

MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE TRASTORNOS CON UN ANÁLOGO DE PSILOCIBINA

REFERENCIA CRUZADA

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/487,078, presentada el 27 de febrero de 2023, la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/512,466, presentada el 7 de julio de 2023, la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/519,992, presentada el 16 de agosto de 2023, la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/602,888, presentada el 27 de noviembre de 2023, la solicitud provisional de los Estados Unidos
10 núm. 63/603,262, presentada el 28 de noviembre de 2023, la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/603,886, presentada el 29 de noviembre de 2023, y la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/553,321, presentada el 14 de febrero de 2024, cada una incorporada en la presente descripción como referencia en su totalidad.

CAMPO

La presente descripción se refiere generalmente a métodos de uso de psilocina deuterada y sales, polimorfos o solvatos farmacéuticamente aceptables de esta, en el tratamiento de varias enfermedades, trastornos y afecciones, tales como trastornos de depresión (por ejemplo, trastorno de depresión grave (MDD)), trastornos por uso de sustancias, trastornos de ansiedad, trastornos
20 alimentarios, dolor y trastornos de cefalea.

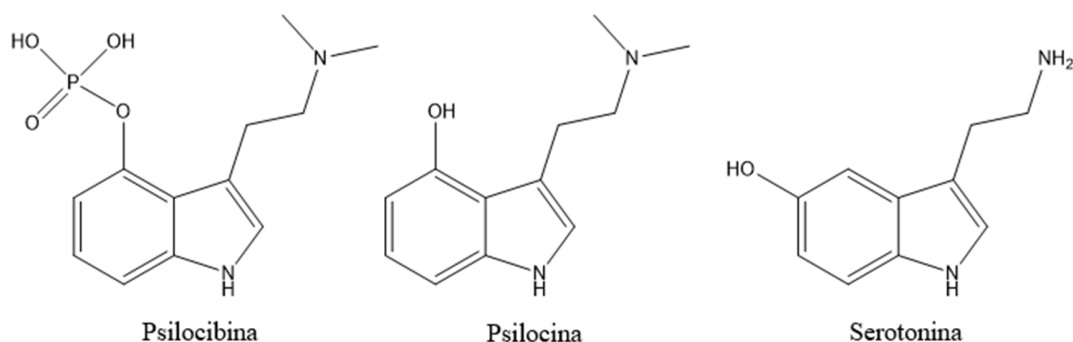
ANTECEDENTES

El trastorno de depresión grave (MDD) es la principal causa de discapacidad en todo el mundo (Cosgrove 2020) y da como resultado un costo económico y social significativo (Vigo D, Thornicroft
25 G, Atun R (2016). Estimating the true global burden of mental illness. The Lancet Psychiatry, 3(2), 171-178). En los Estados Unidos, la MDD es un problema de salud pública significativo, con aproximadamente 21.0 millones de adultos que tienen al menos un episodio depresivo mayor en 2020, lo que representa el 8.4 % de todos los adultos de los Estados Unidos (Instituto Nacional de Salud Mental, 2020 Statistics: Major Depression. Actualizado en enero de 2022.
30 <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression>; accedido: 22 de abril de 2022). La prevalencia del episodio depresivo mayor fue mayor entre las mujeres adultas (10.5 %) en comparación con los hombres (6.2 %) y fue mayor entre los individuos de 18-25 años (17.0 %).

Si bien están disponibles múltiples medicamentos e intervenciones psicológicas para tratar el MDD, hasta el 30 % de los pacientes no responden al tratamiento de primera línea y hasta el 30 % no se benefician a pesar de múltiples tratamientos (resistencia al tratamiento) (Rizvi SJ, Grima E, Tan M, y otros (2014). Treatment-resistant depression in primary care across Canada. *Can J Psychiatry*, 59, 349–357; Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, y otros (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry*, 163, 1905–1917). Además, los medicamentos antidepresivos disponibles requieren una dosificación diaria, tienen un inicio de acción lento, tardan varias semanas en mostrar algún efecto beneficioso (Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, y otros (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 391, 1357–1366), requieren un tratamiento a largo plazo y se asocian con efectos secundarios limitantes de la dosis, tales como trastornos gastrointestinales (GI), sedación y disfunción sexual (FDA 2019). Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha significativa de tratamientos que comiencen a funcionar rápidamente, sean bien tolerados y no necesiten tomarse a largo plazo.

Los tratamientos para el MDD se han centrado tradicionalmente en los transmisores de monoaminas, lo que evita la recaptación de serotonina y/o norepinefrina y, de esta manera, aumenta su disponibilidad en la hendidura sináptica. Si bien esto ha tenido cierto éxito, estos tratamientos son sintomáticos y no abordan las causas biopsicosociales subyacentes. La resurrección de la investigación sobre medicamentos psicodélicos serotoninérgicos ofrece la oportunidad de explorar un enfoque alternativo donde el uso de psicodélicos abre una ventana terapéutica para facilitar la percepción y, con el apoyo psicoterapéutico, realizar el trabajo emocional necesario para mejorar la sintomatología depresiva (Nutt D, Erritzoe D, Carhart-Harris R (2020). Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell*, 181, 24-28).

La psilocibina (PY) y la psilocina (PI) son alcaloides de la triptamina y análogos estructurales de la neurotransmisora serotonina. La psilocibina es un profármaco de la psilocina. Es decir, cuando se consume, la psilocibina se metaboliza rápidamente en la forma activa, psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina). Específicamente, un proceso químico llamado desfosforilación elimina el grupo fosfato en la psilocibina, lo que crea psilocina.



Fuera del cuerpo, se informa que la psilocina es una molécula de vida corta e inestable. Por esta razón, la psilocina rara vez se ha estudiado y generalmente no se reconoce como una opción terapéutica viable. Vaupel y otros. estudió los efectos del ascorbato de psilocina sobre la ingestión de alimentos en perros (D.B. Vaupel, M. Nozaki, W.R. Martin, L.D. Bright, E.C. Morton, The inhibition of food intake in the dog by LSD, mescaline, psilocina, d-anfetamina y derivados de fenilisopropilamina, Life Sciences, Volumen 24, Número 26, 1979, 2427-2431).

Migliaccio y otros. estudió la confirmación de la solución de monooxalato de psilocina en agua (Gerald P. Migliaccio, Tzee-Leou N. Shieh, Stephen R. Byrn, Bruce A. Hathaway, y David E. Nichols, Comparison of solution conformational preferences for the hallucinogens bufotenin and psilocin using 360-MHz proton NMR spectroscopy, Journal of Medicinal Chemistry, 1981 24, 2, 206-209).

Aghajanian y otros estudiaron los efectos del tartrato de psilocina en neuronas serotoninérgicas en ratas mediante el uso de técnicas microiontoforéticas (Aghajanian GK, Hailgler HJ. Hallucinogenic indoleamines: Preferential action upon presynaptic serotonin receptors. Psychopharmacol Commun. 1975, 1, 6, 619-29).

Kuhnert-Brandstatter y otros describen la preparación de tres polimorfos de psilocina (Kuhnert, M. y otros, polymorphe Modifikationen und Solvate von Psilocin und Psilocybin [polimorphic Modifications and Solvates of Psilocin and Psilocybin], 1976, Archiv der Pharmazie, 309:625-631). La patente de Estados Unidos núm. 11,312,684 B1 describe sales de psilocina con propiedades físicas y características de manejo mejoradas.

Por lo tanto, las aplicaciones terapéuticas que implican el uso de psilocina generalmente se logran mediante la administración del precursor, psilocibina u otros enfoques con profármacos. Sin embargo, la psilocibina tiene un inicio lento y una larga duración de la acción del fármaco, y a menudo requiere de 7-8 horas de observación clínica supervisada de un paciente antes del alta hospitalaria. La psilocibina también se asocia con altos niveles de variabilidad en el suministro, ya

que requiere metabolismo para liberar el activo. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas opciones de tratamiento que superen las limitaciones de la psilocibina y los profármacos relacionados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

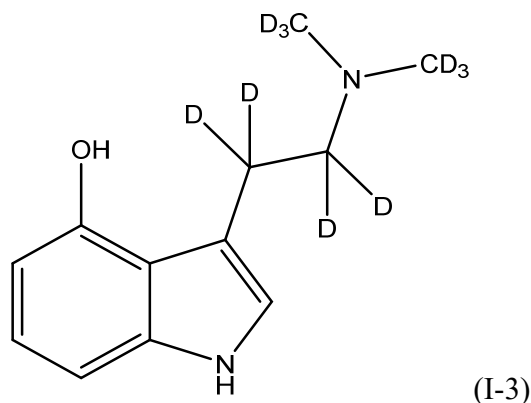
5 La presente descripción se basa al menos en parte en métodos para tratar varias enfermedades, trastornos y afecciones con formas estabilizadas de psilocina, que incluyen psilocina-*d*₁₀ y formas cristalinas/polimorfos novedosos de este, formas de sal novedosas de psilocina-*d*₁₀ y formas cristalinas novedosas/polimorfos de estos, así como también composiciones de estos. Más específicamente, la presente descripción proporciona métodos para tratar trastornos de depresión
10 (por ejemplo, trastorno de depresión grave (MDD)), trastornos por uso de sustancias, trastornos de ansiedad, trastornos alimentarios y trastornos de cefalea con formas estabilizadas de psilocina-*d*₁₀, a través de varios regímenes de dosificación que incluyen uno o dos regímenes de dosis (por ejemplo, dos dosis separadas por tres semanas en un curso de tratamiento, etc.).

Las formas estabilizadas de psilocina descritas, tales como psilocina-*d*₁₀ no confiar en el
15 metabolismo del profármaco para la liberación del agente activo, como es el caso de la administración de psilocibina o enfoques de profármacos relacionados, y por lo tanto puede proporcionar un inicio terapéutico más rápido/rápido, una duración de acción del fármaco más corta (por ejemplo, una duración de efecto corta) y menos variabilidad entre sujetos. En consecuencia, los ensayos clínicos humanos (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT05385783) se iniciaron sobre la
20 base de estas características y ventajas potenciales sobre la psilocibina o enfoques de profármacos relacionados. Durante estos ensayos clínicos, se descubrió que el tratamiento que implicaba psilocina-*d*₁₀ o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, proporciona niveles inesperados de eficacia en el tratamiento de la población de pacientes con MDD, por ejemplo, en términos de tamaño del efecto. Adicionalmente, la eficacia inesperada se logra a niveles de
25 dosificación sorprendentemente bajos—dosis mucho más bajas de lo que los inventores podrían haber predicho en base a estudios de simulación preclínicos y clínicos. Estos descubrimientos llevaron a que la terapia recibiera la designación de terapia innovadora (BTD) por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del MDD.

30 Por lo tanto, la presente descripción proporciona:

(1) Un método para tratar un trastorno de depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia

de base libre) de un compuesto de Fórmula (I-3)



10 o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

(2) El método de (1), que comprende administrar aproximadamente 12 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto.

15 (3) El método de (1), que comprende administrar aproximadamente 12 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto.

(4) El método de (1), que comprende administrar aproximadamente 14 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto.

20 (5) El método de (1), que comprende administrar aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto.

(6) El método de una cualquiera de (1) a (5), en donde se administra una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3).

25 (7) El método de (6), en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) se selecciona del grupo que consiste en un bencenosulfonato, un tartrato, un hemifumarato, un acetato, un citrato, un malonato, un fumarato, un succinato, un oxalato, un benzoato, un salicilato, un ascorbato, un clorhidrato, un maleato, un malato, un metanosulfonato, un toluenosulfonato, un glucuronato y un glutarato, del compuesto de Fórmula (I-3).

30 (8) El método de (6) o (7), en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de bencenosulfonato del compuesto de Fórmula (I-3).

(9) El método de (8), en donde la sal de bencenosulfonato del compuesto de Fórmula (I-3) es

una sal de bencenosulfonato cristalina (I-3a), caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos seleccionados de 7.023, 7.767, 11.822, 12.550, 12.860, 13.994, 15.521, 18.436, 19.503, 20.760, 21.070, 22.007, 22.745, 23.340, 24.187, 25.532, 26.880, 27.856, 28.163, 31.267, 33.024, 35.030, 36.835, 39.3 12, 40.545, y 40.988 °2θ (±0.2° 2θ).

(10) El método de (6) o (7), en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de tartrato del compuesto de Fórmula (I-3).

(11) El método de (10), en donde la sal de tartrato del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de tartrato cristalina (I-3b), caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos seleccionados de 6.732, 12.708, 13.470, 14.774, 15.921, 16.268, 17.295, 18.869, 20.079, 20.208, 20.877, 21.894, 22.657, 23.491, 23.702, 24.636, 24.882, 25.569, 26.685, 27.060, 27.502, 28.179, 28.597, 29.035, 29.257, 29.527, 31.017, 31.527, 32.059, 32.307, 33.012, 34.024, 34.388, 34.905, 35.361, 36.183, 37.372, 37.764, 38.657, y 41.049°2θ (±0.2° 2θ).

(12) El método de (6) o (7), en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de hemifumarato del compuesto de Fórmula (I-3).

(13) El método de (12), en donde la sal de hemifumarato del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de hemifumarato cristalina (I-3c), caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos seleccionado de 9.713, 11.209, 11.605, 12.338, 12.852, 13.718, 15.117, 16.066, 16.627, 19.026, 19.427, 20.108, 21.068, 21.335, 21.837, 22.429, 23.262, 23.478, 23.900, 24.720, 25.318, 27.912, 28.532, 29.565, 30.457°, 32.698, 34.155, 37.910, 39.566, y 40.999°2θ (±0.2° 2θ).

(14) El método de (6) o (7), en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de citrato del compuesto de Fórmula (I-3).

(15) El método de (14), en donde la sal de citrato (I-3e) es amorfa por difracción de rayos X de polvo.

(16) El método de (6) o (7), en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de benzoato del compuesto de Fórmula (I-3).

(17) El método de (16), en donde la sal de benzoato del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de benzoato cristalina (I-3j), caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos seleccionado de 9.486, 11.006, 12.379, 13.428, 14.608, 15.446, 16.389, 18.247, 18.977, 19.346, 19.831, 20.868, 21.447, 22.860, 23.878, 24.944, 25.737, 26.144, 26.341, 26.990°, 27.708, 28.595, 30.048, 30.763, 31.127, 31.839, 32.800, 34.460, 35.444, 37.725, y

38.597°20 ($\pm 0.2^\circ 20$).

(18) El método de una cualquiera de (1) a (17), en donde el trastorno de depresión es trastorno de depresión grave (MDD).

(19) El método de (18), en donde, antes del tratamiento, el sujeto se ha diagnosticado con un trastorno de depresión grave de moderado a grave como se define en el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, 5ta edición (DSM-5).

(20) El método de una cualquiera de (1) a (19), en donde, antes del tratamiento, el sujeto ha recibido una puntuación mayor o igual a 21 en la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS).

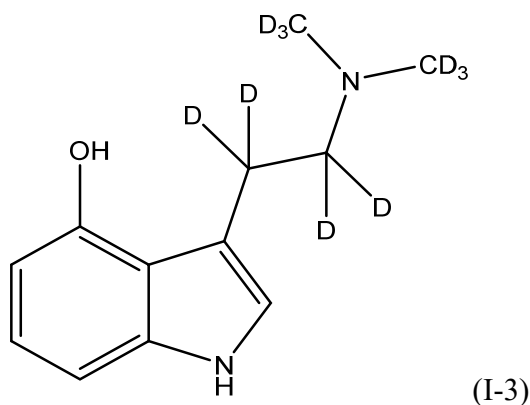
(21) El método de una cualquiera de (1) a (20), en donde una primera dosis y una segunda dosis, cada una es aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto de una a cuatro semanas de diferencia (± 3 días).

(22) El método de una cualquiera de (1) a (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.), en donde una primera dosis y una segunda dosis, cada una es aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto tres semanas de diferencia (± 3 días).

(23) El método de una cualquiera de (1) a (22), en donde el sujeto toma medicación antidepresiva como parte del tratamiento en curso y el método se usa como terapia adjunta.

(24) Una composición farmacéutica, que comprende:

de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) de un compuesto de Fórmula (I-3)



o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(25) La composición farmacéutica de (24), en donde la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

5 (26) La composición farmacéutica de (24), en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente 12 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

(27) La composición farmacéutica de (24), en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente 14 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal,
10 polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

(28) La composición farmacéutica de (24), en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

(29) La composición farmacéutica de una cualquiera de (24) a (28), en donde la composición
15 farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3).

(30) La composición farmacéutica de (29), en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) se selecciona del grupo que consiste en un bencenosulfonato, un tartrato, un hemifumarato, un acetato, un citrato, un malonato, un fumarato, un succinato, un oxalato, un benzoato, un salicilato, un ascorbato, un clorhidrato, un maleato, un malato, un metanosulfonato, un
20 toluenosulfonato, un glucuronato y un glutarato, del compuesto de Fórmula (I-3).

(31) La composición farmacéutica de (29) o (30), en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de bencenosulfonato del compuesto de Fórmula (I-3).

(32) La composición farmacéutica de (31), en donde la sal de bencenosulfonato del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de bencenosulfonato cristalina (I-3a), caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos seleccionados de
25 7.023, 7.767, 11.822, 12.550, 12.860, 13.994, 15.521, 18.436, 19.503, 20.760, 21.070, 22.007, 22.745, 23.340, 24.187, 25.532, 26.880, 27.856, 28.163, 31.267, 33.024, 35.030, 36.835, 39.3 12, 40.545, y 40.988 °2θ (±0.2° 2θ).

(33) La composición farmacéutica de (29) o (30), en donde la sal farmacéuticamente aceptable
30 del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de tartrato del compuesto de Fórmula (I-3).

(34) La composición farmacéutica de (33), en donde la sal de tartrato del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de tartrato cristalina (I-3b), caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de

polvo que contiene al menos tres picos característicos seleccionados de 6.732, 12.708, 13.470, 14.774, 15.921, 16.268, 17.295, 18.869, 20.079, 20.208, 20.877, 21.894, 22.657, 23.491, 23.702, 24.636, 24.882, 25.569, 26.685, 27.060, 27.502, 28.179, 28.597, 29.035, 29.257, 29.527, 31.017, 31.527, 32.059, 32.307, 33.012, 34.024, 34.388, 34.905, 35.361, 36.183, 37.372, 37.764, 38.657, y 41.049°2 θ ($\pm 0.2^\circ$ 2 θ).

(35) La composición farmacéutica de (29) o (30), en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de hemifumarato del compuesto de Fórmula (I-3).

(36) La composición farmacéutica de (35), en donde la sal de hemifumarato del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de hemifumarato cristalina (I-3c), caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos seleccionado de 9.713, 11.209, 11.605, 12.338, 12.852, 13.718, 15.117, 16.066, 16.627, 19.026, 19.427, 20.108, 21.068, 21.335, 21.837, 22.429, 23.262, 23.478, 23.900, 24.720, 25.318, 27.912, 28.532, 29.565, 30.457°, 32.698, 34.155, 37.910, 39.566, y 40.999°2 θ ($\pm 0.2^\circ$ 2 θ).

(37) La composición farmacéutica de (29) o (30), en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de citrato del compuesto de Fórmula (I-3).

(38) La composición farmacéutica de (37), en donde la sal de citrato (I-3e) es amorfa por difracción de rayos X de polvo.

(39) La composición farmacéutica de (29) o (30), en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de benzoato del compuesto de Fórmula (I-3).

(40) La composición farmacéutica de (39), en donde la sal de benzoato del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de benzoato cristalina (I-3j), caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos seleccionado de 9.486, 11.006, 12.379, 13.428, 14.608, 15.446, 16.389, 18.247, 18.977, 19.346, 19.831, 20.868, 21.447, 22.860, 23.878, 24.944, 25.737, 26.144, 26.341, 26.990°, 27.708, 28.595, 30.048, 30.763, 31.127, 31.839, 32.800, 34.460, 35.444, 37.725, y 38.597°2 θ ($\pm 0.2^\circ$ 2 θ).

(41) La composición farmacéutica de una cualquiera de (24) a (40), en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un agente ácido orgánico.

(42) La composición farmacéutica de (41), en donde el agente ácido orgánico es ácido cítrico.

(43) La composición farmacéutica de (41) o (42), en donde el agente ácido orgánico está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de al menos 2 % en peso y hasta 10 % en peso, en base a un peso total de la composición farmacéutica (en base seca).

(44) La composición farmacéutica de una cualquiera de (24) a (43), en donde la composición

farmacéutica está en una forma de dosificación sólida.

(45) La composición farmacéutica de (44), en donde la forma de dosificación sólida es una forma de dosificación sólida adaptada para la administración oral.

5 (46) La composición farmacéutica de (44) o (45), en donde la forma de dosificación sólida es un polvo en forma de dosificación de cápsula.

(47) La composición farmacéutica de una cualquiera de (24) a (43), en donde la composición farmacéutica es una forma de dosificación líquida oral.

(48) Un método para tratar un trastorno de depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de una cualquiera de (24) a (47).

10 (49) El método de (48), en donde la composición farmacéutica se administra por vía oral al sujeto.

(50) El método de (48) o (49), en donde la composición farmacéutica se administra mediante la reconstitución de la composición farmacéutica en forma de dosificación sólida en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable para formar una forma de dosificación líquida oral, seguido de la administración por vía oral al sujeto de la forma de dosificación líquida oral.

15 (51) El método de una cualquiera de (48) a (50), en donde el trastorno de depresión es trastorno de depresión grave (MDD).

(52) El método de (51), en donde, antes del tratamiento, el sujeto se ha diagnosticado con un trastorno de depresión grave de moderado a grave como se define en el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, 5ta edición (DSM-5).

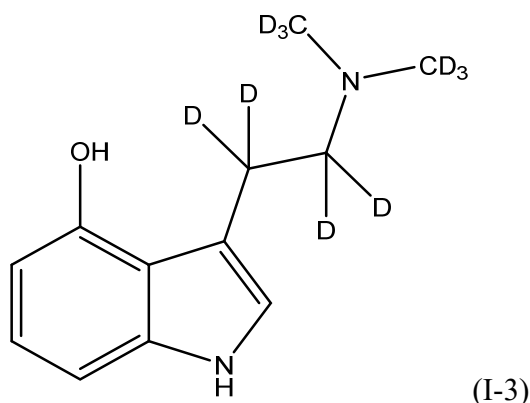
20 (53) El método de una cualquiera de (48) a (52), en donde, antes del tratamiento, el sujeto ha recibido una puntuación mayor o igual a 21 en la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS).

(54) El método de una cualquiera de (48) a (53), en donde una primera dosis y una segunda dosis de la composición farmacéutica, cada una que comprende aproximadamente 8 mg a
25 aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto de una a cuatro semanas de diferencia (± 3 días).

(55) El método de una cualquiera de (48) a (54), en donde una primera dosis y una segunda dosis de la composición farmacéutica, cada una que comprende aproximadamente 8 mg a
30 aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto tres semanas de diferencia (± 3 días).

(56) El método de una cualquiera de (48) a (55), en donde el sujeto toma medicación antidepresiva como parte del tratamiento en curso y el método se usa como terapia adjunta.

(57) Un método de terapia adjunta para tratar un trastorno de depresión en un sujeto que toma una medicación antidepresiva como parte del tratamiento en curso, el método de terapia adjunta que comprende administrar al sujeto aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) de un compuesto de Fórmula (I-3)



o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

(58) El método de terapia adjunta de (57), en donde el trastorno de depresión es trastorno de depresión grave (MDD).

(59) El método de terapia adjunta de (58), en donde, antes de la terapia adjunta, el sujeto se ha diagnosticado con un trastorno de depresión grave de moderado a grave como se define en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ta edición (DSM-5).

(60) El método de terapia adjunta de una cualquiera de (57) a (59), en donde, antes de la terapia adjunta, el sujeto ha recibido una puntuación mayor o igual a 21 en la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS).

(61) El método de terapia adjunta de cualquiera de (57) a (60), en donde una primera dosis y una segunda dosis, cada una que es aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto de una a cuatro semanas de diferencia (± 3 días).

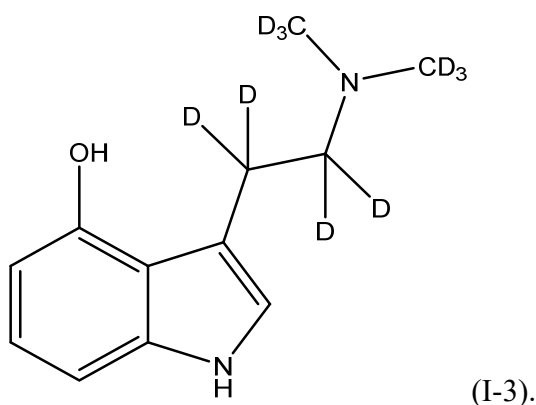
(62) El método de terapia adjunta de cualquiera de (57) a (61), en donde una primera dosis y una segunda dosis, cada una de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto tres semanas de diferencia (± 3 días).

(63) El método de terapia adjunta de cualquiera de (57) a (62), en donde la medicación

antidepresiva es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), o una de sus combinaciones.

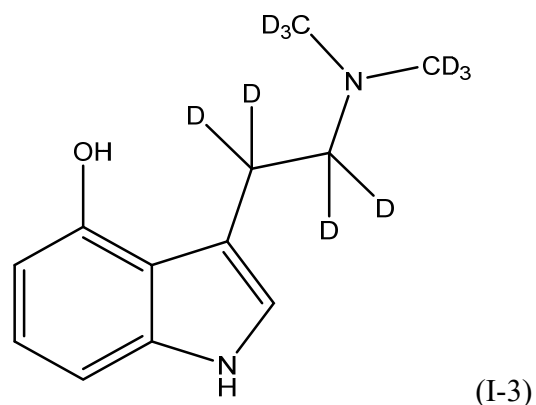
(64) El método de terapia adjunta de cualquiera de (57) a (63), en donde el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral al sujeto.

(65) Un método para tratar el trastorno de depresión grave (MDD) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto una cápsula que comprende aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) de una sal de bencenosulfonato de un compuesto de Fórmula (I-3)



(66) Un método para tratar el trastorno de depresión grave (MDD) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al sujeto una forma de dosificación líquida oral que comprende:

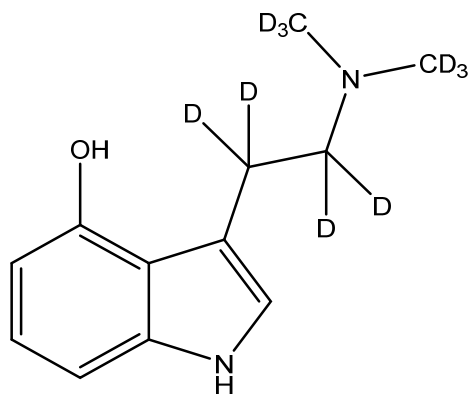
(i) aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) de un compuesto de Fórmula (I-3)



o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este; y

(ii) un medio acuoso farmacéuticamente aceptable.

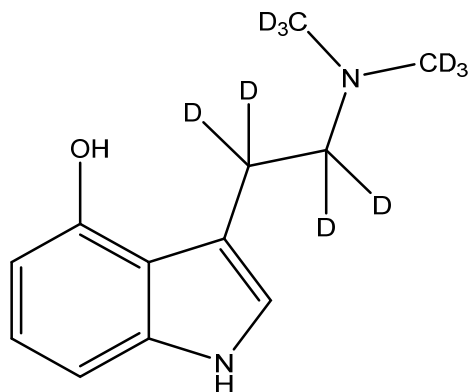
(67) Un medicamento que comprende aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) de un compuesto de Fórmula (I-3)



(I-3)

o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, para el uso en terapia, tal como para tratar a un sujeto con un trastorno de depresión, preferentemente trastorno de depresión grave (MDD).

(68) Uso de un medicamento que comprende aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre) de un compuesto de Fórmula (I-3)



(I-3)

o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, para la terapia, tal como para tratar a un sujeto con un trastorno de depresión, preferentemente trastorno de depresión grave (MDD).

(69) La composición farmacéutica de una cualquiera de (24) a (47), para el uso en terapia, tal como para tratar a un sujeto con un trastorno de depresión, preferentemente trastorno de depresión grave (MDD).

(70) Uso de la composición farmacéutica de una cualquiera de (24) a (47) para tratar a un sujeto con un trastorno de depresión, preferentemente trastorno de depresión grave (MDD).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los párrafos anteriores se han proporcionado a modo de introducción general y no se pretende que limiten el alcance de las siguientes reivindicaciones. Las modalidades descritas, junto con las ventajas adicionales, se entenderán mejor mediante referencia a la siguiente descripción detallada cuando se considere junto con los dibujos adjuntos.

Las Figuras 1A-1C muestran las simulaciones de Brown y otros 2017 (N=12) para concentración (ng/ml) frente al tiempo después de la dosis (h) para 25 mg (Figura 1A), 37.5 mg (Figura 1B) y 50 mg (Figura 1C) de psilocibina oral; línea continua = media de la simulación, líneas discontinuas = desviación estándar, puntos negros = media extraída (Instituto Usona – Figura 5.3-1); N = 1,000 por tratamiento.

La Figura 2 muestra el documento de Hasler y otros. 1997 (N=6) simulaciones para concentración (ng/ml) frente al tiempo después de la dosis (h) para 10-20 mg de psilocibina oral; línea continua = media de la simulación, líneas discontinuas = desviación estándar, puntos negros = media extraída (Hasler Figura 5), barras de error = SD extraída (Hasler Figura 5); N = 200 por dosis individual, N=1200 en total.

