

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291094 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.02

(51) Int. Cl. *A61K 31/58* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.05

(54) 19-НОР С3,3-ДИЗАМЕЩЕННЫЙ С21-N-ПИРАЗОЛИЛСТЕРОИД И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/944,144

(32) 2019.12.05

(33) US

(86) PCT/US2020/063507

(87) WO 2021/113786 2021.06.10

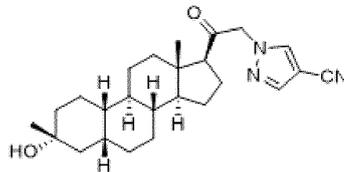
(71) Заявитель:
СЕЙДЖ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Кейнз Стефен Джей, Доэрти Джеймс
Дж., Гундуз-Брюс Хэндан, Джонас
Джеффри М., Лассер Роберт Альфонсо
(US)

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

(57) В настоящем документе предложены способы лечения депрессии, такой как большое депрессивное расстройство, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.



202291094
A1

202291094
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574317EA/032

19-НОР С3,3-ДИЗАМЕЩЕННЫЙ С21-N-ПИРАЗОЛИЛСТЕРОИД И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

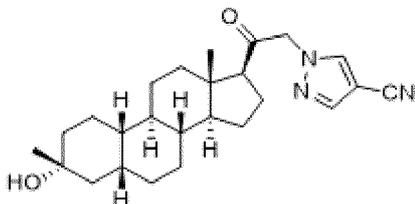
[0001] ГАМК, γ -аминомасляная кислота, оказывает глубокое влияние на общую возбудимость мозга, поскольку до 40% нейронов в головном мозге используют ГАМК в качестве нейротрансмиттера. ГАМК взаимодействует со своим участком распознавания на GRC (рецепторный комплекс ГАМК), чтобы облегчить поток ионов хлора по электрохимическому градиенту GRC в клетку. Внутриклеточное повышение уровня этого аниона вызывает гиперполяризацию трансмембранного потенциала, что делает нейрон меньше восприимчивым к возбуждающим воздействиям (то есть снижает возбудимость нейрона). Другими словами, чем выше концентрация ионов хлора в нейроне, тем ниже возбудимость мозга (уровень возбуждения). Хорошо задокументировано, что GRC отвечает за опосредование тревоги, судорожной активности и седативного эффекта. Таким образом, ГАМК и препараты, которые действуют подобно ГАМК (например, используемые в терапии барбитураты и бензодиазепины (BZ), такие как Валиум®), взаимодействуя со специфическими регуляторными участками на GRC, оказывают терапевтически полезные эффекты.

[0002] Собранные доказательства показали, что GRC содержит отдельный сайт для нейроактивных стероидов (Lan, N. C. et al., *Newwchem. Res.* 16:347-356 (1991)). Нейроактивные стероиды могут возникать эндогенно. Наиболее сильнодействующими эндогенными нейроактивными стероидами являются 3 α -гидрокси-5-восстановленный прегнан-20-он и 3 α -21-дигидрокси-5-восстановленный прегнан-20-он, метаболиты гормональных стероидов прогестерона и дезоксикортикостерона, соответственно. В 1986 г была признана способность этих стероидных метаболитов изменять возбудимость головного мозга (Majewska, M. D. et al., *Science* 232: 1004-1007 (1986); Harrison, N. L. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987)).

[0003] Было показано, что соединение 1, нейроактивный стероид, описанный в настоящем документе, является положительным аллостерическим модулятором рецепторов ГАМК_A, который нацелен на синаптические и экстраинаптические рецепторы ГАМК_A. В качестве положительного аллостерического модулятора рецепторов ГАМК_A соединение 1 служит терапевтическим средством для лечения расстройств, связанных с ЦНС, например, депрессии, например, послеродовой депрессии и большого депрессивного расстройства. Современные методы лечения расстройств, связанных с ЦНС, обычно требуют продолжительного, иногда хронического лечения, и соблюдение пациентом режима лечения может быть серьезной проблемой. Страдающие расстройствами, связанными с ЦНС, получают значительную пользу от нового режима лечения, который эффективен, прост в применении и/или требует меньшего количества введений и позволяет избежать или свести к минимуму побочные эффекты.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

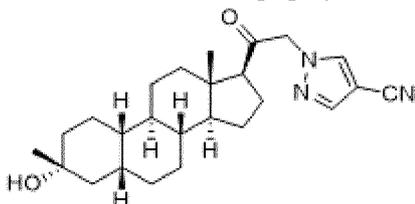
[0004] В настоящем документе предложены способы лечения депрессии, например большого депрессивного расстройства, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы



(Соединение 1)

или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительных вариантах осуществления соединение 1 вводят с использованием эпизодического режима дозирования. В способах, описанных в настоящем документе, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в течение определенного периода времени, например, 14 дней. После таких указанных периодов времени субъекту не вводят дозу соединения в течение другого указанного периода времени, например, по меньшей мере в течение, например, около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель или около 6 недель.

[0005] В одном аспекте в настоящем документе описан способ лечения депрессии, например, большого депрессивного расстройства (БДР) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества, например, около 30 мг, соединения формулы:



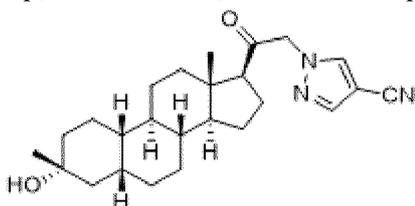
(Соединение 1)

один раз в день в течение 14 дней. В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения депрессии, например, большого депрессивного расстройства (БДР) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества, например, около 50 мг, соединения 1 один раз в день в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 30 мг-40 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 30 мг-50 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 40 мг-60 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 45 мг-55 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 30 мг. В некоторых вариантах осуществления

изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 50 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство (ТБДР). В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта наблюдается уменьшение симптомов, связанных с депрессией. В некоторых вариантах осуществления изобретения уменьшение симптомов, связанных с депрессией, характеризуется снижением оценки по шкале HAM-D по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 22. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 24. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 25. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 26. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале MADRS по меньшей мере 32.

[0006] Согласно другому аспекту описанных в настоящем документе способов в настоящем документе описан способ лечения депрессии, например, большого депрессивного расстройства, включающий следующие стадии:

(i) введение субъекту один раз в день терапевтически эффективного количества, например, около 30 мг, соединения формулы:



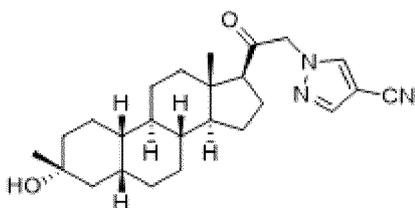
(Соединение 1)

один раз в день в течение 14 дней; и

(ii) повторное введение субъекту один раз в день терапевтически эффективного количества, например, около 30 мг, соединения 1 в течение 15 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии, при условии, что существует по меньшей мере 6-недельный интервал между введением субъекту соединения 1 и повторным введением субъекту соединения 1.

[0007] Согласно другому аспекту описанных в настоящем документе способов в настоящем документе описан способ лечения депрессии, например, большого депрессивного расстройства, включающий следующие стадии:

(i) введение субъекту один раз в день терапевтически эффективного количества, например, около 50 мг, соединения формулы:



(Соединение 1)

один раз в день в течение 14 дней; и

(ii) повторное введение субъекту один раз в день терапевтически эффективного количества, например, около 50 мг, соединения 1 в течение 15 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии, при условии, что существует по меньшей мере 6-недельный интервал между введением субъекту соединения 1 и повторным введением субъекту соединения 1.

[0008] В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 20 мг-40 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 20 мг-50 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 40 мг-60 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 45 мг-55 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 30 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 50 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта наблюдается уменьшение симптомов, связанных с депрессией. В некоторых вариантах осуществления изобретения уменьшение симптомов, связанных с депрессией, характеризуется снижением оценки по шкале HAM-D по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 22. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 24. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 25. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 26. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале MADRS по меньшей мере 32.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0009] На **ФИГ. 1** изображен типичный дизайн исследования лечения БДР с помощью соединения 1.

[00010] На **ФИГ. 2** показаны примеры изменений средних значений, определенных методом наименьших квадратов, общего балла по шкале HAM-D от исходного уровня до 15-го дня у пациентов в 3-й фазе исследования соединения 1 при большом депрессивном расстройстве.

[00011] На **ФИГ. 3** показаны примеры анализов post hoc в первичном анализе у пациентов с измеряемыми концентрациями лекарственного средства, у пациентов с HAM-D ≥ 24 и у пациентов с измеряемыми концентрациями лекарственного средства и HAM-D ≥ 24 , и включая первичный результат на 15-й день исследования фазы 3 соединения 1 при большом депрессивном расстройстве.

[00012] На **ФИГ. 4** показаны примеры анализов post hoc в первичном анализе у пациентов с измеряемыми концентрациями лекарственного средства, у пациентов с HAM-D ≥ 24 и у пациентов с измеряемыми концентрациями лекарственного средства и HAM-D ≥ 24 , и включая первичный результат на 15-й день и периоды наблюдения двойным слепым методом и последующие периоды/промежуточные анализы фазы 3 исследования соединения 1 при большом депрессивном расстройстве.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00013] Как в общих чертах описано в настоящем изобретении, настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, которые могут быть использованы для лечения депрессии, такой как послеродовая депрессия и большое депрессивное расстройство.

Определения

[00014] Как используется в настоящем документе, термин «стандартная лекарственная форма» определяется как относящаяся к форме, в которой соединение 1 вводят субъекту. В частности, стандартной лекарственной формой может быть, например, пилюля, капсула или таблетка. Предпочтительно, стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу. Типичное количество соединения 1 в стандартной лекарственной форме, используемой по изобретению, составляет от около 30 до около 100 мг, предпочтительно, от около 40 до около 60 мг (например, около 40 мг, около 45 мг или около 50 мг).

[00015] В предпочтительном варианте осуществления изобретения стандартная лекарственная форма содержит около 40 мг соединения 1 и имеет форму капсулы. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения стандартная лекарственная форма содержит около 50 мг соединения 1 и имеет форму капсулы. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения стандартная лекарственная форма содержит около 45 мг соединения 1 и имеет форму капсулы. Предпочтительно, капсулы, содержащие около 40 мг, около 45 мг или около 50 мг соединения 1, вводят субъекту один раз в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения две или более капсул вместе содержат 40 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения две или более капсул вместе содержат 45 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения две или более капсул вместе содержат 50 мг соединения 1.

[00016] Как используется в настоящем документе, термин «твердая лекарственная форма» означает фармацевтическую дозу (дозы) в твердом виде, например, таблетки, капсулы, гранулы, порошки, саше, реконструируемые порошки, ингаляторы для сухих порошков и жевательные таблетки.

[00017] Там, где используется термин «около» перед количественным значением, настоящие рекомендации также включают само конкретное количественное значение, если специально не указано иное. Как используется в настоящем документе, термин «около» относится к отклонению $\pm 10\%$ от номинального значения, если не указано или не предполагается иное.

[00018] Определения конкретных функциональных групп и химических терминов более подробно описаны ниже. Химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., внутренняя обложка, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как там описано. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; и Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[00019] «Фармацевтически приемлемый» означает одобренный или одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим агентством в странах, отличных от Соединенных Штатов, или который указан в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования на животных, а точнее, для лечения человека.

[00020] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие нетоксичные соли могут представлять собой соли присоединения неорганических или органических кислот и соли присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) кислотнo-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфокислота, этансульфокислота, 1,2-этан-дисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая

кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное; или (2) соли, образованные при замещении кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координированные с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и тому подобное. Кроме того, соли включают, только в качестве примера, соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и тому подобное; и, когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и тому подобное. Термин «фармацевтически приемлемый катион» относится к приемлемому катионному противоиону функциональной кислотной группы. Примерами таких катионов являются катионы натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и тому подобное. См., например, Berge, *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66(1): 1-79.

[00021] «Субъектом» является человек (то есть мужчина или женщина любой возрастной группы, например, педиатрический субъект (например, младенец, ребенок, подросток) или взрослый субъект (например, молодого возраста, среднего возраста или пожилого возраста)).

[00022] Термины «болезнь», «расстройство» и «состояние» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[00023] Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термины «лечить», «лечение» и «излечение» предполагают действие, которое происходит, когда у субъекта, страдающего от указанного заболевания, расстройства или состояния, уменьшается тяжесть заболевания, расстройства или состояния, либо задерживается или замедляется прогрессирование заболевания, расстройства или состояния («терапевтическое лечение»), а также предполагают действие, которое происходит до того, как субъект начинает страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния («профилактическое лечение»).

[00024] Обычно «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ, например, для лечения расстройства, связанного с ЦНС, например, расстройства, описанного в настоящем документе (например, тремор (например, эссенциальный тремор); депрессия (например, послеродовая депрессия) или тревожное расстройство). Как будет понятно специалистам в данной области, эффективное количество соединения по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, которое лечат, способ введения, и возраст, вес,

здоровье и состояние субъекта. Эффективное количество включает терапевтическое и профилактическое действие.

[00025] Как используется в настоящем документе, и если не указано иное, термин «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, расстройства или состояния или для задержки или сведения к минимуму одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, отдельно или в сочетании с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении заболевания, расстройства или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или состояния или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

[00026] Как используется в настоящем документе, и если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания, расстройства или состояния, или одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием, или для предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, отдельно или в комбинации с другими агентами, которое обеспечивает профилактический эффект в предупреждении заболевания, расстройства или состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического агента.

[00027] Как используется в настоящем документе, «эпизодический режим дозирования» представляет собой режим дозирования, при котором соединение или композиция, содержащая соединение, вводится субъекту в течение ограниченного периода времени в ответ на диагноз расстройства или его симптома, например, диагноз или симптом депрессии, эпизод большого депрессивного расстройства, биполярной депрессии, тревоги или послеродовой депрессии. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство средней степени тяжести. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение входит в состав отдельных дозированных единиц, каждая из которых включает соединение 1 и один или несколько подходящих фармацевтических вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления изобретения эпизодический режим дозирования имеет продолжительность в несколько недель, например, около 8 недель. В отличие от хронического введения, определенного в настоящем документе, эпизодическое введение дозы соединения происходит в течение конечного периода времени, например, от около 2

недель до около 8 недель, в ответ на диагноз или рецидив расстройства, например, депрессии или ее симптома. В некоторых вариантах осуществления изобретения эпизодическое введение дозы происходит один раз в день в течение нескольких недель, например, от около 2 недель до около 6 недель. В одном варианте осуществления изобретения эпизодическое введение дозы имеет продолжительность две недели. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту назначают более одного эпизодического режима дозирования, например, два или более эпизодических режима на протяжении всей жизни субъекта.

Фармацевтические композиции

[00028] В одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению (также называемое «активным ингредиентом»), например, соединение 1, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит эффективное количество активного ингредиента, например, для лечения большого депрессивного расстройства. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит профилактически эффективное количество активного ингредиента.

[00029] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, можно вводить различными путями, включая, но не ограничиваясь этим, пероральное (энтеральное) введение, парентеральное (путем инъекции) введение, ректальное введение, чрескожное введение, внутрикожное введение, интратекальное введение, подкожное (п/к), внутривенное (в/в) введение, внутримышечное (в/м) введение и интраназальное введение. В предпочтительных вариантах осуществления соединения 1 вводят субъекту перорально.

[00030] Как правило, соединения, представленные в настоящем документе, вводят в эффективном количестве. Количество фактически вводимого соединения, как правило, определяется врачом в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, конкретное вводимое соединение, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

[00031] При использовании для предотвращения возникновения расстройства ЦНС соединения, представленные в настоящем документе, будут вводиться субъекту с риском развития состояния, как правило, по рекомендации и под наблюдением врача, в дозировках, описанных выше. Субъекты, подверженные риску развития определенного состояния, обычно включают тех, у кого есть семейный анамнез этого состояния, или тех, кто был идентифицирован с помощью генетического тестирования или скрининга как особенно восприимчивый к развитию этого состояния.

