

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492273 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.07

(22) Дата подачи заявки
2023.03.06

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

(54) ЧИСТЫЕ ФОРМЫ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО АТИКАПРАНТА

(31) 63/317,483

(32) 2022.03.07

(33) US

(86) PCT/IB2023/052082

(87) WO 2023/170547 2023.09.14

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

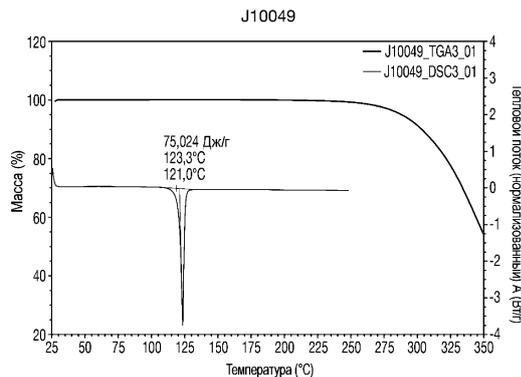
(72) Изобретатель:

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

(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) В настоящем изобретении предложены композиции, содержащие чистый атикапрант, сольваты атикапранта, и способы лечения большого депрессивного расстройства с применением атикапранта.



A1

202492273

202492273

A1

ЧИСТЫЕ ФОРМЫ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО АТИКАПРАНТА

5 ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СМЕЖНУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США 63/317 483, поданной 07 марта 2022 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

10 [0001] Настоящее описание относится к химически и/или энантиомерно чистому атикапранту, такому как чистая кристаллическая форма III атикапранта, композициям, содержащим его, и способам его применения.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

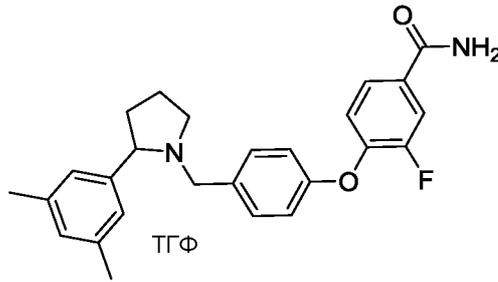
15 [0002] Каппа-опиоидные рецепторы (КОР) и их нативный лиганд динорфин локализованы в областях мозга, которые влияют на реакцию «стресс-вознаграждение», и могут играть ключевую роль в формировании настроения, стресса и аддиктивных расстройств. Хронический стресс, злоупотребление психоактивными веществами 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 20 лечения пациентов с расстройствами настроения, возможно, путем модуляции негативного аффективного состояния, связанного с реакцией на стресс.

25 [0003] Атикапрант является эффективным средством лечения пациентов с диагнозом депрессии. Однако пути синтеза атикапранта сопряжены с многими трудностями, включая проблемы безопасности, низкий выход и низкую чистоту, особенно в больших масштабах.

30 [0004] Существует потребность в новых соединениях и методах лечения пациентов, страдающих депрессией и необязательно ангедонией.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

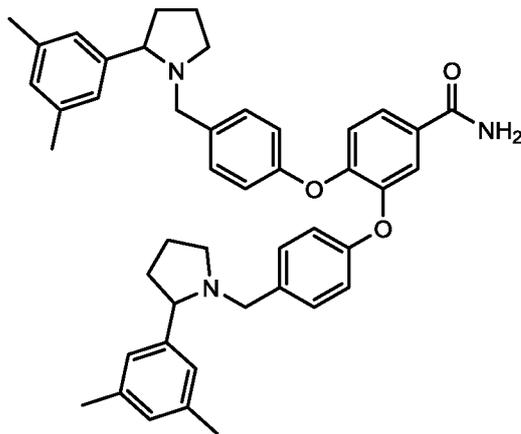
[0005] В некоторых аспектах в настоящем описании предложен сольват тетрагидрофурана атикапранта:



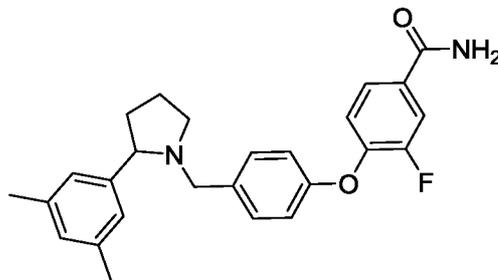
[0006] В других аспектах в настоящем описании предложены способы получения сольвата тетрагидрофурана атикапранта.

[0007] В дополнительных аспектах в настоящем описании предложен сольват тетрагидрофурана атикапранта, получаемый в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

[0008] В других дополнительных аспектах в настоящем описании предложены композиции, содержащие кристаллическую форму атикапранта и менее около 0,05% по массе 3,4-бис(4-((2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-ил)метил)фенокси)бензамида в пересчете на массу композиции:



[0009] В других дополнительных аспектах в настоящем описании предложены способы получения кристаллического атикапранта:



[0010] В других аспектах в настоящем описании предложена кристаллическая форма атикапранта, получаемая в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

[0011] В дополнительных аспектах в настоящем описании предложены способы лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека композицией или кристаллической формой атикапранта, описанной в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления у пациента ранее наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами.

[0012] В других аспектах в настоящем описании предложены композиции или кристаллическая форма атикапранта по п. 43 для применения при лечении большого депрессивного расстройства у пациента-человека, необязательно у пациента, имеющего ангедонию. В определенных вариантах осуществления у пациента ранее наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами.

[0013] В дополнительных аспектах в настоящем описании предложены варианты применения композиций или кристаллической формы атикапранта, описанных в настоящем документе, для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, имеющего ангедонию. В определенных вариантах осуществления у пациента ранее наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0014] На Фиг. 1 представлена дифрактограмма порошковой рентгеновской дифрактометрии (XRPD) полиморфной формы III атикапранта (режим пропускания).

[0015] На Фиг. 2 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) полиморфной формы III атикапранта.

[0016] На Фиг. 3 представлена термограмма мДСК полиморфной формы III атикапранта.

[0017] На Фиг. 4 представлен дизайн исследования примера 5.

[0018] На Фиг. 5 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).

[0019] На Фиг. 6 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.

[0020] На Фиг. 7 представлен линейный график, показывающий общий балл SHAPS (шкала оценки ангедонии Снейта — Гамильтона): средние изменения от

исходного уровня по методу наименьших квадратов ($\pm CO$) в течение периода лечения для выборки для анализа eITT.

5 [0021] На Фиг. 8 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.

10 [0022] На Фиг. 9 представлен линейный график, показывающий общий показатель MADRS: средние значения ($\pm CO$) с течением времени для выборки для анализа eITT.

[0023] На Фиг. 10А 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. 10Б представлена выдержка, показанная на Фиг. 10А, для лечения на неделях 0–6.

15 [0024] На Фиг. 11 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.

20 [0025] На Фиг. 12 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.

[0026] На Фиг. 13 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.

25 [0027] На Фиг. 14 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.

[0028] На Фиг. 15 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.

30 [0029] На Фиг. 16 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.

[0030] На Фиг. 17 представлен линейный график, показывающий общий показатель SHAPS: средние значения (\pm CO) с течением времени для выборки для анализа eITT.

5 **[0031]** На Фиг. 18 представлен линейный график, показывающий общий показатель SHAPS: средние значения (\pm CO) с течением времени для выборки для анализа fITT.

[0032] На Фиг. 19 показано изменение MADRS относительно исходного уровня в зависимости от тяжести ангедонии.

10 **[0033]** На Фиг. 20-А представлен линейный график, показывающий изменение MADRS относительно исходного уровня для пациентов с высоким уровнем ангедонии, т. е. SHAPS \geq 38. На Фиг. 20-Б представлен линейный график, показывающий изменение MADRS относительно исходного уровня для пациентов с низким уровнем ангедонии, т. е. SHAPS < 38.

15 **[0034]** На Фиг. 21 представлена гистограмма, показывающая сравнение MADRS у пациентов с низким и высоким уровнем ангедонии.

[0035] На Фиг. 22 представлен линейный график, показывающий изменение среднего общего балла ASEX относительно исходного уровня.

[0036] На Фиг. 23 представлена гистограмма, показывающая изменение общего балла по пунктам ASEX относительно исходного уровня.

20 **[0037]** На Фиг. 24 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.

25 **[0038]** На Фиг. 25 представлен график, показывающий общий балл MADRS: разница средних значений МНК (60% на неделе 6 по различным подгруппам для выборки для анализа fITT). На этом графике < 17 указывает на легкую степень тяжести; 18–24 указывает на степень тяжести от легкой до средней, а 25–30 — от средней до тяжелой.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0039] 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), 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).

5 **[0040]** В настоящем описании предложены композиции, содержащие химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта, которые являются безводными и стабильными в твердой форме.

[0041] Термин «кристаллическая» относится к твердой форме химического фрагмента, который содержит высокоупорядоченную межмолекулярную структуру.

10 **[0042]** 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

15 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,

20 твердотельного ядерного магнитного резонанса (ЯМР), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), поляризованной световой микроскопии (ПСМ), высокотемпературной микроскопии или динамической сорбции растворителем.

[0043] 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, дифрактограмма XRPD содержит резкие пики интенсивности. Это

30 контрастирует с дифрактограммой 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.

[0044] Термин «безводный» или «ангидрат» в настоящем документе относится к кристаллическому веществу, описанному в настоящем документе, которое 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.

[0045] 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 °.

[0046] Аналогично, значения 2θ , полученные из дифрактограмм 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, дифрактограммы 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 °.

[0047] 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 дифрактограмм XRPD, термограмм ДСК. В некоторых аспектах одна дифрактограмма XRPD

соответствует другой дифрактограмме XRPD, когда их значения 2θ находятся в пределах погрешности, как описано выше. В других аспектах одна дифрактограмма XRPD соответствует другой дифрактограмме XRPD, когда пики имеют одинаковое пиковое значение 2θ , но один или более пиков имеют другую высоту (интенсивность).

5 В дополнительных аспектах одна дифрактограмма XRPD соответствует другой дифрактограмме XRPD, когда пики имеют одинаковое пиковое значение 2θ , но один или более пиков имеют другую площадь пика. В других аспектах одна дифрактограмма XRPD соответствует другой дифрактограмме XRPD, когда пики имеют одинаковое пиковое значение 2θ , но один или более пиков скрыты. Такие скрытые пики могут
10 возникать из-за примесей, эксципиентов или т. п. Такие скрытые пики, как правило, не препятствуют определению характеристик кристаллической формы.

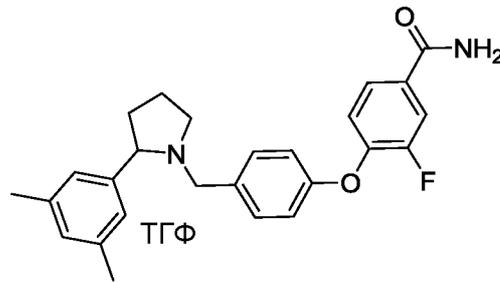
[0048] В настоящем документе термин «химическая чистота» относится к относительному процентному содержанию атикапранта в образце по сравнению с одним или более химическими соединениями, которые не являются атикапрантами.

15 Содержание или степень химической чистоты определяется в % по отношению к теоретическому составу, таким образом, в настоящем документе, «химически чистый» означает, что соединение по существу не содержит примесей. В некоторых вариантах осуществления чистый или химически чистый атикапрант имеет чистоту от по меньшей мере около 99,7 до около 100%, как измерено по % площади ВЭЖХ. В
20 дополнительных вариантах осуществления чистый или химически чистый атикапрант имеет чистоту от около 99,7 до около 100%, как измерено по % площади ВЭЖХ. В других вариантах осуществления чистый или химически чистый атикапрант имеет чистоту около 99,7, около 99,8, около 99,9, около 99,95 или около 100%, как измерено по % площади ВЭЖХ.

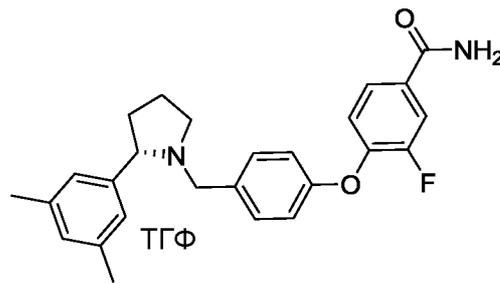
25 **[0049]** Термин «оптическая чистота» представляет собой сравнение оптического вращения чистого образца атикапранта с неизвестной стереохимией с оптическим вращением образца чистого атикапранта и выражается в процентах. «Энантиомерно чистый» означает, что соединение, например атикапрант, имеет оптическую чистоту по меньшей мере около 99,5%, как измерено по % площади
30 ВЭЖХ. Предпочтительно энантиомерно чистый атикапрант содержит по меньшей мере около 99,5% S-атикапранта, как измерено по % площади ВЭЖХ. В других вариантах осуществления энантиомерно чистый атикапрант имеет оптическую чистоту от около 99,5 до 99,9% или от около 99,95 до 99,9%, как измерено по % площади ВЭЖХ. В дополнительных вариантах осуществления энантиомерно чистый атикапрант имеет

оптическую чистоту по меньшей мере около 99,9% или по меньшей мере около 99,95%, как измерено по % площади ВЭЖХ.

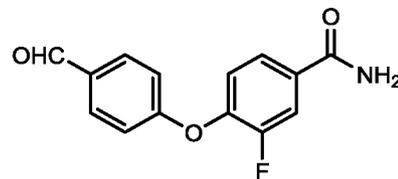
5 [0050] Чистый атикапрант или композиции, содержащие чистый атикапрант, могут быть получены с применением нового промежуточного соединения. Это новое промежуточное соединение представляет собой сольват тетрагидрофурана атикапранта:



В некоторых вариантах осуществления сольват тетрагидрофурана представляет собой сольват тетрагидрофурана S-атикапранта:



10 [0051] Также описаны композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана. Предпочтительно композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана атикапранта, содержат меньше примесей, чем композиции, содержащие другие промежуточные соединения, приводящие к получению атикапранта. В частности, композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана атикапранта, содержат около 0,10% по массе или менее 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамида в пересчете на массу композиции:



20 Внекоторых вариантах осуществления композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана атикапранта, содержат около 0,1, около 0,09, около 0,08, около 0,07, около 0,06, около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02, около 0,01, около 0,009, около 0,008, около 0,007, около 0,006, около 0,005, около 0,004, около 0,003, около

0,002 или около 0,001% по массе или менее 3-фтор-4-(4-формилфеноксид)бензамида в пересчете на массу композиции. В других вариантах осуществления композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана атикапранта, содержат от около 0,001 до около 0,1, от около 0,001 до около 0,05, от около 0,001 до около 0,01, от около 0,001 до около 0,005, от около 0,005 до около 0,1, от около 0,005 до около 0,05, от около 0,005 до около 0,01, от около 0,01 до около 0,1, от около 0,01 до около 0,05 или от около 0,05 до около 0,1% по массе 3-фтор-4-(4-формилфеноксид)бензамида в пересчете на массу композиции.

[0052] Композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана атикапранта, могут содержать по меньшей мере около 99,5% по массе сольвата тетрагидрофурана атикапранта в пересчете на массу композиции. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана атикапранта, содержат по меньшей мере около 99,5, около 99,6, около 99,7, около 99,8, около 99,9, около 99,95 или около 99,99% по массе сольвата тетрагидрофурана атикапранта в пересчете на массу композиции.

[0053] Сольват тетрагидрофурана атикапранта или композиции, содержащие его, также могут содержать менее 0,05% по массе одной или более органических примесей, неорганических примесей или остаточного растворителя в пересчете на массу композиции. Примеры органических примесей включают, помимо прочего, исходные вещества, побочные продукты, промежуточные продукты, продукты разложения, реагенты, лиганды, катализаторы или их комбинации. Примеры неорганических примесей включают, помимо прочего, реагенты, лиганды, катализаторы, тяжелые металлы, неорганические соли или другие вещества, такие как, среди прочего, фильтрующие добавки, древесный уголь и сульфатированная зола. В некоторых вариантах осуществления остаточный растворитель представляет собой одно или более из тетрагидрофурана, этанола и воды. В дополнительных вариантах осуществления остаточный растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В дополнительных вариантах осуществления остаточный растворитель представляет собой одно или более из уксусной кислоты, ацетона, изобутилацетата, анизола, изопропилацетата, 1-бутанола, метилацетата, 2-бутанола, 3-метил-1-бутанола, бутилацетата, метилэтилкетона, трет-бутилметилового эфира, 2-метил-1-пропанола, диметилсульфоксида, пентана, этилацетата, 1-пентанола, этилового эфира, 1-пропанола, этилформиата, 2-пропанола, муравьиной кислоты, пропилацетата или триэтиламина.

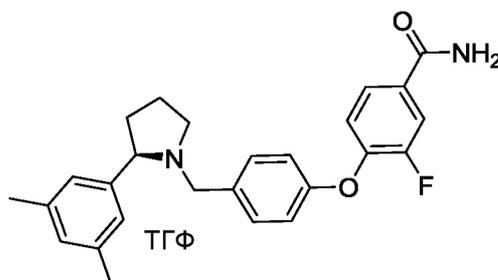
[0054] Термин «промежуточное соединение», в настоящем документе, относится к веществу, полученному на стадиях синтеза сольвата тетрагидрофурана атикапранта или кристаллического атикапранта, описанного в настоящем документе, которое подвергается дальнейшему химическому преобразованию.

5 **[0055]** В настоящем документе термин «лиганд» относится к агенту с сильной аффинностью к иону металла.

[0056] В настоящем документе термин «растворитель» относится к неорганической или органической жидкости, используемой в качестве носителя для получения растворов или суспензий в способах, описанных в данном документе.

10 **[0057]** Термин «исходное вещество» в настоящем документе относится к веществу, применяемому в синтезе сольвата тетрагидрофурана атикапранта или кристаллического атикапранта, получаемого как описано в настоящем документе, которое включено в качестве элемента в структуру промежуточного соединения и/или сольвата тетрагидрофурана атикапранта или кристаллического атикапранта,
15 получаемого как описано в настоящем документе.

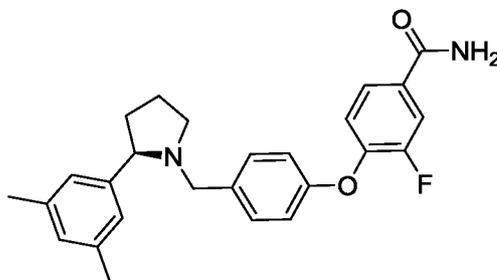
[0058] В некоторых аспектах композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана, содержат около 0,10% по массе или менее сольвата тетрагидрофурана R-атикапранта в пересчете на массу композиции:



20 В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана атикапранта, содержат около 0,1, около 0,09, около 0,08, около 0,07, около 0,06, около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02, около 0,01, около 0,009, около 0,008, около 0,007, около 0,006, около 0,005, около 0,004, около 0,003, около 0,002 или около 0,001% по массе или менее сольвата тетрагидрофурана R-атикапранта
25 в пересчете на массу композиции. В других вариантах осуществления композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана атикапранта, содержат от около 0,001 до около 0,1, от около 0,001 до около 0,05, от около 0,001 до около 0,01, от около 0,001 до около 0,005, от около 0,005 до около 0,1, от около 0,005 до около 0,05, от около 0,005 до около 0,01, от около 0,01 до около 0,1, от около 0,01 до около 0,05 или от около 0,05 до около

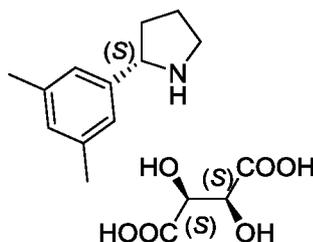
0,1% по массе сольвата тетрагидрофурана R-атикапранта в пересчете на массу композиции.

[0059] В других аспектах композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана, содержат около 0,10% по массе или менее R-атикапранта в пересчете на массу композиции:

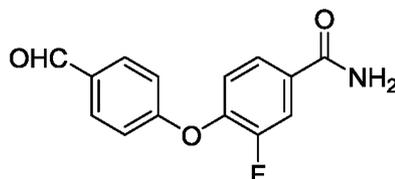


Внекоторых вариантах осуществления композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана атикапранта, содержат около 0,1, около 0,09, около 0,08, около 0,07, около 0,06, около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02, около 0,01, около 0,009, около 0,008, около 0,007, около 0,006, около 0,005, около 0,004, около 0,003, около 0,002 или около 0,001% по массе или менее R-атикапранта в пересчете на массу композиции. В других вариантах осуществления композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана атикапранта, содержат от около 0,001 до около 0,1, от около 0,001 до около 0,05, от около 0,001 до около 0,01, от около 0,001 до около 0,005, от около 0,005 до около 0,1, от около 0,005 до около 0,05, от около 0,005 до около 0,01, от около 0,01 до около 0,1, от около 0,01 до около 0,05 или от около 0,05 до около 0,1% по массе R-атикапранта в пересчете на массу композиции.

[0060] Сольват тетрагидрофурана атикапранта может быть получен кристаллизацией атикапранта с применением тетрагидрофурана, спирта и воды. В некоторых вариантах осуществления спирт представляет собой этанол или метанол. В других вариантах осуществления спирт представляет собой этанол. В дополнительных вариантах осуществления спирт представляет собой метанол. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы получения сольвата тетрагидрофурана атикапранта включают вступление в реакцию (2S)-2-(3,5-диметилфенил)пирролидина D-тарtrate



с 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамидом



5 в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этилацетат, тетрагидрофуран и 2-метилтетрагидрофуран или их смесь. В других вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В дополнительных вариантах осуществления растворитель представляет собой этилацетат. В еще других вариантах осуществления растворитель представляет собой 2-метил-тетрагидрофуран. Процессы получения сольвата тетрагидрофурана атикапранта можно гасить с применением основания. Примеры 10 подходящих оснований включают, помимо прочего, гидроксид щелочного металла, такой как гидроксид натрия. Процессы получения сольвата тетрагидрофурана атикапранта также могут быть выполнены в присутствии восстанавливающего агента. Примеры подходящих восстанавливающих агентов включают триацетоксиборгидрид 15 натрия. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой триацетоксиборогидрид натрия.

[0061] Для процессов, в которых тетрагидрофуран не применяют в качестве растворителя, т. е., когда растворитель представляет собой этилацетат или 2-метил-тетрагидрофуран, растворитель удаляют после завершения реакции между D-тарtratом 20 (2S)-2-(3,5-диметилфенил)пирролидина и 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамидом. Специалист в данной области легко сможет применить подходящие методы удаления растворителя. Например, можно применять, среди прочего, выпаривание, перегонку.

[0062] После удаления растворителя полученное вещество, например твердое вещество, объединяют с тетрагидрофураном. В некоторых вариантах осуществления 25 тетрагидрофуран добавляют к веществу, полученному в результате реакции между D-тарtratом (2S)-2-(3,5-диметилфенил)пирролидина и 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамидом. Количество применяемого тетрагидрофурана может

зависеть от масштаба реакции и может быть определено специалистом в данной области.

[0063] В дополнение к тетрагидрофурану, к веществу, полученному в результате реакции между D-тарtratом между (2S)-2-(3,5-диметилфенил) пирролидина и 3-фтор-4-(4-формилфеноксид)бензамидом, добавляют спирт и воду. В некоторых вариантах осуществления спирт представляет собой этанол или метанол. В других вариантах осуществления спирт представляет собой этанол. В дополнительных вариантах осуществления спирт представляет собой метанол. Количество применяемого этанола и воды может зависеть от масштаба реакции, среди прочего, и может быть определено специалистом в данной области. В некоторых вариантах осуществления к твердому веществу добавляют тетрагидрофуран, затем этанол, а затем воду с образованием раствора тетрагидрофурана/этанола/воды. В других вариантах осуществления к твердому веществу добавляют тетрагидрофуран, затем воду, а затем этанол с образованием раствора тетрагидрофурана/этанола/воды. В дополнительных вариантах осуществления к твердому веществу добавляют этанол, затем тетрагидрофуран, а затем воду с образованием раствора тетрагидрофурана/этанола/воды. В еще других вариантах осуществления к твердому веществу добавляют этанол, затем воду, а затем тетрагидрофуран с образованием раствора тетрагидрофурана/этанола/воды. В еще дополнительных вариантах осуществления к твердому веществу добавляют воду, затем этанол, а затем тетрагидрофуран с образованием раствора тетрагидрофурана/этанола/воды. В других вариантах осуществления к твердому веществу добавляют воду, затем тетрагидрофуран, а затем этанол с образованием раствора тетрагидрофурана/этанола/воды.