Las Figuras 3A-3B muestran las simulaciones de Holze y otros 2022 (N=28) para concentración (ng/ml) frente al tiempo después de la dosis (h) para 13.83 mg (Figura 3A) y 27.66 mg (Figura 3B) de psilocibina oral; línea sólida = media de la simulación, líneas discontinuas = desviación estándar, puntos negros = media extraída (Figura S6 de Holze), barras de error = SD extraída (Figura S6 de Holze), N = 1,000 por tratamiento.

La Figura 4 muestra una relación de efecto lineal modelada entre VAS – puntuación de cualquier efecto farmacológico y concentración de psilocina media (ng/ml) después de la administración de psilocibina (15 mg y 30 mg de psilocibina) en base a los datos de PK y PD medios extraídos de Holze y otros. 2022.

La Figura 5 se reproduce de Madsen y otros 2019 (Figura 3 en Madsen y otros 2019), que muestra la relación entre la psilocina en plasma dentro del escaneo después de los niveles de psilocibina y ocupación de 5-HT_{2A}R neocortical.

Las Figuras 6A-6B se reproducen de Madsen y otros. 2019 (Figura 4 en Madsen y otros 2019), que muestra la intensidad subjetiva de la experiencia psicodélica en el momento de la exploración PET, 5-HT neocortical_{2A}R ocupación y psilocina plasmática después de la concentración de psilocibina, con la Figura 6A que muestra la relación entre las calificaciones de intensidad y 5-HT neocortical_{2A}% de ocupación R, la línea ajustada se obtiene mediante el uso de una función cuadrática, y la Figura

6B muestra la relación entre la intensidad y la concentración de psilocina, ajustada a un modelo de unión al receptor de un solo sitio.

Las Figuras 7A-7D muestran perfiles de concentración simulada (ng/ml) tiempo después de la dosis (h) para psilocina- d_{10} mediante el uso del Escenario 1 (Figura 7A), el Escenario 2 (Figura 7B), el Escenario 3 (Figura 7C) y el Escenario 4 (Figura 7D) de acuerdo con la Tabla 5, referenciados con varios umbrales de PD de los datos disponibles; los perfiles simulados presentan la mediana de la población simulada (N=1000 por tratamiento).

La Figura 8 muestra la psilocina plasmática media ($\pm$ SD) d_{10} perfiles de concentración-tiempo para los sujetos de las cohortes 1, 2 y 3 por dosis (escala lineal); excluye 2 sujetos con psilocina- d_{10} 8 mg (1 sujeto de la cohorte 3, día 1 que vomitó después de la dosis y 1 sujeto de la cohorte 3, día 1 con solo muestras de PK de 0-2 h).

La Figura 9 muestra la psilocina plasmática media ($\pm$ SD) d_{10} perfiles de concentración-tiempo para los sujetos de las cohortes 1, 2 y 3 por dosis (escala semilogarítmica); excluye 2 sujetos con psilocina- d_{10} 8 mg (1 sujeto de la cohorte 3, día 1 que vomitó después de la dosis y 1 sujeto de la cohorte 3, día 1 con solo muestras de PK de 0-2 h).

La Figura 10 muestra un esquema del estudio para participantes con MDD descrito en el protocolo del ensayo clínico (Ejemplo III. Protocolo del ensayo clínico).

La Figura 11 muestra un esquema de estudio para participantes voluntarios sanos normales (NHV) (cohortes 2-6), descrito en el protocolo del ensayo clínico (Ejemplo III. Protocolo del ensayo clínico).

La Figura 12 muestra un esquema de estudio para participantes de NHV (cohorte de BA relativa) descrito en el protocolo del ensayo clínico (Ejemplo III. Protocolo del ensayo clínico).

La Figura 13 muestra un gráfico del cambio medio ($\pm$ SD) de MADRS con respecto a la puntuación de referencia hasta el día 21 (D21) después de una única dosis de 12 mg de psilocina- d_{10} frente al placebo, y la diferencia de medias de mínimos cuadrados (MC) entre grupos.

La Figura 14 muestra un gráfico del cambio medio ($\pm$ SD) de MADRS con respecto a la puntuación de referencia hasta el día 21 (D21) después de una única dosis de 16 mg de psilocina- d_{10} frente al placebo, y la diferencia de medias de mínimos cuadrados (MC) entre grupos.

La Figura 15 muestra un gráfico de barras del cambio medio ($\pm$ SD) de MADRS con respecto a la puntuación de referencia hasta el día 21 (después de una única dosis de psilocina- d_{10}), y mejoras adicionales el día 42 (después de una segunda dosis de psilocina- d_{10}), tanto para los niveles de dosificación de 12 mg como de 16 mg.

La Figura 16 muestra un gráfico de barras de las tasas de respuesta (%; definidas como ≥ 50 % de reducción con respecto al MADRS de referencia) el día 21 (D21) después de una dosis única de psilocina- d_{10} , mejoras adicionales el día 42 (D42) después de una segunda dosis de psilocina- d_{10} , y la durabilidad de estos efectos el día 126 (D126) después de estas dos dosis, para los niveles de dosificación de 12 mg y 16 mg; Día 126, 12 mg (N=15); Día 126, 16 mg (N= 8).

La Figura 17 muestra un gráfico de barras de las tasas de remisión (%; definidas como una puntuación MADRS de ≤ 10) el día 21 (D21) después de una dosis única de psilocina- d_{10} , mejoras adicionales el día 42 (D42) después de una segunda dosis de psilocina- d_{10} , y la durabilidad de estos efectos el día 126 (D126) después de estas dos dosis, para los niveles de dosificación de 12 mg y 16 mg; Día 126, 12 mg (N=15); Día 126, 16 mg (N= 8).

La Figura 18 muestra un gráfico del cambio medio ($\pm$ SD) de MADRS con respecto a la puntuación de referencia hasta el día 126 (D126) después de dos dosis de 12 mg o dos de 16 mg de psilocina- d_{10} (dosificación el día 1 y el día 22); 12 mg (N=15); 16 mg (N= 8).

La Figura 19 muestra el cambio restado del placebo con respecto al valor de referencia en MADRS después del tratamiento con 12 mg de psilocina- d_{10} después del día 21 en comparación con los estudios fundamentales de medicamentos antidepresivos aprobados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la siguiente descripción detallada de las modalidades de la presente descripción, se establecen numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión profunda de las modalidades descritas. Sin embargo, será obvio para un experto en la técnica que las modalidades de esta descripción pueden emplearse sin estos detalles específicos. En otros casos, los métodos, procedimientos, componentes y circuitos bien conocidos no se han descrito en detalle para no oscurecer innecesariamente aspectos de las modalidades de la presente descripción.

Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción.

Como se usa en la presente descripción, el término “trastorno de depresión grave” se refiere a una afección caracterizada por un período de tiempo de estado de ánimo bajo que está presente en la mayoría de las situaciones. El trastorno de depresión mayor a menudo está acompañado de baja autoestima, pérdida de interés en actividades que normalmente se disfrutaban, baja energía y dolor sin

una causa clara. En algunos casos, el orden depresivo mayor se caracteriza por síntomas de depresión que duran al menos dos semanas. En algunos casos, una persona experimenta períodos de depresión separados por años. En algunos casos, una persona experimenta síntomas de depresión que casi siempre están presentes. El trastorno de depresión grave puede afectar negativamente la vida personal, laboral o escolar de una persona, así como el sueño, los hábitos alimenticios y la salud general. Aproximadamente 2-7 % de los adultos con trastorno de depresión grave cometen suicidio, y hasta el 60 % de las personas que cometen suicidio tuvieron trastorno de depresión grave u otro trastorno relacionado del estado de ánimo. La distimia es un subtipo de trastorno de depresión mayor que consiste en los mismos problemas cognitivos y físicos que el trastorno de depresión mayor con síntomas menos graves, pero más duraderos. Los síntomas ilustrativos de un trastorno de depresión mayor incluyen, entre otros, sensación de tristeza, lágrimas, vacío o desesperanza, estallidos furiosos, la irritabilidad o la frustración, incluso en asuntos pequeños, pérdida de interés o placer en la mayoría o todas las actividades normales, trastornos del sueño, como el insomnio o dormir demasiado, cansancio y falta de energía, disminución del apetito, pérdida o aumento de peso, ansiedad, agitación o inquietud, ralentizar el pensamiento, hablando, o movimientos corporales, sentimientos de inutilidad o culpa, fijarse en fallas pasadas o culparse a sí mismo, problemas para pensar, concentrada, toma de decisiones, y recordar cosas, pensamientos frecuentes de muerte, pensamientos de suicidio, intentos de suicidio, o suicidio, y problemas físicos inexplicables, como dolor de espalda o dolores de cabeza.

Como se usa en la presente descripción, el término “graso” describe un compuesto con una porción hidrófoba de cadena larga (lineal) hecha de hidrógeno y cualquiera de 4 a 26 átomos de carbono, que puede ser completamente saturada o parcialmente insaturada.

Las frases “farmacéuticamente aceptable”, “fisiológicamente aceptable”, y similares, se emplean en la presente descripción para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación excesivos, proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable. Cuando se hace referencia a sales, las frases “sal farmacéuticamente aceptable”, “sal fisiológicamente aceptable”, y similares, significan una sal que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (sales con contraiones que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación determinado). Como se conoce bien en la técnica, tales sales pueden derivarse de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, a manera de ejemplo, sales de sodio,

potasio, calcio, magnesio, amonio, y tetraalquilamonio, y similares, y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de adición con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromuro, sulfato, sulfamato, fosfato, nitrato, perclorato, y similares, y sales de adición con ácidos orgánicos, tales como formiato, tartrato, besilato, mesilato, acetato, maleato, malonato, oxalato, fumarato, benzoato, salicilato, succinato, oxalato, glicolato, hemioxalato, hemifumarato, propionato, estearato, tartrato, lactato, citrato, ascorbato, pamoato, hidroximalato, fenilacetato, glutamato, 2-acetoxibenzoato, tosilato, etanodisulfonato, isetionato, y similares. El término “sal de esto” significa un compuesto formado cuando un protón de un ácido se reemplaza por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico y similares. Cuando corresponda, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para sales de compuestos intermedios que no están destinados a la administración a un paciente. A modo de ejemplo, las sales de los presentes compuestos incluyen aquellos en donde el compuesto es protonado por un ácido orgánico o inorgánico para formar un catión, con la base conjugada del ácido orgánico o inorgánico como el componente aniónico de la sal.

“Solvato” se refiere a una asociación física de un compuesto o sal de la presente descripción con una o más moléculas de solvente, ya sean orgánicas, inorgánicas, o una mezcla de ambas. Esta asociación física incluye la unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina de un sólido cristalino. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente. El “solvato” abarca solvatos en fase de solución y solvatos aislables. Algunos ejemplos de solventes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, y agua. Cuando el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, etc.). Por lo tanto, los solvatos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, hidratos, metanolatos, etanolatos, isopropanolatos, etc. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

“Estereoisómero” y “estereoisómeros” se refieren a compuestos que tienen la misma conectividad atómica pero una disposición atómica diferente en el espacio. Los estereoisómeros incluyen isómeros cis-trans, isómeros E y Z, enantiómeros y diastereómeros. Todas las formas tales como racematos y estereoisómeros ópticamente puros de los compuestos se contemplan en la presente descripción. Las fórmulas químicas y los compuestos que poseen al menos un centro estereogénico, pero se extraen sin referencia a la estereoquímica, se destinan a abarcar tanto el compuesto racémico,

así como los estereoisómeros separados, por ejemplo, estereoisómeros R y/o S, cada permutación de diastereómeros, siempre y cuando esos diastereómeros geométricos, sean geométricos.

“Tautómero” se refiere a formas alternativas de una molécula que difieren solo en la unión electrónica de átomos y/o en la posición de un protón, tal como enol-ceto, imina-enamina y tautómeros neutros/zwitteriónicos, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomos de anillo $-N=C(H)-NH-$, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles. También son posibles otras disposiciones de átomos de anillo tautomérico.

Un sólido “cristalino” es un tipo de sólido cuya estructura tridimensional fundamental contiene un patrón altamente regular de átomos o moléculas, con un orden de largo alcance, que forma una red cristalina y, por lo tanto, muestra pico(s) cristalino(s) característico(s) en su patrón de difracción de potencia de rayos X (XRPD). En algunos casos, los sólidos cristalinos pueden existir en diferentes formas cristalinas conocidas como “polimorfos”, que tienen la misma composición química, pero difieren en el embalaje, la disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Como tal, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas en estado sólido para afectar, por ejemplo, la solubilidad, la velocidad de disolución, la biodisponibilidad, la estabilidad química y física, la fluidez, y la compresibilidad, etc. del compuesto, así como la seguridad y la eficacia de los productos farmacológicos en función del compuesto. En el proceso de preparación de un polimorfo, también se puede lograr una purificación adicional, en términos de pureza física macroscópica o pureza óptica. La forma cristalina de un material, que incluye formas polimórficas, puede designarse mediante un número de “patrón” a lo largo de la presente descripción (por ejemplo, patrón 1, patrón 2, etc.) en base a su patrón de difracción de rayos X (XRPD) caracterizado. Como se usa en la presente, el término “amorfo” se refiere a un material sólido que no tiene sustancialmente orden de largo alcance en la posición de sus moléculas; las moléculas se disponen de manera aleatoria de manera que efectivamente no hay una disposición bien definida, por ejemplo, empaquetamiento molecular, y no hay orden de largo alcance. Los sólidos amorfos generalmente son isotrópicos, es decir, exhiben propiedades similares en todas las direcciones y no tienen puntos de fusión definidos. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que no tiene pico(s) cristalino(s) característica(s) sustancialmente afilado(s) en su patrón de difracción de potencia de rayos X (XRPD) (es decir, no es cristalino según se determina por XRPD). En su lugar, uno o varios picos amplios (por ejemplo, halos) aparecen en su patrón XRPD. Los picos amplios son característicos de un sólido amorfo. Por tanto, un compuesto/material “amorfo” en cuestión se

caracteriza por no tener sustancialmente cristalinidad: menos del 10 % de cristalinidad, menos del 8 % de cristalinidad, menos del 6 % de cristalinidad, menos del 4 % de cristalinidad, menos del 2 % de cristalinidad, menos del 1 % de cristalinidad, o del 0 % de cristalinidad, es decir, es al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 %, al menos 96 %, al menos 98 % o 100 % amorfo, como se determina, por ejemplo, mediante XRPD. Por ejemplo, el % de cristalinidad puede determinarse en algunas modalidades midiendo la intensidad de uno o más picos en el difractograma XRPD en comparación con un pico de referencia, que puede ser el de un estándar conocido o un estándar interno. También pueden emplearse otras técnicas de caracterización, tales como el análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada (mDSC), la espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FTIR) y otros métodos cuantitativos, para determinar el por ciento de un compuesto/material sujeto es amorfo o cristalino, que incluyen métodos cuantitativos que proporcionan los porcentajes anteriores en términos de por ciento en peso.

Referencias a patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de materiales, compuestos, sales, etc. de la presente descripción que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene “al menos tres picos característicos” debe entenderse que incluye aquellos materiales/compuestos/sales caracterizados por tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más (que incluyen todos) de los picos de difracción XRPD característicos enumerados. Además, los materiales/compuestos/sales que contienen “al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de...” son abiertos a la inclusión de otros picos de difracción de XRPD no mencionados.

Se apreciará que los compuestos en la presente descripción pueden existir en diferentes formas de sal, solvato, cristalina/amorfa (o polimórfica), y la presente descripción pretende incluir todas las permutaciones de estos, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, las referencias a un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o sal de este, pretenden incluir todas las permutaciones de este, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto en una forma cristalina, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto en forma solvato, un compuesto de base libre cristalino, un compuesto de base libre cristalino como solvato, etc.

Como se usa en la presente descripción, el término “estable” describe el nivel estable o en estado estacionario de una concentración de molécula, por ejemplo, la concentración de cualquier compuesto descrito en la presente descripción.

El término “estable”, “estabilidad”, y similares, como se usa en la presente descripción, incluye

estabilidad química y estabilidad en estado sólido (físico). El término “estabilidad química” significa que el compuesto puede almacenarse en una forma aislada, o en la forma de una formulación en la que se proporciona en mezcla con, por ejemplo, portadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables como se describe en la presente descripción, en condiciones de almacenamiento normales, con poca o ninguna degradación o descomposición química. “Estabilidad en estado sólido” significa que el compuesto puede almacenarse en una forma sólida aislada, o la forma de una formulación sólida en la que se proporciona en mezcla con, por ejemplo, portadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables como se describe en la presente descripción, en condiciones de almacenamiento normales, con poca o ninguna transformación en estado sólido (por ejemplo, hidratación, deshidratación, solvatación, desolvatación, cristalización, recristalización o transición de fase en estado sólido).

Un fármaco “a base de psilocibina” es cualquier profármaco de un compuesto de tipo psilocina, tal como un éster alquilo/arilo, un éster α -amino (por ejemplo, un éster de aminoácido), un hemiéster, un biséster, un éster de fosfato, un éster de sulfato, etc., que cuando se administra libera psilocina o un análogo deuterado de esta (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3)) como el componente activo. Un fármaco a base de psilocibina incluye la propia psilocibina (éster de dihidrógeno fosfato de psilocina, en forma neutra o zwitteriónica).

Como se usa en la presente descripción, el término “composición” es equivalente al término “formulación”.

Como se usa en la presente, el término “ingrediente activo” es equivalente al término “ingrediente farmacéutico activo” (API).

El término “resistente a la manipulación” se reconoce en la técnica para describir aspectos de una formulación farmacéutica que hacen más difícil usar la formulación para abusar de la fracción del fármaco de la formulación mediante extracción para uso intravenoso, uso intradérmico, etc. uso, o trituración para uso de base libre; y, por lo tanto, reducir el riesgo de abuso del fármaco.

El término “tratar” o “tratamiento” tal como se usa en la presente descripción significa tratar o el tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano) que incluye: mejorar la enfermedad o afección médica, tal como, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente; suprimir la enfermedad o afección médica, por ejemplo, al ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente. En una modalidad, el tratamiento profiláctico puede dar como resultado la prevención

de que la enfermedad o afección médica ocurra, en un sujeto.

Un “paciente” o “sujeto”, usado indistintamente en la presente descripción, puede ser cualquier mamífero que incluye, por ejemplo, un sujeto humano y no humano. Un paciente o sujeto puede tener una afección que se va a tratar o puede ser susceptible a una afección que se va a tratar.

5 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de una enfermedad, trastorno, o afección, o de uno o más síntomas de estos. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad, trastorno o afección particular. Los sujetos con antecedentes familiares de una enfermedad, trastorno, o
10 afección, en particular, son candidatos para regímenes preventivos en determinadas modalidades. Además, los sujetos con antecedentes de síntomas recurrentes también son posibles candidatos para la prevención. En este sentido, el término “prevención” puede usarse indistintamente con el término “tratamiento profiláctico”.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, los
15 términos “manejar”, “que maneja” y “manejo” se refieren a prevenir o ralentizar el avance, la progresión, la propagación o el empeoramiento de una enfermedad, trastorno, o afección, o de uno o más síntomas de estos. A menudo, los efectos beneficiosos de los que deriva un sujeto de un agente profiláctico y/o terapéutico no resultan en una cura de la enfermedad, trastorno o afección. En este sentido, el término “manejo” abarca tratar a un sujeto que había sufrido la enfermedad, trastorno, o
20 afección particular en un intento por prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad, trastorno, o afección, o uno o más síntomas de esta.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un(os) compuesto(s) o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, suficiente para tratar un trastorno o enfermedad especificados o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la aparición de la
25 enfermedad o trastorno (cantidad profilácticamente eficaz).

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, una “cantidad profilácticamente eficaz” de un ingrediente activo, es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o prevenir su recurrencia. El término “cantidad profilácticamente eficaz” puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o mejora la eficacia profiláctica
30 de otro agente profiláctico.

El término “programa de administración” es un plan en el que el tipo, la cantidad, el período, el procedimiento, etc. del fármaco en el tratamiento farmacológico se muestran en series cronológicas,

y se indican la dosis, el método de administración, el orden de administración, la fecha de administración y similares de cada fármaco. La fecha especificada para la administración se determina antes del inicio de la administración del fármaco. La administración continúa repitiendo el curso con el conjunto de programas de administración como “cursos”. Un programa de administración “continua” significa la administración todos los días sin interrupción durante el curso del tratamiento. Si el esquema de administración sigue un esquema de administración “intermitente” (donde la administración de dosis ocurre menos de una vez al día), entonces los días de administración pueden seguirse por “días de descanso” o días de no administración del fármaco dentro del curso. Un “descanso farmacológico” indica que el fármaco no se administra en un programa de administración predeterminado. Por ejemplo, después de someterse a uno o varios cursos de tratamiento, a un sujeto se le puede prescribir un descanso de fármacos regulado como parte del programa de administración, por ejemplo, antes de reiniciar el tratamiento activo.

El lenguaje “picos tóxicos” se usa en la presente descripción para describir los picos neurológicos en la concentración de cualquier compuesto descrito en la presente descripción que produciría efectos secundarios de sedación o efectos psicotomiméticos (por ejemplo, alucinaciones, mareos y náuseas), o cualquier efecto secundario no deseado y/o no intencionado causado por la administración de un medicamento a un individuo que da como resultado que las experiencias subjetivas sean cualitativamente diferentes de las de la conciencia ordinaria. Estas experiencias pueden incluir desrealización, despersonalización, alucinaciones y/o distorsiones sensoriales en las esferas visuales, auditivas, olfativas, táctiles, propioceptivas y/o interoceptivas y/o cualquier otra modificación perceptiva, y/o cualquier otro cambio subjetivo sustancial en la cognición, la memoria, la emoción y la conciencia. Tales efectos secundarios, cuando no deseados y/o no intencionados, no solo pueden tener repercusiones inmediatas, sino que también afectan el cumplimiento del tratamiento. En particular, los efectos secundarios pueden volverse más pronunciados a niveles de concentración en sangre de aproximadamente 250, 300, 400, 500 ng/l o más.

Todas las enfermedades y trastornos enumerados en la presente descripción pueden definirse como se describe en el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, 5ta edición (DSM-5), publicado por la Asociación Psiquiátrica Americana, o en la Clasificación internacional de enfermedades (ICD), publicada por la Organización Mundial de la Salud.

Como se usa en la presente descripción, “terapia adjunta”, “terapia adjunta” y similares, se refiere a una terapia que se administra además de una terapia primaria o inicial para mejorar o maximizar la efectividad. Por ejemplo, a un sujeto diagnosticado con un trastorno de depresión que toma uno o

más medicamentos antidepresivos (por ejemplo, un SSRI) como terapia primaria o inicial, pero que tiene una respuesta inadecuada o no ha logrado de cualquier otra manera un resultado conveniente con la medicación antidepresiva se le puede administrar, como “terapia complementaria”, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, para mejorar o maximizar la efectividad del tratamiento. En este ejemplo con un trastorno de depresión, la terapia adjunta puede mejorar o maximizar la efectividad del tratamiento al reducir el(los) síntoma(s) depresivo(s) en comparación con la terapia primaria o inicial sola. La terapia primaria o inicial y la terapia adjunta que involucra un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, pueden, pero no necesariamente, ser prescritos y/o administrados por la misma persona (por ejemplo, un clínico). Por ejemplo, la terapia primaria o inicial (por ejemplo, terapia con SSRI) puede ser prescrita por un primer clínico y autoadministrada por el paciente, mientras que la terapia adjunta que involucra un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede ser prescrita y/o administrada por un segundo clínico. Alternativamente, la terapia primaria o inicial (por ejemplo, terapia con SSRI) puede ser prescrita por un primer clínico y autoadministrada por el paciente, mientras que la terapia adjunta que involucra un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede ser prescrita y/o administrada por el mismo (primer) clínico.

El término “respuesta inadecuada” como se usa en la presente descripción se refiere a una falta de mejora clínicamente significativa en los síntomas, por ejemplo, medida por una o más de las escalas de valoración descritas en la presente descripción. La respuesta inadecuada a un curso de tratamiento adecuado con una medicación(ones) antidepresiva(s) puede determinarse retrospectivamente o prospectivamente. La determinación prospectiva de respuesta inadecuada se refiere a una determinación realizada por el clínico o terapeuta que prescribe después de la administración de parte de un curso de tratamiento. La determinación retrospectiva se refiere a una determinación realizada por el clínico o terapeuta que prescribe después de la administración de un curso completo y adecuado de tratamiento.

A menos que se especifique de cualquier otra manera, las referencias a la dosificación del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este (psilocina-*d*₁₀) son con respecto a la equivalencia de base libre. Por lo tanto, las cantidades mencionadas anteriores a la frase “...mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este”, y similares, se refieren a la cantidad de psilocina-*d*₁₀

(equivalencia de base libre). Es decir, si la psilocina- d_{10} se administra como una sal farmacéuticamente aceptable, la dosis mencionada se refiere a la cantidad de psilocina- d_{10} (base libre) que está presente sin la contribución de peso del contraión salino. Por ejemplo, si se administra la sal de benzoato de psilocina- d_{10} a un sujeto, la administración de “8 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este” se lograría tras la administración de 12.6 mg de la sal de benzoato de psilocina- d_{10} . Igualmente, si se administra la sal de bencenosulfonato de psilocina- d_{10} a un sujeto, la administración de “8 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este” se lograría tras la administración de 13.9 mg de la sal de bencenosulfonato de psilocina- d_{10} . En otro ejemplo, si se administra la sal de bencenosulfonato de psilocina- d_{10} a un sujeto, la administración de “16 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este” se lograría tras la administración de 27.8 mg de la sal de bencenosulfonato de psilocina- d_{10} .

El término “compuesto” cuando se refiere a un compuesto de Fórmula (I-3) (nombre IUPAC de 3-(2-(bis(metil- d_3)amino)etil-1,1,2,2- d_4)-1*H*-indol-4-ol; o psilocina- d_{10}), se refiere a una colección o población de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto que puede haber variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Esto se debe a que, en la práctica, generalmente no es posible lograr el enriquecimiento con deuterio con una pureza isotópica del 100 %. Por lo tanto, será evidente para los expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular (el compuesto objeto) que contiene átomos de deuterio indicados, también contendrá cantidades menores de isotopólogos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de tales isotopólogos en el compuesto de Fórmula (I-3) dependerá de varios factores, que incluyen la pureza isotópica de los reactivos deuterados usados para fabricar el compuesto de Fórmula (I-3) y la eficiencia de la incorporación de deuterio en las diversas etapas sintéticas usadas para preparar el compuesto de Fórmula (I-3). Sin embargo, como se establece en la presente descripción, la cantidad relativa de tales isotopólogos en total será preferentemente de menos del 50 % del compuesto. Con respecto a las cantidades de dosificación mencionadas en la presente descripción (por ejemplo, 10 mg, 12 mg, 14 mg, 16 mg, etc.), debe entenderse que las cantidades de dosificación mencionadas del compuesto de Fórmula (I-3) (o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) se refieren a la cantidad del compuesto objeto más la cantidad total de cualquier isotopólogo(s) de este que se dosifica. Por ejemplo, la administración de 10 mg de un compuesto de Fórmula (I-3) (o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) que tiene una pureza isotópica del

90 % se considera en la presente descripción una dosis de 10 mg (es decir, 9 mg de psilocina-*d*₁₀ como el compuesto en cuestión + 1 mg de isotopólogos totales del compuesto sujeto).

La frase “tamaño del efecto” se refiere a un cálculo estadístico que puede usarse para comparar la eficacia de diferentes agentes al cuantificar el tamaño de la diferencia entre tratamientos (“entre grupos”). Es una medida adimensional de la diferencia en resultados bajo dos intervenciones de tratamiento diferentes. Por lo tanto, los tamaños del efecto informan a los clínicos sobre la magnitud de los efectos del tratamiento. A menos que se indique de cualquier otra manera, como se usa en la presente, el tamaño del efecto se calcula a partir de la diferencia entre el cambio medio del criterio de eficacia dentro del grupo resultante de un grupo de tratamiento (por ejemplo, la administración de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) y el cambio medio del criterio de eficacia dentro del grupo resultante del placebo, mediante el uso de la *d* método con la siguiente fórmula:

d de Cohen=

(Cambio medio del criterio de valoración del tratamiento- Cambio medio del criterio de valoración del placebo)

(Desviación estándar combinada para toda la muestra)

El *d* de Cohen también se conoce como la diferencia media estandarizada. Un tamaño del efecto (puntuación *d* de Cohen) de cero significa que el tratamiento y el placebo no tienen diferencias en el efecto. Un tamaño del efecto (puntuación *d* de Cohen) mayor que cero indica el grado en que el tratamiento es más eficaz que el placebo. Convencionalmente, se considera que un tamaño del efecto (puntuación *d* de Cohen) de 0.2 es pequeña, 0.5 es media y 0.8 o más es grande.

