

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392592** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.01.19

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.17

(54) **19-NOR С3,3-ДИЗАМЕЩЕННЫЙ С21-N-ПИРАЗОЛИЛЬНЫЙ СТЕРОИД ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА**

(31) 63/162,501; 63/284,592

(32) 2021.03.17; 2021.11.30

(33) US

(86) PCT/US2022/020716

(87) WO 2022/197901 2022.09.22

(71) Заявитель:
СЕЙДЖ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Лассер Роберт Альфонсо, Доуэрти
Джеймс, Джонас Джеффри Мартин,
Кейнз Стефен Джей, Гундуз-
Брюс Хэндан, Данбар Джой Лиза,
Адивиджая Бамбанг Сеноаджи (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, путем (i) проведения начального курса лечения субъекту, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения (1) или фармацевтически приемлемой соли такового и (ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества соединения (1) или фармацевтически приемлемой соли такового в ответ на рецидив симптомов депрессии. 0, 1 или 2 последующих курса лечения могут быть проведены в течение 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

A1

202392592

202392592

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579359EA/032

19-NOR C3,3-ДИЗАМЕЩЕННЫЙ C21-N-ПИРАЗОЛИЛЬНЫЙ СТЕРОИД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА ДРУГИЕ ЗАЯВКИ, ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К ДАННОЙ ЗАЯВКЕ

[0001] Для настоящей заявки испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой США № 63/162501, поданной 17 марта 2021 г., и предварительной заявкой США № 63/284592, поданной 30 ноября 2021 г., содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к способу лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, в этом нуждающегося, включающему: (i) проведение начального курса лечения субъекту, включающего введение терапевтически эффективного количества Соединения (1), или фармацевтически приемлемой соли такового, и (ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества Соединения (1) или фармацевтически приемлемой соли такового в ответ на рецидив симптомов депрессии, при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] GABA, γ -аминомасляная кислота, оказывает глубокое влияние на общую возбудимость мозга, поскольку до 40% нейронов головного мозга используют GABA в качестве нейромедиатора. GABA взаимодействует со своим участком узнавания на GRC (рецепторный комплекс GABA), облегчая поток ионов хлора вниз по электрохимическому градиенту GRC в клетку. Внутриклеточное увеличение уровня этого аниона вызывает гиперполяризацию трансмембранного потенциала, делая нейрон менее восприимчивым к возбуждающим воздействиям (т. е. снижает возбудимость нейрона). Другими словами, чем выше концентрация хлорид-ионов в нейроне, тем ниже возбудимость мозга (уровень возбуждения). Хорошо известно, что GRC отвечает за опосредование тревоги, судорожной активности и седативного эффекта. Таким образом, GABA и препараты, действующие подобно GABA (например, терапевтически полезные барбитураты и бензодиазепины (BZs), такие как Валиум®), оказывают терапевтически полезные эффекты путем взаимодействия со специфическими регуляторными участками GRC.

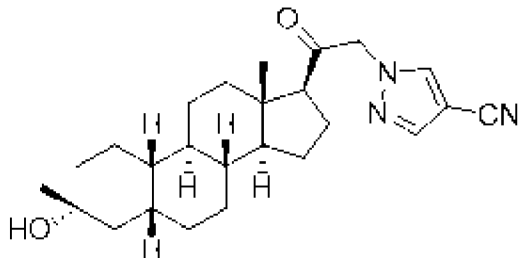
Накопленные данные показали, что GRC содержит отдельный сайт для нейроактивных стероидов (Lan, NC et al., *Neuwchem. Res.* 16:347-356 (1991)). Нейроактивные стероиды могут возникать эндогенно. Наиболее мощными эндогенными нейроактивными стероидами являются 3 α -гидрокси-5-восстановленный прегнан-20-он и 3 α -21-дигидрокси-5-восстановленный прегнан-20-он, метаболиты гормональных стероидов прогестерона и дезоксикортикостерона соответственно. Способность этих стероидных метаболитов изменять возбудимость мозга была признана в 1986 году

(Majewska, M.D. et al., *Science* 232: 1004-1007 (1986); Harrison, N.L. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346). -353 (1987)).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В одном аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение терапевтически эффективного количества Соединения (1):



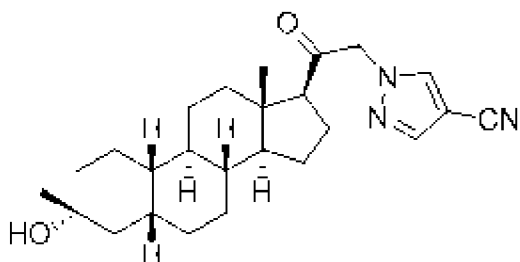
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, где каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества Соединения (1) в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0006] В одном аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой соли Соединения (1):



Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0007] В некоторых вариантах осуществления этих аспектов проводят 0 или 1 последующих курсов лечения. В некоторых вариантах осуществления проводят 1 последующий курс лечения.

[0008] В некоторых вариантах осуществления между окончанием начального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал по меньшей мере примерно 4 недели, по меньшей мере примерно 6 недель или по меньшей мере примерно 8 недель. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал примерно 4 недели, примерно 6 недель или примерно 8 недель.

[0009] В некоторых вариантах осуществления, на рецидив симптомов депрессии указывает оценка субъекта с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), опросника о состоянии здоровья пациента (PHQ-9) или комбинации таковых. В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель PHQ-9, превышающий или равный 10, или показатель HAM-D, превышающий или равный 20.

[0010] В некоторых вариантах осуществления первоначальный курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели или примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления каждый последующий курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели или примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 14 дней в рамках начального курса лечения. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 14 дней в каждом последующем курсе лечения.

[0011] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе от примерно 20 мг до примерно 55 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе от примерно 30 мг до примерно 50 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе примерно 50 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе примерно 40 мг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно от 20 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 50 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения.

[0012] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально, парентерально, внутрикжно, интратекально, внутримышечно, подкожно, вагинально, буккально, сублингвально, ректально, местно, ингаляционно, интраназально или чрескожно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую

соль Соединения (1) вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят с пищей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день на ночь.

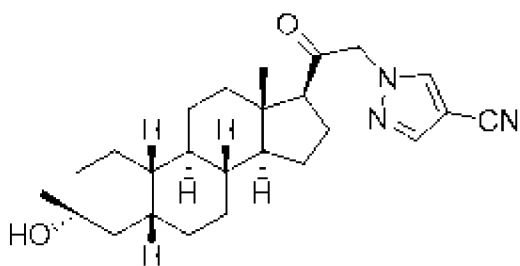
[0013] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики в интервалах: от 9,7 до 10,1 градусов 2θ включительно, от 11,6 до 12,0 градусов 2θ включительно, от 13,2 до 13,6 градусов 2θ включительно, от 14,2 до 14,6 градусов 2θ включительно, от 14,6 до 15,0 градусов 2θ включительно, от 16,8 до 17,2 градусов 2θ включительно, от 20,5 до 20,9 градусов 2θ включительно, от 21,3 до 21,7 градусов 2θ включительно, от 21,4 до 21,8 градусов 2θ включительно и от 22,4 до 22,8 градусов 2θ включительно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики в интервалах: от 9,3 до 9,7 градусов 2θ включительно, от 10,6 до 11,0 градусов 2θ включительно, от 13,0 до 13,4 градусов 2θ включительно, от 14,7 до 15,1 градусов 2θ включительно, от 15,8 до 16,2 градусов 2θ включительно, от 18,1 до 18,5 градусов 2θ включительно, от 18,7 до 19,1 градусов 2θ включительно, от 20,9 до 21,3 градусов 2θ включительно, от 21,4 до 21,8 градусов 2θ включительно, и от 23,3 до 23,7 градусов 2θ включительно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей пики XRPD в интервалах: от 9,7 до 10,1 градусов 2θ включительно, от 14,6 до 15,0 градусов 2θ включительно, от 16,8 до 17,2 градусов 2θ включительно, от 20,5 до 20,9 градусов 2θ включительно, и от 21,3 до 21,7 градусов 2θ включительно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики в интервалах: от 9,3 до 9,7 градусов 2θ включительно, от 10,6 до 11,0 градусов 2θ включительно, от 13,0 до 13,4 градусов 2θ включительно, от 18,7 до 19,1 градусов 2θ включительно, и от 21,4 до 21,8 градусов 2θ включительно.

[0014] В некоторых вариантах осуществления субъект не получал лечения ранее.

[0015] В некоторых вариантах осуществления субъект принимал стабильную дозу дополнительного антидепрессанта в течение по меньшей мере 60 дней до начала начального курса лечения.

[0016] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекту, включающий введение терапевтически эффективного количества Соединения (1):



Соединение (1); и

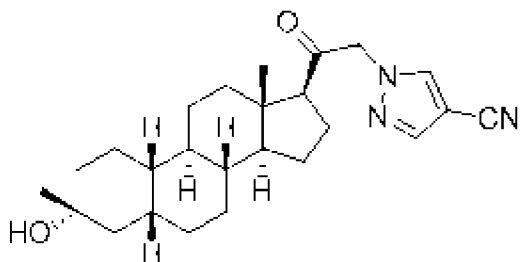
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества Соединения (1) в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения, и

при этом субъект не получал лечения ранее.

[0017] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой соли Соединения (1):



Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения, и

при этом субъект не получал лечения ранее.

[0018] В некоторых вариантах осуществления этих аспектов проводят 0 или 1 последующих курсов лечения. В некоторых вариантах осуществления проводят 1 последующий курс лечения.

[0019] В некоторых вариантах осуществления между окончанием начального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал по меньшей мере примерно 4 недели, по меньшей мере примерно 6 недель или по меньшей мере примерно 8 недель. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал примерно 4 недели,

примерно 6 недель или примерно 8 недель.

[0020] В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии указывает оценка субъекта с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), опросника о состоянии здоровья пациента (PHQ- 9) или комбинации таковых. В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель PHQ-9, превышающий или равный 10, или показатель HAM-D, превышающий или равный 20.

[0021] В некоторых вариантах осуществления первоначальный курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели или примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления каждый последующий курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели или примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 14 дней в рамках начального курса лечения. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 14 дней в каждом последующем курсе лечения. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе от примерно 20 мг до примерно 55 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе от примерно 30 мг до примерно 50 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе примерно 50 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе примерно 40 мг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно от 20 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 50 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения.

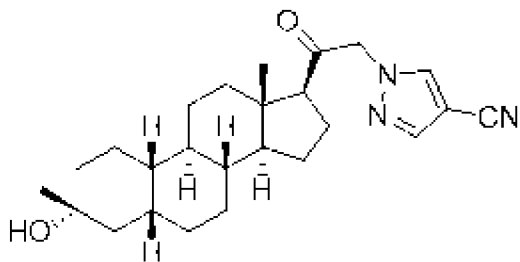
[0022] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально, парентерально, внутривенно, интратекально, внутримышечно, подкожно, вагинально, буккально, сублингвально, ректально, местно, как ингаляционно, интраназально или чрескожно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят с пищей. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день на ночь.

[0023] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей диффрактограмму XRPD, включающую пики в

интервалах: от 9,7 до 10,1 градусов 2θ включительно, от 11,6 до 12,0 градусов 2θ включительно, от 13,2 до 13,6 градусов 2θ включительно, от 14,2 до 14,6 градусов 2θ включительно, от 14,6 до 15,0 градусов 2θ включительно, от 16,8 до 17,2 градусов 2θ включительно, от 20,5 до 20,9 градусов 2θ включительно, от 21,3 до 21,7 градусов 2θ включительно, от 21,4 до 21,8 градусов 2θ включительно и от 22,4 до 22,8 градусов 2θ включительно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики в интервалах: от 9,3 до 9,7 градусов 2θ включительно, от 10,6 до 11,0 градусов 2θ включительно, от 13,0 до 13,4 градусов 2θ включительно, от 14,7 до 15,1 градусов 2θ включительно, от 15,8 до 16,2 градусов 2θ включительно, от 18,1 до 18,5 градусов 2θ включительно, от 18,7 до 19,1 градусов 2θ включительно, от 20,9 до 21,3 градусов 2θ включительно, от 21,4 до 21,8 градусов 2θ включительно, и от 23,3 до 23,7 градусов 2θ включительно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей пики XRPD в интервалах: от 9,7 до 10,1 градусов 2θ включительно, от 14,6 до 15,0 градусов 2θ включительно, от 16,8 до 17,2 градусов 2θ включительно, от 20,5 до 20,9 градусов 2θ включительно, и от 21,3 до 21,7 градусов 2θ включительно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики в интервалах: от 9,3 до 9,7 градусов 2θ включительно, от 10,6 до 11,0 градусов 2θ включительно, от 13,0 до 13,4 градусов 2θ включительно, от 18,7 до 19,1 градусов 2θ включительно, и от 21,4 до 21,8 градусов 2θ включительно.

[0024] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1):



Соединение (1); и

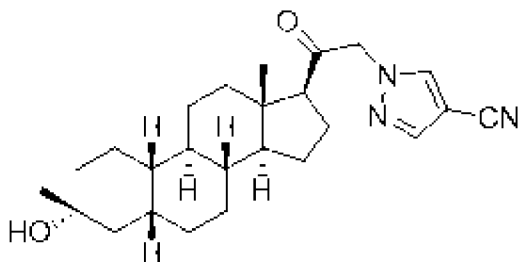
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0025] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение

фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения:



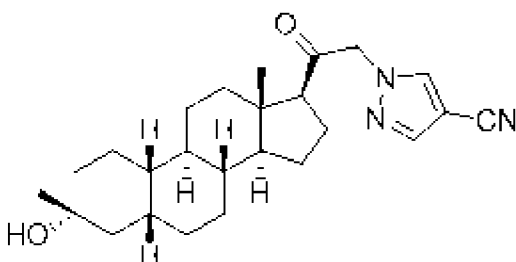
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0026] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



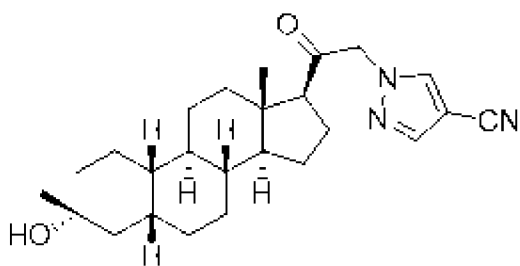
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0027] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



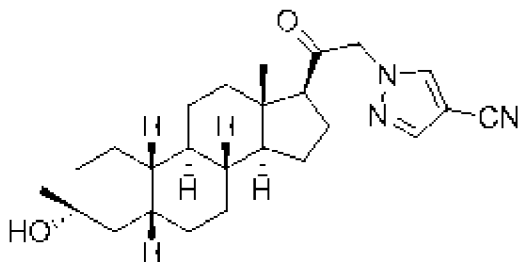
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0028] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



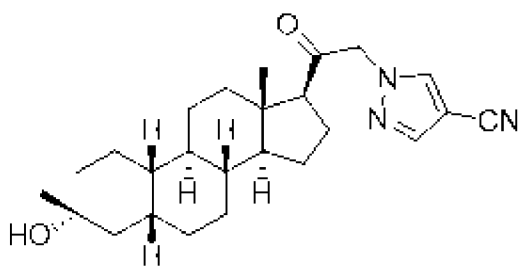
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии при условии, что между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения проходит не менее 6 недель,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0029] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



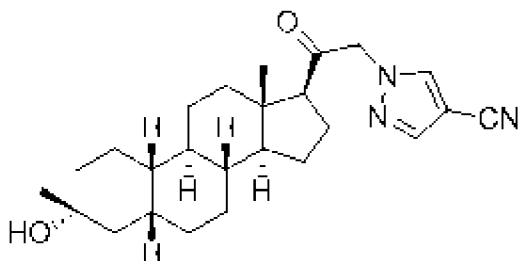
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии, при условии, что между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует по меньшей мере примерно 6-недельный интервал,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0030] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии,

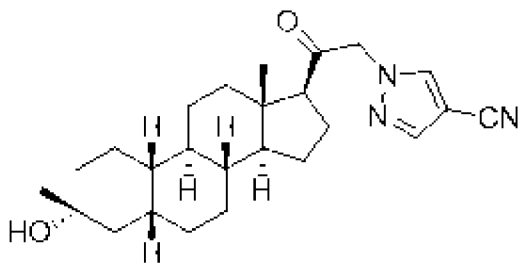
при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения, и

при этом субъект принимает стабильную дозу дополнительного антидепрессанта в течение по меньшей мере 60 дней.

[0031] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 30

мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



Соединение (1); и

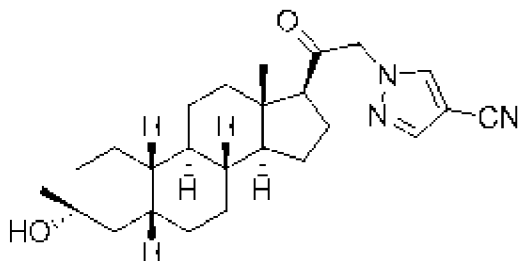
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения, и

при этом субъект принимает стабильную дозу дополнительного антидепрессанта в течение по меньшей мере 60 дней.

[0032] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1):



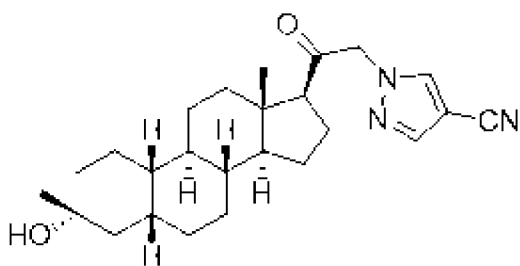
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0033] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения:



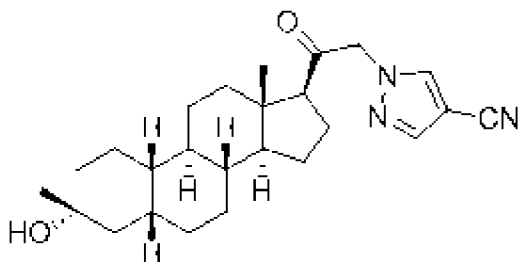
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0034] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



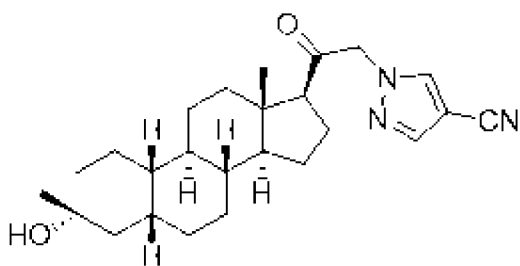
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0035] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



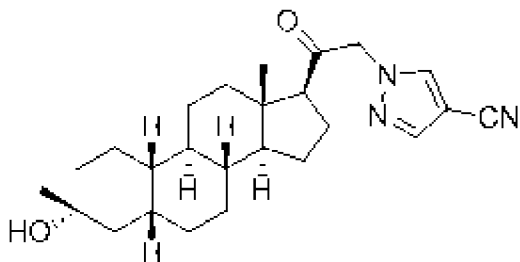
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0036] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



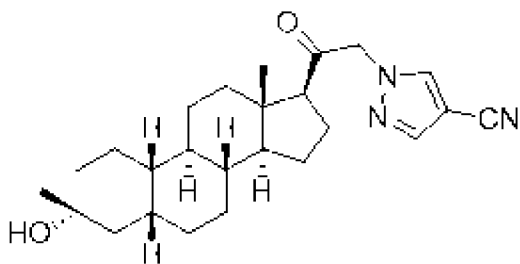
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии при условии, что между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения проходит не менее 6 недель,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0037] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии, при условии, что между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует по меньшей мере примерно 6-недельный интервал,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[0038] В некоторых вариантах осуществления этих аспектов проводят 0 или 1 последующих курсов лечения.

[0039] В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии указывает оценка субъекта с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), опросника о состоянии здоровья пациента (PHQ-9) или комбинации таковых. В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель PHQ-9, превышающий или равный 10, или показатель HAM-D, превышающий или равный 20.

[0040] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе примерно 50 мг, или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 50 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе примерно 40 мг, или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения.

[0041] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально, парентерально, внутривенно, интратекально, внутримышечно, подкожно, вагинально, буккально, сублингвально, ректально, местно, ингаляционно, интраназально или трансдермально. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят с пищей. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день на ночь.

[0042] В некоторых вариантах осуществления субъект не получал лечения ранее.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0043] **ФИГ. 1** представляет собой обзор клинического исследования Примера 1.

[0044] **ФИГ. 2** представляет собой изображение критериев приемлемости для клинического исследования Примера 1.

[0045] **ФИГ. 3** представляет собой блок-схему групп дозирования.

[0046] **ФИГ. 4А** представляет собой обзор потока субъектов (группа 30 мг).

[0047] **ФИГ. 4В** представляет собой обзор потока субъектов (группа 50 мг).

[0048] На **ФИГ. 5** показано среднее значение LS общего балла HAM-D по сравнению с исходным уровнем с течением времени для когорт (групп), получающих 30 мг и 50 мг.

[0049] **ФИГ. 6А** представляет собой гистограмму ответа HAMD-17 в определенные моменты времени для групп, получавших 30 мг и 50 мг.

[0050] **ФИГ. 6В** представляет собой гистограмму ремиссии HAMD-17 в определенные моменты времени для групп, получавших 30 мг и 50 мг.

[0051] **ФИГ. 7** представляет собой гистограмму изменения общего балла HAM-D с течением времени - Период Исследования 1 (группа безопасности).

[0052] **ФИГ. 8** представляет собой коробчатую диаграмму изменения общего балла HAM-D по сравнению с исходным уровнем для конкретного периода на 15-й день в каждом цикле лечения в зависимости от применения антидепрессантов (да/нет) на исходном уровне для конкретного периода - когорты низких доз (группа безопасности для цикла 1), FAS для C2-5).

[0053] **ФИГ. 9** показывает коробчатые диаграммы изменения общего балла HAM-D по сравнению с исходным уровнем на день 15 в каждом цикле лечения (группа безопасности для цикла лечения 1, FAS (полный анализ) для C2-C5).

[0054] **ФИГ. 10** представляет собой коробчатую диаграмму изменения общего балла HAM-D по сравнению с исходным уровнем для конкретного периода на 15-й день в каждом цикле лечения в зависимости от применения антидепрессантов (да/нет) на исходном уровне для конкретного периода - когорты низких доз (группа безопасности для цикла лечения 1, FAS для C2-C5).

[0055] **ФИГ. 11** представляет собой гистограмму реакции HAM-D с течением времени - Период Исследования 1 (группа безопасности).

[0056] **ФИГ. 12** показывает гистограмму ответа HAM-D с течением времени в Период Исследования 1 в зависимости от применения антидепрессантов на исходном уровне (группа безопасности).

[0057] **ФИГ. 13** представляет собой гистограмму ответа HAM-D на 15-й день каждого цикла лечения в зависимости от применения антидепрессанта на исходном уровне, специфичном для периода - когорты низких доз (группа безопасности).

[0058] **ФИГ. 14** представляет собой гистограмму ремиссии HAM-D с течением времени - Период Исследования 1 (группа безопасности).

[0059] **ФИГ. 15** показывает гистограмму ремиссии HAM-D с течением времени в

Период Исследования 1 в зависимости от применения антидепрессантов на исходном уровне (группа безопасности).

[0060] **ФИГ. 16** показывает гистограмма ремиссии НАМ-D на 15-й день каждого цикла лечения в зависимости от применения антидепрессанта на исходном уровне, специфичном для определенного периода - когорта низких доз.

[0061] На **ФИГ. 17** показаны линейные графики изменения среднего LS (\pm SE) от исходного уровня для субъектов, у которых исходный показатель НАМ-D был ≥ 24 - Период Исследования 1 (группа безопасности).

[0062] **ФИГ. 18** представляет собой гистограмму ответа НАМ-D в течение Периода Исследования 1 для субъектов, у которых исходный показатель НАМ-D был ≥ 24 (группа безопасности).

[0063] **ФИГ. 19** представляет собой гистограмму ремиссии НАМ-D для субъектов, у которых исходный показатель НАМ-D был ≥ 24 с течением времени - Период Исследования 1 (группа безопасности).

[0064] **ФИГ. 20** показывает линейные графики изменения среднего LS (\pm SE) от исходного уровня для субъектов, у которых исходный уровень НАМ-D ≥ 26 - Период Исследования 1 (группа безопасности).

[0065] **ФИГ. 21** представляет собой гистограмму ответа НАМ-D с течением времени. Период Исследования 1 для субъектов, у которых исходный показатель НАМ-D был ≥ 26 - Период Исследования 1 (группа безопасности).

[0066] **ФИГ. 22** представляет собой гистограмму ремиссии НАМ-D с течением времени для субъектов, у которых исходный показатель НАМ-D был ≥ 26 - Период Исследования 1 (группа безопасности).

[0067] На **ФИГ. 23** представлены коробчатые диаграммы времени для каждого повторного лечения по циклам лечения.

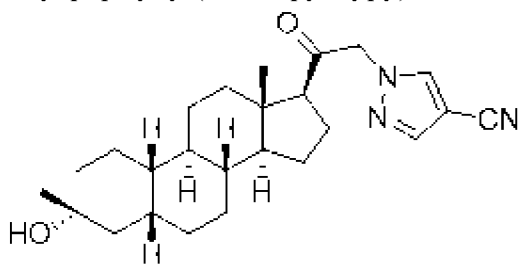
[0068] **ФИГ. 24** представляет собой гистограмму ответивших/не ответивших на НАМ-D с процентом ответивших в предыдущем цикле - когорта низкой дозы (FAS).

[0069] **ФИГ. 25** представляет собой гистограмму ответа НАМ-D/не ответивших пациентов с процентом не ответивших в предыдущем цикле - когорта низкой дозы (FAS).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0070] I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0071] В настоящем документе «Соединение (1)» относится к соединению, имеющему формулу (или структуру):



Соединение (1).

Соединение (1) также известно как зуранолон, 3 α -гидрокси-3 β -метил-21-(4-цианопиразол-1-ил)-5 β -19-норпрегнан-20-он, и имеет название IUPAC: 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-гидрокси-3,13-диметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (регистрационный номер CAS 1632051-40-1). Способ химического синтеза Соединения (1) описан в патенте США № 9512165 и публикации заявки PCT № WO 2014/169833; все содержание вышеупомянутых заявок включено сюда посредством ссылки во всей своей полноте. Несколько кристаллических форм Соединения (1) и способы получения указанных форм описаны в патенте США № 11236121, публикации патентной заявки США № US 2019/0177359, и публикации заявки PCT № WO 2018/039378; все содержание вышеупомянутых заявок включено сюда посредством ссылки во всей своей полноте. Фармацевтические композиции Соединения (1) и способы получения указанных композиций описаны в публикации заявки PCT № WO 2022/020363 и в заявке США № 17/579,541; все содержание вышеупомянутых заявок полностью включено сюда посредством ссылки.

[0073] Соединение (1) представляет собой нейроактивный стероид, который, как было показано, является положительным аллостерическим модулятором рецепторов GABA_A, нацеленных на синаптические и extrasинаптические рецепторы GABA_A. В качестве положительного аллостерического модулятора GABA_A-рецепторов Соединение (1) служит терапевтическим средством для лечения расстройств, связанных с ЦНС, например, депрессии, послеродовой депрессии и большого депрессивного расстройства, а также для лечения неврологических состояний, например, эссенциального тремора, эпилепсии и болезни Паркинсона.

[0074] Используемый здесь термин «кристаллический» относится к твердой фазе данного химического соединения, имеющей четко определенный трехмерный структурный порядок. Атомы, ионы и/или молекулы расположены регулярным, периодическим образом внутри повторяющейся трехмерной решетки. В различных вариантах осуществления кристаллический материал может содержать одну или несколько отдельных кристаллических форм.

[0075] Используемые здесь термины «кристаллическая форма», «кристаллическая твердая форма», «твердая форма» и родственные термины относятся к кристаллическим модификациям, содержащим данное вещество (например, Соединение (1)), включающим однокомпонентные кристаллические формы и многокомпонентные кристаллические формы, и включающим, помимо прочего, полиморфы, сольваты, гидраты и соли.

[0076] Термин «по существу кристаллический» относится к формам, которые могут иметь, по меньшей мере, определенный массовый процент кристаллов. Конкретные массовые проценты могут включать 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любой другой процент от 70% до 100%. В некоторых вариантах осуществления конкретный массовый процент кристаллическости составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах

осуществления конкретный массовый процент кристалличности составляет по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) может представлять собой по существу кристаллический образец любой из кристаллических форм, описанных в настоящем документе (например, кристаллических форм А и С) и/или в публикации заявки РСТ № WO 2018/039378; все содержание вышеупомянутой заявки полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0077] Термин «по существу чистый» относится к композиции конкретной кристаллической формы (например, кристаллической формы Соединения (1)), которая по меньшей мере на определенный массовый процент может быть свободной от примесей и/или других твердых форм. Конкретные массовые проценты могут включать 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или любой процент между 70% и 100%. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) может представлять собой по существу чистый образец любой из кристаллических форм, описанных в настоящем документе (например, кристаллических форм А и С). В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) может представлять собой по существу чистую форму А. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) может представлять собой по существу чистую форму С.

[0078] Используемый здесь термин «XRPD» относится к порошковой рентгеновской дифракции. Диаграмма XRPD представляет собой график x - y , где $2Q$ (угол дифракции) отложен на оси x , а интенсивность - на оси y . Существуют дифракционные пики, которые можно использовать для характеристики кристаллического материала. Дифракционные пики обычно представляются и обозначаются по их положению на оси x , а не по интенсивности дифракционных пиков на оси y , поскольку интенсивность дифракционного пика может быть в высшей мере чувствительна к ориентации образца (см. *Pharmaceutical Analysis*, Lee & Web, 255-257 (2003)). Таким образом, интенсивность обычно не используется специалистами в данной области техники для характеристики кристаллического материала. Как и при любом измерении данных, данные XRPD могут различаться. Помимо изменчивости интенсивности дифракционных пиков, также может наблюдаться изменчивость положения дифракционных пиков на оси x . Однако эту изменчивость обычно можно учесть при сообщении положений дифракционных пиков для целей характеристики. Такая изменчивость положения дифракционных пиков вдоль оси x может быть связана с несколькими причинами. Одной из таких причин может быть подготовка проб. Образцы одного и того же кристаллического материала, приготовленные в разных условиях, могут давать несколько разные дифрактограммы. Такие факторы, как размер частиц, содержание влаги, содержание растворителя, температура и ориентация, могут влиять на то, как образец преломляет рентгеновские лучи. Другой причиной изменчивости являются параметры приборов. Различные порошковые рентгеновские дифрактометры работают с разными параметрами и могут привести к несколько различным картинам дифракции одного и того же кристаллического материала. Аналогично, разные пакеты программного обеспечения по-разному обрабатывают данные XRPD, и это также может приводить к вариативности. Эти и другие источники

вариабельности известны специалистам в данной области техники. Вследствие вариабельности значениям каждого пика рентгеновской дифракции может предшествовать термин «примерно» или значения могут располагаться в соответствующем диапазоне, уточняющем экспериментальную вариабельность (например, $\pm 0,1^\circ$, $\pm 0,2^\circ$, $\pm 0,3^\circ$, $\pm 0,4^\circ$, $\pm 0,5^\circ$ и т. д.).

[0079] Термин «характеристические пики», относящийся к пикам на дифракционной рентгенограмме кристаллической формы данного химического соединения (например, кристаллической формы Соединения (1)) относится к набору конкретных дифракционных пиков, значения которых находятся в диапазоне значений 2θ (например, от 0° до 40°), который в целом уникален для данной конкретной кристаллической формы.

[0080] «Фармацевтически приемлемый» означает одобренный или подлежащий одобрению регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в странах, отличных от США, или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования на животных и, в частности, на человеке.

[0081] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие нетоксичные соли могут представлять собой соли присоединения неорганических или органических кислот и соли присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) кислотно-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбизикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-

метилглюкамин и тому подобное. Соли дополнительно включают, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т.п.; и при условии, если соединение содержит основную функциональную группу, - соли нетоксичных органических или неорганических кислот, таких как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и тому подобное. Термин «фармацевтически приемлемый катион» относится к приемлемому катионному противоиону кислотной функциональной группы. Примерами таких катионов являются катионы натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и т.п. (см., например, Berge et al., J. Pharm. наук. (1977) 66 (1): 1-79).

[0082] Химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов (Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside cover), а конкретные функциональные группы обычно определяются так, как описано там же. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны в Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; и Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[0083] Если термин «примерно» используется перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само конкретное количественное значение, если специально не указано иное. Используемый здесь термин «примерно» относится к отклонению $\pm 10\%$ от номинального значения, если не указано иное.

[0084] Термины «заболевание», «расстройство» и «состояние» используются здесь взаимозаменяемо.

[0085] Используемый здесь термин «эквивалентная доза» означает биоэквивалентную дозу. Например, эквивалент дозы фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) для дозы 50 мг Соединения (1) представляет собой количество фармацевтически приемлемой соли (по массе), необходимое для обеспечения биоэквивалентной дозы по сравнению с дозой 50 мг свободного основания Соединения (1).

[0086] В настоящем документе «эффективное количество» соединения (или фармацевтически приемлемой соли такового) относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ, например, для лечения депрессии, например, большого депрессивного расстройства (MDD). Как будет понятно специалистам в данной области техники, эффективное количество соединения (или фармацевтически приемлемой соли такового) по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, подлежащее лечению, способ введения, а также возраст, вес, здоровье и состояние субъекта. Эффективное количество используется

для терапевтического и профилактического лечения.

[0087] В настоящем документе «эпизодический режим дозирования» представляет собой режим дозирования, при котором соединение или композицию, содержащую соединение, вводят субъекту в течение конечного периода времени в ответ на диагноз расстройства или симптома, например, при диагнозе или симптоме депрессии или эпизоде большого депрессивного расстройства. В некоторых вариантах осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство средней степени тяжести. В некоторых вариантах осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления соединение составлено в виде отдельных дозированных единиц, каждая из которых содержит Соединение (1) и один или несколько подходящих фармацевтических эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность в несколько недель, например примерно 8 недель. В отличие от хронического (постоянного) введения, как определено в настоящем документе, эпизодическое введение соединения происходит в течение конечного периода времени, например, от примерно 2 недель до примерно 8 недель, в ответ на диагноз или рецидив расстройства, например, депрессии, или симптом такового. В некоторых вариантах осуществления эпизодическое введение дозы происходит один раз в день в течение нескольких недель, например, от примерно 2 недель до примерно 6 недель. В одном варианте осуществления эпизодическое введение имеет продолжительность две недели. В некоторых вариантах осуществления субъекту назначают более одного эпизодического режима дозирования, но не более 3 эпизодических режимов дозирования, например, два или более эпизодических режима дозирования в течение периода 12 месяцев.

[0088] Используемый здесь термин «модуляция» относится к ингибированию или усилению функции рецептора GABA_A. «Модулятор» (например, соединение или фармацевтически приемлемая соль такового, которое модулирует функцию рецептора GABA_A) может представлять собой, например, агонист, частичный агонист, антагонист или частичный антагонист рецептора GABA_A.

[0089] В настоящем документе термин «проведение» начального и/или последующего курса лечения представляет собой действие по проведению курса лечения. В некоторых вариантах осуществления проведение начального и/или последующего курса лечения относится к началу введения Соединения (1) или фармацевтически приемлемой соли такового субъекту. В некоторых вариантах осуществления проведение начального и/или последующего курса лечения относится к завершению курса лечения, например, введением Соединения (1) или фармацевтически приемлемой соли такового субъекту в течение определенного периода времени (например, примерно 2 недели или примерно 14 дней).

[0090] Используемый здесь термин «группа безопасности» относится ко всем субъектам, которым вводили Соединение (1) в клиническом исследовании Примера 1.

Используемый здесь термин «полная группа для анализа (FAS)» относится ко всем субъектам из группы безопасности, у которых имеется HAM-D-ответ на 15-й день 1-го цикла лечения (например, начального курса лечения) и прекращение лечения с даты исследования, если таковое присутствует, происходит после окончания 1-го цикла лечения (например, начального курса лечения). Респондентом является субъект, у которого общий балл HAM-D на 15-й день в цикле лечения показывает снижение по меньшей мере на 50% по сравнению с исходным уровнем. Если общий балл HAM-D на 15-й день в цикле лечения отсутствует, субъект считается не ответившим на лечение.

[0091] В настоящем документе и, если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения (или фармацевтически приемлемой соли такового) представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, расстройства или состояния, или для задержки или уменьшения одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения (или фармацевтически приемлемой соли такового) означает количество терапевтического агента, отдельно или в сочетании с другими методами лечения, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении заболевания, расстройства или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или позволяет избежать симптомов или причин заболевания или состояния или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

[0092] В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение предполагает введение соединений настоящего изобретения или фармацевтически приемлемых солей таковых или фармацевтически приемлемой композиции в качестве профилактического средства до того, как субъект начнет страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния. В настоящем документе, если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания, расстройства или состояния или одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием, или предотвращения рецидива таковых. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, отдельно или в сочетании с другими агентами, которое обеспечивает профилактический эффект в предотвращении заболевания, расстройства или состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может включать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

[0093] В настоящем документе «твердая дозированная форма» означает фармацевтическую дозу(ы) в твердой форме, например, таблетки, капсулы, гранулы, порошки, саше, восстанавливаемые порошки, порошковые ингаляторы и жевательные таблетки.