[00032] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, кроме того, могут быть доставлены с использованием различных способов дозирования. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить в

виде болюса, например, для повышения концентрации соединения в крови до эффективного уровня. Введение болюсной дозы зависит от желаемых системных уровней активного ингредиента в организме, например, внутримышечная или подкожная болюсная доза обеспечивает медленное высвобождение активного ингредиента, в то время как болюсная доза, доставляемая непосредственно в вены (например, через внутривенно капельно), обеспечивает гораздо более быструю доставку, которая быстро повышает концентрацию активного ингредиента в крови до эффективного уровня. В других вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию можно вводить в виде непрерывной инфузии, например, внутривенно капельно, для поддержания постоянной концентрации активного ингредиента в организме субъекта. Кроме того, в еще других вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить сначала в виде болюсной дозы с последующей непрерывной инфузией.

[00033] Композиции для перорального введения могут иметь вид нерасфасованных жидких растворов или суспензий, или нерасфасованных порошков. Однако чаще композиции представлены в виде стандартных лекарственных форм для облегчения точного дозирования. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом. Типичные стандартные лекарственные формы в случае твердых композиций включают предварительно заполненные, предварительно отмеренные ампулы или шприцы с жидкими композициями или пилюли, таблетки, капсулы или тому подобное. В таких композициях соединение обычно является меньшим из двух компонентом (от около 0,1 до около 50% по массе или предпочтительно от около 1 до около 40% по массе), а остальная часть представляет собой различные носители или вспомогательные вещества и технологические добавки, используемые при получении желаемой лекарственной формы.

[00034] Вышеописанные компоненты для композиций, вводимых перорально, инъекционных или вводимых местно, являются просто показательными. Другие продукты, а также способы обработки и тому подобное изложены в части 8 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

[00035] Соединения по настоящему изобретению можно также вводить в виде форм с замедленным высвобождением или систем доставки лекарств с замедленным высвобождением. Описание характерных материалов с замедленным высвобождением можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

[00036] Настоящее изобретение относится также к фармацевтически приемлемой кислотной аддитивной соли соединения по настоящему изобретению. Кислота, которую можно использовать для получения фармацевтически приемлемой соли, представляет собой кислоту, которая образует нетоксичную кислотную аддитивную соль, то есть соль,

содержащую фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидройодид, гидробромид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, ацетат, лактат, цитрат, тартрат, сукцинат, малеат, фумарат, бензоат, пара-толуолсульфонат и тому подобное.

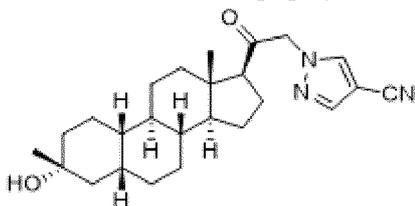
[00037] Способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения у субъекта тяжелого большого депрессивного расстройства. Как используется в настоящем документе, «тяжелое большое депрессивное расстройство» относится к виду большого депрессивного расстройства, характеризуемого методами оценки пациентов, известными специалисту в данной области. В одном варианте осуществления изобретения тяжелое большое депрессивное расстройство характеризуется по шкале оценки депрессии Гамильтона (HAM-D) как 24 или выше.

Способы лечения

[00038] В одном варианте осуществления изобретение относится к способам лечения большого депрессивного расстройства, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1. В одном варианте осуществления изобретение относится к применению режима эпизодического дозирования в способах, описанных в настоящем документе.

[00039] Тяжесть нарушений, лечимых способами, описанными в настоящем документе, например, умеренная или тяжелая, может быть охарактеризована методами, известными специалисту в данной области. Эти методы могут включать, помимо прочего, шкалу оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), шкалу тревоги Гамильтона (HAM-A), шкалу оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) и шкалу общего клинического впечатления (CGI).

[00040] В одном аспекте в настоящем документе описан способ лечения депрессии, например, большого депрессивного расстройства (БДР) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества, например, около 40 мг, соединения формулы:



(Соединение 1)

один раз в день в течение 14 дней. В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения депрессии, например, большого депрессивного расстройства (БДР) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества, например, около 50 мг, соединения 1 один раз в день в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 40 мг-60 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 40 мг-55 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное

количество соединения составляет 40 мг-50 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 45 мг-55 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 40 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 50 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство (ТБДР). В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта наблюдается уменьшение симптомов, связанных с депрессией. В некоторых вариантах осуществления изобретения уменьшение симптомов, связанных с депрессией, характеризуется снижением оценки по шкале HAM-D по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 22. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 24. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 25. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 26. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале MADRS по меньшей мере 32.

[00041] В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет возраст от 18 до 64 лет включительно. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет возраст от 18 до 75 лет включительно. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение 1 вводят вместе с пищей. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет около 40 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет около 45 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет около 50 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет около 55 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет около 60 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение 1 вводят вместе одной или несколькими капсулами. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество вводят двумя капсулами. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество вводят тремя капсулами. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта нет основного заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта есть основное заболевание.

[00042] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением по шкале оценки депрессии Гамильтона (HAM-D)) в течение около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект представляет собой снижение балла HAM-D по сравнению с исходным уровнем в конце периода лечения (например, через около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней после начала введения или эпизодического дозирования). В некоторых вариантах осуществления изобретения снижение по сравнению с исходным уровнем оценки по шкале HAM-D происходит от тяжелой (например, оценка по шкале HAM-D 24 или более баллов или оценка 26 или более баллов) до бессимптомной, то есть ремиссии депрессии (например, оценка по шкале HAM-D 7 баллов или ниже). В некоторых вариантах осуществления изобретения снижение балла по шкале HAM-D по сравнению с исходным уровнем происходит от тяжелой (например, оценка по шкале HAM-D 24 или выше или оценка 26 или выше) до нормальной или легкой депрессии (например, оценка по шкале HAM-D 7 или ниже или оценка по шкале HAM-D 18-13).

[00043] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением оценки депрессии по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS)) в течение около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней или меньше. Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) представляет собой диагностический опросник из десяти пунктов (относящиеся к видимой печали, сообщениям о печали, внутреннему напряжению, снижению сна, снижению аппетита, трудностям с концентрацией внимания, вялости, неспособности чувствовать, пессимистическим мыслям и суицидальным мыслям), который психиатры используют для измерения тяжести депрессивных эпизодов у пациентов с расстройствами настроения. 0-6 указывает на нормальное состояние/отсутствие симптомов; 7-19 указывает на легкую депрессию; 20-34 указывает на умеренную депрессию; и >34 указывает на тяжелую депрессию. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект представляет собой снижение балла MADRS по сравнению с исходным уровнем в конце периода лечения (например, через около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней или меньше). В некоторых вариантах осуществления изобретения снижение балла MADRS по сравнению с исходным уровнем происходит от тяжелого (например, балл MADRS 30 или выше) до бессимптомного (например, балл MADRS 20 или ниже). Например, среднее изменение общего балла MADRS от исходного уровня при лечении соединением, описанным в настоящем документе, составляет около -15, -20, -25, -30, тогда как среднее изменение общего балла MADRS от исходного уровня при лечении плацебо составляет около -15, -10, -5.

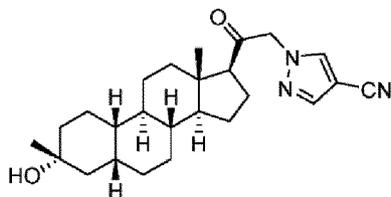
[00044] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением по шкале общего клинического впечатления-улучшения (CGI)) в течение около 45, около 21, около 15, около

8 или около 3 дней или меньше. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект представляет собой показатель CGI 2 или меньше.

[00045] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением по шкале тревоги Гамильтона (НАМ-А)) в течение около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней. НАМ-А оценивается, когда <17 указывает на легкую степень тяжести, 18-24 на легкую или среднюю степень тяжести и 25-30 на среднюю или тяжелую. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект представляет собой снижение балла НАМ-А по сравнению с исходным уровнем в конце периода лечения (например, через около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней после начала введения или эпизодического дозирования). В некоторых вариантах осуществления изобретения снижение балла по шкале НАМ-А по сравнению с исходным уровнем происходит от тяжелого (например, оценка по шкале НАМ-А 25 или выше) до бессимптомного состояния (например, оценка по шкале НАМ-А 17 или ниже). В некоторых вариантах осуществления снижение балла по шкале НАМ-А по сравнению с исходным уровнем происходит от серьезного (например, балл по шкале НАМ-А 25 или выше) до легкого (например, балл по шкале НАМ-А 24 или ниже).

[00046] Согласно другому аспекту описанных в настоящем документе способов в настоящем документе описан способ лечения депрессии, например, большого депрессивного расстройства, включающий следующие стадии:

(i) введение субъекту один раз в день терапевтически эффективного количества, например, около 40 мг, соединения формулы:



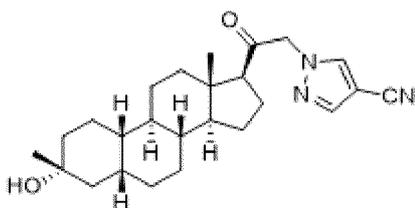
(Соединение 1)

один раз в день в течение 14 дней; и

(ii) повторное введение субъекту один раз в день терапевтически эффективного количества, например, около 40 мг, соединения 1 в течение 15 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии, при условии, что существует по меньшей мере 6-недельный интервал между введением субъекту соединения 1 и повторным введением субъекту соединения 1.

[00047] Согласно другому аспекту описанных в настоящем документе способов в настоящем документе описан способ лечения депрессии, например, большого депрессивного расстройства, включающий следующие стадии:

(i) введение субъекту один раз в день терапевтически эффективного количества, например, около 50 мг, соединения формулы:



(Соединение 1)

один раз в день в течение 14 дней; и

(ii) повторное введение субъекту один раз в день терапевтически эффективного количества, например, около 50 мг, соединения 1 в течение 15 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии, при условии, что существует по меньшей мере 6-недельный интервал между введением субъекту соединения 1 и повторным введением субъекту соединения 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 40 мг-60 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 40 мг-55 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 40 мг-50 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 45 мг-55 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 40 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет 50 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта наблюдается уменьшение симптомов, связанных с депрессией. В некоторых вариантах осуществления изобретения уменьшение симптомов, связанных с депрессией, характеризуется снижением оценки по шкале HAM-D по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 22. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 24. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 25. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 26. В некоторых вариантах осуществления изобретения большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале MADRS по меньшей мере 32.

[00048] В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет возраст от 18 до 64 лет включительно. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет возраст от 18 до 75 лет включительно. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение 1 вводят вместе с пищей. В некоторых вариантах осуществления

изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет около 30 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет около 40 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет около 45 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет около 50 мг. . В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет около 55 мг. . В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет около 60 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение 1 вводят вместе одной или несколькими капсулами. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество вводят тремя капсулами. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта нет основного заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта есть основное заболевание.

[00049] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением по шкале оценки депрессии Гамильтона (HAM-D)) в течение около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект представляет собой снижение балла по шкале HAM-D по сравнению с исходным уровнем в конце периода лечения (например, через около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней после начала введения или эпизодического дозирования). В некоторых вариантах осуществления изобретения снижение по сравнению с исходным уровнем оценки по шкале HAM-D происходит от тяжелой (например, оценка по шкале HAM-D 24 или более баллов или оценка 26 или более баллов) до бессимптомной, то есть ремиссии депрессии (например, оценка по шкале HAM-D 7 или ниже). В некоторых вариантах осуществления изобретения снижение по сравнению с исходным уровнем оценки по шкале HAM-D от тяжелой (например, оценка по шкале HAM-D 24 или выше; или оценка 26 или выше) до нормальной или легкой депрессии (например, оценка по шкале HAM-D 7 или ниже; или оценка по шкале HAM-D 18-13).

[00050] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS)) в течение около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней или меньше. Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) представляет собой диагностический опросник из десяти пунктов (относящиеся к видимой печали, сообщениям о печали, внутреннему напряжению, снижению сна, снижению аппетита, трудностям с концентрацией внимания, вялости, неспособности чувствовать, пессимистическим мыслям и суицидальным мыслям), который психиатры используют для измерения тяжести депрессивных эпизодов у пациентов с расстройствами настроения. 0-6 указывает на нормальное состояние/отсутствие симптомов; 7-19 указывает на легкую депрессию; 20-34 указывает на умеренную депрессию; и >34 указывает на тяжелую депрессию.

депрессию. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект представляет собой снижение балла MADRS по сравнению с исходным уровнем в конце периода лечения (например, около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней или меньше). В некоторых вариантах осуществления изобретения снижение балла MADRS по сравнению с исходным уровнем происходит от тяжелого (например, балл MADRS 30 или выше) до бессимптомного (например, балл MADRS 20 или ниже). Например, среднее изменение общего балла MADRS от исходного уровня при лечении соединением, описанным в настоящем документе, составляет около -15, -20, -25, -30, тогда как среднее изменение общего балла MADRS от исходного уровня при лечении плацебо составляет около -15, -10, -5.

[00051] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением по шкале общего клинического впечатления (CGI)) в течение около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней или меньше. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект представляет собой показатель CGI 2 или меньше.

[00052] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A)) в течение около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней. Оценивается HAM-A, где <17 указывает на легкую степень тяжести, 18-24 на легкую или среднюю степень тяжести и 25-30 на среднюю или тяжелую. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект представляет собой снижение балла HAM-A по сравнению с исходным уровнем в конце периода лечения (например, через около 45, около 21, около 15, около 8 или около 3 дней после начала введения или эпизодического дозирования). В некоторых вариантах осуществления изобретения снижение по сравнению с исходным уровнем оценки по шкале HAM-A происходит от тяжелой (например, оценка по шкале HAM-A 25 или выше) до бессимптомной (например, оценка по шкале HAM-A 17 или ниже). В некоторых вариантах осуществления изобретения снижение по сравнению с исходным уровнем оценки по шкале HAM-A происходит от тяжелой (например, оценка по шкале HAM-A 25 или выше) до легкой степени (например, оценка по шкале HAM-A 24 или ниже).

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Фаза 3, открытое, однолетнее исследование безопасности, переносимости и необходимости повторного лечения соединением 1 у взрослых субъектов с большим депрессивным расстройством (БДР)

Список сокращений

ADT	антидепрессивная терапия
AE	нежелательное явление
CGI-I	общее клиническое впечатление - улучшение
CGI-S	общее клиническое впечатление - тяжесть заболевания
CS	клинически значимый

C-SSRS	Колумбийская шкала оценки тяжести самоубийства
CYP	цитохром P450
DSM-5	Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам пятого издания
ЭКГ	электрокардиограмма
eCRF	форма отчета о клиническом случае
EOT	окончание лечения
ET	досрочное прекращение
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ГАМК	γ-аминомасляная кислота
HAM-D	шкала Гамильтона для оценки депрессии
HCV	вирус гепатита С
HIV	вирус иммунодефицита человека
ICF	форма информированного согласия
IRB	Институциональный наблюдательный совет
IRT	технология интерактивного реагирования
ISI	индекс тяжести инсомнии
MADRS	шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии
БДР	большое депрессивное расстройство
MDE	большой депрессивный эпизод
NCS	не является клинически значимым
PHQ-9	9-вопросный опросник здоровья пациента
PK	фармакокинетика
PSQ	опросник здоровья пациента
QTcF	скорректированный интервал QT по формуле Фридеричии
SAE	серьезное нежелательное явление
SAP	план статистического анализа
SCID-5-CT	структурированное клиническое интервью для диагностики и DSM-5, версия клинического испытания
SD	стандартное отклонение
SDS	шкала инвалидности Шихана
SUSAR	подозреваемые неожиданные серьезные побочные реакции
TEAE	нежелательное явление, возникающее при лечении
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения

Общий дизайн исследования

[00053] Соединение 1 исследовали в открытом долгосрочном лонгитюдном исследовании на взрослых субъектах, испытывающих БДР, которые в это время

переживали большой депрессивный эпизод (MDE). Смотри **ФИГ. 8** для схемы дизайна исследования.

