

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292960 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.12.14

(51) Int. Cl. A61K 31/4192 (2006.01)  
A61K 9/28 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.04.16

(54) МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДАРИДОРЕКСАНТА

(31) PCT/EP2020/060940

(32) 2020.04.19

(33) EP

(86) PCT/EP2021/059943

(87) WO 2021/213923 2021.10.28

(71) Заявитель:  
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД  
(CH)

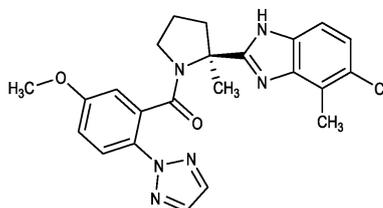
(72) Изобретатель:

Браунштайн Ги, Пейн Скотт, Шебёк-  
Кинтер Дальма, Вайян Седрик (CH)

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к даридорексанту



или его фармацевтически приемлемой соли, такой как, в частности, соль хлористоводородной кислоты; для применения в способе лечения расстройств сна, таких как в особенности бессонница, в котором даридорексант улучшает дневную работоспособность, в особенности снижает дневную сонливость, связанную с таким нарушением сна.

A1

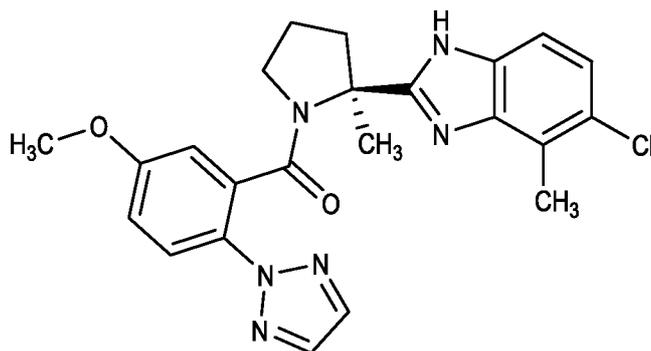
202292960

202292960

A1

## МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДАРИДОРЕКСАНТА

5 Настоящее изобретение относится к применению даридорексанта [(S)-2-(5-хлор-4-метил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-метил-пирролидин-1-ил]-(5-метокси-2-[1,2,3]триазол-2-ил-фенил)-метанона (альтернативно называемого АСТ-541468):



10 или его фармацевтически приемлемой соли, такой как в особенности соль хлористоводородной кислоты; в лечении нарушений сна, таких как, в частности, бессонницы, причем даридорексант улучшает дневную работоспособность, особенно снижает дневную сонливость, связанную с таким нарушением сна.

Получение даридорексанта и его медицинское применение описано в WO 2013/182972 и WO 2015/083094. Кристаллические солевые формы даридорексанта раскрыты в WO 2015/083071; а кристаллические формы даридорексанта в форме свободного основания раскрыты в WO 2015/083070. Например, на крысах было показано, что даридорексант преодолевает гематоэнцефалический барьер и способствует засыпанию, что характеризуется фармакологическими эффектами на активное бодрствование, активность в домашней клетке, NREM сон (сон с медленным движением глазных яблок) и REM сон (сон с быстрым движением глазных яблок). Сообщалось также, что даридорексант проявляет активность в животной модели возбуждения, связанного с вечерней спутанностью, /возбуждением при деменции (WO 2015/083094). Кроме того, в литературе широко сообщалось о фармакологическом действии антагонистов рецепторов орексина структурно различных типов, которое потенциально связано с психическими заболеваниями или расстройствами, связанными с орексинергическими дисфункциями, такими как нарушения сна, тревожные расстройства, аддиктивные расстройства,

20  
25

когнитивные дисфункции, расстройства настроения, возбуждение при деменции или нарушения аппетита.

Бессонница (как определено в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, пятое издание (DSM-5): American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5-е издание. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013) является распространенной проблемой. Популяционные эпидемиологические исследования показывают, что 30% или более населения в целом жалуются на нарушение сна, и примерно 10% населения в целом имеют жалобы на нарушение сна с сопутствующими симптомами дистресса или дневными функциональными нарушениями, соответствующими диагнозу бессонницы [NIH Consensus and State-of-the-Science Statements, 2005 Jun; 13-15; 22(2):1-30; Roth J Clin Sleep Med. 2007; 3 Suppl 5: S7-10]. Симптомы бессонницы (трудности с засыпанием, ранние утренние пробуждения и неудовлетворенность сном) усиливаются с возрастом. Факторы, связанные со старением, а не с возрастом как таковым, такие как депрессивное настроение, респираторные симптомы, плохое самочувствие и физическая инвалидность, связаны со снижением способности спать [Ohayon et al., J Am Geriatr Soc. 2001; 49(4): 360-366]. Бессонница проявляется трудностями засыпания или поддержания сна, характеризующимися многократными или длительными пробуждениями во время сна или ранними утренними пробуждениями. Трудности с поддержанием сна являются наиболее распространенной проблемой среди пациентов с бессонницей, встречающейся примерно у двух третей из них [Neubauer, Int Rev Psychiatry. 2014; 26(2): 214-24]. Исследования показали, что наиболее распространенными симптомами являются комбинированные трудности как с засыпанием, так и с поддержанием сна [Nohagen et al., Sleep. 1994; 17(6): 551-4]. Пожилые пациенты чаще страдают хронической бессонницей, характеризующейся трудностями поддержания сна, а не трудностями засыпания [McCall Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004; 6(1): 9-20].

Бессонница связана с нарушением когнитивных функций, дневной усталостью, повышенным риском несчастных случаев и трудностями в межличностных отношениях. Бессонница увеличивает потребность в медицинской помощи, коррелирует с хроническими проблемами со здоровьем и восприятием плохого здоровья, а у пожилых людей может также спровоцировать

падения [см., например, Ancoli-Israel and Roth, *Sleep*. 1999; 22 Suppl2: S354-58; Zammit et al., *Sleep*. 1999; 22 Suppl 2: S379-85; Fortier-Brochu and Morin, *Sleep*. 2014; 37(11): 1787-98; McCall *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004; 6(1): 9-20]. Многочисленные исследования показали связь между  
5 бессонницей и психическими расстройствами, особенно депрессией, тревогой и другими серьезными психическими расстройствами [Ford and Kamerow, *JAMA*. 1989; 262(11): 1479-84; Benca et al., *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 Suppl 8: 26-35].

Текущие стандарты лечения включают немедикаментозную терапию и фармакотерапию [Schutte-Rodin et al., *J Clin Sleep Med*. 2008; 4: 487–504].

10 Нефармакологические (психологические и поведенческие) стандартные методы лечения бессонницы включают различные методы лечения, такие как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), контроль стимулов и обучение релаксации. К этим методам лечения часто добавляется терапия гигиены сна. Рецептурные снотворные средства (гипнотики), показанные для лечения  
15 бессонницы, включают бензодиазепины, небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов, агонисты мелатонина, антагонист орексиновых рецепторов - суворексант и низкие дозы доксепина.

Бензодиазепины — это класс лекарственных средств, которые связываются с несколькими подтипами рецепторов типа А гамма-аминомасляной кислоты  
20 (ГАМК) [Lieberman *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007; 9(1): 25-31]. Препараты этого класса, включая флуразепам, темазепам, триалозам, эстазолам и квазепам, ранее обычно назначались при бессоннице. Хотя эффективность этих лекарственных средств хорошо задокументирована, их полезность ограничена побочными эффектами, такими как дневной седативный эффект  
25 (например, неприятные схожие с похмельем симптомы на утро или на следующий день), когнитивные нарушения (включая антероградную амнезию), двигательная дискоординация, склонность к злоупотреблению и зависимость [Holbrook et al., *CMAJ* 2000; 162(2): 225-33, Buscemi et al., *J Gen Intern Med*. 2007; 22(9): 1335-50]. Бензодиазепины также изменяют структуру сна: они  
30 продлевают фазу 2 сна и могут немного уменьшить относительную продолжительность сна с быстрыми движениями глаз (REM) [Drugs for insomnia. *Treat Guidel Med Lett*. 2009; 7: 23-6]. Их применение было связано с развитием толерантности и рецидивирующей бессонницей после отмены лекарства [Kales et

al., *Science*. 1978; 201(4360): 1039-41, Petursson et al., *Br J Addict*. 1981; 76(2): 133-45].

Небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов обладают более целенаправленным действием на один или несколько подтипов рецепторов ГАМК типа А, но доступность этих методов лечения сильно различается в зависимости от региона. Золпидем, золпидем с контролируемым высвобождением (CR) и залеплон проявляют сродство к подтипу рецептора альфа-1, в то время как эзопиклон проявляет сродство к подтипу рецептора альфа-2 и -3 [Nutt *J Clin Sleep Med*. 2006; 2(2): Suppl S7-11; см. также Hair et al., *CNS Drugs* (2008), 22: 975-978]. Все эти препараты уменьшают латентный период до начала сна, но также было показано, что золпидем CR и эзопиклон уменьшают время бодрствования после засыпания (WASO), что обеспечивает улучшение поддержания сна [Ambien® USPI, Lunesta® USPI]. Хотя они оказывают меньшее влияние на структуру сна, возможно, в силу своей селективности в отношении рецепторов, препараты этой группы могут иметь такие же побочные эффекты, как и бензодиазепины. В 2007 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) потребовало, чтобы все производители снотворных препаратов усилили маркировку своей продукции, чтобы включить более четкие формулировки, связанные с потенциальными рисками. Эти риски включают тяжелые аллергические реакции (например, анафилаксию) и сложное поведение, связанное со сном, которое может включать вождение автомобиля во сне [Food and Drug Administration (US) Requests Label Change for All Sleep Disorder Drug Products. Available from: <https://www.fdanews.com/articles/91163-fda-requests-label-change-for-sleep-disorder-drugs>]. Тем не менее, снотворные препараты, включая триазолем, залеплон, золпидем и эзопиклон, были предложены в качестве средств первой линии для вызывания сна по сравнению с другими классами средств, включая, например, антагонисты орексиновых рецепторов (суворексант) (Pagel et al., *Sleep Science and Practice* (2018): 2-5).

Применение снотворных препаратов увеличивается с возрастом и является самым высоким у пожилых людей [Ohayon et al., *Sleep Med*. 2002; 3(2): 115–20; Ohayon et al., *Sleep Med*. 2010; 11(10): 1010-8]. Несмотря на повышенный риск падений, небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов и

генерические антидепрессанты входят в число наиболее назначаемых классов лекарственных средств для пожилых пациентов в США.

Были разработаны новые снотворные средства, которые не действуют на рецептор ГАМК. Агонист мелатониновых рецепторов рамелтеон одобрен для  
5 лечения бессонницы в США и Японии, но не в Европе. Рамелтеон уменьшает задержку сна и увеличивает общее время сна (TST), но не влияет на WASO [Kuriyama et al., Sleep Med. 2014; 15(4): 385-92], что делает его неподходящим лечением для людей с проблемами поддержания сна [Simpson and Curran, Drugs. 2008; 68(13): 1901-19]. Рамелтеон обычно считается препаратом, не имеющим на  
10 следующий день остаточных эффектов, абстинентной или рикошетной бессонницы и, по-видимому, не связан с аддиктогенным потенциалом. Однако, Mets et al. (Sleep (2011), 34 (10): 1327-1334) опубликовали исследование, в котором были обнаружены значительные остаточные эффекты рамелтеона и зопиклона на следующий день на психомоторные функции, память,  
15 работоспособность и настроение).

Суворексант представляет собой пероральный двойной антагонист орексиновых рецепторов (DORA), одобренный, например, в США, Японии и Австралии для лечения бессонницы, характеризующейся трудностями засыпания и/или поддержания сна. Суворексант противопоказан пациентам с нарколепсией.  
20 Сообщалось о побочных эффектах на следующий день, в том числе о снижении работоспособности по управлению транспортным средством, при приеме 20 мг [Belsomra® USPI]. Остаточные эффекты на следующий день могут быть связаны с длительным периодом полувыведения ( $t_{1/2} = 12$  часов) суворексанта [Citrome Int J Clin Pract. 2014; 68(12): 1429-41]. Признаков рецидива бессонницы или  
25 аддиктивных синдромов после отмены препарата в клинических испытаниях не наблюдалось [Herring et al., Biol Psychiatry. 2016; 79(2): 136-48]. На этикетке суворексанта (BELSOMRA®) в США указаны предупреждения и меры предосторожности, характерные для препаратов, предназначенных для лечения бессонницы: «Угнетающие ЦНС эффекты и нарушения в дневное время: риск  
30 нарушенного бодрствования и координации движений, включая нарушение вождения; риск увеличивается с дозой; предостерегайте пациентов, принимающих 20 мг, от вождения автомобиля на следующий день и другой деятельности, требующей полной умственной активности», и более подробно: «BELSOMRA® является депрессантом центральной нервной системы (ЦНС),

который может нарушать дневное бодрствование даже при применении по назначению».