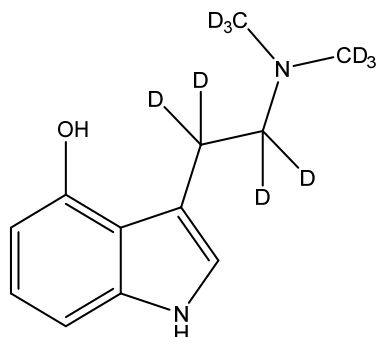
Como se usa en la presente descripción, el término “y/o” incluye cualquiera y todas las combinaciones de uno o más de los artículos enumerados asociados. Como se usa en la descripción en la presente descripción y a lo largo de las reivindicaciones que siguen, el significado de “un”, “una”, “el” y “la” incluye la referencia plural, así como la referencia singular a menos que el contexto indique claramente lo contrario. El término “aproximadamente” junto con un valor numérico significa que el valor varía en un 5 % más o menos. Por ejemplo, para un valor de aproximadamente 100, significa 95 a 105 (o cualquier valor entre 95 y 105).

Aplicaciones y métodos terapéuticos

Los solicitantes descubrieron recientemente una serie de formas estabilizadas de psilocina y psilocina deuterada, que incluyen polimorfos novedosos de psilocina/psilocina deuterada, formas de sal novedosas de psilocina/psilocina deuterada y sus polimorfos, así como también composiciones de estos (ver los documentos WO2022195011 y WO2023078604, incorporados en la presente

descripción como referencia en su totalidad).

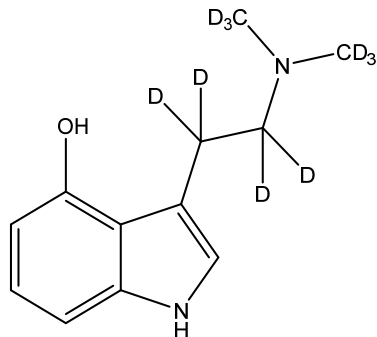
Los compuestos identificados previamente incluyen el compuesto de Fórmula (I-3)



(I-3),

y sales, polimorfos y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos. El compuesto de Fórmula (I-3) tiene un nombre IUPAC de 3-(2-(bis(metil-d₃)amino)etil-1,1,2,2-d₄)-1H-indol-4-ol, y también se refiere a la psilocina-d₁₀. Se entenderá que la referencia a cualquiera de los identificadores anteriores pretende transmitir el compuesto de Fórmula (I-3). El compuesto de Fórmula (I-3) puede considerarse adecuadamente un agente psicodélico en la presente descripción.

La presente descripción se refiere al descubrimiento inesperado de que el compuesto de Fórmula (I-3)

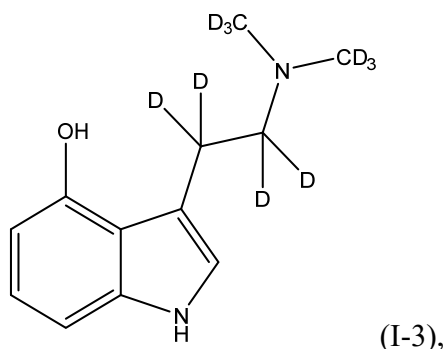


(I-3),

o una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, o solvato de este, es más eficaz y tiene una mejor ventana terapéutica de lo previsto, en base a modelos animales del compuesto de Fórmula (I-3), referencias de la literatura que describen datos de la contraparte no deuterada de psilocina y psilocina-d₁₀ simulaciones clínicas. Este descubrimiento permite métodos de tratamiento que comprenden administrar dosis más bajas de los compuestos de la descripción, lo que es beneficioso para el sujeto que se somete al tratamiento, al tiempo que logra beneficios terapéuticos (por ejemplo, un tamaño del efecto) mucho mayor de lo que se podría haber esperado. Como los efectos secundarios y las reacciones adversas a los fármacos pueden estar sustancialmente relacionados con la dosis, se prevé que una dosis más baja de un compuesto sea beneficiosa para disminuir los riesgos

para el sujeto que se trata.

En la presente descripción se describe un método para tratar diversas enfermedades, trastornos y afecciones, tales como trastornos de depresión (por ejemplo, trastorno de depresión grave (MDD)), trastornos por uso de sustancias, trastornos de ansiedad, trastornos alimentarios y trastornos de cefalea en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I-3)



o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administrado al sujeto que lo necesita es de aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, o cualquier intervalo entre ellos, tal como de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 mg, aproximadamente 8 a aproximadamente 14 mg, aproximadamente 8 a aproximadamente 12 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 16 mg, aproximadamente 11 a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 12 a aproximadamente 14 mg, aproximadamente 11 a aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 a aproximadamente 16 mg, o aproximadamente 12 a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre). En algunas modalidades, el método comprende administrar de 8 mg a 16 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método comprende administrar de 8 mg a 14 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método comprende administrar de 8 mg a 12 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método comprende administrar de 8 mg a 10 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método comprende administrar de 10 mg a 16 mg de un compuesto de

[illegible]

farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método comprende administrar 13 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método comprende administrar aproximadamente 14 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método comprende administrar 14 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método comprende administrar aproximadamente 15 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método comprende administrar 15 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método comprende administrar aproximadamente 16 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método comprende administrar 16 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este se administra por vía oral, y las dosis mencionadas anteriormente son dosis orales.

Compuestos de Fórmula (I-3) para el uso en las composiciones farmacéuticas y los métodos de la invención

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3) es un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se describe en los documentos WO2022195011 y/o WO2023078604.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3) de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción, es una base libre en forma cristalina, por ejemplo, según se determina por XRPD y/o mDSC. En consecuencia, el compuesto de Fórmula (I-3) como una base libre, en una o más formas cristalinas (por ejemplo, polimórficas), puede usarse para el tratamiento como se establece en la presente descripción. En algunas modalidades, se proporciona una forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I-3) como una base libre. Por ejemplo, el compuesto puede comprender una base libre de un compuesto de Fórmula (I-3), en donde al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 99 % o al menos 99.5 % en peso de la base libre del compuesto de Fórmula (I-3) presente está en forma cristalina, por ejemplo, según se determina por difracción de rayos X de polvo y/o mDSC. En algunas modalidades, se proporciona una forma cristalina altamente pura de un compuesto de Fórmula (I-3) como una base

libre. Por ejemplo, el compuesto puede comprender una base libre de un compuesto de Fórmula (I-3), en donde al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 99 % o al menos 99.5 % en peso de la base libre del compuesto de Fórmula (I-3) está en forma cristalina, por ejemplo, según se determina por difracción de rayos X de polvo y/o mDSC.

- 5 En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3) de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción, es una forma cristalina de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3), según se determina por difracción de rayos X de polvo. En algunas modalidades, I-3 es una forma sólida cristalina (patrón 1) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de 7.582°, 8.395°, 9.647°, 10.444°, 11.319°, 12.614°, 13.372°, 14.222°, 15.157°, 16.524°, 16.787°,
10 17.693°, 19.468°, 19.699°, 20.901°, 21.132°, 21.859°, 22.547°, 23.699°, 24.630°, 25.034°, 25.264°, 26.867°, 27.399°, 27.929°, 28.219°, 28.871°, 29.430°, 30.120°, 30.675°, 31.373°, 32.365°, 33.880°, 34.418°, 34.792°, 35.884°, 36.254°, 37.156°, 38.200° y 38.417°, según se determina por XRPD mediante el uso de una fuente de radiación CuK α , por ejemplo, como se muestra en los documentos
15 WO2022195011 y/o WO2023078604. En algunas modalidades, I-3 es una forma sólida cristalina (patrón 2) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de 8.124°, 8.357°, 10.059°, 12.630°, 13.420°, 13.743°, 14.053°, 15.220°, 16.272°, 16.763°, 16.954°, 17.328°, 17.662°, 18.062°, 18.742°, 19.413°, 19.658°, 20.172°, 20.836°, 21.267°, 21.833°, 22.213°, 22.504°, 23.334°, 23.701°,
20 24.385°, 25.431°, 25.721°, 26.049°, 27.291°, 28.368°, 30.349°, 30.656°, 31.337°, 31.538°, 32.091°, 35.870°, 38.514° y 41.361°, según se determina por XRPD mediante el uso de una fuente de radiación CuK α , por ejemplo, como se muestra en los documentos WO2022195011 y/o WO2023078604.

- En algunas modalidades, los compuestos de acuerdo con los métodos descritos en la presente
25 descripción, se proporcionan como una base libre en forma amorfa, por ejemplo, según se determina por XRPD y/o mDSC. En consecuencia, los compuestos de Fórmula (I-3) como una base libre, en una o más formas amorfas, y pueden usarse para el tratamiento como se expone en la presente descripción. En algunas modalidades, se proporciona una forma amorfa altamente pura de un compuesto de Fórmula (I-3) como una base libre. Por ejemplo, la base libre de un compuesto de
30 Fórmula (I-3), puede ser al menos 92 %, al menos 94 %, al menos 96 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99.5 % en forma amorfa en peso de la base libre del compuesto de Fórmula (I-3) por ejemplo, según se determina por difracción de rayos X de polvo y/o mDSC.

En algunas modalidades, el compuesto de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción, es una forma amorfa de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3), según se determina por difracción de rayos X de polvo.

Tales formas amorfas de los compuestos de Fórmula (I-3) (base libre) pueden ser ventajosas en términos de tasas de disolución en agua, en comparación con las formas cristalinas, lo que permite de esta manera una rápida absorción sistémica para un inicio terapéutico rápido y una corta duración de la acción del fármaco. Además, en algunas modalidades, pueden prepararse composiciones farmacéuticas que comprenden la forma amorfa de la base libre del compuesto de Fórmula (I-3) (ver más abajo). Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción, tales como las expuestas en la presente descripción, pueden actuar para estabilizar la forma amorfa del compuesto de Fórmula (I-3), que tienden a ser inestables y tienen una tendencia a cristalizar. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas pueden usarse para estabilizar y suministrar estas formas amorfas a sujetos que necesitan tratamiento, es decir, para el tratamiento de una afección o enfermedad asociada con el trastorno de depresión grave.

Formas de sal

En algunas modalidades, el compuesto de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción, es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3), o un polimorfo farmacéuticamente aceptable, o solvato de este. El ácido usado para formar la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) puede ser un monoácido, un diácido, un triácido, un tetraácido, o puede contener un mayor número de grupos ácidos. Los grupos ácidos pueden ser, por ejemplo, un ácido carboxílico, un ácido sulfónico, un ácido fosfónico, u otros restos ácidos que contienen al menos un átomo de hidrógeno reemplazable. Los ejemplos de ácidos, que pueden ser ácidos orgánicos o inorgánicos, para usar en la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables (adición de ácido) descritas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido fenilacético, aminoácidos acilados, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1*S*)-alcanfor-10-sulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido etanodisulfónico, etc.), ácidos benzoicos (por ejemplo, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido gentísico, etc.), ácido bórico, ácido (+)-alcanfórico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido

fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (-)-D-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido (-)-L-málico, ácido (+)-D-málico, ácido hidroximaleico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido isetiónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido tánico, ácidos tartáricos (por ejemplo, ácido DL-tartárico, ácido (+)-L-tartárico, ácido (-)-D-tartárico), ácido tiociánico, ácido propiónico, ácido valérico, y ácidos grasos (que incluyen mono- y diácidos grasos, por ejemplo, ácido adípico (hexanodioico), ácido láurico (dodecanoico), ácido linoleico, ácido mirístico (tetradecanoico), ácido cáprico (decanoico), ácido esteárico (octadecanoico), ácido oleico, ácido caprílico (octanoico), ácido palmítico (hexadecenoico), ácido sebácico, ácido undecilénico, ácido caproico, etc.).

Se prefieren ciertas sales entre la lista anterior porque poseen características/propiedades físicas y farmacéuticas que las hacen más adecuadas para la preparación y administración farmacéutica. Por ejemplo, las formas de sal preferidas de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, compuestos de Fórmula (I-3)) son aquellas que poseen una o más de las siguientes características: son fáciles de preparar en alto rendimiento con una propensión a la formación de sal; son estables y tienen propiedades físicas bien definidas tales como cristalinidad, polimorfismo definido y reproducible en la medida en que existe polimorfismo, y alto punto de fusión/entalpía de fusión; tienen higroscopicidad leve o nula; fluyen libremente, no se adhieren a las superficies y poseen una morfología regular; tienen una solubilidad acuosa aceptable y una velocidad de disolución para la forma de dosificación prevista; y/o son fisiológicamente aceptables, por ejemplo, no causan irritación excesiva.

25 Cristalinidad

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción, puede ser cristalina o amorfa, según se determina, por ejemplo, mediante difracción de rayos X de polvo (XRPD) y/o mDSC. En algunas modalidades, la sal del compuesto de Fórmula (I-3) es amorfa. Las formas amorfas típicamente poseen una mayor solubilidad acuosa y velocidades de disolución en comparación con sus contrapartes cristalinas, y por lo tanto pueden ser adecuadas para formas de dosificación de acción rápida adaptadas para liberar rápidamente el ingrediente activo, tales como formas de dosificación

bucodispersables (ODx), formas de dosificación de liberación inmediata (IR), y similares. Las sales del compuesto de Fórmula (I-3) pueden estar en una forma amorfa estable. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) se proporciona en forma amorfa, por ejemplo, según se determina por XRPD y/o mDSC. En consecuencia, las formas de sal farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I-3), en una o más formas amorfas, pueden usarse para el tratamiento como se establece en la presente descripción. En algunas modalidades, se proporciona una forma amorfa altamente pura de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3). Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), puede ser al menos 92 %, al menos 94 %, al menos 96 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99.5 % en forma amorfa en peso de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), por ejemplo, según se determina por difracción de rayos X de polvo y/o mDSC.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción, es cristalina. Las formas cristalinas son ventajosas en términos de estabilidad y proporcionan propiedades físicas bien definidas, lo cual es deseable para la preparación y administración farmacéuticas. Las sales del compuesto de Fórmula (I-3) pueden estar en una forma cristalina estable. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) tiene un por ciento de cristalinidad de al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 99 % o al menos 99.5 %, y hasta 100 %, según se determina por análisis de XRPD y/o mDSC. Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3) puede ser al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 99 % o al menos 99.5 % en forma cristalina en peso de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3), por ejemplo, según se determina por difracción de rayos X de polvo y/o mDSC. En algunas modalidades, se proporciona una forma cristalina altamente pura de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3). Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), puede ser al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 99 % o al menos 99.5 % en forma cristalina en peso de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) presente en, por ejemplo, según se determina por difracción de rayos X de polvo y/o mDSC. Se da preferencia a las formas de sal con alta cristalinidad, según se determine, por ejemplo, mediante difracciones de Bragg discretas y pronunciadas en los difractogramas de rayos X.

Los análisis de XRPD pueden llevarse a cabo, por ejemplo, en un Difractómetro Bruker AXS D2 mediante el uso de CuK α radiación (longitud de onda = 1.54060 Å). El instrumento puede estar equipado con un tubo de rayos X de foco fino. El amperaje y el voltaje del tubo se pueden establecer en 30 kV y 10 mA, respectivamente, y se puede usar una geometría θ - θ , utilizando un detector LynxEye de 5-42 °2 θ , con un tamaño de paso de 0.024 °2 θ y un tiempo de recolección de 0.1 segundos por paso.

En términos de procesos de producción farmacéutica, las formas de sal ventajosas de los compuestos de Fórmula (I-3) de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción, son aquellas que proporcionan fácilmente un material sólido, ya sea un sólido cristalino o un sólido amorfo, con rendimiento aceptable sin proceder por medio de un aceite, y con factores de volumen favorables, lo que los hace adecuados para la producción en masa.

Las formas de sales del compuesto de Fórmula (I-3) de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción, pueden existir en algunos casos en diferentes polimorfos (es decir, formas que tienen una estructura cristalina diferente), sin embargo, las formas de sales preferidas de la presente descripción son aquellas que pueden generarse como una forma cristalina única o polimorfo único o forma amorfa única, según se determina por XRPD y/o mDSC y/o calorimetría diferencial de barrido (DSC), por ejemplo. También es generalmente deseable que las sales fluyan libremente, no se adhieran a las superficies y posean una morfología regular.

Estabilidad química/en estado sólido

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3), de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción, tiene un inicio de fusión de aproximadamente 90 °C, de aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 110 °C, de aproximadamente 120 °C, de aproximadamente 130 °C, de aproximadamente 140 °C, de aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 160 °C, de aproximadamente 170 °C, de aproximadamente 180 °C, de aproximadamente 190 °C, y hasta aproximadamente 250 °C, hasta aproximadamente 240 °C, hasta aproximadamente 230 °C, hasta aproximadamente 225 °C, hasta aproximadamente 210 °C, hasta aproximadamente 200 °C, según se determina por DSC.

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmula (I-3) de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción, también pueden caracterizarse como no higroscópicas o ligeramente higroscópicas, preferentemente no higroscópicas. La higroscopicidad puede medirse en la presente descripción mediante la realización de una isoterma de adsorción-desorción de humedad mediante el uso de un analizador de sorción dinámica de vapor (DVS, por sus siglas en inglés) con

una exposición inicial de 40 % de humedad relativa (RH, por sus siglas en inglés), aumento de la humedad hasta 90 % de RH, disminución de la humedad hasta 0 % de RH, aumento de la humedad hasta 90 % de RH, disminución de la humedad hasta 0 % de RH, y finalmente un aumento de la humedad nuevamente hasta el inicio de 40 % de RH, y clasificarse de acuerdo con lo siguiente:

- 5 no higroscópica: $< 0.2 \%$; ligeramente higroscópica: $\geq 0.2 \%$ y $< 2 \%$; higroscópica: $\geq 2 \%$ y $< 15 \%$; muy higroscópica: $\geq 15 \%$; deliquescente: se absorbe suficiente agua para formar un líquido; todos los valores medidos como aumento de peso (p/p debido a la adquisición de agua) a $>90 \%$ de RH y 25°C .

10 En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción, tiene un aumento de peso a $>90 \%$ de RH de menos del 1% p/p, menos de 0.8% p/p, menos de 0.6% p/p, menos de 0.5% p/p, menos de 0.4% p/p, menos de 0.3% p/p, menos de 0.2% p/p, menos de 0.1% p/p, menos de 0.08% p/p, menos de 0.06% p/p, menos de 0.05% p/p, menos de 0.02% p/p, según se determina por DVS.

15 Las muestras de polvo seco de base libre y sales pueden mantenerse/almacenarse en entornos abiertos o cerrados, tales como en matraces/viales abiertos o cerrados, en condiciones ambientales o de tensión, por ejemplo, $25^\circ\text{C}/90+\%$ de RH, $40^\circ\text{C}/75 \%$ de RH, etc. sin degradación o cambios físicos apreciables (por ejemplo, formas modificadas, delicuidas, etc.). Por ejemplo, las muestras de polvo seco de bases libres y formas de sales descritas en la presente descripción pueden tener una pureza o cambio de forma de menos de 10% , menos de 5% , menos de 1% , cuando se almacenan
20 en condiciones ambientales o condiciones de tensión (por ejemplo, aumento de temperatura, por ejemplo, 40°C , y/o humedad).

Las composiciones en fase de solución de la base libre y las sales pueden mantenerse/almacenarse en ambientes abiertos o cerrados, tales como en matraces/ampollas abiertos o cerrados, en condiciones ambientales o de estrés, por ejemplo, $25^\circ\text{C}/90+ \%$ de RH, $40^\circ\text{C}/75 \%$ de RH, etc. sin
25 una degradación apreciable. Por lo tanto, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones en fase solución estables de formas de base libre y sal de los compuestos de Fórmula (I-3) (por ejemplo, solvatos estables de base libre o formas de sal de compuestos de Fórmula (I-3) que están en forma solvatada, preferentemente en forma completamente solvatada), que pueden almacenarse como una solución, tal como en forma de una solución acuosa, una solución
30 de solvente orgánico, o una solución de solvente orgánico-acuoso mixto, durante períodos prolongados de tiempo sin degradación o cambios físicos apreciables, tales como el envasado de la solución. Los solventes que pueden usarse para formar las composiciones en fase de solución pueden

ser uno o más solventes cualquiera establecidos en la presente descripción, por ejemplo, agua, etanol, jugo de frutas, etc. En algunas modalidades, la composición en fase solución es una composición en fase solución acuosa que comprende la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) solvatada con agua (y que comprende opcionalmente otros componentes tales como los que se encuentran en el jugo de frutas). La identificación de composiciones de fase de solución estables de compuestos de Fórmula (I-3) y sus sales es ventajosa al menos porque tales composiciones no requieren su uso inmediatamente después de prepararlas, tal como dentro de 5 minutos, dentro de 4 minutos, dentro de 3 minutos, dentro de 2 minutos, dentro de 1 minuto, dentro de 45 segundos, dentro de 30 segundos, dentro de 15 segundos, dentro de 10 segundos de prepararlas.

En cambio, las composiciones en fase solución estables de los compuestos de Fórmula (I-3) y sales de estos descritas en la presente descripción pueden prepararse con anticipación, cuando se desee, almacenarse opcionalmente, y pueden administrarse horas, días o incluso semanas después de prepararlas, sin afectar materialmente la eficacia, por ejemplo, sin degradación apreciable del psilocina o activo de tipo psilocina.

En algunas modalidades, las soluciones acuosas formadas a partir de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) se caracterizan por una estabilidad aumentada en comparación con las soluciones acuosas que se preparan a partir del compuesto de Fórmula (I-3) (base libre) pero son de cualquier otra manera sustancialmente iguales. Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) puede ser al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 % más estable en solución acuosa sometida a 40 °C durante 24 horas, con o sin la presencia de iones metálicos, en términos de % (activo) restante, en comparación con soluciones acuosas preparadas con el compuesto de Fórmula (I-3) (base libre) pero son de cualquier otra manera sustancialmente iguales. Tal comportamiento de estabilidad mejorado también puede encontrarse en composiciones farmacéuticas de la presente descripción.

Las muestras pueden extraerse en puntos cronológicos predeterminados y analizarse para determinar su estabilidad, cambios en la forma, etc. por ejemplo, mediante ¹H NMR, XRPD, HPLC con detector de múltiples longitudes de onda de UV visible, UPLC, etc.

Aceptabilidad fisiológica

Las formas de sal adecuadas de los compuestos de Fórmula (I-3) son fisiológicamente aceptables. En consecuencia, las sales de adición preferidas del compuesto de Fórmula (I-3) son aquellas

formadas con un ácido orgánico, preferentemente un ácido orgánico con una acidez media o suave, por ejemplo un ácido orgánico con un pK_a en agua de no menos de -3.0, no menos de -2.0, no menos de -1.0, no menos de 0, no menos de 1.0, no menos de 1.5, no menos de 2.0, no menos de 2.5, no menos de 3.0, no menos de 3.5, no menos de 4.0, no menos de 4.5, por ejemplo, de 3.0 a 6.5. Además, también puede ser deseable usar sales de adición de ácido que impartan un perfil de sabor agradable (por ejemplo, dulce, con sabor cítrico, etc.), aunque las formas de sal de mal sabor (por ejemplo, amargo, agresivo, etc.) también pueden ser aceptables dependiendo de, por ejemplo, la vía de administración y el uso opcional de agentes enmascarantes de sabor tales como agentes edulcorantes, agentes saborizantes, etc.

10 Solubilidad

La solubilidad acuosa de las formas salinas de los compuestos de Fórmula (I-3) puede determinarse mediante el equilibrio de un exceso de sólido con 1 ml de agua durante 24 horas a 22 °C. Una alícuota de 200 μ l puede centrifugarse a 15,000 rpm durante 15 minutos. El sobrenadante se puede analizar mediante HPLC y la solubilidad se puede expresar como su equivalente de base libre (mg FB/ml).

15 Por ejemplo, pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmula (I-3) y puede medirse la solubilidad y el pH de la solución.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) tiene una solubilidad en agua a 22 °C de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) tiene una

20 solubilidad en agua de aproximadamente 1 mg/ml, de aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 3 mg/ml, de aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 30 mg/ml, de aproximadamente 40 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 60 mg/ml, de aproximadamente 70 mg/ml, de aproximadamente 80 mg/ml, de aproximadamente 90 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml, de
25 aproximadamente 110 mg/ml, de aproximadamente 120 mg/ml, de aproximadamente 130 mg/ml, de aproximadamente 140 mg/ml, de aproximadamente 150 mg/ml, y hasta aproximadamente 400 mg/ml, hasta aproximadamente 380 mg/ml, hasta aproximadamente 360 mg/ml, hasta aproximadamente 340 mg/ml, hasta aproximadamente 320 mg/ml, hasta aproximadamente 300 mg/ml, hasta aproximadamente 280 mg/ml, hasta aproximadamente 260 mg/ml, hasta
30 aproximadamente 250 mg/ml. Varias formas de sal de los compuestos descritos en la presente descripción pueden exhibir las solubilidades anteriores, produciendo un pH final del agua aproximadamente entre pH 3 y 6 sin gelificación.

En algunas modalidades, la sal del compuesto de Fórmula (I-3) tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml. En algunas modalidades, la sal del compuesto de Fórmula (I-3) tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 150 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml. En algunas modalidades, la sal del compuesto de Fórmula (I-3) tiene una solubilidad en agua de más de aproximadamente 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60 mg/ml, 70 mg/ml, 80 mg/ml, 90 mg/ml, 100 mg/ml, 110 mg/ml, 120 mg/ml, 130 mg/ml, 140 mg/ml o 150 mg/ml.

En algunas modalidades, las formas de sal de los compuestos de Fórmula (I-3) poseen velocidades de disolución que permiten una rápida absorción sistémica para un inicio terapéutico rápido y una corta duración de la acción del fármaco. En algunas modalidades, la sal del compuesto de Fórmula (I-3) es capaz de disolverse en un medio acuoso por debajo de aproximadamente pH 7.5, tal como de pH 1-7, de pH 3-7 o de pH 4-7.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de bencenosulfonato, una sal de tartrato, una sal de hemifumarato, una sal de acetato, una sal de citrato, una sal de hemimalonato, una sal de malonato, una sal de fumarato, una sal de succinato, una sal de hemisuccinato, una sal de oxalato, una sal de benzoato, una sal de salicilato, una sal de ascorbato, una sal de clorhidrato, una sal de maleato, una sal de malato, una sal de metanosulfonato, una sal de toluenosulfonato, una sal de glucuronato o una sal de glutamato del compuesto de Fórmula (I-3). En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal formada a partir de un ácido sulfónico (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido etanodisulfónico, etc.). En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal formada a partir de un ácido benzoico (por ejemplo, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, etc.). La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) puede ser una sal de hemiácido de cualquiera de las sales enumeradas anteriormente cuando el ácido usado para formar la sal contiene más de un grupo ácido (por ejemplo, más de un resto de ácido carboxílico).

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de bencenosulfonato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de tartrato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable

del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de hemifumarato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de acetato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de citrato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de hemimalonato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de fumarato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de hemisuccinato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de oxalato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de benzoato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de salicilato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de ascorbato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de clorhidrato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de maleato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de malato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de metanosulfonato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de toluenosulfonato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de glucuronato. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de glutarato.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de bencenosulfonato, una sal de tartrato, una sal de hemifumarato, una sal de acetato, una sal de citrato, una sal de hemimalonato, una sal de fumarato, una sal de hemisuccinato, una sal de oxalato, una sal de benzoato o una sal de salicilato del compuesto de Fórmula (I-3), siendo preferente una sal de bencenosulfonato, una sal de hemisuccinato o una sal de benzoato del compuesto de Fórmula (I-3), y siendo particularmente preferente una sal de bencenosulfonato o una sal de benzoato del compuesto de Fórmula (I-3).

Las formas de sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas (es decir, formas de sales de adición) de los compuestos identificados anteriormente se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas de compuestos de Fórmula (I-3)

I-3a	Bencenosulfonato de I-3
I-3b	Tartrato de I-3
I-3c	Hemifumarato de I-3
I-3d	Acetato de I-3
I-3e	Citrato de I-3
I-3f	Hemimalonato de I-3
I-3g	Fumarato de I-3
I-3h	Hemisuccinato de I-3
I-3i	Oxalato de I-3
I-3j	Benzoato de I-3
I-3k	Salicilato de I-3

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de bencenosulfonato de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3a). En algunas modalidades, la sal I-3a está en una forma sólida cristalina (patrón 1) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de 7.023°, 7.767°, 11.822°, 12.550°, 12.860°, 13.994°, 15.521°, 18.436°, 19.503°, 20.760°, 21.070°, 22.007°, 22.745°, 23.340°, 24.187°, 25.532°, 26.880°, 27.856°, 28.163°, 31.267°, 33.024°, 35.030°, 36.835°, 39.312°, 40.545° y 40.988°, según se determina por XRPD mediante el uso de una fuente de radiación CuK α , por ejemplo, como se muestra en los documentos WO2022195011 y/o WO2023078604.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de tartrato de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3b). En algunas modalidades, la sal I-3b está en una forma sólida cristalina del patrón 1 caracterizado por, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en el documento núm. WO2022195011 y/o WO2023078604. En algunas modalidades, la sal I-3b está en una forma sólida cristalina (patrón 2) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de 6.732°, 12.708°, 13.470°, 14.774°, 15.921°, 16.268°, 17.295°, 18.869°, 20.079°, 20.208°, 20.877°, 21.894°, 22.657°, 23.491°, 23.702°, 24.636°, 24.882°, 25.569°, 26.685°, 27.060°, 27.502°, 28.179°, 28.597°, 29.035°, 29.257°, 29.527°, 31.017°, 31.527°, 32.059°, 32.307°, 33.012°, 34.024°, 34.388°, 34.905°, 35.361°, 36.183°, 37.372°, 37.764°, 38.657° y 41.049°, según se determina por XRPD mediante el uso de una fuente de radiación CuK α , por ejemplo, como se muestra en los documentos WO2022195011 y/o WO2023078604.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hemifumarato de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3c). En algunas modalidades, la sal I-3c está en

una forma sólida cristalina del patrón 1 caracterizado por, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en el documento WO2022195011 y/o WO2023078604. En algunas modalidades, la sal I-3c está en una forma sólida cristalina (patrón 2) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de 9.713° , 11.209° , 11.605° , 12.338° , 12.852° , 13.718° , 15.117° , 16.066° , 16.627° , 19.026° , 19.427° , 20.108° , 21.068° , 21.335° , 21.837° , 22.429° , 23.262° , 23.478° , 23.900° , 24.720° , 25.318° , 27.912° , 28.532° , 29.565° , 30.457° , 32.698° , 34.155° , 37.910° , 39.566° y 40.999° , según se determina por XRPD mediante el uso de una fuente de radiación $\text{CuK}\alpha$, por ejemplo, como se muestra en los documentos WO2022195011 y/o WO2023078604.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de citrato de 3-(2-(bis(metil- d_3)amino)etil-1,1,2,2- d_4)-1*H*-indol-4-ol (I-3e). En algunas modalidades, la sal I-3e está en la forma de un sólido amorfo como se caracteriza mediante una difracción de rayos X de polvo (XRPD).