[00054] Диагноз БДР устанавливали согласно структурированному клиническому интервью для DSM-5, версия клинического испытания (SCID-5-CT), проводимому квалифицированным медицинским работником. Субъектов оценивали в рамках процедуры предварительного скрининга во время скринингового визита для определения права на участие, включая прохождение MADRS и CGI-S.

[00055] Основная цель исследования состояла в том, чтобы определить безопасность и переносимость первоначального лечения и повторного(ых) лечения(й) соединением 1 взрослых с БДР, которые в настоящее время переживают большой депрессивный эпизод (MDE) в течение 1 года.

[00056] Вторичные цели исследования заключались в оценке необходимости повторного лечения соединением 1 после первоначального лечения взрослых с БДР, в настоящее время испытывающих MDE в течение 1 года, и в оценке реакции на первоначальное лечение и повторное лечение(ия) соединением 1 после начального 2-недельного периода лечения (примерный эпизодический режим дозирования) взрослых с БДР, которые в настоящее время испытывают MDE в течение 1 года.

[00057] Поисковые цели исследования заключались в разработке цифрового фенотипа взрослых с БДР, в настоящее время испытывающих MDE и оценке потенциальных корреляций с клиническими конечными точками; в оценке влияние соединения 1 на сон; и оценке сообщаемые пациентами показатели исхода, поскольку они связаны с влиянием депрессии на жизнь субъектов, тяжестью депрессии, функциональными возможностями, субъективным взглядом на симптомы и удовлетворенностью субъекта лечением соединением 1.

[00058] Первичной конечной точкой исследования была безопасность и переносимость первоначального лечения соединением 1 и повторного лечения соединением 1, оцениваемые с помощью показателей, включающих частоту и тяжесть случаев AE/SAE; изменения по сравнению с исходным уровнем клинических лабораторных показателей, основных показателей жизнедеятельности и электрокардиограмм (ЭКГ); и суицидальные мысли и поведение с использованием Колумбийской шкалы оценки тяжести самоубийства (C-SSRS).

[00059] Вторичными конечными точками этого исследования были: необходимость повторного лечения соединением 1, оцениваемая по: времени до первого повторного лечения (кривые Каплана-Мейера); количеству субъектов, выполнивших требования для повторного лечения; и количеству повторных циклов лечения для каждого субъекта; реакции на начальное лечение и/или повторное лечение, оцениваемой по изменению общего балла по шкале HAM-D из 17 пунктов по сравнению с исходным уровнем в конце каждого 14-дневного периода лечения (начального и/или повторного лечения); показателю HAM-D в конце каждого 14-дневного лечения (начальное и/или повторное лечение); периоду, определяемому как снижение показателя HAM-D на $\geq 50\%$ по сравнению с

исходным уровнем; ремиссии HAM-D в конце каждого 14-дневного периода лечения (начального и/или повторного лечения), определяемой как общий балл HAM-D ≤ 7 ; показателю CGI-I, определяемому как «значительно улучшенный» или «очень значительно улучшенный», в конце каждого 14-дневного периода лечения (начального и/или повторного лечения); и изменению по сравнению с исходным уровнем показателя «Общее клиническое впечатление-тяжесть» (CGI-S) в конце каждого 14-дневного периода лечения (начального и/или повторного лечения) (также называемого примерным эпизодическим режимом(ами) дозирования).

[00060] Поискowymi конечными точками этого исследования были: цифровой фенотип, получаемый путем пассивного сбора базовых данных о поведении, таких как GPS, использование текстовых/телефонных сообщений, двигательная активность/характер сна у субъектов, давших согласие на использование поддерживаемого мобильным телефоном программное приложение; влияние соединения 1 на сон, оцениваемое по индексу тяжести инсомнии (ISI); время до первого использования нового АДТ (кривые Каплана-Мейера) и количество использованных новых АДТ; сообщаемые пациентами депрессивные симптомы, оцениваемые с помощью опросника здоровья пациента, состоящего из 9 пунктов (PHQ-9); сообщаемая пациентом функциональность, оцениваемая по шкале инвалидности Шихана (SDS); и сообщаемое пациентом влияние депрессии и мнение пациента о симптомах и удовлетворенности, оцениваемых с помощью опросника здоровья пациента (PSQ).

[00061] Продолжительность участия субъектов составляла примерно 56 недель: период скрининга (28 дней), период начального лечения (14 дней или типовой режим эпизодического дозирования), период последующего наблюдения (14 дней) и период наблюдения (48 недель). Дополнительные 14-дневные периоды повторного лечения (или режим эпизодического дозирования) соединением 1 могли иметь место в течение 48-недельного периода наблюдения.

[00062] Все субъекты получали ежедневную пероральную дозу соединения 1 с 1-го по 14-й день первого цикла лечения. В зависимости от повторного появления или рецидива или повторного появления депрессивных симптомов соединение 1 вводили в последующие 14-дневные периоды лечения (повторное введение или дополнительный эпизодический режим дозирования).

Субъекты, отреагировавшие на лечение соединением 1, наблюдались в течение 48 недель

[00063] Начиная с 1-го дня, квалифицированные субъекты самостоятельно принимали 30 мг соединения 1 перорально один раз в день вечером в течение 14 дней. Последующий визит был проведен через 14 дней (± 1 день) после завершения 14-дневного периода лечения.

[00064] Если у субъекта не проявлялась реакция на соединение 1 к 15-му дню начального лечения, что определялось как снижение показателя HAM-D на $\geq 50\%$ по

сравнению с исходным уровнем, субъект исключался из исследования после завершения 14-дневного периода лечения.

[00065] После начального периода лечения субъекты наблюдались в естественных условиях в течение 48 недель. Субъекты возвращались в центр каждые 8 недель (начиная с первого периода наблюдения) в течение 48-недельного периода наблюдения для клинической оценки.

Циклы лечения соединением 1

[00066] Каждый 14-дневный период лечения соединением 1 и соответствующий 14-дневный период последующего наблюдения рассматривали как цикл (28-ой день). Первоначальная обработка была 1-ым циклом, и повторные обработки были пронумерованы последовательно. Каждый цикл начинался с 1-го дня (например, первый день первого периода повторного лечения был 1-ым днем 2-го цикла). Разрешалось максимум 5 циклов лечения; новый цикл повторного лечения не начинался после 48-й недели. За субъектами, начавшими новый цикл лечения соединением 1 между 45-й и 48-й неделями, наблюдали до конца цикла лечения (28-ой день, конец периода последующего наблюдения цикла лечения).

[00067] Потребность в повторном лечении оценивали каждые 14 дней с помощью дистанционных оценок в течение 48-недельного периода наблюдения на основании результатов PHQ-9, о которых сообщали субъекты; если показатель PHQ-9 был ≥ 10 , субъект возвращался в центр для оценки с помощью HAM-D, вводимого врачом. Новые циклы соединения 1 были начаты для субъектов с оценкой ≥ 20 по шкале HAM-D, оцепеневаемой примерно через 1 неделю после оценки ≥ 10 по шкале PHQ-9.

[00068] Между циклами лечения Соединением 1 был необходим минимальный период или интервал в 8 недель (56 дней). Это было основано на 8-недельном периоде установления «полной ремиссии» депрессивного эпизода (American Psychiatric Association, 2013) и соответствует периоду лечения, который требуется любому доступному антидепрессанту (ADT) для проявления максимальной эффективности.

[00069] Поскольку это было первое исследование, в котором планировалось изучение длительного повторного лечения соединением 1, и на основании известных симптомов отмены при применении других ГАМКергических препаратов и неклинических данных 9-месячного исследования соединения 1 на собаках, отслеживали потенциал событий, связанных с отменой, включая судороги.

Исследование упаковки и маркировки лекарственных препаратов

[00070] Соединение 1 предоставляли фармацевту клиники и/или назначенному персоналу учреждения, ответственному за выдачу исследуемого лекарственного средства, в наборах с соответствующей маркировкой для отдельных субъектов, содержащих запечатанные стандартные дозы. Каждая разовая доза состояла из 1 капсулы.

Введение исследуемых лекарственных средств

[00071] Соединение 1 вводили перорально один раз в день вечером во время еды. Практические варианты включали прием соединения 1 в течение 1 часа после ужина или

прием соединения 1 позже вечером с твердой пищей. Если субъект пропускал дозу, субъект исключал эту дозу (то есть он не должен был принимать дозу утром) и принимал следующую запланированную дозу на следующий вечер.

Поскольку это было первое исследование, в котором планировалось изучение лонгитюдного повторного лечения соединением 1, и на основании известных симптомов отмены при применении других ГАМКергических препаратов и неклинических данных 9-месячного исследования соединения 1 на собаках (Investigator's Brochure), отслеживали потенциал событий, связанных с отменой, включая судороги, что включало прекращение приема исследуемого препарата или снижение дозы. Если субъект проявлял суицидальные наклонности в какое-либо время, его возвращали в центр как можно скорее для оценки исследователем. Оценки для периода скрининга и периода лечения и последующего наблюдения приведены в таблице 1; оценки за период наблюдения и любые незапланированные визиты приведены в таблице 2.

Таблица 1.

	Скрининговый период ^{a, b}	Цикл ^c			
		Открытый период лечения (начальная и повторная обработка)			Последующее наблюдение
Дни	От D-28 до D-1	D1	D8 (+1 день)	D15 (±1 день)/EOT ^d	D28 (±1 день) и/или ET
Процедура исследования					
Информированное согласие	X				
Проверка на дубликат темы ^e	X				
Включение/исключение	X				
Демография	X	X			
Медицинский/семейный анамнез	X				
SCID-5	X				
ICD-10	X				
MGH ATRQ	X				
Анализ сывороточного ФСТ ^f	X				
Физическое обследование ^g	X	X			
Вес тела/рост	X			X (только вес)	
Клиническая лабораторная оценка ^h	X	X	X	X	
Скрининг на лекарственное средство и алкоголь ⁱ	X	X	X	X	
Тест на беременность ^j	X	X		X ^k	
Скрининг на гепатит и ВИЧ	X				
Исследовательский образец крови ^l	O		O	O	
Исследовательский генетический образец ^m	O				

Основные показатели жизнедеятельности ⁿ	X	X	X	X	X
ЭКГ в 12 отведениях ^o	X	X		X	X
C-SSRS ^p	X	X			
MADRS	X	X			
HAM-D ^{q, r}		X	X	X	X
CGI-S	X	X	X	X	X
CGI-I			X	X	X
PHQ-9		X	X	X	X
SDS		X		X	X
PSQ		X		X	
ISI		X	X	X	X
Отпуск исследуемого лекарственного средства		X	X		
Введение исследуемого лекарственного средства			X (с 1 дня до 14 дня)		
Подотчетность/возврат исследуемого препарата			X	X	
Цифровое фенотипирование (приложение для мобильных устройств) ^{b, t}			O		
Нежелательные явления /SAE			X		
Предшествующие/сопутствующие препараты			X		

CGI-I=Общее клиническое впечатление-улучшение; CGI-S=Общее клиническое впечатление-тяжесть; C-SSRS=Колумбийская шкала оценки тяжести самоубийства; D=день; ET=Досрочное прекращение; ЭКГ=Электрокардиограмма; EOT=Окончание лечения; ФСГ=фолликулостимулирующий гормон; HAM-D=Шкала Гамильтона для оценки депрессии, 17 пунктов; HIV=Вирус иммунодефицита человека; ICD-10=Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, версия 10; ISI=Индекс тяжести инсомнии; MADRS=Шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии; MGH ATRQ=Опросник ответа на лечение антидепрессантами Массачусетской больницы общего профиля; O=Необязательно; SCID-5=Структурированное клиническое интервью для диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам пятого издания); PHQ-9=9-вопросный опросник здоровья пациента; PSQ=Опросник здоровья пациента; SAE=Серьезное нежелательное явление;

SDS=Шкала инвалидности Шихана; вес=вес

а Процедуры скрининга следует проводить только перед начальным периодом лечения (цикл 1).

б Для субъектов, дающих согласие на использование программного приложения, поддерживаемого мобильным телефоном, для цифрового фенотипирования требуется минимум 14 дней скрининга.

с Каждый цикл составляет 28 дней (± 1 день) и состоит из 14-дневного периода лечения и 14-дневного периода наблюдения. Первоначальная обработка считается циклом 1, а повторные обработки будут нумероваться последовательно. Каждый цикл повторного лечения будет начинаться с 1-го дня (например, первый день первого повторного лечения будет 1-м днем цикла 2).

д Субъекты, прекратившие лечение досрочно, должны вернуться в центр для визита в конце лечения (EOT) как можно скорее, предпочтительно на следующий день после прекращения лечения. Последующие посещения должны происходить через 14 дней после последней дозы лечения. Если в любое время после посещения EOT субъект решает прекратить исследование, субъект должен вернуться для визита досрочного прекращения (ET). Посещения EOT и ET могут проводиться в один и тот же день, если субъект прекращает прием исследуемого препарата и прекращает исследование в один и тот же день во время визита в клинику; в этом случае будут проведены все мероприятия, запланированные для визита EOT.

е Субъектам будет предложено дать разрешение на внесение их уникальных идентификаторов субъектов в реестр (www.subjectregistry.com) с целью выявления субъектов, которые могут соответствовать критериям исключения для участия в другом клиническом исследовании.

ф Анализ сывороточного ФСГ будет проводиться при скрининге женщин, не являющихся хирургически стерильными, чтобы подтвердить, соответствует ли женщина со

спонтанной аменореей в течение ≥ 12 месяцев установленным протоколом критериям постменопаузы.

g Полный медицинский осмотр будет проводиться во время скрининга, и краткие медицинские осмотры будут проводиться после этого. Полный медицинский осмотр включает оценку систем организма (например, головы, глаз, ушей, носа и горла, сердца, легких, брюшной полости и конечностей).

h Лабораторные испытания безопасности будут включать гематологию, химический анализ сыворотки, коагуляцию и анализ мочи.

i Токсикология мочи для некоторых лекарственных средств (в соответствии с лабораторным руководством) и анализ дыхания на алкоголь.

j Тест на беременность в сыворотке при скрининге и тест на беременность в моче после этого.

k Субъектам женского пола, которые преждевременно прекращают прием, во время визита ЕОТ будет проведен тест на беременность.

l Необязательный образец крови для гормонального и исследовательского биохимического анализа, если дано согласие.

m Необязательный генетический образец для тестирования биомаркеров, если дано согласие.

n Показатели жизнедеятельности включают температуру полости рта ($^{\circ}\text{C}$), частоту дыхания, частоту сердечных сокращений и артериальное давление (в положении лежа и стоя). Частота сердечных сокращений и артериальное давление должны быть определены в положении лежа на спине во все запланированные моменты времени после того, как субъект отдыхал в течение 5 минут, а затем в положении стоя. Показатели жизнедеятельности могут быть повторены по усмотрению исследователя в соответствии с клиническими показаниями.

o ЭКГ получают три раза.

p Форма C-SSRS «Исходный уровень/скрининг» заполняется при скрининге. Форма C-SSRS «С момента последнего посещения» будет заполняться в любое время дня и во все последующие моменты времени.

q HAM-D должна быть заполнена как можно раньше во время визита.

r Временные рамки оценки по шкале HAM-D будут относиться к последним 7 дням (1 неделя).

s Субъекты, которые не проявляют ответа на соединение 1 к 15-му дню первоначального лечения, определяемому как снижение показателя HAM-D на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, будут исключены из исследования после завершения последующего визита.

t Субъекты, давшие согласие, будут использовать поддерживаемое мобильным телефоном программное приложение, начиная с визита для скрининга и на протяжении всего исследования.

и Данные о нежелательных явлениях будут собираться с момента получения информированного согласия и на протяжении всего периода участия субъекта в исследовании.

v Данные о предыдущих лекарствах будут собираться во время скрининга, а о сопутствующих лекарствах будут собираться при каждом последующем визите.

