

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492264 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.02

(22) Дата подачи заявки
2023.03.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/40* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(54) ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ АТИКАПРАНТА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

(31) 63/317,475

(32) 2022.03.07

(33) US

(86) PCT/IB2023/052088

(87) WO 2023/170550 2023.09.14

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ, ИНК.
(US)

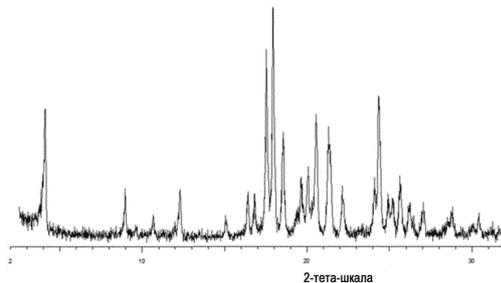
(72) Изобретатель:

Фернандес Филипп, Шмидт Марк,
Попова Ванина, Савиц Адам (BE),
Мелкоте Рама, Древетс Уэйн К., Гопал
Шрихари (US), Пембертон Даррел
(BE), Лагишетти Чакрадхар (US),
Кежич Ива (BE)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллическим и аморфным формам атикапранта. Также в настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие аморфные или кристаллические формы, способы лечения большого депрессивного расстройства с использованием аморфных или кристаллических форм атикапранта, аморфных или кристаллических форм атикапранта для применения при лечении большого депрессивного расстройства у пациента-человека, имеющего ангедонию, применения аморфных или кристаллических форм атикапранта при изготовлении лекарственного средства для лечения большого депрессивного расстройства и упаковки или фармацевтические продукты, содержащие (i) аморфные или кристаллические формы атикапранта и (ii) инструкции для лечения большого депрессивного расстройства. В некоторых аспектах пациент-человек, получающий лечение, описанное в настоящем документе, имеет ангедонию.



A1

202492264

202492264

A1

ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ АТИКАПРАНТА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

5

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СМЕЖНУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США 63/317 475, поданной 07 марта 2022 г.

10

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к полиморфам атикапранта и способам применения этих полиморфов.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Каппа-опиоидные рецепторы (КОР) и их нативный лиганд динорфин локализованы в областях мозга, которые влияют на реакцию «стресс-вознаграждение», и могут играть ключевую роль в формировании настроения, стресса и аддиктивных расстройств. Хронический стресс, злоупотребление психоактивными веществами и острая абстиненция приводят к увеличению экспрессии динорфина, активируя КОР и последующие сигнальные пути, подавляющие мезолимбический выброс дофамина, способствуя негативным аффективным состояниям. Поведенческая фармакология антагонизма КОР была исследована на животных моделях ангедонии, депрессии и тревоги. В результате были обнаружены значимые эффекты, которые могут привести к терапевтической пользе у людей. Антагонисты КОР могут быть эффективны для лечения пациентов с расстройствами настроения, возможно, путем модуляции негативного аффективного состояния, связанного с реакцией на стресс.

[0003] Ангедония является одним из основных симптомов депрессии. По крайней мере легкие симптомы ангедонии присутствуют примерно у 90% пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством (БДР). Только у примерно 50% пациентов с БДР наблюдается значимый ответ (улучшение >50% по сравнению с лечением антидепрессантами первой линии), в результате чего у многих пациентов остаются значительные стойкие нарушения. Терапевтические стратегии, такие как смена антидепрессантов и использование адъювантной лекарственной терапии, могут улучшить ответ, однако почти у 40% пациентов сохраняются симптомы и не удается достичь полной ремиссии.

[0004] Существует потребность в новых соединениях и видах лечения пациентов, страдающих депрессией и необязательно ангедонией.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к кристаллической форме I атикапранта.

[0006] В других аспектах настоящее изобретение относится к кристаллической форме II атикапранта.

[0007] В следующих аспектах настоящее изобретение относится к кристаллической форме III атикапранта.

[0008] В других аспектах настоящее изобретение относится к аморфной форме атикапранта.

[0009] В дополнительных аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллическую форму атикапранта, как описано в настоящем документе, или аморфную форму атикапранта.

[0010] Кристаллическая форма атикапранта может представлять собой форму I, форму II или форму III.

[0010] В других аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, включающим введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества кристаллической формы атикапранта, как описано в настоящем документе, или аморфной формы атикапранта. Кристаллическая форма атикапранта может представлять собой форму I, форму II или форму III.

[0011] В дополнительных аспектах настоящее изобретение относится к кристаллической форме атикапранта, как описано в настоящем документе, для применения при лечении большого депрессивного расстройства у пациента-человека. Кристаллическая форма атикапранта может представлять собой форму I, форму II или форму III.

[0012] В следующих аспектах настоящее изобретение относится к аморфной форме атикапранта для применения при лечении большого депрессивного расстройства у пациента-человека.

[0013] В дополнительных аспектах настоящее изобретение относится к применениям кристаллической формы атикапранта, как описано в настоящем документе, или аморфной формы атикапранта при изготовлении лекарственного препарата для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека.

Кристаллическая форма атикапранта может представлять собой форму I, форму II или форму III.

5 [0014] В других аспектах настоящее изобретение относится к упаковкам или фармацевтическим продуктам, содержащим (i) кристаллическую форму атикапранта, как описано в настоящем документе, аморфную форму атикапранта или их комбинацию и (ii) инструкции для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека. Кристаллическая форма атикапранта может представлять собой форму I, форму II или форму III.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

10 [0015] На Фиг. 1 представлена диаграмма порошковой рентгеновской дифрактометрии (XRPD) формы III атикапранта (режим пропускания).

[0016] На Фиг. 2 показаны паттерны XRPD аморфной формы атикапранта. Верхний паттерн является результатом 1,4-диоксана, средний паттерн является результатом трет-бутанола, а нижний паттерн является результатом ТГФ/Н₂О.

15 [0017] На Фиг. 3 показана термограмма модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (mDSC) аморфной формы атикапранта.

[0018] На Фиг. 4 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы III атикапранта.

20 [0019] На Фиг. 5 представлена термограмма ДСК образца с фиг. 3, нагретого от -40 до 131 °C/10 °C/мин.

[0020] На Фиг. 6 представлен паттерн XRPD кристаллической формы I атикапранта.

[0021] На Фиг. 7 представлена термограмма ДСК кристаллической формы I атикапранта.

25 [0022] На Фиг. 8 представлен паттерн XRPD кристаллической формы II атикапранта (шкала 1 г).

[0023] На Фиг. 9 представлена термограмма mDSC кристаллической формы II атикапранта (шкала 1 г).

30 [0024] На Фиг. 10 показан график изотермы гравиметрической сорбции пара (GVS) кристаллической формы II атикапранта (шкала 1 г).

[0025] На Фиг. 11 показан график кинетики GVS кристаллической формы II атикапранта (шкала 1 г).

[0026] На Фиг. 12 представлена термограмма mDSC кристаллической формы III атикапранта.

[0027] На Фиг. 13 представлена схема, иллюстрирующую дерево решений для обработки смол/масел при скрининге растворимости.

[0028] На Фиг. 14 представлена схема испытания примера 1.

[0029] На Фиг. 15 представлен линейный график, показывающий общий балл MADRS (шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга): средние изменения от исходного уровня по методу наименьших квадратов ($\pm CO$) в течение периода лечения для расширенной выборки для анализа «по намеченному лечению» (eITT).

[0030] На Фиг. 16 представлен график, показывающий изменения общего балла MADRS на неделе 6 лечения для расширенной и полной выборки: результаты MMRM — средние значения, рассчитанные методом наименьших квадратов (МНК), и сравнение с плацебо.

[0031] На Фиг. 17 представлен линейный график, показывающий общий балл SHAPS (шкала удовольствия Снейта — Гамильтона): средние изменения от исходного уровня по методу наименьших квадратов ($\pm CO$) в течение периода лечения для выборки для анализа eITT.

[0032] На Фиг. 18 представлен график, показывающий изменения общего балла SHAPS на неделе 6 лечения для расширенной и полной выборки: результаты MMRM (модели со смешанными эффектами для повторных измерений) — средние значения, рассчитанные методом наименьших квадратов (МНК), и сравнение с плацебо.

[0033] На Фиг. 19 представлен линейный график, показывающий общий показатель MADRS: средние значения ($\pm CO$) с течением времени для выборки для анализа eITT.

[0034] На Фиг. 20-А представлен линейный график, показывающий общий балл по шкале MADRS: средние значения ($\pm CO$) с течением времени для полной выборки для анализа «по намеченному лечению» (fITT). На Фиг. 20-Б представлена выборка, показанная на Фиг. 20-А, для лечения на неделях 0-6.

[0035] На Фиг. 21 представлен линейный график, демонстрирующий общий балл MADRS: процент субъектов с ремиссией депрессивных симптомов (общий балл ≤ 10) в течение периода лечения для выборки для анализа eITT.

[0036] На Фиг. 22 представлен линейный график, демонстрирующий общий балл MADRS: процент субъектов с ремиссией депрессивных симптомов (общий балл ≤ 10) в течение периода лечения для выборки для анализа fITT.

[0037] На Фиг. 23 представлен линейный график, на котором показан общий балл по шкале MADRS: процент пациентов с ответом на лечение (улучшение $\geq 30\%$ от исходного уровня) в течение периода лечения для выборки для анализа eITT.

5 **[0038]** На Фиг. 24 представлен линейный график, на котором показан общий балл по шкале MADRS: процент пациентов с ответом на лечение (улучшение $\geq 30\%$ от исходного уровня) в течение периода лечения для выборки для анализа fITT.

[0039] На Фиг. 25 представлен линейный график, на котором показан общий балл по шкале MADRS: процент пациентов с ответом на лечение (улучшение $\geq 50\%$ от исходного уровня) в течение периода лечения для выборки для анализа eITT.

10 **[0040]** На Фиг. 26 представлен линейный график, на котором показан общий балл по шкале MADRS: процент пациентов с ответом на лечение (улучшение $\geq 50\%$ от исходного уровня) в течение периода лечения для выборки для анализа fITT.

[0041] На Фиг. 27 представлен линейный график, показывающий общий показатель SHAPS: средние значения ($\pm CO$) с течением времени для выборки для анализа eITT.

15 **[0042]** На Фиг. 28 представлен линейный график, показывающий общий показатель SHAPS: средние значения ($\pm CO$) с течением времени для выборки для анализа fITT.

20 **[0043]** На Фиг. 29 показано изменение MADRS относительно исходного уровня в зависимости от тяжести ангедонии.

[0044] На Фиг. 30-А представлен линейный график, показывающий изменение MADRS относительно исходного уровня для пациентов с высоким уровнем ангедонии, т. е. SHAPS ≥ 38 . На Фиг. 30-Б представлен линейный график, показывающий изменение MADRS относительно исходного уровня для пациентов с низким уровнем ангедонии, т. е. SHAPS < 38 .

[0045] На Фиг. 31 представлена гистограмма, показывающая сравнение MADRS у пациентов с низким и высоким уровнем ангедонии.

[0046] На Фиг. 32 представлен линейный график, показывающий изменение среднего общего балла ASEX относительно исходного уровня.

30 **[0047]** На Фиг. 33 представлена гистограмма, показывающая изменение общего балла по пунктам ASEX относительно исходного уровня.

[0048] На Фиг. 34 представлена гистограмма, показывающая пункты SHAPS: средние изменения от исходного уровня по методу наименьших квадратов на неделе 6 по исходному общему показателю SHAPS для выборки для анализа fITT. На этой

фигуре столбцы, идущие сверху вниз, относятся к плацебо или атикапранту. Например, первый столбец относится к атикапранту, второй столбец относится к плацебо, третий столбец относится к атикапранту и т. д.

5 [0049] На Фиг. 35 представлен график, показывающий общий балл MADRS: разница средних значений МНК (60% на неделе 6 по различным подгруппам для выборки для анализа fTTT). На этом графике < 17 указывает на легкую степень тяжести; 18–24 указывает на степень тяжести от легкой до средней, а 25–30 — от средней и тяжелой.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ

10 ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0050] Все отдельные признаки (например, конкретные варианты осуществления или конкретные предпочтительные признаки), упомянутые в настоящем документе, могут быть взяты отдельно или в комбинации с любым другим признаком (включая конкретный вариант осуществления или предпочтительный признак),
15 упомянутым в настоящем документе; следовательно, предпочтительные признаки можно рассматривать в сочетании с другими предпочтительными признаками или независимо от них (а также в конкретных вариантах осуществления).

[0051] Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим и аморфным формам атикапранта. Кристаллические формы, *т. е.* формы I, II и III, являются безводными и стабильными в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I является безводной. В других вариантах осуществления кристаллическая форма II является безводной. В дополнительных вариантах осуществления кристаллическая форма III является безводной.

[0052] Термин «кристаллическая» относится к твердой форме химического
25 фрагмента, который содержит высокоупорядоченную межмолекулярную структуру.

[0053] Термин «полиморф» относится к кристаллической форме молекулы, имеющей одну специфическую кристаллическую структуру. Кристаллическое соединение может иметь одну кристаллическую форму или может иметь две или более кристаллических форм, *т. е.* полиморфов. Как понятно специалистам в данной области, полиморфы химического соединения могут отличаться друг от друга при сравнении
30 физико-химических свойств, таких как, среди прочего, растворимость, скорость растворения, стабильность, биодоступность. Полиморфы также могут иметь различные спектры, выбранные, помимо прочего, из порошковой рентгеновской дифрактометрии (XRPD), монокристалльной рентгеновской дифрактометрии, термогравиметрического

анализа (TGA), инфракрасной спектроскопии, рамановской спектроскопии, твердотельного ядерного магнитного резонанса (ЯМР), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), поляризованной световой микроскопии (ПСМ), высокотемпературной микроскопии или динамической сорбции растворителем.

5 **[0054]** Термин «аморфный» относится к твердой форме химического фрагмента, который присутствует в некристаллическом состоянии. Аморфное твердое вещество представляет собой кристалл, не имеющий характерной конфигурации или формы. То есть аморфным формам не хватает дальнего структурного порядка. Характеристика аморфной формы может быть выполнена специалистами в данной области техники, включая без ограничения XRPD, TGA, инфракрасную спектро-
10 спектрографию, рамановскую спектроскопию, твердотельную ЯМР, ДСК, сканирующую электронную микроскопию, динамическую сорбцию растворителем, лазерную дифракцию, растворение, анализ МЕТ, денситометрию, вискозиметрию, жидкостную хроматографию высокого давления (ВЭЖХ), обратную газовую
15 хроматографию или их комбинации. В некоторых аспектах аморфный образец не содержит других форм, т. е., образец является на 100% масс./масс. аморфным. Аморфный образец может также содержать твердые вещества, которые являются кристаллическими. В некоторых аспектах аморфная форма может содержать твердые вещества, таким образом, что образец является на по меньшей мере около 99%
20 масс./масс. аморфным, по меньшей мере около 95% масс./масс. аморфным, по меньшей мере около 90% масс./масс. аморфным, по меньшей мере около 85% масс./масс. аморфным, по меньшей мере около 80% масс./масс. аморфным или т. п.

[0055] Термин «кристаллическая» относится к твердотельной форме химического фрагмента, в которой атомы, молекулы или ионы собраны в
25 высокоупорядоченную структуру, которая проходит во всех направлениях. Таким образом, «кристаллическая» включает все кристаллические формы соединения I, включая его соли. Определение характеристик кристаллических форм могут выполнять специалисты в данной области, включая, помимо прочего, XRPD или ДСК. Как правило, диаграмма XRPD содержит резкие пики интенсивности. Это контрастирует с
30 диаграммой XRPD аморфной формы, которая часто содержит широкий пик без идентифицирующих пиков. Кристаллическая форма может быть полностью кристаллической или частично кристаллической. В некоторых аспектах кристаллический образец может быть на 100% масс./масс. кристаллическим. Кристаллический образец может также содержать твердые вещества, которые являются

аморфными. В некоторых аспектах кристаллическая форма может содержать твердые вещества, таким образом, что образец является на по меньшей мере около 99% масс./масс. кристаллическим, по меньшей мере около 95% масс./масс. аморфным, по меньшей мере около 90% масс./масс. кристаллическим, по меньшей мере около 85% масс./масс. кристаллическим, по меньшей мере около 80% масс./масс. кристаллическим и т. п.

[0056] Термин «безводный» или «ангидрат», используемый в настоящем документе, относится к кристаллической или аморфной форме, описанной в настоящем документе, которая по существу не содержит воды. В некоторых аспектах безводная форма содержит менее около 1% масс./масс. воды. В других аспектах безводная форма содержит менее около 0,9%, около 0,8%, около 0,7%, около 0,6%, около 0,5%, около 0,4%, около 0,3%, около 0,2%, около 0,1% масс./масс. воды.

[0057] Как предложено в настоящем документе, все значения температуры могут изменяться. Такие изменения могут зависеть от типа прибора, параметров прибора, лабораторных методов и/или лабораторных условий. Если не указано иное, указанная температура может изменяться. В некоторых аспектах температуры, указанные в настоящем документе, изменяются на около 0,1 °, около 0,5 °, около 1 °, около 2 °, около 3 °, около 4 ° или около 5 °.

[0058] Аналогично, значения 2θ , полученные из диаграмм XRPD, также могут изменяться. Такие изменения могут зависеть от типа прибора, параметров прибора, лабораторных методов, образца (включая размер частиц, примеси и т. д.) и/или лабораторных условий. Если не определено иное, диаграммы XRPD и/или пиковые значения 2θ могут изменяться. В некоторых аспектах пиковые значения 2θ изменяются (выше или ниже) на около 0,05 °, около 0,1 °, около 0,15 ° или около 0,2 °. В других аспектах одно или более пиковых значений 2θ выше на около 0,05 °, около 0,1 °, около 0,15 ° или около 0,2 °. В дополнительных аспектах одно или более пиковых значений 2θ ниже на около 0,05 °, около 0,1 °, около 0,15 ° или около 0,2 °.

[0059] В настоящем документе термин «соответствует» может быть использован в отношении определенных спектров. Таким образом, «соответствует» включает спектр, который идентичен или по существу аналогичен другому спектру. Специалист в данной области сможет сравнить такие спектры и определить, соответствует ли один спектр другому. Таким образом, термин «соответствует» используется в настоящем документе, среди прочего, для сравнения диаграмм XRPD, дифрактограмм ДСК. В некоторых аспектах одна диаграмма XRPD соответствует

другой диаграмме XRPD, когда их значения 2θ находятся в пределах погрешности, как описано выше. В других аспектах одна диаграмма XRPD соответствует другой диаграмме XRPD, когда пики имеют одинаковое пиковое значение 2θ , но один или более пиков имеют другую высоту (интенсивность). В дополнительных аспектах одна диаграмма XRPD соответствует другой диаграмме XRPD, когда пики имеют одинаковое пиковое значение 2θ , но один или более пиков имеют другую площадь пика. В других аспектах одна диаграмма XRPD соответствует другой диаграмме XRPD, когда пики имеют одинаковое пиковое значение 2θ , но один или более пиков скрыты. Такие скрытые пики могут возникать из-за примесей, эксципиентов или т. п. Такие скрытые пики, как правило, не препятствуют определению характеристик кристаллической формы.

[0060] В настоящем изобретении также предложена кристаллическая форма I атикапранта. Кристаллическая форма I атикапранта может быть охарактеризована рядом методик, включая без ограничения рентгеновскую дифрактометрию и дифференциальную сканирующую калориметрию. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I атикапранта характеризуется рентгеновской дифрактометрией. Кристаллическая форма I атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $4,6^\circ$, $17,3^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$ и $24,0^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I атикапранта характеризуется пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $4,6^\circ$, $17,3^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$ и $24,0^\circ$. В следующих вариантах осуществления кристаллическая форма I атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $4,6^\circ$, $13,9^\circ$, $17,3^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$ и $24,0^\circ$. В других вариантах осуществления кристаллическая форма I атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $4,6^\circ$, $17,3^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$ и $24,0^\circ$, и одним или более дополнительными пиками при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $3,8^\circ$, $7,7^\circ$, $10,1^\circ$, $19,7^\circ$, $21,8^\circ$, $22,4^\circ$, $23,1^\circ$ и $25,3^\circ$. В дополнительных вариантах осуществления кристаллическая форма I атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $4,6^\circ$, $17,3^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$ и $24,0^\circ$, и одним или более дополнительными пиками при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $3,8^\circ$, $6,9^\circ$, $7,7^\circ$, $10,1^\circ$, $11,6^\circ$, $14,1^\circ$, $14,7^\circ$, $15,5^\circ$, $18,8^\circ$, $19,4^\circ$, $19,7^\circ$, $20,5^\circ$, $21,8^\circ$, $22,4^\circ$, $23,1^\circ$, $24,7^\circ$, $25,3^\circ$, $28,2^\circ$ и $29,5^\circ$. В следующих вариантах осуществления

кристаллическая форма I атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $4,6^\circ$, $17,3^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$ и $24,0^\circ$, и одним или более дополнительными пиками при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $3,8^\circ$, $6,9^\circ$, $7,7^\circ$, $10,1^\circ$, $11,6^\circ$, $12,5^\circ$, $14,1^\circ$, $14,7^\circ$, $15,5^\circ$, $18,8^\circ$, $19,4^\circ$, $19,7^\circ$, $20,5^\circ$, $21,8^\circ$, $22,4^\circ$, $23,1^\circ$, $24,7^\circ$, $26,6^\circ$, $25,3^\circ$, $27,0^\circ$, $28,2^\circ$, $28,9^\circ$, $29,5^\circ$ и $30,3^\circ$. В следующих вариантах осуществления кристаллическая форма I атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $4,6^\circ$, $17,3^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$ и $24,0^\circ$, и одним или более дополнительными пиками, приведенными в таблице 1.

Таблица 1	Таблица 1	Таблица 1	Таблица 1
Положение (2θ)	Положение (2θ)	Положение (2θ)	Положение (2θ)
3,8	14,7	20,2	24,4
6,5	15,2	20,5	24,7
6,9	15,5	20,9	25,3
7,7	18,2	21,6	26,5
10,1	18,5	21,8	26,6
11,6	18,8	22,4	27,0
12,5	19,1	22,8	28,2
13,8	19,4	22,9	28,9
14,1	19,7	23,1	29,5

10

В других вариантах осуществления кристаллическая форма I атикапранта характеризуется пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии, приведенными в таблице 2.

Таблица 2	Таблица 2	Таблица 2	Таблица 2
Положение (2θ)	Положение (2θ)	Положение (2θ)	Положение (2θ)
3,8	14,7	20,5	27,0
4,6	15,5	21,8	28,2
6,9	17,3	22,4	28,9
7,7	17,4	23,1	29,5
10,1	18,0	24,0	30,3

11,6	18,8	24,7
12,5	19,4	25,3
14,1	19,7	26,6

В других вариантах осуществления кристаллическая форма I атикапранта характеризуется пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии, приведенными в таблице 3.

Таблица 3 Положение (2 θ)	Таблица 3 Положение (2 θ)	Таблица 3 Положение (2 θ)	Таблица 3 Положение (2 θ)
3,8	15,2	20,2	24,7
4,6	15,5	20,5	25,3
6,5	17,3	20,9	26,5
6,9	17,4	21,6	26,6
7,7	18,0	21,8	27,0
10,1	18,2	22,4	28,2
11,6	18,5	22,8	28,9
12,5	18,8	22,9	29,5
13,8	19,1	23,1	30,3
14,1	19,4	24,0	
14,7	19,7	24,4	

5

В дополнительных вариантах осуществления кристаллическая форма I атикапранта характеризуется диаграммой порошковой рентгеновской дифрактограммы, соответствующей Фиг. 6.

[0061] Кристаллическая форма I атикапранта также может быть охарактеризована с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей $T_{\text{начало}}$ при около 92,9 °C. В дополнительных вариантах осуществления кристаллическая форма I атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей пиковую температуру (T_m) при около 101,7 °C. В других вариантах осуществления кристаллическая форма I

15

атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей Фиг. 7.

[0062] В настоящем изобретении также предложена кристаллическая форма II атикапранта. Кристаллическая форма II атикапранта может быть охарактеризована рядом методов, включая, помимо прочего, рентгеновскую дифрактометрию и дифференциальную сканирующую калориметрию. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II атикапранта характеризуется рентгеновской дифрактометрией. В других вариантах осуществления кристаллическая форма II атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $3,1^\circ$, $19,0^\circ$, $24,0^\circ$, $24,3^\circ$ или $26,2$. В дополнительных вариантах осуществления кристаллическая форма II атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $3,1^\circ$, $19,0^\circ$, $24,0^\circ$, $24,3^\circ$ или $26,2^\circ$, и одним или более дополнительными пиками при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $12,9^\circ$, $14,6^\circ$, $20,8^\circ$, $22,7^\circ$ и $23,5^\circ$. В следующих вариантах осуществления кристаллическая форма II атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $3,1^\circ$, $19,0^\circ$, $24,0^\circ$, $24,3^\circ$ или $26,2^\circ$, и одним или более дополнительными пиками при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $11,9^\circ$, $12,9^\circ$, $14,6^\circ$, $17,4^\circ$, $20,8^\circ$, $22,7^\circ$, $23,5^\circ$, $25,5^\circ$ и $28,4^\circ$. В дополнительных вариантах осуществления кристаллическая форма II атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $3,1^\circ$, $19,0^\circ$, $24,0^\circ$, $24,3^\circ$ или $26,2$, и одним или более дополнительными пиками при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $6,2^\circ$, $9,3^\circ$, $11,9^\circ$, $12,9^\circ$, $14,6^\circ$, $16,7^\circ$, $17,4^\circ$, $20,8^\circ$, $22,7^\circ$, $23,5^\circ$, $25,5^\circ$, $27,6^\circ$, $28,4^\circ$ и $29,5^\circ$. В других вариантах осуществления кристаллическая форма II атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $3,1^\circ$, $19,0^\circ$, $24,0^\circ$, $24,3^\circ$ или $26,2$, и одним или более дополнительными пиками, приведенными в таблице 4.

Таблица 4

Пик (2θ)

3,1

6,2

9,3

Таблица 4

Пик (2θ)

14,6

15,2

15,5

Таблица 4

Пик (2θ)

19,7

20,4

20,8

Таблица 4

Пик (2θ)

23,5

24,0

24,3

11,9	16,7	21,4	24,8
12,1	17,4	21,6	25,5
12,4	18,0	22,2	26,2
12,9	18,2	22,7	26,9
13,4	19,0	23,1	27,6
28,4	29,5	30,7	
28,8	30,1		

В других вариантах осуществления кристаллическая форма II атикапранта характеризуется пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии, приведенными в таблице 5.

Таблица 5	Таблица 5	Таблица 5	Таблица 5
Пик (2θ)	Пик (2θ)	Пик (2θ)	Пик (2θ)
3,1	14,6	22,7	26,2
6,2	16,7	23,5	27,7
9,3	17,4	24,0	28,4
11,9	19,0	24,3	29,5
12,9	20,8	25,5	

5

В других вариантах осуществления кристаллическая форма II атикапранта характеризуется пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии, приведенными в таблице 6.

Таблица 6	Таблица 6	Таблица 6	Таблица 6
Пик (2θ)	Пик (2θ)	Пик (2θ)	Пик (2θ)
3,1	15,5	21,6	27,0
6,2	16,7	22,2	27,7
9,3	17,4	22,7	28,4
11,9	18,0	23,1	28,8
12,1	18,2	23,5	29,5
12,4	19,0	24,0	30,1
12,9	19,7	24,3	30,7
13,4	20,4	24,8	
14,6	20,8	25,5	

15,2

21,4

26,2

В дополнительных вариантах осуществления кристаллическая форма II атикапранта характеризуется диаграммой порошковой рентгеновской дифрактограммы, соответствующей Фиг. 8.

5 **[0063]** Кристаллическая форма II атикапранта также может быть охарактеризована с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей одну или обе эндотермы при около 74,7 °C и около 96,2 °C. В других
10 аспектах кристаллическая форма II атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей пиковую температуру (T_m) при 102,4 °C. В других вариантах осуществления кристаллическая форма II атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей Фиг. 9.

15 **[0064]** В настоящем описании дополнительно предложена кристаллическая форма III атикапранта. Кристаллическая форма III атикапранта может быть охарактеризована рядом методов, включая, помимо прочего, рентгеновскую дифрактометрию и дифференциальную сканирующую калориметрию. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта характеризуется
20 рентгеновской дифрактометрией. В других вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими 4,1 °, 9,0 °, 17,6 °, 18,0 ° или 21,4 °. В дополнительных вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской
25 дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими 4,1 °, 9,0 °, 17,6 °, 18,0 ° или 21,4 °, и одним или более дополнительными пиками, составляющими 16,4 °, 20,1 °, 20,3 °, 24,1 ° и 25,7 °. В еще других вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской
30 дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими 4,1 °, 9,0 °, 17,6 °, 18,0 ° или 21,4 °, и одним или более дополнительными пиками, составляющими 15,1 °, 16,4 °, 20,0 °, 20,1 °, 20,3 °, 24,1 °, 25,0 °, 25,7 °, 26,2 ° и 28,8 °. В дополнительных вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими 4,1 °, 9,0 °,

17,6 °, 18,0 ° или 21,4 °, и одним или более дополнительными пиками, составляющими 8,2 °, 9,7 °, 12,0 °, 13,5 °, 15,1 °, 16,4 °, 19,4 °, 28,4 °, 20,0 °, 20,1 °, 20,3 °, 24,1 °, 25,0 °, 25,7 °, 26,2 °, 28,8 ° и 30,0 °. В других вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при 2θ ($\pm 0,2$), составляющими 3,1°, 19,0°, 24,0°, 24,3° или 26,2, и одним или более дополнительными пиками, приведенными в таблице 7.

Таблица 7	Таблица 7	Таблица 7	Таблица 7
Положение (2 θ)			
4,1	18,6	26,23	33,0
8,2	19,4	26,4	33,2
9,0	19,7	27,1	33,6
9,7	20,1	28,4	33,9
10,7	20,3	28,6	34,4
12,0	20,6	28,8	35,4
12,3	21,4	20,0	36,0
13,5	22,2	30,2	36,4
15,1	24,1	30,5	37,0
16,4	24,4	31,2	38,2
16,8	25,0	31,8	38,5
17,6	25,2	32,2	39,5
18,0	25,7	32,5	

В других вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта характеризуется пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии, приведенными в таблице 8.

| Положение (2 θ) |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 4,1 | 9,7 | 15,1 | 18,0 |
| 8,2 | 12,0 | 16,4 | 19,4 |
| 9,0 | 13,5 | 17,6 | 19,7 |
| 20,1 | 24,1 | 26,3 | 30,0 |
| 20,3 | 25,0 | 28,4 | |

21,4

25,7

28,8

В других вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта характеризуется пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии, приведенными в таблице 9.

Таблица 9	Таблица 9
Положение (2θ)	Положение (2θ)
4,1	31,2
8,2	31,8
9,0	32,2
9,7	32,5
10,7	33,0
12,0	33,2
12,3	33,6
13,5	33,9
15,1	34,4
16,4	35,4
16,8	36,0
17,6	36,4
18,0	37,0
18,6	38,2
19,4	38,5
19,7	39,5
20,1	
20,3	
20,6	
21,4	
22,2	
24,1	
24,4	
25,0	
25,2	

25,7
26,3
26,4
27,1
28,4
28,6
28,8
30,0
30,2
30,5

В дополнительных вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, соответствующей Фиг. 1.

5 **[0065]** Кристаллическая форма III атикапранта также может быть охарактеризована с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В некоторых вариантах осуществления дифрактограмма дифференциальной сканирующей калориметрии содержит пиковую температуру (T_m) около 121 °С. В других вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта
10 характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей Фиг. 4.

[0066] В настоящем описании также предложена аморфная форма атикапранта. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей
15 температуру стеклования (T_g) около 45,5 °С. В других вариантах осуществления кристаллическая форма атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей Фиг. 3. В других вариантах осуществления аморфная форма атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей $T_{\text{начало}}$ около 43,8 °С. В
20 других вариантах осуществления аморфная форма атикапранта характеризуется термограммой mDSC, соответствующей Фиг. 12.

Способы лечения

[0067] В одном аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения пациентов, имеющих более тяжелый тип депрессии, т. е. большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается ангедония от умеренной до тяжелой. Поскольку само по себе БДР трудно
5 лечить, лечение пациентов с ангедонией еще более проблематично, поскольку у них нарушена способность оценивать удовольствие. Таким образом, такие пациенты часто получают неадекватное лечение из-за неэффективных лекарственных средств, повторных и ненужных посещений врача, несоблюдения режима лечения, общего разочарования пациента и т. д. Кроме того, известно, что антидепрессанты обладают
10 множеством побочных эффектов, таких как увеличение веса, метаболические побочные эффекты, экстрапирамидные симптомы, акатизия, когнитивные нарушения и другие. Таким образом, пациенты могут отказаться от приема антидепрессантов или прекратить их прием, чтобы избежать или предотвратить любые побочные эффекты.

[0068] Способы, описанные в настоящем документе, эффективны при
15 лечении депрессии и ангедонии пациента с использованием кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта. Требуется, чтобы способы позволяли пациенту справиться с депрессией, одновременно уменьшая ангедонию. В конкретных вариантах осуществления у пациентов, получающих лечение согласно описанным
20 способам, наблюдается ангедония от умеренной до тяжелой степени. Термин «ангедония», используемый в настоящем документе, относится к отсутствию или снижению способности испытывать удовольствие от повседневной деятельности. Термин ангедония включает в себя потерю удовольствия от чувственного восприятия окружающего мира (т. е. осязания, вкуса, обоняния), а также от социальных
25 взаимодействий. В некоторых вариантах осуществления ангедония и депрессивное настроение являются диагностическими критериями большого депрессивного эпизода как части БДР. Ангедония также включает дефицит одного или более компонентов поведения, связанного с вознаграждением, также известного как цикл удовольствия, таких как желание, симпатия и обучение. Цикл удовольствия можно разделить на три
30 фазы: фаза аппетита (доминирует желание), фаза завершения (доминирует симпатия) и фаза насыщения (доминирует обучение). Фаза аппетита характеризуется первоначальными затратами энергии на получение награды; завершающая фаза — наслаждение наградой; а фаза насыщения характеризуется интеграцией обучения и обратной связи.

[0069] Для оценки потенциального влияния на ангедонию можно

использовать шкалу ангедонии. Например, анализ шкалы оценки ангедонии Снайта — Гамильтона (SHAPS) является признанным средством для измерения ангедонии.

SHAPS — это заполняемая пациентами шкала, в которой они оценивают уровень
5 удовольствия от выполнения определенного списка действий или переживаний.

SHAPS — это опросник для самостоятельного заполнения пациентами, состоящий из
14 пунктов, разработанный для оценки гедонистических способностей. Пациенты
оценивают, испытывают ли они удовольствие от выполнения определенного списка
действий или переживаний. Пациенты могут дать ответы по шкале от 1 до 4, где 1

10 означает «определенно согласен», 2 означает «согласен», 3 означает «не согласен» и 4
означает «определенно не согласен». Ответы пациента на вопросы суммируются, чтобы
получить общий балл от 14 до 56. Более высокий общий балл SHAPS указывает на
более высокий уровень текущей ангедонии. Врачебное/клиническое заключение может
использоваться для оценки ангедонии отдельно или в сочетании со шкалой ангедонии.

15 **[0070]** В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается

умеренная ангедония. В других вариантах осуществления у пациента наблюдается
тяжелая ангедония. Оценка умеренной или тяжелой ангедонии, как правило,
определяется врачебным/клиническим заключением и/или с помощью одного или

20 более тестов, которые позволяют определить наличие ангедонии у пациента. Например,
тяжесть ангедонии можно определить с помощью теста SHAPS. В некоторых вариантах
осуществления считается, что пациент с умеренной или тяжелой ангедонией имеет
высокий уровень ангедонии. Например считается, что пациент с оценкой SHAPS,
равной 38 или выше, страдает ангедонией от умеренной до тяжелой степени, что можно
рассматривать как высокий уровень ангедонии. В некоторых вариантах осуществления

25 высокий уровень ангедонии отражается по шкале SHAPS, равной по меньшей мере
около 40, около 42, около 44, около 46, около 48, около 50, около 52, около 54, около
56, около 58 или выше. Пациент с легкой ангедонией или не страдающий ангедонией
будет считаться имеющим низкий уровень ангедонии, посредством оценки в рамках
врачебного/клинического заключения и/или по результатам одного или более тестов.

30 Например, пациент с показателем SHAPS менее 38 считается имеющим низкий уровень
ангедонии. В определенных вариантах осуществления пациент с легкой степенью
ангедонии может иметь показатель SHAPS от 20 до менее 38, например показатель
SHAPS от 20 до около 36, от около 22 до около 36, от около 24 до около 36, от около 26
до около 36, от около 26 до около 34, от около 26 до около 32, от около 26 до около 30,

от около 26 до около 28, от около 28 до около 36, от около 28 до около 36, от около 30 до около 36, от около 32 до около 36, от около 34 до около 36, от около 20 до около 34, от около 22 до около 34, от около 24 до около 34, от около 26 до около 32, от около 26 от около 30, от около 26 до около 28, от около 28 до около 36, от около 28 до около 34, от около 28 до около 32, от около 28 до около 30, от около 30 до около 36, от около 30 до около 34, от около 30 до около 32, от около 32 до около 36, от около 32 до около 34 или от около 34 до около 36. Как правило, показатель SHAPS, равный менее 20, можно считать соответствующим нормальному гедонистическому функционированию и в целях настоящего изобретения относить его к низкой категории ангедонии, например показатель SHAPS, равный менее 38.

[0071] В некоторых вариантах осуществления ангедония пациента снижается с высокого уровня ангедонии до низкого уровня ангедонии. В других вариантах осуществления ангедония пациента снижается на по меньшей мере около 40%, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня после лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В других вариантах осуществления ангедония пациента снижается на по меньшей мере около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95%, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня после лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В других вариантах осуществления ангедония пациента снижается на от около 40 до около 90%, от около 50 до около 90%, от около 60 до около 90%, от около 70 до около 90%, от около 80 до около 90%, от около 40 до около 80%, от около 50 до около 80%, от около 60 до около 80%, от около 70 до около 80%, от около 40 до около 70%, от около 50 до около 70%, от около 60 до около 70%, от около 40 до около 60%, от около 50 до около 60% или от около 50 до около 60%, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня после лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В других вариантах осуществления ангедония пациента ослабляется, т. е. снижается на 100%, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня после лечения кристаллической формой I атикапранта,

кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта.

5 [0072] Снижение ангедонии после начала обработки кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта может быть измерено относительно ангедонии пациента, как измерено до лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта, *т. е.* измерение исходного уровня ангедонии. При этом лечащий врач может рассчитать изменение ангедонии от исходного уровня до
10 измерения ангедонии в реальном времени в любой момент после лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. Таким образом, можно использовать стандартные методы измерения ангедонии, такие как шкала ангедонии, например SHAPS.

15 [0073] Желательно, чтобы измерение исходного уровня ангедонии было выполнено не более чем за примерно 1 неделю до начала лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В некоторых вариантах осуществления измерение исходного уровня ангедонии получают за примерно 7 дней,
20 за примерно 6 дней, за примерно 5 дней, за примерно 4 дня, за примерно 3 дня, за примерно 2 дня или за примерно 1 день до лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В дополнительных вариантах осуществления измерение исходного уровня ангедонии получают за примерно 24 часа,
25 за примерно 18 часов, за примерно 12 часов, за примерно 8 часов, за примерно 4 часа, за примерно 2 часа, за примерно 1 час, за примерно 30 минут или за примерно 15 минут до начала лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта.

30 [0074] Изменение ангедонии у пациента будет зависеть от нескольких факторов, включая без ограничения степень тяжести ангедонии, чувствительность пациента к кристаллической форме I атикапранта, кристаллической форме II атикапранта, кристаллической форме III атикапранта или аморфному атикапранту, а также другим вводимым фармацевтическим средства. В некоторых вариантах

осуществления ангедония пациента снижается после около 3 недель лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В других вариантах осуществления ангедония пациента снижается после около 3 недель лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В дополнительных вариантах осуществления ангедония пациента снижается после от около 3 недель до около 6 недель, а в некоторых вариантах осуществления — до 6 недель лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В определенных вариантах осуществления ангедония пациента снижается на по меньшей мере около 40%, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня после около 6 недель лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В дополнительных вариантах осуществления ангедония пациента снижается в течение около 3 недель, а в некоторых вариантах осуществления в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется по изменению от исходного уровня общего балла по шкале ангедонии и/или в рамках врачебного/клинического заключения.

[0075] Было обнаружено, что описанные в настоящем документе способы не только улучшают симптомы депрессии и ангедонии у пациента, но и приводят к меньшему количеству побочных эффектов антидепрессантов. Также наблюдалось сокращение количества случаев, когда пациент не приходил на прием (т. е. увеличение количества фактических визитов и взаимодействия с врачами), улучшение когнитивных функций, улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, рост интереса и вовлеченность в повседневную деятельность, улучшение семейных и межличностных отношений, повышение работоспособности, среди прочего, сокращение случаев госпитализации.