[0094] «Субъект» или «пациент» представляет собой человека (например, мужчину

или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого человека, человека среднего возраста, а также пожилого человека)).

[0095] В настоящем документе и, если не указано иное, термины «лечить», «обработка» и «лечение» предполагают действие, происходящее когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, и снижающее тяжесть заболевания, расстройства или состояния (или любого симптома таковых), или задерживающее или замедляющее прогрессирование заболевания, расстройства или состояния («терапевтическое лечение»), а также обозначает профилактическое действие, которое происходит до того, как субъект начнет страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния.

[0096] В настоящем документе термин «курс лечения» относится к введению Соединения (1) или фармацевтически приемлемой соли такового для лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, в течение определенного периода времени. Например, курс лечения может включать введение Соединения (1) или фармацевтически приемлемой соли такового в течение примерно 2 недель, или примерно 14 дней. «Курс лечения» начинается с даты введения первой дозы Соединения (1) или фармацевтически приемлемой соли такового и продолжается до дня введения последней дозы. Субъект, проходящий курс лечения впервые в течение 12 месяцев, получает «начальный курс лечения».

[0097] «Курс лечения» можно повторить при условии, что между каждым курсом лечения существует временной интервал, когда Соединение (1) или фармацевтически приемлемая соль такового не вводится (например, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 6 недель или не менее 8 недель после окончания первоначального курса лечения). «Последующий курс лечения» относится к курсу лечения, проводимому субъекту после того, как субъект прошел первоначальный курс лечения (например, повторение курса лечения). В некоторых вариантах осуществления проводят 0, 1 или 2 последующих курса лечения в течение 12 месяцев от начала первоначального курса лечения. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, позволяют проводить один, два или три курса лечения субъекту в течение периода 12 месяцев с начала начального курса лечения. В конкретных вариантах осуществления курс лечения (например, последующий курс лечения) можно повторить в ответ на рецидив симптомов депрессии. На рецидив симптомов депрессии может указывать оценка субъекта с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), опросника о состоянии здоровья пациента (PHQ-9) или комбинации таковых. Например, на рецидив симптомов депрессии у субъекта может указывать показатель PHQ-9, превышающий или равный 10, и/или показатель HAM-D, превышающий или равный 20. В некоторых вариантах осуществления оценку симптомов депрессии можно проводить каждые 14 дней в течение 12 месяцев после окончания первоначального курса лечения.

[0098] В настоящем документе термин «не получавший лечение» относится к субъекту, который ранее не получал лечения дополнительным антидепрессантом в рамках текущего депрессивного эпизода. «Не получавший лечения» также относится к субъекту, который не принимал антидепрессанты в течение как минимум 60 дней до начального курса лечения. В некоторых вариантах осуществления субъектом является «наивный пациент». Термин «наивный пациент» относится к двум конкретным категориям: i) пациенты, ранее не подвергавшиеся терапевтическому воздействию типа или категории лекарственного средства для лечения депрессии («первично наивные»), и ii) пациенты, ранее получавшие лекарственное средство для лечения депрессии, но имеющие достаточно длительный период вымывания по мнению практикующего специалиста («вторично наивный»).

[0099] Используемый в настоящем документе термин «единичная дозированная форма» определяется как относящийся к форме, в которой Соединение (1) вводят субъекту. В некоторых вариантах осуществления единичная дозированная форма может представлять собой, например, пилюлю, капсулу или таблетку. В некоторых вариантах осуществления единичная дозированная форма представляет собой капсулу. В некоторых вариантах осуществления типичное количество Соединения (1) в единичной дозированной форме, используемой в настоящем описании, составляет от примерно 10 мг до примерно 100 мг, от примерно 20 мг до примерно 55 мг или от примерно 30 мг до примерно 50 мг (например, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг или примерно 55 мг).

[00100] В некоторых вариантах осуществления введение Соединения (1) улучшает когнитивную функцию. В некоторых вариантах осуществления когнитивная функция относится к совокупности ментальных задач и функций, включая, помимо прочего: память (например, семантическую, эпизодическую, процедурную, прайминговую или рабочую); ориентацию в пространстве; владение речью; решение проблем; визуальное восприятие, построение и интеграцию; планирование; организационные навыки; избирательное внимание; тормозящий контроль; и способность мысленно манипулировать информацией. В одном варианте осуществления когнитивная функция представляет собой одну или несколько функций, выбранных из группы, включающей память (например, семантическую, эпизодическую, процедурную, прайминговую или рабочую); ориентацию; язык; решение проблем; визуальное восприятие, построение и интеграцию; планирование; организационные навыки; избирательное внимание; тормозящий контроль; и способность мысленно манипулировать информацией. Для измерения когнитивного функционирования используются инструменты оценки, предназначенные для измерения, например: (a) общего интеллекта, (b) невербального интеллекта, (c) достижений, (d) внимания/исполнительных функций, (e) памяти и обучаемости, (f) зрительного-моторного восприятия и двигательного функционирования и (g) речи.

[00101] Любое изменение когнитивной функции, например, с течением времени

или в результате лечения, можно отслеживать с помощью одного или более из этих хорошо зарекомендовавших себя тестов в двух или более временных точках и сравнения результатов. Фраза «улучшает когнитивную функцию», как она упоминается в настоящем документе, означает положительное изменение способности субъекта выполнять символическую операцию, например, воспринимать, запоминать, создавать мысленный образ, иметь ясность мысли, осознавать, рассуждать, думать или судить. Позитивное изменение можно измерить с помощью любого из вышеупомянутых тестов в двух или более случаях, например, в первый раз для измерения исходного уровня когнитивной функции и во второй раз для измерения когнитивной функции по истечении определенного периода времени (в течение которого может проводиться лечение).

[00102] **II. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

[00103] Настоящее изобретение относится к способам лечения большого депрессивного расстройства (MDD). Диагноз и тяжесть большого депрессивного расстройства, лечение которого осуществляют способами, описанными в настоящем документе, могут быть определены в соответствии с Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, 5-е издание (DSM-5).

[00104] Депрессивные расстройства

[00105] Депрессивные расстройства включают деструктивное нарушение регуляции настроения, большое депрессивное расстройство (включая большой депрессивный эпизод), стойкое депрессивное расстройство (дистимию), предменструальное дисфорическое расстройство, депрессивное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ/лекарственных препаратов, депрессивное расстройство, вызванное другим заболеванием, а также другие уточненные депрессивное расстройство и неуточненные депрессивные расстройства. Общим признаком всех этих расстройств является наличие грустного, пустого или раздражительного настроения, сопровождающегося соматическими и когнитивными изменениями, существенно влияющими на работоспособность человека. Различие между таковыми заключается в продолжительности, сроках или предполагаемой этиологии.

[00106] Большое депрессивное расстройство представляет собой классическое состояние в этой группе расстройств. Такое характеризуется дискретными эпизодами продолжительностью не менее 2 недель (хотя большинство эпизодов длятся значительно дольше), сопровождающимися четкими изменениями аффекта, когнитивных и нейровегетативных функций, а также межэпизодными ремиссиями. Отдельный эпизод большого депрессивного расстройства можно назвать «большим депрессивным эпизодом» или «депрессивным эпизодом».

[00107] *Большое депрессивное расстройство (MDD)*

[00108] Большое депрессивное расстройство широко известно в данной области техники.

[00109] В некоторых вариантах осуществления MDD также известно как депрессия или клиническая депрессия, и это расстройство настроения, вызывающее стойкое чувство

грусти и потерю интереса. MDD влияет на то, как субъект может чувствовать, думать и вести себя, и может привести к множеству эмоциональных и физических проблем.

[00110] В некоторых вариантах осуществления MDD определяют и диагностируют в соответствии с DSM-5, например, MDD диагностируют в соответствии с Критерием А, как описано ниже.

[00111] **Критерий А.** Пять (или более) из следующих симптомов присутствуют в течение одного и того же 2-недельного периода и представляют собой изменение по сравнению с предыдущим функционированием; по меньшей мере, одним из симптомов является либо (1) подавленное настроение, либо (2) потеря интереса или удовольствия.

1. Подавленное настроение в большей части дня, почти каждый день, на что указывает либо субъективное мнение (например, субъект чувствует себя грустным, опустошенным, безнадежным), либо наблюдения других (например, другим субъект кажется плаксивым). (Примечание: У детей и подростков может быть просто раздражительное настроение.)

2. Заметное снижение интереса или удовольствия от всех или почти всех видов деятельности большую часть дня, почти каждый день (на что указывают либо субъективные оценки, либо наблюдения).

3. Значительная потеря веса при отказе от диеты или увеличение веса (например, изменение более чем на 5% массы тела в месяц) или снижение или увеличение аппетита почти каждый день (Примечание: у детей следует учитывать неспособность набрать ожидаемый прирост веса.)

4. Бессонница или гиперсомния почти каждый день.

5. Психомоторное возбуждение или заторможенность почти каждый день (замечаемые окружающими, а не просто субъективные ощущения беспокойства или заторможенности).

6. Усталость или потеря энергии почти каждый день.

7. Чувство никчемности, чрезмерной или неуместной вины (которая может быть бредовой) почти каждый день (а не просто упреки самого себя или чувство вины за болезнь).

8. Снижение способности думать или концентрироваться, или нерешительность почти каждый день (по субъективным оценкам или по наблюдениям других).

9. Повторяющиеся мысли о смерти (не только страх смерти), повторяющиеся суицидальные мысли без конкретного плана, либо попытка самоубийства, либо конкретный план совершения самоубийства.

[00112] Критерии В-Е, описанные ниже, представляют собой дополнительные описания MDD и могут рассматриваться для описания или диагностики MDD, но не являются обязательными.

[00113] **Критерий В.** Симптомы вызывают клинически значимый дистресс или ухудшение в социальной, профессиональной или других важных областях функционирования.

[00114] **Критерий С.** Эпизод не может быть отнесен на счет физиологического воздействия вещества или другого медицинского состояния.

[00115] Критерии А-С могут представлять собой большой депрессивный эпизод.

[00116] **Критерий D.** Возникновение большого депрессивного эпизода не может быть объяснен шизоаффективным расстройством, шизофренией, шизофреноформным расстройством, бредовым расстройством или другим уточненным и неуточненным диагнозом шизофренического спектра и другими психотическими расстройствами.

[00117] **Критерий Е.** У субъекта никогда не наблюдалось ни одного маниакального или гипоманиакального эпизода.

[00118] В некоторых вариантах осуществления большой депрессивный эпизод (MDE) представляет собой период, характеризующийся симптомами MDD, как описано выше.

[00119] В некоторых вариантах осуществления MDD имеет клиническое течение, которое характеризуется одним или несколькими большими депрессивными эпизодами (MDE) у субъекта.

[00120] В некоторых вариантах осуществления MDD диагностируют в соответствии с критериями А-С, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления MDD диагностируется в соответствии с критериями А-Е, как описано выше.

[00121] Диагностические характеристики

[00122] Критериальные симптомы большого депрессивного расстройства должны присутствовать почти каждый день, чтобы считаться присутствующими, за исключением изменения веса и суицидальных мыслей. Подавленное настроение должно присутствовать большую часть дня, а также присутствовать почти каждый день. Зачастую основной жалобой является бессонница или утомляемость, а невыявление сопутствующих депрессивных симптомов приводит к неправильному диагнозу. Поначалу грусть может быть незаметна, но она может быть выявлена во время интервью или выведена из выражения лица и поведения. У людей, которые сосредоточены на соматических жалобах, врачи должны определить, связан ли дистресс, вызванный этой жалобой, со специфическими депрессивными симптомами. В большинстве случаев наблюдаются утомляемость и нарушение сна; психомоторные нарушения встречаются гораздо реже, но указывают на большую общую тяжесть, как и наличие бредовой или почти бредовой вины.

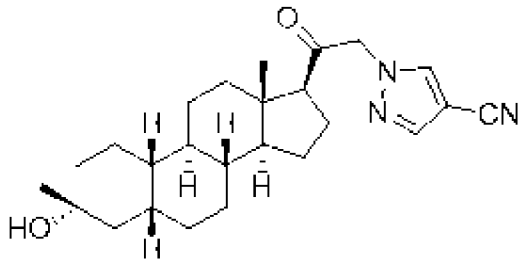
[00123] Существенной особенностью большого депрессивного эпизода является период продолжительностью по меньшей мере 2 недели, в течение которого наблюдается либо депрессивное настроение, либо потеря интереса или удовольствия почти от всех видов деятельности (Критерий А выше). У детей и подростков настроение может быть скорее раздражительным, чем грустным. У человека также должно возникнуть как минимум четыре дополнительных симптома, взятых из списка, который включает изменения аппетита или веса, сна и психомоторной активности; снижение энергии;

чувство никчемности или вины; трудности с мышлением, концентрацией или принятием решений; или повторяющиеся мысли о смерти, или суицидальные мысли, планы или попытки самоубийства. Чтобы считаться большим депрессивным эпизодом, симптом должен либо появиться впервые, либо явно ухудшиться по сравнению с состоянием человека до эпизода. Симптомы должны сохраняться большую часть дня, почти каждый день, в течение как минимум 2 недель подряд. Эпизод должен сопровождаться клинически значимым дистрессом или нарушениями в социальной, профессиональной или других важных сферах функционирования. У некоторых людей с легкими эпизодами функционирование может казаться нормальным, но требует значительно повышенных усилий.

[00124] Нарушение сна может принимать форму либо затруднения сна, либо чрезмерного сна (Критерий А4). Когда присутствует бессонница, она обычно принимает форму бессонницы средней степени (т. е. пробуждения ночью, а затем трудности с возвращением в сон) или терминальной бессонницы (т. е. слишком раннего пробуждения и невозможности снова заснуть). Также может возникнуть первоначальная бессонница (т. е. трудности с засыпанием). У людей, страдающих чрезмерным сном (гиперсомнией), могут наблюдаться продолжительные эпизоды ночного сна или повышенный сон в дневное время. Иногда причиной обращения человека за лечением является нарушение сна.

[00125] Соответственно, один аспект изобретения представляет способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение терапевтически эффективного количества Соединения (1):



Соединение (1); и

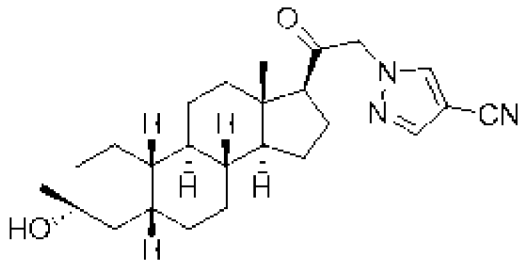
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, при этом каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества Соединения (1) в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00126] Другой аспект изобретения представляет способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой соли Соединения

(1):



Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00127] В некоторых вариантах осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство средней степени тяжести. В некоторых вариантах осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство.

[00128] В некоторых вариантах осуществления проводят 0 или 1 последующих курсов лечения. В некоторых вариантах осуществления последующий курс лечения не проводят (например, 0). В некоторых вариантах осуществления проводят 1 последующий курс лечения. В некоторых вариантах осуществления проводят 2 последующих курса лечения.

[00129] В некоторых вариантах осуществления способ включает в общей сложности один, два или три курса лечения в течение периода 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления в способе проводят всего два курса лечения в течение периода 12 месяцев от начала начального (первого) курса лечения. В некоторых вариантах осуществления способ включает проведение трех курсов лечения в течение периода 12 месяцев от начала начального (первого) курса лечения.

[00130] В некоторых вариантах осуществления между окончанием начального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал по меньшей мере примерно 4 недели, по меньшей мере примерно 6 недель или по меньшей мере примерно 8 недель. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал по меньшей мере примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал по меньшей мере примерно 6 недель. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал по меньшей мере примерно 8 недель.

[00131] В некоторых вариантах осуществления между окончанием начального

курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал примерно 4 недели, примерно 6 недель или примерно 8 недель. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал примерно 6 недель. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал примерно 8 недель.

[00132] В вариантах осуществления, в которых проводят два последующих курса лечения, временной интервал между каждым последующим курсом лечения такой же, как вышеупомянутый временной интервал между начальным курсом лечения и последующим курсом лечения, например, он составляет по меньшей мере примерно 4 недели, по меньшей мере примерно 6 недель или по меньшей мере примерно 8 недель между окончанием первого последующего курса лечения и началом второго последующего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первого последующего курса лечения и началом второго последующего курса лечения существует интервал примерно 4 недели, примерно 6 недель или примерно 8 недель.

[00133] В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии указывает оценка субъекта с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), опросника о состоянии здоровья пациента (PHQ-9) или комбинации таковых. В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель PHQ-9, превышающий или равный 10. В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель HAM-D, превышающий или равный 10. В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель PHQ-9, превышающий или равный 10, или показатель HAM-D, превышающий или равный 20.

[00134] В некоторых вариантах осуществления первоначальный курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели или примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления первоначальный курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели. В некоторых вариантах осуществления первоначальный курс лечения имеет продолжительность примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления первоначальный курс лечения имеет продолжительность 2 недели или 14 дней.

[00135] В некоторых вариантах осуществления каждый последующий курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели или примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления каждый последующий курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели. В некоторых вариантах осуществления каждый последующий курс лечения имеет продолжительность примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления каждый последующий курс лечения имеет продолжительность 2 недели или 14 дней.

вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения один раз в день в течение менее 2 недель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 2 недель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней.

[00144] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально, парентерально, внутрикжно, интратекально, внутримышечно, подкожно, вагинально, буккально, сублингвально, ректально, местно, ингаляционно, интраназально или чрескожно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально.

[00145] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят хронически (постоянно).

[00146] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в одной или более капсулах. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводят в двух капсулах. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводят в трех капсулах.

[00147] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят с пищей. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят вместе с жиросодержащей пищей. Примеры жиросодержащей пищи включают орехи, арахисовое масло, авокадо, яйца и сыр. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят на ночь вместе с жиросодержащей пищей (например, в течение 1 часа после ужина, который содержит жир, или с жиросодержащей закуской).

[00148] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) на ночь. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) не позднее, чем за 1 час до сна пациента. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) не позднее, чем за 15 минут до сна пациента. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) один раз в день на ночь. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) один раз в день не позднее, чем за 1 час до сна пациента. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) один раз в день не позднее, чем за 15 минут до сна пациента.

[00149] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Соединения (1) представляет собой любую кристаллическую форму, описанную в публикации заявки РСТ № WO 2018/039378; все содержание вышеупомянутой заявки полностью включено сюда посредством ссылки.

[00150] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики между 9,7 и 10,1 градусами 2θ включительно, между 11,6 и 12,0 градусами 2θ включительно, между 13,2 и 13,6 градусами 2θ включительно, между 14,2 и 14,6 градусами 2θ включительно, между 14,6 и 15,0 градусами 2θ включительно, между 16,8 и 17,2 градусами 2θ включительно, между 20,5 и 20,9 градусами 2θ включительно, между 21,3 и 21,7 градусами 2θ включительно, между 21,4 и 21,8 градусами 2θ включительно и между 22,4 и 22,8 градусами 2θ включительно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей пики XRPD от 9,7 до 10,1 градусов 2θ включительно, от 14,6 до 15,0 градусов 2θ включительно, от 16,8 до 17,2 градусов 2θ включительно, от 20,5 до 20,9 градусов 2θ включительно, и от 21,3 до 21,7 градусов 2θ включительно.

[00151] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики между 9,3 и 9,7 градусами 2θ включительно, между 10,6 и 11,0 градусами 2θ включительно, между 13,0 и 13,4 градусами 2θ включительно, между 14,7 и 15,1 градусами 2θ включительно, между 15,8 и 16,2 градусами 2θ включительно, между 18,1 и 18,5 градусами 2θ включительно, между 18,7 и 19,1 градусами 2θ включительно, между 20,9 и 21,3 градусами 2θ включительно, между 21,4 и 21,8 градусами 2θ включительно и между 23,3 и 23,7 градусами 2θ включительно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики от 9,3 до 9,7 градусов 2θ включительно, от 10,6 до 11,0 градусов 2θ включительно, от 13,0 до 13,4 градусов 2θ включительно, от 18,7 до 19,1 градусов 2θ включительно, и от 21,4 до 21,8 градусов 2θ включительно 2θ .

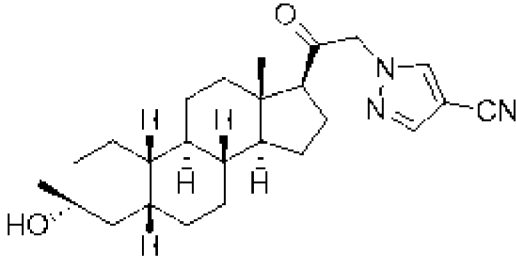
[00152] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Соединения (1) включает смесь двух или более кристаллических форм.

[00153] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект не получал никакого лечения антидепрессантами в течение по меньшей мере 30 дней до начала начального курса лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект не получал никакого лечения антидепрессантами в течение по меньшей мере 60 дней до начала начального курса лечения.

[00154] В некоторых вариантах осуществления субъект принимал стабильную дозу дополнительного антидепрессанта в течение по меньшей мере 60 дней до начала начального курса лечения.

[00155] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение определенное терапевтически эффективного количества Соединения (1):



Соединение (1); и

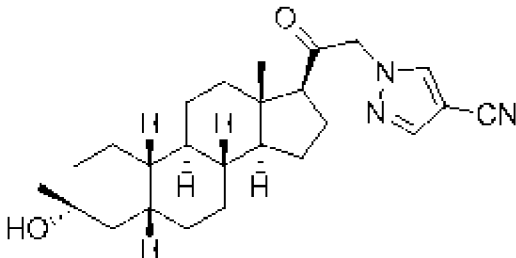
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества Соединения (1) в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения, и

при этом субъект не получал лечения ранее.

[00156] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой соли Соединения (1):



Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения, и

при этом субъект не получал лечения ранее.

[00157] В некоторых вариантах осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство средней степени тяжести. В некоторых вариантах осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство.

[00158] В некоторых вариантах осуществления проводят 0 или 1 последующих курсов лечения. В некоторых вариантах осуществления последующий курс лечения не проводят (например, 0). В некоторых вариантах осуществления проводят 1 последующий курс лечения. В некоторых вариантах осуществления проводят 2 последующих курса лечения.

[00159] В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает в общей сложности один, два или три курса лечения в течение периода 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления в способе проводят всего два курса лечения в течение периода 12 месяцев от начала начального (первого) курса лечения. В некоторых вариантах осуществления способ включает всего три курса лечения в течение периода 12 месяцев от начала начального (первого) курса лечения.

[00160] В некоторых вариантах осуществления между окончанием начального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал по меньшей мере примерно 4 недели, по меньшей мере примерно 6 недель или по меньшей мере примерно 8 недель. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал по меньшей мере примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал по меньшей мере примерно 6 недель. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал по меньшей мере примерно 8 недель.

[00161] В некоторых вариантах осуществления между окончанием начального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал примерно 4 недели, примерно 6 недель или примерно 8 недель. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал примерно 6 недель. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал примерно 8 недель.

[00162] В вариантах осуществления, в которых проводят два последующих курса лечения, временной интервал между каждым последующим курсом лечения такой же, как вышеупомянутый временной интервал между начальным курсом лечения и последующим курсом лечения, например, он составляет по меньшей мере примерно 4 недели, по меньшей мере примерно 6 недель или по меньшей мере примерно 8 недель между окончанием первого последующего курса лечения и началом второго последующего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления между окончанием первого последующего курса лечения и началом второго последующего курса лечения существует интервал примерно 4 недели, примерно 6 недель или примерно 8 недель.

[00163] В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии

указывает оценка субъекта с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), опросника о состоянии здоровья пациента (PHQ-9) или комбинации таковых. В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель PHQ-9, превышающий или равный 10. В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель HAM-D, превышающий или равный 20. В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает повышенный показатель PHQ-9 с баллом большим или равным 10 или показатель HAM-D, который больше или равен 20.

[00164] В некоторых вариантах осуществления первоначальный курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели или примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления первоначальный курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели. В некоторых вариантах осуществления первоначальный курс лечения имеет продолжительность примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления первоначальный курс лечения имеет продолжительность 2 недели или 14 дней.

[00165] В некоторых вариантах осуществления каждый последующий курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели или примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления каждый последующий курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели. В некоторых вариантах осуществления каждый последующий курс лечения имеет продолжительность примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления каждый последующий курс лечения имеет продолжительность 2 недели или 14 дней.

[00166] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 2 недель или примерно 14 дней в рамках начального курса лечения. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 2 недель в рамках начального курса лечения. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 14 дней в рамках начального курса лечения.

[00167] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 2 недель или примерно 14 дней в каждом последующем курсе лечения. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 2 недель в каждом последующем курсе лечения. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 14 дней в каждом последующем курсе лечения.

[00168] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе от примерно 10 мг до примерно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение

дозе, эквивалентной примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг или примерно 60 мг свободного основания соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения один раз в день.

[00173] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 2 недель или примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 2 недель или примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение менее 2 недель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 2 недель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения один раз в день в течение менее 2 недель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 2 недель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней.

[00174] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально, парентерально, внутривенно, интратекально, внутримышечно, подкожно, вагинально, буккально, сублингвально, ректально, местно, ингаляционно, интраназально или чрескожно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтический приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально.

[00175] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят хронически.

[00176] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в одной или более капсулах. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводят в

двух капсулах. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводят в трех капсулах.

[00177] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят с пищей. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят вместе с жиросодержащей пищей. Примеры жиросодержащей пищи включают орехи, арахисовое масло, авокадо, яйца и сыр. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят ночью вместе с жиросодержащей пищей (например, в течение 1 часа после ужина, который содержит жиросодержащую пищу, или с жиросодержащей закуской).

[00178] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) на ночь. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) не позднее, чем за 1 час до сна пациента. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) не позднее, чем за 15 минут до сна пациента. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) один раз в день на ночь. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) один раз в день не позднее, чем за 1 час до сна пациента. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) один раз в день не позднее, чем за 15 минут до сна пациента.

[00179] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Соединения (1) представляет собой любую кристаллическую форму, описанную в публикации заявки РСТ № WO 2018/039378; все содержание вышеупомянутой заявки полностью включено сюда посредством ссылки.

[00180] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики между 9,7 и 10,1 градусами 2θ включительно, между 11,6 и 12,0 градусами 2θ включительно, между 13,2 и 13,6 градусами 2θ включительно, между 14,2 и 14,6 градусами 2θ включительно, между 14,6 и 15,0 градусами 2θ включительно, между 16,8 и 17,2 градусами 2θ включительно, между 20,5 и 20,9 градусами 2θ включительно, между 21,3 и 21,7 градусами включительно 2θ , от 21,4 до 21,8 градусов 2θ включительно и между 22,4 и 22,8 градусами 2θ включительно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей пики XRPD от 9,7 до 10,1 градусов 2θ включительно, от 14,6 до 15,0 градусов 2θ включительно, от 16,8 до 17,2 градусов 2θ включительно, от 20,5 до 20,9 градусов в 2θ включительно, и от 21,3 до 21,7 градусов 2θ включительно.

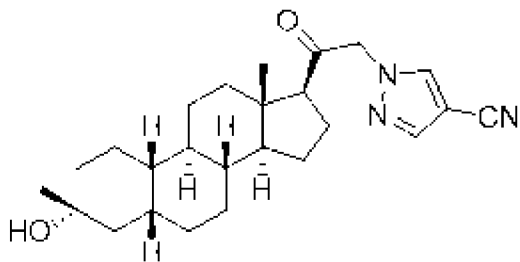
[00181] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в

кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики от 9,3 до 9,7 градусов 2θ включительно, между 6 и 11,0 градусами 2θ включительно, между 13,0 и 13,4 градусами 2θ включительно, между 14,7 и 15,1 градусами 2θ включительно, между 15,8 и 16,2 градусами 2θ включительно, между 18,1 и 18,5 градусами 2θ включительно, между 18,7 и 19,1 градусами 2θ включительно, между 20,9 и 21,3 градусами 2θ включительно, между 21,4 и 21,8 градусами 2θ включительно и между 23,3 и 23,7 градусами 2θ включительно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики от 9,3 до 9,7 градусов 2θ включительно, от 10,6 до 11,0 градусов 2θ включительно, от 13,0 до 13,4 градусов 2θ включительно, от 18,7 до 19,1 градусов 2θ включительно, и от 21,4 до 21,8 градусов 2θ включительно.

[00182] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Соединения (1) включает смесь двух или более кристаллических форм.

[00183] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1):



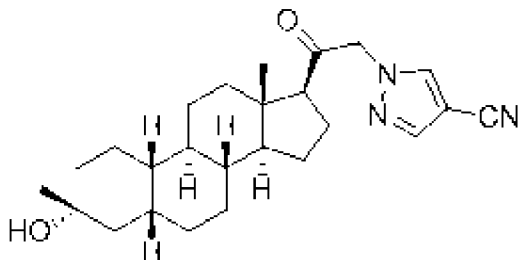
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) субъекту в ответ на рецидив заболевания. симптомы давления,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00184] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения:



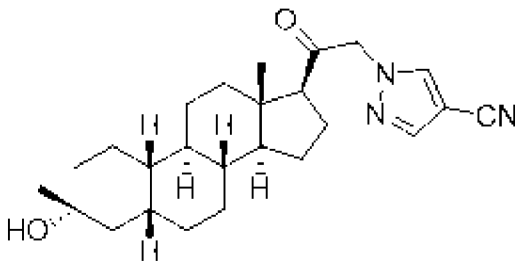
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00185] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



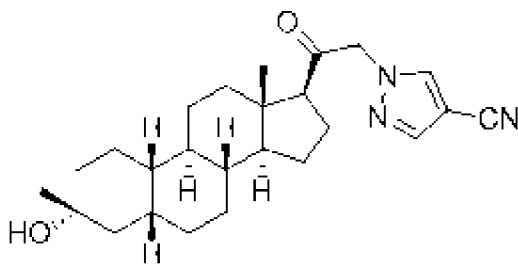
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00186] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



Соединение (1); и

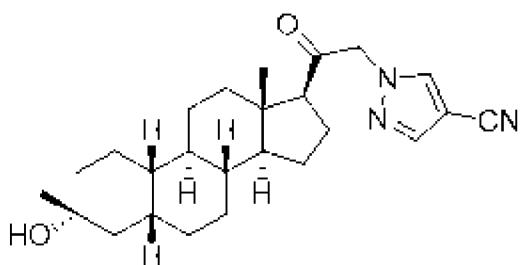
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли

Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00187] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



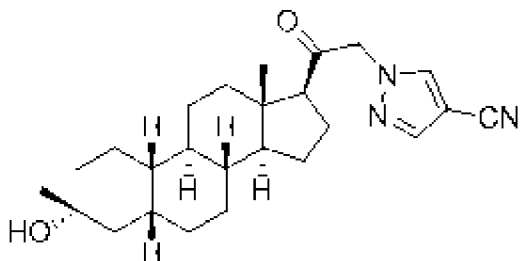
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии при условии, что между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения проходит не менее 6 недель,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00188] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



Соединение (1); и

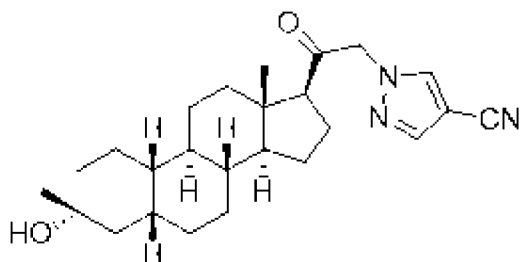
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного

основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии, при условии, что между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует по меньшей мере примерно 6-недельный интервал,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00189] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



Соединение (1); и

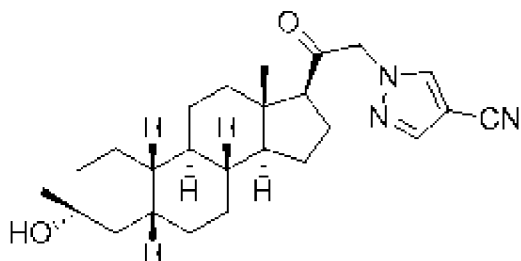
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения, и

при этом субъект принимал стабильную дозу дополнительного антидепрессанта в течение по меньшей мере 60 дней.

[00190] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый

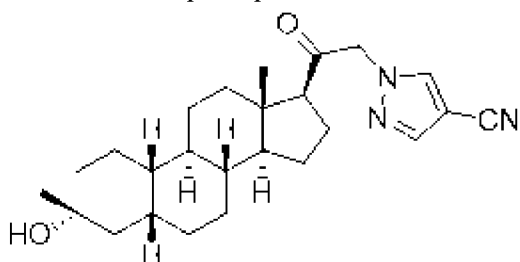
последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения, и

где субъект уже принимал стабильную дозу дополнительного антидепрессанта в течение по меньшей мере 60 дней.

[00191] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1):



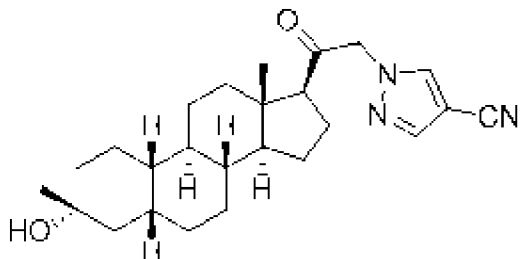
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00192] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения:



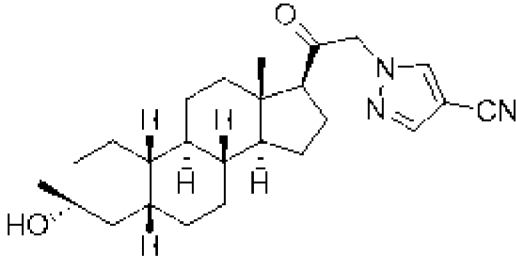
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00193] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



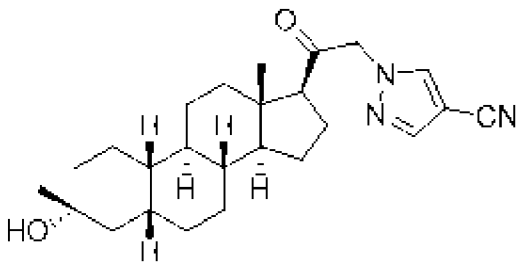
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00194] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



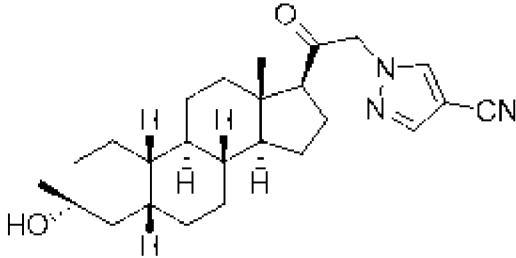
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00195] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



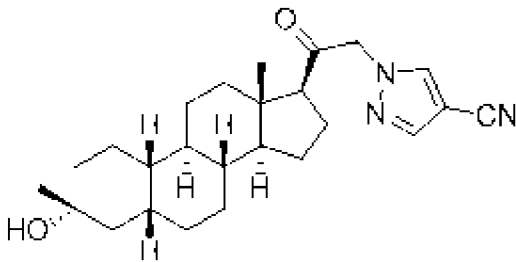
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии при условии, что между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения проходит не менее 6 недель,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00196] Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии, при условии, что между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует по меньшей мере примерно 6-недельный интервал,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12

месяцев от начала первоначального курса лечения.

[00197] В некоторых вариантах осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство средней степени тяжести. В некоторых вариантах осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство.

[00198] В некоторых вариантах осуществления проводят 0 или 1 последующих курсов лечения. В некоторых вариантах осуществления последующий курс лечения не проводят (например, 0 последующих курсов). В некоторых вариантах осуществления проводят 1 последующий курс лечения. В некоторых вариантах осуществления проводят 2 последующих курса лечения.

[00199] В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает в общей сложности один, два или три курса лечения в течение периода 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления в способе проводят всего два курса лечения в течение периода 12 месяцев от начала начального (первого) курса лечения. В некоторых вариантах осуществления способ проводит всего три курса лечения в течение периода 12 месяцев от начала начального (первого) курса лечения.

[00200] В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии указывает оценка субъекта с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), опросника о состоянии здоровья пациента (PHQ- 9) или комбинации таковых. В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель PHQ-9, превышающий или равный 10. В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель HAM-D, превышающий или равный 20. В некоторых вариантах осуществления на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель PHQ-9, превышающий или равный 10, или показатель HAM-D, превышающий или равный 20.