[0064] Объемное отношение тетрагидрофурана к этанолу и воде составляет от около 1:1:1 до около 1:5:10. В некоторых вариантах осуществления объемное соотношение тетрагидрофурана к этанолу и воде составляет около 1:1:1, около 1:1:2, около 1:1:3, около 1:1:4, около 1:1:5, около 1:1:6, около 1:1:7, около 1:1:8, около 1:1:9, около 1:1:10, около 1:2:2, около 1:2:3, около 1:2:4, около 1:2:5, около 1:2:6, около 1:2:7, около 1:2:8, около 1:2:9, около 1:2:10, около 1:3:1, около 1:3:2, около 1:3:3, около 1:3:4, около 1:3:5, около 1:3:6, около 1:3:7, около 1:3:8, около 1:3:9, около 1:3:10, около 1:4:1, около 1:4:2, около 1:4:3, около 1:4:4, около 1:4:5, около 1:4:6, около 1:4:7, около 1:4:8, около 1:4:9, около 1:4:10, около 1:5:1, около 1:5:2, около 1:5:3, около 1:5:4, около 1:5:5, около 1:5:6, 1:5:7, около 1:5:8, около 1:5:9 или около 1:5:10. В других вариантах

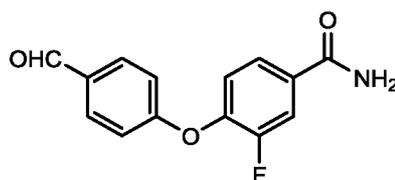
осуществления объемное отношение тетрагидрофурана к этанолу и воде составляет около 1:1:2 в пересчете на общий объем раствора. В дополнительных вариантах осуществления объемное отношение тетрагидрофурана к этанолу и воде составляет около 1:1,6:3,2. В других вариантах осуществления объемное отношение тетрагидрофурана к этанолу и воде составляет около 3:3:1. В еще дополнительных вариантах осуществления объемное отношение тетрагидрофурана к этанолу и воде составляет около 1:1:4. В других вариантах осуществления объемное отношение тетрагидрофурана к этанолу и воде составляет около 4:5:10. В дополнительных вариантах осуществления объемное отношение тетрагидрофурана к этанолу и воде составляет около 7:5:10. В других вариантах осуществления объемное отношение тетрагидрофурана к этанолу и воде составляет около 3:5:10.

[0065] Затем сольват тетрагидрофурана атикапранта кристаллизуют из раствора тетрагидрофурана, этанола и воды. Специалист в данной области может применять подходящие методы кристаллизации сольвата тетрагидрофурана атикапранта. Примеры методов включают, помимо прочего, выпаривание, охлаждение, концентрирование и затравливание или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления раствор тетрагидрофурана, этанола и воды концентрируют. В дополнительных вариантах осуществления раствор тетрагидрофурана, этанола и воды выпаривают. В других вариантах осуществления раствор тетрагидрофурана, этанола и воды охлаждают, например, до пониженных температур. В дополнительных вариантах осуществления раствор тетрагидрофурана, этанола и воды нагревают до повышенных температур, например температуры кипения раствора тетрагидрофурана, этанола и воды, а затем охлаждают до пониженных температур. Пониженные температуры могут быть определены специалистом в данной области. В определенных аспектах пониженная температура составляет менее около комнатной температуры, например около 23 °С. В дополнительных аспектах пониженные температуры составляют менее около 20, около 15, около 10 или около 5 °С.

[0066] В альтернативном варианте или в дополнение к вышеуказанным методам кристаллизации к раствору тетрагидрофурана, этанола и воды могут быть добавлены затравочные кристаллы тетрагидрофурана атикапранта. Термин «затравочные кристаллы» в настоящем документе относится к твердому образцу сольвата тетрагидрофурана атикапранта, который присутствует в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления семена содержат сольват

тетрагидрофурана S-атикапранта. Затравочные кристаллы могут быть в виде различных форм, включая, помимо прочего, иглы, блоки или их комбинации.

[0067] В отличие от других промежуточных соединений, применяемых для получения атикапранта, сольват тетрагидрофурана атикапранта предпочтительно не содержит примесей или содержит низкие уровни одной или более примесей. В некоторых вариантах осуществления сольват тетрагидрофурана атикапранта или композиции, содержащие его, содержат низкие уровни 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамида:

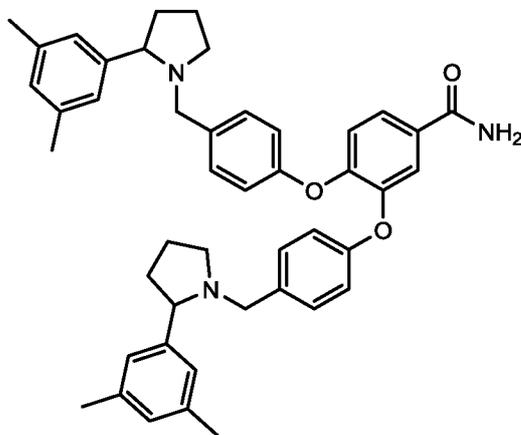


10 Термин «низкие уровни» в настоящем документе используется для описания количества 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамида в образце сольвата тетрагидрофурана атикапранта. В некоторых вариантах осуществления сольват тетрагидрофурана атикапранта или композиция, содержащая его, содержит около 0,10% по массе 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамида в пересчете на массу композиции. В других вариантах осуществления сольват тетрагидрофурана атикапранта или композиция, содержащая его, содержит около 0,1, около 0,09, около 0,08, около 0,07, около 0,06, около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02, около 0,01, около 0,009, около 0,008, около 0,007, около 0,006, около 0,005, около 0,004, около 0,003, около 0,002 или около 0,001% по массе или менее 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамида в пересчете на массу композиции. В других вариантах осуществления сольват тетрагидрофурана атикапранта или композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана атикапранта, содержат от около 0,001 до около 0,1, от около 0,001 до около 0,05, от около 0,001 до около 0,01, от около 0,001 до около 0,005, от около 0,005 до около 0,1, от около 0,005 до около 0,05, от около 0,005 до около 0,01, от около 0,01 до около 0,1, от около 0,01 до около 0,05 или от около 0,05 до около 0,1% по массе 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамида в пересчете на массу композиции.

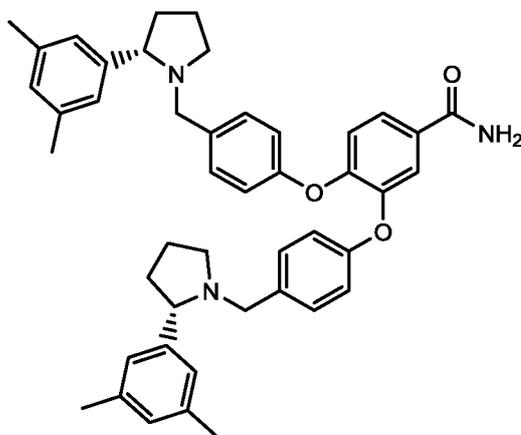
[0068] Сольват тетрагидрофурана атикапранта может быть применен для получения кристаллических форм атикапранта. В некоторых вариантах осуществления сольват тетрагидрофурана атикапранта может быть применен для получения химически и/или энантиомерно чистого S-атикапранта. В дополнительных вариантах осуществления сольват тетрагидрофурана может быть применен для получения чистой

химически и/или энантимерно кристаллической формы III атикапранта. В других вариантах осуществления сольват тетрагидрофурана атикапранта может быть применен для получения чистой химически и/или энантимерно кристаллической формы III S- атикапранта.

- 5 **[0069]** Химически и/или энантимерно чистые формы атикапранта или композиции, содержащие их, полученные, как описано в настоящем документе, содержат более низкие примеси, чем формы атикапранта в данной области. В некоторых вариантах осуществления химически и/или энантимерно чистая форма атикапранта или композиция, содержащая его, описанная в настоящем документе,
- 10 содержит менее около 0,05% по массе 3,4-бис(4-((2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-ил)метил)фенокси)бензамида в пересчете на массу композиции:



- В других вариантах осуществления химически и/или энантимерно чистая форма атикапранта или композиция, содержащая его, описанная в настоящем документе,
- 15 содержит менее около 0,05% по массе 3,4-бис(4-((2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-ил)метил)фенокси)бензамида в пересчете на массу композиции:

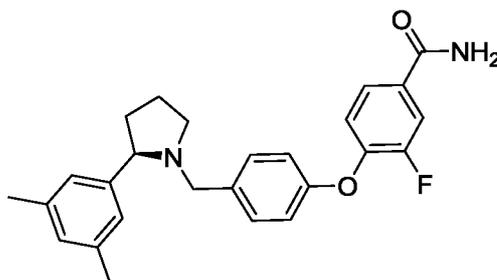


В некоторых вариантах осуществления химически и/или энантимерно чистый атикапрант или композиции, содержащие его, полученные, как описано в настоящем

документе, содержат около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02, около 0,01, около 0,009, около 0,008, около 0,007, около 0,006, около 0,005, около 0,004, около 0,003, около 0,002 или около 0,001% по массе или менее 3,4-бис(4-((2-(3,5-
 5 диметилфенил)пирролидин-1-ил)метил)фенокс)бензамида в пересчете на массу композиции. В других вариантах осуществления композиции, содержащие сольват тетрагидрофурана атикапранта, содержат от около 0,001 до около 0,05, от около 0,001 до около 0,01, от около 0,001 до около 0,005, от около 0,005 до около 0,05, от около 0,005 до около 0,01 или от около 0,01 до около 0,05% по массе 3,4-бис(4-((2-(3,5-
 10 диметилфенил)пирролидин-1-ил)метил)фенокс)бензамида в пересчете на массу композиции.

[0070] Химически и/или энантиомерно чистый атикапрант или композиция, содержащая его, также содержит около 0,10% по массе или менее 3-фтор-4-(4-
 формилфенокс)бензамида в пересчете на массу композиции. В других вариантах
 15 осуществления химически и/или энантиомерно чистый атикапрант или композиция, содержащая его, содержит около 0,1, около 0,09, около 0,08, около 0,07, около 0,06, около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02, около 0,01, около 0,009, около 0,008, около 0,007, около 0,006, около 0,005, около 0,004, около 0,003, около 0,002 или около 0,001% по массе или менее 3-фтор-4-(4-формилфенокс)бензамида в пересчете на
 20 массу композиции. В других вариантах осуществления химически и/или энантиомерно чистый атикапрант или композиция, содержащая его, содержит от около 0,001 до около 0,1, от около 0,001 до около 0,05, от около 0,001 до около 0,01, от около 0,001 до около 0,005, от около 0,005 до около 0,1, от около 0,005 до около 0,05, от около 0,005 до около 0,01, от около 0,01 до около 0,1, от около 0,01 до около 0,05 или от около 0,05 до около 0,1% по массе 3-фтор-4-(4-формилфенокс)бензамида в пересчете на
 25 массу композиции.

[0071] Кристаллическая форма атикапранта или композиции, содержащие его, могут дополнительно содержать около 0,10% по массе или менее R-атикапранта в пересчете на массу композиции:



Внекоторых вариантах осуществления композиции, содержащие кристаллическую форму атикапранта, содержат около 0,1, около 0,09, около 0,08, около 0,07, около 0,06, около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02, около 0,01, около 0,009, около 0,008, около 0,007, около 0,006, около 0,005, около 0,004, около 0,003, около 0,002 или около 0,001% по массе или менее R-атикапранта в пересчете на массу композиции. В других вариантах осуществления композиции, содержащие кристаллическую форму атикапранта, содержат от около 0,001 до около 0,1, от около 0,001 до около 0,05, от около 0,001 до около 0,01, от около 0,001 до около 0,005, от около 0,005 до около 0,1, от около 0,005 до около 0,05, от около 0,005 до около 0,01, от около 0,01 до около 0,1, от около 0,01 до около 0,05 или от около 0,05 до около 0,1% по массе R-атикапранта в пересчете на массу композиции.

[0072] Композиции, содержащие атикапрант, полученный таким образом, как описано в настоящем документе, могут содержать по меньшей мере около 99,5% по массе химически и/или энантиомерно чистого атикапранта в пересчете на массу композиции. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие атикапрант, полученный, как описано в настоящем документе, содержат по меньшей мере около 99,5, около 99,6, около 99,7, около 99,8, около 99,9, около 99,95 или около 99,99% по массе химически и/или энантиомерно чистого атикапранта в пересчете на массу композиции. В других вариантах осуществления композиции содержат от около 97 до около 100% по массе чистого атикапранта в пересчете на массу композиции. В дополнительных вариантах осуществления композиции, содержащие атикапрант, полученный таким образом, как описано в настоящем документе, могут содержать по меньшей мере около 99,5% по массе химически и/или энантиомерно чистого S-атикапранта в пересчете на массу композиции. В еще других вариантах осуществления композиции, содержащие атикапрант, полученный таким образом, как описано в настоящем документе, могут содержать по меньшей мере около 99,5% по массе химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта в пересчете на массу композиции. В дополнительных вариантах осуществления композиции, содержащие атикапрант, полученный таким образом, как описано в настоящем документе, могут содержать по меньшей мере около 99,5% по массе химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III S-атикапранта в пересчете на массу композиции.

[0073] Кристаллический атикапрант, полученный, как описано в настоящем документе, или композиции, содержащие его, также могут содержать менее 0,05% по

массе одного или более из органической примеси, неорганической примеси или остаточного растворителя в пересчете на массу композиции. Примеры органических примесей включают, помимо прочего, исходные вещества, побочные продукты, промежуточные продукты, продукты разложения, реагенты, лиганды, катализаторы или их комбинации. Примеры неорганических примесей включают, помимо прочего, реагенты, лиганды, катализаторы, тяжелые металлы, неорганические соли или другие вещества, такие как, среди прочего, фильтрующие добавки и древесный уголь.

[0074] Как правило, кристаллический атикапрант, полученный с применением способов, описанных в настоящем документе, или композиций, содержащих его, содержит около 0,15% по массе в пересчете на массу композиции и введение пациенту 2 г/сутки атикапранта или менее одной или более примесей, описанных в настоящем документе. В альтернативном варианте кристаллический атикапрант, полученный с применением способов, описанных в настоящем документе, или композиций, содержащих его, содержит около 0,05% по массе в пересчете на массу композиции и введение пациенту более 2 г/сутки атикапранта или менее одной или более примесей, описанных в настоящем документе. См. пороговые значения, описанные в гармонизированном руководстве ICH, “Impurities: Guide for Residual Solvents Q3C(R8)”, April 22, 2021, pages 1-44 and “Guidance for Industry – Q3A Impurities in New Drug Substances”, Revision 2, U.S. Department of Health and Human Services, June 2008, pages 1-14, которое включено в настоящий документ путем ссылки.

[0075] В некоторых вариантах осуществления остаточный растворитель представляет собой одно или более из тетрагидрофурана, 2-метил-тетрагидрофурана, этанола и воды. В дополнительных вариантах осуществления остаточный растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В одном варианте осуществления остаточный растворитель представляет собой этанол. В еще других вариантах осуществления остаточный растворитель представляет собой воду. В других вариантах осуществления остаточный растворитель представляет собой 2-метил-тетрагидрофуран. В дополнительных вариантах осуществления остаточный растворитель представляет собой одно или более из уксусной кислоты, ацетона, изобутилацетата, анизола, изопропилацетата, 1-бутанола, метилацетата, 2-бутанола, 3-метил-1-бутанола, бутилацетата, метилэтилкетона, трет-бутилметилового эфира, 2-метил-1-пропанола, диметилсульфоксида, пентана, этилацетата, 1-пентанола, этилового эфира, 1-пропанола, этилформиата, 2-пропанола, муравьиной кислоты, пропилацетата или триэтиламина. В других вариантах осуществления сольват тетрагидрофурана

атикапранта или композиция, содержащая его, содержит менее около 57 ч/млн этанола. В дополнительных вариантах осуществления сольват тетрагидрофурана атикапранта или композиция, содержащая его, содержит менее около 200 ч/млн 2-метилтетрагидрофурана.

5 **[0076]** Кристаллический атикапрант, описанный в настоящем документе, может быть получен способами, включающими кристаллизацию сольвата тетрагидрофурана атикапранта из 2-метилтетрагидрофурана и н-гептана. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают кристаллический S-атикапрант. В других вариантах осуществления способы обеспечивают кристаллическую форму III
10 атикапранта. В дополнительных вариантах осуществления способы обеспечивают кристаллическую форму III S-атикапранта. Не ограничиваясь теорией, авторы изобретения обнаружили, что применение н-гептана защищает атикапрант от разложения, что приводит к повышению химической чистоты и увеличению выходов.

[0077] В способе кристаллизации, применяемом для получения химически
15 и/или энантимерно чистого атикапранта, применяют температуру менее около 48 °С. В некоторых вариантах температура кристаллизации составляет менее около 45, около 40, около 35, около 30, около 25, около 20, около 15, около 10, около 5, около 0, около –5, около –10, около –15, около –20, около –25, около –30, около –35 или около –40 °С. В других вариантах осуществления температура кристаллизации составляет от около –40
20 до около 40, от около –40 до около 30, от около –40 до около 20, от около –40 до около 10, от около –40 до около 0, от около –40 до около –10, от около –40 до около –20, от около –40 до около –30, от около –30 до около 40, от около –30 до около 30, от около –30 до около 20, от около –30 до около 10, от около –30 до около 0, от около –30 до около –10, от около –30 до около –20, от около –20 до около 40, от около –20 до около
25 30, от около –20 до около 20, от около –20 до около 10, от около –20 до около 0, от около –20 до около –10, от около –10 до около 40, от около –10 до около 30, от около –10 до около 20, от около –10 до около 10, от около –10 до около 0, от около 0 до около 40, от около 0 до около 30, от около 0 до около 20, от около 0 до около 10, от около 10 до около 40, от около 10 до около 30, от около 10 до около 20, от около 20 до около 40,
30 от около 20 до около 30 или от около 30 до около 40 °С. Не ограничиваясь теорией, авторы изобретения обнаружили, что более низкая температура обеспечивает более высокую химическую чистоту продукта атикапранта.

[0078] Отношение 2-метилтетрагидрофурана к н-гептану составляет от около 1:1 до около 1:7. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение 2-

метилтетрагидрофурана к н-гептану составляет около 1:1, около 1:2, около 1:3: около 1:4, около 1:5, около 1:6 или около 1:7. В других вариантах осуществления отношение 2-метилтетрагидрофурана к н-гептану составляет от около 1:1 до около 1:6, от около 1:1 до около 1:5, от около 1:1 до около 1:4, от около 1:1 до около 1:3, от около 1:1 до около 1:2, от около 1:2 до около 1:7, от около 1:2 до около 1:6, от около 1:2 до около 1:5, от около 1:2 до около 1:4, от около 1:2 до около 1:3, от около 1,3 до около 1:7, от около 1:3 до около 1:6, от около 1:3 до около 1:5, от около 1:3 до около 1:4, от около 1:4 до около 1:7, от около 1:4 до около 1:6, от около 1:4 до около 1:5, от около 1:5 до около 1:7, от около 1:5 до около 1:6 или от около 1:6 до около 1:7. В дополнительных вариантах осуществления отношение 2-метилтетрагидрофурана к н-гептану составляет около 1:3. В других вариантах осуществления отношение 2-метилтетрагидрофурана к н-гептану составляет около 1:4. В дополнительных вариантах осуществления отношение 2-метилтетрагидрофурана к н-гептану составляет около 1:5. В других вариантах осуществления отношение 2-метилтетрагидрофурана к н-гептану составляет около 1:6. В дополнительных вариантах осуществления отношение 2-

[0079] В некоторых аспектах кристаллический атикапрант, например химически и/или энантиомерно чистый кристаллический атикапрант, представляет собой кристаллическую форму 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 рентгеновской дифрактометрией. В других вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками при рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $4,1^\circ$, $9,0^\circ$, $17,6^\circ$, $18,0^\circ$ или $21,4^\circ$. В дополнительных вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками при рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$, составляющими $4,1^\circ$, $9,0^\circ$, $17,6^\circ$, $18,0^\circ$ или $21,4^\circ$, и одним или более дополнительными пиками, составляющими $16,4^\circ$, $20,1^\circ$, $20,3^\circ$, $24,1^\circ$ и $25,7^\circ$. В еще других вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта 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 $21,4^\circ$, и одним или более дополнительными пиками, составляющими $15,1^\circ$, $16,4^\circ$, $20,0^\circ$, $20,1^\circ$, $20,3^\circ$, $24,1^\circ$, $25,0^\circ$, $25,7^\circ$, $26,2^\circ$ и $28,8^\circ$. В дополнительных вариантах осуществления

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

5 Форма III 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, приведенными в таблице 1.

Таблица 1	Таблица 1	Таблица 1	Таблица 1
Положение (2θ)			
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	

10

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

Таблица 1	Таблица 1	Таблица 1	Таблица 1
Положение (2θ)			
4,1	8,2	9,0	9,7

12,0	18,0	21,4	28,8
13,5	19,4	24,1	30,0
15,1	19,7	25,0	
16,4	20,1	25,7	
17,6	20,3	26,3	

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

5

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

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

10 **[0080]** Кристаллическая форма III атикапранта также может быть охарактеризована с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В некоторых вариантах осуществления термограмма дифференциальной сканирующей

калориметрии содержит пиковую температуру (T_m) около 121 °С. В других вариантах осуществления кристаллическая форма III атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей Фиг. 2.

Эталонные стандарты

5 **[0081]** В настоящем описании также предложены эталонные стандарты, содержащие атикапрант, полученный, как описано в настоящем документе. Термин «эталонный стандарт» в настоящем документе относится к атикапранту, выбранному FDA, который заявитель, подавший ANDA, должен применять для проведения исследования биоэквивалентности *in vivo*, необходимого для утверждения ANDA. См.,
10 например, публикацию “Referencing Approve Drug Products in ANDA Submissions – Guidance for Industry,” U.S. Department of Health and Human Services, pages 1-16, October 2020, которая включена путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления эталонный стандарт содержит композицию, описанную в настоящем документе. В дополнительных вариантах осуществления эталонный стандарт содержит
15 кристаллическую форму атикапранта, как описано в настоящем документе. Желательно, чтобы эталонный стандарт содержал кристаллический атикапрант, имеющий химическую и/или энантиомерную чистоту около 99,7%, как измерено с помощью ВЭЖХ.

Способы лечения

20 **[0082]** В одном аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения пациентов, имеющих более тяжелый тип депрессии, т. е. большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления у пациент также испытывает ангедонию от умеренной до тяжелой степени. Поскольку само по себе БДР трудно лечить, лечение пациентов с ангедонией еще более проблематично, поскольку у
25 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 множеством побочных эффектов, таких как увеличение веса, метаболические побочные
30 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.

[0083] Способы, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении депрессии и ангедонии пациента с применением химически и/или энантиомерно

чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантимерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его. Требуется, чтобы способы позволяли пациенту справиться с депрессией, одновременно уменьшая ангедонию. В конкретных вариантах осуществления у пациентов, получающих лечение согласно описанным способам, 5 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 10 окружающего мира (т. е. осязания, вкуса, обоняния), а также от социальных 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, 15 таких как желание, симпатия и обучение. Цикл удовольствия можно разделить на три 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 20 обратной связи.

[0084] 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 25 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 30 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.

[0085] 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 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 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. 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.

[0086] В некоторых вариантах осуществления ангедония пациента снижается с высокого уровня ангедонии до низкого уровня ангедонии. В еще других вариантах осуществления ангедония пациента снижается на по меньшей мере около 40%, что измеряется изменением по сравнению с исходным уровнем общего балла по шкале

ангедонии после лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например чистой химически и/или энантиомерно кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В еще других вариантах осуществления ангедония пациента снижается на по меньшей мере

5 около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 95%, что измеряется изменением по сравнению с исходным уровнем общего балла по шкале ангедонии после лечения химически и/или энантиомерно химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например

10 чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В дополнительных 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

15 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 химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем

документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В других вариантах

20 осуществления ангедония пациента уменьшается, т. е. снижается на 100%, что измеряется изменением по сравнению с исходным уровнем общего балла по шкале ангедонии после лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой

кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его.

25 **[0087]** Снижение ангедонии после начала лечения чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта, или композициями, содержащими его, может

быть измерено относительно ангедонии пациента, как измерено до лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе,

30 например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его, т. е. путем измерения исходного уровня ангедонии. При этом лечащий врач может рассчитать изменение ангедонии относительно исходного уровня до измерения ангедонии в режиме реального времени в любой момент после лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом,

описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. Таким образом, можно использовать стандартные методы измерения ангедонии, такие как шкала ангедонии, например SHAPS.

5 **[0088]** Измерение исходного уровня ангедонии желательно проводить не более чем примерно за 1 неделю до начала лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В некоторых вариантах осуществления измерение исходного уровня
10 ангедонии выполняют за около 7 дней, около 6 дней, около 5 дней, около 4 дней, около 3 дней, около 2 дней или около 1 дня до лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В дополнительных вариантах осуществления измерение исходного
15 уровня ангедонии выполняют за около 24 часов, около 18 часов, около 12 часов, около 8 часов, около 4 часов, около 2 часов, около 1 часа, около 30 минут или около 15 минут до начала лечения чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его.