[0076] Используемые в настоящем документе термины «субъект» и «пациент» относятся к человеку, который был объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Предпочтительно пациент испытывал и/или демонстрировал по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предотвращению. В некоторых вариантах осуществления пациент является взрослым. В контексте данного документа термин «взрослый» относится к человеку возрастом от

около 18 лет и старше. В некоторых аспектах пациентом является пожилой взрослый человек, т. е. возраст старше или равный 65 годам.

[0077] В настоящем документе, если не указано иное, термины «лечащий», «лечение» и т. п. включают в себя ведение субъекта или пациента (предпочтительно 5 мллекопитающего, более предпочтительно человека) и уход за ним с целью борьбы с заболеванием, патологическим состоянием или расстройством и включают в себя введение соединения, описанного в настоящем документе, для предотвращения возникновения симптомов или осложнений, ослабления симптомов или осложнений или устранения заболевания, патологического состояния или расстройства.

[0078] Используемый в настоящем документе термин «депрессия» (также 10 называемая депрессивным расстройством) включает в себя большое депрессивное расстройство, устойчивое депрессивное расстройство, сезонное аффективное расстройство, послеродовую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство, реактивную депрессию, ангедонию, меланхолию, кризис среднего 15 возраста, депрессию в пожилом возрасте, биполярную депрессию, депрессию из-за идентифицируемых стресс-факторов, резистентную к лечению депрессию или их комбинации. В определенных вариантах осуществления депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство. В других вариантах осуществления большое депрессивное расстройство сопровождается признаками меланхолии или тревожным 20 расстройством. В дополнительных вариантах осуществления депрессия представляет собой резистентную к лечению депрессию. В других вариантах осуществления депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство с суицидальным мышлением.

[0079] Как известно в данной области, принято считать, что у пациента 25 наблюдается большое депрессивное расстройство, если он проявляет пять или более симптомов в течение одного и того же двухнедельного периода, которые указывают на изменение предшествующего функционального состояния; должны наличествовать депрессивное настроение и/или потеря интереса/удовольствия; за исключением симптомов, явно связанных с другим медицинским состоянием. См., например, 30 таблицу 11.

Таблица 11

1. Депрессивное настроение: наблюдается большую часть дня, почти каждый день; может быть субъективным (например, ощущение грусти, пустоты, безнадежности) или наблюдаться окружающими (например, выглядит плаксивым); у детей и подростков может быть раздражительное настроение
2. Потеря интереса/удовольствия: заметно пониженный интерес / потеря удовольствия ко всем (или почти всем) видам деятельности в течение большей части дня, почти каждый день; может быть субъективным или наблюдаться другими
3. Потеря или набор веса: значительная потеря веса (без диеты) или набор веса (изменение > 5% веса тела за месяц) или снижение или увеличение аппетита почти каждый день; у детей может наблюдаться недостаточный набор веса
4. Бессонница или сонливость: почти каждый день
5. Психомоторное возбуждение или заторможенность: почти каждый день и наблюдаемые другими (не просто субъективно беспокойный или заторможенный)
6. Утомляемость: или упадок сил почти каждый день
7. Чувство бесполезности или чрезмерное/необоснованное чувство вины: почти каждый день; вина может быть иллюзорной; не просто самопорицание или вина из-за болезни
8. Пониженная концентрация: почти каждый день; может быть нерешительность; может быть субъективным или наблюдаться другими
9. Мысли о смерти/самоубийстве: периодические мысли смерти (не просто страх смерти), рецидивирующее суицидальное мышление без конкретного плана или попытки суицида или конкретный план суицида
[0080] В некоторых вариантах осуществления для диагностики БДР также необходимо наличие следующих критериев:
1. Симптомы приводят к клинически значимым переживаниям или нарушениям в социальной, профессиональной или других важных сферах жизнедеятельности
2. Эпизод не описывается физиологическими эффектами того или иного вещества или другого медицинского состояния
3. Эпизод не удается объяснить шизоаффективным расстройством,

шизофренией, шизофреноформным расстройством, бредовым расстройством или другим указанным или не указанным расстройством шизофренического спектра и другими психотическими расстройствами

4. Отсутствие маниакального или гипоманиакального эпизода в анамнезе

[0081] Большое депрессивное расстройство может быть классифицировано как легкое, умеренное или тяжелое. В некоторых вариантах осуществления БДР является легким. В других вариантах осуществления БДР является умеренным. В дополнительных вариантах осуществления БДР является тяжелым. Используемый в настоящем документе термин «легкое БДР» относится к пациенту с редкими, если вообще отмечающимися, симптомами сверх необходимых для постановки диагноза, при этом интенсивность симптомов стрессогенная, но контролируемая, и симптомы приводят к незначительному нарушению социального или профессионального функционального состояния. С легким БДР может быть связан единичный эпизод (ICD-10 F32.0) или рецидивирующий эпизод (ICD-10 F33.0). «Умеренное БДР» относится к пациенту с рядом симптомов, интенсивность симптомов и/или функциональные нарушения находятся между определяемыми для «легкого» и «тяжелого» случая. С умеренным БДР может быть связан единичный эпизод (ICD-10 F32.1) или рецидивирующий эпизод (ICD-10 F33.1). «Тяжелое БДР» относится к пациенту, у которого число симптомов существенно превышает требуемое для постановки диагноза, интенсивность симптомов является серьезно стрессогенной и неконтролируемой, и симптомы заметно влияют на социальное и профессиональное функциональное состояние, а также требуется безотлагательный контроль симптомов. В некоторых вариантах осуществления с тяжелым БДР может быть связан единичный эпизод (ICD-10 F32.2) или рецидивирующий эпизод (ICD-10 F33.2). В других вариантах осуществления БДР классифицируют в соответствии с определением DSM-5 в таблице 12.

Таблица 12. Критерии DSM-5 для БДР

1. Депрессивное настроение	По меньшей мере 1
2. Потеря интереса/удовольствия (ангедония)	
1. Потеря или набор веса	По меньшей мере 5
2. Нарушения сна	
3. Психомоторное возбуждение или заторможенность	

-
4. Чувство вины или малоценности
 5. Пониженная концентрация
 6. Суицидальные мысли/поведение
 7. Утомляемость
-

- | | |
|--|------------------------|
| 1. Симптомы вызывают значительное расстройство или нарушение | Необходимо иметь все 4 |
| 2. Не связанные с медицинским состоянием | |
| 3. Исключены шизофренические расстройства | |
| 4. В анамнезе отсутствует мания или гипомания | |
-

[0082] В данной области известно несколько шкал, которые можно использовать для диагностики или наблюдения за пациентами с БДР. Примеры этих шкал включают, помимо прочего, шкалу Монтгомери — Асберга для оценки депрессии (MADRS), шкалу общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S), шкалу симптомов большого депрессивного расстройства (SMDDS), шкалу самооценки опыта лечения (SATE) и опросник ответа на лечение антидепрессантами центральной больницы штата Массачусетс (ATRQ), т. е. MGH-ATRQ.

[0083] В некоторых вариантах осуществления для диагностики и/или мониторинга пациента используют MADRS. MADRS представляет собой рейтинговую шкалу из 10 пунктов, которая используется в исследованиях антидепрессантов. Прохождение этой оценки назначается врачом и предназначена она для пациентов с БДР для измерения общей тяжести симптомов депрессии. Шкала MADRS проверена, надежна и приемлема для регулирующих органов здравоохранения в качестве основной шкалы для определения эффективности при БДР. В некоторых вариантах осуществления MADRS проводится с использованием «Руководства по структурированному интервью для MADRS» (SIGMA). Шкала состоит из 10 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 (отсутствует или норма) до 6 (тяжелое или постоянное наличие симптомов), а общий возможный балл составляет 60. Более высокие показатели указывают на более тяжелое состояние. Шкала MADRS позволяет оценить объективные признаки подавленности, субъективные признаки подавленности, внутреннее напряжение, сон, аппетит, неспособность чувствовать (уровень концентрации), утомляемость, уровень интереса, пессимистические мысли и суицидальные мысли.

[0084] В других вариантах осуществления для диагностики и/или мониторинга депрессии пациента используют CGI-S. CGI-S — это шкала, которая оценивает тяжесть заболевания субъекта на момент оценки по отношению к прошлому опыту врача с субъектами, имеющими тот же диагноз и улучшение при лечении. CGI-S предоставляет общую, определяемую врачом, сводную оценку тяжести заболевания субъекта, которая учитывает всю доступную информацию, включая анамнез субъекта, психосоциальные обстоятельства, симптомы, поведение и влияние симптомов на способность субъекта функционировать. С помощью CGI-S оценивают тяжесть психопатологии по шкале от 0 до 7. Субъектов оценивают по степени тяжести психического заболевания во время оценки согласно следующим критериям: 0 — оценка отсутствует; 1 — норма (полное отсутствие заболевания); 2 — на грани психического заболевания; 3 — легкая степень заболевания; 4 — умеренная степень заболевания; 5 — заметная степень заболевания; 6 — тяжелая степень заболевания; 7 — среди наиболее больных пациентов.

[0085] В дополнительных вариантах осуществления для диагностики и/или мониторинга депрессии пациента используют SMDDS. SMDDS — это субъективная оценка пациента. SMDDS представляет собой показатель PRO, состоящий из 16 пунктов. Каждый пункт оценивается испытуемым по 5-балльной шкале Лайкерта. Испытуемые отвечают на каждый вопрос, используя оценочную шкалу от 0 («нисколько» или «никогда») до 4 («в высшей степени» или «всегда»). Общий балл варьируется от 0 до 60. SMDDS использует 7-дневный период запоминания и вербальные рейтинговые шкалы. Более высокий балл указывает на более тяжелую депрессивную симптоматику.

[0086] В других вариантах осуществления для диагностики и/или мониторинга депрессии пациента используют SATE. SATE представляет собой опросник из одного-трех опросов, который используется, когда испытуемый не может выполнить другие оценки, то есть за пределами клинических условий, например дома. SATE полезен для оценки улучшения или ухудшения депрессивных симптомов у субъектов за короткий период времени. Для оценки общей депрессии испытуемый выбрал один вариант из следующих: «улучшилось», «без изменений» или «ухудшилось»; в случае улучшения субъект выбрал один вариант из «незначительное улучшение», «значительное улучшение», «очень значительное улучшение», а в случае ухудшения — «незначительное ухудшение», «значительное ухудшение», «очень значительное ухудшение». См. таблицу 13.

Таблица 13. Опросник SATE

Вопрос 1. С момента начала приема исследуемого препарата в целом вы могли бы сказать, что ваше состояние депрессии:

о Улучшилось

о Ухудшилось

о Без изменений

Если испытуемый выбирает ответ 1 (улучшилось), ему задается следующий вопрос:

Вопрос 2. Насколько улучшилось ваше состояние депрессии?

о Незначительно улучшилось

о Значительно улучшилось

о Очень значительно улучшилось

Если испытуемый выбирает ответ 3 («ухудшилось»), ему задается следующий вопрос:

Вопрос 3. Насколько ухудшилось ваше состояние депрессии?

о Незначительно ухудшилось

о Значительно ухудшилось

о Очень значительно ухудшилось

[0087] MGH-ATRQ — это шкала самооценки, используемая для определения резистентности к лечению у пациентов с БДР. В этом опроснике изучается история лечения антидепрессантами, используя конкретные опорные точки для определения адекватности дозы и продолжительности каждого исследования антидепрессантов, а также степени улучшения симптомов. MGH-ATRQ позволяет определить резистентность к лечению депрессии. Этот способ известен специалистам в данной области.

[0088] В определенных вариантах осуществления у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами. Термин «неадекватный ответ» в настоящем документе относится к пациенту, у которого наблюдается снижение тяжести депрессивных симптомов менее чем на около 50% с момента начала лечения. Как правило, неадекватный ответ возникает во время текущего/активного эпизода депрессии. В некоторых вариантах осуществления неадекватный ответ относится к пациенту, у которого наблюдается снижение тяжести депрессивных симптомов от около 26 или до менее чем 50% с начала лечения. В других вариантах осуществления неадекватный ответ относится к пациенту, у которого наблюдается

снижение тяжести депрессивных симптомов от около 26 до около 49, от около 26 до около 45, от около 26 до около 40, от около 26 до около 35, от около 26 до около 30, от около 30 до около 49, от около 30 до около 45, от около 30 до около 40, от около 30 до около 35, от около 35 до около 49, от около 35 до около 45, от около 35 до около 40, от около 40 до около 49 или от около 40 до около 45% с начала лечения. Реакция пациента может быть измерена по одной или более шкалам, описанным в настоящем документе, и/или в рамках врачебного/клинического заключения. В некоторых вариантах осуществления неадекватный ответ измеряется с помощью MGH-ATRQ, MADRS или SHAPS. В дополнительных вариантах осуществления неадекватный ответ измеряется с помощью MGH-ATRQ.

[0089] В той степени, в которой у пациента наблюдается частичный ответ на лечение, это относится к некоторому незначительному или умеренному симптоматическому улучшению с момента начала лечения, но некоторые из первоначальных симптомов все еще присутствуют и беспокоят пациента, и эти стойкие симптомы по-прежнему влияют на поведение и функциональность пациента. Например, мотивация, продуктивность и интерес пациента к его обычной деятельности все еще могут быть нарушены.

[0090] Термин «другая терапия антидепрессантами» в настоящем документе относится к антидепрессанту или нефармакологическому лечению, которое применяют для лечения пациентов, страдающих депрессией. В некоторых аспектах другая терапия антидепрессантами относится к антидепрессанту. В других аспектах другая терапия антидепрессантами относится к нефармакологическому лечению. В дополнительных аспектах другая терапия антидепрессантами относится к антидепрессанту, отличному от атикапранта.

[0091] Терапия антидепрессантами относится к любому фармацевтическому агенту, который можно применять для лечения депрессии. Подходящие примеры включают, помимо прочего, ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические, тетрациклические, нециклические соединения, триазолопиридины, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), антагонисты рецептора серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН), норадренергические и специфические серотонинергические агенты, ингибиторы ресадреналина или антипсихотики (типичные или атипичные антипсихотики). Примеры ингибиторов моноаминоксидазы включают фенелзин, транилципромин, моклобемид и т. п. Примеры трициклических соединений включают имипрамин,

амитриптилин, дезипрамин, нортриптилин, доксефин, протриптилин, тримипрамин, кломипрамин, амоксапин и тому подобное. Примеры тетрациклических соединений включают мапротилин и тому подобное. Примеры нециклических соединений включают номифензин и тому подобное. Примеры триазолопиридинов включают тразодон и тому подобное. Примеры СИОЗС включают флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин и т. п. Примеры антагонистов рецептора серотонина включают нефазадон и тому подобное. Примеры SNRI включают венлафаксин, милнаципран, десвенлафаксин, дулоксетин, левомилнаципран и т. п. Примеры норадренергических и специфических серотонинергических агентов включают миртазапин и тому подобное. Примеры ингибиторов обратного захвата норадреналина включают ребоксетин, эдивоксетин и тому подобное. Примеры типичных нейрелептиков включают фенотиазины (например, хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, перфеназин, трифлуоперазин, левомепромазин), тиоксантены (например, тиотиксен, флупентиксол), бутирофеноны (например, галоперидол), дибензоксазепины (например, локсапин), дигидроиндолоны (например, например, молиндон), замещенные бензамиды (например, сульприд, амисульприд) и т. п. Примеры атипичных антипсихотиков включают палиперидон, клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, зотепин, зипрасидон, илоперидон, пероспирон, блонансерин, сертиндол, ORG-5222, сонепипразол, арипипразол, немонаприд, SR-31742, CX-516, SC-111, NE-100, дивалпроат (стабилизатор настроения) и тому подобное. В дополнительных вариантах антидепрессант включает натуральные продукты, такие как перец опьяняющий (Кава Кава), зверобой и т. п., или пищевые добавки, такие как s-аденозилметионин, и т. п. В других вариантах осуществления антидепрессант включает нейропептиды, такие как тиреотропин-рилизинг-гормон и т. п., или соединения, нацеленные на нейропептидные рецепторы, такие как антагонисты нейрокининовых рецепторов и т. п. В других вариантах осуществления антидепрессант представляет собой гормон, такой как трийодтиронин, и т. п. В других вариантах осуществления антидепрессант представляет собой СИОЗС, СИОЗСН или их комбинацию. Предпочтительно антидепрессант представляет собой СИОЗС, который представляет собой эсциталопрам, сертралин, пароксетин, флуоксетин или циталопрам. В других вариантах осуществления антидепрессант представляет собой СИОЗСН, который представляет собой венлафаксин, дулоксетин, вортиоксеин или десвенлафаксин.

[0092] Нефармакологическое лечение для применения в настоящем документе может быть выбрано специалистом в данной области. В некоторых

вариантах осуществления нефармакологическое лечение представляет собой психотерапию, транскраниальную магнитную стимуляцию или т. п.

5 [0093] Терапевтически эффективные количества/уровни дозировок и режимы дозирования других антидепрессантов могут быть легко определены специалистом в данной области. Например, количества терапевтических дозировок и схемы приема фармацевтических агентов, одобренных для продажи, находятся в открытом доступе, например, указаны на этикетках упаковок, в руководствах по стандартным дозировкам, в справочниках по стандартным дозировкам, таких как Physician's Desk Reference (Medical Economics Company или онлайн на <http://www.pdrel.com>), или доступны из 10 других источников.

[0094] В некоторых вариантах осуществления другая терапия антидепрессантами может включать один антидепрессант. В других вариантах осуществления другая терапия антидепрессантами включает два или более антидепрессантов. В дополнительных вариантах осуществления другая терапия антидепрессантами включает два антидепрессанта. В других вариантах осуществления другая терапия антидепрессантами включает три антидепрессанта. Лечащий врач сможет выбрать подходящую терапию антидепрессантами для применения, как описано в настоящем документе. 15

[0095] В некоторых вариантах осуществления пациент получал другую терапию антидепрессантами до получения кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта. В некоторых вариантах осуществления пациент получал лечение в виде другой терапии антидепрессантами, включающей СИОЗС, СИОЗСН или их комбинацию. В других вариантах осуществления пациент прекратил лечение другой терапией антидепрессантами до начала лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. 20 25

[0096] Описанные в настоящем документе способы также включают дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В данном контексте термин «дополнительное лечение» и «дополнительная терапия» означает лечение пациента, нуждающегося в этом, путем введения кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта в комбинации с одним или более антидепрессантами, при этом 30

кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта и антидепрессант(-ы) вводят любым подходящим способом, одновременно, последовательно, отдельно или в одном фармацевтическом составе.

5 **[0097]** В некоторых аспектах кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта вводят совместно с другим(-и) антидепрессантом(-ами), который(-ые) на этот момент вводят пациенту, включая текущий(-ие) антидепрессант(-ы), на который(-ые) у пациента наблюдался неадекватный ответ, т. е. антидепрессант, который не подошел для лечения депрессии пациента. В других вариантах
10 осуществления кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта вводят дополнительно с антидепрессантом(-ами), ранее не вводимым(-ыми) пациенту, т. е. новым антидепрессантом. В других вариантах осуществления
15 кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта вводят в схеме с антидепрессантом(-ами), ранее введенным(-ыми) пациенту.

[0098] Если кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму
20 атикапранта и другой(-ие) антидепрессант(-ы) вводят в отдельных лекарственных формах, количество доз, вводимых в день для каждого активного соединения, может быть одинаковым или разным, а чаще всего разным. Антидепрессант может быть введен дозой, как предписано лечащим врачом, и/или согласно его этикетке, и кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта,
25 кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта вводят дозой, как описано в настоящем документе. Как правило, пациент получает одновременное лечение как антидепрессантом, так и кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта, при этом оба вводят по предписанным
30 схемам введения дозы. Кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта и антидепрессант(-ы) можно вводить по одновременным или согласно чередующимся схемам, в одно и то же или в разное время в течение курса терапии, одновременно в разделенных или единой формах.

[0099] Кристаллическая форма I атикапранта, кристаллическая форма II атикапранта, кристаллическая форма III атикапранта или аморфная форма атикапранта и антидепрессант(-ы) могут быть введены одним и тем же или разными путями введения. Примеры подходящих способов введения включают в себя, без ограничений, пероральный, внутривенный (в/в), интраназальный (и/н), внутримышечный (в/м), подкожный (п/к), трансдермальный, буккальный или ректальный. В некоторых вариантах осуществления изобретения кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта вводят перорально.

[00100] Лечение кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта, как описано в настоящем документе, имеет несколько преимуществ по сравнению с видами лечения в уровне техники. В некоторых вариантах осуществления у пациента не наблюдается многих побочных эффектов, которые связаны с другими антидепрессантами, *т. е.* антидепрессантами, отличными от кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта. В некоторых аспектах у пациента не наблюдается увеличения массы тела во время лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В данном контексте термин «увеличение массы тела» относится к увеличению массы тела пациента относительно массы тела пациента до приема кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта или массы тела пациента, которую оценивают во время первоначального введения кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта. В некоторых вариантах осуществления у пациента может фактически наблюдаться снижение общей массы тела относительно массы тела пациента до приема кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта. В дополнительных вариантах осуществления вес пациента стабилен, *т. е.* не увеличивается и не уменьшается. В определенных вариантах осуществления у пациента не наблюдается клинически значимой прибавки веса, которая характеризуется увеличением веса на $\geq 7\%$.

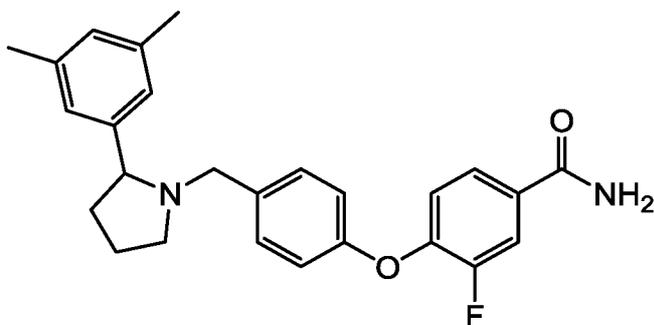
[00101] Это противоречит действию многих других антидепрессантов, у которых прибавка веса, включая клинически значимое увеличение веса, является распространенным, но досадным побочным эффектом.

[00102] В дополнительных аспектах у пациента не наблюдается снижения полового функционирования во время лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В настоящем документе термин «снижение сексуального функционирования» относится к уменьшению или ослаблению одного или более компонентов полового влечения человека, т. е. сексуального функционирования. В некоторых вариантах осуществления сексуальное функционирование включает одно или более из полового влечения, сексуального возбуждения, вагинальной смазки, эрекции, достижения оргазма или удовлетворенности оргазмом. В других вариантах осуществления сексуальное функционирование включает сексуальное влечение. В дополнительных вариантах осуществления сексуальное функционирование включает удовлетворенность вагинальной смазкой. В дополнительных вариантах осуществления половое функционирование включает в себя достижение оргазма. В других вариантах осуществления половое функционирование включает в себя удовлетворенность оргазмом. Желательно, чтобы половое функционирование пациента оценивали в момент первоначального введения кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта. Таким образом, половое функционирование пациента при приеме кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта можно сравнить с половым функционированием пациента до введения кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта. Сексуальное функционирование можно оценить с помощью стандартных шкал и методов, таких как Аризонская шкала сексуального опыта (ASEX). ASEX используют для изучения того, оказывает ли кристаллическая форма I атикапранта, кристаллическая форма II атикапранта, кристаллическая форма III атикапранта или аморфная форма атикапранта дополнительное положительное или отрицательное влияние на половую функцию. ASEX представляет собой оценочную шкалу из 5 пунктов, предназначенную для пациентов, которая количественно оценивает

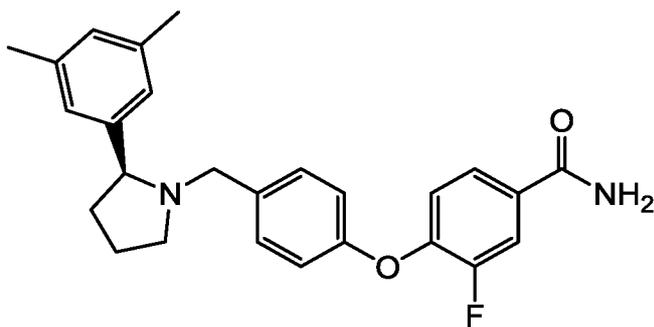
сексуальное влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку или эрекцию полового члена, способность достигать оргазма и удовлетворенность. Баллы варьируются от 5 до 30. Доступны две разные версии шкалы: для мужчин и женщин.

[00103] Другие шкалы могут быть использованы для определения эффективности способов, используемых в настоящем документе для лечения пациента. Примеры включают опросник когнитивного и физического функционирования (CPFQ), Каролинскую шкалу сонливости (KSS) и Шкалу времени переживания удовольствия (TEPS). CPFQ представляет собой краткую шкалу самооценки, которая предоставляет дополнительную информацию о влиянии дополнительного лечения на аспекты когнитивных и исполнительных функций, включая внимание, память и ясность ума. Часто сообщается, что у субъектов с БДР возникают трудности с функционированием в этой области. KSS — это оценка, сообщаемая субъектами, используемая для оценки сонливости по шкале от 1 до 9, от «крайняя бодрость» (1) до «сильная сонливость, необходимы значительные усилия, чтобы не заснуть, и борьба со сном» (9). TEPS включает 18 пунктов, 2 подшкалы, предназначенные для различения предвкушаемого и окончательного удовольствия.

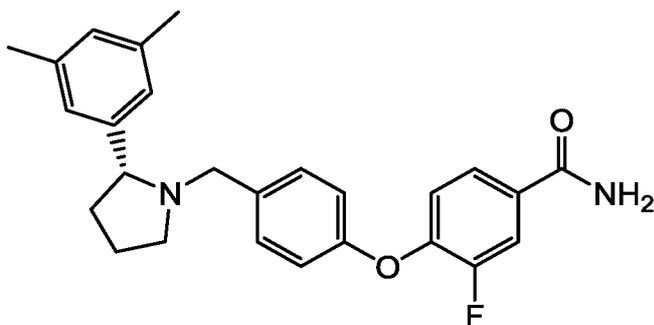
[00104] В настоящем документе, если не указано иное, термин «атикапрант» относится к 3-фтор-4-(2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-ил)метилфеноксибензамиду, т. е. к следующему соединению:



и также известному как JNJ-67953964, CERC-501 и LY-2456302. В некоторых вариантах осуществления «атикапрант» относится к (S)-энантиомеру атикапранта, т. е. к следующему соединению:



также известному как (S)-атикапрант или (S)-3-фтор-4-4-2-(3,5-
 диметилфенил)пирролидин-1-илметилфеноксibenзамид. В других вариантах
 осуществления атикапрант, используемый в способах, описанных в настоящем
 документе, по существу не содержит (R)-энантиомера, т. е. (R)-атикапранта или (R)-3-
 фтор-4-4-2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-илметилфеноксibenзамида, и имеет
 следующую структуру:



[00105] В других вариантах осуществления кристаллическая форма I
 атикапранта, кристаллическая форма II атикапранта, кристаллическая форма III
 атикапранта или аморфная форма атикапранта содержит менее чем около 10% по
 массе, в пересчете на массу кристаллической формы I атикапранта, кристаллической
 формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы
 атикапранта, (R)-энантиомера атикапранта. В дополнительных вариантах
 осуществления кристаллическая форма I атикапранта, кристаллическая форма II
 атикапранта, кристаллическая форма III атикапранта или аморфная форма атикапранта
 содержит менее чем около 10, около 9, около 8, около 7, около 6, около 5, около 4,
 около 3, около 2, около 1, около 0,5, около 0,1, около 0,005 или около 0,001% по массе,
 в пересчете на массу кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II
 атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы
 атикапранта, (R)-энантиомера атикапранта. В других вариантах осуществления
 кристаллическая форма I атикапранта, кристаллическая форма II атикапранта,
 кристаллическая форма III атикапранта или аморфная форма атикапранта содержит от

около 0,001 до около 10% по массе, в пересчете на массу кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта, (R)-энантиомера атикапранта. В дополнительных вариантах осуществления кристаллическая форма I атикапранта, кристаллическая форма II атикапранта, кристаллическая форма III атикапранта или аморфная форма атикапранта содержит от около 0,001 до около 10%, от около 0,001 до около 5%, от около 0,001 до около 1%, от около 0,001 до около 0,5%, от около 0,001 до около 0,1%, от около 0,1 до около 5%, от около 0,1 до около 1%, от около 0,1 до около 5% или от около 0,5 до около 5% по массе в расчете на массу кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта, (R)-энантиомера атикапранта.

[00106] Способы, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту эффективного количества кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта. В настоящем документе термин «эффективное количество» означает количество активного соединения или фармацевтического агента, вызывающее биологически или медицински значимый ответ со стороны человека, ожидаемый исследователем, врачом или иным медицинским работником и включающий облегчение одного и более симптомов заболевания или расстройства, которые подвергаются лечению. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта используют в эффективном количестве, определенном лечащим врачом. В других вариантах осуществления другой(-ие) антидепрессант(-ы) используют в эффективном количестве либо отдельно, либо в комбинации с кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта.

[00107] Количество кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта для введения в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, может быть определено специалистом в данной области техники и, если не указано иное, приведено относительно кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта на основе свободного основания. То есть количества

указывают на количество вводимых молекул кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта, без учета, например, растворителя (например, в сольватах) или противоионов (например, в фармацевтически приемлемых солях). В

5 некоторых вариантах осуществления эффективное количество кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта составляет менее около 60 мг. В других вариантах осуществления эффективное количество кристаллической формы I

10 атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта составляет около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг или около 60 мг. В дополнительных вариантах осуществления эффективное количество

15 кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта составляет от около 1 до около 50 мг, от около 5 до около 50 мг, от около 10 до около 50 мг, от около 20 до около 50 мг, от около 30 до около 50 мг, от около 40 до около 50 мг, от около 1 до около 45 мг, от около 2 до около 45 мг, от около 5 до около 45 мг, от около 10 до около 45 мг, от около 20 до около 45 мг, от около 30 до около 45 мг, от около 30

20 до около 40 мг, от около 30 до около 35 мг, от около 1 до около 40 мг, от около 5 до около 40 мг, от около 10 до около 40 мг, от около 20 до около 40 мг, от около 30 до около 40 мг, от около 1 до около 35 мг, от около 2 до около 35 мг, от около 5 до около 35 мг, от около 10 до около 35 мг, от около 20 до около 35 мг, от около 25 до около 35 мг, от около 30 до около 35 мг, от около 1 до около 30, от около 2 до около 30 мг, от

25 около 5 до около 30 мг, от около 10 до около 30 мг, от около 20 до около 30 мг, от около 25 до около 30 мг, от около 1 до около 20 мг, от около 2 до около 20 мг, от около 5 до около 20 мг, от около 10 до около 20 мг, от около 15 до около 20 мг, от около 1 до около 15 мг, от около 2 до около 15 мг, от около 5 до около 15 мг, от около 10 до около 15 мг, от около 1 до около 10 мг, от около 2 до около 10 мг или от около 5 до около

30 10 мг. В следующих вариантах осуществления эффективное количество кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта составляет от около 5 до около 15 мг. В следующих вариантах осуществления эффективное количество кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II

атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта составляет около 10 мг.

Фармацевтические композиции

[00108] Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «композиция» охватывает продукт, содержащий установленные ингредиенты в установленных количествах, а также к любому продукту, который можно получать прямо или косвенно из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах. Предпочтительная фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта в качестве активного ингредиента, тщательно смешанного с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми методиками фармацевтического составления, причем носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны специалистам в данной области. Описания некоторых из таких фармацевтически приемлемых носителей можно найти в *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании.

[00109] Способы составления фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3*, edited by Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2*, edited by Avis et al; и *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2*, edited by Lieberman et al; опубликованных издательством Marcel Dekker, Inc.

[00110] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция для применения в настоящем документе дополнительно содержит один или более буферов, консервантов, агентов проникновения, смачивающих агентов, поверхностно-активных веществ, солюбилизующих агентов, загустителей, красящих агентов, антиоксидантов, эмульгирующих агентов, изотонизирующих агентов, суспендирующих агентов и/или агентов, повышающих вязкость.

[00111] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат один или более буферов и/или буферных систем (т. е. конъюгат кислотно-основных пар). Используемый в настоящем документе термин «буфер» означает любую твердую или жидкую композицию (предпочтительно водную, жидкую

композицию), которая при добавлении в водный состав регулирует значение рН указанного состава. Специалисту в данной области понятно, что буфер может регулировать рН водного состава в любом направлении (до более кислотного, более основного или более нейтрального рН). Предпочтительно буфер является фармацевтически приемлемым. Подходящие примеры буферов, которые можно использовать в водных составах, описанные в настоящем документе, включают в себя, без ограничений, лимонную кислоту, первичный кислый фосфат натрия, вторичный кислый фосфат натрия, уксусную кислоту, борную кислоту, борат натрия, янтарную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту, фумаровую кислоту и т. п.

[00112] Фармацевтические композиции по настоящему описанию необязательно могут содержать консервант. Используемые в настоящем документе термины «противомикробный консервант» и «консервант», если не указано иное, относятся к любому веществу, которое добавляют в фармацевтические композиции для предотвращения микробиологического разложения или роста микроорганизмов. В связи с этим рост микроорганизмов, как правило, играет важную роль, т. е. консервант служит основной цели предотвращения микробного заражения. Также может быть желательно предотвратить любое влияние микроорганизмов на активные ингредиенты и наполнители соответственно, т. е. чтобы предотвратить микробиологическое разложение. Типовые примеры консервантов включают в себя, без ограничений, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензойную кислоту, бензоат натрия, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлорокрезол, хлороксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидомочевина, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропиленгликоль, пропионат натрия, тимеросал, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, изобутилпарабен, бензилпарабен, сорбиновую кислоту и сорбат калия.

[00113] В настоящем документе термины «агент проникновения», «усилитель проникновения» и «пенетрант» относятся к любому веществу, которое увеличивает или облегчает абсорбцию и/или биодоступность кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта. Предпочтительно агент для проникновения усиливает или облегчает абсорбцию и/или биодоступность кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или

аморфной формы атикапранта после введения. Подходящие примеры включают, помимо прочего, тетрадецилмальтозид, гликохолат натрия, тауроурсодезоксихолевую кислоту, лецитины и т. п.; и хитозан (и соли), а также поверхностно-активные ингредиенты, такие как бензалкония хлорид, додецилсульфат натрия, докюзат натрия, полисорбаты, лаурет-9, октоксинал, дезоксихолат натрия, полиаргинин и т. п.

5 Предпочтительно агент проникновения выбирается так, чтобы он отвечал одному или более из следующих общих требований:

-
- (a) он эффективен для усиления абсорбции кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта, предпочтительно временным и/или обратимым образом;
-
- (b) он является фармакологически инертным;
-
- (c) он не вызывает аллергии, нетоксичен и/или не вызывает раздражение;
-
- (d) он очень эффективен (эффективен в небольших количествах);
-
- (e) он совместим с другими компонентами фармацевтической композиции;
-
- (f) он не имеет запаха, цвета и/или вкуса;
-
- (g) он одобрен регуляторными органами; и
-
- (h) он является недорогим и доступен в форме с высокой степенью чистоты.
-

[00114] Фармацевтические композиции для применения в настоящем описании могут дополнительно содержать один или более дополнительных наполнителей, например смачивающих агентов, поверхностно-активных компонентов, солюбилизующих агентов, загустителей, красителей, антиоксидантов и т. п.

10

[00115] Примеры подходящих антиоксидантов, в случае их применения, включают в себя, без ограничений, одно или более из следующих веществ: сульфиты; аскорбиновую кислоту; аскорбаты, такие как аскорбат натрия, аскорбат кальция или аскорбат калия; аскорбилпальмитат; фумаровую кислоту; этилендиаминтетрауксусную кислоту или ее натриевые или кальциевые соли; токоферол; галлаты, такие как пропилгаллат, октилгаллат или додецилгалат; витамин E; и их смеси. Антиоксидант обеспечивает долгосрочную стабильность жидких композиций.

15

[00116] Для облегчения более равномерной дисперсии активного ингредиента или другого наполнителя, который в целом не растворим в жидком носителе, можно включать солюбилизующие и эмульгирующие агенты. Примеры приемлемого

20

эмульгирующего агента, в случае его применения, включают в себя, без ограничений, желатин, холестерин, аравийскую камедь, трагакант, пектин, метилцеллюлозу, карбомер и их смеси. Примеры подходящих солюбилизующих агентов включают в себя полиэтиленгликоль, глицерин, D-маннит, трегалозу, бензилбензоат, этанол, 5 трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия, ацетат натрия и их смеси. Солюбилизующий или эмульгирующий агент может присутствовать в количестве, достаточном для растворения или диспергирования активного ингредиента, *т. е.* кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или 10 аморфной формы атикапранта, в носителе.

[00117] Подходящий изотонизирующий агент, если он используется, может включать хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит, глюкозу и их смеси.

[00118] В фармацевтические композиции также могут быть добавлены суспендирующие агенты или повышающие вязкость агенты. Подходящие примеры 15 включают в себя, без ограничений, гидроксипропилметилцеллюлозу, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, карбомер, пектин, альгинат натрия, соли хитозана, геллановую камедь, поллоксамер, поливинилпирролидон, ксантановую камедь и т. п.

[00119] Предпочтительно кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта можно вводить один раз в день, или общую суточную дозу можно вводить в разделенных дозах два, три или четыре раза в день. 20

[00120] Как описано в настоящем документе, в частности, у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. Таким образом, в конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме I атикапранта, кристаллической форме II атикапранта, кристаллической форме III атикапранта или аморфной формой атикапранта для 25 применения, как описано в настоящем документе, где пациент имел неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной атикапранта. В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к применению 30

кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта при изготовлении лекарственного средства, как описано в настоящем документе, где пациент имел неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения

5 кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение, кроме того, относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, где пациент имел неадекватный ответ на другую терапию

10 антидепрессантами до лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. Такая терапия антидепрессантами может быть, в частности, выбрана из селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитора обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН) или их

15 комбинации.

[00121] Как описано в настоящем документе, кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта можно использовать в качестве дополнительного лечения или, другими словами, в сочетании, в качестве дополнения

20 или в комбинации с одним или более антидепрессантами, например, пациент может уже принимать или также ему может быть введен один или более антидепрессант. Таким образом, в дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме I атикапранта, кристаллической форме II атикапранта, кристаллической форме III атикапранта или аморфному

25 атикапранту для применения, как описано в настоящем документе, включающему введение кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта в качестве дополнительного лечения эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления

30 описание относится к атикапранту для применения, как описано в настоящем документе, включая введение атикапранта, в сочетании с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме I атикапранта, кристаллической форме II атикапранта, кристаллической форме III

атикапранта или аморфному атикапранту для применения, как описано в настоящем документе, включающему введение кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта в комбинации с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к применению кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта при изготовлении лекарственного средства, как описано в настоящем документе, причем лечение включает введение эффективного количества кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта в качестве дополнительного лечения эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к применению кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта, как описано в настоящем документе, где лечение включает введение эффективного количества кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта в сочетании с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к применению кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта, как описано в настоящем документе, где лечение включает введение эффективного количества кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта в комбинации с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение, кроме того, относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем инструкции по лечению предусматривают введение эффективного количества кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта в качестве дополнительного лечения с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном

варианте осуществления настоящее изобретение, кроме того, относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем инструкции по лечению предусматривают введение эффективного количества кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта в сочетании с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение, кроме того, относится к упаковке или фармацевтическому продукту, описанному в настоящем документе, причем инструкции по лечению предусматривают введение эффективного количества кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта в комбинации с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. Такой один или более антидепрессантов могут быть выбраны из селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитора обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН) или их комбинации.