5 Точно так же лемборексант (DAYVIGO®), еще один DORA, был одобрен в США с этикеткой, которая включает аналогичные предупреждения и меры  
предосторожности: «Угнетающие ЦНС эффекты и нарушения в дневное время:  
ухудшает внимание и координацию движений, включая утренние нарушения.  
Риск увеличивается с дозой и использованием с другими депрессантами  
центральной нервной системы (ЦНС). Пациентов, принимающих DAYVIGO® 10  
10 мг, следует предостеречь от вождения автомобиля на следующий день и других  
действий, требующих полной умственной активности». WO  
2016/063995/US 10,188,652 заявляет: «Способ лечения бессонницы, включающий  
пероральное введение лекарственной формы, содержащей терапевтически  
эффективное количество [лемборексанта], где указанное терапевтически  
эффективное количество представляет собой однократную суточную дозу в  
15 диапазоне от примерно 2,5 мг до примерно 10 мг, где указанная однократная  
суточная доза достигает средней C<sub>max</sub> от примерно 3,0 нг/мл до примерно 7,2  
нг/мл на каждый 1 мг [лемборексанта] после введения людям». При  
рассмотрении заявки в USPTO США (Бюро по регистрации патентов и торговых  
марок США) было указано, что «...настоящая заявка содержит данные,  
20 показывающие, что однократная суточная доза от примерно 2,5 мг до примерно  
10 мг, принимаемая людьми перорально, обеспечивает быстрое засыпание, не  
приводя к сонливости или ухудшению состояния на следующий день. См.  
Примеры 3-5. Фактически, доза 2,5 мг или более [лемборексанта] была  
необходима для того, чтобы эффективно вызвать засыпание (см. пункт [0242]), а  
25 при дозах более 10 мг у пациентов наблюдалось большее увеличение сонливости  
на следующий день (см. пункт [0244])». Таким образом, можно предположить,  
что увеличение дозы лемборексанта (> 10 мг) приводит к большему увеличению  
сонливости на следующий день, и необходимо выбрать узкое окно доз от 2,5 мг  
до 10 мг однократной дозы в день, когда соединение эффективно вызывает  
30 засыпание, не вызывая сонливости или нарушений на следующий день.

Предупреждения и меры предосторожности в отношении депрессивных  
эффектов ЦНС и нарушений в дневное время являются результатом общей  
оценки соответствующего органа здравоохранения, обычно с учетом результатов  
клинических исследований на пациентах, а также специальных исследований

безопасности на здоровых добровольцах; какие исследования (например, клинические исследования фазы 2 или исследования безопасности) могут включать изучение сверхтерапевтических доз (т. е. более высоких доз, чем окончательно одобренные соответствующим органом здравоохранения для

5

лечения). Клинические исследования фазы 3 суворексанта (NCT01097616, NCT01097629) и лемборексанта (NCT02783729, NCT02952820) у пациентов с бессонницей наблюдались на исследовательской основе (т. е. не в форме валидированной клинической конечной точки) в ретроспективных

10 исследованиях влияния лечения соединением на Индекс выраженности бессонницы (ISI<sup>®</sup>) [Herring et al., *Sleep Medicine* 56 (2019) 219-223: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.09.010>; Rosenberg et al., *JAMA Network Open*. 2019; 2(12): e1918254. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.18254]. Индекс

выраженности бессонницы (ISI<sup>®</sup>) (Morin et al.; *SLEEP* 2011; 34(5): 601-608) в

15 целом представляет собой валидированный краткий инструмент, разработанный для оценки выраженности как ночного, так и дневного компонентов бессонницы, оценивает выраженность бессонницы пациента путем оценки тяжести нарушений засыпания и поддержания сна, а также любого связанного с бессонницей вмешательства в дневное функционирование. Оценка проводится

20 по 5-балльной шкале (0–4), где общий балл получается путем суммирования 7 оцениваемых параметров, измеряющих восприятие субъектом своей бессонницы. 15–21 балл указывает на умеренную степень бессонницы, а 22–28 баллов — на тяжелую бессонницу. Общий балл ISI<sup>®</sup> < 10 указывает на то, что субъективно оцененные симптомы бессонницы, дневные нарушения и качество

жизни субъекта улучшились до диапазона от минимального до нулевого [Morin et al., *J Consult Clin Psychol*. 1993; 61(1): 137-46, Scharf et al., *Sleep*. 2007; 30(6): 743-52; Morin et al.; *SLEEP* 2011; 34(5): 601-608].

25

30

Лемборексанта дополнительно оценивали на исследовательской основе по шкале ISI, более связанной с дневным временем, то есть по подгруппе, объединяющей баллы только по пунктам с 4 по 7 (Roth et al, Poster presented at the 33rd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies (APSS); June 8-12, 2019; San Antonio, TX). Пункты 4–7 ISI<sup>®</sup> оценивают следующие вопросы:

4. Насколько вы УДОВЛЕТВОРЕНЫ/НЕУДОВЛЕТВОРЕННЫ своим ТЕКУЩИМ режимом сна?

5. Насколько, по вашему мнению, ЗАМЕТНЫ для других ваши проблемы со сном с точки зрения ухудшения качества вашей жизни?

6. Насколько вас ТРЕВОЖИТ/БЕСПОКОИТ ваша нынешняя проблема со сном?

5 7. В какой степени, по вашему мнению, проблемы со сном МЕШАЮТ вашей повседневной деятельности (например, дневная усталость, настроение, способность функционировать на работе/повседневных делах, концентрация внимания, память, настроение и т. д.) В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ?

10 Как лемборексант, так и суворексант не оценивались в отношении подтвержденной клинической конечной точки, связанной с дневными нарушениями/дневной сонливостью у пациентов с бессонницей. Кроме того, ISI<sup>©</sup> обычно имеет период отзыва в один месяц, таким образом, не позволяя измерять ежедневную изменчивость дневного нарушения, и только пункт 7 ISI<sup>©</sup>, изложенный выше, специально направлен на дневное функционирование. Однако инструмент ISI<sup>©</sup> не предназначен для предоставления значимых результатов для конкретных подмножеств элементов. Например, упомянутый выше ретроспективный анализ для лемборексанта представляет результаты объединенных результатов для подмножества пунктов ISI<sup>©</sup> с 4 по 7. Таким образом, ISI<sup>©</sup> нельзя рассматривать в качестве валидированного инструмента для оценки работоспособности в дневное время/дневного функционирования.

20 Бессонница является хроническим заболеванием, и доступные в настоящее время методы лечения, как правило, ограничиваются кратковременным применением, за исключением эсзопиклона, суворексанта и лемборексанта. Меры предосторожности и снижение дозы также часто рекомендуются пожилым людям. Фармакологическое лечение, направленное только на устранение проблем, связанных со сном, не приносит облегчения людям с проблемами поддержания сна, а лечение, показанное людям с проблемами поддержания сна, может быть связано с риском когнитивных нарушений, постуральной неустойчивости или остаточного седативного эффекта на следующий день, который может ухудшить управление автомобилем [Neubauer Int Rev Psychiatry. 2014; 26(2): 214-24].

30 Кроме того, использование бензодиазепинов и агонистов бензодиазепиновых рецепторов связано с повышенным риском падений [McCall Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004; 6(1): 9-20], что приводит к

переломам бедра и бедренной кости, увеличению инвалидности и использованию ресурсов здравоохранения. В сентябре 2020 года FDA в Сведениях о безопасности лекарственных средств ([https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-boxed-](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-boxed-warning-updated-improve-safe-use-benzodiazepine-drug-class)

5 warning-updated-improve-safe-use-benzodiazepine-drug-class) выпустило требование об обновленном предупреждении в специальной рамке для улучшения безопасного использования класса бензодиазепиновых лекарственных средств, чтобы исключить возможность злоупотребления, зависимости и других серьезных рисков:

10 “Чтобы устранить серьезные риски злоупотребления, привыкания, физической зависимости и реакций отмены, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) требует обновления предупреждений в специальной рамке для всех бензодиазепиновых лекарственных средств. Бензодиазепины широко  
15 используются для лечения многих состояний, включая тревогу, бессонницу и судороги. В данное время информация о назначении бензодиазепинов не содержит соответствующих предупреждений об этих серьезных рисках и вреде, связанных с этими лекарственными средствами, поэтому их могут назначать и использовать ненадлежащим образом. Это увеличивает эти  
20 серьезные риски, особенно когда бензодиазепины используются с некоторыми другими лекарствами и веществами.

Бензодиазепины могут быть важным вариантом лечения заболеваний, для которых показаны эти препараты. Однако даже при приеме в рекомендуемых дозах их употребление может привести к неправильному  
25 использованию, злоупотреблению и привыканию. Злоупотребление и неправильное использование могут привести к передозировке или смерти, особенно когда бензодиазепины сочетают с другими лекарствами, такими как опиоидные обезболивающие, алкоголь или запрещенные наркотики. Физическая зависимость может возникнуть, когда бензодиазепины  
30 принимаются постоянно в течение нескольких дней или недель, даже в соответствии с предписаниями. Внезапное прекращение приема или слишком быстрое снижение дозы может привести к реакции отмены, включая судороги, которые могут быть опасными для жизни.”

В целом, существует потребность в длительном (хроническом) фармакологическом лечении бессонницы, направленном на устранение наиболее выраженных и сложных симптомов/клинических проявлений бессонницы без негативного влияния на функционирование на следующий день. Последнее является ключевым критерием при определении бессонницы в соответствии с DSM-5, т. е. нарушение сна вызывает клинически значимый дистресс или нарушение в социальной, профессиональной, образовательной, академической, поведенческой или других важных областях функционирования [American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013].

Даридорексант оценивали в клиническом испытании фазы 2 (NCT02839200; Dauvilliers et al, Ann Neurol 2020; 87:347-356; Idorsia media release June 13, 2019), и обнаружили, что он вызывает дозозависимое сокращение времени бодрствования после засыпания у субъектов с бессонницей. Моделирование даридорексанта у человека показало высокую и быструю пиковую занятость орексиновых рецепторов и быстрое снижение занятости рецепторов при дозе 25 мг. В фазе 2 клинического исследования «визуальные аналоговые шкалы (VAS) утренней сонливости, дневной активности и способности функционировать в дневное время показали незначительное дозозависимое увеличение при более высоких дозах даридорексанта по сравнению с плацебо на 2-й неделе, что не сохранялось на 4-й неделе. Эта закономерность также была верна для золпидема по сравнению с плацебо». Авторы приходят к выводу, что «разница в периоде полувыведения в несколько часов может иметь важное влияние на склонность вызывать остаточные эффекты лекарств на следующее утро, что подчеркивается в текущем исследовании отсутствием таких эффектов вплоть до самой высокой дозы (то есть 50 мг)». Авторы также заявляют, что «одной из основных проблем с этими продуктами от бессонницы является возможность остаточного эффекта на следующее утро. Оценка утренней сонливости не показала различий между любой дозой даридорексанта и плацебо в отношении сонливости на следующий день. Предполагается, что это связано с коротким периодом полувыведения даридорексанта, как показано в клинических испытаниях фазы 1 на здоровых добровольцах. Относительно короткий период полувыведения даридорексанта также может привести к меньшему количеству остаточных явлений. Кроме того, даридорексант, как и все DORA, предназначен для улучшения качества сна,

поэтому отсутствие остаточных эффектов на следующее утро не будет неожиданным и подтвердит полученные данные, свидетельствующие об объективном улучшении».

Даридорексант был включен в двухфазное многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное плацебо-контролируемое полисомнографическое исследование 3 фазы с параллельными группами для оценки эффективности и безопасности АСТ-541468 у взрослых и пожилых людей с бессонницей (NCT03545191, EudraCT Number: 2017-004642-20 исследуемые концентрации 25 мг и 50 мг; и NCT03575104, EudraCT Number: 2017-004643-20 исследуемые концентрации 10 мг и 25 мг). Для оценки дневной работоспособности указанные исследования фазы 3 исследуют, в качестве вторичной конечной точки, оценку домена сонливости IDSIQ с использованием в качестве специального инструмента, сообщаемого пациентом, Опросника о симптомах и воздействии бессонницы в дневное время (IDSIQ) (S. Hudgens et al., *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research* (2021) 14:249–268). Этот инструмент основан на Шкале симптомов бессонницы в дневное время (DISS) (Buysse et al., *Sleep Medicine* 8 (2007) 198–208; Buysse et al., *SLEEP* 29(9) (2006) 1155-1173) и предназначен для характеристики и сравнения дневных симптомов при бессоннице. IDSIQ структурирован по трем доменам (внимательность/познание; (негативное) настроение; усталость/сонливость) и содержит в общей сложности 14 пунктов, каждый из которых основан на 11-балльной числовой шкале оценки. Для каждой оценки домена учитывается общая оценка всех связанных элементов.