[00201] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе от примерно 10 мг до примерно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе от примерно 15 мг до примерно 75 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе от примерно 20 мг до примерно 60 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе от примерно 20 мг до примерно 55 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе от примерно 30 мг до примерно 50 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе от примерно 45 мг до примерно 55 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг или примерно 60 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе примерно 50 мг. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) вводят в дозе примерно 40 мг.

[00202] В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль

Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной от примерно 10 мг до примерно 100 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной от примерно 15 мг до примерно 75 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно от 20 мг до примерно 60 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно от 20 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль Соединения (1) представляет собой вводят в дозе, эквивалентной примерно от 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно от 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, мг или примерно 60 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 50 мг свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения.

[00203] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально, парентерально, внутривенно, интратекально, внутримышечно, подкожно, вагинально, буккально, сублингвально, ректально, местно, ингаляционно, интраназально или чрескожно. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально.

[00204] В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят с пищей. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят вместе с жиросодержащей пищей. Примеры жиросодержащей пищи включают орехи, арахисовое масло, авокадо, яйца и сыр. В некоторых вариантах осуществления Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят ночью вместе с жиросодержащей пищей (например, в течение 1 часа после ужина, который содержит жиросодержащую пищу, или с жиросодержащей закуской).

[00205] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) на ночь. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) не позднее, чем за 1 час до сна пациента. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль

Соединения (1) не позднее, чем за 15 минут до сна пациента.

[00206] В некоторых вариантах осуществления субъект не получал лечения ранее. В некоторых вариантах осуществления субъект не получал никакого лечения антидепрессантами в течение по меньшей мере 30 дней до начала начального курса лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект не получал никакого лечения антидепрессантами в течение по меньшей мере 60 дней до начала начального курса лечения.

[00207] III. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00208] Другой аспект изобретения предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую Соединение (1) (также называемое «активным ингредиентом») и фармацевтически приемлемый эксципиент для применения в способах, описанных в настоящем документе. Другой аспект изобретения предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемую соль активного ингредиента и фармацевтически приемлемый эксципиент для применения в способах, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит эффективное количество активного ингредиента или фармацевтически приемлемой соли активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество активного ингредиента или фармацевтически приемлемую соль активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция Соединения (1) представляет собой любую фармацевтическую композицию, описанную в публикации заявки РСТ № WO 2022/020363; все содержание вышеупомянутой заявки полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00209] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, можно вводить различными путями, включая, помимо прочего, пероральное (энтеральное) введение, парентеральное (путем инъекции), ректальное введение, чрескожное введение, внутривенное введение, интратекальное (путем инъекции) введение, подкожное введение (SC), внутривенное (IV) введение, внутримышечное (IM) введение и интраназальное введение. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят перорально.

[00210] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть дополнительно доставлены с использованием различных способов дозирования. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить болюсно, например, для того, чтобы повысить концентрацию соединения в крови до эффективного уровня. Размещение болюсной дозы зависит от желаемого системного уровня активного ингредиента во всем организме, например, внутримышечная или подкожная болюсная доза обеспечивает медленное высвобождение активного ингредиента, тогда как болюсная доза, доставляемая непосредственно в вены (например, путем капельницы для внутривенного вливания), обеспечивает гораздо более быструю доставку, что быстро доводит концентрацию активного ингредиента в крови до

эффективного уровня. В других вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить в виде непрерывной инфузии, например, внутривенно (IV) капельно, для обеспечения поддержания равновесной концентрации активного ингредиента в организме субъекта. Кроме того, в других вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить сначала в виде болюсной дозы с последующей непрерывной инфузией.

[00211] Композиции для перорального введения могут принимать форму нерасфасованных жидких растворов или суспензий или нерасфасованных порошков. Однако чаще всего композиции представлены в виде единичных дозированных форм для облегчения точного дозирования. Термин «единичные дозированные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для человека и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное на получение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем. Типичные единичные дозированные формы включают предварительно заполненные, предварительно отмеренные ампулы или шприцы жидких композиций или пилюли, таблетки, капсулы и т.п. в случае твердых композиций. В таких композициях соединение обычно представляет собой второстепенный по массе компонент (от примерно 0,1 до примерно 50% по массе или предпочтительно от примерно 1 до примерно 40% по массе), а остальная часть представляет собой различные носители или эксципиенты и технологические добавки, полезные для формирования желаемой дозированной формы.

[00212] Вышеописанные компоненты композиций для перорального, инъекционного или местного применения являются лишь репрезентативными. Другие материалы, а также технологии обработки и т.п. изложены в Части 8 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, включенной сюда посредством ссылки.

[00213] Композиции по настоящему изобретению также можно вводить в формах с пролонгированным высвобождением или с помощью систем доставки лекарственного средства с пролонгированным высвобождением. Описание репрезентативных материалов с пролонгированным высвобождением можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

[00214] Хотя описания фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, в основном направлены на фармацевтические композиции, подходящим подходят для введения человеку, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификации фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, проведенная с целью сделать композиции пригодными для введения различным животным достаточно ясны, и ветеринарный фармаколог обычной квалификации может разработать и/или осуществить такую модификацию с помощью обычных экспериментов. Общие соображения по составлению и/или производству фармацевтических композиций

можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

[00215] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту суточной дозы, содержащей от 45 мг до 55 мг Соединения (1), с использованием эпизодического режима дозирования для лечения большого депрессивного расстройства у субъекта.

[00216] В одном варианте осуществления этого аспекта продолжительность эпизодического режима дозирования составляет от примерно 2 до примерно 8 недель. В другом варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность от примерно 2 до примерно 6 недель. В другом варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность от примерно 2 до примерно 4 недель. В следующем варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность примерно 2 недели или 14 дней. В еще одном варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность 2 недели.

[00217] В одном варианте осуществления у субъекта наблюдается ответ на эпизодический режим дозирования, при этом ответ проявляется в виде более чем или равного примерно 50% снижения показателя НАМ-D по сравнению с исходным уровнем. В одном варианте осуществления субъекта оценивают на предмет рецидива или повторного появления симптомов депрессии.

[00218] В некоторых вариантах осуществления способ включает множество эпизодических режимов дозирования. В одном варианте осуществления эпизодические схемы дозирования разделены интервалом по меньшей мере 8 недель. В другом варианте осуществления суточная доза включает от 45 до 55 мг Соединения (1). В другом варианте осуществления суточная доза включает от 48 мг до 52 мг Соединения (1). В следующем варианте осуществления суточная доза включает 50 мг Соединения (1).

[00219] В одном варианте осуществления суточную дозу вводят субъекту вечером. В другом варианте осуществления суточную дозу вводят субъекту одновременно с приемом пищи или сразу после такового.

[00220] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает этапы:

(i) введение субъекту один раз в день суточной дозы, содержащей от 45 мг до 55 мг Соединения (1), в течение примерно двух недель; и (ii) повторное введение субъекту один раз в день суточной дозы, содержащей от 45 мг до 55 мг Соединения (1), в течение примерно двух недель в ответ на рецидив симптомов депрессии, при условии, что между введением существует по меньшей мере 8-недельный интервал Соединения (1) субъекту и повторное введение Соединения (1) субъекту.

[00221] В одном варианте осуществления данного аспекта Соединение (1)

повторно вводят субъекту в течение 2 недель. В другом варианте осуществления интервал между введением Соединения (1) субъекту и повторным введением Соединения (1) субъекту составляет 8 недель. В следующем варианте большое депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство средней степени тяжести. В другом дополнительном варианте большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство. В одном варианте осуществления субъект переживает серьезный депрессивный эпизод в течение примерно 1 года. В другом варианте осуществления возраст субъекта составляет от примерно 18 до примерно 75 лет. В другом варианте осуществления возраст субъекта составляет от примерно 18 до примерно 65 лет. В одном варианте осуществления суточная доза включает от 48 мг до 52 мг Соединения (1). В следующем варианте осуществления суточная доза включает 50 мг Соединения (1). В другом варианте осуществления суточную дозу вводят субъекту вечером. В другом варианте осуществления суточную дозу вводят субъекту одновременно с приемом пищи или сразу после такового. В одном варианте осуществления суточная доза, содержащая Соединение (1), находится в форме капсулы. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента.

[00222] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, с использованием набора, содержащего:

множество индивидуальных дозированных единиц, каждая из которых содержит от 45 мг до 55 мг Соединения (1), и

набор инструкций, при этом набор инструкций описывает способ введения единичных доз субъекту с использованием эпизодического режима дозирования.

[00223] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, с использованием набора, содержащего:

множество отдельных дозированных единиц, каждая из которых содержит от 30 до 50 мг Соединения (1), и

набор инструкций, при этом набор инструкций описывает способ введения единичных доз субъекту с использованием эпизодического режима дозирования.

[00224] В вариантах осуществления этих аспектов продолжительность эпизодического режима дозирования составляет от примерно 2 до примерно 8 недель. В одном варианте осуществления продолжительность эпизодического режима дозирования составляет от примерно 2 до примерно 6 недель. В другом варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность от примерно 2 до примерно 4 недель. В следующем варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность примерно 2 недели. В еще одном варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность 2 недели. В одном варианте осуществления у субъекта диагностировано большое депрессивное расстройство. В

следующем варианте большое депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство средней степени тяжести. В другом дополнительном варианте большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство. В одном варианте каждая дозированная единица содержит от 45 до 55 мг Соединения (1). В одном варианте осуществления каждая стандартная дозировка содержит от 48 до 52 мг Соединения (1). В следующем варианте каждая дозированная единица содержит 50 мг Соединения (1). В дополнительном варианте осуществления каждая дозированная единица содержит 40 мг Соединения (1). В одном варианте осуществления способ, описанный набором инструкций, включает инструкции по введению единичной дозы вечером. В другом варианте осуществления способ, описанный набором инструкций, включает инструкции по введению единичной дозы одновременно с приемом пищи или сразу после такового.

[00225] В другом аспекте изобретение включает набор, включающий множество дозировок, каждая из которых содержит от 45 мг до 55 мг Соединения (1), и набор инструкций, описывающих способ введения доз с использованием эпизодического режима дозирования для лечения большого депрессивного расстройства. В одном варианте осуществления этого аспекта дозировки представляют собой отдельные дозированные единицы Соединения (1). В дополнительном варианте осуществления индивидуальная дозированная единица содержит от 48 до 52 мг Соединения (1). В еще одном варианте осуществления индивидуальная дозированная единица содержит 50 мг Соединения (1). В одном варианте осуществления продолжительность эпизодического режима дозирования составляет от примерно 2 до примерно 8 недель. В другом варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность от примерно 2 до примерно 6 недель. В следующем варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность от примерно 2 до примерно 4 недель. В еще одном варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность примерно 2 недели или 14 дней. В еще одном варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность 2 недели. В одном варианте осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство средней степени тяжести. В другом варианте осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство. В одном варианте осуществления набор инструкций напечатан на подходящем материале. В другом варианте осуществления отдельные дозированные единицы представляют собой капсулы или таблетки. В дополнительном варианте осуществления индивидуальной дозированной единицей является капсула. В некоторых вариантах осуществления индивидуальная дозированная форма представляет собой капсулу размера 1, 2, 3 или 4. В одном варианте осуществления капсула имеет размер 1.

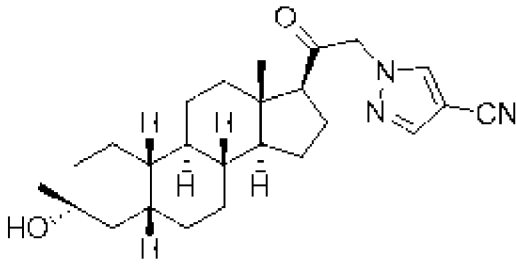
[00226] В другом аспекте изобретение включает набор, включающий множество дозировок, каждая из которых содержит от 30 мг до 50 мг Соединения (1), и набор инструкций, описывающих способ введения доз с использованием эпизодического

режима дозирования для лечения тяжелого депрессивного расстройства. В одном варианте осуществления этого аспекта дозировки представляют собой отдельные дозированные единицы Соединения (1). В следующем варианте осуществления индивидуальная дозированная единица содержит от 45 до 55 мг Соединения (1). В дополнительном варианте осуществления индивидуальная дозированная единица содержит от 48 до 52 мг Соединения (1). В еще одном варианте осуществления индивидуальная дозированная единица содержит 50 мг Соединения (1). В еще одном варианте осуществления индивидуальная дозированная единица содержит 40 мг Соединения (1). В одном варианте осуществления продолжительность эпизодического режима дозирования составляет от примерно 2 до примерно 8 недель. В другом варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность от примерно 2 до примерно 6 недель. В следующем варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность от примерно 2 до примерно 4 недель. В еще одном варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность примерно 2 недели или 14 дней. В еще одном варианте осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность 2 недели. В одном варианте осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство средней степени тяжести. В другом варианте осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство. В одном варианте осуществления набор инструкций напечатан на подходящем материале. В другом варианте осуществления индивидуальные дозированные единицы представляют собой капсулы или таблетки. В дополнительном варианте осуществления индивидуальной дозированной единицей является капсула. В некоторых вариантах осуществления индивидуальная дозированная форма представляет собой капсулу размера 1, 2, 3 или 4. В одном варианте осуществления капсула имеет размер 1.

[00227] В некоторых вариантах осуществления способ улучшает когнитивные функции у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ улучшает когнитивные функции у субъекта после завершения эпизодического режима дозирования. В некоторых вариантах осуществления способ не вызывает когнитивных нарушений у субъекта.

[00228] В другом аспекте изобретение включает способ лечения большого депрессивного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает этапы:

(i) проведение начального цикла введения субъекту, причем начальный цикл введения по существу состоит из периода дозирования, включающего введение субъекту один раз в день суточной дозы, содержащей примерно 30 мг или примерно 50 мг Соединения (1):



Соединение (1)

в течение периода времени в две недели, за которым следует период без введения дозы, включающий период времени, составляющий по меньшей мере 8 недель, когда субъекту не вводят Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1, 2, 3 или 4 последующих циклов введения субъекту, при этом каждый последующий цикл введения состоит по существу из периода дозирования, включающего введение субъекту один раз в день суточной дозы, содержащей примерно 30 мг или примерно 50 мг Соединения (1) в течение периода времени в две недели, за которым следует период без введения дозы, включающий период времени продолжительностью по меньшей мере 8 недель, когда субъекту не вводят Соединение (1).

[00229] В одном варианте осуществления данного аспекта общее время начального цикла введения и всех последующих циклов введения составляет не более одного года. В другом варианте осуществления в течение года проводят не более четырех последующих циклов введения. В некоторых вариантах осуществления существует 8-недельный интервал между введением Соединения (1) субъекту и повторным введением Соединения (1) субъекту. Введение одного или нескольких последующих циклов введения субъекту, который получил начальный цикл введения, взаимозаменяемо называется повторным введением Соединения (1), а также взаимозаменяемо именуется повторным лечением. В одном варианте осуществления каждый последующий цикл введения проводят в ответ на рецидив симптомов депрессии после периода отсутствия приема дозы предыдущего цикла введения. В другом варианте осуществления рецидив симптомов депрессии, требующий последующего цикла введения, определяется путем оценки субъекта с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), опросника о состоянии здоровья пациента (PHQ-9) или комбинации таковых. В другом варианте осуществления рецидив симптомов депрессии, требующий последующего цикла введения, определяется по шкале HAM-D ≥ 20 . В дополнительном варианте осуществления рецидив симптомов депрессии, требующий последующего цикла введения, дополнительно определяется по шкале PHQ-9, равной ≥ 10 . В еще одном варианте осуществления рецидив симптомов депрессии, требующий последующего цикла введения определяется по шкале MADRS ≥ 28 . В одном варианте осуществления период без введения дозы составляет по меньшей мере 10 недель, и субъекту проводят не более 3 последующих циклов введения. В другом варианте осуществления период без введения дозы составляет по меньшей мере 12 недель, и субъекту проводят не более 2

последующих циклов введения. В другом варианте осуществления период без введения дозы составляет по меньшей мере 16 недель, и субъекту проводят не более 1 последующего цикла введения. В другом варианте осуществления период без введения дозы составляет по меньшей мере 24 недели, и никаких последующих циклов введения субъекту не проводят. В некоторых вариантах осуществления симптомы депрессии не рецидивируют. В некоторых вариантах осуществления первоначальный цикл введения включает суточную дозу 30 мг Соединения (1). В дополнительном варианте осуществления каждый последующий цикл введения включает суточную дозу 30 мг Соединения (1). В другом варианте осуществления один или несколько последующих циклов введения включают суточную дозу 50 мг Соединения (1), а остальные последующие циклы введения включают суточную дозу 30 мг Соединения (1). В другом варианте осуществления каждый последующий цикл введения включает суточную дозу 50 мг Соединения (1). В некоторых вариантах осуществления первоначальный цикл введения включает суточную дозу 50 мг Соединения (1). В следующем варианте осуществления каждый последующий цикл введения включает суточную дозу 50 мг Соединения (1). В другом варианте осуществления один или несколько последующих циклов введения включают суточную дозу 30 мг Соединения (1), а остальные последующие циклы введения включают суточную дозу 50 мг Соединения (1). В другом варианте осуществления каждый последующий цикл введения включает суточную дозу 30 мг Соединения (1). В одном варианте осуществления субъект не лечится какой-либо формой лекарственного средства для лечения депрессии. В дополнительном варианте осуществления субъект является первично наивным. В следующем варианте субъект является вторично наивным. В одном варианте осуществления субъект в настоящее время принимает или недавно принимал антидепрессанты. В дополнительном варианте осуществления субъект принимал стабильную дозу антидепрессанта в течение по меньшей мере 60 дней до начала периода начального введения. В одном варианте осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство средней степени тяжести. В другом варианте осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство. В одном варианте осуществления субъект переживает серьезный депрессивный эпизод в течение примерно 1 года. В одном варианте осуществления возраст субъекта составляет от примерно 18 до примерно 75 лет. В дополнительном варианте осуществления субъект находится в возрасте от примерно 18 до примерно 65 лет. В одном варианте осуществления суточную дозу Соединения (1) вводят субъекту вечером. В другом варианте осуществления суточную дозу вводят субъекту одновременно с приемом пищи или сразу после такового. В одном варианте осуществления суточная доза, содержащая Соединение (1), находится в форме капсулы. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента.

ПРИМЕРЫ

[00230] **Пример 1. Открытое однолетнее исследование фазы 3 безопасности, переносимости и необходимости повторного лечения соединением (1) у взрослых субъектов с большим депрессивным расстройством.**

СОКРАЩЕНИЕ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИЛИ ОПИСАНИЕ
AE	нежелательное явление
CGI-I	Общее клиническое впечатление - улучшение
CGI-S	Общее клиническое впечатление - улучшение
C1	Цикл 1
CI	Доверительный интервал
C-SSRS	Колумбийская шкала оценки тяжести самоубийств
ECG	Электрокардиография
FAS	Полный выборка анализа FAS
HAM-D	Шкала оценки депрессии Гамильтона
HAM-A	Шкала оценки тревоги Гамильтона
HSV	Вирус простого герпеса
ICF	Форма информированного согласия
LS Mean	Среднеквадратичное среднее
MADRS	Монтгомери - Асбергская шкала оценки депрессии
MDD	Большое депрессивное расстройство
MedDRA	Медицинский словарь по нормативной деятельности
MMRM	Модель смешанного эффекта Повторное измерение
PT	Предпочтительный термин
SAE	Серьезное нежелательное явление
SE	Стандартная ошибка
SOC	Класс органа системы
TEAE	Нежелательное явление, возникшее при лечении

[00231] Основная цель: Определить безопасность и переносимость первоначального лечения и повторного лечения(ий) Соединением (1) взрослых с большим депрессивным расстройством (MDD), которые в настоящее время переживают большой депрессивный эпизод (MDE), на протяжении периода в 1 год.

[00232] Вторичная цель: на протяжении периода в 1 год оценить необходимость повторного лечения Соединением (1) после первоначального лечения у взрослых с MDD, в настоящее время испытывающих MDE, и оценить ответ на первоначальное лечение и повторное лечение соединением (1) после начального 2-недельного периода лечения у взрослых с MDD, у которых в настоящее время наблюдается MDE.

[00233] Первичные конечные точки: безопасность и переносимость первоначального лечения Соединением (1) и повторного лечения Соединением (1), оцениваемые по частоте и тяжести нежелательных явлений/серьезных нежелательных явлений; изменения по сравнению с исходным уровнем клинических лабораторных показателей, показателей жизнедеятельности и избранных электрокардиограммы (ECGs); и наличия суицидальных мыслей и поведения с использованием Колумбийской шкалы оценки тяжести самоубийств (C-SSRS) в течение 1 года. Безопасность и переносимость первоначального лечения Соединением (1) и повторного лечения Соединением (1) оцениваются по частоте и тяжести нежелательных явлений/серьезных нежелательных явлений; изменения по сравнению с исходным уровнем клинических лабораторных

показателей, показателей жизнедеятельности и электрокардиограмм (ECGs); и наличия суицидальных мыслей и поведения с использованием Колумбийской шкалы оценки тяжести самоубийств (C-SSRS).

[00234] Вторичные конечные точки: необходимость повторного лечения Соединением (1), оцениваемая по: времени до первого повторного лечения (кривые Каплана-Мейера), количеству субъектов, достигших критериев для повторного лечения, количеству повторных курсов лечения для каждого субъекта, ответу на первоначальное лечение и/или повторное лечение оцениваемому по: изменению по сравнению с исходным уровнем общего балла по 17-пунктовой шкале оценки депрессии Гамильтона (HAM-D) в конце каждого 14-дневного лечения (период начального и/или повторного лечения), ответу HAM-D в конце каждого 14-дневного периода лечения (начального и/или повторного лечения), определяемому как снижение показателя HAM-D на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, HAM-D ремиссии в конце каждого 14-дневного периода лечения (начального и/или повторного лечения), определяемой как общий балл HAM-D ≤ 7 , реакции общего клинического впечатления - улучшение (CGI-I), определяемое как «заметное улучшение» или «значительное улучшение» в конце каждого 14-дневного периода лечения (первоначального и/или повторного лечения), или изменение по сравнению с исходным уровнем показателя общего клинического впечатления - тяжести (CGI-S) в конце каждого 14-дневного периода лечения (начального и/или повторного курса лечения).

[00235] Исследуемая популяция: субъекты в возрасте от 18 до 75 лет, у которых диагностировано большое депрессивное расстройство (MDD) с общим баллом MADRS ≥ 28 и общим баллом HAM-D ≥ 20 при скрининге и в день 1 (до введения дозы).

[00236] Группы лечения: Группы дозирования 30 мг и 50 мг были разделены по времени включения в исследование. Исследование состоит из двух когорт: одна с Соединением (1) 30 мг в качестве начальной дозы (группа 30 мг; n=725), другая когорта с Соединением (1) 50 мг в качестве начальной дозы (группа 50 мг; n)=199). Пациенту, получающему 30 мг Соединения (1), дозу можно уменьшить до 20 мг, а пациентам, получающим 50 мг Соединения (1), дозу можно снизить до 40 мг (в зависимости от переносимости). Во всех когортах Соединение (1) принимается пациентами самостоятельно в виде пероральной терапии один раз вечером во время еды в течение 14 дней.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

[00237] В исследовании предусмотрен период скрининга до 28 дней, период лечения 14 дней и период последующего наблюдения до 1 года. ФИГ.1 представляет собой обзор исследования.

[00238] Период скрининга начинается с подписания формы информированного согласия (ICF) во время скринингового визита; ICF должен быть подписан до начала любых мероприятий по скринингу. Диагноз MDD должен быть установлен в соответствии со структурированным клиническим интервью, проводимым квалифицированным

медицинским работником в соответствии с диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам, пятое издание (DSM-5), версия для клинических испытаний (SCID-5-CT) (Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) Clinical Trial Version (SCID-5-CT)). Субъекты проходят предварительные процедуры скрининга во время скринингового визита для определения соответствия критериям, включая MADRS, HAM-D и CGI-S.

[00239] Антидепрессанты разрешены при условии, что субъекты принимают стабильную дозу в течение по меньшей мере 60 дней до Дня 1 и согласны продолжать прием стабильной дозы в течение периода наблюдения (День 42). В период между скринингом и завершением оценки на 42-й день не разрешалось начинать прием новых антидепрессантов или любых других лекарств, способных потенциально влиять на конечные точки эффективности или безопасности.

[00240] Субъектам, соответствующим критериям отбора, давали Соединение (1) - для приема дома вечером во время еды. Субъектам, у которых наблюдалось снижение общего балла HAM-D не менее чем на 50% на день 15, т.е. лицам, ответившим на лечение в 1-м цикле лечения, было разрешено продолжить исследование; остальные были выведены из исследования после 14-дневного наблюдения (28-й день).

[00241] Субъектов, продолжающих находиться в периоде наблюдения, контролировали дистанционно посредством оценки PHQ-9 каждые две недели. Если оценка PHQ-9 составляла ≥ 10 при любой оценке, оценку PHQ-9 начинали проводить каждую неделю до тех пор, пока оценка не опускалась ниже 10 или пока субъекту не вводили дозу Соединения (1) в последующем цикле, в зависимости от того, что происходило первым. Субъект должен был вернуться в учреждение для оценки HAM-D в течение недели, если показатель PHQ-9 становился ≥ 10 ; общий балл HAM-D становился ≥ 20 , и если прошло по меньшей мере 56 дней с момента приема последней дозы Соединения (1), т.к. должен был начат другой цикл дозирования Соединения (1). Если какой-либо из этих критериев не был соблюден, то на тот момент субъект не подлежал лечению Соединением (1). Если не соблюдался триггер PHQ-9 ≥ 10 , то субъект должен был посещать клинику каждые 8 недель. Субъект мог пройти не более 5 циклов лечения в течение года. ФИГ.2 представляет собой изображение критериев включения в исследование.

[00242] ФИГ.3 представляет собой блок-схему когорт дозирования.

[00243] Во время введения 50 мг субъекты, которых лечили 30 мг в предыдущих циклах, были переведены на 50 мг в следующем цикле лечения.

[00244] Снижение дозы с 30 мг до 20 мг или от 50 до 40 мг разрешалось в любом цикле лечения, если того требовали критерии безопасности лечения и/или переносимости субъекта. Кроме того, если дозу субъекта снижали с 50 мг до 40 мг в любом цикле, для следующего цикла лечения у исследователя был выбор: начать введение субъекту с дозы 50 мг или 40 мг. Субъекты, у которых доза снизилась с 30 мг до 20 мг, в следующем цикле лечения все равно начинали с 30 мг.

[00245] Применение антидепрессантов может быть изменено между циклами лечения в соответствии с конкретными правилами, изложенными в протоколе.

[00246] Ключевые критерии включения: пациенты женского и мужского пола в возрасте 18-75 лет с диагнозом MDD и симптомами, присутствующими в течение ≥ 4 недель, общим баллом по HAM-D17 ≥ 20 и общим баллом по MADRS ≥ 28 при скрининге и в День 1 (перед дозированием). Пациенты, принимающие антидепрессанты, должны были принимать эти лекарства в той же дозировке в течение ≥ 60 дней до первого дня с намерением продолжить первый цикл лечения.

[00247] Ключевые критерии исключения: активный психоз, попытка самоубийства или риск самоубийства, связанный с текущим эпизодом MDD, наличие в истории болезни биполярного расстройства, шизофрении и/или шизоаффективного расстройства или резистентной к лечению депрессии, определяемой по наличию стойких депрессивных симптомов, несмотря на лечение адекватными дозами антидепрессантов (за исключением нейролептиков) 2 разных классов в рамках текущего MDE в течение не менее 4 недель лечения.

[00248] Определение размера выборки: Размер выборки не был основан на формальном расчете размера выборки. Размер выборки в 900 субъектов был выбран таким образом, чтобы как минимум 450 субъектов завершили исследование в течение 24 недель и как минимум 150 субъектов завершили исследование в течение 56 недель.

[00249] Когорты, относящиеся к различным дозам, которые получили субъекты, были определены следующим образом:

[00250] **Когорта по 50 мг:** Эта когорта включает субъектов, которые начали лечение с дозы 50 мг и получили повторное лечение только с дозой 50 мг.

[00251] **Когорта по 30 мг:** Эта когорта включает субъектов, которые начали лечение дозой 30 мг, независимо от дозы, которую они получили при повторном лечении.

[00252] **Когорта низких доз:** Эта когорта включает субъектов, которые начали лечение с дозы 30 мг и получили повторное лечение только с дозой 30 мг.

[00253] **Когорта переключения дозы:** Эта когорта включает субъектов, которые получили первоначальное лечение 30 мг и по меньшей мере один последующий повторный курс лечения дозой 50 мг.

[00254] **Период исследования X:** начинается с даты первой дозы Соединения (1) в цикле X и заканчивается за один день до даты первой дозы следующего цикла. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой любое число от 1 до 5.

[00255] **Период лечения X:** начинается с даты первой дозы Соединения (1) в цикле X и завершается на следующий день после приема последней дозы в курсе X. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой любое число от 1 до 5.

[00256] **Курс лечения X:** начинается в день первой дозы Соединения (1) в курсе X и продолжается до 14 дней после приема последней дозы в курсе X. Курсы лечения могут быть обозначены как C1-C5.

[00257] **Период наблюдения X:** начинается на следующий день после окончания

курса лечения X и завершается за день до начала следующего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой любое число от 1 до 5.

[00258] Используя вышеизложенное, для Периода Исследования 1 когорты, получавшая 30 мг, была по существу такой же, как объединенная группа, состоящая из когорты с низкой дозой и когорты с переключением дозы. 725 субъектов получили дозу в когорте 30 мг (n=645 в когорте с низкой дозой и n=80 в когорте с переключением дозы), а 199 субъектов получили дозу в когорте 50 мг. Когорта, получавшая дозу 30 мг, завершила наблюдение в течение одного года.

[00259] Выборка для анализа: выборку безопасности определяли как всех субъектов, которым вводили исследуемое лекарственное средство. Выборка безопасности для конкретного периода включает субъектов из выборки безопасности, которым вводили исследуемый препарат в соответствующем курсе лечения. Полный анализ (полная выборка) (FAS) определялся(лась) как все субъекты выборки безопасности, у которых наблюдался ответ НАМ-D на 15-й день 1-го курса лечения и прекращение лечения (если оно происходило), произошло после окончания 1-го курса лечения. (Участником, ответившим на курс лечения X, считался субъект из выборки безопасности, у которого общий балл НАМ-D на 15-й день в курсе лечения X демонстрировал снижение как минимум на 50% от исходного уровня. Если общий балл НАМ-D на 15-й день в курсе лечения X отсутствовал, субъект считался не ответившим на лечение.)

[00260] Когорту переключения дозы определяли как всех субъектов из выборки безопасности, которые получали 30 мг в 1-м курсе лечения (день 1) и получали 50 мг в последующем курсе повторного лечения (день 1).

[00261] Статистический анализ

[00262] По мере возможности данные представлены для всех когорт по отдельности, в дополнение ко всем когортам вместе взятым, обозначенным как «Соединение (1) Общая когорты». Для когорты переключения дозы данные были представлены по периоду исследования, по дозе в день 1 курса лечения X, получаемой при дозировании в конкретный период, а также по Соединению (1) в целом (независимо от полученной дозы). Все изображения представлены на основе полученного лечения, без учета запланированного лечения.

[00263] Предоставлено распределение субъектов, включая количество субъектов, которым вводили дозу в каждом курсе, и количество субъектов, которым вводили дозу ровно в X курсах лечения. Описательная статистика общего балла НАМ-D, ответа НАМ-D и ремиссии для курса лечения 1 была предоставлена для субъектов, получивших дозу в курсе лечения 1 (выборка безопасности). В остальных анализах общего балла НАМ-D для субъектов, получавших дозу в каждом курсе лечения, используется FAS (полная выборка). Представлен линейный график среднего изменения LS по сравнению с исходным уровнем общего балла НАМ-D для каждого периода исследования на основе модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM) для каждого периода исследования и каждой дозовой когорты отдельно; модель включает соответствующий исходный балл за

конкретный период, использование антидепрессантов на исходном уровне (да/нет), точку времени оценки в качестве поясняющих переменных. Предоставлены сводные данные HAM-D для когорты переключения дозы по первой дозе в каждом цикле. Кроме того, предоставляется сводная информация по общим баллам HAM-D для субъектов, получивших дозу в курсе X для текущего и прошлых курсов лечения. Представлен ответ на день 15 для прошлых курсов для субъектов, не ответивших на текущий курс. Представлены гистограммы ответа HAM-D и ремиссии по периодам исследования.

[00264] По необходимости для анализа безопасности использовали выборку безопасности для конкретного периода в дополнение к когорте переключения дозы. Период лечения определяется как первая доза в период исследования до даты последней дозы +1 день. Курс лечения определяется как дата первой дозы в период исследования до истечения 14 дней после даты последней дозы. Нежелательные явления были проанализированы по когортам доз, чтобы получить:

[00265] 1. Обзор нежелательных явлений, возникших во время лечения, включая количество и процент субъектов с ТЕАЕ, ТЕАЕ для цикла лечения в периоде, для периода лечения и для периода, наступающего после периода лечения, ТЕАЕ максимальной степени тяжести, ТЕАЕ, приводящие к отмене исследуемого препарата или снижению дозы, серьезные ТЕАЕ, как в конкретном периоде лечения, так и в исследовании в целом.

[00266] 2. АЕ в период курса лечения в зависимости от SOC и PT - для периода исследования и для первой дозы в период исследования с использованием когорты переключения дозы.

[00267] 3. АЕ в период цикла лечения в зависимости от SOC/PT и максимальной степени тяжести - для периода исследования и для первой дозы в период исследования с использованием когорты переключения дозы.

[00268] 4. ТЕАЕ, приводящие к отмене исследуемого препарата, в соответствии с SOC/PT.

[00269] 5. ТЕАЕ, приводящие к снижению дозы исследуемого лекарственного средства, в соответствии с SOC/PT.

[00270] 6. Серьезные ТЕАЕ в соответствии с SOC/PT в период курсов лечения - для периода исследования и для первой дозы периода исследования с использованием когорты переключения дозы.

[00271] **Пример 2. Результаты примера 1 - Основные результаты.**

[00272] Данные, использованные в этом Примере 2, представляли собой данные с конечной датой, соответствующей дате завершения исследования последнего субъекта, который начал исследование с дозы 30 мг. Все субъекты в когорте, получавшей дозу 50 мг, завершили 1-й курс лечения из 28 дней на момент предельного срока, но некоторые из них не участвовали в исследовании достаточно долго, чтобы иметь право на какое-либо повторное лечение. На момент окончания исследования только 1 субъекту из когорты по 50 мг была введена доза в 3-м курсе лечения (включая начальный курс).

[00273] Диаграмма на ФИГ.4А и 4В предоставляют обзор участия субъектов.

[00274] **Результаты**[00275] Первичная конечная точка безопасности

[00276] Аналогичные пропорции субъектов сообщили о нежелательных явлениях, возникших во время лечения (ТЕАЕ) в когортах дозировки: Когорта 50 мг: 62,8% (125/199); Когорта 30 мг: 68,0% (493/725); Когорта с низкой дозой: 67,6% (436/645); Когорта переключения дозы: 71,3% (57/80)

[00277] ТЕАЕ, которые возникли у более чем 5% субъектов в любой дозовой когорте, представлены в таблице ниже.

[00278] **Таблица 1. ТЕАЕ, возникшие у более чем 5% субъектов**

	50мг Когорта (N=199)	Когорта низких доз (N=645)	Когорта переключения дозы (N=80)
Головная боль	20 (10,1%)	90 (14,0%)	13 (16,3%)
Сонливость	29 (14,6%)	76 (11,8%)	10 (12,5%)
Головокружение	30 (15,1%)	47 (7,3%)	7 (8,8%)
Седация	18 (9,0%)	29 (4,5%)	11 (13,8%)
Диарея	4 (2,0%)	43 (6,7%)	11 (13,8%)
Сухость во рту	7 (3,5%)	40 (6,2%)	3 (3,8%)
Тошнота	11 (5,5%)	25 (3,9%)	3 (3,8%)
Инфекция верхних дыхательных путей	1 (0,5%)	52 (8,1%)	5 (6,3%)
Бессонница	10 (5,0%)	31 (4,8%)	5 (6,3%)
Боль в спине	0	18 (2,8%)	5 (6,3%)
Артралгия	1 (0,5%)	14 (2,2%)	5 (6,3%)
Усталость	5 (2,5%)	27 (4,2%)	8 (10,0%)

[00279] Общие наблюдения по безопасности у субъектов, получавших 50 мг Соединения (1) на сегодняшний день, сопоставимы с результатами по безопасности, наблюдаемыми при применении 30 мг, причем ни одна доза не отклоняется от известного профиля безопасности Соединения (1).

