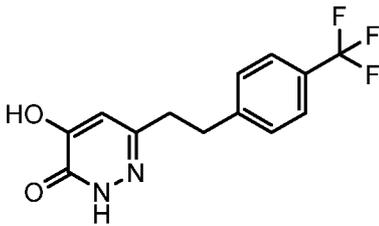
33. Способ лечения когнитивного нарушения согласно варианту осуществления 32, где по меньшей мере один негативный симптом выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

34. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из вариантов осуществления 20 - 33, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, выбранным из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию, до введения.

35. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из вариантов осуществления 1 - 34, где по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой.

36. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6),

предусматривающий введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

37. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно варианту осуществления 36, где введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения.

38. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно варианту осуществления 36 или 37, где введение улучшает общую

оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения.

39. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 36 - 38, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

40. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 36 - 39, где введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

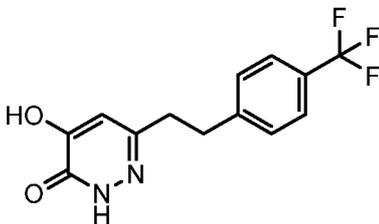
41. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно варианту осуществления 40, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

42. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из вариантов осуществления 1 - 19, где введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

43. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно варианту осуществления 42, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

44. Фармацевтическая композиция для применения для лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, где:

фармацевтическая композиция содержит от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей,

фармацевтическая композиция предназначена для применения один раз в день, и по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится применением.

45. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту

осуществления 44, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

46. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 44 или 45, где применением улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до применения.

47. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 44 - 46, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

48. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 44 - 47, где применение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до применения.

49. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 44 - 48, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, связанным с шизофренией, до применения.

50. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 49, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

51. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 49, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением PANSS.

52. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 49 или 50, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением инструмента краткой шкалы негативных симптомов (BNSS).

53. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из

вариантов осуществления 49 - 52, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, является стабильным в течение по меньшей мере одного месяца до применения.

54. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 44 - 48, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после применения.

55. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 44 - 54, где фармацевтическая композиция предназначена для применения в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

56. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 55, где по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента.

57. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 56, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

58. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 44 - 57, где фармацевтическая композиция предназначена для применения в течение более 14 недель.

59. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 44 - 58, где фармацевтическая композиция предназначена для применения в течение более 20 недель.

60. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 44 - 59, где фармацевтическая композиция содержит 50 мг по меньшей мере одного соединения.

61. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 44 - 59, где фармацевтическая композиция содержит 125 мг по меньшей мере одного соединения.

62. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 44 - 59, где фармацевтическая композиция содержит 500 мг по меньшей мере одного соединения.

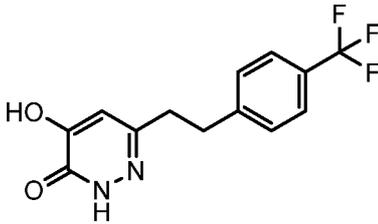
63. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 44 - 62, где применение не лечит негативный симптом, связанный с шизофренией.

64. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту

осуществления 63, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию до введения.

65. Фармацевтическая композиция для применения для лечения когнитивного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, где:

фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, и

пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до применения.

66. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 65, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

67. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 65 или 66, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

68. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 65 - 67, где применение лечит по меньшей мере один когнитивный симптом.

69. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 65 - 68, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с психическим расстройством.

70. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 69, где психическое расстройство выбрано из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

71. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 69 или 70, где психическое расстройство представляет собой шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство и шизофрению, не связанную с агрессией.

72. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 69 - 71, где психическое расстройство представляет собой шизофрению, не связанную с агрессией.

73. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 65 - 68, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с синдромом дефицита внимания, деменцией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, аутизмом, синдромом ломкой X-хромосомы, тревожным расстройством, синдромом Прадера-Вилли, биполярным расстройством, депрессией и делириозным синдромом.

74. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 65 - 68, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, синдромом ломкой X-хромосомы, синдромом Прадера-Вилли и делириозным синдромом.

75. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 65 - 74, где:

фармацевтическая композиция содержит от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения,

фармацевтическая композиция предназначена для применения один раз в день.

76. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 65 - 75, где фармацевтическая композиция предназначена для применения в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

77. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 76, где пациент страдает шизофренией и по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом у пациента.

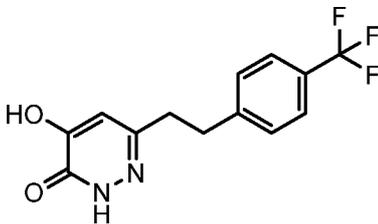
78. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 77, где по меньшей мере один негативный симптом выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

79. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 65 - 78, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, выбранным из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию, до применения.

80. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 44 - 79, где фармацевтическая композиция находится в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой.

81. Фармацевтическая композиция для применения для лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, где:

фармацевтическая композиция содержит от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей,

фармацевтическая композиция предназначена для применения один раз в день, пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6), и

по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится применением.

82. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 81, где применение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до применения.

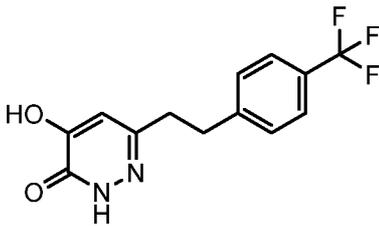
83. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 81 или 82, где применение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до применения.

84. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 81 - 83, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после применения.

85. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 81 - 84, где применение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

86. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 85, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

87. Применение фармацевтической композиции, содержащей от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, где:

фармацевтическая композиция предназначена для применения один раз в день, и по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится применением.

88. Применение согласно варианту осуществления 87, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

89. Применение согласно варианту осуществления 87 или 88, где применение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до применения.

90. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 89, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

91. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 90, где применение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до применения.

92. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 91, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, связанным с шизофренией, до применения.

93. Применение согласно варианту осуществления 92, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

94. Применение согласно варианту осуществления 92, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением PANSS.

95. Применение согласно варианту осуществления 92 или 93, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением инструмента краткой шкалы негативных симптомов (BNSS).

96. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 95, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, является стабильным в течение по меньшей мере одного месяца до применения.

97. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 91, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после применения.

98. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 97, где фармацевтическая композиция предназначена для применения в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

99. Применение согласно варианту осуществления 98, где по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента.

100. Применение согласно варианту осуществления 99, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

101. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 100, где фармацевтическая композиция предназначена для применения в течение более 14 недель.

102. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 101, где фармацевтическая композиция предназначена для применения в течение более 20 недель.

103. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 102, где фармацевтическая композиция содержит 50 мг по меньшей мере одного соединения.

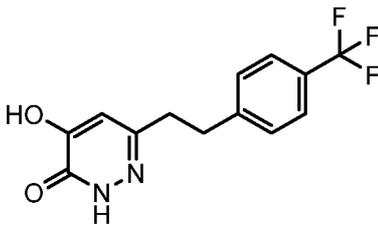
104. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 102, где фармацевтическая композиция содержит 125 мг по меньшей мере одного соединения.

105. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 102, где фармацевтическая композиция содержит 500 мг по меньшей мере одного соединения.

106. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 105, где применение не лечит негативный симптом, связанный с шизофренией.

107. Применение согласно варианту осуществления 106, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию, до введения.

108. Применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, для лечения когнитивного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до применения.

109. Применение согласно варианту осуществления 108, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

110. Применение согласно варианту осуществления 108 или 109, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

111. Применение согласно любому из вариантов осуществления 108 - 110, где применение лечит по меньшей мере один когнитивный симптом.

112. Применение согласно любому из вариантов осуществления 108 - 111, где по

меньшей мере один когнитивный симптом связан с психическим расстройством.

113. Применение согласно варианту осуществления 112, где психическое расстройство выбрано из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

114. Применение согласно варианту осуществления 112 или 113, где психическое расстройство представляет собой шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство и шизофрению, не связанную с агрессией.

115. Применение согласно любому из вариантов осуществления 112 - 114, где психическое расстройство представляет собой шизофрению, не связанную с агрессией.

116. Применение согласно любому из вариантов осуществления 108 - 111, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с синдромом дефицита внимания, деменцией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, аутизмом, синдромом ломкой X-хромосомы, тревожным расстройством, синдромом Прадера-Вилли, биполярным расстройством, депрессией и делириозным синдромом.

117. Применение согласно любому из вариантов осуществления 108 - 111, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, синдромом ломкой X-хромосомы, синдромом Прадера-Вилли и делириозным синдромом.

118. Применение согласно любому из вариантов осуществления 108 - 117, где:
фармацевтическая композиция содержит от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения,

фармацевтическая композиция предназначена для применения один раз в день.

119. Применение согласно любому из вариантов осуществления 108 - 118, где фармацевтическая композиция предназначена для применения в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

120. Применение согласно варианту осуществления 119, где пациент страдает шизофренией, и по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом у пациента.

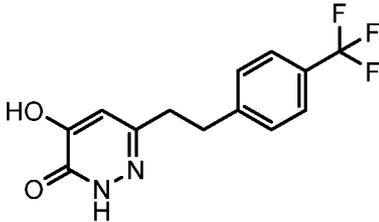
121. Применение согласно варианту осуществления 120, где по меньшей мере один негативный симптом выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

122. Применение согласно любому из вариантов осуществления 108 - 121, где

пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, выбранным из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию, до применения.

123. Применение согласно любому из вариантов осуществления 87 - 122, где фармацевтическая композиция находится в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой.

124. Применение фармацевтической композиции, содержащей от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, для лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, где:

фармацевтическая композиция предназначена для применения один раз в день, пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6), и

по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится применением.

125. Применение согласно варианту осуществления 124, где применение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до применения.

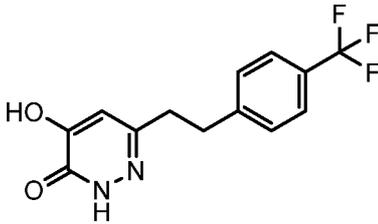
126. Применение согласно варианту осуществления 124 или 125, где применение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до применения.

127. Применение согласно любому из вариантов осуществления 124 или 126, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после применения.

128. Применение согласно любому из вариантов осуществления 124 - 127, где применение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

129. Применение согласно варианту осуществления 128, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

130. Способ повышения уровней D-серина, длительной потенциации и/или синаптической пластичности у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

131. Способ согласно варианту осуществления 130, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

132. Способ согласно варианту осуществления 130 или 131, где способ повышает уровни D-серина у пациента.

133. Способ согласно любому из вариантов осуществления 130 - 132, где способ повышает длительную потенциацию у пациента.

134. Способ согласно любому из вариантов осуществления 130 - 133, где способ повышает синаптическую пластичность у пациента.

135. Способ согласно любому из вариантов осуществления 130 - 134, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

136. Способ согласно варианту осуществления 135, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

137. Способ согласно варианту осуществления 135, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

138. Способ согласно любому из вариантов осуществления 130 - 137, где введение улучшает по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования

морганя (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

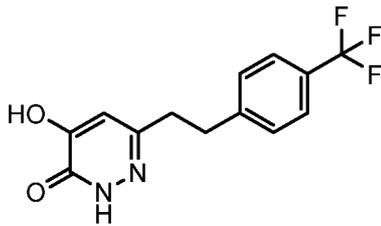
139. Способ согласно любому из вариантов осуществления 130 - 138, где пациент страдает заболеванием, выбранным из синдрома дефицита внимания, деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, аутизма, синдрома ломкой X-хромосомы, тревожного расстройства, синдрома Прадера-Вилли, биполярного расстройства, депрессии и делириозного синдрома.

140. Способ согласно любому из вариантов осуществления 130 - 138, где пациент страдает заболеванием, выбранным из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

141. Способ согласно любому из вариантов осуществления 130 - 138, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

142. Фармацевтическая композиция для применения для повышения уровней D-серина, длительной потенциации и/или синаптической пластичности у пациента, нуждающегося в этом, где:

фармацевтическая композиция содержит менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, и

фармацевтическая композиция предназначена для применения один раз в день.

143. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 142, где фармацевтическая композиция содержит 50 мг по меньшей мере одного соединения.

144. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 142 или 143, где применение повышает уровни D-серина у пациента.

145. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 142 - 144, где применение повышает длительную потенциацию у

пациента.

146. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 142 - 145, где применение повышает синаптическую пластичность у пациента.

147. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 142 - 146, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до применения.

148. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 147, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

149. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 147, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

150. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 142 - 149, где применение улучшает по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (ММN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

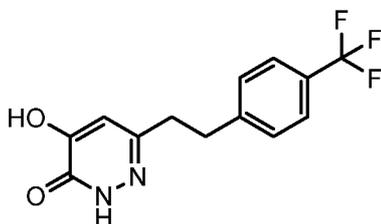
151. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 142 - 150, где пациент страдает заболеванием, выбранным из синдрома дефицита внимания, деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, аутизма, синдрома ломкой X-хромосомы, тревожного расстройства, синдрома Прадера-Вилли, биполярного расстройства, депрессии и делириозного синдрома.

152. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из вариантов осуществления 142 - 150, где пациент страдает заболеванием, выбранным из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

153. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из

вариантов осуществления 142 - 150, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

154. Применение фармацевтической композиции, содержащей менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для повышения уровней D-серина, длительной потенциации и/или синаптической пластичности у пациента, нуждающегося в этом, где фармацевтическая композиция предназначена для применения один раз в день.

155. Применение согласно варианту осуществления 154, где фармацевтическая композиция содержит 50 мг по меньшей мере одного соединения.

156. Применение согласно варианту осуществления 154 или 155, где применение повышает уровни D-серина у пациента.

157. Применение согласно любому из вариантов осуществления 154 - 156, где применение повышает длительную потенциацию у пациента.

158. Применение согласно любому из вариантов осуществления 154 - 157, где применение повышает синаптическую пластичность у пациента.

159. Применение согласно любому из вариантов осуществления 154 - 158, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до применения.

160. Применение согласно варианту осуществления 159, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

161. Применение согласно варианту осуществления 159, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

162. Применение согласно любому из вариантов осуществления 154 - 161, где

применение улучшает по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (ММN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

163. Применение согласно любому из вариантов осуществления 154 - 162, где пациент страдает заболеванием, выбранным из синдрома дефицита внимания, деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, аутизма, синдрома ломкой X-хромосомы, тревожного расстройства, синдрома Прадера-Вилли, биполярного расстройства, депрессии и делириозного синдрома.

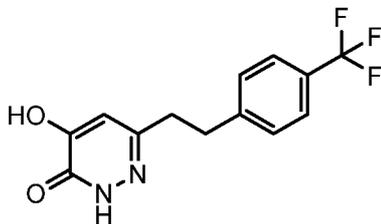
164. Применение согласно любому из вариантов осуществления 154 - 162, где пациент страдает заболеванием, выбранным из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

165. Применение согласно любому из вариантов осуществления 154 - 162, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

Неограничивающие иллюстративные варианты осуществления 2

[000177] Некоторые варианты осуществления/пункты настоящего изобретения без ограничения включают:

1. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

2. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно пункту 1, где способ предусматривает:

- введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,

- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования морганиа (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и

- продолжение введения пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

3. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно пункту 1 или 2, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

4. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 1 - 3, где введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения.

5. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 1 - 4, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

6. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 1 - 5, где введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения.

7. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 1 - 6, где пациент страдает по меньшей мере одним

стабильным негативным симптомом, связанным с шизофренией, до введения.

8. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно пункту 7, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

9. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно пункту 7, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением PANSS.

10. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно пункту 7 или 8, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением инструмента краткой шкалы негативных симптомов (BNSS).

11. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 7 - 10, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, является стабильным в течение по меньшей мере одного месяца до введения.

12. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 1 - 6, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

13. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 1 - 12, где по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

14. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно пункту 13, где по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента.

15. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно пункту 14, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

16. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно пункту 13, где по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из арипипразола, оланзапина, рисперидона и кветиапина фумарата.

17. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 1 - 16, где по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 14 недель.

18. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 1 - 17, где по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 20 недель.

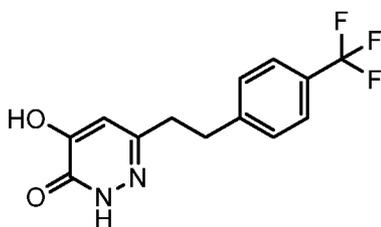
19. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 1 - 18, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

20. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 1 - 19, где пациенту вводят 125 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

21. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 1 - 20, где введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

22. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно пункту 21, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

23. Способ лечения когнитивного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

24. Способ лечения когнитивного нарушения согласно пункту 23, где способ предусматривает:

- введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования морганиа (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR)

пациента, и

- продолжение введения пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

25. Способ лечения когнитивного нарушения согласно пункту 23 или 24, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

26. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из пунктов 23 - 25, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

27. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из пунктов 23 - 26, где введение лечит по меньшей мере один когнитивный симптом.

28. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из пунктов 23 - 27, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с психическим расстройством.

29. Способ лечения когнитивного нарушения согласно пункту 28, где психическое расстройство выбрано из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

30. Способ лечения когнитивного нарушения согласно пункту 28 или 29, где психическое расстройство представляет собой шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство и шизофрению, не связанную с агрессией.

31. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из пунктов 28 - 30, где психическое расстройство представляет собой шизофрению, не связанную с агрессией.

32. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из пунктов 23 - 28, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с синдромом дефицита внимания, деменцией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, аутизмом, синдромом ломкой X-хромосомы, тревожным расстройством, синдромом Прадера-Вилли, биполярным расстройством, депрессией и делириозным

синдромом.

33. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из пунктов 23 - 28, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, синдромом ломкой X-хромосомы, синдромом Прадера-Вилли и делириозным синдромом.

34. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из пунктов 23 - 33, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

35. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из пунктов 23 - 34, где по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

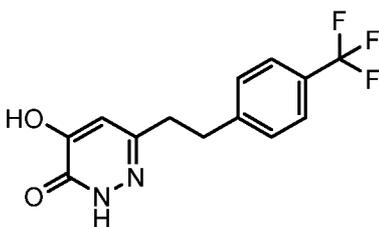
36. Способ лечения когнитивного нарушения согласно пункту 35, где пациент страдает шизофренией и по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом у пациента.

37. Способ лечения когнитивного нарушения согласно пункту 36, где по меньшей мере один негативный симптом выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

38. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из пунктов 23 - 37, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, выбранным из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию, до введения.

39. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из пунктов 1 - 38, где по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой.

40. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6), предусматривающий введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере

один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

41. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно пункту 40, где способ предусматривает:

- введение пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и
- продолжение введения пациенту от 50 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

42. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно пункту 40 или 41, где введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения.

43. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 40 - 42, где введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения.

44. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 40 - 43, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

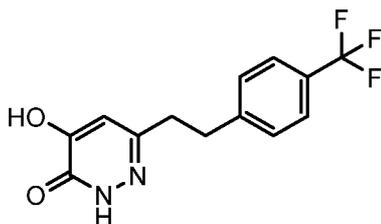
45. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 40 - 44, где введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

46. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно пункту 45, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного

интереса к социальному взаимодействию.

47. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно любому из пунктов 40 - 46, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

48. Способ повышения уровней D-серина, длительной потенциации и/или синаптической пластичности у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

49. Способ согласно пункту 48, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

50. Способ согласно пункту 48 или 49, где способ повышает уровни D-серина у пациента.

51. Способ согласно любому из пунктов 48 - 50, где способ повышает длительную потенциацию у пациента.

52. Способ согласно любому из пунктов 48 - 51, где способ повышает синаптическую пластичность у пациента.

53. Способ согласно любому из пунктов 48 - 52, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

54. Способ согласно пункту 53, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

55. Способ согласно пункту 53, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

56. Способ согласно любому из пунктов 48 - 55, где введение улучшает по

меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования морганиа (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

57. Способ согласно любому из пунктов 48 - 56, где пациент страдает заболеванием, выбранным из синдрома дефицита внимания, деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, аутизма, синдрома ломкой X-хромосомы, тревожного расстройства, синдрома Прадера-Вилли, биполярного расстройства, депрессии и делириозного синдрома.

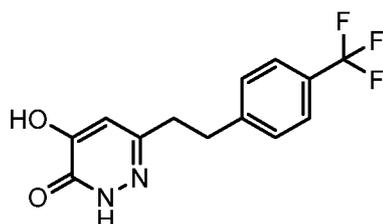
58. Способ согласно любому из пунктов 48 - 56, где пациент страдает заболеванием, выбранным из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

59. Способ согласно любому из пунктов 48 - 56, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

Неограничивающие иллюстративные варианты осуществления 3

[000178] Без ограничения некоторые варианты осуществления/признаки настоящего изобретения включают:

1. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту от 1 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

2. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно признаку 1, где способ предусматривает:

- введение пациенту от 1 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день

в течение от 6 до 8 дней,

- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования морганиа (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и

- продолжение введения пациенту от 1 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

3. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно признаку 1 или 2, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

4. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 3, где введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения.

5. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 4, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

6. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 5, где введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения.

7. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 6, где введение улучшает по меньшей мере один показатель, выбранный из:

- эффективности функционирования пациента согласно тесту на устойчивость

внимания с идентичными парами (СРТ-IP) относительно теста СРТ-IP до введения,

- эффективности функционирования пациента согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMT-R) относительно эффективности функционирования пациента согласно тесту BVMT-R до введения,

- эффективности функционирования пациента согласно стандартизированному тесту для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) относительно эффективности функционирования пациента согласно MSCEIT до введения,

- эффективности функционирования пациента согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) относительно эффективности функционирования пациента согласно VRFCAT до введения и

- оценки согласно шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) пациента относительно оценки CGI-S, измеренной для пациента до введения.

8. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 7, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, связанным с шизофренией, до введения.

9. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно признаку 8, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

10. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно признаку 8, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением PANSS.

11. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно признаку 8 или 9, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением инструмента краткой шкалы негативных симптомов (BNSS).

12. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 8 - 11, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, является стабильным в течение по меньшей мере одного месяца до введения.

13. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 7, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

14. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией,

согласно любому из признаков 1 - 13, где по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

15. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно признаку 14, где по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента.

16. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно признаку 15, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

17. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно признаку 14, где по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из арипипразола, оланзапина, рисперидона и кветиапина фумарата.

18. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 17, где по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 14 недель.

19. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 18, где по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 20 недель.

20. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 19, где пациенту вводят от 1 мг до 100 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

21. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 19, где пациенту вводят 20 мг или 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

22. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 19, где пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

23. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 19, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

24. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 23, где введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

25. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно признаку 24, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с

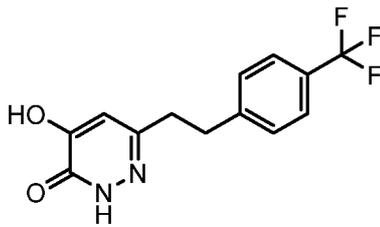
шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

26. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 25, где пациент получает психотропные лекарственные средства согласно стабильной схеме.

27. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 26, где у пациента диагностирована шизофрения за по меньшей мере один год до введения.

28. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 1 - 27, где пациент показывает стабильную симптоматику в течение по меньшей мере 3 месяцев до введения.

29. Способ лечения когнитивного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

30. Способ лечения когнитивного нарушения согласно признаку 29, где способ предусматривает:

- введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования морганиа (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и
- продолжение введения пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

31. Способ лечения когнитивного нарушения согласно признаку 29 или 30, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

32. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из признаков 29 - 31, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

33. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из признаков 29 - 32, где введение лечит по меньшей мере один когнитивный симптом.

34. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из признаков 29 - 33, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с психическим расстройством.

35. Способ лечения когнитивного нарушения согласно признаку 34, где психическое расстройство выбрано из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

36. Способ лечения когнитивного нарушения согласно признаку 34 или 35, где психическое расстройство представляет собой шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство и шизофрению, не связанную с агрессией.

37. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из признаков 34 - 36, где психическое расстройство представляет собой шизофрению, не связанную с агрессией.

38. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из признаков 29 - 34, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с синдромом дефицита внимания, деменцией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, аутизмом, синдромом ломкой X-хромосомы, тревожным расстройством, синдромом Прадера-Вилли, биполярным расстройством, депрессией и делириозным синдромом.

39. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из признаков 29 - 34, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, синдромом ломкой X-

хромосомы, синдромом Прадера-Вилли и делириозным синдромом.

40. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из признаков 29 - 39, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

41. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из признаков 29 - 39, где пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

42. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из признаков 29 - 41, где по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

43. Способ лечения когнитивного нарушения согласно признаку 42, где пациент страдает шизофренией и по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом у пациента.

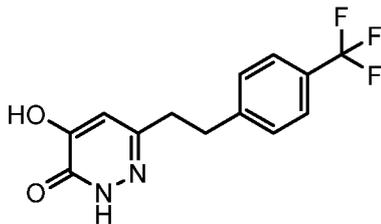
44. Способ лечения когнитивного нарушения согласно признаку 43, где по меньшей мере один негативный симптом выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

45. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из признаков 29 - 44, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, выбранным из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию, до введения.

46. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из признаков 1 - 45, где по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой.

47. Способ лечения когнитивного нарушения согласно любому из признаков 1 - 46, где по меньшей мере одно соединение вводят с водой или молоком.

48. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6), предусматривающий введение пациенту от 1 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством

введения.

49. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно признаку 48, где способ предусматривает:

- введение пациенту от 1 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и
- продолжение введения пациенту от 1 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

50. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно признаку 48 или 49, где введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения.

51. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 48 - 50, где введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения.

52. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 48 - 51, где введение улучшает по меньшей мере один показатель, выбранный из:

- эффективности функционирования пациента согласно тесту на устойчивость внимания с идентичными парами (СРТ-IP) относительно теста СРТ-IP до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMT-R) относительно эффективности функционирования пациента согласно тесту BVMT-R до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно стандартизированному тесту для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) относительно эффективности функционирования пациента согласно MSCEIT до введения,

- эффективности функционирования пациента согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) относительно эффективности функционирования пациента согласно VRFCAT до введения и

- оценки согласно шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) пациента относительно оценки CGI-S, измеренной для пациента до введения.

53. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 48 - 52, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

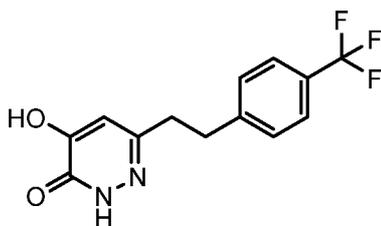
54. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 48 - 53, где введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

55. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно признаку 54, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

56. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 48 - 55, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

57. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, согласно любому из признаков 48 - 55, где пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

58. Способ повышения уровней D-серина, длительной потенциации и/или синаптической пластичности у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

59. Способ согласно признаку 58, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

60. Способ согласно признаку 58, где пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

61. Способ согласно любому из признаков 58 - 60, где способ повышает уровни D-серина у пациента.

62. Способ согласно любому из признаков 58 - 61, где способ повышает длительную потенциацию у пациента.

63. Способ согласно любому из признаков 58 - 62, где способ повышает синаптическую пластичность у пациента.

64. Способ согласно любому из признаков 58 - 63, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

65. Способ согласно признаку 64, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

66. Способ согласно признаку 64, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

67. Способ согласно любому из признаков 58 - 66, где введение улучшает по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

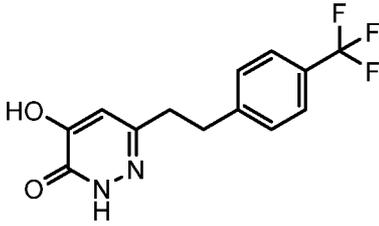
68. Способ согласно любому из признаков 58 - 67, где пациент страдает заболеванием, выбранным из синдрома дефицита внимания, деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, аутизма, синдрома ломкой X-хромосомы, тревожного расстройства, синдрома Прадера-Вилли, биполярного расстройства, депрессии и делириозного синдрома.

69. Способ согласно любому из признаков 58 - 67, где пациент страдает заболеванием, выбранным из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

70. Способ согласно любому из признаков 58 - 67, где пациент страдает

позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

71. Соединение (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,
для применения в способе лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом,

причем способ предусматривает введение пациенту от 1 мг до 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день,

где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

72. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 71, где способ предусматривает:

- введение пациенту от 1 мг до 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и
- продолжение введения пациенту от 1 мг до 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

73. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 71 или 72, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

74. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 73, где введение улучшает суммарный балл краткой

оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения.

75. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 74, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

76. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 75, где введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения.

77. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 76, где введение улучшает по меньшей мере один показатель, выбранный из:

- эффективности функционирования пациента согласно тесту на устойчивость внимания с идентичными парами (CPT-IP) относительно теста CPT-IP до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMТ-R) относительно эффективности функционирования пациента согласно тесту BVMТ-R до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно стандартизированному тесту для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) относительно эффективности функционирования пациента согласно MSCEIT до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) относительно эффективности функционирования пациента согласно VRFCAT до введения и
- оценки согласно шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) пациента относительно оценки CGI-S, измеренной для пациента до введения.

78. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 77, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, связанным с шизофренией, до введения.

79. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 78, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом,

связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

80. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 78, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением PANSS.

81. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 78 или 79, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением инструмента краткой шкалы негативных симптомов (BNSS).

82. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 78 - 81, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, является стабильным в течение по меньшей мере одного месяца до введения.

83. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 77, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

84. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 83, где соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

85. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 84, где по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента.

86. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 85, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

87. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 84, где по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из арипипразола, оланзапина, рисперидона и кветиапина фумарата.

88. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 87, где соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в течение более 14 недель.

89. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 88, где соединение (I) или его фармацевтически

приемлемую соль вводят пациенту в течение более 20 недель.

90. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 89, где пациенту вводят от 1 мг до 100 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

91. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 89, где пациенту вводят 20 мг или 50 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

92. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 89, где пациенту вводят 20 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

93. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 89, где пациенту вводят 50 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

94. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 93, где введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

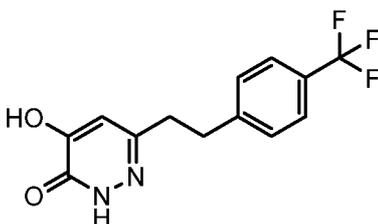
95. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 94, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

96. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 95, где пациент получает психотропные лекарственные средства согласно стабильной схеме.

97. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 96, где у пациента диагностирована шизофрения за по меньшей мере один год до введения.

98. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 97, где пациент показывает стабильную симптоматику в течение по меньшей мере 3 месяцев до введения.

99. Соединение (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,
для применения в способе лечения когнитивного нарушения у пациента,
нуждающегося в этом,

причем способ предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

где пациент проявляет по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

100. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 99, где способ предусматривает:

- введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,

- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и

- продолжение введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

101. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 99 или 100, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

102. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 99 - 101, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

103. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 99 - 102, где введение лечит по меньшей мере один когнитивный симптом.

104. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 99 - 103, где по меньшей мере один когнитивный симптом

связан с психическим расстройством.

105. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 104, где психическое расстройство выбрано из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

106. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 104 или 105, где психическое расстройство представляет собой шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство и шизофрению, не связанную с агрессией.

107. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 104 - 106, где психическое расстройство представляет собой шизофрению, не связанную с агрессией.

108. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 99 - 104, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с синдромом дефицита внимания, деменцией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, аутизмом, синдромом ломкой X-хромосомы, тревожным расстройством, синдромом Прадера-Вилли, биполярным расстройством, депрессией и делириозным синдромом.

109. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 99 - 104, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, синдромом ломкой X-хромосомы, синдромом Прадера-Вилли и делириозным синдромом.

110. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 99 - 109, где пациенту вводят 50 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

111. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 99 - 109, где пациенту вводят 20 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

112. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 99 - 111, где соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

113. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 112, где пациент страдает шизофренией и по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом у пациента.

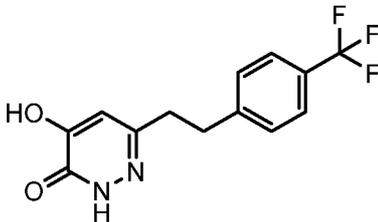
114. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 113, где по меньшей мере один негативный симптом выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

115. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 99 - 114, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, выбранным из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию, до введения.

116. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 115, где соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой.

117. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 71 - 116, где соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят с водой или молоком.

118. Соединение (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

для применения в способе лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента,

где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6),

причем способ предусматривает введение пациенту от 1 мг до 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения один раз в день.

119. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 118, где способ предусматривает:

- введение пациенту от 1 мг до 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение от 6 до 8 дней,

- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования морганиа (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и

- продолжение введения пациенту от 1 мг до 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

120. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 118 или 119, где введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения.

121. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 118 - 120, где введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения.

122. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 118 - 121, где введение улучшает по меньшей мере один показатель, выбранный из:

- эффективности функционирования пациента согласно тесту на устойчивость внимания с идентичными парами (CPT-IP) относительно теста CPT-IP до введения,

- эффективности функционирования пациента согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMТ-R) относительно эффективности функционирования пациента согласно тесту BVMТ-R до введения,

- эффективности функционирования пациента согласно стандартизированному тесту для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) относительно эффективности функционирования пациента согласно MSCEIT до введения,

- эффективности функционирования пациента согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) относительно эффективности функционирования пациента согласно VRFCAT до введения и

- оценки согласно шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) пациента относительно оценки CGI-S, измеренной для пациента до введения.

123. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения

согласно любому из признаков 118 - 122, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

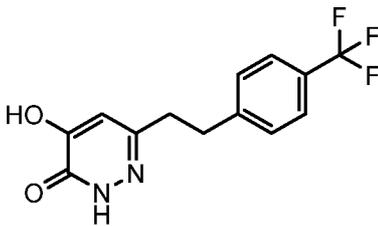
124. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 118 - 123, где введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

125. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 124, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

126. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 118 - 125, где пациенту вводят 50 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

127. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 118 - 125, где пациенту вводят 20 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

128. Соединение (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

для применения в способе повышения уровней D-серина, длительной потенциации и/или синаптической пластичности у пациента, нуждающегося в этом,

причем способ предусматривает введение пациенту менее 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

129. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 128, где пациенту вводят 50 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

130. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 128, где пациенту вводят 20 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

131. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 128 - 130, где способ повышает уровни D-серина у пациента.

132. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения

согласно любому из признаков 128 - 131, где способ повышает длительную потенциацию у пациента.

133. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 128 - 132, где способ повышает синаптическую пластичность у пациента.

134. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 128 - 133, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

135. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 134, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

136. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно признаку 134, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

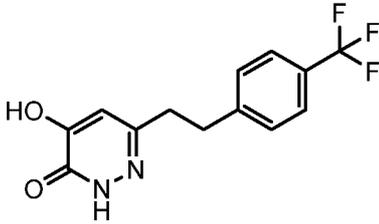
137. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 128 - 136, где введение улучшает по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

138. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 128 - 137, где пациент страдает заболеванием, выбранным из синдрома дефицита внимания, деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, аутизма, синдрома ломкой X-хромосомы, тревожного расстройства, синдрома Прадера-Вилли, биполярного расстройства, депрессии и делириозного синдрома.

139. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 128 - 137, где пациент страдает заболеванием, выбранным из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

140. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно любому из признаков 128 - 137, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

141. Применение Соединения (I):



или его фармацевтически приемлемой соли,
 для получения лекарственного средства для применения в способе лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, у пациента, нуждающегося в этом, где способ предусматривает введение пациенту от 1 мг до 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

142. Применение согласно признаку 141, где способ предусматривает:

- введение пациенту от 1 мг до 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования морганиа (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и
- продолжение введения пациенту от 1 мг до 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

143. Применение согласно признаку 141 или 142, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

144. Применение согласно любому из признаков 141 - 143, где введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении

(BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения.

145. Применение согласно любому из признаков 141 - 144, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

146. Применение согласно любому из признаков 141 - 145, где введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения.

147. Применение согласно любому из признаков 141 - 146, где введение улучшает по меньшей мере один показатель, выбранный из:

- эффективности функционирования пациента согласно тесту на устойчивость внимания с идентичными парами (CPT-IP) относительно теста CPT-IP до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMT-R) относительно эффективности функционирования пациента согласно тесту BVMT-R до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно стандартизированному тесту для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) относительно эффективности функционирования пациента согласно MSCEIT до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) относительно эффективности функционирования пациента согласно VRFCAT до введения и
- оценки согласно шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) пациента относительно оценки CGI-S, измеренной для пациента до введения.

148. Применение согласно любому из признаков 141 - 147, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, связанным с шизофренией, до введения.

149. Применение согласно признаку 148, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

150. Применение согласно признаку 148, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с

применением PANSS.

151. Применение согласно признаку 148 или 149, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением инструмента краткой шкалы негативных симптомов (BNSS).

152. Применение согласно любому из признаков 148 - 151, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, является стабильным в течение по меньшей мере одного месяца до введения.

153. Применение согласно любому из признаков 141 - 147, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

154. Применение согласно любому из признаков 141 - 153, где соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

155. Применение согласно признаку 154, где по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента.

156. Применение согласно признаку 155, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

157. Применение согласно признаку 154, где по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из арипипразола, оланзапина, рисперидона и кветиапина fumarата.

158. Применение согласно любому из признаков 141 - 157, где соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в течение более 14 недель.

159. Применение согласно любому из признаков 141 - 158, где соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в течение более 20 недель.

160. Применение согласно любому из признаков 141 - 159, где пациенту вводят от 1 мг до 100 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

161. Применение согласно любому из признаков 141 - 159, где пациенту вводят 20 мг или 50 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

162. Применение согласно любому из признаков 141 - 159, где пациенту вводят 20 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

163. Применение согласно любому из признаков 141 - 159, где пациенту вводят 50 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

164. Применение согласно любому из признаков 141 - 163, где введение не лечит

по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

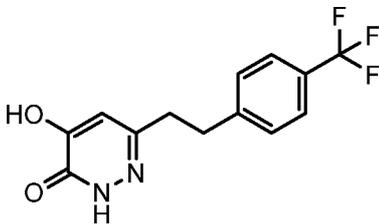
165. Применение согласно признаку 164, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

166. Применение согласно любому из признаков 141 - 165, где пациент получает психотропные лекарственные средства согласно стабильной схеме.

167. Применение согласно любому из признаков 141 - 166, где у пациента диагностирована шизофрения за по меньшей мере один год до введения.

168. Применение согласно любому из признаков 141 - 167, где пациент показывает стабильную симптоматику в течение по меньшей мере 3 месяцев до введения.

169. Применение Соединения (I):



или его фармацевтически приемлемой соли,

для получения лекарственного средства для применения в способе лечения когнитивного нарушения у пациента, нуждающегося в этом,

причем способ предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

где пациент проявляет по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

170. Применение согласно признаку 169, где способ предусматривает:

- введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и
- продолжение введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

171. Применение согласно признаку 169 или 170, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной

кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

172. Применение согласно любому из признаков 169 - 171, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

173. Применение согласно любому из признаков 169 - 172, где введение лечит по меньшей мере один когнитивный симптом.

174. Применение согласно любому из признаков 169 - 173, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с психическим расстройством.

175. Применение согласно признаку 174, где психическое расстройство выбрано из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

176. Применение согласно признаку 174 или 175, где психическое расстройство представляет собой шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство и шизофрению, не связанную с агрессией.

177. Применение согласно любому из признаков 174 - 176, где психическое расстройство представляет собой шизофрению, не связанную с агрессией.

178. Применение согласно любому из признаков 169 - 174, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с синдромом дефицита внимания, деменцией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, аутизмом, синдромом ломкой X-хромосомы, тревожным расстройством, синдромом Прадера-Вилли, биполярным расстройством, депрессией и делириозным синдромом.

179. Применение согласно любому из признаков 169 - 174, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, синдромом ломкой X-хромосомы, синдромом Прадера-Вилли и делириозным синдромом.

180. Применение согласно любому из признаков 169 - 179, где пациенту вводят 50 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

181. Применение согласно любому из признаков 169 - 179, где пациенту вводят 20

мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

182. Применение согласно любому из признаков 169 - 181, где соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

183. Применение согласно признаку 182, где пациент страдает шизофренией и по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом у пациента.

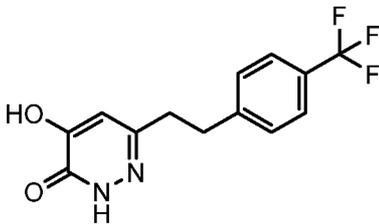
184. Применение согласно признаку 183, где по меньшей мере один негативный симптом выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

185. Применение согласно любому из признаков 169 - 184, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, выбранным из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию, до введения.

186. Применение согласно любому из признаков 141 - 185, где соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой.

187. Применение согласно любому из признаков 141 - 186, где соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят с водой или молоком.

188. Применение Соединения (I):



или его фармацевтически приемлемой соли,

для получения лекарственного средства для применения в способе лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента,

где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6),

причем способ предусматривает введение пациенту от 1 мг до 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

189. Применение согласно признаку 188, где способ предусматривает:

- введение пациенту от 1 мг до 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение от 6 до 8 дней,

- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и

- продолжение введения пациенту от 1 мг до 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

190. Применение согласно признаку 188 или 189, где введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения.

191. Применение согласно любому из признаков 188 - 190, где введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения.

192. Применение согласно любому из признаков 188 - 191, где введение улучшает по меньшей мере один показатель, выбранный из:

- эффективности функционирования пациента согласно тесту на устойчивость внимания с идентичными парами (СРТ-IP) относительно теста СРТ-IP до введения,

- эффективности функционирования пациента согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMT-R) относительно эффективности функционирования пациента согласно тесту BVMT-R до введения,

- эффективности функционирования пациента согласно стандартизированному тесту для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) относительно эффективности функционирования пациента согласно MSCEIT до введения,

- эффективности функционирования пациента согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) относительно эффективности функционирования пациента согласно VRFCAT до введения и

- оценки согласно шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) пациента относительно оценки CGI-S, измеренной для пациента до введения.

193. Применение согласно любому из признаков 188 - 192, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

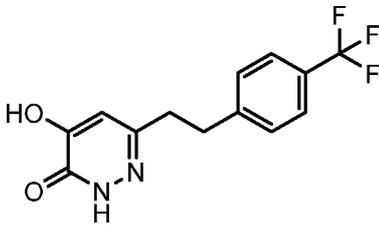
194. Применение согласно любому из признаков 188 - 193, где введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

195. Применение согласно признаку 194, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

196. Применение согласно любому из признаков 188 - 195, где пациенту вводят 50 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

197. Применение согласно любому из признаков 188 - 195, где пациенту вводят 20 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

198. Применение Соединения (I):



или его фармацевтически приемлемой соли,

для получения лекарственного средства для применения в способе повышения уровней D-серина, длительной потенциации и/или синаптической пластичности у пациента, нуждающегося в этом,

причем способ предусматривает введение пациенту менее 500 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

199. Применение согласно признаку 198, где пациенту вводят 50 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

200. Применение согласно признаку 198, где пациенту вводят 20 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

201. Применение согласно любому из признаков 198 - 200, где способ повышает уровни D-серина у пациента.

202. Применение согласно любому из признаков 198 - 201, где способ повышает длительную потенциацию у пациента.

203. Применение согласно любому из признаков 198 - 202, где способ повышает синаптическую пластичность у пациента.

204. Применение согласно любому из признаков 198 - 203, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

205. Применение согласно признаку 204, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти,

нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

206. Применение согласно признаку 204, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

207. Применение согласно любому из признаков 198 - 206, где введение улучшает по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (ЕВС) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

208. Применение согласно любому из признаков 198 - 207, где пациент страдает заболеванием, выбранным из синдрома дефицита внимания, деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, аутизма, синдрома ломкой X-хромосомы, тревожного расстройства, синдрома Прадера-Вилли, биполярного расстройства, депрессии и делириозного синдрома.

209. Применение согласно любому из признаков 198 - 207, где пациент страдает заболеванием, выбранным из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

210. Применение согласно любому из признаков 198 - 207, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

Краткое описание чертежей

[000179] На **фиг. 1А** представлен график, показывающий результаты введения D-серина по краткосрочной потенциации в гиппокампе крысы по сравнению с носителем.

[000180] На **фиг. 1В** представлен график, показывающий результаты введения D-серина по длительной депрессии в гиппокампе крысы по сравнению с носителем.

[000181] На **фиг. 1С** представлена диаграмма, показывающая изменения в потенциации и депрессии при введении D-серина по сравнению с носителем.

[000182] На **фиг. 2** показаны эффекты Соединения (I) на мышиную гиппокампальную синаптическую пластичность после одной пероральной дозы

Соединения (I).

[000183] На **фиг. 3** показаны эффекты Соединения (I) на мышиную гиппокампальную синаптическую пластичность после субхронических (14-дневных) пероральных доз Соединения (I).

[000184] На **фиг. 4А** представлена диаграмма, показывающая уровни в плазме D-серина после субхронического дозирования Соединения (I) на мышиную модели.

[000185] На **фиг. 4В** представлена диаграмма, показывающая уровни D-серина в мозжечке после субхронического дозирования Соединения (I) на мышиную модели.

[000186] На **фиг. 5** представлена модель исследования INTERACT фазы 2 Соединения (I) в качестве дополнительной терапии у взрослых, страдающих шизофренией со стойкими негативными симптомами (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT03382639).

[000187] На **фиг. 6** представлен график, показывающий среднее изменение по методу наименьших квадратов (LS) по сравнению с исходным уровнем оценки PANSS NSFS в течение 12-недельного периода лечения для пациентов, включенных в исследование INTERACT.

[000188] На **фиг. 7** представлен график, показывающий среднее изменение по методу наименьших квадратов (LS) по сравнению с исходным уровнем суммарного балла BACS в течение 12-недельного периода лечения для пациентов, включенных в исследование INTERACT.

[000189] На **фиг. 8** представлен график, показывающий среднее изменение по методу наименьших квадратов (LS) по сравнению с исходным уровнем общей оценки в баллах интервьюера SCoRS в течение 12-недельного периода лечения для пациентов, включенных в исследование INTERACT.

[000190] На **фиг. 9** представлена модель исследования фазы 1b, предназначенного для оценки фармакодинамических эффектов, безопасности, переносимости и фармакокинетики многократных пероральных доз Соединения (I) у пациентов, страдающих шизофренией (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT03359785).

[000191] На **фиг. 10** представлена оценка кондиционирования морганиа, используемая в исследовании фазы 1b для оценки многократных пероральных доз Соединения (I) у пациентов, страдающих шизофренией (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT03359785).

[000192] На **фиг. 11А и 11В** представлены графики, показывающие негативность рассогласования (MMN) на исходном уровне (до введения лекарственного средства и до введения плацебо).

[000193] На **фиг. 12А** представлена диаграмма, показывающая средние

изменения по методу наименьших квадратов в кондиционировании моргания после лечения плацебо или Соединением (I) 50 мг у пациентов, страдающих шизофренией.

[000194] На **фиг. 12В** представлена диаграмма, показывающая средние изменения по методу наименьших квадратов в кондиционировании моргания после лечения плацебо или Соединением (I) 500 мг у пациентов, страдающих шизофренией.

[000195] На **фиг. 13А** представлена диаграмма, показывающая средние изменения по методу наименьших квадратов в MMN после лечения плацебо или Соединением (I) 50 мг у пациентов, страдающих шизофренией.

[000196] На **фиг. 13В** представлена диаграмма, показывающая средние изменения по методу наименьших квадратов в MMN после лечения плацебо или Соединением (I) 500 мг у пациентов, страдающих шизофренией.

[000197] На **фиг. 14А** представлена диаграмма, показывающая средние изменения по методу наименьших квадратов в ASSR после лечения плацебо или Соединением (I) 50 мг у пациентов, страдающих шизофренией.

[000198] На **фиг. 14В** представлена диаграмма, показывающая средние изменения по методу наименьших квадратов в ASSR после лечения плацебо или Соединением (I) 500 мг у пациентов, страдающих шизофренией.

[000199] На **фиг. 15** суммирована направленность изменений фармакодинамических конечных точек, наблюдаемых в исследовании фазы 1b, оценивающим многократные пероральные дозы Соединения (I) у пациентов, страдающих шизофренией (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT03359785).

[000200] На **фиг. 16А** и **16В** представлена схема модели исследования запланированного исследования фазы 2b, оценивающего безопасность и эффективность Соединения (I) по сравнению с плацебо в отношении улучшения когнитивного функционирования у субъектов, страдающих шизофренией.

Определения

[000201] В контексте настоящего изобретения форма единственного числа относится к одному или нескольким из этих объектов, например, «соединение» относится к одному или нескольким соединениям или по меньшей мере к одному соединению, если не указано иное. По существу, форма единственного числа, «один или несколько» и «по меньшей мере один» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[000202] В контексте настоящего изобретения термины «активный фармацевтический ингредиент» («API»), «активный агент» или «терапевтическое средство» относятся к биологически активному соединению.

[000203] В контексте настоящего изобретения «введение» API пациенту относится к любому пути (например, пероральной доставке) введения или доставки API пациенту. Введение включает самостоятельное введение и введение другим лицом.

[000204] В контексте настоящего изобретения термины «состояние», «нарушение» или «заболевание» относятся к любому нездоровому или аномальному состоянию.

[000205] В контексте настоящего изобретения термины «эффективное количество», «эффективная доза» или «терапевтически эффективное количество» относятся к количеству молекулы, которая лечит при однократном или многократном введении дозы пациента, страдающего каким-либо заболеванием. Эффективное количество может определить лечащий диагност путем применения известных методик и наблюдения за результатами, полученными в аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества лечащий диагност учитывает ряд факторов, включая без ограничения вид пациента, его размер, возраст и общее состояние здоровья, конкретное состояние, нарушение или заболевание, степень, или прогрессирование, или тяжесть состояния, нарушения или заболевания, ответ отдельного пациента, конкретное вводимое соединение, способ введения, характеристики биодоступности вводимого препарата, выбранную схему введения доз, применение сопутствующего лекарственного средства и другие соответствующие обстоятельства.

[000206] В контексте настоящего изобретения количество, выраженное в единицах «мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей», основано на общей массе присутствующего свободного основания Соединения (I) в форме свободного основания и/или одной или более фармацевтически приемлемых солей Соединения (I).

[000207] В контексте настоящего изобретения термин «млекопитающее» относится к домашним животным (например, собакам, кошкам и лошадям) и людям. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающим является человек.

[000208] В контексте настоящего изобретения термин «модулировать» относится к изменению в положительную или отрицательную сторону. Неограничивающие примеры модуляции включают изменение на 1%, изменение на 2%, изменение на 5%, изменение на 10%, изменение на 25%, изменение на 50%, изменение на 75% или изменение на 100%.

[000209] В контексте настоящего изобретения термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к млекопитающему, такому как, например, человек.

[000210] В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтически

приемлемое вспомогательное вещество» относится к носителю или вспомогательному веществу, которые полезны для получения фармацевтической композиции. Например, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество в общем безопасно и включает носители и вспомогательные вещества, которые в общем считаются приемлемыми для фармацевтического применения у млекопитающих. В качестве неограничивающего примера фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут представлять собой твердые, полутвердые или жидкие материалы, которые в совокупности могут служить носителем или средой для активного ингредиента. Некоторые примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences and the Handbook of Pharmaceutical Excipients, и они включают разбавители, среды, носители, основы мазей, связующие, дезинтегрирующие вещества, смазочные вещества, скользящие вещества, подсластители, ароматизаторы, гелевые основы, матрицы с пролонгированным высвобождением, стабилизаторы, консерванты, растворители, суспендирующие агенты, буферы, эмульгаторы, красители, пропелленты, средства для покрытия и другие.

[000211] В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к нетоксичной солевой форме соединения согласно настоящему изобретению. Фармацевтически приемлемые соли Соединения (I) согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Подходящими фармацевтически приемлемыми солями являются, например, соли, описанные в Berge, S.M., et al. *J. Pharma. Sci.* 66:1-19 (1977). Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, раскрытых в этой статье, включают ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоциат, триэтиодид, бензатин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглюмин, новокаин, алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий и цинк.

[000212] Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, полученных из соответствующих кислот, включают: соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота,

фосфорная кислота, серная кислота или хлорная кислота, соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, а также соли, полученные с использованием других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат и валерат. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, полученных из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкила})_4$. Настоящее изобретение также предусматривает кватернизацию любых основных азотсодержащих групп соединений, раскрытых в настоящем документе. Неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций и магний. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли безилата и глюкозамина.

[000213] Кроме того, «по меньшей мере одно соединение, выбранное из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей» можно использовать в настоящем документе взаимозаменяемо с «по меньшей мере одно соединение или соль, выбранные из Соединения (I) и фармацевтически приемлемых солей» и «по меньшей мере одно вещество, выбранное из Соединения (I) и фармацевтически приемлемых солей». Подобным образом, «по меньшей мере одно соединение» можно использовать в настоящем документе взаимозаменяемо с «по меньшей мере одно соединение или соль» или «по меньшей мере одно вещество».

[000214] В контексте настоящего изобретения термин «снижать» относится к отрицательному изменению по меньшей мере на 5%, включая без ограничения отрицательное изменение на 5%, отрицательное изменение на 10%, отрицательное

изменение на 25%, отрицательное изменение на 30%, отрицательное изменение на 50%, отрицательное изменение на 75% или отрицательное изменение на 100%.

[000215] В контексте настоящего изобретения термины «лечить», «лечение» или «терапия» при применении в связи с нарушением или состоянием включают любой эффект, например, уменьшение, снижение, модуляцию, улучшение или устранение, который приводит к улучшению нарушения или состояния. Улучшение или уменьшение тяжести любого симптома нарушения или состояния можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными в данной области техники. В качестве неограничивающего примера согласно некоторым вариантам осуществления эффекты введения можно определить с применением когнитивной батареи (например, BACS, MCCB, CogState или Cambridge Cognition) или меры функциональной способности (например, SCoRS, UPSA, UPSA-B, CAI или VRFCAT).

[000216] В контексте настоящего изобретения «шкалу оценки депрессии при шизофрении Калгари» или «CDSS» применяют для оценки симптомов большого депрессивного расстройства у пациентов, страдающих шизофренией, и она специально разработана для оценки сопутствующих депрессивных симптомов. См., например, Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. "Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale." *Br. J. Psychiatry Suppl.* 1993;(22):39-44. CDSS состоит из 9 пунктов: депрессивное настроение, безнадежность, самоуничижение, чувство вины, патологическая вина, депрессия с ухудшением состояния утром, раннее пробуждение, самоубийство и наблюдаемая депрессия. Каждый пункт оценивается по шкале от 0 до 3 баллов (0-3), балл CDSS может варьироваться от 0 до 27. Все пункты CDSS представляют собой типичные симптомы депрессии и, по-видимому, не совпадают с негативными симптомами шизофрении. Оценку по CDSS проводит исследователь или другой квалифицированный специалист.

[000217] Пункты или описания, которые включают «или» или «и/или» между по меньшей мере одним членом группы, считаются удовлетворенными, если один, несколько или все члены группы присутствуют, применяются или иным образом являются релевантными для данного продукта или способа, если не указано иное или из контекста не очевидно иное. Настоящее раскрытие включает варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует, применяется или иным образом является релевантным для данного продукта или способа. Настоящее раскрытие включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, применяются или иным образом являются релевантными для данного продукта или способа.

[000218] Кроме того, настоящее изобретение охватывает все варианты,

комбинации и перестановки, в которых по меньшей мере одно ограничение, элемент, пункт и описательный термин из по меньшей мере одного из перечисленных пунктов формулы изобретения вводится в другой пункт формулы изобретения. Например, любой пункт формулы изобретения, который зависит от другого пункта, может быть изменен включением по меньшей мере одного ограничения, обнаруживаемого в любом другом пункте формулы изобретения, который зависит от того же основного пункта формулы изобретения. Если элементы представлены в виде перечней, как например, в формате группы Маркуша, также раскрывается каждая подгруппа элементов, и любой элемент (элементы) может (могут) быть удален (удалены) из группы. Следует понимать, что в целом, когда раскрытие или аспекты раскрытия упоминаются как содержащие конкретные элементы и/или признаки, варианты осуществления раскрытия или аспекты раскрытия состоят или состоят по существу из таких элементы и/или признаков. Для простоты эти варианты осуществления не были конкретно изложены в настоящем документе в тех же выражениях. Если указаны диапазоны (например, от [X] до [Y]), включаются конечные точки (например, [X] и [Y] во фразе «от [X] до [Y]»). если не указано другое. Кроме того, если не указано иное или оно не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон внутри указанных диапазонов в различных вариантах осуществления настоящего изобретения, вплоть до десятых нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

[000219] Специалистам в данной области техники известны многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, или они могут установить их, используя не более чем рутинные эксперименты. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

Примеры

[000220] Следующие примеры предназначены для иллюстрации и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Аббревиатуры

%	Процент
aCSF	Искусственная спинномозговая жидкость
ANCOVA	Ковариационный анализ
ANOVA	Дисперсионный анализ

ASSR	Стационарный слуховой вызванный потенциал
ASST	Задача на переключение внимания
BACS	Краткая оценка когнитивного функционирования при шизофрении
BNSS	Краткая шкала негативных симптомов
CI	Доверительный интервал
CIAS	Когнитивное нарушение, связанное с шизофренией
CR	Кондиционированная реакция
CS	Кондиционированный стимул
CSF	Спинальная жидкость
д	День (дни)
DAAO	Оксидаза-D-аминокислоты
DB	Двойной слепой метод
EBC	Кондиционирование моргания
ЭКГ	Электрокардиограмма
EEG	Электроэнцефалограмм
EPSP	Возбудительный постсинаптический потенциал
fEPSP	Полевой возбудительный постсинаптический потенциал
F/U	Последующее врачебное наблюдение
г	Грамм
ч	Час (часы)
HFS	Высокочастотная стимуляция
Гц	Герц
кг	Килограмм (килограммы)
LS	Метод наименьших квадратов
LTD	Длительная депрессия
LTP	Длительная потенциация
m ²	Квадратный метр (метры)
мг	Миллиграмм
мин	Минута (минуты)
мл	Миллилитр (миллилитры)
мм	Миллиметр (миллиметры)
MMN	Негативность рассогласования
NMDA	N-метил-d-аспартат
ns	Не значительный
PANSS NSFS	Шкала оценки позитивных и негативных симптомов – Оценка фактора

негативного симптома

PK	Фармакокинетика
PD	Фармакодинамика
qd	Один раз в день
s	Секунда (секунды)
SCoRS	Шкала оценки когнитивного функционирования при шизофрении
SD	Стандартное отклонение
SE	Стандартная ошибка
STP	Краткосрочная потенция
TEAE	Возникшее после начала лечения нежелательное явление
US	Некондиционированный стимул
UR	Некондиционированная реакция

Пример 1. Доклиническая оценка гиппокампальной длительной потенциации после однократного и субхронического перорального введения доз Соединения (I) мышам

[000221] Ингибирование DAAO повышает уровень D-серина, коагониста рецептора N-метил-d-аспартата (NMDA). Фермент DAAO высоко экспрессируется в мозжечке, и, как таковое, ингибирование DAAO Соединением (I) должно приводить к повышению уровней D-серина в мозжечке, которые затем также можно измерить в спинномозговой жидкости (CSF). Повышение уровней D-серина в мозжечке может также влиять на дистальные области головного мозга (например, гиппокамп) или корковые области посредством механизма, который еще предстоит выяснить.

[000222] Доклинические исследования на грызунах изучали влияние Соединения (I) на задачи когнитивного функционирования (Таблица 1). В Таблице 1 знак + означает эффективность, знак - означает неэффективность, а пустая ячейка означает, что доза не исследована. В этих доклинических исследованиях субхроническое введение доз Соединения (I) в течение 14 дней приводило к сенсibilизации по сравнению с однократным введением дозы в поведенческой реакции на задачу распознавания нового объекта (т.е. снижение минимальной эффективной дозы с потерей эффективности при более высоких дозах). Эти данные позволяют предположить, что Соединение (I) может влиять на гиппокампальную синаптическую пластичность после субхронического введения доз.