Оценка домена внимательности/познания в дневное время включает в себя шесть пунктов:

- Насколько ясномыслящим вы себя чувствовали сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем мутная голова» до «очень ясная голова».
- Насколько хорошо вы сегодня могли сконцентрироваться? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не мог сконцентрироваться» до «очень хорошо сконцентрировался».
- Насколько забывчивым вы себя чувствовали сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не забывчивый» до «очень забывчивый».

- Сколько усилий стоило выполнение повседневных дел (т.е. чтение, уборка, работа, учеба) сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от полного отсутствия усилий до больших усилий.
- Насколько отдохнувшим вы себя чувствовали сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не отдохнувший» до «очень отдохнувший».
- Насколько бодрым вы себя чувствовали сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не бодрый» до «очень бодрый».

5

Оценка домена (отрицательного) настроения в дневное время включает четыре пункта:

10

- Насколько вы были беспокойны сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем спокойный» до «очень беспокойный».
- Насколько расстроенным вы чувствовали себя сегодня из-за того, что вы не выспались? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не расстроенный» до «очень расстроенный».
- Насколько раздражительным вы чувствовали себя сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не раздражительный» до «очень раздражительный».
- Насколько вы были напряжены сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не напряженный» до «очень напряженный».

15

20

Оценка домена сонливости в дневное время (которую в качестве альтернативы можно назвать, например, оценкой домена дневной сонливости/усталости) включает четыре пункта:

- Насколько энергичным вы чувствовали себя сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не энергичный» до «очень энергичный».
- Насколько умственно вы устали сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не устал умственно» до «очень устал умственно».
- Насколько физически вы устали сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не устал физически» до «очень устал физически».
- Насколько сонным вы чувствовали себя сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не сонный» до «очень сонный».

25

30

В настоящее время было обнаружено, что даридорексант в клиническом исследовании фазы 3 NCT03545191 подтвердил предыдущие клинические данные фазы 2 и значительно улучшил засыпание [со значительным сокращением латентного периода до устойчивого сна (LPS)] и поддержание сна [со значительным сокращением времени бодрствования после начала сна (WASO)] при дозах 25 мг и 50 мг; и значительно увеличил субъективное общее время сна (sTST) при дозах 25 мг и 50 мг. Клиническое исследование фазы 3 NCT03575104, номер EudraCT: 2017-004643-20, показало, что даридорексант в дозе 25 мг, но не 10 мг, значительно снижал WASO и повышал sTST при применении в течение 1-го месяца и 3-х месяцев по сравнению с плацебо, в то время как снижение LPS не достигало статистической значимости (значительно после логарифмического преобразования) в этом испытании. Неожиданно, даридорексант, в дополнение к клиническим эффектам в ночное время (т.е. непосредственно на параметры сна, такие как засыпание и/или поддержание сна, по оценке WASO, LPS и/или sTST), также улучшал работоспособность пациентов на следующий день, особенно оценивается как вторичная клиническая конечная точка с использованием IDSIQ, в частности, оценки домена сонливости IDSIQ. Даридорексант, демонстрируя численное улучшение при более низкой дозе 25 мг, значительно улучшил (уменьшил) показатель домена сонливости IDSIQ по сравнению с плацебо при более высокой дозе 50 мг. Кроме того, даридорексант улучшал показатели домена настроения и внимательность/познание по шкале IDSIQ, а также общий показатель при применении в течение 1-го месяца и 3-х месяцев. Данные показывают, что улучшения сна (WASO, LPS, sTST) сохраняются в течение трех месяцев и связаны с постепенным улучшением функционирования в дневное время с течением времени.

### **Описание Фигур**

Фигура 1: Первичные и вторичные конечные точки эффективности

Фигура 2: Другие IDSIQ конечные точки

### **Подробное описание изобретения**

1) Первый вариант осуществления относится к способу лечения нарушения сна (особенно бессонницы); причем указанный способ включает введение субъекту, которому это необходимо, фармакологически эффективного

количества даридорексанта или его фармацевтически приемлемой соли; при этом даридорексант улучшает дневную работоспособность указанного субъекта.

Понятно, что термин «лечение нарушения сна», в частности, включает аспекты начала сна [например, оценивается по латентному периоду до устойчивого сна (LPS)] и/или поддержания сна [например, по оценке времени бодрствования после засыпания (WASO)] и/или субъективного общего времени сна (sTST).

Кроме того, следует понимать, что такое улучшение дневной работоспособности может предпочтительно оцениваться с помощью Опросника о симптомах и воздействии бессонницы в дневное время (IDSIQ), сообщаемого пациентом. В частности, общий балл IDSIQ определяется как включающий:

- оценка IDSIQ домена внимательности/познания в дневное время,
- оценка IDSIQ домена настроения в дневное время и
- оценка IDSIQ домена сонливости в дневное время.

Термин «работоспособность в дневное время» понимается как эквивалентный термину «функционирование в дневное время», и эти термины могут использоваться в данном документе взаимозаменяемо.

Оценка домена внимательности/познания в дневное время включает шесть пунктов:

- 20 • Насколько ясномыслящим вы себя чувствовали сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем мутная голова» до «очень ясная голова».
- Насколько хорошо вы сегодня могли сконцентрироваться? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не мог сконцентрироваться» до «очень хорошо сконцентрировался».
- 25 • Насколько забывчивым вы себя чувствовали сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не забывчивый» до «очень забывчивый».
- Сколько усилий стоило выполнение повседневных дел (т.е. чтение, уборка, работа, учеба) сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от 30 полного отсутствия усилий до больших усилий.

- Насколько отдохнувшим вы себя чувствовали сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не отдохнувший» до «очень отдохнувший».

- 5 • Насколько бодрым вы себя чувствовали сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не бодрый» до «очень бодрый».

Оценка домена (отрицательного) настроения в дневное время включает четыре пункта:

- Насколько вы были беспокожны сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем спокойный» до «очень беспокожный».

- 10 • Насколько расстроенным вы чувствовали себя сегодня из-за того, что вы не выспались? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не расстроенный» до «очень расстроенный».

- 15 • Насколько раздражительным вы чувствовали себя сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не раздражительный» до «очень раздражительный».

- Насколько вы были напряжены сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не напряженный» до «очень напряженный».

Оценка домена сонливости в дневное время включает четыре пункта:

- 20 • Насколько энергичным вы чувствовали себя сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не энергичный» до «очень энергичный».

- Насколько умственно вы устали сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не устал умственно» до «очень устал умственно».

- 25 • Насколько физически вы устали сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не устал физически» до «очень устал физически».

- Насколько сонным вы чувствовали себя сегодня? 11-балльная числовая шкала оценок от «совсем не сонный» до «очень сонный».

30 Во избежание сомнений любая ссылка в данном описании на активный ингредиент даридорексант в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли понимается как взаимозаменяемо относящаяся к даридорексанту или его фармацевтически приемлемой соли; такой формой фармацевтически приемлемой соли даридорексанта является, в частности, форма соли хлористоводородной кислоты.

2) Таким образом, еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с вариантом осуществления 1); в котором указанное улучшение дневной работоспособности указанного субъекта оценивается с помощью по меньшей мере одной из:

- 5       • оценка IDSIQ домена внимательности/познания в дневное время и/или
- оценка IDSIQ домена настроения в дневное время и/или
- оценка IDSIQ домена сонливости в дневное время;

при этом каждая оценка IDSIQ домена в дневное время, т. е. оценка домена внимательности/познания, оценка домена настроения в дневное время и оценка  
10 домена сонливости в дневное время (каждая, как определено ранее), образует отдельный подвариант осуществления.

В качестве подварианта осуществления конкретный аспект изобретения относится к такому улучшению дневной работоспособности в соответствии с вариантами осуществления 1) или 2) и с соответствующими изменениями в  
15 любом из вариантов осуществления с 3) по 54) в настоящем изобретении ниже, при этом указанная дневная работоспособность улучшается с течением времени, т. е. амплитуда влияния на дневную работоспособность/дневное функционирование увеличивается с течением времени лечения (например, в течение по крайней мере 4 недель или по крайней мере 12 недель, например,  
20 особенно с 1-й недели (по 4-ую неделю) по крайней мере до 12-й недели лечения).

3) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с вариантом осуществления 1); в котором указанное улучшение дневной работоспособности указанного субъекта оценивают по оценке IDSIQ домена  
25 сонливости в дневное время.

4) Другой аспект изобретения относится к способу лечения нарушения сна (особенно бессонницы); причем указанный способ включает введение субъекту, которому это необходимо, фармакологически эффективного количества даридорексанта или его фармацевтически приемлемой соли; при этом  
30 даридорексант уменьшает дневные клинические проявления, связанные с указанным нарушением сна (особенно бессонницей).

Понятно, что такое уменьшение клинических проявлений в дневное время может быть особенно оценено с помощью Опросника о симптомах и воздействии

бессонницы в дневное время (IDSIQ), сообщаемого пациентом; где применяются варианты осуществления 2) и 3) с соответствующими изменениями.

5) Еще один вариант осуществления относится к способу согласно варианту осуществления 4); в котором указанные клинические проявления в дневное время, связанные с указанным нарушением сна, являются симптомами дневных нарушений.

6) Еще один вариант осуществления относится к способу согласно варианту осуществления 4); в котором указанные клинические проявления в дневное время, связанные с указанным нарушением сна, представляют собой симптомы дневной сонливости, особенно по оценке IDSIQ домена дневной сонливости.

7) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 6); в котором указанное улучшение дневной работоспособности/уменьшение дневных клинических проявлений, связанных с указанным нарушением сна, выражено у субъектов, которым вводили даридорексант, при этом указанные субъекты в совокупности чувствуют себя менее физически усталыми, менее умственно усталыми, менее сонливыми и более энергичными в течение дня.

8) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 7); в котором указанное нарушение сна представляет собой диссомнию или нарушение сна, связанное с общим состоянием здоровья.

9) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 7); в котором указанное нарушение сна представляет собой диссомнию.

10) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 7); в котором указанное нарушение сна представляет собой нарушение сна, связанное с общим состоянием здоровья.

11) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 7); в котором указанное нарушение сна представляет собой бессонницу, связанную с расстройством настроения (особенно депрессивным расстройством), бессонницу, связанную с эпилепсией, бессонницу, связанную с расстройством аутистического спектра, бессонницу, связанную с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), бессонницу, связанную с церебральным нейродегенеративным расстройством

(особенно болезнью Альцгеймера); бессонницу, связанную с тревожным расстройством, бессонницу, связанную с аддитивным расстройством, или бессонницу, связанную с расстройством аппетита.

5 12) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 10); в котором указанное нарушение сна представляет собой бессонницу.

13) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9); в котором указанное нарушение сна представляет собой первичную бессонницу.

10 14) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 13); в котором указанное лечение указанного нарушения сна (особенно бессонницы) приводит по крайней мере к одному, предпочтительно ко всем из следующих эффектов лечения:

- 15 • улучшение засыпания/уменьшение латентного периода до устойчивого сна (LPS); и/или
- улучшение поддержания сна/уменьшение времени бодрствования после начала сна (WASO); и/или
- увеличение общего времени сна, т. е. по субъективной ежедневной оценке пациента (sTST);

20 при этом понятно, что вышеуказанные эффекты, в частности, измеряют относительно исходного уровня и сравнивают с плацебо; при этом следует понимать, что указанные лечебные эффекты особенно статистически значимы.

25 15) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 13); в котором указанное лечение указанного нарушения сна (особенно бессонницы) приводит к следующим эффектам лечения:

- 30 • улучшение засыпания/уменьшение латентного периода до устойчивого сна (LPS); и
- улучшение поддержания сна/уменьшение времени бодрствования после начала сна (WASO);

причем понятно, что вышеуказанные эффекты, в частности, измеряют относительно исходного уровня и сравнивают с плацебо; при этом следует понимать, что указанные лечебные эффекты особенно статистически значимы.

16) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 13); в котором указанное лечение указанного нарушения сна (особенно бессонницы) приводит к следующим лечебным эффектам:

- 5       • улучшение засыпания/уменьшение латентного периода до устойчивого сна (LPS); и
- улучшение поддержания сна/уменьшение времени бодрствования после начала сна (WASO); и
- 10       • увеличение субъективного общего времени сна (sTST), ежедневно оцениваемого пациентом;

причем понятно, что вышеуказанные эффекты, в частности, измеряют относительно исходного уровня и сравнивают с плацебо; при этом следует понимать, что указанные лечебные эффекты особенно статистически значимы.

17) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с 15       любым из вариантов осуществления 1) - 16); в котором указанный субъект является взрослым человеком.

18) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с 20       любым из вариантов осуществления 1) - 16); в котором указанный субъект является пожилым взрослым (определяемым как человек в возрасте 65 лет или старше).

19) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с 25       любым из вариантов осуществления 1) - 16); в котором указанный субъект является пациентом детского возраста (определяемым как пациент в возраст моложе 18 лет). Понятно, что дозу даридорексанта в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (как указано в любом из вариантов осуществления 21) - 24) ниже, возможно, потребуется адаптировать для пациентов детского возраста.

Любая стандартная доза / дозировка может нуждаться в адаптации к массе тела, т. е. у пациентов детского возраста. Как правило, у пациентов детского 30       возраста может потребоваться взвешивание. Для даридорексанта может особенно потребоваться взвешивание, например, у пациентов (детского возраста) с массой тела менее 40 кг. Такие адаптированные/сниженные дозы эквивалентны соответствующей дозе для взрослых пациентов (например, стандартная доза около 25 мг даридорексанта в эквиваленте свободного

основания или стандартная доза около 50 мг даридорексанта в эквиваленте свободного основания); и должны быть включены в соответствующую стандартную дозу/ дозировку для взрослых.

5 20) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 19); в котором указанный субъект был диагностирован как имеющий трудности с засыпанием и/или поддержанием сна.

10 21) Другой аспект изобретения относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 20), в котором даридорексанта или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разовой дозе от около 25 мг до около 50 мг даридорексанта; в частности, в разовой дозе около 25 мг даридорексанта или в разовой дозе около 50 мг даридорексанта (при этом следует понимать, что количество даридорексанта в форме соли указано в виде эквивалента свободного основания).

15 22) Понятно, что количество даридорексанта в указанной единичной дозе даридорексанта в соответствии с вариантом осуществления 21) [и аналогично вариантами осуществления 22) - 24) ниже] указано в виде эквивалента свободного основания. При введении в форме фармацевтически приемлемой соли количество относится к даридорексанту в форме свободного основания (т. е. относится к количеству даридорексанта, указанному в виде эквивалента

20 свободного основания) и фактическому количеству даридорексанта в форме такой фармацевтически приемлемой соли (такой как особенно даридорексанта в форме соли хлористоводородной кислоты), возможно, потребуется адаптировать. Например, стандартная доза около 25 мг активного ингредиента даридорексанта в виде эквивалента свободного основания соответствует

25 стандартной дозе около 27 мг даридорексанта в форме соли хлористоводородной кислоты; и стандартная доза около 50 мг активного ингредиента даридорексанта в виде эквивалента свободного основания соответствует примерно 54 мг даридорексанта в форме соли хлористоводородной кислоты. В данном описании любая ссылка на стандартную дозу дается как количество активного

30 ингредиента даридорексанта в эквиваленте свободного основания.

22) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 20), в котором даридорексанта или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде стандартной дозы около 25 мг даридорексанта или в виде стандартной дозы около 50 мг даридорексанта (при

этом следует понимать, что количество даридорексанта в форме соли указано здесь как эквивалент свободного основания).

23) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 20), в котором даридорексанти или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде стандартной дозы около 25 мг даридорексанта (при этом следует понимать, что количество даридорексанта в форме соли указано здесь как эквивалент свободного основания).

24) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 20), в котором даридорексанти или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде стандартной дозы около 50 мг даридорексанта (при этом следует понимать, что количество даридорексанта в форме соли указано здесь как эквивалент свободного основания).

25) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 24), в котором даридорексанти находится в форме соли хлористоводородной кислоты.

26) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 24), или с соответствующими изменениями 25), в котором даридорексанти (т. е. даридорексанти в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, особенно даридорексанти в форме соли хлористоводородной кислоты) вводят в форме таблетки.

27) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 24), или с соответствующими изменениями 25), в котором даридорексанти (т. е. даридорексанти в форме свободной или фармацевтически приемлемой соли, особенно даридорексанти в форме соли хлористоводородной кислоты) вводят в форме таблетки; причем указанная таблетка является покрытой пленкой таблеткой, содержащей

- ядро таблетки; где указанное ядро таблетки содержит по меньшей мере два, предпочтительно все из следующих вспомогательных веществ:
- маннит, микрокристаллическая целлюлоза, повидон, кроскармеллоза натрия, диоксид кремния и/или стеарат магния; и
- пленочное покрытие; где указанное пленочное покрытие содержит по меньшей мере два, предпочтительно все из следующих вспомогательных веществ:

гипромеллоза, микрокристаллическая целлюлоза, глицерин, тальк, диоксид титана и/или оксид железа.

28) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 27), в котором даридорексант (т. е. даридорексант в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, особенно даридорексант в форме соли хлористоводородной кислоты) вводят один раз в сутки.

29) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 28), в котором даридорексант (т. е. даридорексант в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, особенно даридорексант в форме соли хлористоводородной кислоты) вводят вечером.

30) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 28), в котором даридорексант (т. е. даридорексант в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, особенно даридорексант в форме соли хлористоводородной кислоты) вводят за 2 часа до отхода ко сну, особенно за 1 час до отхода ко сну, особенно за 30 минут до отхода ко сну.

31) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 28), в котором даридорексант (т. е. даридорексант в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, особенно даридорексант в форме соли хлористоводородной кислоты) вводят за 1 час до отхода ко сну, особенно за 30 минут до отхода ко сну. В подварианте осуществления указанную стандартную дозу даридорексанта вводят непосредственно перед сном.

32) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 28), в котором даридорексант (т. е. даридорексант в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, особенно даридорексант в форме соли хлористоводородной кислоты) вводят в пределах от примерно 0,25 часа до 2 часов (в частности, от примерно 0,25 часа до 1 часа) перед сном. В подварианте осуществления указанную стандартную дозу даридорексанта вводят непосредственно перед сном.

33) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 32); в котором субъект демонстрирует

значительное снижение по сравнению с исходным уровнем поддержания сна, в частности по данным WASO, в особенности после одного и/или трех месяцев лечения.

5 34) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 32); в котором субъект демонстрирует значительное снижение по сравнению с исходным уровнем поддержания сна, в частности по данным WASO, в особенности после трех месяцев лечения.

10 35) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 34); в котором субъект демонстрирует значительное снижение по сравнению с исходным уровнем времени засыпания, в частности по данным LPS, в особенности после одного и/или трех месяцев лечения.

15 36) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 34); в котором субъект демонстрирует значительное снижение по сравнению с исходным уровнем времени засыпания, в частности по данным LPS, в особенности после трех месяцев лечения.

20 37) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 36); в котором субъект демонстрирует значительное повышение по сравнению с исходным уровнем общего времени сна, в частности по данным sTST, в особенности после одного и/или трех месяцев лечения.

25 38) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 36); в котором субъект демонстрирует значительное повышение по сравнению с исходным уровнем общего времени сна, в частности по данным sTST, в особенности трех месяцев лечения.

39) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 38); в котором указанное нарушение сна является хроническим расстройством сна.

30 40) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 39); в котором продолжительность лечения составляет по меньшей мере три месяца.

41) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 39); в котором продолжительность лечения составляет по меньшей мере девять месяцев.

42) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 41); в котором указанное нарушение сна вызвано или является следствием отмены бензодиазепинов или небензодиазепиновых агонистов бензодиазепиновых рецепторов.

5 43) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 42); в котором субъект страдает от беспокойства/у него диагностировано тревожное расстройство.

10 44) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 43); в котором нарушение сна представляет собой бессонницу, характеризующуюся трудностями с засыпанием и/или поддержанием сна.

15 45) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 44); в котором даридорексант в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли принимают не чаще одного раза за ночь, особенно в течение 30 минут до отхода ко сну, и особенно по меньшей мере за 7 часов до запланированного времени пробуждения.

20 46) Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения дневной сонливости у субъекта, который включает введение указанному субъекту эффективного количества даридорексанта или его фармацевтически приемлемой соли (в частности даридорексанта в форме соли хлористоводородной кислоты), при этом указанный субъект имеет снижение дневной сонливости по оценке домена дневной сонливости IDSIQ; при этом в частности у указанного субъекта было диагностировано нарушение сна.

25 47) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с вариантом осуществления 46), в котором одну или несколько характеристик по любому из вариантов осуществления 7) - 32) применяют с соответствующими изменениями.

30 48) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с вариантом осуществления 46) или 47), в котором одну или несколько характеристик по любому из вариантов осуществления 33) - 45) применяют с соответствующими изменениями.

49) Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения бессонницы для улучшения сна и дневной работоспособности, который

включает введение субъекту, которому это необходимо, эффективного количества даридорексанта в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (в частности даридорексанта в форме соли хлористоводородной кислоты), при этом указанный субъект, в частности, имеет  
5 снижение дневной сонливости по оценке домена дневной сонливости IDSIQ.

50) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с вариантом осуществления 49), в котором указанный субъект представляет собой пациента с проблемами засыпания и/или поддержания сна (где, в частности, указанный субъект представляет собой взрослого пациента).

10 51) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с вариантом осуществления 49) или 50), в котором одну или несколько характеристик по любому из вариантов осуществления 1) - 32) применяют с соответствующими изменениями.

15 52) Еще один вариант осуществления относится к способу в соответствии с вариантом осуществления 49) или 50), в котором одну или несколько характеристик по любому из вариантов осуществления 33) - 45) применяют с соответствующими изменениями.

20 53) Еще один вариант осуществления относится к даридорексанту или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 32).

54) Еще один вариант осуществления относится к даридорексанту или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе в соответствии с любым из вариантов осуществления 33) - 52).

25 Во избежание сомнений, для настоящего изобретения любое количество/стандартная доза даридорексанта относится к количеству/стандартной дозе, подходящей для введения даридорексанта в форме свободного основания в таком количестве/стандартной дозе. Такое количество/стандартная доза может нуждаться в корректировке в фармацевтической композиции в случае, если даридорексант присутствует в  
30 такой композиции в форме, отличной от безводного свободного основания, например, в форме фармацевтически приемлемой соли, например, соли хлористоводородной кислоты; и/или сольвата, такого как гидрат.

Всякий раз, когда определенная доза относится к стандартной дозе определенного количества в мг, подразумевается, что такая стандартная доза

относится к такому количеству в мг активного ингредиента даридорексанта в форме свободного основания, имеющего молекулярную массу 450,93 г/моль. В случае, если активный ингредиент вводят, например, в форме фармацевтически приемлемой соли, такой как форма соли хлористоводородной кислоты, понятно, что соответствующее количество активного фармацевтического ингредиента (например, указанной фармацевтически приемлемой соли) в фармацевтической композиции будет адаптировано соответствующим образом (например, 487,39 г/моль для соли хлористоводородной кислоты, таким образом, например, стандартная доза примерно 27 мг гидрохлорида даридорексанта соответствует стандартной дозе примерно 25 мг активного ингредиента даридорексанта; а примерно 54 мг гидрохлорида даридорексанта соответствует стандартной дозе примерно 50 мг активного ингредиента даридорексанта).

Под эффективным количеством предпочтительно понимать фармакологически эффективное количество.

Когда форма множественного числа используется для соединений, твердых веществ, фармацевтических композиций, заболеваний и т. п., это подразумевает также отдельное соединение, твердое вещество и т. п.

Термин «состоящий в основном из» в контексте настоящего изобретения означает, в частности, что соответствующая композиция состоит из количества по меньшей мере 90, особенно по меньшей мере 95, особенно по меньшей мере 99 и предпочтительно в количестве 100 процентов по массе (т.е. в значении «состоящий из») соответствующей композиции в количествах, как явно указано в соответствующем варианте осуществления. Термин «содержащий» предпочтительно следует понимать в значении термина «состоящий в основном из».

Термин «в основном», например, при использовании в таком термине, как «в основном чистый», понимают в контексте настоящего изобретения как означающий, в частности, что соответствующая композиция/соединение и т.д. состоит из количества по меньшей мере 90%, особенно из не менее 95 и, в частности, не менее 99 процентов по массе соответствующей чистой композиции/соединения/кристаллической формы и т. д.

Термин «энантимерно обогащенный» в контексте настоящего изобретения означает, в частности, что по меньшей мере 90, предпочтительно по меньшей мере 95 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99 процентов по массе

даридорексанта присутствуют в форме одного энантиомера даридорексанта. Понятно, что даридорексант присутствует в энантиомерно обогащенной абсолютной (*S*)-конфигурации.