20 **[0089]** Изменение ангедонии у пациента будет зависеть от нескольких факторов, включая, помимо прочего, степень тяжести ангедонии, чувствительность пациента к химически и/или энантиомерно чистому атикапранту, описанному в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической форме III атикапранта или композициям, содержащим его, причем,
25 среди прочего, вводят другие фармацевтические агенты. В некоторых вариантах осуществления ангедония пациента снижается после около 3 недель лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В других вариантах осуществления
30 ангедония пациента снижается после около 3 недель лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В дополнительных вариантах осуществления ангедония пациента снижается после от около 3 недель до около 6 недель и, в

определенных вариантах осуществления, через 6 недель лечения химически и/или энантимерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантимерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В определенных вариантах осуществления ангедония пациента снижается на по меньшей мере около 40%, что измеряется изменением по сравнению с исходным уровнем общего балла по шкале ангедонии после около 6 недель лечения. 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 изменением по сравнению с исходным уровнем общего балла по шкале ангедонии и/или врачом / клиническим заключением.

[0090] 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.

[0091] 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.

[0092] В настоящем документе, если не указано иное, термины «лечащий», «лечение» и т. п. включают в себя ведение субъекта или пациента (предпочтительно млекопитающего, 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.

[0093] Используемый в настоящем документе термин «депрессия» (также 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 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 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.

[0094] Как известно в данной области, принято считать, что у пациента 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, таблицу 4.

Таблица 4

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

[0095] 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

[0096] 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
- 5 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.
- 10 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 5.

Таблица 5. 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	

- [0097] В данной области известно несколько шкал, которые можно
- 15 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.

[0098] 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.

[0099] 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.

[00100] 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.

[00101] 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 выбирал один вариант из «незначительное улучшение», «значительное улучшение», «очень значительное улучшение», а в случае ухудшения — «незначительное ухудшение», «значительное ухудшение», «очень значительное ухудшение». См. таблицу 6.

Таблица 6. Опросник SATE

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

o Улучшилось

o Ухудшилось

o Без изменений

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

Вопрос 2. Насколько улучшилось ваше состояние депрессии?

o Незначительно улучшилось

o Значительно улучшилось

o Очень значительно улучшилось

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

Вопрос 3. Насколько ухудшилось ваше состояние депрессии?

o Незначительно ухудшилось

o Значительно ухудшилось

о Очень значительно ухудшилось

[00102] 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.

[00103] 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.

[00104] 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.

[00105] 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.

[00106] 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, доксепин, 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 нейролептиков включают фенотиазины (например, хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, перфеназин, трифлуоперазин, левомепромазин), тиоксантены (например, тиотиксен, флупентиксол), бутирофеноны (например, галоперидол), дибензоксазепины (например, локсапин), дигидроиндолонны (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

5 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 нейрпептиды, такие как тиреотропин-рилизинг-гормон и т. п., или соединения, нацеленные на нейрпептидные 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.

10 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.

15 **[00107]** 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.

20 **[00108]** 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, 25 в справочниках по стандартным дозировкам, таких как Physician's Desk Reference (Medical Economics Company или онлайн на <http://www.pdrel.com>), или доступны из других источников.

30 **[00109]** 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.

[00110] В определенных вариантах осуществления пациент получал лечение другими антидепрессантами до получения чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его. 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 другими антидепрессантами до начала лечения чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его.

[00111] Описанные в настоящем документе способы также включают дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В настоящем документе термины «дополнительное лечение» и «дополнительная терапия» означают лечение пациента, нуждающегося в этом, путем введения чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, в комбинации с одним или более антидепрессантами, причем чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например чистую кристаллическую форму III атикапранта или композиции, содержащие его, и антидепрессант(-ы) вводят любым подходящим способом одновременно, последовательно, отдельно или в одной фармацевтической композиции.

[00112] В некоторых аспектах химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта или композиции, содержащие ее, вводят дополнительно с другим(-и) антидепрессантом(-ами), который(-е) в настоящее время вводят пациенту, включая текущий(-е) антидепрессант(-ы), на который(-е) у пациента наблюдался неадекватный ответ, т. е. антидепрессант не смог вылечить депрессию пациента. В других вариантах осуществления химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта или композиции, содержащие его, вводят дополнительно с антидепрессантом(-ами), ранее не вводимым(-и) пациенту, т. е. новым антидепрессантом. В еще других вариантах осуществления химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в

настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта или композиции, содержащие его, вводят по схеме с антидепрессантом(-ами), ранее вводимым(-и) пациенту.

5 **[00113]** Если химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта или композиции, содержащие его, и другой(-ие) антидепрессант(-ы) вводят в отдельных лекарственных формах, количество доз, вводимых в сутки для каждого активного соединения, может быть одинаковым или разным и более типично разным. Антидепрессант можно вводить в дозе, предписанной 10 лечащим врачом, и/или согласно инструкции на его этикетке, а химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта или композиции, содержащие его, вводят в дозе, как описано в настоящем документе. Как правило, пациент проходит одновременное лечение как антидепрессантом, так и 15 химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его, причем и то, и другое вводят по их предписанным схемам дозирования. Химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или 20 энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта или композиции, содержащие его, и антидепрессант(-ы), можно вводить по одновременным или чередующимся схемам, в одно и то же или в разное время в течение курса терапии, одновременно в разделенных или одиночных формах.

25 **[00114]** Химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта или композиции, содержащие его, и антидепрессант(-ы), можно вводить одними и теми же или разными способами введения. Примеры подходящих способов введения включают в себя, без ограничений, пероральный, внутривенный (в/в), интраназальный (и/н), внутримышечный (в/м), 30 подкожный (п/к), трансдермальный, буккальный или ректальный. В некоторых вариантах осуществления химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, например химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта или композиции, содержащие его, как описано в настоящем документе, вводят перорально.

[00115] Лечение химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его, как описано в настоящем документе, обладает несколькими преимуществами по сравнению с вариантами лечения в данной области. В некоторых вариантах осуществления пациент не испытывает многих побочных эффектов, которые связаны с другими антидепрессантами, т. е. антидепрессантами, отличными от химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его. В определенных аспектах пациент не испытывает увеличения веса во время лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В настоящем документе термин «увеличение веса» относится к увеличению веса пациента относительно веса пациента до приема химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, или веса пациента, который оценивают во время первоначального введения химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его. В определенных вариантах осуществления у пациента может фактически наблюдаться снижение общего веса относительно веса пациента до приема химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его. 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 $\geq 7\%$.

[00116] Это противоречит действию многих других антидепрессантов, у которых прибавка веса, включая клинически значимое увеличение веса, является распространенным, но досадным побочным эффектом.

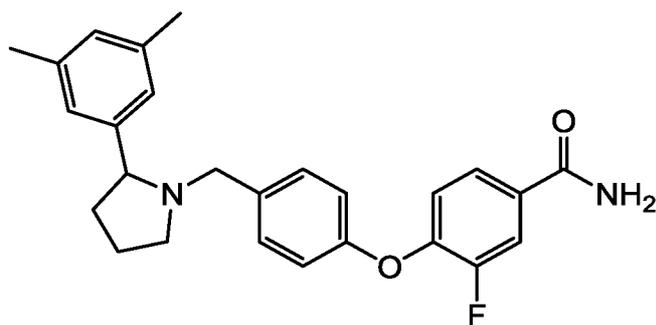
[00117] В дополнительных аспектах пациент не испытывает снижения сексуального функционирования во время лечения химически и/или энантиомерно

чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантимерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В настоящем документе термин «снижение сексуального функционирования» относится к уменьшению или ослаблению одного или более 5 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 10 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 сексуальное функционирование пациента оценивалось во 15 время первоначального введения кристаллической формы III атикапранта. Таким образом, сексуальное функционирование пациента при приеме кристаллической формы III атикапранта можно сравнить с сексуальным функционированием пациента до введения кристаллической формы III атикапранта. Сексуальное функционирование можно оценить с помощью стандартных шкал и методов, таких как Аризонская шкала сексуального опыта (ASEX). ASEX применяют для изучения того, оказывает ли 20 кристаллическая форма III атикапранта дальнейшее положительное или отрицательное влияние на сексуальную функцию. ASEX представляет собой оценочную шкалу из 5 пунктов, предназначенную для пациентов, которая количественно оценивает сексуальное влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку или эрекцию 25 полового члена, способность достигать оргазма и удовлетворенность. Баллы варьируются от 5 до 30. Доступны две разные версии шкалы: для мужчин и женщин.

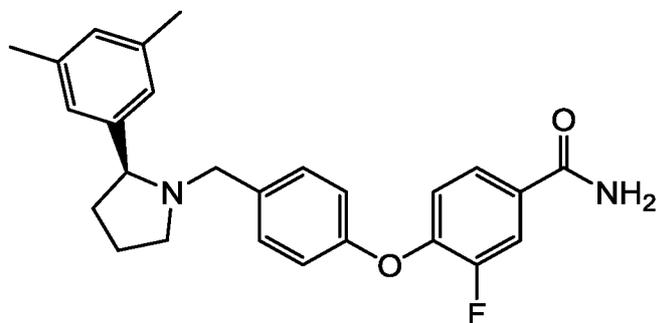
[00118] Другие шкалы могут быть использованы для определения эффективности способов, используемых в настоящем документе для лечения пациента. Примеры включают опросник когнитивного и физического функционирования (CPFQ), 30 Каролинскую шкалу сонливости (KSS) и Шкалу времени переживания удовольствия (TEPS). 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.

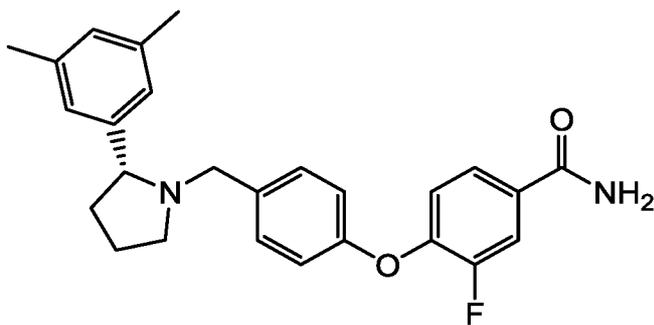
[00119] В настоящем документе, если не указано иное, термин «атикапрант» относится к 3-фтор-4-4-2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-ил-метилфеноксибензамиду, т. е. к следующему соединению:



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-илметилфеноксибензамид. 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-илметилфеноксибензида, и имеет следующую структуру:



[00120] Фармацевтически приемлемые соли атикапранта, которые могут быть легко выбраны специалистами в данной области, также рассматриваются в настоящем изобретении. «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли атикапранта, которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически подходящей для введения субъекту. Вобщемслучаесм. G.S. Paulekuhn, “Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database”, J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, and Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются те, которые являются фармакологически эффективными и подходящими для введения пациентам без неспецифической токсичности, раздражения или аллергической реакции.

[00121] Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, помимо прочего, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, бромиды (такие как гидробромиды), йодиды (такие как гидройодиды), ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

[00122] В других вариантах осуществления химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистая кристаллическая форма III атикапранта или композиции, содержащие его, содержат менее около 10% по массе (R)-энантиомера атикапранта в

пересчете на массу химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его. В дополнительных вариантах осуществления химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистая кристаллическая форма III атикапранта или композиции, содержащие его, содержат менее 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 (R)-энантиомера атикапранта в пересчете на массу химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его. В еще других вариантах осуществления химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистая кристаллическая форма III атикапранта или композиции, содержащие его, содержат от около 0,001 до около 10% по массе (R)-энантиомера атикапранта в пересчете на массу химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его. В дополнительных вариантах осуществления химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистая кристаллическая форма III атикапранта или композиции, содержащие его, содержат 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 пересчете на массу химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его.

[00123] Способы, описанные в настоящем документе, включают введение эффективного количества химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III 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 химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта, применяют в эффективном количестве, определенном лечащим врачом. В других вариантах осуществления другой(-ие) антидепрессант(-ы) применяют в эффективном количестве либо отдельно, либо в комбинации с химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его.

[00124] Количество химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта, для введения в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, может быть определено специалистом в данной области и, если не обозначено иное, указано на химически и/или энантиомерно чистом атикапранте, описанном в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической форме III атикапранта, на основе свободного основания. То есть количества указывают на данное количество химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта, вводимой молекулы, исключая, например растворитель (например, в сольватах) или противоионы (например, в фармацевтически приемлемых солях). В некоторых вариантах осуществления эффективное количество кристаллической формы III атикапранта составляет менее около 60 мг. В других вариантах осуществления эффективное количество химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, 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 химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, 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 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 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 10 мг. В еще других вариантах осуществления эффективное количество химически и/или энантимерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантимерно чистой кристаллической формы III атикапранта, составляет от около 5 до около 15 мг. В еще других вариантах осуществления предложено эффективное количество химически и/или энантимерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантимерно чистой кристаллической формы III атикапранта. Количество атикапранта для введения в соответствии с описанными в настоящем документе способами может быть определено специалистом в данной области и, если не указано иное, указано в пересчете на свободное основание атикапранта. Таким образом, эти количества относятся к количеству введенных молекул атикапранта, исключая, например, растворитель (например, в сольватах) или противоионы (например, в фармацевтически приемлемых солях).

Фармацевтические композиции

[00125] 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 химически и/или энантимерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например

кристаллическую форму III атикапранта, в качестве активного ингредиента, тщательно смешанного с фармацевтическим носителем или эксципиентом в соответствии с общепринятыми методами приготовления фармацевтических композиций, причем этот носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы

5 препарата, необходимого для введения. Подходящие фармацевтически приемлемые носители или эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области. Описания некоторых из таких фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов можно найти в *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим

10 обществом Великобритании.

[00126] 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*

15 *Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2*, edited by Lieberman et al; опубликованных издательством Marcel Dekker, Inc.

[00127] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция для применения в настоящем документе дополнительно содержит один или более буферов, консервантов, агентов проникновения, смачивающих агентов, поверхностно-

20 активных веществ, солюбилизующих агентов, загустителей, красящих агентов, антиоксидантов, эмульгирующих агентов, изотонизирующих агентов, суспендирующих агентов и/или агентов, повышающих вязкость.

[00128] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат один или более буферов и/или буферных систем (т. е. конъюгат кислотно-

25 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 pH указанного состава. Специалисту в данной области понятно, что буфер может регулировать pH водного состава в любом направлении (до более кислотного, более

30 основного или более нейтрального pH). 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.

[00129] 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.

[00130] В настоящем документе термины «агент проникновения», «усилитель проникновения» и «проникающее вещество» относятся к любому веществу, которое увеличивает или облегчает абсорбцию и/или биодоступность химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта. Предпочтительно агент проникновения увеличивает или облегчает абсорбцию и/или биодоступность химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III 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, докузат натрия, полисорбаты, лаурет-9, октоксинол, дезоксихолат натрия, полиаргинин и т. п. Предпочтительно агент проникновения выбирается так, чтобы он отвечал одному или более из следующих общих требований:

(a) он эффективен для увеличения абсорбции химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта, предпочтительно временным и/или обратимым образом;

(b) он является фармакологически инертным;

(c) он не вызывает аллергию, 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.

[00131] Фармацевтические композиции для применения в настоящем описании могут дополнительно содержать один или более дополнительных наполнителей, например смачивающих агентов, поверхностно-активных компонентов, солубилизирующих агентов, загустителей, красителей, антиоксидантов и т. п.

5 **[00132]** 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 додецилгаллат; витамин E; и их смеси. Антиоксидант
10 обеспечивает долгосрочную стабильность жидких композиций.

[00133] Для облегчения более равномерной дисперсии активного ингредиента или другого наполнителя, который в целом не растворим в жидком носителе, можно включать солубилизирующие и эмульгирующие агенты. Примеры приемлемого
15 эмульгирующего агента, в случае его применения, включают в себя, без ограничений, желатин, холестерин, аравийскую камедь, трагакант, пектин, метилцеллюлозу, карбомер и их смеси. Примеры подходящих солубилизирующих агентов включают в себя полиэтиленгликоль, глицерин, D-маннит, трегалозу, бензилбензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия,
20 салицилат натрия, ацетат натрия и их смеси. Солубилизирующий или эмульгирующий агент может присутствовать в количестве, достаточном для растворения или диспергирования активного ингредиента, т. е. химически и/или энантиомерно чистого

атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта, в носителе.

[00134] Подходящий изотонизирующий агент, если он используется, может включать хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит, глюкозу и их смеси.

5 **[00135]** В фармацевтические композиции также могут быть добавлены суспендирующие агенты или повышающие вязкость агенты. Подходящие примеры включают в себя, без ограничений, гидроксипропилметилцеллюлозу, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, карбомер, пектин, альгинат натрия, соли хитозана, геллановую камедь, полоксамер, поливинилпирролидон, ксантановую
10 камедь и т. п.

[00136] Преимущественно химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта или композиции, содержащие его, можно вводить один раз в сутки, или общую суточную дозу можно вводить в отдельных
15 дозах два, три или четыре раза в сутки.

[00137] Как описано в настоящем документе, в частности, у пациента наблюдался неадекватный ответ на лечение другими антидепрессантами до лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой
20 III атикапранта или композициями, содержащими его. Таким образом, в конкретном варианте осуществления описание относится к химически и/или энантиомерно чистому атикапранту, описанному в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической форме III атикапранта или композициям, содержащим его, для применения, как описано в настоящем документе, причем у
25 пациента наблюдался неадекватный ответ на лечение другими антидепрессантами до лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В
30 дополнительном конкретном варианте осуществления описание также относится к применению химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, при изготовлении лекарственного средства, как описано в настоящем документе, причем у пациента наблюдался неадекватный ответ на лечение другими антидепрессантами до

лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание дополнительно

5 относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем у пациента наблюдался неадекватный ответ на лечение другими антидепрессантами до лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. Такая

10 терапия антидепрессантами может быть, в частности, выбрана из селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитора обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН) или их комбинации.

[00138] Как описано в настоящем документе, химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или

15 энантиомерно чистая кристаллическая форма III атикапранта или композиции, содержащие его, могут быть применены в качестве дополнительного лечения или, другими словами, в комбинации с одним или более антидепрессантами, например, пациенту уже может быть назначен один или более антидепрессантов. Таким образом, в дополнительном конкретном варианте осуществления описание относится к

20 химически и/или энантиомерно чистой атикапранту, описанному в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической форме III атикапранта или композициям, содержащим его, для применения, как описано в настоящем документе, включающего введение химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или

25 энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, в качестве дополнительного лечения эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание относится к атикапранту для применения, как описано в настоящем документе, включая введение атикапранта, в сочетании с эффективным

30 количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание относится к химически и/или энантиомерно чистому атикапранту, описанному в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической форме III атикапранта или композициям, содержащим его, для применения, как описано в настоящем документе, включающего

введение химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, в комбинации с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание также относится к применению химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, при изготовлении лекарственного средства, как описано в настоящем документе, причем лечение включает введение эффективного количества химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, в качестве дополнительного лечения эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание также относится к применению химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, как описано в настоящем документе, причем лечение включает введение эффективного количества химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, в сочетании с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание также относится к применению химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, как описано в настоящем документе, причем лечение включает введение эффективного количества химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта, в комбинации с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание дополнительно относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем инструкции по лечению предусматривают введение эффективного количества химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем

документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта, в качестве дополнительного лечения эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание дополнительно относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем инструкции по лечению предусматривают введение эффективного количества химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта, в сочетании с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание дополнительно относится к упаковке или фармацевтическому продукту, описанному в настоящем документе, причем инструкции по лечению предусматривают введение эффективного количества химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III 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.

[00139] Как уже описано, описание относится к химически и/или энантиомерно чистому атикапранту, описанному в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической форме III атикапранта или композициям, содержащим его, для применения, как описано в настоящем документе. В конкретном варианте осуществления химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистая кристаллическая форма III атикапранта, представляет собой S-атикапрант. В дополнительном варианте осуществления описания химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта, в частности S-атикапранта, для применения, как описано в настоящем документе, следует вводить в количестве от около 2 до около 35 мг, более конкретно около 10 мг. В еще дополнительном варианте осуществления кристаллическую форму III атикапранта, в частности S-атикапранта, для применения, как описано в настоящем документе, вводят перорально. Кроме того, в дополнительном конкретном варианте осуществления описание относится к кристаллической форме III атикапранта, в

частности S-атикапранту, для применения, как описано в настоящем документе, вводимому один раз в день. Настоящее описание также относится к применению атикапранта при производстве лекарственного средства, как описано в настоящем документе. В конкретном варианте осуществления химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистая кристаллическая форма III атикапранта, представляет собой химически и/или энантиомерно чистый S-атикапрант. В другом варианте осуществления химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, представляет собой химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III S-атикапранта. В дополнительном варианте осуществления применения, как описано в настоящем документе, следует вводить от около 2 до около 35 мг химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта, более конкретно около 10 мг. В еще дополнительном варианте осуществления применения химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта, следует вводить перорально. Кроме того, в дополнительном конкретном варианте осуществления применения химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистую кристаллическую форму III атикапранта или композиции, содержащие его, в частности S-атикапрант, следует вводить один раз в сутки. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание дополнительно относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем химически и/или энантиомерно чистый атикапрант, описанный в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистая кристаллическая форма III атикапранта или композиции, содержащие их, представляет собой, в частности, химически и/или энантиомерно чистый 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 химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта, более конкретно около 10 мг. В еще дополнительном варианте осуществления упаковки или фармацевтического продукта, как описано в настоящем документе, инструкции по

лечению предусматривают пероральное введение химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III 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 химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта, в частности S- атикапранта, один раз в сутки.

10 **[00140]** Преимущественно введение химически и/или энантиомерно чистого атикапранта, описанного в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формы III атикапранта или композиций, содержащих его, не приводит к увеличению веса во время лечения, включая клинически значимое увеличение веса. Таким образом, в дополнительном конкретном варианте осуществления описание относится к химически и/или энантиомерно чистому атикапранту, описанному в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической форме III атикапранта или композициям, содержащим его, для применения как описано в настоящем документе, причем пациент не испытывает увеличения веса во время лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициям, содержащим его. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание относится к применению, как определено в настоящем документе, причем пациент не испытывает увеличения веса во время лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта, или композициями, содержащими его. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание дополнительно относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем пациент не испытывает увеличения веса во время лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта, или композициями, содержащими его. Массу тела пациента можно, в частности, оценить во время первоначального введения атикапранта.

[00141] Также было неожиданно обнаружено, что на основе оценки во время первоначального введения пациент не испытывает снижения сексуального функционирования во время лечения химически и/или энантимерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантимерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. Таким образом, в дополнительном конкретном варианте осуществления описание относится к химически и/или энантимерно чистому атикапранту, описанному в настоящем документе, например химически и/или энантимерно чистой кристаллической форме III атикапранта или композициям, содержащим его, для применения как описано в настоящем документе, причем пациент не испытывает снижения сексуального функционирования во время лечения химически и/или энантимерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантимерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащим его. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание относится к применению, описанному в настоящем документе, причем пациент не испытывает снижения сексуального функционирования во время лечения химически и/или энантимерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантимерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. В дополнительном конкретном варианте осуществления описание относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем пациент не испытывает снижения сексуального функционирования во время лечения химически и/или энантимерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантимерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его. 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).

[00142] 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 описание относится к химически и/или энантимерно чистому

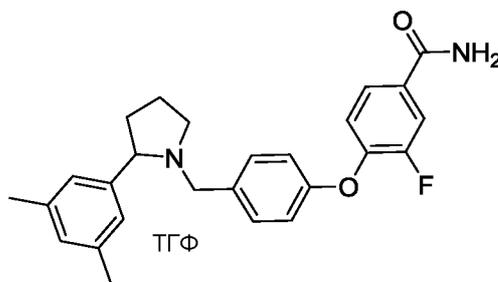
атикапранту, описанному в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической форме III атикапранта или композициям, содержащим его, для применения, как описано в настоящем документе, причем ангедония пациента снижается на по меньшей мере 40%, что измеряется по изменению по сравнению с исходным уровнем общей оценки по шкале ангедонии после 6 недель лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его, более конкретно, ангедония пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется по изменению по сравнению с исходным уровнем общей оценки по шкале ангедонии. В дополнительном конкретном варианте осуществления шкалой ангедонии является шкала удовольствия Снейта — Гамильтона (SHAPS). Таким образом, в конкретном варианте осуществления описание относится к применению, 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 после 6 недель лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его, в частности, ангедония у пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем. В дополнительном конкретном варианте осуществления шкала ангедонии представляет собой шкалу удовольствия Снейта — Гамильтона (SHAPS). В дополнительном конкретном варианте осуществления описание 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 после лечения химически и/или энантиомерно чистым атикапрантом, описанным в настоящем документе, например химически и/или энантиомерно чистой кристаллической формой III атикапранта или композициями, содержащими его, в частности, ангедония у пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем. В дополнительном конкретном варианте

осуществления шкалой ангедонии является шкала удовольствия Снейта — Гамильтона (SHAPS).