Таблица 1. Ответ сенсibilизации на моделях *in vivo* после субхронического

введения доз Соединения (I)

Эффективность/фармакодинамический маркер	Вид	Доза (мг/кг)									
		0,001	0,003	0,01	0,03	0,1	0,3	1	3	10	30
Однократная доза											
Распознавание новых объектов (познание)	Мышь					-	+	+	+	+	
АССТ (исполнительная функция)	Крыса							+/-	+	+	+
Социальное взаимодействие BALB/C (однократно)	Мышь						-	+	+		
Социальное взаимодействие Poly I:C (однократно)	Мышь						-	-	+		
Увеличение D-серина в мозжечке (6 часов)	Мышь						+	+	+	+	
Один раз в день (QD) 10 дней											
Кондиционирование моргания (атаксия и шизофрения)	Мышь					+		+			
Один раз в день (QD) 14 дней											
Распознавание новых объектов (познание)	Мышь	-	+	+	+	+	-	-	-		
Задача на переключение внимания (ASST) (исполнительная функция)	Крыса			+/-		+		+		+	
Социальное взаимодействие BALB/C (негативные симптомы)	Мышь	-	-	+	+	+	+	+	+		
Увеличение D-серина в мозжечке (6 часов)	Мышь				-	-	+	+	+		

[000223] В этом исследовании гиппокампальную синаптическую пластичность оценивали с применением хорошо установленной парадигмы длительной потенциации (LTP) после однократного и субхронического (14 дней) введения доз Соединения (I).

Получение срезов гиппокампа крысы

[000224] Для получения срезов гиппокампа крыс Sprague Dawley в возрасте 4 недель (предоставленных Elevage Janvier, Le Genest-Saint-Isle, France) подвергали эвтаназии путем быстрой декапитации без анестезии. Головной мозг быстро извлекали и замачивали в ледяном насыщенном кислородом буфере: 2 мМ KCl, 1,2 мМ NaH₂PO₄, 7 мМ MgCl₂, 0,5 мМ CaCl₂, 26 мМ NaHCO₃, 11 мМ глюкозы и 250 мМ сахарозы. Срезы гиппокампа получали с толщиной 400 мкм с помощью измельчителя тканей McILWAIN. Срезам давали возможность восстановиться при комнатной температуре в течение по меньшей мере 1 часа в искусственной CSF (aCSF): 126 мМ NaCl, 3,5 мМ KCl, 1,2 мМ NaH₂PO₄, 1,3 мМ MgCl₂, 2 мМ CaCl₂, 25 мМ NaHCO₃ и 11 мМ глюкозы. Во время экспериментов срезы непрерывно перфузировали насыщенной кислородом aCSF. Животных содержали и использовали в соответствии с французским и европейским законодательством.

Получение срезов гиппокампа мыши

[000225] Мышам дикого типа в возрасте 5–6 недель (всего 97, n = 5–8 на условие) вводили однократно или субхронически (14 дней) перорально дозы Соединения (I) (от 0,001 мг/кг до 10 мг/кг, p.o. (перорально)) или носителя (1% Tween 80 в 0,5% метилцеллюлозе). Срезы гиппокампа собирали через 5 часов. Также получали данные из мозжечка и плазмы крови для измерения уровней D-серина, достигнутых у экспериментальных животных.

[000226] Электрофизиологические записи получали из одного среза гиппокампа, помещенного в камеру и перфузированного aCSF с постоянной скоростью. Внеклеточные полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (fEPSP) регистрировали в лучистом слое CA1 с использованием стеклянной микропипетки, наполненной aCSF. fEPSP вызывали электрической стимуляцией коллатералей Шаффера/комиссурального пути частотой 0,1 Гц с помощью стеклянного стимулирующего электрода, помещенного в лучистый слой.

[000227] Для того, чтобы проверить влияние Соединения (I) на базальную синаптическую трансмиссию, в начале эксперимента были построены кривые ввода/вывода (I/V). Наклон fEPSP измеряли и строили в зависимости от различной интенсивности стимуляции (от 0 до 100 мкА). Длительную потенцию (LTP) вызывали по протоколу стимуляция тета-вспышками (10 вспышек по 4 импульса с частотой 100 Гц, с интервалом 200 мс между вспышками) на сходном уровне интенсивности стимуляции. После этого кондиционирующего стимула 1-часовой период тестирования записывали, в ходе которого

ответы снова вызывались одной стимуляцией каждые 10 секунд (0,1 Гц) при той же интенсивности стимула.

Результаты

[000228] Однократные высокие дозы (1 мМ) D-серина индуцировали гиппокампальную синаптическую пластичность (краткосрочная потенция и длительная депрессия) по сравнению с контролями в гиппокампе крысы (**фиг. 1А-1С**). Данные на **фиг. 1А** и **1В** нормализовывали по отношению к 10-минутному контрольному периоду. D-серин увеличивал потенцирование амплитуд возбуждательного постсинаптического потенциала (EPSP), хотя это изменение не было статистически значимым ($p = 0,0603$, непарный t-критерий). Однако D-серин значительно уменьшал депрессию амплитуд EPSP ($p = 0,0374$, непарный t-критерий).

[000229] Однократные пероральные дозы соединения (**I**) существенно не влияли на LTP (на основании однофакторного дисперсионного анализа [ANOVA] по сравнению с введением носителя в гиппокамп мыши) (**фиг. 2**). Напротив, низкие субхронические пероральные дозы Соединения (**I**) (0,001 мг/кг и 0,01 мг/кг) индуцировали увеличение LTP, тогда как более высокие дозы (0,1 мг/кг и 10 мг/кг) были связаны со снижением LTP (все дозы $p < 0,05$ по сравнению с носителем на основе однофакторного апостериорного анализа множественных сравнений ANOVA) (**фиг. 3**), предполагая повышение синаптической пластичности. Кроме того, после субхронического введения мышам соединения (**I**) наблюдалось зависимое от дозы повышение уровней D-серина в плазме и мозжечке (**фиг. 4А, 4В**). В частности, Соединение (**I**) вызывало зависимое от дозы увеличение уровней D-серина в головном мозге мышей (от 8,7 нмоль/г до 34 нмоль/г) и плазме мышей (от 213 нг/мл до 490 нг/мл).

Вывод

[000230] Соединение (**I**) вызывало сенсibilизацию реакций *in vivo* при хроническом введении доз, что предполагало потенциальные изменения синаптической пластичности. Однократная доза Соединения (**I**) не изменяла LTP, что является феноменом, отражающим изменения нейрональной синаптической пластичности. Острые изменения уровней D-серина вряд ли вызывали структурное изменение в синапсе, однако, изменения пластичности наблюдали после хронического повышения уровней D-серина, которое может быть достигнуто после хронического введения доз Соединения (**I**). Субхроническое введение более низких доз Соединения (**I**) значительно повышало LTP, предполагая повышение синаптической пластичности. Более высокие дозы (0,1 мг/кг и 10 мг/кг)

вызывали снижение LTP, что указывает на перевернутую U-образную зависимость ответа от дозы. Этот феномен может лежать в основе левостороннего сдвига поведенческих реакций (т.е. задачи распознавания новых объектов), наблюдаемого после однократного и хронического введения дозы. Левосторонний сдвиг зависимости ответа от дозы, о котором сообщалось в этом исследовании, позволяет предположить, что низкие дозы могут быть эффективными в клинических испытаниях ингибиторов DAAO, таких как Соединение (I).

Пример 2. Состав, содержащий 10 мг Соединения (I) (препарат 1)

[000231] Гидроксипропилцеллюлозу (810 г, марка L, произведена компанией NIPPON SODA CO., LTD.) растворяли в очищенной воде (12690 г) с получением раствора связующего. Соединение (I) (900 г), D-маннит (19620 г, PEARLITOL 50C, произведен компанией Roquette Co.) и микрокристаллическую целлюлозу (2700 г, CEOLUS PH-101, произведена компанией Asahi Kasei Corporation) гранулировали в грануляторе с псевдооживленным слоем (FD-WGS-30, произведен компанией Powrex Co.) при распылении раствора связующего и затем сушили с получением гранулированного порошка. Гранулированный порошок получали для двух партий. Затем гранулированный порошок измельчали, отвешивали 44060 г полученного измельченного порошка и низкосамещенную гидроксипропилцеллюлозу (4950 г, марка LH-21, произведена компанией Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (содержащую 11% гидроксипропоксигруппы (сухая масса)) и стеарат магния (495 г, произведен компанией Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) добавляли и перемешивали с получением смешанного порошка. Из полученного смешанного порошка изготавливали таблетки с использованием роторного таблеточного пресса (AQUARIUS 08242L2JI, произведен компанией KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытых таблеток массой 300 мг на таблетку и диаметром 9 мм. 40500 г полученных непокрытых таблеток помещали в устройство для нанесения покрытия Doria (DRC900S, произведено компанией Powrex Co.) и распыляли водную дисперсию гипромеллозы, макрогола 6000, оксида титана, красного оксида железа и желтого оксида железа, с получением 12.2 мг пленочной оболочки на таблетку и получением Препарата 1 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Состав препарата 1 (в пересчете на таблетку) показан в **Таблице 2.**

Таблица 2. Состав препарата 1 на таблетку (состав для 10 мг)

Компонент	Количество (мг)
Соединение (I)	10

Компонент	Количество (мг)
D-маннит (PEARLITOL 50C)	218
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	30
Гидроксопропилцеллюлоза (HPC-L)	9
Низкозамещенная гидроксопропилцеллюлоза (LH-21)	30
Стеарат магния	3
Гипромеллоза (ТС-5R)	9
Диоксид титана	1
Красный оксид железа	0,1
Желтый оксид железа	0,1
Всего	310,2

Пример 3. Состав, содержащий 25 мг Соединения (I) (препарат 2)

[000232] Гидроксипропилцеллюлозу (810 г, марка L, произведена компанией NIPPON SODA CO., LTD.) растворяли в очищенной воде (12690 г) с получением раствора связующего. Соединение (A) (2250 г), D -маннит (18270 г, PEARLITOL 50C, произведен компанией Roquette Co.) и микрокристаллическую целлюлозу (2700 г, CEOLUS PH-101, произведена компанией Asahi Kasei Corporation) гранулировали в грануляторе с псевдооживленным слоем (FD-WGS-30, произведен компанией Powrex Co.) при распылении раствора связующего и затем сушили с получением гранулированного порошка. Гранулированный порошок получали для двух партий. Затем гранулированный порошок измельчали, отвешивали 44060 г полученного измельченного порошка и низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (4950 г, марка LH-21, произведена компанией Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (содержащую 11% гидроксипропоксигруппы (сухая масса)) и стеарат магния (495 г, произведен компанией Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) добавляли и перемешивали с получением смешанного порошка. Из полученного смешанного порошка изготавливали таблетки с использованием ротационного таблеточного пресса (AQUARIUS 08242L2JI, произведен компанией KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением таблеток без оболочки массой 300 мг на таблетку и диаметром 9 мм. 40500 г полученных непокрытых таблеток помещали в устройство для нанесения покрытия Doria (DRC900S, произведена компанией Powrex Co.) и распыляли водную дисперсию гипромеллозы, макрогола 6000, оксида титана, красного оксида железа и желтого оксида железа, с получением 12. 2 мг пленочной оболочки на таблетку и получением Препарата 2 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Состав препарата 2 (в пересчете на таблетку) показан в **Таблице 3.**

Таблица 3. Состав препарата 2 на таблетку (состав для 25 мг)

Компонент	Количество (мг)
Соединение (I)	25
D-маннит (PEARLITOL 50C)	203
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	30
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	9
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (LH-21)	30
Стеарат магния	3
Гипромеллоза (ТС-5R)	9
Диоксид титана	1
Красный оксид железа	0,1
Желтый оксид железа	0,1
Всего	310,2

Пример 4. Состав, содержащий 100 мг Соединения (I) (препарат 3)

[000233] Препарат 3 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), содержащий 100 мг Соединения (I) на таблетку, можно получить с помощью подобных способов получения. Состав препарата 3 (в пересчете на таблетку) показан в **Таблице 4.**

Таблица 4. Состав препарата 3 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Соединение (A)	100
D-маннит (PEARLITOL 50C)	128
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	30
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	9
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (LH-21)	30
Стеарат магния	3
Гипромеллоза (ТС-5R)	9
Диоксид титана	1
Красный оксид железа	0,1
Желтый оксид железа	0,1

Компонент	Количество (мг)
Всего	310,2

Пример 5. Состав, содержащий 50 мг Соединения (I) (препарат 4)

[000234] Препарат 4 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), содержащий 50 мг Соединения (I) на таблетку, можно получить с помощью подобных способов получения. Состав препарата 4 (в пересчете на таблетку) показан в **Таблице 5**.

Таблица 5. Состав препарата 4 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Соединение (I)	50
D-маннит (PEARLITOL 50C)	178
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	30
Гидроксопропилцеллюлоза (HPC-L)	9
Низкозамещенная гидроксопропилцеллюлоза (LH-21)	30
Стеарат магния	3
Гипромеллоза (TC-5R)	9
Диоксид титана	1
Красный оксид железа	0,1
Желтый оксид железа	0,1
Всего	310,2

Пример 6. А Исследование по оценке эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики трех уровней дозы Соединения (I) в качестве дополнительного лечения взрослых участников с негативными симптомами шизофрении (NCT03382639)

[000235] Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с определением диапазона доз в параллельных группах фазы 2 (INTERACT) проводили для определения того, превосходит ли дополнительное/вспомогательное Соединение (I) плацебо для лечения взрослых пациентов

со стойкими негативными симптомами шизофрении (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT03382639). Это многоцентровое исследование проводили в США, Болгарии, Чехии, Италии, Польше, Российской Федерации, Сербии, Испании и Украине. В исследовании приняли участие 256 из 503 пациентов, прошедших проверку на соответствие требованиям. Это многоцентровое исследование проводилось в США, Болгарии, Чехии, Италии, Польше, Российской Федерации, Сербии, Испании и Украине. В исследовании приняли участие 256 из 503 пациентов, прошедших проверку на соответствие требованиям (**Таблицы 5, 6**). Подходящие участники были в возрасте от 18 до 60 лет с симптоматически стабильной шизофренией и имели исходную оценку по краткой шкале негативных симптомов (BNSS) 28 или выше (12 пунктов, исключая пункт 4). Кроме того, подходящие участники получали стабильное антипсихотическое лечение в суточной дозе 2,6 мг эквивалентов рisperидона, а также им было разрешено лечение вторым антипсихотическим средством, если оно использовалось в качестве снотворного в субтерапевтической дозе (при условии одобрения спонсором). Наиболее частыми сопутствующими антипсихотическими лекарственными средствами были аripипразол (25,4%), оланзапин (18,8%), рisperидон (18,0%) и кветиапина фумарат (9,4%). Для того, чтобы преодолеть потенциальные мешающие эффекты, из исследования были исключены лица с депрессивными и экстрапирамидными симптомами.

[000236] Участников случайным образом распределяли (случайно, например, бросая жребий) в одну из четырех групп лечения в двойном слепом периоде: (1) Соединение **(I)** 50 мг один раз в день (5 таблеток Препарата 1), (2) Соединение **(I)** 125 мг один раз в день (5 таблеток препарата 2), (3) Соединение **(I)** 500 мг один раз в день (5 таблеток препарата 3) и (4) плацебо один раз в день (5 таблеток плацебо перорально). Выбор дозы для этого исследования был основан на занятости мишени и оценке D-серина.

[000237] В целом, 256 участников рандомизировали 3:2:2:2 для получения плацебо, Соединения **(I)** 50 мг, Соединения **(I)** 125 мг и Соединения **(I)** 500 мг, соответственно, причем 228 (89,1%) участников завершили исследование. Средний возраст участников составил 40 лет (диапазон от 18 до 60 лет), 168 (65,6%) мужчин и 208 (81,3%) европеоидной расы. Демографические и исходные характеристики равномерно распределяли по группам лечения.

[000238] Соединение **(I)** вводили перорально в форме таблетки один раз в день в течение периода до 14 недель. Таблетки плацебо, соответствующие таблеткам Соединения **(I)**, вводили аналогичным образом перорально один раз в день в течение периода до 14 недель. Группа лечения оставалась нераскрытой для участника и врача-исследователя/персонала на протяжении всего исследования, за исключением случаев,

когда возникала острая медицинская необходимость.

[000239] Критерии включения в исследование включали:

1. Имеет текущий диагноз шизофрении, определенный в соответствии с Кратким международным нейропсихиатрическим интервью (MINI) 7.0.2 для психических расстройств согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим болезням, пятое издание, (DSM-5) и общей психиатрической экспертизе.

2. Первоначальный диагноз должен быть больше или равен (≥ 1) году с момента скрининга.

3. Получает первичную фоновую антипсихотическую терапию (кроме клозапина) в общей суточной дозе от 2 до 6 мг эквивалентов рисперидона. Сопутствующее лечение субтерапевтической дозой второго антипсихотического средства может быть разрешено с одобрения спонсора или уполномоченного лица, если оно используется для лечения конкретных симптомов, таких как бессонница или тревога (например, кветиапин 25–50 мг или его эквивалент, если необходимо при тревоге), но не в том случае, если оно используется при рефрактерных позитивных симптомах психоза.

4. Получает лечение психотропными лекарственными средствами согласно стабильной схеме приема без клинически значимых изменений (без увеличения дозы, менее или равного [\leq] 25-процентному [%] уменьшению дозы для переносимости) назначенной дозы в течение 2 месяцев до скринингового визита, и корректировка дозы не предполагается на протяжении всего периода участия в исследовании до дня 84/визита досрочного прекращения участия.

5. Имеет суммарный балл BNSS (12 пунктов, исключая пункт 4) ≥ 28 , стабильный односторонне слепой вводный период применения плацебо и исходный суммарный балл BNSS (12 пунктов, исключая пункт 4) (изменение $\leq 20\%$ по сравнению с оценкой скрининга).

6. Имеет не более чем умеренно-тяжелую (≤ 5) оценку согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1 (бред), P3 (поведение, характеризующееся галлюцинациями), P4 (возбуждение), P5 (бред величия), P6 (мнительность) и/или G9 (необычное содержание мыслей), максимум 2 из этих пунктов получили оценку «5», оценка не выше умеренной (≤ 4) по P2 (концептуальная дезорганизация).

7. Имеются доказательства того, что у участника имеется стабильная симптоматика ≥ 3 месяцев до скринингового визита (например, отсутствие госпитализаций по поводу шизофрении, отсутствие обращения в отделение неотложной помощи из-за симптомов шизофрении, отсутствие повышения уровня психиатрической помощи из-за ухудшения симптомов шизофрении).

8. Имеет взрослого информатора, который может предоставить информацию для заполнения шкал оценки исследования, включая PANSS и SCoRS (например, член семьи, социальный работник, патронажная сестра, персонал интернатного учреждения или медсестра, которая проводит ≥ 4 часа в неделю с участником) и считается исследователем достоверным. Информант должен быть в состоянии и желать предоставить письменное информированное согласие и участвовать как минимум в одном личном интервью, а затем иметь возможность предоставлять постоянную информацию, посещая каждое посещение для клинической оценки или участвуя в телефонном интервью для других визитов исследования, которые включают конечные точки PANSS или SCoRS.

[000240] Критерии исключения из исследования включали:

1. Не было диагностировано на протяжении жизни шизоаффективное расстройство, не было диагностировано на протяжении жизни биполярное расстройство или не было диагностировано на протяжении жизни обсессивно-компульсивное расстройство на основании MINI в сочетании с общей психиатрической оценкой.

2. Имеет недавнее (в течение последних 6 месяцев) возникновение панического расстройства, депрессивного эпизода или других сопутствующих психических состояний, которые в настоящее время требуют клинического внимания на основании MINI согласно DSM-5 и общей психиатрической экспертизе.

3. Имеет диагноз расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ (за исключением никотиновой зависимости) в течение предшествующих 6 месяцев на основании MINI согласно DSM-5 и общей психиатрической экспертизе.

4. Участвует в формальной структурированной программе нефармакологического психосоциального терапевтического лечения (когнитивная коррекция, когнитивно-поведенческая терапия, интенсивная симптоматическая/профессиональная реабилитация) в течение менее ($<$) 3 месяцев до рандомизации. Кроме того, начало таких программ нефармакологического лечения не разрешается во время участия в исследовании до визита на день 84.

5. У участника наблюдаются симптомы паркинсонизма, вызванного антипсихотическими препаратами, превышающие минимальный уровень, о чем свидетельствует оценка по модифицированной шкале Симпсона-Ангуса (SAS) (исключая пункт номер 10, акатизия), превышающая ($>$) 6.

6. Имеет признаки депрессии по шкале оценки депрессии при шизофрении Калгари (CDSS) > 9 .

7. По мнению исследователя, существует неминуемый риск самоубийства или причинения вреда себе, другим людям или имуществу, или участник предпринял попытку

самоубийства в течение предшествующего года до скрининга. Участники, получившие положительные ответы по пункту 4 или 5 шкалы оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS) (на основе прошлого года) до рандомизации, исключаются.

8. Имеет в анамнезе травму головного мозга, связанную с потерей сознания в течение >15 минут.

9. Диагноз шизофрении был поставлен до 12-летнего возраста.

10. Получал электросудорожную терапию в течение 6 месяцев (180 дней) до скрининга.

11. Имеет в анамнезе умственную отсталость или психическую отсталость.

12. Уровни антипсихотических препаратов в плазме для основного фонового антипсихотика участника ниже минимально допустимых критериев концентрации, указанных в Справочном документе по антипсихотическим препаратам, во время скрининговых визитов или вводных визитов плацебо. Этот критерий не применим к участникам, принимающим основной фоновый антипсихотик, для которого клинический анализ недоступен.

13. Является резистентным к лечению. Резистентность к лечению определяется как предшествующее отсутствие реакции позитивных симптомов шизофрении на 2 курса лечения антипсихотическими средствами разных химических классов в течение по меньшей мере 4 недель, в каждом случае в дозах, считающихся эффективными.

14. Не имеет постоянного проживания или является бездомным.

[000241] Исследование включало 28-дневный скрининговый период, 14-дневный односторонне слепой вводный период плацебо для проспективной оценки привыкания к препарату и стабильности оценки BNSS, а также 12-недельный период лечения в двойном слепом режиме (**фиг.5**). Общее время участия в исследовании составило приблизительно 20 недель. Участники, завершившие исследование, обычно посещали клинику 11 раз и проходили обследование для оценки безопасности через 10–14 дней после приема последней дозы Соединения (**I**) (день 98). Демографические данные, исходные характеристики и оценка эффективности были основаны на полной выборке анализа, в которую вошли рандомизированные участники, получившие хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного средства в течение периода лечения (**Таблица 6**). В выборку для анализа безопасности вошли рандомизированные участники, получившие хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного средства. Все 256 включенных пациентов были включены в полный набор анализов и набор анализов безопасности.

Таблица 6. Исходные демографические и клинические характеристики (полный набор анализа) для пациентов, включенных в исследование INTERACT

	Плацебо (n = 87)	Соединение (I) 50 мг (n = 58)	Соединение (I) 125 мг (n = 56)	Соединение (I) 500 мг (n = 55)
Возраст, лет				
Среднее (SD)	39,9 (11,11)	39,9 (10,96)	40,1 (9,80)	40,1 (11,79)
Min., max.	20, 60	21, 60	23, 60	18, 60
Пол, n (%)				
мужчина	63 (72,4)	38 (65,5)	34 (60,7)	33 (60,0)
женщина	24 (27,6)	20 (34,5)	22 (39,3)	22 (40,0)
Раса, n (%)				
Американский индеец или коренное население Аляски	2 (2,3)	0	1 (1,8)	0
Азиат	2 (2,3)	0	3 (5,4)	0
Негроидная раса или Афроамериканец	10 (11,5)	9 (15,5)	9 (16,1)	5 (9,1)
Европеидная раса	70 (80,5)	46 (79,3)	42 (75,0)	50 (90,9)
Не сообщается	3 (3,4)	3 (5,2)	1 (1,8)	0
<i>PANSS NSFS на исходном уровне</i>				
Среднее (SD)	24,6 (4,76)	24,6 (4,25)	24,1 (4,36)	24,3 (5,02)
Min., max.	14, 41	17, 35	16, 37	16, 37
<i>Суммарный балл BACS на исходном уровне</i>				
Среднее (SD)	33,4 (15,50)	31,3 (15,61)	32,6 (13,44)	33,6 (12,67)
Min., max.	-11, 72	-10, 63	0, 62	2, 62
<i>Общая оценка в баллах интервьюера SCoRS на исходном уровне</i>				

	Плацебо (n = 87)	Соединение (I) 50 мг (n = 58)	Соединение (I) 125 мг (n = 56)	Соединение (I) 500 мг (n = 55)
Среднее (SD)	39,5 (9,90)	39,6 (10,63)	38,5 (10,21)	41,3 (9,89)
Min., max.	20, 61	21, 73	20, 62	23, 60

BACS - краткая оценка когнитивного функционирования при шизофрении, max. - максимум, min.- минимум, PANSS NSFS - шкала оценки позитивных и негативных симптомов – оценка фактора негативного симптома, SCoRS - шкала оценки когнитивного функционирования при шизофрении, SD - стандартное отклонение.

[000242] Первичной оцениваемой конечной точкой было изменение негативных симптомов, измеряемое как 12-недельное изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале оценки позитивных и негативных симптомов – оценка фактора негативного симптома (PANSS NSFS). Что касается негативных симптомов, то никаких существенных улучшений PANSS NSFS по сравнению с плацебо не наблюдалось при применении Соединения (I) в дозе 50 мг, 125 мг или 500 мг на недели 12 ($p = 0,426$, $p = 0,362$ и $p = 0,808$, соответственно). От исходного уровня до недели 12 средние изменения по шкале PANSS NSFS по методу наименьших квадратов (LS) составили $-3,3$ (95% доверительный интервал [CI], от $-4,3$ до $-2,2$), $-3,4$ (95% CI, от $-4,4$ до $-2,3$) и $-2,5$ (95% CI, от $-3,6$ до $-1,5$) с Соединением (I) в дозе 50 мг, 125 мг и 500 мг, соответственно, и $-3,1$ (95% CI, от $-4,0$ до $-2,3$) с плацебо (**фиг. 6**). Кроме того, не наблюдали значительного улучшения негативных симптомов, как измерено с помощью BNSS.

[000243] Конечные точки безопасности включали оценку возникших после начала лечения нежелательных явлений (TEAE). В общей сложности 76 участников (29,7%) испытали TEAE, из которых 23 (9%) были расценены исследователем как связанные с приемом лекарственного средства. Большинство TEAE были легкой или умеренной степени тяжести (**Таблица 7**). TEAE, возникшие у более чем 5 участников (более или равно 2% участников исследования), включали головную боль, бессонницу и увеличение веса, которые наблюдались с одинаковой частотой в группах Соединения (I) и плацебо. Легкие, умеренные и тяжелые TEAE возникали у 49 (19,1%), 24 (9,4%) и 3 (1,2%) участников, соответственно. Тяжелые случаи рабдомиолиза (плацебо, $n = 1$) и хронического холецистита (Соединение (I) 50 мг, $n = 1$) не считались связанными с приемом лекарственного средства. Тяжелая шизофрения была зарегистрирована у одного участника, принимавшего Соединение (I) 125 мг, и это было расценено как тяжелое TEAE, связанное с приемом лекарственного средства. В группе плацебо было зарегистрировано четыре

тяжелых ТЕАЕ, ни один из них не был расценен как связанный с приемом лекарственного средства. У пяти участников, включая троих, принимавших плацебо, возникли ТЕАЕ, что привело к прекращению лечения (повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение показателей функции печени, психические расстройства). Не было зарегистрировано ни одного случая смерти, и никаких клинически значимых результатов в отношении безопасности, лабораторных показателей, показателей жизнедеятельности или электрокардиограммы не наблюдали в группах.

Таблица 7. Частота возникновения ТЕАЕ (набор для анализа безопасности) у пациентов, включенных в исследование INTERACT

	Плацебо (N = 87)	Соединение (I) 50 мг (N = 58)	Соединение (I) 125 мг (N = 56)	Соединение (I) 500 мг (N = 55)
Пациенты с любыми ТЕАЕ	30 (34,5)	13 (22,4)	17 (30,4)	16 (29,1)
Легкое	18 (20,7)	10 (17,2)	13 (23,2)	8 (14,5)
Умеренное	11 (12,6)	2 (3,4)	3 (5,4)	8 (14,5)
Тяжелое	1 (1,1)	1 (1,7)	1 (1,8)	0
ТЕАЕ, связанные с исследуемым лекарственным средством^a	12 (13,8)	0	4 (7,1)	7 (12,7)
Серьезные нежелательные явления	4 (4,6)	0	1 (1,8)	0
Летальные исходы	0	0	0	0
ТЕАЕ, приводящие к прекращению исследования	3 (3,4)	0	1 (1,8)	1 (1,8)
Частые ТЕАЕ				
Головная боль	4 (4,6)	0	5 (8,9)	2 (3,6)
Бессонница	3 (3,4)	0	2 (3,6)	2 (3,6)
Увеличение веса	3 (3,4)	2 (3,4)	0	0

[000244] Для оценки изменений когнитивного нарушения, связанного с

шизофренией (CIAS), вторичные конечные точки включали 12-недельное изменение по сравнению с исходным уровнем суммарного балла краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS), показателя когнитивного функционирования в нескольких областях и оценке по шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS), показателя повседневного когнитивного функционирования, требующего участия взрослого информатора. Вторичные конечные точки не корректировались с учетом множественности.

[000245] Что касается CIAS, номинально значимые улучшения когнитивной оценки и когнитивного функционирования пациентов наблюдали при использовании 50 мг Соединения (I) по сравнению с плацебо в суммарном балле BACS ($p = 0,031$, величина эффекта 0,4, без поправки на множественность, **фиг. 7**) и общей оценке интервьюера SCoRS ($p = 0,011$, размер эффекта 0,4), без поправки на множественность, **фиг. 8**, но не с Соединением (I) 125 мг или 500 мг. Для суммарного балла BACS среднее изменение согласно LS за 12 недель от исходного уровня 4,6 (95% CI, от 2,7 до 6,5) наблюдали для Соединения (I) 50 мг по сравнению с 2,3 (95% CI, от 0,7 до 3,9) для плацебо. Для общей оценки интервьюера SCoRS среднее изменение согласно LS за 12 недель от исходного уровня -3,8 (95% CI, от -5,3 до -2,3) наблюдали для Соединения (I) 50 мг по сравнению с -1,6 (95% CI, от -2,9 до -0,3) для плацебо.