Если не используется в отношении температур, термин «примерно», помещенный перед числовым значением «X», относится в настоящей заявке к интервалу, простирающемуся от X минус 10% от X до X плюс 10% от X, и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от X минус 5 % от X до X плюс 5 % от X. В конкретном случае температур термин «приблизительно», помещенный перед температурой «Y», относится в настоящей заявке к интервалу, простирающемуся от температуры Y минус 10 °C до Y плюс 10 °C, предпочтительно к интервалу, простирающемуся от Y минус 5 °C до Y плюс 5 °C, особенно к интервалу от Y минус 3 °C до Y плюс 3 °C. Комнатная температура означает температуру около 25 °C. Когда в текущей заявке используется термин *n* эквивалент(ы), где *n* представляет собой число, это означает в рамках настоящей заявки, что *n* относится к приближительному числу *n*, предпочтительно *n* относится к точному числу *n*.

Всякий раз, когда слово «между» или «от ... до» используется для описания числового диапазона, следует понимать, что конечные точки указанного диапазона явно включены в диапазон. Например: если температурный диапазон описан как диапазон от 40°C до 80°C (или в диапазоне между 40°C и 80°C), это означает, что конечные точки 40°C и 80°C включены в диапазон; или если переменная определена как целое число в интервале между 1 и 4 (или от 1 до 4), это означает, что переменная является целым числом 1, 2, 3 или 4.

Даридорексант можно использовать в качестве лекарственного средства по данному изобретению, например, в виде фармацевтических композиций специально для энтерального или парентерального введения.

Во избежание каких-либо сомнений следует понимать, что любая фармацевтическая композиция, содержащая даридорексант в фармацевтически эффективном количестве, может дополнительно содержать другие обычные эксципиенты и/или добавки, которые можно использовать по отдельности или в комбинации (*quantum satis*, т.е. возможно, потребуется уменьшить количество других обычных ингредиентов и/или добавок, чтобы они составили общих 100 мас.мас.%). Понятно, что общее количество, выраженное в «мас.мас.%», определенной композиции равно 100.

Касательно ссылки на обширную литературу по этому субъекту для этих и других фармацевтически приемлемых наполнителей и процедур, упомянутых в настоящей заявке, смотрите, например, R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5-ое издание, Pharmaceutical Press 2006; 5 Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21-ое издание (2005), Часть 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins].

Выражение “мас.мас.%” (или % (мас./мас.)) относится к массовым процентам по отношению к общей массе рассматриваемой композиции. Если явно не указано иное, рассматриваемая общая масса представляет собой общую 10 массу фармацевтической композиции.

Выражение (мас./мас.) касательно соотношения относится к соотношению по массе соответствующих компонентов.

В случае, если определенное значение указано в %, при отсутствии дополнительных указаний такое значение относится к мас.мас.% или, если в 15 контексте чистоты, % площади, измеренной с помощью ВЭЖХ.

Лекарственные формы, подходящие для энтерального введения, могут представлять собой таблетки или капсулы (особенно таблетки), содержащие фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество даридорексанта.

20 Термин «фармацевтическая композиция» взаимозаменяем с терминами «состав» или «композиция».

Термин «лечить» или «лечение» или «лечащий», используемый в отношении болезни, означает либо то, что указанную болезнь лечат у пациента или животного, либо то, что, хотя животное или пациент остаются пораженными 25 болезнью, часть или все симптомы указанного заболевания либо уменьшаются, либо устраняются.

Термины «субъект», а также «пациент» относятся к млекопитающим, особенно к человеку. В частности, термин «субъект» относится к пациенту-человеку.

30 Нарушения сна включают, в частности, диссомнии и нарушения сна, связанные с общим состоянием здоровья, а также парасомнии и нарушения сна, вызванные психоактивными веществами. К диссомниям, в частности, относятся внутренние нарушения сна (особенно бессонница, нарушения сна, связанные с дыханием, расстройство периодических движений конечностей и синдром

беспокойных ног), внешние нарушения сна и нарушения циркадных ритмов сна. Нарушения сна, в частности, относятся ко всем типам бессонницы, включая такие как: первичная бессонница и идиопатическая бессонница; прерывистое лечение хронической бессонницы; ситуационная транзиторная бессонница (например, бессонница, связанная с новой средой или шумом); (кратковременная) бессонница из-за стресса, горя, боли или болезни; и бессонница, связанная с психическими или неврологическими расстройствами, включая бессонницу, связанную с расстройствами настроения (такими как депрессивные расстройства), эпилепсией, расстройствами аутистического спектра, синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и церебральными дегенеративными расстройствами, включая болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания и/или когнитивные нарушения или расстройства. Кроме того, нарушения сна, в частности, относятся к диссомниям, таким как нарушения сна, связанные с дыханием, включая (обструктивный или центральный) синдром апноэ во сне; нарушение, связанное с периодическим движением конечностей (ночной миоклонус); синдром беспокойных ног; нарушения сна, связанные с циркадным ритмом, включая нарушение сна при сменной работе; и синдром смены часовых поясов (джетлаг). Нарушения сна также относятся к прерываниям стадии быстрого сна. Парасомнии включают расстройства пробуждения и нарушения перехода сон-бодрствование; в частности, парасомнии включают расстройство, связанное с ночными кошмарами, расстройство, связанное со страхом во сне, и расстройство, связанное с лунатизмом. Нарушения сна, связанные с общим состоянием здоровья, представляют собой, в частности, нарушения сна, связанные с такими заболеваниями, как психические расстройства, неврологические расстройства, невропатическая боль и заболевания сердца и легких. Нарушения сна, вызванные приемом психоактивных веществ, включают в себя, в частности, подтипы бессонницы, парасомнии и смешанного типа, и, в частности, включают состояния, вызванные лекарственными средствами, которые вызывают уменьшение фазы быстрого сна в качестве побочного эффекта. Нарушения сна, в частности, включают все типы бессонницы, как определено выше, а также дистонию, связанную со сном; синдром беспокойных ног; апноэ сна; синдром смены часовых поясов; нарушение сна при сменной

работе и синдром отсроченной или опережающей фазы сна. Кроме того, нарушения сна также включают нарушения сна, связанные со старением.

Нарушения сна, связанные с общим состоянием здоровья, включают нарушения сна (особенно бессонницу), связанные с психическими или неврологическими расстройствами; особенно нарушения сна (особенно бессонница), связанные с расстройствами настроения (такими как депрессивные расстройства), эпилепсией, расстройствами аутистического спектра, синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и церебральными (нейро-) дегенеративными расстройствами, включая болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные расстройства и/или когнитивные заболевания или расстройства; а также нарушения сна (особенно бессонница), связанные с тревожными расстройствами, аддиктивными расстройствами или расстройствами аппетита.

Расстройства настроения включают большой депрессивный эпизод, маниакальный эпизод, смешанный эпизод и гипоманиакальный эпизод; депрессивные расстройства, включая большое депрессивное расстройство, дистимические расстройства; биполярные расстройства, включая биполярное расстройство I, биполярное расстройство II (рецидивирующие большие депрессивные эпизоды с гипоманиакальными эпизодами), циклотимическое расстройство; расстройства настроения, включая расстройство настроения, обусловленное общим состоянием здоровья (включая подтипы с депрессивными чертами, с большим депрессивно-подобным эпизодом, с маниакальными чертами и со смешанными чертами), расстройство настроения, вызванное психоактивными веществами (включая подтипы с депрессивными чертами, с маниакальными чертами и со смешанными чертами). Такие расстройства настроения представляют собой, в частности, большой депрессивный эпизод, большое депрессивное расстройство, расстройство настроения, обусловленное общим состоянием здоровья; и расстройство настроения, вызванное психоактивными веществами.

Тревожные расстройства можно отличить по основному объекту или специфике угрозы, что варьируется от довольно диффузных, как при генерализованном тревожном расстройстве, до ограниченных, возникающих при фобических тревогах (РНОВ) или посттравматических стрессовых расстройствах (PTSD). Таким образом, тревожные расстройства могут быть определены как

включающие генерализованные тревожные расстройства (GAD), обсессивно-компульсивные расстройства (OCD), острые стрессовые расстройства, посттравматические стрессовые расстройства (PTSD), панические тревожные расстройства (PAD), включая панические атаки, фобические тревоги (РНОВ), специфическую фобию, социальную фобию (социальное тревожное расстройство), избегание, соматоформные расстройства, включая ипохондрию, тревожное расстройство, связанное с разлукой, тревожные расстройства, связанные с общим состоянием здоровья, и тревожные расстройства, вызванные психоактивными веществами. В подварианте осуществления конкретными примерами ограниченных тревожных расстройств, вызванных угрозой, являются фобические тревоги или посттравматические стрессовые расстройства. Тревожные расстройства особенно включают посттравматические стрессовые расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства, панические атаки, фобические тревоги и избегание.

Зависимость может быть определена как пристрастие к одному или нескольким вознаграждающим стимулам, особенно к одному вознаграждающему стимулу. Такие вознаграждающие стимулы могут быть как природного, так и неприродного происхождения. Примерами таких вознаграждающих стимулов являются вещества/наркотики {натурального или синтетического происхождения; такие как кокаин, амфетамины, опиаты [природного или (полу)синтетического происхождения, такие как морфин или героин], каннабис, этанол, мескалин, никотин и т.п.}, при этом вещества/наркотики можно употреблять отдельно или в комбинации; или другие вознаграждающие стимулы {либо естественного происхождения (например, еда, сладкое, жирное или секс и т. п.), либо неестественного происхождения [например, азартные игры или Интернет/IT (например, неумеренные игры или чрезмерное участие на Интернет сайтах в социальных сетях или блогах) и т.п.]}. В подварианте осуществления аддиктивные расстройства, связанные с употреблением, злоупотреблением, поиском и возвращением к употреблению психоактивных веществ, определяются как все типы психологической или физической зависимости и связанные с ними компоненты переносимости и зависимости. Расстройства, связанные с зависимостью от психоактивных веществ, особенно включают расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, такие как зависимость от психоактивных веществ, тяга к психоактивным веществам и

злоупотребление психоактивными веществами; расстройства, вызванные психоактивными веществами, такие как интоксикация психоактивными веществами, синдром отмены психоактивных веществ и делирий, вызванный психоактивными веществами. Выражение «профилактика или лечение зависимости» (т. е. профилактическое или терапевтическое лечение пациентов, у которых была диагностирована зависимость или риск развития зависимости) относится к уменьшению зависимости, в частности уменьшению возникновения зависимости, к ослаблению их поддержания, к облегчению абстиненции, к облегчению воздержания или к ослаблению, снижению или предотвращению повторения зависимости (особенно к уменьшению возникновения зависимости, облегчению абстиненции или ослаблению, уменьшению или предотвращению повторения зависимости).

Нарушения аппетита включают расстройства пищевого поведения и расстройства питьевого поведения. Расстройства пищевого поведения могут быть определены как включающие расстройства пищевого поведения, связанные с чрезмерным потреблением пищи, и связанные с этим осложнения; анорексия; компульсивные расстройства пищевого поведения; ожирение (по любой причине, будь то генетическая или связанная с окружающими условиями); расстройства, связанные с ожирением, включая переизбыток и ожирение, наблюдаемые у пациентов с диабетом 2 типа (инсулинонезависимым); булимия, включая нервную булимию; кахексия; и компульсивное переизбыток. Конкретные расстройства пищевого поведения включают метаболическую дисфункцию; нарушение регуляции аппетита; компульсивное ожирение; булимию или нервную анорексию. В подварианте осуществления расстройства пищевого поведения могут быть определены как включающие, в частности, нервную анорексию, булимию, кахексию, компульсивное переизбыток или компульсивное ожирение. Расстройства питьевого поведения включают полидипсию при психических расстройствах и все другие виды избыточного потребления жидкости. Патологически измененный прием пищи может быть результатом нарушения аппетита (влечения или отвращения к еде); изменения энергетического баланса (поступление по сравнению с расходом); нарушения восприятия качества пищи (высокое содержание жиров или углеводов, высокая вкусовая привлекательность); нарушения доступности пищи (неограниченное питание или недостаточное питание) или нарушения водного баланса.