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de benzoato de 3-(2-(bis(metil- d_3)amino)etil-1,1,2,2- d_4)-1*H*-indol-4-ol (I-3j). En algunas modalidades, la sal I-3j está en

una forma sólida cristalina (patrón 1) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de 9.486° , 11.006° , 12.379° , 13.428° , 14.608° , 15.446° , 16.389° , 18.247° , 18.977° , 19.346° , 19.831° , 20.868° , 21.447° , 22.860° , 23.878° , 24.944° , 25.737° , 26.144° , 26.341° , 26.990° , 27.708° , 28.595° , 30.048° , 30.763° , 31.127° , 31.839° , 32.800° , 34.460° , 35.444° , 37.725° y 38.597° , según se determina por XRPD mediante el uso de una fuente de radiación $\text{CuK}\alpha$, por ejemplo, como se muestra en WO2022195011 y/o WO2023078604.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos de Fórmula (I-3) potencian la estabilidad, la solubilidad acuosa y la velocidad de disolución en comparación con el compuesto de base libre, mientras que también poseen características farmacéuticas ventajosas (por ejemplo, propiedades físicas bien definidas tales como la cristalinidad, polimorfismo reproducible en la medida en que existe el polimorfismo, alto inicio de fusión tal como mayor a 160°C , ligera o ninguna higroscopicidad, libre flujo, etc.), lo que permite la administración oral directa a los pacientes sin la necesidad de enfoques de profármacos. Como resultado, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I-3) pueden tener un inicio terapéutico más rápido/rápido, una duración de acción del fármaco más corta (por ejemplo, una duración de efecto corta) y menos variabilidad en las exposiciones que los fármacos basados en psilocibina (por ejemplo, psilocibina). Sobre todo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I-3) han demostrado una

eficacia sorprendente en el tratamiento del MDD.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de ácido graso. El ácido graso usado para fabricar la sal de ácido graso del compuesto de Fórmula (I-3) puede ser un monoácido graso o un diácido graso, y puede contener una porción de hidrocarburo graso compuesta de hidrógeno y de 4, de 6, de 8, de 10, de 12, de 14, de 16, y hasta 26, hasta 24, hasta 22, hasta 20, hasta 18 átomos de carbono, que pueden estar completamente saturados o parcialmente insaturados. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de adipato, una sal de laurato, una sal de linoleato, una sal de miristato, una sal de caprato, una sal de estearato, una sal de oleato, una sal de caprilato, una sal de palmitato, una sal de sebacato, una sal de undecilenato o una sal de caproato del compuesto de Fórmula (I-3). En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) es una sal de adipato, una sal de laurato, una sal de linoleato, una sal de miristato, una sal de caprato, una sal de estearato, una sal de oleato, o una sal de caprilato del compuesto de Fórmula (I-3), siendo preferida una sal de laurato, una sal de linoleato, una sal de caprato, o una sal de caprilato del compuesto de Fórmula (I-3).

Las formas de sales de ácidos grasos farmacéuticamente aceptables ilustrativas (es decir, formas de sales de adición) de los compuestos identificados anteriormente se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2. Sales de ácido graso farmacéuticamente aceptables ilustrativas de compuestos de Fórmula (I-3)

Identificador de forma de sal	Tipo de sal del compuesto
I-3l	Adipato de I-3
I-3m	Laurato de I-3
I-3n	Linoleato de I-3
I-3o	Miristato de I-3
I-3p	Caprato de I-3
I-3q	Estearato de I-3
I-3r	Oleato de I-3
I-3s	Caprilato de I-3

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de laurato de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3m). En algunas modalidades, la sal I-3m está en una forma sólida cristalina del patrón 1 caracterizada por, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en el documento núm. WO2022195011 y/o WO2023078604.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de linoleato de 3-(2-

(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3n). En algunas modalidades, la sal I-3n está en una forma sólida cristalina del patrón 1 caracterizada por, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en el documento núm. WO2022195011 y/o WO2023078604. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de miristato de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3o). En algunas modalidades, la sal I-3o está en una forma sólida cristalina del patrón 1 caracterizado por, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en el documento núm. WO2022195011 y/o WO2023078604. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de caprato de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3p). En algunas modalidades, la sal I-3p está en una forma sólida cristalina del patrón 1 caracterizada por, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en el documento núm. WO2022195011 y/o WO2023078604. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de estearato de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3q). En algunas modalidades, la sal I-3q está en una forma sólida cristalina de patrón 1 o 2 caracterizada por, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en el documento núm. WO2022195011 y/o WO2023078604. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de oleato de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3r). En algunas modalidades, la sal I-3r está en una forma sólida cristalina de patrón 1 o 2 caracterizada por, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en el documento núm. WO2022195011 y/o WO2023078604. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de caprilato de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3s). En algunas modalidades, la sal I-3s está en una forma sólida cristalina del patrón 1 caracterizada por, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en el documento núm. WO2022195011 y/o WO2023078604. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) tiene una solubilidad en aceite de maíz a 22 °C de aproximadamente 0.4 mg/ml, de aproximadamente 0.5 mg/ml, de aproximadamente 0.6 mg/ml, de aproximadamente 0.7 mg/ml, de aproximadamente 0.8 mg/ml, de aproximadamente 0.9 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml, y hasta aproximadamente 2 mg/ml, hasta aproximadamente 1.9 mg/ml, hasta aproximadamente 1.8 mg/ml, hasta aproximadamente 1.7 mg/ml, hasta aproximadamente 1.6 mg/ml, hasta aproximadamente 1.5 mg/ml, hasta aproximadamente 1.4 mg/ml, hasta aproximadamente 1.3 mg/ml, hasta aproximadamente 1.2 mg/ml.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) tiene

una solubilidad en Crodamol® GTCC (glicérido de cadena media, de Croda) a 22 °C de aproximadamente 0.4 mg/ml, de aproximadamente 0.6 mg/ml, de aproximadamente 0.8 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml, de aproximadamente 1.2 mg/ml, de aproximadamente 1.4 mg/ml, de aproximadamente 1.6 mg/ml, y hasta aproximadamente 4 mg/ml, hasta aproximadamente 3.8 mg/ml, hasta aproximadamente 3.6 mg/ml, hasta aproximadamente 3.4 mg/ml, hasta aproximadamente 3.2 mg/ml, hasta aproximadamente 3 mg/ml, hasta aproximadamente 2.8 mg/ml, hasta aproximadamente 2.6 mg/ml, hasta aproximadamente 2.4 mg/ml, hasta aproximadamente 2.2 mg/ml.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) tiene una solubilidad en Maisine® CC (mezcla de mono-, di- y triglicéridos insaturados, de Gattefosse) a 22 °C de aproximadamente 0.8 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml, de aproximadamente 1.2 mg/ml, de aproximadamente 1.4 mg/ml, de aproximadamente 1.6 mg/ml, de aproximadamente 1.8 mg/ml, de aproximadamente 2 mg/ml, y hasta aproximadamente 5 mg/ml, hasta aproximadamente 4.8 mg/ml, hasta aproximadamente 4.6 mg/ml, hasta aproximadamente 4.4 mg/ml, hasta aproximadamente 4.2 mg/ml, hasta aproximadamente 4 mg/ml, hasta aproximadamente 3.8 mg/ml, hasta aproximadamente 3.6 mg/ml, hasta aproximadamente 3.4 mg/ml, hasta aproximadamente 3.2 mg/ml, hasta aproximadamente 3 mg/ml, hasta aproximadamente 2.8 mg/ml, hasta aproximadamente 2.6 mg/ml, hasta aproximadamente 2.4 mg/ml, hasta aproximadamente 2.2 mg/ml.

Debido a su naturaleza relativamente hidrófoba, las sales de ácidos grasos de los compuestos de Fórmula (I-3) pueden ser ventajosas cuando se usan en medicamentos adaptados para un perfil de liberación modificado, controlado, lento o extendido. Como resultado, las sales de ácido graso de los compuestos de Fórmula (I-3) pueden ser adecuadas para las vías de administración y/o formas de dosificación adaptadas para proporcionar dosis bajas de ingrediente farmacéutico activo (API) durante períodos de tiempo prolongados, como puede ser el caso de los regímenes de dosificación subpsicodélicos. Los ejemplos no limitantes de tales formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas u otros dispositivos de liberación controlada, tales como los expuestos en la presente descripción.

También se describe en la presente descripción un método para estabilizar un compuesto de Fórmula (I-3). El método incluye preparar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3).

También se describe en la presente descripción un método para preparar una sal farmacéuticamente

aceptable del compuesto de Fórmula (I-3). En algunas modalidades, el método incluye:

- (a) suspender la base libre del compuesto de Fórmula (I-3) en un solvente o mezcla de solventes;
- (b) poner en contacto un ácido con el compuesto de Fórmula (I-3) para proporcionar una mezcla;
- (c) calentar opcionalmente la mezcla;
- 5 (d) enfriar opcionalmente la mezcla; y
- (e) aislar la sal.

Varios solventes pueden usarse en los métodos descritos, que incluyen uno o más solventes próticos, uno o más solventes apróticos, o mezclas de estos. En algunas modalidades, el o los solventes usados en el método de preparación de la sal son solventes próticos. En algunas modalidades, el solvente
10 usado en el método de preparación de la sal se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, 2-butanol, acetona, butanona, dioxanos (1,4-dioxano), agua, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), solventes de éter (por ejemplo, éter de t-butilmetilo (TBME)), hexano, heptano, y octano, y sus combinaciones. En algunas modalidades, el solvente es etanol. En algunas modalidades, el solvente es 1,4-dioxano. En algunas modalidades, el solvente es
15 acetonitrilo. En algunas modalidades, el solvente es tetrahidrofurano.

Los ácidos adecuados para usar en la preparación de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden incluir aquellos descritos hasta el momento. El ácido puede ser un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico, siendo preferidos los ácidos orgánicos. En algunas modalidades, el ácido es un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido
20 ascórbico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido (-)-L-málico, ácido (+)-L-tartárico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido D-glucurónico, sal de ácido glutárico, y ácido acético. En algunas modalidades, el ácido es un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido bencenosulfónico, ácido (+)-L-tartárico, ácido fumárico, ácido acético,
25 ácido cítrico, ácido malónico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, y ácido salicílico, siendo preferidos el ácido bencenosulfónico, ácido succínico, y ácido benzoico. En algunas modalidades, el ácido es un ácido graso, tal como el ácido adípico (hexanodioico), ácido láurico (dodecanoico), ácido linoleico, ácido mirístico (tetradecanoico), ácido cáprico (decanoico), ácido esteárico (octadecanoico), ácido oleico, ácido caprílico (octanoico), ácido palmítico
30 (hexadecenoico), ácido sebácico, ácido undecilénico, ácido caproico, etc., con mención particular del ácido adípico (hexanodioico), ácido láurico (dodecanoico), ácido linoleico, ácido mirístico (tetradecanoico), ácido cáprico (decanoico), ácido esteárico (octadecanoico), ácido oleico, y ácido

caprílico (octanoico).

En algunas modalidades, una cantidad estequiométrica (o estequiométrica superior) del ácido se pone en contacto con el compuesto de Fórmula (I-3). En algunas modalidades, una cantidad estequiométrica subestequiométrica (por ejemplo, 0.5 equivalentes molares) del ácido se pone en
5 contacto con el compuesto de Fórmula (I-3). El uso de cantidades subestequiométricas del ácido puede ser deseable cuando, por ejemplo, el ácido contiene al menos dos protones ácidos (por ejemplo, dos o más grupos de ácido carboxílico) y la sal objetivo es una sal de hemiácido.

En algunas modalidades, la mezcla se calienta, por ejemplo, se refluje, antes de enfriarse.

En algunas modalidades, la mezcla se enfría y la sal se precipita fuera de la solución. En algunas
10 modalidades, la sal se extrae por precipitación de la solución en forma cristalina. En algunas modalidades, la sal se extrae por precipitación de la solución en forma amorfa.

El aislamiento de la sal puede realizarse mediante varias técnicas de aislamiento conocidas, tales como filtración, decantación, y similares. En algunas modalidades, la etapa de aislamiento incluye filtrar la mezcla.

15 Después del aislamiento, las etapas adicionales de cristalización y/o recristalización también pueden realizarse opcionalmente, si se desea, por ejemplo, para aumentar la pureza, cristalinidad, etc.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un polimorfo, de este, está en forma de solvato. Los ejemplos de formas de solvato incluyen, pero no se limitan a, hidratos, metanolatos, etanolatos, isopropanolatos, etc., donde se prefieren hidratos y etanolatos. El solvato puede formarse
20 a partir de cantidades estequiométricas o no estequiométricas de moléculas de solvente. Los solvatos de los compuestos en la presente descripción pueden estar en forma de solvatos aislables. En un ejemplo no limitativo, como un hidrato, el compuesto puede ser un monohidrato, un dihidrato, etc. Los solvatos de los compuestos en la presente descripción también incluyen formas en fase de
25 solución. Por lo tanto, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones en fase solución de los compuestos de la presente descripción, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de estos, que están en forma solvato, preferentemente en forma completamente solvato.

En algunas modalidades, cualquier posición en el compuesto de Fórmula (I-3) indicada como que tiene deuterio tiene una incorporación mínima de deuterio que es mayor que la encontrada de forma
30 natural en el hidrógeno (aproximadamente 0.016 % de átomos). En algunas modalidades, cualquier posición en el compuesto de Fórmula (I-3) indicada como que tiene deuterio tiene una incorporación mínima de deuterio de al menos 10 % de átomos, al menos 20 % de átomos, al menos 25 % de

átomos, al menos 30 % de átomos, al menos 40 % de átomos, al menos 45 % de átomos, al menos 50 % de átomos, al menos 60 % de átomos, al menos 70 % de átomos, al menos 80 % de átomos, al menos 90 % de átomos, al menos 95 % de átomos, al menos 99 % de átomos en el sitio de deuteración. Típicamente, cualquier posición en el compuesto de Fórmula (I-3) indicada como que
5 tiene deuterio tiene una incorporación mínima de deuterio de al menos 40 % de átomos, al menos 45 % de átomos, al menos 50 % de átomos, al menos 60 % de átomos, al menos 70 % de átomos, al menos 80 % de átomos, al menos 90 % de átomos, al menos 95 % de átomos, al menos 99 % de átomos en el sitio de deuteración.

Puede usarse un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente
10 aceptable de este, con menos de 100 % de pureza isotópica. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3) (o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) tiene una pureza isotópica de al menos 50 % en peso, al menos 60 % en peso, al menos 70 % en peso, al menos 80 % en peso, al menos 90 % en peso, al menos 95 % en peso, al menos 99 % en peso, basado en un peso total de isotopólogos del compuesto de Fórmula (I-3) presente. Por ejemplo, el compuesto de
15 Fórmula (I-3) puede existir como una mezcla de isotopólogos que comprende psilocina-*d*₁₀ (compuesto I-3; 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol), en forma de base libre o sal, solvatos, o mezclas de estos como el compuesto objeto, y que puede contener además menores cantidades de isotopólogos del compuesto objeto, por ejemplo, psilocina-*d*₉ (uno o más de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2-*d*₃)-1*H*-indol-4-ol y 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,2,2-*d*₃)-1*H*-indol-
20 4-ol), psilocina-*d*₈ (uno o más de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-2,2-*d*₂)-1*H*-indol-4-ol, 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1-*d*₂)-1*H*-indol-4-ol, y 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,2-*d*₂)-1*H*-indol-4-ol) etc., como formas de base libre o sales, polimorfos, estereoisómeros, solvatos, o mezclas de estos. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3) está sustancialmente libre de otros isotopólogos del compuesto, en forma de base libre o sal, por ejemplo, tiene menos de 20, 15, 10, 9,
25 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 o 0.5 por ciento molar de otros isotopólogos del compuesto. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene una pureza isotópica en peso de al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 77 %, al menos 79 %, al menos 80 %, al menos 82 %, al menos 84 %, al menos 85 %, al menos 87 %, al menos 89 %, al menos 90 %, con una pureza isotópica en peso de
30 hasta 99 %, hasta 98 %, hasta 97 %, hasta 96 %, hasta 95 %, hasta 94 %, hasta 93 %, hasta 92 %, hasta 91 %, hasta 90 %, hasta 89 %, hasta 88 %, hasta 87 %, hasta 86 %, hasta 85 %, hasta 84 %, hasta 83 %, hasta 82 %, hasta 81 %, hasta 80 %. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula

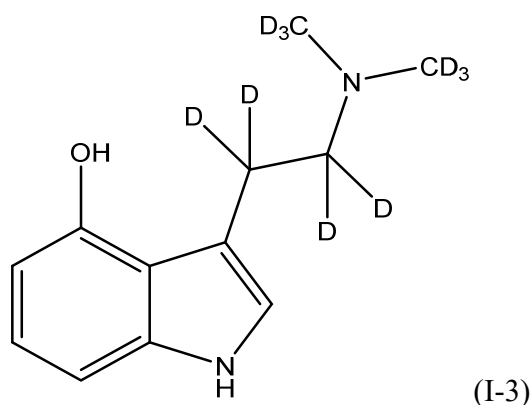
(I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, es una mezcla de isotopólogos (o mezcla activa) que comprende: (i) de 60 % a 99 % en peso, de 60 % a 98 % en peso, de 65 % a 97 % en peso, de 70 % a 96 % en peso, de 75 % a 95 % en peso, de 80 % a 94 % en peso, de 85 % a 93 % en peso, de 90 % a 92 % en peso, de 75 % a 90 % en peso, de 76 % a 89 % en peso, de 77 % a 88 % en peso, de 78 % a 87 % en peso, de 79 % a 86 % en peso de psilocina-*d*₁₀, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en base a un peso total de la mezcla de isotopólogos, (ii) de 1 % a 40 % en peso, de 2 % a 40 % en peso, de 3 % a 35 % en peso, de 4 % a 30 % en peso, de 5 % a 25 % en peso, de 6 % a 20 % en peso, de 7 % a 15 % en peso, de 8 % a 10 % en peso, de 10 % a 25 % en peso, de 11 % a 24 % en peso, de 12 % a 23 % en peso, de 13 % a 22 % en peso, de 14 % a 21 % en peso, de 13 % a 17 % en peso de psilocina-*d*₉ (uno o más de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2-*d*₃)-1H-indol-4-ol y 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,2,2-*d*₃)-1H-indol-4-ol), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en base a un peso total de la mezcla de isotopólogos, y (iii) menos de 10 % en peso, menos de 5 % en peso, menos de 3 % en peso, menos de 2 % en peso, menos de 1 % en peso, menos de 0.5 % en peso, menos de 0.25 % en peso, o 0 % en peso, o de 1 % a 3 % en peso de psilocina-*d*₈ (uno o más de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-2,2-*d*₂)-1H-indol-4-ol, 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1-*d*₂)-1H-indol-4-ol y 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,2-*d*₂)-1H-indol-4-ol), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en base a un peso total de la mezcla de isotopólogos.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este es químicamente puro, por ejemplo, tiene una pureza química de más del 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % por HPLC. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este no tiene una sola impureza de más de 1 %, más de 0.5 %, más de 0.4 %, más de 0.3 % o más de 0.2 %, medida por HPLC. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este tiene una pureza química de más del 97 % de área, más del 98 % de área o más del 99 % de área por HPLC. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este no tiene una sola impureza mayor que 1 % de área, mayor que 0.5 % de área, mayor que 0.4 % de área, mayor que 0.3 % de área o mayor que 0.2 % de área medida por HPLC.

Composiciones farmacéuticas útiles en los métodos de la invención

En cualquier modalidad de la presente invención, el compuesto de Fórmula (I-3) o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse como una composición

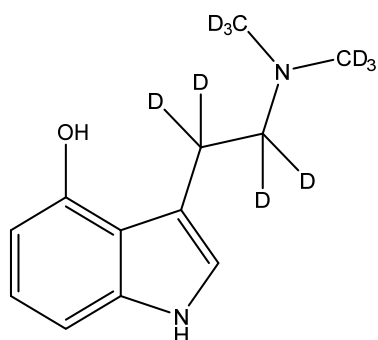
farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I-3) o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquier modalidad descrita en la presente descripción. Por lo tanto, la presente invención describe una composición farmacéutica y métodos útiles para tratar diversas enfermedades, trastornos y afecciones, tales como trastornos de depresión (por ejemplo, trastorno de depresión grave (MDD)), trastornos por uso de sustancias, trastornos de ansiedad, trastornos alimentarios y trastornos de cefalea, en un sujeto que lo necesita, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 8-16 mg, o aproximadamente 8-14 mg, o aproximadamente 8-12 mg, o aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12 mg, o aproximadamente 16 mg de un compuesto de Fórmula (I-3)



o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este; y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3) es un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal o polimorfo de este como se describe en cualquier modalidad descrita en la presente descripción.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquier modalidad descrita en la presente descripción, pueden contener uno, o más de uno, compuesto, forma de sal, polimorfo y/o solvato de la presente descripción.

Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden formularse con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I-3)



(I-3),

o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, o cualquier intervalo entre ellos, tal como de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 mg, aproximadamente 8 a aproximadamente 14 mg, aproximadamente 8 a aproximadamente 12 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 16 mg, aproximadamente 11 a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 12 a aproximadamente 14 mg, aproximadamente 11 a aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 a aproximadamente 16 mg, o aproximadamente 12 a aproximadamente 16 mg (equivalencia de base libre). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende de 8 mg a 16 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende de 8 mg a 14 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende de 8 mg a 12 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende de 8 mg a 10 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende de 10 mg a 16 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende de 12 mg a 16 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende de 10 mg a 14 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende de 12 mg a 14 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una

[illegible]

solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 14 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 15 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 16 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra por vía oral, y las dosis del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este dentro de la composición farmacéutica mencionada anteriormente son dosis orales.

La composición farmacéutica puede comprender un compuesto único de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una mezcla de compuestos de Fórmula (I-3), ya sea en forma de base libre o sal, que incluye uno o más polimorfos de tales materiales. La composición farmacéutica puede formarse a partir de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, con menos de 100 % de pureza isotópica, es decir, con una mezcla de isotopólogos. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3) (o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) tiene una pureza isotópica de al menos 50 % en peso, al menos 60 % en peso, al menos 70 % en peso, al menos 80 % en peso, al menos 90 % en peso, al menos 95 % en peso, al menos 99 % en peso, en base a un peso total de isotopólogos del compuesto de Fórmula (I-3) presente, por ejemplo, en una composición farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica formulada con psilocina-*d*₁₀ (compuesto I-3; 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol), en forma de base libre o sal, solvatos, o mezclas de estos como el compuesto objeto, pueden contener adicionalmente menores cantidades de isotopólogos del compuesto objeto, por ejemplo, psilocina-*d*₉ (uno o más de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2-*d*₃)-1*H*-indol-4-ol y 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,2,2-*d*₃)-1*H*-indol-4-ol), psilocina-*d*₈ (uno o más de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-2,2-*d*₂)-1*H*-indol-4-ol, 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1-*d*₂)-1*H*-indol-4-ol, y 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,2-*d*₂)-1*H*-indol-4-ol) etc., como formas de base libre o sal, polimorfos, estereoisómeros, solvatos, o mezclas de estos. En

algunas modalidades, la composición está sustancialmente libre de otros isotopólogos del compuesto, ya sea en forma de base libre o sal, por ejemplo, la composición tiene menos de 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 o 0.5 por ciento molar de otros isotopólogos del compuesto. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, con una pureza isotópica en peso de al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 77 %, al menos 79 %, al menos 80 %, al menos 82 %, al menos 84 %, al menos 85 %, al menos 87 %, al menos 89 %, al menos 90 %, con una pureza isotópica en peso de hasta 99 %, hasta 98 %, hasta 97 %, hasta 96 %, hasta 95 %, hasta 94 %, hasta 93 %, hasta 92 %, hasta 91 %, hasta 90 %, hasta 89 %, hasta 88 %, hasta 87 %, hasta 86 %, hasta 85 %, hasta 84 %, hasta 83 %, hasta 82 %, hasta 81 %, hasta 80 %. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, es una mezcla de isotopólogos (o mezcla activa) que comprende: (i) de 60 % a 99 % en peso, de 60 % a 98 % en peso, de 65 % a 97 % en peso, de 70 % a 96 % en peso, de 75 % a 95 % en peso, de 80 % a 94 % en peso, de 85 % a 93 % en peso, de 90 % a 92 % en peso, de 75 % a 90 % en peso, de 76 % a 89 % en peso, de 77 % a 88 % en peso, de 78 % a 87 % en peso, de 79 % a 86 % en peso de psilocina-*d*₁₀, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en base a un peso total de la mezcla de isotopólogos, (ii) de 1 % a 40 % en peso, de 2 % a 40 % en peso, de 3 % a 35 % en peso, de 4 % a 30 % en peso, de 5 % a 25 % en peso, de 6 % a 20 % en peso, de 7 % a 15 % en peso, de 8 % a 10 % en peso, de 10 % a 25 % en peso, de 11 % a 24 % en peso, de 12 % a 23 % en peso, de 13 % a 22 % en peso, de 14 % a 21 % en peso, de 13 % a 17 % en peso de psilocina-*d*₉ (uno o más de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2-*d*₃)-1H-indol-4-ol y 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,2,2-*d*₃)-1H-indol-4-ol), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en base a un peso total de la mezcla de isotopólogos, y (iii) menos de 10 % en peso, menos de 5 % en peso, menos de 3 % en peso, menos de 2 % en peso, menos de 1 % en peso, menos de 0.5 % en peso, menos de 0.25 % en peso, o 0 % en peso, o de 1 % a 3 % en peso de psilocina-*d*₈ (uno o más de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-2,2-*d*₂)-1H-indol-4-ol, 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1-*d*₂)-1H-indol-4-ol y 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,2-*d*₂)-1H-indol-4-ol), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en base a un peso total de la mezcla de isotopólogos.

La composición farmacéutica puede formularse con uno o más polimorfos de los compuestos de Fórmula (I-3) y/o sus formas de sal, que incluyen polimorfos cristalinos y/o amorfos de los compuestos o sales de estos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica incluye una

mezcla de polimorfos cristalinos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica incluye un único polimorfo cristalino. En algunas modalidades, la composición farmacéutica incluye una mezcla de polimorfos amorfos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica incluye un único polimorfo amorfo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica incluye una mezcla de polimorfos cristalinos y amorfos.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en forma cristalina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una forma cristalina de alta pureza de un compuesto de Fórmula (I-3) como una base libre. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una base libre de un compuesto de Fórmula (I-3), en donde al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 99 % o al menos 99.5 % en peso de la base libre del compuesto de Fórmula (I-3) presente en la composición farmacéutica está en forma cristalina, por ejemplo, según se determina por difracción de rayos X de polvo y/o mDSC. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una forma cristalina de alta pureza de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3). Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), en donde al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 99 % o al menos 99.5 % en peso de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) presente en la composición farmacéutica está en forma cristalina, por ejemplo, según se determina por difracción de rayos X de polvo y/o mDSC.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en forma amorfa. En algunas modalidades, solo la forma amorfa del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de este está presente en la composición farmacéutica, por ejemplo, no se detectan formas cristalinas del compuesto de Fórmula (I-3), por ejemplo, mediante XRPD. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una forma amorfa altamente pura de un compuesto de Fórmula (I-3) como una base libre. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una base libre de un compuesto de Fórmula (I-3), en donde al menos 92 %, al menos 94 %, al menos 96 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99.5 % en peso de la base libre del compuesto de Fórmula (I-3) presente en la composición farmacéutica está en forma amorfa, por ejemplo, según se determina por difracción de rayos X de polvo y/o mDSC. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una forma amorfa altamente pura de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3). Por ejemplo, la composición

farmacéutica puede comprender una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), en donde al menos 92 %, al menos 94 %, al menos 96 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99.5 % en peso de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I-3) presente en la composición farmacéutica está en forma amorfa, por ejemplo, según se determina por difracción de rayos X de polvo y/o mDSC.