Таблица 2

	Период наблюдения ^a (с 29 дня по 52 неделю)		
	Дистанционная оценка Q2W (± 1 день)	Посещение Q8W/ET (± 3 дня)	Внеплановое посещение (при необходимости) ^b
Процедура исследования			
PHQ-9 ^c	X ^d	X	X
Физический осмотр		X	
Вес тела		X	
Клинические лабораторные оценки		X	
Скрининг на лекарственное средство и алкоголь		X	
Тест на беременность		X	
Основные показатели жизнедеятельности		X	
ЭКГ в 12 отведениях		X	
C-SSRS		X	
HAM-D ^e		X	X
CGI-S		X	
CGI-I		X	
SDS		X	X
ISI		X	X
Сопутствующие препараты ^f		X	X
Цифровое фенотипирование (приложение для мобильных устройств) ^g		O	
Нежелательные явления/SAE ^h		X	

ЭКГ=Электрокардиограмма; ЕТ=досрочное прекращение; HAM-D=Шкала Гамильтона для оценки депрессии, 17 пунктов; ISI=индекс тяжести инсомнии; О=необязательно; PHQ-9=9-вопросный опросник здоровья пациента; PSQ=анкета здоровья пациента; Q2W=один раз в 2 недели; Q8W=один раз каждые 8 недель; SDS=шкала инвалидности Шихана; SAE=Серьезное нежелательное явление

а График оценок в период наблюдения должен основываться на последнем дне предшествующего цикла лечения (например, первая дистанционная оценка Q2W будет на 42-й день (± 1 день), а первая из посещений Q8W будет на 84-й день (± 3 дня)).

б Субъект возвращается на объект вне графика посещений Q8W, если оценка PHQ-9 составляет ≥ 10 и/или при любых суицидальных мыслях или поведении.

с Все оценки PHQ-9 будут выполняться с помощью программного приложения, поддерживаемого мобильным телефоном.

д Субъект будет принимать PHQ-9 каждые 14 дней; если оценка PHQ-9 составляет ≥ 10 , то субъект вернется в центр для оценки HAM-D, назначенным врачом, примерно через одну неделю. Если оценка по шкале HAM-D < 20 , субъект будет сдавать PHQ-9 еженедельно: субъект будет возвращаться на объект для оценки с помощью HAM-D каждую неделю, пока оценка по шкале PHQ-9 остается ≥ 10 ; если оценка PHQ-9 < 10 , субъект будет сдавать PHQ-9 каждые 2 недели после этого.

е Если оценка по шкале HAM-D ≥ 20 (оценивается примерно через одну неделю после оценки по шкале PHQ-9 ≥ 10) и прошло не меньше 8 недель с последнего дня лечения в предыдущем цикле лечения соединением 1 (то есть 70-й день или позже), субъект начнет 14-дневный период повторного лечения с 14-дневным последующим визитом (смотри таблицу 1). Если показатель HAM-D ≥ 20 , но прошло меньше 8 недель с последнего дня лечения предыдущего цикла лечения соединением 1 (то есть 69-й день или ранее), субъект будет принимать PHQ-9 еженедельно до истечения 8-недельного периода, после чего субъект может начать период повторного лечения соединением 1 (смотри таблицу 1), или пока показатель PHQ-9 не станет < 10 .

f Сопутствующие лекарства будут собираться при каждом визите в клинику.

g Субъекты, которые дают согласие на цифровое фенотипирование, будут использовать программное приложение, поддерживаемое мобильным телефоном, начиная с визита для скрининга и на протяжении всего исследования.

h Данные о нежелательных явлениях будут собираться с момента получения информированного согласия и на протяжении всего периода участия субъекта в исследовании.

Обоснование дозы

[00072] Уровень дозы в этом исследовании, составляющий 30 мг в день, был уровнем дозы, который был эффективным и хорошо переносимым в исследовании фазы 2 у субъектов с БДР. Допускались корректировки дозы до 20 мг соединения 1; предполагалось, что 20 мг соединения 1 будут хорошо переносимыми, поскольку они ниже максимально переносимого уровня дозы. Из-за седативного эффекта/сонливости,

наблюдаемого в предыдущих клинических испытаниях при введении утром, и улучшения переносимости при введении вечером, в этом исследовании соединение 1 вводили вечером.

[00073] Согласно DSM-5, для достижения «полной ремиссии» депрессивного эпизода требуется период в 8 недель (American Psychiatric Association 2013). Кроме того, доступной терапии антидепрессантами (ADT) часто требуется до 8 недель для проявления максимальной эффективности. Таким образом, между окончанием 14-дневного периода лечения и началом нового цикла лечения соединением 1 требовался минимальный период в 8 недель (56 дней).

Критерии коррекции дозы

[00074] Если в какой-либо момент 30 мг соединения 1 не переносились, что оценивалось по возникновению тяжелого АЕ, связанного, по мнению исследователя, с исследуемым лекарственным средством, дозу снижали до 20 мг как можно скорее и продолжали прием до конца периода лечения. Исследователем оценивалась коррекция дозы, связанная с умеренными АЕ. Если исследователь считал необходимым корректировку дозы с 30 мг до 20 мг, субъект возвращался в центр для выдачи скорректированной дозы. Любой период повторного лечения начинался с дозы 30 мг, независимо от того, нуждалась ли субъект в коррекции дозы в предыдущем периоде лечения. Субъектов, которые не переносили дозу 20 мг в любое время, отстраняли от приема исследуемого препарата, и субъекта исключали из исследования по завершении последующего 14-дневного периода наблюдения.

Критерии включения субъектов

Квалифицированные субъекты соответствовали всем следующим критериям:

1. Субъект подписал МКФ до выполнения каких-либо процедур, связанных с исследованием.
2. Субъектом был мужчина или женщина в возрасте от 18 до 75 лет включительно.
3. Субъект был в хорошем физическом состоянии и не имел клинически значимых изменений, как было определено исследователем при медицинском осмотре, ЭКГ в 12 отведениях или клинических лабораторных тестах.
4. Субъект соглашался соблюдать требования исследования.
5. Субъект имеет диагноз БДР, диагностированный с помощью SCID-5-СТ, с симптомами, которые присутствуют в течение как минимум 4-недельного периода.
6. Субъект имеет общий балл MADRS ≥ 28 при скрининге и в 1-ый день (до введения дозы).
7. Субъекты, принимающие антидепрессанты, используемые для лечения большого депрессивного расстройства, должны были принимать эти лекарства в той же дозе в течение как минимум 60 дней до 1-го дня.
8. Субъект женщина соглашалась использовать один из следующих методов контрацепции во время участия в исследовании и в течение 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата, если только она не находилась в постменопаузе (определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной

медицинской причины и подтверждено уровнем фолликулярно-стимулирующего гормона [ФСГ] >40 мМЕ/мл), хирургически стерильна (гистерэктомия или двусторонняя овариэктомия) или не вступает в половые отношения, которые несут риск беременности: комбинированная (эстроген- и прогестагенсодержащая) пероральная, интравагинальная или трансдермальная гормональная контрацепция, связанная с торможением овуляции; оральные, инъекционные или имплантируемые гормональные контрацептивы, содержащие только прогестаген, связанные с подавлением овуляции; внутриматочная спираль; внутриматочная система высвобождения гормонов; двусторонняя перевязка/закупорка маточных труб; вазэктомированный партнер; половое воздержание (отсутствие половых контактов).

9. Пациент мужчина соглашался использовать приемлемый метод эффективной контрацепции на время исследования и в течение 5 дней после получения последней дозы исследуемого препарата, за исключением случаев, когда субъект не вступает в половые отношения, которые сопряжены с риском беременности. Приемлемые методы эффективной контрацепции для мужчин включают половое воздержание, вазэктомию или использование презерватива со спермицидом вместе с высокоэффективными методами женской контрацепции, если партнер(ы) имеет детородный потенциал (смотри критерий включения № 8 для приемлемых методов контрацепции).

10. Пациент мужчина был готов воздержаться от донорства спермы на время исследования и в течение 5 дней после получения последней дозы исследуемого препарата.

11. Субъект соглашался воздерживаться от злоупотребления наркотиками и алкоголем на время исследования.

Критерии исключения субъекта

Субъекты, которые соответствуют любому из следующих критериев, исключались из участия в этом исследовании:

1. Субъект предпринимал попытку самоубийства, связанную с текущим эпизодом БДР.

2. Субъект имел недавнюю историю или активные клинически значимые проявления метаболических, печеночных, почечных, гематологических, легочных, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, костно-мышечных, дерматологических, урогенитальных, неврологических заболеваний глаз, ушей, носа и горла, или любых других острых или хронических состояний, которые, по мнению исследователя, ограничили бы способность субъекта завершить или принять участие в этом клиническом исследовании.

3. У субъекта была резистентная к лечению депрессия, определяемая как стойкие депрессивные симптомы, несмотря на лечение адекватными дозами антидепрессантов в рамках текущего большого депрессивного эпизода (исключая нейролептики) из двух разных классов в течение не меньше 4 недель лечения. Для этой цели был использован Опросник ответа на лечение антидепрессантами Массачусетской больницы общего профиля.

4. Субъект подвергался стимуляции блуждающего нерва, электросудорожной терапии или принимал кетамин во время текущего большого депрессивного эпизода.

5. Субъект принимал бензодиазепины, барбитураты или модуляторы ГАМК (например, эсзопиклон, зопиклон, залеплон и золпидем) в -28-ой день, или субъекты использовали эти агенты ежедневно или почти ежедневно (≥ 4 раз в неделю) в течение более чем один год.

6. Субъект принимал препараты от бессонницы, не относящиеся к ГАМК (например, мелатонин, бенадрил [антигистаминные препараты], тразодон, кветиапин в низких дозах, миртазапин и т. д.) и/или атипичные нейролептики (например, арипипразол, кветиапин) в -14-ый день.

7. У субъекта была известная аллергия на соединение 1, аллопрегнанолон или родственные соединения.

8. У субъекта был положительный тест на беременность при скрининге или в 1-ый день до начала введения исследуемого препарата для любого цикла лечения.

9. Субъект, который кормил грудью во время скрининга или в 1-ый день (до введения исследуемого препарата), не соглашался временно прекратить давать грудное молоко своему ребенку (детям) непосредственно перед приемом исследуемого препарата в 1-й день и до 7 дней после последней дозы исследуемого препарата в каждом цикле лечения.

10. Субъект имел обнаруживаемый поверхностный антиген гепатита В, вирус гепатита С (ВГС) и положительную вирусную нагрузку ВГС или антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) при скрининге.

11. У субъекта были клинически значимые отклонения от нормы ЭКГ в 12 отведениях во время скрининга или исходных посещений. ПРИМЕЧАНИЕ. Средний интервал QT, рассчитанный с использованием метода Фридерии (QTcF) >450 мс у мужчин или >470 мс у женщин, был основанием для исключения из исследования.

12. По оценке следователя, у субъекта был активный психоз.

13. У субъекта в анамнезе были судороги.

14. Субъект имел в анамнезе биполярное расстройство, шизофрению и/или шизоаффективное расстройство.

15. У субъекта было в анамнезе легкое, умеренное или тяжелое расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ (включая бензодиазепины), диагностированное с использованием критериев DSM-5 за 12 месяцев до скрининга.

16. Субъект постоянно или по мере необходимости принимал психостимуляторы (например, метилфенидат, амфетамин) или опиоиды на -28-ой день.

17. Субъект подвергался воздействию другого исследуемого лекарства или устройства в течение 30 дней до скрининга.

18. Субъект ранее участвовал в клинических испытаниях соединения 1 или брексанолона.

19. Использование любых известных сильных ингибиторов цитохрома Р450 (СУР)3А4 в течение 28 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) или потребление грейпфрутового сока, грейпфрутов или апельсинов Севилья, или продуктов, содержащих их, в течение 14 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства для любого цикла лечения соединением 1.

20. Использование следующих сильных индукторов СУР3А4 в течение 28 дней до первой дозы исследуемого препарата для любого цикла лечения соединением 1: рифампин, карбамазепин, энзалутамид, митотан, фенитоин и зверобой продырявленный.

21. Субъект имел положительный результат скрининга на наркотики и/или алкоголь при скрининге или в 1-ый день перед дозировкой начального цикла лечения.

22. Субъекту планировалось провести плановую операцию в течение начального периода лечения и последующего наблюдения.

23. Субъект был диагностирован и/или лечился от любого типа рака (за исключением базально-клеточной карциномы и меланомы *in situ*) в течение последнего года до скрининга.

24. У субъекта в анамнезе было апноэ во сне.

25. Субъект перенес операцию обходного желудочного анастомоза, перенес рукавную резекцию желудка или бандажирование желудка или перенес какие-либо сопутствующие процедуры, препятствующие желудочно-кишечному транзиту.

Критерии прекращения участия субъекта

[00075] Субъекты могли отказаться от исследуемого препарата или прекратить участие в исследовании в любое время по любой причине. Исследователь мог отказаться от исследуемого препарата или от исследования по любой из следующих причин: субъект не хотел или не мог придерживаться протокола; субъект испытывает невыносимое АЕ; другие медицинские причины или соображения безопасности на усмотрение исследователя и/или медицинского наблюдателя.

[00076] Исследователь немедленно уведомлял спонсора и/или медицинского наблюдателя, когда субъект отказывался от исследуемого препарата или прекращал исследование по любой причине. Причину записывали в электронной форме отчета о клиническом случае (eCRF).

[00077] Если субъект не соблюдал требования постоянно, исследователь обсуждал со спонсором возможное прекращение участия субъекта. Любые причины нежелания или неспособности придерживаться протокола фиксировались в eCRF субъекта, в том числе: пропущенные визиты, перерывы в графике приема исследуемого препарата, неразрешенные препараты.

[00078] Субъекты, прекратившие участие в исследовании из-за АЕ, независимо от причинной связи, определенной исследователем, наблюдались до тех пор, пока событие не разрешалось, не становилось считаться стабильным, или пока исследователь не определял, что событие больше не является клинически значимым.

[00079] Субъекты, которые прекращали прием исследуемого лекарственного средства досрочно в течение периода лечения, как можно скорее возвращались в центр для визита в конце лечения (ЕОТ), предпочтительно, на следующий день после прекращения лечения. Последующий телефонный звонок и удаленная оценка проводились через 14 дней после последней дозы лечения. После этого субъект продолжал наблюдение в соответствии с графиком (**таблица 2**).

[00080] Если в какой-либо момент в течение периода последующего наблюдения или периода наблюдения субъект решал прекратить исследование, он связывался с центром и завершал свои удаленные оценки в качестве визита досрочного завершения (ЕТ). Посещение ЕТ проводилось в тот же день, что и посещение ЕОТ, если субъект прекращал прием исследуемого препарата и прекращал исследование в тот же день в течение периода лечения; в этом случае проводились все мероприятия, запланированные для визита ЕОТ.

[00081] Субъект считался потерянным для последующего наблюдения после того, как попытки связаться с субъектом оказывались безуспешными.

Индивидуальные критерии прекращения лечения

[00082] Это было первое исследование, в котором исследовали повторное лечение соединением 1 в течение долгого времени. На основании известных симптомов абстиненции при приеме других ГАМКергических препаратов и неклинических результатов 9-месячного исследования соединения 1 на собаках (брошюра исследователя) была вероятность развития событий, связанных с абстиненцией, включая судороги. Для обеспечения безопасности субъектов были представлены следующие рекомендации по прекращению приема исследуемого препарата или снижению дозы: (1) любой субъект, сообщивший о подтвержденном или подозреваемом припадке в любое время, отстранялся от лечения и не имел права на другой цикл лечения, но продолжал наблюдаться в исследовании; (2) после первого периода лечения исследователь отслеживал течение признаков и симптомов со стороны ЦНС, указывающих на припадок, которые не объяснялись сопутствующими психическими или медицинскими состояниями. Примеры зарегистрированных серьезных или тяжелых событий, которые могли отражать приближающийся и/или повышенный риск судорог, включали временную спутанность сознания, тремор, непроизвольные мышечные фасцикуляции или подергивания рук или ног или парестезии. В случае возникновения таких симптомов исследователь, проконсультировавшись с Sage Medical Monitor, рассматривал возможность снижения дозы исследуемого препарата до 20 мг, прекращения лечения для оценки влияния на симптом(ы) (например, нормализация, улучшение и т. д.) или прекращения лечения субъекта. Субъект, прекративший лечение, оставался в исследовании и продолжал оценку, требуемую протоколом, до конца исследования.