[000246] BACS специально разработан для измерения улучшения когнитивного функционирования, связанного с лечением, и включает альтернативные формы. BACS представляет собой надежный и чувствительный способ измерения когнитивных функций при шизофрении. BACS представляет собой батарею оценки когнитивных функций, которая оценивает 6 областей когнитивных функций, которые, как обнаружено, постоянно нарушаются при шизофрении: вербальная память, кратковременная память, скорость моторики, внимание, исполнительные функции и беглость речи. Первичный показатель каждого теста BACS стандартизируется путем создания T-баллов, в соответствии с которыми среднее значение сеанса тестирования соответствующего эталонного здорового участника устанавливается равным 50, а стандартное отклонение устанавливается равным 10. Предварительный анализ результатов оценки BACS обобщен в **Таблицах 10-16**.

[000247] SCoRS представляет собой способ измерения когнитивного функционирования на основе интервью, который был разработан специально для оценки аспектов когнитивного функционирования у участников, страдающих шизофренией. В заданиях оцениваются 7 когнитивных областей внимания, памяти, рассуждения и принятия решений, кратковременной памяти, скорости обработки информации, речевых функций и социального познания. Глобальные общие оценки в баллах SCoRS представляет собой

сумму 20 пунктов и варьируется от 20 до 80, где 20 — лучший результат, а 80 — худший. Предварительный анализ результатов оценки SCoRS обобщен в **Таблице 17**.

[000248] Соединение **(I)** не продемонстрировало значительной эффективности для лечения негативных симптомов шизофрении при трех дозах, оцененных в исследовании INTERACT. Тем не менее, Соединение **(I)** 50 мг продемонстрировало улучшение показателей когнитивных тестов, а также ежедневного когнитивного функционирования по самооценке и оценке информанта, что измеряется суммарным баллом BACS и общей оценкой в баллах интервьюера SCoRS, соответственно, с клинически значимой величиной эффекта 0,4 для каждого. Для CIAS перевернутую U-образную зависимость ответа от дозы наблюдали для Соединения **(I)** 50 мг, 125 мг и 500 мг. Как описано в Примере 1, перевернутую U-образную зависимость ответа от дозы также наблюдали в исследованиях длительной потенциации на моделях *in vitro*, которые проводили параллельно с исследованием INTERACT. Для дальнейшей оценки этого сигнала эффективности необходимо дополнительное клиническое исследование. В соответствии с предыдущим клиническим опытом, Соединение **(I)** в исследовании INTERACT в целом хорошо переносилось.

Таблица 8. Распределение субъектов (предварительный анализ)

	Количество субъектов (%)					Всего (N=256)
	Плацебо (N=87)	Соединение (I) 50 мг (N=58)	Соединение (I) 125 мг (N=56)	Соединение (I) 500 мг (N=55)	Соединение (I) Всего (N=169)	
Получал по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства	87	58	56	55	169	256
Завершил исследование	76 (87,4)	53 (91,4)	52 (92,9)	47 (85,5)	152 (89,9)	228 (89,1)
Преждевременное прекращение приема лекарственного средства	11 (12,6)	5 (8,6)	4 (7,1)	8 (14,5)	17 (10,1)	28 (10,9)
Преждевременное прекращение исследования	11 (12,6)	5 (8,6)	4 (7,1)	8 (14,5)	17 (10,1)	28 (10,9)
Причина прекращения приема лекарственного средства						
Нежелательное явление	3 (27,3)	0	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (11,8)	5 (17,9)
Отклонение от протокола	0	0	0	0	0	0
Не прошел последующее врачебное наблюдение	1 (9,1)	0	0	0	0	1 (3,6)
Прекращение по желанию субъекта	4 (36,4)	3 (60,0)	2 (50,0)	4 (50,0)	9 (52,9)	13 (46,4)
Исследование прекращено спонсором	0	0	0	0	0	0
Беременность	0	0	0	0	0	0
Неудовлетворительный	1 (9,1)	0	0	0	0	1 (3,6)

	Количество субъектов (%)					Всего (N=256)
	Плацебо (N=87)	Соединение (I) 50 мг (N=58)	Соединение (I) 125 мг (N=56)	Соединение (I) 500 мг (N=55)	Соединение (I) Всего (N=169)	
терапевтический ответ						
Несоблюдение режима приема исследуемого лекарственного средства в течение периода двойного слепого лечения	1 (9,1)	2 (40,0)	1 (25,0)	1 (12,5)	4 (23,5)	5 (17,9)
Значительный риск самоубийства	0	0	0	0	0	0
Симптоматическое ухудшение	0	0	0	0	0	0
Другое	1 (9,1)	0	0	2 (25,0)	2 (11,8)	3 (10,7)
Причина прекращения исследования						
Смерть	0	0	0	0	0	0
Нежелательное явление	2 (18,2)	0	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (11,8)	4 (14,3)
Отклонение от протокола	0	0	0	0	0	0
Не прошел последующее врачебное наблюдение	1 (9,1)	0	0	0	0	1 (3,6)
Прекращение по желанию субъекта	4 (36,4)	3 (60,0)	2 (50,0)	3 (37,5)	8 (47,1)	12 (42,9)
Исследование прекращено спонсором	0	0	0	0	0	0
Беременность	0	0	0	0	0	0
Неудовлетворительный	1 (9,1)	0	0	0	0	1 (3,6)

	Количество субъектов (%)					Всего (N=256)
	Плацебо (N=87)	Соединение (I) 50 мг (N=58)	Соединение (I) 125 мг (N=56)	Соединение (I) 500 мг (N=55)	Соединение (I) Всего (N=169)	
терапевтический ответ						
Несоблюдение режима приема исследуемого лекарственного средства в течение периода двойного слепого лечения	1 (9,1)	2 (40,0)	1 (25,0)	1 (12,5)	4 (23,5)	5 (17,9)
Значительный риск самоубийства	0	0	0	0	0	0
Симптоматическое ухудшение	0	0	0	0	0	0
Другое	2 (18,2)	0	0	3 (37,5)	3 (17,6)	5 (17,9)

Примечания 1: Проценты основаны на общем количестве субъектов в наборе анализа для каждой группы лечения, получившей по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства.

Примечание 2. Процент причин прекращения приема лекарственного средства/исследования основан на общем количестве субъектов, которые преждевременно прекратили прием лекарственного средства/исследование.

Таблица 9. Демографические и исходные характеристики (предварительный анализ)

	Плацебо (N=87)	Соединение (I) 50 мг (N=58)		Соединение (I) 125 мг (N=56)		Соединение (I) 500 мг (N=55)		Соединение (I) Всего (N=169)		Всего (N=256)
Возраст (лет)										
N	87	58	56	55	169	256				
Среднее (SD)	39,9 (11,11)	39,9 (10,96)	40,1 (9,80)	40,1 (11,79)	40,0 (10,81)	40,0 (10,89)				
Медианное	38,0	39,0	40,5	39,0	39,0	39,0				
Минимум, Максимум	20, 60	21, 60	23, 60	18, 60	18, 60	18, 60				
Категории возраста (n (%))										
Возраст < 35 лет	30 (34,5)	19 (32,8)	18 (32,1)	18 (32,7)	55 (32,5)	85 (33,2)				
Возраст >= 35 лет	57 (65,5)	39 (67,2)	38 (67,9)	37 (67,3)	114 (67,5)	171 (66,8)				
Расовая принадлежность (n (%))										
Испанского или латино-американского происхождения	3 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,6)	1 (1,8)	5 (3,0)	8 (3,1)				
Не испанского или латино-американского происхождения	19 (21,8)	12 (20,7)	18 (32,1)	8 (14,5)	38 (22,5)	57 (22,3)				
Не сообщается	65 (74,7)	44 (75,9)	36 (64,3)	46 (83,6)	126 (74,6)	191 (74,6)				
Не известно	0	0	0	0	0	0				
Пол (n (%))										
Мужчина	63 (72,4)	38 (65,5)	34 (60,7)	33 (60,0)	105 (62,1)	168 (65,6)				
Женщина	24 (27,6)	20 (34,5)	22 (39,3)	22 (40,0)	64 (37,9)	88 (34,4)				

	Плацебо (N=87)	Соединение (I) 50 мг (N=58)	Соединение (I) 125 мг (N=56)	Соединение (I) 500 мг (N=55)	Соединение (I) Всего (N=169)	Всего (N=256)
Раса (n (%))						
Американский индеец или коренное население Аляски	2 (2,3)	0	1 (1,8)	0	1 (0,6)	3 (1,2)
Азиат	2 (2,3)	0	3 (5,4)	0	3 (1,8)	5 (2,0)
Негроидная раса или Афроамериканец	10 (11,5)	9 (15,5)	9 (16,1)	5 (9,1)	23 (13,6)	33 (12,9)
Коренной житель Гавайских островов или других островов Тихого океана	0	0	0	0	0	0
Европеоидная раса	70 (80,5)	46 (79,3)	42 (75,0)	50 (90,9)	138 (81,7)	208 (81,3)
Многорасовая принадлежность	0	0	0	0	0	0
Не сообщается	3 (3,4)	3 (5,2)	1 (1,8)	0	4 (2,4)	7 (2,7)
Страна (n (%))						
Болгария	18 (20,7)	12 (20,7)	13 (23,2)	11 (20,0)	36 (21,3)	54 (21,1)
Чешская Республика	5 (5,7)	4 (6,9)	2 (3,6)	3 (5,5)	9 (5,3)	14 (5,5)
Италия	10 (11,5)	5 (8,6)	2 (3,6)	6 (10,9)	13 (7,7)	23 (9,0)
Польша	3 (3,4)	0	2 (3,6)	1 (1,8)	3 (1,8)	6 (2,3)
Российская Федерация	7 (8,0)	6 (10,3)	4 (7,1)	5 (9,1)	15 (8,9)	22 (8,6)
Сербия	5 (5,7)	1 (1,7)	3 (5,4)	3 (5,5)	7 (4,1)	12 (4,7)
Испания	3 (3,4)	2 (3,4)	1 (1,8)	3 (5,5)	6 (3,6)	9 (3,5)

	Плацебо (N=87)	Соединение (I) 50 мг (N=58)		Соединение (I) 125 мг (N=56)		Соединение (I) 500 мг (N=55)		Соединение (I) Всего (N=169)		Всего (N=256)
Украина	14 (16,1)	14 (24,1)	9 (16,1)	14 (25,5)	37 (21,9)	51 (19,9)				
Соединенные Штаты Америки	22 (25,3)	14 (24,1)	20 (35,7)	9 (16,4)	43 (25,4)	65 (25,4)				
Рост (см)										
N	87	58	56	55	169	256				
Среднее (SD)	173,65 (8,568)	175,11 (8,992)	172,23 (9,884)	171,14 (8,951)	172,86 (9,382)	173,13 (9,104)				
Медианное	174,00	175,60	173,00	172,00	174,00	174,00				
Минимум, Максимум	148,0, 193,0	154,0, 197,0	146,0, 193,0	150,0, 188,5	146,0, 197,0	146,0, 197,0				
Масса при скрининге (кг)										
N	87	58	56	55	169	256				
Среднее (SD)	86,80 (16,474)	84,86 (18,961)	83,70 (16,816)	81,96 (16,346)	83,53 (17,374)	84,64 (17,112)				
Медианное	85,00	81,30	85,50	82,30	83,00	84,15				
Минимум, максимум	51,6, 135,6	52,0, 140,9	46,0, 132,9	47,8, 115,0	46,0, 140,9	46,0, 140,9				
BMI (кг/м ²)										
N	87	58	56	55	169	256				
Среднее (SD)	28,70 (4,497)	27,55 (5,061)	28,18 (5,081)	27,95 (5,081)	27,89 (5,051)	28,16 (4,876)				
Медианное	28,70	27,55	28,05	27,40	27,70	28,00				
Минимум, максимум	18,1, 40,2	19,2, 37,0	19,3, 39,7	18,5, 39,6	18,5, 39,7	18,1, 40,2				

Примечание 1: Проценты основаны на общем количестве субъектов в наборе анализа для каждой группы лечения.

Примечание 2. Если субъект зарегистрировал более одной расовой категории в CRF, субъект включается только в категорию «Многорасовая принадлежность».

Примечание 3. Возраст при скрининге рассчитывается с даты информированного согласия.

Примечание 4. Латиноамериканская этническая принадлежность указывается только для сайтов в США. Этническая принадлежность сайтов за пределами США будет отнесена к категории «Не указано».

Таблица 10. Анализ изменения относительно исходного уровня суммарного балла BACS при посещении (Предварительный анализ)

Посещение	Плацебо	Соединение		
		Соединение (I)	Соединение (I)	
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Исходный уровень (a)				
N	87	58	56	55
Среднее (SD)	34,9 (14,84)	33,1 (14,44)	33,7 (13,65)	34,1 (12,80)
Медианное	35,0	32,5	34,0	35,0
Минимум, максимум	-7, 72	-1, 63	0, 62	2, 62
Неделя 6				
N	79	56	56	51
Среднее (SD)	34,9 (15,67)	35,4 (14,53)	35,6 (14,55)	35,6 (13,84)
Медианное	36,0	34,0	37,0	38,0
Минимум, максимум	-16, 70	-1, 73	2, 72	-7, 63

Изменение от исходного уровня до недели 6 (а)				
N	79	56	56	51
Среднее (SD)	0,4 (5,28)	1,7 (5,81)	1,9 (4,95)	1,5 (7,57)
Медианное	1,0	2,0	2,0	1,0
Минимум, максимум	-13, 18	-12, 19	-7, 13	-24, 20
Скорректированное изменение от исходного уровня				
до недели 6	-0,4 (0,70)	0,9 (0,81)	1,4 (0,80)	0,5 (0,87)
Среднее согласно методу LS (SE)	(-1,8, 1,0)	(-0,7, 2,5)	(-0,2, 3,0)	(-1,2, 2,2)
95% CI				

Посещение	Плацебо	Соединение		
		Соединение (I)	(I)	(I)
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 6				
Среднее согласно методу LS (SE)		1,3 (1,01)	1,8 (1,02)	0,9 (1,04)
95% CI		(-0,7, 3,3)	(-0,2, 3,8)	(-1,1, 3,0)
p-значение (нескорректированное)		0,096	0,038	0,194
Неделя 12				
N	73	52	50	45
Среднее (SD)	36,4 (15,31)	37,7 (13,30)	37,1 (15,02)	37,6 (13,86)
Медианное	36,0	37,5	38,5	40,0

Минимум, максимум	-3, 74	-8, 67	-8, 71	5, 65
Изменение от исходного уровня до недели 12 (а)				
N	73	52	50	45
Среднее (SD)	1,4 (5,47)	3,8 (5,91)	2,9 (6,54)	3,0 (7,98)
Медианное	1,0	3,0	3,5	3,0
Минимум, максимум	-10, 21	-10, 19	-11, 16	-14, 26
Скорректированное изменение от исходного уровня				
до недели 12	0,7 (0,78)	2,7 (0,92)	2,3 (0,91)	1,5 (0,99)
Среднее согласно методу LS (SE)	(-0,8, 2,3)	(0,9, 4,5)	(0,5, 4,1)	(-0,5, 3,5)
95% CI				

		Соединение (I)	Соединение (I)	Соединение (I)
Посещение	Плацебо	50 мг	125 мг	500 мг
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 12				
Среднее согласно методу LS (SE)		1,9 (1,15)	1,5 (1,16)	0,8 (1,20)
95% CI		(-0,3, 4,2)	(-0,8, 3,8)	(-1,6, 3,1)
p-значение (нескорректированное)		0,046	0,095	0,260

CI - Доверительный интервал, LS - Метод наименьших квадратов, SE - Стандартная ошибка.

Примечания 1: Изменение по сравнению с исходным уровнем суммарного балла BACS анализировали с использованием смешанной модели для повторных измерений (MMRM) с исходным уровнем суммарного балла BACS в качестве ковариаты,

центра исследования, посещения, лечения и категориального возраста (фактора рандомизации) в качестве фиксированных факторов, а также лечения в зависимости от посещения и отношениями между посещениями и исходным уровнем. На основе предположения о случайном пропуске этот анализ будет проводить только с использованием наблюдаемого случая. Р-значения являются односторонними, с альтернативной гипотезой о том, что Соединение (I) превосходит плацебо в клинически благоприятном направлении.

Примечание 2 : (а) Исходный уровень определяли как последнее наблюдаемое значение перед приемом первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Таблица 11. Анализ изменения относительно исходного уровня BACS когнитивного домена вербальной памяти при посещении (Предварительный анализ)

Посещение	Плацебо (N=87)	Соединение (I) 50 мг (N=58)	Соединение	Соединение
			(I) 125 мг (N=56)	(I) 500 мг (N=55)
Исходный уровень (а)				
N	87	58	56	55
Среднее (SD)	43,1 (11,60)	39,6 (11,65)	40,6 (12,82)	40,5 (12,53)
Медианное	44,0	40,5	40,0	41,0
Минимум, максимум	19, 73	12, 64	5, 70	5, 72
Неделя 6				
N	79	56	56	51
Среднее (SD)	41,8 (13,69)	41,7 (11,59)	42,4 (12,62)	42,1 (12,06)
Медианное	42,0	44,5	42,0	42,0

Минимум, максимум	3, 69	9, 68	16, 75	10, 72
Изменение от исходного уровня до недели 6 (а)				
N	79	56	56	51
Среднее (SD)	-0,8 (7,10)	1,6 (7,40)	1,8 (7,71)	1,8 (8,65)
Медианное	0,0	0,0	2,5	2,0
Минимум, максимум	-17, 16	-12, 21	-17, 19	-15, 22
Скорректированное изменение от исходного уровня до недели 6				
Среднее согласно методу LS (SE)	-1,3 (0,88)	0,6 (1,04)	1,2 (1,01)	0,7 (1,11)
95% CI	(-3,1, 0,4)	(-1,5, 2,6)	(-0,8, 3,2)	(-1,5, 2,8)

		Соединение (I)	Соединение (I)	Соединение (I)
Посещение	Плацебо	50 мг	125 мг	500 мг
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 6				
Среднее согласно методу LS (SE)		1,9 (1,29)	2,5 (1,29)	2,0 (1,33)
95% CI		(-0,6, 4,4)	(0,0, 5,1)	(-0,6, 4,6)
p-значение (нескорректированное)		0,071	0,025	0,070
Неделя 12				
N	72	52	50	45

Среднее (SD)	42,7 (11,04)	42,9 (12,41)	42,3 (13,54)	41,8 (13,82)
Медианное	42,0	43,5	42,5	41,0
Минимум, максимум	19, 69	14, 70	-1, 72	5, 76
Изменение от исходного уровня до недели 12 (a)				
N	72	52	50	45
Среднее (SD)	-0,1 (7,26)	3,2 (7,87)	1,6 (8,07)	1,6 (10,04)
Медианное	-0,5	4,0	1,0	0,0
Минимум, максимум	-17, 23	-11, 26	-17, 23	-20, 33
Скорректированное изменение от исходного уровня до недели 12				
Среднее согласно методу LS (SE)	-0,7 (0,98)	1,9 (1,13)	0,8 (1,13)	0,0 (1,23)
95% CI	(-2,6, 1,3)	(-0,3, 4,1)	(-1,5, 3,0)	(-2,4, 2,4)

Посещение	Плацебо	Соединение		
		Соединение (I)	Соединение (I)	Соединение (I)
Статистика	(N=87)	50 мг (N=58)	125 мг (N=56)	500 мг (N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 12				
Среднее согласно методу LS (SE)		2,6 (1,43)	1,4 (1,44)	0,7 (1,49)
95% CI		(-0,3, 5,4)	(-1,4, 4,3)	(-2,3, 3,6)
p-значение (нескорректированное)		0,038	0,164	0,329

CI - Доверительный интервал, LS - Метод наименьших квадратов, SE - Стандартная ошибка.

Примечания 1: Изменение по сравнению с исходным уровнем когнитивного домена вербальной памяти анализировали с использованием смешанной модели для повторных измерений (MMRM) с исходным уровнем BACS когнитивного домена вербальной памяти в качестве ковариаты, центра исследования, посещения, лечения и категориального возраста (фактора рандомизации) в качестве фиксированных факторов, а также лечения в зависимости от посещения и отношениями между посещениями и исходным уровнем. На основе предположения о случайном пропуске этот анализ будет проводить только с использованием наблюдаемого случая. Р-значения являются односторонними, с альтернативной гипотезой о том, что Соединение (I) превосходит плацебо в клинически благоприятном направлении.

Примечания 2: (а) Исходный уровень определяли как последнее наблюдаемое значение перед приемом первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Таблица 12. Анализ изменения относительно исходного уровня BACS когнитивного домена кратковременной памяти при посещении (Предварительный анализ)

		Соединение (I)	Соединение (I)	Соединение (I)
Посещение	Плацебо	50 мг	125 мг	500 мг
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Исходный уровень (а)				
N	87	58	56	55
Среднее (SD)	39,2 (12,18)	39,3 (14,00)	39,5 (11,17)	39,6 (12,95)
Медианное	38,0	37,5	40,0	41,0
Минимум, максимум	14, 67	13, 66	15, 59	7, 64
Неделя 6				
N	79	56	56	51

Среднее (SD)	39,8 (12,94)	40,8 (14,10)	41,0 (11,17)	40,1 (13,75)
Медианное	39,0	42,0	41,0	43,0
Минимум, максимум	4, 66	14, 72	18, 66	5, 60
Изменение от исходного уровня до недели 6 (а)				
N	79	56	56	51
Среднее (SD)	1,2 (6,84)	1,0 (6,60)	1,5 (5,89)	0,5 (7,99)
Медианное	2,0	0,0	2,0	0,0
Минимум, максимум	-20, 28	-12, 15	-12, 14	-18, 18
Скорректированное изменение от исходного уровня до недели 6				
Среднее согласно методу LS (SE)	0,0 (0,79)	0,0 (0,92)	0,9 (0,90)	-0,9 (0,98)
95% CI	(-1,5, 1,6)	(-1,8, 1,8)	(-0,9, 2,6)	(-2,8, 1,0)

Посещение	Плацебо	Соединение		
		Соединение (I)	Соединение (I)	Соединение (I)
Статистика	(N=87)	50 мг (N=58)	125 мг (N=56)	500 мг (N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 6				
Среднее согласно методу LS (SE)		0,0 (1,15)	0,8 (1,16)	-0,9 (1,19)
95% CI		(-2,3, 2,2)	(-1,5, 3,1)	(-3,3, 1,4)
p-значение (нескорректированное)		0,507	0,239	0,788

Неделя 12				
N	73	52	50	45
Среднее (SD)	40,5 (13,94)	42,0 (13,95)	41,7 (13,58)	42,6 (13,20)
Медианное	38,0	42,5	40,0	45,0
Минимум, максимум	12, 75	10, 63	10, 67	14, 67
Изменение от исходного уровня до недели 12 (a)				
N	73	52	50	45
Среднее (SD)	2,0 (8,69)	2,1 (6,61)	1,8 (7,40)	1,7 (7,39)
Медианное	3,0	1,0	0,0	0,0
Минимум, максимум	-31, 23	-11, 17	-16, 20	-10, 20
Скорректированное изменение от исходного уровня до недели 12				
Среднее согласно методу LS (SE)	0,7 (0,91)	0,9 (1,06)	1,0 (1,06)	0,2 (1,15)
95% CI	(-1,1, 2,4)	(-1,1, 3,0)	(-1,1, 3,1)	(-2,1, 2,4)

	Плацебо	Соединение (I) 50 мг	Соединение (I) 125 мг	Соединение (I) 500 мг
Посещение				
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 12				
Среднее согласно методу LS (SE)		0,3 (1,34)	0,3 (1,35)	-0,5 (1,40)

95% CI	(-2,3, 2,9)	(-2,3, 3,0)	(-3,2, 2,3)
p-значение (нескорректированное)	0,413	0,406	0,637

CI - Доверительный интервал, LS - Метод наименьших квадратов, SE - Стандартная ошибка.

Примечания 1: Изменение по сравнению с исходным уровнем BACS когнитивного домена кратковременной памяти анализировали с использованием смешанной модели для повторных измерений (MMRM) с исходным уровнем BACS когнитивного домена кратковременной памяти в качестве ковариаты, центра исследования, посещения, лечения и категориального возраста (фактора рандомизации) в качестве фиксированных факторов, а также лечения в зависимости от посещения и отношениями между посещениями и исходным уровнем. На основе предположения о случайном пропуске этот анализ будет проводить только с использованием наблюдаемого случая. P-значения являются односторонними, с альтернативной гипотезой о том, что Соединение (I) превосходит плацебо в клинически благоприятном направлении.

Примечания 2: (a) Исходный уровень определяли как последнее наблюдаемое значение перед приемом первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Таблица 13. Анализ изменения относительно исходного уровня когнитивного домена скорости моторики BACS при посещении (Предварительный анализ)

		Соединение (I)	Соединение (I)	Соединение (I)
Посещение	Плацебо	50 мг	125 мг	500 мг
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Исходный уровень (a)				
N	86	58	56	55
Среднее (SD)	41,7 (14,10)	39,6 (14,11)	39,6 (9,64)	40,5 (12,13)
Медианное	40,5	37,0	39,5	39,0

Минимум, максимум	-4, 73	13, 78	20, 60	3, 73
Неделя 6				
N	79	56	56	51
Среднее (SD)	43,1 (14,70)	40,6 (13,61)	39,6 (10,80)	40,7 (12,38)
Медианное	43,0	40,0	39,0	41,0
Минимум, максимум	4, 73	18, 77	19, 68	1, 66
Изменение от исходного уровня до недели 6 (а)				
N	78	56	56	51
Среднее (SD)	0,9 (8,44)	1,7 (5,73)	0,0 (5,97)	0,5 (9,53)
Медианное	0,0	1,0	0,5	2,0
Минимум, максимум	-29, 33	-10, 15	-10, 21	-33, 25
Скорректированное изменение от исходного уровня до недели 6				
Среднее согласно методу LS (SE)	-0,1 (0,86)	0,1 (1,00)	-1,0 (0,98)	-1,3 (1,07)
95% CI	(-1,8, 1,6)	(-1,9, 2,1)	(-2,9, 1,0)	(-3,4, 0,9)

	Плацебо	Соединение (I) 50 мг	Соединение (I) 125 мг	Соединение (I) 500 мг
Посещение				
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)

Разница по сравнению с плацебо для недели 6				
Среднее согласно методу LS (SE)		0,2 (1,26)	-0,9 (1,26)	-1,1 (1,30)
95% CI		(-2,3, 2,7)	(-3,4, 1,6)	(-3,7, 1,4)
p-значение (нескорректированное)		0,440	0,753	0,812
Неделя 12				
N	72	52	50	45
Среднее (SD)	42,9 (14,36)	42,0 (12,93)	42,6 (10,35)	41,3 (11,31)
Медианное	41,5	41,5	42,0	40,0
Минимум, максимум	8, 71	9, 74	19, 70	1, 63
Изменение от исходного уровня до недели 12 (a)				
N	71	52	50	45
Среднее (SD)	0,1 (6,74)	2,6 (6,80)	2,5 (7,60)	2,0 (6,58)
Медианное	0,0	1,0	2,0	2,0
Минимум, максимум	-16, 14	-7, 23	-13, 24	-14, 17
Скорректированное изменение от исходного уровня				
до недели 12		-0,5 (0,81)	1,0 (0,93)	1,3 (0,93)
Среднее согласно методу LS (SE)		(-2,1, 1,1)	(-0,9, 2,8)	(-0,6, 3,1)
95% CI				(-2,2, 1,8)

		Соединение (I)	Соединение (I)	Соединение (I)
Посещение	Плацебо	50 мг	125 мг	500 мг
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 12				
Среднее согласно методу LS (SE)		1,5 (1,17)	1,8 (1,18)	0,3 (1,22)
95% CI		(-0,8, 3,8)	(-0,5, 4,1)	(-2,1, 2,7)
p-значение (нескорректированное)		0,101	0,067	0,405

CI - Доверительный интервал, LS - Метод наименьших квадратов, SE - Стандартная ошибка.

Примечания 1: Изменение по сравнению с исходным уровнем BACS когнитивного домена скорости моторики анализировали с использованием смешанной модели для повторных измерений (MMRM) с исходным уровнем BACS когнитивного домена скорости моторики в качестве ковариаты, центра исследования, посещения, лечения и категориального возраста (фактора рандомизации) в качестве фиксированных факторов, а также лечения в зависимости от посещения и отношениями между посещениями и исходным уровнем. На основе предположения о случайном пропуске этот анализ будет проводить только с использованием наблюдаемого случая. Р-значения являются односторонними, с альтернативной гипотезой о том, что Соединение (I) превосходит плацебо в клинически благоприятном направлении.

Примечания 2: (а) Исходный уровень определяли как последнее наблюдаемое значение перед приемом первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Таблица 14. Анализ изменения относительно исходного уровня когнитивного домена внимания BACS при посещении (Предварительный анализ)

Посещение	Плацебо	Соединение		
		Соединение (I)	Соединение (I)	Соединение (I)
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Исходный уровень (а)				
N	87	58	56	55
Среднее (SD)	34,7 (12,64)	34,2 (13,75)	34,5 (11,35)	34,1 (11,49)
Медианное	36,0	35,5	33,5	35,0
Минимум, максимум	6, 66	-2, 59	13, 61	12, 63
Неделя 6				
N	79	56	56	51
Среднее (SD)	35,2 (13,07)	36,0 (14,78)	36,7 (12,72)	35,5 (12,68)
Медианное	36,0	34,0	37,0	35,0
Минимум, максимум	6, 64	5, 94	12, 65	13, 64
Изменение от исходного уровня до недели 6 (а)				
N	79	56	56	51
Среднее (SD)	1,0 (5,58)	0,9 (7,74)	2,2 (6,07)	0,9 (6,26)
Медианное	2,0	0,0	2,0	0,0
Минимум, максимум	-17, 13	-16, 38	-8, 32	-18, 15

Скорректированное изменение от исходного уровня				
до недели 6	1,0 (0,77)	1,0 (0,90)	2,2 (0,88)	1,0 (0,96)
Среднее согласно методу LS (SE)	(-0,5, 2,6)	(-0,8, 2,7)	(0,5, 4,0)	(-0,9, 2,9)
95% CI				

Посещение	Плацебо	Соединение		
		Соединение (I)	Соединение (I)	Соединение (I)
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 6				
Среднее согласно методу LS (SE)		-0,1 (1,12)	1,2 (1,12)	0,0 (1,15)
95% CI		(-2,3, 2,1)	(-1,0, 3,4)	(-2,3, 2,2)
p-значение (нескорректированное)		0,524	0,146	0,516
Неделя 12				
N	71	51	50	45
Среднее (SD)	36,7 (12,73)	38,0 (11,83)	36,2 (12,21)	38,0 (14,08)
Медианное	37,0	39,0	36,0	36,0
Минимум, максимум	6, 67	7, 72	14, 69	8, 84
Изменение от исходного уровня до недели 12 (a)				
N	71	51	50	45
Среднее (SD)	1,7 (6,40)	2,2 (6,95)	1,2 (6,41)	3,1 (9,31)
Медианное	2,0	2,0	2,0	2,0

Минимум, максимум	-12, 25	-14, 21	-13, 21	-24, 39
Скорректированное изменение от исходного уровня до недели 12	1,9 (0,87)	2,3 (1,02)	1,4 (1,01)	3,1 (1,09)
Среднее согласно методу LS (SE)	(0,2, 3,6)	(0,3, 4,3)	(-0,6, 3,4)	(1,0, 5,3)
95% CI				

	Плацебо	Соединение (I)	Соединение (I)	Соединение (I)
Посещение	Плацебо	50 мг	125 мг	500 мг
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 12				
Среднее согласно методу LS (SE)		0,4 (1,28)	-0,5 (1,29)	1,2 (1,33)
95% CI		(-2,1, 2,9)	(-3,1, 2,0)	(-1,4, 3,8)
p-значение (нескорректированное)		0,376	0,659	0,178

CI - Доверительный интервал, LS - Метод наименьших квадратов, SE - Стандартная ошибка.