[00122] Как уже описано, настоящее изобретение относится к кристаллической форме I атикапранта, кристаллической форме II атикапранта, кристаллической форме III атикапранта или аморфному атикапранту для применения, как описано в настоящем документе. В конкретном варианте осуществления кристаллическая форма I атикапранта, кристаллическая форма II атикапранта, кристаллическая форма III атикапранта или аморфная форма атикапранта представляют собой S-атикапрант. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта, в частности, S-атикапрант, для применения, как описано в настоящем документе, следует вводить в количестве от около 2 до около 35 мг, более конкретно, около 10 мг. В следующем варианте осуществления кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта, в частности, S-атикапрант, для применения, как описано в настоящем документе, вводят перорально. Кроме того, в дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме I атикапранта, кристаллической форме II атикапранта, кристаллической форме III атикапранта или аморфному атикапранту, в частности, S-атикапранту, для применения, как описано в настоящем документе, вводимым один раз в день. Настоящее описание

также относится к применению атикапранта при производстве лекарственного средства, как описано в настоящем документе. В конкретном варианте осуществления кристаллическая форма I атикапранта, кристаллическая форма II атикапранта, кристаллическая форма III атикапранта или аморфная форма атикапранта представляют собой S-атикапрант. В дополнительном варианте осуществления применения, как описано в настоящем документе, следует вводить от около 2 до около 35 мг кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта, более конкретно, около 10 мг. В следующем варианте осуществления применения кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта следует вводить перорально. Кроме того, в дополнительном конкретном варианте осуществления применения кристаллическую форму I атикапранта, кристаллическую форму II атикапранта, кристаллическую форму III атикапранта или аморфную форму атикапранта, в частности, S-атикапрант, следует вводить один раз в день. В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение, кроме того, относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, где кристаллическая форма I атикапранта, кристаллическая форма II атикапранта, кристаллическая форма III атикапранта или аморфная форма атикапранта представляют собой, в частности, S-атикапрант. В дополнительном варианте осуществления упаковки или фармацевтического продукта, как описано в настоящем документе, инструкции по лечению предусматривают введение от около 2 до около 35 мг кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта, более конкретно, около 10 мг. В следующем варианте осуществления упаковки или фармацевтического продукта, как описано в настоящем документе, инструкции по лечению предусматривают пероральное введение кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта, в частности, S-атикапранта. Кроме того, в дополнительном конкретном варианте осуществления упаковки или фармацевтического продукта, как описано в настоящем документе, инструкции по лечению предусматривают введение кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта, в частности, S-атикапранта, один раз в день.

[00123] Предпочтительно, введение кристаллической формы I атикапранта, кристаллической формы II атикапранта, кристаллической формы III атикапранта или аморфной формы атикапранта не приводит к увеличению массы тела во время лечения, в том числе к клинически значимому увеличению массы тела. Таким образом, в
5 дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме I атикапранта, кристаллической форме II атикапранта, кристаллической форме III атикапранта или аморфному атикапранту для применения, как описано в настоящем документе, где у пациента не наблюдается
10 увеличения массы тела во время лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению, как определено в настоящем документе, где у пациента не наблюдается увеличения массы тела во время
15 лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение, кроме того, относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем у пациента не наблюдается увеличения массы
20 тела во время лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. Массу тела пациента можно, в частности, оценить во время первоначального введения атикапранта.

[00124] Также было неожиданно отмечено, что на основании оценки во время первоначального введения у пациента не наблюдается снижения полового
25 функционирования во время лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. Таким образом, в дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме I атикапранта, кристаллической форме II атикапранта, кристаллической форме III
30 атикапранта или аморфному атикапранту для применения, как описано в настоящем документе, где у пациента не наблюдается снижения полового функционирования во время лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее

изобретение относится к применению, описанному в настоящем документе, где у пациента не наблюдается снижения полового функционирования во время лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. В

5 дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем у пациента не наблюдается снижения полового функционирования во время лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II

10 атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта. Такой термин «сексуальное функционирование» включает сексуальное влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом. Сексуальное удовлетворение можно оценить способами, известными специалисту, например путем применения Аризонской шкалы сексуального опыта (ASEX).

15 **[00125]** Как уже описано, у пациента наблюдается ангедония. В определенных аспектах ангедония является умеренной. В других аспектах ангедония является тяжелой. Ангедонию можно измерить с помощью шкалы ангедонии, например шкалы удовольствия Снейта — Гамильтона (SHAPS). Таким образом, в конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме I

20 атикапранта, кристаллической форме II атикапранта, кристаллической форме III атикапранта или аморфному атикапранту для применения, как описано в настоящем документе, где ангедония пациента снижается на по меньшей мере 40%, что измеряется изменением общего балла относительно исходного уровня по шкале ангедонии после 6

25 недель лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта, более конкретно ангедония пациента снижается в течение от около 3

недель до около 6 недель, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня. В дополнительном конкретном варианте осуществления шкалой ангедонии является шкала удовольствия Снейта — Гамильтона

30 (SHAPS). Таким образом, в конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению, как описано в настоящем документе, при котором ангедония пациента снижается на по меньшей мере 40%, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня после 6

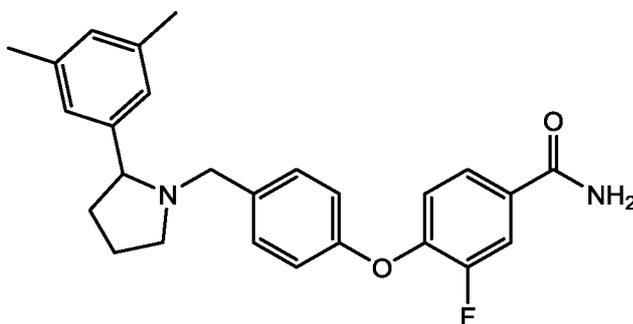
недель лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II

атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта, в частности, ангедония пациента снижается в течение периода от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня. В дополнительном конкретном варианте осуществления шкала ангедонии представляет собой шкалу удовольствия Снейта — Гамильтона (SHAPS). В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем ангедония пациента снижается на по меньшей мере 40%, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня через 6 недель лечения кристаллической формой I атикапранта, кристаллической формой II атикапранта, кристаллической формой III атикапранта или аморфной формой атикапранта, в частности, ангедония пациента снижается в течение периода от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня. В дополнительном конкретном варианте осуществления шкалой ангедонии является шкала удовольствия Снейта — Гамильтона (SHAPS).

[00126] Варианты осуществления

В настоящем изобретении также предусмотрены следующие неограничивающие варианты осуществления:

Вариант осуществления 1 представляет собой кристаллическую форму I атикапранта, которая характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $4,6^\circ$, $17,3^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$ и $24,0^\circ$, причем атикапрант имеет следующую структуру:



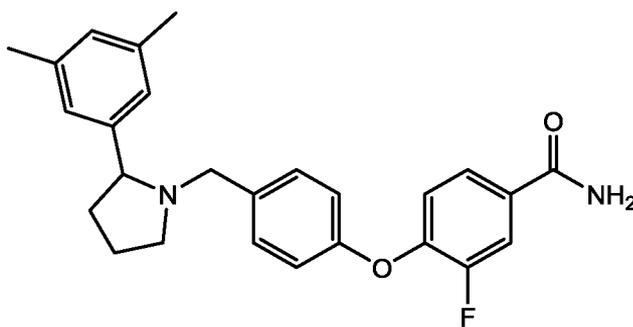
Вариант осуществления 2 представляет собой кристаллическую форму III атикапранта, которая характеризуется диаграммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, соответствующей Фиг. 6.

Вариант осуществления 3 представляет собой кристаллическую форму I атикапранта варианта осуществления 1 или 2, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей одну эндотерму при около 92,9 °С.

5 Вариант осуществления 4 представляет собой кристаллическую форму I атикапранта по любому из вариантов осуществления 1-3, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей Фиг. 7.

Вариант осуществления изобретения 5 представляет собой кристаллическую форму I атикапранта по любому из вариантов осуществления 1-4, которая является безводной.

10 Вариант осуществления изобретения 6 представляет собой кристаллическую форму II атикапранта, которая характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими 3,1°, 19,0°, 24,0°, 24,3° или 26,2°, причем атикапрант имеет следующую структуру:



15 Вариант осуществления изобретения 7 представляет собой кристаллическую форму II атикапранта по варианту осуществления 6, которая характеризуется диаграммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, соответствующей Фиг. 8.

Вариант осуществления 8 представляет собой кристаллическую форму II атикапранта по варианту осуществления изобретения 6 или 7, которая характеризуется

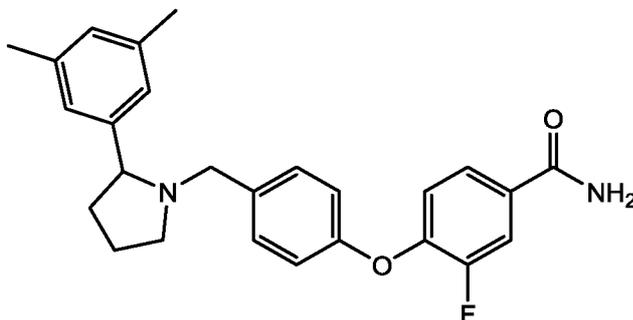
20 термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей одну или обе эндотермы при около 74,7 °С и около 96,2 °С.

Вариант осуществления 9 представляет собой кристаллическую форму II атикапранта по любому из вариантов осуществления 6-8, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей фиг. 9.

25 Вариант осуществления 10 представляет собой кристаллическую форму II атикапранта по любому из вариантов осуществления изобретения 6-9, которая является безводной.

Вариант осуществления 11 представляет собой кристаллическую форму III атикапранта, которая характеризуется четырьмя или более пиками диаграммы

рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $4,1^\circ$, $9,0^\circ$, $17,6^\circ$, $18,0^\circ$ или $21,4^\circ$, причем атикапрант имеет следующую структуру:



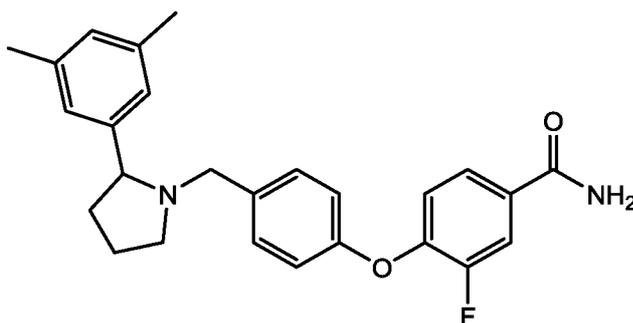
5 Вариант осуществления 12 представляет собой кристаллическую форму III атикапранта по варианту осуществления 11, которая характеризуется диаграммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, соответствующей Фиг. 1.

Вариант осуществления 13 представляет собой кристаллическую форму III атикапранта по варианту осуществления изобретения 11 или 12, которая характеризуется пиковой температурой (T_m) при около 121°C .

10 Вариант осуществления 14 представляет собой кристаллическую форму III атикапранта по любому из вариантов осуществления 11-13, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей Фиг. 4.

Вариант осуществления 15 представляет собой кристаллическую форму III атикапранта по любому из вариантов осуществления 11-14, которая является безводной.

15 Вариант осуществления 16 представляет собой аморфную форму атикапранта, причем атикапрант имеет следующую структуру:



20 Вариант осуществления 17 представляет собой аморфную форму по варианту осуществления 16, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей T_g около $45,5^\circ\text{C}$.

Вариант осуществления 18 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 16 или 17, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей Фиг. 3.

Вариант осуществления 19 представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 1-15 или аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 16-18.

- 5 Вариант осуществления 20 представляет собой способ лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека кристаллическим атикапрантом. Вариант осуществления 21 представляет собой способ лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, включающий введение кристаллического атикапранта пациенту-человеку, причем у пациента ранее
- 10 наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами. Вариант осуществления 22 представляет собой способ лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, включающий введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества кристаллической формы атикапранта по любому из вариантов осуществления 1-15 или аморфной формы
- 15 атикапранта по любому из вариантов осуществления 16-18. Вариант осуществления 23 представляет собой способ по варианту осуществления 22, в котором лечение включает введение эффективного количества кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта.
- 20 Вариант осуществления 24 представляет собой способ по варианту осуществления 22 или 23, в котором у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.
- 25 Вариант осуществления 25 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 21, 23 или 24, в котором другая терапия антидепрессантами представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацию.
- 30 Вариант осуществления 26 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 20-25, дополнительно включающий дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов.
- Вариант осуществления 27 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 20-26, в котором один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацию.

Вариант осуществления 28 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 20-27, в котором кристаллическая форма атикапранта представляет собой кристаллическую форму S-атикапранта, или аморфная форма атикапранта представляет собой аморфную форму S-атикапранта.

- 5 Вариант осуществления 29 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 20-28, в котором эффективное количество кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта составляет от около 2 до около 35 мг. Вариант осуществления 30 представляет собой способ по варианту осуществления 29, в котором эффективное количество кристаллической формы атикапранта или аморфной
- 10 формы атикапранта составляет около 10 мг. Вариант осуществления 31 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 20-30, в котором кристаллическую форму атикапранта или аморфную форму атикапранта вводят перорально.
- 15 Вариант осуществления 32 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 20-31, в котором кристаллическую форму атикапранта или аморфную форму атикапранта вводят один раз в день.
- Вариант осуществления 33 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 20-32, в котором у пациента наблюдается ангедония.
- 20 Вариант осуществления 34 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 20-33, в котором у пациента наблюдается умеренная ангедония. Вариант осуществления 35 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 20-33, в котором у пациента наблюдается тяжелая ангедония.
- 25 Вариант осуществления 36 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 22-35, в котором у пациента не наблюдается увеличения массы тела во время лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.
- Вариант осуществления 37 представляет собой способ по варианту осуществления 36, в котором массу тела пациента оценивают во время первоначального введения кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта.
- 30 Вариант осуществления 38 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 20-37, в котором у пациента не наблюдается снижения полового функционирования во время лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

Вариант осуществления 39 представляет собой способ по варианту осуществления 38, в котором половое функционирование пациента оценивают во время первоначального введения кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта.

5 Вариант осуществления 40 представляет собой способ по варианту осуществления 38 или 39, в котором половое функционирование включает половое влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом.

10 Вариант осуществления 41 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 38–40, в котором половое функционирование оценивают по Аризонской шкале сексуального опыта.

15 Вариант осуществления 42 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 33–35, в котором ангедония пациента снижается на по меньшей мере 40%, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня после 6 недель лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

Вариант осуществления 43 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 33–35 и 42, в котором ангедония пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня.

20 Вариант осуществления 44 представляет собой способ по варианту осуществления 42 или 43, в котором шкала ангедонии представляет собой шкалу удовольствия Снейта — Гамильтона.

Вариант осуществления 45 представляет собой кристаллическую форму атикапранта для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека.

25 Вариант осуществления 46 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 1-15 для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, где пациент ранее имел неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами.

30 Вариант осуществления 47 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 1-15 для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека.

Вариант осуществления 48 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 47, в котором лечение включает введение эффективного количества кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта.

Вариант осуществления 49 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 47 или 48, в котором пациент имел неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

5 Вариант осуществления 50 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 46 или 49, в котором другая терапия антидепрессантами предусматривает селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацию.

10 Вариант осуществления 51 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 45-50, дополнительно включающий дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов.

15 Вариант осуществления 52 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 45-51, где один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацию.

20 Вариант осуществления 53 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 45-52, где кристаллическая форма атикапранта представляет собой кристаллическую форму S-атикапранта, или аморфная форма атикапранта представляет собой аморфную форму S-атикапранта.

25 Вариант осуществления 54 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 45-53, где эффективное количество кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта составляет от около 2 до около 35 мг.

Вариант осуществления 55 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 54, в котором эффективное количество кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта составляет около 10 мг.

30 Вариант осуществления 56 кристаллической формы атикапранта по любому из вариантов осуществления 45-55, где кристаллическая форма атикапранта или аморфная форма атикапранта вводится перорально.

Вариант осуществления 57 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 45-56, где кристаллическая форма атикапранта или аморфная форма атикапранта вводятся один раз в день.

Вариант осуществления 58 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 45-57, где у пациента наблюдается ангедония.

Вариант осуществления 59 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 45-58, где у пациента наблюдается

5 умеренная ангедония.

Вариант осуществления 60 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 45-58, где у пациента наблюдается тяжелая ангедония.

10 Вариант осуществления 61 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 47-60, где у пациента не наблюдается увеличения массы тела во время лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

15 Вариант осуществления 62 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 61, где масса тела пациента оценивается во время первоначального введения кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта.

20 Вариант осуществления 63 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 45-62, где у пациента не наблюдается снижения полового функционирования во время лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

Вариант осуществления 64 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 63, где половое функционирование пациента оценивается во время первоначального введения кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта.

25 Вариант осуществления 65 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 63 или 64, где половое функционирование включает половое влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом.

30 Вариант осуществления 66 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 63-65, где половое функционирование оценивается по Аризонской шкале сексуального опыта.

Вариант осуществления 67 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 58-60, где ангедония пациента снижается на по меньшей мере 40%, что измеряется изменением от исходного уровня общего балла по

шкале ангедонии после 6 недель лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

5 Вариант осуществления 68 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 58-60 и 67, где ангедония пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня.

Вариант осуществления 69 представляет собой кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 67 или 68, где шкала ангедонии представляет собой шкалу удовольствия Снейта — Гамильтона.

10 Вариант осуществления 70 представляет собой аморфную форму атикапранта для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека.

15 Вариант осуществления 71 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 16-18 для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, где пациент ранее имел неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами.

Вариант осуществления 72 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 16-18 для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека.

20 Вариант осуществления 73 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 72, где лечение включает введение эффективного количества кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта.

25 Вариант осуществления 74 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 72 или 73, где пациент имел неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

Вариант осуществления 75 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 71 или 74, где другая терапия антидепрессантами представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацию.

30 Вариант осуществления 76 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70-75, дополнительно предусматривающую дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов.

Вариант осуществления 77 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70-76, где один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацию.

5 Вариант осуществления 78 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70-77, где кристаллическая форма атикапранта представляет собой кристаллическую форму S-атикапранта, или аморфная форма атикапранта представляет собой аморфную форму S-атикапранта.

10 Вариант осуществления 79 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70-78, где эффективное количество кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта составляет от около 2 до около 35 мг.

15 Вариант осуществления 80 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 79, где эффективное количество кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта составляет около 10 мг.

Вариант осуществления 81 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70-80, где кристаллическая форма атикапранта или аморфная форма атикапранта вводится перорально.

20 Вариант осуществления 82 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70-81, где кристаллическая форма атикапранта или аморфная форма атикапранта вводится один раз в день.

Вариант осуществления 83 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70-82, где у пациента наблюдается ангедония.

25 Вариант осуществления 84 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70-83, где у пациента наблюдается умеренная ангедония.

Вариант осуществления 85 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70-84, где у пациента наблюдается тяжелая ангедония.

30 Вариант осуществления 86 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 72-85, где у пациента не наблюдается увеличения массы тела во время лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

Вариант осуществления 87 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 86, где масса тела пациента оценивается во время первоначального введения кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта.

5 Вариант осуществления 88 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70-87, где у пациента не наблюдается снижения полового функционирования во время лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

10 Вариант осуществления 89 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 88, где половое функционирование пациента оценивается во время первоначального введения кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта.

15 Вариант осуществления 90 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 88 или 89, где половое функционирование включает половое влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом.

Вариант осуществления 91 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 88-90, где половое функционирование оценивается по Аризонской шкале сексуального опыта.

20 Вариант осуществления 92 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 83-85, где ангедония пациента снижается на по меньшей мере 40%, что измеряется изменением от исходного уровня общего балла по шкале ангедонии после 6 недель лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

25 Вариант осуществления 93 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 83-85 и 92, где ангедония пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии относительно исходного уровня.

30 Вариант осуществления 94 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 92 или 93, где шкала ангедонии представляет собой шкалу удовольствия Снейта — Гамильтона.

Вариант осуществления 95 представляет собой применение кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта при изготовлении лекарственного средства для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека.

- Вариант осуществления 96 представляет собой применение кристаллической формы атикапранта по любому из вариантов осуществления 1-15 или аморфной формы атикапранта по любому из вариантов осуществления 16-18 при получении лекарственного средства для лечения большого депрессивного расстройства у
- 5 пациента-человека, где пациент ранее имел неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами.
- Вариант осуществления 97 представляет собой применение кристаллической формы атикапранта по любому из вариантов осуществления 1-15 или аморфной формы атикапранта по любому из вариантов осуществления 16-18 при получении
- 10 лекарственного средства для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека.
- Вариант осуществления 98 представляет собой применение по варианту осуществления 97, где лечение включает введение эффективного количества кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта.
- 15 Вариант осуществления 99 представляет собой применение по варианту осуществления 97 или 98, где пациент имел неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.
- Вариант осуществления 100 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 96 или 99, где другая терапия антидепрессантами представляет собой
- 20 селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацию.
- Вариант осуществления 101 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления изобретения 95-100, дополнительно включающий дополнительное
- 25 лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов.
- Вариант осуществления 102 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 95-101, где один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацию.
- 30 Вариант осуществления 103 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 95-102, где кристаллическая форма атикапранта представляет собой кристаллическую форму S-атикапранта, или аморфная форма атикапранта представляет собой аморфную форму S-атикапранта.

Вариант осуществления 104 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 95-103, где эффективное количество кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта составляет от около 2 до около 35 мг.

5 Вариант осуществления 105 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 104, где эффективное количество кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта составляет около 10 мг.

10 Вариант осуществления 106 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 95-105, где кристаллическая форма атикапранта или аморфная форма атикапранта вводится перорально.

Вариант осуществления 107 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 95-106, где кристаллическая форма атикапранта или аморфная форма атикапранта вводится один раз в день.

15 Вариант осуществления 108 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 95-107, где у пациента наблюдается ангедония.

Вариант осуществления 109 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 95-83, где у пациента наблюдается умеренная ангедония.

20 Вариант осуществления 110 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 95-84, где у пациента наблюдается тяжелая ангедония.

25 Вариант осуществления 111 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 77-85, где у пациента не наблюдается увеличения массы тела во время лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

Вариант осуществления 112 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 111, где масса тела пациента оценивается во время первоначального введения кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта.

30 Вариант осуществления 113 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 95-112, где у пациента не наблюдается снижения полового функционирования во время лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

Вариант осуществления 114 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 113, где половое функционирование пациента оценивается во время первоначального введения кристаллической формы атикапранта или аморфной формы атикапранта.

5 Вариант осуществления 115 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 113 или 114, где половое функционирование включает половое влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом.

10 Вариант осуществления 116 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 113-114, где половое функционирование оценивается по Арizonской шкале сексуального опыта.

15 Вариант осуществления 117 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 108-110, где ангедония пациента снижается на по меньшей мере 40%, что измеряется изменением от исходного уровня общего балла по шкале ангедонии после 6 недель лечения кристаллической формой атикапранта или аморфной формой атикапранта.

20 Вариант осуществления 118 представляет собой аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 108-110 и 117, где ангедония пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем.

Вариант осуществления 119 представляет собой аморфную форму атикапранта по варианту осуществления 117 или 118, где шкала ангедонии представляет собой шкалу удовольствия Снейта — Гамильтона.

25 Вариант осуществления 120 представляет собой упаковку или фармацевтический продукт, содержащий (i) кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 1-15, аморфную форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 16-18 или их комбинацию и (ii) инструкции для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, имеющего ангедонию.

30 **[00127]** Следующие примеры приведены, чтобы помочь понять данное изобретение, и их не следует рассматривать как ограничивающие каким-либо образом данное изобретение, определяемое приведенной ниже формулой изобретения.

Сокращения

Сокращение	Значение	Сокращение	Значение
^1H ЯМР	протонный ядерный магнитный резонанс	МЕК	метилэтилкетон (2-бутанон)
CAN	ацетонитрил	MeOH	Метанол
ATR	нарушенное полное внутреннее отражение	MIBK	метилизобутилкетон
BDE	продувочное испарение	Н/П	не применимо
ок.	приблизительно	NBP	N-метил-2-пирролидон
CA(PEG) _n	карбокси-ПЭГ-амин (n = число звеньев этиленгликоля)	ЯМР	ядерный магнитный резонанс
CCD	детектор с зарядовой связью	PLM	микроскопия в поляризованном свете
DCM	Дихлорметан	ПТФЭ	политетрафторэтилен
DMAc	N,N-диметилацетамид	ПММА	полиметилметакрилат
DMF	N,N-диметилформаид	PVA	поливинилакрилат
DMI	1,3-диметил-2-имидазолидинон	PVP	поливинилпирролидон
DMPU	N,N'-диметилпропиленмочевина	RH	относительная влажность
DMSO	диметилсульфоксид	Комн. темп.	Комнатная температура
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия	SCXRD	монокристаллическая рентгеновская дифракция
DVS	динамическая сорбция паров	SEM	сканирующая электронная микроскопия
Экв.	эквиваленты	SM	Исходный материал
EtOH	этанол	ТБМЭ	<i>трет</i> -бутил-метиловый эфир
FTIR	инфракрасное преобразование Фурье	t-BuOH	<i>трет</i> -бутанол
GVS	гравиметрическая сорбция паров	TFA	трифторуксусная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография	TGA	тепловой гравиметрический анализ
IC	ионная хроматография	ТГФ	тетрагидрофуран
ID	идентификация	USP	Фармакопея Соединенных Штатов Америки
ИПС	2-пропанол	об.	объемы
mDSC	модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия	XRPD	порошковая рентгеновская дифрактометрия

[00128] Пример 1. Данные прибора и методологии**[00129] А. Порошковая рентгеновская дифрактометрия (XRPD)****[00130] Прибор Bruker AXS D8 Advance**

[00131] Дифрактограммы XRPD собирали на дифрактометре Bruker D8 с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА) и гониометра θ -2 θ , снабженного Ge-монокроматором. Падающий луч проходит через щель дивергенции 2,0 мм, за которой следует противорассеивательная щель 0,2 мм и кромка клинообразного препятствия. Дифрагированный луч проходит через приемную щель 8,0 мм со щелями Соллера 2,5 °, за которыми следует детектор Lynxeye. Программное обеспечение, используемое для сбора и анализа данных, представляло собой *Diffraс Plus XRD Commander* и *Diffraс Plus EVA* соответственно.

[00132] Образцы тестировали в условиях окружающей среды в виде плоскопластинчатых образцов с использованием порошка в полученном виде. Образец готовили на полированной кремниевой подложке с нулевым фоном (510) путем осторожного надавливания на плоскую поверхность или упаковывали в вырезанную полость. Образец вращали в его собственной плоскости.

[00133] Данные стандартного способа сбора данных Pharmorphix:

- Угловой диапазон: от 2 до 42° 2 θ .
- Размер шага: 0,05° 2 θ .
- Время сбора: 0,5 с/шаг (общее время сбора: 6,40 мин)

[00134] При необходимости используют другие способы сбора данных с подробной информацией, как показано в таблице 14.

Таблица 14. Дополнительные способы XRPD D8

Способ продолжительностью 4 минуты

Угловой диапазон	от 2 до 31 ° 2 θ
Размер шага	0,06 ° 2 θ
Время на шаг	0,5 с/шаг.

[00135] Прибор PANalytical Empyrean

[00136] Дифрактограммы получали на дифрактометре PANalytical Empyrean с использованием излучения Cu K α (45 кВ, 40 мА) в геометрии пропускания. На падающем луче использовали щель 0,5 °, маску 4 мм и щели Соллера 0,04 рад с фокусирующим зеркалом. Детектор PIXcel^{3D}, помещенный на дифрагированный луч, был снабжен приемной щелью и щелями Соллера 0,04 рад. Для сбора данных

использовали программное обеспечение X'Pert Data Collector с использованием X'Pert Operator Interface. Данные были проанализированы и представлены с использованием Diffraс Plus EVA или HighScore Plus.

5 [00137] Образцы готовили и анализировали либо в металлическом 96-луночном планшете, либо в 96-луночном планшете Millipore в режиме пропускания. Между металлическими листами на металлическом луночном планшете использовали рентгеновскую прозрачную пленку и порошки (приблизительно 1–2 мг) в том виде, в котором они получены. Планшет Millipore использовали для выделения и анализа 10 твердых веществ из суспензий путем добавления небольшого количества суспензии непосредственно в планшет перед фильтрацией в легком вакууме.

[00138] В режиме сканирования для металлического планшета использовали ось гонио-сканирования, тогда как для планшета Millipore использовали сканирование 2θ .

[00139] Данные стандартного способа сбора данных скрининга:

- 15
- Угловой диапазон: от 2,5 до 32,0 ° 2θ
 - Размер шага: 0,0130° 2θ .
 - Время сбора: 12,75 с/шаг (общее время сбора — 2.07 мин)

[00140] Для сбора данных использовали программное обеспечение X'Pert Data Collector, а данные анализировали и представляли с использованием Diffraс Plus EVA.

20 [00141] *В. Ядерный магнитный резонанс (ЯМР)*

[00142] Спектры ^1H ЯМР собирали на приборе Bruker 400 МГц, оснащенный автоматическим пробоотборником и управляемом консолью DRX400. Образцы готовили в растворителе DMSO- d_6 , если не указано иное. Автоматизированные эксперименты получали с использованием конфигурации ICON-NMR в программном 25 обеспечении Topspin с использованием стандартных экспериментов, загруженных в Bruker (^1H). Автономный анализ проводили с использованием процессора ACD Spectrus.

[00143] *С. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)*

[00144] Прибор TA Instruments Q2000

30 [00145] Данные ДСК собирали на приборе TA Instruments Q2000, оборудованном автоматическим пробоотборником на 50 позиций. Как правило, 0,5–3 мг каждого образца в алюминиевом поддоне с точечными отверстиями нагревали при 10 °С/мин от 25 °С до 275 °С. Над образцом поддерживали продувку сухим азотом при 50 мл/мин.

[00146] ДСК с температурной модуляцией выполняли с использованием базовой скорости нагрева 2 °С/мин и параметров температурной модуляции $\pm 0,636$ °С (амплитуда) каждые 60 секунд.

5 **[00147]** Для серии Q и Thermal Advantage использовали программное обеспечение управления прибором Advantage, и данные анализировали с использованием программного обеспечения Universal Analysis или TRIOS.

[00148] Прибор TA Instruments Discovery DSC

10 **[00149]** Данные ДСК собирали на приборе TA Instruments Discovery DSC, оборудованном автоматическим пробоотборником на 50 позиций. Как правило, 0,5–3 мг каждого образца в алюминиевом поддоне с точечными отверстиями нагревали при 10 °С/мин от 25 °С до 275 °С. Над образцом поддерживали продувку сухим азотом при 50 мл/мин.

[00150] Использовали программное обеспечение управления прибором TRIOS, и данные анализировали с использованием TRIOS или Universal Analysis.

15 **[00151]** *D. Термогравиметрический анализ (TGA)*

[00152] Прибор TA Instruments Q500

20 **[00153]** Данные TGA собирали на приборе TA Instruments Q500 TGA, оборудованном автоматическим пробоотборником на 16 позиций. Как правило, 1-5 мг каждого образца загружали в предварительно тарированный алюминиевый тигль для ДСК и нагревали при 10 °С/мин от температуры окружающей среды до 350 °С. Над образцом поддерживали продувку азотом при 60 мл/мин.

[00154] Для серии Q и Thermal Advantage использовали программное обеспечение управления прибором Advantage, и данные анализировали с использованием программного обеспечения Universal Analysis или TRIOS.

25 **[00155]** Прибор TA Instruments Discovery TGA

[00156] Данные ДСК собирали на приборе TA Instruments Discovery TGA, оборудованном автоматическим пробоотборником на 25 позиций. Как правило, 1-5 мг каждого образца загружали в предварительно тарированный алюминиевый тигль для ДСК и нагревали при 10 °С/мин от температуры окружающей среды до 350 °С. Над образцом поддерживали продувку азотом при 25 мл/мин.

[00157] Использовали программное обеспечение управления прибором TRIOS, и данные анализировали с использованием TRIOS или Universal Analysis.

[00158] *E. Микроскопия в поляризованном свете (PLM)*

[00159] Микроскоп в поляризованном свете Leica LM/DM

[00160] Образцы анализировали на микроскопе в поляризованном свете Leica LM/DM с цифровой видеокамерой для получения изображения. Небольшое количество каждого образца помещали на предметное стекло с иммерсионным маслом или без него и покрывали покровным стеклом. Образец рассматривали с соответствующим увеличением и частично поляризованным светом, соединенным с фильтром ложного цвета λ . Изображения получали с использованием программного обеспечения StudioCapture или Image ProPlus.

[00161] Микроскоп в поляризованном свете Nikon LM/DM

[00162] Образцы исследовали на микроскопе в поляризованном свете Nikon SMZ1500 с цифровой видеокамерой, подключенной к блоку управления DS Camera DS-L2, для получения изображения. Образец рассматривали с соответствующим увеличением и частично поляризованным светом, соединенным с фильтром ложного цвета λ .

[00163] *F. Сканирующая электронная микроскопия (SEM)*

[00164] Данные собирали на Phenom Pro SEM. Небольшое количество образца устанавливали на алюминиевую заглушку с использованием проводящей двусторонней клейкой ленты. Тонкий слой золота наносили с помощью напылителя (20 мА, 120 с).

[00165] *G. Гравиметрическая сорбция паров (GVS)*

[00166] Изотермы сорбции получали с использованием анализатора сорбции внутренней влаги SMS DVS, управляемого программным обеспечением DVS Intrinsic Control. Температуру образца поддерживали на уровне 25 °С с помощью контролей прибора. Влажность контролировали путем смешивания потоков сухого и влажного азота с общей скоростью потока 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли с помощью калиброванного зонда Rotronic (динамический диапазон RH 1,0-100%), расположенного рядом с образцом. Изменение массы (релаксация массы) образца в зависимости от % RH постоянно контролировали с помощью микровесов (точность $\pm 0,005$ мг).

[00167] Как правило, 5-30 мг образца помещали в тарированную сетчатую корзину из нержавеющей стали в условиях окружающей среды. Образец загружали и выгружали при RH 40% и 25 °С (типичные условия в помещении). Изотерму сорбции влаги получали, как описано ниже (2 сканирования за полный цикл). Стандартную изотерму получали при 25 °С с интервалами RH 10% в диапазоне RH 0-90%. Как

правило, проводили двойной цикл (4 сканирования). Анализ данных проводили в Microsoft Excel с использованием DVS Analysis Suite. См. таблицу 15.

Таблица 15. Способ для экспериментов SMS DVS Intrinsic

Параметр	Значение
Адсорбция – сканирование 1	40–90
Десорбция, адсорбция – сканирование 2	90-0, 0-40
Интервалы (% RH)	10
Число сканирований	4
Скорость потока (мл/мин)	200
Температура (°C)	25
Стабильность (°C/мин)	0,2
Время сорбции (часы)	6-часовой перерыв
Число циклов	2

[00168] Образец извлекали после завершения изотермы и повторно анализировали с помощью XRPD.

5 **[00169]** *Н. Определение химической чистоты с помощью ВЭЖХ*

[00170] Анализ чистоты выполняли с помощью системы серии Agilent HP1100/Infinity II 1260, оборудованной диодно-матричным детектором, с использованием программного обеспечения OpenLAB. Полная информация о способе приведена в таблице 16.

Таблица 16. Способ ВЭЖХ для определения химической чистоты

Параметр	Значение
Тип способа	Обращенно-фазовый с градиентным элюированием
Подготовка образцов	0,2 мг/мл при соотношении ацетонитрила : воды 1 : 1
Колонка	Supelco Ascentis Express C18 2,7 мкм 100 x 4,6 мм
Температура колонки (°C)	25
Инъекция (мкл)	5
Обнаружение: Длина волны, полоса пропускания (нм)	255, 90
Скорость потока (мл/мин)	2
Фаза А	0,1% TFA в воде
Фаза В	0,085% TFA в ацетонитриле
	Время (мин) % фазы А % фазы В
	0 95 5
Программа цикла	6 5 95
	6,2 95 5
	8 95 5

[00171] I. Ионная хроматография (IC)

[00172] Данные собирали на Metrohm 930 Compact IC Flex с помощью автоматического пробоотборника 858 Professional и монитора единицы дозирования 800 Dosino с использованием программного обеспечения IC MagicNet. Точно
5 взвешенные образцы готовили в виде исходных растворов в подходящем растворителе. Количественное определение проводили путем сравнения со стандартными растворами с известной концентрацией анализируемого иона. Анализы проводили в двух повторностях, и приведено среднее значение значений, если не указано иное. См. таблицы 17А и 17В.

Таблица 17А. IC способ катионной хроматографии

Параметр	Значение
Тип способа	Катионный обмен
Колонка	Metrosep C 4 – 250 (4,0 x 250 мм)
Температура колонки (°C)	температура окружающей среды
Инъекция (мкл)	Различные
Определение	Детектор проводимости
Скорость потока (мл/мин)	0,9
	1,7 мМ азотная кислота
Элюент	0,7 мМ дипиколиновая кислота в 5% водном растворе ацетона

10

Таблица 17В. IC способ анионной хроматографии

Параметр	Значение
Тип способа	Анионный обмен
Колонка	Metrosep A Supp 5 – 150 (4,0 x 150 мм)
Температура колонки (°C)	температура окружающей среды
Инъекция (мкл)	Различные
Определение	Детектор проводимости
Скорость потока (мл/мин)	0,7
	3,2 мМ карбонат натрия
Элюент	1,0 мМ гидрокарбонат натрия в 5% водном растворе ацетона

[00173] J. Монокристаллическая рентгеновская дифракция (SCXRD)

[00174] Данные собирали на дифрактометре Atlas CCD Rigaku Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu at Zero, оснащенном охлаждающим устройством Oxford Cryosystems Cobra. Данные собирали с использованием излучения Cu K α или
15 Mo K α , как указано в экспериментальных таблицах. Структуры решали и уточняли с использованием пакета Bruker AXS SHELXTL или кристаллографического

программного обеспечения OLEX. Дополнительную информацию можно найти в CIF. Если не указано иное, атомы водорода, присоединенные к углероду, были размещены геометрически, и обеспечивали уточнение с помощью параметра изотропного смещения при движении. Атомы водорода, присоединенные к гетероатому, были
 5 расположены в разностном синтезе Фурье, и это позволяло их свободное уточнение с помощью параметра изотропного смещения. Эталонную дифрактограмму для кристаллической структуры получали, как описано в Macrae, “Mercury: Visualization and analysis of crystal structures,” 2006, J. Appl. Sci., Vol. 39, pp. 453–457.

[00175] *К. Рамановская спектроскопия*

10 [00176] Данные собирали на Renishaw inVia Qontor. Программное обеспечение для управления прибором, анализа данных и презентации представляло собой WiRE.

[00177] Способ: источник возбуждения, $\lambda_{\text{ex}} = 633$ нм или 785 нм лазер, ослабленный соответствующим образом, чтобы избежать разложения образца.

[00178] Диапазон сдвига частоты за счет рамановского рассеяния: 100-5000 cm^{-1}

15 ¹. Время воздействия: 0,02-10 с. Накопления: 1-3.

[00179] *Л. Инфракрасное преобразование Фурье (FTIR)*

[00180] Данные собирали на Perkin-Elmer Spectrum One, оснащенном универсальным аксессуаром для отбора образцов с ослабленным полным отражением (ATR), с 4000-650 cm^{-1} в течение 16 сканирований. Данные собирали с использованием
 20 программного обеспечения Spectrum и обрабатывали с использованием ACD Spectrus Processor.

Пример 2. Методики

[00181] *А. Методики кристаллизации*

[00182] Для исследования кристаллических форм эксперименты по созреванию
 25 (или созреванию суспензии) проводили в различных растворителях или смесях растворителей и подвергали циклам нагревания-охлаждения.

[00183] Процедура в камере созревания

[00184] Суспензии для созревания помещали в платформенный шейкер-инкубатор (Heidolph Titramax/Incubator 1000) и подвергали серии циклов нагревания-охлаждения от температуры окружающей среды до приблизительно 50 °C. Это
 30 достигали путем включения или выключения нагрева каждые 4 часа. В течение всего периода поддерживали встряхивание.

[00185] Процедура с помощью Polar Bear

[00186] Суспензии перемешивали в Polar Bear (конструкция реактора Cambridge) при 50 °С. Впоследствии образцы охлаждали до 25 °С и перемешивали в течение дополнительных 4 часов. По истечении этого времени образцы нагревали до 50 °С. Затем цикл повторяли.

[00187] Охладительная кристаллизация

[00188] Кристаллизации осуществляли путем понижения температуры прозрачного раствора.

[00189] Контролируемое испарение

[00190] Кристаллизации осуществляли путем контролируемого испарения прозрачных растворов, не содержащих частиц. При приблизительно постоянной температуре растворитель удаляли из системы, тем самым увеличивая концентрацию растворенного вещества. Зарождение и рост кристаллов получали при достижении некоторого максимального пересыщения.

[00191] Осаждение/кристаллизация путем добавления антирастворителя

[00192] Кристаллизацию антирастворителем (или кристаллизацию заглушения) использовали для осаждения материала из раствора. Кристаллизация включает добавление смешивающегося антирастворителя к раствору растворенного вещества, что снижает исходную растворимость растворенного вещества, увеличивает пересыщение и, таким образом, вызывает его осаждение.

[00193] Кристаллизация осаждением растворителем или диффузией слоя растворителя

[00194] Диффузионную кристаллизацию растворителем использовали для медленного осаждения материала из раствора. Материал растворяли в подходящем растворителе во флаконе и очень медленно добавляли смешивающийся антирастворитель для нанесения на слой растворителя. Затем флакон закрывали.

[00195] Выбранный антирастворитель смешивался с растворителем в любой пропорции, и растворенное вещество было относительно нерастворимым в нем. Кроме того, для постепенной диффузии антирастворителя в слой растворителя требовался градиент плотности, что снижало общую растворимость и в конечном итоге приводило к кристаллизации материала.

[00196] *В. Тепловые методики*

[00197] Десольватация сольватов/гидратов (после сушки)

[00198] Для десольватации атикапранта в твердотельной гидратированной или сольватированной фазах использовали различные условия окружающей среды, такие как температура и давление.