Термин «лечение нарушений сна» в настоящем описании, в частности, относится к лечению бессонницы; при этом, в частности, указанное лечение нарушений сна (особенно бессонницы) приводит к

- улучшению засыпания/уменьшению латентного периода до устойчивого сна (LPS); и/или
- улучшению поддержания сна/уменьшению времени бодрствования после начала сна (WASO); и/или
- увеличению общего времени сна по субъективной ежедневной оценке пациента (sTST);

при этом подразумевается, что вышеуказанные эффекты измеряются от исходного уровня и сравниваются с плацебо. Предпочтительно указанное лечение статистически значимо приводит ко всем вышеперечисленным эффектам. Более предпочтительно, чтобы лечение не было в значительной степени связано с какими-либо нежелательными явлениями, возникающими при лечении (TEAE) (особенно без тяжелых TEAE), такие TEAE потенциально могут включать эффект сонливости на следующее утро (например, по оценке с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS), например, каждое утро); рецидивирующую бессонницу, абстинентный синдром после прекращения лечения; или самоубийство, суицидальные мысли или членовредительство.

Термин «клинические проявления в дневное время», используемый в данном документе, относится к хорошо известным дневным симптомам нарушения сна, особенно дневным клиническим проявлениям/симптомам бессонницы, как указано, в частности, в DSM-5.

Во избежание каких-либо сомнений, любой способ лечения определенного заболевания или расстройства, такого как нарушение сна, причем указанный способ включает введение даридорексанта или его фармацевтически приемлемой соли, как указано в любом из вариантов осуществления с 1) по 54) в настоящем документе, также раскрывает

- даридорексант или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении указанного заболевания или расстройства, как указано в любом из вариантов осуществления 1) - 54) в настоящей заявке,

- применение даридорексанта или его фармацевтически приемлемой соли в приготовлении лекарственного средства для лечения указанного заболевания или расстройства, как указано в любом из вариантов осуществления 1) - 54) в настоящей заявке;
- 5 • даридорексант или его фармацевтически приемлемую соль для применения в таком способе лечения указанного заболевания или расстройства, как указано в любом из вариантов осуществления 1) - 54) в настоящей заявке;
- 10 • лекарственное средство для лечения указанного заболевания или расстройства, как указано в любом из вариантов осуществления 1) - 54) в настоящей заявке; и тому подобное.

Аналогичным образом, если даридорексант или его фармацевтически приемлемая соль описаны как пригодные для лечения определенного заболевания или расстройства, такого как нарушение сна, как указано в данном описании, даридорексант или его фармацевтически приемлемая соль также подходят:

- для применения в приготовлении лекарственного средства для лечения указанного заболевания или расстройства, как указано в данном описании;
- 20 • для применения в способе лечения указанного заболевания или расстройства, причем указанный способ включает введение даридорексанта или его фармацевтически приемлемой соли, как указано в данном описании;
- 25 • в качестве лекарственного средства для лечения указанного заболевания или расстройства, как указано в данном описании; и тому подобного.

Конкретные варианты осуществления изобретения описаны в следующих примерах, которые служат для более подробной иллюстрации изобретения, никоим образом, не ограничивая его объем.

## Экспериментальная часть

### Аббревиатуры (используемые в данном описании выше и ниже):

AE	нежелательное явление
DB	двойное слепое
EOS	завершение исследования
EOT	завершение лечения
IDSIQ	Опросник о симптомах и воздействии бессонницы в дневное время
ч.	час(ы)
LPS	латентный период до устойчивого сна
мин.	минута(ы)
PSG	полисомнография
q.d.	(ежедневно): один раз в день (альтернативно также qd)
sTST	субъективное общее время сна
VAS	визуальная аналоговая шкала
WASO	время бодрствования после засыпания

### Пример 1:

5 Синтез даридорексанта, [(S)-2-(5-хлор-4-метил-1H-бензоимдазол-2-ил)-2-метил-пирролидин-1-ил]-(5-метокси-2-[1,2,3]триазол-2-ил-фенил)-метанола описан в WO2013/182972 и WO2015/083094. Кристаллические солевые формы даридорексанта раскрыты в WO 2015/083071; а кристаллические формы даридорексанта в форме свободного основания раскрыты в WO2015/083070.

10 Даридорексанти использовали в следующих примерах клинических испытаний в виде стабильной кристаллической соли хлористоводородной кислоты, и его можно приготовить, как описано в WO2015/083071 и WO2018/202689.

15 Таблетки с пленочным покрытием для перорального применения, содержащие гидрохлорид даридорексанта с концентрацией 10 мг, 25 мг и 50 мг (и соответствующие таблетки плацебо), могут быть изготовлены с использованием обычных способов, например, с использованием следующих вспомогательных веществ:

20 Ядро таблетки: маннит, микрокристаллическая целлюлоза, повидон, кроскармеллоза натрия, диоксид кремния, стеарат магния.

Пленочное покрытие: гипромеллоза, микрокристаллическая целлюлоза, глицерин, тальк, диоксид титана, оксид железа.

**Пример А): Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое полисомнографическое исследование в параллельных группах для оценки эффективности и безопасности АСТ-541468 у взрослых и пожилых людей с бессонницей.**

5 Исследование включает следующие 3 этапа: этап скрининга, этап лечения и этап наблюдения за безопасностью. Этап скрининга начинается с подписания формы информированного согласия при Посещении 1 и заканчивается рандомизацией (Посещение 4) при условии, что субъект соответствует всем критериям пригодности. Он включает в себя период отбора и вводный период.

10 Этап скрининга длится от 20 до 31 дня. Период скрининга начинается с Посещения 1 и заканчивается при Посещении 2. В течение периода скрининга исследователь проверяет критерии пригодности, и подходящие субъекты проходят однодневную полисомнографическую (PSG) оценку. Период скрининга длится от 7 до 18 дней, чтобы было время для выполнения всех необходимых

15 процедур при Посещении 1, оценки PSG и сбора минимального количества записей в электронном дневнике (т. е. 7 дней) между Посещением 1 и Посещением 2. Начинается вводный период с Посещения 2 и заканчивается рандомизацией (т. е. Посещение 4). При Посещении 2 подходящим субъектам назначается однократное слепое лечение плацебо, которое принимается

20 ежедневно. В течение вводного периода субъекты приходят на локацию для Посещения 3, которое состоит из 2 ночей PSG и выполняется, когда субъект заполнил электронный дневник в течение как минимум 7 дней и подтверждается право на участие. Вводный период длится от 13 до 24 дней, что позволяет собрать минимальное количество записей в электронном дневнике (т. е. 7 дней),

25 провести 2 ночи PSG во время Посещения 3 и получить подтверждение пригодности от центрального считывателя PSG. Этап двойного слепого (DB) лечения длится 3 месяца. Он начинается с Рандомизации (Посещение 4). DB исследовательское лечение проводится ежедневно. Во время Посещения 5 проводится телефонный звонок по вопросам безопасности для сбора

30 информации о нежелательных явлениях (AE) и сопутствующих лекарствах. Параметры сна каждого субъекта объективно оцениваются с помощью 2 последовательных PSG ночей при Посещении 6 и Посещении 8. Посещение для оценки безопасности без PSG ночи проводится при Посещении 7. Электронный дневник заполняется каждый день в течение этапа лечения. Конец двойного

слепого лечения (EODBT) достигается на второе утро Посещения 8. После EODBT начинается этап наблюдения за безопасностью. Он состоит из одиночного слепого плацебо периода завершения в течение 7 дней и периода наблюдения за безопасностью. Период завершения начинается вечером

5 Посещения 9. Посещение 9 состоит из одной PSG ночи с простым слепым лечением плацебо. За 9-м Посещением следует 6-дневное пребывание дома с простым слепым лечением плацебо. Электронный дневник заполняется каждый день в течение периода завершения. Конец периода завершения (Конец лечения [EOT]) достигается после того, как все оценки посещений были выполнены при

10 Посещении 10. Период последующего наблюдения за безопасностью начинается после EOT и заканчивается через 30 дней после последней дозы приёма DB исследуемого лечения для субъектов, не включенных в дополнительное исследование ID-078A303. Субъекты, завершившие лечение в рамках DB исследования и завершающий период, имеют право участвовать в расширенном

15 исследовании ID-078A303 (если это одобрено национальными органами здравоохранения и местными независимыми комитетами по этике/институциональными наблюдательными советами). Для этих субъектов период наблюдения за безопасностью заканчивается в день регистрации на ID-078A303. Завершение исследования (EOS) для отдельного субъекта определяется

20 как дата 30-дневного последующего телефонного звонка (Посещение 11) или дата регистрации в дополнительном исследовании ID-078A303. Если субъект досрочно прекращает участие в исследовательском лечении, EOS проводится, как и планировалось, на 115-й день. Если субъект отзывает согласие и не желает больше участвовать в исследовании, EOS является датой отзыва согласия для

25 этого субъекта. Если субъект объявлен потерянным для последующего наблюдения, EOS является датой последнего успешного контакта для этого субъекта.

#### ИССЛЕДУЕМЫЕ ЛЕЧЕНИЯ

Исследуемое лечение: таблетки АСТ-541468 с дозировкой 25 мг и 50 мг

30 вводят перорально один раз в день вечером в течение периода DB лечения.

Плацебо: АСТ-541468-соответствующее плацебо вводят перорально один раз в день вечером в течение одиночного слепого вводного периода, периода DB лечения и одиночного слепого завершающего периода.

## КОНЕЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

### Первичные конечные результаты эффективности

Первичные конечные результаты эффективности данного исследования определяются как:

- 5 • изменение от исходного уровня за 1 месяц в WASO (поддержание сна);
- изменение от исходного уровня за 3 месяца в WASO;
- изменение от исходного уровня за 1 месяц в LPS (засыпание);
- изменение от исходного уровня за 3 месяца в LPS.

10 Исходный уровень определяется как среднее значение 2 PSG ночей при Посещении 3. Результаты Месяца 1 и Месяца 3 определяются как среднее значение 2 PSG ночей при Посещении 6 и Посещении 8, соответственно.

15 LPS (мин) — это время от начала записи до начала первых непрерывных 20 периодов (т. е. 10 минут), оцениваемых как периоды отсутствия бодрствования, т. е. периодов, оцениваемых или как фаза сна 1 (S1), фаза сна 2 (S2), фаза сна 3 (фаза медленного сна) или REM, как определено с помощью PSG.

WASO — это время бодрствования (в минутах) после начала стойкого сна до момента включения света по данным PSG.

### 20 Вторичные конечные результаты эффективности

Вторичные конечные результаты эффективности данного исследования определяются как:

- изменение от исходного уровня за 1 месяц в sTST;
- изменение от исходного уровня за 3 месяца в sTST;
- 25 • изменение от исходного уровня за 1 месяц в оценке домена сонливости Опросника о симптомах и воздействии бессонницы в дневное время (IDSIQ);
- изменение от исходного уровня за 3 месяца в оценке домена сонливости IDSIQ.

30 Исходный уровень — это среднее значение, основанное на скрининговом дневнике сна/записях IDSIQ, сделанных дома за 7 дней непосредственно перед первой PSG при Посещении 3.

«Месяц 1» — это среднее значение, основанное на дневнике сна/записях IDSIQ, сделанных дома за 7 дней непосредственно перед первой PSG при Посещении 6.

5 «Месяц 3» — это среднее значение, основанное на дневнике сна/записях IDSIQ, сделанных дома за 7 дней непосредственно перед первой PSG при Посещении 8.

Конечные точки безопасности:

10 В дополнение к стандартизированному набору АЕ, данные о безопасности, характерные для бессонницы и ее лечение, оцениваются следующим образом:

- Эффекты отмены (физическая зависимость) после прекращения лечения оцениваются на основе изменений от последней оценки лечения DB (Посещение 8, 2-е утро) до периода выведения в общем балле Опросника симптомов отмены бензодиазепинов (BWSQ) (Посещение 9 и Посещение 10), возникновение соответствующих АЕ и выраженных отклонений на ЭКГ.
- Рецидивная бессонница оценивается на основе объективных параметров сна (WASO, LPS и TST) при Посещении 9 в сравнении с Посещением 3. Она также оценивается с использованием субъективных параметров сна (субъективное WASO [sWASO], субъективная задержка до засыпания [sLSO] и sTST) из периода выведения по сравнению с исходным уровнем.
- Остаточные эффекты на следующий день оцениваются на основе изменений от исходного уровня (Посещение 3) по завершении Месяца 1 и Месяца 3 в:
  - Кодированный под-тест (Coding sub-test)©
  - Шкала Шихана для оценки инвалидизации© (Sheehan Disability Scale) (SDS©)
  - Оценки по Визуальной аналоговой шкале (VAS; мм)
- Серьезные нежелательные явления в течение 30 дней после прекращения лечения в рамках DB исследования или до включения в дополнительное исследование.