[00280] Большинство ТЕАЕ были от легкой до умеренной степени тяжести во всех когортах доз, с одинаковой частотой встречаемости во всех группах доз.

[00281] **Таблица 2. Степень тяжести ТЕАЕ во всех дозовых когортах**

		30 мг Когорта		
	50 мг Когорта (N=199)	Когорта низких доз (N=645)	Когорта переключения дозы (N=80)	30 мг Когорта (N=725)
Легкие	45 (22,6%)	187 (29,0%)	13 (16,3%)	200 (27,6%)
Умеренные	65 (32,7%)	212 (32,9%)	36 (45,0%)	248 (34,2%)
Тяжелые	15 (7,5%)	37 (5,7%)	8 (10,0%)	45 (6,2%)

[00282] Процент субъектов, сообщивших о ТЕАЕ, приводящих к отмене исследуемого препарата, составил 6,5% (13/199) в когорте, принимавшей 50 мг, 2,8% (18/645) в когорте, принимавшей низкие дозы, и 1,3% (1/80) в когорте переключения дозы.

[00283] Процент субъектов сообщивших о ТЕАЕ, приводящих к исключению из исследования, составил 7,0% (14/199) в когорте, принимавшей 50 мг, 4,8% (31/645) в когорте с низкой дозой и 1,3% (1/80) в когорте с переключением дозы.

[00284] Процент субъектов, сообщивших о ТЕАЕ, приводящих к снижению дозы, составил в когорте 50 мг: 17,1% (34/199), все, кроме 2, в курсе 1, 2/26 в курсе 2. В когорте с низкой дозой: в целом 5,0% (32/645): 3,4% (22/645) в курсе 1, 4,4% (9/206) в курсе 2, 2,3% (2/86) в курсе 3, 0 (0/43) в курсе 4 и 10% (2/20) в курсе 5 соответственно. В когорте смены дозы: в целом 15,0% (12/80): по 2,5% (3/80) в каждом курсе 1 и курсе 2 при приеме 30 мг; 4,2% (3/71) в 3-м курсе, 3,8% (2/53) в 4-м курсе, 17,4% (4/23) в 5-м курсе при переходе на 50 мг. Сонливость, головокружение, седативный эффект и головная боль являются наиболее распространенными АЕ, приводящими к снижению дозы.

[00285] Вторичная конечная точка эффективности

[00286] **Таблица 3. Изменение общего балла HAM-D на 15-й день (выборка безопасности)**

	Полная выборка		Исходный уровень HAM-D ≥ 24		Исходный уровень HAM-D ≥ 26	
	50 мг Когорта (N=199)	30 мг Когорта (N=725)	50 мг Когорта (N=127)	30 мг Когорта (N=458)	50 мг Когорта (N=85)	30 мг Когорта (N=327)
п в День 15	185	687	118	433	80	308
Среднее \pm SD CFB	-16,0 \pm 6,04	-15,2 \pm 7,07	-17,4 \pm 6,05	-16,9 \pm 7,34	-18,2 \pm 5,89	-17,6 \pm 7,77
Среднее \pm SD % CFB	- 63,6 \pm 22,70	- 60,0 \pm 25,61	- 64,1 \pm 21,73	- 60,9 \pm 25,50	- 64,3 \pm 20,17	- 60,6 \pm 26,28
Ответ	149 (80,5%)	505 (73,5%)	94 (79,7%)	319 (73,7%)	64 (80,0%)	220 (71,4%)
Ремиссия	80 (43,2%)	276 (40,2%)	44 (37,3%)	164 (37,9%)	27 (33,8%)	113 (36,7%)

*Все включенные и получающие дозу субъекты (HAM-D ≥ 20 , MADRS ≥ 28).

[00287] На 15-й день для группы, получавшей 30 мг, среднее изменение по сравнению с исходным уровнем составило -15,2 \pm 7,1 (n=687); причем у 505 (73,5%) пациентов был достигнут ответ, а у 276 (40,2%) - ремиссия (HAM-D ≤ 7). На 15-й день начального курса лечения в группе, получавшей дозу 50 мг, среднее изменение HAM-D по сравнению с исходным уровнем составило -16 \pm 6,0; 149/185 (80,5%) достигли ответа, а 80/185 (43,2%) достигли ремиссии. Изменение общего балла HAM-D с течением времени - Период Исследования 1 (группа безопасности) показано на ФИГ.5. Начальный ответ HAM-D и ремиссия показаны на ФИГ.6А и 6В соответственно.

[00288] В Таблице 4 представлена сводная информация о повторных лечених в выборке безопасности.

[00289] Таблица 4. Краткое описание повторных курсов лечения (выборка безопасности)

	50мг Когорта (N=199)	30 мг Когорта (N=725)	Низкая Доза (N=645)
Количество субъектов, завершивших С1 как ответившие на лечение (FAS)	146	489	409
Получившие право как минимум еще на один повторный курс лечения [1]	122	472	392
Соответствуют критериям для повторного лечения как минимум еще на один [2, 3]	36 (29,5%)	305 (64,6%)	225 (57,4%)
Получали дозу как минимум еще в одном повторном курсе [3]	26 (21,3%)	279 (59,1%)	199 (0,8%)

[1] Право на повторное лечение означает, что субъект завершил 1-й цикл лечения и не прекратил участие в исследовании в течение 56 дней после даты последней дозы.

[2] Право на повторное лечение означает, что субъект имел право на повторное лечение и имел общий балл HAM-D ≥ 20 до повторного лечения.

[3] Знаменатель в процентах обозначает количество субъектов, имеющих право на повторное лечение.

[00290] Таблица 5. Количество (%) субъектов по циклам повторного лечения

	50мг Когорта (N=146)	30мг Когорта		
		Низкая доза (N=409)	Переключен ие доз (N=80)	30мг когорты (N=489)
Без повторного лечения (Курс 1)	120 (82,2%)	210 (51,3%)	0	210 (42,9%)
Только 1 повторный курс лечения (Курс 2)	25 (17,1%)	116 (28,4%)	9 (11,3%)	125 (25,6%)
Только 2 повторных курса лечения (Курс 3)	1 (0,7%)	40 (9,8%)	18 (22,5%)	58 (11,9%)
Только 3 повторных курса лечения (Курс 4)	NA	23 (5,6%)	30 (37,5%)	53 (10,8%)
Только 4 повторных курса лечения (Курс 5)	NA	20 (4,9%)	23 (28,8%)	43 (8,8%)

[00291] Как показано в Таблице 5, большинство пациентов (68,5%) получали только 1 или 2 курса лечения Соединением (1) в течение 12-месячного периода наблюдения в когорте 30 мг.

[00292] Среднее количество (диапазон) повторных курсов лечения в течение 1 года наблюдения на одного субъекта составляло 0,8 (0-4) для когорты с низкой дозой, 2,8 (1-4) для когорты с переключением дозы. В целом в когорте, получавшей дозу 30 мг, среднее количество повторных курсов лечения составило 1,2 (0-4). Частота повторного лечения была одинаковой как при предшествующей терапии антидепрессантами, так и без нее. На момент составления настоящего отчета ни один из субъектов в когорте, получавшей дозу 50 мг, не участвовал в исследовании дольше 6 месяцев, при этом большинство (n=114)

наблюдались менее 3 месяцев, и только 1 субъект получил более одного курса повторного лечения.

[00293] Таблица 6. Временной интервал между повторными обработками (дни)

		Число субъектов, которым вводили дозу в каждом курсе	Среднее (SD)	Медиана	Диапазон (Минимум - Максимум)
Курс 2	50мг	26	70,5 (18,52)	62,5	58-122
	Низкая Доза	199	99,5 (52,15)	78	58-297
Курс 3	50мг	1	58 (Не относится)	58	58-58
	Низкая Доза	83	87,2 (34,97)	72	52-217
Курс 4	50мг	Не относится	Не относится	Не относится	Не относится
	Низкая Доза	43	72,1 (17,67)	65	57-113
Курс 5	50мг	Не относится	Не относится	Не относится	Не относится
	Низкая Доза	20	63,2 (7,42)	60,5	58-86

[00294] Временной интервал между повторным лечением (дни) при использовании антидепрессанта на исходном уровне в предыдущем курсе лечения показан в Таблице 7. Использование антидепрессанта не оказывало большого влияния на продолжительность времени между повторными курсами лечения.

[00295] Таблица 7. Исходное применение антидепрессантов в предыдущем цикле (группа низких доз)

Dosed in Курс X, N=	ATD использование на исходном уровне Курса X -1 =			
	Да		Нет	
	N	Среднее (SD)	N	Среднее (SD)
Курс 2, N=199	75	103,3 (56,26)	124	97,2 (49,59)
Курс 3, N=83	38	85,9 (32,14)	45	88,4 (37,52)
Курс 4, N=43	20	71,1 (17,21)	23	73,0 (18,40)
Курс 5, N=20	10	64,5 (10,09)	10	61,9 (3,28)

[00296] Частота ответа в зависимости от курса лечения в когорте низких доз была следующей: Курс лечения 2: 59,3% (118/199) общая частота ответа. Курс лечения 3: общая частота ответа 57,8% (48/83), из которых 75% (36/48) субъектов ответили на Курс лечения 2 и остались ответившими на Курс лечения 3. 25% (12/483) не ответивших на лечение в Курсе лечения 2 ответили на повторное лечение. Курс лечения 4: общая частота ответа 51,2% (22/43), из которых 81,8% (18/22) субъектов ответили на Курс лечения 3, 63,6% (14/22) субъектов ответили на Курс лечения 2 и остались ответившими на лечение в 4-м Курсе лечения. 18,2% (4/22) субъектов не ответили на 3-й Курс лечения, а 36,4% (8/22) не ответили на 2-й Курс лечения, но ответили на повторное лечение в 4-м Курсе лечения. Курс лечения 5: общая частота ответа 50,0% (10/20), из которых 90% (9/10) в 4-м Курсе лечения, 80% (8/10) в 3-м Курсе лечения и 70% (7/10) субъектов в Курсе лечения 2 ответили на лечение и остались ответившими на лечение в Курсе лечения 5. 1% (1/10), 20,0% (2/10) и 30% (3/10) субъектов не ответили на Курс лечения 4, Курс лечения 3 и Курс лечения 2, соответственно, но ответили на повторное лечение в Курсе лечения 5.

[00297] На ФИГ.7 представлена гистограмма ответа/отсутствия ответа НАМ-D на

15-й день в зависимости от курса лечения, для когорты с низкой дозой (FAS). Внутренние столбцы представляют процент ответивших в предыдущем курсе.

[00298] На ФИГ.8 представлена коробчатая диаграмма изменения общего балла НАМ-D по сравнению с исходным уровнем для конкретного периода на 15-й день в каждом курсе лечения в зависимости от применения антидепрессантов (да/нет) на исходном уровне для конкретного периода - когорты с низкой дозой (выборка безопасности для курса лечения 1), FAS для курсов лечения 2-5).

[00299] **Пример 3. Результаты примера 1 - Полный набор результатов.**

[00300] Распределение субъектов

[00301] Данные, использованные в этом Примере 3, представляют собой данные исследования Примера 1 с конечной датой, соответствующей дате завершения исследования последнего субъекта, который начал исследование с дозы 30 мг. В этом примере представлены дополнительные результаты из Примера 2.

[00302] Всего 924 субъекта получали соединение (1) в курсе лечения 1 (C1), при этом 725 субъектов получали лечение в когорте с дозой 30 мг (645 субъектов в когорте с низкой дозой и 80 субъектов в когорте с переключением дозы), и 199 субъектов получали лечение в когорте 50 мг.

[00303] Из 725 субъектов, первоначально получавших 30 мг, 202 (31,3%) субъекта были преждевременно исключены из исследования или вышли из исследования во время 1-го курса лечения. Из 202 субъектов 146 (72,3%) прекратили участие в исследовании так как не показали снижения НАМ-D на 50% на 15-й день. 523 (72,1%) субъекта завершили курс лечения 1.

[00304] Как показано в Таблице 8, из 725 субъектов, первоначально получавших 30 мг, 413 (57%) субъектов преждевременно вышли из исследования в когорте, получавшей 30 мг, до истечения одного года. Из этих 413 субъектов 173 (41,9%) выбыли из-за несоответствия критерию ответа в курсе лечения 1. 146 из этих 173 субъектов прекратили участие в курсе лечения 1, как и предполагалось в соответствии с протоколом, еще 27 субъектов прекратили участие в исследовании из-за отсутствия ответа на курс лечения 1 после завершения курса лечения 1, в результате чего общее число достигло 173).

[00305] Из 725 субъектов, первоначально получавших 30 мг, 489 (67,4%) субъектов из 725 субъектов (409 субъектов в когорте низкой дозы и 80 субъектов в когорте переключения дозы) ответили на лечение в 1-м курсе лечения и завершили курс лечения 1, и, следовательно, были учтены в FAS.

[00306] Из 80 субъектов в когорте смены дозы 10 субъектов перешли на 50 мг в курсе лечения 2, 21 в курсе лечения 3, 38 в курсе лечения 4 и 11 в курсе лечения 5. Двое из субъектов, которые перешли на дозу 50 мг в 3-ем курсе лечения, начали 4-й курс лечения со сниженной дозой 40 мг. Четыре субъекта в этой когорте вышли из исследования в курсе, когда они перешли на дозу 50 мг - один прекратил прием исследуемого препарата во время 2-го курса лечения и вышел из исследования по решению врача; один субъект прекратил лечение во время 5-го курса лечения и прекратил лечение из-за нежелательных

явления (побочного эффекта); один субъект отозвал согласие во время 4-го курса лечения, и еще один субъект был отстранен от участия после завершения 5-го курса лечения, когда не смог завершить исследовательский визит из-за конфликта в расписании.

[00307] Из 199 субъектов, получавших дозу 50 мг, 64 (32,2%) субъекта выбыли из исследования до даты окончания сбора данных. Из 64 субъектов, исключенных из исследования, 35 (54,7%) выбыли из-за неспособности достичь 50%-ного снижения HAM-D на 15-й день, а 14 (21,9%) выбыли из-за побочных эффектов. Из 199 субъектов, первоначально получавших 50 мг, 146 (73,4%) были учтены в FAS (ответили на 1-ый курс лечения и не прекратили исследование в 1-м курсе лечения).

[00308] **Таблица 8. Распределение - Курс лечения 1**

	Когорта Низкой дозы (n=645)	50 мг Когорта (n=199)
Получивших дозу - n	645	199
Выбыли (1-й курс лечения)	202 (31,3%)	48 (24,1%)
Выход из-за отсутствия ответа *	146 (22,6%)	31 (15,6%)
Нежелательное явление	15 (2,3%)	11 (5,5%)
Неявка для наблюдения	15 (2,3%)	2 (1%)
Выбыл по желанию	13 (2%)	3 (1,5%)
Несоответствие правилам	3 (0,5%)	1 (0,5%)
Отклонение от протокола	4 (0,6%)	-
Решение врача	3 (0,5%)	-
Прочие	2 (0,3%)	-
Решение спонсора	1 (0,2%)	

[00309] *Демография и исходные характеристики*

[00310] Демографические и исходные характеристики субъектов, включенных в исследование, были хорошо сбалансированы между группой, принимавшей 30 мг, и группой, принимавшей 50 мг. В целом примерно 68% составляли женщины, 81% - белые, а средний возраст составлял 45 лет (SD: 14,13 года). примерно 42% испытуемых исходно использовали антидепрессанты. У 82% субъектов исходный уровень HAM-D был ≥ 22 .

[00311] **Таблица 9. Демографические данные и базовые характеристики (выборка безопасности)**

	50мг Когорта (N=199)	30мг Когорта (N=725)
Возраст (лет), среднее (SD)	45,0 (14,08)	45,0 (14,16)
Пол, n (%)		
Женский	137 (68,8%)	489 (67,4%)
Мужской	62 (31,2%)	236 (32,6%)
Раса, n(%)		

Белые	175 (87,9%)	571 (78,8%)
Черные/Афро-американцы	10 (5,0%)	115 (15,9%)
Прочие	14 (7,0%)	39 (5,4%)
Этническая принадлежность		
Испанцы/Латиноамериканцы	44 (22,1%)	176 (24,3%)
Не-испанского происхождения/ Латиноамериканцы	155 (77,9%)	549 (75,7%)
Использование антидепрессантов на исходном уровне, n (%)		
Да	81 (40,7%)	304 (41,9%)
Нет	118 (59,3%)	421 (58,1%)
Исходный BMI (кг/м ²), среднее значение (SD)	29,3 (5,69)	30,2 (6,75)
Исходный общий балл HAM-D, среднее значение (SD)	25,1 (3,29)	25,3 (4,09)

[00312] Таблица 10. Завершение лечения и участие в исследовании

Количество субъектов	50мг Когорта (N=199)	Низкая Доза (N=645)	Переключени е дозы (N=80)
Завершение последнего курса лечения			
Курс 1	139	259	1
Курс 2	12	99	8
Курс 3		43	19
Курс 4		22	30
Курс 5		20	22
Продолжительность участия в исследовании			
Количество субъектов в исследовании менее 3 месяцев	114	260	0
Количество субъектов в исследовании от 3 до 6 месяцев	85	81	0
Количество субъектов в исследовании от 6 до 9 месяцев		41	0
Количество субъектов в исследовании от 9 до 12 месяцев		164	45
Количество субъектов, закончивших 12 месяцев исследования		99	35

[00313] *Результаты по эффективности*[00314] 1. *Общий балл по HAM-D.*

[00315] Таблица 11. Среднее изменение и процентное изменение общего балла HAM-D только для Периода Исследования 1 (выборка безопасности)

	50мг Когорта (N=199)			30мг Когорта (N=725)		
Визит	N	Среднее CFB ± SD [1]	Среднее % CFB ± SD	N	Среднее CFB ± SD [1]	Среднее % CFB ± SD
Исходный уровень	199	25,1 ± 3,29		725	25,3 ± 4,09	
День 8	193	-12,3 ± 5,79	- 49,2 ± 22,41	704	-10,9 ± 6,75	- 42,9 ± 25,68
День 15	185	-16,0 ± 6,04	- 63,6 ± 22,70	687	-15,2 ± 7,07	- 60,0 ± 25,61
День 28	191	-14,6 ± 6,75	- 58,3 ± 26,05	681	-13,3 ± 8,07	- 51,9 ± 29,96
День 70	118	-13,6 ± 7,45	- 53,7 ± 28,40	384	-12,1 ± 9,12	- 46,6 ± 34,25
День 126	30	-16,3 ± 9,06	-65,2 ± 33,96	203	-15,7 ± 8,07	-62,3 ± 30,36

[1] Исходный уровень представляет собой среднее значение общего балла HAM-D ± SD.

[00316] На ФИГ.5 представлены линейные графики среднего LS (±SE) изменения от исходного уровня в общем балле HAM-D для Периода Исследования 1.

[00317] На ФИГ.9 представлены коробчатые диаграммы изменения общего показателя HAM-D по сравнению с исходным уровнем на 15-й день каждого курса лечения (выборка безопасности для Курса лечения 1, FAS для C2-C5).

[00318] На ФИГ.10 представлены коробчатые диаграммы изменения общего балла HAM-D по сравнению с исходным уровнем для конкретного периода на 15-й день в каждом курсе лечения в зависимости от применения антидепрессантов (да/нет) на исходном уровне для конкретного периода - когорта с низкой дозой (выборка безопасности для Курса лечения 1, FAS для C2-5).

[00319] 2 Ответ HAM-D

[00320] Таблица 12. Ответ HAM-D только для Периода Исследования 1 (выборка безопасности)

Визит	50мг Когорта (N=199)	30мг Когорта (N=725)
День 8	97/193 (50,3%)	295/704 (41,9%)
День 15	149/185 (80,5%)	505/687 (73,5%)
День 28	120/191 (62,8%)	372/681 (54,6%)
День 70	69/118 (58,5%)	193/384 (50,3%)
День 126	22/30 (73,3%)	144/203 (70,9%)

[00321] На ФИГ.11 представлена гистограмма ответа HAM-D с течением времени в Период Исследования 1 (выборка безопасности). На ФИГ.12 представлена гистограмма ответа HAM-D с течением времени в Период Исследования 1 в зависимости от использования антидепрессантов на исходном уровне (выборка безопасности). На ФИГ.13 представлена гистограмма ответа HAM-D на 15-й день каждого курса лечения в зависимости от применения антидепрессантов на исходном уровне, специфичном для

определенного периода- когорта низкой дозы (выборка безопасности).

[00322] 3 Ремиссия HAM-D

[00323] Таблица 13. Ремиссия HAM-D только для Периода Исследования 1 (выборка безопасности).

Визит	50мг Когорта (N=199)	30мг Когорта (N=725)
День 8	37/193 (19,2%)	125/704 (17,8%)
День 15	80/185 (43,2%)	276/687 (40,2%)
День 28	72/191 (37,7%)	222/681 (32,6%)
День 70	41/118 (34,7%)	115/384 (30,0%)
День 126	19/30 (63,3%)	96/203(47,3%)

[00324] На ФИГ.14 представлена гистограмма ремиссии HAM-D с течением времени в Период Исследования 1 (выборка безопасности). На ФИГ. 15 представлена гистограмма ремиссии HAM-D с течением времени в Период Исследования 1 в зависимости от использования антидепрессантов на исходном уровне (выборка безопасности). На ФИГ. 16 представлена гистограмма ремиссии HAM-D на 15-й день каждого курса лечения в зависимости от применения антидепрессантов на исходном уровне, специфичном для конкретного периода для когорты с низкими дозами.

[00325] 4 Субъекты, имеющие исходный показатель HAM-D ≥ 24 (общий балл, ответ и ремиссия)

[00326] В Таблицах 14, 15 и 16 показаны общие оценки HAM-D, ответ и ремиссия соответственно в различные моменты времени у субъектов, имеющих исходный показатель HAM-D ≥ 24 . На ФИГ.17 представлены линейные графики изменения среднего LS (\pm SE) от исходного уровня для субъектов, имеющих исходный показатель HAM-D ≥ 24 в Период Исследования 1 (выборка безопасности). На ФИГ.18 и ФИГ. 19 представлена гистограмма ответа HAM-D и ремиссии соответственно для субъектов, имеющих исходный показатель HAM-D ≥ 24 в Период Исследования 1 (выборка безопасности).

[00327] Таблица 14. Среднее изменение и процентное изменение общего балла HAM-D для субъектов, имеющих исходный балл HAM-D ≥ 24 в Период Исследования 1 (выборка безопасности)

Визит	50мг Когорта (N=127)			30мг Когорта (N=458)		
	N	Mean CFB \pm SD [1]	Среднее % CFB \pm SD	N	Среднее CFB \pm SD [1]	Среднее % CFB
Исходный уровень	127	27 \pm 2,43		458	27,7 \pm 3,08	
День 8	122	-13,3 \pm 5,87	-49,3 \pm 21,32	446	-12,0 \pm 7,17	-43,3 \pm 25,63
День 15	118	-17,4 \pm 6,05	-64,1 \pm 21,73	433	-16,9 \pm 7,34	-60,9 \pm 25,50
День 28	120	-15,7 \pm 7,17	-58,0 \pm 25,97	431	-15,0 \pm 8,27	-53,9 \pm 28,59
День 70	79	-14,4 \pm 7,93	-53,0 \pm 28,53	247	-13,8 \pm 9,39	-49,2 \pm 32,86

День 126	17	-19,9 ± 8,10	-74,8 ± 27,94	120	-18,2 ± 7,88	-66,0 ± 28,29
----------	----	--------------	---------------	-----	--------------	---------------

[1] Исходный уровень представляет собой среднее значение общего балла HAM-D ± SD.

[00328] **Таблица 15. Ответ HAM-D для субъектов, имеющих исходный показатель HAM-D ≥ 24 только для Периода Исследования 1 (выборка безопасности).**

Визит	50мг Когорта (N=127)	30мг Когорта (N=458)
День 8	61/122 (50,0%)	192/446 (43,0%)
День 15	94/118 (79,7%)	319/433 (73,7%)
День 28	74/120 (61,7%)	250/431 (58,0%)
День 70	43/79 (54,4%)	125/247 (50,6%)
День 126	14/17 (82,4%)	90/120 (75,0%)

[00329] **Таблица 16. Ремиссия HAM-D для субъектов, имеющих исходный показатель HAM-D ≥ 24 только для Периода Исследования 1 (выборка безопасности).**

Визит	50мг Когорта (N=127)	30мг Когорта (N=458)
День 8	18/122 (14,8%)	70/446 (15,7%)
День 15	44/118 (37,3%)	164/433 (37,9%)
День 28	41/120 (34,2%)	132/431 (30,6%)
День 70	26/79 (32,9%)	70/247 (28,3%)
День 126	13/17 (76,5%)	58/120 (48,3%)

[00330] 5 Субъекты, имеющие исходный показатель HAM-D ≥ 26 (общий балл, ответ и ремиссия)

[00331] В таблицах 17, 18 и 19 показаны общий показатель HAM-D, ответ и ремиссия, соответственно, в различные моменты времени у субъектов, у которых исходный показатель HAM-D был ≥ 26. На ФИГ.20 представлены линейные графики изменения среднего LS (±SE) от исходного уровня для субъектов, у которых исходный показатель HAM-D был ≥ 26 для Периода Исследования 1 (выборка безопасности). На ФИГ.21 и ФИГ.22 представлена гистограмма ответа HAM-D и ремиссии, соответственно, для субъектов, у которых исходный показатель HAM-D был ≥ 26 в Период Исследования 1 (выборка безопасности).

[00332] **Таблица 17. Среднее изменение и процентное изменение общего балла HAM-D для субъектов, имеющих исходный балл HAM-D ≥ 26 в Период Исследования 1 (выборка безопасности)**

Визит	50мг Когорта (N=85)			30мг Когорта (N=327)		
	N	Среднее CFB ± SD [1]	Среднее % CFB ± SD	N	Среднее CFB ± SD [1]	Среднее % CFB ± SD

Исходный уровень	85	28,3 ± 1,99		327	29,0 ± 2,73	
День 8	82	-14,0 ± 6,05	-49,6 ± 21,15	319	-12,6 ± 7,44	-43,7 ± 25,84
День 15	80	-18,2 ± 5,89	-64,3 ± 20,17	308	-17,6 ± 7,77	-60,6 ± 26,28
День 28	80	-16,6 ± 7,05	-58,5 ± 24,24	305	-16,2 ± 8,48	-55,6 ± 28,46
День 70	56	-15,1 ± 8,23	-52,9 ± 28,48	170	-14,7 ± 9,65	-49,8 ± 32,15
День 126	10	-21,0 ± 10,12	-74,2 ± 34,34	82	-19,1 ± 8,11	-65,6 ± 28,15

[1] Исходный уровень представляет собой среднее значение общего балла HAM-D ± SD.

[00333] **Таблица 18. Ответ на HAM-D для субъектов, имеющих исходный балл HAM-D ≥ 26 в Период Исследования 1 (выборка безопасности)**

Визит	50мг Когорта (N=85)	30мг Когорта (N=327)
День 8	43/82 (52,4%)	138/319 (43,3%)
День 15	64/80 (80,0%)	220/308 (71,4%)
День 28	51/80 (63,8%)	184/305 (60,3%)
День 70	30/56 (53,6%)	87/170 (51,2%)
День 126	8/10 (80%)	60/82 (73,2%)

[00334] **Таблица 19. Ремиссия по HAM-D для субъектов, имеющих исходный балл HAM-D ≥ 26 в Период Исследования 1 (выборка безопасности).**

Визит	50мг Когорта (N=85)	Low Dose Cohort (N=327)
День 8	13/82 (15,9%)	49/319 (15,4%)
День 15	27/80 (33,8%)	113/308 (36,7%)
День 28	26/80 (32,5%)	94/305 (30,8%)
День 70	18/56 (32,1%)	43/170 (25,3%)
День 126	8/10 (80%)	37/82 (45,1%)

[00335] *6 Повторное лечение*

[00336] Среднее количество (диапазон) повторных курсов лечения на одного субъекта составляет 0,8 (0-4) для когорты с низкой дозой и 2,8 (1-4) для когорты с переключением дозы. В целом в когорте, получавшей дозу 30 мг, среднее количество повторных курсов лечения составило 1,2 (0-4). На момент составления настоящего отчета ни один из субъектов в когорте, получавшей дозу 50 мг, не участвовал в исследовании дольше 6 месяцев, при этом большинство (n=114) наблюдались менее 3 месяцев, и только 1 субъект получал более одного повторного курса лечения.

[00337] **Таблица 20. Повторные курсы лечения после 1-го курса лечения**

	50мг Когорта (N=199)	30мг Когорта (N=725)	Низкая доза (N=645)	Переключен ие доз (N=80)
Количество субъектов, завершивших C1	146	489	409	80

как ответившие на лечение (FAS)				
Получившие право на повторный курс по меньшей мере еще в одном курсе [1]	122	472	392	80
Соответствующие критериям на повторное лечение по меньшей мере еще в одном курсе [2, 3]	36 (29,5%)	305 (64,6%)	225 (57,4%)	80 (100%)
Получившие дозу по меньшей мере еще в одном курсе Курс [3]	26 (21,3%)	279 (59,1%)	199 (0,8%)	80 (100%)

[1] «Право на включение на повторное лечение» означает, что субъект завершил курс лечения 1 и не прекратил участие в исследовании в течение 56 дней после даты последней дозы.

[2] «Соответствует критериям для повторного лечения» означает, что субъект имел право на повторное лечение и имел HAM-D. общий балл ≥ 20 до повторного лечения.

[3] В процентах знаменатель отражает количества субъектов, имеющих право на повторное лечение.

[00338] **Таблица 21. Популяция по курсам дозирования (выборка безопасности)**

	30мг Когорта			50мг Когорта
	Когорта низкой дозы	Когорта переключени я доз	Общая когорта	
Число субъектов, получивших дозу в курсе С1	645	80	725	199
Число (%) ответивших на D15 в С1, которые не прекратили курс С1 (FAS) [1]	409 (63,4%)	80 (100%)	489 (67,4%)	146 (73,4%)
Количество (%) субъектов FAS, получивших дозу в курсе С2 [2]	199 (48,7%)	80 (100%)	279 (57,1%)	26 (17,8%)
Дозирование субъекта только за 1 повторный курс лечения [2]	116 (28,4%)	9 (11,3%)	125 (25,6%)	25 (17,1%)
Количество (%) субъектов FAS, получивших дозу в курсе С3 [2]	83 (20,3%)	71 (88,8%)	154 (31,5%)	1 (0,7%)
Дозирование субъекта только за 2 повторных курса лечения [2]	40 (9,7%)	18 (22,5%)	58 (11,9%)	1 (0,7%)
Количество (%) субъектов FAS, получивших дозу в курсе С4 [2]	43 (10,5%)	53 (66,3%)	96 (19,6%)	NA
Дозирование субъекта только за 3 повторных курса лечения [2]	23 (5,6%)	30 (37,5%)	53 (10,8%)	NA
Количество (%) субъектов FAS, получивших дозу в курсе С5 [2]	20 (4,9%)	23 (28,8%)	43 (8,8%)	NA
Дозирование субъекта только за 4 повторных курса лечения	20 (4,9%)	23 (28,8%)	43 8,8%)	NA

[1] Проценты основаны на количестве субъектов, получивших дозу в курсе С1.

[2] Проценты подсчитаны на основе количества субъектов в FAS.

[00339] **Таблица 22. Количество (%) субъектов в курсах лечения в зависимости от применения антидепрессантов в исходном периоде 1 исследования (FAS)**

	АТД Использование на исходном уровне=ДА		АТД Использование на исходном уровне=НЕТ	
	50мг Когорта (N=60)	30мг Когорта (N=209)	50мг Когорта	30мг Когорта (N=280)

			(N=86)	
Без повторного лечения (Курс 1)	48 (80,0%)	96 (45,9%)	72 (83,7%)	114 (40,7%)
Только 1 повторный курс лечения (Курс 2)	12 (20,0%)	45 (21,5%)	13 (15,1%)	80 (28,6%)
Только 2 повторных курса лечения (Курс 3)	0	27 (12,9%)	1 (1,2%)	31 (11,1%)
Только 3 повторных курса лечения (Курс 4)	-	20 (9,6%)	0	33 (11,8%)
Только 4 повторных курса лечения (Курс 5)	-	21 (10,0%)	0	22 (7,9%)

[00340] Таблица 23. Сводная информация о периодах до каждого повторного лечения (дни) с момента последней дозы в предыдущем курсе лечения, по курсам лечения (FAS)

Курс лечения		50мг Когорта (N=146)	Низкая Доза (N=409)	Переключение дозы (N=80)
Курс 2	n/N [1]	26/122	199/392	80/80
	Среднее (SD), Медиана, Минимум-Максимум	70,5 (18,52), 62,5, 58-122	99,5 (52,15), 78, 58-297	116,5 (70,26), 91, 58-318
Курс 3	n/N [1]	1/4	83/166	71/76
	Среднее (SD), Минимум-Максимум	58,0 (NA), 58,0, 58-58	87,2 (34,97), 72, 52-217	92,5 (34,44), 79, 58-214
Курс 4	n/N [1]	-	43/74	53/63
	Среднее (SD), Минимум-Максимум		72,1 (17,67), 65, 57-113	69,9 (13,40), 66, 57-120
Курс 5	n/N [1]	-	20/34	23/45
	Среднее (SD), Минимум-Максимум		63,2 (7,42) 60,5, 58-86	61,4 (6,24), 58, 57-79

[1] N=количество субъектов FAS, имеющих право на введение дозы в курсе X; n=количество субъектов в FAS, соответствующих критериям лечения и получавшим дозу в курсе X.

[00341] Таблица 24. Сводная информация о периодах до каждого повторного лечения (дни) в зависимости от применения антидепрессантов на исходном уровне в предыдущем курсе лечения для Когорты низких доз (FAS)

Дозировано в Курсе X, N=	АТД Использование на исходном уровне Курса X -1 =			
	ДА		НЕТ	
	N	Среднее (SD)	N	Среднее (SD)
Курс 2, N=199	75	103,3 (56,26)	124	97,2 (49,59)
Курс 3, N=83	38	85,9 (32,14)	45	88,4 (37,52)
Курс 4, N=43	20	71,1 (17,21)	23	73,0 (18,40)
Курс 5, N=20	10	64,5 (10,09)	10	61,9 (3,28)

[00342] На ФИГ.23 представлены коробчатые диаграммы временных периодов до каждого повторного лечения по курсам лечения.

[00343] 7. Эффективность у ответивших на лечение по сравнению с не ответившими на лечение.

[00344] Таблица 25. Сводная информация о статусе пациентов, не ответивших на D15 в прошлых курсах лечения, для пациентов, ответивших на D15 в текущем курсе лечения для Когорты низких доз (FAS)

Курс No.	# дозир. субъектов	Статус Ответа на D15+	Статус в C2		Статус в C3		Статус в C4	
			Ответивший*	Не ответивший*	Ответивший*	Не ответивший*	Ответивший*	Не ответивший*
C2	199	Ответивший (N=118, 59,3%)	-	-	-	-	-	-
		Не ответивший (N=70, 35,2%)	-	-	-	-	-	-
C3	83	Ответивший (N=48, 57,8%)	36 (75,0%)	12 (25,0%)	-	-	-	-
		Не ответивший (N=33, 39,8%)	14 (42,4%)	19 (57,6%)	-	-	-	-
C4	43	Ответивший (N=22, 51,2%)	14 (63,6%)	8 (36,4%)	18 (81,8%)	4 (18,2%)	-	-
		Не ответивший (N=18, 41,9%)	8 (44,4%)	10 (55,6%)	9 (50,0%)	9 (50,0%)	-	-
C5	20	Ответивший (N=10, 50%)	7 (70,0%)	3 (30,0%)	8 (80,0%)	2 (20,0%)	9 (90,0%)	1 (10,0%)
		Не ответивший (N=7, 35%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	1 (14,4%)	5 (71,4%)

+ Знаменатель для подсчета процента представляет собой количество субъектов, которым вводили дозу в текущем курсе.

* Знаменатель для подсчета процента представляет собой количество ответивших или не ответивших на лечение в текущем курсе.

[00345] На ФИГ.24 представлена гистограмма НАМ-D ответивших/не ответивших на лечение пациентов с процентом ответивших на предыдущий курс лечения для Когорты низкой дозы (FAS) [внутренние столбцы представляют процент ответивших в предыдущем курсе].

[00346] На ФИГ.25 представлена гистограмма ответа НАМ-D ответивших/не ответивших на лечение пациентов с процентом не ответивших на предыдущий курс лечения для когорты низкой дозы (FAS) [внутренние столбцы представляют процент не ответивших на лечение в предыдущем курсе].

[00347] 8 Общих балл по НАМ-D в текущем и прошлых курсах

[00348] Когорта низкой дозы

[00349] Таблица 26. Среднее изменение/процентное изменение общего балла НАМ-D от исходного уровня для конкретного периода в текущих и прошлых курсах лечения среди субъектов, которым вводили дозу в курсе лечения для когорты низкой дозы (FAS).

