

TRATAMIENTO DE SUJETOS RESISTENTES A LOS ANTIDEPRESIVOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional Australiana No. 2022901596 presentada el 10 de junio de 2022, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente descripción se relaciona en general con el campo farmacéutico del tratamiento de la depresión en sujetos resistentes al tratamiento antidepresivo y/o del tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes al tratamiento antidepresivo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El trastorno depresivo mayor (TDM) implica la presencia de episodios depresivos mayores que no forman parte de ningún trastorno psicótico o bipolar. Los síntomas de un episodio depresivo mayor incluyen estado de ánimo deprimido; interés o placer marcadamente disminuido en todas o casi todas las actividades durante la mayor parte del día; pérdida de peso sin hacer dieta o aumento de peso, o disminución o aumento del apetito casi todos los días; insomnio o hipersomnia casi todos los días; agitación o retraso psicomotor casi todos los días; fatiga o pérdida de energía casi todos los días; sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada casi todos los días; disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días; pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida recurrente sin un plan específico, o un intento de suicidio o un plan específico para cometer suicidio. Además, los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en áreas sociales, laborales u otras áreas importantes del funcionamiento ((Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ta edición, Asociación Estadounidense de

Psiquiatría, 2013).

Las opciones de tratamiento actuales para la depresión incluyen monoterapia o terapia combinada con varias clases de medicamentos, incluidos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenérgica (IRSN), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRN), “productos naturales” (como Kava-Kava, Hierba de San Juan), suplementos dietéticos (como s-adenosilmetionina) y otros. Más específicamente, los fármacos utilizados en el tratamiento de la depresión incluyen, entre otros, imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, maprotilina, amoxapina, trazodona, bupropión, clomipramina, fluoxetina, citalopram, sertralina, paroxetina, tianeptina, nefazadona, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, reboxetina, mirtazapina, fenelzina, tranilcipromina y/o moclobemida. Varios de estos agentes, incluidos, entre otros, los inhibidores de la recaptación de serotonina, también se utilizan cuando coexisten depresión y ansiedad, como en la depresión ansiosa.

En la clínica, hasta aproximadamente el 50% de los pacientes deprimidos a los que se les prescribe inicialmente una terapia antidepresiva no experimentan una remisión oportuna de los síntomas depresivos. Este grupo tipifica la depresión resistente al tratamiento de nivel 1, es decir, la incapacidad de demostrar una respuesta “adecuada” a un ensayo de tratamiento “adecuado”. Alrededor del 30% de los pacientes deprimidos siguen siendo parcial o totalmente resistentes al tratamiento con al menos dos tratamientos antidepresivos, incluidos los tratamientos combinados. Cada vez más, el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento incluye estrategias de aumento que incluyen el tratamiento con agentes farmacológicos como antipsicóticos (como quetiapina, aripiprazol, olanzapina, risperidona y similares), litio, carbamazepina y triyodotironina; terapia electroconvulsiva complementaria;

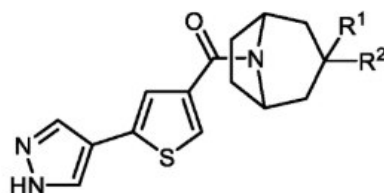
estimulación magnética transcraneal complementaria; etc.

En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de tratamientos alternativos y eficaces para tratar la depresión en sujetos resistentes al tratamiento antidepresivo, incluido el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la depresión.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente descripción se basa en parte en el sorprendente descubrimiento de que los compuestos de azabicyclotiofenilo pueden tratar la depresión en sujetos resistentes a los tratamientos antidepresivos y/o tratar el deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes a los tratamientos antidepresivos.

En consecuencia, en un primer aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:

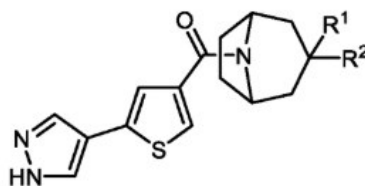


Fórmula I;

en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, -CN, -CF₃, -OR³, -SR³, -NR³R⁴, -COR³, -CO₂R³, -CONR³R⁴, -NR³COR⁴, -SO₂R³, -SO₂NR³R⁴ y -NR³SO₂R⁴; en donde R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3-7 miembros y heterociclilo de 3-7 miembros; en donde cada carbociclilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, carbociclilo de 3-7

miembros y heterociclilo de 3-7 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -CN, -CF₃, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -COR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR⁵SO₂R⁶; y donde cada R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

En un segundo aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir el deterioro cognitivo asociado a la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



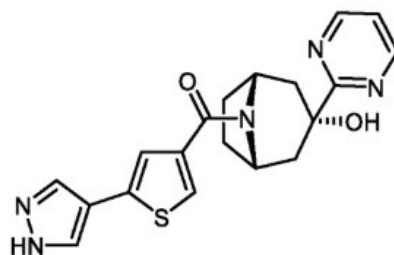
Fórmula I;

en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, -CN, -CF₃, -OR³, -SR³, -NR³R⁴, -COR³, -CO₂R³, -CONR³R⁴, -NR³COR⁴, -SO₂R³, -SO₂NR³R⁴ y -NR³SO₂R⁴; en donde R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3-7 miembros y heterociclilo de 3-7 miembros; en donde cada carbociclilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, carbociclilo de 3-7 miembros y heterociclilo de 3-7 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo

C₂₋₆, -CN, -CF₃, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -COR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR⁵SO₂R⁶; y donde cada R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

En un ejemplo, el tratamiento es para la depresión y el deterioro cognitivo asociado a la depresión en el sujeto.

En un ejemplo, el compuesto de Fórmula Ia es:



En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia de acuerdo con cualquier ejemplo o modalidad de los mismos como se describe en este documento para tratar la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos y/o tratar el deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia de acuerdo con cualquier ejemplo o modalidad de los mismos como se describe en este documento en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos y/o tratar el deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia de acuerdo con cualquier ejemplo o modalidad de los mismos como se describe en este documento para su uso en el tratamiento o prevención de la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos y/o en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos.

Cualquier modalidad aquí descrita se considerará aplicable mutatis mutandis a cualquier otra modalidad a menos que se indique específicamente lo contrario.

La presente invención no se limita en su alcance a las modalidades específicas descritas en el presente documento, que se ofrecen únicamente a modo de ejemplo. Los productos, composiciones y métodos funcionalmente equivalentes se encuentran claramente dentro del alcance de la invención, tal como se describe en el presente documento.

A lo largo de esta especificación, a menos que se indique específicamente lo contrario o el contexto requiera lo contrario, la referencia a un solo paso, composición de materia, grupo de pasos o grupo de composiciones de materia se considerará que abarca uno y una pluralidad (es decir, uno o más) de esos pasos, composiciones de materia, grupos de pasos o grupos de composiciones de materia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA LA INVENCIÓN

Definiciones generales

A menos que se defina específicamente lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento se considerarán que tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona con conocimientos ordinarios en la materia (por ejemplo, química, bioquímica, química medicinal, microbiología y similares).

Tal como se utiliza en este documento, el término “y/o”, por ejemplo, “X y/o Y” se entenderá que significa “X e Y” o “X o Y” y se tomará que proporciona apoyo explícito para ambos significados o para cualquiera de los significados, por ejemplo, A y/o B incluye las opciones i) A, ii) B o iii) A y B.

Tal como se utiliza en este documento, el término aproximadamente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a +/- 20%, típicamente +/- 10%, típicamente +/- 5%, del valor designado.

Tal como se utilizan en este documento, los términos “un”, “una” y “el” incluyen aspectos tanto singulares como plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Se debe tener en cuenta que ciertas características que, para mayor claridad, se describen en el presente documento en el contexto de modalidades separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única modalidad. Por el contrario, varias características que, para mayor brevedad, se describen en el contexto de una única modalidad, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, se pueden presentar diversos aspectos y componentes de la invención en un formato de rango. El formato de rango se incluye por conveniencia y no debe interpretarse como una limitación inflexible del alcance de la invención. Por consiguiente, se debe considerar que la descripción de un rango ha revelado específicamente todos los subrangos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese rango, a menos que se indique específicamente lo contrario. Por ejemplo, se debe considerar que la descripción de un rango como de 1 a 5 ha revelado específicamente subrangos como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 3 a 5, etc., así como números individuales y parciales dentro del rango mencionado, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 5,5 y 6, a menos que se requieran números enteros o estén implícitos en el contexto. Esto se aplica independientemente de la amplitud del rango revelado. Cuando se requieran valores específicos, estos se indicarán en la memoria descriptiva.

A lo largo de esta especificación, la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderá que implican la inclusión de un elemento, número entero o paso, o grupo de elementos, números enteros o pasos indicados, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o paso, o

grupo de elementos, números enteros o pasos.

Se entenderá claramente que, aunque en el presente documento se hace referencia a varias publicaciones de la técnica anterior, esta referencia no constituye una admisión de que alguno de estos documentos forme parte del conocimiento general común en la técnica, en Australia o en cualquier otro país.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona con conocimientos ordinarios en la materia a la que pertenece esta invención. Aunque se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento en la práctica o prueba de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “tratando” (o “tratar”, “tratamiento”, etc.) incluye una reducción, alivio y/o eliminación de uno o más síntomas asociados con un trastorno o condición específicos. Tales síntomas pueden estar correlacionados con la depresión y el deterioro o deterioro cognitivo asociado con la depresión en sujetos que muestran al menos cierta resistencia a los tratamientos antidepresivos. Por ejemplo, tal como se utiliza en el presente documento, la frase “tratar el deterioro cognitivo” incluye mejorar, reducir, aliviar y/o eliminar los síntomas asociados con el deterioro cognitivo, en relación con los síntomas previos al tratamiento.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “prevenir” (o “prevención”) incluye la profilaxis del trastorno o la afección específicos. Por ejemplo, tal como se utiliza en el presente documento, la frase “prevenir el deterioro cognitivo” se refiere a prevenir la aparición o la duración de los síntomas asociados con el

deterioro cognitivo en sujetos. En algunas modalidades, la frase “prevenir el deterioro cognitivo” se refiere a ralentizar o detener la progresión del deterioro cognitivo. En algunas modalidades, la frase “prevenir el deterioro cognitivo” se refiere a retrasar o prevenir la aparición de los síntomas del deterioro cognitivo. La prevención puede ser absoluta (de modo que no se produzca ningún deterioro cognitivo) o puede ser eficaz solo en algunos individuos, en cierta medida o durante un período de tiempo limitado.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “sujeto” puede utilizarse indistintamente con los términos “paciente” e “individuo”. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

Tal como se utiliza en este documento, el término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alquilo” abarca tanto grupos hidrocarbonados de cadena recta (es decir, lineales) como de cadena ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, sec-butilo, pentilo y hexilo. En un ejemplo, el grupo alquilo tiene de uno a seis átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alcoxi” se refiere al grupo -O-alquilo, donde “alquilo” es como se describió anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, grupos metoxi, etoxi, propoxi y butoxi. En un ejemplo, el grupo alcoxi tiene de uno a seis átomos de carbono (es decir, -O-alquilo C₁₋₆).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alquenilo” se refiere a grupos hidrocarbonados insaturados de cadena lineal o ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, entre otros, grupos etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. En un ejemplo, el grupo

alquenilo tiene de dos a seis átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₆).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alquinilo” se refiere a grupos hidrocarburo insaturados de cadena lineal y ramificada con al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, entre otros, grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. En un ejemplo, el grupo alquinilo tiene de dos a seis átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₆).

Como se utiliza en el presente documento, el término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos un sustituyente halógeno, donde “alquilo” y “halógeno” son como se describieron anteriormente. De manera similar, el término “dihaloalquilo” significa un grupo alquilo que tiene dos sustituyentes halógenos, y el término “trihaloalquilo” significa un grupo alquilo que tiene tres sustituyentes halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen grupos fluorometilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, fluoropropilo y fluorobutilo. Los ejemplos de grupos dihaloalquilo incluyen grupos difluorometilo y difluoroetilo. Los ejemplos de grupos trihaloalquilo incluyen grupos trifluorometilo y trifluoroetilo. En un ejemplo, el grupo haloalquilo tiene de uno a seis átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁₋₆).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “oxihaloalquilo” se refiere al grupo -O-haloalquilo, donde “haloalquilo” es como se describió anteriormente. Los ejemplos de grupos -O-haloalcoxi incluyen los grupos -O-fluorometilo, -O-clorometilo, -O-bromometilo, -O-yodometilo, -O-fluoropropilo y -O-fluorobutilo. En un ejemplo, el grupo oxihaloalquilo tiene de uno a seis átomos de carbono (es decir, -O-haloalquilo C₁₋₆).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “carbociclilo” se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático de átomos de carbono. Un grupo carbociclilo puede, por ejemplo, ser monocíclico o policíclico (es decir, bicíclico, tricíclico). Un grupo carbociclilo policíclico puede contener anillos fusionados. En un

ejemplo, el grupo carbociclilo tiene de tres a diez átomos de carbono (es decir, carbociclilo C₃₋₁₀). En un ejemplo, el grupo carbociclilo tiene de tres a siete átomos de carbono (es decir, carbociclilo C₃₋₇). Los ejemplos de grupos carbociclilo no aromáticos monocíclicos incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos carbociclilo aromáticos incluyen fenilo y naftalenilo.

Como se utiliza en el presente documento, el término “heterociclilo” se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático que es análogo a un grupo carbocíclico, pero en donde de uno a tres de los átomos de carbono se reemplazan por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Un grupo heterociclilo puede ser, por ejemplo, monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico). Un heterociclilo policíclico puede contener, por ejemplo, anillos fusionados. En un grupo heterociclilo bicíclico puede haber uno o más heteroátomos en cada anillo, o heteroátomos solo en uno de los anillos. Un heteroátomo puede ser N, O, o S. Los grupos heterociclilo que contienen un átomo de nitrógeno adecuado incluyen los N-óxidos correspondientes. En un ejemplo, el grupo heterociclilo es de tres a diez átomos (es decir, heterociclilo de 3 a 10 miembros). En un ejemplo, el grupo heterociclilo es de tres a siete átomos (es decir, heterociclilo de 3 a 7 miembros). Entre los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos no aromáticos se incluyen aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino y azepano. Entre los ejemplos de grupos heterociclilo bicíclicos en los que uno de los anillos no es aromático se incluyen dihidrobenzofurano, indano, indolino, isoindolino, tetrahydroisoquinolino, tetrahydroquinolino y benzoazepano. Los ejemplos de grupos heterociclilo aromáticos monocíclicos (también denominados grupos heteroarilo monocíclicos) incluyen furano, tienilo, pirrolo, oxazolo, tiazolo, imidazolo,

oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo y pirimidinilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo aromáticos bicíclicos (también denominados grupos heteroarilo bicíclicos) incluyen quinoxalinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, naftiridinilo, quinolinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, oxazolil[4,5-b]piridilo, piridopirimidinilo, isoquinolinilo y benzohidroxazol.

Depresión

El objetivo de la presente descripción se basa en parte en el sorprendente descubrimiento de que un compuesto de Fórmula I puede utilizarse para tratar o prevenir la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos y/o para tratar o prevenir el deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos. Por consiguiente, en un aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos y/o para tratar o prevenir el deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos.

Un experto en la materia reconocerá que, cuando la presente descripción se refiere a métodos de prevención, un sujeto que lo necesite incluirá a cualquier sujeto o paciente (por ejemplo, un ser humano) que haya experimentado o exhibido al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección que se desea prevenir. Además, un sujeto que lo necesite puede ser además un sujeto que no haya exhibido ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección que se desea prevenir, pero que un médico, clínico u otro profesional médico haya considerado que corre el riesgo de desarrollar tal trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, el sujeto puede considerarse que corre el riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y, por lo tanto, que necesita prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia de su historial médico, que incluye, entre otros, antecedentes familiares, predisposición,

trastornos o afecciones coexistentes (comórbidos), pruebas genéticas y similares.

Resistencia a los antidepresivos

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “depresión” incluye el trastorno depresivo mayor (TDM), la depresión unipolar, la depresión con angustia ansiosa, la depresión bipolar y la distimia. En un ejemplo, la depresión es el TDM. La depresión puede definirse como depresión resistente al tratamiento, como el TDM resistente al tratamiento.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “depresión resistente al tratamiento” o “resistente al tratamiento con antidepresivos” puede definirse como una depresión (por ejemplo, TDM) que no responde a tratamientos adecuados con uno o más antidepresivos, por ejemplo, al menos dos antidepresivos. Un experto en la materia reconocerá que la falta de respuesta a un tratamiento adecuado con un antidepresivo determinado puede determinarse fácilmente de forma retrospectiva o prospectiva.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que el contexto requiera lo contrario, el término “antidepresivo” significa cualquier agente farmacéutico que se pueda utilizar para tratar la depresión. Los ejemplos adecuados incluyen, entre otros, inhibidores de la monoaminoxidasa, como fenelzina, tranilcipromina, moclobemida y similares; tricíclicos, como imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina y similares; tetracíclicos, como maprotilina y similares; no cíclicos, como nomifensina y similares; triazolopiridinas, como trazodona y similares; inhibidores de la recaptación de serotonina, como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, citolapram, escitolapram, fluvoxamina y similares; antagonistas del receptor de serotonina, como nefazadona y similares; inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenérgica, tales como venlafaxina, milnacipran, desvenlafaxina, duloxetina y similares; agentes

serotoninérgicos noradrenérgicos y específicos, tales como mirtazapina y similares; inhibidores de la recaptación de noradrenalina, tales como reboxetina, edivoxetina y similares; antidepresivos atípicos, tales como bupropión y similares; productos naturales, tales como Kava-Kava, hierba de San Juan y similares; suplementos dietéticos, tales como s-adenosilmetionina y similares; y neuropéptidos, tales como hormona liberadora de tirotropina y similares; compuestos dirigidos a receptores de neuropéptidos, tales como antagonistas del receptor de neuroquinina y similares; y hormonas, tales como triyodotironina y similares.

Los niveles de dosificación terapéuticamente eficaces y los regímenes de dosificación para antidepresivos (por ejemplo, inhibidores de la monoaminoxidasa, tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenérgica, agentes serotoninérgicos noradrenérgicos y específicos, inhibidores de la recaptación de noradrenalina, productos naturales, suplementos dietéticos, neuropéptidos, compuestos dirigidos a receptores de neuropéptidos, hormonas y otros agentes farmacéuticos descritos en este documento) pueden ser determinados fácilmente por un experto en la materia. Por ejemplo, las cantidades y regímenes de dosificación terapéutica para agentes farmacéuticos aprobados para la venta están disponibles públicamente, por ejemplo, como se indica en las etiquetas de los envases, en las pautas de dosificación estándar, en referencias de dosificación estándar como Physician's Desk Reference u otras fuentes.

En un ejemplo, el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NARI), antidepresivos serotoninérgicos específicos y de noradrenalina (NaSSA), agonistas melatoninérgicos (MA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa

(RIMA), antidepresivos tricíclicos (TCA), inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI) y moduladores de serotonina (SM).

En otro ejemplo, el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en imipramina, amitriptilina, dotieping, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, maprotilina, amoxapina, trazodona, bupropión, clomipramina, fluoxetina, citalopram, sertralina, paroxetina, tianeptina, nefazadona, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, reboxetina, mirtazapina, fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, reboxetina, mianserina, agomelatina y vortioxetina.

En otro ejemplo, el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). El ISRS puede seleccionarse de uno o más de citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, dapoxetina, indalping, zimelidina, alaproclato, centropazina, cericlamina, femoxetina, ifoxetina, omiloxetina, panuramina, pirandamina y seproxetina. Por ejemplo, el ISRS puede seleccionarse de uno o más de citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.

En otro ejemplo, el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NARI). En un ejemplo, el NARI es reboxetina.

En otro ejemplo, el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en noradrenalina y antidepresivos serotoninérgicos específicos (NaSSA). En un ejemplo, el NaSSA se selecciona de entre mirtazapina y/o mianserina.

En otro ejemplo, el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en agonistas

melatoninérgicos (MA). En un ejemplo, el MA es agomelatina.

En otro ejemplo, el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). En un ejemplo, el IRSN se selecciona de uno o más de los siguientes: atomoxetina, desvenlafaxina, duloxetina, levomilnaciprán, milnaciprán, sibutramina, tramadol y venlafaxina.

En otro ejemplo, el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA). En un ejemplo, el RIMA es moclobemida. En otro ejemplo, el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en antidepresivos tricíclicos (ATC). En un ejemplo, el ATC se selecciona de uno o más de los siguientes: amitriptilina, clomipramina, dotiepin, imipramina, nortriptilina y doxepina.

En otro ejemplo, el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). En un ejemplo, el IMAO se selecciona de entre fenelzina y/o tranilcipromina.

En otro ejemplo, el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en moduladores de serotonina (SM). En un ejemplo, el SM es vortioxetina.

En otro ejemplo, el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es un sujeto resistente al tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM).