- Возникающие при лечении АЕ (ТЕАЕ) до 30 дней после прекращения лечения в рамках DB исследования или до включения в дополнительное исследование
- 5 • АЕ, приводящие к преждевременному прекращению лечения в рамках DB исследования.
- АЕ, представляющие особый интерес, (АЕСI) после вынесения решения Независимым советом по безопасности (ISB):
  - 10 ○ подобные нарколепсии симптомы (т.е. избыточная дневная сонливость [EDS], катаплексия и сложные нарушения поведения во время сна, включая галлюцинации/сонный паралич)
  - самоубийство/членовредительство.
- Изменение основных показателей жизнедеятельности (среднее значение за 2 PSG ночи систолического и диастолического артериального давления [BP] и частоты пульса) по сравнению с 15 исходным уровнем (Посещение 3) по завершении Месяца 1 (Посещение 6) и Месяца 3 (Посещение 8).
- Изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем (Посещение 1) по завершении Месяца 3 (Посещение 8).
- Выраженные отклонения на ЭКГ при лечении в рамках DB 20 исследования.
- Изменение в переменных ЭКГ по сравнению с исходным уровнем (Посещение 3) по завершении Месяца 3 (Посещение 8) и окончанию выведения (Посещение 10).
- Выраженные лабораторные отклонения при лечении в рамках DB 25 исследования.
- Изменение лабораторных переменных по сравнению с исходным уровнем (Посещение 3) по завершении Месяца 1 (Посещение 6) и Месяца 3 (Посещение 8).
- Возникновение суицидальных мыслей и/или поведения при лечении в 30 рамках DB исследования на основе C-SSRS©.

## СТАТИСТИЧЕСКАЯ МЕТОДОЛОГИЯ

### Анализ первичных и вторичных конечных точек эффективности:

Частота ошибок Типа I контролируется для проверки нескольких нулевых гипотез, связанных с двумя первичными конечными точками (LPS и WASO) и двумя другими конечными точками (sTST и IDSIQ), оцениваемыми по истечении 1 и 3 месяцев лечения, и двумя уровнями доз, включенными в это исследование, т. е. 25 мг и 50 мг.

Восемь статистических нулевых гипотез, связанных с первичными конечными точками эффективности, представлены ниже:

10 Поддержание сна:

$H1_{WASO}$ : Более высокая доза – Плацебо = 0 для WASO по завершении Месяца 1

$H2_{WASO}$ : Более высокая доза – Плацебо = 0 для WASO по завершении Месяца 3

15  $H3_{WASO}$ : Более низкая доза – Плацебо = 0 для WASO по завершении Месяца 1

$H4_{WASO}$ : Более низкая доза – Плацебо = 0 для WASO по завершении Месяца 3

Засыпание:

20  $H1_{LPS}$ : Более высокая доза – Плацебо = 0 для LPS по завершении Месяца 1

$H2_{LPS}$ : Более высокая доза – Плацебо = 0 для LPS по завершении Месяца 3

•  $H3_{LPS}$ : Более низкая доза – Плацебо = 0 для LPS по завершении Месяца 1

•  $H4_{LPS}$ : Более низкая доза – Плацебо = 0 для LPS по завершении Месяца 3

25 Восемь статистических нулевых гипотез, связанных со вторичными конечными точками эффективности, представлены ниже:

Качество сна:

$H1_{sTST}$ : Более высокая доза – Плацебо = 0 для sTST по завершении Месяца 1

$H2_{sTST}$ : Более высокая доза – Плацебо = 0 для sTST по завершении Месяца 3

$H3_{sTST}$ : Более низкая доза – Плацебо = 0 для sTST по завершении Месяца 1

30  $H4_{sTST}$ : Более низкая доза – Плацебо = 0 для sTST по завершении Месяца 3

Функционирование на следующий день:

$H1_{IDSIQ}$ : Более высокая доза – Плацебо = 0 для оценки IDSIQ домена сонливости по завершении Месяца 1

35  $H2_{IDSIQ}$ : Более высокая доза – Плацебо = 0 для оценки IDSIQ домена сонливости по завершении Месяца 3

$H3_{IDSIQ}$ : Более низкая доза – Плацебо = 0 для оценки IDSIQ домена сонливости по завершении Месяца 1

$H4_{IDSIQ}$ : Более низкая доза – Плацебо = 0 для оценки IDSIQ домена сонливости по завершении Месяца 3

где 'Более высокая доза', 'Более низкая доза' и 'Плацебо' представляют собой среднее изменение по сравнению с исходным уровнем для данной конечной точки (WASO, LPS, sTST или оценка IDSIQ домена сонливости) и временной точки (Месяц 1 или Месяц 3) для группы лечения 50 мг, 25 мг и плацебо соответственно.

Каждая нулевая гипотеза проверяется на соответствие альтернативной гипотезе: что АСТ-541468 улучшает WASO/LPS/sTST/IDSIQ оценку домена сонливости при заданной дозе (25 или 50 мг) и временной точке (Месяц 1 или Месяц 3) по сравнению с плацебо.

#### Опросник о симптомах и воздействии бессонницы в дневное время (IDSIQ)

IDSIQ опросник для оценки результатов лечения пациентом (PRO) (S. Hudgens et al., The Patient - Patient-Centered Outcomes Research (2021) 14:249–268) программируют на электронном портативном устройстве на языке субъекта и должен заполняться в дневнике каждый день вечером перед вечерним сном субъектом без участия или вмешательства исследовательского персонала из Скрининга (Посещение 1) до EOT (Посещение 10). IDSIQ систематизируют по трем доменам (т. е. внимательность/познание; плохое настроение; усталость/сонливость) и содержит в общей сложности 14 пунктов, каждый из которых основан на 11-балльной числовой оценочной шкале. Для каждого домена учитывается общий рейтинг всех связанных элементов.

Концепция пункта	Концепция домена	Общая концепция
Пункт 1. Насколько <b>ясномыслящим</b> вы себя чувствовали сегодня? Пункт 2. Насколько хорошо вы сегодня могли <b>сконцентрироваться</b> ? Пункт 3. Насколько <b>забывчивым</b> вы себя чувствовали сегодня? Пункт 9. Сколько <b>усилий</b> стоило выполнение повседневных дел (т.е. чтение, уборка, работа, учеба) сегодня? Пункт 10. Насколько <b>отдохнувшим</b> вы себя чувствовали сегодня? Пункт 14. Насколько <b>бодрым</b> вы себя чувствовали сегодня?	Домен внимательность /познание	Опросник о симптомах и воздействии бессонницы в дневное время (IDSIQ)
Пункт 4. Насколько вы были <b>беспокойны</b> сегодня? Пункт 5. Насколько <b>расстроенным</b> вы чувствовали себя сегодня из-за того, что вы не выспались? Пункт 6. Насколько <b>раздражительным</b> вы чувствовали себя сегодня? Пункт 7. Насколько вы были <b>напряжены</b> сегодня?	Домен настроения	
Пункт 8. Насколько <b>энергичным</b> вы чувствовали себя сегодня? Пункт 11. Насколько вы <b>умственно устали</b> сегодня? Пункт 12. Насколько вы <b>физически устали</b> сегодня? Пункт 13. Насколько <b>сонным</b> вы чувствовали себя сегодня?	Домен сонливости	

Этот способ основан на существующем инструменте, Шкале дневных симптомов бессонницы [Buysse et al., Sleep Med. 2007 Apr; 8(3):198–208]. Психометрическая валидация IDSIQ инструмента проводилась в рамках исследования Фазы 2 (NCT03056053; ID-078A203), проводившегося на субъектах с бессонницей. Этот инструмент прошел валидацию в соответствии с рекомендациями Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA).

#### Результаты:

Исследование показало статистически значимое влияние на все первичные конечные точки и вторичную конечную точку эффективности sTST как для дозы 25 мг, так и для дозы 50 мг. Таким образом, даридорексант улучшал засыпание и поддержание сна со значительным снижением WASO и LPS при обеих дозах; и значительно увеличил субъективное общее время сна (sTST) при обеих дозах.

Для оценки домена сонливости IDSIQ вторичных конечных точек результаты обобщены ниже:

Домен сонливости в опроснике IDSIQ (домен пунктов 8, 11, 12, 13, как описано выше) был значительно улучшен при приеме даридорексанта в дозе 50 мг по завершении Месяца 1 и Месяца 3, и количественная тенденция наблюдалась при дозе 25 мг в обеих временных точках.

Общий балл IDSIQ, а также баллы в доменах внимательность/познание и настроения также снижались при применении обеих доз даридорексанта во всех временных точках по сравнению с плацебо. Даридорексант в дозе 50 мг улучшал IDSIQ домены настроения и внимательность/познание (снижение баллов) и общий балл в обеих временных точках, при этом р-значения сравнения с плацебо (без поправки на мультиплетность) составляли  $\leq 0,0005$ .

Улучшение сна сохранялось в течение 3 месяцев и было связано с постепенным улучшением дневной работоспособности с течением времени.

Даридорексант хорошо переносился и имел благоприятный профиль безопасности как у взрослых, так и у пожилых пациентов. Частота нежелательных явлений была сопоставима между плацебо и даридорексантом при обеих лечебных дозах. Отсутствие сонливости на следующее утро соответствует фармакокинетическому профилю даридорексанта. Частота сонливости была низкой (ниже при приеме даридорексанта в дозе 50 мг по

сравнению с плацебо) и не зависела от дозы. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими во время лечения (TEAE), были назофарингит и головная боль. Количество серьезных нежелательных явлений было выше в группе плацебо по сравнению с группами лечения даридорексантом. Отсутствовал эффект сонливости на следующее утро, оцениваемый по Визуальной аналоговой шкале (VAS) каждое утро. При прекращении приема не было повторной бессонницы или симптомов отмены, а также не наблюдалось суицида, суицидальных мыслей или членовредительства. В испытании Примера А) в группе с дозой 50 мг наблюдалось меньше падений по сравнению с плацебо.

Фигура 1: Первичные и вторичные конечные точки эффективности:

Метод наименьших квадратов означает изменение от исходного уровня по завершении Месяцев 1 и 3 для WASO (панели А и В), LPS (панели С и D), sTST (панели Е и F) и оценки домена сонливости IDSIQ (панели G и H) в Испытании 1 (Пример А; левая сторона) и Испытании 2 (Пример В; правая сторона). Данные WASO и LPS представляют собой среднее значение записей полисомнографии в течение двух ночей подряд в течение 3-месячного периода двойного слепого лечения. Данные для sTST и оценки домена сонливости IDSIQ основаны на среднем значении ежедневных записей в течение семи дней до полисомнографических ночей. Столбики погрешностей представляют 95% доверительный интервал. Показанные двусторонние р-значения сравнивают с плацебо и являются статистически значимыми при контроле погрешностей I типа.

Фигура 2: Другие конечные точки IDSIQ:

Метод наименьших квадратов означает изменение оценки по сравнению с исходным уровнем по завершении Месяцев 1 и 3 для домена внимательность/познание (панели А и В), домена настроения (панели С и D) и общего балла (панели Е и F) Опросника о симптомах и воздействии бессонницы в дневное время (IDSIQ) в Испытании 1 (Пример А; левая сторона) и Испытании 2 (Пример В; правая сторона). Баллы IDSIQ основаны на среднем показателе ежедневных записей в течение семи дней до полисомнографических ночей. Столбики погрешностей представляют 95% доверительный интервал.

**Пример В): Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое полисомнографическое исследование с**

**параллельными группами для оценки эффективности и безопасности АСТ-541468 у взрослых и пожилых людей с бессонницей.**

Исследование (NCT03575104) проводят по аналогии с исследованием Примера А) с использованием доз даридорексанта 10 мг и 25 мг.

5 Результаты:

См. Фигуру 1 и Фигуру 2.

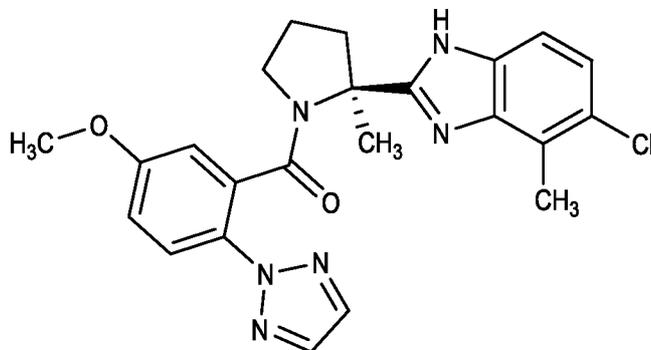
10 Даридорексанта в дозе 25 мг, но не 10 мг, значительно снижал WASO и увеличивал sTST по завершении Месяца 1 и 3 по сравнению с плацебо, в то время как снижение LPS не достигало статистической значимости. После логарифмического преобразования, даридорексанта в дозе 25 мг значительно снижал LPS по завершении Месяца 1 и Месяца 3. Что касается домена сонливости IDSIQ, количественная тенденция наблюдалась при дозе 25 мг в обеих временных точках.