[00199] *С. Методики измельчения*

[00200] Измельчение использовали в настоящем документе как самостоятельно, так и путем измельчения с применением полимеров (POLAG). POLAG, альтернатива измельчению с применением жидкости, представляет собой механохимический способ, в котором используются полимеры в сочетании с измельчением для стимулирования и/или ускорения механохимических реакций.

[00201] Процедура планетарной мельницы: Атикапрант и соответствующий полимер помещали во флаконы для образцов и добавляли два измельчающих шарика из нержавеющей стали (диаметр 3 мм). Смеси измельчали в течение 2 часов при 500 об./мин с использованием планетарной мельницы Фрича (Pulverisette 6) с адаптером Automaxion. После измельчения все образцы первоначально анализировали с помощью XRPD.

Пример 3. Получение и характеристика аморфной формы атикапранта

[00202] Для получения аморфной формы атикапранта использовали как методики лиофильной сушки, так и методики быстрого испарения.

[00203] *А. Лيوфильная сушка*

[00204] Форму III атикапранта (20 мг) взвешивали в 3 флакона для ВЭЖХ. Каждый флакон обрабатывали 10 об. (250 мкл) соответствующего растворителя при 25 °С и встряхивали. Образец на несколько секунд помещали в *m*-BuOH при 90 °С, где получали раствор. Растворы фильтровали с использованием мембранного фильтра Acrodisc из ПТФЭ с диаметром пор 0,45 мкм, а затем мгновенно замораживали на бане с ацетоном/сухим льдом в течение 5 минут. Затем образцы подвергали лиофильной сушке в течение ночи. Полученные твердые вещества тестировали с помощью XRPD.

[00205] Было продемонстрировано, что форма III растворима в 70% ТГФ/Н₂О при комн. темп. (двухфазная) и в *m*-BuOH при 90 °С. Результаты приведены в таблице 18.

Таблица 18. Результаты образование аморфного вещества

Растворитель	Количество растворителя	Наблюдения	XRPD
<i>m</i> -BuOH	250 мкл/ 10 об.	Нерастворим (растворяется при 90 °С)	Аморфный
ТГФ/Н ₂ O (70%)	250 мкл/ 10 об.	Растворимый, двухфазный раствор	Аморфный

[00206] Анализ XRPD показал, что способ лиофильной сушки был успешным при получении аморфного материала из *t*-BuOH и 70% ТГФ/Н₂O. См. Фиг. 2. ¹H ЯМР на образце из ТГФ/воды показал наличие остаточного ТГФ (пики слишком малы для интегрирования), и обнаружили, что температура стеклования составляет 56,8 °С. См., mDSC (Фиг. 3) аморфной формы атикапранта.

[00207] После статического хранения аморфной формы атикапранта при 40 °С/75% RH в течение 1 недели получали форму II.

[00208] *В. Процедура продувочного испарения (BDE)*

[00209] ТГФ и ацетон использовали в качестве растворителей для зондирования BDE в качестве методики получения аморфной формы атикапранта. Форму III атикапранта (30 мг) растворяли в 5 об. (150 мкл) ацетона при комн. темп. и встряхивали с получением прозрачного раствора. Растворитель удаляли с помощью BDE в течение 40 мин, используя 60 °С N₂ при скорости потока 30 л/мин. Этот материал впоследствии использовали для скринингов полиморфов при 5 и 50 °С.

[00210] Свежую аморфную форму атикапранта готовили для статического хранения при 40 °С/75% отн. влаж. в течение 1 недели. Оба растворителя давали аморфную форму атикапранта. T_g определяли как 45,5 °С с помощью mDSC. Характеристики аморфной формы атикапранта см. в таблице 19.

Таблица 19. Характеристика аморфной формы атикапранта

¹ H-ЯМР	Присутствующий остаточный ацетон (0,2 мол. экв.)
mDSC	mDSC, проведенная на образце T = 45,5 °С
Чистота ВЭЖХ	99,7%
ДСК	Класс III по GFA

Пример 4. Скрининги полиморфов

[00211] *А. Оценка растворимости*

[00212] Форму III атикапранта (20 мг) разливали во флаконы для ВЭЖХ янтарного цвета с магнитной мешалкой. Каждый флакон обрабатывали соответствующим растворителем (5 об.) при комн. темп. и перемешивали при 300 об./мин в течение 10 минут. Если суспензии все еще наблюдались, форму III атикапранта (20 мг) распределяли во флаконы (x 49) для ВЭЖХ янтарного цвета с магнитной мешалкой. Каждый флакон обрабатывали соответствующим растворителем (5 об.) при комн. темп. и перемешивали при 300 об./мин в течение 10 минут. Если суспензии все еще наблюдались, добавляли увеличивающиеся объемы растворителя до полного растворения материала или до максимального использования 80 об. (таблица 20). Все образцы нагревали до 50 °С и выдерживали в течение 1 часа. Затем образцы охлаждали до 5 °С со скоростью 0,1 °С/мин и оставляли перемешиваться в течение ночи. Любые суспензии, оставшиеся в этой точке, подвергали созреванию при комн. темп./50 °С в течение 2 недель.

[00213] Растворы, оставшиеся после 24 часов, выпаривали досуха, суспензии выделяли фильтрованием при положительном давлении и все твердые вещества анализировали с помощью XRPD. Смолы или масла дополнительно обрабатывали с использованием схемы на Фиг. 13.

[00214] Результаты оценивания растворимости представлены в таблице 20. Форму III атикапранта получали из воды, DMSO (после созревания смолы, образовавшейся при 25/50 °С в течение 8 дней), диэтилового эфира (кристаллического), DCM (кристаллического), гептана, 3-метил-1-бутанола, воды/метанола (20%), нитрометана, хлороформа (кристаллического) и циклогексана.

Таблица 20. Результаты оценивания растворимости

Растворитель	Точка кристаллизации/обработка	XRPD
вода	Циклическая обработка взвеси при -25 °С/50 °С (10 дней)	Форма III
ацетонитрил	Медленное испарение (1 неделя) с последующей обработкой ультразвуком	Аморфный
изопропилацетат	1. Медленное испарение (1 неделя) 2. Обработка ультразвуком (1 ч) 3. Вакуумная печь (40 °С/16 часов) 4. Добавление антирастворителя (гептана)	Аморфный
DMSO	1. Медленное испарение (2 недели), вакуумная печь 24 часа при 40 °С	Форма III

	2. Медленное испарение	
	3. Созревание 25/50 °С, 5 дней	
	4. Обработка ультразвуком, ок. 1,5 ч	
	5. Добавление н-гептана, созревание 25/50 °С, 2 дня	
	6. Смолистое белое твердое вещество, созревшее 25/50 °С/8 дней	
МИБК	Медленное испарение (1 неделя), обработка ультразвуком (1 час)	Аморфный
гептан	Не растворялся - циклическая обработка при 25° С/50° С (10 дней)	Форма III
3-метил-1-бутанол	Испарение (2 недели)	Форма III
20% вода/MeOH	Охлаждение при 10 °С и выдержка 1 час	Форма III
нитрометан	Охлаждение при 10 °С и выдержка 1 час	Форма III
циклогексан	Не растворялся - циклическая обработка при 25° С/50° С (10 дней)	Форма III
	1. Медленное испарение (2 недели), вакуумная печь 24 часа при 40 °С	
DMAc	2. Медленное испарение 3. Созревание 25/50 °С, 8 дней	Форма III

[00215] В. Низкотемпературный скрининг полиморфизма

[00216] Низкотемпературный скрининг полиморфов проводили с использованием аморфной формы атикапранта при 5 °С. Использовали аморфную форму атикапранта (30 мг), полученный с помощью BDE в разделе Процедура продувочного испарения (BDE), отмеченном выше. Каждый флакон обрабатывали растворителем, указанным в таблице 21, в заданном объеме с получением взвеси при 5 °С и перемешивали при 500 об./мин в течение 10 минут. Для прозрачных растворов через 10 минут, которые превращались во взвеси, отбирали небольшую аликвоту и анализировали с помощью XRPD. Любые образцы, оставшиеся в виде прозрачных растворов, откладывали в сторону и охлаждали до комн. темп. в течение ночи, а затем обрабатывали антирастворителем. Результаты низкотемпературного скрининга полиморфов можно найти в таблице 21.

Таблица 21. Результаты низкотемпературного и последующего скрининга полиморфов с помощью антирастворителя

Растворитель	Растворитель (об.)	Обработка	Форма через 24 ч	Форма через 14 дней
Метанол	10	XRPD	Форма III	Форма III
2-пропанол	10	антирастворитель H ₂ O (250 мкл)	Форма III	Форма III
1-пропанол	5	антирастворитель H ₂ O (2:1)	Форма III	Форма III

ацетон	5	антирастворитель H ₂ O (5:1) Созревание 25/50 °С	Аморфный	Форма III
изопропилацетат	10	антирастворитель H ₂ O (2:1): Двухфазный растворитель Вакуумная печь 50 °С	Аморфный	Аморфный
ТБМЭ	15	антирастворитель H ₂ O (1:1): Двухфазный растворитель Вакуумная печь 50 °С	Аморфный	Аморфный
МЕК	5	антирастворитель H ₂ O (5:1)	Форма III	Форма III
NBP	5	антирастворитель H ₂ O (5:1) Растворитель удаляли в вакуумной печи, 50 °С	Форма III	Форма III
MIBK	5	1. антирастворитель H ₂ O (1:1) 2. Испарение досуха 3. Созревание 25/50 °С	Форма II и форма III	Форма II и форма III
DMF	5	антирастворитель H ₂ O (1:1) Созревание 25/50 °С	Аморфный	Форма III
DMPU	5	антирастворитель H ₂ O (5:1) Созревание 25/50 °С/4 дня	Форма III	Форма III
10% вода/метанол	40	антирастворитель H ₂ O (1:1) Созревание 25/50 °С/4 дня	Форма III	Форма III
5% вода/EtOH	15	XRPD	Форма III	Форма III
20% вода/метанол	40	Нет	Форма III	Форма III
10% вода/ИПС	15	XRPD	Форма III	Форма III
10% вода/ACN	25	антирастворитель H ₂ O (1:1)	Форма III	Форма III
Пиридин	5	антирастворитель H ₂ O (5:1) Созревание 25/50 °С/4 дня	Форма III	Форма III
1- метилпирролидин	5	антирастворитель H ₂ O (5:1)	Форма III	Форма III
DMAc	5	антирастворитель H ₂ O (1:1) Созревание 25/50 °С/4 дня	Форма III	Форма III

[00217] Большинство образцов образовывали прозрачные растворы в течение десяти минут и оставались в виде растворов через 24 часа. Образцы, образующие мутные растворы через десять минут, образовывали суспензии в течение часа. Форму III получали из 1-пропанола, 2-пропанола, ацетона, МЕК, NBP, DMF, DMI, DMPU, 10% воды/метанола, 5% воды/EtOH, 20% воды/метанола, 10% воды/ИПС, 10% воды/ACN, пиридина, 1-метилпирролидина и DMAc.

[00218] Образцы, оставшиеся в виде растворов через 14 дней, оставляли для уравнивания при комн. темп. и обрабатывали водой в качестве антирастворителя, чтобы вызвать осаждение. См. таблицу 21. Образцы обрабатывали при соотношении антирастворитель/растворитель, начиная с 1:1, увеличивая до 2:1, 3:1 или 5:1, до тех пор, пока не происходило осаждение. Через 3 часа любые твердые вещества/суспензии

выделяли фильтрованием на планшете с лунками Millipore и анализировали с помощью XRPD.

[00219] Из образцов, обработанных антирастворителем, форму III получали с помощью 1-пропанола и 2-пропанола, ацетона, МЕК, NBP, DMF, DMI, DMPU, 10% воды/метанола, 10% воды/ACN, пиридина, 1-метилпирролидина и DMAc.

[00220] *С. Высокотемпературный скрининг полиморфов*

[00221] Высокотемпературный скрининг полиморфов проводили с использованием аморфной формы атикапранта при 50 °С. Процедуру проводили, как описано для низкотемпературного скрининга, за исключением того, что образцы первоначально встряхивали при 50 °С в течение 10 минут. Отмечали первоначальные наблюдения и снова в моменты времени 1 ч и 24 ч. Если прозрачные растворы через 10 минут превращались во взвеси, отбирали аликвоту и анализировали с помощью XRPD. Через 7 дней суспензии повторно анализировали с помощью XRPD. Любые образцы, оставшиеся в виде прозрачных растворов через 24 часа, охлаждали до комн. темп. в течение ночи, а затем обрабатывали антирастворителем. Результаты высокотемпературного скрининга полиморфов можно найти в таблице 22.

Таблица 22. Результаты высокотемпературного и последующего скрининга полиморфов с помощью антирастворителя

Растворитель	Исходный растворитель (об.)	Обработка	Форма через 24 часа	Форма через 14 дней
вода	10	XRPD	Аморфный	Аморфный
ацетон	5	гептан 5:1	Форма III	Форма III
этилацетат	10	гептан 5:1	Форма I	Форма I
ацетонитрил	5	гептан 3:1	Форма III	Форма III
изопропилацетат	5	гептан 3:1	Форма III	Форма III
МЕК	5	гептан 5:1	Форма III	Форма III
NBP	5	1. Испарение 2. Созревание 25/50 °С	Форма III	Форма III
диэтиловый эфир	5	гептан 1:1	Форма I	Форма I
MIBK	5	гептан 5:1 гептан 2:1	Форма III	Форма III
DMF	5	1. Испарение 2. Созревание 25 °С/50 °С гептан 2:1	Форма III	Форма III
DMI	5	1. Испарение досуха 2. Созревание 25/50 °С 3. Обработка ультразвуком ок. 1 ч	Аморфный	Аморфный

		4. Вакуумная печь: 50 °C/6 ч		
2-метил-ТГФ	5	гептан 5:1	Форма III	Форма III
1-метокси-2-пропанол	5	гептан 5:1 1. Испарение досуха 2. Созревание 25/50 °C	Форма III	Форма III
3-метил-1-бутанол	5	гептан 5:1 1. Испар. досуха 2. Созревание 25/50 °C	Форма III	Форма III
10% вода/метанол	10	гептан 5:1 1. Испарение досуха 2. Созревание 25/50 °C	Форма III	Форма III
20% вода/метанол	10	1. гептан 1:1 2. XRPD: повторный анализ через 5 дней	Аморфный	Форма III
10% вода/EtOH	5	гептан 5:1 медленное испарение	Форма III	Форма III
10% вода/ACN	5	гептан 3:1	Форма III	Форма III
PEG 400	5	гептан 5:1 1. Испар. досуха 2. Созревание 25/50 °C	Смесь формы II и формы III	Смесь формы II и формы III
сульфолан	5	гептан 5:1 1. Испарение досуха 2. Созревание 25/50 °C 3. Обработка ультразвуком ок. 1 ч 4. Вакуумная печь: 50 °C/6 ч	Аморфный	Аморфный
1-пентанол	5	Испарение досуха гептан 5:1	Форма III	Форма III
муравьиная кислота	5	1. Испарение досуха 2. Созревание 25/50 °C 3. Обработка ультразвуком ок. 1 ч 4. Вакуумная печь: 50 °C/6 ч	Аморфный	Аморфный
DMAc	5	гептан 5:1 1. Испарение досуха 2. Созревание 25/50 °C 3. Обработка ультразвуком ок. 1 ч 4. Вакуумная печь: 50 °C/2 ч 5. Добавляли 150 мкл H ₂ O 6. Созревание 25/50 °C, 5 дней	Аморфный	Аморфный

[00222] Образцы, оставшиеся в виде растворов через 7 дней при 50° С, охлаждали до комн. темп. и обрабатывали н-гептаном. Первоначально образцы обрабатывали при соотношении антирастворитель/растворитель 1:1, проводили наблюдения и снова через десять минут перемешивания (300 об./мин/10 мин).

5 Добавляли дополнительные объемы антирастворителя до образования осадка. Если получали жидкую белую суспензию или оценивали плохое восстановление после фильтрации, также добавляли дополнительный антирастворитель. Дополнительные наблюдения отмечали через 3 и 16 ч, а аликвоты суспензий отбирали и анализировали с помощью XRPD. Кристаллизацию образованных смол проводили путем
10 дополнительной обработки, как подробно описано в таблице 22. Результаты добавления антирастворителя также можно найти в таблице 22. Форму III получали путем добавления антирастворителя гептана в ряд систем растворителей.

[00223] *D. Скрининг циклического изменения температуры полиморфов*

[00224] Скрининг циклического изменения температуры (25/50 °С) проводили
15 на аморфном атикапранте. Образцы обрабатывали растворителем (2,5-5 об., в зависимости от растворимости) из таблицы 23. Первоначальные наблюдения проводили до того, как образцы помещали в платформенный шейкер-инкубатор, запрограммированный на 4-часовые циклы при 25/50 °С. Наблюдения проводили через один день и 7 дней, и любые твердые вещества анализировали с помощью XRPD.
20 Образцы, оставшиеся в виде растворов, обрабатывали холодным антирастворителем (н-гептаном или водой), а затем помещали обратно в камеру созревания.

[00225] Подобно двум предыдущим скринингам, большинство образцов образовывали растворы при добавлении растворителя и оставались растворами через 7 дней. В образцах наблюдали суспензии с гептаном и 20% водой/метанолом, и в
25 образцах образовывались смолы с водой и 10% водой/ацетоном. Показали, что суспензия в гептане представляет собой форму III через 24 часа, остававшуюся формой III через 7 дней. Остальные образцы образовывали растворы и обрабатывались антирастворителем.

[00226] Образцы, которые образовывали растворы при скрининге
30 циклического изменения температуры, обрабатывали антирастворителем – водой или гептаном – при обратном скрининге с антирастворителем.

[00227] Растворы обрабатывали водой или н-гептаном в качестве антирастворителя, в зависимости от смешиваемости растворителей, в соотношении 5:1 антирастворитель:растворитель. Флаконы, содержащие соответствующий

антирастворитель в заданном количестве, готовили и помещали в холодильник на примерно 2 часа. Растворы из скрининга созревания выдерживали при комн. темп. в течение около 4 часов перед добавлением к образцам антирастворителя. Аликвоты твердых веществ отбирали и анализировали с помощью XRPD. См. таблицу 23.

Таблица 23. Результаты полиморфа с циклическим изменением температуры и последующего скрининга с обратным добавлением в антирастворитель

Растворитель	Количество растворителя	Антирастворитель/количество	Дальнейшая обработка	XRPD
вода	150 мкл/5 об.	Н/П	Н/П	Форма II
Метанол	75 мкл/2,5 об.	Вода/375 мкл	25/50 °C 2 дня	Форма II
этанол	75 мкл/2,5 об.	Вода/375 мкл	25/50 °C 2 дня	Форма II
2-пропанол	300 мкл/10 об.	вода/375 мкл	25/50 °C 2 дня	Форма II
1-пропанол	75 мкл/2,5 об.	вода/375 мкл	25/50 °C 2 дня	Форма II
ТБМЭ	75 мкл/2,5 об.	гептан/375 мкл	Аморфный	Аморфный
DMSO	75 мкл/2,5 об.	Вода/375 мкл	1. 25/50 °C 2. Обработка	Аморфный
t-BuOH/вода (1:1)	75 мкл/2,5 об.	Н/П	ультразвуком 3 ч 25/50 °C в течение ночи	Форма III
10% вода/метанол	75 мкл/2,5 об.	Вода/375 мкл	25/50 °C в течение ночи	Форма II
10% вода/ацетон	75 мкл/2,5 об.	Н/П	Н/П	Форма II/форма III
PEG 400	75 мкл/2,5 об.	Вода/375 мкл	1. 25/50 °C, 2 дня 2. Обработка	Аморфный
Пиридин	75 мкл/2,5 об.	Вода/375 мкл	ультразвуком 3 ч 25/50 °C 2 дня	Форма III
1-пентанол	75 мкл/2,5 об.	Вода/375 мкл	Крышка удалена для выпаривания/твердое вещество через 2 недели	Форма III

5 [00228] *Е. Скрининг осаждения из растворителя (диффузия слоя растворителя)*

[00229] Готовили исходные растворы формы III. См. таблицу 24.

Таблица 24. Исходные растворы формы III атикапранта в DMSO и t-BuOH

Растворитель	Количество (мг)	Количество растворителя
DMSO	90	1,2 мл (13,3 об.)
t-BuOH	30	300 (10 об.)/50 °C

[00230] Затем растворы разделяли на соответствующее количество флаконов с получением 30 мг на флакон для ВЭЖХ. Образцы в DMSO и t-BuOH помещали в

морозильную камеру на примерно 1 ч, после чего удаляли и обрабатывали соответствующим антирастворителем в соотношении 5:1 антирастворитель/растворитель. К замороженному раствору медленно добавляли антирастворитель. Затем образцы оставляли стоять при комн. темп. Результаты скрининга осаждения из растворителя можно найти в таблице 25.

Таблица 25. Результаты скрининга осаждения из растворителя

Растворитель	Антирастворитель/ Осажденное количество	Дальнейшая обработка	XRPD
DMSO	Вода/1,5 мл	Н/П Холодильник/6 дней	Форма II
<i>m</i> -BuOH	циклогексан	Крышка снята для выпаривания/6 дней	Форма II

[00231] Растворы, которые не образовывали твердых веществ через 6 дней, удаляли из холодильника и крышки удаляли для выпаривания растворителя. Твердое вещество также получали в образце в *t*-BuOH/циклогексане после обеспечения выпаривания в течение 6 дней, что, как показано, представляет собой форму II с помощью XRPD. Образец в *t*-BuOH выделяли с помощью вакуумной фильтрации и оставляли сушиться в течение 2 часов под вакуумом. По истечении этого времени его накрывали и оставили на ночь.

[00232] *F. Скрининг межфазной кристаллизации из растворителя*

[00233] Скрининг межфазной кристаллизации из растворителя проводили с использованием несмешивающихся комбинаций растворитель/антирастворитель. Первоначально готовили исходные растворы формы III атикапранта. См. таблицу 26. Затем растворы разделяли на флаконы с получением 30 мг на флакон. Образцы обрабатывали соответствующим антирастворителем в соотношении 5:1 антирастворитель/растворитель. Затем образцы оставляли стоять при комн. темп. Образцы, оставшиеся в виде растворов, помещали в холодильник, а образцы, дающие твердые вещества, анализировали с помощью XRPD.

Таблица 26. Подробная информация об исходных растворах для скринингов межфазной кристаллизации

Растворитель	Количество (мг)	Количество растворителя
MEK	30	150 мкл (5 об.)
<i>m</i> -BuOH	60	600 мкл (10 об.)/50 °C
2-Метил-ТГФ	30	150 мкл (5 об.)

[00234] Результаты скринингов межфазной кристаллизации из растворителя приведены в таблице 27. В системе *t*-BuOH/вода белая суспензия, состоящая из смолистого твердого вещества, образовывалась вскоре после добавления антирастворителя к замороженному *t*-BuOH. Созревание смолы при комн. темп./50 °C

давало белое твердое вещество, которое после анализа с помощью XRPD оказалось формой II. Форму II также получали из систем в МЕК/вода и 2-метил-ТГФ, с получением смол вначале и получением формы II после созревания.

Таблица 27. Результаты скрининга межфазной кристаллизации

Растворитель	Антирастворитель/ осаждение	Дальнейшая обработка	XRPD
<i>m</i> -BuOH	Вода/1,5 мл	Белое твердое вещество	Форма II
МЕК	Вода/750 мкл	Холодильник/6 дней испарения созревание при комн. темп./50 °С/4 дня	Форма II
2-метил-ТГФ	Вода/750 мкл	Холодильник/6 дней испарение созревание при комн. темп./50 °С/4 дня	Форма II

[00235] *К. Характеристика формы I, формы II и формы III*

5 [00236] **Форма I**

[00237] Форму I получали при скринингах из этилацетата и МЕК (оба путем испарения растворителя). Ее также получали путем добавления гептанового антирастворителя к растворам в этилацетате и диэтиловом эфире. Образец из оценивания растворимости в этилацетате выделяли и характеризовали с помощью XRPD, ¹H ЯМР и ДСК (Фиг. 7) и статического хранения при повышенных температуре и влажности. Результаты представлены в таблице 30.

Таблица 30. Характеристика формы I

¹ H ЯМР	<ul style="list-style-type: none"> ● Структура совпадений ● ~ 0,1 мол. экв. этилацетата
ДСК	Широкая эндотерма, начало 92,9 °С (57,4 Дж/г)
40 °С/75% RH 1 неделя	Форма I

[00238] ДСК демонстрирует широкую эндотерму при 92,9 °С (57,4 Дж/г). После статического хранения было показано, что образец остается формой I. Эти результаты показывают, что форма I, вероятно, представляет собой безводную форму, которая остается стабильной после хранения при повышенных температуре и влажности.

[00239] **Форма II**

[00240] Как отмечалось выше, форму II получали из статического хранилища аморфной формы атикапранта в течение 1 недели при 40 °С/75% RH, а также наблюдали несколько раз при скринингах аморфного вещества. Форма II является безводной, демонстрирует низкую гигроскопичность и остается стабильной как при

анализе GVS, так и при статическом хранении в условиях повышенных температуры и влажности (40 °C/75% RH и 25 °C/97% RH).

[00241] Форма III

5 **[00242]** Форма III проявляет желаемые характеристики твердого тела и, по-видимому, является наиболее стабильной формой. Кроме того, она легко доступна из ряда растворителей (включая растворы метанола, 20% метанол/вода, 10% вода/ИПС и 5% вода/этанол), кристаллизующихся при 5 °C. Характеристику выполняли для формы III, и результаты приведены в таблице 31.

Таблица 31. Определение характеристик для формы III

<p>XRPD ¹H-ЯМР Чистота ВЭЖХ IC ДСК PLM TGA GVS</p>	<p>Кристаллич.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● В соответствии с предлагаемой структурой 99,3% <p>Отсутствие катионов/присутствие анионов</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Эндо. 121,0 °C, 75 Дж/г. ● Разложение не наблюдалось <p>Маленькие иглы</p> <ul style="list-style-type: none"> ● До разложения потеря массы не наблюдалась. <ul style="list-style-type: none"> ● Начало разложения при ок. 250 °C ● 0,4% макс. поглощение при 90% RH ● Гистерезис не наблюдался ● XRPD не изменялась после GVS
--	---

10 **[00243]** С помощью XRPD было обнаружено, что форма III атикапранта является кристаллической. ¹H ЯМР продемонстрировал, что вещество соответствует предложенной структуре с присутствием остаточного этилацетата. Ионная хроматография продемонстрировала отсутствие катионов/анионов, а ВЭЖХ продемонстрировала 99,8% чистоту. ДСК (нагрев от 20 до 131 °C при 10 °C/мин) продемонстрировала пиковую температуру при 121 °C. См. Фиг. 12. Цикличность аморфной формы в течение двух циклов (цикл 1 = охлаждение от 131 до -40 °C; цикл 2 = нагрев от -40 °C до 131 °C при 10 °C/мин), что привело к получению отожженного стекла. См. Фиг. 5.

Пример 5. Соотношения термодинамической стабильности

[00244] *А. Конкурентоспособные взвеси*

20 **[00245]** Эксперименты по образованию конкурентоспособных взвесей проводили с формой I, формой II и формой III для определения относительного порядка стабильности. Эксперименты по образованию взвесей проводили в шести различных системах растворителей при 5 и 50 °C.

[00246] *В. Приготовление насыщенных растворов*

[00247] Насыщенные растворы формы III готовили в различных системах растворителей. См. таблицу 32. Каждый флакон заполняли соответствующим растворителем (1,5 мл в каждом) и помещали для уравнивания при соответствующей температуре. По истечении этого времени добавляли с помощью шпателей небольшие количества твердого вещества до тех пор, пока твердое вещество больше не растворялось. Образцы оставляли перемешиваться при 5 °С и 50 °С в течение примерно 2 недель или дольше, как отмечено.

Таблица 32. Растворители

ацетонитрил
20% MeOH/H₂O
2-пропанол
изопропилацетат
циклогексан
Me-ТГФ/60% гептан

[00248] *С. Получение смеси форм I и II*

[00249] Форму III (180 мг) и форму II (180 мг) объединяли во флакон объемом 4 мл. Образец помещали в турбулентный смеситель на 30 минут, после чего отбирали небольшой образец и анализировали с помощью XRPD для подтверждения смеси. 10 мг этой смеси взвешивали и вместо этого использовали смесь формы I и формы II в качестве затравки в конкурентоспособных взвесах. В каждый флакон добавляли смесь форм I и II (7 мг). См. таблицу 33.

Таблица 33. Эксперименты с конкурентоспособными взвесами форм I, II и III

Растворитель	примерно 15 часов	Температура					
		5 °С				50 °С	
		7 дней	18 дней	56 дней	примерно 15 часов	7 дней	18 дней
2-пропанол	Кристалличность	Форма III	Н/П	Н/П	Форма III/ Форма II	Форма III/ Форма II	Форма III
изопропилацетат	Форма III	Форма III	Н/П	Н/П	Форма III	Форма III	Н/П
циклогексан	Форма II/форма III	Форма II/форма III	Форма II/форма III	Форма III	Форма III	Форма III	Н/П
Me-ТГФ/60% гептан	Форма III	Форма III	Н/П	Н/П	Форма III	Форма III	Н/П

[00250] Через 15 ч несколько образцов превращались в форму III. Через 15 дней большинство образцов превращались в форму III, а через 56 дней все образцы превращались в форму III (образцы в 20% MeOH/H₂O и циклогексане (оба при 5 °C) преобразовывались дольше). Это указывает на то, что форма III является наиболее стабильной формой в этих условиях.

Пример 6. Увеличение масштаба для формы I

[00251] *А. Путь 1 – Осаждение из раствора этилацетата/н-гептана (0,5 г)*

[00252] Форму III атикапранта (0,5 г) взвешивали в большой флакон. Твердое вещество растворяли в этилацетате (2,5 мл/5 об.). Раствор оставляли выпариваться (крышка флакона ослаблялась) в течение ночи. На следующее утро раствор оставался. Образец помещали в вакуумную печь на примерно 1 ч для дальнейшего концентрирования раствора. По истечении этого времени начал образовываться белый осадок. Суспензию оставляли при комн. темп. на ночь, после чего получали белое твердое вещество. Твердое вещество помещали в вакуумную печь при 50 °C для удаления остаточного этилацетата в течение примерно 2,5 ч перед повторным анализом с помощью XRPD. Было обнаружено, что исходная суспензия представляет собой форму I. Она превращается в форму III после сушки в вакуумной печи.

[00253] *В. Путь 2 – Испарение раствора этилацетата (0,5 г)*

[00254] Образец из пути 1 повторно растворяли в этилацетате (объем уменьшали до 2 мл). Образец оставляли без крышки, а на следующий день наблюдали белый осадок. Образец помещали для сушки в вакуумную печь на 3 дня. Твердое вещество определяли как форму III.

[00255] *С. Путь 3 – Добавление гептанового антирастворителя к раствору диэтилового эфира (0,5 г)*

[00256] Форму III (0,5 г) растворяли в этилацетате (2,5 мл/5 об.) в большом флаконе. Раствор оставляли выпариваться (крышку флакона удаляли) в течение ночи. На следующее утро образовалась смола с небольшим количеством белого твердого вещества, растущего в смоле. Отбирали аликвоту твердого вещества и анализировали с помощью XRPD. Через 24 часа образец становился полностью твердым, из него выросли очень тонкие иглы. Обнаружили, что твердое вещество представляет собой смесь форм II и III.

[00257] *D. Пути 4-8 – Добавление гептанового антирастворителя к раствору диэтилового эфира (100 мг)*

[00258] Для повторного получения формы I проводили эксперименты меньшего масштаба. Использовали флаконы разного размера при разных температурах. 5 Форму III (100 мг) помещали в пять флаконов и к ней добавляли этилацетат (500 мкл), в результате чего твердое вещество растворялось. Каждый флакон помещали в соответствующие условия с удаленной крышкой флакона, если иное не указано в таблице 34. После наблюдения твердого вещества отбирали небольшой образец и анализировали с помощью XRPD.

Таблица 34. Анализ твердых веществ с путей 4-8

Тип флакона	Темп. (°C)	Данные	XRPD
ВЭЖХ	5	Крышка удалена, образец помещен в Polar bear	Форма III
ВЭЖХ	40	Крышка ослаблена, образец помещен в Polar bear	Форма III
4 мл	5	Крышка удалена, образец помещен в Polar bear	Форма II
4 мл	40	Крышка удалена, образец помещен в печь	Форма I/форма III
4 мл	50	Крышка удалена, образец помещен в вакуумную печь	Форма I/форма III

10 **Пример 7. Увеличение масштаба для формы II (масштаб 1 г)**

[00259] Форму III (1 г) взвешивали в бутылке Duran объемом 50 мл. Твердое вещество растворяли в DMSO (13,3 мл/13,3 об.) и раствор помещали в морозильную камеру на примерно 30 минут. К замороженному раствору медленно добавляли воду (добавляли по бокам бутылки с вращением, чтобы свести к минимуму взбалтывание 15 твердого вещества, в аликвотах объемом 10 мл), пока не добавляли в общей сложности 50 мл воды. Поверх слоя замороженного растворителя почти сразу образовывалась белая суспензия. Суспензию оставляли стоять в течение четырех дней. По истечении этого времени образец казался более однородным (больше не наблюдалось два слоя), слегка белым осадком сверху и смолистым твердым телом на дне контейнера. Образец 20 помещали для созревания в течение ночи (циклы 25/50 °C - 4 часа). На следующее утро отмечали, что твердое вещество прилипло по бокам контейнера, его отслаивали/разрушали шпателем. Брали небольшой образец и анализировали с помощью XRPD. Содержание аморфного вещества все еще наблюдали с помощью XRPD, и поэтому образец помещали обратно в камеру созревания еще на один день. По

истечении этого времени наблюдали улучшенную кристалличность и образец выделяли с помощью вакуумной фильтрации/сушки. Описанный выше способ был успешным при получении формы II в больших масштабах. См. таблицу 35.

Таблица 35. Увеличение масштаба для формы II

Данные	XRPD
После хранения в камере созревания	Форма II + аморфная форма
После дополнительного 1-дневного созревания	Форма II

[00260] Успешно увеличивали масштаб для формы II (1 г) из диффузии слоя растворителя вода/DMSO и обнаружили, что она является безводной и демонстрирует низкую гигроскопичность. Образец оставался в виде формы II после анализа GVS. См. Фиг. 10 и 11. Присутствуют крупные агломераты, состоящие из более мелких частиц (размером <10 мкм), а также присутствуют пластинки в агломератах (около 60 мкм в длину) и более крупные ребристые частицы (~120 мкм в длину). Форма II оставалась стабильной после статического хранения при повышенных температуре и влажности в течение 1 недели.

[00261] ¹H ЯМР выделенного твердого вещества показал наличие остаточного DMSO (0,08 мол. экв.). TGA показал небольшую потерю массы от температуры окружающей среды до 108 °C (0,95%/~0,05 мол. экв. DMSO), наряду с дополнительной потерей массы при от 108 до 255 °C, приписываемой началу разложения. XRPD показана на Фиг. 8. Анализ ДСК показал эндотерму при 74,7 °C (4,7 Дж/г), перекрывающуюся со второй, более резкой эндотермой при 96,2 °C (начало, 51,3 Дж/г). См. Фиг. 9. Анализ GVS показал, что форма II является слегка гигроскопичной. Поглощение массы 0,26% наблюдается при 40-90% RH в первых циклах с потерей массы 0,57%. Аналогичное поглощение массы воды (0,25%) наблюдается во втором цикле сорбции, при этом вся вода снова теряется во втором цикле десорбции, при этом наблюдается небольшой гистерезис. См. Фиг. 10–11. Анализ XRPD после GVS показывает, что образец остается формой II. Анализ ВЭЖХ показывает чистоту 99,7%. Микроскопический анализ с помощью SEM/PLM показывает наличие неоднородных частиц. Размер частиц варьируется от <10 мкм до около 200 мкм. Присутствуют крупные агломераты, состоящие из более мелких частиц (размером <10 мкм), также присутствуют пластинки в агломератах (около 60 мкм в длину), а также более крупные ребристые частицы (~120 мкм в длину). Статическое хранение в условиях повышенных температуры и влажности (40 °C/75% RH и 25 °C/97% RH) показывает, что образец остается формой II. См. таблицу 36.

Таблица 36. Характеристика формы II, полученной в масштабе 1 г		
¹H ЯМР	Остаточный DMSO (0,08 мол. экв.)	
	<ul style="list-style-type: none"> ● 0,95% потеря массы наблюдалось при температуре окружающей среды - 108 °С; 	
TGA	<ul style="list-style-type: none"> ● 1,08% потери массы наблюдалось при 108-255 °С (приблизительное начало разложения) 	
ДСК	<p>Начало эндотермы 74,7 °С (4,7 Дж/г), событие перекрытия со второй более резкой эндотермой при 96,2 °С (начало, 51,3 Дж/г)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Образец проявляет низкую гигроскопичность. 	
GVS	<ul style="list-style-type: none"> ● Поглощение массы 0,26% наблюдается при 40-90% RH, а потеря массы 0,57% наблюдается при первом цикле десорбции. ● Во втором цикле сорбции наблюдается снижение % поглощения массы воды (0,25%), при этом вся вода снова теряется во втором цикле десорбции, при этом наблюдается небольшой гистерезис. 	
ВЭЖХ	<ul style="list-style-type: none"> ● XRPD после GVS: Форма II 	
PLM	99,6%	
PLM	Неоднородные частицы шириной до 200 мкм	
	<ul style="list-style-type: none"> ● Форма частиц: неправильная. ● Диапазон размеров частиц от <10 мкм до около 150 мкм. 	
SEM	<ul style="list-style-type: none"> ● Присутствуют крупные агломераты, состоящие из более мелких частиц (размером <10 мкм), также присутствуют пластинки в агломератах (около 60 мкм в длину). ● Более крупные ребристые частицы (~120 мкм в длину). 	
Статическое хранение (10 дней)	40 °С/75% RH	Форма II
	25 °С/97% RH	Форма II

[00262] Пример 8

[00263] Это было многоцентровое плацебо-контролируемое

рандомизированное двойное слепое исследование с участием пациентов с БДР, у которых наблюдался неадекватный ответ на лечение СИОЗС/СИОЗСН. Атикапрант оценивался как дополнительная терапия; следовательно, подходящие субъекты продолжали получать лечение СИОЗС/СИОЗСН без изменений на протяжении всего исследования. По меньшей мере 50% набранных субъектов должны были страдать ангедонией (по общему баллу SHAPS ≥ 20).

[00264] А. Цели

[00265] Основная цель заключалась в том, чтобы оценить эффективность атикапранта по сравнению с плацебо при его назначении в качестве дополнительного лечения у субъектов с БДР, частично реагирующих на лечение СИОЗС/СИОЗСН, с точки зрения уменьшения симптомов депрессии, что оценивалось изменением по шкале MADRS относительно исходного уровня у пациентов, не ответивших на лечение, в течение вводного периода приема плацебо.

[00266] Второстепенные цели:

i. Оценить эффективность атикапранта по сравнению с плацебо при его назначении в качестве дополнительного лечения у субъектов с БДР, частично реагирующих на лечение СИОЗС/СИОЗСН, с точки зрения уменьшения симптомов депрессии, что оценивалось изменением по шкале MADRS относительно исходного уровня, как у ответивших, так и у не ответивших на лечение пациентов в течение вводного периода приема плацебо.

ii. Изучить общую безопасность и переносимость дополнительного лечения атикапрантом у пациентов с БДР при использовании в сочетании с СИОЗС или СИОЗСН.

iii. Изучить влияние атикапранта по сравнению с плацебо на ангедонию, связанную с депрессией, по оценке SHAPS.

iv. Исследовать влияние атикапранта на симптомы депрессии с использованием шкалы общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S), шкалы симптомов большого депрессивного расстройства (SMDDS), сообщаемых пациентами, и шкалы самооценки опыта лечения (SATE).

v. Изучить влияние атикапранта на симптомы тревожности с использованием шкалы HAM-A и на основные симптомы тревожности с использованием подшкалы HAM-A₆.

vi. Оценить ФК атикапранта в плазме у пациентов с БДР и изучить ее связь с параметрами эффективности и безопасности.

[00267] Второстепенные исследовательские цели включают:

i. Изучение влияния атикапранта на аспекты когнитивных и исполнительных функций с помощью CPFQ.

ii. Изучение биомаркеров, связанных с настроением (включая, помимо прочего, факторы роста, маркеры оси НРА, активацию иммунной системы, метаболические маркеры), и генетических/эпигенетических вариаций, которые могут быть связаны с клиническим ответом, отсутствием ответа или параметрами безопасности и переносимости атикапранта.

[00268] В. План исследования

[00269] Для каждого субъекта исследование состояло из двух фаз: фазы скрининга продолжительностью до 5 недель и фазы двойного слепого лечения продолжительностью 11 недель. См. Фиг. 14.