Se apreciará que existen métodos bien conocidos para diagnosticar la depresión (por ejemplo, TDM) en un sujeto. En un ejemplo, la depresión o el TDM se diagnostican identificando a un sujeto utilizando una Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HAM-D o HDRS). La escala HAM-D implica 17 elementos con

una calificación máxima de 54 que indica depresión grave. En algunos ejemplos, la calificación HAM-D puede ser al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. En un ejemplo, la HAM-D es al menos 17. En otro ejemplo, la depresión o el TDM se diagnostican utilizando los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) (consulte el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, quinta edición). Los criterios del DSM-IV o del DSM-V también pueden obtenerse utilizando una Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) (Lecrubier et al, Eur Psychiatry, 1997, 12, págs. 224-231). Se pueden obtener más detalles en línea en <https://harmresearch.org/mini-international-neuropsychiatric-interview-mini/>), que se incorpora aquí como referencia.

Se apreciará que la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, puede proporcionar una mejora de la depresión en el sujeto tratado en relación con un sujeto no tratado.

La mejoría de la depresión en el sujeto tratado puede determinarse utilizando la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery y Asberg (MADRS), que implica una entrevista clínica que pasa de preguntas generales sobre los síntomas a otras más detalladas que permiten una calificación precisa de la gravedad. El evaluador decide si la calificación se encuentra en los pasos de la escala definidos (0, 2, 4, 6) o entre ellos (1, 3, 5). Las preguntas están dirigidas a la tristeza aparente, tristeza reportada, tensión interna, sueño reducido, apetito reducido, dificultades de concentración, lasitud, incapacidad para sentir, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas. Se pueden obtener más detalles en Quilty et al, International Journal of Methods in Psychiatric Research, Int. J. Methods Psychiatr. Res. 22(3): 175–184 (2013) (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/mpr.1388. La MADRS produce una calificación de 0 a 60, donde las puntuaciones más altas reflejan una mayor gravedad de la

depresión. En algunos ejemplos, la calificación MADRS es al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50. En algunos ejemplos, el método proporciona una reducción en la calificación MADRS del sujeto tratado en al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en la calificación MADRS del sujeto tratado en al menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90%.

Deterioro Cognitivo

El objetivo de la presente descripción se basa en parte en el sorprendente descubrimiento de que un compuesto de Fórmula I puede utilizarse para tratar o prevenir la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos y/o para tratar o prevenir el deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos. Por consiguiente, en un aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir el deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos.

El deterioro cognitivo asociado a la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo puede determinarse utilizando la escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS), por ejemplo, la WAIS-IV publicada en 2008. La WAIS-IV se compone de 10 subpruebas básicas y cinco subpruebas complementarias, y las 10 subpruebas básicas comprenden el CI de escala completa. Con la nueva WAIS-IV, se eliminaron las subescalas verbales/de rendimiento de las versiones anteriores y se reemplazaron por las puntuaciones del índice. Se incluyó el Índice de Capacidad General (GAI), que consta de las subpruebas de similitudes, vocabulario e información del Índice de Comprensión Verbal y las subpruebas de diseño de bloques, razonamiento matricial y rompecabezas visuales del Índice de Razonamiento Perceptivo. El GAI es clínicamente útil porque puede usarse como una medida de las capacidades cognitivas que son menos vulnerables al deterioro. Wechsler, David

(1939) titulado "The measurement of adult intelligence. Baltimore: Williams & Wilkins. p. 229. "Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised". <http://www.cps.nova.edu/~cpphelp/WAIS-R.html>.

Hay cuatro puntuaciones de índice que representan los componentes principales de la inteligencia:

- Índice de comprensión verbal (ICV)
- Índice de razonamiento perceptivo (IRP)
- Índice de memoria de trabajo (IMT)
- Índice de velocidad de procesamiento (IVP)

En algunos ejemplos, el sujeto tiene al menos 0,1, 0,5, 1, 2 o 5 DE, de deterioro en la prueba de codificación WAIS en relación con la edad, la educación y el género.

En otros ejemplos, el deterioro cognitivo asociado a la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo puede determinarse utilizando los criterios de la batería de pruebas neuropsicológicas Cogstate, la prueba de aprendizaje verbal de Hopkins (o la prueba de aprendizaje verbal de Hopkins revisada), la prueba de asociación de palabras controladas y las pruebas Trail Making A y B, la prueba de fluidez de categorías, la prueba de fluidez de letras, la prueba de impresión global del paciente de gravedad (PGI-S) y la prueba de impresión global del paciente de mejoría (PGI-I).

En otros ejemplos, el deterioro cognitivo asociado a la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo puede determinarse utilizando los criterios de la batería de pruebas neuropsicológicas Cogstate, la prueba de aprendizaje verbal de Hopkins (o la prueba de aprendizaje verbal de Hopkins revisada), la prueba de asociación de palabras controladas y las pruebas Trail Making A y B.

En algunos ejemplos, la mejora se produce al mostrar un cambio en la línea base de la Función Ejecutiva y/o la Memoria Episódica. Un cambio en la línea base de

la Función Ejecutiva y/o la Memoria Episódica se puede evaluar con referencia a cualquiera de las pruebas o criterios descritos en este documento, o como una combinación de una o más de las pruebas o criterios descritos en este documento. En un ejemplo, la mejora en la Función Ejecutiva se evalúa de acuerdo con una combinación del desempeño del sujeto tratado en la Prueba One Back, la Prueba de Fluidez de Categoría [PFC], la Prueba de Fluidez de Letras [PFL] y la Prueba Internacional de Sustitución de Dígitos y Símbolos – Símbolos. En otro ejemplo, la mejora en la Función Ejecutiva se evalúa de acuerdo con una combinación del desempeño del sujeto tratado en la Prueba One Card Learning y la Prueba de Aprendizaje Verbal Hopkins – Revisada [HVLTR], (solo Recuerdo Inmediato).

En un ejemplo, el deterioro cognitivo asociado a la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo puede determinarse utilizando la Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins (HVLTR) o la Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins revisada (HVLTR). La HVLTR es una medida de la memoria episódica verbal que consta de 3 ensayos de aprendizaje inicial, un ensayo de recuerdo diferido y un ensayo de reconocimiento diferido de sí/no. La HVLTR viene en 6 formas alternativas y paralelas, lo que reduce el potencial de un efecto de la práctica. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en la calificación HVLTR o HVLTR del sujeto tratado. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en la calificación HVLTR o HVLTR del sujeto tratado en al menos aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90%.

En un ejemplo, el deterioro cognitivo asociado a la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo puede determinarse utilizando la prueba Trail Making A y B. La prueba Trail Making A y B es una prueba en papel que se utiliza para evaluar el rendimiento en velocidad de procesamiento y función ejecutiva. La parte A de la prueba evalúa la atención compleja y requiere que un participante conecte

círculos numerados ubicados al azar lo más rápido posible. La parte B evalúa la función ejecutiva y requiere la conexión de letras y números en círculos en una secuencia numérica y alfabética alternada (es decir, 1-A-2-B, etc.) lo más rápido posible, alternando entre números y letras. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en el rendimiento de Trail Making A y B del sujeto tratado. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en el rendimiento de Trail Making A y B del sujeto tratado en al menos aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90%.

En un ejemplo, el deterioro cognitivo asociado a la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo puede determinarse utilizando la Prueba de Fluidez de Categoría (PFC). En un ejemplo, el deterioro cognitivo asociado a la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo puede determinarse utilizando la Prueba de Fluidez de Categoría (PFC). La PFC y la PFL miden el desempeño en los dominios del lenguaje y la función ejecutiva, y son pruebas de fluidez verbal basadas en papel. La PFC mide la producción espontánea de palabras que son ejemplos de diferentes categorías (como animales, frutas y verduras) en 1 minuto. La PFL mide las producciones espontáneas de palabras que comienzan con una letra designada (se evalúan 3 letras diferentes en cada visita de prueba aplicable, como F, A y S) en 1 minuto. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en la puntuación de la PFC del sujeto tratado. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en la puntuación de la prueba PFC del sujeto tratado en al menos aproximadamente un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90%. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en la puntuación de la prueba PFL del sujeto tratado. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en la puntuación de la prueba PFL del sujeto tratado en al menos aproximadamente un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90%.

En un ejemplo, el deterioro cognitivo asociado a la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo puede determinarse utilizando la Impresión Global de Gravedad del Paciente (PGI-S) y la Impresión Global de Mejoría del Paciente (PGI-I). PGI-S y PGI-I permiten a un participante proporcionar una evaluación de su percepción de la gravedad de sus síntomas y cualquier mejora observada durante el ensayo. Se solicita a los participantes que describan su percepción global personal de su depresión y deterioro cognitivo. Para PGI-S, el participante calificará la gravedad de sus síntomas en una escala de siete puntos: 1, no presente; 2, muy leve; 3, leve; 4, moderado; 5, moderadamente grave; 6, grave; 7, extremadamente grave. La escala de 7 puntos para PGI-I se califica como 1, muy mejorado; 2, mucho mejorado; 3, mínimamente mejorado; 4, sin cambios; 5, mínimamente peor; 6, mucho peor; o 7, mucho peor. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en la puntuación PGI-S del sujeto tratado. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en la puntuación PGI-S del sujeto tratado en al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en la puntuación PGI-I del sujeto tratado. En algunos ejemplos, el método proporciona una mejora en la puntuación PGI-I del sujeto tratado en al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En un ejemplo, el deterioro cognitivo asociado a la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo puede determinarse utilizando los criterios de la batería de pruebas neuropsicológicas Cogstate.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “deterioro cognitivo” se refiere al deterioro o pérdida de la capacidad cognitiva en relación con el sujeto. Tal deterioro o pérdida de la capacidad cognitiva puede ser evidente en un sujeto cognitivamente sano.

Otras afecciones médicas que pueden estar asociadas con el deterioro o deterioro cognitivo incluyen afecciones médicas que afectan principalmente al sistema

nervioso central (SNC) o que están altamente asociadas con él. En algunas modalidades, el sujeto no padece otra afección médica que esté asociada con el sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer (EA).

En algunas modalidades, el sujeto puede no tener un trastorno asociado con un nivel sustancialmente elevado de cortisol, como demencia. Las demencias incluyen, entre otras, enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal (incluida la enfermedad de Pick), parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Korsakoff, enfermedad de Biswanger, demencia asociada al VIH, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), esclerosis múltiple, enfermedad de la neurona motora, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, hidrocefalia normotensiva y síndrome de Down.

El sujeto puede tener un nivel de cortisol (en nmol/L) de menos de aproximadamente 450, 440, 430, 420, 410, 400, 390, 380, 370, 360, 250, 340, 330, 320, 310, 300, 290, 280, 270, 260, 250, 240, 230, 220, 210 o 200. El sujeto puede tener un nivel de cortisol (en nmol/L) de al menos aproximadamente 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 o 350. El sujeto puede tener un nivel de cortisol (en nmol/L) en un rango proporcionado por dos de estos niveles superiores y/o inferiores. Por ejemplo, el sujeto puede tener un nivel de cortisol (en nmol/L) en un rango entre aproximadamente 150 y 400, 170 y 350, o 200 y 330. El nivel de cortisol se puede medir a partir del plasma o suero de un sujeto. El nivel de cortisol puede representar una medición diaria o semanal promedio.

Edad y género de los sujetos

Se entiende que el deterioro cognitivo varía entre diferentes sujetos. En algunas modalidades, la edad (en años) del sujeto es al menos aproximadamente 5, 10, 15, 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 90 o 100. En algunas modalidades, la edad

del sujeto (en años) es menor que aproximadamente 90, 80, 75, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 18 o 10. La edad del sujeto puede estar en un rango entre dos de estos valores superiores y/o inferiores.

Sujetos con mayor riesgo de depresión y deterioro cognitivo asociado

También se entenderá que el método descrito en el presente documento puede encontrar aplicación en la prevención y/o reducción del deterioro cognitivo en un sujeto que tiene un mayor riesgo de depresión resistente a los antidepresivos y deterioro cognitivo asociado. “Riesgo aumentado” se utiliza en el presente documento para referirse a un sujeto que puede tener una mayor probabilidad de experimentar depresión resistente a los antidepresivos y deterioro cognitivo asociado. En algunas modalidades, el sujeto tiene un mayor riesgo de depresión resistente a los antidepresivos. En algunas modalidades, el sujeto tiene un mayor riesgo de deterioro cognitivo resistente a los antidepresivos. En algunas modalidades, el sujeto tiene un mayor riesgo de experimentar depresión resistente a los antidepresivos grave y deterioro cognitivo asociado.

El experto en la materia apreciará que existen diversos factores que pueden hacer que un sujeto presente un mayor riesgo de padecer depresión resistente a los antidepresivos y deterioro cognitivo asociado. Los factores que pueden hacer que un sujeto presente un mayor riesgo incluyen, entre otros, la presencia de marcadores genéticos particulares, antecedentes familiares de depresión resistente a los antidepresivos y deterioro cognitivo asociado, padecer determinadas afecciones médicas asociadas con la depresión resistente a los antidepresivos y deterioro cognitivo asociado, y/o factores ambientales asociados con la depresión resistente a los antidepresivos y deterioro cognitivo asociado, y/o factores sociales asociados con la depresión resistente a los antidepresivos y deterioro cognitivo asociado, y/o factores externos asociados con la depresión resistente a los antidepresivos y deterioro

cognitivo asociado.

Mejora de la capacidad cognitiva

También se entenderá que el método descrito en el presente documento puede ser beneficioso para tratar o prevenir el deterioro cognitivo en un sujeto que tiene depresión resistente a los antidepresivos y/o deterioro cognitivo asociado. Como se usa en el presente documento, “tratar” se refiere a un aumento en la capacidad cognitiva en comparación con la capacidad previa de un sujeto (es decir, antes de que se le administrara un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas modalidades, el sujeto experimenta una capacidad cognitiva mejorada. La mejora de la capacidad cognitiva puede experimentarse en relación con una o más facetas de la cognición que incluyen, por ejemplo, la función psicomotora, la atención visual, el aprendizaje y la memoria, la memoria de trabajo y la memoria de asociación visual. Tales capacidades cognitivas pueden medirse utilizando diversas técnicas conocidas en el campo, como las que se describen a continuación (por ejemplo, las pruebas de batería Cogstate). En algunas modalidades, un sujeto experimenta una función psicomotora mejorada. En algunas modalidades, un sujeto experimenta una atención visual mejorada. En algunas modalidades, un sujeto experimenta un aprendizaje y una memoria mejorados. En algunas modalidades, un sujeto experimenta una memoria de trabajo mejorada. En algunas modalidades, un sujeto experimenta una memoria de asociación visual mejorada.

Métodos de evaluación de la capacidad cognitiva

Existen diversas pruebas a través de las cuales se puede evaluar la capacidad cognitiva de un sujeto. De esta manera, en función de los resultados de tales pruebas, es posible evaluar el deterioro cognitivo de un sujeto.

El experto en la materia apreciará que existe una variedad de pruebas que se

pueden emplear para evaluar con precisión el estado cognitivo y, de manera similar, el deterioro cognitivo de un sujeto. Tales pruebas incluyen, entre otras, las pruebas de batería Cogstate, la batería automatizada de pruebas neuropsicológicas de Cambridge (CANTAB), la prueba del cociente intelectual (CI), la prueba de diseño de bloques de Kohs, la prueba de analogías de Miller, la prueba de capacidad escolar de Otis-Lennon (OLSAT), las matrices progresivas de Raven, las escalas de inteligencia de Stanford-Binet, la escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC), la prueba Wonderlic, la prueba del laberinto de Porteus, la batería de aptitud lingüística de Pimsleur, los cubos de Knox, la prueba del dibujo de una persona, el miniexamen del estado mental (MMSE), la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer: subescala cognitiva (ADAS-Cog, ADCOMs, prueba de aprendizaje visual auditivo de Rey (RAVLT), NTB y NPI) y el sistema de evaluación computarizada CDR. Las pruebas de la batería Cogstate incluyen, por ejemplo, la prueba de detección, la prueba de identificación, la prueba de aprendizaje de una tarjeta, la prueba de memoria de trabajo One Back, la prueba de aprendizaje de asociación por pares continuos y la prueba de sustitución internacional de símbolos de dígitos - Símbolos. Cada prueba está diseñada para evaluar varios parámetros que pueden atribuirse a la capacidad cognitiva de un sujeto. En consecuencia, en algunas modalidades, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una prueba cognitiva mejorada (batería de pruebas Cogstate) del sujeto tratado en relación con un sujeto no tratado. Una mejora en la prueba cognitiva, de acuerdo con lo determinado por los resultados de la batería de pruebas Cogstate, también puede considerarse a partir de una suma de los resultados de cada prueba individual (por ejemplo, prueba de detección, prueba de identificación, prueba de aprendizaje de una tarjeta, prueba de memoria de trabajo One Back, prueba de sustitución internacional de símbolos de dígitos y la prueba de aprendizaje de

asociación por pares continuos).

En algunos ejemplos, una o más pruebas cognitivas que miden la mejora del tiempo de reacción pueden proporcionar una mejora de al menos aproximadamente ($\log_{10}$, milisegundos) 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19 o 0,20. En algunos ejemplos, una o más pruebas cognitivas pueden proporcionar una medición de probabilidad de “valor p” de un grupo de sujetos tratados de menos de aproximadamente 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002 o 0,001. En algunos ejemplos, la prueba cognitiva puede proporcionar una diferencia estandarizada de “valor d” de Cohen entre dos medias (es decir, sujeto tratado y no tratado) de al menos aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7 o 0,8. En algunos ejemplos, la prueba cognitiva puede proporcionar un “valor p” y un “valor d” de acuerdo con cualquier combinación de modalidades individuales de las mismas como se describe en el presente documento.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una mejora de la función psicomotora del sujeto tratado en relación con un sujeto no tratado. La función psicomotora se evidencia por una mejora en el tiempo de reacción simple, y se mide en velocidad de ejecución ($\log_{10}$ milisegundos). Como apreciará el experto en la materia, la función psicomotora es fundamental en la capacidad de un sujeto para ejecutar habilidades motoras gruesas y finas. En consecuencia, la función psicomotora es un componente esencial de las habilidades físicas que incluyen, por ejemplo, movimiento, coordinación, manipulación, destreza, gracia, fuerza y velocidad. Por lo tanto, es previsible que el método descrito en el presente documento pueda encontrar una aplicación particular en la mejora de la función psicomotora en un sujeto cognitivamente sano. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de

Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una mejora en la habilidad física de un sujeto cognitivamente sano. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una mejora de las habilidades motoras gruesas en un sujeto cognitivamente sano. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una mejora de las habilidades motoras finas en un sujeto cognitivamente sano.