Примечания 1: Изменение по сравнению с исходным уровнем BACS когнитивного домена внимания анализировали с использованием смешанной модели для повторных измерений (MMRM) с исходным уровнем BACS когнитивного домена внимания в качестве ковариаты, центра исследования, посещения, лечения и категориального возраста (фактора рандомизации) в качестве фиксированных факторов, а также лечения в зависимости от посещения и отношениями между посещениями и исходным уровнем. На основе предположения о случайном пропуске этот анализ будет проводить только с использованием наблюдаемого случая. Р-значения являются односторонними, с альтернативной гипотезой о том, что Соединение (I) превосходит плацебо в клинически благоприятном направлении.

Примечания 2: (а) Исходный уровень определяли как последнее наблюдаемое значение перед приемом первой дозы

исследуемого лекарственного средства.

Таблица 15. Анализ изменения относительно исходного уровня когнитивного домена исполнительных функций ВАСС при посещении (Предварительный анализ)

Посещение	Плацебо	Соединение		Соединение
		Соединение (I)	(I)	(I)
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Исходный уровень (а)				
N	87	58	56	55
Среднее (SD)	45,8 (15,63)	42,7 (13,98)	45,5 (13,88)	45,9 (13,48)
Медианное	49,0	45,5	47,5	50,0
Минимум, максимум	-21, 66	-8, 65	1, 66	9, 68
Неделя 6				
N	79	56	56	51
Среднее (SD)	45,0 (14,77)	44,9 (11,66)	46,3 (16,06)	47,0 (10,95)
Медианное	48,0	48,5	50,0	51,0
Минимум, максимум	-17, 66	4, 62	-13, 69	-3, 63
Изменение от исходного уровня до недели 6 (а)				
N	79	56	56	51
Среднее (SD)	-1,2 (9,79)	1,6 (10,55)	0,8 (9,01)	1,3 (7,62)
Медианное	0,0	2,0	0,0	0,0

Минимум, максимум	-48, 17	-29, 60	-32, 21	-13, 20
Скорректированное изменение от исходного уровня до недели 6				
Среднее согласно методу LS (SE)	-1,2 (1,04)	0,9 (1,22)	0,8 (1,19)	1,1 (1,29)
95% CI	(-3,2, 0,9)	(-1,5, 3,3)	(-1,6, 3,1)	(-1,5, 3,6)

Посещение Статистика	Плацебо (N=87)	Соединение		
		Соединение (I) 50 мг (N=58)	Соединение (I) 125 мг (N=56)	Соединение (I) 500 мг (N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 6				
Среднее согласно методу LS (SE)		2,1 (1,53)	2,0 (1,53)	2,3 (1,57)
95% CI		(-0,9, 5,1)	(-1,0, 5,0)	(-0,8, 5,4)
p-значение (нескорректированное)		0,085	0,099	0,075
Неделя 12				
N	73	52	50	45
Среднее (SD)	46,8 (12,21)	46,4 (10,55)	47,6 (13,17)	48,5 (11,88)
Медианное	49,0	49,5	51,0	51,0
Минимум, максимум	-4, 69	18, 63	11, 66	3, 68
Изменение от исходного уровня до недели 12 (a)				
N	73	52	50	45

Среднее (SD)	0,5 (8,78)	2,6 (7,73)	2,0 (8,79)	2,0 (9,28)
Медианное	0,0	1,0	3,0	0,0
Минимум, максимум	-32, 31	-14, 34	-33, 17	-17, 26
Скорректированное изменение от исходного уровня				
до недели 12	0,6 (0,94)	1,8 (1,09)	2,0 (1,09)	2,0 (1,19)
Среднее согласно методу LS (SE)	(-1,3, 2,4)	(-0,4, 4,0)	(-0,2, 4,1)	(-0,3, 4,3)
95% CI				

Посещение	Плацебо	Соединение		
		Соединение (I)	(I)	(I)
Статистика	(N=87)	50 мг (N=58)	125 мг (N=56)	500 мг (N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 12				
Среднее согласно методу LS (SE)		1,2 (1,36)	1,4 (1,38)	1,4 (1,42)
95% CI		(-1,5, 3,9)	(-1,3, 4,1)	(-1,4, 4,2)
р-значение (нескорректированное)		0,188	0,157	0,160

CI - Доверительный интервал, LS - Метод наименьших квадратов, SE - Стандартная ошибка.

Примечания 1: Изменение по сравнению с исходным уровнем BACS когнитивного домена исполнительных функций анализировали с использованием смешанной модели для повторных измерений (MMRM) с исходным уровнем BACS когнитивного домена исполнительных функций в качестве ковариаты, центра исследования, посещения, лечения и категориального возраста (фактора рандомизации) в качестве фиксированных факторов, а также лечения в зависимости от посещения и отношениями между посещениями и исходным уровнем. На основе предположения о случайном пропуске этот анализ будет проводить только с использованием наблюдаемого случая. Р-значения являются односторонними, с альтернативной

гипотезой о том, что Соединение (I) превосходит плацебо в клинически благоприятном направлении.

Примечания 2: (а) Исходный уровень определяли как последнее наблюдаемое значение перед приемом первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Таблица 16. Анализ изменения относительно исходного уровня когнитивного домена беглости речи BACS при посещении (Предварительный анализ)

Посещение	Плацебо	Соединение (I) 50 мг	Соединение (I) 125 мг	Соединение (I) 500 мг
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Исходный уровень (а)				
N	87	57	56	55
Среднее (SD)	38,0 (10,89)	39,7 (9,78)	38,1 (8,46)	38,7 (9,45)
Медианное	38,0	39,0	38,0	38,0
Минимум, максимум	14, 69	19, 61	21, 53	22, 67
Неделя 6				
N	79	55	55	51
Среднее (SD)	38,1 (10,88)	39,9 (10,86)	39,1 (8,98)	39,6 (10,14)
Медианное	37,0	38,0	40,0	40,0
Минимум, максимум	16, 65	16, 71	19, 58	20, 63
Изменение от исходного уровня до недели 6 (а)				
N	79	55	55	51

Среднее (SD)	0,5 (4,22)	-0,2 (5,57)	0,8 (4,53)	0,8 (5,87)
Медианное	1,0	0,0	1,0	1,0
Минимум, максимум	-11, 12	-22, 13	-13, 11	-17, 15
Скорректированное изменение от исходного уровня				
до недели 6	0,2 (0,60)	-0,3 (0,70)	0,7 (0,68)	0,5 (0,74)
Среднее согласно методу LS (SE)	(-1,0, 1,3)	(-1,7, 1,0)	(-0,6, 2,1)	(-1,0, 1,9)
95% CI				

		Соединение (I)	Соединение (I)	Соединение (I)
Посещение	Плацебо	50 мг	125 мг	500 мг
Статистика	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 6				
Среднее согласно методу LS (SE)		-0,5 (0,87)	0,6 (0,87)	0,3 (0,89)
95% CI		(-2,2, 1,2)	(-1,1, 2,3)	(-1,4, 2,1)
p-значение (нескорректированное)		0,722	0,258	0,364
Неделя 12				
N	73	51	50	45
Среднее (SD)	38,9 (11,91)	41,8 (10,41)	40,6 (9,54)	40,6 (10,30)
Медианное	38,0	40,0	39,0	40,0
Минимум, максимум	13, 77	24, 70	21, 62	20, 63

Изменение от исходного уровня до недели 12 (а)				
N	73	51	50	45
Среднее (SD)	1,2 (5,53)	1,5 (5,87)	2,1 (5,59)	1,3 (6,95)
Медианное	0,0	0,0	2,0	0,0
Минимум, максимум	-11, 17	-12, 14	-11, 14	-11, 20
Скорректированное изменение от исходного уровня до недели 12				
Среднее согласно методу LS (SE)	1,0 (0,72)	1,2 (0,85)	1,9 (0,84)	0,5 (0,91)
95% CI	(-0,4, 2,4)	(-0,5, 2,9)	(0,2, 3,6)	(-1,3, 2,3)

Посещение	Плацебо	Соединение		
		Соединение (I)	(I)	(I)
Статистика	(N=87)	50 мг (N=58)	125 мг (N=56)	500 мг (N=55)
Разница по сравнению с плацебо для недели 12				
Среднее согласно методу LS (SE)		0,2 (1,07)	0,9 (1,07)	-0,5 (1,11)
95% CI		(-1,9, 2,3)	(-1,2, 3,0)	(-2,7, 1,7)
p-значение (нескорректированное)		0,433	0,202	0,668

CI - Доверительный интервал, LS - Метод наименьших квадратов, SE - Стандартная ошибка.

Примечания 1: Изменение по сравнению с исходным уровнем BACS когнитивного домена беглости речи анализировали с использованием смешанной модели для повторных измерений (MMRM) с исходным уровнем BACS когнитивного домена беглости речи в качестве ковариаты, центра исследования, посещения, лечения и категориального возраста (фактора рандомизации) в качестве фиксированных факторов, а также лечения в зависимости от посещения и отношениями между

посещениями и исходным уровнем. На основе предположения о случайном пропуске этот анализ будет проводить только с использованием наблюдаемого случая. Р-значения являются односторонними, с альтернативной гипотезой о том, что Соединение (I) превосходит плацебо в клинически благоприятном направлении.

Примечания 2: (а) Исходный уровень определяли как последнее наблюдаемое значение перед приемом первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Таблица 17. Анализ изменения относительно исходного уровня общей оценки в баллах интервьюера SCoRS на недели 12 (Предварительный анализ)

Посещение Статистика	Плацебо	Соединение (I)	Соединение (I)	Соединение (I)
	(N=87)	50 (N=58)	125 (N=56)	500 (N=55)
Исходный уровень (а)				
N	84	57	55	52
Среднее (SD)	39,7 (9,96)	39,6 (10,73)	38,5 (10,29)	41,6 (9,98)
Медианное	39,0	40,0	39,0	40,5
Минимум, максимум	20, 61	21, 73	20, 62	23, 60
Неделя 12				
N	77	54	52	49
Среднее (SD)	37,8 (9,39)	35,5 (10,91)	36,1 (9,69)	39,4 (9,60)
Медианное	38,0	32,0	36,5	39,0
Минимум, максимум	20, 58	20, 72	20, 57	21, 59
Изменение от исходного уровня до недели 12 (а)				

N	74	53	51	47
Среднее (SD)	-1,8 (5,14)	-4,0 (5,93)	-2,1 (5,89)	-2,4 (5,34)
Медианное	-1,0	-3,0	-2,0	-2,0
Минимум, максимум	-16, 14	-20, 17	-16, 15	-15, 15
Скорректированное изменение от исходного уровня до недели 12				
Среднее согласно методу LS (SE)	-1,4 (0,66)	-3,7 (0,77)	-2,1 (0,77)	-1,5 (0,84)
95% CI	(-2,7, -0,1)	(-5,2, -2,2)	(-3,6, -0,6)	(-3,2, 0,1)
Разница по сравнению с плацебо для недели 12				
Среднее согласно методу LS (SE)		-2,4 (0,94)	-0,7 (0,96)	-0,1 (0,98)
95% CI		(-4,2, -0,5)	(-2,6, 1,2)	(-2,1, 1,8)
p-значение (нескорректированное)		0,007*	0,236	0,449

Примечания 1: Изменение по сравнению с исходным уровнем общей оценки в баллах интервьюера SCoRS анализировали с использованием смешанной модели для повторных измерений (MMRM) с исходным уровнем общей оценки в баллах интервьюера SCoRS в качестве ковариаты, центра исследования, посещения, лечения и категориального возраста (фактора рандомизации) в качестве фиксированных факторов, а также лечения в зависимости от посещения и отношениями между посещениями и исходным уровнем. На основе предположения о случайном пропуске этот анализ будет проводить только с использованием наблюдаемого случая. Р-значения являются односторонними, с альтернативной гипотезой о том, что Соединение (I) превосходит плацебо в клинически благоприятном направлении.

Примечания 2: (а) Исходный уровень определяли как последнее наблюдаемое значение перед приемом первой дозы исследуемого лекарственного средства.

* указана статистическая значимость на уровне 0,025 (односторонняя).

Пример 7. Исследование по оценке эффективности, переносимости, фармакодинамики и фармакокинетики нескольких уровней пероральных доз Соединения (I) у взрослых с шизофренией (NCT03359785)

[000249] NCT03359785 представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное клиническое исследование фазы 1b с участием пациентов, страдающих шизофренией, в одном центре для оценки эффектов PD, безопасности, переносимости и фармакокинетики многократных пероральных доз Соединения (I). Задача исследования состояла в оценке фармакодинамических (PD) биомаркеров Соединения (I) по показателям, связанным с функцией совокупности нейронных связей мозжечка и фармакологией NMDA, на которые, как известно, влияет шизофрения.

[000250] Исследование имело двухпоследовательный двухфакторный перекрестный дизайн, в котором участники получали либо 50, либо 500 мг Соединения (I) и плацебо в течение 8 дней подряд в два периода, разделенных 2-х или 3-х недельным перерывом (фиг. 9).

[000251] Первичной конечной точкой был средний процент кондиционированных реакций во время теста на кондиционирование моргании (ЕВС) на день 8 каждого периода лечения (фиг. 10). ЕВС использовали для оценки влияния Соединения (I) на функцию совокупности нейронных связей мозжечка. ЕВС представляет собой высококонсервативный рефлекс, зависящий от совокупности нейронных связей мозжечка, при этом NMDA-рецепторы играют ключевую роль. ЕВС нарушен у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми. Соединение (I) продемонстрировало сильные эффекты в обращении скополамин-индуцированного дефицита ЕВС в доклинических исследованиях (см., например, пример 2 в WO 2015/132608).

[000252] Вызванные потенциалы на электроэнцефалограмме также были протестированы для оценки влияния многократных пероральных доз Соединения (I) на NMDA-чувствительные физиологические реакции, которые затрагиваются при шизофрении. В частности, негативность рассогласования (MMN), стационарный слуховой вызванный потенциал (ASSR) и P300 измеряли в начале лечения и после 8 дней лечения в обоих периодах.

[000253] MMN представляет собой событийно-обусловленный потенциал, связанный с нетипичным событием, чувствительный к фармакологии NMDA-рецептора. MMN представляет собой событийно-обусловленный потенциал (ERP), вызываемый в ответ на неконтролируемые изменения фоновой стимуляции и реагирующий на повышение уровня D-серина. Имеются данные о том, что введение D-серина улучшает MMN у

пациентов, страдающих шизофренией. MMN отражает автоматический процесс обнаружения несоответствия между девиантным стимулом и следом сенсорной памяти (фиг. 11А, 11В). Меньшие амплитуды MMN последовательно выявляли у участников, страдающих шизофренией, с большим размером эффекта по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. В этом исследовании амплитуду MMN измеряли на переднем электроде Midline (Fz) электроэнцефалограммы [EEG].

[000254] Волна P300 представляет собой компонент ERP, который вызывается предъявлением нового, поведенчески релевантного целевого стимула, встроенного среди нерелевантных стимулов аналогично MMN, но требующего активного слушания и реагирования от участников. Слуховые стимулы предъявляли в странной парадигме, состоящей из 1 стандартного тона и 1 целевого тона. Участникам было предложено нажимать кнопку как можно быстрее, когда они слышат целевой сигнал, а не когда они слышат стандартный сигнал. P300 отражает распределение внимания и активацию непосредственной памяти. Амплитуда P300 индексирует действия мозга, когда ментальное представление стимулирующей среды обновляется, тогда как индексы задержки P300 определяют скорость классификации стимулов, не связанную с процессами выбора ответа. Амплитуду P300 измеряли на срединном париетальном электроде (Pz) EEG.

[000255] ASSR представляет собой вызванные колебательные реакции, которые привязаны к частоте и фазе временно модулированных стимулов. У индивидуумов, страдающих шизофренией, наблюдаются субъективные сенсорные аномалии и объективные нарушения при оценке сенсорных функций. Эти дефициты могут быть вызваны аномальной передачей сигналов в сенсорных путях и сенсорной коре или нарушениями на более поздних стадиях когнитивной обработки таких входных данных. ASSR можно использовать для оценки целостности сенсорных путей, включая корковую обработку. ASSR измеряли на срединном центральном электроде (Cz) EEG.

[000256] Вторичные конечные точки исследования включали: (1) среднюю амплитуду негативности рассогласования (MMN) в день 8 каждого периода лечения, (2) средний стационарный слуховой вызванный потенциал (ASSR) в день 8 каждого периода лечения (3) оценку в баллах согласно краткой оценке когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) в день 7 каждого периода лечения.

[000257] Уровни D- и L-серина также анализировали для всех групп. В частности, другие вторичные показатели результата включали: (1) среднюю концентрацию уровней D-серина и L-серина в плазме в день 8, (2) среднее соотношение D-серина в плазме к общему серину в день 8 и (3) среднюю концентрацию в плазме Соединения (I).

[000258] Цели безопасности включали частоту возникновения возникших после

начала лечения нежелательных явлений (TEAE), лабораторные тесты, показатели жизненно важных функций и оценку электрокардиограммы (ЭКГ).

[000259] Все конечные точки были проанализированы как изменение от исходного уровня по сравнению с плацебо у одних и тех же субъектов. Статистические сравнения проводили с использованием модели ANOVA, в которой последовательность лечения, период и лечение рассматривали как фиксированные эффекты, а субъекта рассматривали как случайный эффект. В качестве дополнительного анализа к первичной конечной точке применяли модель ковариационного анализа (ANCOVA), где исходный уровень (период) рассматривали как ковариату, последовательность лечения, период, эффект лечения и исходный уровень лечения рассматривали как фиксированные эффекты, а субъекта рассматривали как случайный эффект.

[000260] COVID-19 повлиял на исследование, в результате чего его завершило меньше участников, чем первоначально планировалось, что повлияло на эффективность исследования. Таким образом, данные считаются исследовательскими по своей природе, и в центре внимания исследования были направленность изменений и размеры эффекта.

[000261] В исследование фазы 1b был включен 31 пациент в возрасте от 18 до 60 лет. Участниками были пациенты, страдающие шизофренией, со стабилизированными симптомами, получавшие стабильные антипсихотические препараты в течение 2 месяцев. 12 пациентов завершили как активный период, так и период плацебо для каждой дозы. Пациентами были преимущественно мужчины (26/31) и афроамериканцы (26/31). 14 пациентов были рандомизированы для приема Соединения (I) 50 мг (средний возраст, 45 лет, 11 мужчин), и 12 завершили исследование. 17 пациентов были рандомизированы для приема Соединения (I) 500 мг (средний возраст: 34 года, 15 мужчин), и 12 завершили исследование.

[000262] Критерии включения в исследование включали:

1. Имеют индекс массы тела (ИМТ) больше или равный (\geq) 18,5 и меньше или равный (\leq) 40,0 (килограмм на квадратный метр [$\text{кг}/\text{м}^2$]) на скрининговом визите.
2. Согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим болезням, пятое издание (DSM-5), диагноз шизофрении у лиц, получающих стабильную антипсихотическую терапию (без увеличения или снижения дозы более чем на $[>]$ 20% за предыдущие 2 месяца).
3. Оценка фактора отрицательных симптомов по шкале позитивных и негативных симптомов (PANSS) (NSFS) \geq 15, стабильный скрининг и исходный уровень PANSS NSFS (изменение $<$ 25%).
4. Общая оценка в баллах по PANSS \leq 90, стабильный скрининг и общая оценка в

баллах по PANSS на исходном уровне (изменение меньше [\leq] 20%).

5. Прием антипсихотических препаратов (без увеличения или уменьшения дозы $>$ 25% в течение предшествующих 2 месяцев) согласно стабильной схеме в дозах, не превышающих 6 мг рисперидона или его эквивалента. Сопутствующее лечение субтерапевтической дозой второго антипсихотического средства может быть разрешено с одобрения спонсора или уполномоченного лица, если оно используется в качестве снотворного (максимум 300 мг кветиапина или его эквивалента один раз в день перед сном) и у субъекта не наблюдается утреннего седативного эффекта по мнению исследователя, но не в том случае, если оно используется при рефрактерных позитивных симптомах психоза. В соответствии с этим исключением общая суточная доза второго антипсихотического средства не должна включаться в расчет предела \leq мг/день рисперидона-эквивалента.

[000263] Критерии исключения из исследования включали:

1. Имеет в анамнезе рак (злокачественное заболевание), за исключением пролеченной базальноклеточной карциномы или пролеченной карциномы шейки матки стадии 0 (in situ).

2. Имеет в анамнезе значительную множественную и/или тяжелую аллергию (например, аллергию на пищевые продукты, лекарственные средства, латекс) или анафилактическую реакцию или значительную непереносимость рецептурных или безрецептурных лекарственных средств или продуктов питания.

3. Имеет интервал QT по методу коррекции по формуле Фридеричиа (QTcF) $>$ 450 миллисекунд [мс] (мужчины) или $>$ 470 мс (женщины), подтвержденный одним повторным тестированием во время скринингового визита или регистрации.

4. Имеет положительный результат на алкоголь или наркотические средства проверки на наличие запрещенных веществ, включая амфетамины, барбитураты, кокаин, марихуану, метадон, метамфетамин, 3,4-метилendioксиметамфетамин, фенциклидин или бензодиазепины или опиаты, отпускаемые без рецепта.

5. Имеет положительный результат на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), антитела к гепатиту С или имеет ВИЧ в анамнезе (разрешено подтверждающее тестирование, наиболее чувствительный тест должен иметь приоритет).

6. Перенес серьезное хирургическое вмешательство, сдал или потерял 250 миллилитров [мл] крови в течение 4 недель до предварительного (скринингового) визита.

7. Имеет известную гиперчувствительность к любому компоненту состава Соединения (I).

8. Имеет в анамнезе значительные кожные реакции (гиперчувствительность) на адгезивы, металлы или пластик.

9. По мнению исследователя, существует неминуемый риск самоубийства или причинения вреда себе, другим людям или имуществу, или участники, которые в течение прошлого года до скрининга пытались покончить жизнь самоубийством. Участники, получившие положительные ответы по пункту 4 или 5 по шкале оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS) (на основе прошлого года) до рандомизации, исключаются.

[000264] Первичной конечной точкой было изменение исходного уровня ЕВС. Тенденцию к улучшению по сравнению с плацебо наблюдали для Соединения (I) 50 мг ($p = 0,109$), но не для Соединения (I) 500 мг ($p = 0,777$) (фиг. 12А, 12В). Величина эффекта составила 0,246 и -0,198 для Соединения (I) 50 мг и Соединения (I) 500 мг, соответственно (ANCOVA).

[000265] По вторичным конечным точкам амплитуда MMN улучшилась (стала более отрицательной, чем исходный уровень) при использовании Соединения (I) 50 мг, но не при использовании Соединения (I) 500 мг по сравнению с плацебо (фиг. 13А, 13В). Разница между 50 мг и плацебо согласно LS означает, что изменение от исходного уровня было статистически значимым (50 мг: -0,239 (от -0,863 до 0,386), плацебо: 0,669 (от 0,012 до 1,326), $p=0,0497$, величина эффекта: -0,691). Доза 500 мг не показала значимой разницы с плацебо в изменении от исходного уровня (500 мг: 0,594 (от -0,245 до 1,432), плацебо: 0,154 (-1,008 - 0,700), $p=0,8517$, величина эффекта: 0,389).

[000266] Мощность гамма-диапазона ASSR показала численное увеличение по сравнению с исходным уровнем при использовании 50 мг Соединения (I), но не 500 мг Соединения (I) по сравнению с плацебо (фиг. 14А, 14В). Доза 50 мг продемонстрировала большее изменение по сравнению с исходным уровнем мощности гамма-диапазона ASSR, чем плацебо, но показала лишь тенденцию к значимости (50 мг: 2,135 (от -13,127 до 17,396), плацебо: -16,282 (от -32,353 до -0,211), $p=0,056$, величина эффекта: 0,575). Изменение дозы 500 мг по сравнению с исходным уровнем было аналогично плацебо (500 мг: 9,411 (-26,018 - 44,480), плацебо: 9,203 (от -26,981 до 45,387), $p=0,495$, величина эффекта: 0,003).

[000267] Соединение (I) в целом хорошо переносилось. Смертельных исходов, серьезных нежелательных явлений (НЯ) или ТЕАЕ, приводящих к отмене исследуемого лекарственного средства, не было. Кроме того, не было никаких существенных результатов в оценке безопасности, лабораторных исследованиях или ЭКГ. Из пяти зарегистрированных нежелательных явлений все были легкими и не считались связанными с исследуемым лекарственным средством, и все пациенты выздоровели.

[000268] Таким образом, Соединение (I) продемонстрировало статистически значимое улучшение амплитуды MMN и численное улучшение мощности гамма-диапазона

ASSR у стабильных пациентов, страдающих шизофренией (Фиг. 15). Эти эффекты наблюдали только при более низкой дозе 50 мг, а не при дозе 500 мг. Эти результаты подтверждают результаты недавно завершившегося исследования INTERACT фазы 2 (ClinicalTrials.gov: NCT03382639), которое показало улучшение показателей BACS и шкалы оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) у пациентов, страдающих шизофренией, принимавших Соединение (I) по 50 мг в течение 12 недель, но не у тех, кто принимал Соединение (I) 500 мг. Наблюдаемое более сильное воздействие более низкой дозы (потенциальная перевернутая U-образная зависимость от дозы) согласуется с доклиническими данными по Соединению (I) (например, доклинические исследования Соединения (I) по длительной потенциации на мышцах) и фармакологии рецептора NMDA в целом. Хотя влияние на первичную конечную точку EBC не было значительным, это может быть связано с недостаточным размером выборки для этого анализа. В целом, данные свидетельствуют о том, что низкие дозы Соединения (I) улучшают результат активности нейронных цепей, что связано с фармакологией рецепторов NMDA и коррелирует с когнитивным функционированием при шизофрении. Кроме того, в сочетании с результатами исследования INTERACT это исследование предполагает, что MMN является потенциальным биомаркером фармакологии NMDA, который предсказывает улучшение когнитивного функционирования при более длительном лечении.

Пример 8. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах для оценки эффективности, безопасности и переносимости Соединения (I) у субъектов с когнитивным нарушением, связанным с шизофренией, с последующим открытым лечением

[000269] Рандомизированное, двойное слепое, параллельное, плацебо-контролируемое исследование Фаза 2b с последующим 12-месячным открытым лечением проводили для оценки эффективности, безопасности и переносимости, а также фармакокинетики (ПК) лечения Соединением (I), которое вводили перорально один раз в день в качестве дополнительного лечения для улучшения симптомов когнитивного нарушения, связанного с шизофренией (CIAS). Кроме того, в исследовании оценивали долгосрочная безопасность и переносимость лечения 50 мг Соединения (I) QD.

[000270] Исследование фазы 2b проводили приблизительно в 45 исследовательских центрах в регионах, включая без ограничения Северную Америку и Европу, и в нем принимали участие приблизительно 308 взрослых субъектов, страдающих шизофренией. Ожидаемая продолжительность участия в исследовании для каждого субъекта составляла

приблизительно 72 недели, включая 4 недели скрининга, 14 недель двойного слепого лечения, 52 недели открытого лечения и 2 недели последующего наблюдения. Для того, чтобы получить как можно более объективную оценку тяжести симптомов во время лечения Соединением (I), исследователи и персонал, взаимодействующий с исследователями, не получали следующие сведения: время рандомизации, время оценки конечной точки и детали методологии статистического анализа.

[000271] В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 50 лет, страдающих шизофренией, как определено в соответствии с MINI версии 7.0.2, где первоначальный диагноз шизофрении пациенту должен был быть поставлен более чем за год до скрининга (Визит 1). Субъекты должны иметь стабильную симптоматику в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга и в настоящее время должны получать психотропные лекарственные средства согласно стабильной схеме без клинически значимых изменений (без увеличения дозы, снижение дозы <25% из-за переносимости) в предписанной дозе. в течение по меньшей мере 2 месяцев до скрининга. Кроме того, у субъекты должны показывать ограниченные симптомы согласно PANSS.

[000272] Субъекты должны соответствовать всем следующим критериям включения:

1. Заполненное письменное информированное согласие.
2. Субъект должен быть в возрасте от 18 до 50 лет (включительно) и способен соблюдать все процедуры протокола.
3. Диагноз шизофрения, как определено согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим болезням (DSM-5).
4. Первоначальный диагноз шизофрении должен быть установлен за ≥ 1 года до скрининга.
5. Субъект в настоящее время получает психотропные лекарственные средства согласно стабильной схеме.
6. Субъект имеет стабильную симптоматику в течение ≥ 3 месяцев до скринингового визита.
7. У субъекта должен быть взрослый информатор.
8. Масса тела по меньшей мере 45 кг и индекс массы тела (ИМТ) от 18,0 до 40,5 кг/м² включительно.

[000273] Кроме того, субъекты исключаются из исследования, если они соответствуют любому из следующих критериев:

1. Беременность, кормление грудью или планирование беременности во время исследования.