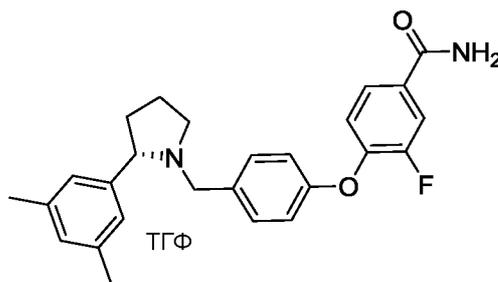
[00143] Варианты осуществления:

[00144] В настоящем изобретении также предусмотрены следующие
5 неограничивающие варианты осуществления:

Вариант осуществления 1 представляет собой сольват тетрагидрофурана атикапранта:



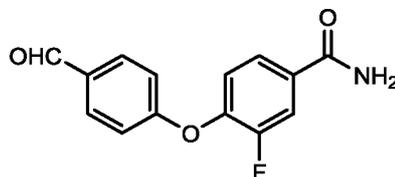
Вариант осуществления 2 представляет собой сольват тетрагидрофурана по варианту осуществления 1, который представляет собой *S*-атикапрант:



10

Вариант осуществления 3 представляет собой композицию, содержащую сольват тетрагидрофурана атикапранта по варианту осуществления 1 или 2.

Вариант осуществления 4 представляет собой композицию по варианту осуществления 2, содержащую около 0,10% по массе или менее 3-фтор-4-(4-
15 формилфенокси)бензамида в пересчете на массу композиции:

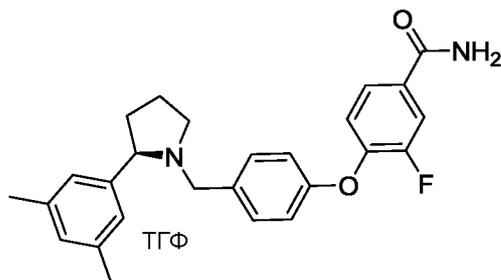


20

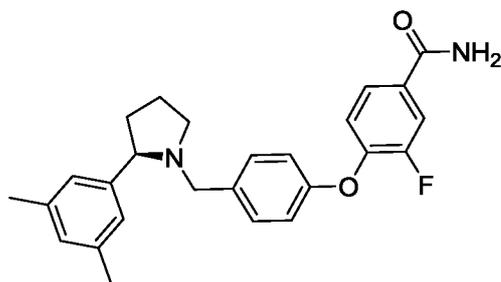
Вариант осуществления 5 представляет собой композицию по варианту осуществления 3 или 4, содержащую по меньшей мере около 99,5% по массе сольвата тетрагидрофурана атикапранта в пересчете на массу композиции по варианту осуществления 1 или 2.

Вариант осуществления 6 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 3–5, содержащую менее 0,05% по массе одного или более из органической примеси, неорганической примеси или остаточного растворителя в пересчете на массу композиции.

- 5 Вариант осуществления 7 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 3–6, содержащую около 0,10% по массе или менее R-атикапранта сольвата тетрагидрофурана в пересчете на массу композиции:

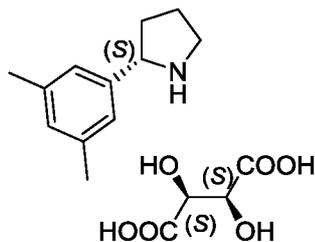


- 10 Вариант осуществления 8 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 3–7, содержащую около 0,10% по массе или менее R-атикапранта в пересчете на массу композиции:

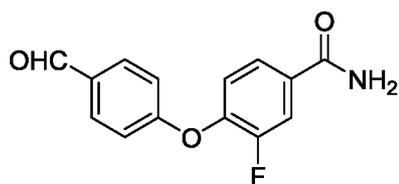


- 15 Вариант осуществления 9 представляет собой способ получения сольвата тетрагидрофурана атикапранта по варианту осуществления 1 или 2, включающий кристаллизацию атикапранта с применением тетрагидрофурана, этанола и воды.

Вариант осуществления 10 представляет собой способ получения сольвата тетрагидрофурана атикапранта по варианту осуществления 1 или 2, включающий вступление в реакцию D-тарtrate (2S)-2-(3,5-диметилфенил)пирролидина

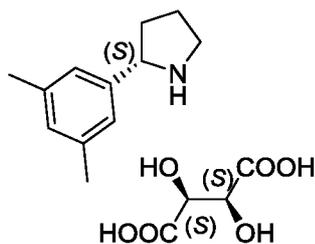


- 20 с 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамидом

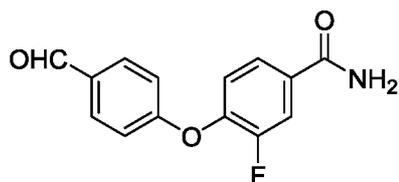


в присутствии тетрагидрофурана.

- Вариант осуществления 11 представляет собой способ получения сольвата тетрагидрофурана атикапранта по варианту осуществления 1 или 2, включающий вступление в реакцию D-тарtrate (2S)-2-(3,5-диметилфенил)пирролидина



с 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамидом



в присутствии основания, восстанавливающего агента и растворителя.

- 10 Вариант осуществления 12 представляет собой способ по варианту осуществления 11, в котором основание представляет собой гидроксид натрия.

Вариант осуществления 13 представляет собой способ по варианту осуществления 11 или 12, в котором восстанавливающий агент представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

- 15 Вариант осуществления 14 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 11–13, в котором растворитель представляет собой этилацетат, тетрагидрофуран и 2-метилтетрагидрофуран или их смесь.

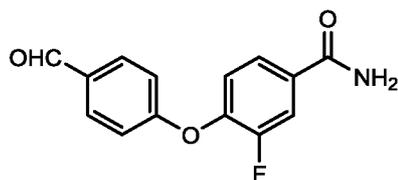
Вариант осуществления 15 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 11–14, дополнительно включающий удаление растворителя и добавление тетрагидрофурана.

- 20 Вариант осуществления 16 представляет собой способ по варианту осуществления 15, дополнительно включающий добавление этанола и воды с получением раствора тетрагидрофурана/этанола/воды.

Вариант осуществления 17 представляет собой способ по варианту осуществления 15 или 16, дополнительно включающий добавление затравочных кристаллов атикапранта.

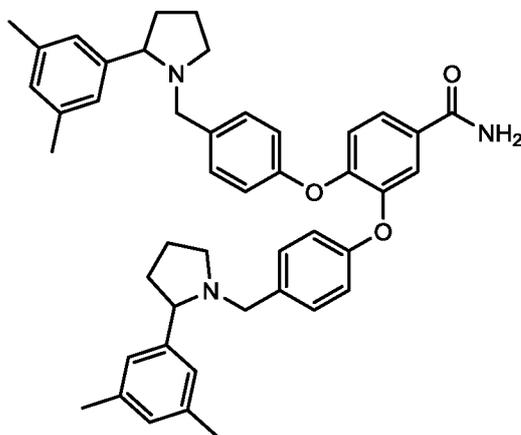
Вариант осуществления 18 представляет собой способ по варианту осуществления 16 или 17, в котором объемное отношение тетрагидрофурана к этанолу и воде составляет около 1:1:2 в пересчете на общий объем раствора.

Вариант осуществления 19 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 9–18, в котором композиция, содержащая сольват тетрагидрофурана атикапранта, содержит около 0,10% по массе или менее 3-фтор-4-(4-формилфенокс)бензамида в пересчете на массу композиции:



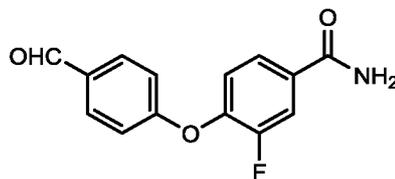
Вариант осуществления 20 представляет собой сольват тетрагидрофурана атикапранта, полученный в соответствии со способом по любому из вариантов осуществления 9–19.

Вариант осуществления 21 представляет собой композицию, содержащую кристаллическую форму атикапранта и менее около 0,05% по массе 3,4-бис(4-((2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-ил)метил)фенокс)бензамида в пересчете на массу композиции:

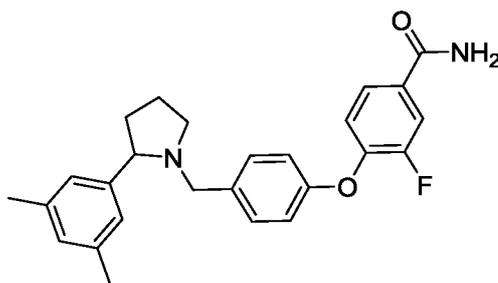


Вариант осуществления 22 представляет собой композицию по варианту осуществления 21, в которой кристаллическая форма атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками при рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$ $4,1^\circ$, $9,0^\circ$, $17,6^\circ$, $18,0^\circ$ или $21,4^\circ$.

Вариант осуществления 23 представляет собой композицию по варианту осуществления 21 или 22, содержащую около 0,10% по массе или менее 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамида в пересчете на массу композиции:

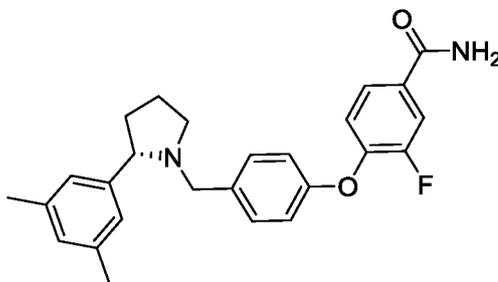


- 5 Вариант осуществления 24 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 21–23, содержащую по меньшей мере около 99,5% по массе кристаллической формы атикапранта в пересчете на массу композиции.
- Вариант осуществления 25 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 21–24, содержащую около 0,10% по массе или менее R-атикапранта в пересчете на массу композиции.
- 10 Вариант осуществления 26 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 21–25, в которой кристаллическая форма атикапранта характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, соответствующей Фиг. 1.
- Вариант осуществления 27 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 21–26, в которой кристаллическая форма атикапранта характеризуется температурой пика дифференциальной сканирующей калориметрии (T_m) при
- 15 около 121 °C.
- Вариант осуществления 28 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 21–27, в которой кристаллическая форма атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей
- 20 Фиг. 4.
- Вариант осуществления 29 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 21–28, в которой кристаллическая форма атикапранта является безводной.
- 25 Вариант осуществления 30 представляет собой способ получения кристаллического атикапранта:



включающий кристаллизацию сольвата тетрагидрофурана атикапранта по варианту осуществления 1, 2 или 20 из 2-метилтетрагидрофурана и н-гептана.

- 5 Вариант осуществления 31 представляет собой способ по варианту осуществления 30, в котором кристаллический атикапран представляет собой S-атикапран:

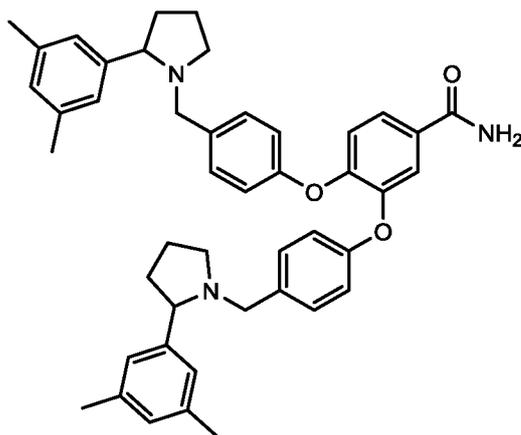


Вариант осуществления 32 представляет собой способ по варианту осуществления 30 или 31, который осуществляют при температуре менее около 48 °С.

- 10 Вариант осуществления 33 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 30–32, в котором отношение 2-метилтетрагидрофурана к н-гептану составляет от около 1:1 до около 1:4.

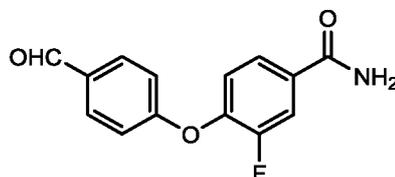
Вариант осуществления 34 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 30–33, в котором кристаллическая форма атикапранта присутствует в

- 15 композиции, содержащей менее около 0,05% по массе 3,4-бис(4-((2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-ил)метил)фенокси)бензамида в пересчете на массу композиции:



Вариант осуществления 35 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 30–34, в котором кристаллическая форма атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками при рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$ $4,1^\circ$, $9,0^\circ$, $17,6^\circ$, $18,0^\circ$ или $21,4^\circ$.

Вариант осуществления 36 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 30–35, в котором кристаллическая форма атикапранта присутствует в композиции, содержащей около 0,10% по массе или менее 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамида в пересчете на массу композиции:



Вариант осуществления 37 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 30–36, включающий по меньшей мере около 99,5% по массе кристаллической формы атикапранта в пересчете на массу композиции.

Вариант осуществления 38 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 30–37, содержащий около 0,10% по массе или менее R-атикапранта в пересчете на массу композиции.

Вариант осуществления 39 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 30–38, в котором кристаллическая форма атикапранта характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, соответствующей Фиг. 1.

Вариант осуществления 40 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 30–39, в котором кристаллическая форма атикапранта характеризуется температурой пика дифференциальной сканирующей калориметрии (T_m) при около 121°C .

Вариант осуществления 41 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 30–40, в котором кристаллическая форма атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей Фиг. 4.

5 Вариант осуществления 42 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 30–41, в котором кристаллическая форма атикапранта является безводной.

Вариант осуществления 43 представляет собой кристаллическую форму атикапранта, полученного по любому из вариантов осуществления 30–42.

10 Вариант осуществления 44 представляет собой эталонный стандарт, содержащий композицию по любому из вариантов осуществления 21–29 или кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 43.

Вариант осуществления 45 представляет собой эталонный стандарт, содержащий атикапрант, имеющий чистоту около 99,7%.

15 Вариант осуществления 46 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 21–29, дополнительно содержащую фармацевтически приемлемый эксципиент.

Вариант осуществления 47 представляет собой способ лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека композицией по любому из вариантов осуществления 1–29 или 43 или кристаллической формой атикапранта по варианту осуществления 43.

20

Вариант осуществления 48 представляет собой способ лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, необязательно у пациента, имеющего ангедонию, включающий введение композиции по любому из вариантов осуществления 1–29 или 43 или кристаллической формы атикапранта по варианту осуществления 43 пациенту-человеку, причем у пациента ранее наблюдался неадекватный ответ на лечение другими антидепрессантами.

25

Вариант осуществления 49 представляет собой способ лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, включающий введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции по любому из вариантов осуществления 1–29 или 43 или кристаллической формы атикапранта по варианту осуществления 43.

30

- Вариант осуществления 50 представляет собой способ по варианту осуществления 49, в котором у пациента наблюдался неадекватный ответ на лечение другими антидепрессантами до лечения композицией или кристаллической формой атикапранта.
- 5 Вариант осуществления 51 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 48 или 49, в котором лечение другими антидепрессантами представляет собой лечение селективным ингибитором обратного захвата серотонина, ингибитором обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацией.
- 10 Вариант осуществления 52 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 47–50, дополнительно включающий дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов.
- Вариант осуществления 53 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 47–52, в котором один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацию.
- 15 Вариант осуществления 54 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 47–53, в котором эффективное количество кристаллической формы атикапранта составляет от около 2 до около 35 мг.
- Вариант осуществления 55 представляет собой способ по варианту осуществления 54, в котором эффективное количество кристаллической формы атикапранта составляет
- 20 около 10 мг.
- Вариант осуществления 56 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 47–55, причем композицию или кристаллическую форму атикапранта вводят перорально.
- Вариант осуществления 57 представляет собой способ по любому из вариантов
- 25 осуществления 47–56, в котором композицию или кристаллическую форму атикапранта вводят один раз в сутки.
- Вариант осуществления 58 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 47–57, в котором у пациента наблюдается ангедония.
- Вариант осуществления 59 представляет собой способ по любому из вариантов
- 30 осуществления 47–58, в котором у пациента наблюдается умеренная ангедония.
- Вариант осуществления 60 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 47–58, в котором у пациента наблюдается тяжелая ангедония.

Вариант осуществления 61 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 47–60, в котором у пациента не наблюдается увеличение веса во время лечения композицией или кристаллической формой атикапранта.

5 Вариант осуществления 62 представляет собой способ по варианту осуществления 61, в котором вес тела пациента оценивают во время первоначального введения композиции или кристаллической формы атикапранта.

Вариант осуществления 63 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 47–62, в котором пациент не испытывает снижения сексуального функционирования во время лечения кристаллической формой атикапранта.

10 Вариант осуществления 64 представляет собой способ по варианту осуществления 63, в котором сексуальное функционирование пациента оценивают во время первоначального введения композиции или кристаллической формы атикапранта.

Вариант осуществления 65 представляет собой способ по варианту осуществления 63 или 64, в котором сексуальное функционирование включает половое влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом.

Вариант осуществления 66 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 63–65, в котором сексуальное функционирование оценивают по Аризонской шкале сексуального опыта.

20 Вариант осуществления 67 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 59–61, в котором ангедония пациента снижается на по меньшей мере 40%, что измеряется по изменению от исходного уровня общего балла по шкале ангедонии после 6 недель лечения композицией или кристаллической формой атикапранта.

25 Вариант осуществления 68 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 59–61 и 67, в котором ангедония пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется по изменению относительно исходного уровня общего балла по шкале ангедонии.

Вариант осуществления 69 представляет собой способ по варианту осуществления 67 или 68, в котором шкала ангедонии представляет собой шкалу оценки ангедонии Снейта — Гамильтона.

30 Вариант осуществления 70 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 1–29 или 43 или кристаллическую форму атикапранта по варианту

осуществления 43 для применения при лечении большого депрессивного расстройства у пациента-человека, необязательно у пациента, имеющего ангедонию.

5 Вариант осуществления 71 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 1–29 или 43 или кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 43 для применения при лечении большого депрессивного расстройства у пациента-человека, причем у пациента ранее наблюдался неадекватный ответ на лечение другими антидепрессантами.

10 Вариант осуществления 72 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 1–29 или 43 или кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 43 для применения при лечении большого депрессивного расстройства у пациента-человека.

15 Вариант осуществления 73 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 72, в которой у пациента наблюдался неадекватный ответ на лечение другими антидепрессантами до лечения композицией или кристаллической формой атикапранта.

20 Вариант осуществления 74 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 71 или 72, в которой лечение другими антидепрессантами представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацию.

Вариант осуществления 75 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70–74, дополнительно включающую дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов.

25 Вариант осуществления 76 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70–75, в которой один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацию.

30 Вариант осуществления 77 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70–76, в которой эффективное количество кристаллической формы атикапранта составляет от около 2 до около 35 мг.

Вариант осуществления 78 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 77, в которой эффективное количество кристаллической формы атикапранта составляет около 10 мг.

5 Вариант осуществления 79 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70–78, в которой композицию или кристаллическую форму атикапранта вводят перорально.

Вариант осуществления 80 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70–79, в которой композицию или кристаллическую форму атикапранта вводят один раз в сутки.

10 Вариант осуществления 81 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70–80, в которой у пациента наблюдается ангедония.

Вариант осуществления 82 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70–81, в которой у 15 пациента наблюдается умеренная ангедония.

Вариант осуществления 83 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70–81, в которой у пациента наблюдается тяжелая ангедония.

20 Вариант осуществления 84 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70–83, в которой у пациента не наблюдается увеличения веса во время лечения композицией или кристаллической формой атикапранта.

Вариант осуществления 85 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 84, в которой вес пациента оценивают 25 во время первоначального введения композиции или кристаллической формы атикапранта.

Вариант осуществления 86 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 70–85, в которой пациент 30 не испытывает снижения сексуального функционирования во время лечения кристаллической формой атикапранта.

Вариант осуществления 87 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 86, в которой сексуальное функционирование пациента оценивают во время первоначального введения композиции или кристаллической формы атикапранта.

- Вариант осуществления 88 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 86 или 87, в котором сексуальное функционирование включает половое влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом.
- 5 Вариант осуществления 89 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 86–88, в которой сексуальное функционирование оценивают по Аризонской шкале сексуального опыта.
- Вариант осуществления 90 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 81–83, в которой ангедония
- 10 пациента снижается на по меньшей мере 40%, что измеряется по изменению относительно исходного уровня общего балла по шкале ангедонии после 6 недель лечения композицией или кристаллической формой атикапранта.
- Вариант осуществления 91 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по любому из вариантов осуществления 81–83 и 90, в которой
- 15 ангедония пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется по изменению относительно исходного уровня общего балла по шкале ангедонии.
- Вариант осуществления 92 представляет собой композицию или кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 90 или 91, в которой шкала ангедонии
- 20 представляет собой шкалу оценки агнедонии Снейта — Гамильтона.
- Вариант осуществления 93 представляет собой применение композиции по любому из вариантов осуществления 1–29 или 43 или кристаллической формы атикапранта по варианту осуществления 43 для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, имеющего ангедонию.
- 25 Вариант осуществления 94 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 1–29 или 43 или кристаллической формы атикапранта по варианту осуществления 43 для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, в котором у пациента ранее наблюдался неадекватный ответ на лечение другими антидепрессантами.
- 30 Вариант осуществления 95 представляет собой применение композиции по любому из вариантов осуществления 1–29 или 43 или кристаллической формы атикапранта по варианту осуществления 43 для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека.

- Вариант осуществления 96 представляет собой применение по варианту осуществления 95, в котором у пациента наблюдался неадекватный ответ на лечение другими антидепрессантами до лечения композицией или кристаллической формой атикапранта.
- 5 Вариант осуществления 97 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 94 или 95, в котором лечение другими антидепрессантами представляет собой лечение селективным ингибитором обратного захвата серотонина, ингибитором обратного захвата серотонина-норадреналина или их комбинацией.
- 10 Вариант осуществления 98 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 93–97, дополнительно включающее дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов.
- Вариант осуществления 99 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 93–98, в котором один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина или их комбинацию.
- 15 Вариант осуществления 100 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 93–98, в котором эффективное количество кристаллической формы атикапранта составляет от около 2 до около 35 мг.
- Вариант осуществления 101 представляет собой применение варианта осуществления 100, в котором эффективное количество кристаллической формы атикапранта
- 20 составляет около 10 мг.
- Вариант осуществления 102 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 93–101, в котором композицию или кристаллическую форму атикапранта вводят перорально.
- Вариант осуществления 103 представляет собой применение по любому из вариантов
- 25 осуществления 93–102, в котором композицию или кристаллическую форму атикапранта вводят один раз в сутки.
- Вариант осуществления 104 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 93–103, в котором у пациента наблюдается ангедония.
- Вариант осуществления 105 представляет собой применение по любому из вариантов
- 30 осуществления 93–104, в котором у пациента наблюдается умеренная ангедония.
- Вариант осуществления 106 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 93–105, в котором у пациента наблюдается тяжелая ангедония.

Вариант осуществления 107 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 93–106, в котором у пациента не наблюдается увеличение веса во время лечения композицией или кристаллической формой атикапранта.

5 Вариант осуществления 108 представляет собой применение по варианту осуществления 107, в котором вес тела пациента оценивают во время первоначального введения композиции или кристаллической формы атикапранта.

Вариант осуществления 109 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 93–108, в котором пациент не испытывает снижения сексуального функционирования во время лечения кристаллической формой атикапранта.

10 Вариант осуществления 110 представляет собой применение по варианту осуществления 109, в котором сексуальное функционирование пациента оценивают во время первоначального приема композиции или кристаллической формы атикапранта.

Вариант осуществления 111 представляет собой применение по варианту осуществления 109 или 110, в котором сексуальное функционирование включает
15 половое влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом.

Вариант осуществления 112 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 100–111, в котором сексуальное функционирование оценивают по Аризонской шкале сексуального опыта.

20 Вариант осуществления 113 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 104–106, в котором ангедония пациента снижается на по меньшей мере 40%, что измеряется по изменению относительно исходного уровня общего балла по шкале ангедонии после 6 недель лечения композицией или кристаллической формой атикапранта.

25 Вариант осуществления 114 представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 104–106 и 113, в котором ангедония пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется по изменению относительно исходного уровня общего балла по шкале ангедонии.

Вариант осуществления 115 представляет собой применение по варианту
30 осуществления 113 или 114, в котором шкала ангедонии представляет собой шкалу оценки ангедонии Снейта — Гамильтона.

Вариант осуществления 116 представляет собой упаковку или фармацевтический продукт, содержащий (i) композицию по любому из вариантов осуществления 1–29 или

43 или кристаллическую форму атикапранта по варианту осуществления 43, и (ii) инструкции по лечению большого депрессивного расстройства у пациента-человека, имеющего ангедонию.