A partir de aquí, es previsible que el método descrito en el presente documento también pueda encontrar una aplicación particular para ayudar a un sujeto a recuperar la función psicomotora. Una pérdida de la función psicomotora puede resultar por diversas razones, incluidas, entre otras, un accidente y/o lesión, un derrame cerebral u otra afección médica. Tal pérdida de las habilidades psicomotoras puede afectar a una o más áreas del cuerpo del sujeto, incluidas, entre otras, las extremidades. En consecuencia, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ayudar a restablecer la función psicomotora. El término “restaurar la función psicomotora” se utiliza en el presente documento para significar un retorno, en cierta medida, de la función motora anterior.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una mejora de la velocidad de desempeño de la función psicomotora. La mejora de la velocidad de la función psicomotora puede medirse entre los sujetos tratados en relación con los sujetos no tratados. En algunos ejemplos, una mejora de la velocidad de la función psicomotora puede proporcionarse mediante un tiempo de reacción log10 (milisegundos) de menos de aproximadamente 2,60, 2,59, 2,58, 2,57, 2,56, 2,55, 2,54,

2,53, 2,52, 2,51 o 2,50. En algunos ejemplos, una mejora de la velocidad de la función psicomotora puede ser al menos de aproximadamente ($\log_{10}$, milisegundos) 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19 o 0,20. En algunos ejemplos, la prueba de la función psicomotora tiene una medición de probabilidad de valor p de un grupo de sujetos tratados de menos de aproximadamente 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 o 0,09. En algunos ejemplos, la prueba de función psicomotora puede proporcionar una diferencia estandarizada del valor d de Cohen entre dos medias (es decir, sujeto tratado y no tratado) de al menos aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 o 0,7. En algunos ejemplos, la prueba de función psicomotora puede proporcionar un “valor p” y un “valor d” de acuerdo con cualquier combinación de modalidades individuales de los mismos, como un valor p menor que aproximadamente 0,09 con un tamaño del efecto del valor d mayor que aproximadamente 0,7.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una mejora de la atención visual del sujeto tratado en relación con un sujeto no tratado. La atención visual se evidencia por una mejora en el tiempo de retención de la elección, y se mide en velocidad de ejecución ($\log_{10}$ milisegundos). En algunas modalidades, la mejora en la atención visual se evidencia por una mejora en el tiempo de retención de la elección. En algunas modalidades, la mejora en la atención visual se evalúa mediante la Prueba de Identificación Cogstate. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una mejora de la velocidad de ejecución de la atención visual del sujeto tratado en relación con un sujeto no tratado. La mejora de la velocidad de la atención visual se puede medir entre los sujetos tratados en relación con los sujetos no tratados. En algunos ejemplos, una mejora de

la velocidad de atención visual puede proporcionarse mediante un tiempo de reacción $\log_{10}$ (milisegundos) de menos de aproximadamente 2,80, 2,79, 2,78, 2,77, 2,76, 2,75, 2,74, 2,73, 2,72, 2,71 o 2,70. En algunos ejemplos, una mejora de la velocidad de atención visual puede ser de al menos aproximadamente ($\log_{10}$, milisegundos) 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19 o 0,20. En algunos ejemplos, la prueba de atención visual tiene una medición de probabilidad de valor p de un grupo de sujetos tratados de menos de aproximadamente 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 o 0,09, 0,08, 0,07, 0,06 o 0,05. En algunos ejemplos, la atención visual puede proporcionar una diferencia estandarizada de valor d de Cohen entre dos medias (es decir, sujeto tratado y no tratado) de al menos aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 o 0,6. En algunos ejemplos, la prueba de atención visual puede proporcionar un “valor p” y un “valor d” de acuerdo con cualquier combinación de modalidades individuales de los mismos, como un valor p menor de aproximadamente 0,05 con un tamaño del efecto del valor d mayor de aproximadamente 0,6.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una mejora del aprendizaje y la memoria del sujeto tratado en relación con un sujeto no tratado. El aprendizaje y la memoria se evidencian por una mejora en el aprendizaje de reconocimiento visual, y se miden en precisión de desempeño (proporción de arcoseno correcta). En algunas modalidades, la mejora en el aprendizaje y la memoria se evidencia por una mejora en el aprendizaje de reconocimiento visual. En algunas modalidades, la mejora en el aprendizaje y la memoria se evalúa mediante la Prueba de aprendizaje de una tarjeta de Cogstate. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una

mejora de la precisión de aprendizaje y memoria de la proporción (es decir, proporción de arcoseno correcta) de al menos aproximadamente X% del sujeto tratado en relación con un sujeto no tratado. La mejora de la precisión de aprendizaje y memoria se puede medir entre los sujetos tratados en relación con los sujetos no tratados. En algunos ejemplos, una prueba de precisión de aprendizaje y memoria puede proporcionarse mediante una precisión de arcoseno de al menos aproximadamente 1,0, 1,01, 1,02, 1,03, 1,04, 1,05, 1,06, 1,07, 1,08, 1,09 o 1,10. En algunos ejemplos, la prueba de precisión de aprendizaje y memoria tiene una medición de probabilidad de valor p de un grupo de sujetos tratados de menos de aproximadamente 0,9. En algunos ejemplos, la atención visual puede proporcionar una diferencia estandarizada de valor d de Cohen entre dos medias (es decir, sujeto tratado y no tratado) de al menos aproximadamente 0,1, 0,15 o 0,19. En algunos ejemplos, la prueba de atención visual puede proporcionar un “valor p” y un “valor d” de acuerdo con cualquier combinación de modalidades individuales de los mismos, como un valor p menor de aproximadamente 0,9 con un tamaño de efecto de valor d mayor de aproximadamente 0,15.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una mejora de la memoria de trabajo del sujeto tratado en relación con un sujeto no tratado. En algunas modalidades, la mejora de la memoria de trabajo se evalúa mediante la Prueba de Memoria de Trabajo Cogstate One Back, y se mide en número de errores. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una mejora del número de errores de la memoria de trabajo de al menos aproximadamente X% del sujeto tratado en relación con un sujeto no tratado. La mejora de la memoria de trabajo se puede medir entre los sujetos tratados en relación

con los sujetos no tratados. En algunos ejemplos, una prueba de memoria de trabajo puede proporcionarse mediante un tiempo de reacción $\log_{10}$ de menos de aproximadamente 2,90, 2,89, 2,88, 2,87, 2,86, 2,85, 2,84, 2,83, 2,82, 2,81 o 2,80. En algunos ejemplos, una mejora en una prueba de memoria de trabajo puede ser de al menos aproximadamente ($\log_{10}$, milisegundos) 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19 o 0,20. En algunos ejemplos, la prueba de memoria de trabajo tiene una medición de probabilidad de valor p de un grupo de sujetos tratados de menos de aproximadamente 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 o 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 o 0,01. En algunos ejemplos, la prueba de memoria de trabajo puede proporcionar una diferencia estandarizada de valor d de Cohen entre dos medias (es decir, sujeto tratado y no tratado) de al menos aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7 o 0,8. En algunos ejemplos, la prueba de atención visual puede proporcionar un “valor p” y un “valor d” de acuerdo con cualquier combinación de modalidades individuales de los mismos, como un valor p menor que aproximadamente 0,01 con un tamaño del efecto del valor d mayor que aproximadamente 0,8.

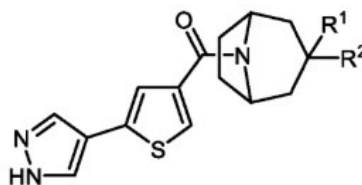
En algunas modalidades, la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una mejora de la memoria de asociación visual del sujeto tratado en relación con un sujeto no tratado. En algunas modalidades, la memoria de asociación visual se evalúa mediante la Prueba de aprendizaje de asociación por pares continuos de Cogstate y se mide en número de errores. La mejora de la memoria de asociación visual se puede medir entre los sujetos tratados en relación con los sujetos no tratados. En algunos ejemplos, una prueba de memoria de asociación visual puede proporcionarse mediante una puntuación de error de 30 de menos de 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 o 10. En algunos ejemplos, una prueba de memoria de

asociación visual puede proporcionarse mediante una mejora en la puntuación de error de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. En algunos ejemplos, la prueba de memoria de asociación visual tiene una medición de probabilidad de valor p de un grupo de sujetos tratados de menos de 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 o 10. En algunos ejemplos, la prueba de memoria de asociación visual puede proporcionar una diferencia estandarizada de valor d de Cohen entre dos medias (es decir, sujeto tratado y no tratado) de al menos aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3 o 0,4. En algunos ejemplos, la prueba de memoria de asociación visual puede proporcionar un “valor p” y un “valor d” de acuerdo con cualquier combinación de modalidades individuales de los mismos, como un valor p menor que aproximadamente 0,5 con un tamaño del efecto del valor d mayor que aproximadamente 0,4.

Compuesto de Fórmula I

Se ha descubierto sorprendentemente que un compuesto de Fórmula I se puede utilizar para tratar o prevenir la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos y/o para tratar o prevenir el deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos. Las modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento comprenden la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se utiliza en el presente documento, un compuesto de Fórmula I tiene la siguiente estructura química:



Fórmula I;

en donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, -CN, -CF₃, -OR³, -SR³, -NR³R⁴, -COR³, -CO₂R³, -CONR³R⁴, -NR³COR⁴, -SO₂R³, -SO₂NR³R⁴ y -NR³SO₂R⁴.

En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^1 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es flúor. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunas modalidades, R^1 es yodo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^1 es -O-alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^1 es haloalquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^1 es -O-haloalquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^1 es alquenilo C_{2-6} . En algunas modalidades, R^1 es alquinilo C_{2-6} . En algunas modalidades, R^1 es carbociclilo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^1 es un carbociclilo de 6 miembros. En algunas modalidades, R^1 es un carbociclilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^1 es un heterociclilo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^1 es un heterociclilo de 6 miembros. En algunas modalidades, R^1 es un heterociclilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^1 es -CN. En algunas modalidades, R^1 es -CF₃. En algunas modalidades, R^1 es -OR³. En algunas modalidades, R^1 es -SR³. En algunas modalidades, R^1 es -NR³R⁴. En algunas modalidades, R^1 es -COR³. En algunas modalidades, R^1 es -CO₂R³. En algunas modalidades, R^1 es -CONR³R⁴. En algunas modalidades, R^1 es -NR³COR⁴. En algunas modalidades, R^1 es -SO₂R³. En algunas modalidades, R^1 es -SO₂NR³R⁴. En algunas modalidades, R^1 es -NR³SO₂R⁴.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 es halógeno. En algunas modalidades, R^2 es cloro. En algunas modalidades, R^2 es flúor. En algunas modalidades, R^2 es bromo. En algunas modalidades, R^2 es yodo. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^2 es -O-alquilo C_{1-6} .

6. En algunas modalidades, R^2 es haloalquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^2 es -O-haloalquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^2 es alqueno C_{2-6} . En algunas modalidades, R^2 es alquino C_{2-6} . En algunas modalidades, R^2 es carbociclilo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^2 es un carbociclilo de 6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es un carbociclilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^2 es un heterociclilo de 6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es un heterociclilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^2 es -CN. En algunas modalidades, R^2 es -CF₃. En algunas modalidades, R^2 es -OR³. En algunas modalidades, R^2 es -SR³. En algunas modalidades, R^2 es -NR³R⁴. En algunas modalidades, R^2 es -COR³. En algunas modalidades, R^2 es -CO₂R³. En algunas modalidades, R^2 es -CONR³R⁴. En algunas modalidades, R^2 es -NR³COR⁴. En algunas modalidades, R^2 es -SO₂R³. En algunas modalidades, R^2 es -SO₂NR³R⁴. En algunas modalidades, R^2 es -NR³SO₂R⁴.

Si está presente, cada carbociclilo de 3-10 miembros y heterociclilo de 3-10 miembros puede estar sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , -CN, -CF₃, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -COR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR⁵SO₂R⁶.

En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -O-alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes haloalquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -O-haloalquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -O-haloalquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -O-haloalquilo C_{1-6} .

miembros está sustituido con uno o más sustituyentes alquenilo C_{2-6} . En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes alquinilo C_{2-6} . En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-CN$. En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-CF_3$. En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-OR^5$. En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-SR^5$. En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-COR^5$. En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-CO_2R^5$. En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-CONR^5R^6$. En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-NR^5COR^6$. En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-SO_2R^5$. En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-SO_2NR^5R^6$. En algunas modalidades, el carbociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-NR^5SO_2R^6$.

En algunas modalidades, R^1 es un carbociclilo de 6 miembros y está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-O$ -haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-CN$, $-CF_3$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^6$, $-COR^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$, $-NR^5COR^6$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^6$ y $-NR^5SO_2R^6$. En algunas modalidades, R^1 es un carbociclilo de 5 miembros y está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-O$ -

haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -CN, -CF₃, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR⁵SO₂R⁶

En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -O-alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes haloalquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -O-haloalquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes alquenilo C₂₋₆. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes alquinilo C₂₋₆. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -CN. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -CF₃. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -OR⁵. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -SR⁵. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -COR⁵. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -CO₂R⁵. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -CONR⁵R⁶. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -NR⁵COR⁶. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes -SO₂R⁵.

En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$.

En algunas modalidades, R^2 es un carbociclilo de 6 miembros y está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{O}$ -haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ y $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$. En algunas modalidades, R^2 es un carbociclilo de 5 miembros y está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{O}$ -haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ y $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$.

Si está presente, cada R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclilo de 3-7 miembros y heterociclilo de 3-7 miembros.

En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^3 es carbociclilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, R^3 es carbociclilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, R^3 es un carbociclilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^3 es un carbociclilo de 6 miembros.

En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^4 es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^4 es carbociclilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, R^4 es carbociclilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, R^4 es un carbociclilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^4 es un carbociclilo de 6 miembros.

Si está presente, cada R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo

que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

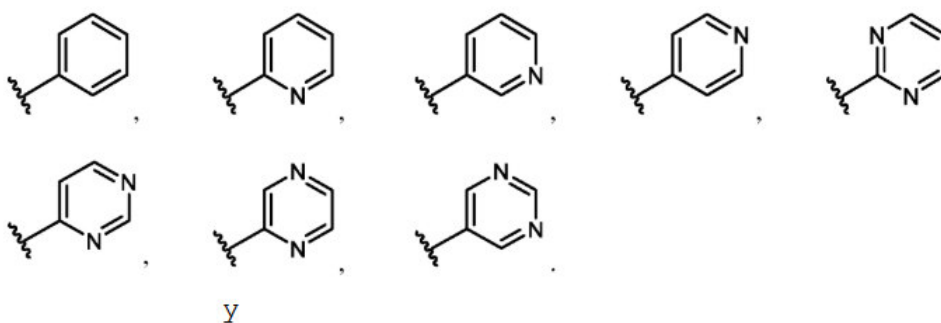
En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁵ es alquilo C₁₋₆.

En algunas modalidades, R⁶ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁶ es alquilo C₁₋₆.

En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carbociclilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, OH, -CN y -NH₂. Si está presente, cada carbociclilo de 3 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros puede estar sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -CF₃, -NH₂ y alquilo C₁₋₆.

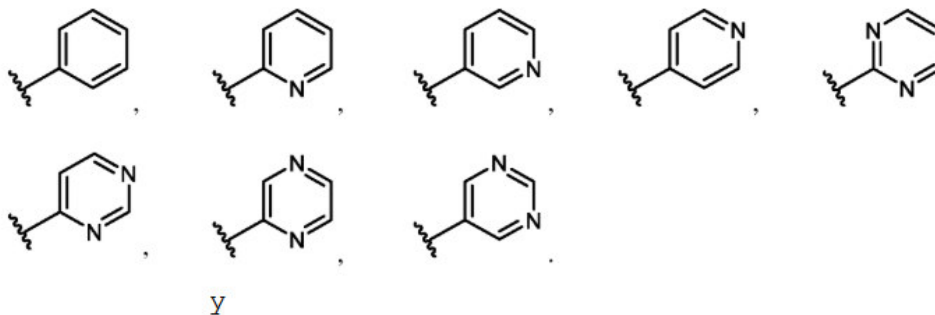
En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carbociclilo de 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, -OH, -CN y -NH₂. Si está presente, cada carbociclilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros puede estar sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -CF₃, -NH₂ y alquilo C₁₋₆.

En algunas modalidades, R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -CF₃, -NH₂ y alquilo C₁₋₆, y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

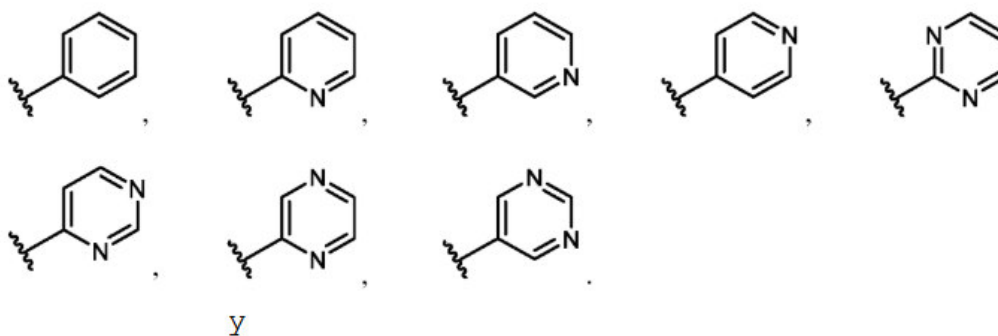


En algunas modalidades, R¹ es hidrógeno y R² se selecciona

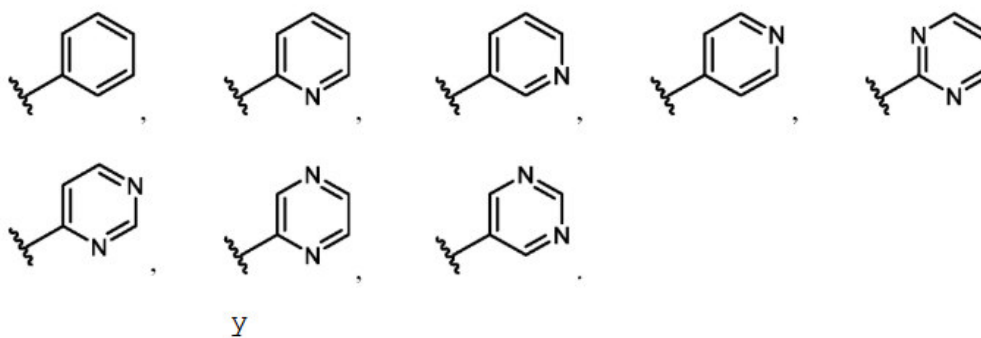
independientemente del grupo que consiste en:



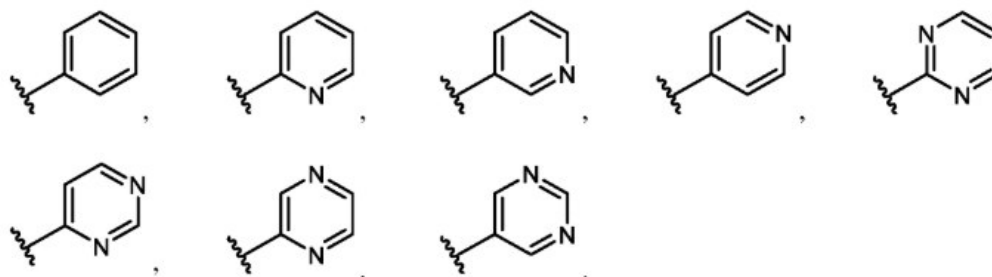
En algunas modalidades, R^1 es halógeno y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



En algunas modalidades, R^1 es -OH y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

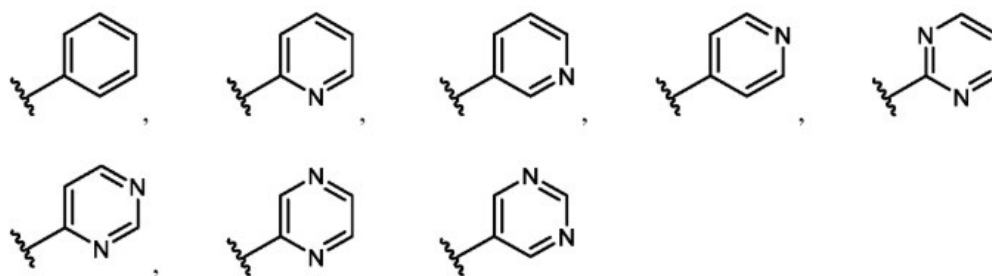


En algunas modalidades, R^1 es -CN y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



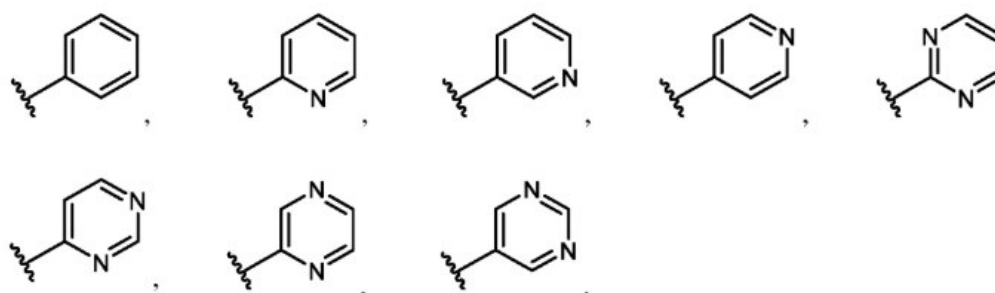
y

En algunas modalidades, R^1 es $-CF_3$ y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



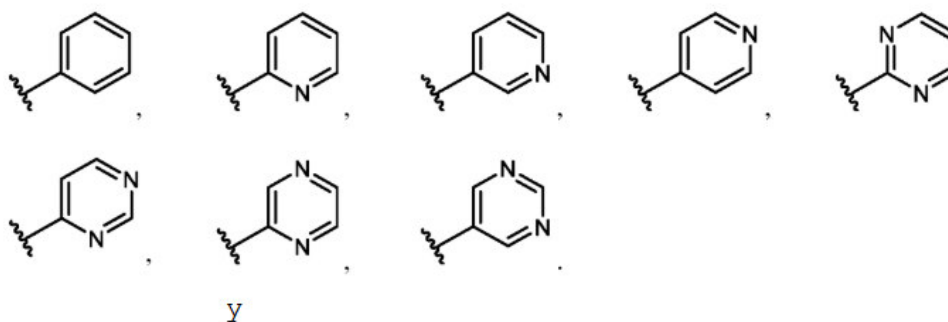
y

En algunas modalidades, R^1 es $-NH_2$ y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

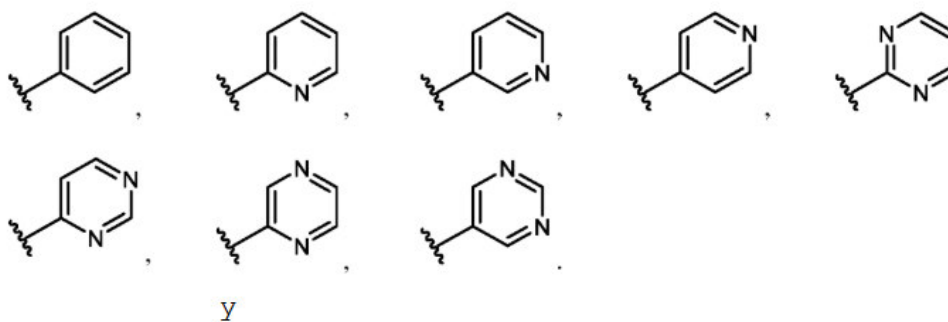


y

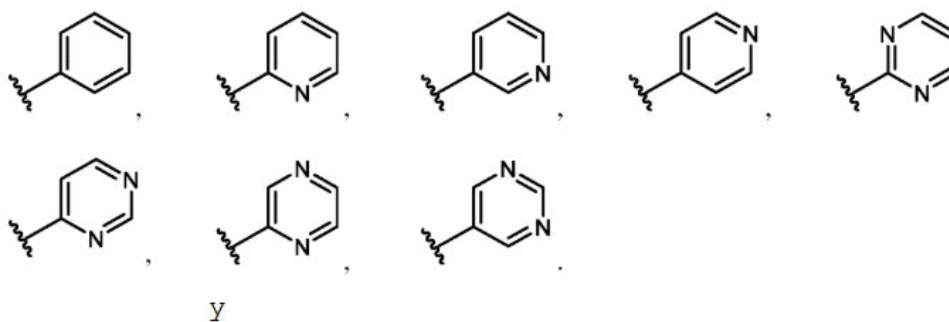
En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