2. Наличие экстрапирамидных признаков/симптомов, превышающих минимальный уровень.
3. Диагноз шизофрении был установлен в возрасте до 12 лет.
4. Прижизненный диагноз шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или обсессивно-компульсивное расстройство личности.
5. Недавнее возникновение панического расстройства, депрессивного эпизода или других сопутствующих психических состояний.
6. По мнению исследователя, существует неминуемый риск самоубийства или причинения вреда себе, другим людям или имуществу, или субъект предпринял попытку самоубийства в течение 6 месяцев до скрининга.
7. Диагноз умеренного или тяжелого расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ (за исключением никотиновой зависимости), в течение 12 месяцев до скрининга.
8. Положительный результат проверки на запрещенные вещества.
9. Любое другое медицинское или психиатрическое состояние или когнитивное нарушение, которое может помешать проведению исследования или клинической оценке.

Скрининговый период (дни -28 - -1)

[000274] Во время скринингового визита субъекты, давшие информированное согласие и имеющие текущий диагноз шизофрении, определенный согласно Краткому международному нейропсихиатрическому интервью (MINI) версия 7.0.2, проходят дополнительные скрининговые оценки для определения соответствия критериям участия. Кроме того, взрослый информант должен предоставить письменное информированное согласие и принять участие как минимум в одном скрининговом интервью в месте проведения исследования в течение Скринингового периода (дни 28 - 1). Приверженность фоновому ежедневному приему пероральных антипсихотических препаратов будет оцениваться на протяжении всего скринингового периода (дни 28 - 1) с использованием приложения для определения приверженности лечению. Для субъектов, использующих инъекционные антипсихотические средства длительного действия, не будут использовать приложение для определения приверженности к лечению в течение периода скрининга.

Двойной-слепой период лечения (дни 1 - 98)

[000275] Подходящих субъектов рандомизировали (1:1:2) для получения Соединения (I) 20 мг, Соединения (I) 50 мг или плацебо перорально QD в течение 14-

недельного периода двойного слепого лечения. Впоследствии все субъекты, завершившие двойной слепой период лечения и продолжающие принимать исследуемое лечение, вступали в 12-месячный период открытого лечения и получали Соединение (I) 50 мг QD. Последний визит для проверки безопасности проводили приблизительно через 2 недели после приема последней дозы исследуемого лечения (День 476 [Визит 21]). Схемы модели исследования представлены на **фиг. 16А** (периоды скрининга и двойного слепого лечения) и **16В** (периоды открытого лечения и последующего врачебного наблюдения за безопасностью).

[000276] Субъектам рекомендовано принимать две таблетки QD утром с водой или молоком и избегать употребления сока за 1 час до и через 1 час после приема исследуемого лечения. Соединение (I) представлено в виде соответствующих лекарственных форм в виде таблеток по 10 и 25 мг для перорального применения. Приверженность исследуемому лечению контролировали с помощью приложения о соблюдении режима приема лекарственных средств.

[000277] Для субъектов предусмотрены выездные и виртуальные учебные визиты. Предприняты усилия для проведения оценки когнитивных функций и когнитивного функционирования приблизительно в одно и то же время суток и с использованием одного и того же оценщика на протяжении всего периода двойного слепого лечения (дни 1 - 98).

[000278] Приверженность фоновому ежедневному приему пероральных антипсихотических лекарственных средств по-прежнему оценивали на протяжении всего периода двойного слепого лечения (дни 1–98). Субъекты, использующие инъекционные антипсихотические средства длительного действия, использовали приложение для соблюдения режима лечения только для регистрации приема исследуемого лечения.

Период открытого лечения (дни 99 - 462)

[000279] После проведения оценки на день 98 (визит 7) все субъекты, которые продолжали принимать исследуемое лечение, переходили на 12-месячный период открытого лечения и получали Соединение (I) по 50 мг QD. Снижение дозы или корректировка дозы в этот период не допускаются. Субъектам дано указание принимать две таблетки (25 мг каждая) один раз в день, начиная с утра дня 99. Как и в период двойного слепого лечения, субъектам дано указание принимать обе таблетки утром, запивая водой или молоком, и избегать употребления соков за 1 час до и через 1 час после приема исследуемого лечения. Для субъектов предусмотрены выездные и виртуальные визиты.

[000280] Последний визит для проверки безопасности проводили через 14 дней после приема последней дозы исследуемого лечения каждым субъектом (день 476 [визит

21]).

Конечные точки эффективности

[000281] Первичной конечной точкой исследования было изменение по сравнению с исходным уровнем суммарного балла Краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) в день 98.

[000282] Ключевой вторичной конечной точкой было изменение по сравнению с исходным уровнем оценки интервьюера по шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) в день 98.

[000283] Дополнительные вторичные конечные точки включали: (1) изменение по сравнению с исходным уровнем согласно тесту на устойчивость внимания с идентичными парами (СРТ-IP) в день 98, (2) изменение по сравнению с исходным уровнем согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMT-R) в день 98, (3) изменение по сравнению с исходным уровнем согласно стандартизированному тесту для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) в день 98, (4) изменение по сравнению с исходным уровнем согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) в день 98, и (5) изменение по сравнению с исходным уровнем оценки по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) в день 98. BACS представляет собой батарею оценки когнитивных функций, которая оценивает следующие 6 областей когнитивных функций, которые, как обнаружено, постоянно нарушаются при шизофрении: вербальная память, скорость обработки информации, кратковременная память, беглость речи, двигательные функции и исполнительные функции. Она научно обоснована, имеет высокую надежность и чувствительность к нарушениям (Keefe et al., 2004). BACS оценивает аспекты функции, связанные с улучшением когнитивных функций, а полученный суммарный балл можно использовать для оценки общей когнитивной функции. См., например, Bralet MC, Navarre M, Eskenazi AM, Lucas-Ross M, Falissard B. Intérêt d'un nouvel instrument dans l'évaluation cognitive dans la schizophrénie [Interest of a new instrument to assess cognition in schizophrenia: The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)]. *Encephale*. 2008;34(6):557-62. French. Оценка BACS разработана для облегчения администрирования и оценки субъектами, не являющимися психологами. Она специально разработана для измерения улучшения когнитивных функций, связанного с лечением, доступна на нескольких языках и имеет большую базу данных нормативных данных, доступных для создания стандартизированных оценок. Первоначально разработанная как ручная и бумажная оценка, версия BACS (BAC App) для планшетов была разработана и проверена на

соответствие исходной версии (см., например, Atkins AS, Tseng T, Vaughan A, et al. Validation of the tablet-administered Brief Assessment of Cognition (BAC App). *Schizophr Res.* 2017;181:100-6) и использует автоматический захват и подсчет ответов. Оценка BACS занимает около 35 минут. BACS вводится и оценивается исследователем или другим квалифицированным персоналом учреждения в течение периода двойного слепого лечения (дни 1–98).

[000284] Оценка в баллах интервьюера по шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) представляет собой научно обоснованный показатель когнитивного функционирования, основанный на интервью. Она была разработана специально для оценки аспектов когнитивного функционирования, обнаруженных в каждом из 7 когнитивных доменов, оцениваемых с помощью согласованной когнитивной батареи MATRICS (MCCB), которая является основным показателем результатов клинических исследований новых лекарственных средств для улучшения когнитивных функций при шизофрении. См., например, Keefe RS, Poe M, Walker TM, Kang JW, Harvey PD. “The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity.” *Am J Psychiatry.* 2006;163(3):426-32. Шкала предназначена для включения информации, полученной от информатора, который основывает свои ответы на взаимодействии с субъектом и его знании. SCoRS включает 20 пунктов, посвященных когнитивным нарушениям и степени, в которой они влияют на повседневное функционирование, а также глобальную шкалу функционирования, при последующих визитах также присутствует глобальная шкала, отражающая изменения с начала лечения субъекта, оцениваемые администратором, информатором и субъектом. Оценка SCoRS занимает около 12 минут. SCoRS вводится и оценивается исследователем или другим квалифицированным персоналом учреждения в течение периода двойного слепого лечения (дни 1–98).

[000285] Тест на устойчивость внимания с идентичными парами (CPT-IP) оценивает устойчивое внимание и бдительность. См., например, Keilp JG, Herrera J, Stritzke P, Cornblatt BA. “The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): III. Brain functioning during performance of numbers and shapes subtasks.” *Psychiatry Res.* 1997;74(1):35-45. Этот тест представляет собой вариант оригинального CPT и был разработан так, чтобы быть более сложным для когнитивных функций, чем оригинал. В этом компьютеризированном тесте 150 стимулов (4-значные числа) быстро последовательно мигают, субъектам предложено нажимать кнопку ответа всякий раз, когда два одинаковых стимула появляются подряд. В каждом тесте имеется 30 одинаковых пар и такое же количество «ловушек» (пар

очень похожих, но не идентичных стимулов). Остальные 90 стимулов разнородны и расположены случайным образом. Эта версия СРТ-IP включает серию практических последовательностей, в которых первоначально в качестве стимулов используются двухзначные числа, но затем используются четырехзначные числа, для правильного прочтения которых требуется больше кратковременной памяти. СРТ-IP требует внимания и кратковременной памяти, так как каждый стимул необходимо сначала обработать, затем сохранить в кратковременной памяти до появления следующего и проведения сравнения. Оценка СРТ-IP занимает приблизительно 10–20 минут. СРТ-IP вводится и оценивается исследователем или другим квалифицированным персоналом учреждения в течение периода двойного слепого лечения (дни 1–98).

[000286] Модифицированный краткий тест на зрительно-пространственную память (BVMT-R) представляет собой надежную оценку зрительного обучения и памяти, которая была разработана для использования как часть более крупной нейропсихологической батареи и для документирования изменений с течением времени. См., например, Tam JW, Schmitter-Edgecombe M. “The role of processing speed in the Brief Visuospatial Memory Test - revised.” *Clin. Neuropsychol.* 2013,27(6):962-72. В этом тесте субъектам предложено воспроизвести по памяти 6 геометрических фигур (напечатанных в виде массива 2×3). Проводится серия испытаний. Во время пробного обучения субъект просматривает страницу стимулов в течение 10 секунд, а затем его просят воспроизвести как можно больше массивов в правильном месте на странице буклета с ответами. Затем проводится аналогичное испытание с отложенным отзывом, но с 25-минутной задержкой. В испытании на распознавание субъекта попросят определить, какой из 12 массивов был включен в число исходных геометрических фигур. Оценка BVMT-R занимает приблизительно 45 минут (включая 25-минутную задержку). BVMT-R вводится и оценивается исследователем или другим квалифицированным персоналом учреждения в течение периода двойного слепого лечения (дни 1–98).

[000287] Стандартизированный тест для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) проверяет эмоциональный интеллект, оценивая, насколько хорошо субъекты управляют своими эмоциями в повседневных ситуациях. MSCEIT был разработан для измерения четырех ветвей модели эмоционального интеллекта Майера и Солви: восприятия эмоций, облегчения мышления, понимания эмоций и управления эмоциями. См., например, Mayer JD, Salovey P, Caruso D. “Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) Users Manual.” Toronto, Ontario: Multi-Health Systems. 2002. Этот компьютеризированный тест состоит из 141 задания. MSCEIT генерирует 15 основных оценок (оценка общего эмоционального интеллекта, 2 оценки по области, 4 оценки по

ветвям и 8 оценок по задачам) и 3 дополнительных оценки. Оценка MSCEIT занимает приблизительно 30–45 минут. MSCEIT вводится и оцениваться исследователем или другим квалифицированным персоналом учреждения в течение периода двойного слепого лечения (дни 1–98).

[000288] Инструмент оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) представляет собой иммерсивную компьютеризированную оценку на основе виртуальной реальности, которая оценивает функциональные возможности в следующих 4 областях: перемещение, обращение с финансами, управление домашним хозяйством и планирование. Кратко, VRFCAT состоит из 4 мини-сценариев, которые включают проверку кухни на наличие продуктов для выполнения рецепта и планирование поездки в продуктовый магазин, поездку на автобусе и правильную оплату проезда, покупку продуктов в магазине и возвращение домой. VRFCAT является надежным и проверенным инструментом, продемонстрировавшим чувствительность к дефициту основных функциональных возможностей у пациентов, страдающих шизофренией. См., например, Keefe RSE, Davis VG, Atkins AS, et al. “Validation of a computerized test of functional capacity.” *Schizophr. Res.* 2016,175(1-3):90-6. Оценка VRFCAT занимает приблизительно 20 минут.

[000289] «Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания» или «CGI-S» представляет собой 7-балльную шкалу (диапазон: от 1 = нетяжелая до 7 = очень тяжелая), которую применяют для оценки общей глобальной тяжести шизофрении. Эта шкала представляет собой модификацию шкалы, разработанной Отделением психофармакологических исследований Национального института психического здоровья для оценки общего улучшения клинического расстройства у субъекта и обеспечивает глобальную оценку улучшения с течением времени с точки зрения клинициста. См., например, Guy W. Ed. ECDEU Assessment Manual of Psychopharmacology, revised, 1976. US Department of Health, Education, and Welfare. Pub. No. (ADM), 76-338. Rockville (MD): National Institute of Mental Health – Clinical Global Impression – Improvement. p. 217-22. CGI-S вводится и оцениваться исследователем или другим квалифицированным персоналом объекта. Исследователь или уполномоченный квалифицированный врач проводит оценку по шкале в назначенное время. CGI-S вводится и оценивается исследователем или другим квалифицированным персоналом учреждения в течение периода двойного слепого лечения (дни 1–98).

[000290] «Шкала позитивных и негативных симптомов», «Шкала позитивных и негативных синдромов», или «PANSS», представляет собой надежную, хорошо известную, широко используемую, применяемую клиницистами и проверенную шкалу из 30 пунктов,

предназначенную для оценки тяжести различных симптомов шизофрении, и обычно используется в клинических исследованиях антипсихотиков для измерения уменьшения симптомов у пациентов, принимающих антипсихотики. См., например, European Medicines Agency [EMA], Committee for Medicinal Products for Human Use. Guidance on the clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. 2012; EMA/CHMP/40072/2010 Rev 1; Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Treatment recommendations for patients with schizophrenia. In: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Second edition. American Psychiatric Association; 2004: 3-35 (Part A); и Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." *Schizophr. Bull.* 1987;13(2):261-76.

[000291] Подшкалы PANSS и 5-факторная модель PANSS обычно применяют для оценки различных областей симптомов шизофрении. Шкала разделена на 3 раздела, 7 пунктов, предназначенных для оценки позитивных симптомов (симптомов заболевания, проявляющихся в наличии признаков), 7 пунктов, предназначенных для оценки негативных симптомов (симптомов, проявляющихся в отсутствии признаков), и 16 пунктов, которые касаются общей психопатологии. Каждый признак оценивается по 7-балльной шкале тяжести (1 = отсутствует, 2 = минимальная, 3 = легкая, 4 = умеренная, 5 = умеренно тяжелая, 6 = тяжелая, 7 = крайняя). Шкала также включает 3 дополнительных пункта, которые составляют профиль риска агрессии, однако, эти пункты не будут оцениваться, поскольку они не применимы к исследованию. Суммарный балл согласно PANSS рассчитывается путем суммирования каждого пункта.

[000292] В контексте настоящего изобретения «Модифицированная шкала Симпсона-Ангуса» или «SAS» представляет собой оценочную шкалу, применяемую врачом, которая широко используется для оценки паркинсонизма, индуцированного антипсихотиками, в клинической практике и исследовательских целях. См., например, Simpson GM, Angus JW. "A rating scale for extrapyramidal side effects." *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1970,212:11-9. В описанном в настоящем документе исследовании использую модифицированную версию SAS из 10 пунктов (для скрининга и оценки соответствия требованиям в первый день), в которой пункты «Свисание ног» и «Опускание головы», включенные в исходную версию, были заменены на «Вращение головы» и «Акатизия», которые часто использовали в клинических исследованиях шизофрении. См., например, Moore TJ, Furberg CD. "The harms of antipsychotic drugs: evidence from key studies." *Drug Saf.* 2017,40(1):3-14. Каждый пункт оценивается по 5-балльной шкале (0–4), модифицированные оценки SAS могут варьироваться от 0 до 40.

[000293] В контексте настоящего изобретения «шкала оценки выраженности

суицидальных тенденций Колумбийского университета» или «C-SSRS» представляет собой проверенную, научно обоснованную шкалу, используемую для оценки самоубийств и проспективной оценки суицидальных мыслей и поведения. См., например, The World Wide Web at cssrs.columbia.edu. C-SSRS вводится и оценивается исследователем или квалифицированным персоналом исследовательского центра.

[000294] В контексте настоящего изобретения «Европейский опросник для оценки качества жизни в 5 категориях по 5 уровням» или «EQ-5D-5L» представляет собой общую единую индексную меру для описания и оценки здоровья. См., например, Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. “Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L).” *Qual. Life Res.* 2011,20(10):1727-36. Он определяет здоровье по пяти измерениям: мобильность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия. Каждое измерение имеет 5 уровней: нет проблем, небольшие проблемы, умеренные проблемы, серьезные проблемы и крайние проблемы. Субъект указывает состояние своего здоровья, отмечая галочкой наиболее подходящее утверждение. Оценки по 5 параметрам можно объединить в 5-значное число, которое описывает состояние здоровья пациента. Субъекты также оценивают свое общее состояние здоровья по вертикальной визуально-аналоговой шкале (VAS), отмеченной решёткой, от 0 до 100. Конечные точки помечены как «Лучшее здоровье, которое вы можете себе представить» и «Худшее здоровье, которое вы можете себе представить».

[000295] Версия EQ-5D для людей молодого возраста (EQ-5D-Y) представляет собой более понятный инструмент, подходящий для детей и подростков. EQ-5D-Y состоит из двух страниц: описательной системы EQ-5D и визуальной аналоговой шкалы EQ (EQ VAS). Описательная система EQ-5D-Y включает следующие пять измерений: мобильность, уход за собой, выполнение обычных действий, боль или дискомфорт, а также чувство беспокойства, грусти или несчастья. Каждое измерение имеет 3 уровня: нет проблем, некоторые проблемы и много проблем. Пациента младшего возраста просят указать состояние своего здоровья, отметив поле рядом с наиболее подходящим утверждением по каждому из пяти измерений. Система EQ VAS записывает самооценку здоровья субъектов по вертикальной визуальной аналоговой шкале, где конечные точки помечены как «Наилучшее здоровье, которое вы можете себе представить» и «Наихудшее здоровье, которое вы можете себе представить». EQ-5D-5L (субъекты ≥ 18 лет) и EQ-5D-Y (субъекты от 13 до 17 лет) вводится исследователем или уполномоченным лицом.

[000296] В контексте настоящего изобретения «Краткое международное нейropsихиатрическое интервью» или «MINI» представляет собой краткое структурированное диагностическое интервью по основным психическим расстройствам

(включая шизофрению) в пересмотренном третьем издании DSM, четвертом издании DSM, DSM-5 и Международной статистической классификации болезней. Болезни и связанные с ними проблемы со здоровьем, десятое издание (ICD-10). См., например, Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10." *J. Clin. Psychiatry*. 1998,59 Suppl 20:22-33, quiz 4-57. Проводили исследования по проверке и надежности, сравнивающие MINI с другими известными психиатрическими диагностическими интервью. Результаты этих исследований показывают, что MINI имеет такие же свойства надежности и достоверности, как и эти инструменты, но его можно применять за гораздо более короткий период времени, и врачи могут использовать его после короткого обучения. См., например, Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. "The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability." *Eur. Psychiatry*. 1997,12:232-41.

[000297] Оценку критерия включения шизофрении стандартизировали с использованием MINI версии 7.0.2. MINI также использовали для оценки наличия сопутствующих психических расстройств, чтобы оценить пригодность субъекта для включения.

Конечные точки безопасности

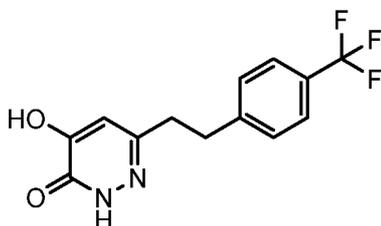
[000298] Конечные точки безопасности включают нежелательные явления (НЯ), клинические лабораторные тесты (гематологические, клинические биохимические исследования и анализ мочи), измерения жизненно важных функций (включая ортостатическое артериальное давление и частоту пульса), электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях и шкалу оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS).

Другие конечные точки

[000299] Другие оцениваемые конечные точки включали: (1) изменение по сравнению с исходным уровнем суммарного балла по шкале оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS), (2) изменение по сравнению с исходным уровнем оценки в баллах по визуальной аналоговой шкале (VAS) 5-уровневой версии EQ-5D (EQ-5D-5L) и (3) концентрации в плазме Соединения (I) в дни 1, 14, 42 и 98.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, (CIAS) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту от 1 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

2. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по п. 1, где способ предусматривает:

- введение пациенту от 1 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и
- продолжение введения пациенту от 1 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

3. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по п. 1 или 2, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

4. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 3, где введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла

BACS, измеренного для пациента до введения.

5. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 4, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

6. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 5, где введение улучшает общую оценку в балах интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения.

7. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 6, где введение улучшает по меньшей мере один показатель, выбранный из:

- эффективности функционирования пациента согласно тесту на устойчивость внимания с идентичными парами (СРТ-IP) относительно теста СРТ-IP до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMT-R) относительно эффективности функционирования пациента согласно тесту BVMT-R до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно стандартизированному тесту для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) относительно эффективности функционирования пациента согласно MSCEIT до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) относительно эффективности функционирования пациента согласно VRFCAT до введения и
- оценки согласно шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) пациента относительно оценки CGI-S, измеренной для пациента до введения.

8. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 7, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, связанным с шизофренией, до введения.

9. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по п. 8, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному

взаимодействию.

10. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по п. 8, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением шкалы оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS).

11. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по п. 8 или 9, где стабильность по меньшей мере одного стабильного негативного симптома, связанного с шизофренией, оценивают с применением инструмента краткой шкалы негативных симптомов (BNSS).

12. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 8 - 11, где по меньшей мере один стабильный негативный симптом, связанный с шизофренией, является стабильным в течение по меньшей мере одного месяца до введения.

13. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 7, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

14. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 13, где по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

15. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по п. 14, где по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, у пациента.

16. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по п. 15, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

17. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по п. 14, где по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из арипипразола, оланзапина, рисперидона и кветиапина фумарата.

18. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 17, где по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 14 недель.

19. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 18, где по меньшей мере одно соединение вводят пациенту в течение более 20 недель.

20. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по

любому из пп. 1 - 19, где пациенту вводят от 1 мг до 100 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

21. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 19, где пациенту вводят 20 мг или 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

22. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 19, где пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

23. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 19, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

24. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 23, где введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

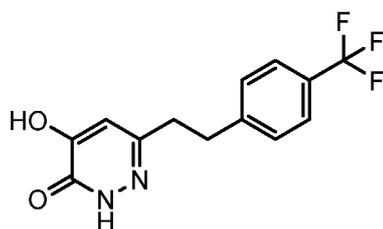
25. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по п. 24, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из социальной самоизоляции, аффективной тупости, ангедонии, пониженной активности, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

26. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 25, где пациент получает психотропные лекарственные средства согласно стабильной схеме.

27. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 26, где у пациента диагностирована шизофрения за по меньшей мере один год до введения.

28. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, по любому из пп. 1 - 27, где пациент показывает стабильную симптоматику в течение по меньшей мере 3 месяцев до введения.

29. Способ лечения когнитивного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

30. Способ лечения когнитивного нарушения по п. 29, где способ предусматривает:

- введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,
- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и
- продолжение введения пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

31. Способ лечения когнитивного нарушения по п. 29 или 30, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

32. Способ лечения когнитивного нарушения по любому из пп. 29 - 31, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

33. Способ лечения когнитивного нарушения по любому из пп. 29 - 32, где введение лечит по меньшей мере один когнитивный симптом.

34. Способ лечения когнитивного нарушения по любому из пп. 29 - 33, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с психическим расстройством.

35. Способ лечения когнитивного нарушения по п. 34, где психическое расстройство выбрано из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

36. Способ лечения когнитивного нарушения по п. 34 или 35, где психическое расстройство представляет собой шизофреноформное расстройство, шизоаффективное

расстройство и шизофрению, не связанную с агрессией.

37. Способ лечения когнитивного нарушения по любому из пп. 34 - 36, где психическое расстройство представляет собой шизофрению, не связанную с агрессией.

38. Способ лечения когнитивного нарушения по любому из пп. 29 - 34, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с синдромом дефицита внимания, деменцией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, аутизмом, синдромом ломкой X-хромосомы, тревожным расстройством, синдромом Прадера-Вилли, биполярным расстройством, депрессией и делириозным синдромом.

39. Способ лечения когнитивного нарушения по любому из пп. 29 - 34, где по меньшей мере один когнитивный симптом связан с болезнью Кушинга, болезнью с тельцами Леви, рассеянным склерозом, инсультом, аддиктивным расстройством, общим расстройством психологического развития, синдромом ломкой X-хромосомы, синдромом Прадера-Вилли и делириозным синдромом.

40. Способ лечения когнитивного нарушения по любому из пп. 29 - 39, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

41. Способ лечения когнитивного нарушения по любому из пп. 29 - 39, где пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

42. Способ лечения когнитивного нарушения по любому из пп. 29 - 41, где по меньшей мере одно соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом.

43. Способ лечения когнитивного нарушения по п. 42, где пациент страдает шизофренией и по меньшей мере один дополнительный активный агент лечит по меньшей мере один негативный симптом у пациента.

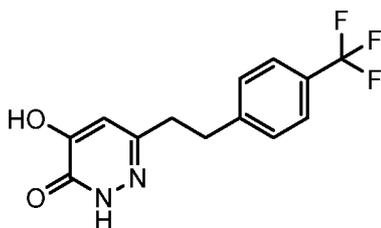
44. Способ лечения когнитивного нарушения по п. 43, где по меньшей мере один негативный симптом выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

45. Способ лечения когнитивного нарушения по любому из пп. 29 - 44, где пациент страдает по меньшей мере одним стабильным негативным симптомом, выбранным из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию, до введения.

46. Способ лечения когнитивного нарушения по любому из пп. 1 - 45, где по меньшей мере одно соединение вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, покрытой пленкой.

47. Способ лечения когнитивного нарушения по любому из пп. 1 - 46, где по меньшей мере одно соединение вводят с водой или молоком.

48. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, у пациента, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1, P3, P4, P5, P6), предусматривающий введение пациенту от 1 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, где по меньшей мере один когнитивный симптом, связанный с шизофренией, у пациента лечится посредством введения.

49. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, по п. 48, где способ предусматривает:

- введение пациенту от 1 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день в течение от 6 до 8 дней,

- определение или выполненное определение, улучшает ли введение в течение от 6 до 8 дней по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента, и

- продолжение введения пациенту от 1 мг до 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I) и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день, если введение в течение от 6 до 8 дней улучшило по меньшей мере один биомаркер.

50. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, по п. 48 или 49, где введение улучшает суммарный балл краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS) пациента относительно суммарного балла BACS, измеренного для пациента до введения.

51. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, по любому из пп. 48 - 50, где введение улучшает общую оценку в балах

интервьюера для пациента согласно шкале оценки когнитивного функционирования при шизофрении (SCoRS) относительно общей оценки в балах интервьюера согласно SCoRS, измеренной для пациента до введения.

52. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, по любому из пп. 48 - 51, где введение улучшает по меньшей мере один показатель, выбранный из:

- эффективности функционирования пациента согласно тесту на устойчивость внимания с идентичными парами (СРТ-IP) относительно теста СРТ-IP до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно модифицированному краткому тесту на зрительно-пространственную память (BVMT-R) относительно эффективности функционирования пациента согласно тесту BVMT-R до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно стандартизированному тесту для измерения эмоционального интеллекта (MSCEIT) относительно эффективности функционирования пациента согласно MSCEIT до введения,
- эффективности функционирования пациента согласно инструменту оценки функциональных возможностей виртуальной реальности (VRFCAT) относительно эффективности функционирования пациента согласно VRFCAT до введения и
- оценки согласно шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) пациента относительно оценки CGI-S, измеренной для пациента до введения.

53. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, по любому из пп. 48 - 52, где нет статистически значимого улучшения какого-либо негативного симптома, связанного с шизофренией, у пациента после введения.

54. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, по любому из пп. 48 - 53, где введение не лечит по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией.

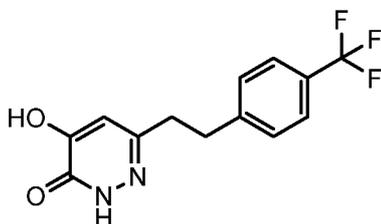
55. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, по п. 54, где по меньшей мере один негативный симптом, связанный с шизофренией, выбран из ангедонии, потери мотивации и пониженного интереса к социальному взаимодействию.

56. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, по любому из пп. 48 - 55, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

57. Способ лечения по меньшей мере одного когнитивного симптома, связанного с шизофренией, по любому из пп. 48 - 55, где пациенту вводят 20 мг по меньшей мере

одного соединения один раз в день.

58. Способ повышения уровней D-серина, длительной потенциации и/или синаптической пластичности у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту менее 500 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из Соединения (I):



и его фармацевтически приемлемых солей, один раз в день.

59. Способ по п. 58, где пациенту вводят 50 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

60. Способ по п. 58, где пациенту вводят 20 мг по меньшей мере одного соединения один раз в день.

61. Способ по любому из пп. 58 - 60, где способ повышает уровни D-серина у пациента.

62. Способ по любому из пп. 58 - 61, где способ повышает длительную потенциацию у пациента.

63. Способ по любому из пп. 58 - 62, где способ повышает синаптическую пластичность у пациента.

64. Способ по любому из пп. 58 - 63, где пациент показывает по меньшей мере один когнитивный симптом до введения.

65. Способ по п. 64, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенной вербальной памяти, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной двигательной функции, нарушенного внимания, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной беглости речи и нарушенной исполнительной функции.

66. Способ по п. 64, где по меньшей мере один когнитивный симптом выбран из нарушенного внимания, нарушенной памяти, нарушенной интеллектуальной деятельности, нарушенной функции принятия решений, нарушенной кратковременной памяти, нарушенной скорости обработки информации, нарушенной речевой функции и нарушенного социального познания.