[00145]

- 5 [00146] 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
RH	Относительная влажность	Комн. темп.	Комнатная температура
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия	mDSC	Модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия
ТГФ	тетрагидрофуран	XRPD	Порошковая рентгеновская дифрактометрия

[00147] **Пример 1. Данные прибора и методологии**

[00148] *А. Порошковая рентгеновская дифрактометрия (XRPD)*

- 10 [00149] Прибор Bruker AXS D8 Advance

[00150] 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.

- 15 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.

- 20 [00151] Образцы тестировали в условиях окружающей среды в виде плоско-пластинчатых 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.

[00152] 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)

5 **[00153]** При необходимости используют другие способы сбора данных с подробной информацией, как показано в таблице 7.

Таблица 7. 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

[00154] Прибор PANalytical Empyrean

[00155] 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 A 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 Diffra^{Plus} EVA или HighScore Plus.

10

15

[00156] 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 твердых веществ из суспензий путем добавления небольшого количества суспензии непосредственно в планшет перед фильтрацией в легком вакууме.

20

[00157] В режиме сканирования для металлического планшета использовали ось гонио-сканирования, тогда как для планшета Millipore использовали сканирование 2 θ .

25

[00158] Данные стандартного способа сбора данных скрининга:

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

[00159] Для сбора данных использовали программное обеспечение X'Pert Data Collector, а данные анализировали и представляли с использованием Diffrac Plus EVA.

[00160] *В. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)*

[00161] Прибор TA Instruments Q2000

5 [00162] 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.

10 [00163] 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.

[00164] Для серии Q и Thermal Advantage использовали программное обеспечение управления прибором Advantage, и данные анализировали с использованием программного обеспечения Universal Analysis или TRIOS.

[00165] Прибор TA Instruments Discovery DSC

15 [00166] 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 20 10 °С/мин от 25 °С до 275 °С. Над образцом поддерживали продувку сухим азотом при 50 мл/мин.

[00167] Использовали программное обеспечение управления прибором TRIOS, и данные анализировали с использованием TRIOS или Universal Analysis.

[00168] *С. Определение химической чистоты способом ВЭЖХ*

25 [00169] 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 8.

Таблица 8. 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

Пример 2. Аналитические методики

[00170] А. Идентификация и количественное определение атикапранта и примесей способами ВЭЖХ. См. таблицу 10.

Таблица 10

	Способ А	Способ В
Колонка	Zorbax SB-C18, 150 x 4,6 мм, 5 мкм или эквивалент	Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 мм, 5 мкм мм или эквивалент
Температура колонки	30 °C	30 °C
Скорость потока	1,0 мл/мин	1,0 мл/мин
Объем введенного образца	20 мкл	10 мкл
Определение	УФ при 250 нм	УФ при 250 нм
Подвижная фаза	А: 0,1% TFA в воде В: 0,1% TFA в ацетонитриле	н-гексан : изопропиловый спирт : диэтиламин изократическая
Режим элюирования	Градиент	

[00171] В. Определение остаточных растворителей методом газовой хроматографии (ГХ). См. рабочие условия в таблице 11 и сводные данные по валидации в таблице 12.

Таблица 11. Условия выполнения ГХ

	н-гептан, этилацетат и этанол	2-метилтетрагидрофуран
Колонка	DB-624, 75 м × 0,53 мм × 3,0 мкм или эквивалент	6% цианопропилфенил / 94% метилполисилоксан толщина пленки 20 м × 0,18мм, 1,0μм или эквивалент
Газ-носитель	Гелий	N ₂ или эквивалент
Скорость потока	5 мл/мин	1,0 мл/мин, постоянный поток
Инжектор	Разделение	Парофазный
Детектор	Пламенно-ионизационный детектор (ПИД)	Пламенно-ионизационный детектор (ПИД)
Автоматический пробоотборник	Впрыск жидкости	Н/П

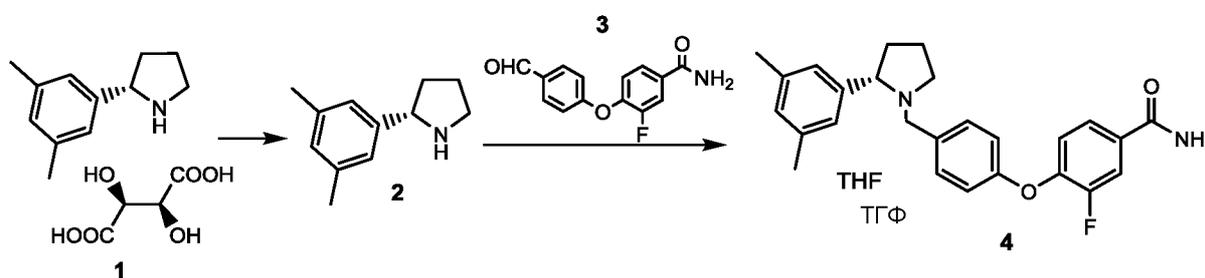
Таблица 12. Сводные данные по валидации способа

	н-гептан, этилацетат и этанол	2-метилтетрагидрофуран
Специфичность	Разделение между остаточными растворителями.	Демонстрируется разделение между остаточными растворителями. Результаты доказывают специфичность способа.
Линейность	500–6000 ч/млн: $r^2 \geq 0,99$	54–10 864 ч/млн, диапазон: коэффициент корреляции $r \geq 0,99$ ОСО, коэффициенты отклика $\leq 15,0\%$.
Прецизионность	Повторяемость в системе, ОСО $\leq 10\%$ (n = 6), повторяемость анализа, RSD $\leq 10\%$ (n = 6)	Повторяемость в системе: $\leq 10,0\%$ Повторяемость анализа на уровне 10xRT: $\leq 15,0\%$
Точность	Степень извлечения составляет 70,0–130% при пороге регистрации (RT), эталон, и 1,2 x эталон	Степень извлечения на уровне RT от 50,0 до 150,0% Степень извлечения на уровне 10xRT от 70,0 до 130,0% Степень извлечения на уровне 100xRT от 80,0 до 120,0% Степень извлечения на уровне 200xRT от 80,0 до 120,0%.
Диапазон LOQ	500–6000 ч/млн 500 ч/млн (RT)	54–10 864 ч/млн QL = Порог регистрации Среднее извлечение от 50,0 до 150,0% % ОСО: $\leq 25,0\%$ DL = 27 ч/млн
LOD Стабильность	$\leq 1/3$ LOQ Было показано, что регистрируемые растворы	Показана стабильность испытуемого раствора в течение

являются стабильными в течение 7 дней в условиях окружающей среды. Было показано, что стандартные растворы являются стабильными в течение 3 дней в условиях окружающей среды. Было показано, что испытуемые растворы являются стабильными в течение 5 дней в условиях окружающей среды.

1 дня в автоматическом пробоотборнике. Показана стабильность эталонного раствора в течение 2 месяцев в условиях хранения при температуре окружающей среды и в защищенном от дневного света месте.

Пример 3. Получение сольвата ТГФ атикапранта

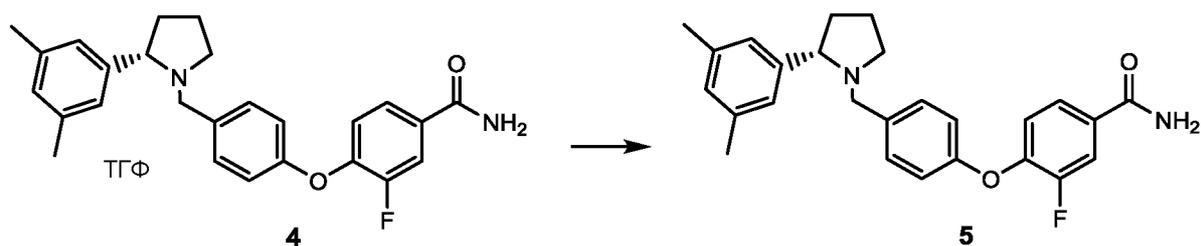


[00172] К соединению 1 в 2-метилтетрагидрофуране добавляли водный раствор гидроксида натрия. После фазового разделения соединение 2, т. е. свободное основание соединения 1, в 2-МеТНФ заменяли растворителем на тетрагидрофуран (ТГФ). Восстановительное аминирование соединения 3 с использованием соединения 2 проводили путем добавления триацетоксиборгидрида натрия и ТГФ. По завершении реакции реакционную смесь промывали насыщенным бикарбонатом натрия и хлоридом натрия. Органическую фазу, содержащую неочищенное соединение 4, концентрировали и добавляли этанол и воду. Продукт кристаллизовали с помощью ТГФ, этанола и воды с получением соединения 4 в виде твердого вещества.

[00173] В емкость реактора при комнатной температуре при перемешивании добавляли воду (7,3 л/кг), 2-метилтетрагидрофуран (6,6 л/кг) и D-тарtrat (2S)-2-(3,5-диметилфенил)пирролидина (1,15 моль/моль), а затем NaOH (2,3 моль/моль 50% водн.) в течение минимум 20 минут при 22 °С. Реактор промывали водой (1,0 л/кг) и смесь перемешивали в течение минимум 30 минут при 22 °С, затем оставляли отстаиваться в течение минимум 30 минут. Слои разделяли, а нижний водный слой отбрасывали. Органический слой концентрировали под вакуумом до минимального объема при максимальной температуре 45 °С. ТГФ загружали порциями и перегоняли обратно до минимального объема для завершения замены растворителя. Затем температуру

доводили до 20 °С и добавляли ТГФ (5,0 л/кг), затем 3-фтор-4-(4-
 формилфенокси)бензамид (1,00 моль) и дополнительный ТГФ (10,0 л/кг). Температуру
 доводили до 32 °С, и смесь перемешивали минимум 1 ч. Затем температуру доводили
 до 15 °С, затем порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,50 моль/моль) при 15 °С. Смесь
 5 дополнительно перемешивали минимум 1 ч при температуре 15 °С. Затем добавляли
 воду (5,0 л/кг) при 15 °С, затем NaOH (3,05 моль/моль 50% водн.) при 15 °С и
 полученную смесь дополнительно перемешивали в течение минимум 2 ч. Реактор
 промывали водой (0,5 л/кг), и смеси давали отстояться в течение минимум 30 мин.
 Слои разделяли и отбрасывали нижний водный слой. Затем к органическому слою
 10 добавляли NaCl (6,2 л/кг 20% водн.) при 15 °С и перемешивали в течение минимум 30
 минут, затем смеси давали отстояться в течение минимум 30 минут, слои разделяли и
 отбрасывали нижний водный слой. Органический слой концентрировали под вакуумом
 до 8,0 л/кг при максимальной температуре 45 °С. Температуру доводили до 25 °С,
 затем добавляли EtOH (2% MeOH) (8,0 л/кг) и воду (8,0 л/кг) при 25 °С. Добавляли
 15 дополнительную воду (2,0 л/кг) при 25 °С в течение минимум 2,5 ч. Неочищенные
 затравочные кристаллы атикапранта (0,03 кг/кг) добавляли при 25 °С и смесь
 перемешивали в течение минимум 2 ч при 25 °С. Добавляли дополнительную воду
 (6,0 л/кг) при 25 °С в течение минимум 7,5 ч. Затем смесь охлаждали до 2,5 °С в
 течение минимум 7 ч и перемешивали в течение еще минимум 6 ч при 2,5 °С. Продукт
 20 выделяли, промывали ТГФ/ EtOH /водой 1:1:2 (объемное отношение) и высушивали
 при 25 °С.

Пример 4. Получение чистого атикапранта



[00174] К перемешиваемому раствору 2-метилтетрагидрофурана и н-гептана в
 25 емкости реактора добавляли неочищенный атикапрант (1,0 моль) с применением
 соотношений 2-метил-тетрагидрофурана и н-гептана, указанных в таблице 13.

Таблица 13

Температура (°C)	Соотношение растворителей % масс.	Объем кристаллизации	Теоретический выход (% масс./масс.)
40	5/95	113,5	96
	1/3	22	84
30	1/4	27,4	90
	1/5	33,2	93
	1/7	44,7	95
25	1/3	22	86
	1/4	27,4	92
20	1/3	22	89
10	35/65	15,2	82
	30/70	17,9	87

[00175] Продолжали выполнять перемешивание, температуру доводили до 42 °C и смесь перемешивали в течение минимум 10 минут до полного растворения. Раствор фильтровали через фильтр доочистки в реактор кристаллизации для удаления нерастворимого вещества, которое могло присутствовать, и промывали фильтр доочистки. Раствор перемешивали в течение минимум 10 мин при 40 °C, затем охлаждали, как указано в таблице 13, в течение минимум 1 ч, затем перемешивали в течение минимум 10 минут при той же температуре. н-Гептан добавляли в течение минимум 30 минут. Смесь перемешивали в течение минимум 10 минут, затем высевали атикапрант (0,02 моль/моль) и дополнительно перемешивали в течение минимум 8 ч. Добавляли дополнительный н-гептан в течение минимум 12 ч и смесь перемешивали в течение минимум 2 ч, затем охлаждали до 10 °C в течение минимум 3 ч и перемешивали в течение минимум 4 часов при 10 °C. Затем продукт выделяли, полученный отфильтрованный осадок промывали 2-метилтетрагидрофураном/н-гептаном (25/75% масс./масс.) и высушивали при 50 °C. Определение характеристик продукта показало m/z 419/2 при МС и результаты элементного анализа, как показано в таблице 14.

Таблица 14. Элементный анализ

	C (%)	H (%)	N (%)
Теоретический	74,62	6,50	6,69
Измеренный	74,45	6,68	6,63
Абсолютная разница	0,17	0,18	0,06

[00176] ВЭЖХ образцов из примеров 3 и 4 проводили, как показано в таблице 15.

Таблица 15

Прибор	Agilent 1260		
Программное обеспечение	Agilent OpenLAB v2.0		
Колонка	Zorbax SB-C18, 150 x 4,6 мм, 5 мкм или эквивалент		
Длина волны	250 нм		
Скорость потока	1,0 мл/мин		
Температура колонки	30 °С		
Объем введенного образца	20 мкл		
Продолжительность анализа	35 мин		
Подвижная фаза	А: 0,01 V% TFA водн. В: 0,01 V% TFA в CH ₃ CN		
Градиент	Время	А	В
	Исходный уровень	90%	10%
	25 мин	30%	70%
	28 мин	30%	70%
	28,1 мин	90%	10%
	35 мин	90%	10%

[00177] Результаты, приведенные в таблице 16, показывают, что заявленный способ обеспечивает получение химически высокочистых образцов атикапранта.

Таблица 16. Результаты определения чистоты методом ВЭЖХ

Описание	15,2
Атикапрант примера 3	99,31
Атикапрант примера 4	99,82

[00178] Определяли характеристики соединения 5, и результаты приведены в таблице 17.

Таблица 17. Определение характеристик для формы III

XRPD	Кристаллич.
Чистота ВЭЖХ	99,3%
ДСК	<ul style="list-style-type: none"> • Эндо. 121,0 °С, 75 Дж/г. • Разложение не наблюдалось
TGA	<ul style="list-style-type: none"> • До разложения потеря массы не наблюдались. <ul style="list-style-type: none"> • Начало разложения при ок. 250 °С • 0,4% макс. поглощение при 90% RH
GVS	<ul style="list-style-type: none"> • Гистерезис не наблюдался • XRPD не изменялась после GVS

[00179] 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 °С при 10 °С/мин) продемонстрировала пиковую температуру при 121 °С. См. Фиг. 3.

[00180] Определяли уровни R-атикапранта, примесей, остаточных растворителей, остатков и воды. См. таблицу 18.

Таблица 18. Анализы партий						
Параметр испытания	Критерии приемлемости	Партии				
		1	2	3	4	5
Количественный анализ (% масс./масс.)	97,0–103,0% в пересчете на сухое вещество	98,4	100,1	100,1	100,1	100,0
(R)-энантиомерная хиральная примесь (% площади)	NMT, 1,5%	0,2	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Хроматографическая чистота (% масс./масс.) ^b						
Примесь 1	Не более 0,20%	0,20	0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Неуказанные примеси	Не более 0,10%	RRT 1,11–1,13: 0,16 RRT 1,25–1,31: 0,08	0,05	RRT 0,92: 0,05	RRT 1,41: 0,09	RRT 1,41: 0,09
Общее содержание примесей	Не более 2,0%	0,44	0,19	0,05	0,09	0,09

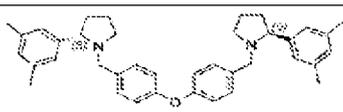
Остаточные растворители (%)						
н-гептан	Не более 5000 ч/млн	Н/И	< 503	< 503	824	740
этилацетат	Не более 5000 ч/млн	Н/И	1072	1167	< 505	< 505
Этанол	Не более 5000 ч/млн	0,03 ^c	< 501	НО	< 501	< 501
2-метилтетрагидрофуран	Не более 5000 ч/млн	Н/И	< 54	< 54	1145	1063
Остаток после прокаливания	Не более 0,3%	Н/И	0,0	0,0	0,0	0,0
Вода	Не более 1,0% масс./масс.	Н/И	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1

Таблица 18. Анализы партий							
Параметр испытания	Критерии приемлемости	Партии					
		6	7	8	9	10	11
Количественный анализ (% масс./масс.)	97,0–103,0% в пересчете на сухое вещество	100,1	100,1	100,2	100,0	100,2	100,0
(R)-энантиомерная хиральная примесь (% площади)	NMT, 1,5%	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Хроматографическая чистота (% масс./масс.) ^b							
Примесь 1	Не более 0,20%	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Неуказанные примеси	Не более 0,10%	RRT 1,41: 0,09	RRT 1,41: 0,09	RRT 1,20: 0,06	< 0,05	< 0,05	RRT 1,41: 0,10
Общее содержание примесей	Не более 2,0%	0,09	0,09	0,06	< 0,05	< 0,05	0,10
Остаточные растворители (%)							
н-гептан	Не более 5000 ч/млн	700	825	< 503	< 503	< 503	538
этилацетат	Не более 5000 ч/млн	< 505	< 505	< 505	< 505	< 505	< 505
Этанол	Не более 5000 ч/млн	< 501	< 501	< 501	< 501	< 501	< 501
2-метилтетрагидрофуран	Не более 5000 ч/млн	1069	1147	674	643	642	940
Остаток после 19 прокаливания	Не более 0,3%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Вода	Не более 1,0% масс./масс.	< 0,1	< 0,1	0,0	< 0,1	< 0,1	< 0,1

[00181] Определяли примеси лекарственного вещества. Имеется 5 примесей (примесь 1, RRT 1,12, RRT 1,20, RRT 1,41 и RRT 0,92), кроме токсикологических серий, на уровне или выше порога регистрации 0,05%. Примесь 1 представляла собой

единственную примесь, наблюдаемую выше порога идентификации 0,10%, которая была изготовлена в соответствии с SM 1.1.

[00182] Структура для примеси 1 представлена в таблице 19 и была определена с помощью масс-спектрометрии с высоким разрешением (HRMS) и ЯМР.

Таблица 19			
RRT примеси а	Примесь	Структура примесей	Класс ^б
1,15–1,18	Примесь 1		Класс 5
^а RRT = относительное время удерживания; ^б См. Руководство ICH M7: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk., Adopted: 25 September 2014; Published in the Federal Register. 28 May 2015, Vol. 80, No 102, p. 30465.			

5

[00183] Таким образом, уровни неорганических примесей, т. е. остатка при прокаливании/сульфатной золы, последовательно ниже или равны 0,3%. Кроме того, уровни остаточных растворителей последовательно ниже пределов ICH Q3C, а уровни воды последовательно ниже предела спецификации не более 1,0%.

10

Пример 5

[00184] 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).

15

[00185] А. Цели

[00186] 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.

20

[00187] 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.

[00188] 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.

[00189] В. План исследования

[00190] Для каждого субъекта исследование состояло из двух фаз: фазы скрининга продолжительностью до 5 недель и фазы двойного слепого лечения продолжительностью 11 недель. См. Фиг. 4.

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 ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹				
Клинические оценки											
Руководство по структурированному интервью MADRS	X ¹	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.

[00196] *Вводный период:* Субъекты, успешно прошедшие базовое обследование в клиническом центре/отделении, получали плацебо в течение всего вводного периода.

[00197] *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.

[00198] *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.

[00199] С. Способ применения и дозы

[00200] 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 с дня 2 до дня 78 натошак, запивая небольшим количеством воды (натошак в течение как минимум 4 часов перед приемом дозы).
5 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.

10 **[00201]** Если визит 11 был запланирован не ранее, чем через 3 дня, субъект продолжал принимать лекарство до визита 11.

[00202] 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.

15 **[00203]** Первую дозу принимали натошак в день 2 двойной слепой фазы. Доза препарата составила:

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

[00204] Доза препарата была скорректирована по мере необходимости до 5 мг
20 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.

25 **[00205]** 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
30 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.

[00206] D. Клинические оценки

[00207] (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)

[00208] (ii) Ангедония: Шкала оценки ангедонии Снайта — Гамильтона (SHAPS)

[00209] (iii) Тревожность: Структурированное руководство по проведению интервью по шкале тревожности Гамильтона (SIGH-A) и HAM-A6

[00210] (iv) Влияние на когнитивные функции: Опросник когнитивных функций и физического функционирования (CPFQ)

[00211] (v) Оценка безопасности

[00212] 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, PGI₂, G17 и Hp IgG, для проверки состояния слизистой оболочки желудка.

[00213] (vi) Суицидальная направленность мышления: C-SSRS

[00214] (vii) Диагностика: CPFQ

[00215] (viii) Центральный сомногенный эффект: Каролинская шкала сонливости

[00216] (ix) Половая дисфункция ASEX

[00217] E. Выборки пациентов

[00218] 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 выборки для анализа безопасности представлены в таблицах 21 и 22.

Таблица 21. Сводные данные о демографических и исходных характеристиках; полный анализ безопасности

	Плацебо (N = 84)	ати́капрант 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	1 (1,2%)	0	1 (0,6%)
Аляски			
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 вводный 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 22. Сводные данные о демографических и исходных характеристиках; eITT

	Плацибо (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 ангенонии на исходном уровне			
N	61	60	121
Нет	0	0	0
Да	61 (100,0%)	60 (100,0%)	121 (100,0%)
Статус ответа в вводный период			
N	61	60	121
Нет	61 (100,0%)	60 (100,0%)	121 (100,0%)
Да	0	0	0

[00219] Е. Оценка эффективности

[00220] 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).

[00221] 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.

[00222] 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.

[00223] 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.

[00224] 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.

[00225] Конечные точки эффективности были представлены как для eITT, так и для fITT.

[00226] 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.

[00227] F. Результаты

[00228] (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

[00229] Расширенная выборка для анализа ITT

[00230] Средний (СО) общий балл MADRS на исходном уровне лечения составил 29,0 (4,61) в диапазоне от 19 до 41. См. Фиг. 5. Среднее изменение общего балла MADRS относительно исходного уровня (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 23–25 и Фиг. 8.

Таблица 23. 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 24. Общий балл по шкале MADRS: средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения; выборка для анализа eITT

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

Анализируемый визит	N	Среднее (CO)	Среднее (CO)	Средние, 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

факторы; и общий балл MADRS на исх. уровне как непрерывная ковариата. Была использована дисперсионно-ковариационная матрица AR(1).

[00231] На основе результатов модели MMRM с субъектом в качестве случайного эффекта; страна, лечение, время и взаимодействие между этапами лечения как факторы; и общий балл MADRS на исходном уровне как непрерывная ковариата. Значительный положительный сигнал эффективности был обнаружен для атикапранта по сравнению с плацебо при одностороннем уровне значимости 0,20. Расчетная средняя разница по МНК на неделе 6 лечения между атикапрантом и плацебо составила $-2,1$ с верхним пределом 80% одностороннего ДИ $-1,09$. Соответствующее значение p составило 0,044. Эффект лечения был выше в группе fITT, чем в группе eITT: $-3,1$ с верхним пределом 80% одностороннего ДИ $-2,2$ ($p = 0,002$). Размер эффекта составил 0,36 и 0,23 соответственно. См. Фиг. 2 и 3.

[00232] Полная выборка для анализа ITT

[00233] Средний (СО) общий балл MADRS на исходном уровне лечения составила 25,3 (7,86) в диапазоне от 0 до 41. См. Фиг. 10А и 10Б. Средние изменения общего балла по шкале MADRS по сравнению с уровнем на начало лечения на неделе 6 лечения для fITT было меньше, чем для eITT: $-9,7$ (8,02) для атикапранта и $-6,6$ (8,57) для плацебо. Наблюдаемый размер эффекта составил 0,36. Эти результаты иллюстрируют статистическое превосходство над плацебо с продолжительностью эффекта, причем наибольшая разница наблюдается на 6 неделе. См. таблицу 26.