Дозирование											
Рандомизация		X	X	X	X						
Получение нового лекарства		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Лекарственный препарат для перорального применения ^d						День 2 до дня 78 включительно ^e					
Прием пищи после введения дозы		X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l				
Клинические оценки											
Руководство по структурированному интервью MADRS	X ^j	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Руководство по структурированному интервью SIGH-A		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-S		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SMDDS		X			X	X	X				X
CPFQ		X			X	X	X				X
SHAPS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SATE ^k						один раз в неделю в домашних условиях					
Информация о субъекте на данный момент											
Оценка вовлеченности субъекта ^k	X					до 3 раз, когда дома					
Нежелательные явления						Непрерывный					
Сопутствующие лекарственные препараты						Непрерывный					

EW — досрочное прекращение участия; a. Визиты должны осуществляться в диапазоне ± 3 дня от запланированного дня (на основе визита 2, а не на основе предыдущего визита). b. Если субъект прекращает лечение до окончания двойной слепой фазы лечения, должен быть выполнен визит досрочного прекращения участия. d. Дома: натошак. В дни посещения клиники: используйте блистеры, выданные во время предыдущего визита. Натошак после завершения оценки перед использованием препарата. e. Если визит 11 запланирован не позднее чем через 3 дня, продолжайте прием препарата. j. Во время первого скринингового визита и по телефону не позднее, чем за 4 дня до визита 2, если между показателем MADRS при скрининге и визитом 2 прошло 2 недели или более. k. С использованием приложения Q1.6 на смартфоне субъекта. l. Завтрак, обед или ужин после приема препарата в исследовательском центре.

[00275] *Вводный период:* Субъекты, успешно прошедшие базовое обследование в клиническом центре/отделении, получали плацебо в течение всего вводного периода.

[00276] *Период лечения:* В конце вводного периода как пациенты, ответившие на плацебо, так и те, кто не ответил на плацебо, были рандомизированы для получения либо плацебо, либо 10 мг атикапранта в соотношении 1 : 1 в течение 6 недель.

Субъекты не знали точного времени рандомизации, критерия ответа и назначения лекарственного лечения для каждого субъекта.

[00277] *Период отмены:* Субъектов, которые завершили период двойного слепого лечения до конца недели 11, включали в период отмены, где они получали плацебо в течение оставшегося периода фазы лечения.

[00278] С. Способ применения и дозы

[00279] Атикапрант поставлялся в виде капсул по 5 мг. Плацебо поставлялось в виде соответствующих капсул. Все субъекты принимали по 2 капсулы один раз в день. Капсулы принимали ежедневно со 2-го дня по 78-й день натошак, запивая небольшим количеством воды (натошак в течение как минимум 4 часов перед приемом дозы). Лекарства принимали перед завтраком. Если субъект забыл принять лекарство перед завтраком, это делалось перед следующим приемом пищи, самое позднее к ужину того же дня. Если субъект вспоминал позже, чем ужин, доза этого дня пропускалась и субъект принимал дозу перед завтраком следующего дня.

[00280] Если визит 11 был запланирован не ранее, чем через 3 дня, субъект продолжал принимать лекарство до визита 11.

[00281] Капсулы проглатывали целиком, а не разжевывали, разделяли, растворяли или измельчали. После приема лекарства субъекты не ели и не пили в течение как минимум 30 минут.

[00282] Первую дозу принимали натошак на 2-й день двойной слепой фазы. Доза препарата составила:

- 10 мг атикапранта: 2 капсулы атикапранта по 5 мг
- Плацебо: 2 капсулы плацебо.

[00283] Доза препарата была скорректирована по мере необходимости до 5 мг один раз в день на основании результатов оценки в слепом режиме. Когда было принято решение о снижении дозы, это относилось только к новым субъектам, и доза лекарства составляла:

- 5 мг атикапранта: 1 капсула 5 мг атикапранта
- Плацебо: 1 капсула плацебо.

[00284] В настоящем документе расширенная выборка для анализа eITT определяется как все зарегистрированные пациенты, не ответившие на плацебо, которые были рандомизированы в период лечения, получили по крайней мере одну дозу исследуемого лекарства в период лечения и имели по меньшей мере одну оценку после исходного уровня по шкале MADRS в течение периода лечения. Аналогичным образом, полная выборка для анализа fITT определяется как все включенные субъекты, которые были рандомизированы в период лечения, получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата в период лечения и имеют по меньшей мере одну оценку после исходного уровня по шкале MADRS в течение периода лечения.

[00285] D. Клинические оценки

[00286] (i) Депрессия Шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберга (MADRS), шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S), шкала симптомов большого депрессивного расстройства (SMDDS) и шкала самооценки опыта лечения (SATE)

[00287] (ii) Ангедония: Шкала оценки ангедонии Снайта —Гамильтона (SHAPS)

[00288] (iii) Тревожность: Структурированное руководство по проведению интервью по шкале тревожности Гамильтона (SIGH-A) и HAM-A6

[00289] (iv) Влияние на когнитивные функции: Опросник когнитивных функций и физического функционирования (CPFQ)

[00290] (v) Оценка безопасности

[00291] была проведена стандартная оценка безопасности, включая физическое и неврологическое обследование, определение жизненно важных функций, ЭКГ в 12 отведениях, биохимический анализ, гематологическое исследование и анализ мочи. На основании наблюдений жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта в предыдущих исследованиях к панели клинических лабораторных исследований была добавлена панель, включающая PGI, PGII, G17 и Hp IgG, для проверки состояния слизистой оболочки желудка.

[00292] (vi) Суицидальная направленность мышления: C-SSRS

[00293] (vii) Диагностика: CPFQ

[00294] (viii) Центральный сомногенный эффект: Каролинская шкала сонливости

[00295] (ix) Половая дисфункция ASEX

[00296] E. Выборки пациентов

[00297] Из 184 субъектов 169 были рандомизированы в период лечения и включены в группу оценки безопасности, а 166 субъектов были включены в полную выборку ИТТ. Из 166 субъектов в полной выборке ИТТ у 121 (73%) наблюдалось отсутствие ответа на плацебо во вводной фазе (расширенная выборка ИТТ), у остальных 45 (27%) наблюдался ответ на плацебо во вводной фазе. Из 121 субъекта обогащенной выборки 112 (92,6%) были белыми и 84 (69,4%) — женщинами. Средний возраст составлял 41,6 лет, в диапазоне от 19 до 64 лет. У всех субъектов наблюдалась ангедония (определяемая как общий балл по SHAPS, равный ≥ 20) на исходном уровне лечения. Высокий уровень ангедонии (определяемый по общему баллу SHAPS,

равному ≥ 38) наблюдался у 43,8% испытуемых. В целом группы лечения были аналогичными в отношении исходных характеристик. Демографические данные субъектов выборки eITT и анализа безопасности представлены в таблицах 38 и 39.

Таблица 38. Сводные данные о демографических и исходных характеристиках; полный анализ безопасности

	Плацебо (N = 84)	атикапрант 10 мг (N = 85)	Всего (N = 169)
Возраст (лет)			
N	84	85	169
Среднее (СО)	42,1 (12,54)	43,0 (12,81)	42,6 (12,65)
Медиана	43,5	43,0	43,0
Диапазон	(19; 64)	(21; 64)	(19; 64)
Пол			
N	84	85	169
Женщины	62 (73,8%)	60 (70,6%)	122 (72,2%)
Мужчины	22 (26,2%)	25 (29,4%)	47 (27,8%)
Раса			
N	84	85	169
Американские индейцы или аборигены Аляски	1 (1,2%)	0	1 (0,6%)
Азиаты	2 (2,4%)	2 (2,4%)	4 (2,4%)
Темнокожие или афроамериканцы	2 (2,4%)	5 (5,9%)	7 (4,1%)
Европеоиды	79 (94,0%)	78 (91,8%)	157 (92,9%)
Этническая принадлежность			
N	84	85	169
Испанцы или латиноамериканцы	10 (11,9%)	13 (15,3%)	23 (13,6%)
Не испанцы или латиноамериканцы	74 (88,1%)	72 (84,7%)	146 (86,4%)
Страна			
N	84	85	169
Германия	4 (4,8%)	5 (5,9%)	9 (5,3%)
Молдова	15 (17,9%)	14 (16,5%)	29 (17,2%)
Россия	25 (29,8%)	21 (24,7%)	46 (27,2%)
Украина	9 (10,7%)	7 (8,2%)	16 (9,5%)
Великобритания	10 (11,9%)	15 (17,6%)	25 (14,8%)
США	21 (25,0%)	23 (27,1%)	44 (26,0%)
Исходный рост (см)			
N	84	85	169
Среднее (СО)	167,4 (7,91)	168,2 (8,64)	167,8 (8,27)
Медиана	167,5	167,6	167,6
Диапазон	(150; 183)	(152; 195)	(150; 195)
Исходная масса (кг)			
N	84	85	169
Среднее (СО)	76,2 (14,73)	78,7 (15,23)	77,4 (14,99)
Медиана	75,3	78,9	77,1
Диапазон	(47; 116)	(42; 119)	(42; 119)
Исходный ИМТ (кг/м²)			
N	84	85	169
Среднее (СО)	27,2 (4,92)	27,7 (4,56)	27,5 (4,73)
Медиана	26,6	28,1	27,6
Диапазон	(19; 35)	(18; 35)	(18; 35)
Наличие ангедонии на исходном уровне			
N	84	85	169
Нет	0	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Да	84 (100,0%)	84 (98,8%)	168 (99,4%)
Статус ответа в водный период			
N	84	85	169
Нет	62 (73,8%)	62 (72,9%)	124 (73,4%)

Да 22 (26,2%) 23 (27,1%) 45 (26,6%)

Таблица 39. Сводные данные о демографических и исходных характеристиках; eITT

	Плацебо (N = 61)	атикапрант 10 мг (N = 60)	Всего (N = 121)
Возраст (лет)			
N	61	60	121
Среднее (СО)	41,6 (12,34)	41,6 (12,78)	41,6 (12,51)
Медиана	43,0	40,5	42,0
Диапазон	(19; 64)	(21; 64)	(19; 64)
Пол			
N	61	60	121
Женщины	42 (68,9%)	42 (70,0%)	84 (69,4%)
Мужчины	19 (31,1%)	18 (30,0%)	37 (30,6%)
Раса			
N	61	60	121
Американские индейцы или аборигены	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)
Аляски			
Азиаты	2 (3,3%)	1 (1,7%)	3 (2,5%)
Темнокожие или афроамериканцы	2 (3,3%)	3 (5,0%)	5 (4,1%)
Европеиды	56 (91,8%)	56 (93,3%)	112 (92,6%)
Этническая принадлежность			
N	61	60	121
Испанцы или латиноамериканцы	3 (4,9%)	7 (11,7%)	10 (8,3%)
Не испанцы или латиноамериканцы	58 (95,1%)	53 (88,3%)	111 (91,7%)
Страна			
N	61	60	121
Германия	4 (6,6%)	4 (6,7%)	8 (6,6%)
Молдова	15 (24,6%)	14 (23,3%)	29 (24,0%)
Россия	19 (31,1%)	18 (30,0%)	37 (30,6%)
Украина	7 (11,5%)	5 (8,3%)	12 (9,9%)
Великобритания	6 (9,8%)	10 (16,7%)	16 (13,2%)
США	10 (16,4%)	9 (15,0%)	19 (15,7%)
Исходный рост (см)			
N	61	60	121
Среднее (СО)	168,1 (8,19)	167,3 (8,10)	167,7 (8,13)
Медиана	168,0	166,3	167,0
Диапазон	(151; 183)	(152; 186)	(151; 186)
Исходная масса (кг)			
N	61	60	121
Среднее (СО)	74,7 (14,19)	76,8 (15,12)	75,7 (14,63)
Медиана	74,2	77,1	75,6
Диапазон	(47; 116)	(42; 119)	(42; 119)
Исходный ИМТ (кг/м²)			
N	61	60	121
Среднее (СО)	26,4 (4,67)	27,3 (4,36)	26,9 (4,52)
Медиана	25,7	27,8	26,7
Диапазон	(19; 35)	(18; 35)	(18; 35)
Наличие ангедонии на исходном уровне			
N	61	60	121
Нет	0	0	0
Да	61 (100,0%)	60 (100,0%)	121 (100,0%)
Статус ответа в водный период			
N	61	60	121
Нет	61 (100,0%)	60 (100,0%)	121 (100,0%)
Да	0	0	0

[00298] Е. Оценка эффективности

[00299] В конце вводного периода статус ответа субъектов оценивали в соответствии с критериями двойного слепого ответа, основанными на снижении MADRS относительно исходного уровня. Как пациенты, ответившие на лечение плацебо, во вводном периоде, так и те, кто не ответил на плацебо, были рандомизированы в соотношении 1 : 1 либо в группу атикапранта, либо в группу плацебо на период лечения. Рандомизация была стратифицирована по статусу исходного ответа (пациенты, не ответившие на лечение: снижение на < 30% общего балла MADRS относительно исходного уровня в конце вводного периода по сравнению с пациентами, ответившими на лечение: снижение на $\geq 30\%$ относительно исходного уровня в конце вводного периода) и наличию/отсутствию ангедонии (наличие определяется как общий балл SHAPS, равный ≥ 20).

[00300] Продолжительность лечения. Исследование состояло из двух периодов: фазы скрининга продолжительностью до 5 недель и фазы двойного слепого лечения продолжительностью 11 недель. Фаза двойного слепого лечения исследования состояла из 3 периодов. Первый период представлял собой вводный период приема плацебо в течение 3 недель, после чего субъекты вступали в период лечения, когда им случайным образом назначали атикапрант или продолжение приема плацебо в течение 6 недель. Субъекты, успешно завершившие период лечения, получали плацебо в течение 2-недельного периода отмены, то есть периода 3. Общая продолжительность исследования для каждого субъекта составила около 16 недель.

[00301] Основная выборка для анализа эффективности. Анализ эффективности основан на выборке eITT, определенной как все зарегистрированные пациенты, не ответившие на плацебо, которые были рандомизированы в период лечения, получили по крайней мере одну дозу лекарства и прошли по крайней мере одну оценку MADRS после исходного уровня в течение периода лечения. Основная выборка для анализа используется для оценки всех конечных точек эффективности.

[00302] Дополнительная выборка для анализа эффективности. Дополнительная выборка для анализа представляет собой выборку fITT, определенную как все включенные в исследование субъекты, которые были рандомизированы в период лечения, получили по крайней мере одну дозу лекарства и прошли по крайней мере одну оценку MADRS после исходного уровня в течение периода лечения. Дополнительная выборка для анализа используется для всех конечных точек

эффективности для изучения эффекта в общей выборке, что может быть полезно для планирования последующих исследований в программе разработки.

[00303] Выборка для анализа безопасности. Оценка безопасности основана на полной выборке для анализа безопасности, определяемой как все включенные в исследование субъекты, получившие хотя бы одну дозу лекарства в период лечения.

[00304] Конечные точки эффективности были представлены как для eITT, так и для fITT.

[00305] Уровень значимости. Анализ первичной конечной точки эффективности проводился при уровне значимости 0,20 (односторонний). Анализ вторичных конечных точек эффективности проводился при уровне значимости 0,20 (двусторонний). Никаких корректировок для множественных сравнений не проводилось.

[00306] F. Результаты

[00307] (i) Первичная конечная точка. Изменение общего балла MADRS относительно исходного уровня лечения на неделе 6 лечения у пациентов, не ответивших на лечение в течение вводного периода плацебо

[00308] Расширенная выборка для анализа ITT

[00309] Средний (СО) общий балл MADRS на исходном уровне лечения составил 29,0 (4,61) в диапазоне от 19 до 41. См. Фиг. 15. Среднее изменение общего балла MADRS относительно исходного уровня лечения (СО) на неделе 6 лечения составило -10,2 (8,44) для атикапранта и -8,2 (8,53) для плацебо. Наблюдаемый размер эффекта составил 0,23. См. таблицы 40–42 и Фиг. 18.

Таблица 40. Сводные данные базовых психиатрических рейтинговых шкал в начале вводного периода и периода лечения; выборка для анализа eITT

	MADRS			SHAPS		
	N	Общий балл		N	Общий балл	
		Среднее (СО)	Медиана (Диапазон)		Среднее (СО)	Медиана (Диапазон)
Вводный период, исходный уровень						
Плацебо	61	33,4 (4,25)	34,0 (26; 42)	61	38,0 (6,28)	38,0 (22; 55)
Атикапрант	60	32,5 (4,18)	32,0 (25; 45)	60	38,3 (5,66)	38,0 (21; 53)
Всего	121	32,9 (4,22)	33,0 (25; 45)	121	38,1 (5,96)	38,0 (21; 55)
Период лечения, исходный уровень						
Плацебо	61	29,2 (5,47)	29,0 (19; 41)	61	36,8 (5,75)	37,0 (23; 50)
Атикапрант	60	28,7 (3,58)	28,5 (21; 36)	60	36,4 (5,16)	36,5 (20; 49)
Всего	121	29,0 (4,61)	29,0 (19; 41)	121	36,6 (5,45)	37,0 (20; 50)

Таблица 41. Общий балл по шкале MADRS: средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения; выборка для анализа eITT

Анализ Визит	N	Среднее изменение относительно исходного уровня (CO)	Среднее изменение по отношению к плацебо (объединенные CO)	90% ДИ для среднего изменения по отношению к Плацебо	Размер эффекта
Неделя лечения 1					
Плацебо	61	-2,2 (3,73)			
Атикапрант	60	-3,3 (5,21)	-1,1 (4,52)	[-2,4, 0,3]	-0,24
Неделя лечения 3					
Плацебо	59	-4,3 (5,99)			
Атикапрант	59	-5,7 (6,38)	-1,4 (6,18)	[-3,3, 0,5]	-0,22
Неделя лечения 4					
Плацебо	60	-6,4 (6,66)			
Атикапрант	57	-7,3 (7,35)	-0,9 (7,00)	[-3,1, 1,2]	-0,14
Неделя лечения 5					
Плацебо	60	-7,4 (7,15)			
Атикапрант	55	-8,4 (7,36)	-1,1 (7,25)	[-3,3, 1,2]	-0,14
Неделя лечения 6					
Плацебо	59	-8,2 (8,53)			
Атикапрант	59	-10,2 (8,44)	-2,0 (8,49)	[-4,6, 0,6]	-0,23

Отрицательное изменение относительно исходного уровня указывает на улучшение. Отрицательное изменение по сравнению с плацебо указывает на благоприятный эффект атикапранта. Отрицательный размер эффекта указывает на благоприятный эффект атикапранта. Положительный размер эффекта указывает на благоприятный эффект плацебо.

Таблица 42. Общий балл по шкале MADRS: результаты MMRM — средние значения, рассчитанные МНК, и сравнение с плацебо; выборка для анализа eITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее (CO)	Среднее (CO)	Среднее, рассчитанные МНК (CO)	Разница ср. значения по МНК (CO) \ Лечение Плацебо	60% ДИ разницы	p-значение ^a
Неделя лечения 1							
Плацебо	61	26,9 (6,77)	-2,2 (3,73)	-2,0 (0,92)			
атикапрант	60	25,4 (5,93)	-3,3 (5,21)	-3,2 (0,93)	-1,2 (1,24)	[-2,28, -0,19]	0,1604
Неделя лечения 3							
Плацебо	59	24,8 (8,25)	-4,3 (5,99)	-4,2 (0,92)			
атикапрант	59	23,1 (6,58)	-5,7 (6,38)	-5,6 (0,93)	-1,5 (1,25)	[-2,55, -0,44]	0,1159
Неделя лечения 4							
Плацебо	60	22,7 (9,10)	-6,4 (6,66)	-6,2 (0,92)			
атикапрант	57	21,5 (7,49)	-7,3 (7,35)	-7,3 (0,93)	-1,1 (1,25)	[-2,19, -0,09]	0,1811
Неделя лечения 5							
Плацебо	60	21,7 (9,54)	-7,4 (7,15)	-7,2 (0,92)			
атикапрант	55	20,5 (7,44)	-8,4 (7,36)	-8,7 (0,94)	-1,5 (1,25)	[-2,60, -0,48]	0,1103
Неделя лечения 6							
Плацебо	59	20,9 (10,54)	-8,2 (8,53)	-8,0 (0,92)			
атикапрант	59	18,6 (8,14)	-10,2 (8,44)	-10,1 (0,93)	-2,1 (1,25)	[-3,20, -1,09]	0,0443

^a Односторонний критерий на отсутствие различий между лечениями по модели MMRM с субъектом в качестве случайного эффекта; страна, лечение, время и взаимодействие между этапами лечения как

Таблица 44. Общий балл по шкале MADRS: результаты MMRM — средние значения, рассчитанные МНК, и сравнение с плацебо; выборка для анализа fITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее (СО)	Изменение относительно исходного уровня				
			Среднее (СО)	Средние, рассчитанные МНК (СО)	Разница ср. значения по МНК (СО) \ лечение плацебо	60% ДИ разницы	р-значение ^a
Неделя лечения 1							
Плацебо	83	24,0 (8,12)	-1,8 (4,00)	-1,7 (0,78)			
атикапрант	83	21,7 (8,78)	-3,1 (4,81)	-3,2 (0,77)	-1,6 (1,03)	[-2,44, -0,70]	0,0653
Неделя лечения 3							
Плацебо	81	22,2 (9,28)	-3,4 (6,50)	-3,4 (0,78)			
атикапрант	80	20,0 (8,53)	-5,1 (6,74)	-5,2 (0,78)	-1,9 (1,04)	[-2,74, -0,99]	0,0368
Неделя лечения 4							
Плацебо	82	20,8 (9,24)	-4,9 (7,02)	-4,8 (0,78)			
атикапрант	78	17,9 (9,32)	-7,2 (7,02)	-7,3 (0,78)	-2,5 (1,04)	[-3,34, -1,59]	0,0093
Неделя лечения 5							
Плацебо	82	19,2 (9,89)	-6,4 (7,16)	-6,3 (0,78)			
атикапрант	76	16,7 (9,47)	-8,3 (7,48)	-8,7 (0,78)	-2,4 (1,05)	[-3,24, -1,47]	0,0125
Неделя лечения 6							
Плацебо	81	19,0 (10,35)	-6,6 (8,57)	-6,5 (0,78)			
атикапрант	77	15,9 (9,09)	-9,7 (8,02)	-9,6 (0,79)	-3,1 (1,05)	[-3,97, -2,21]	0,0017

^a Односторонний критерий на отсутствие различий между лечениями по модели MMRM с субъектом в качестве случайного эффекта; страна, лечение, время и взаимодействие между этапами лечения как факторы; и общий балл MADRS на исх. уровне как непрерывная ковариата. Была использована дисперсионно-ковариационная матрица AR(1).

Таблица 45. Общий балл по MADRS (шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберга): средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения; выборка для анализа fITT

Анализ Лечение	Визит	N	Среднее изменение по отношению к плацебо (объединенные СО)	90% ДИ для среднего изменения по отношению к Плацебо	Размер эффекта
Неделя лечения 1					
Плацебо		83			
Атикапрант		83	-1,3 (4,43)	[-2,4, -0,2]	-0,29
Неделя лечения 3					
Плацебо		81			
Атикапрант		80	-1,7 (6,62)	[-3,4, 0,0]	-0,26
Неделя лечения 4					
Плацебо		82			
Атикапрант		78	-2,3 (7,02)	[-4,1, -0,4]	-0,32
Неделя лечения 5					
Плацебо		82			
Атикапрант		76	-1,9 (7,31)	[-3,9, -0,0]	-0,26
Неделя лечения 6					
Плацебо		81			

Атикапрант 77 -3,0 (8,31) [-5,2, -0,8] -0,36
 Отрицательное изменение относительно исходного уровня указывает на улучшение. Отрицательное изменение по сравнению с плацебо указывает на благоприятный эффект атикапранта. Отрицательный размер эффекта указывает на благоприятный эффект атикапранта. Положительный размер эффекта указывает на благоприятный эффект плацебо.

[00314] Влияние COVID-19 на первичную оценку эффективности

[00315] Дополнительный анализ проводился с использованием той же модели MMRM, которая описана для первичного анализа всех данных, собранных до 15 марта 2020 года (предполагаемая дата введения ограничений из-за COVID-19 в большинстве стран, участвующих в исследовании). У 17% субъектов в выборке fTT и у 19% в выборке eTT хотя бы один из показателей MADRS был исключен из модели из-за воздействия COVID-19. Результаты анализа подтвердили результаты первичного анализа эффективности как в выборке eTT, так и в выборке fTT. Оценка разницы средних значений, рассчитанных МНК, составила -3,0 (верхний предел 80% одностороннего ДИ -1,88) для eTT и -3,4 (верхний предел 80% одностороннего ДИ -2,51) для fTT.

[00316] (ii) Вторичные конечные точки

[00317] Доля ремиссий по шкале MADRS в течение периода лечения

[00318] На неделе 6 лечения процент субъектов с ремиссией по MADRS (общий балл MADRS ≤ 10) в выборке eTT составлял 16,9% для атикапранта и 16,9% для плацебо. Доля ремиссий на неделе 6 лечения в выборке fTT составила 31,2% для атикапранта и 22,2% для плацебо. Для обеих выборок (eTT и fTT) на неделе 6 лечения с использованием критерия хи-квадрат не было обнаружено существенных различий в лечении (двусторонний $p = 0,999$ и $p = 0,203$ соответственно). См. Фиг. 21 и 22.

[00319] Доля ответов по шкале MADRS (улучшение не менее 30%) за период лечения

[00320] Процент субъектов с улучшением общего балла по шкале MADRS на $\geq 30\%$ на неделе 6 лечения в выборке eTT составил 57,6% для атикапранта и 45,8% для плацебо. Доля ответов на неделе 6 лечения в выборке fTT составила 61,8% для атикапранта и 44,4% для плацебо. Для обеих выборок различия в лечении на неделе 6 лечения были значимыми на уровне двусторонней значимости 20% (критерий хи-квадрат: $p = 0,197$ для eTT и $p = 0,029$ для fTT).

[00321] Частоты ответов по шкале MADRS (улучшение на по меньшей мере 50%) за период лечения

[00322] Процент субъектов с улучшением общего балла по шкале MADRS на $\geq 50\%$ на неделе 6 лечения в выборке eITT составил 35,6% для атикапранта и 22,0% для плацебо. Доля ответов на неделе 6 в выборке fITT составила 38,2% для атикапранта и 23,5% для плацебо. Для обеих выборок различия в лечении на неделе 6 лечения были значимыми на уровне двусторонней значимости 20% (критерий хи-квадрат: $p = 0,104$ для eITT и $p = 0,046$ для fITT). См. таблицу 46 и Фиг. 23–26.

Таблица 46. Изменение общего балла по MADRS относительно исходного уровня лечения на неделе 6 лечения как у ответивших, так и у не ответивших на лечение пациентов в течение вводного периода плацебо

Значения конечной точки	Плацебо	атикапрант 10 миллиграмм (мг)
Количество проанализированных субъектов	81	77
Единицы: балл по шкале		
Тип измерения: Среднее значение по МНК (стандартная ошибка)	$-6,5 \pm 0,78$	$-9,6 \pm 0,79$
P-значение		$= 0,0017$
Тип параметра	Разница по среднему значению, рассчитанному МНК	
Оценка по точкам		-3,1
Доверительный интервал		
уровень		80%
стороны		Одностороннее
нижний предел		—
верхний предел		-2,21
Оценка изменчивости		Стандартная ошибка среднего
Значение дисперсии		1,05

[00323] Изменения общего балла по SHAPS от исходного уровня лечения до недели 6 лечения

[00324] *Расширенная выборка для анализа ITT*

[00325] В выборке eITT в подгруппе субъектов с высоким уровнем ангедонии (исходный общий балл SHAPS ≥ 38) наблюдались большие различия между атикапрантом и плацебо на неделе 6 лечения, чем у субъектов с низким уровнем ангедонии ($20 \leq$ исходный общий балл SHAPS < 38). Размер эффекта составлял 0,38 и 0,11 соответственно.

[00326] Средний (СО) общий балл SHAPS на исходном уровне лечения составила 36,6 (5,45) в диапазоне от 20 до 50. Среднее изменение общего балла SHAPS относительно исходного уровня лечения (СО) на неделе 6 лечения составило -4,6 (6,23) для атикапранта и -4,2 (5,04) для плацебо. Наблюдаемый размер эффекта составлял 0,07. См. таблицу 47 и Фиг. 27 и 34.

Таблица 47. Общий балл по шкале SHAPS: средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения; выборка для анализа eITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее изменение относительно исходного уровня (CO)	Среднее изменение по отношению к плацебо (объединенные CO)	90% ДИ для среднего изменения по отношению к Плацебо	Размер эффекта
Неделя лечения 1					
Плацебо	61	-1,3 (3,17)			
атикапрант	60	-1,9 (4,30)	-0,6 (3,77)	[-1,7, 0,6]	-0,15
Неделя лечения 3					
Плацебо	59	-2,2 (4,65)			
атикапрант	59	-3,4 (5,25)	-1,2 (4,96)	[-2,8, 0,3]	-0,25
Неделя лечения 4					
Плацебо	60	-3,3 (4,47)			
атикапрант	57	-4,5 (5,89)	-1,2 (5,21)	[-2,8, 0,4]	-0,23
Неделя лечения 5					
Плацебо	60	-3,9 (4,88)			
атикапрант	56	-4,3 (6,07)	-0,4 (5,49)	[-2,1, 1,3]	-0,08
Неделя лечения 6					
Плацебо	59	-4,2 (5,04)			
атикапрант	59	-4,6 (6,23)	-0,4 (5,66)	[-2,1, 1,3]	-0,07

Отрицательное изменение относительно исходного уровня указывает на улучшение. Отрицательное изменение по сравнению с плацебо указывает на благоприятный эффект атикапранта. Отрицательный размер эффекта указывает на благоприятный эффект атикапранта. Положительный размер эффекта указывает на благоприятный эффект плацебо.

[00327] Изменения общего балла по шкале SHAPS анализировались с помощью той же модели MMRM, которая использовалась для общего балла по MADRS. Расчетная разница среднего значения, рассчитанного по МНК, с 80% двусторонним ДИ на неделе 6 лечения между атикапрантом и плацебо составила -0,7 [-1,81, 0,41]. См. Фиг. 17 и таблицы 48 и 49, а также Фиг. 28. Соответствующее значение p составило 0,419.

Таблица 48. Общий балл по шкале SHAPS: результаты MMRM — средние значения, рассчитанные МНК, и сравнение с плацебо; выборка для анализа eITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее (CO)	Изменение относительно исходного уровня		60% ДИ разницы	p-значение ^a
			Среднее (CO)	Средние, рассчитанные МНК (CO)		
Неделя лечения 1						
Плацебо	61	35,5 (6,00)	-1,3 (3,17)	-0,9 (0,63)		
атикапрант	60	34,5 (5,63)	-1,9 (4,30)	-1,7 (0,64)	-0,8 (0,86)	[-1,90, 0,31] 0,3542
Неделя лечения 3						
Плацебо	59	34,9 (6,09)	-2,2 (4,65)	-1,8 (0,64)		
атикапрант	59	33,0 (6,39)	-3,4 (5,25)	-3,2 (0,64)	-1,4 (0,86)	[-2,53, -0,31] 0,1005
Неделя лечения 4						
Плацебо	60	33,7 (5,89)	-3,3 (4,47)	-2,9 (0,63)		
атикапрант	57	32,0 (6,24)	-4,5 (5,89)	-4,3 (0,64)	-1,4 (0,86)	[-2,48, -0,26] 0,1131

				Неделя лечения 5			
Плацебо	60	33,1 (5,88)	-3,9 (4,88)	-3,5 (0,64)			
атикапрант	56	32,4 (6,61)	-4,3 (6,07)	-4,0 (0,64)	-0,5 (0,87)	[-1,65, 0,57]	0,5332
				Неделя лечения 6			
Плацебо	59	32,9 (6,04)	-4,2 (5,04)	-3,7 (0,64)			
атикапрант	59	31,9 (6,60)	-4,6 (6,23)	-4,4 (0,64)	-0,7 (0,87)	[-1,81, 0,41]	0,4188

^a Двусторонний критерий на отсутствие различий между лечениями по модели MMRM с субъектом в качестве случайного эффекта; страна, лечение, время и взаимодействие между этапами лечения как факторы; и общий балл SHAPS на исх. уровне как непрерывная ковариата. Была использована дисперсионно-ковариационная матрица AR(1).

Таблица 49. Общий балл по шкале SHAPS: результаты MMRM — средние значения, рассчитанные МНК, и сравнение с плацебо; выборка для анализа fITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее (CO)	Среднее (CO)	Изменение относительно исходного уровня			
				Средние, рассчитанные МНК (CO)	Разница ср. значения по МНК (CO) \ лечение плацебо	60% ДИ разницы	p-значение ^a
				Неделя лечения 1			
Плацебо	83	34,8 (5,86)	-1,5 (3,57)	-1,0 (0,54)			
атикапрант	83	32,9 (6,09)	-2,0 (4,05)	-1,9 (0,54)	-1,0 (0,72)	[-1,88, -0,02]	0,1888
				Неделя лечения 3			
Плацебо	81	34,3 (6,36)	-2,2 (5,11)	-1,7 (0,54)			
атикапрант	80	31,9 (6,54)	-3,2 (5,07)	-3,1 (0,54)	-1,4 (0,73)	[-2,32, -0,45]	0,0580
				Неделя лечения 4			
Плацебо	82	33,4 (5,70)	-3,0 (4,41)	-2,5 (0,54)			
атикапрант	78	30,8 (6,37)	-4,2 (5,70)	-4,1 (0,55)	-1,6 (0,73)	[-2,51, -0,63]	0,0321
				Неделя лечения 5			
Плацебо	82	32,6 (5,63)	-3,8 (4,76)	-3,3 (0,55)			
атикапрант	77	30,9 (6,76)	-4,3 (5,70)	-4,1 (0,55)	-0,8 (0,73)	[-1,71, 0,17]	0,2912
				Неделя лечения 6			
Плацебо	81	32,2 (5,81)	-4,2 (4,98)	-3,7 (0,55)			
атикапрант	77	30,5 (6,98)	-4,7 (5,91)	-4,5 (0,55)	-0,8 (0,73)	[-1,79, 0,10]	0,2503

^a Двусторонний критерий на отсутствие различий между лечениями по модели MMRM с субъектом в качестве случайного эффекта; страна, лечение, время и взаимодействие между этапами лечения как факторы; и общий балл SHAPS на исх. уровне как непрерывная ковариата. Была использована дисперсионно-ковариационная матрица AR(1).

[00328] Расчетная разница среднего значения, рассчитанного МНК, с 80% двусторонним ДИ на неделе 6 лечения между атикапрантом и плацебо составила -0,8 [-1,79, 0,10]. Соответствующее значение p составило 0,250. См. Фиг. 17 и 18.

[00329] Полная выборка для анализа ITT

[00330] Аналогичная тенденция наблюдалась в выборке fITT, и различия были больше по величине, чем те, которые наблюдались в выборке eITT. Размер эффекта составил 0,51 и 0,29 соответственно. Средний (СО) общий балл SHAPS на исходном уровне лечения составила 35,6 (5,67) в диапазоне от 14 до 50. Средние изменения общего балла SHAPS относительно исходного уровня лечения на неделе 6 лечения для выборки fITT были аналогичны изменениям eITT: -4,7 (5,91) для атикапранта и -4,2 (4,98) для плацебо. Наблюдаемый размер эффекта составил 0,08. См. таблицу 50.

Таблица 50. Общий балл по шкале SHAPS: средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения; выборка для анализа fITT

Анализ Визит в рамках лечения	N	Среднее изменение относительно исходного уровня (СО)	Среднее изменение по отношению к плацебо (объединенные СО)	90% ДИ для среднего изменения по отношению к Плацебо	Размер эффекта
Неделя лечения 1					
Плацебо	83	-1,5 (3,57)			
атикапрант	83	-2,0 (4,05)	-0,6 (3,82)	[-1,5, 0,4]	-0,15
Неделя лечения 3					
Плацебо	81	-2,2 (5,11)			
атикапрант	80	-3,2 (5,07)	-1,0 (5,09)	[-2,4, 0,3]	-0,20
Неделя лечения 4					
Плацебо	82	-3,0 (4,41)			
атикапрант	78	-4,2 (5,70)	-1,2 (5,08)	[-2,5, 0,1]	-0,23
Неделя лечения 5					
Плацебо	82	-3,8 (4,76)			
атикапрант	77	-4,3 (5,70)	-0,5 (5,24)	[-1,8, 0,9]	-0,09
Неделя лечения 6					
Плацебо	81	-4,2 (4,98)			
атикапрант	77	-4,7 (5,91)	-0,5 (5,45)	[-1,9, 1,0]	-0,08

Отрицательное изменение относительно исходного уровня указывает на улучшение. Отрицательное изменение по сравнению с плацебо указывает на благоприятный эффект атикапранта. Отрицательный размер эффекта указывает на благоприятный эффект атикапранта. Положительный размер эффекта указывает на благоприятный эффект плацебо.

[00331] Изменения общего балла по MADRS от исходного уровня лечения до недели 6 лечения в зависимости от уровня ангедонии на исходном уровне

[00332] Расширенная выборка для анализа ITT

[00333] В подгруппе субъектов с высоким уровнем ангедонии (общий балл SHAPS \geq 38) на исходном уровне лечения, n = 53, наблюдались большие различия между атикапрантом и плацебо на неделе 6 лечения, чем у субъектов с низким уровнем ангедонии ($20 \leq$ исходный общий балл SHAPS $<$ 38), n = 65: -3,4 при 90% 2-стороннем ДИ [-7,5, 0,7] и -0,9 при 90% 2-стороннем ДИ [-4,2, 2,5] соответственно (таблица 51). Наблюдаемый размер эффекта составлял 0,38 и 0,11 соответственно.

Таблица 51. Общий балл по MADRS (шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберга): средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения по уровню ангедонии на исходном уровне лечения; выборка для анализа eITT

Анализ Визит в рамках лечения	N	Среднее изменение от исходного уровня (CO)	Среднее изменение по отношению к плацебо (объединенные CO)	90% ДИ для среднего изменения по отношению к плацебо	Размер эффекта
<u>Низкая ангедония</u>					
Неделя лечения 1					
Плацебо	34	-1,8 (3,43)			
атикапрант	34	-2,3 (5,03)	-0,5 (4,30)	[-2,2, 1,2]	-0,12
Неделя лечения 3					
Плацебо	32	-4,8 (5,70)			
атикапрант	33	-4,9 (5,99)	-0,1 (5,85)	[-2,5, 2,4]	-0,01
Неделя лечения 4					
Плацебо	33	-6,5 (6,16)			
атикапрант	32	-6,4 (7,40)	0,0 (6,80)	[-2,8, 2,9]	0,01
Неделя лечения 5					
Плацебо	33	-7,6 (6,80)			
атикапрант	29	-7,2 (6,46)	0,3 (6,65)	[-2,5, 3,2]	0,05
Неделя лечения 6					
Плацебо	32	-8,3 (8,25)			
атикапрант	33	-9,2 (8,01)	-0,9 (8,13)	[-4,2, 2,5]	-0,11
<u>Высокая ангедония</u>					
Неделя лечения 1					
Плацебо	27	-2,7 (4,08)			
атикапрант	26	-4,6 (5,25)	-1,8 (4,69)	[-4,0, 0,3]	-0,39
Неделя лечения 3					
Плацебо	27	-3,6 (6,35)			
атикапрант	26	-6,7 (6,83)	-3,0 (6,59)	[-6,1, 0,0]	-0,46
Неделя лечения 4					
Плацебо	27	-6,3 (7,34)			
атикапрант	25	-8,5 (7,26)	-2,2 (7,30)	[-5,6, 1,2]	-0,30
Неделя лечения 5					
Плацебо	27	-7,1 (7,67)			
атикапрант	26	-9,7 (8,18)	-2,6 (7,93)	[-6,3, 1,0]	-0,33
Неделя лечения 6					
Плацебо	27	-8,1 (9,01)			
атикапрант	26	-11,5 (8,95)	-3,4 (8,98)	[-7,5, 0,7]	-0,38

Низкий уровень ангедонии (общий балл SHAPS на исходном уровне лечения ≥ 20 и < 38), высокий уровень ангедонии (общий балл SHAPS на исходном уровне лечения ≥ 38). Общий балл по шкале MADRS варьировался от 0 до 60, где более высокие значения указывали на более высокую степень тяжести депрессии.

[00334] *Полная выборка для анализа ITT*

[00335] Аналогичная тенденция наблюдалась и в выборке fITT. Различия были

больше по величине по сравнению с выборкой eITT: $-4,6$ при 90% 2-стороннем ДИ $[-8,4, -0,8]$ для субъектов с высоким уровнем ангедонии ($n = 63$) и $-2,3$ при 90% 2-

5 стороннем ДИ $[-5,0, 0,4]$ для субъектов с низким уровнем ангедонии уровень ($n=94$).

См. таблицу 52. Наблюдаемый размер эффекта составил $0,51$ и $0,29$ соответственно.