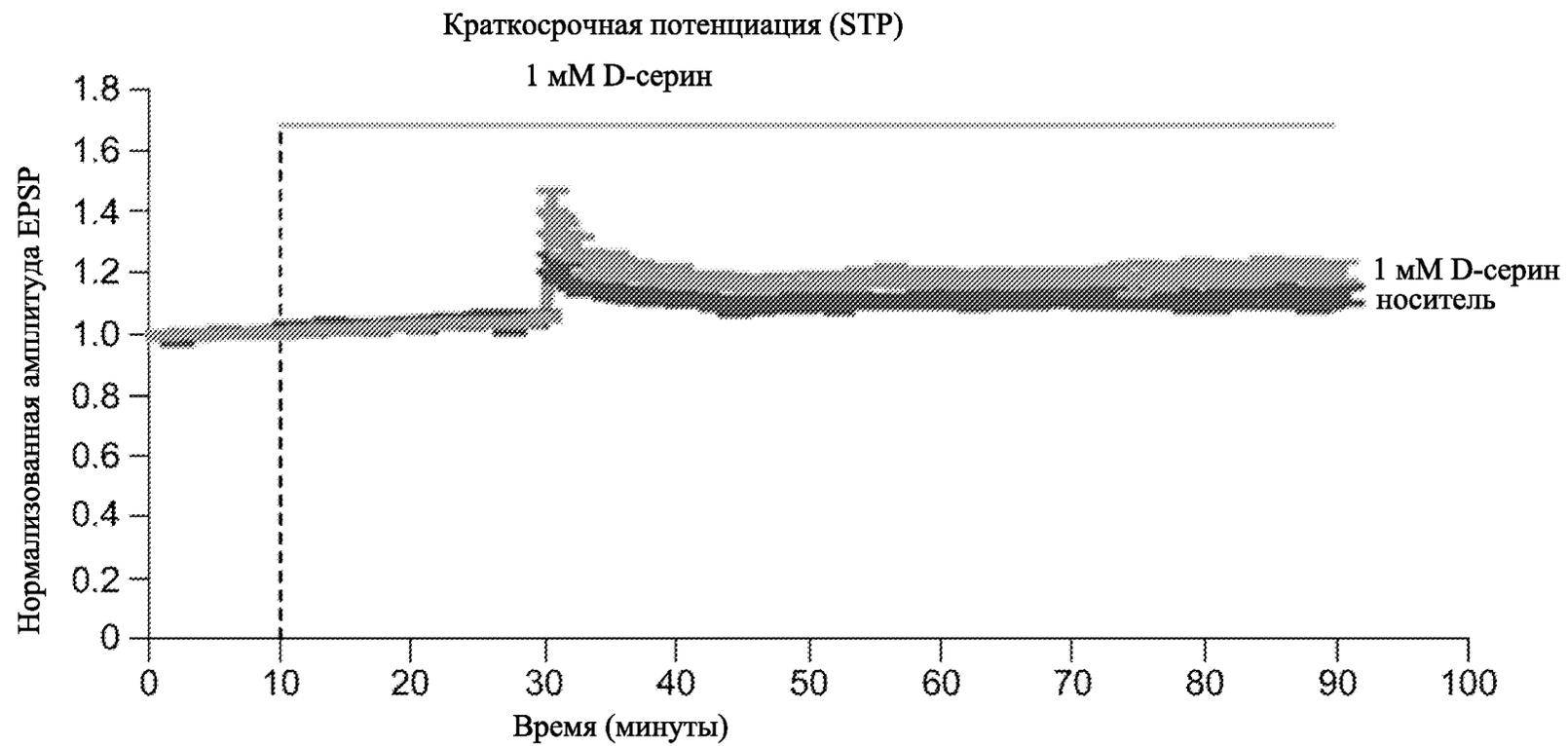
67. Способ по любому из пп. 58 - 66, где введение улучшает по меньшей мере один биомаркер, выбранный из ответа кондиционирования моргания (EBC) пациента, амплитуды негативности рассогласования (MMN) пациента и мощности гамма-диапазона

стационарного слухового вызванного потенциала (ASSR) пациента.

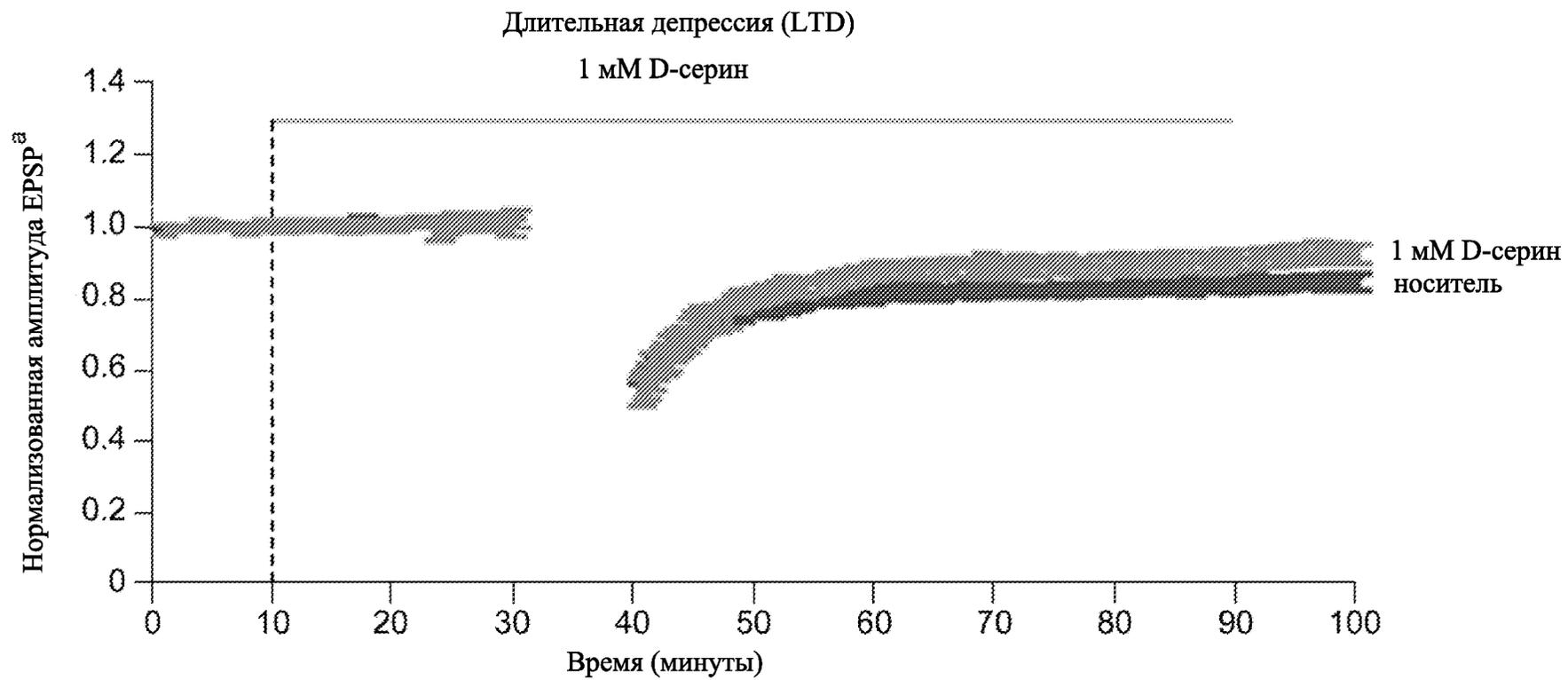
68. Способ по любому из пп. 58 - 67, где пациент страдает заболеванием, выбранным из синдрома дефицита внимания, деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Кушинга, болезни с тельцами Леви, рассеянного склероза, инсульта, аддиктивного расстройства, общего расстройства психологического развития, аутизма, синдрома ломкой X-хромосомы, тревожного расстройства, синдрома Прадера-Вилли, биполярного расстройства, депрессии и делириозного синдрома.

69. Способ по любому из пп. 58 - 67, где пациент страдает заболеванием, выбранным из психоза, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства и шизофрении, не связанной с агрессией.

70. Способ по любому из пп. 58 - 67, где пациент страдает позитивными симптомами, связанными с шизофренией, не более чем умеренной тяжести (< 5 оценка согласно параметрам позитивных симптомов PANSS P1 (бред), P3 (поведение, характеризующееся галлюцинациями), P4 (возбуждение), P5 (бред величия) и/или P6 (мнительность)).

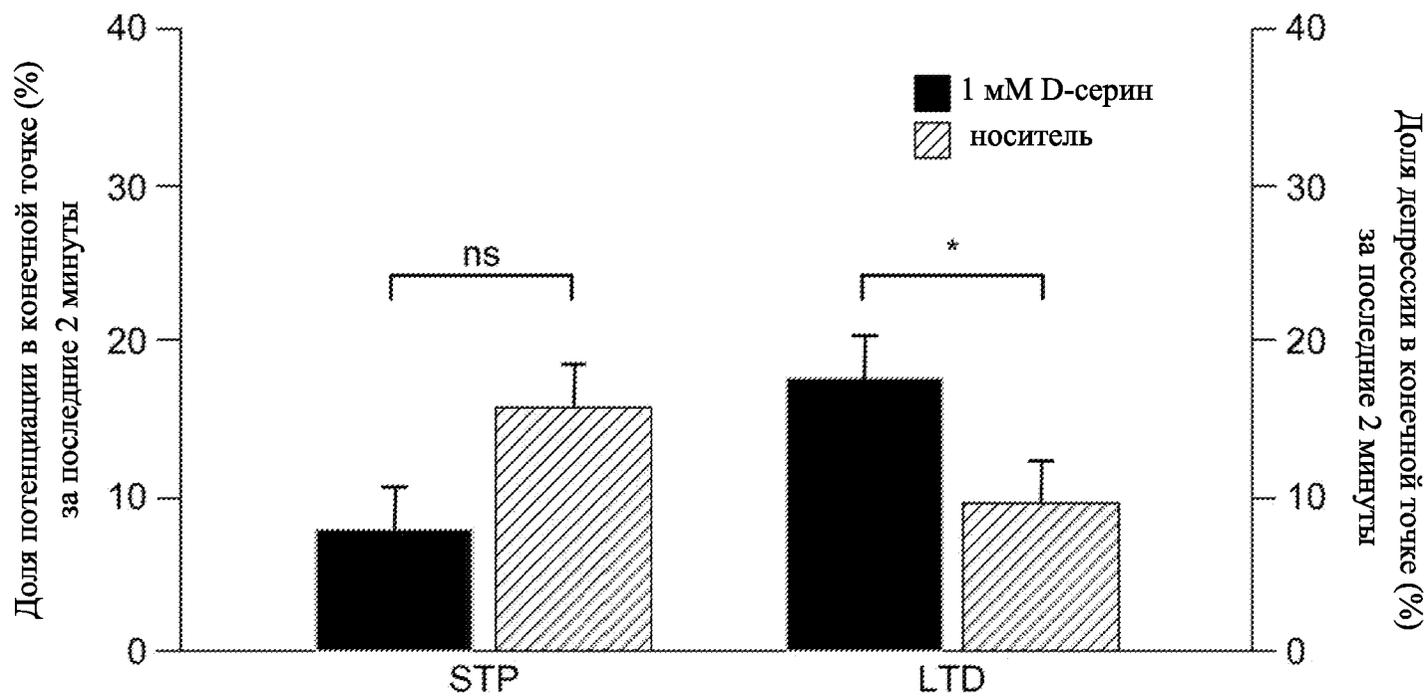


Фиг. 1А



Фиг. 1В

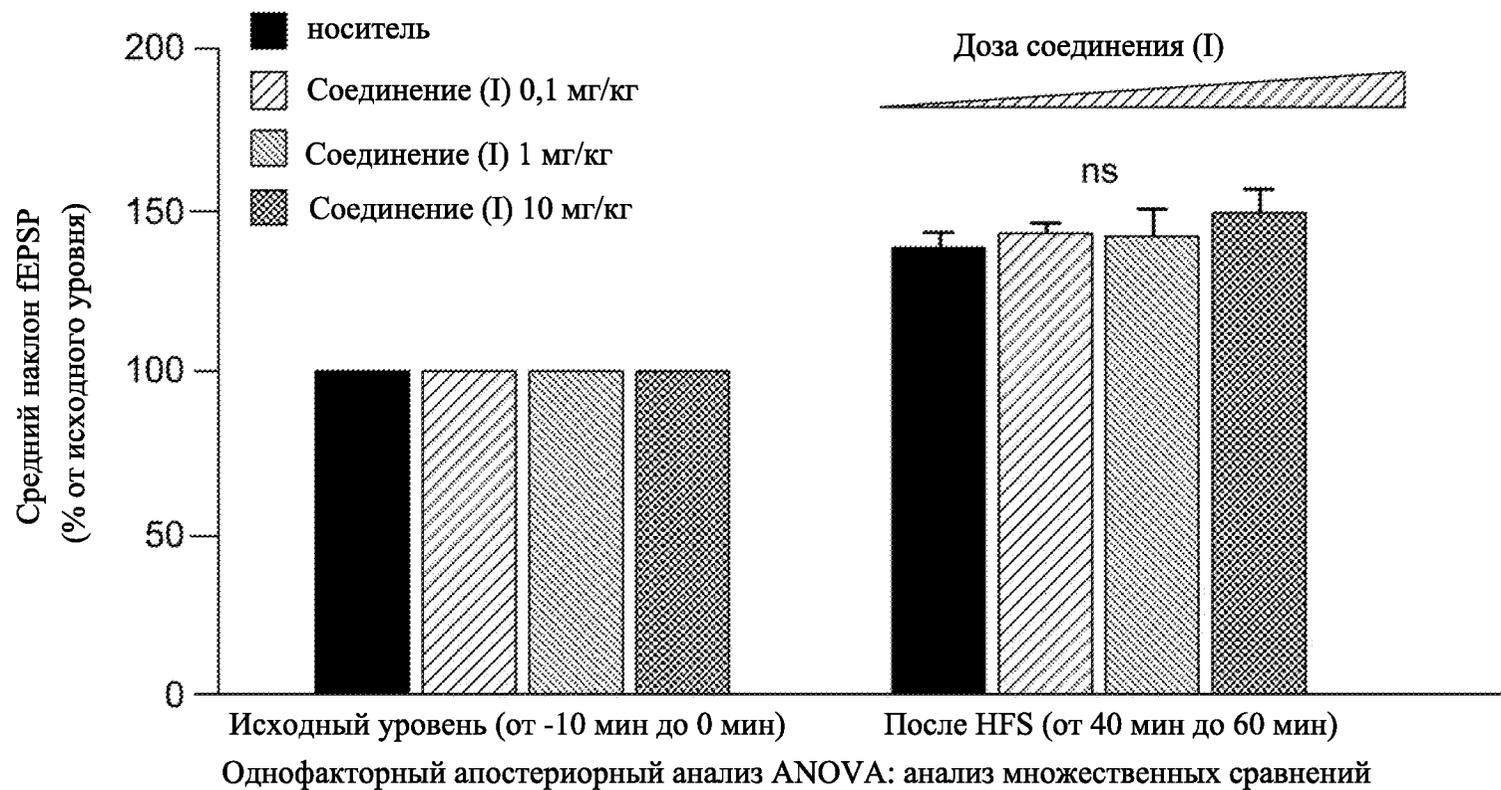
Изменение потенциации и депрессии с D-серин
по сравнению с контролем



EPSP - возбуждающий постсинаптический потенциал, LTD - длительная депрессия,
ns - не значительно, STP - краткосрочная потенция

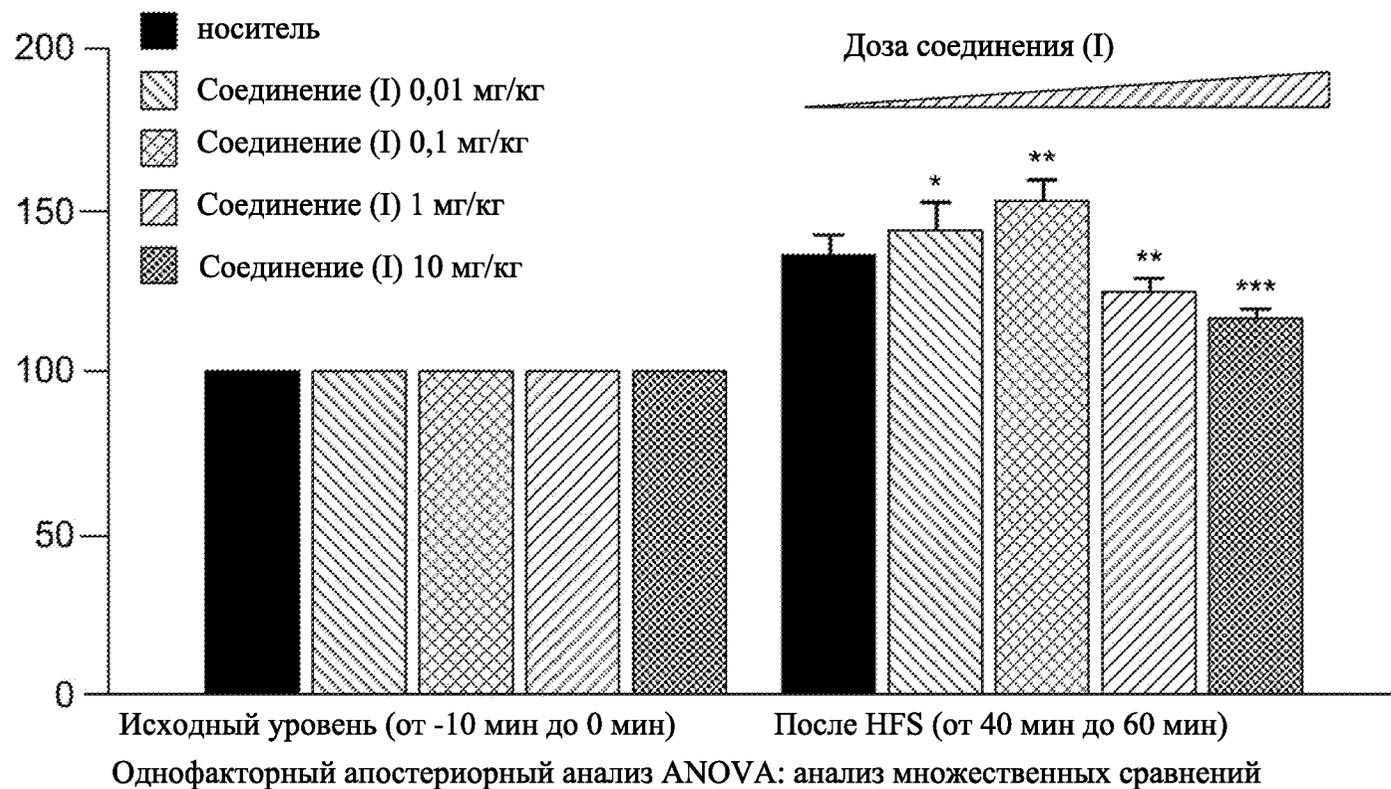
* $p < 0.05$

Фиг. 1С



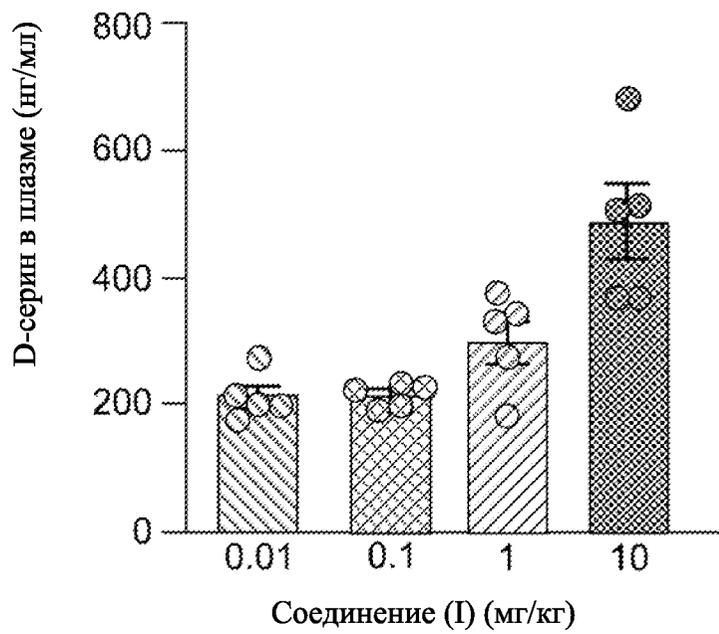
ANOVA - дисперсионный анализ, fEPSP - полевой возбуждающий постсинаптический потенциал, HFS - высокочастотная стимуляция, ns - не значительно по сравнению с носителем

Фиг. 2

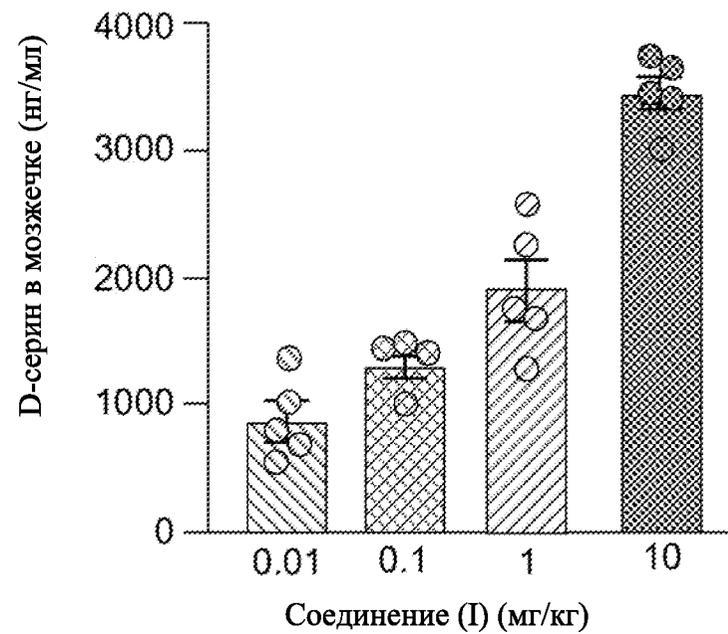


* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с носителем,
 ANOVA - дисперсионный анализ, fEPSP - полевой возбуждающий постсинаптический потенциал,
 HFS - высокочастотная стимуляция

Фиг. 3



Фиг. 4А

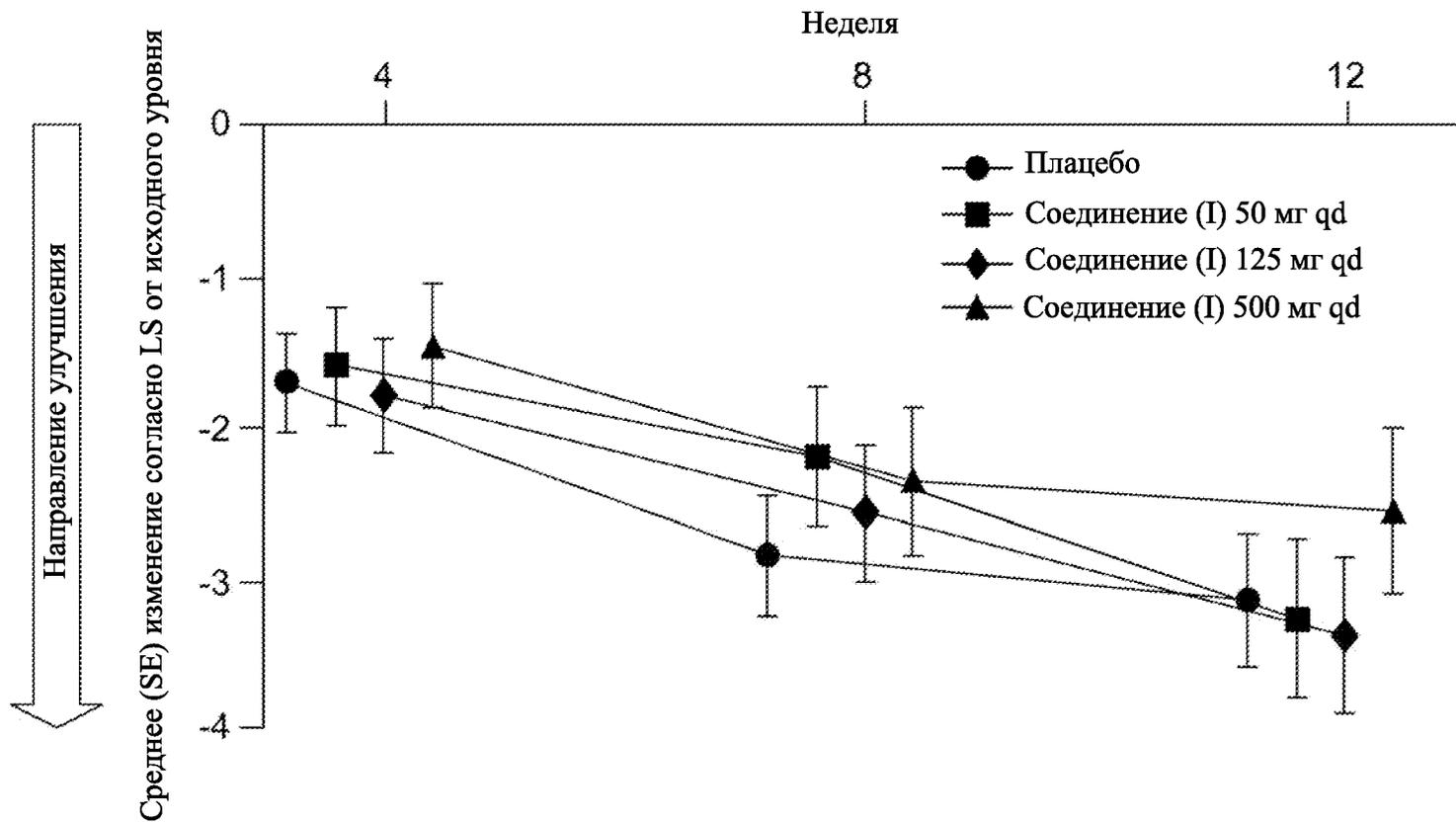


Фиг. 4В



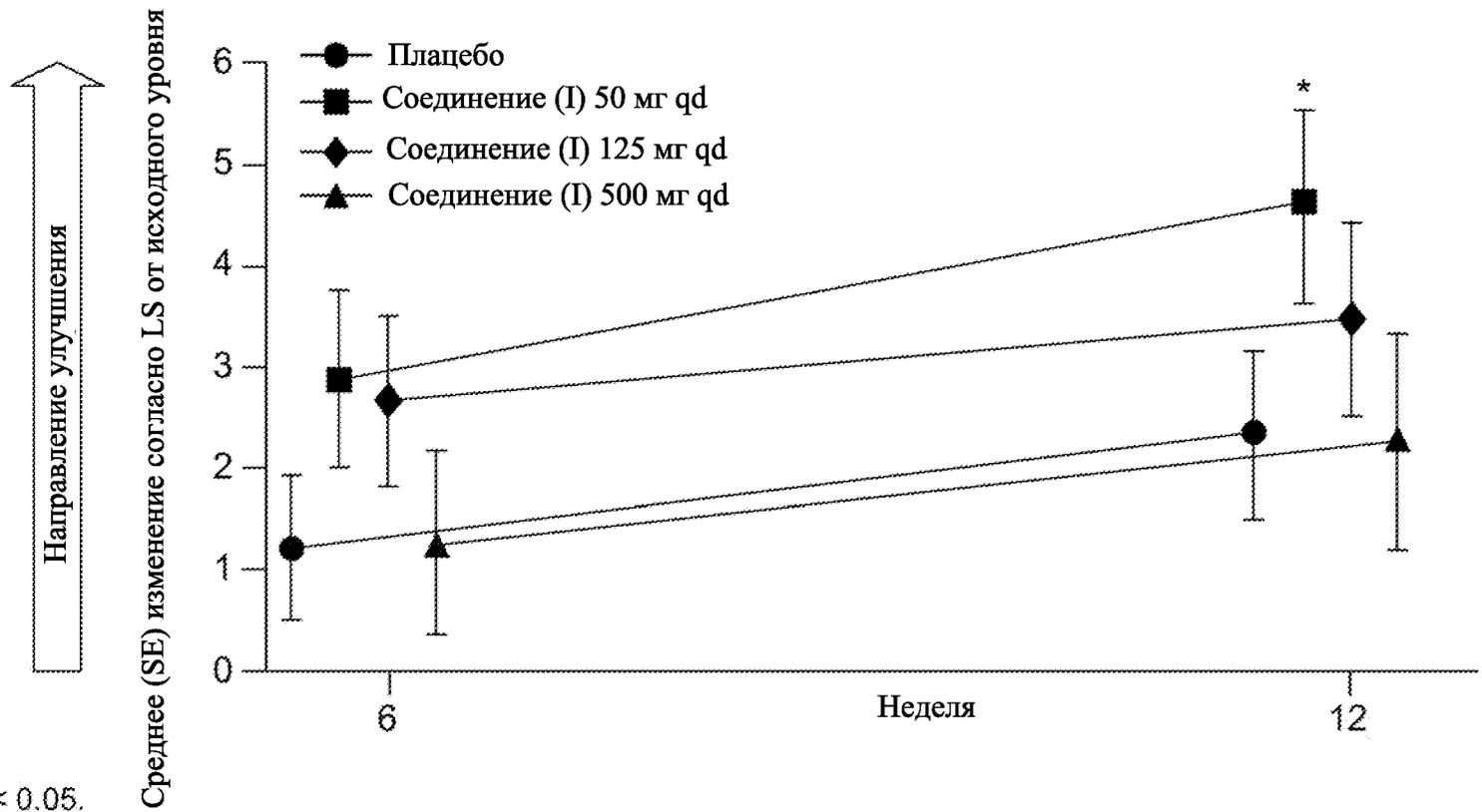
DB - двойной слепой метод, F/U - последующее врачебное наблюдение