Таблица 26. Сводные данные базовых психиатрических рейтинговых шкал в начале вводного периода и периода лечения; выборка для анализа fITT

	MADRS			SHAPS		
	N	Общий балл		N	Общий балл	
		Среднее (СО)	Медиана (Диапазон)		Среднее (СО)	Медиана (Диапазон)
Вводный период, исходный уровень						
Плацебо	83	32,8 (4,25)	33,0 (26; 42)	83	37,8 (6,01)	38,0 (22; 55)
Атикапрант	83	32,4 (4,27)	32,0 (21; 45)	83	37,3 (6,23)	38,0 (14; 53)
Всего	166	32,6 (4,25)	32,0 (21; 45)	166	37,6 (6,11)	38,0 (14; 55)
Период лечения, исходный уровень						
Плацебо	83	25,7 (7,73)	26,0 (10; 41)	83	36,3 (5,44)	36,0 (23; 50)
Атикапрант	83	24,8 (8,02)	27,0 (0; 36)	83	35,0 (5,85)	36,0 (14; 49)
Всего	166	25,3 (7,86)	26,5 (0; 41)	166	35,6 (5,67)	36,0 (14; 50)

[00234] Также был обнаружен значительный эффект атикапранта по сравнению с плацебо в выборке fITT. Расчетная средняя разница по МНК на неделе 6 лечения между атикапрантом и плацебо составила $-3,1$ при 80% верхнем пределе одностороннего ДИ $-2,21$. Соответствующее значение p составило 0,002. См. таблицы 27–28 и Фиг. 6.

Таблица 27. Общий балл по шкале MADRS: результаты MMRM — средние значения, рассчитанные МНК, и сравнение с плацебо; выборка для анализа fTTT

Анализируемый визит Вариант лечения	N	Изменение относительно исходного уровня				Разница ср. значения по МНК (СО) \ лечение плацебо	60% ДИ разницы	p-значение ^a
		Среднее (СО)	Среднее (СО)	Средние, рассчитанные МНК (СО)	Средние, рассчитанные МНК (СО)			
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 28. Общий балл по MADRS (шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберга): средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения; выборка для анализа fTTT

Анализируемый визит Вариант лечения	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.

[00235] Влияние COVID-19 на первичную оценку эффективности

[00236] 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 fITT и у 19% в выборке eITT 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 eITT, так и в выборке fITT. Оценка разницы средних значений, рассчитанных МНК, составила -3,0 (верхний предел 80% одностороннего ДИ -1,88) для eITT и -3,4 (верхний предел 80% одностороннего ДИ -2,51) для fITT.

[00237] (ii) Вторичные конечные точки

[00238] Доля ремиссий по шкале MADRS в течение периода лечения

[00239] На неделе 6 лечения процент субъектов с ремиссией по MADRS (общий балл MADRS ≤ 10) в выборке eITT составлял 16,9% для атикапранта и 16,9% для плацебо. Доля ремиссий на неделе 6 лечения в выборке fITT составила 31,2% для атикапранта и 22,2% для плацебо. Для обеих выборок (eITT и fITT) 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. 11 и 12.

[00240] Доля ответов по шкале MADRS (улучшение по меньшей мере 30%) за период лечения

[00241] Процент субъектов с улучшением общего балла по шкале MADRS на $\geq 30\%$ на неделе 6 лечения в выборке eITT составил 57,6% для атикапранта и 45,8% для плацебо. Доля ответов на неделе 6 лечения в выборке fITT 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 eITT и $p = 0,029$ для fITT).

[00242] Доля ответов по шкале MADRS (улучшение по меньшей мере 50%) за период лечения

[00243] 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 29 и Фиг. 13–16.

Таблица 29. 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 миллиграммов (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

5 **[00244]** Изменения общего балла по SHAPS от исходного уровня лечения до недели 6 лечения

[00245] *Расширенная выборка для анализа ITT*

10 **[00246]** 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 составил 0,38 и 0,11 соответственно.

15 **[00247]** Средний (CO) общий балл SHAPS на исходном уровне лечения составил 36,6 (5,45) в диапазоне от 20 до 50. Среднее изменение общего балла SHAPS относительно исходного уровня лечения (CO) на неделе 6 лечения составило $-4,6$ (6,23) для атикапранта и $-4,2$ (5,04) для плацебо. Наблюдаемый размер эффекта составил 0,07. См. таблицу 30 и Фиг. 17 и 25.

Таблица 30. Общий балл по шкале SHAPS: средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения; выборка для анализа eITT

Анализируемый визит Вариант лечения	N	Среднее изменение относительно исходного уровня (CO)	Среднее изменение по сравнению с плацебо (общее CO)	90% ДИ для среднего изменения по сравнению с 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.

[00248] 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. 7 и таблицы 31 и 32, а также Фиг. 18. Соответствующее значение p составило 0,419.

Таблица 31. 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)	Разница средних, рассчитанных МНК (CO) / лечение плацебо			
		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 32. Общий балл по шкале SHAPS: результаты MMRM — средние значения, рассчитанные МНК, и сравнение с плацебо; выборка для анализа fTТ

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее (СО)	Среднее (СО)	Изменение относительно исходного уровня			p-значение ^a
				Средние, рассчитанные МНК (СО)	Разница средних, рассчитанных МНК (СО) / лечение плацебо	60% ДИ	
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).

[00249] 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. 7 и 8.

[00250] Полная выборка для анализа ITT

[00251] 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 составил 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 33.

Таблица 33. Общий балл по шкале SHAPS: средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения; выборка для анализа fITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее изменение относительно исходного уровня (СО)	Среднее изменение по сравнению с плацебо (общее СО)	90% ДИ для среднего изменения по сравнению с 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.

[00252] Изменения общего балла по MADRS от исходного уровня лечения до недели 6 лечения в зависимости от уровня ангедонии на исходном уровне

[00253] Расширенная выборка для анализа ITT

[00254] 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 34). Наблюдаемый размер эффекта составил 0,38 и 0,11 соответственно.

Таблица 34. 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

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее изменение относительно исходного уровня (CO)	Среднее изменение по сравнению с плацебо (общее CO)	90% ДИ для среднего изменения по сравнению с 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.

[00255] Полная выборка для анализа ITT

[00256] 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-стороннем ДИ [-5,0, 0,4] для субъектов с низким уровнем ангедонии уровень ($n=94$). См. таблицу 35. Наблюдаемый размер эффекта составил 0,51 и 0,29 соответственно.

Таблица 35. 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

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее изменение относительно исходного уровня (СО)	Среднее изменение по сравнению с плацебо (общее СО)	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.

[00257] 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.

[00258] Изменение общего балла CGI-S на момент лечения относительно исходного уровня лечения

Таблица 36. Изменение общего балла CGI-S на момент лечения относительно исходного уровня лечения

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

[00259] Изменение общего балла SMDDS относительно исходного уровнялечения на неделе 6 лечения**Таблица 37. Изменение общего балла SMDDS относительно исходного уровня лечения на неделе лечения**

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

[00260] Количество субъектов с показателем SATE на неделе 6 лечения**Таблица 38. Количество субъектов с показателем SATE на неделе 6 лечения**

Значения конечной точки	Плацебо	Атикапрант 10 миллиграммов (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

[00261] Изменение общего балла HAM-A6 относительно исходного уровня5 лечения на неделе 6 лечения**Таблица 39. Изменение общего балла HAM-A6 относительно исходного уровня лечения на неделе 6 лечения**

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

[00262] Эти данные показывают большее улучшение показателя НАМА6 у пациентов, получавших атикапрант, по сравнению с плацебо.

[00263] Изменение относительно исходного уровня лечения в руководстве по структурированному интервью для оценки SIGH-A на неделе 6 лечения

Таблица 40. Изменение относительно исходного уровня лечения в руководстве по

структурированному интервью для оценки SIGH-A на неделе 6 лечения		
Значения конечной точки	Плацебо	Атикапрант 10 миллиграммов (мг)
Количество проанализированных субъектов	59	59
Ед. изм.: оценки по шкале		
Тип измерения: Среднее арифметическое (СО)	-5,37 ± 6,549	-5,85 ± 5,369

[00264] Максимальная концентрация в плазме ($C_{\text{макс}}$) атикапранта

[00265] $C_{\text{макс}}$ 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 41. $C_{\text{макс}}$ (10 мг)

Количество проанализированных субъектов	58
Ед. изм.: наногаммы 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 **[00266]** (iii) Конечные точки оценки безопасности

[00267] 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 42.

Таблица 42. 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.

[00268] 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 2/84 субъектов — 2,4% в группе плацебо).

5 См. таблицу 43.

Таблица 43. 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

	Плацебо (N = 84)	атикапрант 10 мг (N = 85)	Всего (N=169)
Предпочтительный термин для системы организма	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: MedDRA22.1. Субъекты представлены в соответствии с лечением, полученным в течение периода лечения.

[00269] 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

[00270] 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%), испытал острый холецистит по сравнению с 0 пациентами, получавшими атикапрант. См. таблицу 44.

Таблица 44. Нежелательные явления, представляющие особый интерес, во время периода лечения; полная выборка для анализа безопасности

Предпочтительный термин системы организма	Плацебо	атикапрант	Всего (N=169)
	(N = 84)	10 мг (N = 85)	
	n (%)	n (%)	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: MedDRA22.1. Субъекты представлены в соответствии с лечением, полученным в течение периода лечения.

[00271] 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.

[00272] О смертельных случаях не сообщалось.

[00273] (iv) Анализ ангедонии

[00274] Пациенты в более крупной группе fTT сохраняли исходный уровень депрессии и тяжести ангедонии, соответствующий группе eTT. См. таблицы 45–47.

Таблица 45. Частота субъектов с ангедонией на исходном уровне лечения; выборка для анализа fTT

Исходный уровень / день 22	N	fTT	
		Без ангедонии (общий балл по SHAPS < 20)	Ангедония (общий балл по SHAPS ≥ 20)
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 в день 22 визита.

[00275] Результаты показывают, что эффект лечения выше у пациентов с большей ангедонией на исходном уровне. См. Фиг. 19.

Таблица 46. 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 47. 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.

[00276] Результаты показывают, что эффект лечения выше у пациентов с высокой ангедонией на исходном уровне. См. Фиг. 20А и 20Б. На Фиг. 20А, т. е. где показана группа с высокой ангедонией, группа, получающая плацебо + антидепрессант перорально, показала меньший ответ на плацебо по сравнению с группой с низкой ангедонией на Фиг. 7–8. Аналогичным образом, лечебный эффект группы атикапрант + пероральный антидепрессант выше в группе с высокой ангедонией по сравнению с группой с низкой ангедонией. В целом размер эффекта больше в каждом отдельном моменте времени (начиная с недели 1) 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. 21.

15 **[00277]** (v) Изменение веса

[00278] 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 48.

Таблица 48. Средняя масса тела по группам лечения (кг)

	Плацебо n = 84	Атикапрант n = 85
Скрининг, среднее (CO)	76,39 (1,61)	78,42 (1,65)
Вводный период, исходный уровень, среднее значение (CO)	76,17 (1,61)	78,66 (1,65)
Период отмены, исходный уровень, среднее значение (CO)	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%

15 **[00279]** (vi) Коэффициент завершения

[00280] 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.

[00281] 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 атикапантом. См. таблицы 49 и 50.

Таблица 49. Информация о завершении / досрочном прекращении участия в исследовании; выборка для анализа eITT

	Плацебо (N = 61)	атикапант 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 50. Информация о завершении / досрочном прекращении участия в исследовании; полная выборка для анализа безопасности

	Плацебо (N = 84)	атикапант 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.

[00282] (vii) Сексуальное функционирование

5 **[00283]** 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

10 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 **[00284]** 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.

[00285] Сексуальное функционирование пациентов оценивалось с использованием стандартной, общепринятой оценочной шкалы: ASEX. См. таблицу 51.

Таблица 51. 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%

[00286] 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. 22.

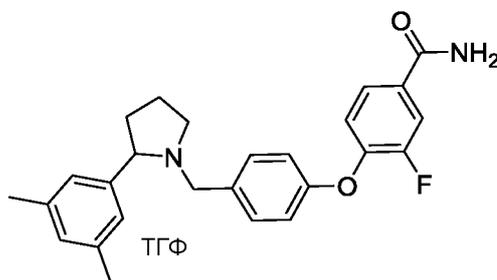
[00287] Пациенты, получавшие атикапрант, имели заметные улучшения сексуальной функции. Также было проведено исследование изменений на уровне отдельных пунктов и выяснилось, что наибольшие изменения наблюдались в пунктах, связанных с абсолютным удовольствием: удовлетворенностью оргазмом, достижением оргазма и вагинальной смазкой/эрекцией. Больше всего улучшений видно в пунктах 3, 4 и 5 на Фиг. 23.

[00288] (viii) Начало эффекта

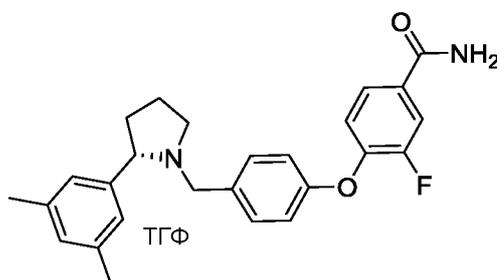
[00289] Начало эффекта атикапранта можно оценить на основе исследования. На Фиг. 10Б показано изменение среднего значения по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня. Значительный эффект лечения в пользу атикапранта был замечен уже на неделе 3. На этом этапе атикапрант показал статистически лучший эффект по сравнению с плацебо.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

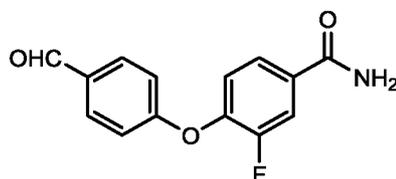
1. Сольват тетрагидрофурана атикапранта:



- 5 2. Сольват тетрагидрофурана по п. 1, который представляет собой S-атикапрант:

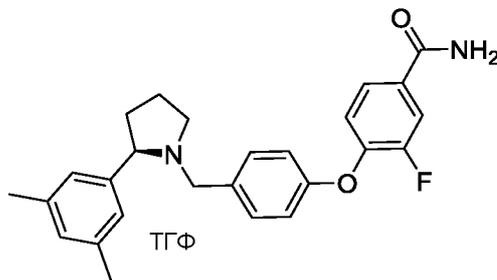


3. Композиция, содержащая сольват тетрагидрофурана атикапранта по п. 1.
4. Композиция по п. 2, содержащая около 0,10% по массе или менее 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамида в пересчете на массу композиции:



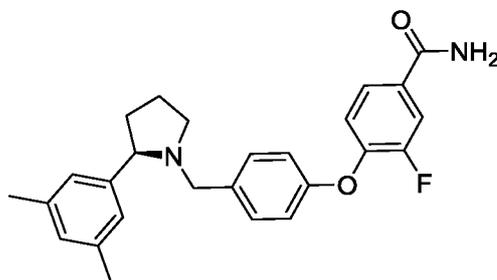
- 10 5. Композиция по п. 3, содержащая по меньшей мере около 99,5% по массе сольвата тетрагидрофурана атикапранта в пересчете на массу композиции.
6. Композиция по п. 3, содержащая менее 0,05% по массе одного или более из органической примеси, неорганической примеси или остаточного растворителя
15 в пересчете на общую массу композиции.

7. Композиция по п. 3, содержащая около 0,10% по массе или менее сольвата тетрагидрофурана R-атикапранта в пересчете на массу композиции:

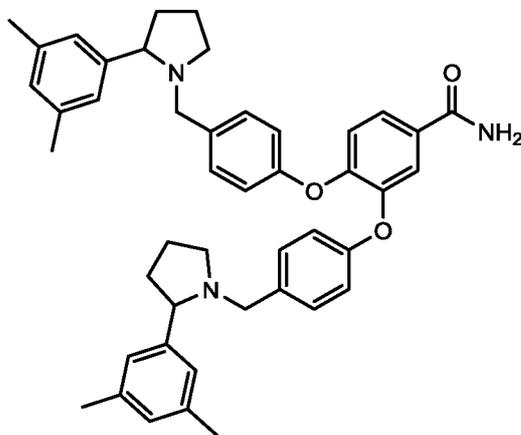


5

8. Композиция по п. 3, содержащая около 0,10% по массе или менее R-атикапранта в пересчете на массу композиции:



9. Композиция, содержащая кристаллическую форму атикапранта и менее около 0,05% по массе 3,4-бис(4-((2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-ил)метил)фенокси)бензамида в пересчете на массу композиции:



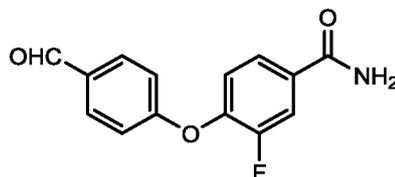
10

10. Композиция по п. 9, в которой кристаллическая форма атикапранта характеризуется четырьмя или более пиками при рентгеновской дифрактометрии при $2\theta (\pm 0,2)$ $4,1^\circ$, $9,0^\circ$, $17,6^\circ$, $18,0^\circ$ или $21,4^\circ$; кристаллическая форма атикапранта характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, соответствующей Фиг. 1; кристаллическая форма атикапранта характеризуется пиковой температурой при дифференциальной сканирующей калориметрии (T_m) около 121°C ;

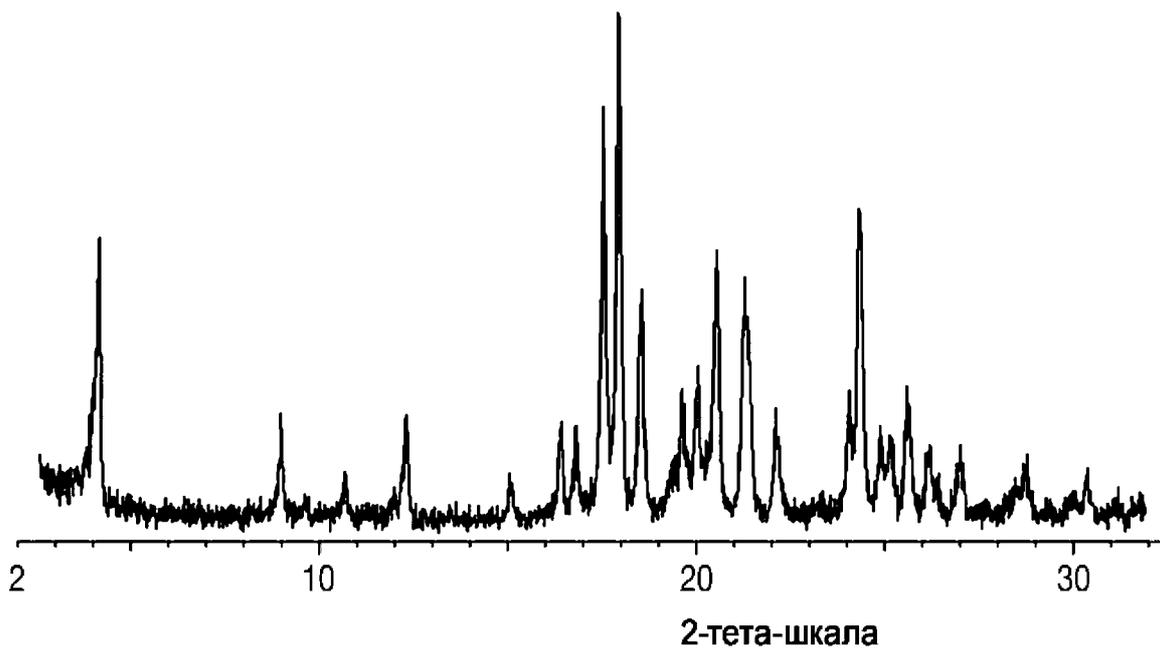
15

кристаллическая форма атикапранта характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующей Фиг. 4; и/или кристаллическая форма атикапранта является безводной.

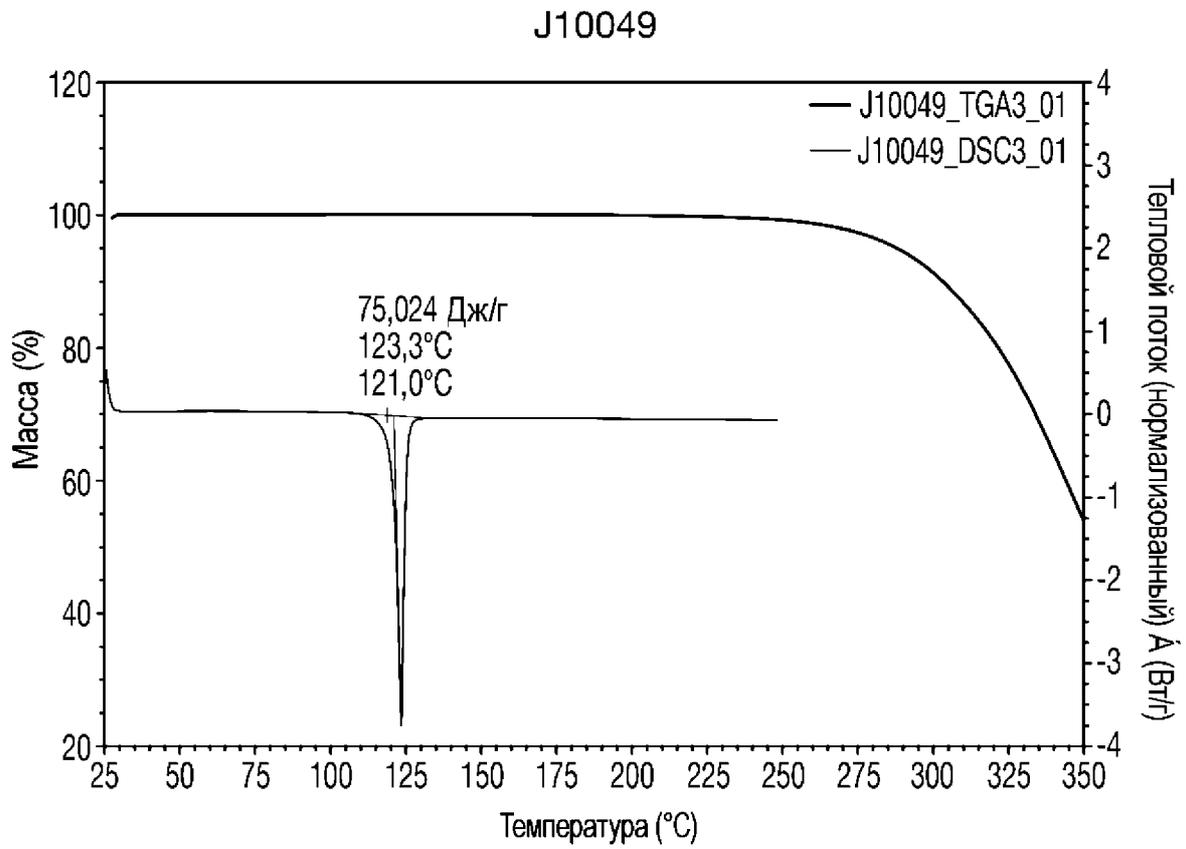
11. Композиция по п. 9, содержащая около 0,10% по массе или менее 3-фтор-4-(4-формилфенокси)бензамида в пересчете на массу композиции:

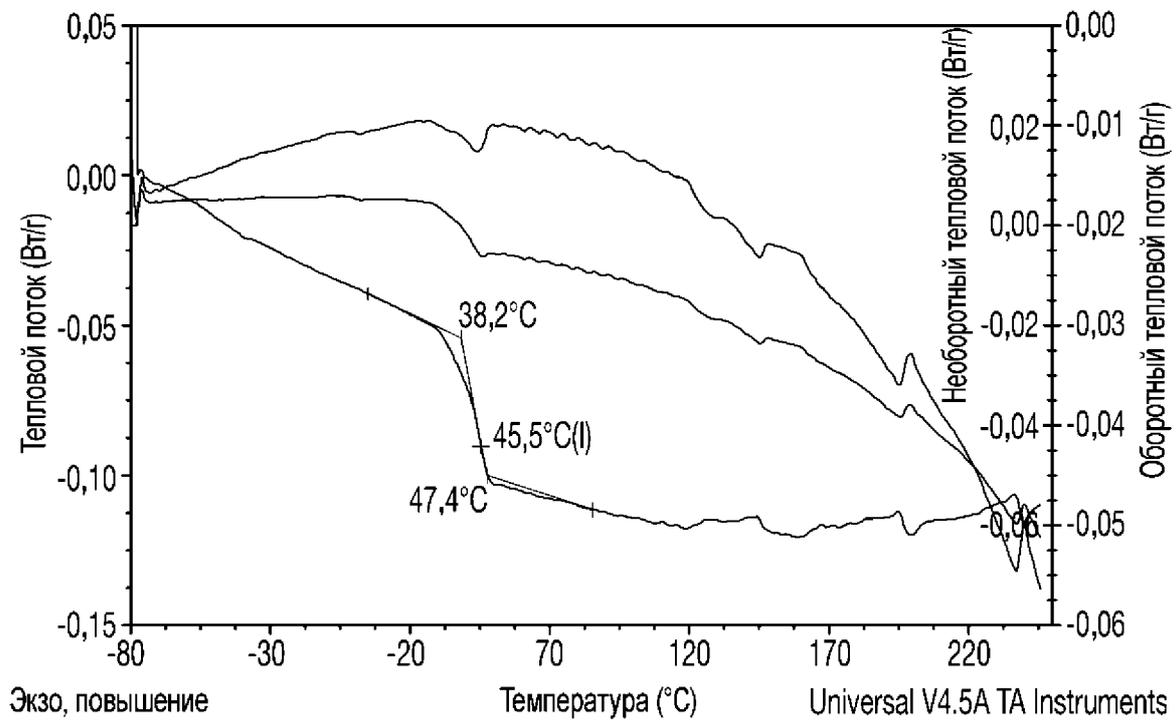


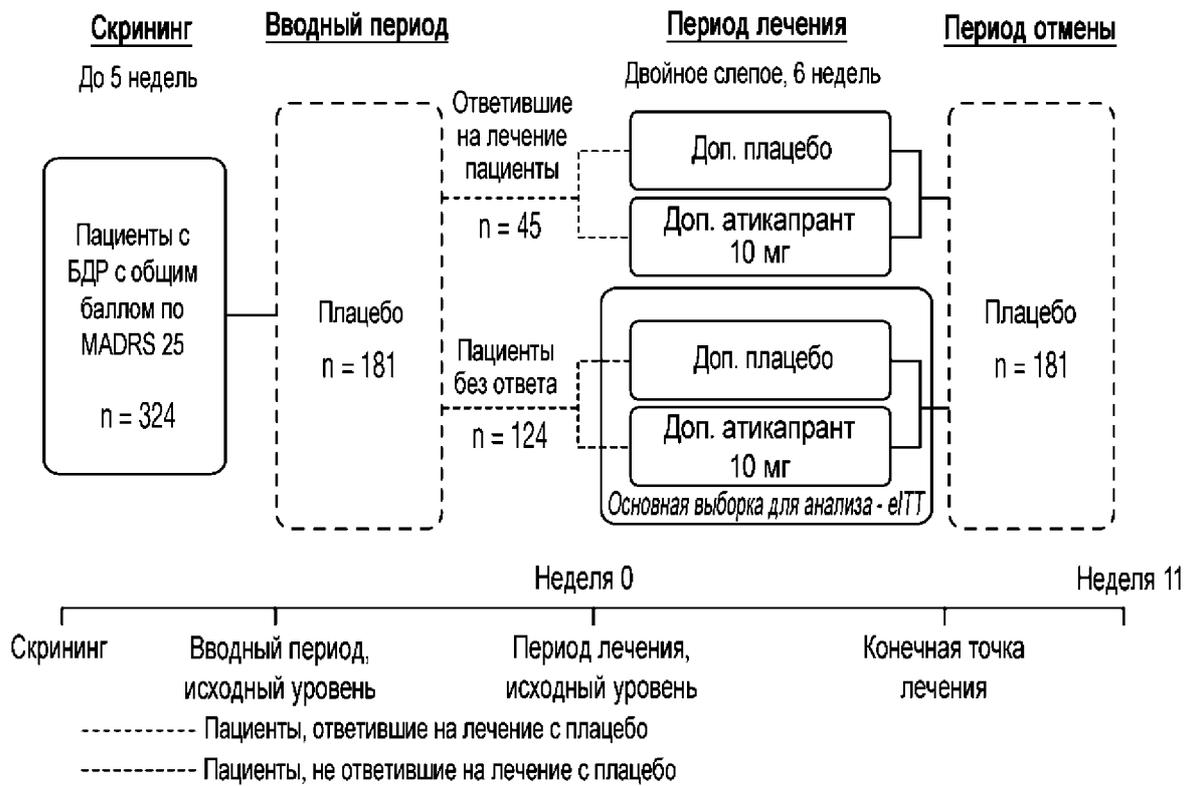
12. Композиция по п. 9, содержащая по меньшей мере около 99,5% по массе кристаллической формы атикапранта в пересчете на массу композиции.
13. Композиция по п. 9, содержащая около 0,10% по массе или менее R-атикапранта в пересчете на массу композиции.
14. Композиция по п. 3, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент.
15. Способ лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека композицией по п. 14.
16. Способ лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, необязательно у пациента, имеющего ангедонию, включающий введение пациенту-человеку композиции по п. 14, причем у пациента ранее наблюдался неадекватный ответ на лечение другими антидепрессантами.
17. Способ по п. 16, в котором другая терапия антидепрессантами представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина или их комбинацию.
18. Способ по п. 17, дополнительно включающий дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов.
19. Способ по п. 18, в котором один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина или их комбинацию.
20. Способ по п. 16, в котором композиция содержит от около 2 до около 35 мг, от около 5 мг до около 10 мг, около 5 мг или около 10 мг атикапранта.
21. Способ по п. 16, в котором композицию вводят перорально один раз в сутки.

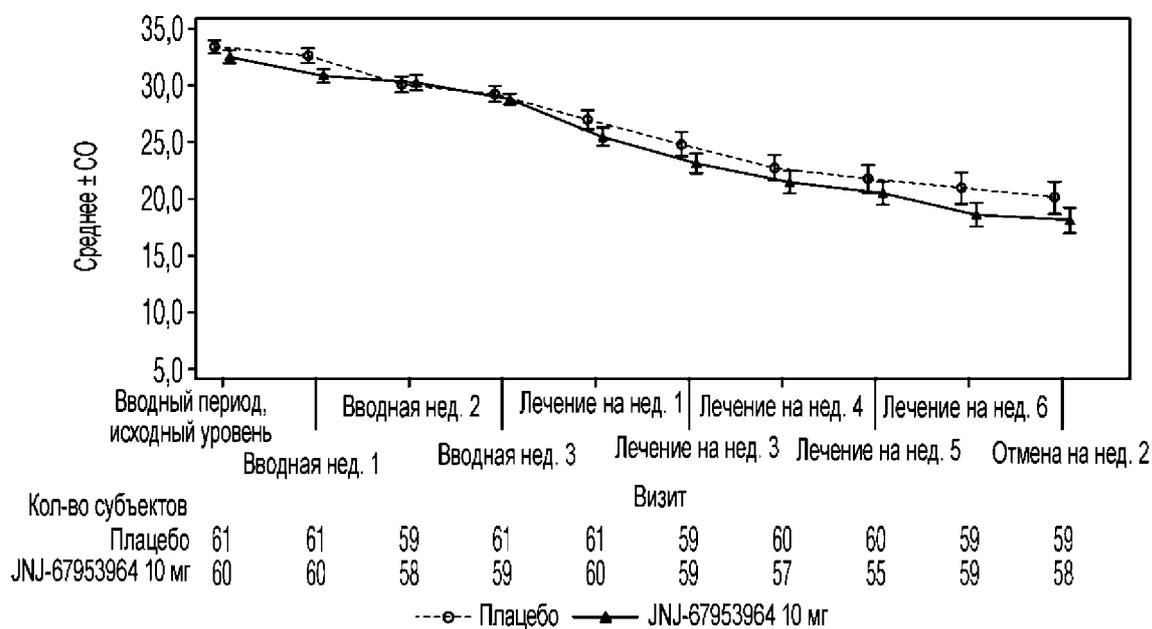


ФИГ. 1

**ФИГ. 2**

**ФИГ. 3**

**ФИГ. 4**



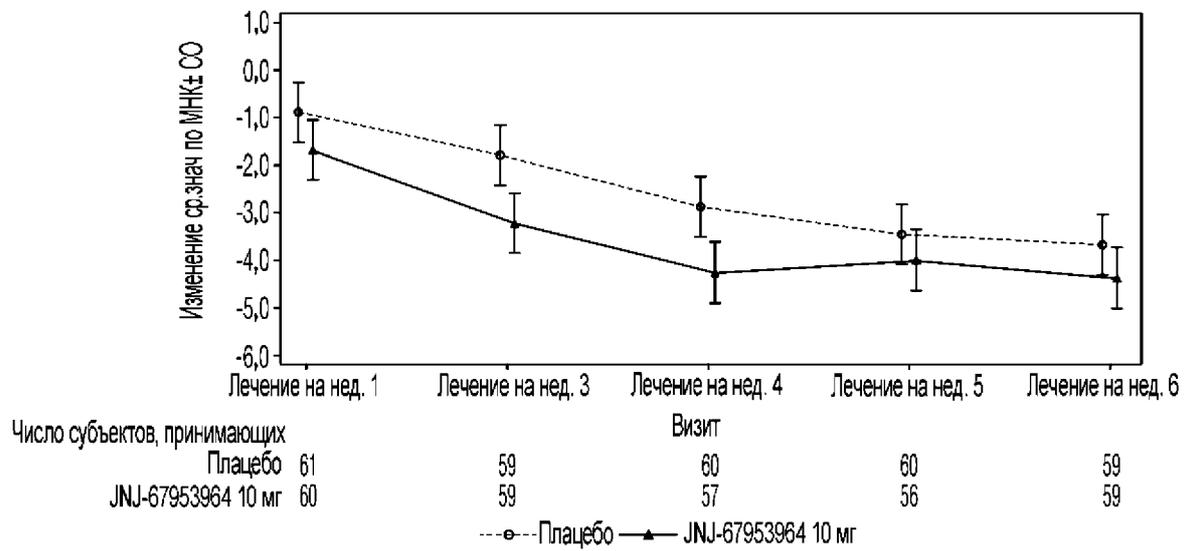
ФИГ. 5

Выборка	лечения	Разн. сред. знач. по МНК (CO)		60% ДИ	р-значение
		JNJ — плацебо	JNJ — плацебо		
Расширенная выборка	JNJ-67953964 10 мг	-2,14 (1,252)	[-3,20, -1,09]	0,0443	
Полная выборка	JNJ-67953964 10 мг	-3,09 (1,049)	[-3,97, -2,21]	0,0017	

← В пользу активн. — В пользу плацебо →

-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4

ФИГ. 6

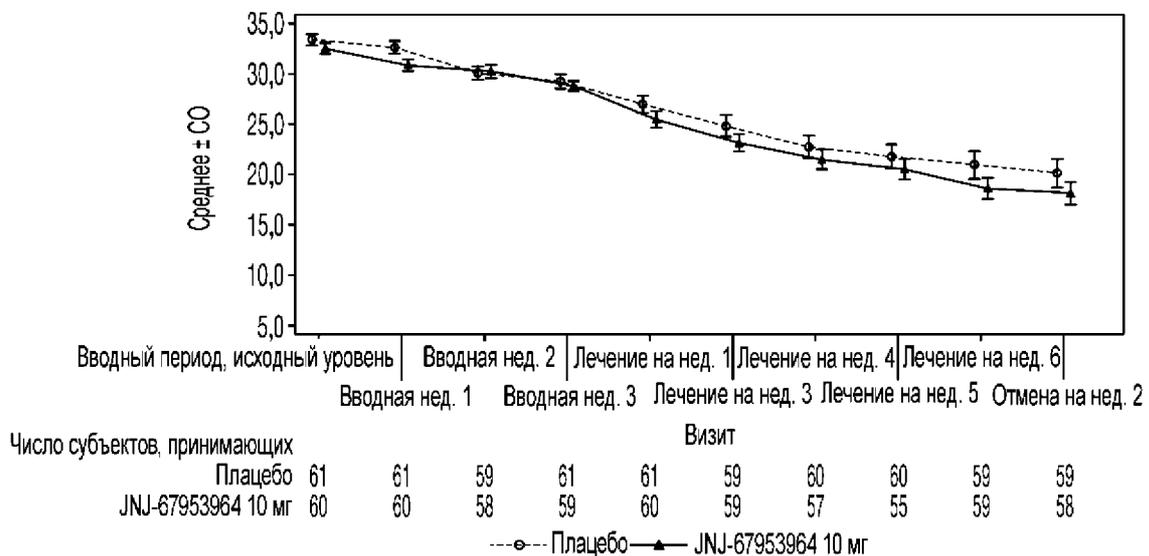
**ФИГ. 7**

Выборка	лечения	Разн. сред. знач. по МНК (СО) JNJ — плацебо	80% ДИ JNJ — плацебо	p-значение
Расширенная выборка	JNJ-67953964 10 мг	-0,70 (0,865)	[-1,81, 0,41]	0,4188
Полная выборка	JNJ-67953964 10 мг	-0,85 (0,735)	[-1,79, 0,10]	0,2503