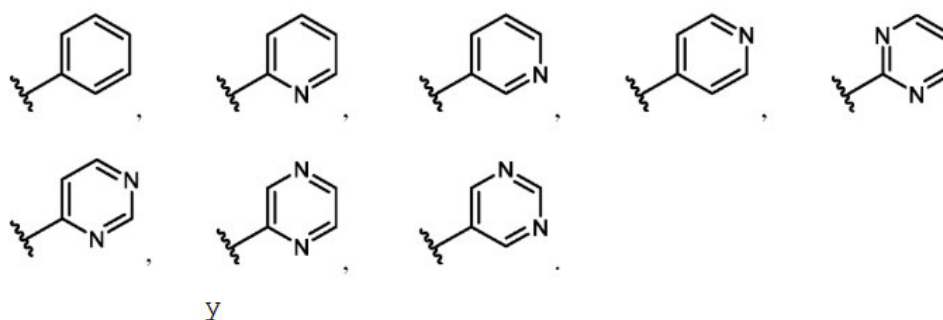
En algunas modalidades, R^1 es cloro y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



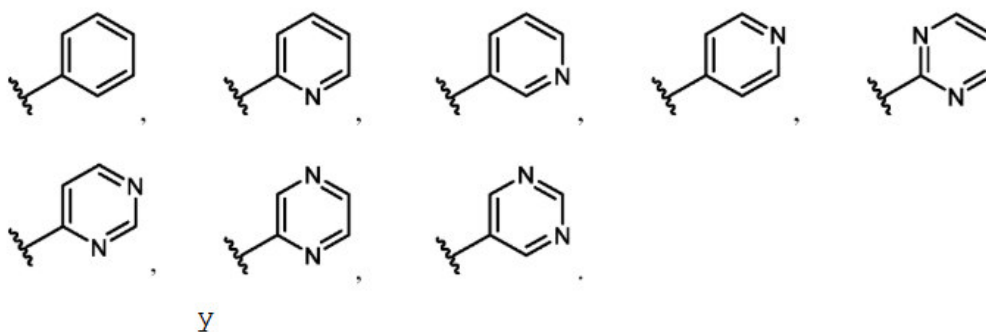
En algunas modalidades, R^1 es bromo y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



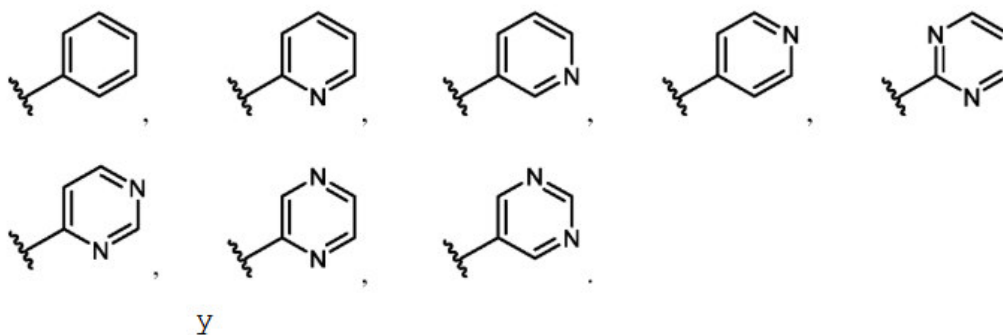
En algunas modalidades, R^1 es flúor y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



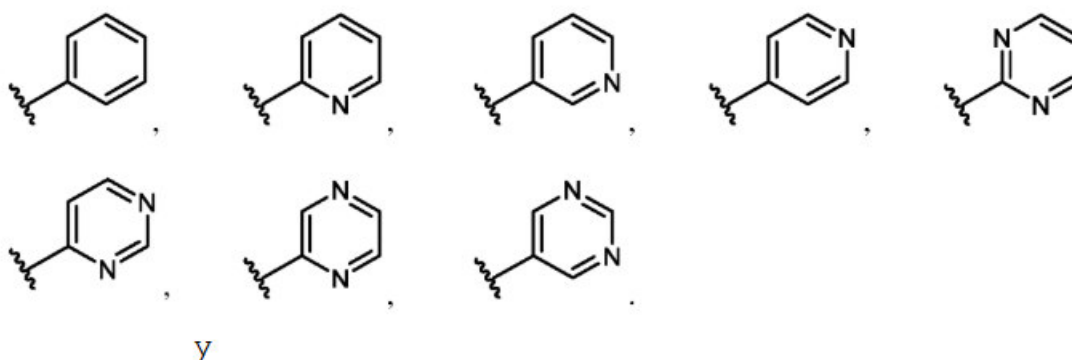
En algunas modalidades, R^1 es yodo y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



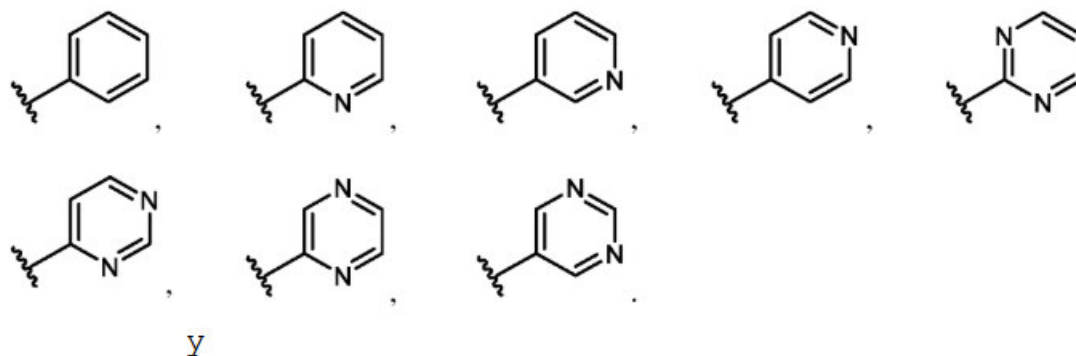
En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -CF₃, -NH₂ y alquilo C₁₋₆, y R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



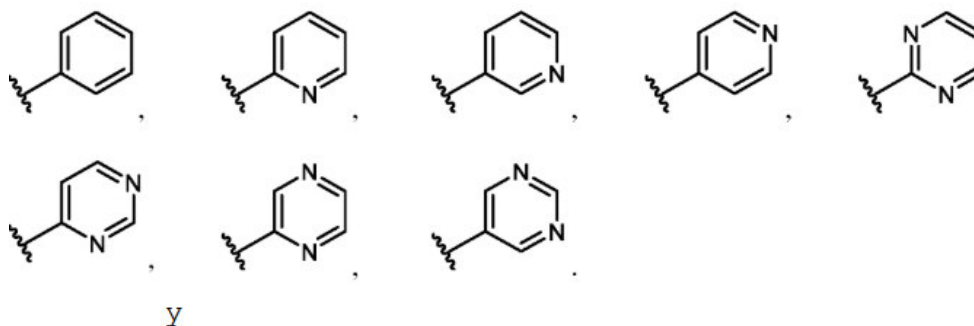
En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno y R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



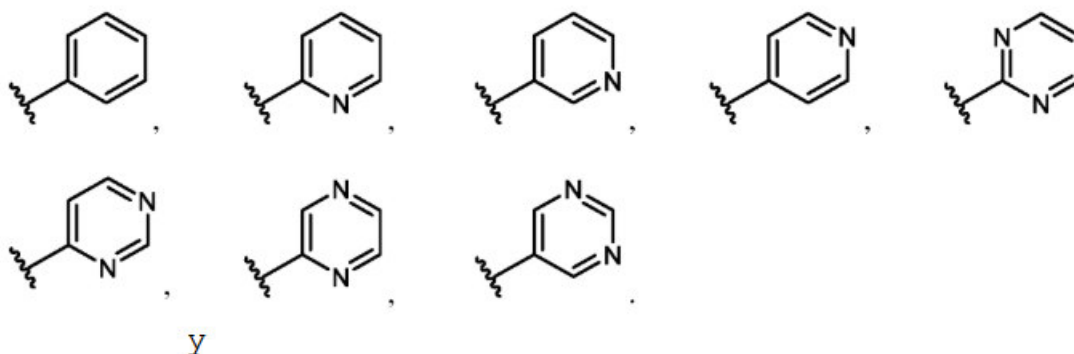
En algunas modalidades, R^2 es halógeno y R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



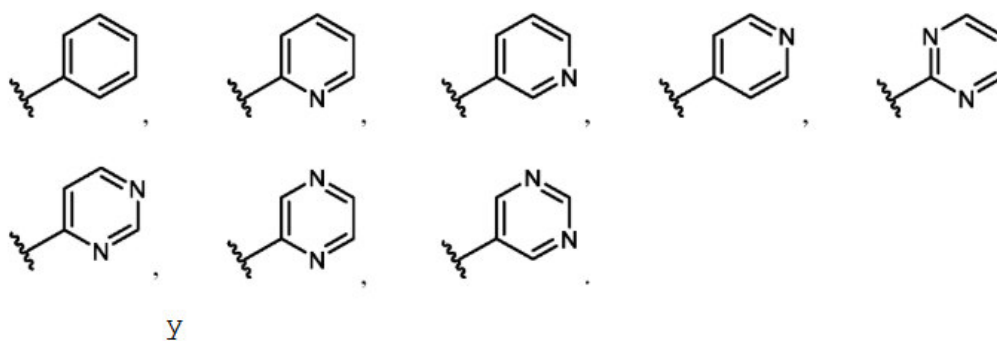
En algunas modalidades, R^2 es -OH y R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



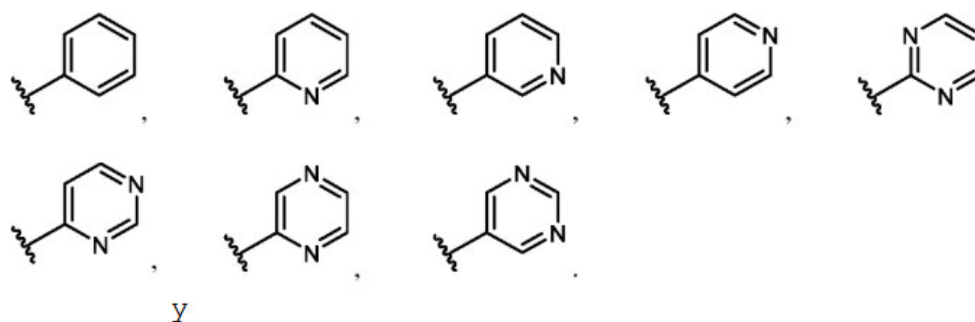
En algunas modalidades, R^2 es -CN y R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



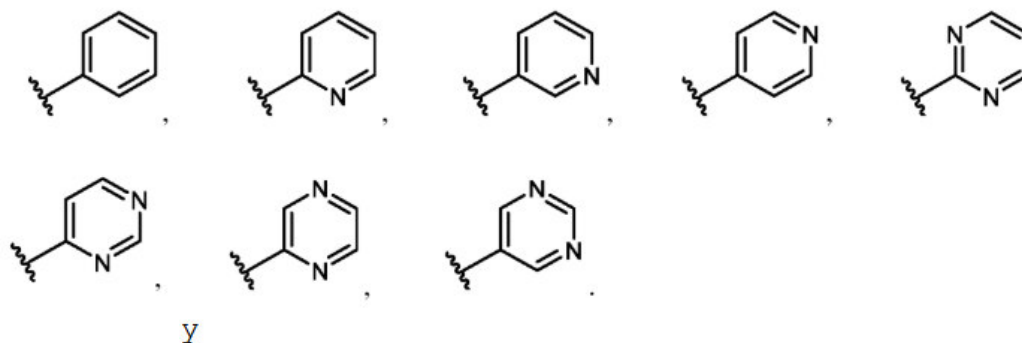
En algunas modalidades, R^2 es $-CF_3$ y R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



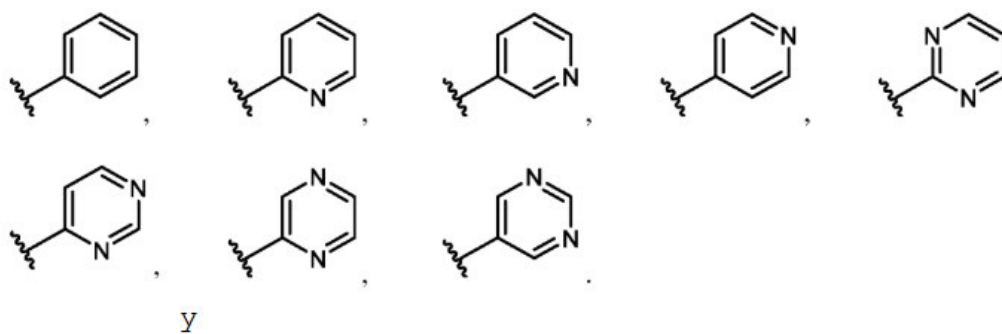
En algunas modalidades, R^2 es $-NH_2$ y R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



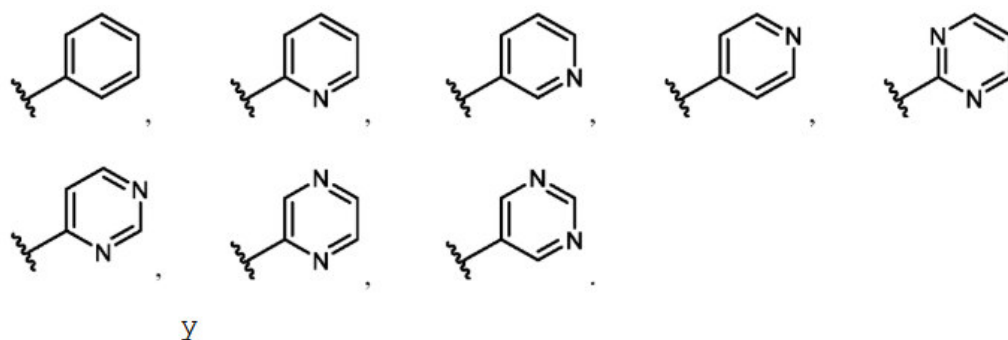
En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} y R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



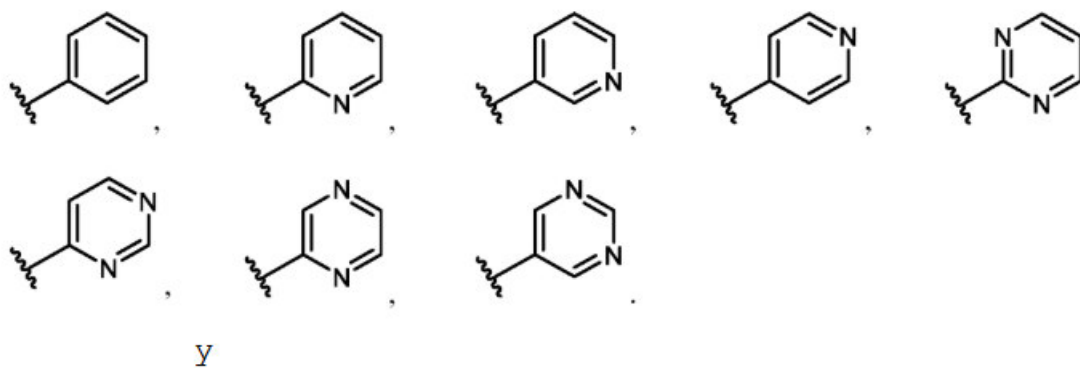
En algunas modalidades, R_2 es cloro y R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



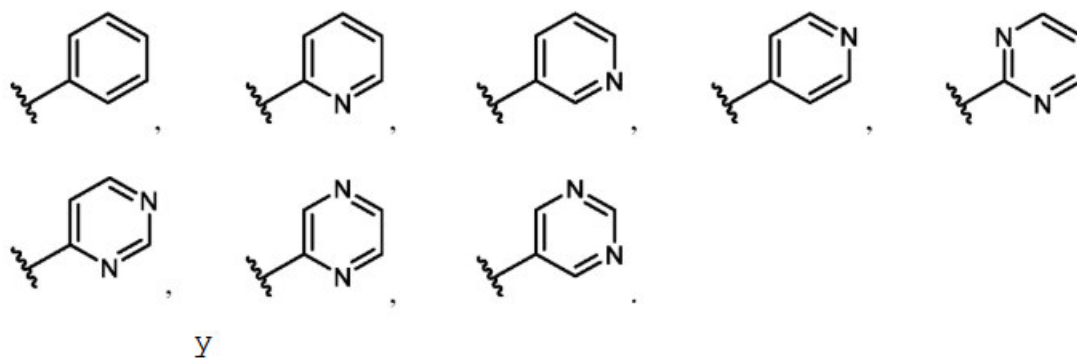
En algunas modalidades, R^2 es bromo y R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



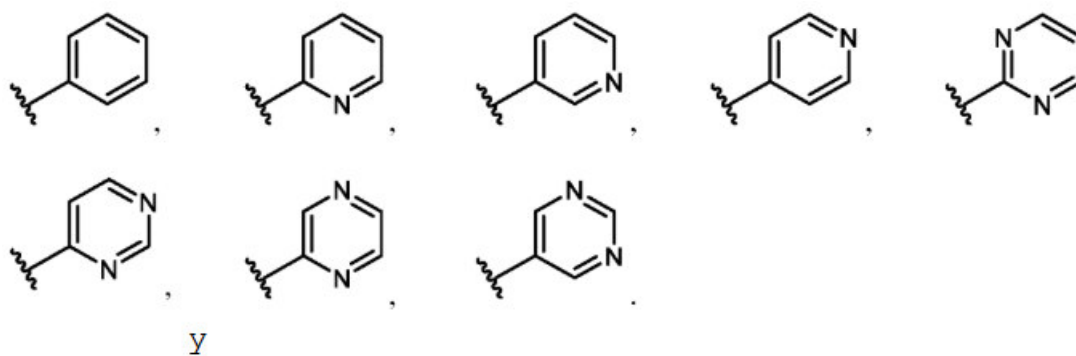
En algunas modalidades, R^2 es flúor y R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



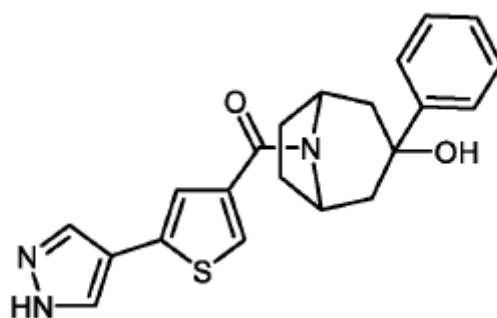
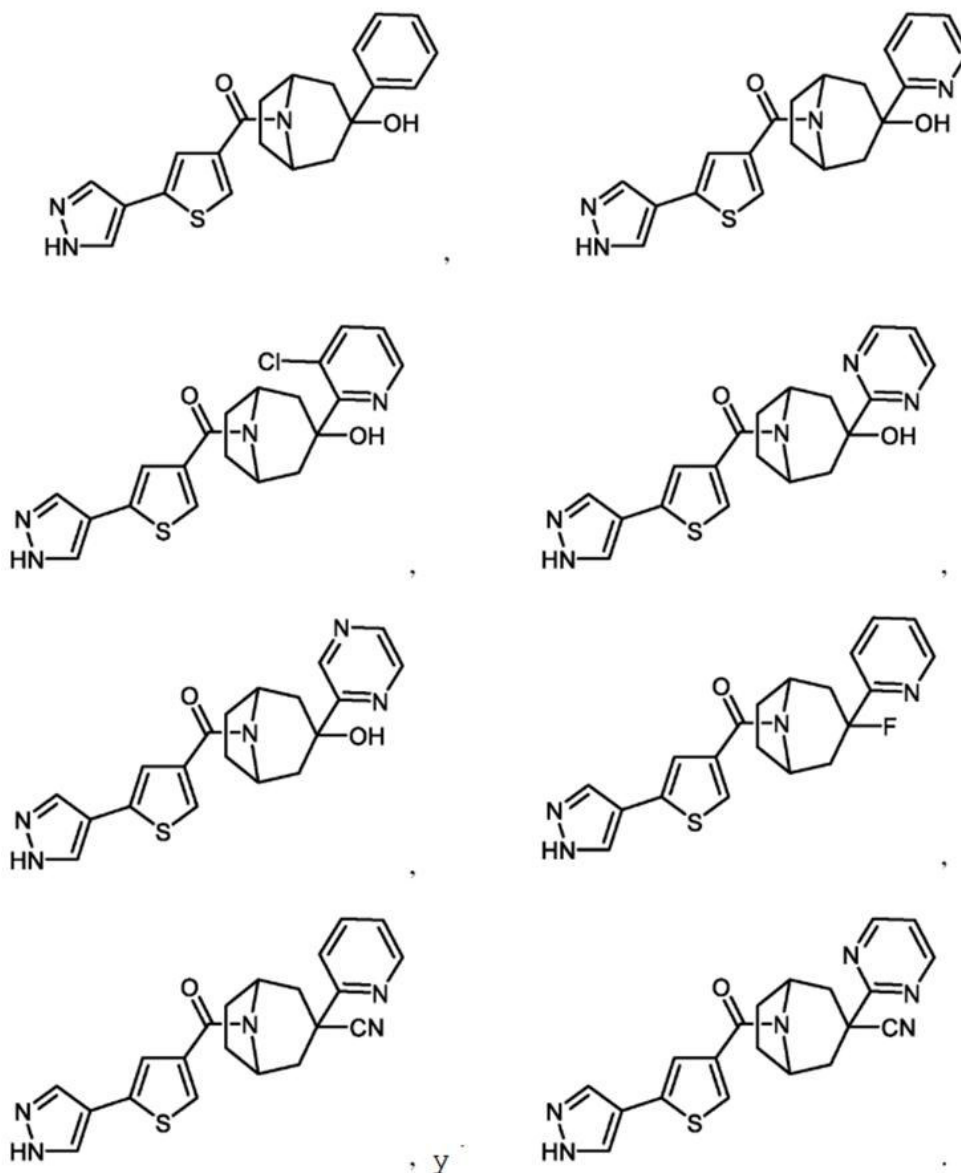
En algunas modalidades, R^2 es yodo y R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