Количество Ответивших в Курсе С1, дозированных в Курсе X	День исследования	n*, Среднее Изменение/Процент изменения (n)				
		Курс 5	Курс 4	Курс 3	Курс 2	Курс 1
Курс 2: 199	День 15	-	-	-	188, -12,3/-52,6	199, -17,4/-70,0
	День 28	-	-	-	188, -11,5/-49,1	199, -13,8/-55,2
Курс 3: 83	День 15	-	-	81, -12,5/-52,4	83, -12,7/-52,9	83, -17,2/-68,8
	День 28	-	-	81, -11,9/-49,8	83, -11,2/-46,5	83, -12,7, -49,9
Курс 4: 43	День 15	-	40, -11,7/-50,0	43, -12,7/-54,1	43, -12,1/-49,6	43, -17,0/-68,2
	День 28	-	42, -9,9/-41,9	43, -11,1/-46,9	43, -10,4/-42,4	43, -13,0/-52,0
Курс 5: 20	День 15	17, -11,6/-50,5	18, -11,6/-48,9	20, -11,9/-51,5	20, -11,1/-45,1	20, -16,5/-66,9
	День 28	16, -7,1/-30,6	20, -7,7/-32,6	2, -10,7/-46,1	20, -9,2/-37,8	20, -11,3/-45,7

*n=количество субъектов, на которых основан расчет.

[00350] Группа переключения дозы

[00351] Таблица 27. Общий балл НАМ-D - Когорта переключения дозы (FAS)

Конечная точка	Первая доза в Курсе X	День исследования	Курс 2	Курс 3	Курс 4	Курс 5
Количество субъектов, перешедших на дозу 50 мг в Курсе X	-	-	10	21	38	11
n*, среднее изменение/процентное изменение от базового уровня за определенный период	30 мг	День 15	69, -15,5/-59,1	48, -15,8/-60,0	11, -14,8/-60,0	-
		День 28	69, -12,8/-49,1	49, -12,2/-45,1	11, -7,1/-28,3	-
	50 мг	День 15	9, -14,6/-65,5	22, -13,5/-55,0	40, -16,4/-65,0	22, -17,5/-67,8
		День 28	8, -14,8/-65,3	22, -12,9/-52,7	39, -11,9/-47,4	21, -11,2/-43,9
	40 мг	День 15	-	0	2, -10,0/-44,1	0

		День 28	-	0	2, -14,5/-65,3	0
НАМ-D ответ	30 мг	День 15	46/69 (66,7%)	34/48 (70,8%)	7/11 (63,6%)	-
		День 28	36/69 (52,2%)	24/49 (49%)	2/11 (18,2%)	-
	50 мг	День 15	7/9 (77,8%)	14/22 (63,6%)	32/40 (80%)	18/22 (81,8%)
		День 28	7/8 (87,5%)	14/22 (63,6%)	24/39 (61,5%)	11/21 (52,4%)
	40 мг	День 15	-	0	1/2 (50%)	0
		День 28	-	0	1/2 (50%)	0
НАМ-D ремиссия	30 мг	День 15	24/69 (34,8%)	19/48 (39,6%)	3/11 (27,3%)	-
		День 28	13/69 (18,8%)	5/49 (10,2%)	1/11 (9,1%)	-
	50 мг	День 15	5/9 (55,6%)	4/22 (18,2%)	19/40 (47,5%)	14/22 (63,6%)
		День 28	3/8 (37,5%)	5/22 (22,7%)	9/39 (23,1%)	5/21 (23,8%)
	40 мг	День 15	-	0	1/2 (50%)	0
		День 28	-	0	1/2 (50%)	0

*n=количество субъектов, на которых основан расчет.

В группу переключения дозы входят субъекты, которые начали исследование с дозы 30 мг, но перешли на дозу 50 мг в последующем курсе лечения.

[00352] *Результаты безопасности (нежелательные явления)*

[00353] Одинаковая доля субъектов сообщила о нежелательных явлениях, возникших во время лечения (ТЕАЕ) в трех группах доз: 60,5% (46/76) в группе 50 мг и 66,6% (451/677) в группе низких доз и 77,1% (37/ 48) у субъектов когорты переключения дозы.

[00354] **Таблица 28. Общая сводка нежелательных явлений (выборка безопасности)**

	30мг Когорта				Всего (N=924)
	50мг Когорта (N=199)	Низкая доза (N=645)	Переключен ие Дозы (N=80)	30мг Когорта (N=725)	
Количество (%) субъектов с хотя бы одним ТЕАЕ	125 (62,8%)	436 (67,6%)	57 (71,3%)	493 (68,0%)	618 (66,9%)
Количество (%) субъектов с хотя бы одним тяжелым ТЕАЕ	15 (7,5%)	37 (5,7%)	8 (10,0%)	45 (6,2%)	60 (6,5%)
Количество (%) субъектов, по меньшей мере, с одним ТЕАЕ, приведшим к отмене	13 (6,5%)	18 (2,8%)	1 (1,3%)	19 (2,6%)	32 (3,5%)

исследуемого препарата					
Количество (%) субъектов, по меньшей мере, с одним ТЕАЕ, приведшим к прекращению исследования	14 (7,0%)	31 (4,8%)	1 (1,3%)	32 (4,4%)	46 (5,0%)
Количество (%) субъектов с хотя бы одним серьезным ТЕАЕ	7 (3,5%)	19 (2,9%)	1 (1,3%)	20 (2,8%)	27 (2,9%)
Только Период Исследования 1 - количество (%) субъектов в:					
ТЕАЕ Периода лечения	108 (54,3%)	320 (49,6%)	28 (35,0%)	348 (48,0%)	456 (49,4%)
ТЕАЕ Периода курса лечения	117 (58,8%)	337 (52,2%)	31 (38,8%)	368 (50,8%)	485 (52,5%)

ТЕАЕ Периода лечения представляют собой те, которые начинаются между первой дозой и последней дозой Соединения (1) + 1 день. ТЕАЕ Периода курса лечения - это те, которые начинаются в период между первой дозой плюс 14 дней после приема последней дозы Соединения (1).

[00355] ТЕАЕ, возникшие у более чем 5% субъектов в любой когорте, представлены в Таблице 29.

[00356] **Таблица 29. ТЕАЕ, возникшие у более чем 5% субъектов в любой Когорте доз на сегодняшний день (выборка безопасности)**

	50мг Когорта (N=199)	Когорта низкой дозы (N=645)	Когорта переключения дозы (N=80)
Головная боль	20 (10,1%)	90 (14,0%)	13 (16,3%)
Сонливость	29 (14,6%)	76 (11,8%)	10 (12,5%)
Головокружение	30 (15,1%)	47 (7,3%)	7 (8,8%)
Седация	18 (9,0%)	29 (4,5%)	11 (13,8%)
Диарея	4 (2,0%)	43 (6,7%)	11 (13,8%)
Сухость во рту	7 (3,5%)	40 (6,2%)	3 (3,8%)
Тошнота	11 (5,5%)	25 (3,9%)	3 (3,8%)
Инфекция верхних дыхательных путей	1 (0,5%)	52 (8,1%)	5 (6,3%)
Бессонница	10 (5,0%)	31 (4,8%)	5 (6,3%)
Боль в спине	0	18 (2,8%)	5 (6,3%)
Артралгия	1 (0,5%)	14 (2,2%)	5 (6,3%)
Усталость	5 (2,5%)	27 (4,2%)	8 (10,0%)

[00357] Большинство ТЕАЕ были от легкой до умеренной степени тяжести во всех дозовых когортах, с одинаковой частотой встречаемости во всех дозовых когортах.

[00358] **Таблица 30. Обзор интенсивности ТЕАЕ**

	50 мг Когорта (N=199)	30 мг Когорта		
		Когорта низкой дозы (N=645)	Когорта переключения дозы (N=80)	30 мг Когорта (N=725)
Легкая	45 (22,6%)	187 (29,0%)	13 (16,3%)	200 (27,6%)
Умеренная	65 (32,7%)	212 (32,9%)	36 (45,0%)	248 (34,2%)
Тяжелая	15 (7,5%)	37 (5,7%)	8 (10,0%)	45 (6,2%)

[00359] Общие наблюдения по безопасности у субъектов, получавших Соединение (1) в дозе 50 мг, сопоставимы с наблюдаемыми результатами по безопасности у субъектов, получавших 30 мг, и не отклоняется от известного профиля безопасности Соединения (1). Сообщалось о подобных нежелательных явлениях независимо от наличия или отсутствия предшествующей терапии антидепрессантами. На дату окончания не было зарегистрировано ни одного случая потери сознания.

[00360] Во время 1-го курса лечения 2,5% (5/199) субъектов сообщили о SAE в когорте, принимавшей 50 мг, и 0,9% (6/645) в группе, принимавшей низкие дозы. В когорте, принимавшей 50 мг, три из пяти побочных эффектов, вероятно, были связанными с исследуемым препаратом; препарат был отменен, и субъект был исключен из исследования в каждом случае: у одного субъекта наблюдалось состояние спутанности сознания, у другого субъекта - астения, и у одного субъекта - делирий. В когорте, принимавшей 50 мг, 2 из 5 SAE, которые считались не связанными с исследуемым препаратом, представляли собой попытку самоубийства и умышленное членовредительство; оба случая были решены в течение 7 дней.

[00361] В когорте с низкой дозой (только 30 мг) ни одно из SAE не считалось вероятно или возможно связанным с исследуемым лекарственным препаратом. Хотя 5 из 6 SAE считались тяжелыми по интенсивности, только одно (внутричерепная аневризма) привело к прекращению участия в исследовании.

[00362] **Таблица 31. SAE, возможно или вероятно связанные с препаратом**

50 мг Когорта	Когорта низкой дозы	Переключение доз
Спутанное состояние (День 6, решено в День 8 Периода 1)	Суицидальные мысли (День 15, решено в День 20 Периода 3)	-
Астения (День 8, решено в День 9 Периода 1)		
Делирий (День 9, решено в День 11 Периода 1)		

[00363] Процент субъектов, сообщивших о TEAE, приводящих к исключению из исследования, составил 7,0% (14/199) в когорте, принимавшей 50 мг, 4,8% (31/645) в когорте, принимавшей низкие дозы, и 1,3% (1/80) в когорте переключения дозы.

[00364] Процент субъектов, сообщивших о TEAE, приводящих к снижению дозы,

составил в Когорте 50 мг 17,1% (34/199): все, кроме 2, в курсе 1, 2/26 в курсе 2. В Когорте с низкой дозой процент составил в целом 5,0% (32/645): 3,4% (22/645) в Курсе 1, 4,4% (9/206) в Курсе 2, 2,3% (2/86) в Курсе 3, 0 (0/43) в Курсе 4 и 10% (2/20) в Курсе 5 соответственно. В Когорте переключения дозы: в общем 15,0% (12/80): по 2,5% (3/80) в каждом Курсе 1 и Курсе 2 при приеме 30 мг; 4,2% (3/71) в Курсе 3, 3,8% (2/53) в Курсе 4, 17,4% (4/23) в Курсе 5 при переходе на 50 мг. Сонливость, головокружение, седативный эффект и головная боль являются наиболее распространенными АЕ, приводящими к снижению дозы.

[00365] **Таблица 32. Обзор нежелательных явлений в зависимости от применения антидепрессантов для периодов в течение периода исследования - Когорта низких доз (выборка безопасности)**

	АТД исполь зовани е на исходн ом	Период исследован ия 1 (N=645)	Период исследован ия 2 (N=206)	Период исследован ия 3 (N=86)	Период исследован ия 4 (N=43)	Период исследован ия 5 (N=20)
Использован ие АТД на исходном уровне за конкретный период N	ДА	266	88	45	19	11
	НЕТ	379	118	41	24	9
Количество (%) субъектов с хотя бы одним ТЕАЕ	ДА	154 (57,9%)	48 (54,5%)	19 (42,2%)	7 (36,8%)	6 (54,5%)
	НЕТ	256 (67,5%)	75 (63,6%)	21 (51,2%)	8 (33,3%)	3 (33,3%)
Количество (%) субъектов с хотя бы одним ТЕАЕ в период курса лечения	ДА	134 (50,4%)	36 (40,9%)	14 (31,1%)	3 (15,8%)	4 (36,4%)
	НЕТ	203 (53,6%)	58 (49,2%)	14 (34,1%)	6 (25,0%)	2 (22,2%)
Количество (%) субъектов с хотя бы одним АЕ в период лечения	ДА	126 (47,4%)	29 (33,0%)	12 (26,7%)	3 (15,8%)	4 (36,4%)

	НЕТ	194 (51,2%)	51 (43,2%)	12 (29,3%)	5 (20,8%)	2 (22,2%)
Количество (%) субъектов, по меньшей мере, с одним тяжелым ТЕАЕ в период курса	ДА	6 (2,3%)	2 (2,3%)	0	0	0
	НЕТ	10 (2,6%)	2 (1,7%)	2 (4,9%)	0	0
Количество (%) субъектов с ТЕАЕ, приведшим к отмене исследуемого препарата	ДА	4 (1,5%)	1 (1,1%)	0	0	0
	НЕТ	12 (3,2%)	1 (0,8%)	0	0	0
Количество (%) субъектов с АЕ в период курса лечения, приводящим к	ДА	5 (1,9%)	1 (1,1%)	0	0	0
	НЕТ	14 (3,7%)	3 (2,5%)	1 (2,4%)	0	0
Количество (%) субъектов, по меньшей мере, с одним серьезным ТЕАЕ в период курса	ДА	1 (0,4%)	1 (1,1%)	0	0	0
	НЕТ	5 (1,3%)	0	1 (2,4%)	0	0

Период лечения определяется как период от первой дозы до последней дозы+1 день. Курс лечения определяется от дня введения первой дозы до конца 14-дневного наблюдения после приема последней дозы.

[00366] Выводы

[00367] Первый курс приема 30 мг Соединения (1) в целом хорошо переносился, а результаты по безопасности соответствовали предыдущим исследованиям. В Когорте 30 мг 68,5% субъектов не получали более 1 повторного курса лечения. В Когорте с низкими дозами (которые получали только 30 мг) субъекты получили в среднем 0,8 повторных

курсов лечения (или всего 1,8 курсов). В Когорте 30 мг субъекты получили в среднем 1,2 (или всего 2,2 курса лечения). Примерно 70% пациентов из Когорты 30 мг, ответивших на первоначальный курс лечения, использовали не более 1 дополнительного курса лечения.

[00368] Первоначальная частота ответа составляла 73,5% по сравнению с 80,5% в когортах доз 30 мг и 50 мг соответственно.

[00369] Профиль безопасности и переносимости 30 мг соединения (1) и 50 мг соединения (1) соответствует профилям, наблюдавшимся в более ранних исследованиях. На сегодняшний день ни в одной группе не зарегистрировано случаев потери сознания. Большинство ТЕАЕ в когортах 30 мг и 50 мг были легкими или умеренными.

[00370] **Пример 4. Годовое наблюдение за когортой, получавшей дозу 50 мг.**

[00371] Введение

[00372] В Примере 4 представлены дополнительные данные из исследования, описанного в Примере 1 (Фаза 3, открытое, 1-летнее исследование безопасности, переносимости и необходимости повторного лечения Соединением (1) у взрослых субъектов с большим депрессивным расстройством). В Примерах 2-3 представлены данные за период времени, закончившийся после завершения годичного наблюдения в когорте, получавшей 30 мг (n=725). Некоторые ранние данные для когорты с дозой 50 мг, которые были доступны на момент завершения годичного наблюдения за когортой с дозой 30 мг, представлены в Примерах 2-3. В Примере 4 представлены данные за более поздний период времени, закончившийся, когда когорта, принимавшая 50 мг (n=199), завершила годичное наблюдение. В Примере 4 представлены дополнительные данные, которые в настоящее время были собраны и проанализированы для Когорты 50 мг, не противоречащие данным, результатам или выводам, описанным для Когорты 30 мг в Примерах 2-3.

[00373] Данные, использованные в Примере 4, представляют собой данные с конечной датой, представляющей собой дату завершения исследования последнего субъекта, начавшего исследование в Когорте 50 мг (n=199). В Примерах 2-3 все субъекты в Когорте 50 мг завершили Курс лечения 1, но некоторые из них не участвовали в исследовании достаточно долго для получения права на какое-либо повторное лечение. По состоянию на дату окончания Примеров 2-3 только один субъект из Когорты 50 мг получал дозу в 3-м курсе лечения. На дату окончания Примера 4 все субъекты в Когорте 50 мг прошли один год наблюдения после лечения.

[00374] Результаты

[00375] Средний исходный показатель HAMD (\pm SD) для когорты, получавшей 50 мг, на момент включения в исследование составлял 25,1 \pm 3,29 (n=199). Исходно 81 (40,7%) пациент получал ранее предписанную терапию антидепрессантами (ADT), которая была продолжена, а 118 (59,3%) пациентов не получали ADT.

[00376] Соединение (1) в дозе 50 мг, как правило, хорошо переносилось, при этом не было выявлено никаких новых данных по безопасности или тенденций в данных, доступных на дату окончания Примера 4 для субъектов Когорты 50 мг, находившихся под

наблюдением в течение одного года, которые получили один или более курсов лечения. Безопасность оценивалась во время проведения курсов лечения, между курсами лечения и в течение нескольких курсов лечения для определения переносимости с течением времени. 137 из 199 (68,8%) участников когорты, принимавшей 50 мг, сообщили по меньшей мере об одном нежелательном явлении, как и в когорте, принимавшей 30 мг (68,0%). Большинство пациентов из когорты, принимавших 50 мг, сообщили о нежелательных явлениях, возникших во время лечения (TEAE), максимальная степень тяжести которых варьировала от легкой до умеренной. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими во время лечения (TEAE) (и о которых сообщалось не менее чем в 5%), были сонливость (32; 16,1%), головокружение (30; 15,1%), головная боль (25; 12,7%), седативный эффект (20; 10,1%), бессонница (14; 7,0%), тошнота (13; 6,5%) и тремор (11; 5,5%).

[00377] Типы TEAE, о которых сообщали субъекты из Когорты 50 мг, были аналогичны типам, о которых сообщали субъекты из Когорты 30 мг. Частота побочных реакций на лекарственный препарат, таких как сонливость, головокружение, седативный эффект и тремор, была выше в когорте, получавшей дозу 50 мг; однако тяжесть и исход TEAE соответствовали Когорте 30 мг и общему профилю безопасности Соединения (1). Процент субъектов Когорты 50 мг, сообщивших о TEAE, приведших к прекращению приема исследуемого препарата и выходу из исследования, соответственно, составил 6,5% (13/199) и 8,0% (16/199).

[00378] Не наблюдалось усиления суицидальных мыслей или суицидального поведения по сравнению с исходным уровнем ни в один период исследования или в когортах доз, согласно измерению по шкале оценки тяжести суицида Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Общий профиль нежелательных явлений в Когорте 50 мг в целом соответствует ранее сообщенным данным, а типы зарегистрированных TEAE аналогичны зарегистрированным в рамках клинической программы Соединения (1).

[00379] На 15-й день (Курс лечения 1) среднее изменение HAM-D по сравнению с исходным уровнем для когорты, получавшей 50 мг, составляло $-16,0 \pm 6,04$ ($n=185$). Примерно 149 субъектов (74,9%) достигли ответа (снижение HAM-D по меньшей мере на 50% от исходного уровня), а 80 субъектов (40,2%) достигли ремиссии (HAM-D меньше или равен 7). Из 149 ответивших на лечение, 3 субъекта вышли из исследования до 28-го дня, а 146 субъектов остались в исследовании после 28-го дня (т.е. из 199 субъектов, первоначально получавших 50 мг Соединения (1), 146 субъектов, или примерно 73,4% были включены в FAS). Из 146 субъектов исследования после 28-го дня 79,5% получили не более одного дополнительного курса лечения Соединением (1). 54,8% ($n=80$) получили всего 1 курс лечения; 24,7% ($n=36$) получили всего 2 курса лечения; 10,3% ($n=15$) получили всего 3 курса лечения; 6,8% ($n=10$) получили всего 4 курса лечения; и 3,4% ($n=5$) получили всего 5 курсов лечения. Примерно 79,5% пациентов с FAS в Когорте 50 мг не получали более одного курса повторного лечения.

[00380] Пропорция субъектов в когорте с дозой 50 мг, которые получили ноль или

максимум 1 дополнительный курс лечения Соединением (1), была сходной независимо от использования терапии антидепрессантами на исходном уровне.

[00381] **Пример 5. Субпопуляции пациентов в исследовании Примера 1.**

[00382] *Пример 5.1 - MDD и метаболические сопутствующие заболевания*

[00383] В Примере 5.1 представлены данные пациентов с MDD, имеющих метаболические сопутствующие заболевания, и участвовавших в исследовании, описанном в Примере 1.

[00384] Введение

[00385] Пациенты с MDD, имеющие сопутствующие метаболические заболевания, сталкиваются с дополнительными побочными эффектами, связанными с приемом антидепрессантов (например, увеличение веса, метаболические нарушения), и часто плохо реагируют на лечение. В этом примере представлены результаты апостериорного анализа клинического исследования Примера 1 у пациентов с MDD и сопутствующими метаболическими заболеваниями.

[00386] Способы

[00387] В клиническое исследование Примера 1 включались пациенты с MDD в возрасте 18-75 лет, с показателем HAMD-17 ≥ 20 и общим баллом MADRS ≥ 28 , которых разделили на 2 когорты: Когорта 30 мг и Когорта 50 мг. Пациенты, ответившие на HAMD-17 (снижение $\geq 50\%$ от исходного уровня) на 15-й день продолжили исследование и были оценены на соответствие критериям для повторного лечения.

[00388] Пациентов с сопутствующим метаболическим заболеванием идентифицировали по следующим терминам в истории болезни: ожирение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет типа 2, сахарный диабет типа 1, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия, дислипидемия, метаболический синдром и/или диабетическая дислипидемия.

[00389] Результаты

[00390] В исследование Примера 1 было включено 924 пациента (Когорта 30 мг, n=725; Когорта 50 мг, n=199). Из них 253/924 (27,4%) пациентов имели метаболические сопутствующие заболевания (Когорта 30 мг: 197/725; 27,2%; Когорта 50 мг: 56/199; 28,1%). Исходные демографические данные по сравнению с населением в целом таковы: средний (SD) возраст 52,2 (12,4) vs 45,0 (14,1) лет; латиноамериканцы 30,4% vs 23,8%; употребление антидепрессантов 54,2% vs 41,8%; средний (SD) кг/м² BMI 33,4 (6,7) vs 30,0 (6,54).

[00391] Среднее значение (SD) CFB по HAMD-17 на 15-й день первого курса лечения (в субпопуляции пациентов с сопутствующими метаболическими заболеваниями по сравнению с общей популяцией) составляло -14,8 (7,10) vs -15,4 (6,9); Частота ответов по HAMD-17 составила 67,3% vs 75,0%; частота ремиссий HAMD-17 составила 37,1% vs 40,8%.

[00392] Из 161/253 пациентов в субпопуляции пациентов с метаболическими сопутствующими заболеваниями, ответивших на первый курс лечения и завершивших его,

90 (55,9%) не нуждались в дополнительных курсах лечения во время их участия в исследовании (vs 43,7% в целом); среднее (диапазон) общее количество курсов лечения составило 1,9 (1-5) vs 1,8 (1-5) в целом.

[00393] Число пациентов в субпопуляции с метаболическими сопутствующими заболеваниями, у которых наблюдалось ≥ 1 ТЕАЕ в течение периода исследования, составляло 167/253 (66,0%); большинство из таковых были легкой/средней степени тяжести (148/167; 88,6%). Частые ($\geq 5\%$) ТЕАЕ в этой субпопуляции по сравнению с общими показателями включали головную боль (14,2% vs 13,9%), сонливость (13,8% vs 12,8%), головокружение (9,1% vs 9,1%), диарею (6,7% vs 6,3%), респираторную инфекцию (5,9% vs 6,3%), сухость во рту (5,5% vs 5,5%) и седативный эффект (5,1% vs 8,7%). ТЕАЕ привели к прекращению приема исследуемого препарата у 8 из 253 (3,2%) пациентов; к снижению дозы у 19/253 (7,5%) пациентов; и к выходу из исследования у 11/253 (4,3%) пациентов.

[00394] Заключение

[00395] Соединение (1) в целом хорошо переносилось пациентами с MDD и сопутствующими метаболическими заболеваниями, демонстрируя результаты по безопасности и эффективности, аналогичные таковым в общей исследуемой популяции. Эти результаты подтверждают необходимость дальнейшей разработки Соединения (1) в качестве потенциального средства лечения пациентов с MDD, включая пациентов с сопутствующими метаболическими заболеваниями.

[00396] Пример 5.2 - Женщины в постменопаузе с MDD

[00397] В Примере 5.2 представлены данные пациентов в исследовании, описанном в Примере 1, классифицированных как женщины в постменопаузе, страдающие MDD.

[00398] Введение

[00399] Гормональные изменения во время ранней менопаузы часто могут влиять на метаболизм антидепрессантов (ADT). Женщины в постменопаузе и пожилые люди могут плохо отвечать на лечение ADT. В этом примере представлен апостериорный анализ исследования, описанного в Примере 1, у женщин в постменопаузе с MDD.

[00400] Способы

[00401] В исследование, описанное в Примере 1, включались пациенты с MDD в возрасте 18-75 лет, с HAMD-17 ≥ 20 и общим баллом по MADRS ≥ 28 , которые были разделены на две когорты: когорту, принимавшую 30 мг, и когорту, принимавшую 50 мг. Пациенты, ответившие на HAMD-17 (снижение на $\geq 50\%$ от исходного уровня) на 15-й день продолжили участие в исследовании и были оценены на предмет соответствия критериям повторного лечения. Женщины в постменопаузе в возрасте ≥ 45 лет выявлялись на основании анализа фолликулостимулирующего гормона >40 на исходном уровне (по данным центральной лаборатории) и на основании терминов в истории болезни, обозначающих «менопаузу».

[00402] Результаты

[00403] В исследовании, описанном в Примере 1, приняли участие 924 пациента

(Когорта 30 мг n=725; Когорта 50 мг n=199); 152/924 (16,5%) женщин в постменопаузе получали либо Соединение (1) 30 мг (110/725; 15,2%), либо Соединение (1) 50 мг (42/199; 21,1%) в первый 14-дневный курс лечения. За исключением возраста и пола, исходные демографические данные пациентов в этой субпопуляции в целом соответствовали демографическим характеристикам всей исследуемой популяции соответственно: средний (SD) возраст 58,7 (6,72) vs 45,0 (14,1) лет; среднее значение (SD) HAMD-17: 25,7 (3,92) vs 25,3 (3,9); употребление антидепрессантов - 52,6% vs 41,7%.

[00404] Среднее значение (SD) CFB при HAMD-17 на 15-й день (последний день первого периода лечения) у пациенток в постменопаузе составляло -16,0 (7,00) vs -15,4 (6,9) в общей исследуемой популяции. Частота ответов на HAMD-17 на 15-й день составила 75,7% vs 75,0% в общей популяции исследования. Частота ремиссии HAMD-17 на 15-й день составила 39,6% vs 40,8% в общей популяции исследования.

[00405] Из 106/152 пациенток в постменопаузе, которые ответили на 1-й курс лечения и завершили его, 45 (42,5%) не требовали дополнительных курсов в период исследования; среднее (диапазон) общее количество курсов лечения составило 2,2 (1-5).

[00406] Число пациенток в постменопаузе, у которых наблюдался по меньшей мере 1 ТЕАЕ за период исследования, составило 102/152 (67,1%). У большинства наблюдались ТЕАЕ легкой или средней степени тяжести (90/102; 88,2%). Наиболее частые ($\geq 5\%$) ТЕАЕ у пациенток в постменопаузе (по сравнению с общей популяцией) включали головную боль (13,2% vs 13,9%), сонливость (12,5% vs 12,8%), головокружение (11,8% vs 9,1%), диарею (7,9% vs 6,3%), инфекции верхних дыхательных путей (7,9% vs 6,3%), сухость во рту (7,2% vs 5,5%), седативный эффект (6,6% vs 8,7%) и бессонницу (6,6% vs 5,4%). ТЕАЕ привели к прекращению приема исследуемого препарата у 8 из 152 (5,3%) пациенток; к снижению дозы у 16/152 (10,5%) пациенток; и к выходу из исследования у 9/152 (5,9%) пациенток.

[00407] Заключение

[00408] Соединение (1) в целом хорошо переносилось женщинами в постменопаузе, демонстрируя сходные результаты по безопасности и эффективности с таковыми для всей исследуемой популяции. Эти результаты подтверждают необходимость дальнейшей разработки Соединения (1) в качестве потенциального средства для лечения пациентов с MDD, включая трудно поддающихся лечению женщин в постменопаузе.

ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

[00409] В формуле изобретения артикли, такие как «a», «an» и «the», могут означать «один или несколько», если не указано иное или иным образом не очевидно из контекста. Заявления или описания, которые содержат знак «или» между одним или несколькими членами группы, считаются удовлетворенными, если один, несколько или все члены группы присутствуют, заняты или иным образом имеют отношение к данному продукту или процессу, если не указано противоположное или иным образом не очевидно из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых только один

член группы присутствует, используется или иным образом имеет отношение к данному продукту или процессу. Изобретение включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом относятся к данному продукту или процессу.

[00410] Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы изобретения. Например, любое утверждение, которое зависит от другого утверждения, может быть изменено, при включении в таковое одно или несколько ограничений, обнаруженных в любом другом утверждении, зависящем от того же базового утверждения. Если элементы представлены в виде списков, например, в формате группы Маркуша, то также раскрывается каждая подгруппа элементов, и любой элемент(ы) может быть удален из группы. Следует понимать, что, в общем, если изобретение или аспекты изобретения упоминаются как содержащие конкретные элементы и/или признаки, то определенные варианты осуществления изобретения или аспекты изобретения состоят или состоят по существу из таких же элементов и/или функций. Для простоты эти варианты осуществления не были конкретно изложены *in haec verba*. Также отмечается, что термины «содержащий» и «включающий» использованы как открытые термины и допускают включение дополнительных элементов или этапов. При указании диапазонов включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и знания специалиста в данной области техники, значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или представлять собой поддиапазон в пределах указанных диапазонов до десятой части единицы нижнего предела диапазона в различных вариантах осуществления изобретения, если из контекста явно не следует иное.

[00411] Данная заявка имеет ссылки на различные выданные патенты, опубликованные патентные заявки, статьи и другим публикации, все содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Если существует конфликт между какой-либо из включенных ссылок и настоящей спецификацией, спецификация имеет преимущество. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, подпадающий под уровень техники, может быть явно исключен из любой одной или нескольких формул. Поскольку такие варианты осуществления известны специалистам в данной области техники, таковые могут быть исключены, даже если исключение не указано здесь явно. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, вне зависимости от связи такового с предшествующим уровнем техники.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

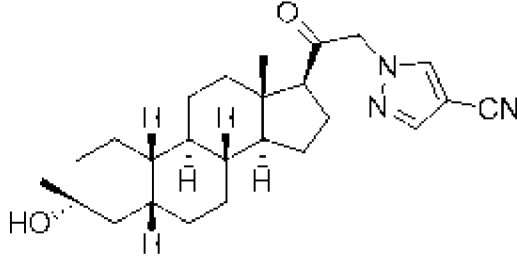
[00412] Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных

вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Объем настоящих вариантов осуществления, описанных здесь, не ограничивается приведенным выше описанием, а скорее изложен в прилагаемой формуле изобретения. Специалисты в данной области техники поймут, что различные изменения и модификации этого описания могут быть сделаны без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, определенном далее формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение терапевтически эффективного количества Соединения (1):



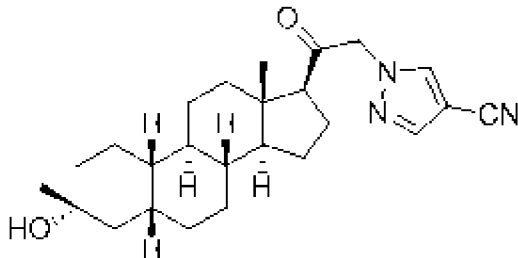
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества Соединения (1) в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

2. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой соли Соединения (1):



Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

3. Способ по п.1 или 2, где проводят 0 или 1 последующих курсов лечения.

4. Способ по п.1 или 2, где проводят 1 последующий курс лечения.

5. Способ по любому из пп.1-4, где между окончанием начального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал по меньшей мере примерно 4 недели, примерно 6 недель или примерно 8 недель.

6. Способ по любому из пп.1-4, где между окончанием начального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал примерно 4 недели, примерно 6 недель или примерно 8 недель.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором рецидив симптомов депрессии определяется путем оценки субъекта с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), анкеты о состоянии здоровья пациента (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) или комбинации таковых.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель PHQ-9, превышающий или равный 10, или показатель HAM-D, превышающий или равный 20.

9. Способ по любому из пп.1-8, где начальный курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели или примерно 14 дней.

10. Способ по любому из пп.1-9, где каждый последующий курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели или примерно 14 дней.

11. Способ по любому из пп.1-10, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 14 дней в ходе начального курса лечения.

12. Способ по любому из пп.1-11, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 14 дней в каждом последующем курсе лечения.

13. Способ по п.1, где Соединение (1) вводят в дозе от примерно 20 мг до примерно 55 мг.

14. Способ по п.1, где Соединение (1) вводят в дозе примерно 50 мг.

15. Способ по п.1, где Соединение (1) вводят в дозе примерно 40 мг.

16. Способ по п.2, где фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной от примерно 20 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения.

17. Способ по п.2, где фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 50 мг свободного основания соединения.

18. Способ по п.2, где фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально, парентерально, внутривенно, интратекально, внутримышечно, подкожно, вагинально, буккально, сублингвально, ректально, местно, в виде ингаляций, интраназально или чрескожно.

20. Способ по п.19, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально.

21. Способ по любому из пп.1-20, где Соединение (1) или фармацевтически

приемлемую соль Соединения (1) вводят во время еды.

22. Способ по любому из пп.1-21, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день на ночь.

23. Способ по п.1, где Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики между 9,7 и 10,1 градусами 2θ включительно, между 11,6 и 12,0 градусами 2θ включительно, между 13,2 и 13,6 градусами 2θ включительно, между 14,2 и 14,6 градусами 2θ включительно, между 14,6 и 15,0 градусами 2θ включительно, между 16,8 и 17,2 градусами 2θ включительно, между 20,5 и 20,9 градусами 2θ включительно, между 21,3 и 21,7 градусами 2θ включительно, между 21,4 и 21,8 градусами 2θ включительно и между 22,4 и 22,8 градусами 2θ включительно.

24. Способ по п.1, где Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики между 9,3 и 9,7 градусами 2θ включительно, между 10,6 и 11,0 градусами 2θ включительно, между 13,0 и 13,4 градусами 2θ включительно, между 14,7 и 15,1 градусами 2θ включительно, между 15,8 и 16,2 градусами 2θ включительно, между 18,1 и 18,5 градусами 2θ включительно, между 18,7 и 19,1 градусами 2θ включительно, между 20,9 и 21,3 градусами 2θ включительно, между 21,4 и 21,8 градусами 2θ включительно и между 23,3 и 23,7 градусами 2θ включительно.

25. Способ по п.1, где Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики между 9,7 и 10,1 градусами 2θ включительно, между 14,6 и 15,0 градусами 2θ включительно, между 16,8 и 17,2 градусами 2θ включительно, между 20,5 и 20,9 градусами 2θ включительно и между 21,3 и 21,7 градусами 2θ включительно.

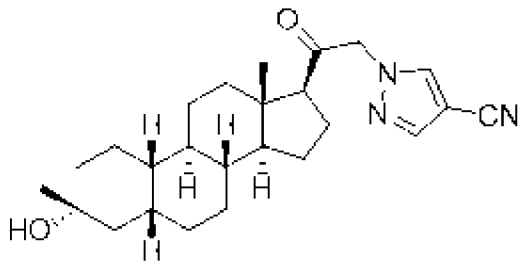
26. Способ по п.1, где Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики между 9,3 и 9,7 градусами 2θ включительно, между 10,6 и 11,0 градусами 2θ включительно, между 13,0 и 13,4 градусами 2θ включительно, между 18,7 и 19,1 градусами 2θ включительно и между 21,4 и 21,8 градусами 2θ включительно.

27. Способ по любому из пп.1-26, где субъект не получал лечения ранее.

28. Способ по любому из пп.1-26, где субъект принимал стабильную дозу дополнительного антидепрессанта в течение по меньшей мере 60 дней до начала первоначального курса лечения.

29. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение терапевтически эффективного количества Соединения (1):



Соединение (1); и

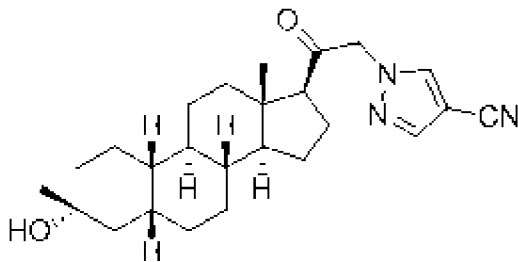
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества Соединения (1) в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения, и

при этом субъект не получал лечения ранее.

30. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой соли Соединения (1):



Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения, и

при этом субъект не получал лечения ранее.

31. Способ по п.29 или 30, где проводят 0 или 1 последующих курсов лечения.

32. Способ по п.29 или 30, где проводят 1 последующий курс лечения.

33. Способ по любому из пп.29-32, где между окончанием начального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал по меньшей мере примерно 4 недели, по меньшей мере примерно 6 недель или по меньшей мере примерно 8 недель.

34. Способ по любому из пп.29-32, где между окончанием начального курса лечения и началом последующего курса лечения существует интервал примерно 4 недели,

примерно 6 недель или примерно 8 недель.

35. Способ по любому из пп. 29-34, где рецидив симптомов депрессии определяется путем оценки субъекта с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (Montgomery - Asberg Depression Rating Scale, MADRS), анкеты о состоянии здоровья пациента (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) или комбинации таковых.

36. Способ по любому из пп. 29-35, где на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель PHQ-9, превышающий или равный 10, или показатель HAM-D, превышающий или равный 20.

37. Способ по любому из пп.29-36, где первоначальный курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели или примерно 14 дней.

38. Способ по любому из пп.29-37, где каждый последующий курс лечения имеет продолжительность примерно 2 недели или примерно 14 дней.

39. Способ по любому из пп.29-38, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 14 дней в первоначальном курсе лечения.

40. Способ по любому из пп.29-39, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день в течение примерно 14 дней в каждом последующем курсе лечения.

41. Способ по п.29, где Соединение (1) вводят в дозе от примерно 20 мг до примерно 55 мг.

42. Способ по п.29, где Соединение (1) вводят в дозе примерно 50 мг.

43. Способ по п.29, где Соединение (1) вводят в дозе примерно 40 мг.

44. Способ по п.30, где фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной от примерно 20 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения.

45. Способ по п.30, где фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 50 мг свободного основания соединения.

46. Способ по п.30, где фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения.

47. Способ по любому из пп. 29-46, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально, парентерально, внутривенно, интратекально, внутримышечно, подкожно, вагинально, буккально, сублингвально, ректально, местно, в виде ингаляций, интраназально или чрескожно.

48. Способ по п.47, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально.

49. Способ по любому из пп.29-48, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят во время еды.

50. Способ по любому из пп.29-49, где Соединение (1) или фармацевтически

приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день на ночь.

51. Способ по п.29, где Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики между 9,7 и 10,1 градусами 2θ включительно, между 11,6 и 12,0 градусами 2θ включительно, между 13,2 и 13,6 градусами 2θ включительно, между 14,2 и 14,6 градусами 2θ включительно, между 14,6 и 15,0 градусами 2θ включительно, между 16,8 и 17,2 градусами 2θ включительно, между 20,5 и 20,9 градусами 2θ включительно, между 21,3 и 21,7 градусами 2θ включительно, между 21,4 и 21,8 градусами 2θ включительно и между 22,4 и 22,8 градусами 2θ включительно.

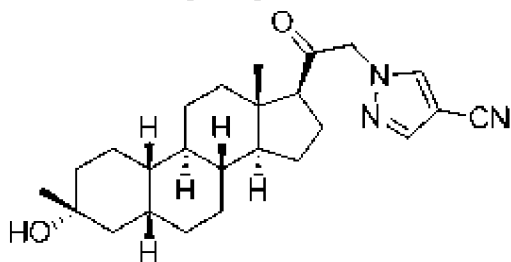
52. Способ по п.29, где Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики между 9,3 и 9,7 градусами 2θ включительно, между 10,6 и 11,0 градусами 2θ включительно, между 13,0 и 13,4 градусами 2θ включительно, между 14,7 и 15,1 градусами 2θ включительно, между 15,8 и 16,2 градусами 2θ включительно, между 18,1 и 18,5 градусами 2θ включительно, между 18,7 и 19,1 градусами 2θ включительно, между 20,9 и 21,3 градусами 2θ включительно, между 21,4 и 21,8 градусами 2θ включительно и между 23,3 и 23,7 градусами 2θ включительно.

53. Способ по п.29, где Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики между 9,7 и 10,1 градусами 2θ включительно, между 14,6 и 15,0 градусами 2θ включительно, между 16,8 и 17,2 градусами 2θ включительно, между 20,5 и 20,9 градусами 2θ включительно и между 21,3 и 21,7 градусами 2θ включительно.

54. Способ по п.29, где Соединение (1) находится в кристаллической форме, имеющей дифрактограмму XRPD, включающую пики между 9,3 и 9,7 градусами 2θ включительно, между 10,6 и 11,0 градусами 2θ включительно, между 13,0 и 13,4 градусами 2θ включительно, между 18,7 и 19,1 градусами 2θ включительно и между 21,4 и 21,8 градусами 2θ включительно.

55. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1):



Соединение (1); и

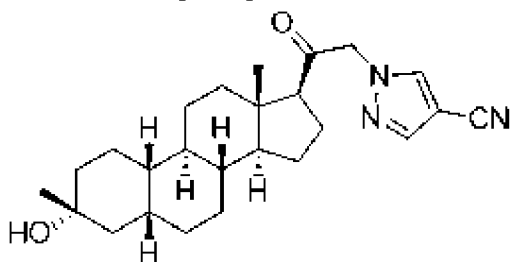
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг

Соединения (1) субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

56. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения:



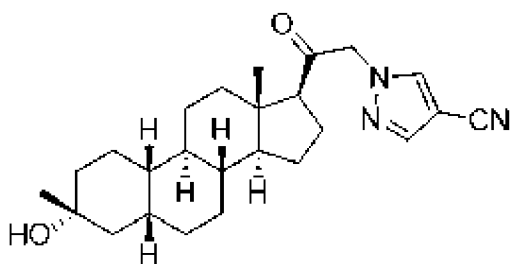
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

57. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



Соединение (1); и

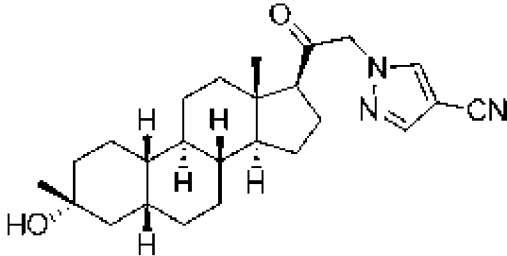
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

58. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта,

нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



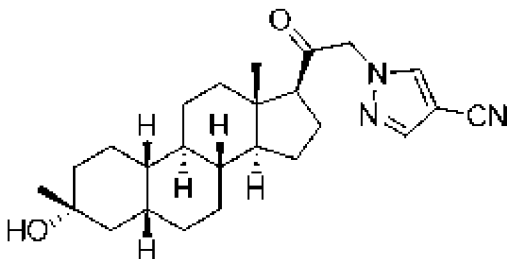
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

59. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



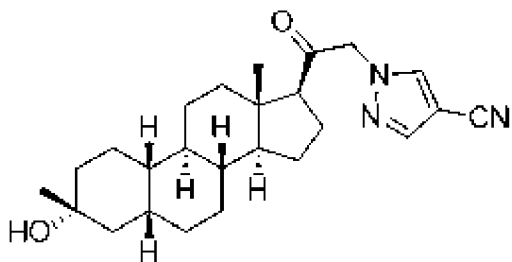
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии при условии, что между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения проходит не менее 6 недель,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

60. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



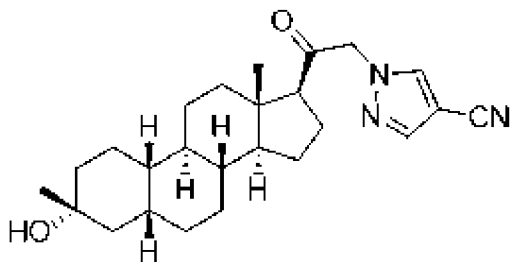
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии, при условии, что между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения существует по меньшей мере примерно 6-недельный интервал,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

61. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



Соединение (1); и

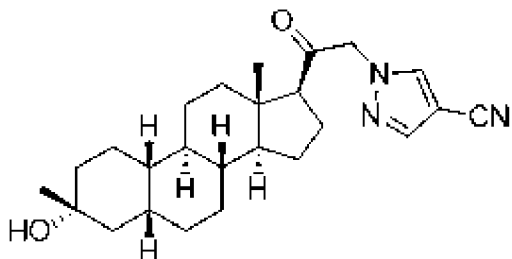
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 30 мг до примерно 50 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения, и

при этом субъект принимает стабильную дозу дополнительного антидепрессанта в течение по меньшей мере 60 дней.

62. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



Соединение (1); и

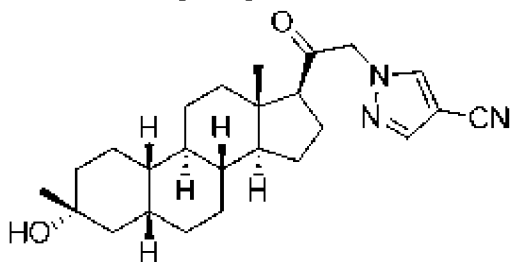
(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 30 мг до примерно 50 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения, и

при этом субъект принимает стабильную дозу дополнительного антидепрессанта в течение по меньшей мере 60 дней.

63. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1):



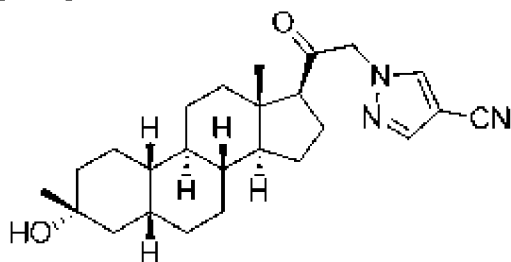
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

64. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения:



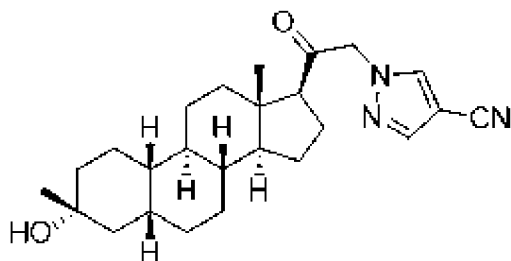
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

65. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



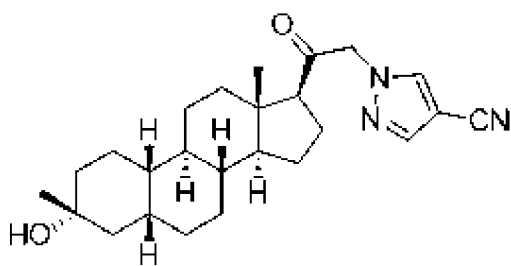
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

66. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



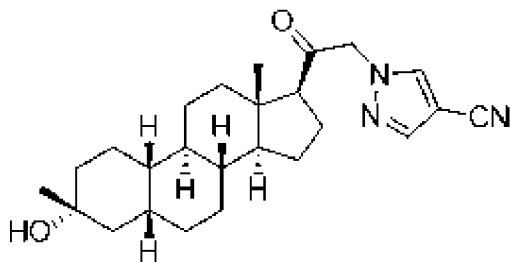
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

67. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней:



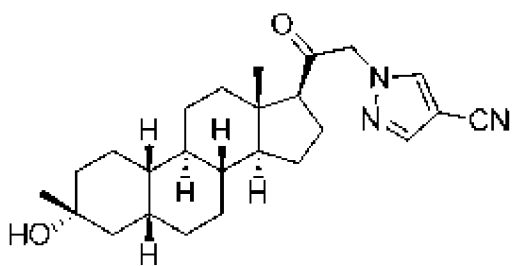
Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение субъекту от примерно 45 мг до примерно 55 мг Соединения (1) один раз в день в течение примерно 14 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии при условии, что между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения проходит не менее 6 недель,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

68. Способ лечения большого депрессивного расстройства (MDD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) проведение начального курса лечения субъекта, включающего введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной от примерно 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней:



Соединение (1); и

(ii) проведение 0, 1 или 2 последующих курсов лечения субъекту, причем каждый последующий курс лечения включает введение фармацевтически приемлемой соли Соединения (1) в дозе, эквивалентной примерно от 45 мг до примерно 55 мг свободного основания соединения один раз в день в течение примерно 14 дней субъекту в ответ на рецидив симптомов депрессии при условии, что между окончанием первоначального курса лечения и началом последующего курса лечения проходит не менее 6 недель,

при этом 0, 1 или 2 последующих курса лечения проводят в течение периода 12 месяцев от начала первоначального курса лечения.

69. Способ по любому из пп.55-68, где проводят 0 или 1 последовательных курсов лечения.

70. Способ по любому из пп. 55-68, где рецидив симптомов депрессии определяется путем оценки субъекта с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (Montgomery - Asberg Depression Rating Scale, MADRS), анкеты о состоянии здоровья пациента (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) или комбинации таковых.

71. Способ по любому из пп. 55-68, где на рецидив симптомов депрессии у субъекта указывает показатель PHQ-9, превышающий или равный 10, или показатель HAM-D, превышающий или равный 20.

72. Способ по любому из пп.55-68, где Соединение (1) вводят в дозе примерно 50 мг или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 50 мг свободного основания соединения.

73. Способ по любому из пп. 55-68, где Соединение (1) вводят в дозе примерно 40 мг или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят в дозе, эквивалентной примерно 40 мг свободного основания соединения.

74. Способ по любому из пп. 55-68, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально, парентерально, внутривенно, интратекально, внутримышечно, подкожно, вагинально, буккально, сублингвально, ректально, местно, в виде ингаляций, интраназально или чрескожно.

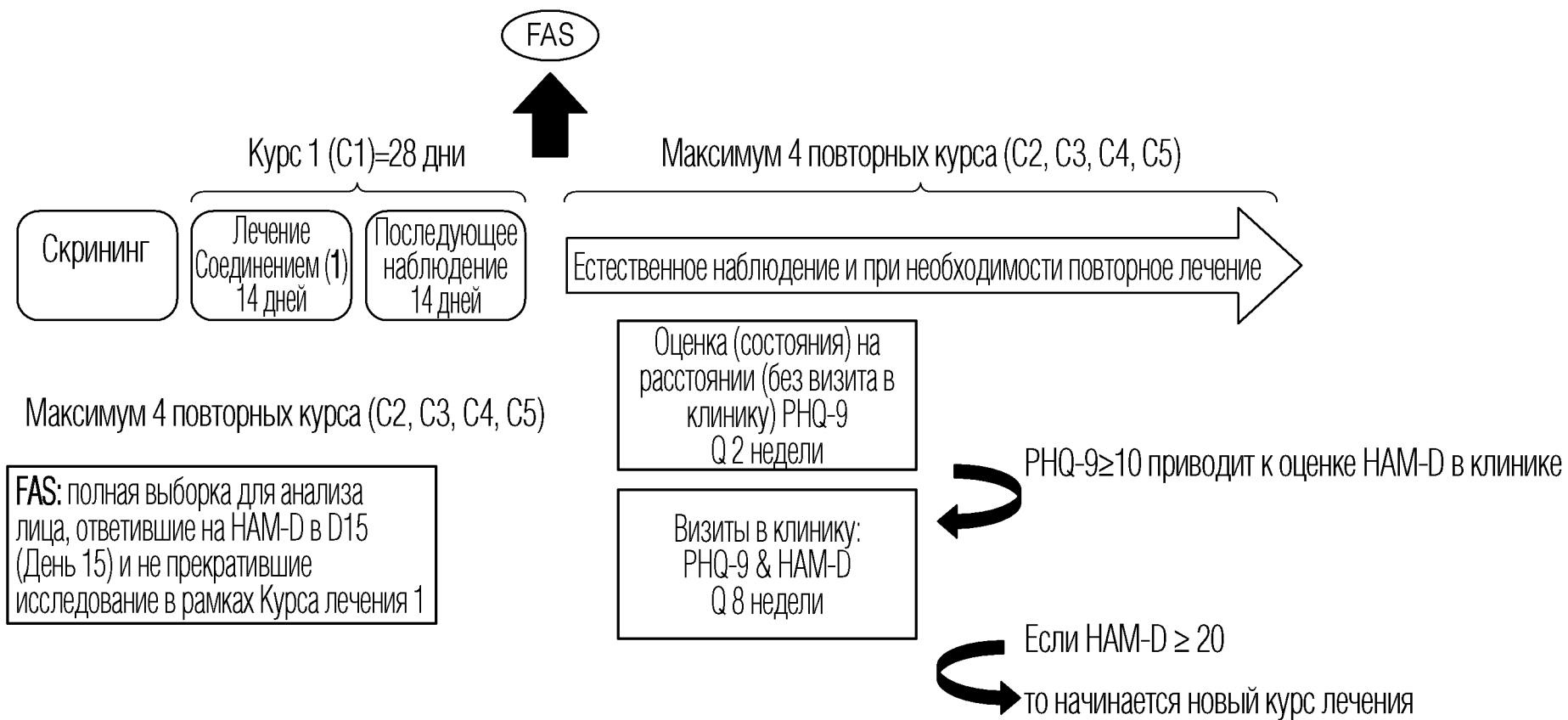
75. Способ по п.74, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят перорально.

76. Способ по любому из пп. 55-68, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят во время еды.

77. Способ по любому из пп.55-68, где Соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль Соединения (1) вводят один раз в день на ночь.

78. Способ по любому из пп. 55-60 и 63-68, где субъект не получал лечения ранее.

По доверенности



1/26

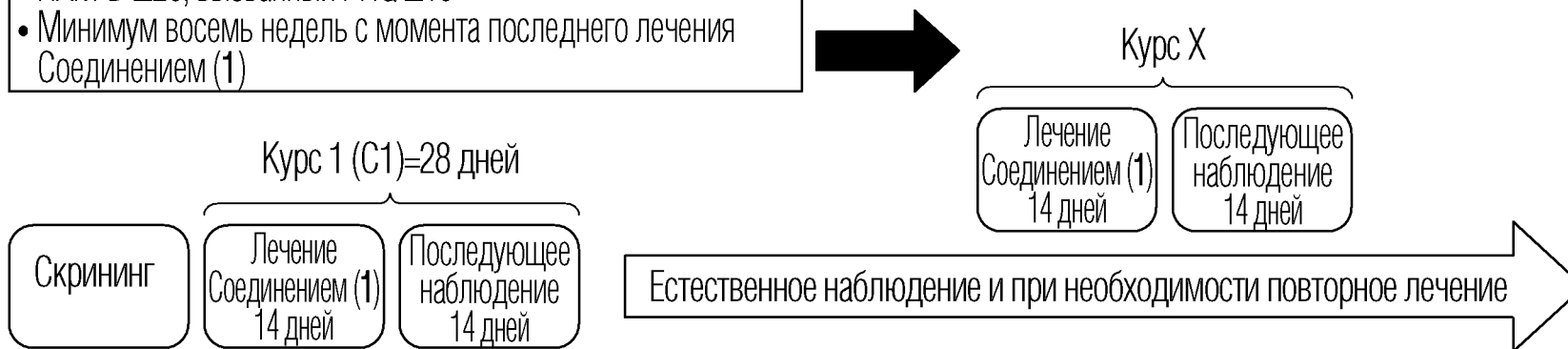
ФИГ. 1

Ключевые критерии отбора для участия в исследовании

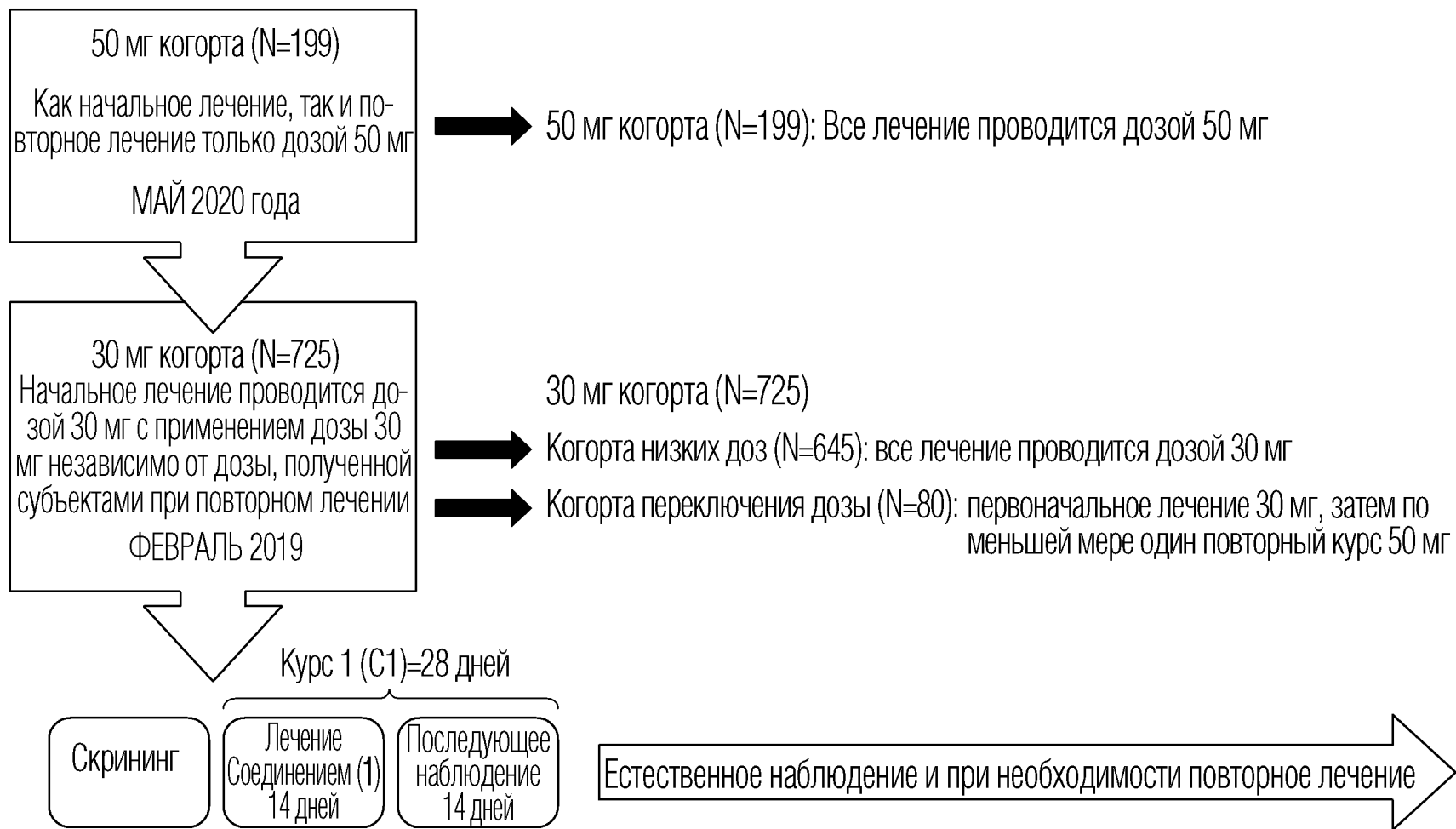
- Диагноз MDD
- HAM-D ≥ 20 и MADRS ≥ 28
- Возрастной диапазон 18-75
- Прием антидепрессантов более 60 дней по необходимости
- Медицинская стабильность
- Определенные ограничения по сопутст. лекарствам
- Не соответствует критериям TRG
- Для субъектов ≥ 65 лет отсутствие в анамнезе когнитивных нарушений, риска падений или приема более двух препаратов для CNS

Ключевые критерии приемлемости для повторного лечения

- HAM-D ≥ 20 , вызванный PHQ ≥ 10
- Минимум восемь недель с момента последнего лечения Соединением (1)

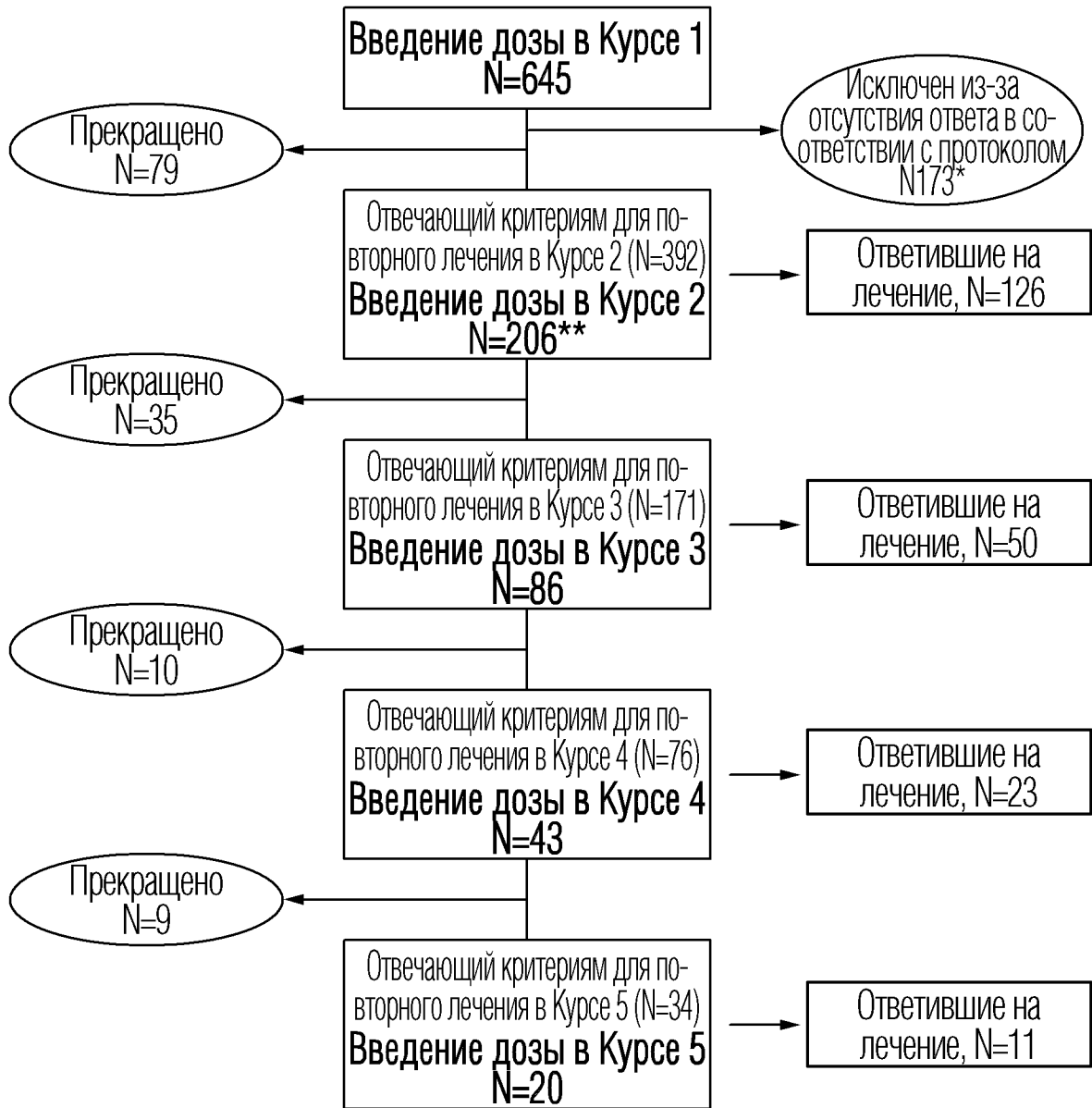


ФИГ. 2



ФИГ. 3

План лечения субъектов для когорты низкой дозы (только 30 мг)



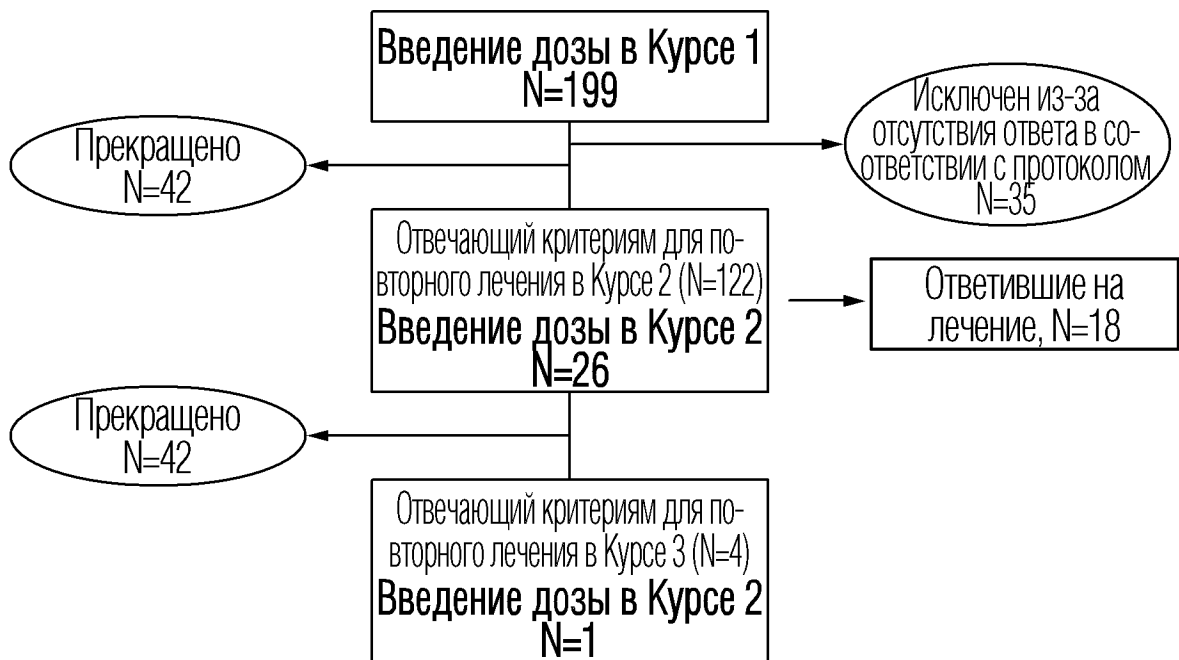
* Еще один субъект не ответил на С1, но завершил это исследование.

**включает 7 субъектов, которые не ответили на лечение, но получили дозу в рамках PDS.

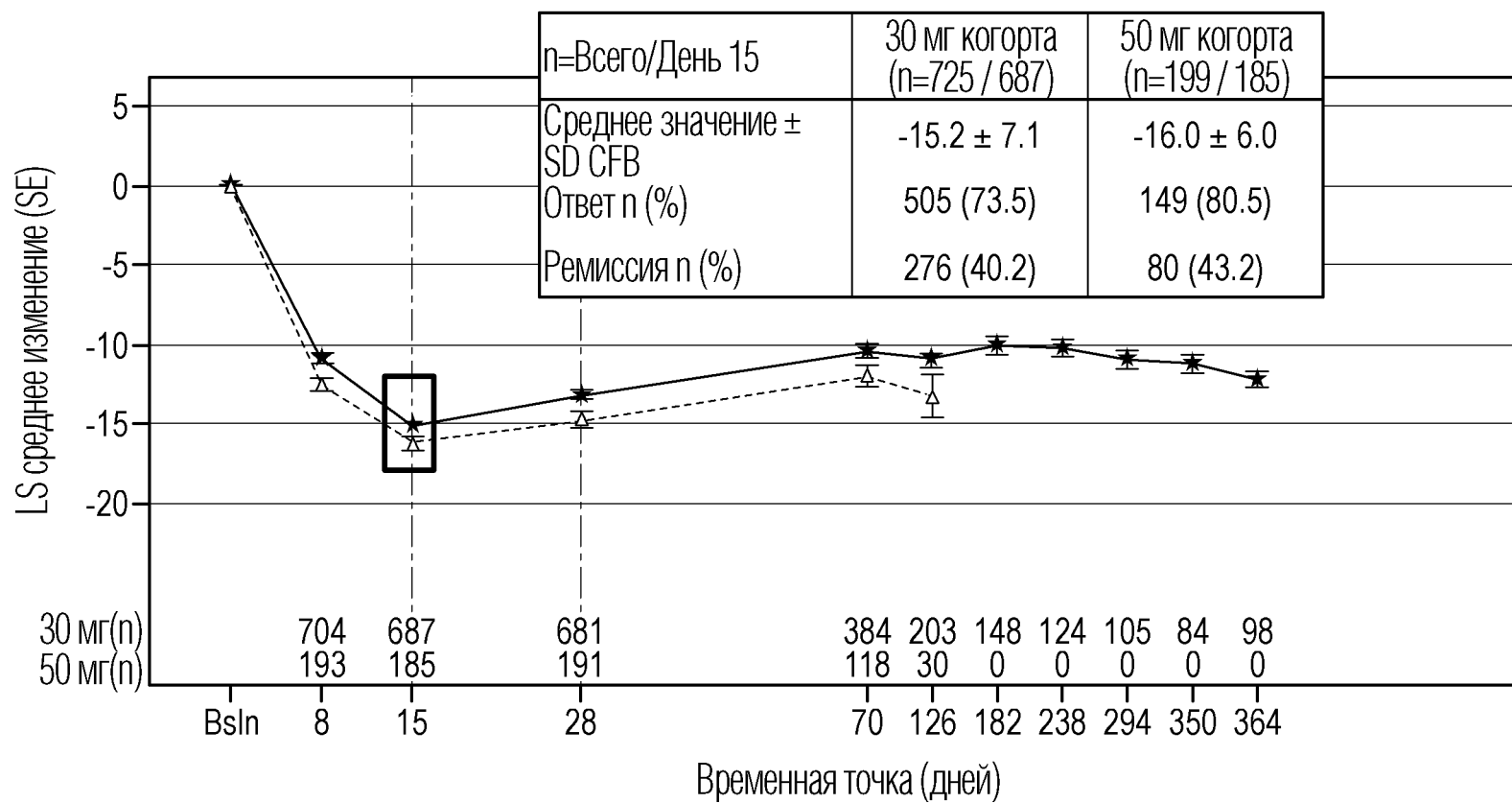
Примечание: ответившие на лечение определяются как субъекты с общим снижением общего балла HAMD D15, равным 50 процентам или более того по сравнению с исходным уровнем не ответившие в С1 должны быть исключены из исследования в соответствии с протоколом, но не ответившие после С1 (в последующих курсах) не подлежат исключению из исследования.