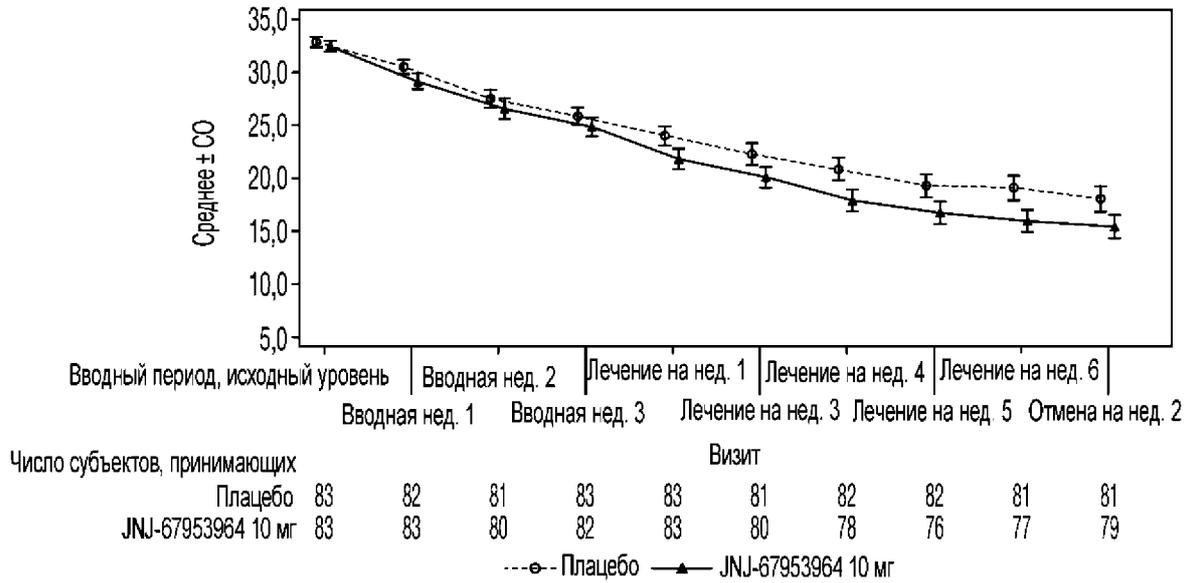
← В пользу активн. — В пользу плацебо →

-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4

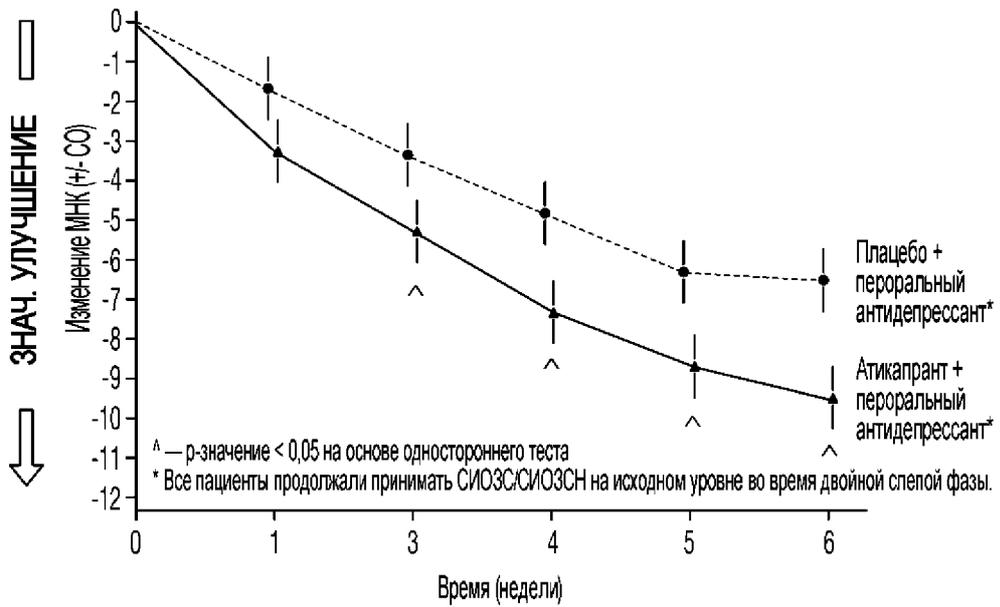
ФИГ. 8



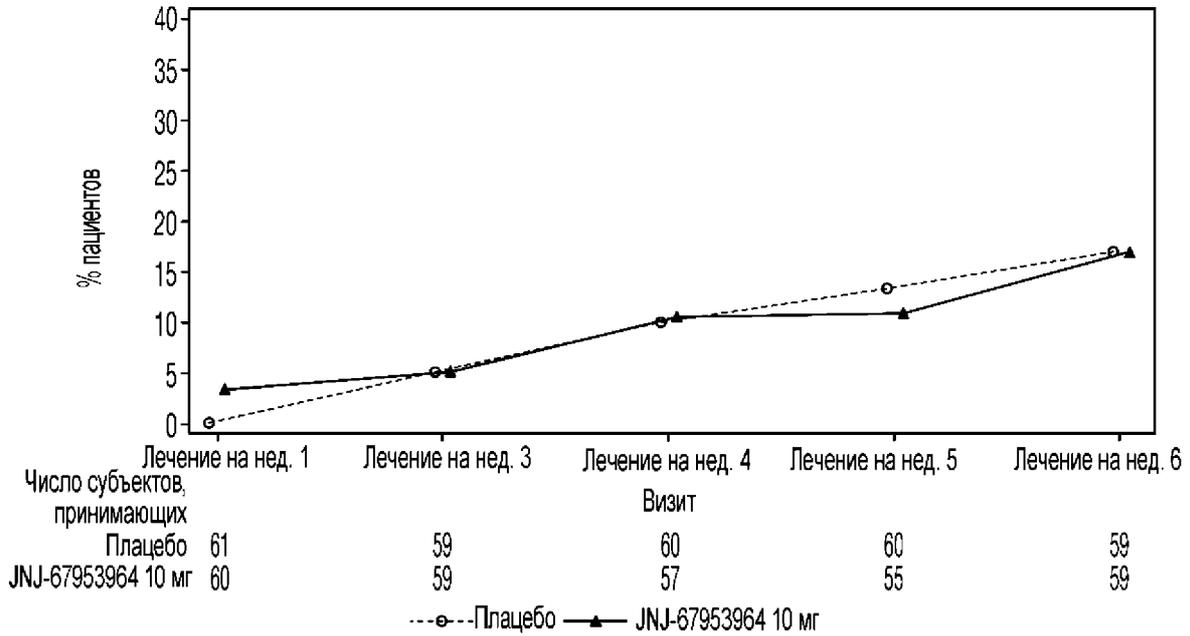
ФИГ. 9



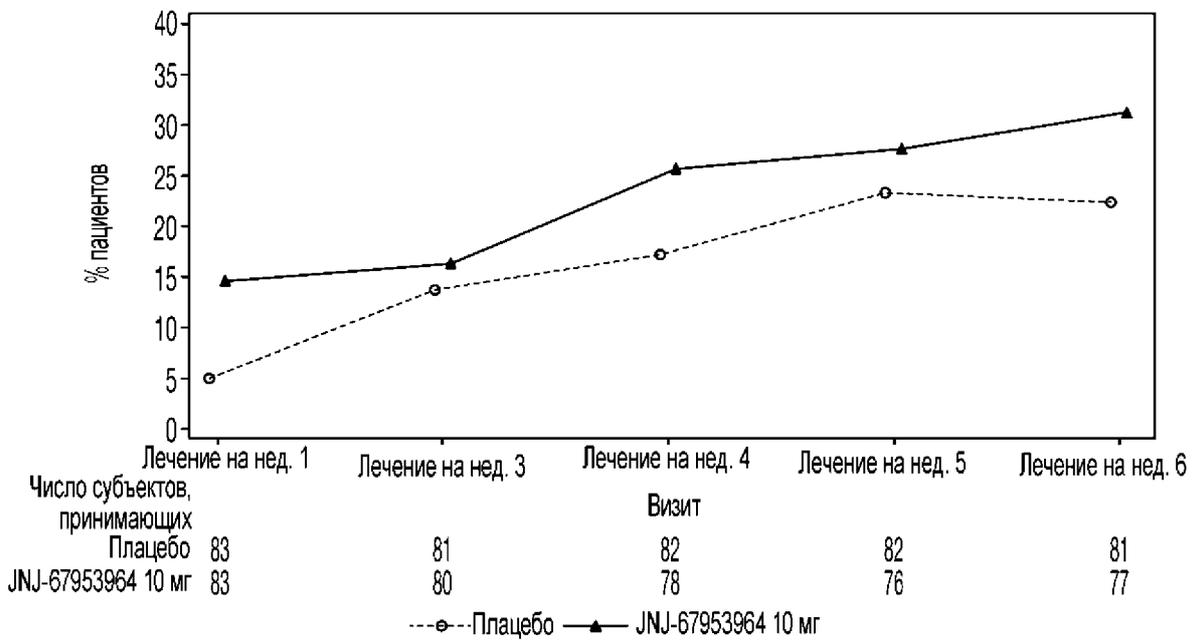
ФИГ. 10А



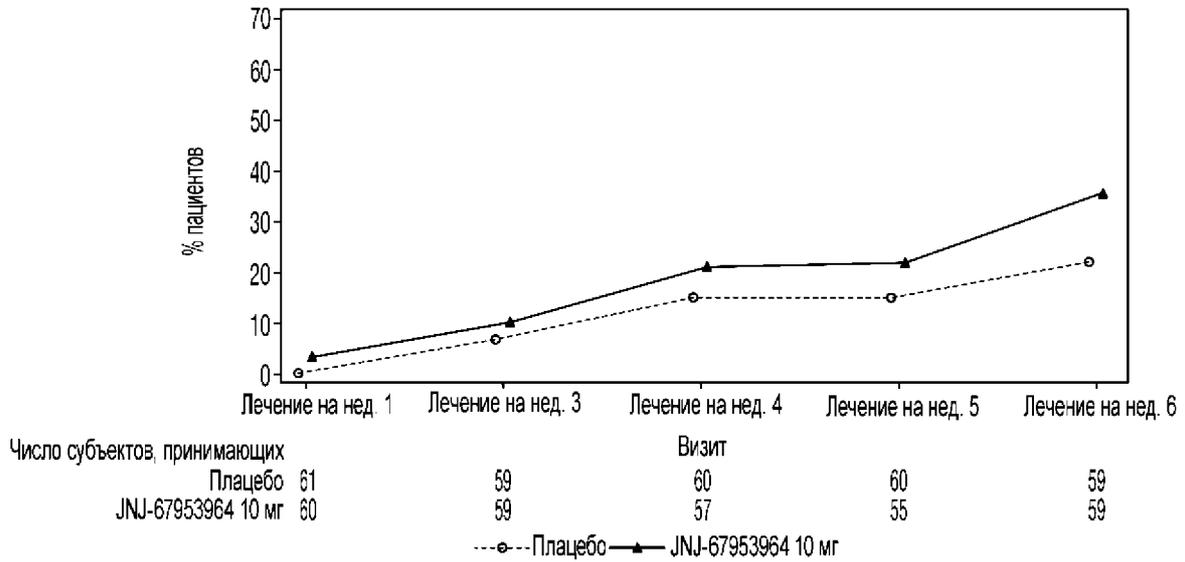
ФИГ. 10Б



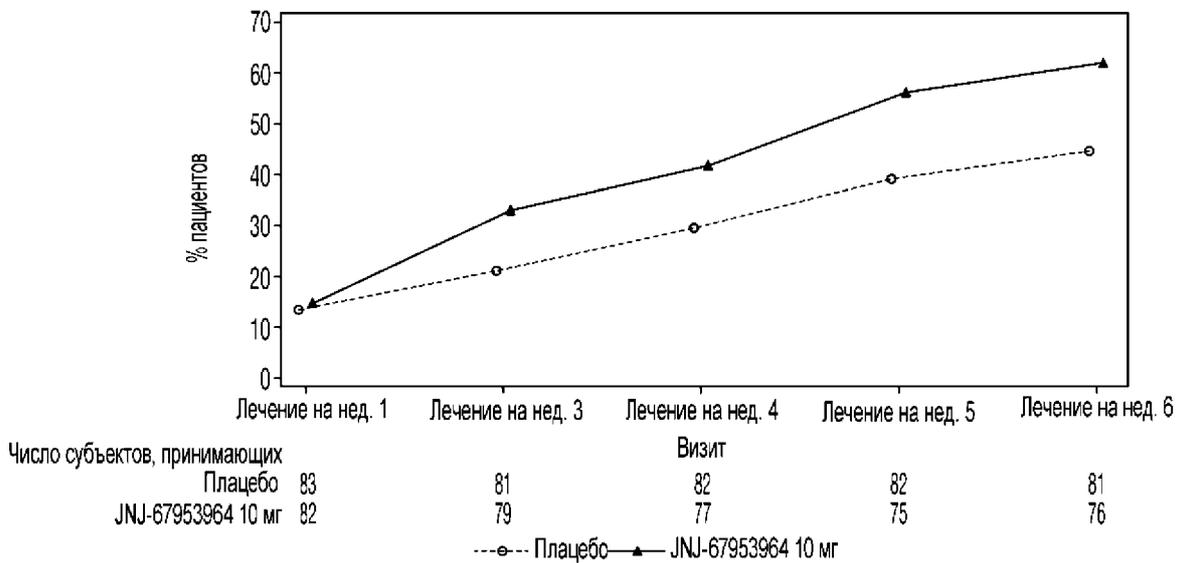
ФИГ. 11



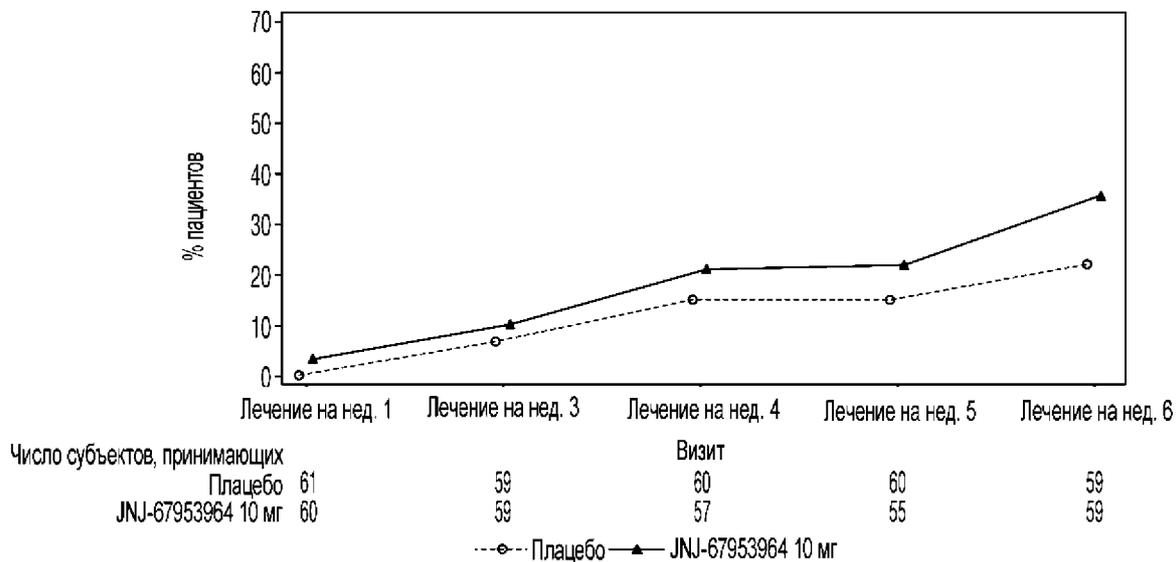
ФИГ. 12



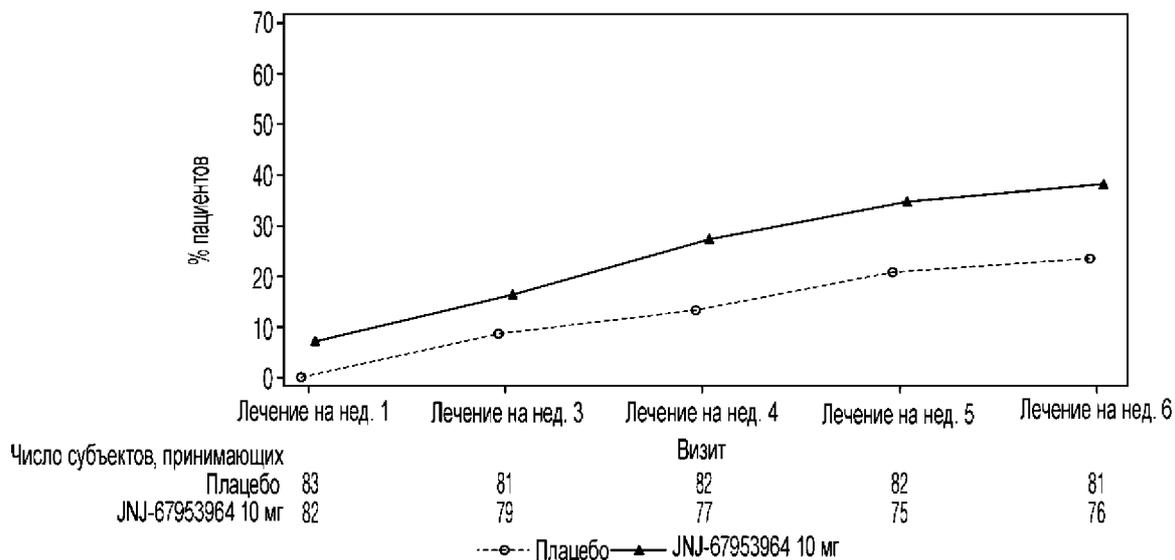
ФИГ. 13



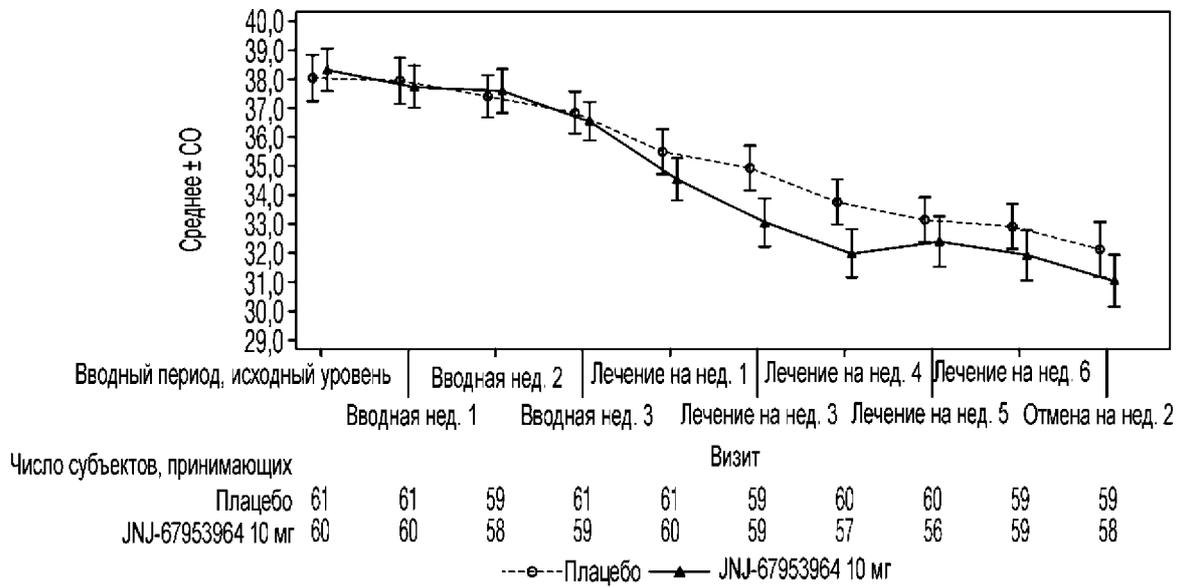
ФИГ. 14



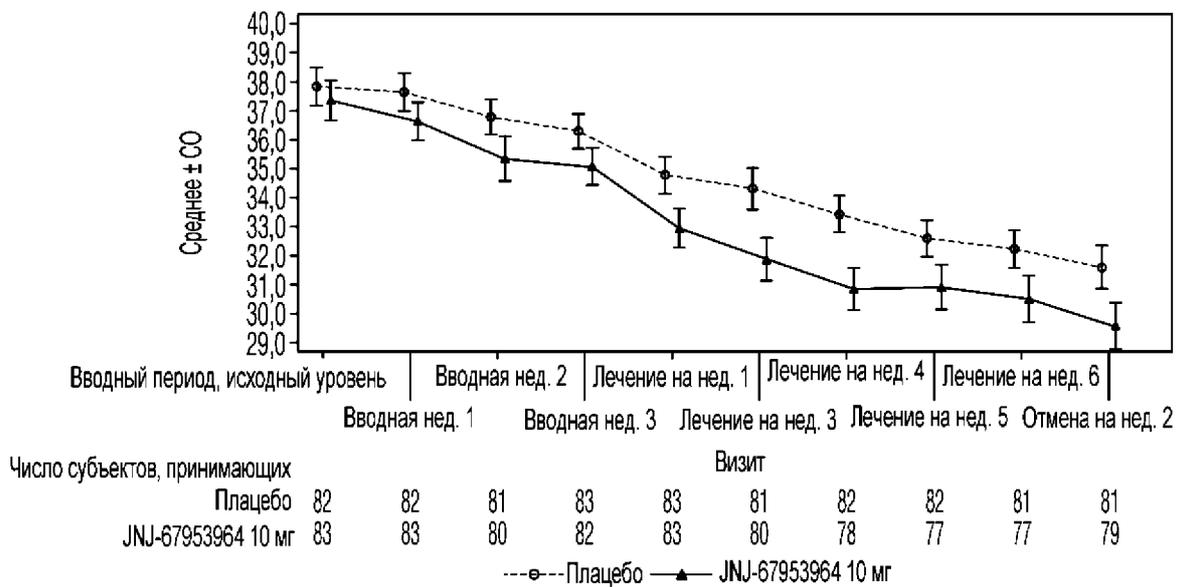
ФИГ. 15



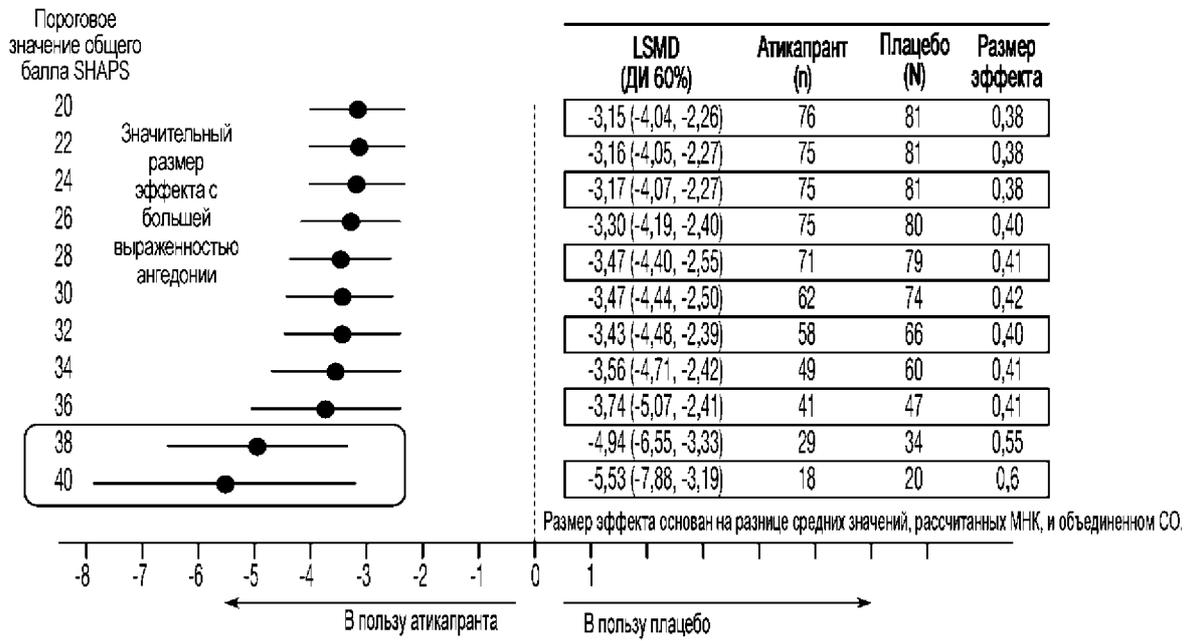
ФИГ. 16



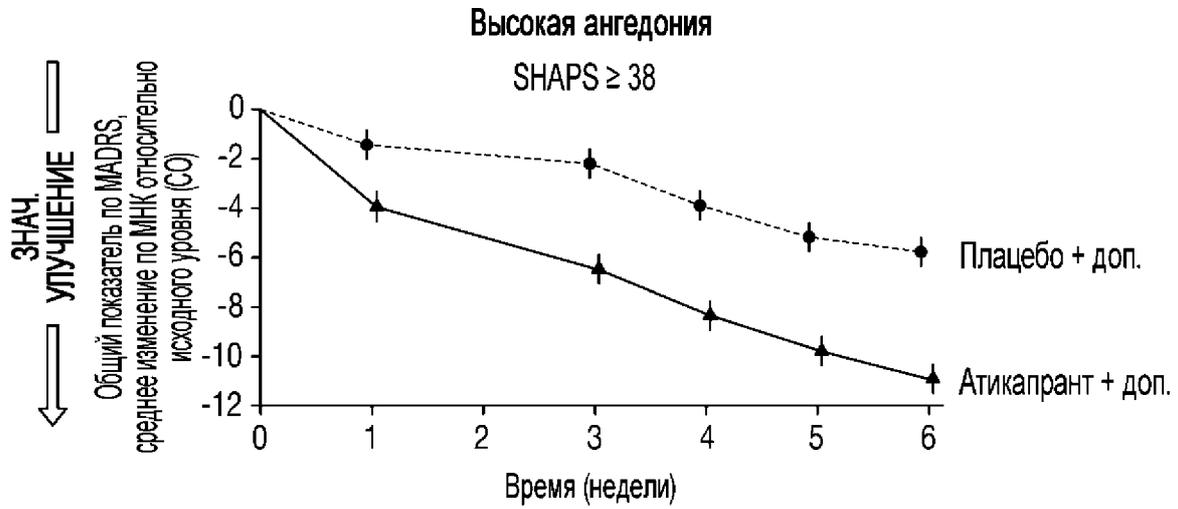
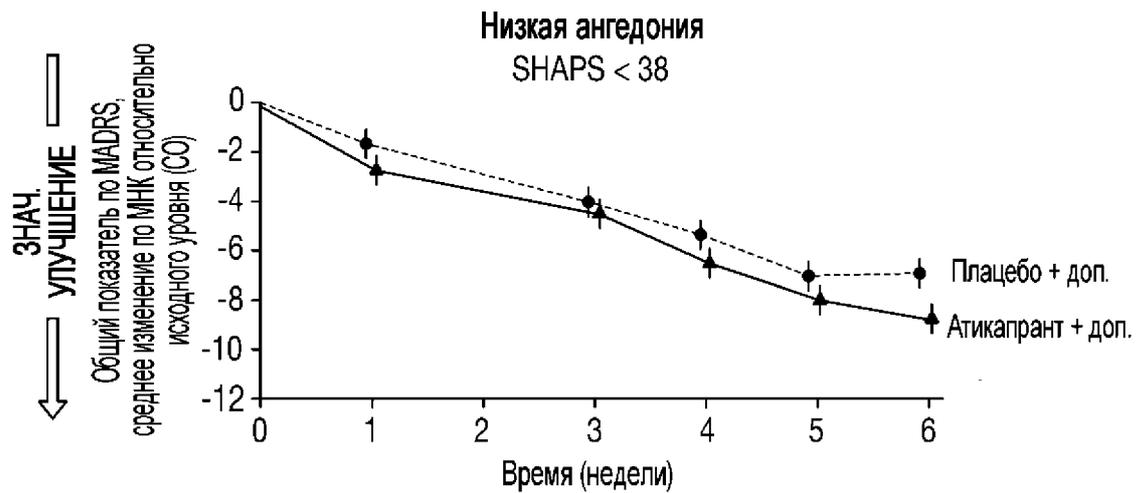
ФИГ. 17



ФИГ. 18

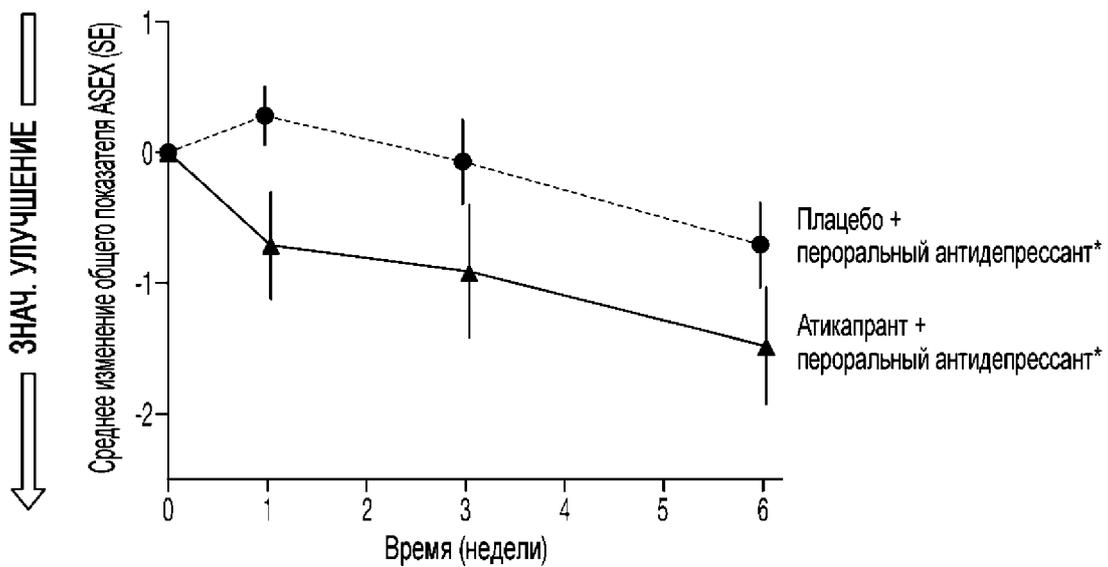


ФИГ. 19

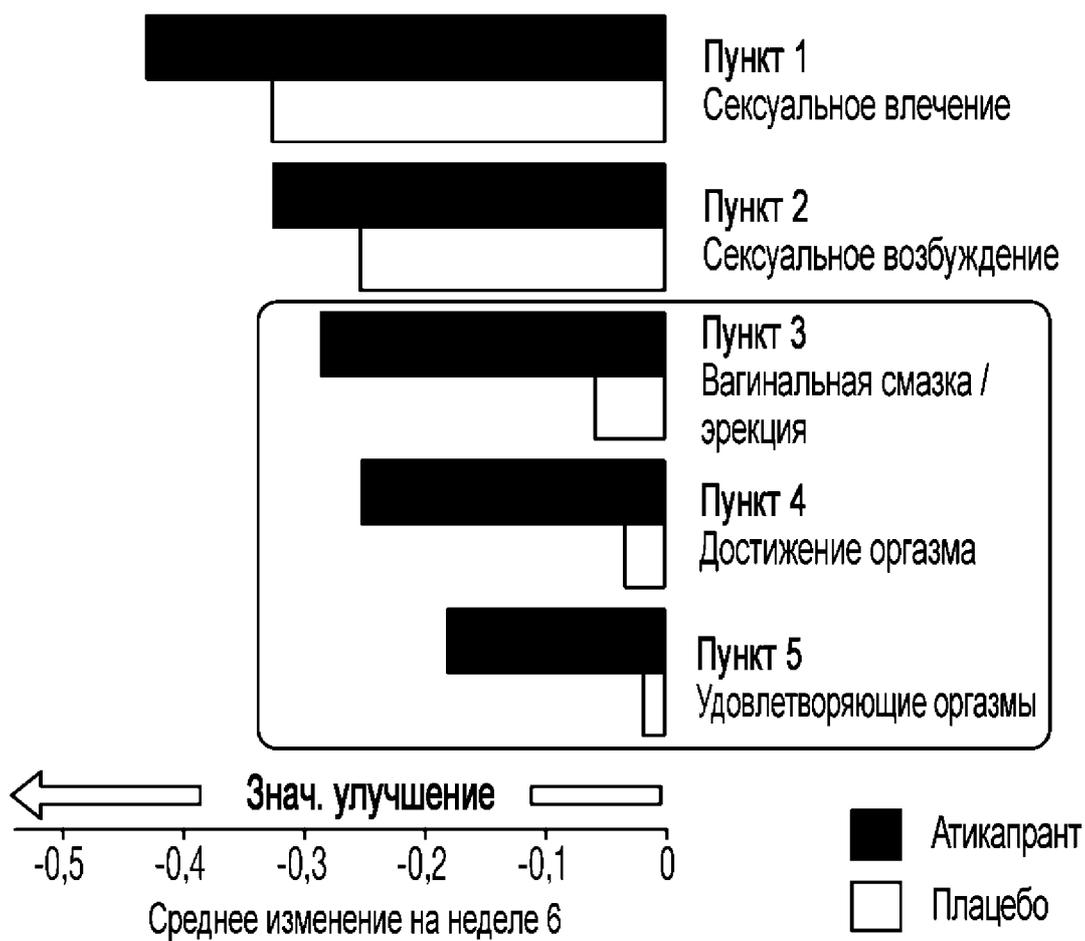
**ФИГ. 20А****ФИГ. 20Б**

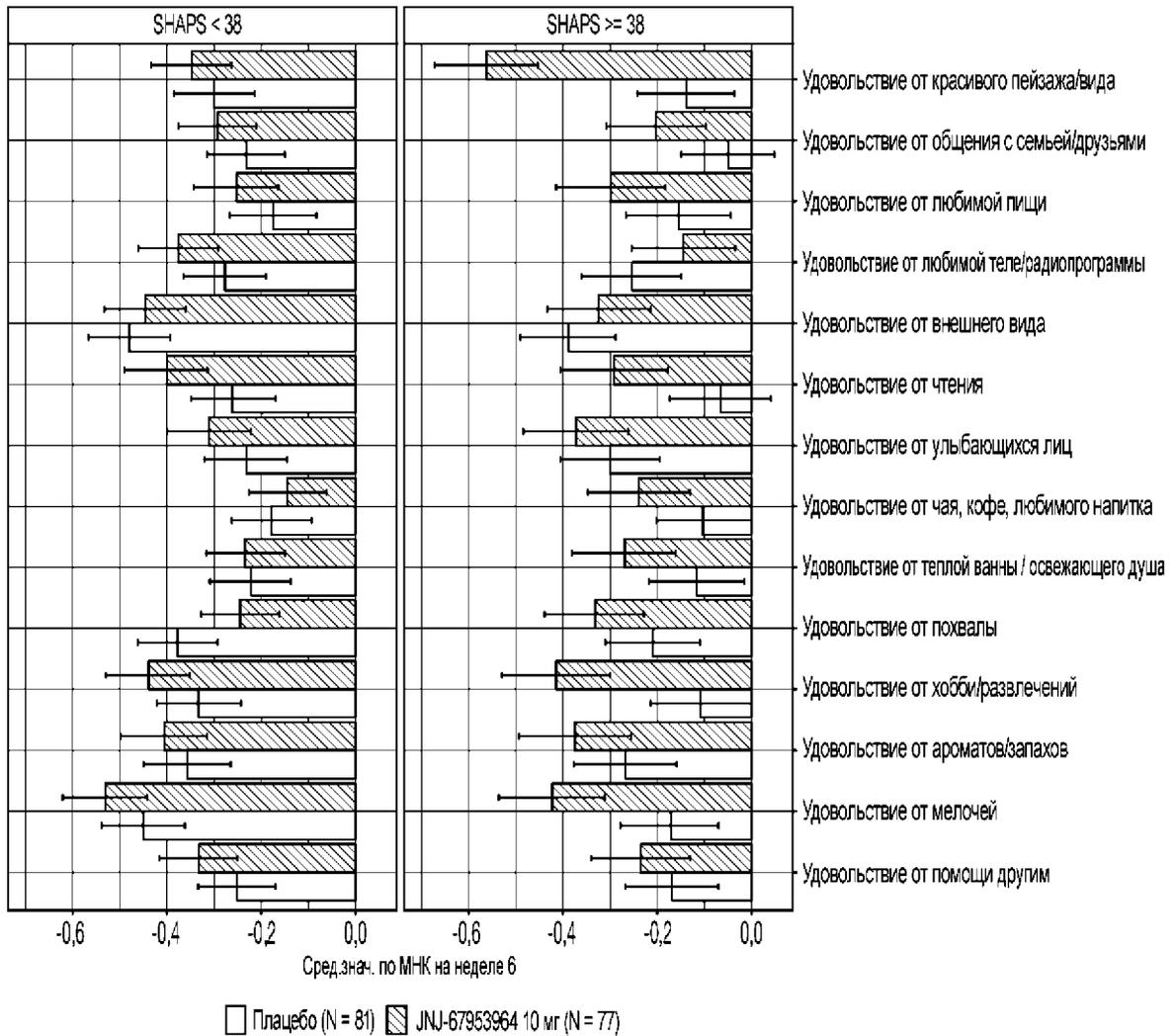


ФИГ. 21



ФИГ. 22

**ФИГ. 23**



ФИГ. 24