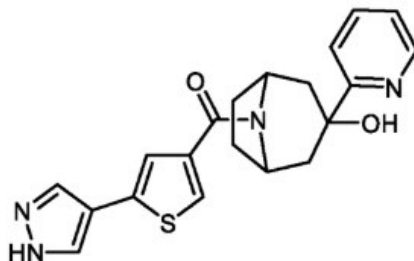
En algunas modalidades, R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:



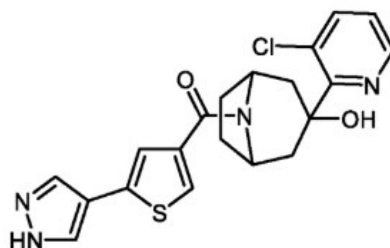
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:



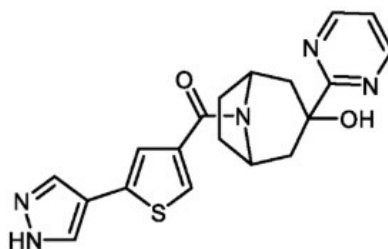
: En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es:



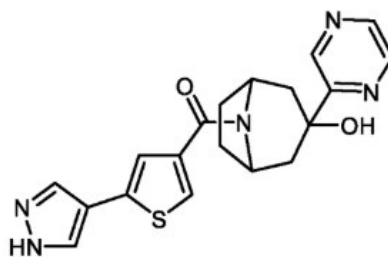
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es:



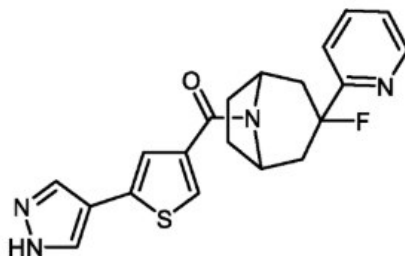
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es:



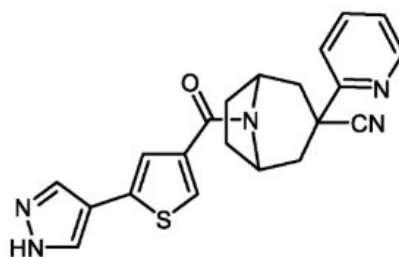
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es:



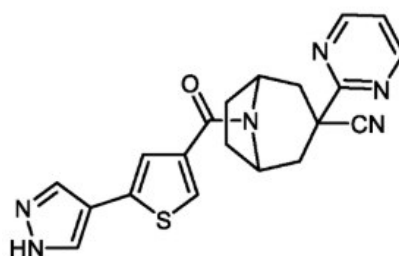
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es:



En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es:

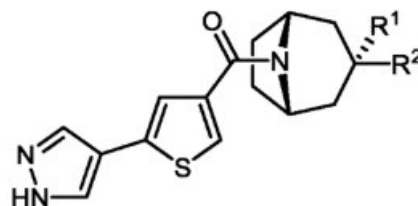


En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es:



Como comprenderá el experto en la materia, el compuesto de Fórmula I incluye cualquier estereoisómero de la estructura representada. Es decir, el compuesto de Fórmula I incluye una mezcla racémica.

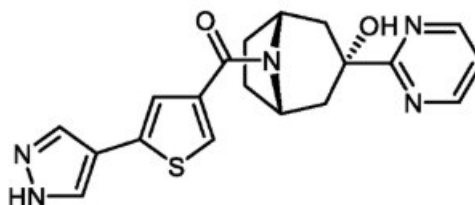
Tal como se utiliza en el presente documento, un compuesto de Fórmula Ia tiene la siguiente estructura química:



Fórmula Ia

Las definiciones de R^1 y R^2 son las mismas que las proporcionadas para un compuesto de Fórmula I. Es decir, la diferencia entre un compuesto de Fórmula I y un compuesto de Fórmula Ia es que se ha resuelto la estereoquímica en un compuesto de Fórmula Ia.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una estereoquímica particular como se representa en la siguiente estructura química:



Fórmula Ia

El compuesto de Fórmula Ia, cuando tiene una estereoquímica particular, también se denomina “UE2343” o “Xanamem”, y tiene el No. CAS: 1346013-80-6. El nombre químico (es decir, el nombre IUPAC) de Fórmula Ia es (5-(1H-pirazol-4-il)tiofen-3-il)(3-hidroxi-3-(pirimidin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1] octan-8-il)metanona.

Un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar mediante cualquier método adecuado, tal como entendería una persona experta en la materia. Un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en

el documento WO2011135276, que se incorpora en el presente documento como referencia.

Sales

Puede resultar conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto, como, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza en el presente documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Se analizan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al., 1977, “Pharmaceutically Acceptable Salts”, J. Pharm. Sci., vol. 66, págs. 1-19.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes como Al³⁺. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de amonio (es decir, NH₄⁺) e iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R²⁺, NHR³⁺, NR⁴⁺). Los ejemplos de iones de amonio sustituidos adecuados incluyen, entre otros, los derivados de etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede ser -NH₃⁺), entonces se puede formar una sal con un anión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, entre otros, los derivados de los ácidos inorgánicos, incluidos el clorhídrico, bromhídrico,

yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso. Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, entre otros, los derivados de los ácidos orgánicos, incluidos el 2-acetiloxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, entre otros, los derivados de ácidos poliméricos, incluidos el ácido tánico y la carboximetilcelulosa.

Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga del compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que varios átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener varios contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones. También se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también entran dentro del alcance de la presente descripción, ya que pueden ser útiles como intermediarios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables o pueden ser útiles durante el almacenamiento o el transporte. A menos que se especifique lo contrario en el presente documento, la referencia a un compuesto particular también incluye las sales del mismo.

Solvatos e hidratos

Puede resultar conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato

correspondiente del compuesto. Los expertos en la técnica de la química orgánica y/o la química medicinal apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en los que reaccionan o a partir de los cuales se precipitan o cristalizan. Tales complejos se denominan “solvatos” y, tal como se utiliza en el presente documento, el término “solvato” se refiere a tal complejo de soluto (por ejemplo, un compuesto, sal de un compuesto) y solvente. Los ejemplos de solventes que pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. Si el solvato es agua, el solvato puede denominarse convencionalmente “hidrato”. En algunas modalidades, el solvato farmacéuticamente aceptable es un hidrato farmacéuticamente aceptable. El hidrato puede ser, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc. A menos que se especifique lo contrario en este documento, la referencia a un compuesto particular también incluye sus solvatos.

Profármacos

Puede resultar conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en forma de profármaco. El término “profármaco”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, in vivo), produce el compuesto activo deseado. Normalmente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto activo deseado, pero puede proporcionar propiedades ventajosas de manipulación, administración o metabólicas.

Además, como comprendería una persona experta en la técnica de la química orgánica y/o la química medicinal, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo. Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Métodos y usos

La presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos y/o para tratar o prevenir el deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos. Los métodos pueden comprender administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente descripción también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos y/o para tratar el deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos. Un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar en la fabricación de un medicamento para tratar la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos y/o para tratar el deterioro cognitivo asociado a la depresión en sujetos resistentes a tratamientos antidepresivos.

Se apreciará que los regímenes de dosificación y composiciones como se describen en este documento pueden aplicarse a cualquiera de las modalidades o ejemplos de los métodos como se describen en este documento.

Régimen de dosificación

Tal como se utiliza en el presente documento, “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en una cantidad suficiente para aliviar o prevenir en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno o afección que se está tratando, normalmente sin efectos secundarios adversos indebidos o para lograr un efecto farmacológico deseado o una mejora terapéutica con un perfil de efectos secundarios reducido. Los resultados pueden ser la reducción y/o

el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o afección, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. En algunas modalidades, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en una cantidad suficiente para dar como resultado una reducción de los síntomas asociados con la depresión resistente a los antidepresivos y/o el deterioro cognitivo asociado. Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden, por ejemplo, determinarse mediante experimentación de rutina, que incluye, entre otros, un ensayo clínico de aumento de dosis. La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. En algunas modalidades, una cantidad profilácticamente eficaz es una cantidad suficiente para prevenir la depresión resistente a los antidepresivos y/o el deterioro cognitivo asociado. Se entiende que “una cantidad eficaz” o “una cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar de un sujeto a otro, debido a la variación en el metabolismo del compuesto y a la edad, el peso, el estado general del sujeto, la afección que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando y el criterio del médico que prescribe. Una “cantidad eficaz” o “una cantidad terapéuticamente eficaz” apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto en la materia mediante experimentación de rutina.

La cantidad de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que será eficaz en el tratamiento y/o prevención de un trastorno o afección particular descrito en el presente documento dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y se puede determinar mediante técnicas clínicas estándar. Además, se pueden emplear opcionalmente ensayos in vitro o in vivo para ayudar a identificar los rangos de dosificación óptimos. Tales técnicas son conocidas por el experto en la materia.

La dosis precisa que se debe administrar al sujeto también dependerá de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad o trastorno, y debe decidirse de acuerdo con el criterio del médico y las circunstancias de cada sujeto. Por ejemplo, los rangos de dosis adecuados para la administración oral son generalmente de aproximadamente 0,001 miligramos a 1000 miligramos del compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo por kilogramo de peso corporal.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad tal que se administre una dosis diaria total (en mg) de al menos aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 75, 100, 150 o 200. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad tal que se administre una dosis diaria total (en mg) de menos de aproximadamente 200, 150, 100, 75, 60, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5 o 1. La dosis diaria total se puede proporcionar en un rango entre al menos dos de Estas cantidades superiores y/o inferiores. Por ejemplo, una dosis diaria total puede proporcionarse en una cantidad de entre aproximadamente 1 y 100 mg, aproximadamente 5 y 75 mg, aproximadamente 10 y 50 mg, aproximadamente 15 y 45 mg, o aproximadamente 20 y 40 mg.

En algunas modalidades, se administra al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, a una frecuencia predeterminada. En algunas modalidades, se administra al sujeto un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con un régimen de dosificación en donde se administra un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo

una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación en donde se administra un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación en donde un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra dos veces al día. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación en donde un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra tres veces al día. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación en donde un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra cuatro veces al día. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación en donde un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra varias veces al día. En algunos ejemplos, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una dosis una vez al día de entre aproximadamente 10 mg y 30 mg, por ejemplo, aproximadamente 20 mg. En otros ejemplos, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como

una dosis dos veces al día de entre aproximadamente 5 mg y 20 mg por dosis, por ejemplo, aproximadamente 10 mg por dosis. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una dosis tres veces al día de entre aproximadamente 5 mg y 15 mg por dosis, por ejemplo, aproximadamente 10 mg por dosis.

En algunas modalidades, se administra al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, con una frecuencia y/o duración predeterminadas. Por ejemplo, la administración de acuerdo con cualquiera de las modalidades (por ejemplo, frecuencia) como se describe en el presente documento puede tener una duración de aproximadamente, o al menos aproximadamente, 1 día, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 12 meses, 2 años o 5 años. La administración de la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, puede continuar mientras el sujeto reciba un efecto terapéutico.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “administrar” y “administrar” se utilizan para significar la introducción del compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en un sujeto. Cuando la administración es con fines de tratamiento, el compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona en el momento o después de la aparición de un síntoma de deterioro cognitivo. La administración terapéutica de esta sustancia sirve para atenuar cualquier síntoma o evitar que surjan síntomas adicionales. Cuando la administración es con fines de prevenir o reducir la probabilidad de deterioro cognitivo, el compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona

antes de cualquier síntoma visible o detectable. La administración profiláctica del compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, sirve para atenuar los síntomas que surjan posteriormente o para prevenir o reducir la probabilidad de que los síntomas surjan por completo.

Un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por cualquier vía adecuada. Los ejemplos incluyen, entre otros, oral, tópica, transdérmica, intranasal, vaginal, rectal, intraarterial, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, epidural e intratecal. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral.

Un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar al sujeto con respecto al estado de ayuno del sujeto, como lo entendería la persona experta en la materia. Por ejemplo, se puede administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo antes, con o después de una comida. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al sujeto antes de una comida (es decir, el sujeto está en un estado de ayuno). En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al sujeto con una comida. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en un intervalo determinado (es decir, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, etc.) después de una comida.

Composiciones

Las composiciones adecuadas para su uso en los métodos y usos descritos en el presente documento comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o

profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se presenta como una composición. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se presenta como una composición farmacéutica.

La presente descripción también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente cualquier otro ingrediente terapéutico, estabilizador o similar. El o los transportadores deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no ser excesivamente perjudiciales para el receptor de los mismos. En general, los transportadores farmacéuticamente aceptables adecuados son conocidos en la técnica y se seleccionan en función de la aplicación de uso final. El transportador farmacéuticamente aceptable puede actuar como un diluyente, dispersante o transportador para los agentes activos y otros componentes opcionales de la composición. El transportador farmacéuticamente aceptable también puede contener materiales comúnmente utilizados en productos farmacéuticos y puede estar en una amplia variedad de formas. Por ejemplo, el transportador puede ser agua, emolientes líquidos o sólidos, aceites de silicona, emulsionantes, surfactantes, solventes, humectantes, espesantes, polvos, propelentes y similares.

En algunas modalidades, la composición es una composición farmacéutica, y en donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición puede contener, por ejemplo, un solvente, tal como agua (por ejemplo, agua para inyección) o un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones pueden incluir además diluyentes, tampones, citrato,

trehalosa, aglutinantes, desintegrantes, espesantes, lubricantes, conservantes (incluidos antioxidantes), sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro de sodio), agentes antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio), edulcorantes, agentes antiestáticos, ésteres de sorbitán, lípidos (por ejemplo, fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo, colesterol)) y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA, zinc y otros cationes adecuados).

Las composiciones de la presente descripción también pueden incluir excipientes/aditivos o vehículos poliméricos, por ejemplo, polivinilpirrolidonas, celulosas derivatizadas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, Ficolls (un azúcar polimérico), hidroxietilalmidón (HES), dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutiléter- β -ciclodextrina), polietilenglicoles y pectina.

Otros transportadores, excipientes, ingredientes opcionales y/o aditivos farmacéuticos adecuados para su uso en las composiciones de acuerdo con la presente descripción se enumeran en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19a ed., Williams & Williams, (1995), y en "Physician's Desk Reference", 52a ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), y en "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Tercera ed., Ed. AH Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000.

Un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente descripción se puede formular en composiciones que incluyen aquellas adecuadas para inhalación al pulmón, por aerosol, administración parenteral (incluyendo inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intramuscular) u oral.

Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien

conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen el paso de poner un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares.

En general, las composiciones se preparan poniendo un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un vehículo líquido para formar una solución o una suspensión, o alternativamente, poniendo un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con componentes de formulación adecuados para formar un producto sólido, opcionalmente un producto particulado, y luego, si está justificado, moldeando el producto en una forma de administración deseada.

En algunas modalidades, la composición está formulada para administración oral. Las composiciones para administración oral pueden, por ejemplo, estar en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires. Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes como menta, aceite de gaulteria o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable. Además, cuando se presentan en forma de comprimido o píldora, las composiciones pueden estar recubiertas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción sostenida durante un período prolongado de tiempo. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Dichos vehículos son preferiblemente de calidad farmacéutica. Las composiciones orales descritas en

este documento pueden contener de aproximadamente 1% a aproximadamente 95% de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en peso, y las composiciones orales pueden dosificarse 1, 2, 3, 4, 5 o más veces al día. Las composiciones orales descritas en este documento pueden contener un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en% en peso en al menos aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 o 90. Las composiciones orales descritas en este documento pueden contener un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en% en peso en menos de aproximadamente 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 o 5. Las composiciones orales descritas en este documento pueden contener un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en% en peso en menos de aproximadamente 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 o 5. sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en% en peso en un rango proporcionado por cualquiera de dos de estos valores superiores y/o inferiores, por ejemplo entre aproximadamente 5 y 20% en peso.

En algunas modalidades, la composición está formulada para administración parenteral. Por ejemplo, en una modalidad, la composición puede ser una composición estéril, liofilizada, cristalizada o amorfa que es adecuada para la reconstitución en un vehículo acuoso antes de la inyección.

En una modalidad, una composición adecuada para administración parenteral comprende convenientemente una preparación acuosa estéril de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede, por ejemplo, formularse para ser isotónico con la sangre del receptor.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que son adecuadas

para su administración en forma de aerosol, por inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. La formulación deseada puede colocarse en una pequeña cámara y nebulizarse. La nebulización puede realizarse mediante aire comprimido o mediante energía ultrasónica para formar una pluralidad de gotitas líquidas o partículas sólidas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se analiza a continuación, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente descripción puede administrarse, por ejemplo, en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Por lo tanto, en algunas modalidades, la composición comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

En general, la composición comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad que es una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona mediante una dosis única. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona mediante una o más dosis administradas como parte de un ciclo de tratamiento, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o más de 27 dosis.

El experto en la materia entenderá que la cantidad de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo

presente en la composición variará dependiendo de los demás ingredientes presentes en la composición, el efecto deseado y similares. En algunas modalidades, la composición comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en una concentración de entre aproximadamente 0,001 y 1000 mg/ml, 0,01 y 500 mg/ml, 0,1 y 50 mg/ml. En algunas modalidades, la composición comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en una concentración entre aproximadamente 1 a 99% en peso, 1 a 90% en peso, 1 a 85% en peso, 1 a 80% en peso, 1 a 75% en peso, 1 a 70% en peso, 1 a 65% en peso, 1 a 60% en peso, 1 a 55% en peso, 1 a 50% en peso, 1 a 45% en peso, 1 a 40% en peso, 1 a 35% en peso, 1 a 30% en peso, 5 a 99% en peso, 10 a 99% en peso, 15 a 99% en peso, 20 a 99% en peso, 25 a 99% en peso, 30 a 99% en peso, 35 a 99% en peso, 40 a 99% en peso, 45 a 99% en peso, 50 a 99% en peso, 54 a 99% en peso, 60 a 99% en peso, 65 a 99% en peso, 70 a 99% en peso, 75 a 99% en peso, 80 a 99% en peso, 85 a 99% en peso, 90 a 99% en peso, 5 a 90% en peso, 20 a 80% en peso, 30 a 70% en peso o 40 a 60% en peso.

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en combinación con un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico adicional puede ser uno o más antidepresivos de acuerdo con uno o más ejemplos de los mismos, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 1 y uno o más antidepresivos ISRS y/o IRSN de acuerdo con uno o más ejemplos de los mismos, como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, los métodos y usos descritos en el presente documento también se relacionan con la coadministración de una o más sustancias además de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

al sujeto. El término “coadministrar” indica que cada uno de al menos dos compuestos se administra durante un período de tiempo en donde los respectivos períodos de actividad biológica o efectos se superponen. Por lo tanto, el término incluye la administración secuencial así como coextensiva de compuestos. De manera similar a la administración de compuestos, la coadministración de más de una sustancia puede ser para fines terapéuticos y/o profilácticos. Si se coadministra más de una sustancia o compuesto, las vías de administración de las dos o más sustancias no necesitan ser las mismas. El alcance de los métodos y usos descritos en este documento no están limitados por la identidad de la sustancia o sustancias que pueden coadministrarse con un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo pueden coadministrarse con líquidos u otras sustancias que sean capaces de aliviar, atenuar, prevenir o eliminar los síntomas en un sujeto que padece, presenta los síntomas de, o está en riesgo de padecer un deterioro cognitivo. Los tipos de líquido que pueden coadministrarse con un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo deben ser específicos para las circunstancias que rodean al sujeto particular que padece, presenta los síntomas de, o está en riesgo de padecer una infección bacteriana. Por ejemplo, los fluidos que pueden coadministrarse con un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, entre otros, electrolitos y/o agua, soluciones salinas, como cloruro de sodio y bicarbonato de sodio, así como sangre completa, plasma, suero, albúmina sérica y soluciones coloides.