Además de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también pueden comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los “vehículos farmacéuticamente aceptables” pueden ser vehículos aprobados por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerados en la farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para el uso en mamíferos, tales como humanos. El término “vehículo” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se formula un compuesto de la presente descripción para su administración a un mamífero. Tales vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden incluir agua, solución salina, jugo que incluye jugo de fruta, particularmente un jugo de fruta que comprende ácido cítrico (por ejemplo, jugo de naranja tal como Tang, jugo de uva, jugo de manzana, jugo de arándano, jugo de piña, etc.), aceites, que incluyen los de origen petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden incluir, pero no se limitan a, agentes auxiliares, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, agentes espesantes, lubricantes, aglutinantes, granuladores, rellenos, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, deslizantes, agentes antiaglomerantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, inhibidores de la migración de colorantes, conservantes, antioxidantes, lioprotectores, agentes complejantes, agentes saborizantes, agentes formadores de matriz, agentes dispersantes, modificadores de rendimiento, polímeros de liberación controlada, solventes, modificadores de pH, fuentes de dióxido de carbono u otros aditivos farmacéuticos establecidos en la presente descripción. En algunas modalidades, la bebida de naranja Tang se usa como vehículo farmacéuticamente aceptable. Además del agua, la bebida de naranja Tang puede contener azúcar, fructosa, ácido cítrico, maltodextrina, fosfato de calcio, pirofosfato de ácido de sodio, ácido ascórbico (vitamina C), sabor natural, colorante artificial, goma guar, amarillo 5, amarillo 6 y goma xantana.

De estos vehículos farmacéuticamente aceptables, algunos ácidos orgánicos se han identificado

como que proporcionan tanto una función estabilizadora como una función solubilizante a la psilocina-*d*₁₀ compuestos de la presente descripción (es decir, compuestos de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de estos), para mejorar de esta manera las características de suministro y terapéuticas de las formas de dosificación descritas. Estos vehículos de ácido orgánico que proporcionan el efecto estabilizador y solubilizante único (actúan como un agente estabilizador/solubilizante) pueden denominarse en la presente descripción “agente ácido orgánico”. En modalidades preferidas, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y un agente ácido orgánico. La composición farmacéutica puede formularse opcionalmente con otros vehículos farmacéuticamente aceptables según sea necesario o conveniente.

En algunas modalidades, las formas de dosificación sólidas se formulan con un agente ácido orgánico, en donde el agente ácido orgánico se considera separado y distinto del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, es decir, cuando se formula en forma de dosificación sólida, el agente ácido orgánico no se considera que forme una sal con el compuesto de Fórmula (I-3). Por ejemplo, en estas modalidades donde la composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida formulada con una base libre de un compuesto de Fórmula (I-3), no se considera que el agente ácido orgánico forme una sal de adición con el compuesto de Fórmula (I-3), y en su lugar el compuesto de Fórmula (I-3) permanece como una base libre, al menos hasta el punto de disolución/desintegración en un medio apropiado (por ejemplo, agua, jugo, solución salina, saliva, etc.). En otro ejemplo, donde la composición farmacéutica se formula con una forma de sal de un compuesto de Fórmula (I-3), el agente ácido orgánico permanece separado de la forma de sal y proporciona un efecto estabilizador/solubilizante por encima del proporcionado por la forma de sal del compuesto de Fórmula (I-3) solo.

Los agentes ácidos orgánicos pueden ser cualquier ácido orgánico descrito en la presente descripción, y pueden ser un monoácido, un diácido, un triácido, un tetraácido, o pueden contener un mayor número de grupos ácidos. Puede usarse un agente ácido orgánico o mezclas de agentes ácidos orgánicos. Además de un grupo(s) ácido (por ejemplo, uno o más restos de ácido carboxílico), el agente ácido orgánico también puede contener una o más funcionalidades hidroxilo como parte de su estructura (es decir, el agente ácido orgánico puede ser un ácido hidroxílico). En algunas modalidades, el agente ácido orgánico es un ácido α -hidroxi. En algunas modalidades, el agente ácido orgánico es un ácido β -hidroxi. En algunas modalidades, el agente ácido orgánico es un ácido γ -hidroxi. Los ejemplos de hidroxiaácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido glicólico, ácido

láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, y ácido málico. En algunas modalidades, el agente ácido orgánico es ácido cítrico y/o ácido tartárico. En algunas modalidades, el agente ácido orgánico es ácido cítrico. En algunas modalidades, el agente ácido orgánico es ácido tartárico. En algunas modalidades, el agente ácido orgánico es un ácido enedioico, cuyos ejemplos pueden incluir, pero sin limitarse a, ácido fumárico y ácido maleico. En algunas modalidades, el agente ácido orgánico es ácido fumárico. En algunas modalidades, el agente ácido orgánico es ácido maleico. Las mezclas y/o hidratos del agente ácido orgánico descrito también pueden usarse en las composiciones farmacéuticas descritas. En algunas modalidades, el agente ácido orgánico no es un ácido sulfónico (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido etanodisulfónico, etc.). En algunas modalidades, el agente ácido orgánico no es un ácido benzoico (por ejemplo, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido gentísico, etc.).

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos 0.5 % en peso, al menos 1 % en peso, al menos 2 % en peso, al menos 3 % en peso, al menos 4 % en peso, al menos 5 % en peso, al menos 6 % en peso, al menos 7 % en peso, al menos 8 % en peso, al menos 9 % en peso, al menos 10 % en peso, al menos 11 % en peso, al menos 12 % en peso, al menos 13 % en peso, al menos 14 % en peso, al menos 15 % en peso, y hasta 60 % en peso, hasta 55 % en peso, hasta 50 % en peso, hasta 45 % en peso, hasta 40 % en peso, hasta 35 % en peso, hasta 30 % en peso, hasta 27 % en peso, hasta 25 % en peso, hasta 23 % en peso, hasta 20 % en peso, hasta 18 % en peso, hasta 16 % en peso del agente ácido orgánico, en base al peso total de la composición farmacéutica (en base seca) o cualquier intervalo entre estos. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede contener de 1 % a 20 % en peso de agente orgánico, o de 2 % a 10 % en peso de agente orgánico, o de 5 % a 40 % en peso de agente ácido orgánico, o de 10 % a 30 % en peso de agente orgánico, o de 15 a 20 % de agente ácido orgánico, o de 2 % a 3 % en peso de agente ácido orgánico, o aproximadamente de 2.5 % a 3 % en peso de agente ácido orgánico, basado en un peso total de la composición farmacéutica (en base seca). La base seca puede referirse a composiciones farmacéuticas que están en forma de dosificación sólida, o formas de dosificación líquida después de restar la contribución de peso del agua u otro medio acuoso farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, jugo de fruta).

En algunas modalidades, una relación en peso del agente ácido orgánico al compuesto de Fórmula

(I-3) (base activa) es de 1:1, de 1.5:1, de 2:1, de 2.5:1, de 3:1, de 3.5:1, de 4:1, de 4.5:1, de 5:1, y hasta 20:1, hasta 15:1, hasta 10:1, hasta 9:1, hasta 8:1, hasta 7:1, hasta 6:1, o cualquier intervalo entre ellos.

5 Cuando la composición farmacéutica se formula con una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), el ácido usado para formar la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3) y el agente ácido orgánico (vehículo) pueden ser los mismos. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una sal de tartrato de un compuesto de Fórmula (I-3) (por ejemplo, I-3b), y ácido tartárico como agente ácido orgánico (vehículo). En otro ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una sal de citrato de un compuesto de
10 Fórmula (I-3) (por ejemplo, I-3e), y ácido cítrico como agente ácido orgánico (vehículo).

Cuando la composición farmacéutica se formula con una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), el ácido usado para formar la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3) y el agente ácido orgánico (vehículo) pueden ser diferentes. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una sal de bencenosulfonato de un
15 compuesto de Fórmula (I-3) (I-3a), y ácido cítrico y/o ácido tartárico, etc., como agente ácido orgánico (vehículo). En otro ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una sal de benzoato de un compuesto de Fórmula (I-3) (por ejemplo, I-3j), y ácido cítrico y/o ácido tartárico, etc., como agente ácido orgánico (vehículo).

Cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción formulada con
20 un agente ácido orgánico puede contener un agente ácido orgánico que no está recubierto, o alternativamente, puede contener un agente ácido orgánico que está recubierto (un “agente ácido orgánico recubierto”) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. A continuación, se exponen ejemplos de agentes de ácido orgánico recubiertos.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden administrarse a la vez,
25 o varias veces en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, el peso y el estado del paciente que recibe tratamiento, y pueden determinarse empíricamente mediante el uso de protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación a partir de pruebas *in vivo* o *in vitro* o datos de diagnóstico. Se entiende además que, para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el
30 tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

En el caso en donde el estado del paciente no mejore, a criterio del médico, los compuestos pueden

administrarse de forma crónica, es decir, durante un período prolongado, que incluye a lo largo de la vida del paciente para mejorar o de cualquier otra manera controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

En el caso en donde el estado del paciente mejore, a criterio del médico, los compuestos pueden administrarse de forma continua o suspenderse temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un “descanso farmacológico”).

Una vez que se ha producido la mejoría de las afecciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, como una función de los síntomas, a un nivel en el que se retiene el trastorno mejorado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo en caso de recurrencia de los síntomas.

Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de cápsulas, tabletas, pastillas, gránulos, pastillas efervescentes, polvos, gránulos, jarabes, elixires, soluciones, suspensiones, emulsiones, o formulaciones de liberación sostenida de estos, o cualquier otra forma adecuada para la administración a un mamífero. La administración de los compuestos del sujeto puede ser sistémica o local. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas se formulan para la administración de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración oral, u otras vías de administración como se establece en la presente descripción, a seres humanos. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y métodos para la formulación de estos se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, Pa., 19a ed., 1995, capítulos 86, 87, 88, 91 y 92, incorporados en la presente descripción como referencia. La elección del vehículo se determinará en parte por el compuesto particular, forma de sal, así como por el método particular usado para administrar la composición. En consecuencia, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de las composiciones farmacéuticas del sujeto. Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones y emulsiones, por ejemplo, agua, soluciones de agua/propilenglicol o solventes orgánicos. Cuando se administra a un mamífero, los compuestos y composiciones de la presente descripción y vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser estériles. En algunos casos, se emplea un medio acuoso como vehículo, por ejemplo, cuando el compuesto objeto se administra por vía oral, tal como agua o jugos de frutas.

Cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción puede comprender (como el componente activo) al menos un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal,

polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. Como se describe más abajo, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción pueden formularse en varias formas de dosificación, y especialmente formuladas para la administración en forma sólida, semisólida o líquida, que incluyen las adaptadas para lo siguiente:

- 5 A. Administración oral, por ejemplo, empapados (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), tabletas, películas, o cápsulas, por ejemplo, aquellos dirigidos para absorción bucal, sublingual, y sistémica, bolos, polvos, gránulos, jarabes, pastas para aplicación en la lengua;
- B. Formas de dosificación de liberación modificada, que incluyen formas de dosificación de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada, rápida,
10 dirigida, programada y de retención gástrica, tales formas de dosificación de liberación modificada pueden prepararse de acuerdo con los métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica (ver, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modificado-Tecnología de suministro de fármacos de liberación, Rathbone y otros, Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, N.Y., 2002; Vol. 126).
- 15 Se contemplan formas de dosificación/envases resistentes a la manipulación de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas.

A. Administración oral

- Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden proporcionarse en formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas para administración oral. Como se usa en la
20 presente descripción, la administración oral incluye la administración gástrica (enteral), por ejemplo, en donde el medicamento se toma por la boca y se traga, así como la administración intraoral tal como a través de las mucosas de la cavidad oral, por ejemplo, la administración bucal, lingual, y sublingual. Las formas de dosificación orales adecuadas incluyen, entre otras, tabletas, cápsulas, pastillas, troches, pastillas, pastillas, cachetes, gránulos, goma de mascar medicada, gránulos, polvos
25 a granel, formas de dosificación efervescentes o no efervescentes (por ejemplo, tabletas, películas, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes), soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, películas, espolvoreados, elixires y jarabes. Además del(de los) ingrediente(s) activo(s), las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, portadores o excipientes), que incluyen, entre otros, agentes auxiliares,
30 agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, agentes espesantes, lubricantes, aglutinantes, granuladores, rellenos, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, deslizantes, agentes antiaglomerantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, inhibidores de la migración de

colorantes, conservantes, antioxidantes, lioprotectores, agentes complejantes, agentes saborizantes, agentes formadores de matriz, agentes dispersantes, modificadores de rendimiento, polímeros de liberación controlada, solventes, modificadores de pH y fuentes de dióxido de carbono. En algunas modalidades, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un agente ácido orgánico, que como se analiza en la presente descripción, se ha descubierto que proporciona beneficios únicos como agente estabilizante y un agente solubilizante para ayudar a la liberación de las formas de dosificación descritas y para proporcionar la estabilización de los compuestos en la presente descripción.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden estar en formas de dosificación bucodispersables (ODx), que incluyen formas de dosificación sublinguales, formas de dosificación bucales, por ejemplo, tabletas de desintegración por vía oral (ODT) (también denominadas a veces tabletas de desintegración rápida, tabletas bucodispersables o tabletas de rápida dispersión) o películas bucodispersables (ODF) (u obleas). Tales formas de dosificación pueden ser particularmente ventajosas en la presente descripción ya que permiten la absorción pregástrica de los compuestos/sales en la presente descripción, por ejemplo, cuando se administran por vía intraoral a través de las mucosas de la cavidad oral, por ejemplo, administración bucal, lingual y sublingual, para un aumento de la biodisponibilidad y un inicio más rápido en comparación con la administración oral a través del tracto gastrointestinal. Adicionalmente, las formas de dosificación bucodispersables pueden ser ventajosas para el tratamiento de pacientes pediátricos/adolescentes o pacientes que tienen dificultad general para tragar formas de dosificación tradicionales tales como tabletas o cápsulas generales.

En algunas modalidades, la forma de dosificación bucodispersable (ODx) es una forma de dosificación sublingual que se disuelve/desintegra debajo de la lengua, de manera que el contenido (por ejemplo, los compuestos de la presente descripción) se absorbe a través de la membrana mucosa debajo de la lengua donde entran en la circulación venosa. En algunas modalidades, la forma de dosificación sublingual se desintegra/disuelve debajo de la lengua, por lo que los contenidos se convierten en una forma de dosificación líquida o semisólida, tal como una solución, jarabe, o pasta al mezclarse con la saliva, y posteriormente se traga. En algunas modalidades, la forma de dosificación bucodispersable (ODx) es una forma de dosificación bucal que se disolverá/disolverá en la cavidad bucal, de manera que el contenido (por ejemplo, los compuestos de la presente descripción) se absorbe a través de la mucosa oral que recubre la boca donde entran en la circulación venosa. En algunas modalidades, la forma de dosificación bucal se desintegra/disuelve en la cavidad

bucal, por lo que los contenidos se convierten en una forma de dosificación líquida o semisólida, tal como una solución, jarabe, o pasta al mezclarse con la saliva, y posteriormente se traga. Además del(de los) ingrediente(s) activo(s), las composiciones farmacéuticas en forma de dosificación bucodispersable (ODx) pueden contener uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, uno o más de un aglutinante, un relleno, un diluyente, un desintegrante, un liofilizante, un conservante, un antioxidante, un agente estabilizante, un agente solubilizante, un agente saborizante, una fuente de dióxido de carbono, un agente bioadhesivo, etc.) y/o cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable establecido en la presente descripción, con mención específica a un agente ácido orgánico).

10 Las formas de dosificación bucodispersables pueden prepararse mediante diferentes técnicas, tales como liofilización (liofilización), moldeo, secado por aspersión, extrusión en masa o compresión. En algunas modalidades, las formas de dosificación bucodispersables se preparan mediante liofilización. En algunas modalidades, las formas de dosificación bucodispersables se desintegran en menos de aproximadamente 90 segundos, en menos de aproximadamente 60 segundos, en menos de aproximadamente 30 segundos, en menos de aproximadamente 20, en menos de aproximadamente 10 segundos, en menos de aproximadamente 5 segundos, o en menos de aproximadamente 2 segundos después de recibirse en la cavidad oral. En algunas modalidades, las formas de dosificación bucodispersables se disuelven en menos de aproximadamente 90 segundos, en menos de aproximadamente 60 segundos, o en menos de aproximadamente 30 segundos después de recibirse en la cavidad oral. En algunas modalidades, las formas de dosificación bucodispersables se dispersan en menos de aproximadamente 90 segundos, en menos de aproximadamente 60 segundos, en menos de aproximadamente 30 segundos, en menos de aproximadamente 20, en menos de aproximadamente 10 segundos, en menos de aproximadamente 5 segundos, o en menos de aproximadamente 2 segundos después de recibirse en la cavidad oral. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma de formas de dosificación bucodispersables, tales como tabletas de desintegración oral (ODT), que tienen un tiempo de desintegración de acuerdo con la prueba de desintegración de la Farmacopea de Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) <701> de no más de aproximadamente 30 segundos, no más de aproximadamente 20, no más de aproximadamente 10 segundos, no más de aproximadamente 5 segundos, no más de aproximadamente 2 segundos. Las formas de dosificación bucodispersables que tienen tiempos de desintegración más largos según la prueba de desintegración de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) <701>, tales como cuando se adaptan para liberación prolongada, por ejemplo 2 minutos, 3

minutos, 4 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, También se contemplan 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, o cualquier intervalo entre ellos, o más.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas están en forma de tabletas sublinguales, preparadas mediante compresión directa, moldeo por compresión o liofilización. En algunas

5 modalidades, las tabletas sublinguales se crean mediante compresión directa, de manera que los vehículos farmacéuticos directamente comprimibles tales como el agente ácido orgánico (opcionalmente recubierto), aglutinante, relleno, lubricante, etc. se mezclan con el compuesto de Fórmula (I-3) (o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) y se comprimen en tabletas mediante compresión directa. En algunas modalidades, la tableta sublingual contiene uno
10 o más aglutinantes/rellenos/diluyentes tales como lactosa, manitol, celulosa microcristalina que incluye celulosa microcristalina silicificada (SMCC), polivinilpirrolidona (PVP). En algunas modalidades, la tableta sublingual contiene un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio. Otros vehículos farmacéuticamente aceptables tales como excipientes solubles, aglutinantes secos, modificadores de pH/tampones, agentes surfactantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes,
15 etc. también puede usarse. Un ejemplo no limitativo de formulación de tableta sublingual es uno que incluye un compuesto de Fórmula (I-3) (o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este), un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico (que puede estar opcionalmente recubierto), lactosa, manitol, PVP y estearato de magnesio, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables adicionales establecidos en la presente descripción.

20 En algunas modalidades, la tableta sublingual puede comprender una monocapa, bicapa o tricapa. En algunas modalidades, la tableta sublingual de monocapa contiene un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico). En algunas modalidades, la tableta sublingual de monocapa es efervescente
25 y se formula con una “pareja efervescente”, es decir, una combinación de un agente ácido orgánico y una fuente de dióxido de carbono. En algunas modalidades, la tableta sublingual de dos capas contiene uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico) en una primera capa, y un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) en la segunda
30 capa. La segunda capa puede contener opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Esta configuración permite almacenar el ingrediente activo por separado de todos, o ciertos, vehículos farmacéuticamente aceptables de manera que el contacto entre el ingrediente

activo y esos vehículos se minimice o se evite por completo, lo que en algunos casos puede aumentar la estabilidad del ingrediente activo y, opcionalmente, aumentar la vida útil de la composición en comparación con el caso en el que los vehículos y el ingrediente activo se contenían en una sola capa. En algunas modalidades, la tableta sublingual de dos capas es una tableta sublingual efervescente de manera que la primera capa es efervescente que comprende una pareja efervescente y, opcionalmente, otros vehículos farmacéuticamente aceptables, y la segunda capa comprende el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, la segunda capa es no efervescente o efervescente. Para las tabletas sublinguales de tres capas, cada una de las capas puede ser diferente o dos de las capas, tales como las capas superior e inferior, pueden tener sustancialmente la misma composición. En algunas modalidades, las capas inferior y superior rodean una capa central que contiene el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este). En algunas modalidades, las capas inferior y superior pueden contener uno o más componentes del vehículo tal como un agente solubilizante, un agente estabilizante, etc. (por ejemplo, un agente ácido orgánico tal como el ácido cítrico). En algunas modalidades, las capas inferior y superior tienen la misma composición. Alternativamente, las capas inferior y superior pueden contener vehículos diferentes o cantidades diferentes del mismo vehículo. La capa central típicamente contiene el ingrediente activo, opcionalmente con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Como se describió anteriormente, tal configuración de tableta sublingual de tres capas permite que el ingrediente activo se almacene por separado de todos, o ciertos, vehículos farmacéuticamente aceptables de manera que el contacto entre el ingrediente activo y esos vehículos se minimice o se evite por completo. En algunas modalidades, la tableta sublingual de tres capas es una tableta sublingual efervescente de manera que al menos una de, al menos dos de, o las tres capas son efervescentes (formulado con una pareja efervescente). En algunas modalidades, las capas inferior y superior son efervescentes, que comprenden un agente ácido orgánico (por ejemplo, ácido cítrico), una fuente de dióxido de carbono, y opcionalmente otros vehículos farmacéuticamente aceptables, y la capa central comprende el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, la capa central es no efervescente o efervescente. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas están en la forma de formas de dosificación bucodispersables liofilizadas, tales como ODT liofilizados. En algunas modalidades,

las formas de dosificación bucodispersables liofilizadas (por ejemplo, ODT liofilizados) se crean mediante la creación de una matriz porosa sublimando el agua de la formulación acuosa precongelada del fármaco que contiene agentes formadores de matriz y otros vehículos tales como aquellos que se exponen en la presente descripción, por ejemplo, uno o más lioprotectores, conservantes, antioxidantes, agentes estabilizadores, agentes solubilizantes, agentes saborizantes, etc. En algunas modalidades, las formas de dosificación bucodispersables comprenden dos marcos de componentes de un sistema de matriz liofilizada que funcionan juntos para garantizar el desarrollo de una formulación exitosa. En algunas modalidades, el primer componente es un polímero soluble en agua tal como gelatina, dextrano, alginato, y maltodextrina. Este componente mantiene la forma y proporciona resistencia mecánica a la forma de dosificación (aglutinante). En algunas modalidades, el segundo constituyente es un agente de soporte de matriz/mejorador de la desintegración tal como sacarosa, lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina que incluye celulosa microcristalina silicificada (SMCC), difosfato de calcio y/o almidón, que actúa mediante el cemento del marco poroso, proporcionado por el polímero soluble en agua y acelera la desintegración de las formas de dosificación bucodispersables. En algunas modalidades, la forma de dosificación bucodispersable liofilizada (por ejemplo, ODT liofilizado) incluye gelatina y manitol. En algunas modalidades, la forma de dosificación bucodispersable liofilizada (por ejemplo, ODT liofilizada) incluye gelatina, manitol y uno o más de un lioprotector, un conservante, un antioxidante, un agente estabilizante, un agente solubilizante, un agente saborizante y/u otro vehículo farmacéuticamente aceptable establecido en la presente descripción, con mención particular a un agente ácido orgánico (por ejemplo, ácido cítrico). Un ejemplo no limitante de una formulación de ODT son las tabletas dispersables por vía oral Zydis® (disponibles de Catalent). En algunas modalidades, la formulación ODT (por ejemplo, tabletas dispersables por vía oral Zydis®) incluye uno o más polímeros solubles en agua, tales como gelatina, uno o más materiales de matriz, rellenos o diluyentes, tales como manitol, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente un liofilizante, un conservante, un antioxidante, un agente estabilizante, un agente solubilizante, un agente saborizante y/u otro vehículo farmacéuticamente aceptable establecido en la presente descripción. En algunas modalidades, la formulación ODT (por ejemplo, tabletas dispersables por vía oral Zydis®) incluye gelatina, manitol, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y ácido cítrico y/o ácido tartárico.

En algunas modalidades, el ODT puede comprender una monocapa, bicapa o tricapa. En algunas

modalidades, el ODT de monocapa contiene un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico). En algunas modalidades, el ODT de monocapa es efervescente y se formula con un “par efervescente”, es decir, una combinación de un agente ácido orgánico y una fuente de dióxido de carbono. En algunas modalidades, el ODT de bicapa contiene uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico) en una primera capa, y un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) en la segunda capa. La segunda capa puede contener opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Esta configuración permite almacenar el ingrediente activo por separado de todos, o ciertos, vehículos farmacéuticamente aceptables de manera que el contacto entre el ingrediente activo y esos vehículos se minimice o se evite por completo, lo que en algunos casos puede aumentar la estabilidad del ingrediente activo y, opcionalmente, aumentar la vida útil de la composición en comparación con el caso en el que los vehículos y el ingrediente activo se contenían en una sola capa. En algunas modalidades, el ODT en bicapa es un ODT efervescente de manera que la primera capa es efervescente que comprende un par efervescente y, opcionalmente, otros vehículos farmacéuticamente aceptables, y la segunda capa comprende el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, la segunda capa es no efervescente o efervescente. Para los ODT en tricapa, cada una de las capas puede ser diferente o dos de las capas, tales como las capas superior e inferior, pueden tener sustancialmente la misma composición. En algunas modalidades, las capas inferior y superior rodean una capa central que contiene el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este). En algunas modalidades, las capas inferior y superior pueden contener uno o más componentes de vehículo tales como un agente solubilizante, un agente estabilizante, etc. (por ejemplo, un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico). En algunas modalidades, las capas inferior y superior tienen la misma composición. Alternativamente, las capas inferior y superior pueden contener vehículos diferentes o cantidades diferentes del mismo vehículo. La capa central típicamente contiene el ingrediente activo, opcionalmente con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Como se describió anteriormente, tal configuración de ODT en tricapa permite que el ingrediente activo se almacene por separado de todos, o ciertos, vehículos

farmacéuticamente aceptables de manera que el contacto entre el ingrediente activo y esos vehículos se minimice o se evite por completo. En algunas modalidades, el ODT en tricapa es un ODT efervescente de manera que al menos una de, al menos dos de, o las tres capas son efervescentes (formuladas con un par efervescente). En algunas modalidades, las capas inferior y superior son efervescentes, que comprenden un agente ácido orgánico (por ejemplo, ácido cítrico), una fuente de dióxido de carbono, y opcionalmente otros vehículos farmacéuticamente aceptables, y la capa central comprende el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, la capa central es no efervescente o efervescente.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas están en la forma de películas bucodispersables liofilizadas (ODF) (u obleas). En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas están en la forma de ODF liofilizadas protegidas para el almacenamiento a largo plazo por un empaque especializado que excluye humedad, oxígeno, y luz. En algunas modalidades, los ODF liofilizados se crean mediante la creación de una matriz porosa mediante la sublimación del agua de la formulación acuosa precongelada del fármaco que contiene agentes formadores de matriz y otros vehículos tales como los establecidos en la presente descripción, por ejemplo, uno o más de un liofilizante, un conservante, un antioxidante, un agente estabilizante, un agente solubilizante, un agente saborizante y/u otro vehículo farmacéuticamente aceptable establecido en la presente descripción. En algunas modalidades, la ODF liofilizada incluye una matriz de película delgada soluble en agua. En algunas modalidades, las ODF comprenden dos marcos de componentes de un sistema de matriz liofilizada que funcionan juntos para garantizar el desarrollo de una formulación exitosa. En algunas modalidades, el primer componente es un polímero soluble en agua tal como gelatina, dextrano, alginato, y maltodextrina. Este componente mantiene la forma y proporciona resistencia mecánica a la película/oblea (aglutinante). En algunas modalidades, el segundo constituyente es un agente de soporte de matriz/mejorador de la desintegración tal como sacarosa, lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina que incluye celulosa microcristalina silicificada (SMCC), difosfato de calcio y/o almidón, que actúa mediante el cemento del marco poroso, proporcionado por el polímero soluble en agua y acelera la desintegración de la oblea. En algunas modalidades, las ODF liofilizadas incluyen gelatina y manitol. En algunas modalidades, los ODF liofilizados incluyen gelatina, manitol y uno o más de un liofilizante, un conservante, un antioxidante, un agente estabilizante, un agente solubilizante, un agente saborizante y/u otro vehículo farmacéuticamente aceptable establecido en la presente descripción, con mención particular a un

agente ácido orgánico (por ejemplo, ácido cítrico).