[00083] Поскольку это было открытое исследование, любые тяжелые или серьезные явления оценивали на постоянной основе, включая оценку профиля пользы/риска соединения 1 в контексте настоящего исследования. В результате спонсор изменял или прекращал исследование.

Предшествующие и сопутствующие лекарства и/или добавки

[00084] Были зарегистрированы даты начала и окончания, способ введения, доза/единицы, частота и показания для всех лекарств и/или добавок, принимаемых в течение 30 дней до скрининга и на протяжении всего исследования. Кроме того, регистрировалась терапия антидепрессантами за 3 года до скрининга.

[00085] Любое лекарство и/или добавка, которые были сочтены необходимыми для благополучия субъекта, давали по усмотрению исследователя в любое время в ходе исследования.

[00086] Антидепрессанты, которые принимались в той же дозе в течение по меньшей мере 60 дней до 1-го дня, разрешались, если субъект намеревался продолжать прием стабильной дозы в течение начального периода лечения и последующего наблюдения (до 28-го дня цикла 1).

[00087] Смотри **таблицу 3** для разрешенных сопутствующих психотропных препаратов в течение каждого периода исследования.

Применение лекарств при ухудшении депрессивных симптомов после цикла лечения соединением 1

[00088] Среди субъектов, достигавших ремиссии или ответа на 15-й день (78,6%), 6,1% имели HAM-D ≥ 22 на 42-й день; еще 18,2% имели оценку по шкале HAM-D от 16 до 21 на 42-й день. Это указывает на то, что у большинства субъектов, у которых может возникнуть новый MDE, будет этот опыт после того, как они достигнут минимально необходимого периода (8 недель или 56 дней) перед новым циклом лечения соединением 1. Из-за этого большинство субъектов подходило (то есть PHQ-9 ≥ 10 и HAM-D ≥ 20 , подтвержденные в течение 2 недель) для цикла лечения соединением 1, когда это необходимо; для создания нового MDE (DSM-5) требовался 2-недельный период.

[00089] Для субъектов, у которых наблюдалось ухудшение депрессивных симптомов после 28-го дня и которые еще не подходили для нового цикла лечения соединением 1, существовало 2 варианта вмешательства: лекарственные препараты по мере необходимости (не более 4 дней в неделю) и/или введение нового ADT или увеличение дозы текущего ADT (**таблица 3**). Для поддержания эквивалентности клинического статуса при всех применениях ADT (то есть новое соединение 1, новый ADT или увеличение дозы текущего ADT) требовалось подтверждение PHQ-9 ≥ 10 и HAM-D ≥ 20 в течение 2 недель во всех условиях применения ADT. Если у субъекта на стабильный ADT наблюдалось ухудшение депрессивных симптомов (PHQ-9 ≥ 10), было рекомендовано использовать только лекарства по мере необходимости, если показатель HAM-D был < 20 ; если показатель HAM-D был ≥ 20 , текущая доза была увеличена или вводился новый ADT. Кроме того, клиницисты учитывали первоначальный опыт отдельного субъекта с соединением 1 при начале любого нового ADT, поскольку это может существенно снизить вероятность того, что субъект будет подходить для нового цикла лечения соединением 1, как только позволит время (то есть HAM-D может быть < 20). Не было требований по шкале PHQ-9 или HAM-D для использования лекарств по мере необходимости.

[00090] Разрешенные по мере необходимости лекарства для лечения симптомов включают бензодиазепины, ГАМК-модуляторы от бессонницы (например, эзопиклон, зопиклон, залеплон и золпидем) и не-ГАМК препараты для лечения бессонницы; использование таких процедур должно быть ограничено максимум 4 днями в неделю.

[00091] Если по мере необходимости вводились лекарства и/или новый ADT, или повышалась доза текущего ADT, а субъект продолжает демонстрировать HAM-D ≥ 20 , новый цикл лечения соединением 1 можно было бы начать на 70-й день или позже. После завершения нового цикла с соединением 1 продолжение использования любых вмешательств, использовавшихся в течение предыдущего периода наблюдения, оставалось на усмотрение исследователя.

[00092] Любое применение бензодиазепинов и/или ГАМК-модулирующих препаратов в течение периода наблюдения прекращали за 7 дней до любого нового цикла лечения соединением 1. По мере необходимости прием лекарств, не модулирующих ГАМК, прекращали за 1 день до любого нового цикла лечения соединением 1.

[00093] Для субъектов женского пола разрешались лекарства, предназначенные для контрацепции.

Таблица 3.

Период	Хронометраж*	Разрешенные психотропные препараты	Обоснование
Лечение соединением 1 (например, эпизодический режим дозирования)	День 1-14	Соединение 1 Стабильная ADT Препараты не требовались ^a Нет нового ADT	Проведение оценки соединения 1
Соединение 1 Последующее наблюдение	День 15-28	Стабильная ADT Препараты не требовались ^a Нет нового ADT	Оценка безопасности соединения 1 при последующем наблюдении
Наблюдение	От 29 до 7 дней до следующего цикла лечения соединением 1, если применимо	Бензодиазепины (регулярно или по мере необходимости) Необходимые ГАМК-модуляторы при бессоннице	Установление «полной ремиссии» Оценка протекания симптомов с течением времени

	От 29 до 1 дней до следующего цикла лечения соединением 1, если применимо	Лечение бессонницы без модуляции ГАМК по мере необходимости	
	От 29 до 1 дней до следующего цикла лечения соединением 1, если применимо	Стабильная ADT Новый ADT (кроме бензодиазепи-нов) ^b	

а Лекарства по мере необходимости (бензодиазепины, ГАМК-модуляторы от бессонницы [например, эзопиклон, зопиклон, залеплон и золпидем] и не-ГАМК препараты для лечения бессонницы [например, мелатонин, бенадрил [антигистаминные препараты], тразодон, миртазапин и т. д.]) должно быть ограничено максимум 4 днями в неделю.

б Если у субъекта, получающего стабильную ADT, симптомы депрессии ухудшаются (PHQ-9 ≥ 10), рекомендуется использовать лекарства только по мере необходимости, если показатель HAM-D < 20 ; если показатель HAM D ≥ 20 , текущая доза может быть увеличена или может быть введена новая ADT.

* Хронометраж относительно начального/предыдущего цикла соединения 1.

ADT=антидепрессант; Стабильная ADT=ADT, начатая до начала исследования и продолженная на исходном уровне, или любая новая ADT, начатая в течение периода наблюдения и продолженная после этого в течение нового цикла лечением соединением 1

Пример 2: Фаза 3, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности соединения 1 с фиксированной, повторяющейся схемой лечения по предотвращению рецидивов у взрослых с большим депрессивным расстройством (БДР)

[00094] Это была открытая фаза, за которой следовала рандомизированная, двойная слепая, плацебо-контролируемая фаза исследования для оценки эффекта монотерапии соединением 1 в фиксированной, повторяющейся схеме лечения по сравнению с плацебо на профилактику рецидивов у взрослых субъектов с БДР (шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии [MADRS] ≥ 32 , HAM-D ≥ 22), которые в настоящее время не принимали антидепрессанты. См. **ФИГ. 1** для схемы дизайна исследования.

[00095] Запланированная продолжительность участия субъектов составляла до 52 недель, включая скрининговый период (до 4 недель), открытую (OL) фазу (8 недель) и двойную слепую фазу (DB) (40 недель).

[00096] Скрининговый период (**таблица 4**) начинался с подписания Формы информированного согласия (ICF); ICF подписывалась до начала любых мероприятий по скринингу. Диагноз БДР был поставлен в соответствии со структурированным клиническим исследованием для Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам пятого издания) (DSM-5) Версия клинического испытания

(SCID-5-CT), выполненного квалифицированным медицинским работником. Субъекты проходили предварительные процедуры скрининга во время скринингового визита для определения права на участие, включая прохождение MADRS и CGI-S.

[00097] Начиная с 1-го дня фазы OL подходящие субъекты самостоятельно принимали разовую дозу исследуемого лекарственного средства один раз в день вечером во время еды амбулаторно в течение 14 дней подряд. Практические варианты включали прием соединения 1 в течение 1 часа после ужина или прием соединения 1 позже вечером с твердой пищей. Субъекты возвращались в исследовательский центр во время лечения OL и периодов последующего наблюдения, как указано в **таблице 5**.

[00098] Субъекты, завершившие фазу OL (до 56-го дня) без существенных проблем с переносимостью по оценке исследователя, и которые продемонстрировали реакцию HAM-D, определяемую как снижение общего балла HAM-D на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, в посещения 4, 6, 7 и 8 (смотри **таблицу 5**) соответствовали требованиям для фазы DB. Одно отклонение $< 50\%$ от исходного уровня общего балла HAM-D на визитах 6, 7 или 8 было разрешено для включения в фазу DB.

[00099] Начиная с 1-го дня 1 фазы DB, подходящие субъекты были рандомизированы для получения 30 мг соединения 1 или соответствующего плацебо в соотношении 1:1. 40-недельная фаза DB состояла из пяти 14-дневных лечебных периодов, каждый из которых разделялся 6-недельным последующим периодом наблюдения; окончание каждого последующего периода наблюдения совпадало с первым посещением очередного лечебного периода. В течение 14-дневных периодов лечения субъекты самостоятельно принимали разовую дозу исследуемого препарата один раз в день вечером во время еды в амбулаторных условиях. Субъекты возвращались в исследовательский центр во время лечения DB и периодов последующего наблюдения, как указано в **таблице 5**.

[000100] Во время последующих периодов наблюдения фазы DB депрессивные симптомы контролировали каждые 7 дней с помощью удаленного PHQ-9; если показатель PHQ-9 был ≥ 10 , субъект возвращался в центр как можно скорее для оценки HAM-D, назначенного врачом (**таблица 6**). Если HAM-D был ≥ 18 во время этого визита, субъект возвращался на сайт через 7-14 дней для повторной оценки HAM-D (**таблица 6**); если HAM-D оставался ≥ 18 , считалось, что у субъекта рецидив. Субъект считался рецидивирующим при любом ухудшении депрессии, требующем госпитализации, любом определяемом исследователем риске самоубийства и/или любом другом клинически значимом событии, не требующем госпитализации. Субъекты, у которых возникал рецидив во время фазы DB, определяемый исследователем, исключались из исследования после завершения визита досрочного потребления (ET); если у субъекта было определено, что у него случился рецидив в течение периода лечения, субъекту назначалось посещение в конце лечения (EOT) как можно скорее, а также посещение ET через 7 дней после посещения EOT. Окончательное определение рецидива делалось Независимым комитетом по рассмотрению рецидивов (IRAC).

[000101] Если в какой-либо момент во время исследования 30 мг соединения 1 не переносились, что оценивалось по возникновению тяжелого АЕ, связанного, по мнению исследователя, с исследуемым препаратом, дозу снижали до 20 мг и продолжали принимать в течение оставшейся части исследования. период лечения. Коррекция дозы, связанная с умеренными АЕ, осуществлялась по усмотрению исследователя. Последующие периоды лечения начинались с дозы 30 мг, независимо от того, нуждалась ли субъект в коррекции дозы в предыдущем периоде лечения. Субъекты, которые не могли переносить дозу 20 мг в любое время, были исключены из исследования после завершения визита ЕОТ как можно скорее и визита ЕТ через 7 дней.

[000102] Основная цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность соединения 1 с фиксированной, повторяющейся схемой лечения в предотвращении рецидивов у субъектов с большим депрессивным расстройством (БДР), которые ответили на лечение ОЛ соединением 1.

[000103] Вторичной целью этого исследования была оценка долгосрочной безопасности и переносимости фиксированного, повторяющегося режима лечения соединением 1 до 1 года.

[000104] Другими целями этого исследования были оценка эффективности соединения 1 с фиксированным, повторяющимся режимом лечения по сравнению с плацебо в отношении ухудшения работы и активности и качества жизни, связанного со здоровьем, у субъектов с БДР, а также оценка фармакокинетики (ФК) соединения 1 с использованием популяционного ПК-подхода.

[000105] Первичной конечной точкой этого исследования было время до первого рецидива во время фазы DB (дни; от первой дозы исследуемого препарата в фазе DB до рецидива [дата] во время фазы DB).

[000106] Вторичными конечными точками этого исследования были: процент субъектов, у которых возник рецидив во время фазы DB, изменение по сравнению с исходным уровнем общего балла по шкале HAM-D из 17 пунктов в конце каждого 14-дневного периода лечения в фазе DB, ответ HAM-D в конце каждого 14-дневного периода лечения в фазе DB, определяемый как снижение показателя HAM-D на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, ремиссия HAM-D в конце каждого 14-дневного периода лечения в фазе DB, определяемая как общий балл HAM-D ≤ 7 , ответ CGI-I, определяемый как «значительное улучшение» или «очень значительное улучшение», в конце каждого 14-дневного периода лечения в фазе DB, изменение по сравнению с исходным уровнем в баллах общего клинического впечатления тяжести (CGI-S) в конце каждого 14-дневного периода лечения в фазе DB, изменение по сравнению с исходным уровнем в 9-пунктовом опроснике состояния здоровья пациента (PHQ-9) в конце каждого 14-дневного периода лечения в фазе DB, время до первого рецидива в фазе DB (дни; от первой дозы исследуемого препарата в DB, фаза до рецидива [дата] во время фазы DB) для субъектов, достигших ремиссии HAM-D в фазе OL, а также частота и тяжесть нежелательных явлений, возникающих при лечении (TEAE).

[000107] Другими конечными точками этого исследования были: изменения по сравнению с исходным уровнем клинических лабораторных показателей, основных показателей жизнедеятельности и электрокардиограмм (ЭКГ), изменения по сравнению с исходным уровнем суицидальных мыслей и поведения с использованием Колумбийской шкалы оценки тяжести суицида (C-SSRS); оценка абстинентного синдрома согласно Контрольному списку абстинентного синдрома для врача (PWC-20); PRO показатель нарушения работы и активности, оцениваемый по изменению исходного уровня в вопроснике производительности труда и нарушения активности (WPAI) для конкретной проблемы со здоровьем, версия 2.0 (прогулы, презентеизм, общее ухудшение работы и общее ухудшение активности); PRO показатель качества жизни, связанного со здоровьем, оцениваемый по изменению исходного уровня по Европейскому опроснику для оценки качества жизни в 5 категориях по 5 уровням (EQ-5D-5L); ФК-параметры (например, клиренс) и оценки воздействия (например, площадь под кривой в течение интервала дозирования, максимальная концентрация в плазме), оцениваемые с помощью популяционных ФК-методов.

Критерии включения:

[000108] Квалифицированные субъекты соответствовали всем следующим критериям:

1. Субъект подписал МКФ до выполнения каких-либо процедур, связанных с исследованием.
2. Субъектом был мужчина или женщина в возрасте от 18 до 65 лет включительно.
3. Субъект был в хорошем физическом состоянии и не имел клинически значимых изменений, как было определено исследователем при медицинском осмотре, ЭКГ в 12 отведениях или клинических лабораторных тестах
4. Субъект соглашался соблюдать требования исследования.
5. Субъекту был поставлен диагноз БДР, диагностированный с помощью SCID-5-СТ, с симптомами, которые присутствовали в течение как минимум 4-недельного периода.
6. У субъекта был как минимум 1 предшествующий большой депрессивный эпизод (БДЭ) за 5 лет до скрининга (не включая текущий эпизод).
7. Субъект имел общий балл MADRS ≥ 32 и общий балл HAM-D ≥ 22 при скрининге и в 1-й день (до введения дозы) открытой фазы.
8. Субъект был готов отложить начало приема любых антидепрессантов, анксиолитиков, бессонницы, психостимуляторов или рецептурных опиоидов до завершения исследования.
9. Субъекты, получающие психотерапию, должны получать терапию по регулярному графику в течение как минимум 60 дней до дня 1.
10. Субъект женщина соглашалась использовать один из следующих методов высокоэффективной контрацепции во время участия в исследовании и в течение 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата, если только она не находилась в постменопаузе (определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без

альтернативной медицинской причины и подтверждалась уровнем фолликулярно-стимулирующего гормона [ФСГ] >40 мМЕ/мл), хирургически бесплодна (гистерэктомия или двусторонняя овариэктомия) или не вступают в половые отношения, сопряженные с риском беременности:

Комбинированные (содержащие эстроген и прогестаген) пероральные, интравагинальные или трансдермальные гормональные контрацептивы, связанные с ингибированием овуляции

Оральная, инъекционная или имплантируемая гормональная контрацепция, содержащая только прогестаген, связанная с ингибированием овуляции

Внутриматочная спираль

Внутриматочная система высвобождения гормонов

Двусторонняя перевязка маточных труб/окклюзия

Партнер с вазэктомией.