La composición puede ser un alimento o bebida, o puede proporcionarse en un alimento o bebida. La composición puede ser un producto veterinario, como un producto alimenticio para perros o gatos. La composición puede ser un aditivo para

piensos, un suplemento o un alimento médico. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, puede incorporarse en productos alimenticios y bebidas. El compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, puede impregnarse, mezclarse, emulsionarse, pulverizarse o recubrirse sobre vehículos como celulosa, metilcelulosa, dextrosa, ciclodextrina, ciclodextrina, maltitol y fibra. La administración también puede mejorarse con una gama de tensioactivos, lípidos, complejos, solventes y sistemas de administración farmacéutica de cosolventes conocidos en la técnica farmacéutica para mejorar la biodisponibilidad, la absorción y la eficacia. Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alimento” o “producto alimenticio” incluye cualquier producto comestible para consumo humano o no humano, como, entre otros, suplementos, bocadillos (dulces y salados), alimentos que contienen cacao, sabores, bebidas, suplementos dietéticos y formulaciones, incluidos los suplementos utilizados en la salud y nutrición animal. Los ingredientes adicionales deseados en el producto alimenticio resultante pueden agregarse en cualquier momento del proceso.

La presente descripción incluye productos alimenticios que comprenden uno o más compuestos de Fórmula I solos como ingrediente activo o en combinación con otros ingredientes activos.

En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más antidepresivos de acuerdo con uno o más ejemplos de los mismos como se describe en el presente documento. Por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1 y uno o más antidepresivos ISRS y/o IRSN de acuerdo con uno o más ejemplos de los mismos como se describe en el presente documento.

Se apreciará que la administración del compuesto puede proporcionarse en diversas formas dependiendo de la aplicación y el sujeto.

EJEMPLOS

General: Materiales y métodos

Se probaron formulaciones que comprenden un compuesto de Fórmula Ia en sujetos humanos para evaluar su uso en la prevención y/o tratamiento de la depresión resistente a los antidepresivos y el deterioro cognitivo asociado.

El compuesto de Fórmula Ia, como se describe en el presente documento, se sintetizó y caracterizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2011135276, que se incorpora en el presente documento como referencia. El compuesto de Fórmula Ia también se conoce como UE2343 o (5-(1H-pirazol-4-il)tiofen-3-il)(3-hidroxi-3-(pirimidin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metanona. Xanamem™ contiene el compuesto de Fórmula Ia como ingrediente activo.

Ejemplo 1

XanaMDD: un estudio doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para evaluar la eficacia en la cognición y la depresión y la seguridad de Xanamem™ 10 mg diarios en pacientes con trastorno depresivo mayor tratado con depresión continua y deterioro cognitivo.

Centro de estudio: Multicéntrico, hasta 10 sitios en Australia.

Diseño del estudio: Se trata de un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos y doble ciego en individuos con un diagnóstico confirmado de un episodio actual de TDM que continúan experimentando dificultades cognitivas y síntomas depresivos.

Serán elegibles para su inclusión en el ensayo las personas de ≥ 18 y ≤ 70 años de edad, diagnosticadas de acuerdo con los criterios del DSM V con un episodio actual de TDM mediante la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (Lecrubier

et al., 1997) en la selección, realizada por un psiquiatra. Los participantes han sido tratados con un ISRS, un IRSN o un antidepresivo atípico durante al menos 6 semanas y tienen síntomas persistentes de depresión (HAM-D > 17) y una cognición deficiente de acuerdo con lo determinado por un autoinforme del paciente. Los participantes del ensayo también deberán presentar un deterioro de 0,5 DE en la Prueba de Codificación WAIS en relación con las normas relevantes de edad, educación y género para demostrar deterioro cognitivo.

Los participantes serán evaluados previamente para evaluar su posible elegibilidad. Luego de obtener el consentimiento, se les realizará una entrevista psiquiátrica y se les realizará la Prueba de Codificación WAIS para confirmar los criterios psiquiátricos y cognitivos de inclusión/exclusión. También se tomarán muestras de sangre para la evaluación.

Los participantes participarán en el ensayo durante un máximo de 14 semanas. El ensayo consta de un período de selección (máximo de 4 semanas), un período de tratamiento de 6 semanas y un período de seguimiento (4 semanas). Los participantes serán asignados aleatoriamente 1:1 a Xanamem 10 mg o placebo equivalente diariamente. Se inscribirán aproximadamente 120 participantes.

Los participantes que cumplan con los criterios de elegibilidad y que hayan obtenido muestras de sangre $\leq$ 14 días antes de su día 1 programado pasarán directamente al día 1, visita de tratamiento inicial. Los participantes cuya visita de selección se realizó >14 días y cuya elegibilidad aún no se ha confirmado deberán asistir al sitio del estudio entre el día -3 y el día -1 para la visita de selección 2 para obtener evaluaciones de laboratorio clínico iniciales adicionales.

El primer día, antes de la administración de la dosis, se confirmarán los criterios de inclusión y exclusión de los participantes, incluida la confirmación de síntomas depresivos persistentes (HAM-D) y dificultad cognitiva (codificación WAIS). Se

realizarán evaluaciones iniciales, incluidas dos evaluaciones de la batería de pruebas neuropsicológicas (NTB) de Cogstate con al menos 1 hora de diferencia. La NTB se compone de medidas digitales y en papel de los dominios de atención, función ejecutiva y memoria episódica.

Tomarán el producto en investigación en el sitio, con o después de la comida, y de acuerdo con el cronograma de aleatorización.

En todas las visitas de seguimiento, los participantes deben tomar el producto en investigación en casa con o después de las comidas y registrar la hora de la dosis en el diario de ingesta de medicamentos. Si los participantes olvidan tomar el producto en investigación antes de la visita, pueden tomarlo en el centro del estudio (o en casa más tarde si no trajeron su medicación a la clínica). Se realizará una visita de seguimiento 4 semanas después de la última dosis del producto en investigación, para realizar evaluaciones finales de seguridad y durabilidad de la eficacia. A continuación se proporcionan más detalles del estudio:

Objetivos y puntos finales:	Objetivos del estudio	Criterios de valoración del estudio
	<i>Objetivos de eficacia</i>	<i>Criterios de valoración de eficacia primaria</i>
	Determinar los efectos de Xanamem en la atención, incluida la memoria de trabajo.	• Cambio desde el inicio en el compuesto de atención del Cogstate NTB hasta el final del tratamiento
	Determinar los efectos de	• Cambio desde el inicio en MADRS hasta el final del

	Xanamem sobre los tratamiento síntomas depresivos.	
	<i>Criterios de valoración secundarios de eficacia</i>	
	Determinar los efectos de Xanamem en varios aspectos de la cognición.	• Cambio desde el inicio en la escala compuesta de función ejecutiva • Cambio desde el valor inicial en el compuesto de memoria episódica • Cambios con respecto al valor inicial en pruebas individuales del Cogstate NTB y otras pruebas neuropsicológicas (Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins, Prueba de asociación de palabras controladas, Pruebas Trail Making A y B)
	Para determinar la durabilidad de la respuesta antidepresiva a Xanamem	Durabilidad de los efectos cognitivos y antidepresivos después de 4 semanas de seguimiento
	<i>Objetivos de seguridad</i>	<i>Puntos finales</i>

	Evaluar la seguridad y tolerabilidad a corto plazo de Xanamem	• Incidencia y gravedad de los eventos adversos; • Incidencia de eventos adversos graves y sospechas de reacciones adversas graves inesperadas; • Cambios clínicamente significativos respecto al valor inicial en: - Evaluaciones de laboratorio de seguridad clínica; - Electrocardiogramas; - Signos vitales; - Exámenes físicos - Escala de evaluación de la gravedad del suicidio de Columbia
	<i>Objetivos de PK</i> Confirmar la exposición a Xanamem y contribuir a un modelo farmacocinético poblacional	<i>Puntos finales</i> • Muestreo farmacocinético disperso para su uso en análisis farmacocinético poblacional

Comité de revisión de seguridad	Un Comité de Evaluación de Riesgos (SRC) integrado por uno o más investigadores principales, un supervisor médico patrocinador y un supervisor médico independiente, que actuará como presidente, se reunirá periódicamente para revisar los datos de seguridad a ciegas y la conducta general del ensayo. El SRC o su presidente podrán solicitar que se revele el enmascaramiento de los participantes individuales si es necesario para la interpretación de la seguridad.
Administración de productos en investigación:	Todos los participantes recibirán una dosis única del producto en investigación (10 mg de Xanamem o placebo) por la mañana con o después de las comidas todos los días durante 6 semanas. Tanto el personal del centro que trate a los participantes como los propios participantes no sabrán qué tratamientos se les administrarán.
Criterios de inclusión:	Para ser elegibles para el ingreso al estudio, los participantes deben cumplir todos los criterios siguientes: 1. Hombre o mujer de 18 a 70 años, inclusive, en el momento de la evaluación; 2. Diagnóstico primario de TDM positivo confirmado mediante Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional en la selección; 3. Síntomas depresivos persistentes determinados por una puntuación HAM-D $\geq$ 17 en la evaluación inicial y de selección 4. Disfunción cognitiva subjetiva autoinformada, como dificultad para concentrarse, pensamiento lento y dificultad

	para aprender cosas nuevas o recordar cosas. 5. Tomando una dosis estable de un ISRS, un IRSN o un fármaco antidepresivo atípico durante al menos 6 semanas 6. Muestran un deterioro de -0,5 DE en la prueba de codificación WAIS en relación con las normas relevantes de edad, educación y género en la evaluación inicial y de detección. 7. Índice de masa corporal de 17,5 a 35 kg/m², inclusive, en el momento del examen; 8. Debe proporcionar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio y estar dispuesto y ser capaz de participar en las visitas al sitio; 9. Debe estar dispuesto y ser capaz de cumplir con los requisitos del protocolo y debe estar disponible para completar el estudio; 10. Participantes femeninas: a menos que se sepa que las parejas masculinas o posmenopáusicas son infértiles, las participantes femeninas en edad fértil deben aceptar usar un método anticonceptivo aceptable y altamente confiable durante el estudio y durante 30 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. Deben tener una prueba de embarazo en suero negativa en la selección y una prueba de embarazo en orina negativa el día 1 y no deben estar amamantando, lactando o planeando quedarse embarazadas durante el período del estudio. Las mujeres
--	--

	embarazadas con potencial reproductivo deben aceptar usar una forma aceptable de anticoncepción durante el período de tratamiento y durante al menos 30 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. 11. Participantes masculinos: A menos que se sepa que es infértil, un sujeto masculino con una pareja femenina en edad fértil solo es elegible para participar si él y su pareja acuerdan utilizar un método anticonceptivo aceptable y altamente confiable durante el período de tratamiento y durante al menos 90 días después de la última dosis del tratamiento del estudio y si se abstiene de donar esperma durante este período.
	Los participantes serán excluidos del estudio si se cumplen uno o más de los siguientes criterios: 1. Ideación suicida activa ("sí" a cualquiera de las preguntas 3, 4, 5 en C-SSRS y/o de acuerdo con la evaluación del investigador). 2. Otro trastorno psiquiátrico comórbido de interés clínico, de acuerdo con lo determinado por la historia clínica y la evaluación psiquiátrica de detección. 3. Antecedentes de depresión grave tratada con terapia electroconvulsiva o estimulación magnética transcraneal. 4. Anormalidades en los signos vitales en reposo en el momento de la selección (presión arterial >160/100, frecuencia cardíaca >90, frecuencia respiratoria >25 y

	temperatura oral elevada clínicamente significativa) o cualquier anormalidad clínicamente significativa en los signos vitales que requiera intervención a criterio del investigador. Se permiten hasta 2 mediciones repetidas de acuerdo con el criterio del investigador para confirmar la elegibilidad. 5. Valores hematológicos o bioquímicos anormales clínicamente significativos, de acuerdo con lo determine el investigador durante la evaluación. Los siguientes valores tendrán una bandera de alerta en el informe de laboratorio y están específicamente excluidos: i. Hemoglobina ≤ 12 g/dL (≤ 120 g/L) para mujeres y ≤ 13 g/dL (≤ 130 g/L) para hombres ii. Aspartato aminotransferasa $> 1,5 \times$ límite superior de lo normal (LSN) iii. Alanina aminotransferasa $> 1,5 \times$ LSN iv. Creatinina enzimática TFGe < 40 ml/min 6. Participantes que tengan antecedentes de enfermedad hepática que requiera intervención médica, incluido hígado graso, o elevaciones persistentes en las pruebas de función hepática, a menos que se deban al síndrome de Gilbert; 7. Enfermedad o infección sistémica clínicamente significativa previa, incluido COVID-19 con resultado positivo en la prueba, dentro de las últimas 4 semanas previas a la evaluación, de acuerdo con lo determine el
--	---

	investigador; 8. Diagnóstico clínico de diabetes tipo I o tipo II que requiere insulina; 9. Historial de hipoglucemia clínicamente significativa en los últimos 5 años; 10. Antecedentes de enfermedad directamente relacionada con el hipotálamo, la hipófisis y/o las glándulas suprarrenales que afecte la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, por ejemplo, enfermedad de Cushing, adenoma, síndrome de Conn, otras neoplasias malignas; 11. Neuropatía periférica diagnosticada médicamente; 12. Anormalidades clínicamente significativas en el electrocardiograma, incluido un intervalo QTcF > 450 ms (hombres) y > 470 ms (mujeres), distintas de la fibrilación auricular controlada (con medicación para el control de la frecuencia cardíaca $\leq$ 90 lpm en la selección) en la selección; 13. Fumadores de más de 5 cigarrillos al día o su equivalente en nicotina (incluye vapeo) / productos de tabaco 14. Fumadores de $\leq$ 5 cigarrillos al día o el equivalente a nicotina (incluye vapeo)/productos de tabaco que no están dispuestos a abstenerse de consumir nicotina/productos de tabaco en los días de pruebas cognitivas. 15. Tratamiento concomitante con fármacos
--	--

	estimulantes (p. ej., metilfenidato, (lis)dexanfetamina) para el TDAH 16. Uso regular de benzodiazepinas o sedantes similares durante el día. Se permite el uso nocturno de hipnóticos, si el paciente se encuentra estable. 17. Terapia crónica con opioides con un fármaco S8. Se permite el uso intermitente de codeína o tramadol de acción corta, siempre que no se haga el mismo día de la evaluación cognitiva. 18. Participación en otro estudio clínico de un fármaco o dispositivo en donde la última administración del fármaco o dispositivo en investigación se produzca dentro de los 30 días posteriores a la selección, o dentro de las 5 vidas medias del fármaco en investigación, lo que sea más largo; 19. Alergia conocida al fármaco en estudio (Xanamem) o a alguno de los excipientes de la formulación (lactosa, talco, estearato de magnesio, croscarmelosa sódica); 20. Participantes del estudio que, en opinión del investigador, presenten deficiencias físicas, cognitivas o del lenguaje de tal gravedad que afecten negativamente la validez de los datos derivados de las pruebas neuropsicológicas); 21. Pruebas positivas para el virus de inmunodeficiencia humana, antígeno de superficie de la hepatitis B o anticuerpos de la hepatitis C en la prueba de detección. Los participantes que den un resultado positivo serán tratados
--	--

	por el centro de acuerdo con la atención estándar; 22. Participantes con antecedentes de abuso o adicción a las drogas en los últimos 5 años. Se excluyen los resultados de las pruebas de detección de drogas en orina que no coincidan con los antecedentes médicos; 23. Evidencia o antecedentes de abuso de alcohol (definido como más de 21 unidades estándar por semana para hombres y más de 14 unidades estándar por semana para mujeres).
Tamaño de la muestra:	El tamaño de la muestra para este estudio es de 120 pacientes.

Formulaciones de cápsulas de Xanamem™ y placebo

Tabla 1. Formulación de cápsulas de Xanamem™ de 10 mg

Componente	Peso por unidad	Porcentaje de formulación %p/p
Polvo UE2343	10 mg	10,53
Lactosa	170,5 mg	84,47
Croscarmelosa sódica	7,6 mg	4,00
Talco	0,95 mg	0,50
Estearato de magnesio	0,95 mg	0,50
Total	190 mg	100%

Tabla 2. Formulación de la cápsula de placebo

Componente	Peso por	Porcentaje de formulación %p/p
-------------------	-----------------	---------------------------------------

	unidad	
Lactosa	180,5 mg	95
Croscarmelosa sódica	7,6 mg	4,00
Talco	0,95 mg	0,50
Estearato de magnesio	0,95 mg	0,50
Total	190 mg	100%

La batería de pruebas Cogstate puede incluir las siguientes pruebas: prueba de detección, prueba de identificación, prueba de aprendizaje de una tarjeta, prueba de memoria de trabajo posterior y la prueba de aprendizaje asociado por pares continuo (CPAL; aprendizaje asociado por pares).

Prueba de detección

La prueba de detección de Cogstate es una medida del tiempo de reacción simple y se ha demostrado que proporciona una evaluación válida de la función psicomotora. Para esta prueba, el sujeto presionaba una tecla de respuesta “Sí” tan pronto como detectaba un evento (una tarjeta que se daba vuelta y se presentaba boca arriba en el centro de la pantalla de la computadora). El software medía el tiempo de respuesta para detectar cada evento.

Prueba de identificación

La prueba de identificación Cogstate es una medida del tiempo de reacción ante una elección y se ha demostrado que proporciona una evaluación válida de la atención visual. En esta prueba, se producía un evento (una carta que se daba vuelta) en el centro de la pantalla de la computadora y el sujeto decidía “Sí” o “NO” en cuanto a si este evento cumplía con un criterio predefinido e inmutable (es decir, ¿el color de la carta es rojo?). El software medía la velocidad y la precisión de cada respuesta.

Prueba de aprendizaje con una sola tarjeta

La prueba One Card Learning es una prueba de aprendizaje de reconocimiento visual continuo que evalúa el aprendizaje visual dentro de un modelo de separación de patrones (Yassa et al., 2010). Los modelos teóricos del modelo de separación de patrones especifican que la información se organiza en representaciones ortogonales y distintas que no se superponen, de modo que los nuevos recuerdos se puedan almacenar rápidamente sin interferencias. Se ha demostrado que la prueba One Card Learning es una prueba válida de aprendizaje y memoria.

En esta prueba, el participante debía fijarse en la carta que se encontraba en el centro de la pantalla y responder a la pregunta “¿has visto esta carta antes en esta prueba?”. Si la respuesta era sí, se le pedía a los participantes que presionaran el botón “SÍ”, de lo contrario, debían presionar el botón “NO” si la respuesta era no. Se mostraban cartas normales (sin comodines).

En esta prueba, se extrajeron al azar seis cartas de la baraja y se repitieron a lo largo de la prueba. Estas cuatro cartas se intercalaron con distractores (cartas que no se repetían). La prueba finalizó después de 50 ensayos, sin reprogramación para ensayos correctos posteriores a la anticipación. La principal medida de desempeño para esta prueba fue la proporción de respuestas correctas (precisión), que se normalizó utilizando una transformación de raíz cuadrada de arcoseno.

Prueba de memoria de trabajo One Back

La prueba de memoria Cogstate One Back es una medida válida de la memoria de trabajo. En esta prueba, se le mostraba al sujeto un único estímulo en el centro de la pantalla de la computadora (una tarjeta boca arriba). El sujeto decidía “SÍ” o “NO” si la tarjeta actual coincidía con la tarjeta que había visto en la prueba inmediatamente anterior. El software medía la velocidad y la precisión de cada respuesta.

Prueba de aprendizaje asociado continuo por pares (CPAL; aprendizaje asociado por pares)

La prueba de aprendizaje asociado continuo por pares es una medida de la memoria de asociación visual y utiliza un paradigma de aprendizaje asociado por pares bien validado en donde el sujeto debe aprender las ubicaciones de una serie de formas similares a amebas en la pantalla de la computadora.

Esta prueba consistía en mostrar una única forma ameboide en el centro de la pantalla rodeada de varios círculos de color azul. Debajo de todas las esferas azules, salvo dos, había formas ameboides, una de las cuales coincidía con la pantalla central; los dos círculos restantes eran distractores. En la fase de exposición de la prueba, todas las asociaciones de ubicación de patrones que se debían recordar se presentaban en la pantalla de la computadora simultáneamente.