En algunas modalidades, la ODF (u oblea) puede comprender una monocapa, bicapa, o tricapa. En algunas modalidades, el ODF de monocapa (u oblea) contiene un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico). En algunas modalidades, el ODF de monocapa (u oblea) es efervescente y se formula con una pareja efervescente. En algunas modalidades, el ODF de doble capa (u oblea) contiene uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico) en una primera capa, y un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) en la segunda capa. La segunda capa puede contener opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Esta configuración permite almacenar el ingrediente activo por separado de todos, o ciertos, vehículos farmacéuticamente aceptables de manera que el contacto entre el ingrediente activo y esos vehículos se minimice o se evite por completo, lo que en algunos casos puede aumentar la estabilidad del ingrediente activo y, opcionalmente, aumentar la vida útil de la composición en comparación con el caso en el que los vehículos y el ingrediente activo se contenían en una sola capa. En algunas modalidades, el ODF de dos capas (u oblea) es un ODF efervescente (u oblea) de manera que la primera capa es efervescente que comprende un par efervescente y, opcionalmente, otros vehículos farmacéuticamente aceptables, y la segunda capa comprende el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, la segunda capa es no efervescente o efervescente. Para los ODF de tres capas (u oblea), cada una de las capas puede ser diferente o dos de las capas, tales como las capas superior e inferior, pueden tener sustancialmente la misma composición. En algunas modalidades, las capas inferior y superior rodean una capa central que contiene el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este). En algunas modalidades, las capas inferior y superior pueden contener uno o más componentes de vehículo tales como un agente solubilizante, un agente estabilizante, etc. (por ejemplo, un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico). En algunas modalidades, las capas inferior y superior tienen la misma composición. Alternativamente, las capas inferior y superior pueden contener vehículos diferentes o cantidades diferentes del mismo vehículo. La capa central típicamente contiene el ingrediente activo, opcionalmente con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Como se describió

anteriormente, tal configuración de ODF (u oblea) de tres capas permite que el ingrediente activo se almacene por separado de todos, o ciertos, vehículos farmacéuticamente aceptables de manera que el contacto entre el ingrediente activo y esos vehículos se minimice o se evite por completo. En algunas modalidades, el ODF (u oblea) de tres capas es un ODF efervescente (u oblea) de manera que al menos una de, al menos dos de, o las tres capas son efervescentes (formuladas con un par efervescente). En algunas modalidades, las capas inferior y superior son efervescentes, que comprenden un agente ácido orgánico (por ejemplo, ácido cítrico), una fuente de dióxido de carbono, y opcionalmente otros vehículos farmacéuticamente aceptables, y la capa central comprende el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, la capa central es no efervescente o efervescente.

Los ejemplos de lioprotectores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, disacáridos tales como sacarosa y trehalosa, polímeros aniónicos tales como sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBECD) y ácido hialurónico, y ciclodextrinas hidroxiladas.

Los ejemplos de conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables, que pueden actuar para potenciar aún más la estabilidad de la composición, incluyen, pero no se limitan a: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, cisteína o sales de esta (clorhidrato de cisteína), bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA, por sus siglas en inglés), hidroxitolueno butilado (BHT, por sus siglas en inglés), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes metálicos, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Los ejemplos de agentes estabilizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, agentes de ácido orgánico (por ejemplo, ácido cítrico), ácidos grasos, alcoholes grasos, alcoholes, ésteres de ácidos grasos de cadena larga, éteres de cadena larga, derivados hidrófilos de ácidos grasos, polivinilpirrolidonas, éteres de polivinilo, alcoholes de polivinilo, hidrocarburos, polímeros hidrófobos, polímeros absorbentes de humedad, glicerol, metionina, monotioglicerol, ácido ascórbico, polisorbato, arginina, ciclodextrinas, celulosa microcristalina que incluye celulosa microcristalina silicificada (SMCC), celulosas modificadas (por ejemplo, carboximetilcelulosa, sal sódica), sorbitol y gel de celulosa.

Los ejemplos de agentes solubilizantes farmacéuticamente aceptables (o auxiliares de disolución) incluyen, pero no se limitan a, agentes ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido DL-málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, etc.), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, estearil fumarato de sodio, copolímero de ácido metacrílico LD, metilcelulosa, lauril sulfato de sodio, estearato de polioxilo 40, goma laca purificada, deshidoacetato de sodio, estearato de L-ascorbilo, ácido de L-asparagina, ácido adípico, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, alginato de propilenglicol, caseína, caseína sódica, un polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa, agar en polvo, goma guar, ácido succínico, copolividona, ftalato de acetato de celulosa, sulfosuccinato de octilsodio, zeína, leche descremada en polvo, trioleato de sorbitán, lactato de aluminio, palmitato de ascorbilo, hidroxietilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, polioxietileno (105) polioxipropilen (5) glicol, aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado 60, aceite de ricino de polioxilo 35, poli(4-estirenosulfonato de sodio), polivinilacetaldietilamino acetato, alcohol polivinílico, copolímero S de ácido metacrílico, lauromacrogol, ácido sulfúrico, sulfato de aluminio, ácido fosfórico, dihidrógeno fosfato de calcio, dodecylbencenosulfonato de sodio, un copolímero de vinil pirrolidona-acetato de vinilo, lauroil sarcosinato de sodio, acetil triptófano, metilsulfato de sodio, etilsulfato de sodio, butilsulfato de sodio, octilsulfato de sodio, decilsulfato de sodio, tetradecilsulfato de sodio, hexadecilsulfato de sodio, y octadecilsulfato de sodio. De estos, en algunas modalidades, se prefiere el ácido cítrico.

Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable o un efecto de enmascaramiento del sabor. Los ejemplos de agentes saborizantes incluyen, entre otros, aspartame, sacarina (como sacarina de sodio, potasio o calcio), ciclamato (como sal de sodio, potasio o calcio), sucralosa, acesulfame-K, taumatina, neohisiperidina, dihidrochalcona, glicirricina amoniacada, dextrosa, maltodextrina, fructosa, levulosa, sacarosa, glucosa, cáscara de naranja silvestre, ácido cítrico, ácido tartárico, aceite de inciensillo, aceite de menta, salicilato de metilo, aceite de menta, aceite de sassafrás, aceite de clavo, canela, anetol, mentol, timol, eugenol, eucaliptol, sabor de naranja, limón, lima y limón-limón.

Ciclodextrinas tales como α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxietil β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil γ -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfatada, α -ciclodextrina sulfatada, β -ciclodextrina de éter de sulfobutilo, u otros derivados solubilizados también pueden usarse ventajosamente para potenciar la administración de composiciones descritas en la presente descripción.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral, por ejemplo, cápsulas y tabletas, que incluyen tabletas comprimidas, pueden formularse con varios vehículos tales como los expuestos en la presente descripción. Los ejemplos de vehículos adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes antiaglomerantes, agentes colorantes, inhibidores de migración de colorantes, agentes edulcorantes, conservantes, antioxidantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, agentes saborizantes, agentes auxiliares, agentes espesantes, lubricantes, granuladores, lioprotectores, agentes complejantes, agentes formadores de matriz, agentes dispersantes, modificadores de rendimiento, polímeros de liberación controlada, solventes, modificadores de pH y fuentes de dióxido de carbono.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a una cápsula o tableta para garantizar que la forma de dosificación permanezca intacta y uniforme incluso después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de papa, y almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrinas, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia (goma arábiga), ácido algínico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma de Panwar, goma de ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo y goma guar; celulosas, tal como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas que incluyen celulosa microcristalina silicificada (SMCC), tal como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, Pa.); y mezclas de estos. Los rellenos adecuados incluyen, entre otros, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina que incluye celulosa microcristalina silicificada (SMCC), celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, almidón parcialmente hidrolizado (por ejemplo, maltodextrina) y mezclas de estos. En algunas modalidades, el aglutinante, el granulador o el relleno está presente de aproximadamente 1 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 60 % en peso, basado en un peso total de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción, o cualquier intervalo entre ellos.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden aportar propiedades a algunas tabletas que permiten la desintegración en la boca mediante la masticación. Tales tabletas pueden usarse como tabletas masticables.

Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como la goma guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina que incluye celulosa microcristalina silicificada (SMCC), tal como glicolato de almidón de sodio; polacrilina potásica; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, almidón pregelatinizado y almidón parcialmente hidrolizado; arcillas; alinea; y mezclas de estos. La cantidad de desintegrante en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, hasta aproximadamente 50 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 20 % en peso de un desintegrante, en base a un peso total de la composición farmacéutica, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso de un desintegrante.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG) (por ejemplo, PEG 4,000, PEG 6,000, PEG 8,000, etc., donde el número se refiere al peso molecular promedio aproximado del PEG); ácido esteárico; lauril sulfato de sodio; estearil fumarato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, que incluye aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de zinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, Md.) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, Mass.); y mezclas de estos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1

%, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, a aproximadamente 20 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 7 % en peso de un lubricante, en base a un peso total de la composición farmacéutica, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 5 % en peso de un lubricante.

Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, Mass.) y talco libre de asbesto.

Los agentes antiaglomerantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio.

Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD&C aprobados, certificados, solubles en agua, y colorantes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lagos de color y mezclas de estos. Una laca de color es la combinación por adsorción de un tinte soluble en agua a un óxido hidroso de un metal pesado, lo que resulta en una forma insoluble del tinte.

Los agentes edulcorantes incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina, sucralosa y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartame.

Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y surfactantes, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán (TWEEN® 20), monooleato de polioxietileno sorbitán 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina.

Los agentes de suspensión y dispersión incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Los conservantes incluyen, pero no se limitan a, glicerina, metil- y propilparabeno, benzoato sódico de ácido benzoico y alcohol.

Los agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno.

Los solventes incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y aceite de semilla de algodón.

Los ejemplos de modificadores de pH incluyen ácidos (que incluyen agentes ácidos orgánicos), tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido aspártico, ácido succínico, ácido fosfórico y similares; bases que incluyen sales de agentes ácidos orgánicos, tales como acetato de sodio, acetato de potasio, citrato de sodio (por ejemplo, citrato de monosodio, citrato de disodio y/o citrato de trisodio), citrato de potasio (por ejemplo, citrato de monopotasio, citrato de dipotasio

y/o citrato de tripotasio), tartrato de sodio (por ejemplo, tartrato de monosodio y/o tartrato de disodio), tartrato de potasio (por ejemplo, tartrato de monopotasio y/o tartrato de dipotasio), tartrato de sodio y potasio, citrato de amonio (por ejemplo, citrato de monoamonio, citrato de diamonio y/o citrato de triamonio), tartrato de amonio (por ejemplo, tartrato de monoamonio y/o tartrato de diamonio), fumarato de sodio (por ejemplo, fumarato de monosodio y/o fumarato de disodio), fumarato de potasio (por ejemplo, fumarato de monopotasio y/o fumarato de dipotasio), maleato de sodio (por ejemplo, maleato de monosodio y/o maleato de disodio), maleato de potasio (por ejemplo, maleato de monopotasio y/o maleato de dipotasio), lactato de sodio, lactato de potasio, óxido de calcio, óxido de magnesio, fosfato de trisodio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio y similares, y tampones que generalmente comprenden mezclas de ácidos y las sales de dichos ácidos.

La fuente de dióxido de carbono puede incluir, pero no se limita a, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, y sesquicarbonato. La fuente de dióxido de carbono se puede utilizar de forma individual o en combinación.

Como se describió anteriormente, las formas de dosificación preferidas son aquellas formuladas con un agente ácido orgánico, que puede actuar como un agente estabilizante y/o un agente solubilizante en las composiciones farmacéuticas descritas. El agente ácido orgánico puede ser cualquiera establecido en la presente descripción, con mención específica a ácido cítrico y/o tartárico.

En algunas modalidades, la forma de dosificación es una tableta. En algunas modalidades, la tableta (por ejemplo, tabletas generales que incluyen tabletas comprimidas) puede comprender una capa, dos capas o tres capas. En algunas modalidades, la tableta de monocapa contiene un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico). En algunas modalidades, la tableta de monocapa es efervescente y se formula con una pareja efervescente. En algunas modalidades, la tableta de dos capas contiene uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico) en una primera capa, y un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) en la segunda capa. La segunda capa puede contener opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Esta configuración permite almacenar el ingrediente activo por separado de todos, o ciertos, vehículos farmacéuticamente aceptables de manera que el contacto

entre el ingrediente activo y esos vehículos se minimice o se evite por completo, lo que en algunos casos puede aumentar la estabilidad del ingrediente activo y, opcionalmente, aumentar la vida útil de la composición en comparación con el caso en el que los vehículos y el ingrediente activo se contenían en una sola capa. En algunas modalidades, la tableta de dos capas es una tableta efervescente de manera que la primera capa es efervescente que comprende una pareja efervescente y, opcionalmente, otros vehículos farmacéuticamente aceptables, y la segunda capa comprende el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, la segunda capa es no efervescente o efervescente. Para tabletas de tres capas, cada una de las capas puede ser diferente o dos de las capas, tales como las capas superior e inferior, pueden tener sustancialmente la misma composición. En algunas modalidades, las capas inferior y superior rodean una capa central que contiene el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este). En algunas modalidades, las capas inferior y superior pueden contener uno o más componentes de vehículo tales como un agente solubilizante, un agente estabilizante, etc. (por ejemplo, un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico). En algunas modalidades, las capas inferior y superior tienen la misma composición. Alternativamente, las capas inferior y superior pueden contener vehículos diferentes o cantidades diferentes del mismo vehículo. La capa central típicamente contiene el ingrediente activo, opcionalmente con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Como se describió anteriormente, tal configuración de tableta de tres capas permite que el ingrediente activo se almacene por separado de todos, o ciertos, vehículos farmacéuticamente aceptables de manera que el contacto entre el ingrediente activo y esos vehículos se minimice o se evite por completo. En algunas modalidades, la tableta de tres capas es una tableta efervescente de manera que al menos una de, al menos dos de, o las tres de las capas son efervescentes (formulado con una pareja efervescente). En algunas modalidades, las capas inferior y superior son efervescentes, que comprenden un agente ácido orgánico (por ejemplo, ácido cítrico), una fuente de dióxido de carbono, y opcionalmente otros vehículos farmacéuticamente aceptables, y la capa central comprende el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, la capa central es no efervescente o efervescente.

Debe entenderse que muchos vehículos (portadores, excipientes, etc.) pueden desempeñar varias funciones, incluso dentro de la misma formulación. Se hace mención particular a composiciones

farmacéuticas en la presente descripción que contienen un agente ácido orgánico tal como ácido cítrico, que puede desempeñar múltiples funciones como un agente estabilizante, por ejemplo, para estabilizar el compuesto de psilocina de la presente descripción en forma de base libre o sal, como un agente solubilizante para proporcionar una disolución rápida del activo para un inicio rápido, etc., particularmente para formas de dosificación adaptadas para un inicio rápido y una duración más corta de la acción del fármaco, tales como formas de dosificación bucodispersables (por ejemplo, ODT y ODF), como un agente saborizante, un modificador de pH y/o como un antioxidante.

Las formas de dosificación en tabletas pueden prepararse a partir del ingrediente activo en formas en polvo, cristalinas o granuladas, solo o en combinación con uno o más vehículos (por ejemplo, portadores o excipientes) descritos en la presente descripción, que incluyen aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, modificadores de pH, lubricantes, diluyentes y/o agentes colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de tabletas y pastillas masticables.

Las composiciones farmacéuticas en la presente descripción pueden estar en forma de tabletas comprimidas, triturados de tabletas, pastillas masticables, tabletas de disolución rápida, múltiples tabletas comprimidas, o cualquiera de los anteriores que estén recubiertos, tales como tabletas con recubrimiento entérico, tabletas recubiertas de azúcar o tabletas recubiertas con película. Las tabletas recubiertas son tabletas cubiertas con una o más capas de vehículo farmacéuticamente aceptable o mezclas de vehículos tales como resinas naturales o sintéticas, polímeros, gomas, rellenos, azúcares, plastificantes, polioles, ceras, bases orgánicas, materias colorantes autorizadas por la autoridad nacional o regional apropiada, y sustancias saborizantes. Tales materiales de recubrimiento generalmente no contienen ningún ingrediente activo, por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este). Las tabletas pueden recubrirse por diversos motivos tales como la protección de los ingredientes activos contra la liberación de ruptura de la matriz, el aire, la humedad o la luz, el enmascaramiento de sabores y olores desagradables o la mejora de la apariencia. La sustancia usada para el recubrimiento puede aplicarse como una solución o suspensión. Las tabletas con recubrimiento entérico son tabletas comprimidas recubiertas con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal, pero que se disuelven o desintegran en el intestino, protegiendo así a los ingredientes activos del entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, fenilsalicilato, ceras, goma laca, goma laca amoniada, y ftalatos de acetato de celulosa. Las tabletas recubiertas de azúcar

- son tabletas comprimidas rodeadas de un recubrimiento de azúcar, que puede ser beneficioso para cubrir sabores u olores desagradables y para proteger las tabletas de la oxidación. Las tabletas recubiertas con película son tabletas comprimidas que están cubiertas con una capa delgada o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4,000 y ftalato de acetato de celulosa. El recubrimiento de película aporta las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Las múltiples tabletas comprimidas son tabletas comprimidas elaboradas mediante más de un ciclo de compresión, que incluyen tabletas en capas y tabletas recubiertas a presión o recubiertos en seco.
- 5 En algunas modalidades, la composición farmacéutica (por ejemplo, una composición de tableta formulada para la administración oral tal como una composición de tableta de una sola capa), comprende cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este), y un polímero.
- 15 En algunas modalidades, la composición de tableta es una tableta de liberación modificada adaptada para una liberación sostenida y preferentemente una liberación sostenida máxima. En algunas modalidades, el período de liberación de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este), en las formulaciones de la descripción es mayor que 4 horas,
- 20 mayor que 6 horas, mayor que 8 horas, mayor que 10 horas, mayor que 12 horas, mayor que 16 horas, mayor que 20 horas, mayor que 24 horas, mayor que 28 horas, mayor que 32 horas, mayor que 36 horas, mayor que 48 horas.
- En algunas modalidades, la composición de tableta se adapta para la resistencia a la manipulación. En algunas modalidades, la composición de tableta comprende óxido de polietileno (PEO), por ejemplo, MW de aproximadamente 2,000 a aproximadamente 7,000 KDa, en combinación con HPMC. En algunas modalidades, la composición de tabletas puede comprender además polietilenglicol (PEG), por ejemplo, PEG 8,000. En algunas modalidades, la composición de tableta puede comprender además un polímero que porta uno o más grupos con carga negativa, por ejemplo, ácido poliacrílico. En algunas modalidades, la composición de tableta que comprende PEO se somete
- 25 además al calentamiento/hibridación, por ejemplo, condiciones de extrusión.
- 30 En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una combinación de (i) una matriz no iónica con carga neutral insoluble en agua; (ii) un polímero que porta uno o más grupos con carga

negativa; y (iii) cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este). Otro vehículo(s) farmacéutico(s), tal como un agente ácido orgánico, un lubricante, etc. también puede incluirse opcionalmente.

5 En algunas modalidades, la matriz no iónica de carga neutra insoluble en agua se selecciona de polímeros a base de celulosa tales como polímeros de celulosa microcristalina o HPMC, solos o mejorados mediante la mezcla con componentes seleccionados del grupo que consiste en almidones; ceras; gomas neutras; polimetacrilatos; PVA; mezclas de PVA/PVP; dióxido de silicio y mezclas de estos. En algunas modalidades, el polímero a base de celulosa es hidroxipropil metilcelulosa
10 (HPMC). En algunas modalidades, el polímero a base de celulosa es un polímero de celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada (SMCC). En algunas modalidades, la composición farmacéutica (por ejemplo, tableta o cápsula) comprende aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %
15 de la matriz no iónica de carga neutra e insoluble en agua en peso, en base a un peso total de la composición farmacéutica, o cualquier intervalo entre ellos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un polímero de celulosa microcristalina tal como celulosa microcristalina silicificada (SMCC), por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 % en peso, en base a un peso total de la composición farmacéutica, o cualquier intervalo entre ellos. En algunas modalidades, el producto farmacéutico comprende una combinación de HPMC y almidón.

En algunas modalidades, el polímero que porta uno o más grupos con carga negativa se selecciona
25 del grupo que consiste en ácido poliacrílico, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, carboxilatos de polimetacrilato, resinas de intercambio catiónico, arcillas, zeolitas, ácido hialurónico, gomas aniónicas, sales de estos, y mezclas de estos. En algunas modalidades, la goma aniónica se selecciona del grupo que consiste en materiales de origen natural y materiales semisintéticos. En algunas modalidades, el material natural se selecciona del grupo que consiste en ácido algínico, pectina,
30 goma xantana, carragenina, goma de algarroba, goma arábiga, goma karaya, goma guar y goma tragacanto. En algunas modalidades, el material semisintético se selecciona del grupo que consiste en carboximetil-quitosano y goma de celulosa (carboximetilcelulosa de sodio). En algunas

modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 3.5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 4.5 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 5.5 %, 6 %, aproximadamente 6.5 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 7.5 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 8.5 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 9.5 %, aproximadamente 10 %, del polímero que porta uno o más grupos cargados negativamente en peso, basado en un peso total de la composición farmacéutica, o cualquier intervalo entre ellos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende goma de celulosa (carboximetilcelulosa de sodio), por ejemplo, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 3.5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 4.5 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 5.5 % de goma de celulosa en peso, basado en un peso total de la composición farmacéutica, o cualquier intervalo entre ellos. En algunas modalidades, el producto farmacéutico comprende una combinación de HPMC y almidón.

Además, sin desear limitarse a la teoría, en algunas modalidades, el papel del polímero que porta uno o más grupos cargados negativamente, por ejemplo, restos de naturaleza ácida como en los de los polímeros ácidos descritos en la presente descripción, sorprendentemente ofrece una retención significativa de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este), en la matriz. En algunas modalidades, esta carga negativa puede crearse in situ, por ejemplo, en función de la liberación de un protón debido a pKa y en determinadas condiciones de pH o a través de la interacción electrostática/creación de una carga negativa. Cabe destacar además que los polímeros ácidos pueden ser las sales de los ácidos débiles correspondientes que serán los ácidos protonados relacionados en el estómago; que, y sin desear estar ligado a la teoría, neutralizará la carga y puede reducir las interacciones de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este), con la matriz. Además, la matriz de liberación puede complementarse además con otros ingredientes farmacéuticos inactivos para ayudar en la preparación de la forma de dosis sólida apropiada tales como rellenos, desintegrantes, agentes de mejora de flujo, lubricantes, colorantes, y enmascaradores de sabor.

En la presente descripción se describen composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación modificada, que comprenden un compuesto como se describe en la presente descripción

(por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) y uno o más vehículos de control de liberación como se describe en la presente descripción. Los vehículos de control de liberación modificados adecuados incluyen, pero no se limitan a, dispositivos de matriz hidrófilos o hidrófobos, recubrimientos de capa separadora soluble en agua, recubrimientos entéricos, dispositivos osmóticos, dispositivos multiparticulados y sus combinaciones. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos de control de no liberación.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica oral es para la terapia de mantenimiento de dosis baja que puede construirse mediante el uso de los compuestos descritos en la presente descripción, que aprovechan su capacidad de unirse a polímeros aniónicos.

En la presente descripción se describen además composiciones farmacéuticas en formas de dosificación recubiertas con enterocubierta, que comprenden un compuesto como se describe en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) y uno o más vehículos de control de liberación para el uso en una forma de dosificación recubierta con enterocubierta. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos de control de no liberación.

En la presente descripción se describen además composiciones farmacéuticas en forma de dosificación efervescente, que comprenden un compuesto como se describe en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, que pueden ser vehículos de control de liberación y/o vehículos de no control de liberación. Efervescente significa que la forma de dosificación, cuando se mezcla con líquido, incluido agua, jugo, saliva, etc., hace evolucionar un gas. En general, las formas de dosificación efervescentes de la presente descripción comprenden un agente ácido orgánico y una fuente de dióxido de carbono, denominado en la presente descripción como un “pareja efervescente”. Tales formas de dosificación efervescentes efervescen (desprenden gas) a través de la reacción química entre el agente ácido orgánico y la fuente de dióxido de carbono, que tiene lugar tras la exposición a un ambiente acuoso, tal como tras la colocación en agua, jugo u otro fluido bebible, o del ambiente acuoso en la cavidad oral, tal como la saliva en la boca. Específicamente, la reacción entre el agente ácido orgánico y la fuente de dióxido de carbono produce gas dióxido de carbono al entrar en contacto con un medio acuoso tal como agua, jugo o saliva. Si bien el uso de desintegrantes es opcional, las formas de dosificación efervescentes no requieren un desintegrante, ya que la evolución del gas *in situ* facilita

el proceso de desintegración.

Para mayor claridad, un “par efervescente” se refiere a que al menos un agente ácido orgánico y al menos una fuente de dióxido de carbono se contienen en una forma de dosificación, independientemente del ensamble; por ejemplo, el agente ácido orgánico y la fuente de dióxido de carbono pueden mezclarse (como polvos), superponerse entre sí, aglomerarse o de cualquier otra manera “pegarse” entre sí en forma granular, o mantenerse separados entre sí, tal como en capas separadas dentro de la forma de dosificación. Además, el término “acoplar” en este contexto no pretende limitarse solo a un agente ácido orgánico y una fuente de dióxido de carbono y está abierto a la inclusión de otros materiales a menos que se especifique de cualquier otra manera; por ejemplo, aglomerados/gránulos efervescentes hechos a partir de reunir (o “pegar”) un agente ácido orgánico y una fuente de dióxido de carbono pueden incluir otros vehículos que incluyen aglutinantes (el “pegamento”) y los aglomerados/gránulos efervescentes pueden denominarse no obstante como un par efervescente.

En algunas modalidades, la fuente de dióxido de carbono es bicarbonato de sodio. En algunas modalidades, la fuente de dióxido de carbono es carbonato de sodio. En algunas modalidades, la fuente de dióxido de carbono es carbonato de potasio. En algunas modalidades, la fuente de dióxido de carbono es bicarbonato de potasio. Sin embargo, los reactivos que evolucionan de oxígeno u otros gases además del dióxido de carbono, y que son seguros para el consumo humano, también se contemplan para el uso en las formas de dosificación efervescentes descritas, además de o en lugar de la fuente de dióxido de carbono. Si bien no se desea limitarse a la teoría, se cree que la efervescencia puede ayudar a romper rápidamente la forma de dosificación, y en algunas vías de administración, como las vías intrabucales, puede ayudar a reducir la percepción de la arenilla al proporcionar una experiencia sensorial de distracción de la efervescencia.

En algunas modalidades, la forma de dosificación efervescente debe reconstituirse en un líquido bebible tal como agua o jugo, formando así una forma de dosificación líquida oral (por ejemplo, solución), antes del consumo. En algunas modalidades, la forma de dosificación efervescente debe colocarse en la cavidad bucal, donde el contacto con el entorno acuoso (saliva) provoca la desintegración/disolución de la forma de dosificación junto con la efervescencia. Aquí, el contenido de la forma de dosificación efervescente puede convertirse en una forma de dosificación líquida o semisólida, tal como una solución, jarabe, o pasta al mezclarse con la saliva, y posteriormente tragarse. Alternativamente, la forma de dosificación efervescente puede ser una forma de dosificación intrabucal, por ejemplo, una forma de dosificación bucal, lingual, o sublingual, en donde

la colocación en el entorno acuoso (saliva) de la cavidad oral provoca la desintegración/disolución de la forma de dosificación junto con la efervescencia, y la absorción pregástrica del contenido a través de la mucosa oral. Dicha absorción pregástrica puede proporcionar un aumento de la biodisponibilidad y un inicio más rápido en comparación con la administración oral a través del tracto gastrointestinal. En algunas modalidades, la forma de dosificación efervescente es una forma de dosificación sublingual que se desintegra/disuelve debajo de la lengua, por lo que los contenidos (por ejemplo, los compuestos de la presente descripción) se absorben a través de la membrana mucosa debajo de la lengua donde entran en circulación venosa. En algunas modalidades, la forma de dosificación efervescente es una forma de dosificación bucal que se desintegra/disuelve en la cavidad bucal, en donde los contenidos (por ejemplo, los compuestos de la presente descripción) se absorben a través de la mucosa bucal que recubre la boca donde entran en circulación venosa. Las formas de dosificación efervescentes pueden ser ventajosas para el tratamiento de pacientes pediátricos/adolescentes o pacientes que tienen dificultad general para tragar formas de dosificación tradicionales tales como comprimidos o cápsulas generales, ya que las formas de dosificación efervescentes pueden reconstituirse en formas de dosificación líquidas o semisólidas fáciles de tragar o tomarse por vía intraoral.

Cuando se adapta para la administración intrabucal, puede ser beneficioso formular la forma de dosificación efervescente con un agente bioadhesivo, además de la pareja efervescente. Los “agentes bioadhesivos” son sustancias que promueven la adhesión o adherencia a una superficie biológica, como las membranas mucosas. Por ejemplo, los agentes bioadhesivos son en sí mismos capaces de adherirse a una superficie biológica cuando se colocan en contacto con esa superficie (por ejemplo, membrana mucosa) para permitir que las composiciones de la descripción se adhieran a esa superficie, lo que promueve una transferencia más eficiente de los contenidos desde la forma de dosificación a la superficie biológica. Una variedad de polímeros conocidos en la técnica puede usarse como agentes bioadhesivos, por ejemplo, sustancias poliméricas, preferentemente con un peso molecular promedio (promedio en peso) por encima de 5,000 g/mol. Se prefiere que tales materiales poliméricos sean capaces de hincharse rápidamente cuando se colocan en contacto con un medio acuoso tal como agua o saliva, y/o sean sustancialmente insolubles en agua a temperatura ambiente y presión atmosférica. Los ejemplos de agentes bioadhesivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrina, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma de celulosa modificada y carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC);

derivados del almidón tales como almidón moderadamente reticulado, almidón modificado y glicolato sódico de almidón; polímeros acrílicos tales como el carbómero y sus derivados (policarbófilo, Carbopol®, etc.); polivinilpirrolidona (PVP); óxido de polietileno (PEO); quitosano (poli-(D-glucosamina)); polímeros naturales como gelatina, alginato de sodio, pectina; escleroglucano; goma xantana; goma de guar; poli co-(metilvinil éter/anhídrido maleico); y la carmelosa cruzada (por ejemplo, la carmelosa cruzada sódica). Tales polímeros pueden estar reticulados. También pueden usarse combinaciones de dos o más agentes bioadhesivos.