ФИГ. 4А

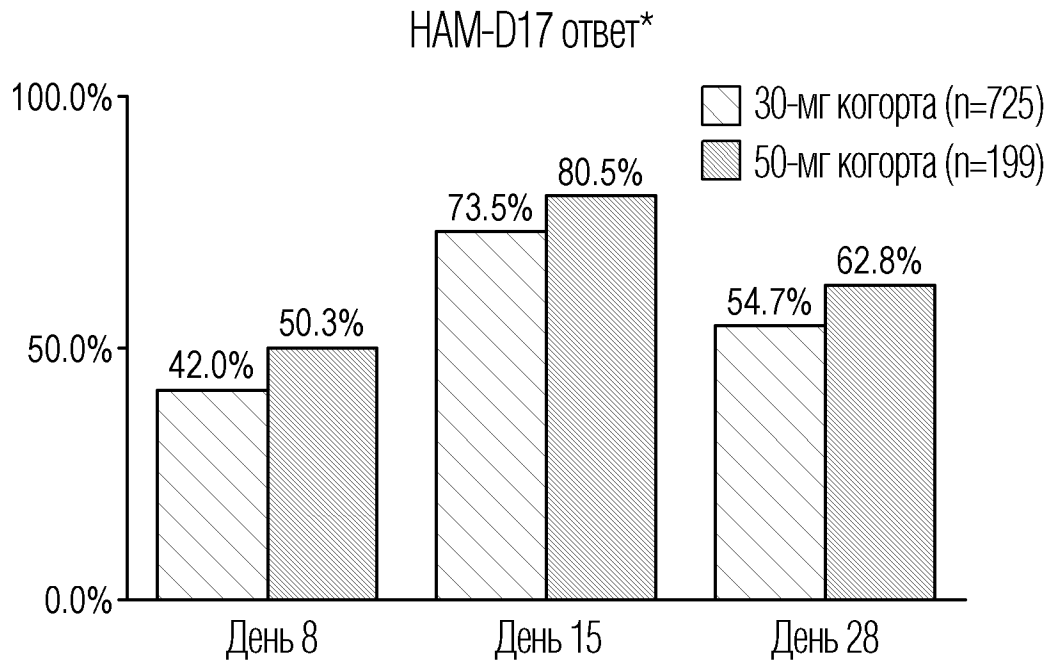
План лечения субъектов для когорты 50 мг