Después de un retraso de cinco segundos, se mostró un patrón en la ubicación central y esto indicaba que el sujeto debía tocar la ubicación en la periferia que contenía el mismo patrón. Este proceso continuó hasta que el participante reconoció todas las asociaciones entre el patrón y la ubicación. La fase de aprendizaje comenzó con la misma pantalla de prueba presentada durante la fase de exposición, excepto que ahora todas las ubicaciones periféricas se mostraban como esferas azules. Uno de los patrones presentados en la fase de exposición se presentó en la ubicación central. Con la presentación de este patrón, el sujeto debía seleccionar la ubicación periférica donde se escondía un patrón idéntico debajo de la esfera azul. Este proceso continuó hasta que se encontró la ubicación correcta de cada patrón.

Encontrar la ubicación correcta de todos los patrones en el conjunto se definió como una prueba de aprendizaje. Hubieron seis pruebas de aprendizaje. Una única prueba de recuperación diferida estaba disponible para esta prueba después de un retraso de 10 a 30 minutos. El software registró cada movimiento como un error o como un movimiento correcto.

Sincronización de la batería de pruebas Cogstate

El tiempo de ejecución de la batería de pruebas Cogstate se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Ensayos y tiempos para cada prueba en la batería cognitiva

Prueba	N Ensayos/ Pantallas	Tiempo máximo permitido	Tiempo promedio requerido
Pantalla demográfica del sujeto	1	Ilimitado	~1 minuto
Instrucciones y demostración de la prueba de detección	1	Ilimitado	~1 minuto
Prueba de detección	35	5 minutos	~2 minutos
Instrucciones y demostración de la prueba de identificación	1	Ilimitado	~1 minuto
Prueba de identificación	30	5 minutos	~2 minutos
Instrucciones y demostración de la prueba One Card Learning	1	Ilimitado	~1 minuto
Prueba de aprendizaje con una sola tarjeta	80	5 minutos	~4 minutos
Instrucciones y demostración de One Back test	1	Ilimitado	~1 minuto
Una prueba de retroceso	31	5 minutos	~3 minutos
Instrucciones y demostración de la prueba de aprendizaje asociado continuo por pares	1	Ilimitado	~1 minuto
Prueba de aprendizaje asociado continuo por pares	7	Ilimitado	~7 minutos

Prueba de aprendizaje continuo por pares asociados: recuerdo diferido	1	2 minutos	~1 minuto
Tiempo total estimado de batería cognitiva			~25 minutos

Medidas de resultados cognitivos

Aunque cada una de las pruebas cognitivas que se utilizarán produce múltiples medidas de resultados, la investigación de Cogstate identificó un conjunto de medidas que fueron óptimas para la detección de cambios cognitivos en ensayos clínicos tanto a nivel grupal como individual.

Para cada prueba cognitiva, se seleccionó una única medida de resultado de cada prueba de la batería para minimizar las tasas de error experimental. Se seleccionó cada medida de resultado porque se demostró que era óptima para la detección de cambios porque:

- Se extrajo de una distribución de datos que contenía sólo una pequeña probabilidad de efectos de piso o techo y ninguna restricción en el rango de posibles valores de rendimiento; y
- Se extrajo de una distribución que es normal o que puede corregirse a normal mediante el uso de una transformación matemática apropiada (por ejemplo, base logarítmica 10 o arcoseno).

Las medidas de resultados de la prueba utilizada se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Medidas de resultados recomendadas para la batería cognitiva

Nombre de la prueba	Dominio cognitivo	Unidad de medida	Rango de puntuaciones	Descripción
Prueba de	Función	Log ₁₀	0-3,69*	Velocidad de

detección	psicomotora	milisegundos		ejecución; media de los tiempos de reacción transformados en logaritmo de 10 para respuestas correctas
Prueba de identificación	Atención visual	Log_{10} milisegundos	0-3,69*	Velocidad de ejecución; media de los tiempos de reacción transformados en logaritmo de 10 para respuestas correctas
Prueba de aprendizaje con una sola tarjeta	Aprendizaje visual	Proporción de arcoseno correcta	0-1,57	Precisión del desempeño; transformación arcoseno de la proporción de respuestas correctas
Una prueba retrospectiva	Memoria de trabajo	Log_{10} milisegundos	0-3,69	Velocidad de ejecución; media de los tiempos de

				reacción transformados en logaritmo de ₁₀ para respuestas correctas
Prueba de aprendizaje asociado continuo por pares	Aprendizaje y memoria dependientes del hipocampo	Número de errores en todos los ensayos de aprendizaje	0-999	Número de errores al recordar las asociaciones
Prueba de aprendizaje asociado continuo por pares: recuerdo diferido	Aprendizaje y memoria dependientes del hipocampo	Número de errores en un único ensayo retrasado	0-999	Número de errores al recordar las asociaciones después de un retraso

*Los tiempos de reacción mayores a 5 segundos (es decir, log₁₀ [5000]) fueron excluidos por reflejar respuestas anormalmente lentas. # para esta prueba se controló el total de n errores en una sola administración para que los pacientes que no entendían la prueba no fueran evaluados innecesariamente.

Ejemplo 2

XanaCIDD: un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de Xanamem® en adultos con deterioro cognitivo debido al trastorno depresivo.

Centros de ensayo: este ensayo clínico se llevará a cabo en varios sitios en Australia y

el Reino Unido.

Diseño del estudio: Se trata de un ensayo de fase 2, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, doble ciego y de prueba de concepto en individuos con un diagnóstico confirmado de TDM y que continúan experimentando deterioro cognitivo y síntomas depresivos.

Serán elegibles para su inclusión en el ensayo las personas de ≥ 18 y ≤ 75 años, diagnosticadas de acuerdo con los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-5) con un episodio actual de TDM mediante la Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) en la selección, realizada por un profesional de la salud acreditado. Los participantes deben estar tomando una dosis estable de un antidepresivo de primera o segunda línea que esté aprobado para el tratamiento de la depresión (pero no un antidepresivo tricíclico, inhibidor de la monoaminoxidasa o vortioxetina) durante al menos 6 semanas o tener antecedentes de uso previo de antidepresivos, tener síntomas persistentes de depresión (escala de calificación de depresión de Hamilton [HAM-D] ≥ 17) y cognición deficiente determinada por una respuesta afirmativa del participante a cualquier aspecto de una prueba de una sola pregunta sobre problemas percibidos con su pensamiento ("Preguntas sobre cognición"). Los participantes del ensayo también deberán presentar un deterioro de 0,5 DE en la subprueba Boxfiller del Índice Breve y Simple de Cognición (BASIC), en relación con las normas relevantes para la edad y la educación, para demostrar un deterioro cognitivo.

Tras la concesión del consentimiento informado, se realizarán evaluaciones de acuerdo con el Programa de evaluaciones (Tabla 8). Se realizará la MINI para confirmar los criterios de inclusión/exclusión pertinentes. Los participantes completarán una sesión de familiarización y practicarán la administración de cada una de las evaluaciones de eficacia cognitiva durante el período de selección para garantizar que

comprendan cada procedimiento y reducir los posibles efectos de aprendizaje durante el período de tratamiento.

Los participantes participarán en el ensayo durante un máximo de 14 semanas. El ensayo consta de un período de selección (máximo de 4 semanas), un período de tratamiento de 6 semanas y un período de seguimiento (4 semanas). Los participantes serán asignados aleatoriamente 1:1 para recibir 10 mg de Xanamem o un placebo equivalente diariamente. Se inscribirán aproximadamente 160 participantes.

Los participantes que cumplan con los criterios de elegibilidad y que hayan obtenido muestras de sangre para la prueba de detección ≤ 14 días antes de la visita programada para el día 1 pasarán directamente a la visita inicial del día 1. Los participantes cuya visita de detección se haya realizado 14 días antes de la visita programada para el día 1 deberán asistir al centro de ensayo entre el día 13 y el día 3 para la segunda visita de detección para recolectar muestras de sangre adicionales y revisar su historial médico.

Durante la visita inicial del día 1, se realizarán todas las evaluaciones iniciales de acuerdo con el cronograma de evaluaciones (tabla 8). Las evaluaciones cognitivas comprenden mediciones digitales y en papel de los dominios de atención, función ejecutiva y memoria episódica e incluyen pruebas seleccionadas del Cogstate CTB. El primer día, los participantes tomarán el producto en investigación en el centro, con o sin alimentos, y de acuerdo con el cronograma de aleatorización. Tanto el personal del centro que trate a los participantes como los propios participantes no sabrán qué tratamientos se les administrarán.

Se realizarán tres (3) visitas de seguimiento durante el período de tratamiento, en las semanas 2, 4 y 6 (visita de fin de tratamiento) para evaluar la seguridad y la eficacia. Algunas visitas pueden realizarse de forma remota desde los sitios del

ensayo. El día de todas las visitas de seguimiento, los participantes deben tomar el medicamento en casa con o sin alimentos por la mañana y registrar la hora de su dosis en su diario de ingesta de medicamentos. Si los participantes asisten a una clínica para visitas y olvidan tomar su medicamento antes de la visita, pueden tomarlo en el sitio del ensayo (o en casa más tarde si no trajeron su medicamento a la clínica).

Se realizará una visita de seguimiento final en la semana 10 (visita EOS) 4 semanas después de la última dosis de IP para realizar evaluaciones finales de seguridad y durabilidad de la eficacia. A continuación se proporcionan más detalles del estudio:

Objetivos y puntos finales:	Objetivos del ensayo	Puntos finales del ensayo
	<i>Objetivos de eficacia</i>	<i>Criterio de valoración principal de eficacia</i>
	Determinar los efectos de Xanamem en la atención, incluida la memoria de trabajo.	• Cambio desde el inicio hasta el final del tratamiento (EOT) en un compuesto de atención de una batería de pruebas cognitivas (CTB) (pruebas de detección, identificación y One Back)
		<i>Criterios de valoración secundarios de eficacia</i>
	Determinar los efectos de Xanamem sobre los síntomas depresivos.	• Cambio desde el inicio hasta el final del período en la escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS)

	Determinar los efectos de Xanamem en la función ejecutiva.	• Cambio desde el inicio hasta el final del período en una prueba compuesta de función ejecutiva (prueba One Back, prueba de fluidez de categorías [PFC], prueba de fluidez de letras [PFL] y prueba internacional de sustitución de símbolos y dígitos - Símbolos [IDSST-S])
	Determinar los efectos de Xanamem en la memoria episódica	• Cambio desde el inicio hasta el final del período en un compuesto de memoria episódica (prueba de aprendizaje con una tarjeta y prueba de aprendizaje verbal de Hopkins, revisada [HVLTR], solo recuerdo inmediato)
	Determinar los efectos de Xanamem en pruebas cognitivas individuales que evalúan la atención (incluida la memoria de trabajo), la función ejecutiva y la memoria episódica.	• Cambio desde el inicio hasta el final del período en pruebas individuales del CTB, incluidas las pruebas Cogstate y otras pruebas cognitivas (HVLTR, PFC y PFL)

	Determinar la tasa de respuesta de Xanamem en los síntomas depresivos.	• Porcentaje de participantes que lograron una reducción del 50% o más en la puntuación MADRS • Porcentaje de participantes que alcanzaron una puntuación MADRS de < 10 puntos en la semana 6 (EOT)
	Determinar la durabilidad de la respuesta cognitiva y antidepresiva a Xanamem	• Durabilidad de los efectos cognitivos y antidepresivos en la visita de fin de estudio (EOS) de la semana 10 (4 semanas después de recibir la última dosis del fármaco de prueba)
	Para determinar la respuesta al tratamiento de Xanamem utilizando una medida de impresión global del paciente	• Cambio desde el inicio hasta el final del tratamiento en la escala de impresión global de gravedad del paciente (PGI -S) • Cambio desde el inicio hasta el final del tratamiento (solo visita al final del tratamiento) en la escala de impresión global de mejoría del paciente (PGI-I)
	Objetivos de seguridad	Puntos finales de seguridad
	Evaluar la seguridad y	• Incidencia y gravedad de los

	tolerabilidad a corto plazo de Xanamem	eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) • Incidencia de eventos adversos graves e inesperados sospechosos (SARE) • Cambios clínicamente significativos respecto al valor inicial en: ○ Evaluaciones de laboratorio de seguridad clínica ○ Signos vitales ○ Exámenes físicos ○ Escala de evaluación de la gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS)
	Objetivos de la farmacocinética (PK)	Puntos finales de PK
	Confirmar la exposición a Xanamem y contribuir a un modelo farmacocinético poblacional (PPK)	• Muestreo farmacocinético disperso para uso en análisis PPK
Comité de revisión de	Un Comité de Revisión de Seguridad (SRC, por sus siglas en inglés) compuesto por uno o más investigadores principales, un Monitor	

seguridad	Médico Patrocinador y un Monitor Médico Independiente se reunirá periódicamente para revisar los datos de seguridad y tolerabilidad a ciegas y la conducta general del ensayo. La eficacia no se evaluará ni se utilizará en ninguna consideración para detener el ensayo. El Presidente del SRC podrá solicitar que se revele el cegamiento de los participantes individuales si se cumplen los criterios de interrupción, para determinar si los participantes que cumplieron con los criterios de interrupción fueron asignados aleatoriamente a Xanamem.
Criterios de inclusión:	Para ser elegibles para participar en la prueba, los participantes deben cumplir todos los criterios siguientes: 1. Hombre o mujer de 18 a 75 años inclusive, en el momento de la evaluación. 2. Diagnóstico primario de TDM positivo confirmado por MINI en la selección. 3. Síntomas depresivos persistentes determinados por una HAM-D $\geq$ 17 en la selección. 4. Disfunción cognitiva subjetiva autoinformada, determinada por una respuesta afirmativa a cualquier aspecto de una prueba de una sola pregunta sobre problemas percibidos con su pensamiento. 5. Está recibiendo o ha recibido tratamiento con una dosis estable de un antidepresivo de primera o segunda línea aprobado para el tratamiento de la depresión (pero no un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la monoaminoxidasa o vortioxetina). Si está recibiendo tratamiento actualmente, la dosis

	debe ser estable durante al menos 6 semanas y, si recibió tratamiento previamente (de acuerdo con informe del paciente o confirmación del médico tratante), el tratamiento debe haber cesado al menos 6 semanas antes de la evaluación. 6. Presentar un deterioro de 0,5 DE en la subprueba BASIC Boxfiller en relación con las normas relevantes para la edad y la educación en la evaluación. 7. Debe proporcionar su consentimiento informado por escrito para participar en el ensayo y estar dispuesto y ser capaz de cumplir con los requisitos del protocolo y completar todas las visitas del ensayo. 8. Los fumadores son elegibles si pueden abstenerse cómodamente de consumir nicotina (incluido el vapeo) o productos de tabaco durante 2 horas antes de las evaluaciones cognitivas programadas. 9. Los participantes deben poder abstenerse cómodamente de consumir cafeína durante 4 horas antes de las evaluaciones cognitivas programadas. 10. Participantes femeninas: A menos que se sepa que las parejas posmenopáusicas o masculinas son infértiles, las mujeres en edad fértil (WOCBP, por sus siglas en inglés) y sus parejas deben aceptar usar un método anticonceptivo aceptable y altamente confiable durante el ensayo y durante 90 días después de la última dosis del tratamiento del ensayo. Deben tener una prueba de embarazo en suero negativa en la selección y una prueba de embarazo en orina negativa el día 1 y no deben
--	--

	estar amamantando, lactando o planeando quedarse embarazadas durante el período del ensayo. Las WOCBP deben aceptar usar una forma aceptable de anticoncepción durante el período de tratamiento y durante al menos 90 días después de la última dosis del tratamiento del ensayo. 11. Participantes masculinos: A menos que se sepa que es infértil, un participante masculino con una pareja femenina en edad fértil solo es elegible para participar si él y su pareja acuerdan utilizar un método anticonceptivo aceptable y altamente confiable durante el período de tratamiento y durante al menos 90 días después de la última dosis del tratamiento de prueba y si se abstiene de donar esperma durante este período.
Criterios de exclusión:	Los participantes serán excluidos del ensayo si se cumplen 1 o más de los siguientes criterios: 1. Ideación suicida activa en los 3 meses anteriores ("sí" a cualquiera de las preguntas 4 o 5 de la C-SSRS o de acuerdo con la evaluación del investigador). 2. Tomando un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la monoaminooxidasa, esketamina o vortioxetina. 3. Otro trastorno psiquiátrico comórbido de interés clínico, de acuerdo con lo determinado por la historia clínica y las evaluaciones de detección. 4. Antecedentes de demencia diagnosticada clínicamente de cualquier tipo. 5. Antecedentes de depresión severa tratada con terapia electroconvulsiva.

	6. Tratamiento con estimulación magnética transcraneal en los 3 meses previos. 7. Tiene un IMC o peso corporal que interferirá con la participación en el ensayo, incluido un acceso venoso inadecuado para completar las evaluaciones del ensayo, que se determinará a discreción del investigador. 8. Anormalidades en los signos vitales en reposo en la evaluación inicial (presión arterial [PA] > 160/100 mmHg, frecuencia cardíaca [FC] > 90 latidos por minuto [lpm], frecuencia respiratoria [FR] > 25 y temperatura corporal elevada clínicamente significativa), o cualquier anomalía clínicamente significativa en los signos vitales que requiera intervención a criterio del investigador. Se permiten hasta 2 mediciones repetidas de acuerdo con el criterio del investigador para confirmar la elegibilidad. 9. Los siguientes valores de química clínica tendrán una bandera de alerta en el informe de laboratorio y están específicamente excluidos: a. Aspartato aminotransferasa > 1,5 veces el límite superior de lo normal (LSN) b. Alanina aminotransferasa > 1,5 x LSN c. Creatinina enzimática Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 40 ml/min. 10. Participantes que tengan antecedentes de enfermedad hepática que requiera intervención médica, incluido hígado graso, o elevaciones persistentes en las pruebas de función
--	--

	hepática, a menos que se deban al síndrome de Gilbert. 11. Enfermedad o infección sistémica clínicamente significativa previa, incluida una prueba positiva de COVID-19, dentro de las últimas 4 semanas previas a la evaluación, de acuerdo con lo determine el investigador. 12. Diabetes tipo I o tipo II que requiere insulina. 13. Historia de hipoglucemia clínicamente significativa en los últimos 5 años. 14. Antecedentes de enfermedad directamente relacionada con el hipotálamo, la pituitaria y/o las glándulas suprarrenales que afecte la función del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA), por ejemplo, enfermedad de Cushing, adenoma, síndrome de Conn y otras neoplasias malignas. 15. Neuropatía periférica diagnosticada médicamente. 16. Cualquier condición médica que requiera el uso de corticosteroides orales > 10 mg/día (equivalente a prednisolona) o corticosteroides tópicos o inhalados en dosis altas. 17. Malignidad activa, excepto carcinoma basocelular local o carcinoma de células escamosas. 18. Anormalidades clínicamente significativas en el electrocardiograma (ECG), incluido un intervalo QTcF > 450 ms (hombres) y > 470 ms (mujeres), distintas de la fibrilación auricular controlada (con medicación para el control de la frecuencia cardíaca ≤ 90 lpm) en la selección. 19. Tratamiento concomitante con fármacos estimulantes (p. ej., metilfenidato, [lis]dexanfetamina) para el trastorno por déficit de
--	--

	atención e hiperactividad. 20. Uso habitual de benzodiazepinas o fármacos sedantes similares durante el día. Se permite el uso nocturno, si es estable y siempre que se haya consumido al menos 12 horas antes de la visita de prueba. No se permite el uso de alprazolam en ningún momento. 21. Terapia crónica con opioides, como morfina, fentanilo, hidromorfona, tapentadol, oxicodona, buprenorfina, petidina o metadona. -Se permite la codeína o el tramadol de liberación inmediata, siempre que su uso no se realice en días de evaluaciones cognitivas. 22. Antihistamínicos sedantes (tomados durante el día). 23. Uso regular de la hierba de San Juan. 24. Participación en otro ensayo clínico de un fármaco o dispositivo en donde la última administración del fármaco/dispositivo en investigación se produzca dentro de los 30 días anteriores a la selección, o dentro de las 5 vidas medias del fármaco en investigación, lo que sea más largo. 25. Alergia conocida al fármaco en ensayo (Xanamem) o a alguno de los excipientes de la formulación (lactosa, talco, estearato de magnesio, croscarmelosa sódica). 26. Participantes del ensayo que, en opinión del investigador, presenten deficiencias físicas, cognitivas o del lenguaje de tal gravedad que afecten negativamente la validez de los datos derivados de las pruebas neuropsicológicas. 27. Pruebas positivas de VIH, antígeno de superficie de hepatitis
--	---

	B o anticuerpos de hepatitis C en la prueba de detección. Los participantes que den un resultado positivo serán tratados por el centro de acuerdo con la atención estándar. 28. Participantes con antecedentes de abuso o adicción a las drogas en los últimos 2 años, de acuerdo con la evaluación del investigador. Los resultados positivos de las pruebas de detección de drogas en orina en la evaluación inicial que no coincidan con los antecedentes médicos son una exclusión. 29. Uso actual de cannabis/marihuana o medicamentos que contienen tetrahidrocannabinol. 30. Evidencia o antecedentes de abuso de alcohol (definido como más de 21 unidades estándar por semana para hombres y más de 14 unidades estándar por semana para mujeres). Los participantes que no estén dispuestos a restringir el consumo de alcohol desde la selección hasta el final del ensayo, a un máximo de 10 unidades estándar por semana o 4 bebidas estándar por día, no son elegibles. 31. Tomar un medicamento prohibido, principalmente corticosteroides en dosis altas, medicamentos psicoactivos o fármacos que puedan causar neuropatía periférica. 32. Cualquier otra condición que, a juicio del Investigador, haría inseguro para el participante o difícil cumplir con los requisitos del protocolo y los procedimientos del ensayo.
Descripción de la intervención	Todos los participantes recibirán una dosis única de IP (aleatoria 1:1 a 10 mg de Xanamem o placebo) por la mañana con o sin alimentos todos los días durante 6 semanas (del día 1 al 42, inclusive).