Un par efervescente puede recubrirse con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, con un aglutinante, un recubrimiento protector tal como un recubrimiento protector de solvente, un recubrimiento entérico, un agente antiaglomerante y/o un modificador de pH para evitar la reacción prematura, por ejemplo, con aire, humedad y/u otros ingredientes contenidos en la composición farmacéutica. Cada componente del par efervescente, por ejemplo, el agente ácido orgánico y/o la fuente de dióxido de carbono, también puede recubrirse individualmente con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, con un aglutinante, un recubrimiento protector tal como un recubrimiento protector de solvente, un recubrimiento entérico, un agente antiaglomerante y/o un modificador de pH para evitar la reacción prematura, por ejemplo, con aire, humedad y/u otros ingredientes contenidos en la composición farmacéutica. El par efervescente también puede mezclarse con partículas liofilizadas previamente, tales como uno o más ingredientes farmacéuticamente activos recubiertos con un revestimiento protector de solventes o entérico.

La forma de dosificación efervescente puede prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, formación de masas, compresión directa, compactación con rodillos, granulación seca o húmeda, granulación por fusión, granulación por fusión, granulación al vacío, y granulación por aspersión en lecho fluido, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente seguido por compresión/fabricación de tabletas.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden formularse como gránulos y polvos efervescentes o no efervescentes. Los gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes pueden reconstituirse en una forma de dosificación líquida, o alternativamente, comprimirse para formar formas de dosificación de tabletas que son no efervescentes o efervescentes, respectivamente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos no efervescentes o efervescentes pueden incluir, pero no se limitan a, aglutinantes, granuladores, rellenos, diluyentes, agentes edulcorantes, agentes humectantes, agentes estabilizadores, agentes solubilizantes, agentes antiaglutinantes, modificadores de pH, o cualquier

otro vehículo farmacéutico descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un agente ácido orgánico, tal como ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico y/o ácido maleico.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos efervescentes incluyen un par efervescente, es decir, un agente ácido orgánico y una fuente de dióxido de carbono. Los polvos efervescentes pueden producirse mediante la mezcla o la mezcla del agente ácido orgánico y la fuente de dióxido de carbono (la pareja efervescente) y, opcionalmente, cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable deseado. Los gránulos efervescentes pueden producirse mediante la adhesión física o “pegado” del par efervescente (el agente ácido orgánico y la fuente de dióxido de carbono) mediante el uso de un aglutinante comestible o farmacéuticamente aceptable tal como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, L-leucina, polietilenglicol, goma arábiga o similares, que incluyen sus combinaciones. Estos tipos de gránulos se fabrican mediante procesos genéricos conocidos como “granulación húmeda”. Los solventes de granulación, como el etanol y/o el alcohol isopropílico, a menudo se utilizan para ayudar en este tipo de proceso de granulación. Dado que el par efervescente se une físicamente en el gránulo, la reacción generadora de gas es generalmente bastante vigorosa, lo que conduce a tiempos de disolución rápidos. Otro tipo de producto de “granulación húmeda” específico para productos efervescentes se conoce como gránulos de tipo “fusión”. Estos gránulos se forman mediante la reacción del agente ácido orgánico y la fuente de dióxido de carbono con una pequeña cantidad de agua (o a veces un solvente de granulación de alcohol acuoso, tal como varias calidades comerciales de etanol o alcohol isopropílico) de una manera altamente controlada. Dado que la reacción efervescente genera dióxido de carbono, los gránulos de fusión tienden a ser bastante porosos, lo que disminuye su densidad y también su tiempo de disolución. En consecuencia, los gránulos efervescentes preparados mediante procesos de granulación húmeda o de fusión pueden ser convenientes para fabricar formas de dosificación bucodispersables (ODx) u otras formas de dosificación donde se buscan propiedades de disolución/desintegración rápida. Las formas de dosificación de las tabletas efervescentes preparadas a través de la formación de tabletas, por ejemplo, compresión, de gránulos o polvos efervescentes también se incluyen en la presente descripción.

Además, se describen composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación que tiene un componente de liberación instantánea y al menos un componente de liberación retardada, y es capaz de proporcionar una liberación discontinua del compuesto en la forma de al menos dos pulsos consecutivos separados en el tiempo por aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 24 horas (por

ejemplo, aproximadamente 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 10, 22, o 24 horas). Las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto como se describe en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) y uno o más vehículos de control de liberación y/o de control de no liberación, tales como aquellos excipientes o portadores adecuados para una membrana semipermeable interrumpible y como sustancias hinchables.

En la presente descripción también se describen composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación para la administración oral a un sujeto, que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, excipientes o portadores), encerrados en una capa reactiva intermedia que comprende un material en capas polimérico resistente a los jugos gástricos parcialmente neutralizado con álcali y que tiene capacidad de intercambio catiónico y una capa exterior resistente a los jugos gástricos.

La forma de dosificación puede ser una forma de dosificación de liberación inmediata (IR), cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tabletas de liberación inmediata (IR) o cápsulas de liberación inmediata (IR). Además del API, las formas de dosificación adaptadas para la liberación inmediata pueden incluir uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que se dispersan, disuelven, o se degradan de cualquier otra manera fácilmente en el entorno gástrico para no retardar o prolongar la disolución/absorción del API. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables para formas de dosificación de liberación inmediata incluyen, pero no se limitan a, uno o más agentes auxiliares, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, agentes espesantes, lubricantes, aglutinantes, granuladores, rellenos, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, deslizantes, agentes antiaglomerantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, inhibidores de la migración de colorantes, conservantes, antioxidantes, lioprotectores, agentes complejantes, agentes saborizantes, agentes formadores de matriz, agentes dispersantes y modificadores de rendimiento. En algunas modalidades, la forma de dosificación de liberación inmediata (IR) es una tableta o cápsula de liberación inmediata (IR) que comprende una o más de celulosa microcristalina que incluye celulosa microcristalina silicificada (SMCC), carboximetilcelulosa sódica, estearato de magnesio, manitol, crospovidona, ácido cítrico y estearil fumarato de sodio. En algunas modalidades, la forma de dosificación de liberación inmediata (IR) comprende celulosa microcristalina que incluye celulosa microcristalina silicificada (SMCC), carboximetilcelulosa de sodio y estearato de magnesio. En algunas modalidades, la forma de dosificación de liberación inmediata (IR) comprende celulosa

microcristalina silicificada (SMCC), carboximetilcelulosa sódica, ácido cítrico anhidro y estearil fumarato de sodio. En algunas modalidades, la forma de dosificación de liberación inmediata (IR), tal como cápsulas rellenas de polvo, comprende psilocina-*d*₁₀ sal de bencenosulfonato, celulosa microcristalina silicificada (SMCC), carboximetilcelulosa de sodio, ácido cítrico anhidro y estearil fumarato de sodio. En algunas modalidades, la forma de dosificación de liberación inmediata (IR) comprende manitol, crospovidona, y estearil fumarato de sodio. En algunas modalidades, la forma de dosificación de liberación inmediata (IR) comprende un agente ácido orgánico, por ejemplo, ácido cítrico.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden describirse como cápsulas blandas o duras, que pueden fabricarse a partir de gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), almidón o alginato de calcio. La cápsula dura (por ejemplo, gelatina, HPMC, etc.), también conocida como cápsula de relleno seco (DFC) o polvo en cápsula (PIC), consiste en dos secciones, una que se desliza sobre la otra, por lo tanto, encierra completamente el ingrediente activo y cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cubierta blanda y globular, tal como una cubierta de gelatina o HPMC, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son aquellos descritos en la presente descripción, que incluyen metilparabenos y propilparabenos, y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquida, semisólida y sólida descritas en la presente descripción pueden encapsularse en una cápsula. Las formas de dosificación líquida y semisólida adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas también pueden recubrirse como saben los expertos en la técnica para modificar o mantener la disolución del ingrediente activo.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas están en la forma de cápsulas de liberación inmediata para administración oral, y pueden comprender además celulosa, óxidos de hierro, lactosa, estearato de magnesio, y glicolato de almidón de sodio.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas están en la forma de cápsulas de liberación retardada para administración oral, y pueden comprender además celulosa, etilcelulosa, gelatina, hipromelosa, óxido de hierro, y dióxido de titanio.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas están en forma de tabletas de liberación retardada con recubrimiento entérico para administración oral, y pueden comprender además cera de carnauba, crospovidona, monoglicéridos diacetilados, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato

de hipromelosa, estearato de magnesio, manitol, hidróxido de sodio, estearil fumarato de sodio, talco, dióxido de titanio, y óxido de hierro amarillo.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas están en forma de tabletas de liberación retardada con recubrimiento entérico para administración oral, y pueden comprender además
5 estearato de calcio, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro, manitol, copolímero de ácido metacrílico, polisorbato 80, povidona, propilenglicol, carbonato de sodio, lauril sulfato de sodio, dióxido de titanio, y citrato de trietilo.

Cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción formulada con un agente ácido orgánico puede contener un agente ácido orgánico que no está recubierto, o
10 alternativamente, puede contener un agente ácido orgánico que está recubierto (un “agente ácido orgánico recubierto”) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Pueden usarse varios vehículos farmacéuticamente aceptables como materiales de recubrimiento para modificar las propiedades del agente ácido orgánico y/o para evitar reacciones no deseadas o prematuras, por ejemplo, con aire, humedad y/u otros ingredientes contenidos en la composición farmacéutica, sin perder la función
15 deseada del agente ácido orgánico. El agente ácido orgánico recubierto puede comprender un núcleo de agente ácido orgánico y un recubrimiento de película delgada tal como un recubrimiento en polvo de película delgada o un recubrimiento polimérico de película delgada. El agente ácido orgánico recubierto puede estar en forma de un material de núcleo-envoltura, que comprende un núcleo de agente ácido orgánico, y un recubrimiento protector que rodea el núcleo, es decir, una envoltura.
20 Cualquiera de los agentes ácidos orgánicos descritos en la presente descripción puede recubrirse, que incluye, pero sin limitarse a, ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico y ácido maleico.

En algunas modalidades, el agente ácido orgánico recubierto contiene al menos 0.01 % en peso, al menos 0.05 % en peso, al menos 0.1 % en peso, al menos 0.5 % en peso, al menos 1 % en peso, al
25 menos 1.5 % en peso, al menos 2 % en peso, al menos 2.5 % en peso, al menos 3 % en peso, al menos 3.5 % en peso, y hasta 15 % en peso, hasta 10 % en peso, hasta 9 % en peso, hasta 8 % en peso, hasta 7 % en peso, hasta 6 % en peso, hasta 5 % en peso, hasta 4 % en peso, en peso del recubrimiento, basado en un peso total del agente ácido orgánico recubierto, o cualquier intervalo entre ellos; el equilibrio es el agente ácido orgánico cuando el agente ácido orgánico recubierto se
30 formula sustancialmente solo con el agente ácido orgánico y el recubrimiento.

En algunas modalidades, el agente ácido orgánico se recubre con un polímero soluble en agua, aglutinante, granulador, relleno y similares. Un ejemplo no limitante de este tipo de agente ácido

orgánico recubierto es el ácido cítrico DC (disponible en Jungbunzlauer), que es un tipo de ácido cítrico granular comprimible directo recubierto con una fina capa de maltodextrina.

En algunas modalidades, el agente ácido orgánico se recubre con un agente antiaglomerante. Tales agentes de ácido orgánico recubiertos muestran una alta capacidad para absorber picos de humedad.

- 5 Un ejemplo no limitante de este tipo de agente ácido orgánico recubierto es el ácido cítrico S40 (disponible de Jungbunzlauer), que es un polvo granular muy fino (pulverizado) de ácido cítrico recubierto con dióxido de silicio.

- En algunas modalidades, el agente ácido orgánico se recubre con un modificador de pH. En algunas modalidades, el agente ácido orgánico se recubre con una sal de un agente ácido orgánico (es decir, una sal de base conjugada de un agente ácido orgánico). La sal de un agente ácido orgánico puede ser una sal de metal alcalino de un agente ácido orgánico, una sal de metal alcalino de un agente ácido orgánico, una sal de amonio de un agente ácido orgánico, o mezclas de estos que incluyen sales mixtas (por ejemplo, sal mixta de sodio y potasio) de un agente ácido orgánico. La sal de un agente ácido orgánico puede ser monobásica, dibásica, tribásica, etc. Cuando la sal del agente ácido
- 10 orgánico es polibásica (dibásica, tribásica, etc.), la sal puede formarse a partir de un tipo de catión (por ejemplo, catión de sodio), o dos o más cationes diferentes (por ejemplo, una sal mixta con cationes de sodio y potasio). Los ejemplos de sales de un agente ácido orgánico que pueden usarse como materiales de recubrimiento incluyen, pero no se limitan a, citrato de sodio (por ejemplo, citrato de monosodio, citrato de disodio y/o citrato de trisodio), citrato de potasio (por ejemplo, citrato de monopotasio, citrato de dipotasio y/o citrato de tripotasio), tartrato de sodio (por ejemplo, tartrato de monosodio y/o tartrato de disodio), tartrato de potasio (por ejemplo, tartrato de monopotasio y/o tartrato de dipotasio), tartrato de sodio, citrato de amonio (por ejemplo, citrato de monoamonio, citrato de diamonio y/o citrato de triamonio), tartrato de amonio (por ejemplo, tartrato de monoamonio y/o tartrato de diamonio), fumarato de sodio (por ejemplo, fumarato de monosodio y/o fumarato de disodio), fumarato de potasio (por ejemplo, fumarato de monopotasio y/o fumarato de dipotasio), maleato de sodio (por ejemplo, maleato de monosodio y/o maleato de disodio), maleato de dipotasio (por ejemplo, maleato de monopotasio y/o maleato de dipotasio), lactato de sodio y lactato de potasio, que incluye mezclas y/o hidratos de estos. Los agentes de ácido orgánico recubiertos con una sal de un agente ácido orgánico pueden estar en forma de materiales de núcleo-
- 20 envoltura. El agente ácido orgánico (núcleo) y la sal de un agente ácido orgánico (cubierta) pueden pertenecer al mismo par ácido-base conjugado. Por ejemplo, el agente ácido orgánico (núcleo) puede ser ácido cítrico y la sal del agente ácido orgánico (cubierta) puede ser una sal de metal alcalino, una
- 25
- 30

sal de metal alcalinotérreo y/o una sal de amonio de ácido cítrico. En otro ejemplo, el agente ácido orgánico (núcleo) puede ser ácido tartárico y la sal del agente ácido orgánico (cobertura) puede ser una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo y/o una sal de amonio de ácido tartárico. En otro ejemplo más, el agente ácido orgánico (núcleo) puede ser ácido fumárico y la sal del agente ácido orgánico (cubierta) puede ser una sal de metal alcalino, una sal de alcalinotérreo y/o una sal de amonio de ácido fumárico. Alternativamente, el agente ácido orgánico (núcleo) y la sal de un agente ácido orgánico (cubierta) pueden pertenecer a los diferentes pares de ácido-base conjugados. Por ejemplo, el agente ácido orgánico (núcleo) puede ser ácido cítrico y la sal del agente ácido orgánico (cubierta) puede ser una sal de metal alcalino, una sal de tierra alcalina y/o una sal de amonio de ácido tartárico. En otro ejemplo, el agente ácido orgánico (núcleo) puede ser ácido cítrico y la sal del agente ácido orgánico (cubierta) puede ser una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo y/o una sal de amonio de ácido fumárico. En otro ejemplo más, el agente ácido orgánico (núcleo) puede ser ácido tartárico y la sal del agente ácido orgánico (cubierta) puede ser una sal de metal alcalino, una sal de tierra alcalina y/o una sal de amonio de ácido cítrico. Un ejemplo no limitativo de un agente ácido orgánico recubierto con una sal de un agente ácido orgánico es Citrocoat® N (disponible de Jungbunzlauer), que es un polvo granular hecho de ácido cítrico como material central con una capa de citrato de monosodio (1.5-3.5 %) como cubierta.

Los agentes de ácido orgánico recubiertos también pueden usarse en las formas de dosificación efervescentes descritas. Aquí, los pares efervescentes pueden formarse a partir de cualquiera de los agentes de ácido orgánico recubiertos descritos en la presente descripción y una fuente de dióxido de carbono. El uso de un agente ácido orgánico recubierto en el par efervescente, en lugar de un agente ácido orgánico no recubierto, puede proporcionar ventajosamente una estabilidad de almacenamiento mejorada a la forma de dosificación efervescente sin sacrificar significativamente la reactividad cuando se coloca en un ambiente acuoso, tal como al colocarlo en agua, jugo u otro fluido bebible, o del ambiente acuoso en la cavidad oral, tal como la saliva en la boca. Un ejemplo no limitativo de un par efervescente formulado con un agente ácido orgánico recubierto es Citrocoat® EP (disponible de Jungbunzlauer), que es un gránulo aglomerado fabricado al reunir Citrocoat® N (núcleo de ácido cítrico recubierto con una capa de citrato de monosodio, 1.5-3.5 %, como una cubierta) y bicarbonato de sodio mediante el uso de goma arábica como aglutinante).

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula (I-3) como una base libre, en forma cristalina, y un agente ácido orgánico recubierto tal como ácido cítrico recubierto, ácido tartárico recubierto, ácido fumárico recubierto, etc. Para las formas de dosificación

efervescentes, también se incluye una fuente de dióxido de carbono (por ejemplo, bicarbonato de sodio) con el agente ácido orgánico recubierto. En algunas modalidades, el compuesto es una forma cristalina de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3), según se determina por difracción de rayos X de polvo. En algunas modalidades, I-3 es una forma sólida cristalina (patrón 1) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de 7.582°, 8.395°, 9.647°, 10.444°, 11.319°, 12.614°, 13.372°, 14.222°, 15.157°, 16.524°, 16.787°, 17.693°, 19.468°, 19.699°, 20.901°, 21.132°, 21.859°, 22.547°, 23.699°, 24.630°, 25.034°, 25.264°, 26.867°, 27.399°, 27.929°, 28.219°, 28.871°, 29.430°, 30.120°, 30.675°, 31.373°, 32.365°, 33.880°, 34.418°, 34.792°, 35.884°, 36.254°, 37.156°, 38.200° y 38.417°, según se determina por XRPD mediante el uso de una fuente de radiación CuK α , por ejemplo, como se muestra en los documentos WO2022195011 y/o WO2023078604. En algunas modalidades, I-3 es una forma sólida cristalina (patrón 2) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de 8.124°, 8.357°, 10.059°, 12.630°, 13.420°, 13.743°, 14.053°, 15.220°, 16.272°, 16.763°, 16.954°, 17.328°, 17.662°, 18.062°, 18.742°, 19.413°, 19.658°, 20.172°, 20.836°, 21.267°, 21.833°, 22.213°, 22.504°, 23.334°, 23.701°, 24.385°, 25.431°, 25.721°, 26.049°, 27.291°, 28.368°, 30.349°, 30.656°, 31.337°, 31.538°, 32.091°, 35.870°, 38.514° y 41.361°, según se determina por XRPD mediante el uso de una fuente de radiación CuK α , WO2022195011 y/o WO2023078604.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula (I-3) como una base libre, en forma amorfa, y un agente ácido orgánico recubierto tal como ácido cítrico recubierto, ácido tartárico recubierto, ácido fumárico recubierto, etc. Para las formas de dosificación efervescentes, también se incluye una fuente de dióxido de carbono (por ejemplo, bicarbonato de sodio) con el agente ácido orgánico recubierto. En algunas modalidades, la es una forma amorfa de 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol (I-3), según se determina por difracción de rayos X de polvo.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), en forma cristalina, y un agente ácido orgánico recubierto tal como ácido cítrico recubierto, ácido tartárico recubierto, ácido fumárico recubierto, etc. Para las formas de dosificación efervescentes, también se incluye una fuente de dióxido de carbono (por ejemplo, bicarbonato de sodio) con el agente ácido orgánico recubierto. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de bencenosulfonato de 3-(2-(bis(metil-

d_3)amino)etil-1,1,2,2- d_4)-1*H*-indol-4-ol (I-3a). En algunas modalidades, la sal I-3a está en una forma sólida cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de 7.023° , 7.767° , 11.822° , 12.550° , 12.860° , 13.994° , 15.521° , 18.436° , 19.503° , 20.760° , 21.070° , 22.007° , 22.745° , 23.340° , 24.187° , 25.532° , 26.880° , 27.856° , 28.163° , 31.267° , 33.024° , 35.030° , 36.835° , 39.312° , 40.545° y 40.988° , según se determina por XRPD mediante el uso de una fuente de radiación $\text{CuK}\alpha$, por ejemplo, como se muestra en WO2022195011 y/o WO2023078604 (patrón 1). En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de benzoato de 3-(2-(bis(metil- d_3)amino)etil-1,1,2,2- d_4)-1*H*-indol-4-ol (I-3j). En algunas modalidades, la sal I-3j está en una forma sólida cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de 9.486° , 11.006° , 12.379° , 13.428° , 14.608° , 15.446° , 16.389° , 18.247° , 18.977° , 19.346° , 19.831° , 20.868° , 21.447° , 22.860° , 23.878° , 24.944° , 25.737° , 26.144° , 26.341° , 26.990° , 27.708° , 28.595° , 30.048° , 30.763° , 31.127° , 31.839° , 32.800° , 34.460° , 35.444° , 37.725° y 38.597° , según se determina por XRPD mediante el uso de una fuente de radiación $\text{CuK}\alpha$, como se muestra en WO2022195011 y/o WO2023078604 (patrón 1). En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de tartrato de 3-(2-(bis(metil- d_3)amino)etil-1,1,2,2- d_4)-1*H*-indol-4-ol (I-3b). En algunas modalidades, la sal I-3b está en una forma sólida cristalina del patrón 1 caracterizado por, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en el documento núm. WO2022195011 y/o WO2023078604. En algunas modalidades, la sal I-3b está en una forma sólida cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de 6.732° , 12.708° , 13.470° , 14.774° , 15.921° , 16.268° , 17.295° , 18.869° , 20.079° , 20.208° , 20.877° , 21.894° , 22.657° , 23.491° , 23.702° , 24.636° , 24.882° , 25.569° , 26.685° , 27.060° , 27.502° , 28.179° , 28.597° , 29.035° , 29.257° , 29.527° , 31.017° , 31.527° , 32.059° , 32.307° , 33.012° , 34.024° , 34.388° , 34.905° , 35.361° , 36.183° , 37.372° , 37.764° , 38.657° y 41.049° , según se determina por XRPD mediante el uso de una fuente de radiación $\text{CuK}\alpha$, por ejemplo, como se muestra en WO2022195011 y/o WO2023078604 (patrón 2). En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hemifumarato de 3-(2-(bis(metil- d_3)amino)etil-1,1,2,2- d_4)-1*H*-indol-4-ol (I-3c). En algunas modalidades, la sal I-3c está en una forma sólida cristalina del patrón 1 caracterizado por, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en el documento WO2022195011 y/o WO2023078604. En algunas modalidades, la sal I-3c está en una forma sólida cristalina caracterizada por un patrón de

difracción de rayos X de polvo que contiene al menos tres picos característicos en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) seleccionados de 9.713° , 11.209° , 11.605° , 12.338° , 12.852° , 13.718° , 15.117° , 16.066° , 16.627° , 19.026° , 19.427° , 20.108° , 21.068° , 21.335° , 21.837° , 22.429° , 23.262° , 23.478° , 23.900° , 24.720° , 25.318° , 27.912° , 28.532° , 29.565° , 30.457° , 32.698° , 34.155° , 37.910° , 39.566° y 40.999° , según se determina por XRPD mediante el uso de una fuente de radiación $\text{CuK}\alpha$, como se muestra en los documentos WO2022195011 y/o WO2023078604 (patrón 2).

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), en forma amorfa, y un agente ácido orgánico recubierto tal como ácido cítrico recubierto, ácido tartárico recubierto, ácido fumárico recubierto, etc. Para las formas de dosificación efervescentes, también se incluye una fuente de dióxido de carbono (por ejemplo, bicarbonato de sodio) con el agente ácido orgánico recubierto. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de citrato de 3-(2-(bis(metil- d_3)amino)etil-1,1,2,2- d_4)-1*H*-indol-4-ol (I-3e). En algunas modalidades, la sal I-3e está en la forma de un sólido amorfo como se caracteriza mediante una difracción de rayos X de polvo (XRPD).

Cuando la composición farmacéutica se formula con una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), el ácido usado para formar la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3) y el agente ácido orgánico (vehículo) pueden ser los mismos. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una sal de tartrato de un compuesto de Fórmula (I-3) (por ejemplo, I-3b), y ácido tartárico como agente ácido orgánico (vehículo). En otro ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una sal de citrato de un compuesto de Fórmula (I-3) (por ejemplo, I-3e), y ácido cítrico como agente ácido orgánico (vehículo).

Cuando la composición farmacéutica se formula con una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), el ácido usado para formar la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3) y el agente ácido orgánico (vehículo) pueden ser diferentes. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una sal de bencenosulfonato de un compuesto de Fórmula (I-3) (por ejemplo, I-3a), y ácido cítrico y/o ácido tartárico, etc., como agente ácido orgánico (vehículo). En otro ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender una sal de benzoato de un compuesto de Fórmula (I-3) (por ejemplo, I-3j), y ácido cítrico y/o ácido tartárico, etc., como agente ácido orgánico (vehículo).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden describirse en formas de dosificación líquidas y semisólidas, que incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires, y jarabes.

En algunas modalidades, las formas de dosificación líquidas orales se preparan mediante la reconstitución de una forma de dosificación sólida descrita en la presente descripción (por ejemplo, una forma de dosificación efervescente) en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable tal como agua, jugo u otro fluido bebible antes de su uso.

- 5 En algunas modalidades, la forma de dosificación líquida oral se prepara al reconstituir en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable una forma de dosificación sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I-3) como una base libre (por ejemplo, I-3), en forma cristalina. La forma de dosificación sólida puede formularse adicionalmente con un agente ácido orgánico, que incluye un agente ácido orgánico recubierto. Las formas de dosificación sólidas efervescentes pueden
10 formularse adicionalmente con un agente ácido orgánico, que incluye un agente ácido orgánico recubierto, y una fuente de dióxido de carbono.

En algunas modalidades, la forma de dosificación líquida oral se prepara al reconstituir en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable una forma de dosificación sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I-3) como una base libre, en forma amorfa. La forma de dosificación sólida puede
15 formularse adicionalmente con un agente ácido orgánico, que incluye un agente ácido orgánico recubierto. Las formas de dosificación sólidas efervescentes pueden formularse adicionalmente con un agente ácido orgánico, que incluye un agente ácido orgánico recubierto, y una fuente de dióxido de carbono.

En algunas modalidades, la forma de dosificación líquida oral se prepara mediante la reconstitución
20 en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable de una forma de dosificación sólida que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), en forma cristalina. La forma de dosificación sólida puede formularse adicionalmente con un agente ácido orgánico, que incluye un agente ácido orgánico recubierto. Las formas de dosificación sólidas efervescentes pueden formularse adicionalmente con un agente ácido orgánico, que incluye un
25 agente ácido orgánico recubierto, y una fuente de dióxido de carbono.

En algunas modalidades, la forma de dosificación líquida oral se prepara al reconstituir en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable una forma de dosificación sólida que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I-3), en forma amorfa. La forma de dosificación sólida puede formularse adicionalmente con un agente ácido orgánico, que incluye un
30 agente ácido orgánico recubierto. Las formas de dosificación sólidas efervescentes pueden formularse adicionalmente con un agente ácido orgánico, que incluye un agente ácido orgánico recubierto, y una fuente de dióxido de carbono.

En algunas modalidades, la forma de dosificación líquida oral se prepara primero disolviendo una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquier modalidad descrita en la presente descripción, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un agente ácido orgánico, para hacer una solución madre, después se mezcla la solución madre con un medio acuoso farmacéuticamente aceptable tal como agua, jugo u otro fluido bebible antes de su uso. En algunas modalidades, la forma de dosificación sólida se disuelve en una solución de agente ácido orgánico. En algunas modalidades, el agente ácido orgánico es ácido cítrico. En algunas modalidades, el agente ácido orgánico es ácido tartárico. En algunas modalidades, la solución madre es una solución de 0.01 M, 0.05 M, 0.1 M, 0.2 M, 0.3 M, 0.4 M, 0.5 M, 0.6 M, 0.7 M, 0.8 M, 0.9 M o 1.0 M, o cualquier intervalo entre ellas.

En algunas modalidades, la forma de dosificación líquida oral se prepara primero disolviendo una forma de dosificación sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I-3) como una base libre, en ácido cítrico para hacer una solución madre, después se mezcla la solución madre con un medio acuoso farmacéuticamente aceptable tal como agua, jugo u otro fluido bebible antes de su uso. En algunas modalidades, la forma de dosificación líquida oral se prepara primero disolviendo una forma de dosificación sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I-3) como una base libre, en ácido cítrico para hacer una solución madre 0.1 M, después se mezcla la solución madre con un medio acuoso farmacéuticamente aceptable tal como agua, jugo u otro fluido bebible antes de su uso.