Таблица 52. Общий балл по MADRS (шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберга): средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения по уровню ангедонии на исходном уровне лечения; выборка для анализа fITT

Анализ	Визит в рамках лечения	N	Среднее изменение относительно исходного уровня (CO)	Среднее изменение по отношению к плацебо (объединенные CO)	90% ДИ для среднего изменения по сравнению с плацебо	Размер эффекта
<u>Низкая ангедония</u>						
			Неделя лечения 1			
	Плацебо	49	-1,3 (4,17)			
	атикапрант	52	-2,4 (4,59)	-1,0 (4,39)	[-2,5, 0,4]	-0,24
			Неделя лечения 3			
	Плацебо	47	-3,6 (6,04)			
	атикапрант	49	-4,1 (6,67)	-0,5 (6,37)	[-2,7, 1,7]	-0,08
			Неделя лечения 4			
	Плацебо	48	-4,9 (6,53)			
	атикапрант	48	-6,4 (6,77)	-1,5 (6,65)	[-3,8, 0,8]	-0,23
			Неделя лечения 5			
	Плацебо	48	-6,6 (6,82)			
	атикапрант	45	-7,3 (6,90)	-0,7 (6,86)	[-3,1, 1,7]	-0,10
			Неделя лечения 6			
	Плацебо	47	-6,5 (8,11)			
	атикапрант	47	-8,8 (7,48)	-2,3 (7,80)	[-5,0, 0,4]	-0,29
<u>Высокая ангедония</u>						
			Неделя лечения 1			
	Плацебо	34	-2,4 (3,71)			
	атикапрант	30	-4,4 (5,04)	-2,0 (4,38)	[-3,8, -0,1]	-0,45
			Неделя лечения 3			
	Плацебо	34	-3,1 (7,17)			
	атикапрант	30	-6,9 (6,66)	-3,8 (6,94)	[-6,7, -0,9]	-0,54
			Неделя лечения 4			
	Плацебо	34	-4,8 (7,75)			
	атикапрант	29	-8,6 (7,32)	-3,8 (7,56)	[-7,0, -0,6]	-0,50
			Неделя лечения 5			
	Плацебо	34	-6,2 (7,72)			
	атикапрант	30	-10,2 (8,04)	-4,0 (7,87)	[-7,3, -0,7]	-0,51
			Неделя лечения 6			
	Плацебо	34	-6,8 (9,30)			
	атикапрант	29	-11,3 (8,69)	-4,6 (9,03)	[-8,4, -0,8]	-0,51

Низкий уровень ангедонии (общий балл SHAPS на исходном уровне лечения ≥ 20 и < 38), высокий уровень ангедонии (общий балл SHAPS на исходном уровне лечения ≥ 38). Общий балл по шкале MADRS варьировался от 0 до 60, где более высокие значения указывали на более высокую степень тяжести депрессии.

[00336] Эти данные показывают, что сегментация на высокую и низкую ангедонию имела преимущество при лечении БДР: более высокий эффект лечения атикапрантом. Кроме того, ответ на плацебо был ниже у пациентов с высокой ангедонией по сравнению с пациентами с низкой ангедонией.

[00337] Изменение общего балла CGI-S на момент лечения относительно исходного уровня лечения

Таблица 53. Изменение общего балла CGI-S на момент лечения относительно исходного уровня лечения

Значения конечной точки	Плацебо	атикапрант 10 миллиграмм (мг)
Количество проанализированных субъектов	59	59
Единицы измерения: Оценки по шкале		
Тип измерения: Среднее арифметическое (CO)	-0,76 ± 0,858	-0,92 ± 1,039

[00338] Изменение общего балла SMDDS относительно исходного уровнялечения на неделе 6 лечения**Таблица 54. Изменение общего балла SMDDS относительно исходного уровня лечения на неделе лечения**

Значения конечной точки	Плацебо	атикапрант 10 миллиграмм (мг)
Количество проанализированных субъектов	59	59
Единицы измерения: Оценки по шкале		
Тип измерения: Среднее арифметическое (CO)	-8,49 ± 9,567	-8,03 ± 9,957

[00339] Количество субъектов с показателем SATE на неделе 6 лечения**Таблица 55. Количество субъектов с показателем SATE на неделе 6 лечения**

Значения конечной точки	Плацебо	атикапрант 10 миллиграмм (мг)
Количество проанализированных субъектов	61	60
Ед. изм.: субъекты		
Общая депрессия (ухудшение) (n = 40, 30)	1	0
Общая депрессия (без изменений) (n = 40, 30)	12	9
Общая депрессия (улучшение) (n = 40, 30)	27	21
Ухудшение депрессии (незначительное) (n = 1, 0)	1	0
Ухудшение депрессии (значительное) (n = 1, 0)	0	0
Ухудшение депрессии (очень значительное) (n = 1, 0)	0	0
Улучшение депрессии (незначительное) (n = 27, 21)	13	15
Улучшение депрессии (значительное) (n = 27, 21)	11	6
Улучшение депрессии (очень значительное) (n = 27, 21)	3	0

[00340] Изменение общего балла HAM-A6 относительно исходного уровня5 лечения на неделе 6 лечения**Таблица 56. Изменение общего балла HAM-A6 относительно исходного уровня лечения на неделе 6 лечения**

Значения конечной точки	Плацебо	атикапрант 10 миллиграмм (мг)
Количество проанализированных субъектов	59	59
Ед. изм.: оценки по шкале		
Тип измерения: Среднее арифметическое (CO)	-2,19 ± 2,837	-2,73 ± 2,651

[00341] Эти данные показывают большее улучшение показателя НАМА6 у пациентов, получавших атикапрант, по сравнению с плацебо.

[00342] Изменение относительно исходного уровня лечения в руководстве по структурированному интервью для оценки SIGH-A на неделе 6 лечения

Таблица 57. Изменение относительно исходного уровня лечения в руководстве по структурированному интервью для оценки SIGH-A на неделе 6 лечения
Значения конечной точки

	Плацебо	атикапрант 10 миллиграмм (мг)
Количество проанализированных субъектов	59	59
Ед. изм.: оценки по шкале		
Тип измерения: Среднее арифметическое (СО)	-5,37 ± 6,549	-5,85 ± 5,369

[00343] Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) атикапранта

[00344] C_{max} определяют как максимальную концентрацию атикапранта в плазме. выборка eITT включала всех включенных субъектов, не ответивших на плацебо, которые были рандомизированы в период лечения, получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата и прошли по крайней мере 1 оценку MADRS после исходного уровня в течение периода лечения. В данном случае «N» (количество проанализированных субъектов) включает количество субъектов, подлежащих оценке по этой конечной точке. В данном случае «n» (проанализированное число) включало всех субъектов, подлежащих оценке для определенных категорий моментов времени.

Таблица 58. C_{max} (10 мг)

Количество проанализированных субъектов	58
Ед. изм.: нанogramмы на миллилитр (нг/мл)	
Тип измерения: Среднее арифметическое (СО)	
Неделя 1 (n = 56)	32,7 ± 10,9
Неделя 3 (n = 56)	33,5 ± 11,1
Неделя 6 (n = 56)	34,3 ± 11,1

Статистический анализ этой конечной точки отсутствует.

10 **[00345]** (iii) Конечные точки оценки безопасности

[00346] В целом, в полной выборке для анализа безопасности у 40/85 (47,1%) субъектов в группе атикапранта и у 30/84 (35,7%) субъектов в группе плацебо наблюдался по крайней мере одно нежелательное явление, возникшее во время лечения (СЛНЯ) в течение периода лечения. См. таблицу 59.

Таблица 59. Общий обзор нежелательных явлений, возникших во время лечения, в течение периода лечения; полная выборка для анализа безопасности

	Плацебо (N = 84) n (%)	атикапрант 10 мг (N = 85) n (%)	Всего (N=169) n (%)
Субъекты с 1 или более СЛНЯ	30 (35,7)	40 (47,1)	70 (41,4)
Всего субъектов, у которых наблюдались несерьезные нежелательные явления	9 (10,7%)	23 (27,1%)	
Субъекты с СЛНЯ, связанным с приемом препарата ^a	13 (15,5)	20 (23,5)	33 (19,5)

Субъекты с СЛНЯ, которое привело к смерти	0	0	0
Субъекты с 1 или более серьезным СЛНЯ	1 (1,2)	0	1 (0,6)
Субъекты с СЛНЯ, которое привело к отмене препарата	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,2)

^a В эту категорию включена возможная, вероятная и очень вероятная взаимосвязь с препаратом. Субъекты представлены в соответствии с лечением, полученным в течение периода лечения.

[00347] Наиболее распространенными СЛНЯ в период лечения были головная боль (с которой столкнулись 10 из 85 субъектов — 11,8% в группе атикапранта и 6 из 84 субъектов — 7,1% в группе плацебо) и диарея (с которой столкнулись 7 из 85 субъектов — 8,2% в группе атикапранта и 2 из 84 субъектов — 2,4% в группе плацебо).

5 См. таблицу 60.

Таблица 60. Нежелательные явления, возникшие во время лечения, по системам организма или классам органов и терминам, взятым из словаря, у $\geq 5\%$ субъектов в любой группе лечения в течение периода лечения; полная выборка для анализа безопасности

Система организма	Плацебо	атикапрант 10 мг	Всего (N=169)
	(N = 84)	(N = 85)	
Предпочтительный термин	n (%)	n (%)	n (%)
Общее к-во субъектов с НЯ	30 (36)	40 (47)	70 (41)
Инфекции и инвазии	9 (11)	13 (15)	22 (13)
Назофарингит	2 (2)	5 (6)	7 (4)
Расстройства нервной системы	9 (11)	13 (15)	22 (13)
Головная боль	6 (7)	10 (12)	16 (10)
Расстройства желудочно-кишечного тракта	9 (11)	12 (14)	21 (12)
Диарея	2 (2)	7 (8)	9 (5)
Заболевания кожи и подкожной ткани	3 (4)	6 (7)	9 (5)
Зуд	0	5 (6)	5 (3)

Процентные значения рассчитывали с числом субъектов в каждой группе в качестве знаменателя. Заявленная версия словаря: MedDRA 22.1. Субъекты представлены в соответствии с лечением, полученным в течение периода лечения.

[00348] Всего было 2 субъекта, которые прекратили лечение в течение периода лечения из-за нежелательных явлений, возникших во время лечения: 1 субъект в группе, получавшей атикапрант 10, из-за диареи, тошноты, рвоты и головной боли, а другой субъект в группе, получавшей плацебо, из-за острого калькулезного холецистита.

10

[00349] В целом, у 17 из 169 субъектов в период лечения наблюдались СЛНЯ, представляющие особый интерес: 13/85 (15,3%) в группе, получавшей атикапрант, и 4/84 (4,8%) в группе, получавшей плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими во время лечения, были головная боль и диарея. Наиболее распространенными СЛНЯ, представляющими особый интерес в течение периода лечения, были диарея и зуд (у 5/85 субъектов — 5,9% в группе, получавшей атикапрант, и 0/84 субъектов в группе, получавшей плацебо). Кроме того, 1 пациент в

15

группе, получавшей плацебо (1,19%), испытывал острый холецистит по сравнению с 0 пациентами, получавшими атикапрант. См. таблицу 61.

Таблица 61. Нежелательные явления, возникшие во время лечения, представляющие особый интерес, во время периода лечения; полная выборка для анализа безопасности

Организм Система Предпочтительный термин	Плацебо (N = 84) n (%)	атикапрант 10 мг (N = 85) n (%)	Всего (N=169) n (%)
Общее кол-во субъектов с нежелательными явлениями, представляющими особый интерес	4 (4,8)	13 (15,3)	17 (10,1)
Расстройства желудочно-кишечного тракта	4 (4,8)	9 (10,6)	13 (7,7)
Летальные исходы, связанные с лечением / все			
Диарея	2 (2,4)	7 (8,2)	9 (5,3)
Боли в верхней части живота	2 (2,4)	0	2 (1,2)
Диспепсия	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,2)
Боль в животе	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Заболевания кожи и подкожной ткани	0	5 (5,9)	5 (3,0)
Зуд	0	5 (5,9)	5 (3,0)

Процентные значения рассчитывали с числом субъектов в каждой группе в качестве знаменателя. Заявленная версия словаря: MedDRA 22.1. Субъекты представлены в соответствии с лечением, полученным в течение периода лечения.

[00350] Произошло два серьезных нежелательных явления. У одного субъекта в группе плацебо во время периода лечения наблюдался острый калькулезный холецистит, а у другого субъекта — во время вводного периода — суицидальные мысли. Участие обоих субъектов было прекращено из-за этих НЯ.

[00351] О смертельных случаях не сообщалось.

[00352] (iv) Анализ ангедонии

[00353] Пациенты в более крупной группе fITT сохраняли исходный уровень депрессии и тяжести ангедонии, соответствующий группе eITT. См. таблицы 62–64.

Таблица 62. Частота субъектов с ангедонией на исходном уровне лечения; выборка для анализа fITT

	N	Без ангедонии (общий балл по SHAPS < 20)	Ангедония (Общий балл по SHAPS ≥ 20)
Исходный уровень / день 22			
Плацебо	83	0	83 (100%)
атикапрант	83	1 (1,2%)	82 (98,8%)
Всего	166	1 (0,6%)	165 (99,4%)

Классификация ангедонии основана на расчете общего балла SHAPS на 22-й день визита.

[00354] Результаты показывают, что эффект лечения выше у пациентов с большей ангедонией на исходном уровне. См. Фиг. 29.

Таблица 63. Частота возникновения разных уровней ангедонии у субъектов на исходном уровне лечения и на неделе 6 лечения; выборка для анализа eITT

	N	Без ангедонии (общий балл по SHAPS < 20)	Низкий уровень ангедонии (20<= общий балл SHAPS < 38)	Высокий уровень ангедонии (общий балл по SHAPS >= 38)
Период лечения, исходный уровень				
Плацебо	61	0	34 (55,74%)	27 (44,26%)
атикапрант	60	0	34 (56,67%)	26 (43,33%)
Всего	121	0	68 (56,2%)	53 (43,8%)
Неделя лечения 6				
Плацебо	59	0	46 (77,97%)	13 (22,03%)
атикапрант	59	3 (5,08%)	48 (81,36%)	8 (13,56%)
Всего	118	3 (2,54%)	94 (79,66%)	21 (17,8%)

Классификация ангедонии основана на пересчитанном общем балле SHAPS во время визитов для анализов на исходном уровне лечения и на неделе 6 лечения.

Таблица 64. Частота возникновения разных уровней ангедонии у субъектов на исходном уровне лечения и на неделе 6 лечения; выборка для анализа fITT

	N	Без ангедонии (общий балл по SHAPS < 20)	Низкий уровень ангедонии (20<= общий балл SHAPS < 38)	Высокий уровень ангедонии (общий балл по SHAPS >= 38)
Период лечения, исходный уровень				
Плацебо	83	0	49 (59,04%)	34 (40,96%)
атикапрант	83	1 (1,2%)	52 (62,65%)	30 (36,14%)
Всего	166	1 (0,6%)	101 (60,84%)	64 (38,55%)
Неделя лечения 6				
Плацебо	81	0	66 (81,48%)	15 (18,52%)
атикапрант	77	7 (9,09%)	62 (80,52%)	8 (10,39%)
Всего	158	7 (4,43%)	128 (81,01%)	23 (14,56%)

Классификация ангедонии основана на пересчитанном общем балле SHAPS во время визитов для анализов на исходном уровне лечения и на неделе 6 лечения.

[00355] Результаты показывают, что эффект лечения выше у пациентов с высокой ангедонией на исходном уровне. См. Фиг. 30-А и 30-Б. На Фиг. 30-А, *т.е.* группа с высоким уровнем ангедонии, группа плацебо + пероральный антидепрессант демонстрирует меньший ответ на плацебо по сравнению с группой с низким уровнем ангедонии на Фиг. 30-Б. Аналогично, эффект лечения группы атикапрант + пероральный антидепрессант выше в группе с высоким уровнем ангедонии по сравнению с группой с низким уровнем ангедонии. В целом размер эффекта больше в каждом отдельном моменте времени (начиная с 1-й недели) в группе с высокой ангедонией. Показатель LSMD в группе с высокой ангедонией более чем в два раза выше, чем в группе с низкой ангедонией на неделе 6. Кроме того, при рассмотрении уровня симптомов наблюдается большее улучшение по пунктам, связанным с ангедонией и дисфорией, в подгруппе с высокой ангедонией по сравнению с низкой ангедонией. См. Фиг. 31.

[00356] (v) Изменение веса

[00357] В начальный момент времени средний вес субъектов в группе, получавшей плацебо, составлял 76,17 кг по сравнению с 78,66 в группе, получавшей атикапрант. Через 6 недель фазы двойного слепого лечения средний вес в группе, получавшей плацебо, составил 75,75 кг по сравнению с 78,57 кг в группе, получавшей атикапрант. Это указывает на то, что вес в обеих группах оставался относительно стабильным в течение 6-недельного периода двойного слепого лечения. Это неожиданно, поскольку другие дополнительные методы лечения БДР приводят к увеличению среднего веса. See, Thase M, et al. J Clin Psych. 2015: 76(9), 1224-1231; Thase, J Clin Psych. 2015, 76(9):1232-1240; El Khalili, Int J Neuropsychopharmacol. 2010, 13, 917-932; Marcus, J. Clin. Psychopharmacol. 2008, 28:156–165; Berman, J. Clin. Psychiatry 2007; 68:843–853; Berman, American College of Neuropsychopharmacology, 2008, Annual Meeting Abstracts (Scottsdale, Ariz, Dec 7–11, 2008). Nashville, Tenn, ACNP, 2008; Earley, American College of Neuropsychopharmacology, 2007, Annual Meeting Abstracts (Boca Raton, Fla, Dec 9– 13, 2007). Nashville, TN, ACNP, 2007). См. таблицу 65.

Таблица 65. Средняя масса тела по группам лечения (кг)

	Плацебо n = 84	Атикапрант n = 85
Скрининг, среднее (СО)	76,39 (1,61)	78,42 (1,65)
Вводный период, исходный уровень, среднее значение (СО)	76,17 (1,61)	78,66 (1,65)
Период отмены, исходный уровень, среднее значение (СО)	75,75 (1,62)	78,57 (1,71)
Абсолютное изменение (период отмены — вводный период)	-0,42	-0,09
Относительное изменение в %	-0,55%	-0,11%

[00358] (vi) Коэффициент завершения

[00359] Пациенты, прошедшие этап скрининга, были включены в вводную фазу, за которой следовала двойная слепая фаза. Пациенты, которые ответили на плацебо во время вводной фазы, были помечены как не ответившие на лечение. Пациенты, которые не ответили на плацебо, были помечены как не ответившие на лечение. Фаза двойного слепого лечения затем продолжалась еще 6 недель, после чего у пациентов наступал период отмены.

[00360] Из 121 субъекта в расширенной выборки (60 в группе, принимавшей атикапрант, и 61 в группе, принимавшей плацебо) 117 (96,7%) завершили исследование. Общий уровень завершения полной выборки для анализа ИТТ составляет 95%. Это контрастирует с показателями завершения исследований, составившими около 85% в исследованиях с применением дополнительного арипипразола (Pae, CNS

Drugs, 2011; 25, 109-127) и 45–62% для дополнительного кветиапина (El Khalili, цитируемый выше). Всего 4 субъекта (3,3%) прекратили исследование: 2 субъекта в группе плацебо и 2 субъекта в группе лечения атикапрантом. См. таблицы 66 и 67.

Таблица 66. Информация о завершении / досрочном прекращении участия в исследовании; выборка для анализа eITT

	Плацебо (N = 61)	атикапрант 10 мг (N = 60)	Всего (N = 121)
Субъект завершил лечение/исследование			
Завершили	59 (96,7%)	58 (96,7%)	117 (96,7%)
Прекратили участие	2 (3,3%)	2 (3,3%)	4 (3,3%)
Причина прекращения/завершения			
Отсутствие эффективности	0	1 (1,7%)	1 (0,8%)
Несоблюдение режима приема препарата	0	1 (1,7%)	1 (0,8%)
Прекращение участия субъектом	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)
Другие	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)

Процентные значения рассчитывали с числом субъектов в каждой группе в качестве знаменателя.

Таблица 67. Информация о завершении / досрочном прекращении участия в исследовании; полная выборка для анализа безопасности

	Плацебо (N = 84)	атикапрант 10 мг (N = 85)	Всего (N = 169)
Субъект завершил лечение/исследование			
Завершили	81 (96,4%)	79 (92,9%)	160 (94,7%)
Прекратили участие	3 (3,6%)	6 (7,1%)	9 (5,3%)
Причина прекращения/завершения			
Нежелательное явление	1 (1,2%)	1 (1,2%)	2 (1,2%)
Отсутствие эффективности	0	2 (2,4%)	2 (1,2%)
Несоблюдение режима приема препарата	0	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Отклонение от протокола	0	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Прекращение участия субъектом	1 (1,2%)	0	1 (0,6%)
Другие	1 (1,2%)	1 (1,2%)	2 (1,2%)

Процентные значения рассчитывали с числом субъектов в каждой группе в качестве знаменателя.

5 **[00361]** (vii) Сексуальное функционирование

[00362] Нарушения сексуального функционирования являются частым

побочным эффектом лечения антидепрессантами и могут очень беспокоить пациентов и их сексуальных партнеров. Само по себе большое депрессивное расстройство связано с усилением сексуальной дисфункции, а многие фармакологические методы лечения, как известно, еще больше ухудшают сексуальную функцию. По результатам масштабного опроса почти 5000 пациентов из Франции было подсчитано, что у пациентов с БДР, не получавших лечение, распространенность сексуальной дисфункции составила 65%. Распространенность сексуальной дисфункции увеличилась до 71% у пациентов, получавших терапию антидепрессантами.

15 **[00363]** Сексуальное удовольствие является важным компонентом

гедонистического тона. Схема вознаграждения мозга контролируется несколькими

областями: прилежащим ядром, вентральной областью покрышки и миндалевидным телом. Предполагается, что лечение каппа-опиоидными рецепторами может восстановить нормальный гомеостатический баланс у пациентов с гиперактивацией. Лечение атикапрантом потенциально может улучшить симптомы ангедонии. Другие симптомы, связанные со схемой вознаграждения, включают: сексуальное удовольствие, отсутствие интереса и отсутствие удовольствия.

[00364] Сексуальное функционирование пациентов оценивалось с использованием стандартной, общепринятой оценочной шкалы: ASEX. См. таблицу 68.

Таблица 68. Показатели ASEX по группам лечения

	Плацебо n = 84	Атикапрант n = 85
Исходный уровень	22,04	21,26
Конечный показатель	21,36	19,79
Абсолютное изменение	-0,68	-1,47
Относительное изменение в %	-3,09%	-6,91%

[00365] Среднее изменение общего балла ASEX относительно исходного уровня лечения (CO) к неделе 6 составило $-1,5$ (4,02) балла для атикапранта по сравнению с $-0,7$ (2,98) балла для плацебо. Более низкий балл по ASEX указывает на улучшение. Снижение показателя на неделе 6 было более значительным в группе атикапранта по сравнению с группой плацебо. Это неожиданно, поскольку ожидается, что дополнительное лечение другими агентами ухудшит сексуальное функционирование, т. е. увеличит показатель ASEX с течением времени. См. Фиг. 32.

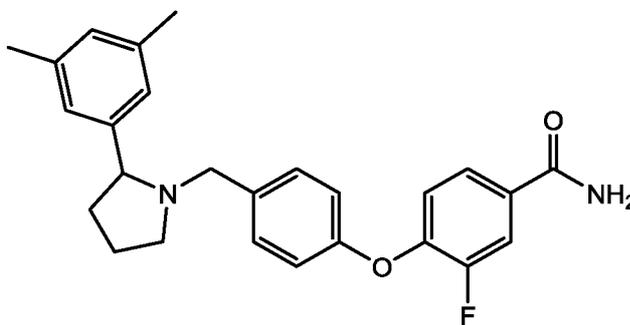
[00366] Пациенты, получавшие атикапрант, имели заметные улучшения сексуальной функции. Также было проведено исследование изменений на уровне отдельных пунктов и выяснилось, что наибольшие изменения наблюдались в пунктах, связанных с абсолютным удовольствием: удовлетворенностью оргазмом, достижением оргазма и вагинальной смазкой/эрекцией. Больше всего улучшений наблюдается в пунктах 3, 4 и 5 на Фиг. 33.

[00367] (viii) Начало эффекта

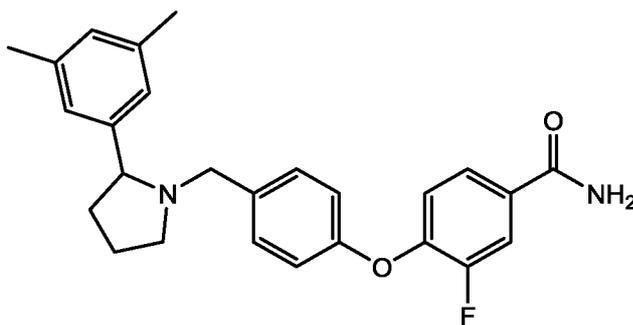
[00368] Начало эффекта атикапранта можно оценить на основе исследования. На Фиг. 20-В показано изменение среднего по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня. Значительный эффект лечения в пользу атикапранта был замечен уже на 3-й неделе. На этом этапе атикапрант показал статистически лучший эффект по сравнению с плацебо.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

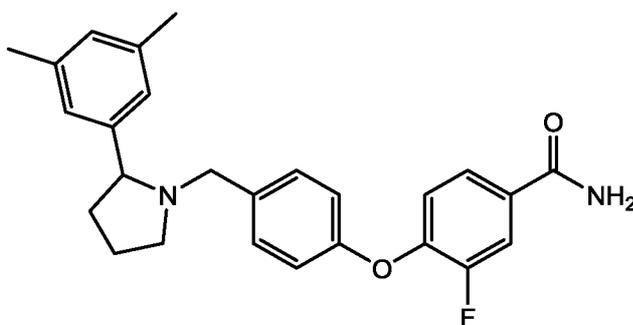
1. Способ лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, включающий введение кристаллического атикапранта пациенту-человеку, причем пациент ранее имел неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами.
2. Способ по п. 1, в котором кристаллический атикапрант представляет собой кристаллическую форму I атикапранта, характеризующуюся четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $4,6^\circ$, $17,3^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$ и $24,0^\circ$, при этом атикапрант имеет следующую структуру:



3. Способ по п. 2, в котором кристаллический атикапрант представляет собой кристаллическую форму I атикапранта, которая характеризуется диаграммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, соответствующей фиг. 6.
4. Способ по п. 2, в котором кристаллическая форма I атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей одну эндотерму при около $92,9^\circ\text{C}$.
5. Способ по п. 2, в котором кристаллическая форма I атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей фиг. 7.
6. Способ по п. 2, в котором кристаллический атикапрант представляет собой кристаллическую форму II атикапранта, характеризующуюся четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $3,1^\circ$, $19,0^\circ$, $24,0^\circ$, $24,3^\circ$ или $26,2^\circ$, при этом атикапрант имеет следующую структуру:

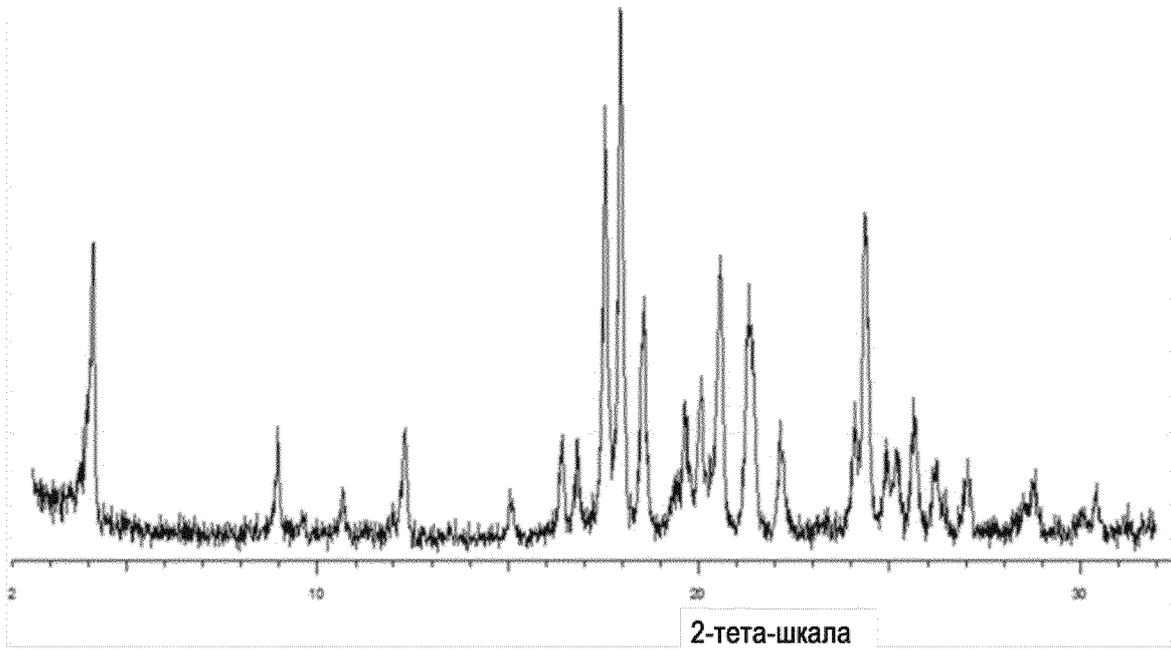


7. Способ по п. 6, в котором кристаллическая форма II атикапранта характеризуется диаграммой порошковой рентгеновской дифрактограммы, соответствующей Фиг. 8.
8. Способ по п. 6, в котором кристаллическая форма II атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей одну или обе эндотермы при около 74,7 °С и около 96,2 °С.
- 5
9. Способ по п. 6, в котором кристаллическая форма II атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей Фиг. 9.
- 10
10. Способ по п. 1, в котором кристаллический атикапрант представляет собой кристаллическую форму III атикапранта, характеризующуюся четырьмя или более пиками диаграммы рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими 4,1°, 9,0°, 17,6°, 18,0° или 21,4°, при этом атикапрант имеет следующую структуру:

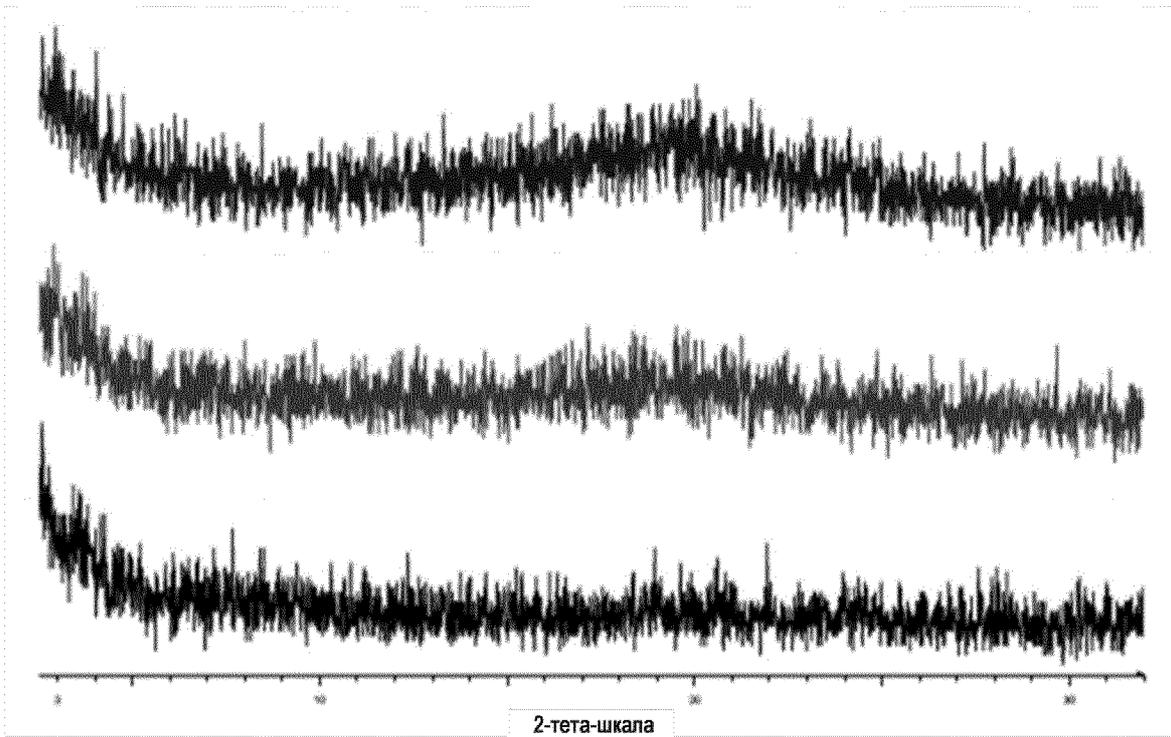


- 15
11. Способ по п. 10, в котором кристаллическая форма III атикапранта характеризуется диаграммой порошковой рентгеновской дифрактограммы, соответствующей Фиг. 1.
12. Способ по п. 10, в котором кристаллическая форма III атикапранта характеризуется пиковой температурой (T_m) при около 121 °С.
13. Способ по п. 10, в котором кристаллическая форма III атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей
- 20
- Фиг. 4.
14. Способ по п. 1, в котором кристаллический атикапрант является безводным.

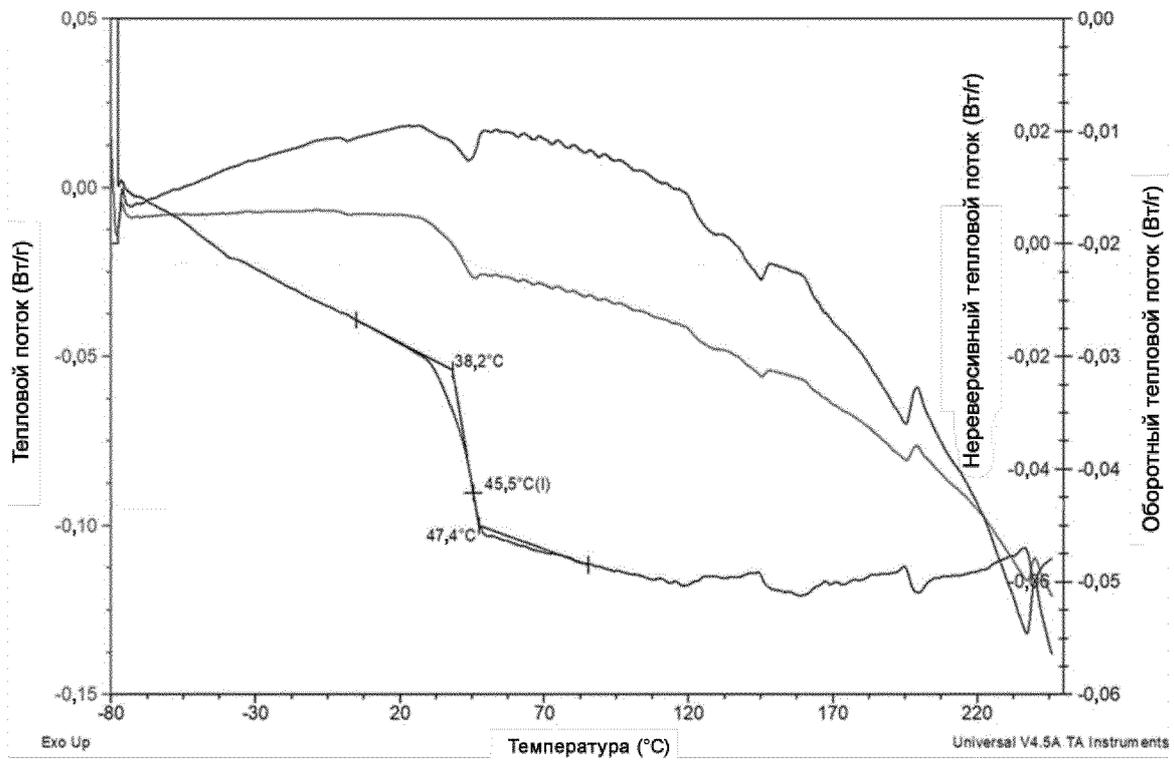
15. Способ по п. 1, в котором другая терапия антидепрессантами включает селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина или их комбинацию.
- 5 16. Способ по п. 1, дополнительно включающий дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов.
17. Способ по п. 1, в котором один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина или их комбинацию.
- 10 18. Способ по п. 1, в котором эффективное количество кристаллической формы атикапранта составляет от около 2 мг до около 35 мг, от около 5 мг до около 10 мг, около 5 мг или около 10 мг.
19. Способ по п. 1, в котором кристаллическую форму атикапранта вводят перорально один раз в день.
- 15 20. Способ по п. 1, в котором у пациента наблюдается ангедония.