11. Субъект мужского пола соглашался использовать приемлемый метод эффективной контрацепции на время исследования и в течение 5 дней после получения последней дозы исследуемого препарата, за исключением случаев, когда субъект не вступает в половые отношения, которые сопряжены с риском беременности. Приемлемые методы эффективной контрацепции для мужчин включают вазэктомию или презерватив со спермицидом, используемые вместе с высокоэффективными методами женской контрацепции, если партнер(ы) имеет детородный потенциал (см. критерии включения № 10 для приемлемых методов контрацепции).

12. Субъект мужского пола был готов воздержаться от донорства спермы на время исследования и в течение 5 дней после получения последней дозы исследуемого препарата.

13. Субъект соглашался воздерживаться от злоупотребления наркотиками и алкоголем на время исследования.

Критерий исключения:

[000109] Субъекты, которые соответствуют любому из следующих критериев, исключались из участия в этом исследовании:

1. Субъект предпринимал попытку самоубийства, связанную с текущим эпизодом БДР.

2. Субъект имел недавнюю историю или активные клинически значимые проявления метаболических, печеночных, почечных, гематологических, легочных, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, костно-мышечных, дерматологических, урогенитальных, неврологических заболеваний глаз, ушей, носа и горла, или любые другие острые или хронические состояния, которые, по мнению исследователя, ограничили бы способность субъекта завершить или принять участие в этом клиническом исследовании.

3. Индекс массы тела (ИМТ) ≤ 18 или ≥ 50 кг/м² при скрининге был исключением; ИМТ от 40 до 49 кг/м² включительно при скрининге подвергался более широкой оценке сопутствующих заболеваний (таких как апноэ во сне, ХОБЛ), сопутствующих препаратов, предшествующей переносимости седативных средств.

4. У субъекта была резистентная к лечению депрессия, определяемая как стойкие депрессивные симптомы, несмотря на лечение адекватными дозами антидепрессантов в рамках текущего большого депрессивного эпизода (исключая нейролептики) из двух разных классов в течение не меньше 4 недель лечения. Для этой цели был использован Опросник ответа на лечение антидепрессантами Массачусетской больницы общего профиля.

5. Субъект подвергался стимуляции блуждающего нерва, электросудорожной терапии или принимал кетамин во время текущего большого депрессивного эпизода.

6. Субъект принимал антидепрессанты в течение 60 дней до 1-го дня.

7. Субъект принимал бензодиазепины, барбитураты или модуляторы ГАМК (например, эсзопиклон, зопиклон, залеплон и золпидем) в -28-ой день, или субъект использовал эти агенты ежедневно или почти ежедневно (≥ 4 раз в неделю) в течение более чем через год в -28-ой день.

8. Субъект принимал какой-либо бензодиазепин или модулятор ГАМК с периодом полувыведения ≥ 48 часов (например, диазепам) за 60 дней до 1-го дня.

9. Субъект принимал препараты против бессонницы, не относящиеся к ГАМК (например, мелатонин, бенадрил [антигистаминные препараты], тразодон) или нейролептики первого или второго поколения (типичные/атипичные) на 14-й день.

10. Субъект принимал психостимуляторы (например, метилфенидат, амфетамин) или опиоиды регулярно или по мере необходимости в -28-ой день.

11. У субъекта была известная аллергия на соединение 1, аллопрегнанолон или родственные соединения.

12. У субъекта был положительный тест на беременность при скрининге или в 1-ый день до введения дозы.

13. Субъект, который кормил грудью во время скрининга или в 1-ый день (до введения исследуемого препарата), не соглашается временно прекратить давать грудное молоко ребенку (детям) непосредственно перед получением исследуемого препарата в 1-ый день и до 7 дней после последней дозы исследуемого препарата в каждом периоде лечения.

14. Субъект при скрининге имел обнаруживаемый поверхностный антиген гепатита В, вирус гепатита С (ВГС) и положительную вирусную нагрузку ВГС или антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ).

15. У субъекта были клинически значимые отклонения от нормы ЭКГ в 12 отведениях во время скрининга или исходных посещений. ПРИМЕЧАНИЕ. Средний интервал QT, рассчитанный с использованием метода Фридерии (QTcF) >450 мс у мужчин или >470 мс у женщин, был основанием для исключения из исследования.

16. По оценке следователя у субъекта был активный психоз.

17. У субъекта в анамнезе были судороги.

18. Субъект имел в анамнезе биполярное расстройство, шизофрению и/или шизоаффективное расстройство.

19. У субъекта было в анамнезе легкое, умеренное или тяжелое расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ (включая бензодиазепины), диагностированное с использованием критериев DSM-5 за 12 месяцев до скрининга.

20. Субъект подвергался воздействию другого исследуемого лекарства или устройства в течение 30 дней до скрининга.

21. Субъект ранее участвовал в клинических испытаниях соединения 1 или брексанолона.

22. Субъект использовал любые известные сильные ингибиторы цитохрома P450 (CYP) 3A4 в течение 28 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) до первой дозы исследуемого препарата или планирует использовать их в течение любого периода лечения, или употреблял грейпфрутовый сок, грейпфруты или севильские апельсины или продукты, содержащие их, в течение 14 дней до первой дозы исследуемого препарата в течение любого периода лечения или планирует употреблять эти продукты в течение любого периода лечения.

23. Использование следующих сильных индукторов CYP3A в течение 28 дней до первой дозы исследуемого препарата для любого периода лечения соединением 1: рифампин, карбамазепин, энзалутамид, митотан, фенитоин и зверобой продырявленный.

24. Субъект имел положительный результат скрининга на наркотики и/или алкоголь во время скрининга или в 1-ый день перед введением дозы в рамках открытой фазы.

25. Субъект планировал пройти плановую операцию или процедуру, требующую общую анестезию, в любое время с момента скрининга до окончания исследования. Процедуры, требующие седации в сознании, и амбулаторные процедуры, выполняемые под местной анестезией, могут быть запланированы в соответствии со следующими рекомендациями:

Процедуры, требующие седации в сознании (например, колоноскопия) не позднее, чем за 7 дней до начала приема первой дозы каждого периода лечения и не ранее, чем через 7 дней после последней дозы каждого периода лечения после скрининга на протяжении всего исследования.

Плановые амбулаторные процедуры, проводимые под местной анестезией, разрешались в любое время в ходе исследования.

26. У субъекта был диагностирован какой-либо тип рака (за исключением базально-клеточной карциномы и меланомы *in situ*) и/или проводилось лечение в течение последнего года до скрининга.

27. Субъект перенес операцию обходного желудочного анастомоза, рукавную резекцию желудка или бандажирование желудка или какие-либо сопутствующие процедуры, препятствующие желудочно-кишечному транзиту.

28. Субъект регулярно участвовал в работе в ночную смену или должен был работать в ночную смену в течение любого 14-дневного периода лечения (иногда работа в ночную смену в периоды последующего наблюдения разрешена).

Дозировка и способ введения

[000110] Соединение 1 было доступно в виде твердых желатиновых капсул, содержащих порошок от белого до почти белого цвета. В дополнение к лекарственному веществу соединения 1 в качестве наполнителей капсулы с соединением 1 содержали кроскармеллозу натрия, маннит, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC), коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия. Коллоидный диоксид кремния был либо компонентом SMCC, либо отдельным вспомогательным веществом в составе. Капсулы с соединением 1 вводили перорально в дозе 30 или 20 мг.

Препарат сравнения, дозировка и способ введения:

[000111] В фазе DB плацебо предоставляли в виде твердых желатиновых капсул для перорального введения вечером во время еды.

Продолжительность лечения:

[000112]] Все субъекты получали суточную дозу соединения 1 с дня 1 по день 14 в фазе OL. Субъекты, которые проявляли реакцию HAM-D на соединение 1 в фазе OL, были рандомизированы для получения либо ежедневных доз соединения 1, либо плацебо в течение 14-дневных периодов лечения, разделенных 6-недельными периодами наблюдения, в течение 40 недель в DB. Фаза (в общей сложности шесть 14-дневных периодов лечения в течение 52-недельного исследования).

Таблица 4.

	Скрининговый период
День исследования	От -28 до -1
Посещение	1
Процедура исследования	
Информированное согласие	X
Повторная проверка субъекта (только США) ^a	X
Включение/исключение	X
Демография	X
Медицинский/семейный анамнез	X
SCID-5	X
ICD-10 ^b	X
MGH-ATRQ	X
Тест на ФСГ в сыворотке крови ^c	X
Полный медицинский осмотр ^d	X
Вес тела/рост	X
Клинические лабораторные исследования ^e	X
Проверка на наркотики и алкоголь ^f	X
Сывороточный тест на беременность	X

Проверка на гепатит и ВИЧ	X
Обучение субъекта ^g	X
Показатели жизнедеятельности ^h	X
ЭКГ с 12 отведениями ⁱ	X
Исходный уровень/скрининг C-SSRS	X
HAM-D ^j	X
MADRS	X
CGI-S	X
Нежелательные явления/SAE ^k	X
Предыдущие лекарства	X
CGI-S=Общее клиническое впечатление-тяжесть; C-SSRS=Колумбийская шкала оценки тяжести самоубийства; ЭКГ=Электрокардиограмма; ФСГ=фолликулостимулирующий гормон; HAM-D=Шкала Гамильтона для оценки депрессии, 17 пунктов; HIV=вирус иммунодефицита человека; ICD-10=Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, версия 10; MADRS=Шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии; MGH ATRQ=Опросник ответа на лечение антидепрессантами Массачусетской больницы общего профиля; SCID-5=Структурированное клиническое интервью для диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам пятого издания); SAE=Серьезное нежелательное явление; US=Соединенные Штаты	

a Субъектов в центрах США попросят дать разрешение на внесение их уникальных идентификаторов субъектов в реестр с целью выявления субъектов, которые могут соответствовать критериям исключения для участия в другом клиническом исследовании.

b Должны быть собраны коды ICD-10, если таковые имеются.

c Тест на ФСГ в сыворотке будет проводиться при скрининге женщин, не являющихся хирургически стерильными, чтобы подтвердить, соответствует ли женщина со спонтанной аменореей в течение ≥ 12 месяцев критериям постменопаузы, определенным в протоколе.

d Будет проведен полный медицинский осмотр, включая оценку систем организма (например, головы, глаз, ушей, носа и горла, сердца, легких, живота и конечностей).

e Клинические лабораторные тесты будут включать гематологию, химический анализ сыворотки, коагуляцию и анализ мочи.

f Токсикология мочи для некоторых лекарственных средств (в соответствии с лабораторным руководством) и анализ дыхания на алкоголь.

g Субъекты будут обучены использованию программных приложений и устройств, необходимых для проведения исследования персоналом центра.

h Показатели жизнедеятельности включают температуру полости рта (°C), частоту дыхания, частоту сердечных сокращений и артериальное давление (в положении лежа и стоя). Частота сердечных сокращений и артериальное давление должны быть измерены в положении лежа на спине во все запланированные моменты времени после того, как субъект отдыхал в течение 5 минут, а затем примерно через 3 минуты в положении стоя. Показатели жизнедеятельности могут быть повторены по усмотрению исследователя в соответствии с клиническими показаниями.

i Будут собраны три повтора ЭКГ.

j НАМ-D необходимо заполнить как можно раньше во время визита. Сроки оценки для шкал НАМ-D будут относиться к последним 7 дням (1 неделя).

k Данные о нежелательных явлениях будут собираться с момента получения информированного согласия и на протяжении всего периода участия субъекта в исследовании.

Таблица 5.

День исследования	Открытое						Двойное слепое Период 1				Двойное слепое Период 2				Двойное слепое Период 3				Двойное слепое Период 4				Двойное слепое Период 5				EOS
	1	8	15	21	28	42	56	63	70	76	111	118	125	131	166	173	180	186	221	228	235	241	276	283	290	296	
Посещение	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
День периода лечения	1	8	15/ EOT ^a	21	28	42	56/ 1 ^b	8	15/ EOT ^a	21	56/ 1	8	15/ EOT ^a	21	56/ 1	8	15/ EOT ^a	21	56/ 1	8	15/ EOT ^a	21	56/ 1	8	15/ EOT ^a	21	15/ EOT ^a
Способ исследования																											
Включен е/ исключен	X																										
MADRS	X																										
Обучение субъекта ^c	X																										
Рандомизация							X																				
Краткий медосмотр	X			X			X			X	X			X	X			X	X			X	X			X	X
Вес тела	X		X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
Клиническое лабораторные оценки ^d	X		X				X		X		X				X		X		X				X		X		X

Проверка на наркотики и алкоголь ^e	X						X			X				X				X				X					
Тест мочи на беременность	X		X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
Показатель и жизнедеятельности ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Открытое						Двойное слепое Период 1				Двойное слепое Период 2				Двойное слепое Период 3				Двойное слепое Период 4				Двойное слепое Период 5				EOS
День исследования	1	8	15	21	28	42	56	63	70	76	111	118	125	131	166	173	180	186	221	228	235	241	276	283	290	296	331
		(+1)	(+1)	(±1)	(±1)	(±1)	(±1)	(+1)	(+1)	(±3)	(±3)	(+1)	(+1)	(±3)	(+3)	(+1)	(+1)	(±3)	(+3)	(+1)	(+1)	(±3)	(+3)	(+1)	(+1)	(±3)	(±3)
Посещение	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
День периода лечения	1	8	15/ EOT ^a	21	28	42	56/ 1 ^b	8	15/ EOT ^a	21	56/ 1	8	15/ EOT ^a	21	56/ 1	8	15/ EOT ^a	21	56/ 1	8	15/ EOT ^a	21	56/ 1	8	15/ EOT ^a	21	15/ EOT ^a
ЭКГ в 12 отведениях ^g	X		X				X		X		X				X		X		X				X		X		X
C-SSRS ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HAM-D ⁱ	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X
CGI-S	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X
CGI-I		X	X		X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X
WPAI	X		X			X	X	X			X	X			X	X			X	X			X	X			X

																									(ТОЛЬКО ЕТ)		
EQ-5D-5L	X		X				X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X	X	
PWC-20			X	X					X	X			X	X			X	X			X	X		X	X	X	
Плазма PK ^j		X	X					X	X			X	X			X	X			X	X		X	X		X (ТОЛЬКО ЕТ)	
Отпуск исследуем ого препарата	X	X					X	X			X	X			X	X			X	X							
Введение исследуем ого препарата	X (QD в течение 14 дней)						X (QD в течение 14 дней)			X (QD в течение 14 дней)			X (QD в течение 14 дней)			X (QD в течение 14 дней)			X (QD в течение 14 дней)								
Подотчет- ность/ возврат исследуем ого препарата		X	X					X	X			X	X			X	X			X	X						
RHQ-9 ^k	X (QW)																										
	Открытое						Двойное слепое Период 1				Двойное слепое Период 2				Двойное слепое Период 3				Двойное слепое Период 4				Двойное слепое Период 5				Е О S
День исследо- вания	1	8 (+1)	15 (+1)	21 (±1)	28 (±1)	42 (±1)	56 (±1)	63 (+1)	70 (+1)	76 (±3)	111 (±3)	118 (+1)	125 (+1)	131 (±3)	166 (+3)	173 (+1)	180 (+1)	186 (±3)	221 (+3)	228 (+1)	235 (+1)	241 (±3)	276 (+3)	283 (+1)	290 (+1)	296 (±3)	331 (±3)
Посеще- ние	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

День период а лечения	1	8	15/ ЕОТ а	21	28	42	56/ 1 ^b	8	15/ ЕОТ а	21	56/ 1	8	15/ ЕОТ а	21	15/ ЕТ ^а												
Нежела- тельные случаи/ SAE ¹	X																										
Сопутс т- вующее лечение	X																										
<p>CGI-I=Общее клиническое впечатление-улучшение; CGI-S=Общее клиническое впечатление-тяжесть; C-SSRS=Колумбийская шкала оценки тяжести самоубийства; ECG=электрокардиограмма; ЕОТ=окончание лечения; EQ-5D-5L=Европейский опросник для оценки качества жизни в 5 категориях по 5 уровням; EOS=конец исследования; ЕТ=досрочное прекращение; НАМ-D=Шкала оценки депрессии Гамильтона; 17-пункт; QD=один раз в день; QW=один раз в неделю; PHQ-9=Опросник здоровья пациента из 9 пунктов; PWC-20=врачебный тест по синдрому отмены из 20 пунктов; SAE=Серьезное нежелательное явление; WPAI=Опросник для оценки нарушения работоспособности и повседневной деятельности</p>																											

а Субъекты, прекратившие лечение досрочно, должны вернуться в центр для визита в конце лечения (ЕОТ) как можно скорее, предпочтительно на следующий день после прекращения лечения. Последующие визиты должны происходить по расписанию относительно последнего дня лечения. Если в любое время после посещения ЕОТ субъект решает прекратить исследование, субъект должен вернуться для визита досрочного завершения (ЕТ). Посещения ЕОТ и ЕТ могут проводиться в один и тот же день, если субъект прекращает прием исследуемого препарата и прекращает исследование в один и тот же день во время визита в клинику; в этом случае будут проведены все мероприятия, запланированные для посещения ЕОТ.