de prueba:	
Número de participantes:	Se inscribirán aproximadamente 160 participantes y se distribuirán aleatoriamente en dos grupos de tratamiento de tamaño aproximadamente igual.
Duración de la prueba:	Los participantes participarán en el ensayo durante un máximo de 14 semanas. El ensayo consta de un período de selección (máximo de 4 semanas), un período de tratamiento (6 semanas) y un período de seguimiento (4 semanas).
Métodos estadísticos:	<u>Tamaño de la muestra:</u> El tamaño de la muestra para este ensayo es de 160 pacientes. Si se tiene en cuenta un 10% de deserción, esto proporcionará muestras de aproximadamente 72 participantes que completen el tratamiento por grupo de tratamiento (10 mg de Xanamem o placebo). <u>Poblaciones de análisis:</u> La población del conjunto de análisis completo (FAS) estará formada por todos los participantes aleatorizados que reciban al menos una dosis de IP. Se examinará la eficacia y la eficacia exploratoria en la población del FAS. El conjunto de análisis por protocolo (PP) es un subconjunto de la población FAS y estará compuesto por todos los participantes aleatorizados para los que no se documentó ninguna desviación importante del protocolo o incumplimiento (recuento de cápsulas o mediciones farmacocinéticas inesperadas por debajo del límite inferior de cuantificación). La población PP se utilizará para evaluar

	la solidez de los resultados de los análisis de la población FAS. La población de seguridad incluye a todos los participantes que son asignados aleatoriamente y reciben al menos una dosis única del tratamiento del ensayo (activo o placebo). El conjunto de análisis farmacocinético estará formado por todos los participantes de la población de seguridad que tengan al menos 1 evaluación farmacocinética posterior a la dosis. <u>Análisis estadístico:</u> En general, los datos se resumirán utilizando estadísticas descriptivas (media, mediana, DE, mínimo y máximo) o recuentos de frecuencia y porcentajes, de acuerdo con corresponda al tipo de datos. El análisis de eficacia para el criterio de valoración principal evaluará la diferencia entre Xanamem y placebo en el cambio desde el inicio en el compuesto de atención de un CTB en las semanas 2, 4 y 6 utilizando un modelo mixto basado en máxima verosimilitud restringida (REML) para análisis de medidas repetidas (MMRM) con efectos fijos para el tratamiento, la semana y la interacción tratamiento por semana, y con la puntuación inicial como covariable. Se realizarán comparaciones de tratamientos por pares en cada semana; sin embargo, la comparación principal será el contraste entre Xanamem y placebo en la semana 6. El análisis MMRM se utilizará para la mayoría de los demás puntos finales secundarios y exploratorios. Se presentarán mediciones de laboratorio clínico, eventos adversos (EA), signos vitales y examen físico mediante estadísticas
--	---

	descriptivas resumidas. Las variables de la escala C-SSRS y del examen neurológico periférico se presentarán mediante estadísticas resumidas de acuerdo con la escala de cada variable y se compararán los grupos de tratamiento de manera exploratoria.
--	--

Formulaciones para Xanamem™ y Placebo

Tabla 5. Ingredientes de las cápsulas de Xanamem™ y Placebo, utilizando dosis representativas de 0 mg y 10 mg (para el Ejemplo 2)

Componente	Función	Placebo	10 mg
Xanamem	Ingrediente farmacéutico activo	0 mg	10 mg
Lactosa	Diluyente	180,5 mg	170,5 mg
Croscarmelosa sódica	Desintegrante	7,6 mg	7,6 mg
Talco	Deslizante	0,95 mg	0,95 mg
Estearato de magnesio	Lubricante	0,95 mg	0,95 mg

Preguntas sobre la cognición

A los posibles participantes se les realizará la siguiente prueba de una sola pregunta sobre la disfunción cognitiva percibida para determinar su elegibilidad para la inclusión en el ensayo:

‘Desde que está deprimido, ¿ha notado algún problema con su forma de pensar?’ Los problemas de pensamiento pueden incluir:

- Mala memoria
- lentitud de pensamiento
- dificultad para tomar decisiones
- Mantenerse enfocado

- ¿"Neblina mental"?

Los participantes potenciales que respondan "Sí" a 1 o más de los síntomas anteriores serán elegibles para el ensayo.

Índice breve y sencillo de subprueba de cognición

El BASIC es una evaluación breve en papel y lápiz de los principales dominios cognitivos relevantes para la investigación neuropsicológica. Está compuesto por paradigmas de prueba que previamente han demostrado ser medidas confiables, válidas y sensibles de la cognición. La subprueba Boxfiller es una versión validada del paradigma estándar de correspondencia de símbolos en donde los participantes deben hacer coincidir pares de caracteres japoneses con números arábigos para completar una matriz de casillas. Específicamente, evalúa la velocidad de procesamiento, la memoria asociativa, la memoria de trabajo, las habilidades de atención y la velocidad grafomotora. La puntuación de la prueba refleja la cantidad de dígitos codificados correctamente en un período de prueba de 60 segundos.

Evaluaciones de la cognición

Los participantes completarán una sesión de familiarización y práctica de administración para cada una de las evaluaciones de eficacia cognitiva (pruebas Cogstate CTB, HVLT-R, PFC, PFL y Trail Making A y B) en la visita de selección 1 para garantizar la comprensión de los procedimientos de las pruebas y reducir cualquier posible efecto de aprendizaje durante el período de tratamiento (consulte el Programa de evaluaciones [Tabla 8]).

Orden de evaluación

Se requiere el siguiente orden para las evaluaciones cognitivas y psiquiátricas, que deben realizarse antes de cualquier extracción de sangre:

- Cogstate CTB comienza con evaluaciones compuestas de atención (pruebas de detección, identificación y One Back) y luego IDSST-S y One Card

Learning

- PFC y PFL
- Alto voltaje-R
- MADRS (si lo evalúa un evaluador local)
- Pruebas A y B de Trail Making
- otras escalas y cuestionarios (PSQI, BPI, PGI-S y PGI-I).

Evaluaciones

Batería de pruebas cognitivas Cogstate (CTB)

Se utilizará una prueba de esfuerzo Cogstate CTB personalizada para evaluar en qué medida la administración de 10 mg de Xanmem una vez al día mejora el rendimiento en múltiples dominios cognitivos (atención, función ejecutiva y memoria episódica) desde el inicio hasta cada visita de prueba en comparación con el placebo. Las evaluaciones requieren que el participante realice una variedad de tareas digitales y toman aproximadamente 19 minutos por sesión, como se describe en la Tabla 7.

Tabla 7 – Pruebas que componen el Cogstate CTB

Prueba (dominio cognitivo)	Tiempo aproximado requerido (minutos)
Detección (Función Psicomotriz)	3
Identificación (Atención)	3
Una vuelta (Memoria de trabajo)	4
Aprendizaje con una sola tarjeta (aprendizaje visual)	6
Prueba internacional de sustitución de símbolos de dígitos: símbolos (velocidad de procesamiento)	3

Prueba internacional de sustitución de símbolos de dígitos: símbolos (velocidad de procesamiento)

La Prueba Internacional de Sustitución de Símbolos y Dígitos es una prueba cognitiva que mide la velocidad de respuesta, la atención, la memoria de trabajo y el procesamiento visoespacial. La prueba requiere que un sujeto relacione símbolos con números de acuerdo con una clave y copie los símbolos en los espacios debajo de una fila de números en un tiempo limitado, generalmente de 90 a 180 segundos. La puntuación es la cantidad de símbolos correctos.

Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins revisada (HVLTR)

El HVLTR es una prueba de aprendizaje de listas administrada por vía oral que se utilizará para evaluar en qué medida Xanmem 10 mg mejora el rendimiento en el aprendizaje verbal y la memoria (reconocimiento y recuerdo) desde el inicio hasta cada visita del ensayo en comparación con placebo. El HVLTR utiliza una lista de 12 sustantivos con 4 palabras extraídas de cada una de las 3 categorías semánticas (Benedict 1998), y se evalúa a los participantes en su capacidad para recordar las palabras leídas en voz alta por un evaluador. En este ensayo se utilizará únicamente el componente de recuerdo inmediato del HVLTR. La evaluación dura aproximadamente entre 5 y 10 minutos.

Prueba de fluidez de categorías (PFC) y prueba de fluidez de letras (PFL)

La PFC y la PFL miden el desempeño en los dominios del lenguaje y la función ejecutiva, y son pruebas de fluidez verbal basadas en papel. La PFC mide la producción espontánea de palabras que son ejemplos de diferentes categorías (como animales, frutas y verduras) en 1 minuto. Se prueba una (1) categoría por cada visita de prueba correspondiente, y no se debe probar la misma categoría para un participante determinado en la próxima visita. La PFL mide la producción espontánea

de palabras que comienzan con una letra designada (se evalúan 3 letras diferentes en cada visita de prueba correspondiente, como F, A y S) en 1 minuto. La evaluación dura aproximadamente 5 minutos. El cambio en la cantidad de palabras correctas producidas en comparación con el valor inicial con 10 mg de Xanamem se comparará con placebo.

Escala de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS)

La MADRS es un cuestionario diagnóstico de 10 ítems que se utiliza para evaluar la gravedad de los episodios depresivos y está diseñado para ser sensible a los efectos del tratamiento (Montgomery 1979). La MADRS incluye preguntas sobre los siguientes síntomas: tristeza aparente, tristeza reportada, tensión interna, sueño reducido, apetito reducido, dificultades de concentración, lasitud, incapacidad para sentir, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas. Cada ítem se puntúa de 0 a 6, y las puntuaciones generales varían de 0 a 60. Las puntuaciones más altas indican una depresión más grave. La MADRS se utilizará para evaluar en qué medida Xanamem 10 mg mejora los síntomas depresivos desde el inicio hasta cada visita de prueba en comparación con placebo. Se administrará como una entrevista al participante por un profesional de la salud acreditado y demora entre 20 y 60 minutos en completarse. La MADRS puede ser administrada por un evaluador local durante una visita de prueba o por separado por un evaluador central durante la ventana de visitas para las visitas de prueba relevantes.

Impresión global del paciente sobre la gravedad (PGI-S) y la mejoría (PGI-I)

El PGI-S y el PGI-I permiten que el participante proporcione una evaluación de su percepción de la gravedad de sus síntomas y de cualquier mejora observada durante el ensayo. Se pedirá a los participantes que describan su percepción global personal de su depresión y deterioro cognitivo. Para el PGI-S, el participante calificará la gravedad de sus síntomas en una escala de siete puntos: 1, no presente; 2, muy leve;

3, leve; 4, moderado; 5, moderadamente grave; 6, grave; 7, extremadamente grave. La escala de 7 puntos para el PGI-I se califica como 1, muy mejorado; 2, mucho mejorado; 3, mínimamente mejorado; 4, sin cambios; 5, mínimamente peor; 6, mucho peor; o 7, muchísimo peor. El PGI-S y el PGI-I tardan aproximadamente 5 minutos en completarse cada uno.

Pruebas A y B de creación de senderos

La prueba Trail Making A y B es una prueba en papel que se utiliza para evaluar en qué medida Xanamem 10 mg mejora el rendimiento en la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva desde el inicio hasta cada visita de prueba en comparación con placebo. Ha demostrado resultados sensibles en ensayos clínicos previos en pacientes con TDM (McIntyre 2014). La parte A de la prueba evalúa la atención compleja y requiere que un participante conecte círculos numerados ubicados al azar lo más rápido posible. La parte B evalúa la función ejecutiva y requiere la conexión de letras y números en círculos en una secuencia numérica y alfabética alternada (es decir, 1-A-2-B, etc.) lo más rápido posible, alternando entre números y letras. La prueba Trail Making A y B tarda aproximadamente 10 minutos en completarse.

Calendario de evaluaciones

Tabla 8 – Cronograma de evaluaciones

Evaluaciones de prueba	Visita de detección 1	Visita de detección 2a	Visita de referencia 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5 de EOT	Visita 6 de EOS/ET	Visita de seguridad no programada^b
Semana	-4 a -1	-1	0	2	4	6	10	N/A
Día	-28 a -1	-13 a -3	1	14	28	42	70	N/A

Ventana de Visita (Días)	N/A	N/A	N/A	±3	±3	+ 5 ^c	± 5	N/A
Consentimiento informado	X							
Criterios de inclusión/exclusión	X		X					
Historial médico/de medicación, demografía	X	X ^d						
Pregunta sobre la cognición	X							
Examen físico completo ^e	X							
Examen físico abreviado ^e			X	X	X	X	X	
Examen neurológico periférico ^e	X		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	
Altura	X							
Peso	X		X			X	X	
Signos vitales ^f	X		X	X	X	X	X	X
Electrocardiogram	X		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	

Evaluaciones de prueba	Visita de detección 1	Visita de detección 2a	Visita de referencia 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5 de EOT	Visita 6 de EOS/ET	Visita de seguridad no programada^b
Semana	-4 a -1	-1	0	2	4	6	10	N/A
Día	-28 a -1	-13 a -3	1	14	28	42	70	N/A
Ventana de Visita (Días)	N/A	N/A	N/A	±3	±3	+ 5^c	± 5	N/A
rama de 12 derivaciones ⁹								
Laboratorios de seguridad clínica ^h	X	X	X	X	X	X	X	
Serología viral	X							
Prueba de embarazo/prueba de FSH ⁱ	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS	X		X	X	X	X	X	X
Drogas de abuso (orina)	X							
Mini-Entrevista Neuropsiquiátr	X							

Evaluaciones de prueba	Visita de detección 1	Visita de detección 2a	Visita de referencia 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5 de EOT	Visita 6 de EOS/ET	Visita de seguridad no programada ^b
Semana	-4 a -1	-1	0	2	4	6	10	N/A
Día	-28 a -1	-13 a -3	1	14	28	42	70	N/A
Ventana de Visita (Días)	N/A	N/A	N/A	±3	±3	+ 5 ^c	± 5	N/A
ica								
Internacional ^j								
Subprueba								
básica de llenado de cajas	X							
Escala de depresión de Hamilton	X							
Aleatorización			X					
Batería de pruebas cognitivas Cogstate ^{k, l}	X		X ^m	X	X	X	X	
PFC y PFL ^{k, l}	X		X	X	X	X	X	

Evaluaciones de prueba	Visita de detección 1	Visita de detección 2a	Visita de referencia 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5 de EOT	Visita 6 de EOS/ET	Visita de seguridad no programada^b
Semana	-4 a -1	-1	0	2	4	6	10	N/A
Día	-28 a -1	-13 a -3	1	14	28	42	70	N/A
Ventana de Visita (Días)	N/A	N/A	N/A	±3	±3	+ 5^c	± 5	N/A
Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins, revisada ^{k, l}	X		X	X	X	X	X	
Escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg ^k			X	X	X	X	X	
IGP-S ^{k, n}			X	X	X	X	X	
IGP-I ^{k, n}						X		
Pruebas A y B de Trail Making ^{k, l}	X		X			X		

Evaluaciones de prueba	Visita de detección 1	Visita de detección 2a	Visita de referencia 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5 de EOT	Visita 6 de EOS/ET	Visita de seguridad no programada^b
Semana	-4 a -1	-1	0	2	4	6	10	N/A
Día	-28 a -1	-13 a -3	1	14	28	42	70	N/A
Ventana de Visita (Días)	N/A	N/A	N/A	±3	±3	+ 5^c	± 5	N/A
Dispensación de IP			X					
Administración de IP en el sitio ^o			X					
Administración de propiedad intelectual			X	X	X	X		
Cumplimiento y rendición de cuentas en materia de propiedad intelectual				X	X	X		
Notificación de			X	X	X	X	X	X

Evaluaciones de prueba	Visita de detección 1	Visita de detección 2a	Visita de referencia 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5 de EOT	Visita 6 de EOS/ET	Visita de seguridad no programada^b
Semana	-4 a -1	-1	0	2	4	6	10	N/A
Día	-28 a -1	-13 a -3	1	14	28	42	70	N/A
Ventana de Visita (Días)	N/A	N/A	N/A	±3	±3	+ 5^c	± 5	N/A
eventos adversos								
Medicamentos concomitantes	X		X	X	X	X	X	X
Muestra de sangre PK ^d				X	X	X		

Abreviaturas: β -HCG = gonadotropina coriónica humana beta; BASIC = índice breve y simple de cognición; C-SSRS = Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia; ECG = electrocardiograma; EOS = Fin del estudio; EOT = Visita de fin de tratamiento; ET = Terminación temprana; FSH = hormona folículo estimulante; IP = producto en investigación; NA = no aplicable; PGI-I = Escala de impresión global de mejoría del paciente; PGI-S = Escala de impresión global de gravedad del paciente; PK = farmacocinética; (X) = solo si está clínicamente indicado.

^aLos participantes cuya visita de selección se realizó > 14 días antes de su día 1 programado deberán asistir al sitio del ensayo entre el día -13 y el día -3 para una visita de selección 2 para recolectar muestras de sangre de selección adicionales y

para revisar el historial médico.

^bCualquier otra evaluación adicional no especificada podrá realizarse en una Visita de seguridad no programada a discreción del investigador.

^cLa visita de fin de tratamiento debe programarse para que se realice el último día de tratamiento o después (día 42 [+ 5 días]) para garantizar que se complete todo el tratamiento IP, teniendo en cuenta los intervalos de visita.

^dEl historial médico solo se revisará en la visita de selección 2.

^eEl examen neurológico periférico se realizará en la selección como parte del examen físico completo y en otras visitas solo si está clínicamente indicado.

^fSe permiten hasta 2 mediciones repetidas de acuerdo con el criterio del investigador en la evaluación inicial para confirmar la elegibilidad. En todos los demás casos, se debe realizar una medición repetida adicional y utilizarla como la medición informada si la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca iniciales están elevadas.

^gECG en la evaluación inicial. Los ECG en las visitas de tratamiento posteriores (inicial, semana 2, semana 4, semana 6 y visita de seguimiento) solo se deben realizar si está clínicamente indicado.

^hLos laboratorios de seguridad clínica incluyen hematología y química clínica. Siempre que sea posible, los laboratorios de seguridad clínica deben realizarse al final, después de otras actividades que impliquen a los participantes.

ⁱA las mujeres en edad fértil se les realizará una prueba de detección de embarazo. La prueba de detección de embarazo se realizará mediante una muestra de sangre para detectar la presencia de β -HCG (obtenida como parte de una muestra de química clínica). En todas las demás visitas, se utilizará una tira reactiva de orina para detectar el embarazo. En las mujeres posmenopáusicas, se medirá la FSH en la prueba de detección para confirmar el estado menopáusico.

^jUn profesional de la salud acreditado realizará la minientrevista neuropsiquiátrica

internacional (MINI) durante el período de selección para determinar la elegibilidad. Esta evaluación debe realizarse después de otras evaluaciones médicas generales realizadas durante la selección.

^kSe deben realizar múltiples pruebas de eficacia en el mismo orden en cada visita para cada participante, y el orden debe documentarse en los documentos fuente.

^lSe realizará una sesión de familiarización y administración de práctica para cada evaluación de eficacia cognitiva en la selección con fines de familiarización y aprendizaje.

^mLa evaluación Cogstate CTB se realizará dos veces durante la visita de referencia 2 (día 1), con al menos una hora de diferencia.

ⁿLa PGI-S se realizará en múltiples visitas, mientras que la PGI-I solo se realizará al final del tratamiento (visita 6).

^oEl día 1, los participantes tomarán su primera dosis de IP (Xanamem o placebo) en el sitio con o sin alimentos. Los alimentos pueden ser proporcionados por el sitio del ensayo o por el participante. Cada dos días durante el período de tratamiento, los participantes deben tomar su IP en casa por la mañana con o sin alimentos, incluso en los días de las visitas de seguimiento del ensayo.

^pLos participantes deberán traer sus frascos de placebo/IP a la visita de fin de tratamiento para el cálculo de la responsabilidad del medicamento de prueba, y su diario de ingesta de medicamentos completo a todas las visitas durante el período de tratamiento para el cálculo del cumplimiento del IP.

^qLas muestras para el análisis farmacocinético se pueden tomar en cualquier momento conveniente durante las visitas de prueba.

Nota: Para la coherencia de las evaluaciones, todas las visitas deben programarse en la mañana (am) si es posible.

Los expertos en la materia comprenderán que se pueden realizar numerosas

variaciones y/o modificaciones a las modalidades descritas anteriormente, sin apartarse del amplio alcance general de la presente descripción. Por lo tanto, las presentes modalidades deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativas y no restrictivas.