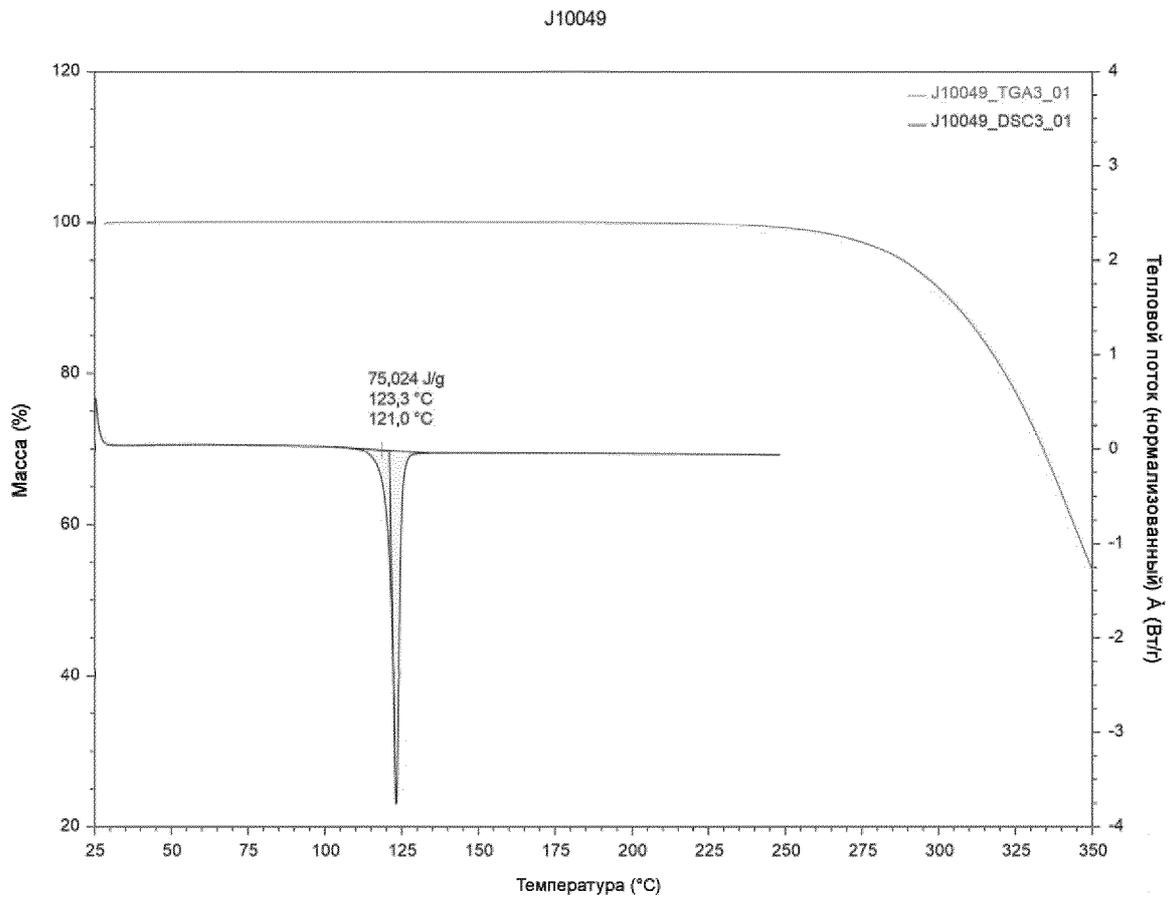
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

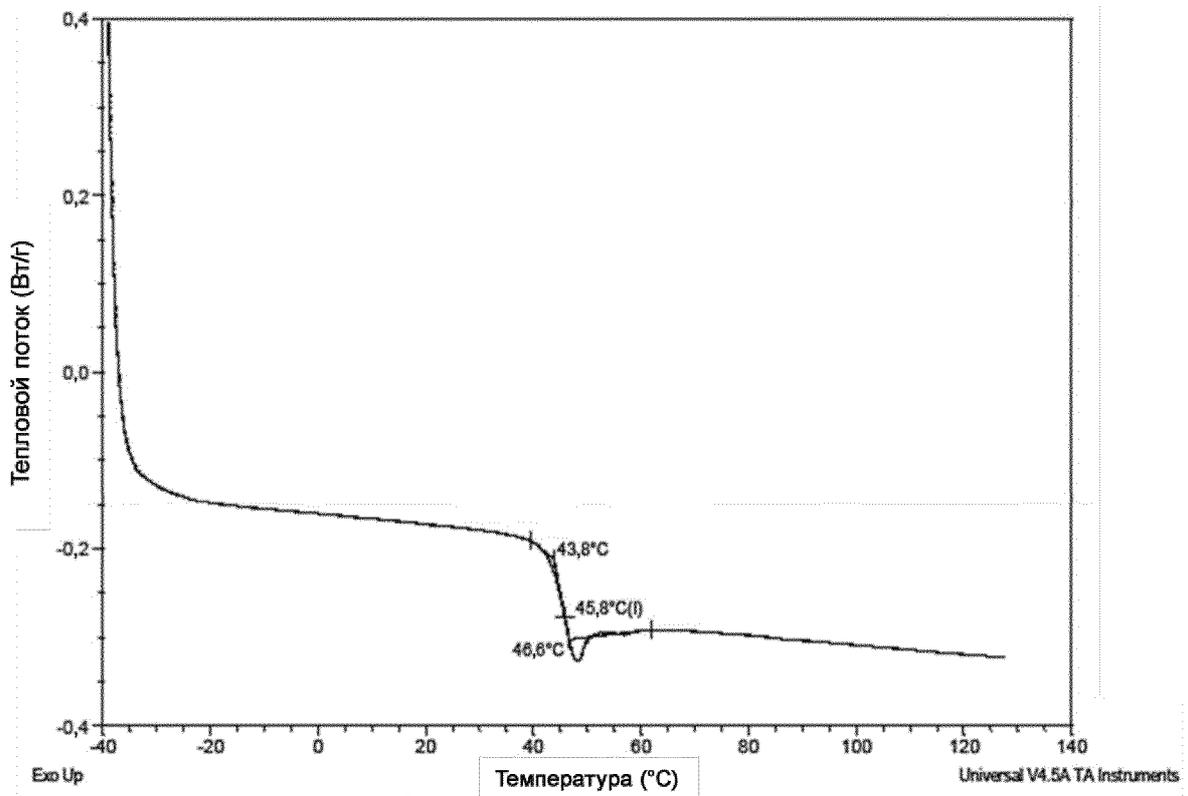


Фиг. 4

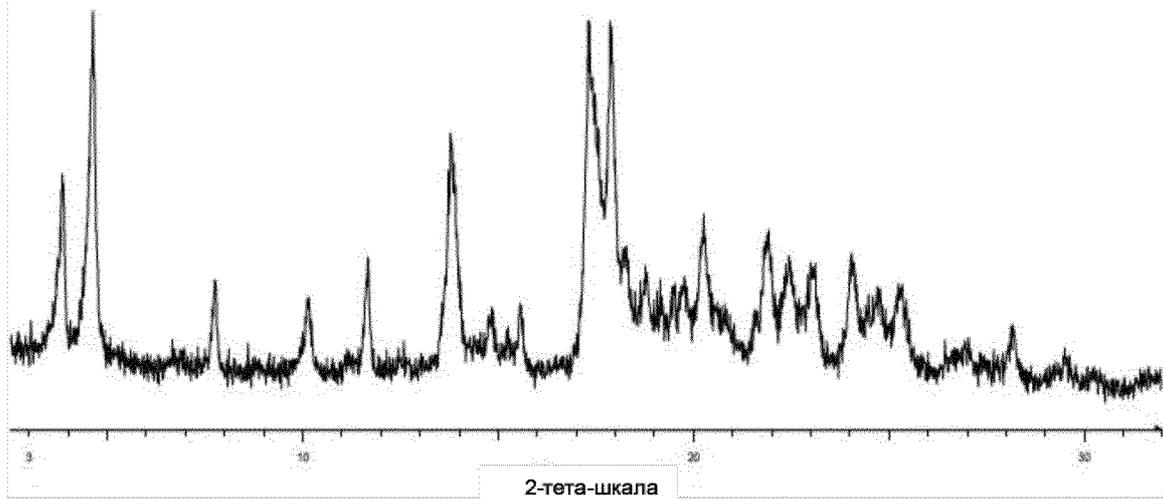
размер: 4,8940 мг
Способ: от -40 °С до 131 °С при 10 °С в минуту

ДСК

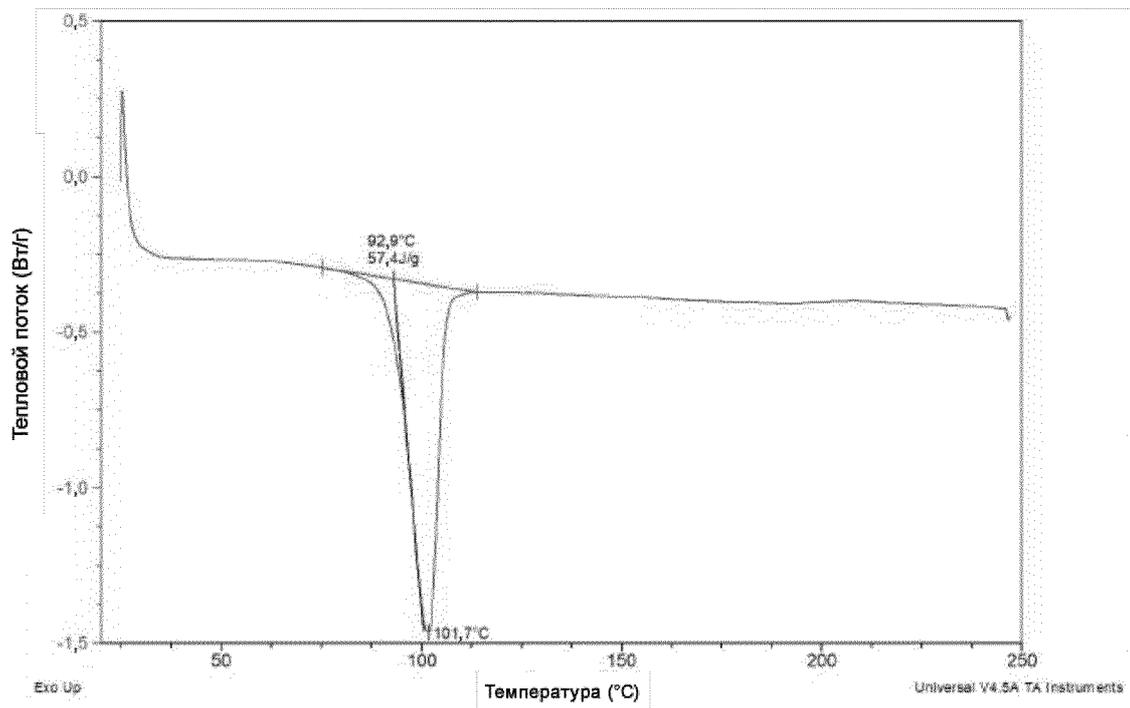
Прибор DSC Q2000 V24.11 Build 124



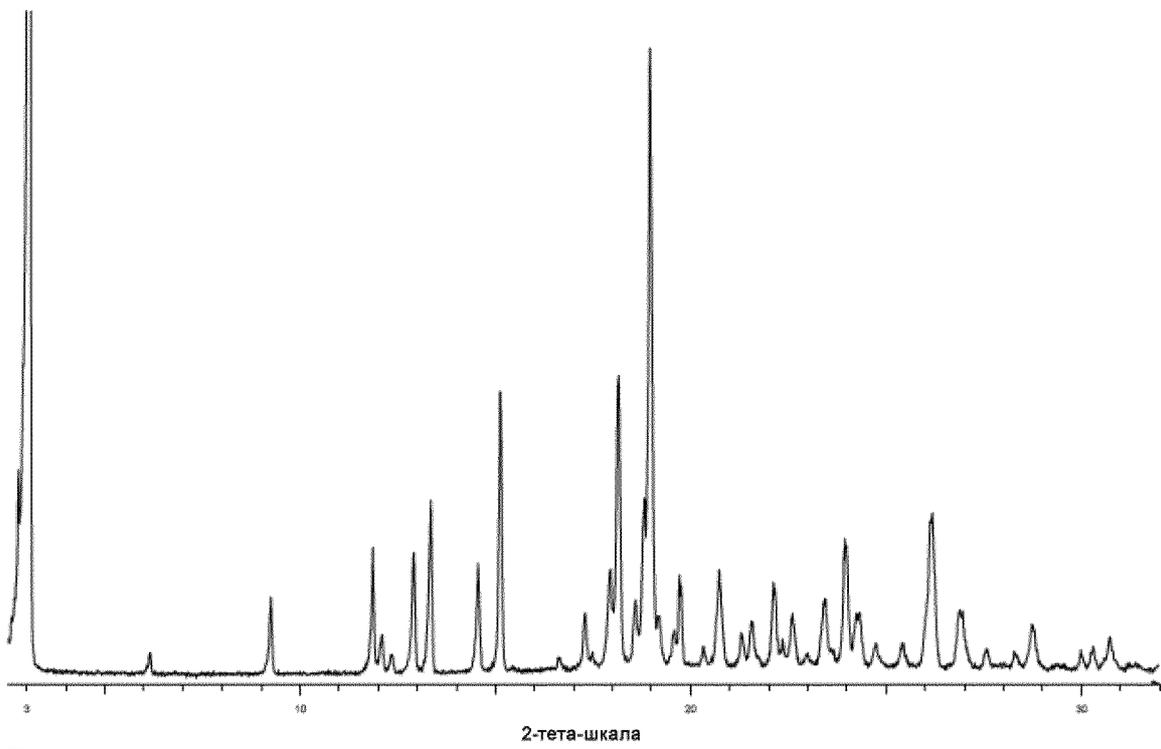
Фиг. 5

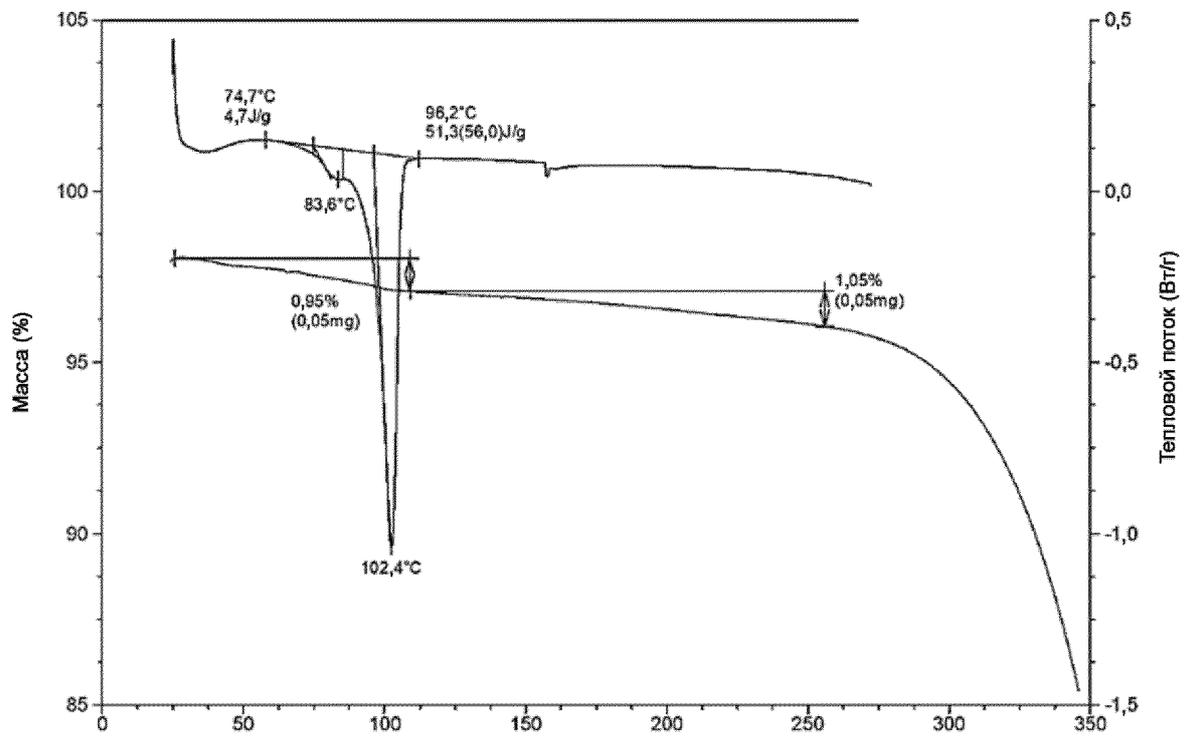


Фиг. 6

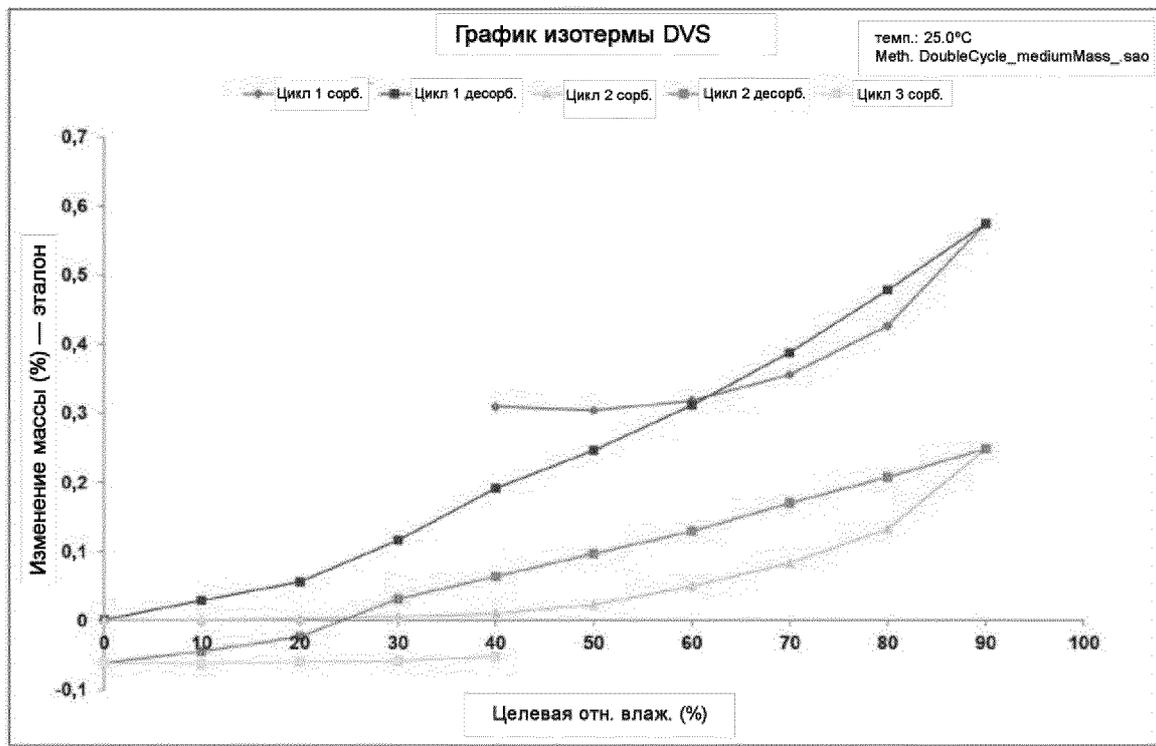


Фиг. 7

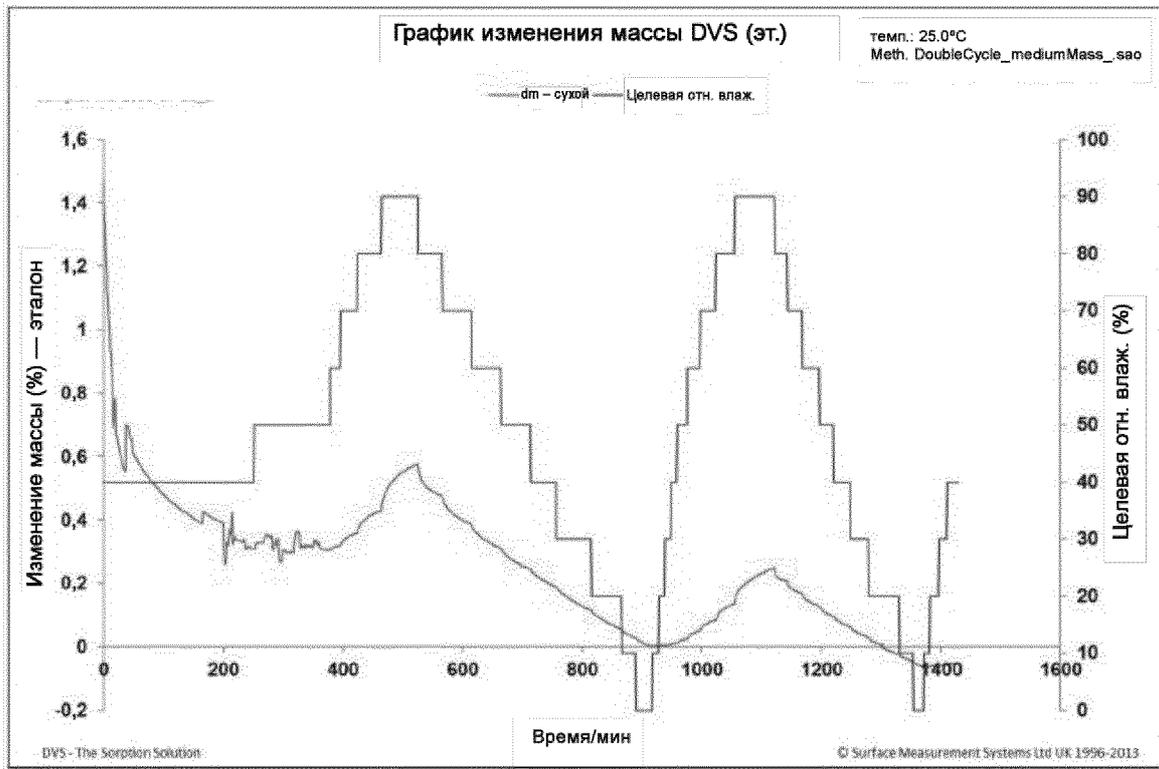
*Фиг. 8*



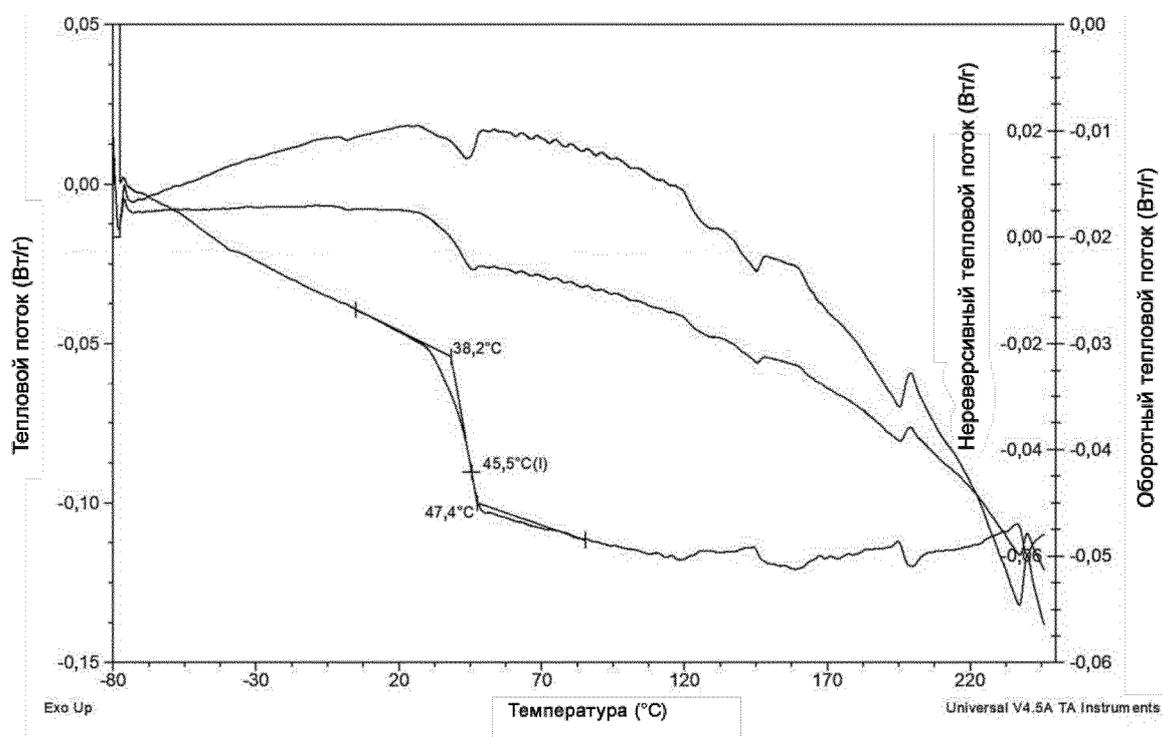
Фиг. 9



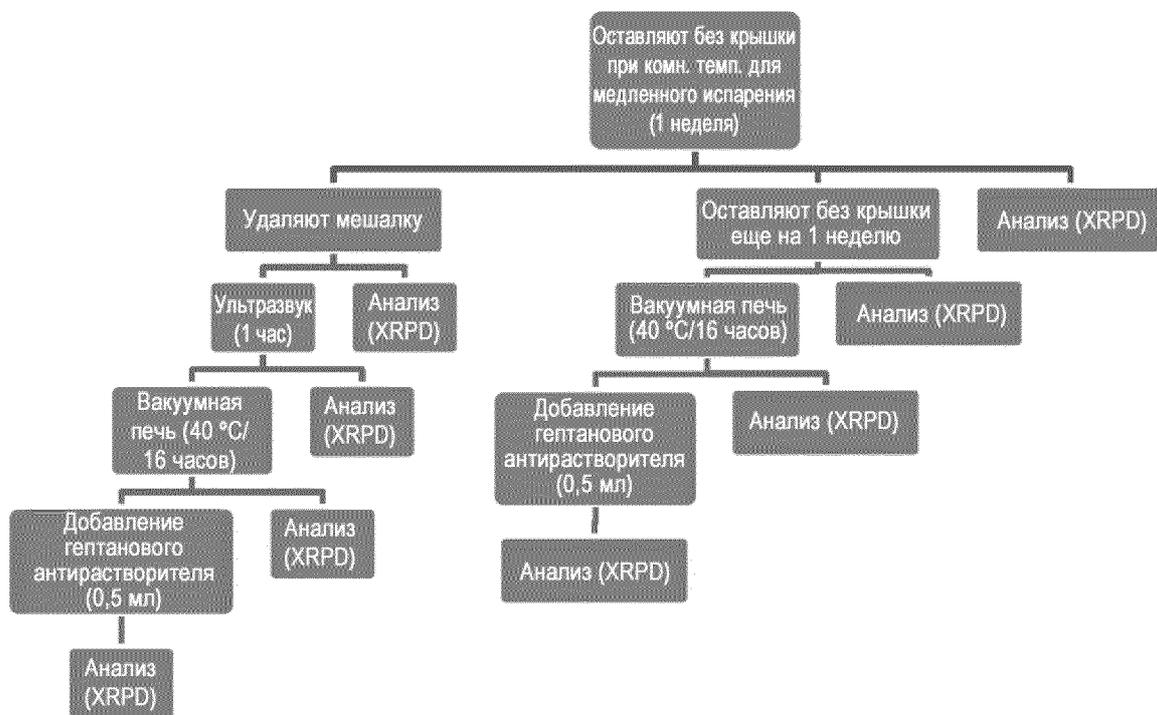
Фиг. 10

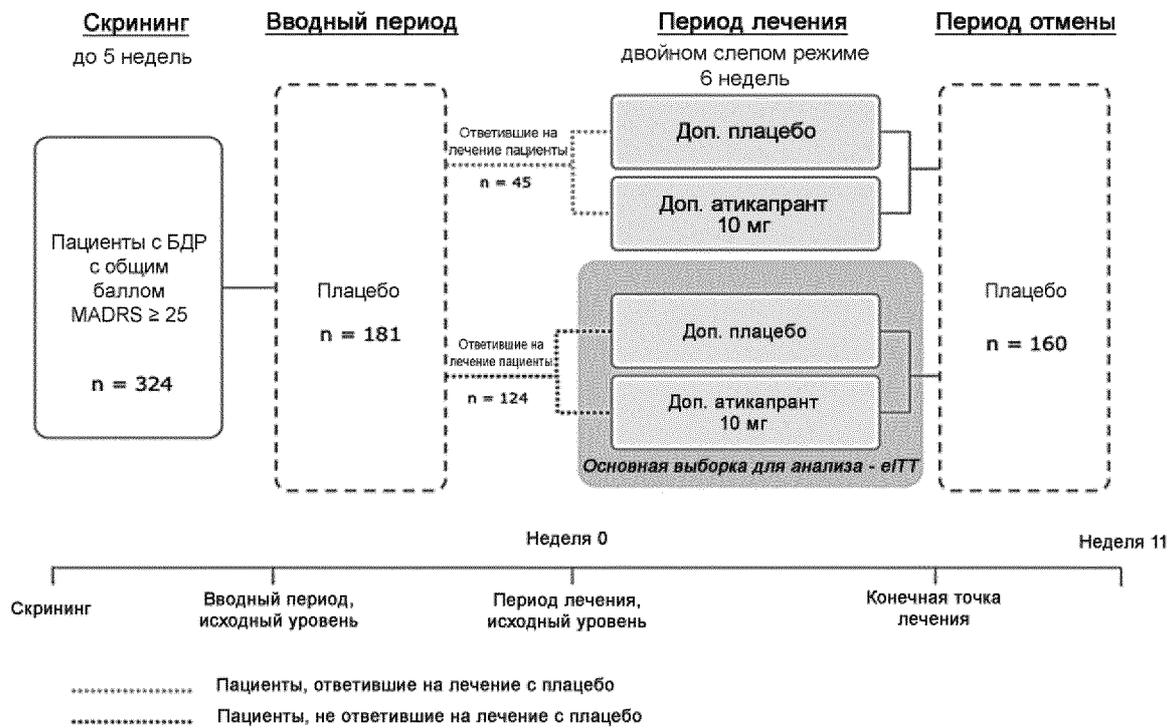


Фиг. 11

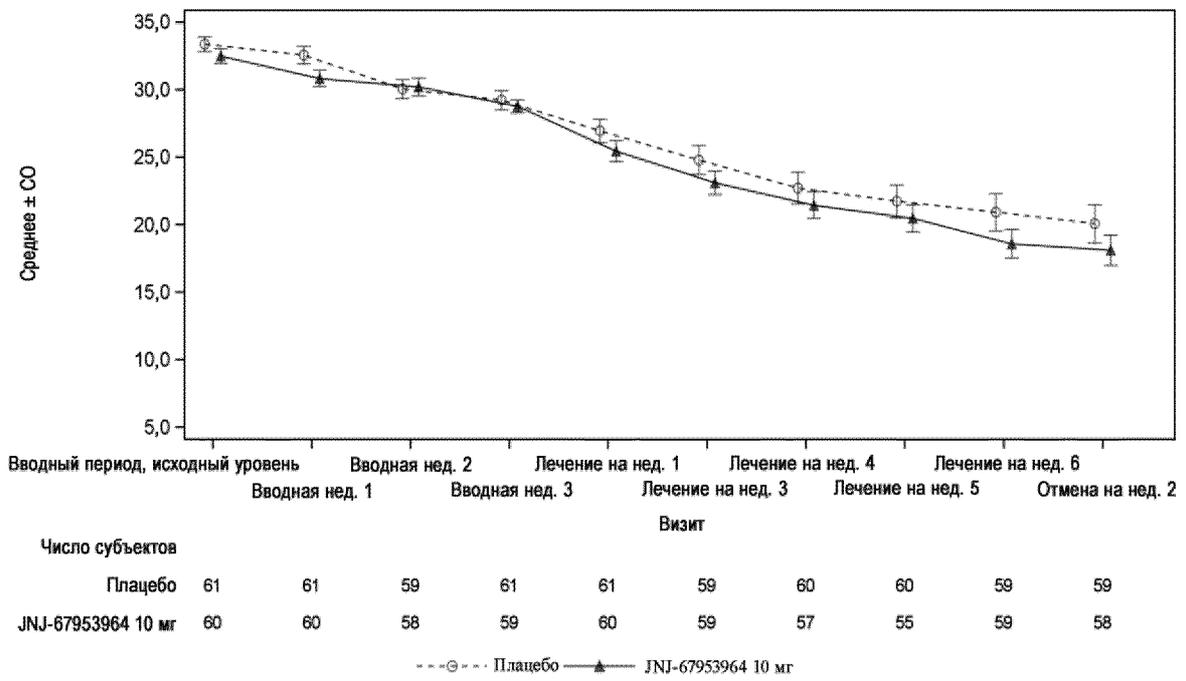


Фиг. 12

*Фиг. 13*



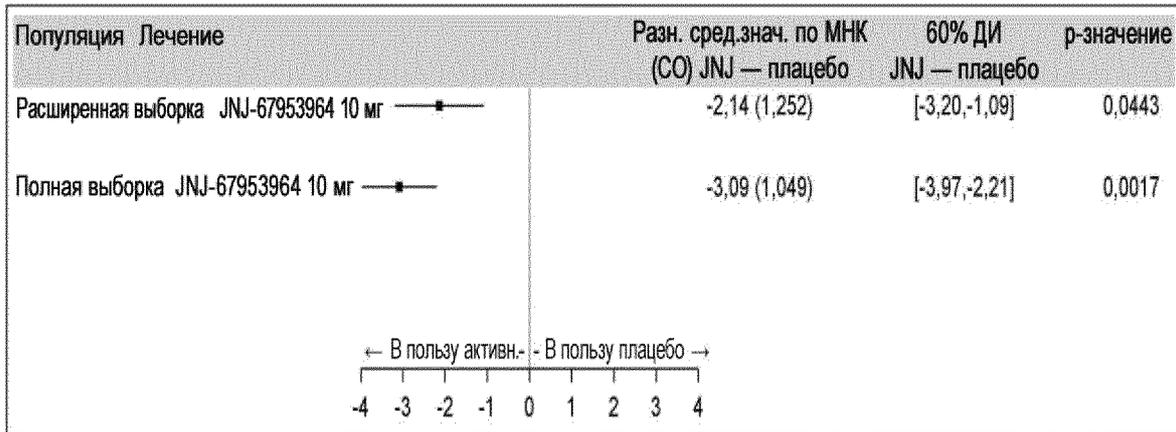
Фиг. 14



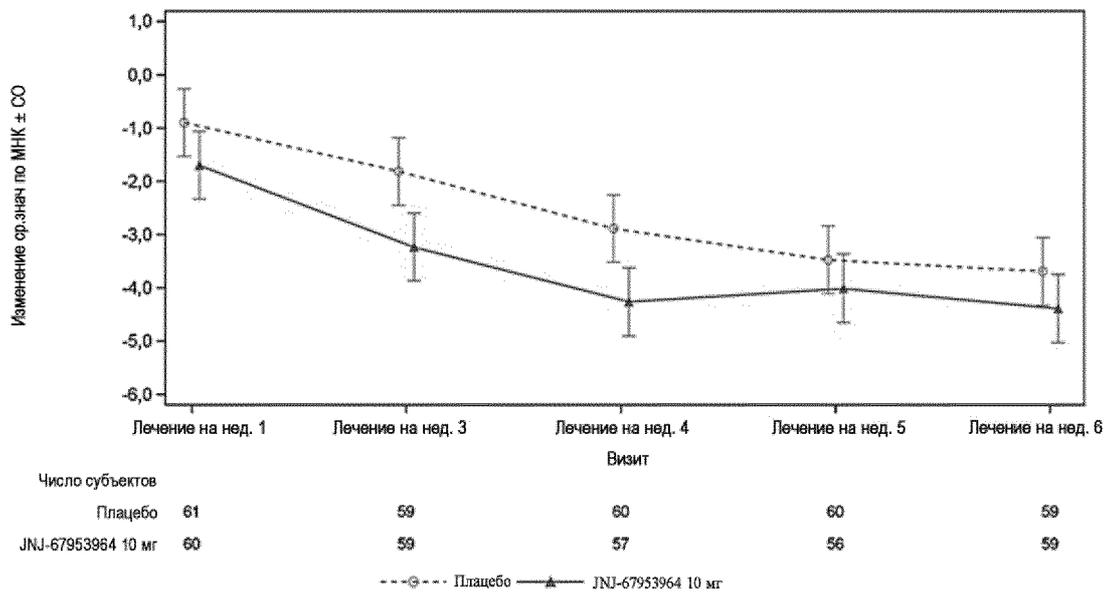
Число субъектов	Визит									
	Вводный период, исходный уровень	Вводная нед. 1	Вводная нед. 2	Вводная нед. 3	Лечение на нед. 1	Лечение на нед. 3	Лечение на нед. 4	Лечение на нед. 5	Лечение на нед. 6	Отмена на нед. 2
Плацебо	61	61	59	61	61	59	60	60	59	59
JNJ-67953964 10 мг	60	60	58	59	60	59	57	55	59	58