б Завершение открытой фазы совпадает с первым днем двойной слепой фазы (56-й день исследования, визит 7). Субъекты, которые не проявляют ответа на SAGE-217 в ходе открытой фазы (см. критерии выше), будут исключены из исследования в этот день.

с Субъекты будут обучены использованию программных приложений и устройств, необходимых для проведения исследования персоналом площадки.

д Клинические лабораторные тесты будут включать гематологию, химический анализ сыворотки, коагуляцию и анализ мочи.

е Токсикология мочи для некоторых лекарственных средств (в соответствии с лабораторным руководством) и анализ дыхания на алкоголь.

ф К показателям жизнедеятельности относятся температура полости рта ($^{\circ}\text{C}$), частота дыхания, частота сердечных сокращений и артериальное давление (в положении лежа и стоя). Частота сердечных сокращений и артериальное давление должны быть собраны в положении лежа на спине во все временные точки графика после того, как субъект отдыхал в течение 5 минут, а затем примерно через 3 минуты в положении стоя. Показатели жизнедеятельности могут быть повторены по усмотрению исследователя в соответствии с клиническими показаниями.

г Будут сняты три повтора ЭКГ. Если ЭКГ и сбор проб ФК происходят в один и тот же день, ЭКГ в 12 отведениях будет выполняться перед сбором проб ФК.

h Будет заполнена форма C-SSRS «С момента последнего посещения».

і НАМ-D должна быть заполнена как можно раньше во время визита. Сроки оценки для шкал НАМ-D будут относиться к последним 7 дням (1 неделе) на 56/1 день двойной слепой фазы и «с момента последнего визита» для 1-го дня открытой фазы и всех других визитов. .

j Образец плазмы для фармакокинетического анализа будет взят в любое время во время визита в клинику. Дата и время взятия образца, а также дата и время введения последней дозы должны быть зарегистрированы. Если ЭКГ и сбор проб ФК происходят в один и тот же день, ЭКГ в 12 отведениях будет выполняться перед сбором проб ФК.

к Все оценки RNQ-9 будут выполняться с помощью программного приложения, поддерживаемого мобильным телефоном. Субъект будет сдавать RNQ-9 каждые 7 дней; если оценка RNQ-9 >10 , субъект вернется в центр через 7-14 дней для повторной оценки НАМ-D. См. таблицу 3 для оценок, проведенных во время этих посещений.

1 Данные о нежелательных явлениях будут собираться с момента получения информированного согласия и на протяжении всего периода участия субъекта в исследовании.

Таблица 6.

Процедура исследования	
Краткий медицинский осмотр	X
Клинические лабораторные оценки ^a	X
Тест мочи на беременность	X
Показатели жизнедеятельности ^b	X
C-SSRS ^c	X
НАМ-D ^d	X
CGI-S	X
CGI-I	X
WPAI	X
EQ-5D-5L	X
Нежелательные явления/SAE ^e	X
Сопутствующие лекарства	X
CGI-I=Общее клиническое впечатление-улучшение; CGI-S=Общее клиническое впечатление-тяжесть; C-SSRS=Колумбийская шкала оценки тяжести самоубийства; ЭКГ=Электрокардиограмма; EQ-5D-5L=Европейский опросник для оценки качества жизни в 5 категориях по 5 уровням; НАМ-D=Шкала Гамильтона для оценки депрессии, 17 пунктов; SAE=Серьезное нежелательное явление; WPAI=Опросник для оценки нарушения работоспособности и повседневной деятельности	

a Клинические лабораторные тесты будут включать гематологию, химический анализ сыворотки, коагуляцию и анализ мочи.

b Показатели жизнедеятельности включают температуру полости рта (°C), частоту дыхания, частоту сердечных сокращений и артериальное давление (в положении лежа и стоя). Частота сердечных сокращений и артериальное давление должны быть измерены в положении лежа на спине во все запланированные моменты времени после того, как субъект отдыхал в течение 5 минут, а затем примерно через 3 минуты в положении стоя. Показатели жизнедеятельности могут быть повторены по усмотрению исследователя в соответствии с клиническими показаниями.

c Будет заполнена форма C-SSRS «С момента последнего посещения».

d НАМ-D должна быть заполнена как можно раньше во время визита. Временные рамки оценки для шкал НАМ-D будут относиться к «с момента последнего визита».

е Данные о нежелательных явлениях будут собираться с момента получения информированного согласия и на протяжении всего периода участия субъекта в исследовании.

Пример 3. Результаты фазы 3 исследования соединения 1 при большом депрессивном расстройстве (БДР).

[000113] Соединение 1 оценивали в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 при большом депрессивном расстройстве (БДР). Эффективность, безопасность и фармакокинетику соединения 1 оценивали у взрослых пациентов с диагнозом БДР (общий балл по MADRS ≥ 32 и общий балл по HAM-D ≥ 22).

[000114] Соединение 1 вводили пациенту либо суточной дозой 20 мг один раз в день в течение 14 дней, либо дозой 30 мг один раз в день в течение 14 дней.

[000115] На 15-й день (первичная конечная точка и окончание дозирования) у пациентов, рандомизированных для приема соединения 1 (30 мг), было продемонстрировано снижение симптомов депрессии на 12,6 баллов по общей шкале HAM-D по сравнению с 11,2 у пациентов, получавших плацебо (средняя разница при использовании метода наименьших квадратов с плацебо -1,4, $p=0,115$).

[000116] Быстрое начало действия соединения 1 (30 мг) ($n=166$) было отмечено начиная с 3-го дня, а статистическая значимость по сравнению с плацебо ($n=157$) была отмечена при всех посещениях в течение периода лечения, предшествующего 15-му дню (средняя разница при использовании метода наименьших квадратов с плацебо, значение p): 3-й день (-1,6, $p=0,016$), 8-й день (-2,1, $p=0,008$) и 12-й день (-2,1, $p=0,018$).

[000117] Графики изменений средних значений, определенных методом наименьших квадратов, от исходного уровня до 15-го дня показаны на **ФИГ. 2**.

[000118] Улучшение депрессивных симптомов было устойчивым во всех группах лечения вплоть до 42-го дня двойного слепого исследования. Изменение общей оценки по шкале HAM-D на 42-й день для соединения 1 (30 мг) по сравнению с исходным уровнем составило -11,9, а для плацебо -11,7 (средняя разница при использовании метода наименьших квадратов с плацебо -0,5, $p=0,807$). Предварительные данные свидетельствуют о сохранении улучшения депрессивных симптомов у тех пациентов, которые завершали длительное наблюдение до 6 месяцев. Эти данные будут продолжать собираться в ближайшие месяцы.

[000119] Доза 20 мг соединения 1 не различалась от плацебо в этом исследовании диапазона доз.

Влияние на депрессивные симптомы факторов производительности

[000120] У пациентов с измеримыми концентрациями лекарственного средства, у пациентов с HAM-D >24 и у пациентов с измеримыми концентрациями лекарственного средства и HAM-D >24 проводились апостериорные анализы для оценки влияния факторов эффективности соединения 1 в первичном анализе, включая первичный исход на 15-й день (**ФИГ. 3**). Изменения в баллах HAM-D в течение двойного слепого периода наблюдения и

периода наблюдения/промежуточного анализа для этих апостериорных анализов дополнительно показаны на **ФИГ. 4**.

[000121] Изменение по сравнению с исходным уровнем общего балла HAM-D на 15-й день, соединение 1 (30 мг) по сравнению с плацебо: пациенты с измеримыми концентрациями лекарственного средства соединения 1 (n=151) (за исключением пациентов, принимавших 30 мг и не имеющих измеримой концентрации препарата, соответствующей несоблюдению): соединение 1 (30 мг) (-13,0) по сравнению с плацебо (-11,2); средняя разница при использовании метода наименьших квадратов -1,8, p=0,048; пациенты с HAM-D ≥ 24 (n=124): соединение 1 (30 мг) (-13,7) по сравнению с плацебо (-11,4); средняя разница при использовании метода наименьших квадратов -2,3, p=0,032; и пациенты с измеримыми концентрациями лекарственного средства соединения 1 и HAM-D ≥ 24 (n=115): соединение 1 (30 мг) (-14,0) по сравнению с плацебо (-11,4); средняя разница при использовании метода наименьших квадратов -2,6; p=0,017.

Безопасность и переносимость

[000122] Соединение 1 в целом хорошо переносилось в испытании. Общая частота возникновения АЕ у пациентов в течение 14-дневного периода лечения и 28-дневного наблюдения составила 54,2% для соединения 1 (30 мг), 50,0% для соединения 1 (20 мг) и 48,9% для плацебо. У двух пациентов, получавших соединение 1 (30 мг), во время лечения наблюдались серьезные нежелательные явления (SAE): одна суицидальная попытка на 5-й день у пациента с длительным анамнезом БДР и суицидальной попыткой в прошлом, и одно сообщение о камне желчного протока после 2-го дня, требующем удаления, у пациента с предшествующей пластикой желчного протока. Кроме того, три пациента, по одному в каждой лечебной группе, сообщили о SAE во время последующего наблюдения, которые все произошли по крайней мере через одну неделю после прекращения лечения: обмороки и сопутствующие травмы, возникшие на фоне обезвоживания и ортостатической гипотензии при физической нагрузке у пациента с брадикардией в анамнезе (соединение 1 (30 мг), 28-ой день), множественные SAE, связанные с медицинскими осложнениями употребления кокаина (соединение 1 (20 мг), 39-ый день) и суицидальные мысли (плацебо, 22-ой день). Количество субъектов, у которых возникли нежелательные явления, появившиеся во время лечения и приведшие к отмене исследуемого препарата, было одинаковым в каждой группе лечения (соединение 1 (30 мг) 2,1%, соединение 1 (20 мг) 1,6% и плацебо 3,2%).

[000123] Наиболее частыми побочными эффектами (АЕ) ($\geq 5\%$) в любой группе (соединение 1 (30 мг), соединение 1 (20 мг) и плацебо) в течение 14-дневного периода лечения и 28-дневного последующего наблюдения были: головная боль (30 мг 6,3%, 20 мг 11,2%, плацебо 7,4%); головокружение (30 мг 5,7%, 20 мг 7,4%, плацебо 3,7%); сонливость (30 мг 6,8%, 20 мг 5,9%, плацебо 4,2%); усталость (30 мг 6,8%, 20 мг 1,6%, плацебо 2,6%); диарея (30 мг 6,3%, 20 мг 5,9%, плацебо 5,3%); седация (30 мг 4,7%, 20 мг 5,9%, плацебо 3,2%) и тошнота (30 мг 3,6%, 20 мг 5,3%, плацебо 4,7%). АЕ потери сознания не было. Не было никаких признаков увеличения суицидальных мыслей или суицидального поведения

по сравнению с исходным уровнем, как было определено по Колумбийской шкале оценки тяжести суицида (C-SSRS).

ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

[000124] В пунктах формулы изобретения указание в единственном числе может означать один или более чем один, если не указано иное или иным образом не следует из контекста. Пункты формулы или описания, которые включают «или» между одним или несколькими членами группы, считаются выполненными, если один, более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом имеют отношение к данному продукту или процессу, если не указано иное или иным образом не следует из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует, используется или иным образом имеет отношение к данному продукту или способу. Изобретение включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом относятся к данному продукту или способу.

[000125] Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы изобретения. Например, любой пункт формулы, зависящий от другого пункта формулы, может быть изменен для включения одного или нескольких ограничений, обнаруженных в любом другом пункте формулы, который зависит от того же базового пункта формулы изобретения. Когда элементы представлены в виде списков, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также раскрывается, и любой элемент (элементы) может быть удален из группы. Следует понимать, что в целом, когда изобретение или аспекты изобретения упоминаются как содержащие конкретные элементы и/или признаки, некоторые варианты осуществления изобретения или аспекты изобретения состоят или по существу состоят из таких элементов и/или признаков. Для простоты эти варианты осуществления не были специально изложены в настоящем документе в тех же выражениях. Также отмечается, что термины «содержащий» и «включающий» предназначены быть открытыми и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления изобретения, с точностью до десятой доли единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

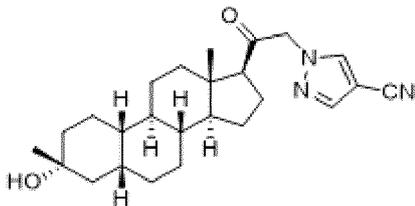
[000126] Данная заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки. В случае противоречия между любой из включенных ссылок и настоящим описанием, описание имеет преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления

настоящего изобретения, относящийся к известному уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку считается, что такие варианты осуществления известны специалистам в данной области техники, они могут быть исключены, даже если это исключение прямо не указано в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связано ли это или нет с наличием предшествующего уровня техники.

[000127] Специалисты в данной области поймут или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Объем настоящих вариантов осуществления, описанных в данном документе, не предназначен для ограничения вышеприведенным описанием, а скорее изложен в прилагаемой формуле изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в это описание могут быть внесены различные изменения и модификации без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, определенного следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

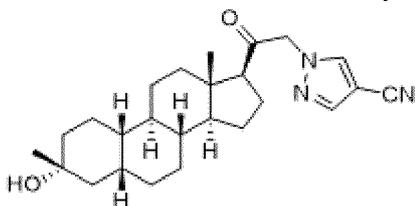
1. Способ лечения большого депрессивного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту около 40 мг соединения формулы:



(Соединение 1)

один раз в день в течение 14 дней.

2. Способ лечения большого депрессивного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту около 50 мг соединения формулы:



(Соединение 1)

один раз в день в течение 14 дней.

3. Способ по п.1 или 2, где большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство.

4. Способ по любому из пп.1-3, где у субъекта наблюдается уменьшение симптомов, связанных с депрессией.

5. Способ по любому из пп.1-4, где уменьшение симптомов, связанных с депрессией, характеризуется снижением оценки по шкале HAM-D по сравнению с исходным уровнем.

6. Способ по любому из пп.1-5, где большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 22.

7. Способ по любому из пп.1-6, где большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 24.

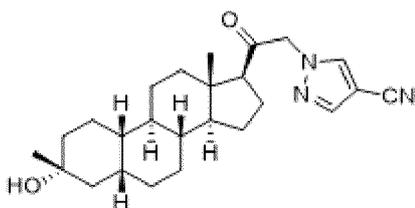
8. Способ по любому из пп.1-7, где большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 25.

9. Способ по любому из пп.1-8, где большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 26.

10. Способ по любому из пп.1-9, где большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 32.