Фиг. 5



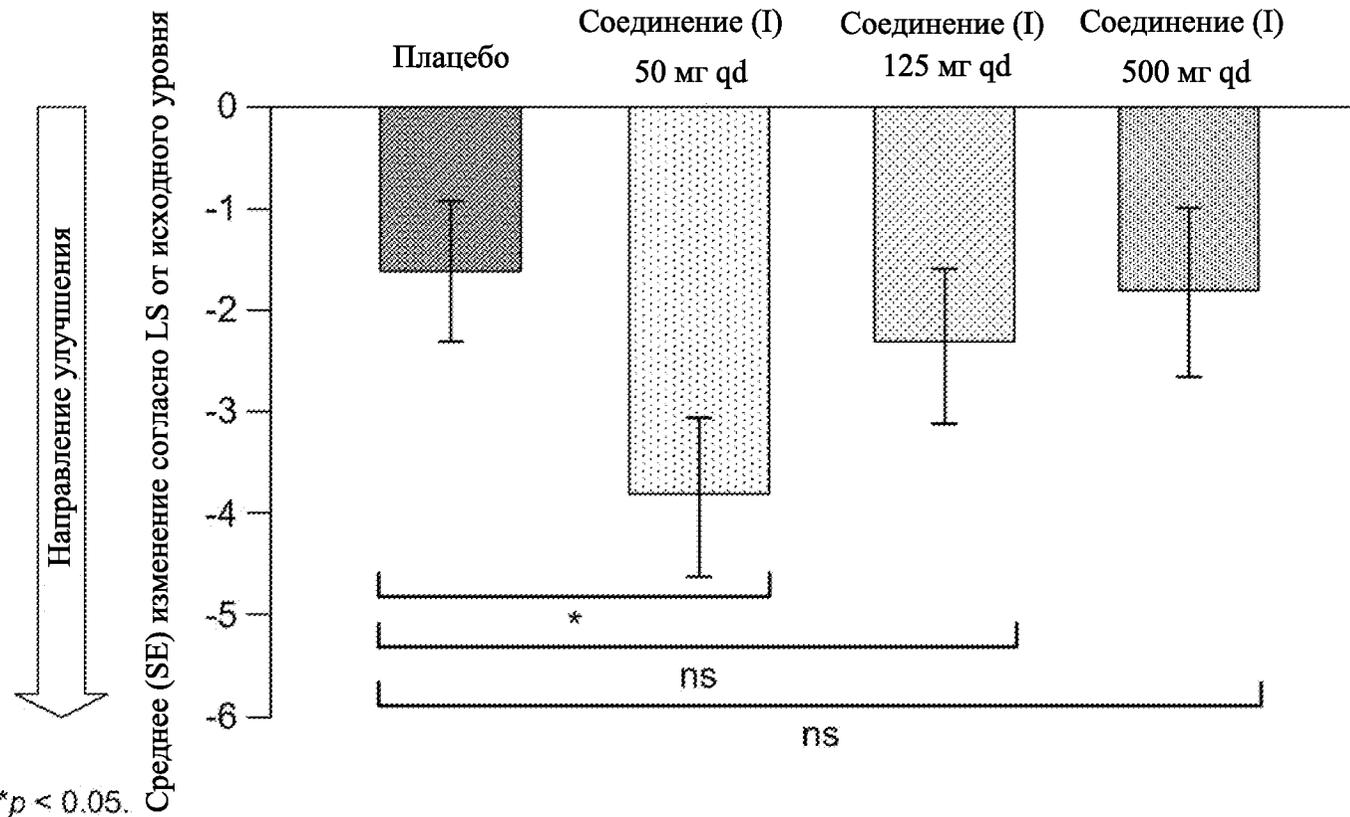
LS - Метод наименьших квадратов, PANSS NSFS - шкала оценки позитивных и негативных симптомов – оценка фактора негативного симптома, qd - один раз в день, SE - стандартная ошибка

Фиг. 6



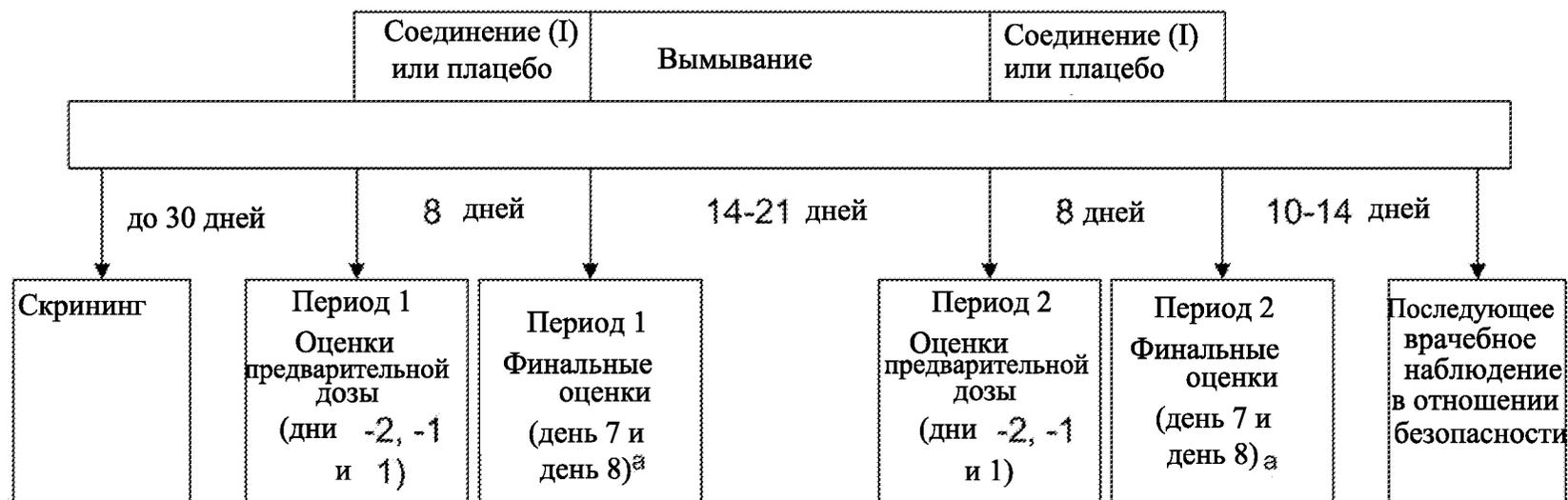
BACS - краткая оценка когнитивного функционирования при шизофрении,
 LS - Метод наименьших квадратов, qd - один раз в день, SE - стандартная ошибка

Фиг. 7



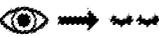
LS - Метод наименьших квадратов, ns - не значительно, qd - один раз в день,
 SCoRS - шкала оценки когнитивного функционирования при шизофрении, SE - стандартная ошибка

Фиг. 8



^а Оценки в день 7 и день 8 могут быть проведены на 1 день раньше или позже (т.е. день 6 или день 8 и день 7 или день 9, соответственно)

Фиг. 9

Стимул  Реакция 

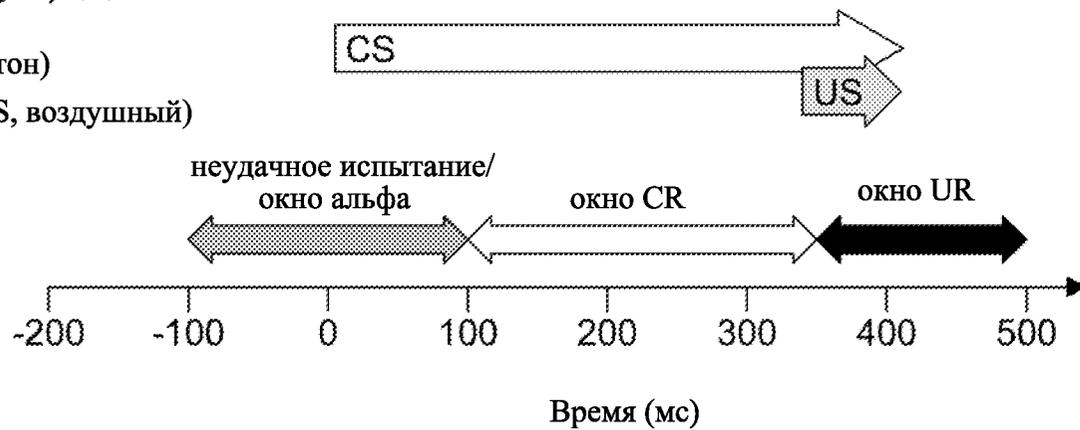
-  Кондиционированный стимул (CS, тон)
-  Некондиционированный стимул (US, воздушный)

Кондиционированная реакция (CR)

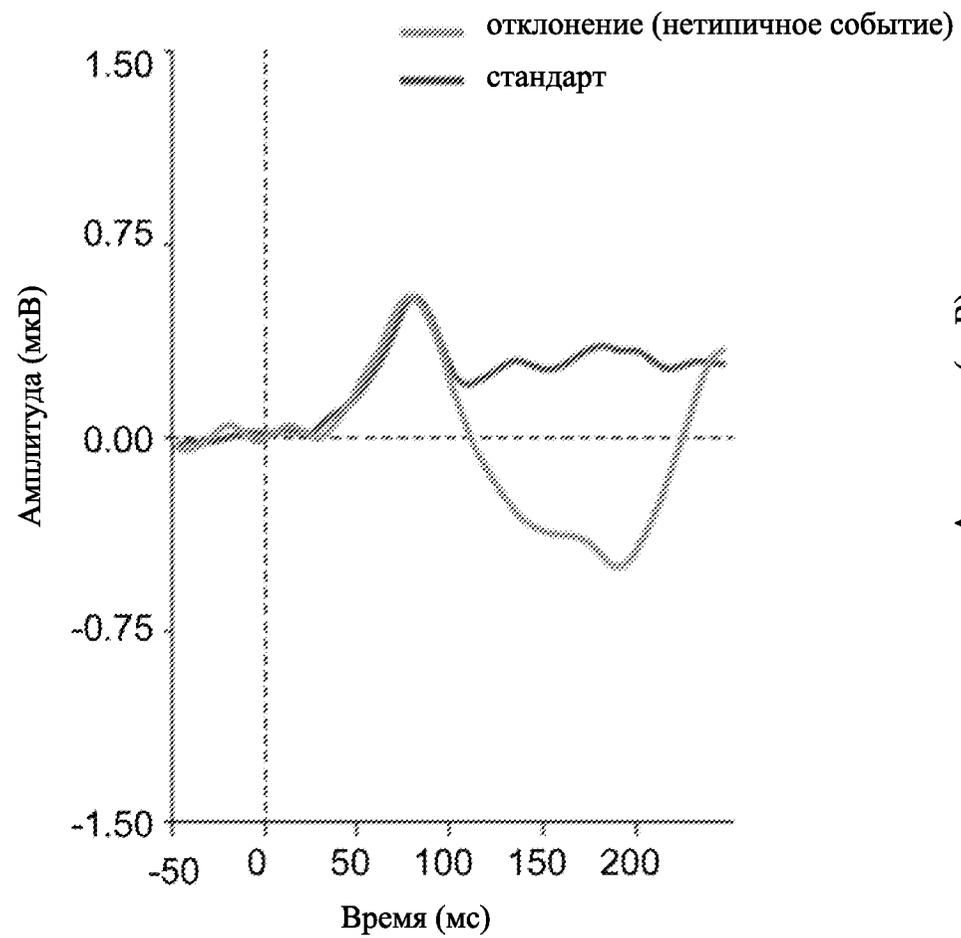
- указывает, что было услышано

Некондиционированная реакция (UR)

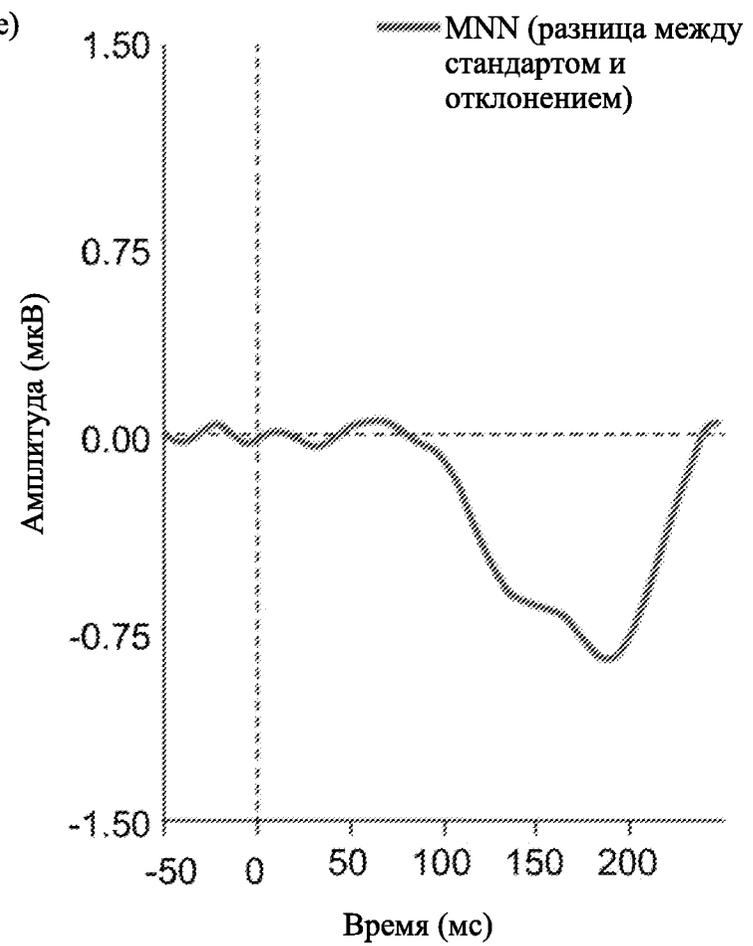
- указывает, что не было услышано



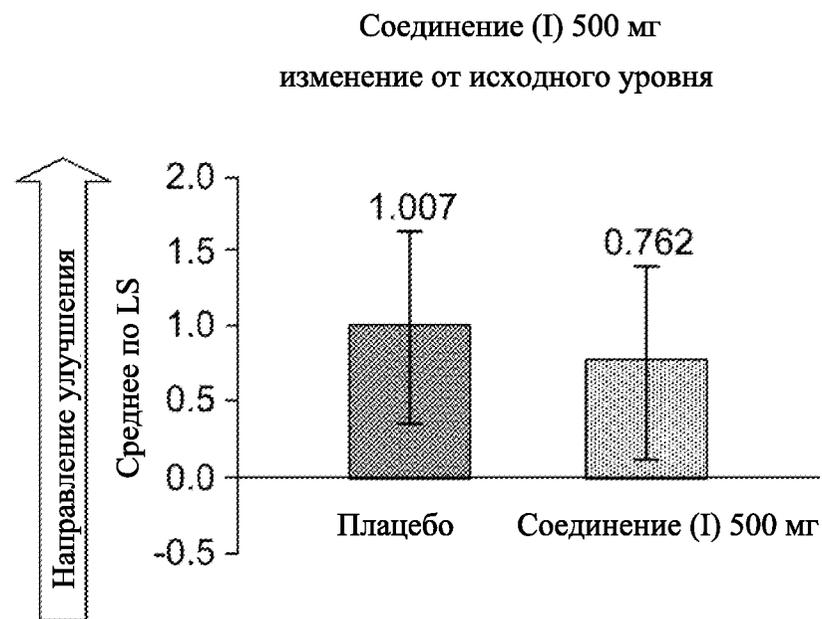
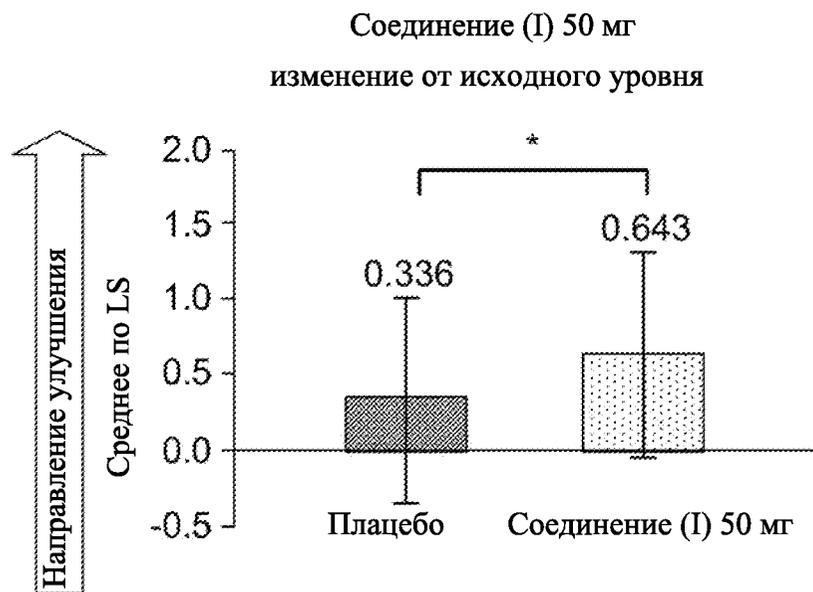
Фиг. 10



Фиг. 11А



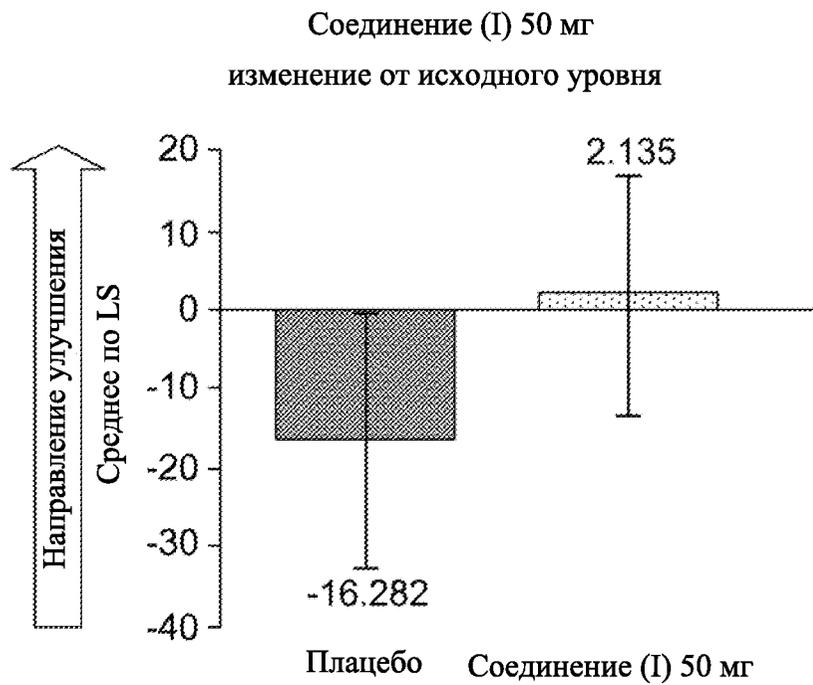
Фиг. 11В



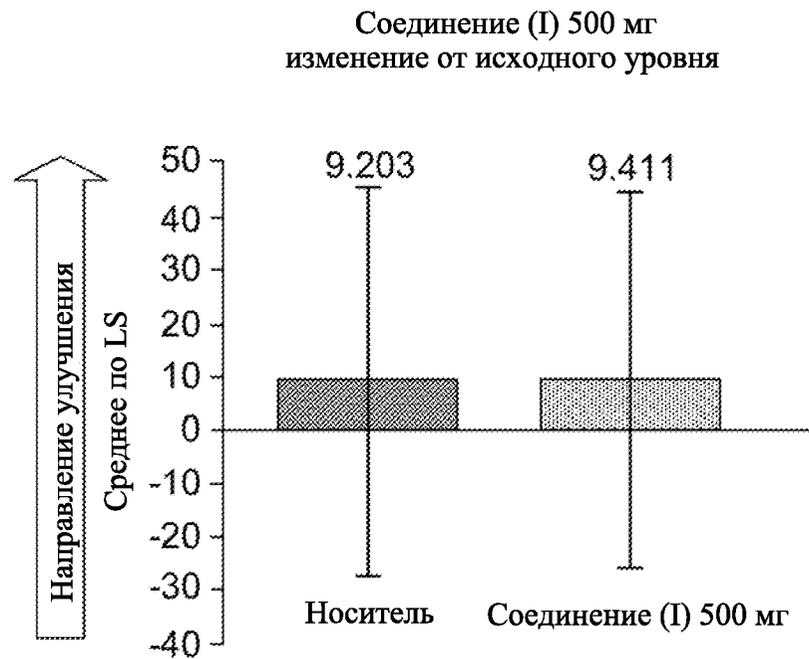
*одностороннее р-значение по сравнению с плацебо : $p \leq 0.05$.

Фиг. 12А

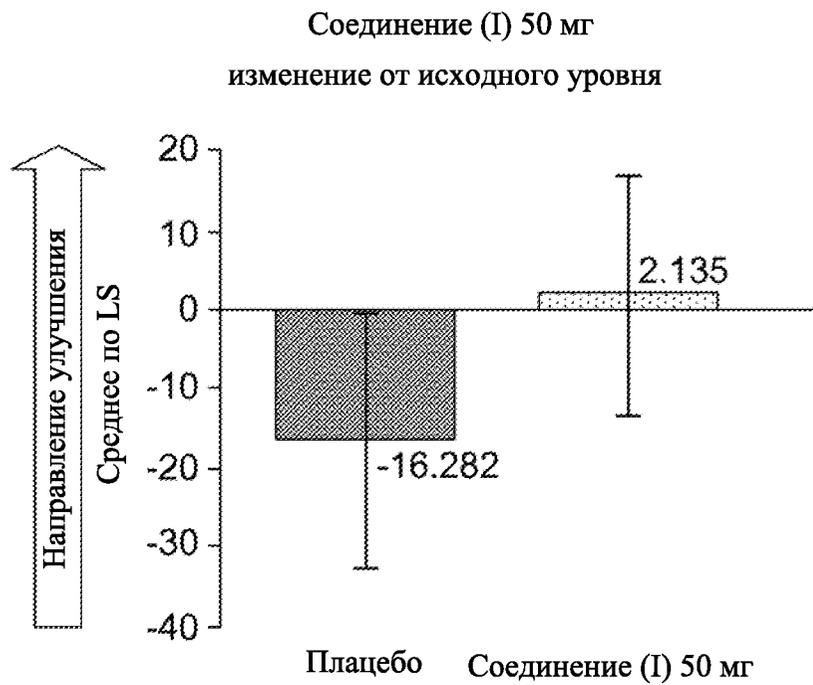
Фиг. 12В



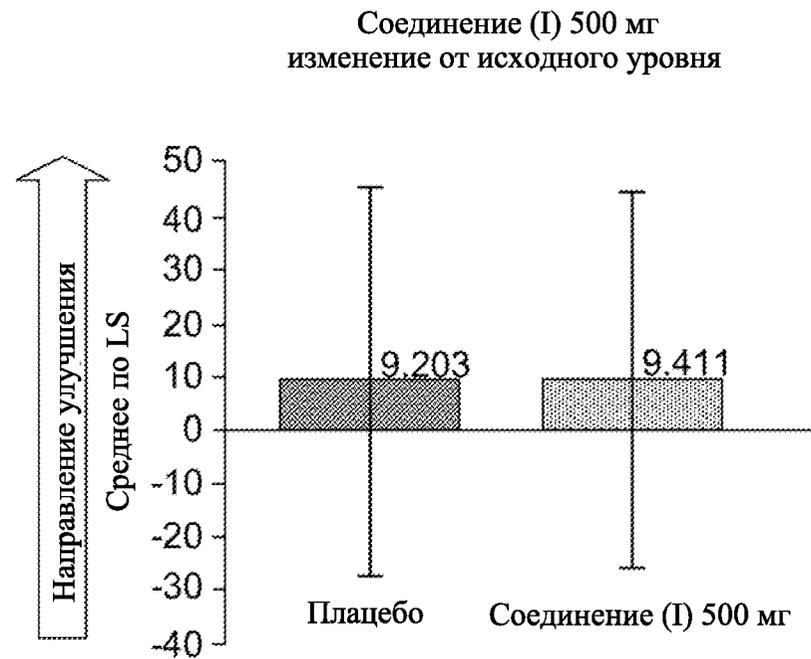
Фиг. 13А



Фиг. 13В



Фиг. 14А



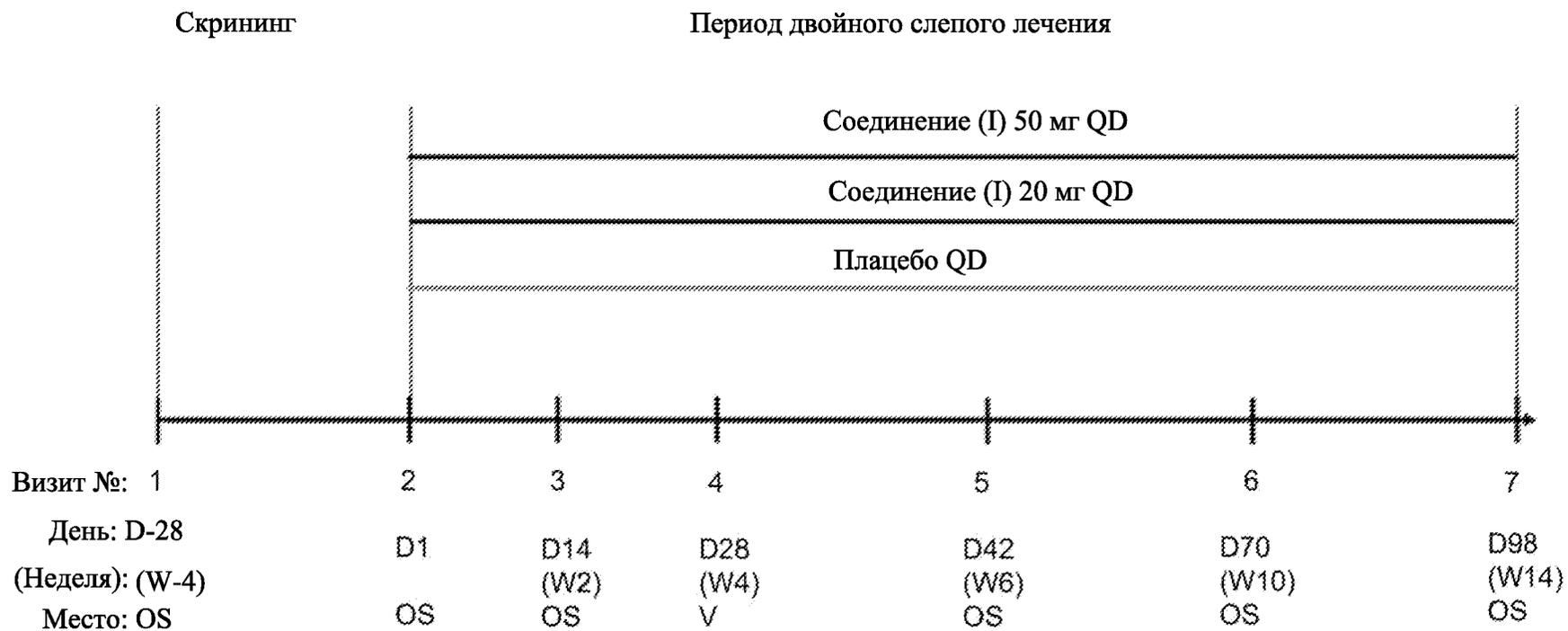
Фиг. 14В

Фармакодинамическая конечная точка	Соединение (I) 50 мг	Соединение (I) 500 мг
EBC	↑	↓
MMN	↑	↓
ASSR 40 Гц	↑	×

 Изменение в гипотетическом направлении
 изменение от исходного уровня
 нет изменения

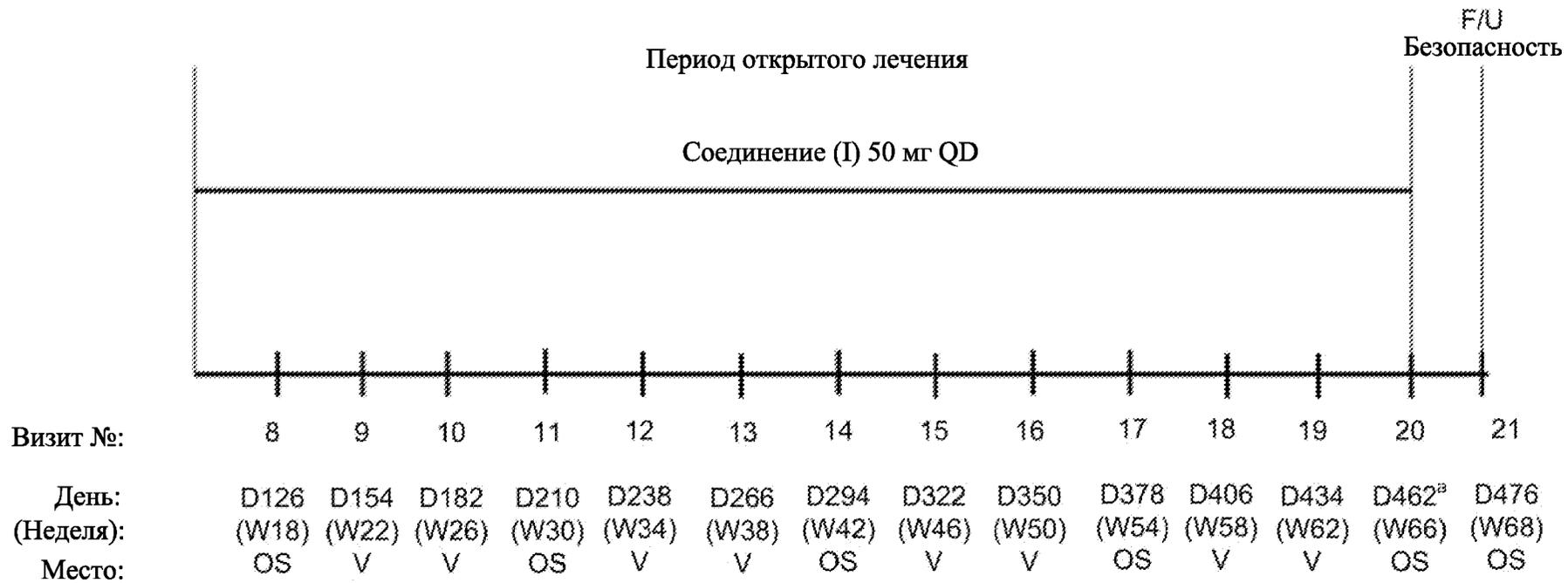
Стрелки показывают масштаб ответа

Фиг. 15



D=день, №=номер, OS= физически, V=виртуально, W=неделя

Фиг. 16А



D=день, F/U=последующее врачебное наблюдение, №=номер, OS=физически, QD=один раз в день, V= виртуально, W=неделя

^a Ранний последний визит

Фиг. 16B