--○-- Плацебо —▲— JNJ-67953964 10 мг

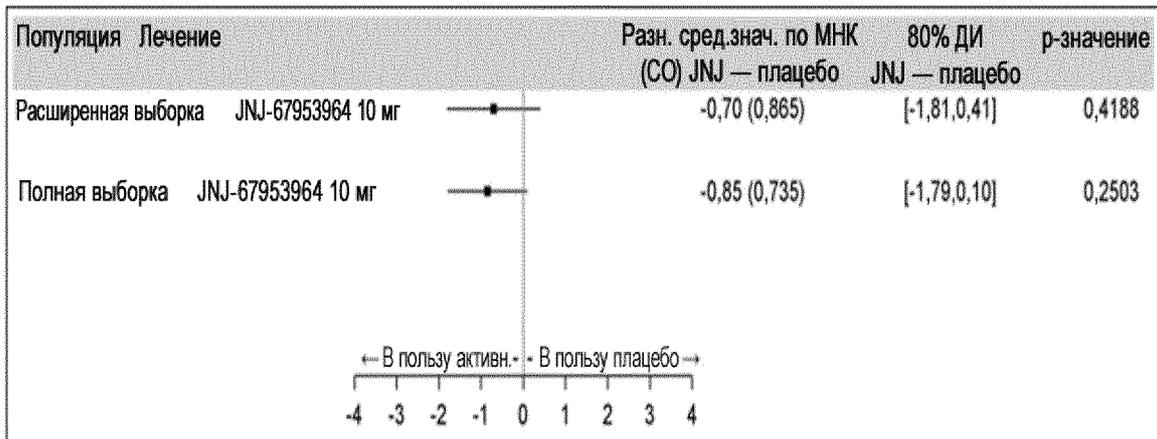
Фиг. 15



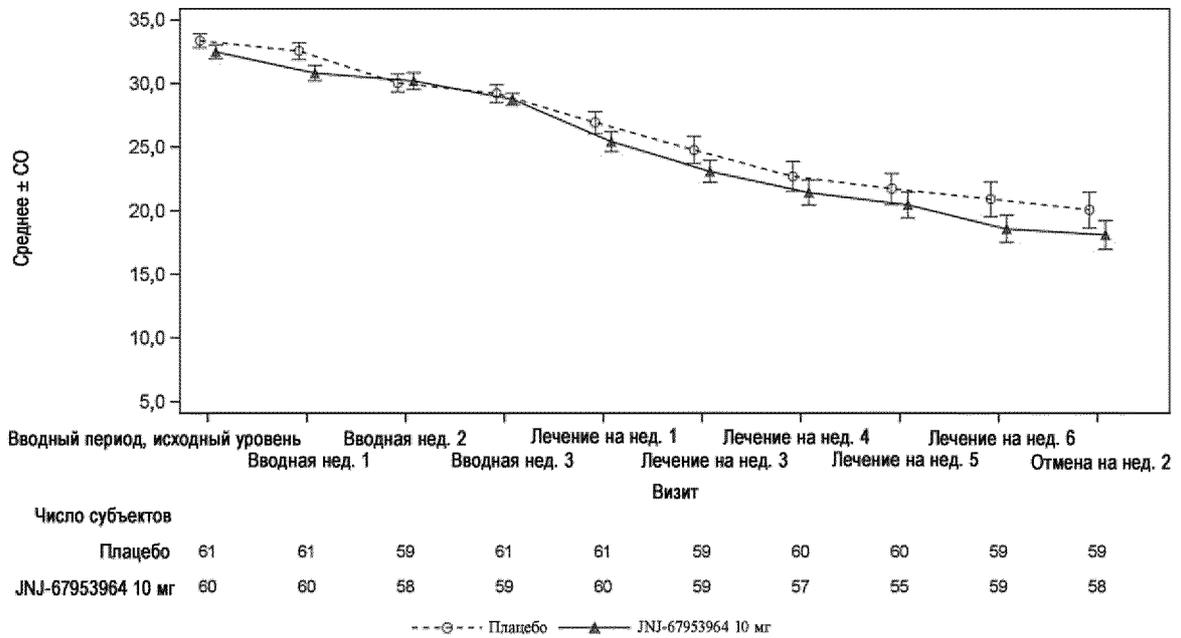
Фиг. 16



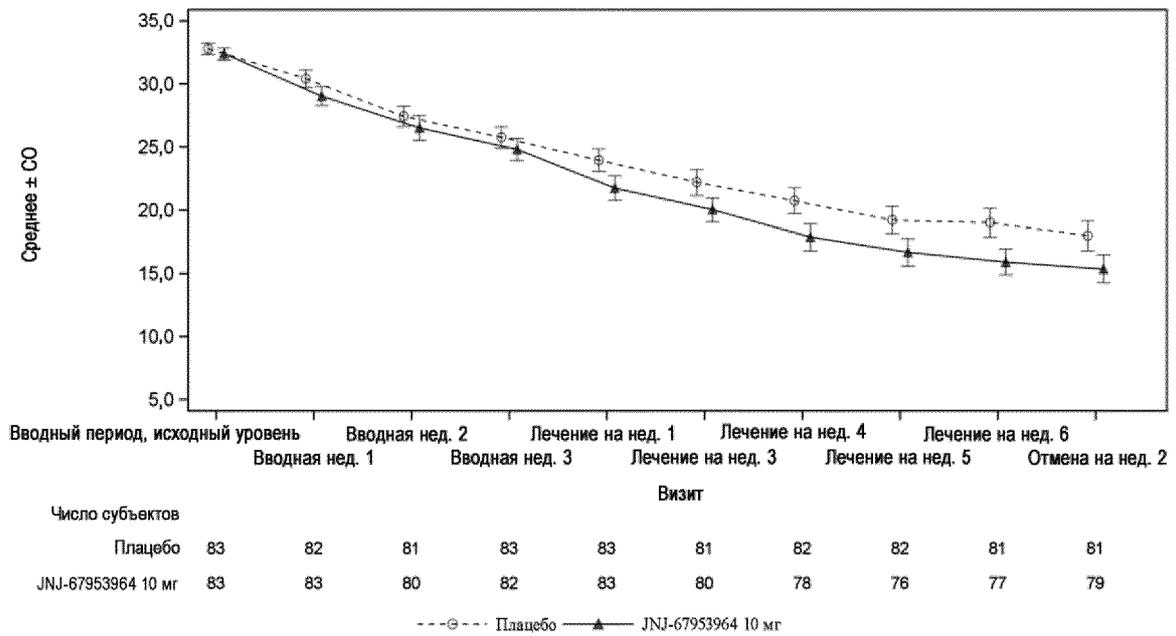
Фиг. 17



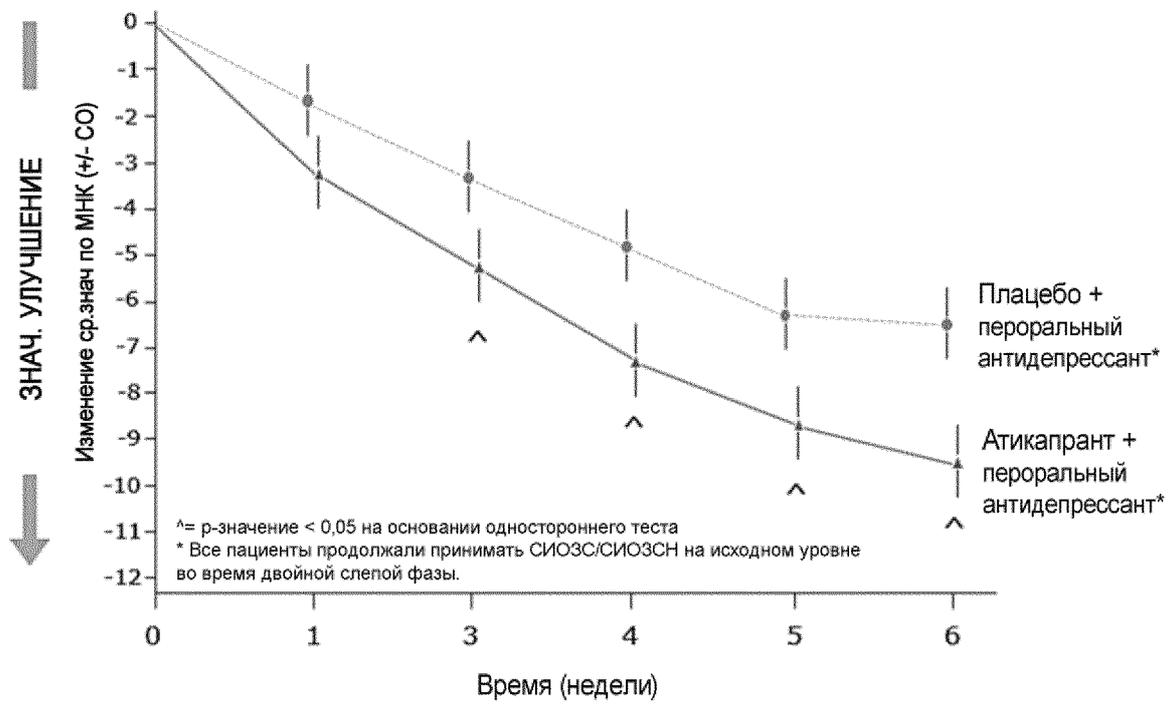
Фиг. 18



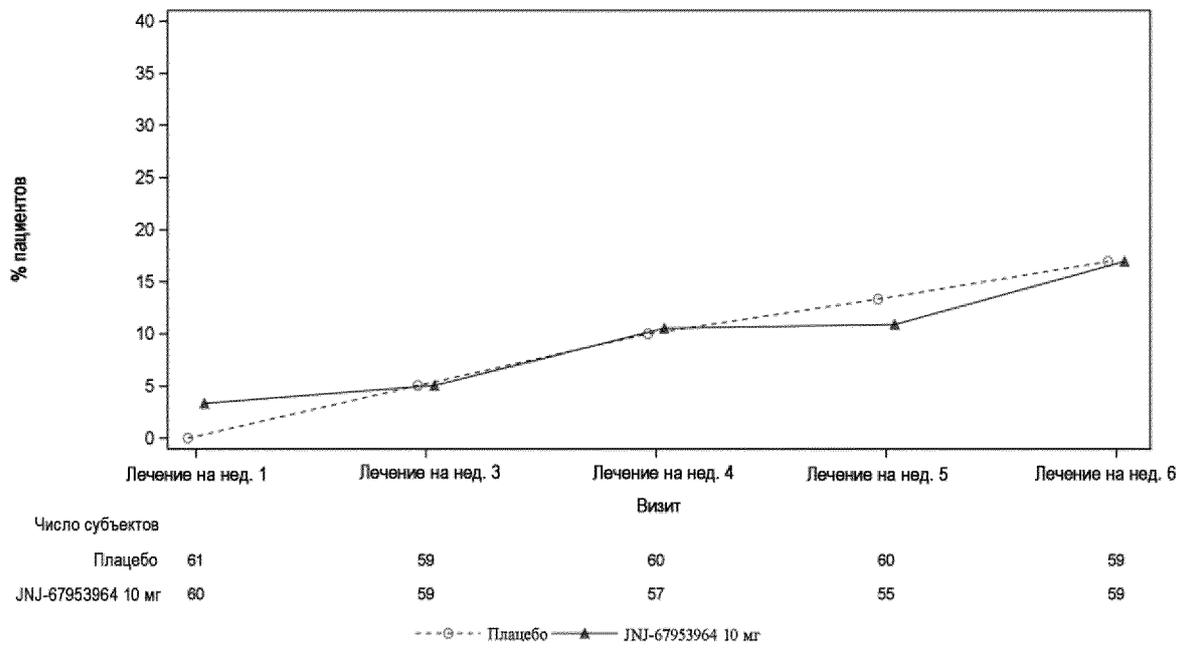
Фиг. 19



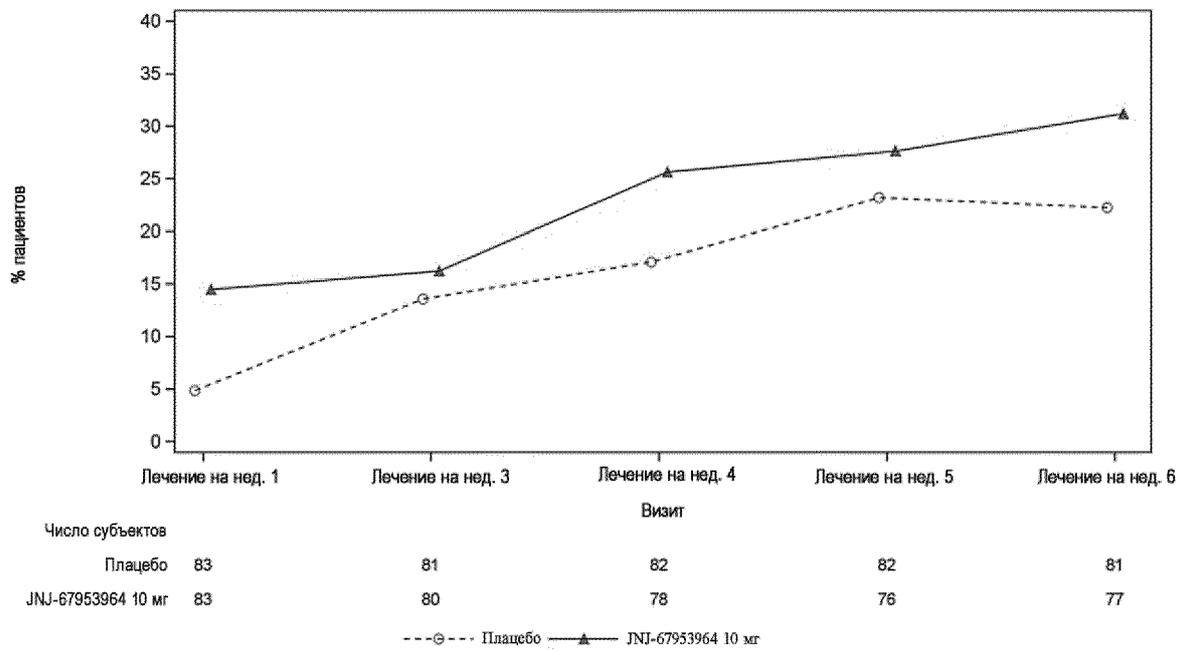
Фиг. 20-А



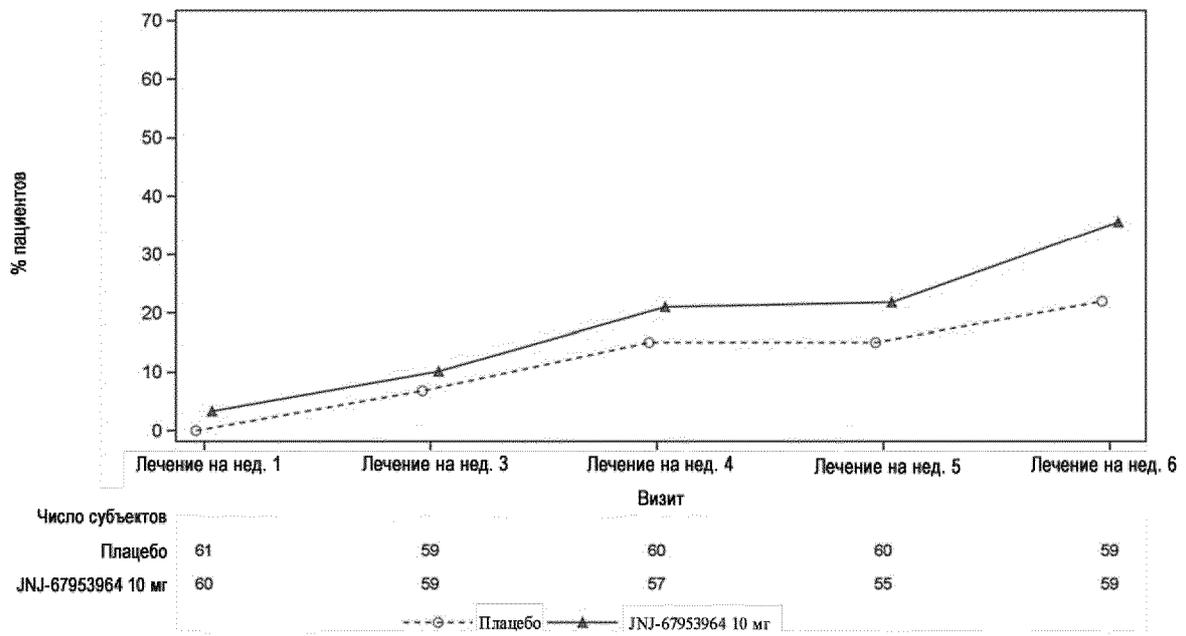
Фиг. 20-Б



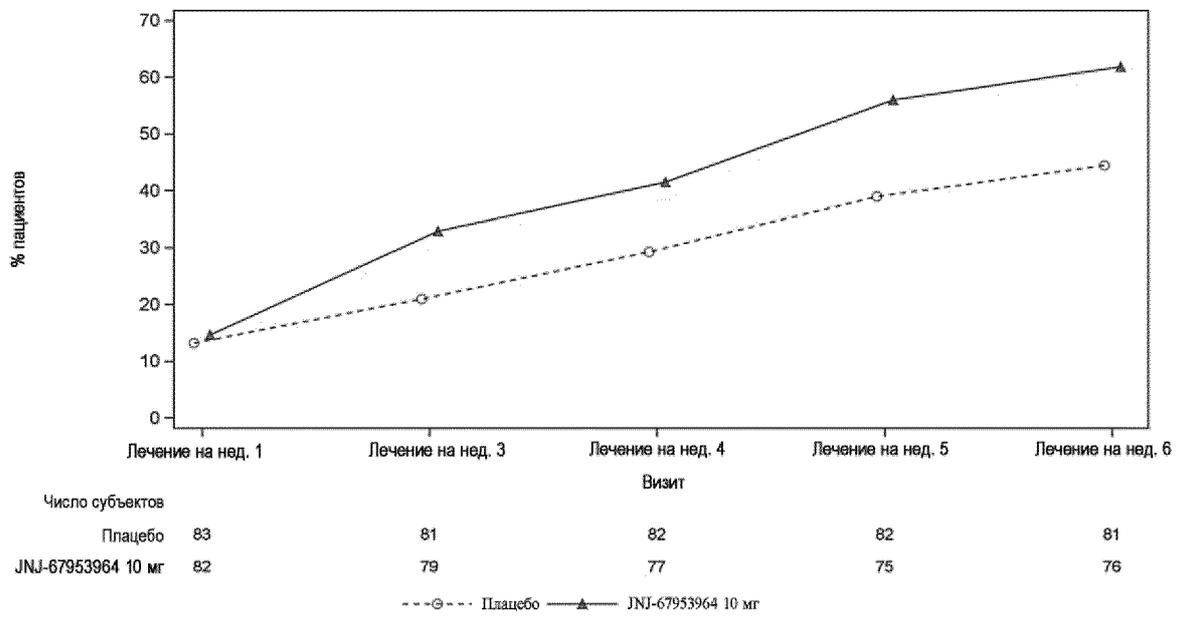
Фиг. 21



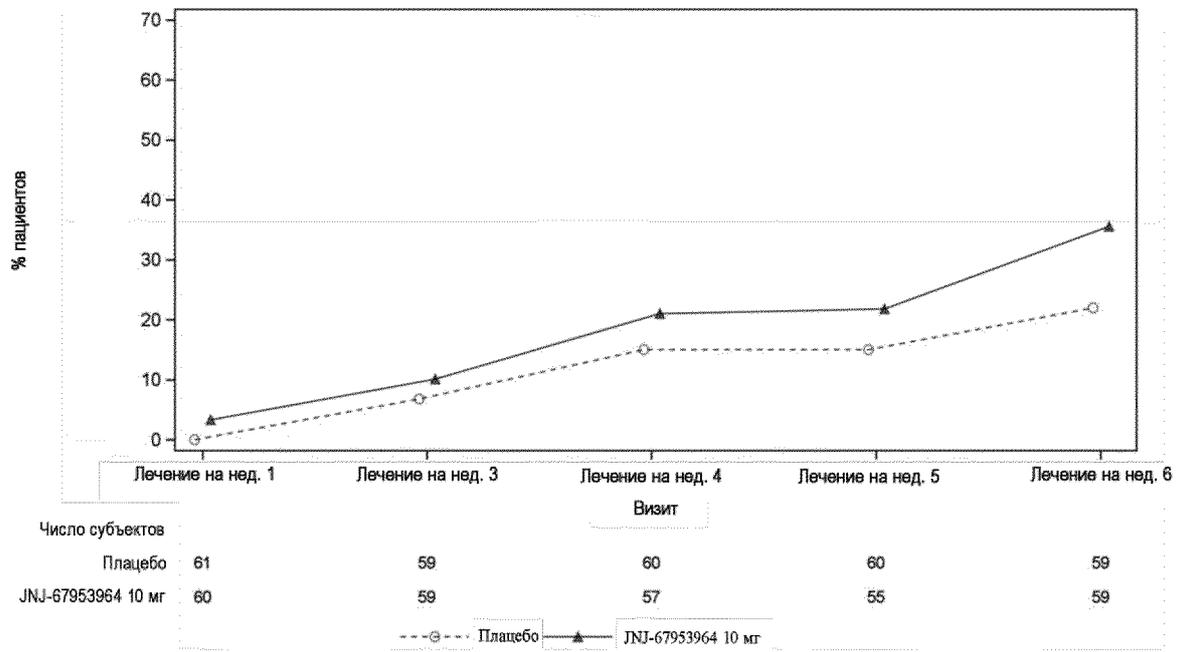
Фиг. 22



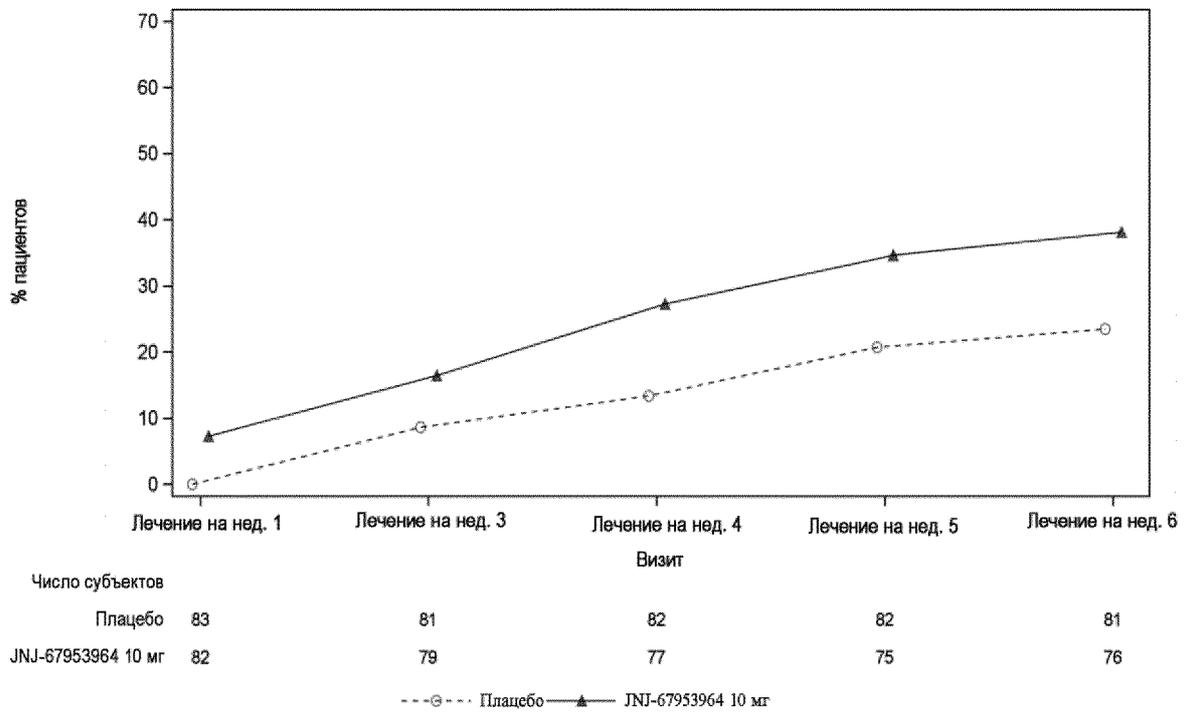
Фиг. 23



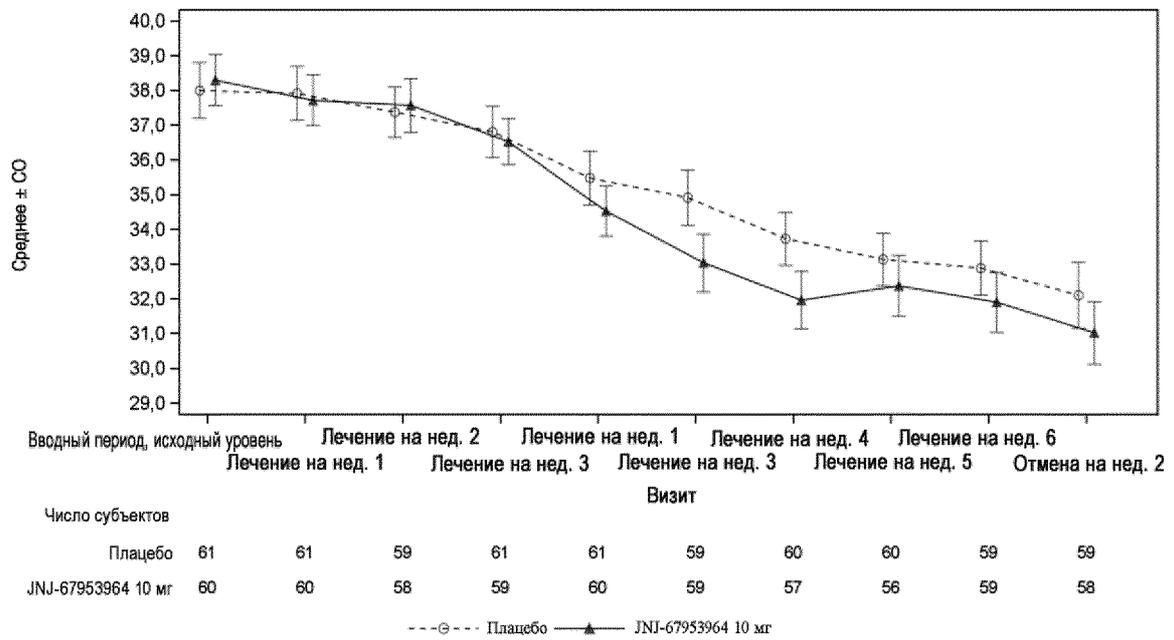
Фиг. 24



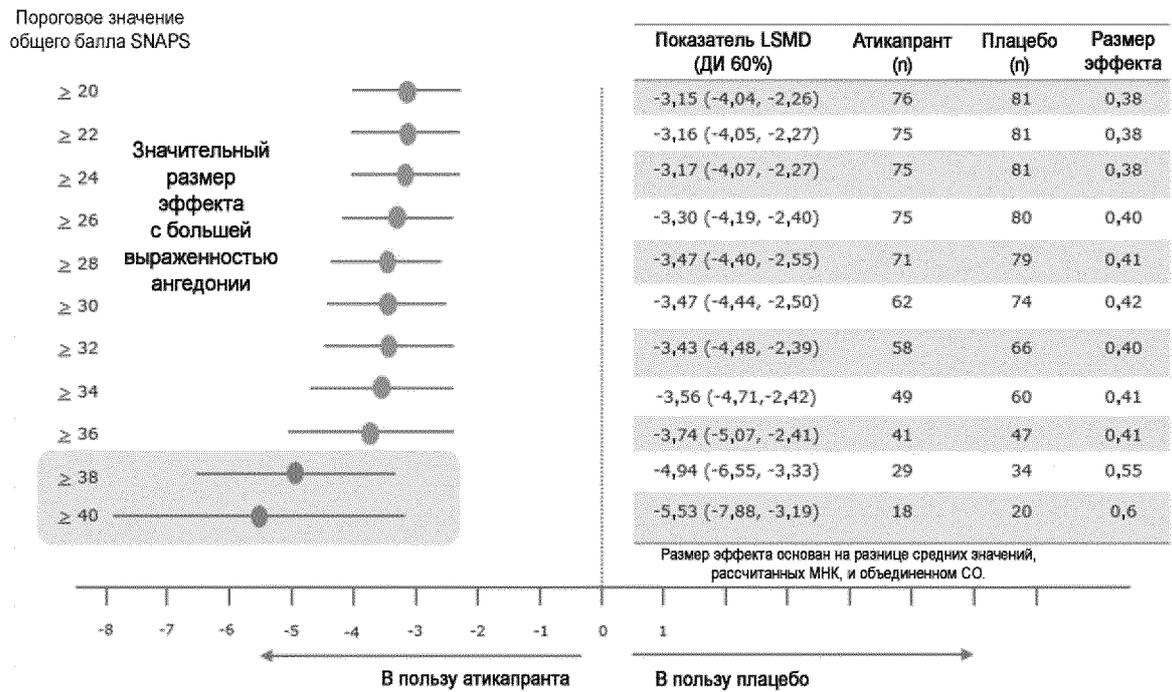
Фиг. 25



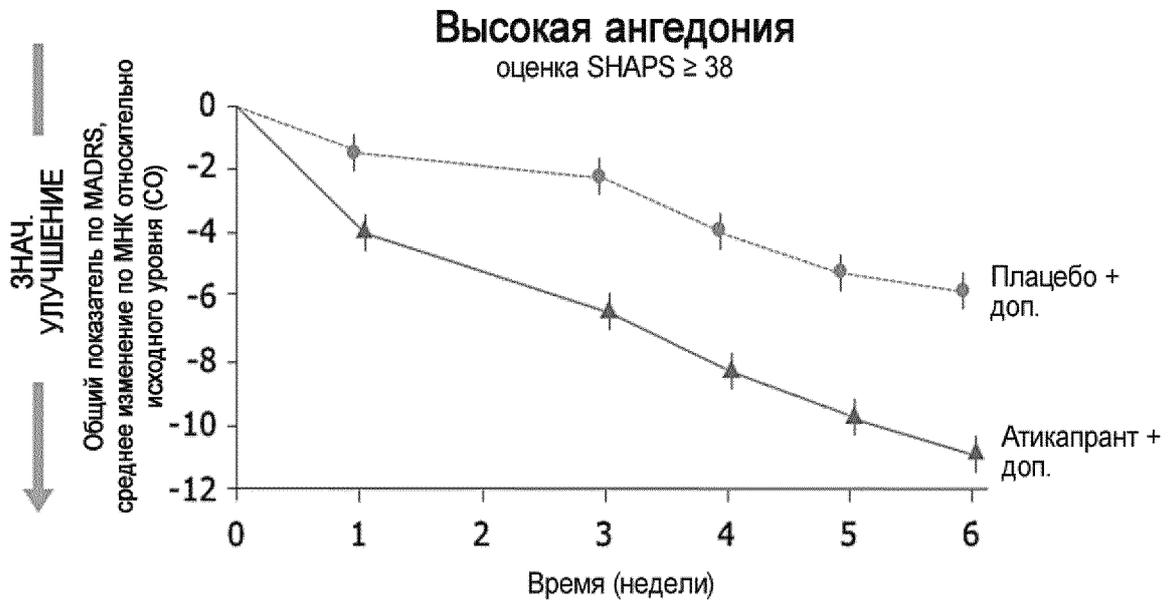
Фиг. 26

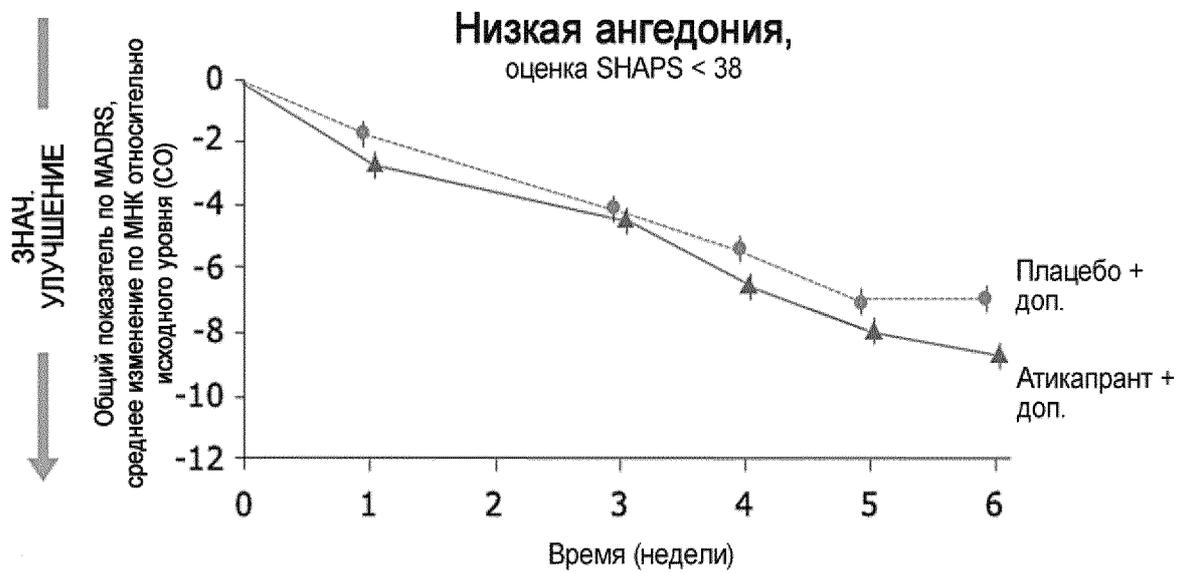


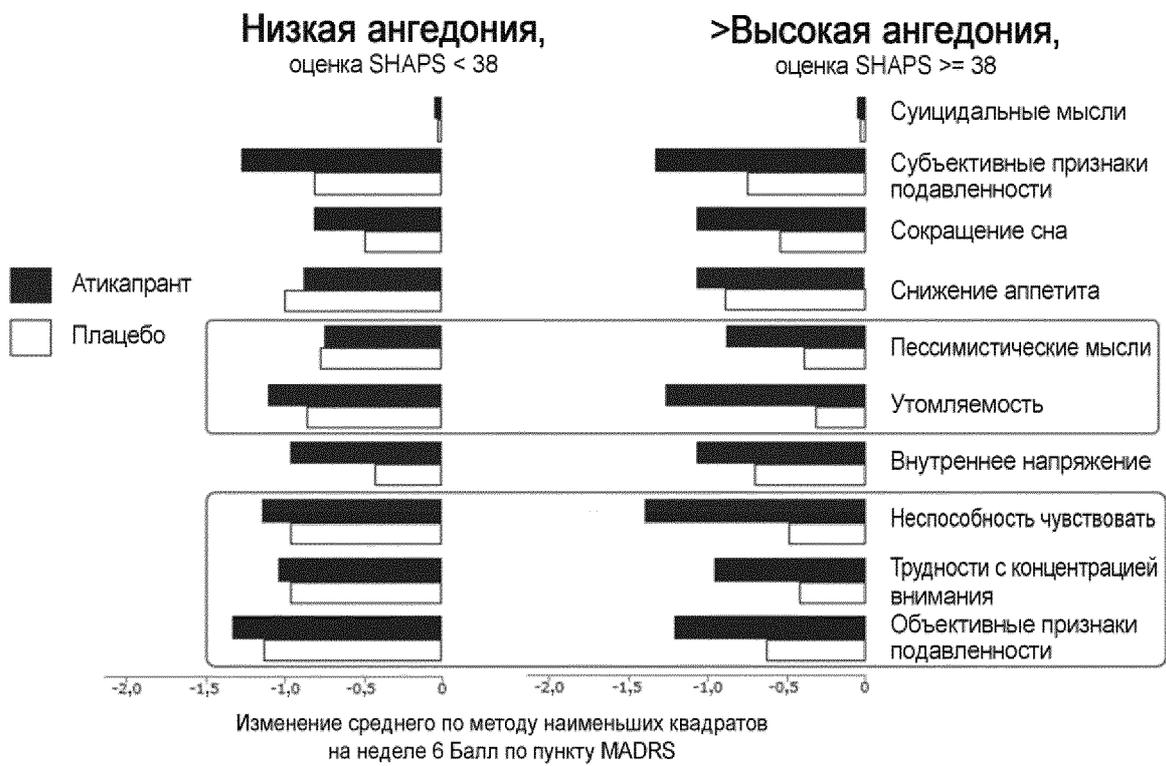
Фиг. 27



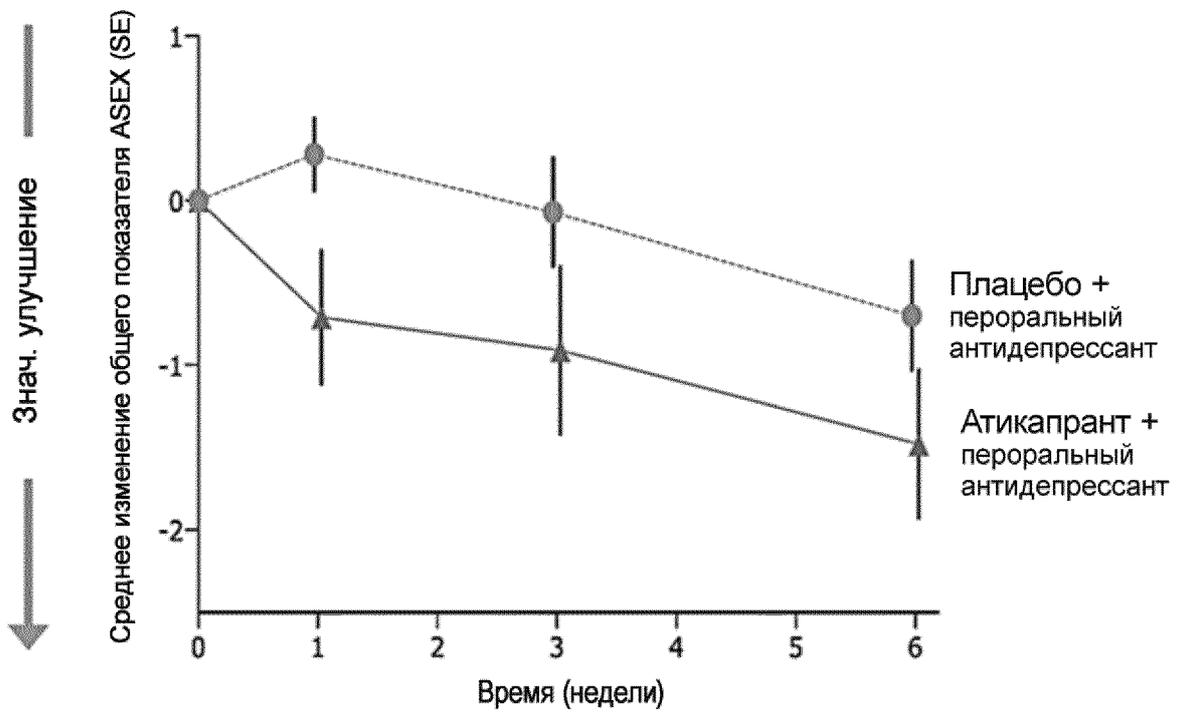
Фиг. 29

*Фиг. 30-А*

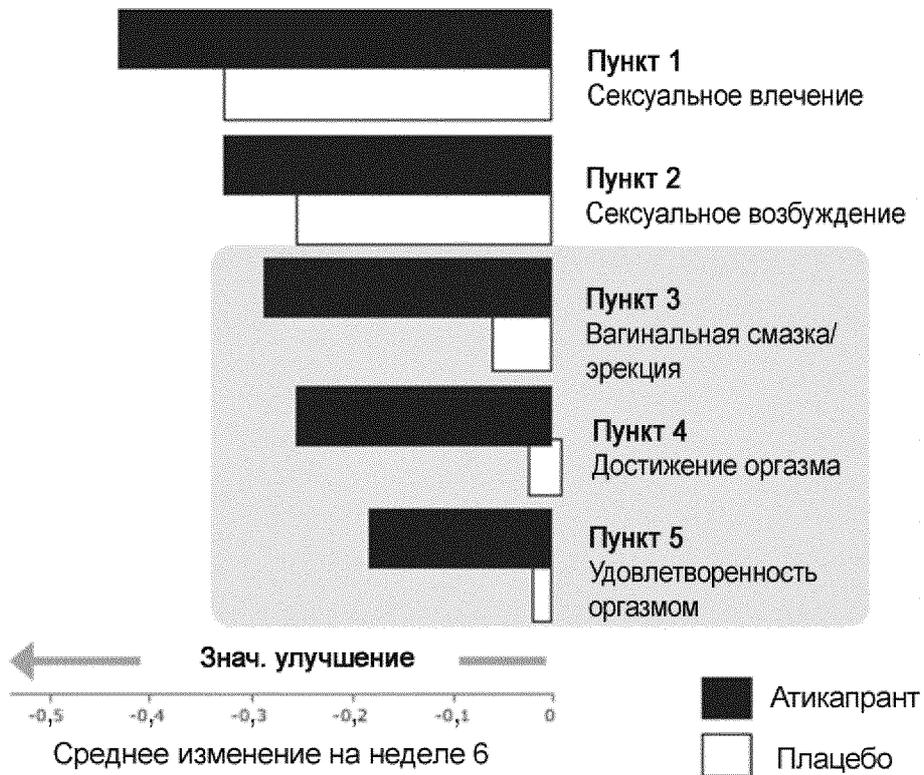
*Фиг. 30-Б*

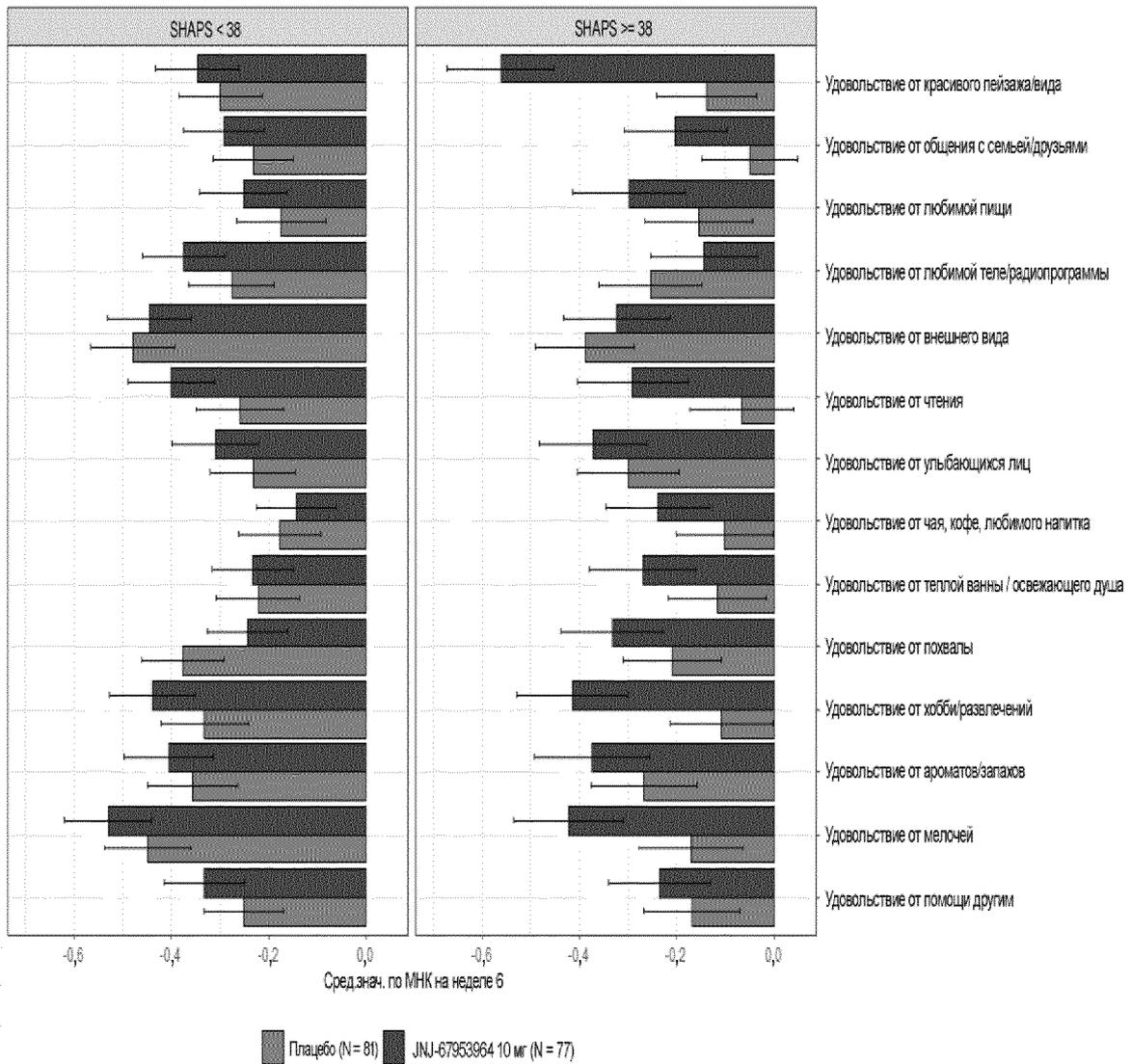


Фиг. 31

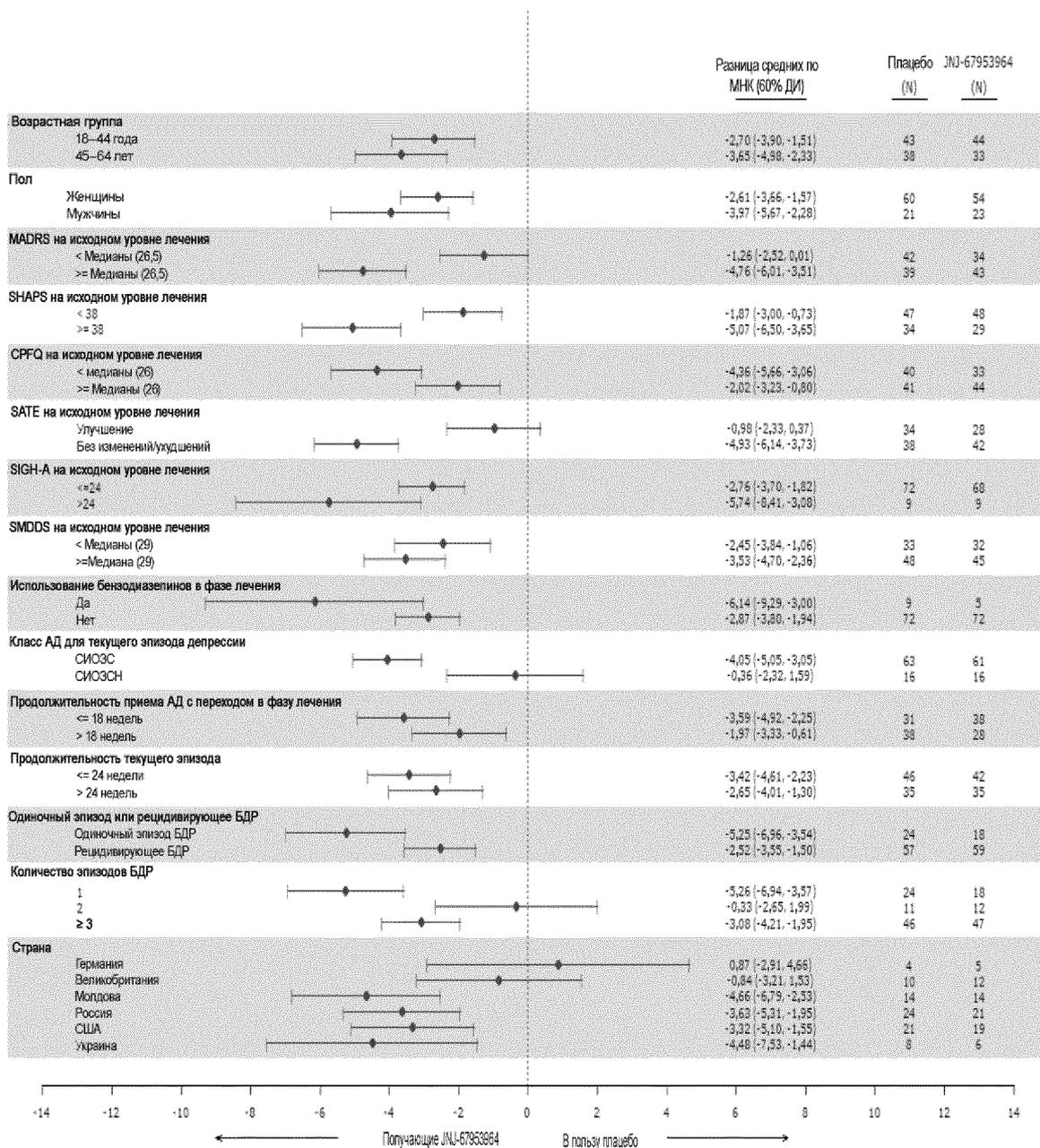


Фиг. 32

*Фиг. 33*



Фиг. 34



Фиг. 35