11. Способ лечения депрессии у нуждающегося в этом субъекта, включающий следующие стадии:

(i) введение субъекту один раз в день около 40 мг соединения формулы:



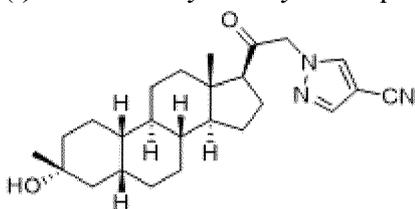
(Соединение 1)

один раз в день в течение 14 дней; и

(ii) повторное введение субъекту один раз в день около 30 мг соединения 1 в течение 15 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии, при условии, что существует по меньшей мере 6-недельный интервал между введением субъекту соединения 1 и повторным введением субъекту соединения 1.

12. Способ лечения депрессии у нуждающегося в этом субъекта, включающий следующие стадии:

(i) введение субъекту один раз в день около 50 мг соединения формулы:



(Соединение 1)

один раз в день в течение 14 дней; и

(ii) повторное введение субъекту один раз в день около 50 мг соединения 1 в течение 15 дней в ответ на рецидив симптомов депрессии, при условии, что существует по меньшей мере 6-недельный интервал между введением субъекту соединения 1 и повторным введением субъекту соединения 1.

13. Способ по п.11 или 12, где большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство.

14. Способ по любому из пп.11-13, где у субъекта наблюдается уменьшение симптомов, связанных с депрессией.

15. Способ по любому из пп.11-14, где уменьшение симптомов, связанных с депрессией, характеризуется снижением оценки по шкале HAM-D по сравнению с исходным уровнем.

16. Способ по любому из пп.11-15, где большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 22.

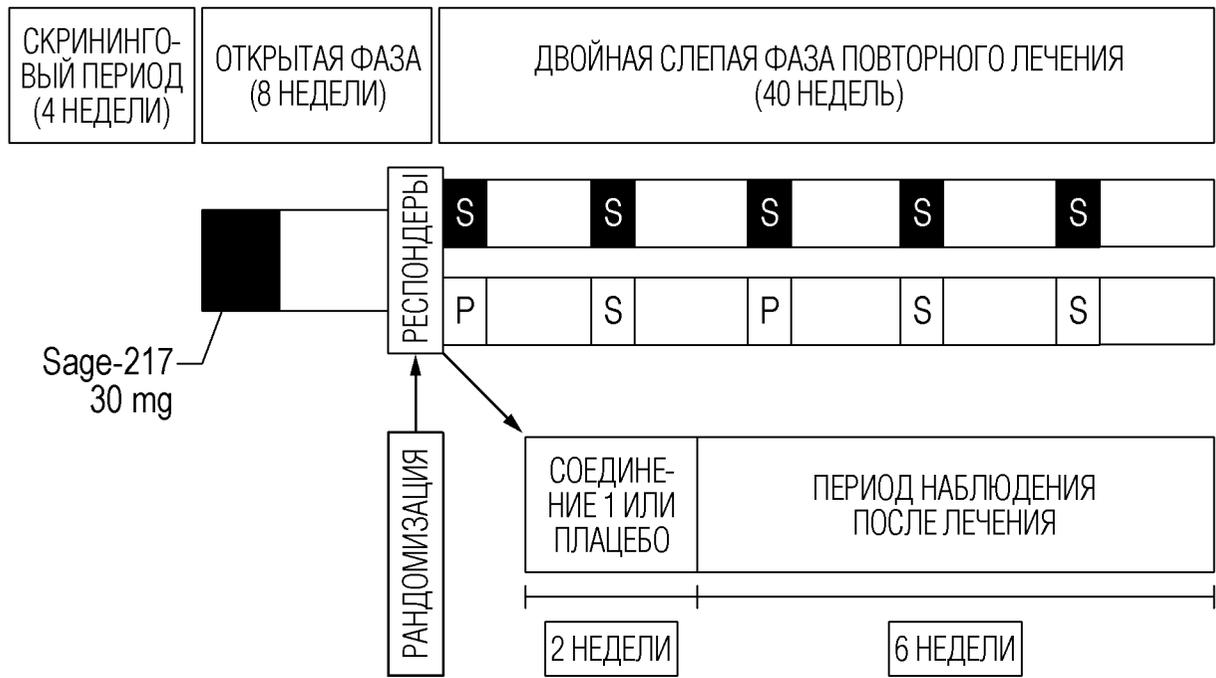
17. Способ по любому из пп.11-16, где большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 24.

18. Способ по любому из пп.11-17, где большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 25

19. Способ по любому из пп.11-18, где большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 26.

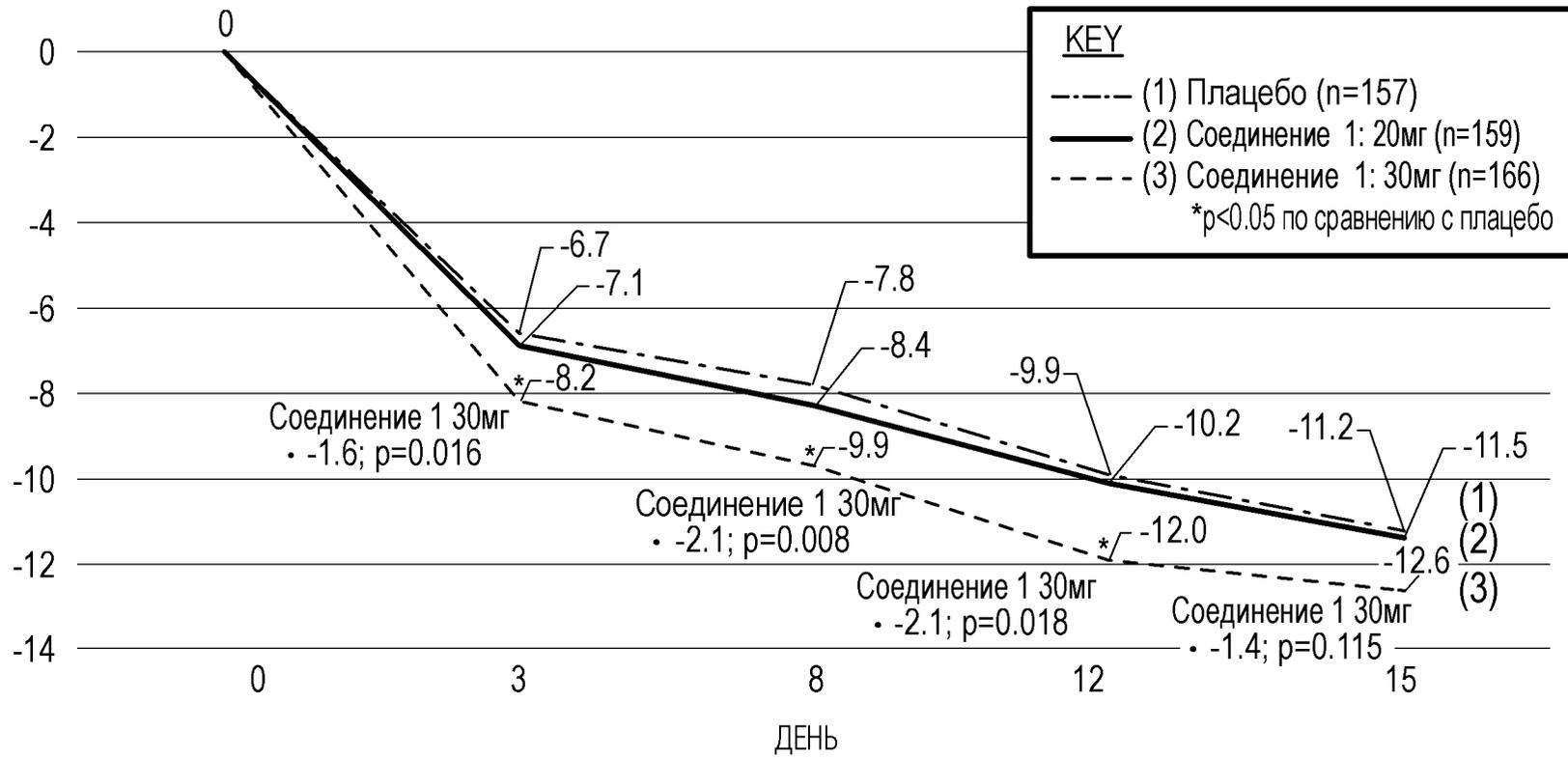
20. Способ по любому из пп.11-19, где большое депрессивное расстройство перед лечением характеризуется оценкой по шкале HAM-D по меньшей мере 32.

По доверенности

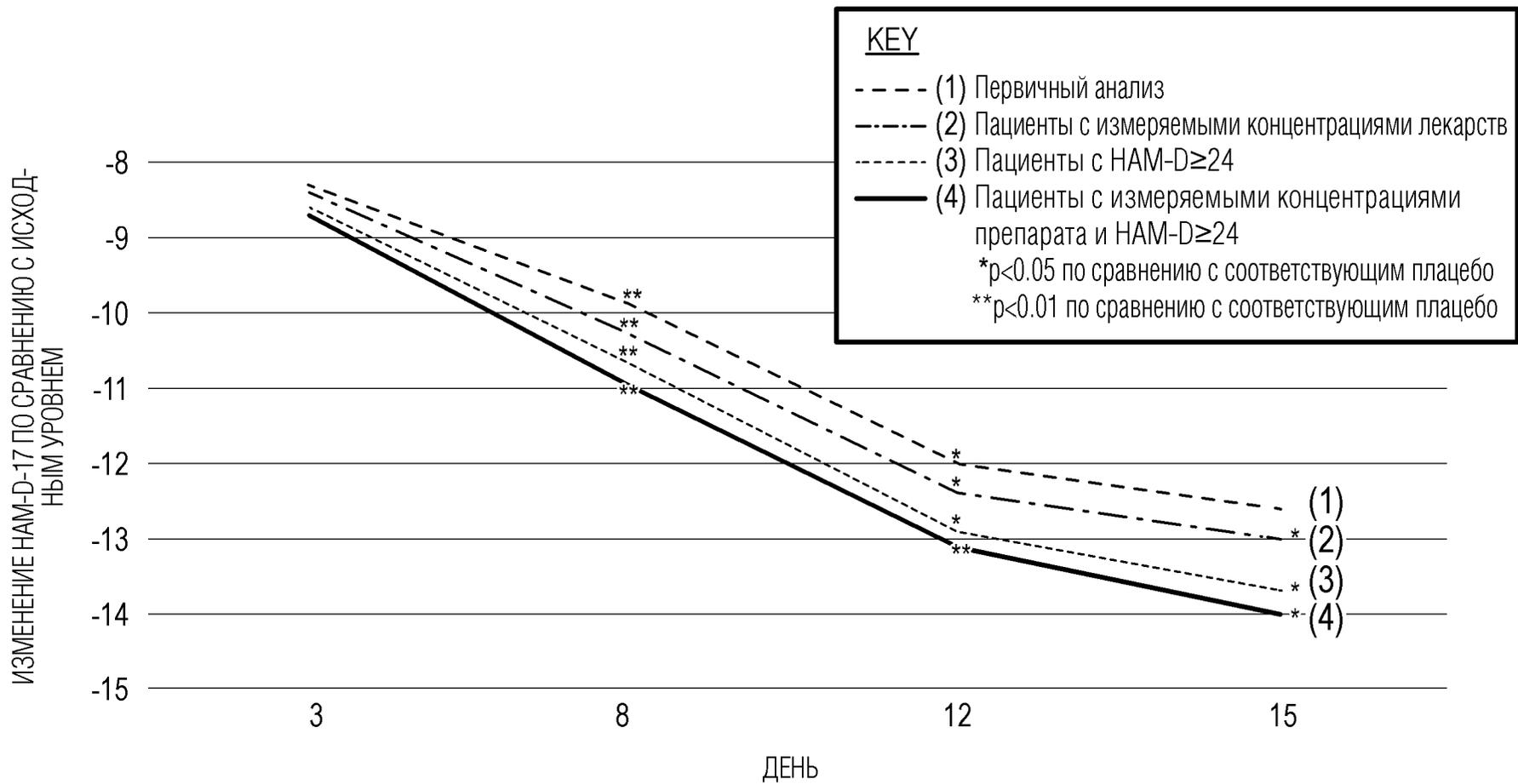


ФИГ. 1

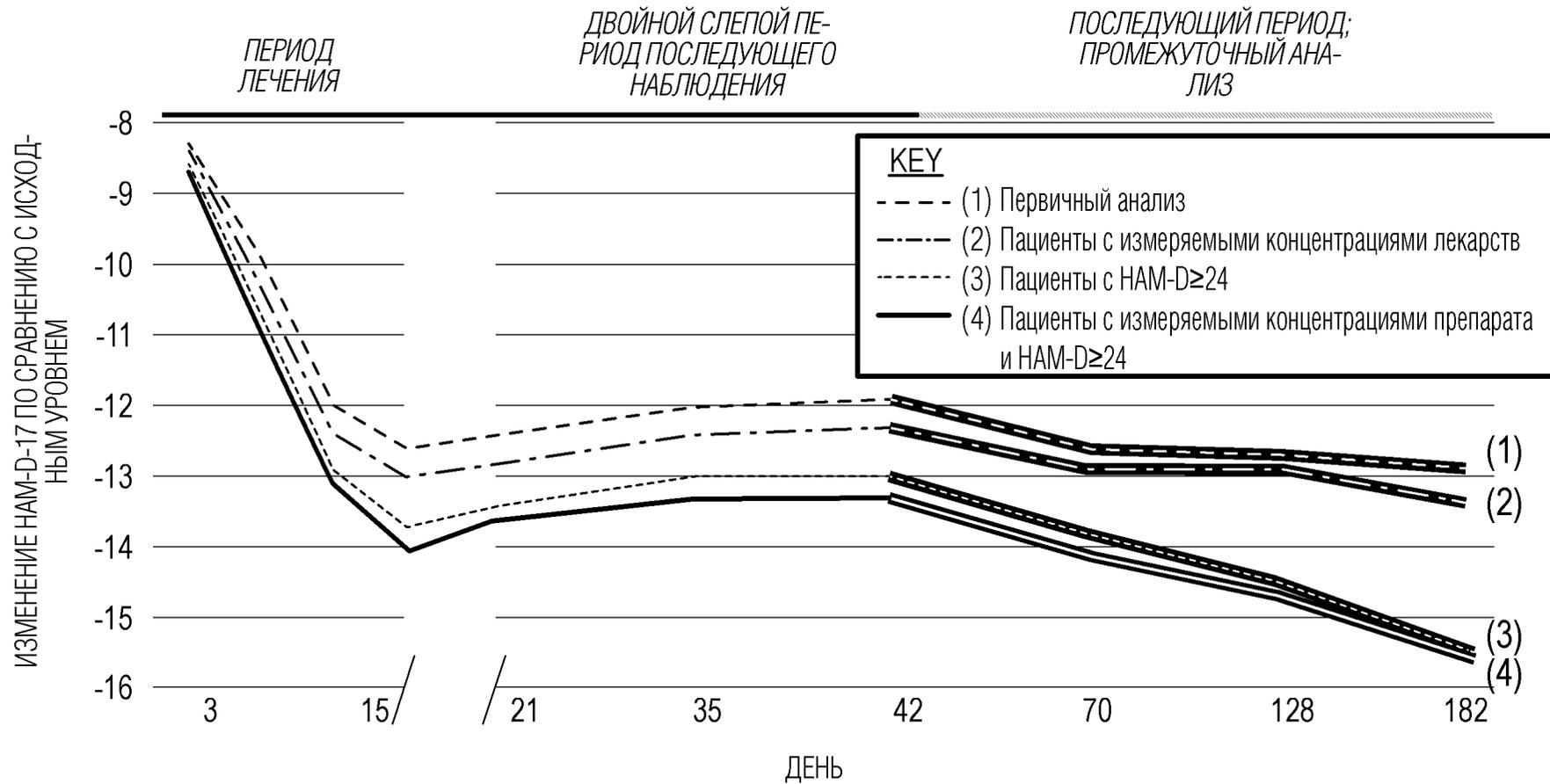
ИЗМЕНЕНИЕ НАМ-D-17 ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ



ФИГ. 2



ФИГ. 3



4/4

ФИГ. 4