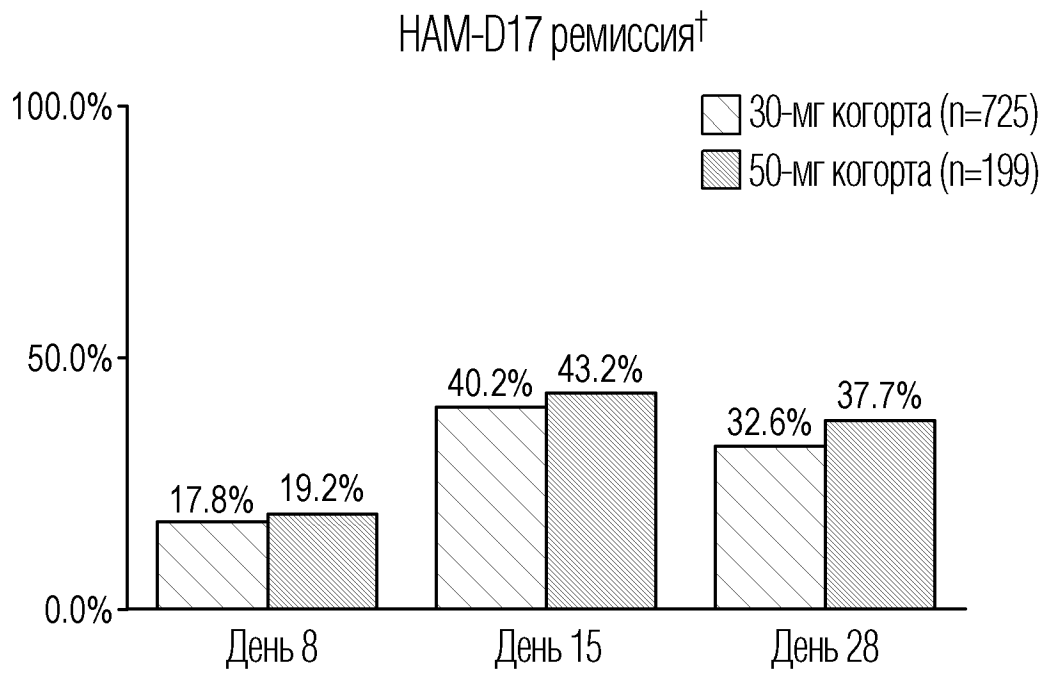
ФИГ. 4В



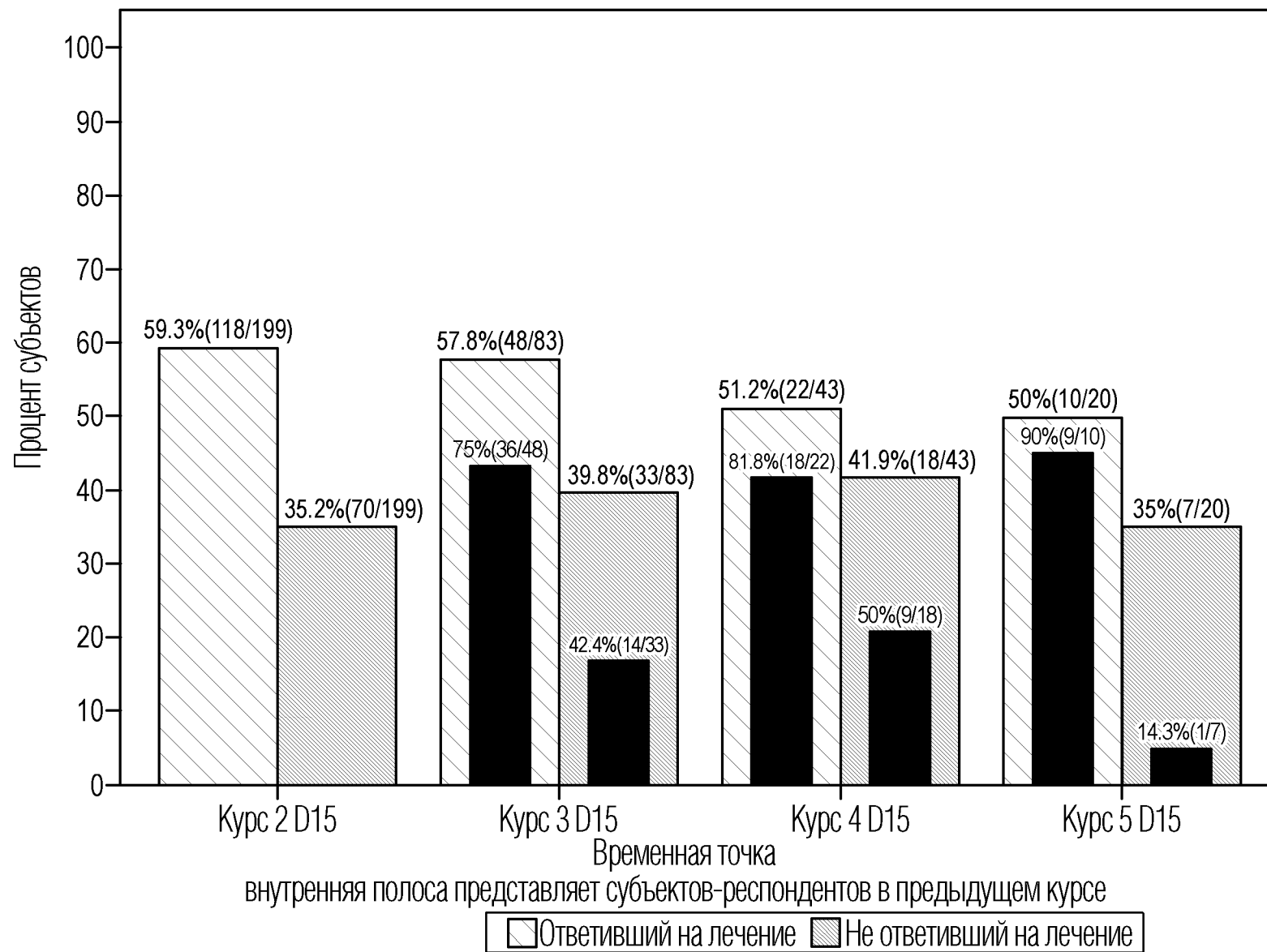
ФИГ. 5



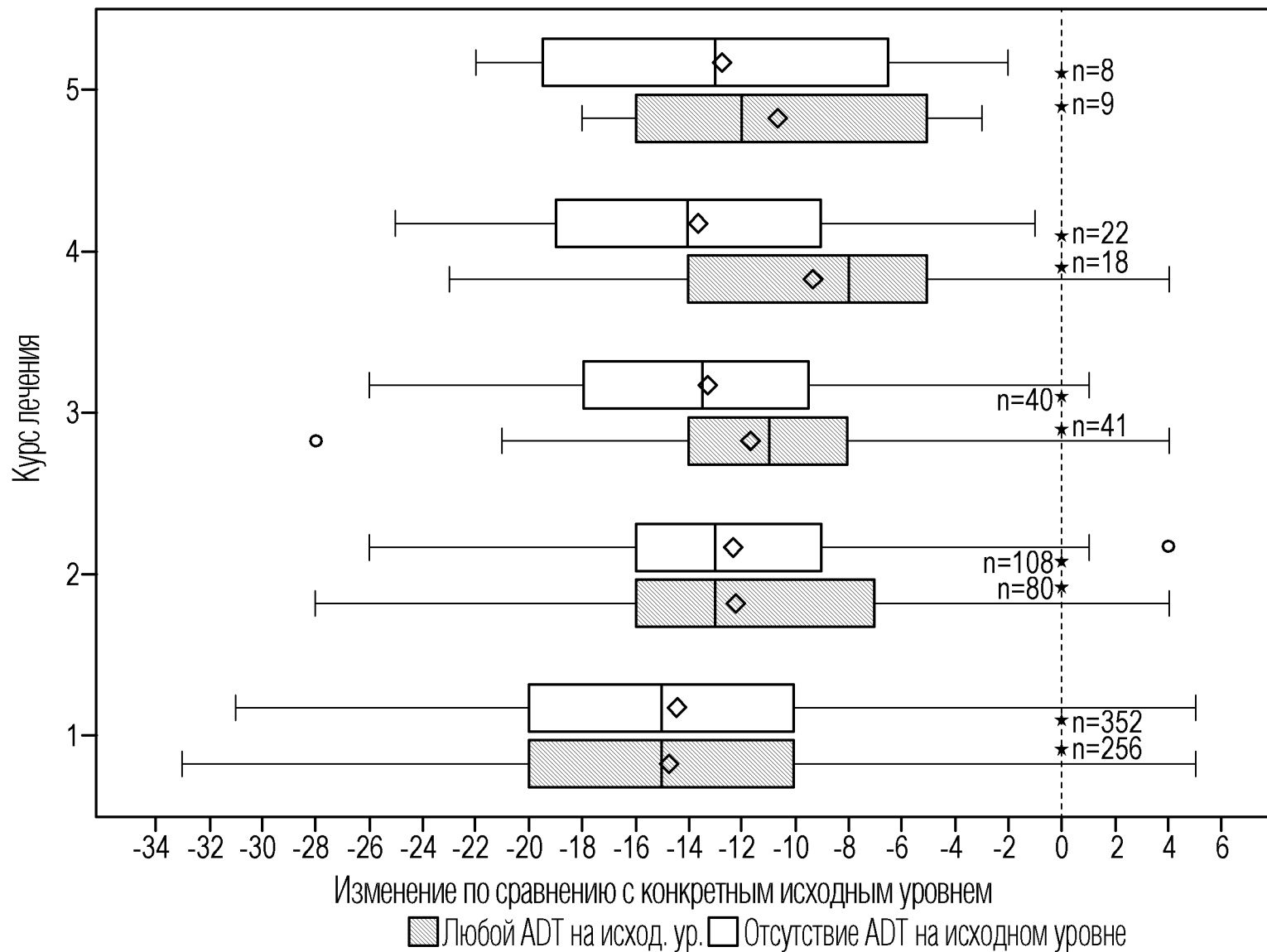
ФИГ. 6А



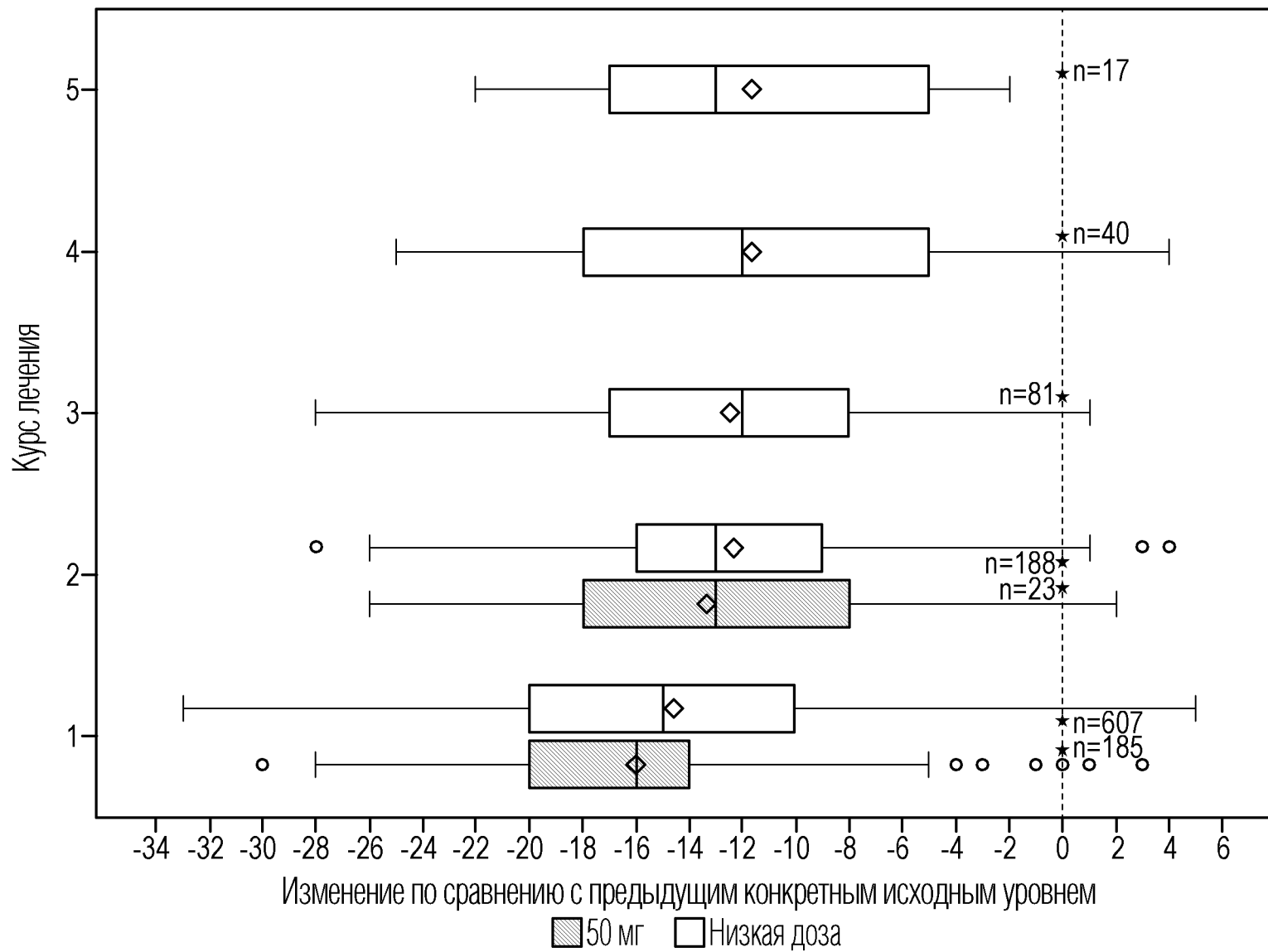
ФИГ. 6В



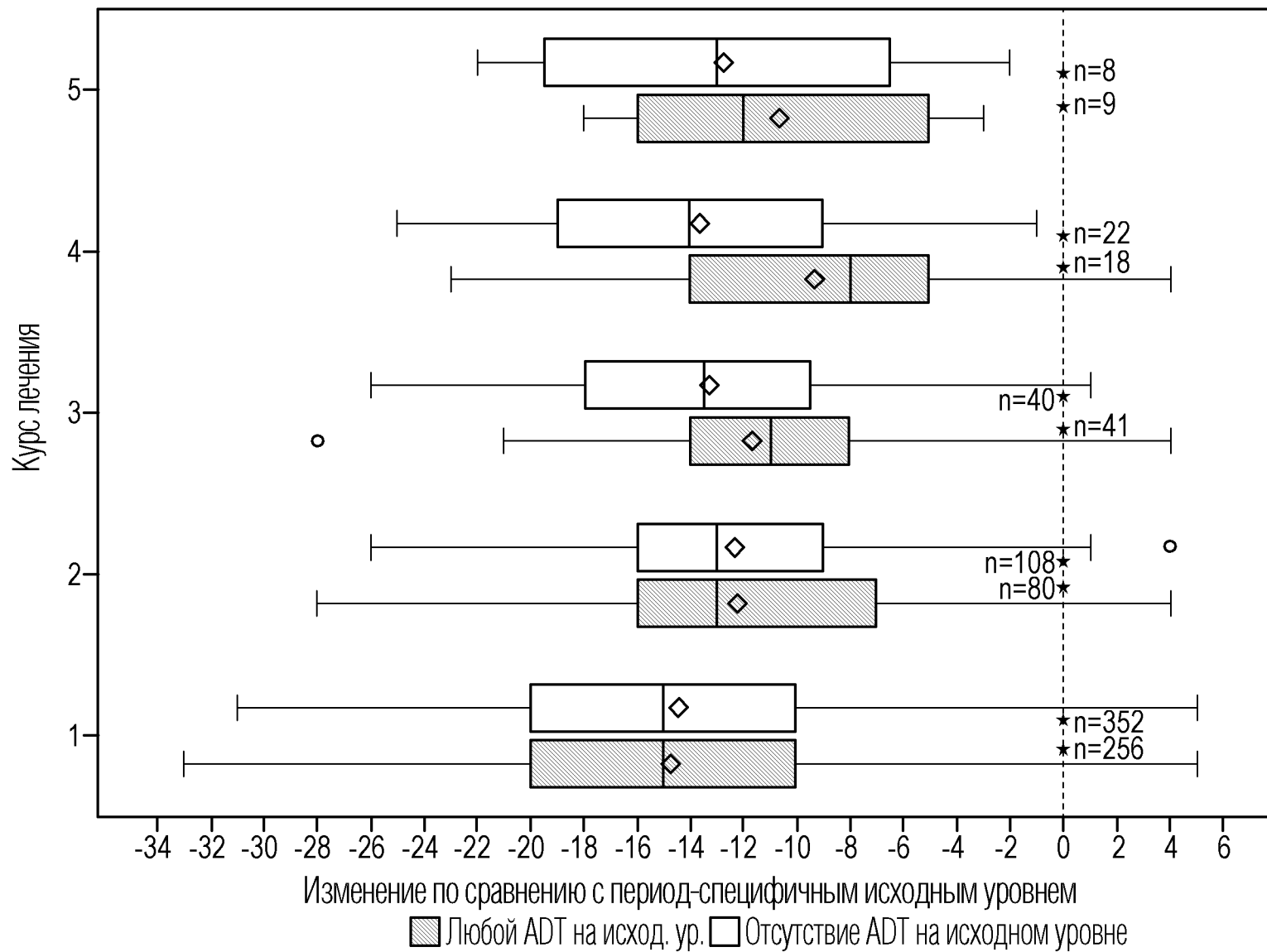
ФИГ. 7



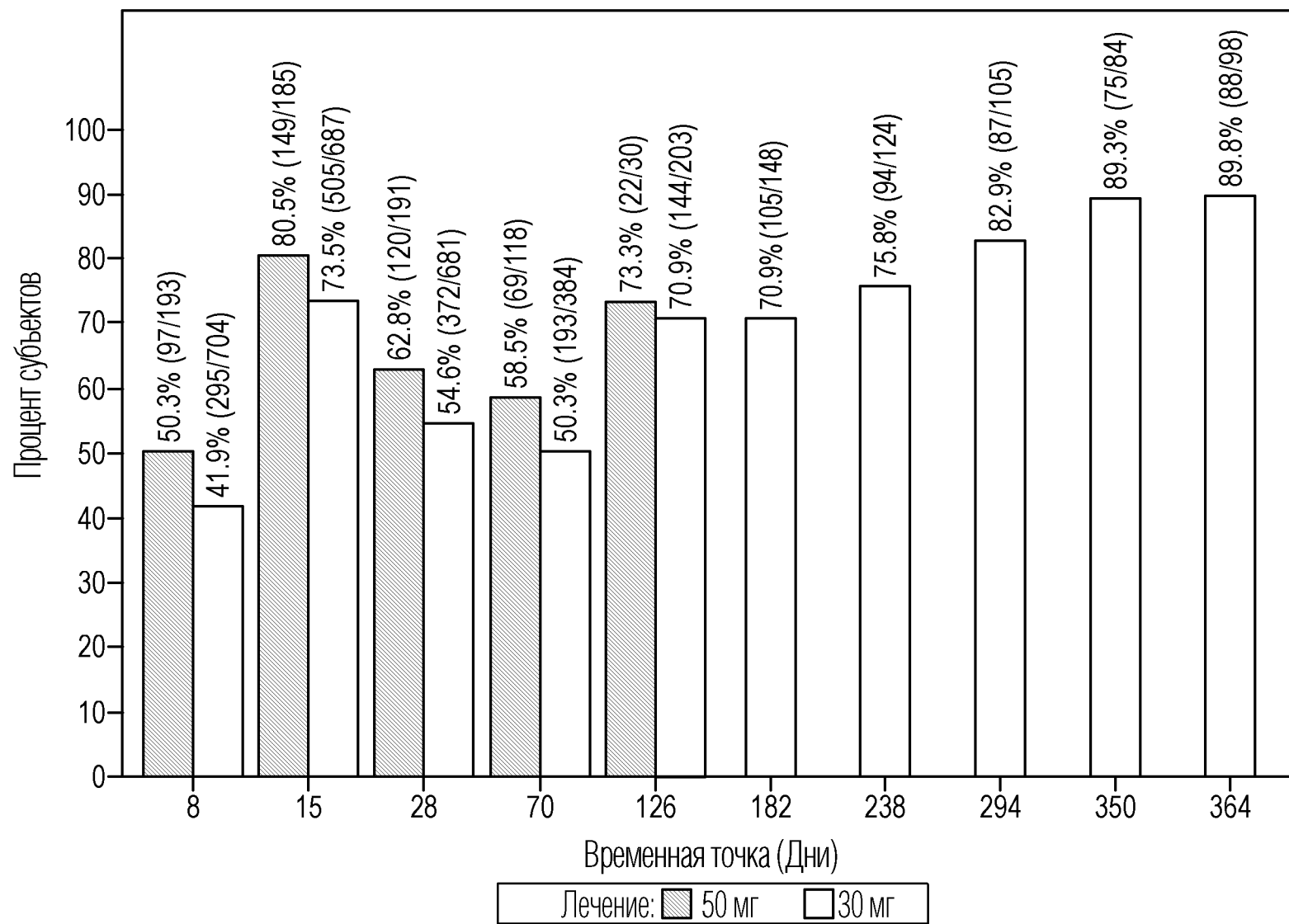
ФИГ. 8



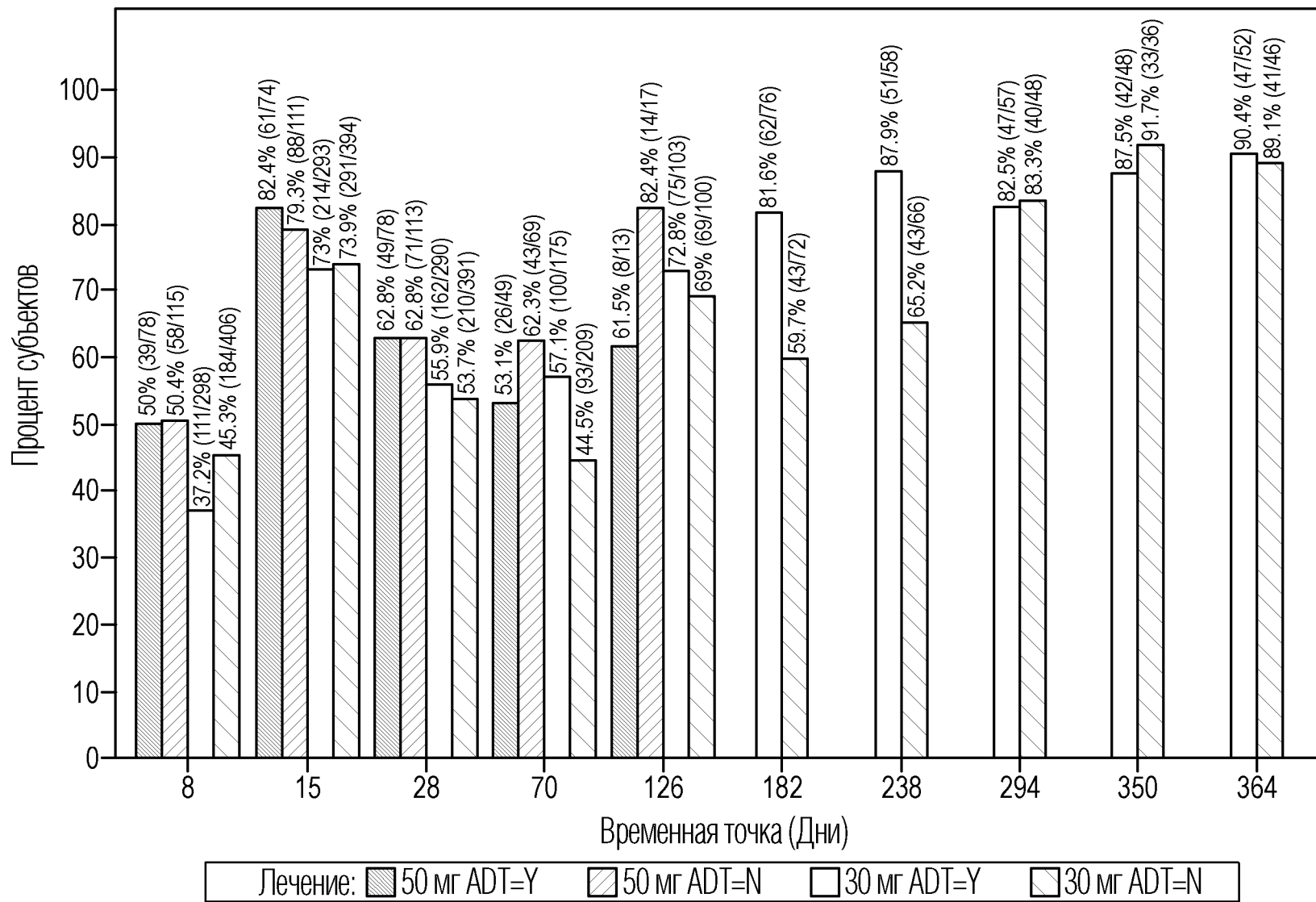
ФИГ. 9



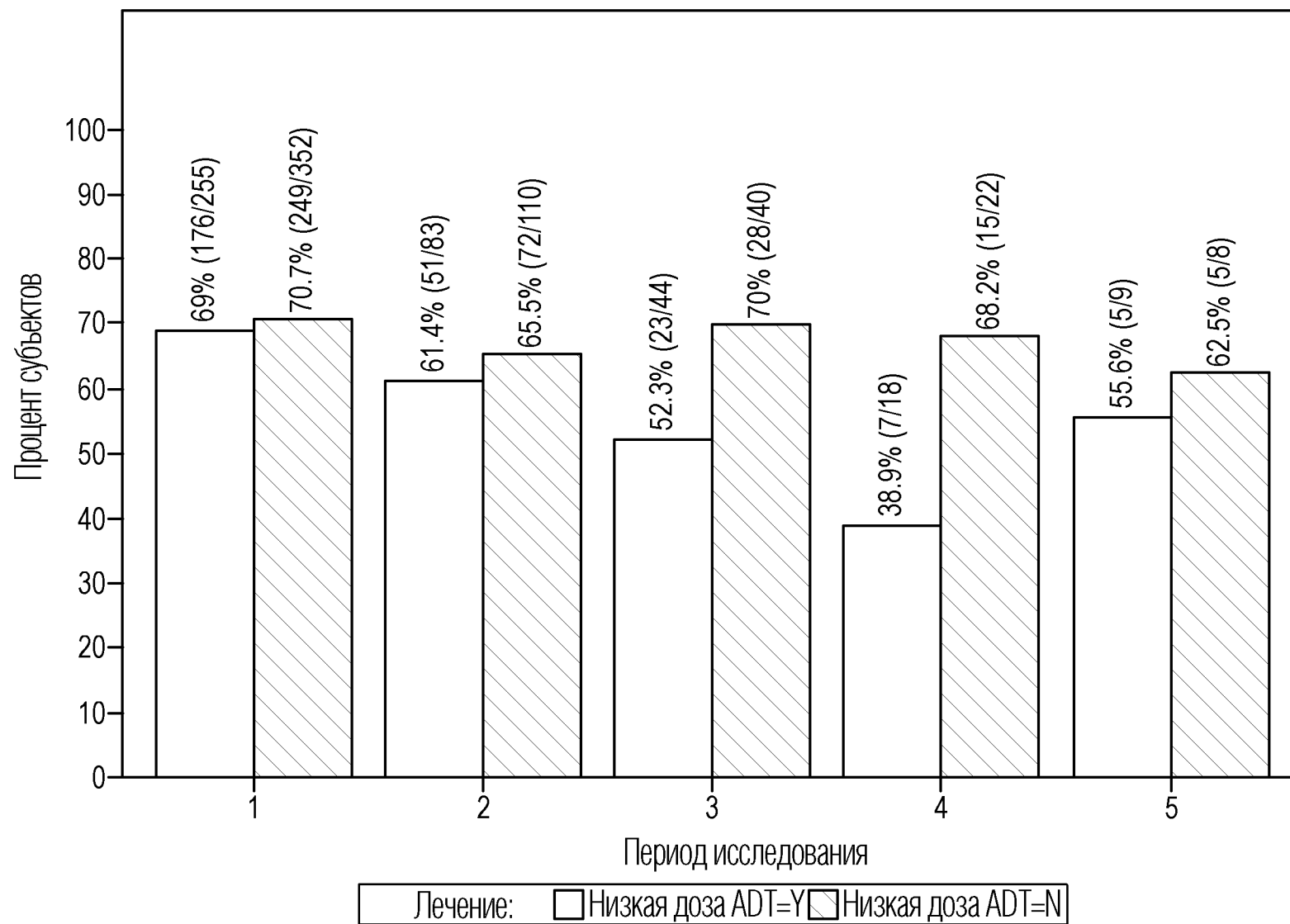
ФИГ. 10



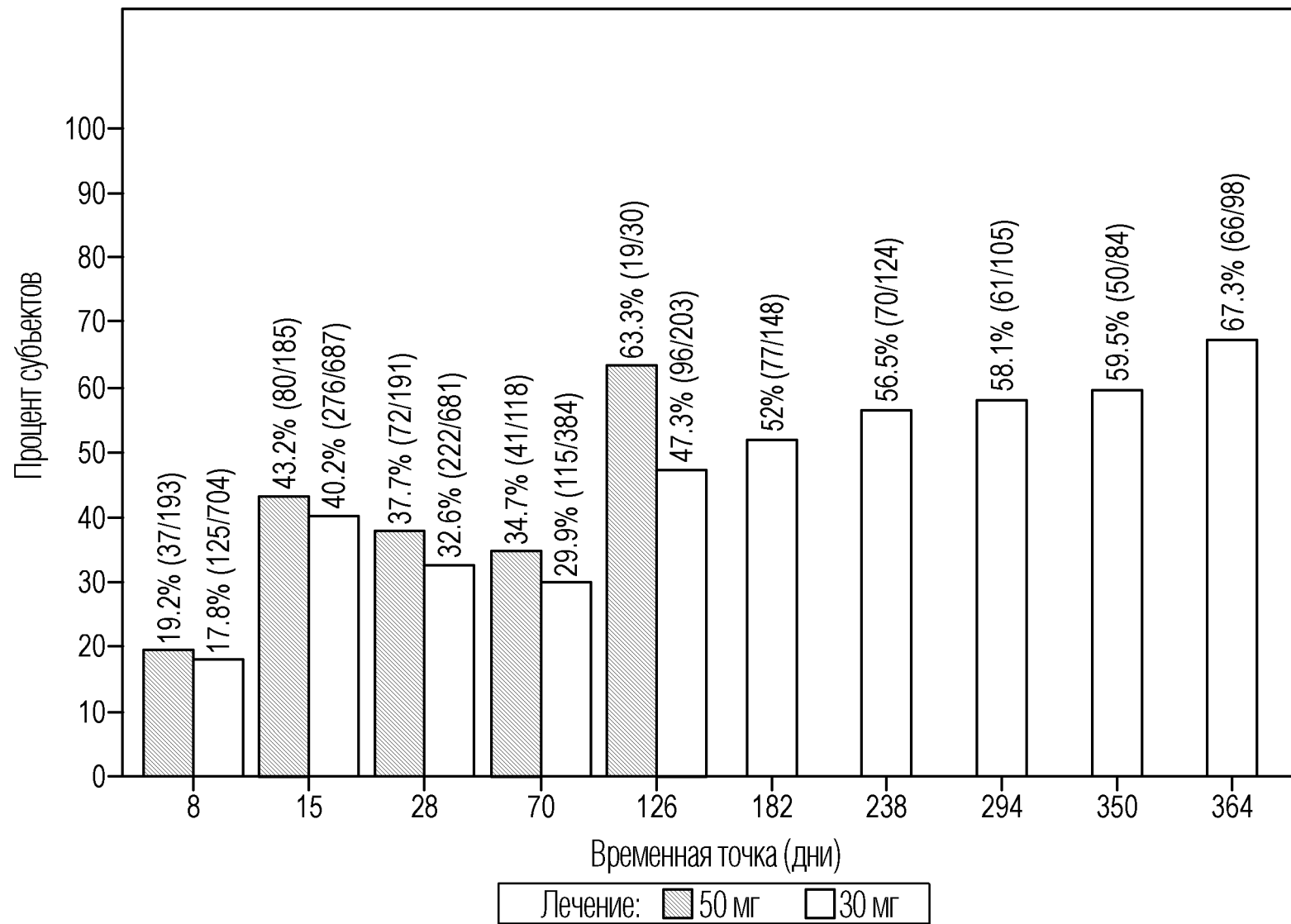
ФИГ. 11



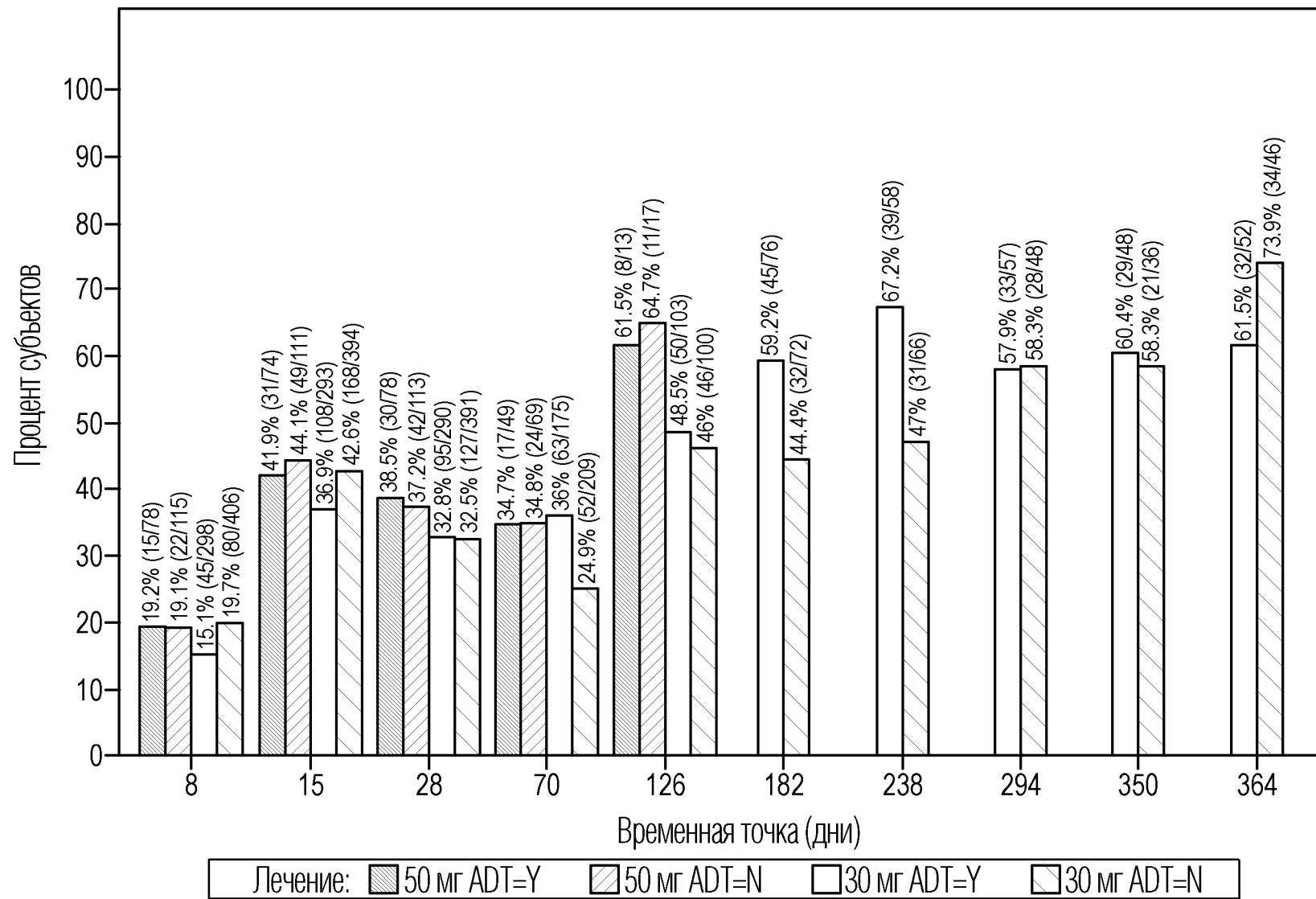
ФИГ. 12



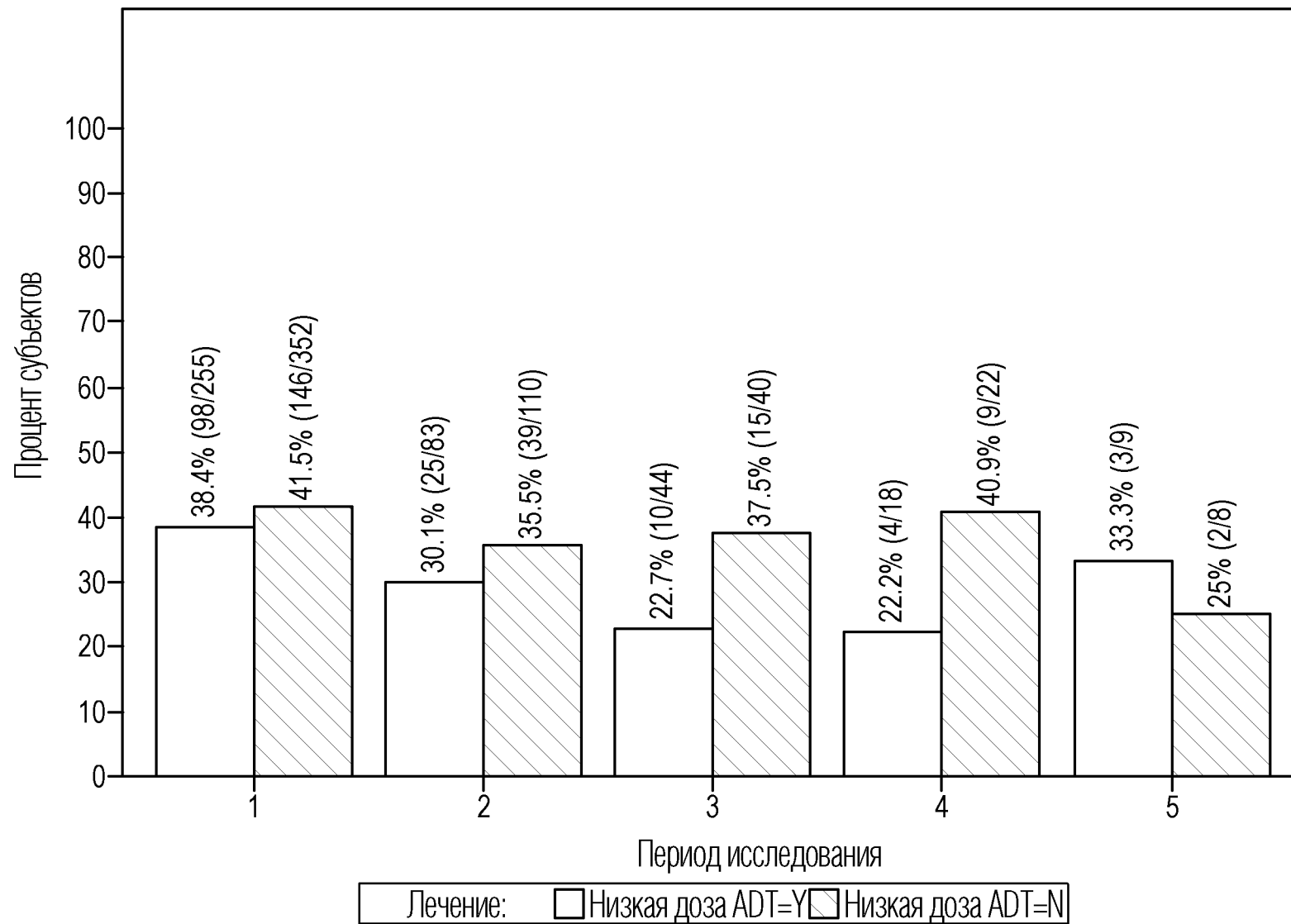
ФИГ. 13



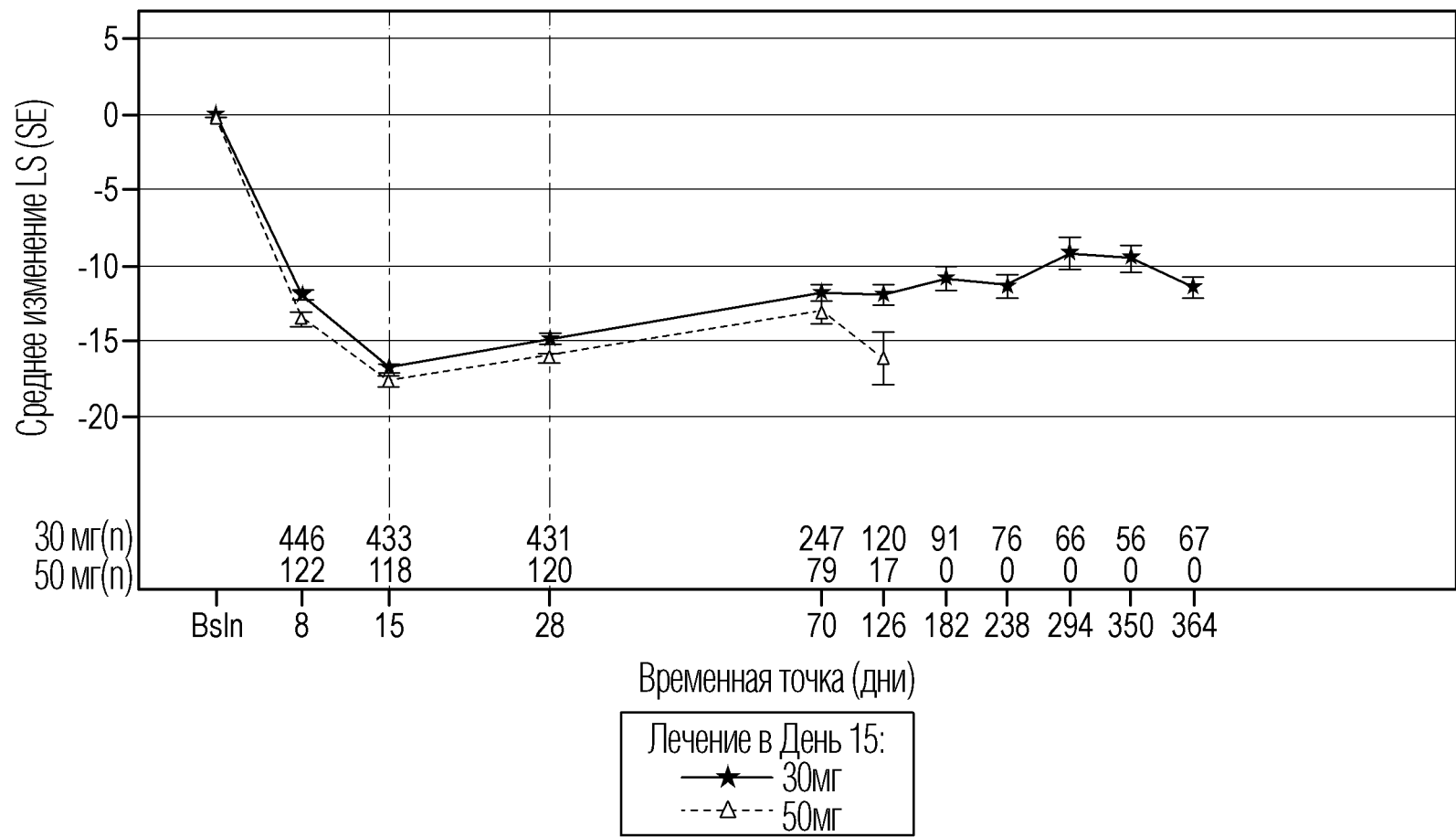
ФИГ. 14



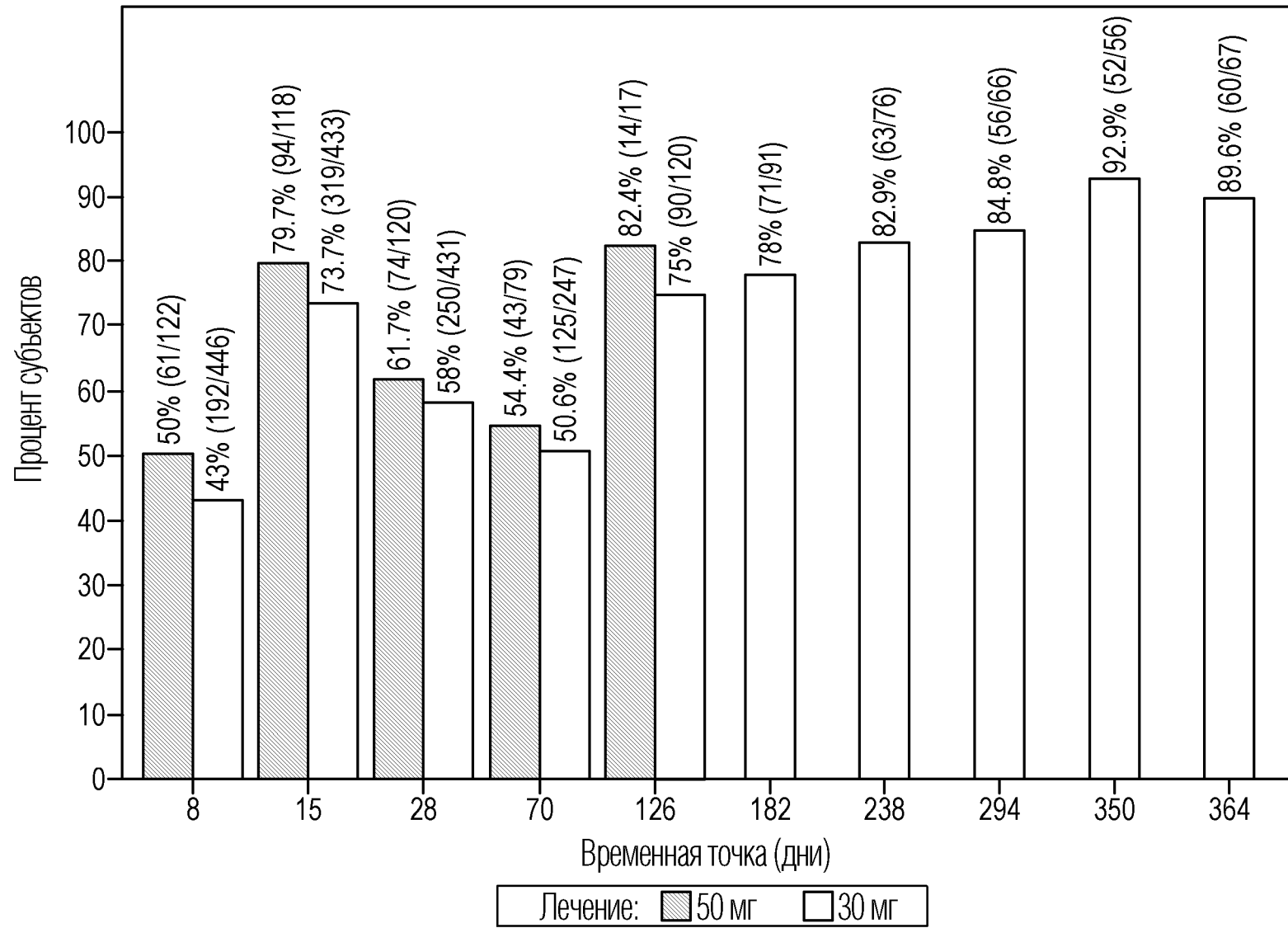
ФИГ. 15



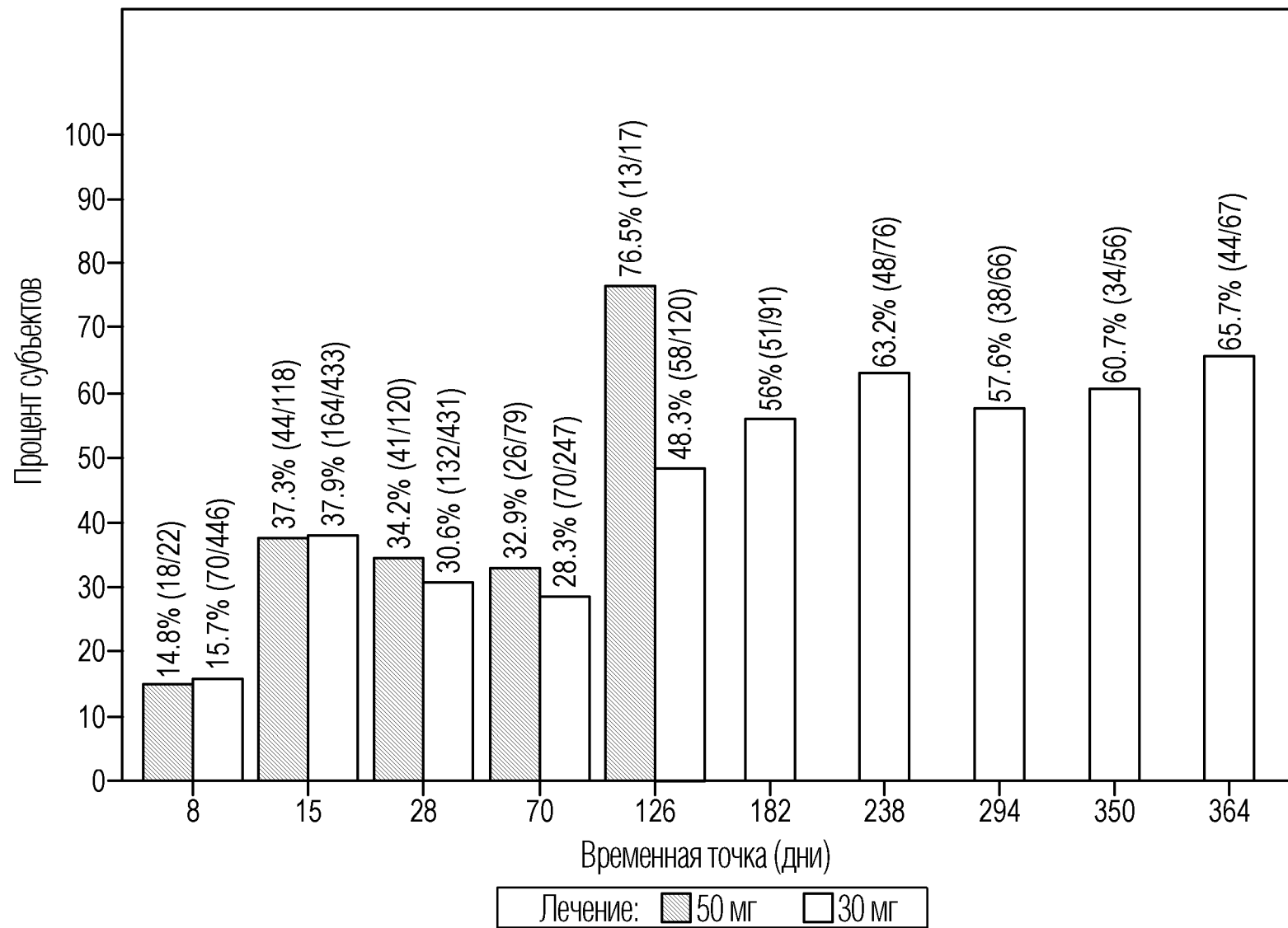
ФИГ. 16



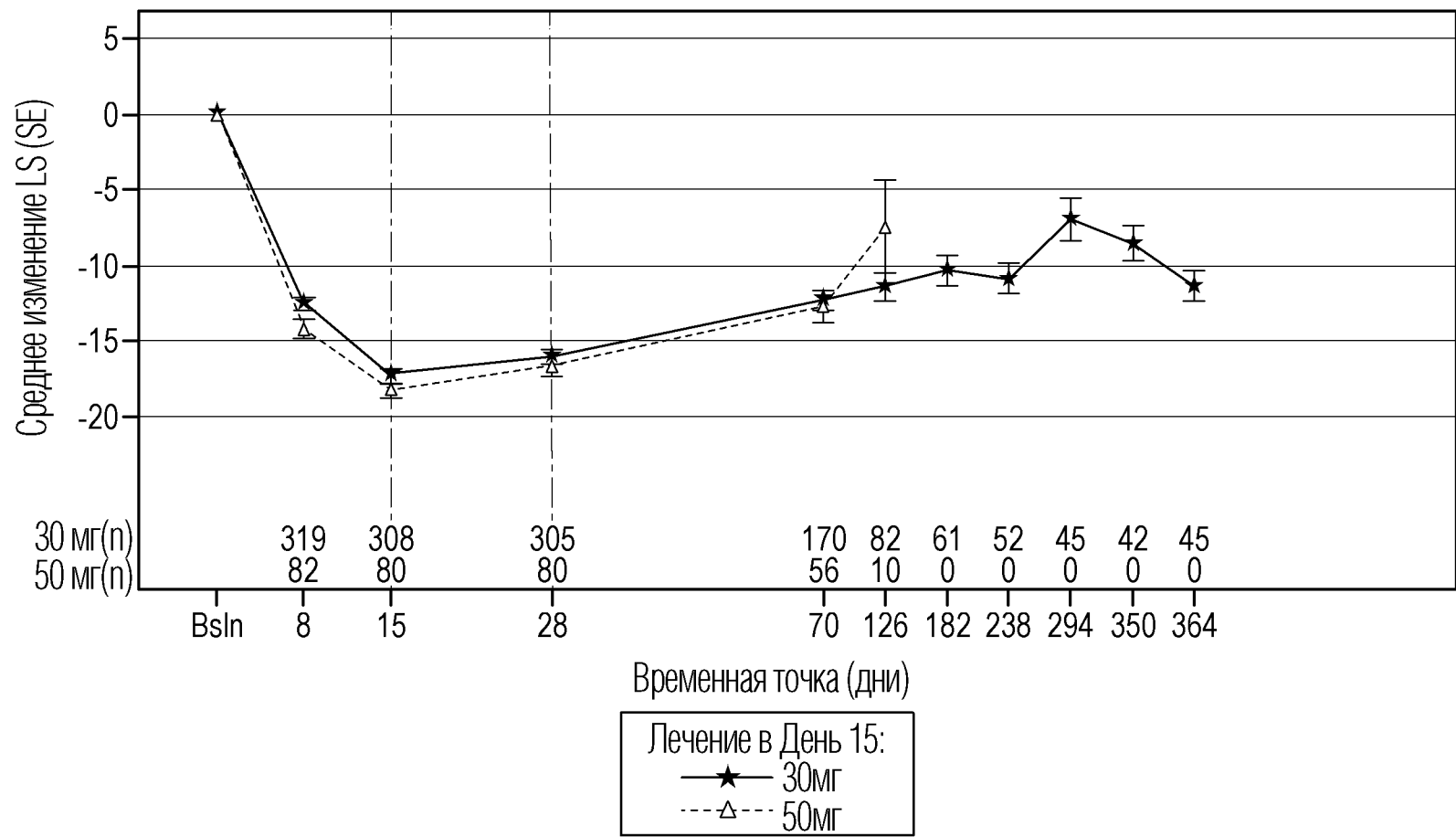
ФИГ. 17



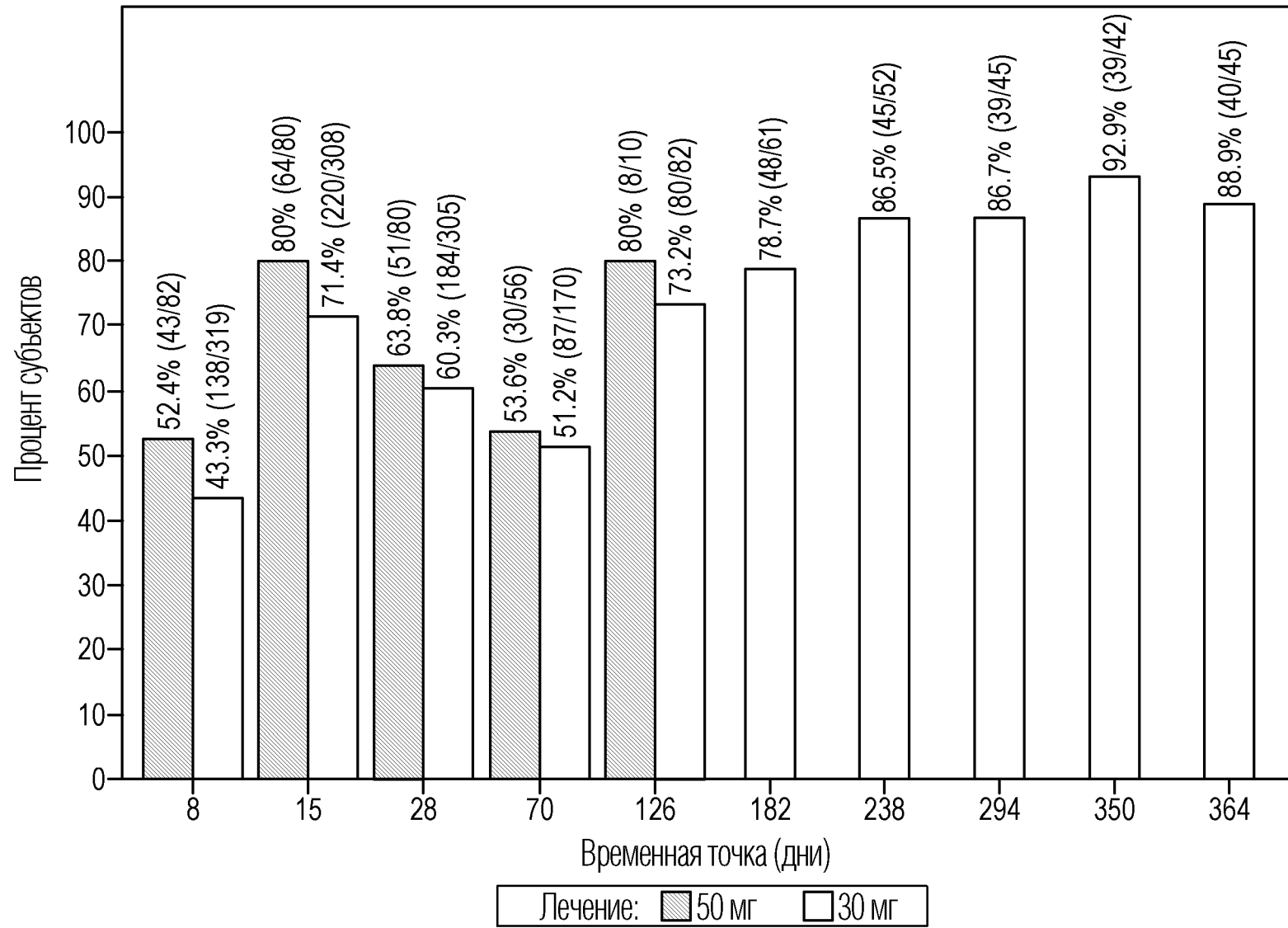
ФИГ. 18



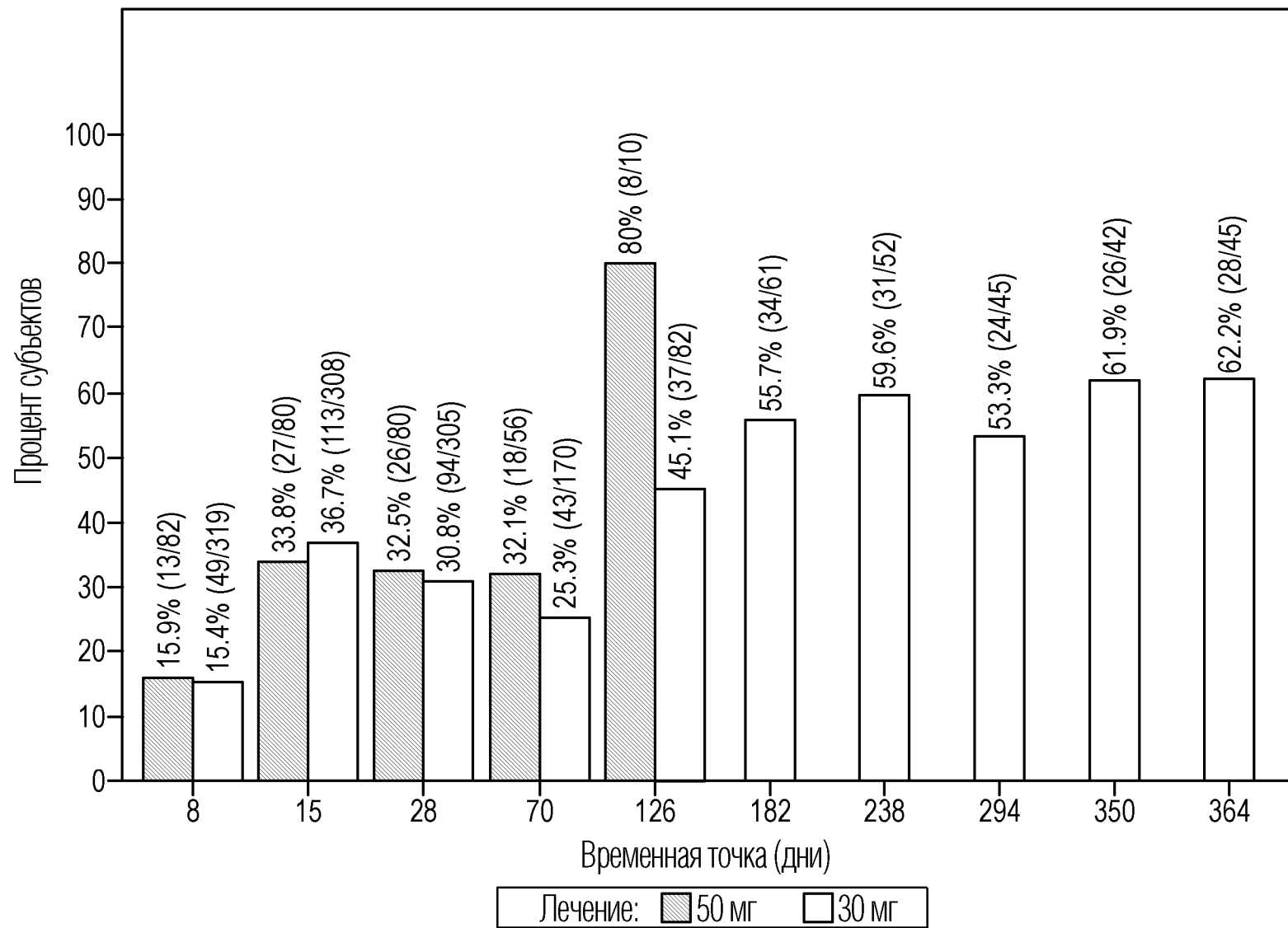
ФИГ. 19



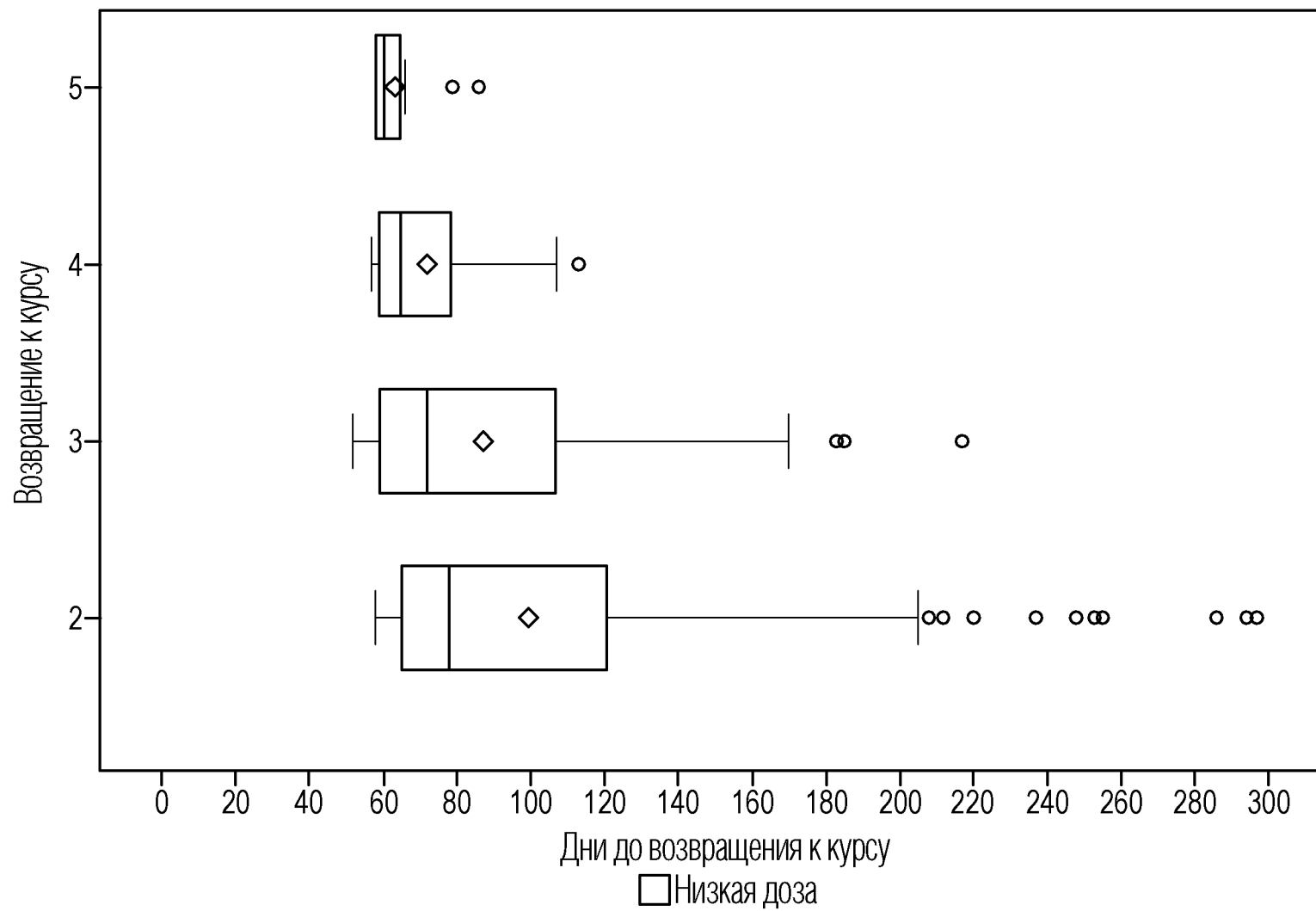
ФИГ. 20



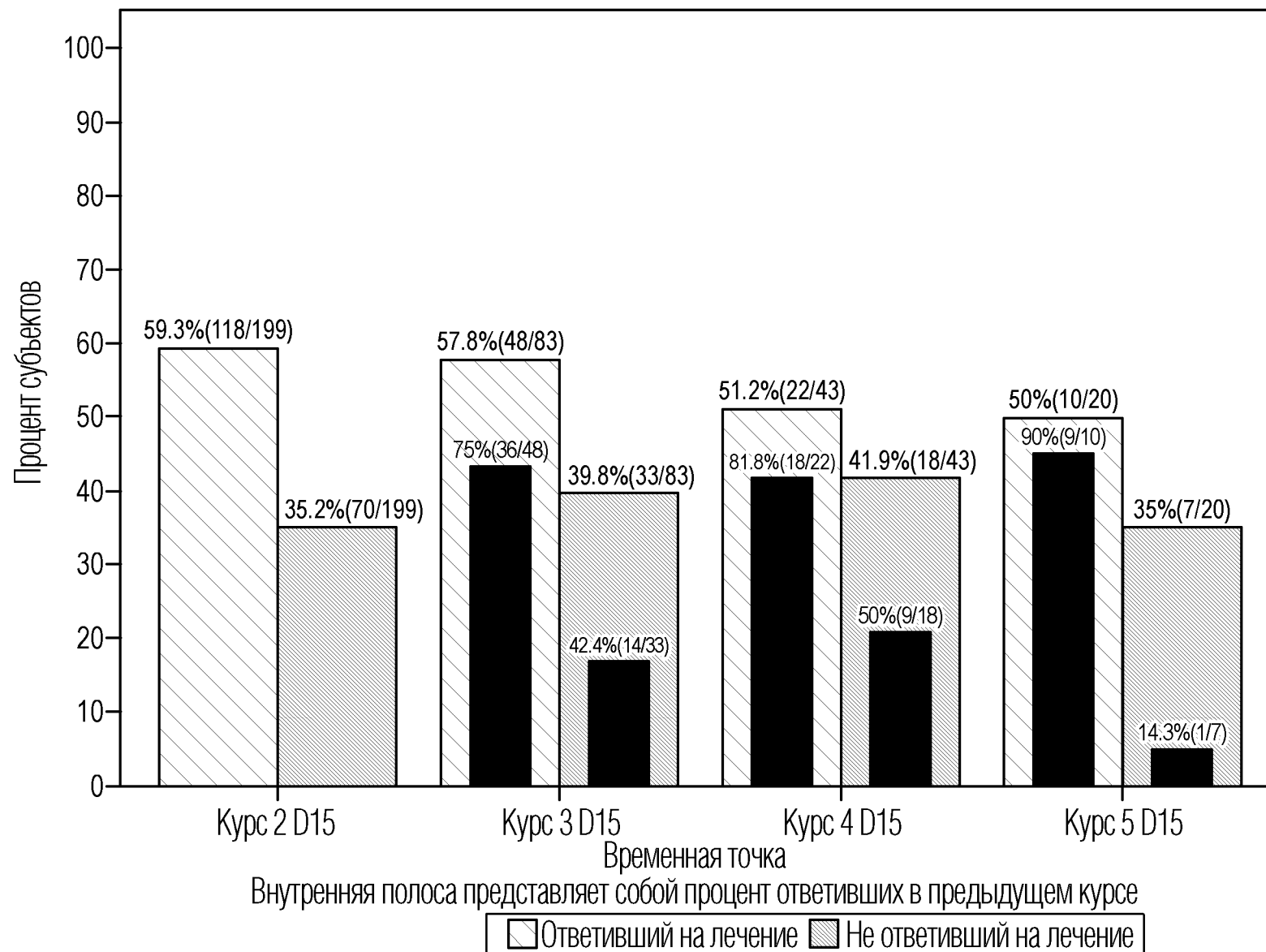
ФИГ. 21



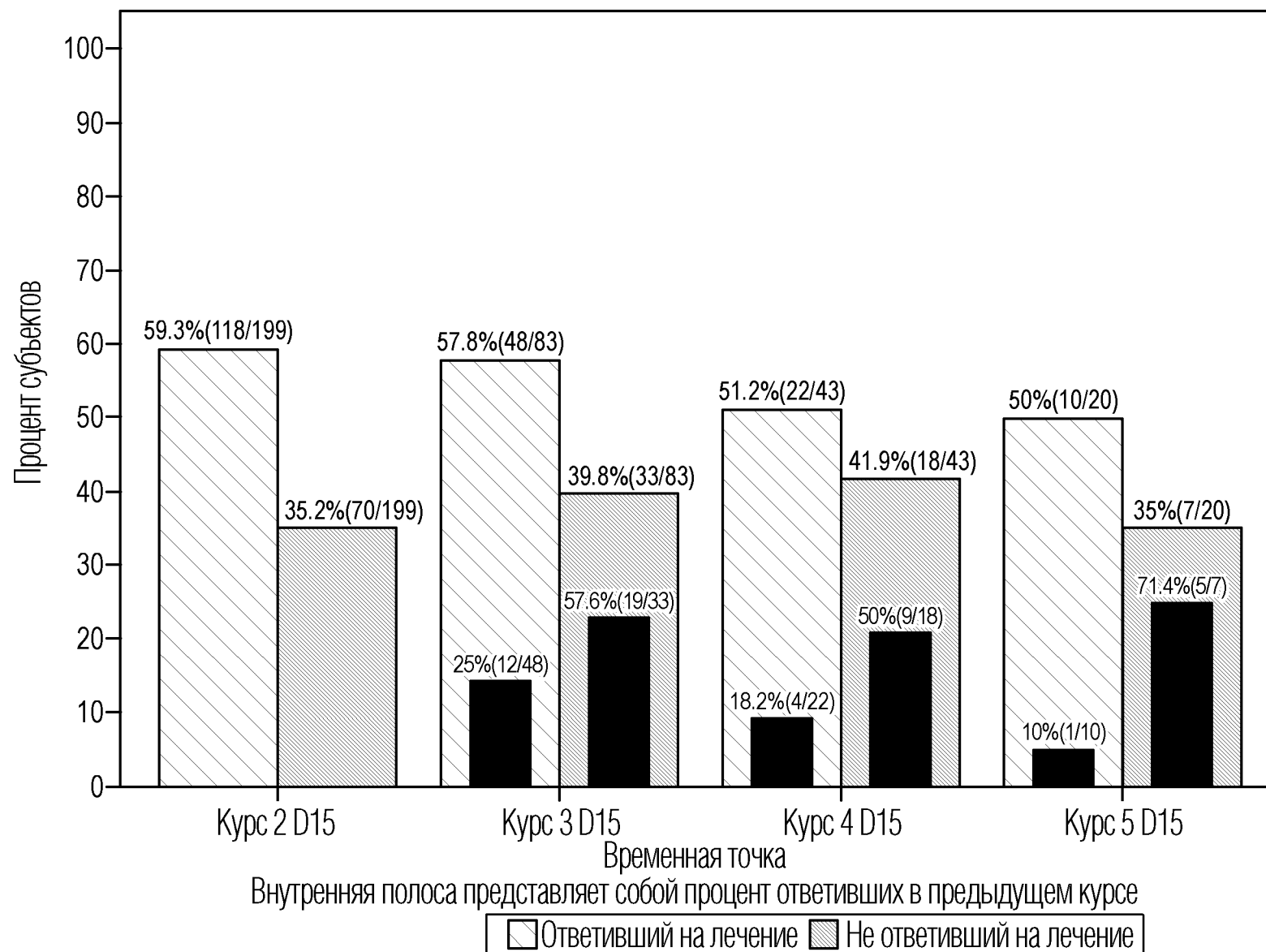
ФИГ. 22



ФИГ. 23



ФИГ. 24



ФИГ. 25