15 **Пример С): Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое трехдозное 40-недельное исследование ID-078A301 и ID-078A302 с параллельными группами для оценки долгосрочной безопасности и переносимости АСТ-541468 у взрослых и пожилых людей с бессонницей.**

20 Исследование (NCT03679884) является дополнительным исследованием исследований Примера А) и Примера В) и может предоставить более долгосрочные данные, особенно для подтверждения эффектов, наблюдаемых в Примере А) и/или В), во временной точке 3 месяца.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения нарушения сна; причем указанный способ включает введение субъекту, которому это необходимо, эффективного количества даридорексанта:



5

в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли; причем даридорексант улучшает дневную работоспособность указанного субъекта.

10 2. Способ по п. 1, в котором указанное улучшение дневной работоспособности указанного субъекта оценивают с помощью по меньшей мере одной из:

- оценка IDSIQ домена внимательности/познания в дневное время; и/или
- оценка IDSIQ домена настроения в дневное время; и/или
- оценка IDSIQ домена сонливости в дневное время.

15

3. Способ лечения нарушения сна; причем указанный способ включает введение субъекту, которому это необходимо, эффективного количества даридорексанта в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли; причем даридорексант уменьшает клинические проявления в дневное время, связанные с указанным нарушением сна.

20

4. Способ по п. 3, в котором указанные клинические проявления в дневное время, связанные с указанным нарушением сна, являются симптомами дневной сонливости, в особенности по оценке IDSIQ домена дневной сонливости.

25

5. Способ по любому из п.п. 1 - 4, в котором указанное улучшение дневной работоспособности/уменьшение клинических проявлений в дневное время, связанных с указанным нарушением сна, выражено у субъектов, которым

вводили даридорексант, при этом указанные субъекты в совокупности чувствуют себя менее физически усталыми, менее умственно усталыми, менее сонливыми и более энергичными в течение дня.

- 5 6. Способ по любому из п.п. 1 - 5, в котором указанное нарушение сна представляет собой диссомнию или нарушение сна, связанное с общим состоянием здоровья.
- 10 7. Способ по любому из п.п. 1 - 5, в котором указанное нарушение сна представляет собой бессонницу.
8. Способ по любому из п.п. 1 - 7, в котором указанное лечение указанного нарушения сна приводит по крайней мере к одному, предпочтительно ко всем из следующих эффектов лечения:
- 15
- уменьшение латентного периода до устойчивого сна (LPS); и/или
  - уменьшение времени бодрствования после засыпания (WASO); и/или
  - увеличение общего времени сна по субъективной ежедневной оценке пациента (sTST).
- 20 9. Способ по любому из п.п. 1 - 8, в котором указанный субъект был диагностирован как имеющий трудности с засыпанием и/или поддержанием сна.
10. Способ по любому из п.п. 1 - 9, в котором даридорексант в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли вводят в разовой дозе около 25
- 25 мг даридорексанта или в разовой дозе около 50 мг даридорексанта.
11. Способ по любому из п.п. 1 - 10, в котором даридорексант находится в форме соли хлористоводородной кислоты.
- 30 12. Способ по любому из п.п. 1 - 11, в котором даридорексант в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли вводят в форме таблетки; причем указанная таблетка является покрытой пленкой таблеткой, содержащей

- ядро таблетки; где указанное ядро таблетки содержит по меньшей мере два, предпочтительно все из следующих вспомогательных веществ:  
маннит, микрокристаллическая целлюлоза, повидон, кроскармеллоза натрия, диоксид кремния и/или стеарат магния; и
- пленочное покрытие; где указанное пленочное покрытие содержит по меньшей мере два, предпочтительно все из следующих вспомогательных веществ:  
гипромеллоза, микрокристаллическая целлюлоза, глицерин, тальк, диоксид титана и/или оксид железа.

5

10

15

20

25

30

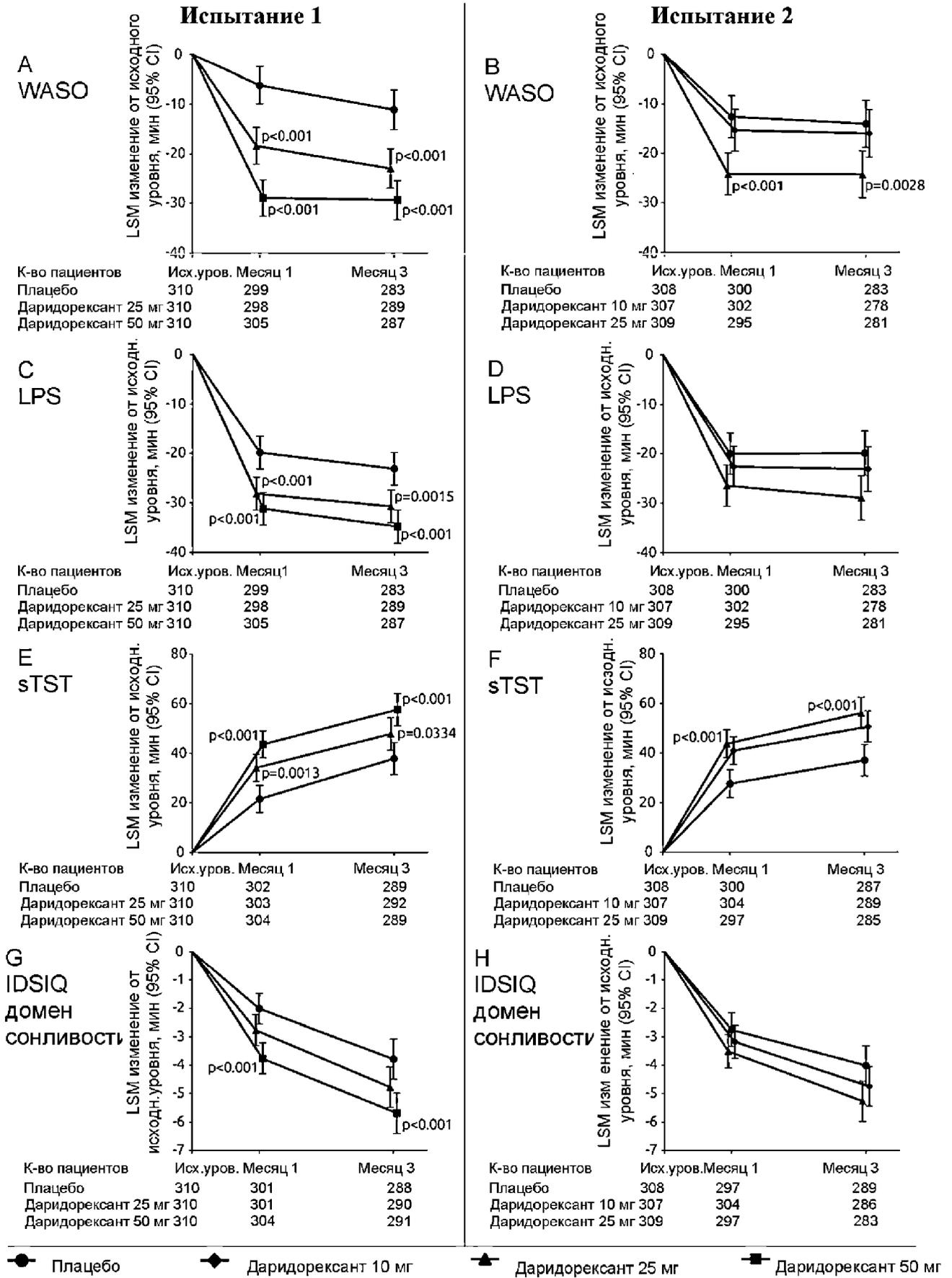
13. Способ по любому из п.п. 1 - 12, в котором даридорексант в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в сутки за 1 час до времени отхода ко сну, особенно за 30 минут до времени отхода ко сну.

14. Способ по любому из п.п. 1 - 13, в котором указанное нарушение сна представляет собой хроническое нарушение сна.

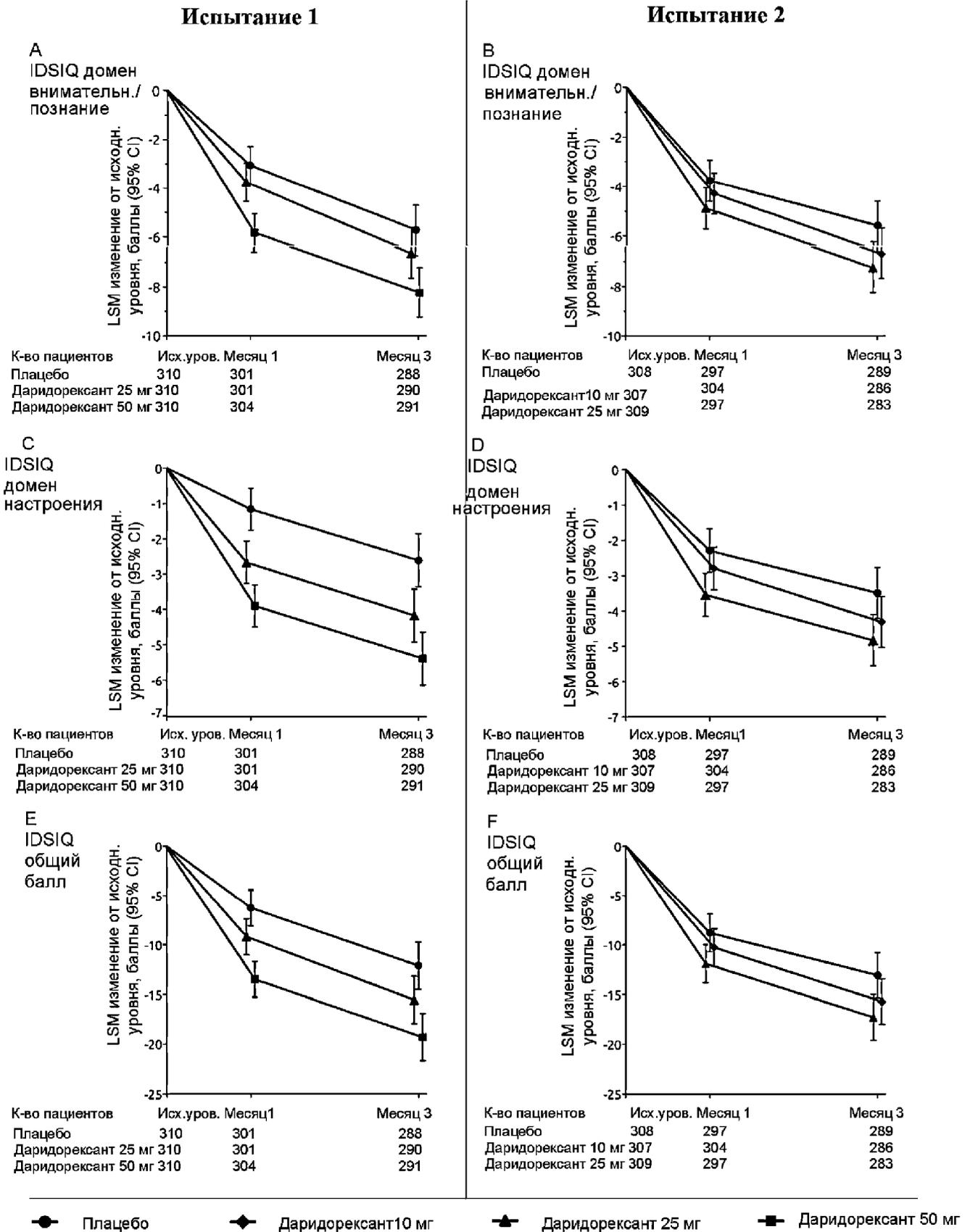
15. Способ лечения дневной сонливости у субъекта, который включает введение указанному субъекту эффективного количества даридорексанта в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, при этом указанный субъект имеет снижение дневной сонливости по оценке домена дневной сонливости IDSIQ; при этом, в частности, у указанного субъекта было диагностировано нарушение сна.

16. Способ лечения бессонницы для улучшения сна и дневной работоспособности, который включает введение субъекту, которому это необходимо, эффективного количества даридорексанта в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, при этом указанный субъект, в частности, имеет снижение дневной сонливости по оценке домена дневной сонливости IDSIQ.

17. Даридорексант в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в способе по любому из п.п. 1 - 16.



ФИГ. 1



ФИГ. 2