Una emulsión es un sistema bifásico, en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos en todo otro líquido, que puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un solvente o líquidos no acuosos, un agente emulsionante y un conservante farmacéuticamente aceptables. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable y un conservante. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un acetal di(alquilo inferior) de un aldehído de alquilo inferior (el término “inferior” significa un alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono), por ejemplo, acetaldehído dietilo acetal; y un solvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones transparentes, endulzadas e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol puede diluirse con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse convenientemente para la administración.

Otras formas de dosificación líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a, las que

contienen los ingredientes activos descritos en la presente descripción, y un mono o polialquilenglicol dialquilado, que incluye, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter, en donde 350, 550, y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol.

- 5 Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos. En algunas modalidades, los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1)
- 10 antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA, por sus siglas en inglés), hidroxitolueno butilado (BHT, por sus siglas en inglés), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes metálicos, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA),
- 15 sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Ciclodextrinas tales como α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxietil β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil γ -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfatada, α -ciclodextrina sulfatada, β -ciclodextrina de éter de sulfobutilo, u otros derivados solubilizados también pueden usarse ventajosamente para potenciar la administración de

20 composiciones descritas en la presente descripción.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción para administración oral también pueden describirse en formas de liposomas, micelas, microesferas, o nanosistemas.

Los agentes colorantes y saborizantes pueden usarse en todas las formas de dosificación anteriores.

- Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden coformularse con otros
- 25 ingredientes activos que no afectan la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementan la acción deseada.

B. Liberación modificada

- Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden formularse como una forma de dosificación de liberación modificada. Como se usa en la presente descripción, el término
- 30 “liberación modificada” se refiere a una forma de dosificación en la que la velocidad o lugar de liberación de los ingredientes activos son diferentes de los de una forma de dosificación inmediata cuando se administra por la misma vía. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosificación

de liberación modificada pueden prepararse mediante el uso de una variedad de dispositivos y métodos de liberación modificada conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, dispositivos de liberación controlada de matriz, dispositivos osmóticos de liberación controlada, dispositivos de liberación controlada de multipartículas, resinas de intercambio iónico, revestimientos entéricos, revestimientos multicapa, microesferas, liposomas, y sus combinaciones. La velocidad de liberación de los ingredientes activos también puede modificarse al variar el tamaño de las partículas y el polimorfismo de los ingredientes activos.

1. Dispositivos de liberación controlada de matriz

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción en una forma de dosificación de liberación modificada pueden elaborarse mediante el uso de un dispositivo de liberación controlada de matriz conocido por los expertos en la técnica (ver, Takada y otros en “Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,” Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan mediante el uso de un dispositivo de matriz erosionable, que son polímeros hinchables, erosionables o solubles en agua, que incluyen polímeros sintéticos, y polímeros y derivados de origen natural, tales como polisacáridos y proteínas. Los materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, pero no se limitan a, quitina, quitosano, dextrano, y pululano; goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarrobo, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma xantana y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfatidos, tal como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y celulósicos, tales como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA, por sus siglas en inglés), propionato de celulosa (CP, por sus siglas en inglés), butirato de celulosa (CB, por sus siglas en inglés), acetato de celulosa (CAB, por sus siglas en inglés), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT, por sus siglas en inglés), y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico; acetato de polivinilo; ésteres de ácidos grasos de glicerol; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, N.J.); poli(2-hidroxietil-metacrilato); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de butilmetacrilato,

metilmetacrilato, etilmetacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

En modalidades adicionales, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. Los ingredientes activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrados. Materiales adecuados para su uso como dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero no se limitan a, plásticos insolubles, como el polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de metilacrilato-metilmetacrilato, copolímeros de etileno-vinilacetato, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/etilacrilato, copolímeros de vinilcloruro con vinilacetato, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de tereftalato de polietileno, caucho de butilo, cauchos de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/vinilacetato/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nailon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, y; polímeros hidrófilos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona, y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado, y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina, y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada de matriz, la cinética de liberación deseada puede ser controlada, por ejemplo, a través del tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partículas del polímero y/o el o los ingredientes activos, la relación del o los ingredientes activos frente al polímero, y otros excipientes o portadores en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción en una forma de dosificación de liberación modificada pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen compresión directa, granulación seca o húmeda seguida de compresión, granulación por fusión seguida de compresión.

2. Dispositivos osmóticos de liberación controlada

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción en una forma de dosificación de liberación modificada pueden elaborarse mediante el uso de un dispositivo osmótico de liberación controlada, que incluye un sistema de una cámara, un sistema de dos cámaras, una tecnología de membrana asimétrica (AMT, por sus siglas en inglés), y un sistema de núcleo extrudido (ECS, por sus siglas en inglés). En general, tales dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene el o los ingredientes activos; y (b) una membrana semipermeable con al menos un

puerto de administración, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla la entrada de agua al núcleo desde un entorno acuoso de uso para provocar la liberación del fármaco por extrusión a través de o los puertos de administración.

Además del o los ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza impulsora para el transporte de agua desde el entorno de uso hacia el núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos, polímeros hidrófilos hinchables en agua, que también se denominan “osmopolímeros” e “hidrogeles”, que incluyen, entre otros, polímeros hidrófilos de vinilo y acrílicos, polisacáridos como el alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(2-hidroxietilmetacrilato), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa de sodio, carragenina, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbófilo, gelatina, goma xantana, y glicolato de almidón de sodio.

La otra clase de agentes osmóticos son osmógenos, que son capaces de absorber agua para afectar un gradiente de presión osmótico a través de la barrera del revestimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, y sulfato de sodio; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, y xilitol, ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebácico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, y ácido tartárico; urea; y mezclas de estos.

Pueden emplearse agentes osmóticos de diferentes velocidades de disolución para influir en la rapidez con la que el o los ingredientes activos se administran inicialmente a partir de la forma de dosificación. Por ejemplo, los azúcares amorfos, tales como Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, Del.) pueden usarse para proporcionar una administración más rápida durante el primer par de horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberación gradual y continua de la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico durante un

período prolongado de tiempo. En este caso, el o los ingredientes activos se liberan a tal velocidad para reemplazar la cantidad del ingrediente activo metabolizado y excretado.

El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y portadores como se describe en la presente descripción para potenciar el rendimiento de la forma de dosificación o para promover la estabilidad o el procesamiento.

Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen varios grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres, y derivados celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente relevantes, o son susceptibles a volverse insolubles en agua mediante alteración química, tal como reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento, incluyen acetato de celulosa (CA), diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), etilcarbamato de CA, CAP, metilcarbamato de CA, succinato de CA, acetato trimelitato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, etilcarbonato de CA, cloroacetato de CA, etiloxalato de CA, metilsulfonato de CA, butilsulfonato de CA, p-tolueno sulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de betaglucano, triacetato de beta-glucano, dimetilacetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarrobo, etileno-vinilacetato hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos y ésteres poli(acrílicos) y ácidos y ésteres poli-(metacrílicos) y copolímeros de estos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales, y ceras sintéticas plastificados, no plastificados, y reforzados.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en donde los poros se llenan sustancialmente con un gas y no se humedecen con el medio acuoso, sino que son permeables al vapor de agua, como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 5,798,119.

Tal membrana hidrófoba pero permeable al vapor de agua se compone típicamente de polímeros hidrófobos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros polivinílicos, fluoruro de polivinilideno, polivinilésteres y éteres, ceras naturales, y ceras sintéticas.

Los puertos de administración en la membrana semipermeable pueden formarse después del recubrimiento mediante perforación mecánica o láser. Los puertos de administración también pueden formarse in situ mediante la erosión de un tapón de material soluble en agua o mediante la ruptura de una porción más delgada de la membrana sobre una muesca en el núcleo. Además, los puertos de

administración pueden formarse durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de los recubrimientos de membrana asimétrica del tipo descrito en las patentes de Estados Unidos núms. 5,612,059 y 5,698,220.

La cantidad total del(de los) ingrediente(s) activo(s) liberado(s) y la velocidad de liberación pueden modularse sustancialmente a través del grosor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, el tamaño y la posición de los puertos de suministro.

Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación osmótica de liberación controlada pueden comprender además excipientes o portadores convencionales adicionales como se describe en la presente descripción para promover el rendimiento o procesamiento de la composición.

Las formas de dosificación de liberación controlada osmótica pueden prepararse de acuerdo con los métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica (ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Santus y Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma y otros, Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma y otros, J. Controlled Release 2002, 79, 7-27).

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se formulan como formas de dosificación de liberación controlada AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el o los ingredientes activos y otros vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, excipientes o portadores). Las formas de dosificación de liberación controlada AMT pueden prepararse de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen compresión directa, granulación seca, granulación húmeda, y un método de recubrimiento por inmersión.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se formulan como una forma de dosificación de liberación controlada ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el o los ingredientes activos, una hidroxietilcelulosa, y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de liberación controlada de multipartículas

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción en una forma de dosificación de liberación modificada pueden elaborarse como un dispositivo de liberación controlada de multipartículas, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos, o bolitas, que varían de aproximadamente 10 μ m a aproximadamente 3 mm, aproximadamente 50 m a aproximadamente 2.5 mm, o de aproximadamente 100 m a aproximadamente 1 mm de diámetro. Tales multipartículas pueden elaborarse mediante los procesos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen

granulación húmeda y seca, extrusión/esferonización, compresión por rodillos, solidificación por fusión, y mediante el recubrimiento por pulverización de núcleos de semillas. Ver, por ejemplo, Suministro de fármacos orales multicompartimentales; Marcel Dekker: 1994; y Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989.

- 5 Otros excipientes o portadores como se describen en la presente descripción pueden mezclarse con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y la formación de las multipartículas. Las partículas resultantes pueden constituir el dispositivo multipartículas o pueden estar recubiertas por varios materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, polímeros hinchables en agua, y polímeros solubles en agua. Las multipartículas pueden procesarse
10 además como una cápsula o una tableta.

Farmacocinética

- En algunas modalidades, la composición farmacéutica tiene un inicio de acción terapéutica de 60 minutos o menos, 50 minutos o menos, 40 minutos o menos, 30 minutos o menos, 20 minutos o menos, 10 minutos o menos, o 5 minutos o menos. En algunas modalidades, la composición
15 farmacéutica tiene una duración de los efectos agudos de 240 minutos o menos, 180 minutos o menos, 120 minutos o menos, 60 minutos o menos, 50 minutos o menos, 40 minutos o menos, 30 minutos o menos, 20 minutos o menos, 10 minutos o menos, o 5 minutos o menos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica tiene un tiempo de disolución del fármaco de 120 segundos o menos, 90 segundos o menos, 60 segundos o menos, 50 segundos o menos, 40 segundos
20 o menos, 30 segundos o menos, 20 segundos o menos, 10 segundos o menos, o 5 segundos o menos.

Composiciones estabilizadas

- En algunas modalidades, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en una forma estabilizada con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, una forma amorfa del
25 compuesto de Fórmula (I-3) puede estabilizarse en las composiciones farmacéuticas descritas. En algunas modalidades, las formulaciones del compuesto de Fórmula (I-3) en las que el compuesto de Fórmula (I-3) existe de forma estable en forma amorfa pueden lograrse, por ejemplo, al inmovilizar el compuesto dentro de una matriz formada por un polímero, por ejemplo, como una dispersión sólida o complejo molecular sólido del compuesto de Fórmula (I-3) y un polímero.
- 30 Se proporcionan dispersiones sólidas y complejos moleculares sólidos que incluyen el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

puede dispersarse dentro de una matriz formada por un polímero en su estado sólido de manera que se inmoviliza en su forma amorfa. En algunas modalidades, el polímero puede evitar la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares o fuerzas de dispersión débiles entre dos o más moléculas de fármaco del compuesto de Fórmula (I-3). En algunas modalidades, la dispersión sólida proporciona una gran área superficial, lo que permite además una mejor disolución y biodisponibilidad del compuesto de Fórmula (I-3). En algunas modalidades, una dispersión sólida o complejo molecular sólido incluye aproximadamente 8-16 mg, o aproximadamente 8-14 mg, o aproximadamente 8-12 mg, o aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12 mg, o aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, está presente en la dispersión sólida en una cantidad de aproximadamente 1 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 % en peso, basado en un peso total de la dispersión sólida, o cualquier intervalo entre ellos, por ejemplo, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % en peso; o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 % en peso; o de aproximadamente 20 % a aproximadamente 35 % en peso; o de aproximadamente 25 % a aproximadamente 30 % en peso. En algunas modalidades, un polímero está presente en la dispersión sólida en una cantidad de aproximadamente 0 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 % en peso, basado en un peso total de la dispersión sólida, o cualquier intervalo entre ellos, por ejemplo, de 0 % a aproximadamente 50 % en peso; o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 60 % en peso; o de 10 % a aproximadamente 70 % en peso. En algunas modalidades, un polímero está presente en la dispersión sólida en una cantidad mayor que aproximadamente 10 % en peso; o mayor que aproximadamente 20 % en peso; o mayor que aproximadamente 30 % en peso; o mayor que aproximadamente 40 % en peso; o mayor que aproximadamente 50 % en peso, basado en un peso total de la dispersión sólida. En algunas modalidades, la dispersión sólida es aproximadamente 30 % en peso del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y aproximadamente 70 % en

peso de polímero.

La dispersión sólida puede comprender el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este disperso en un polímero no iónico. Esto puede lograrse, por ejemplo, fundiendo el polímero y disolviendo el compuesto en el polímero y luego enfriando la mezcla. La dispersión sólida resultante puede comprender el compuesto dispersado en el polímero en forma amorfa.

Una dispersión sólida puede formarse al dispersar el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este en un polímero iónico. Tal dispersión sólida puede dar como resultado una estabilidad aumentada del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. Esto puede lograrse por varios medios, que incluyen los métodos descritos anteriormente para usar en la formación de una dispersión en un polímero no iónico. Debido a que los polímeros iónicos tienen solubilidad dependiente del pH en sistemas acuosos, la dispersión sólida resultante del compuesto de Fórmula (I-3) y el polímero puede ser estable a pH bajo en el estómago y liberar el compuesto de Fórmula (I-3) en el intestino a pH más alto. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este en tales dispersiones sólidas con un polímero iónico puede por lo tanto ser menos capaz de separarse del polímero y puede inmovilizarse por el polímero en su forma amorfa. Los ejemplos de tales polímeros iónicos incluyen, pero no se limitan a, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), y copolímeros de ácido metacrílico. En algunas modalidades, se usa un polímero que es capaz de inmovilizar el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este de manera que exista principalmente en un polimorfo particular, por ejemplo, una forma amorfa, durante un período de tiempo prolongado.

En algunas modalidades, el polímero puede ser lineal, ramificado, o reticulado. En algunas modalidades, el polímero puede ser un homopolímero o copolímero. En algunas modalidades, el polímero puede ser un polímero sintético derivado de monómeros de vinilo, acrilato, metacrilato, uretano, éster y óxido. En algunas modalidades, el polímero puede ser un derivado de polímeros naturales tales como polisacáridos (por ejemplo, quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarrobo, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma xantana y escleroglucano), almidones (por ejemplo, dextrina y maltodextrina), coloides hidrófilos (por ejemplo, pectina), fosfátidos (por ejemplo, lecitina), alginatos (por ejemplo, alginato de amonio, sodio, alginato de potasio o calcio, alginato de propilenglicol), gelatina,

colágeno, y polímeros de celulosa. En algunas modalidades, el polímero de celulosa se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA, por sus siglas en inglés), propionato de celulosa (CP, por sus siglas en inglés), butirato de celulosa (CB, por sus siglas en inglés), acetato butirato de celulosa (CAB, por sus siglas en inglés), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT, por sus siglas en inglés), y etilhidroxietilcelulosa (EHEC). En algunas modalidades, el polímero puede seleccionarse del grupo que consiste en gelatina, alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona, pululano, y los polímeros de celulosa ya descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el polímero de celulosa comprende varios grados de baja viscosidad, por ejemplo, MW menor o igual a 50,000 daltons.

En algunas modalidades, la composición puede incluir dispersiones sólidas y complejos moleculares sólidos que incluyen el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este disperso dentro de una matriz formada por gelatina. En algunas modalidades, la composición puede incluir dispersiones sólidas y complejos moleculares sólidos que incluyen el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este disperso dentro de una matriz formada por gelatina y un azúcar no reductor, por ejemplo, manitol. En algunas modalidades, la composición puede incluir dispersiones sólidas y complejos moleculares sólidos que incluyen el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este disperso dentro de una matriz formada por un polímero de celulosa descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, la composición puede incluir dispersiones sólidas y complejos moleculares sólidos que incluyen el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este disperso dentro de una matriz formada por un polímero de celulosa descrito en la presente descripción y polivinilpirrolidona.

En algunas modalidades, la relación de la cantidad en peso del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este dentro del complejo sólido a la cantidad en peso del polímero en el mismo es de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 1:1. En algunas modalidades, la relación de la cantidad en peso del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, dentro del complejo sólido a la cantidad en peso del polímero en el mismo es de aproximadamente 2:8 a aproximadamente 4:6. En algunas modalidades, la relación de la cantidad en peso del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este dentro del complejo sólido a la cantidad en peso del polímero

en el mismo es de aproximadamente 3:7.

En algunas modalidades, la composición puede incluir además uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes solubilizantes para el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. Los agentes solubilizantes incluyen los establecidos en la presente descripción, tales como agentes de ácido orgánico (por ejemplo, ácido cítrico), fosfato de sodio y aminoácidos naturales. Otros agentes solubilizantes incluyen, entre otros, acacia, colesterol, dietanolamina (adjunto), monoestearato de glicerilo, alcoholes de lanolina, mono- y diglicéridos, monoetanolamina (adjunto), lecitina, ácido oleico (adjunto), alcohol oleílico (agente estabilizante), poloxámero, estearato de polioxietileno 50, aceite de ricino polioxilo 35, aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, éter de oleilo polioxilo 10, éter cetosteárico de polioxilo 20, estearato de polioxilo 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, diacetato, monoestearato, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, ácido esteárico, trolamina y cera emulsionante.

Varios aditivos pueden mezclarse, triturarse o granularse con la dispersión sólida como se describe en la presente descripción para formar un material adecuado para las formas de dosificación anteriores. Los aditivos potencialmente beneficiosos pueden caer generalmente en las siguientes clases: otros materiales de matriz o diluyentes, agentes activos de superficie, agentes complejantes de fármacos o agentes solubilizantes, rellenos, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y modificadores de pH (por ejemplo, ácidos, bases o tampones). Los ejemplos de otros materiales de matriz, rellenos o diluyentes incluyen lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina que incluye celulosa microcristalina silicificada (SMCC), difosfato de calcio y almidón. Los ejemplos de agentes surfactantes incluyen lauril sulfato de sodio y polisorbato 80. Los ejemplos de agentes complejantes de fármacos o agentes solubilizantes incluyen los polietilenglicoles, cafeína, xanteno, ácido gentísico y ciclodextrinas. Los ejemplos de desintegrantes incluyen el glicolato de almidón de sodio, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, y croscarmelosa de sodio. Los ejemplos de aglutinantes incluyen metilcelulosa, celulosa microcristalina que incluye celulosa microcristalina silicificada (SMCC), almidón y gomas tales como goma guar y tragacanto. Algunos ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio. Los ejemplos de modificadores de pH incluyen ácidos (que incluyen agentes ácidos orgánicos), tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido aspártico, ácido succínico, ácido fosfórico y similares; tales como acetato de sodio, acetato de potasio, citrato de sodio, citrato de potasio, tartrato de sodio,

tartrato de potasio, óxido de calcio, óxido de magnesio, fosfato de trisodio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio y similares, y tampones que comprenden generalmente mezclas de ácidos y las sales de dichos ácidos.

La composición también puede comprender, además de la dispersión sólida o el complejo molecular sólido, vehículos terapéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos, tales como los que se exponen en la presente descripción.

Dosis, frecuencia y vías de administración

La dosis y la frecuencia (dosis única o múltiples) del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, que se administra pueden variar en dependencia de una variedad de factores, que incluyen, entre otros, la forma de sal/compuesto/polimorfo a administrar; vía de administración; tamaño, edad, sexo, salud, peso corporal, índice de masa corporal y dieta del receptor; naturaleza y alcance de los síntomas de la enfermedad que se está tratando; presencia de otras enfermedades u otros problemas relacionados con la salud; tipo de tratamiento simultáneo; y complicaciones de cualquier enfermedad o régimen de tratamiento. Otros regímenes terapéuticos o agentes pueden usarse junto con los métodos y compuestos descritos en la presente descripción.

Las cantidades terapéuticamente eficaces para el uso en humanos pueden determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, una dosis para humanos puede formularse para lograr una concentración que se ha encontrado que es eficaz en animales. La dosis en humanos puede ajustarse mediante el monitoreo de la respuesta al tratamiento y el ajuste de la dosis hacia arriba (por ejemplo, aumento de la titulación) o hacia abajo (por ejemplo, disminución de la titulación).

Las dosis pueden variar en dependencia de los requisitos del sujeto y el o los ingredientes activos que se emplean. La dosis administrada a un sujeto, en el contexto de las composiciones farmacéuticas presentadas en la presente descripción, debe ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica beneficiosa en el sujeto con el tiempo. El tamaño de la dosis también se determinará por la existencia, naturaleza y alcance de cualquier efecto secundario adverso. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo en circunstancias.

Las cantidades e intervalos de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles de los compuestos eficaces administrados para la indicación clínica particular que se está tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico acorde con la gravedad del estado de la enfermedad de la persona.

Las vías de administración pueden incluir vías orales (por ejemplo, suministro enteral/gástrico, administración intraoral de vías bucales, linguales y sublinguales), vías parenterales (por ejemplo, intravenosa, intradérmica, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea), y vías tópicas (por ejemplo, administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal), u otras suficientes para afectar una respuesta terapéutica beneficiosa.

La administración puede seguir un programa de administración continuo (7 días de administración en una semana), o un programa de administración intermitente. El esquema de administración puede variar en dependencia del(de los) ingrediente(s) activo(s) empleado(s), la afección que se trata, la vía de administración, la farmacocinética y el aclaramiento/acumulación del fármaco en un sujeto particular, etc. Por ejemplo, la administración de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede realizarse una vez al día (QD), o en dosis divididas a lo largo del día, tal como 2 veces al día (BID), 3 veces al día (TID), 4 veces al día (QID), o más. En algunas modalidades, la administración puede realizarse todas las noches (QHS). En algunas modalidades, la administración se realiza según sea necesario (PRN). Si es intermitente, el programa puede ser, por ejemplo, 4 días de administración y 3 días de descanso (días de descanso) en una semana o cualquier otro programa de administración intermitente que se considere adecuado, utilizando un buen criterio médico. La administración intermitente también puede realizarse semanal o mensualmente, por ejemplo, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cada dos semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas, cada cinco semanas, cada seis semanas, cada siete semanas, cada ocho semanas, cada nueve semanas, cada diez semanas, cada once semanas, cada doce semanas, etc., o menos, o cualquier intervalo entre ellos. Tales esquemas de administración pueden proporcionarse con flexibilidad de días de dosificación, por ejemplo, $\pm$ 1 día, 2 días, 3 días, etc. El programa de administración (intermitente) también puede designar un número definido de tratamientos por curso de tratamiento, por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces u 8 veces por curso de tratamiento. Otros cronogramas de administración también pueden considerarse apropiados utilizando un criterio médico adecuado.

En algunas modalidades, una dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra al sujeto en un régimen de tratamiento. En

algunas modalidades, el tratamiento en la presente descripción puede implicar una dosis de aproximadamente 8-16 mg, aproximadamente 8-14 mg, aproximadamente 8-12 mg, o aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12 mg, o aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administrado al sujeto en un curso de tratamiento. En algunas modalidades, el tratamiento en la presente descripción puede implicar una sola dosis de aproximadamente 12 mg, o una dosis única de aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administrado al sujeto en un curso de tratamiento.

En algunas modalidades, múltiples dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en un régimen de tratamiento. Las dosis múltiples pueden implicar una primera dosis, una segunda dosis, una tercera dosis, una cuarta dosis, etc. En algunas modalidades, múltiples dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto con una semana de diferencia, dos semanas de diferencia, tres semanas de diferencia o cuatro semanas de diferencia (± 3 días), en un curso de tratamiento. Por ejemplo, el tratamiento en la presente descripción puede implicar múltiples dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administradas tres semanas de diferencia (por ejemplo, día 1 y día 22) (± 3 días). En algunas modalidades, el tratamiento en la presente descripción puede implicar dosis múltiples, cada una de aproximadamente 8-16 mg, aproximadamente 8-14 mg, aproximadamente 8-12 mg, aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12 mg, o aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administrado al sujeto tres semanas de diferencia (± 3 días), en un curso de tratamiento. En algunas modalidades, el tratamiento en la presente descripción puede implicar dosis múltiples, cada una de aproximadamente 12 mg o cada uno de aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administrado al sujeto tres semanas de diferencia (± 3 días).

En algunas modalidades, una primera dosis y una segunda dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto con una semana de diferencia, dos semanas de diferencia, tres semanas de diferencia o cuatro semanas de diferencia (± 3 días), en un curso de tratamiento. En algunas modalidades, dos dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto con una semana de diferencia, dos semanas de diferencia, tres semanas de diferencia o

cuatro semanas de diferencia (± 3 días), en un curso de tratamiento. Por ejemplo, el tratamiento en la presente descripción puede implicar dos dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administradas tres semanas de diferencia (por ejemplo, día 1 y día 22 ± 3 días). En algunas modalidades, el tratamiento en la presente descripción puede implicar dos dosis, cada una de aproximadamente 8-16 mg, aproximadamente 8-14 mg, aproximadamente 8-12 mg, aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12 mg, o aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administrado al sujeto tres semanas de diferencia (± 3 días), en un curso de tratamiento. En algunas modalidades, el tratamiento en la presente descripción puede implicar dos dosis, cada una de aproximadamente 12 mg o cada uno de aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administrado al sujeto tres semanas de diferencia (± 3 días).

En algunas modalidades, una primera dosis, una segunda dosis y una tercera dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto con una semana de diferencia, dos semanas de diferencia, tres semanas de diferencia o cuatro semanas de diferencia (± 3 días), en un curso de tratamiento. En algunas modalidades, tres dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto con una semana de diferencia, dos semanas de diferencia, tres semanas de diferencia o cuatro semanas de diferencia (± 3 días), en un curso de tratamiento. Por ejemplo, el tratamiento en la presente descripción puede implicar tres dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administradas con tres semanas de diferencia (por ejemplo, día 1, día 22 y día 43, ± 3 días). En algunas modalidades, el tratamiento en la presente descripción puede implicar tres dosis, cada una de aproximadamente 8-16 mg, aproximadamente 8-14 mg, aproximadamente 8-12 mg, aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12 mg, o aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administrado al sujeto con tres semanas de diferencia (± 3 días), en un curso de tratamiento. En algunas modalidades, el tratamiento en la presente descripción puede implicar tres dosis, cada una de aproximadamente 12 mg o cada uno de aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administrado al sujeto tres semanas de diferencia (± 3 días).

En algunas modalidades, una primera dosis, una segunda dosis, una tercera dosis y una cuarta dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de

este, se administran al sujeto con una semana de diferencia, dos semanas de diferencia, tres semanas de diferencia o cuatro semanas de diferencia (± 3 días), en un curso de tratamiento. En algunas modalidades, cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto con una semana de diferencia, dos
5 semanas de diferencia, tres semanas de diferencia o cuatro semanas de diferencia (± 3 días), en un curso de tratamiento. Por ejemplo, el tratamiento en la presente descripción puede implicar cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administradas con tres semanas de diferencia (por ejemplo, día 1, día 22, día 43 y día 64, ± 3 días). En algunas modalidades, el tratamiento en la presente descripción puede implicar cuatro
10 dosis, cada una de aproximadamente 8-16 mg, aproximadamente 8-14 mg, aproximadamente 8-12 mg, aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12 mg, o aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administrado al sujeto tres semanas de diferencia (± 3 días), en un curso de tratamiento. En algunas modalidades, el tratamiento en la presente descripción puede implicar cuatro dosis, cada una de
15 aproximadamente 12 mg o aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, administrado al sujeto tres semanas de diferencia (± 3 días).

En algunas modalidades, solo una, dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en cualquier
20 período de 2 meses. En algunas modalidades, solo una, dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en cualquier período de 3 meses. En algunas modalidades, solo una, dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en cualquier período de 4 meses. En algunas modalidades, solo una,
25 dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en cualquier período de 5 meses. En algunas modalidades, solo una, dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en cualquier período de 6 meses. En algunas modalidades, solo una, dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de
30 Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en cualquier período de 7 meses. En algunas modalidades, solo una, dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de

este, se administran al sujeto en cualquier período de 8 meses. En algunas modalidades, solo una, dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en cualquier período de 9 meses. En algunas modalidades, solo una, dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en cualquier período de 10 meses. En algunas modalidades, solo una, dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en cualquier período de 11 meses. En algunas modalidades, solo una, dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en cualquier período de 12 meses. En algunas modalidades, solo una, dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en cualquier período de 2 años. En algunas modalidades, solo una, dos, tres o cuatro dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran al sujeto en cualquier período de 3 años. En cualquier modalidad en la que se administren múltiples (por ejemplo, dos, tres o cuatro) dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, dentro de un cierto período de tiempo, se prefiere que la administración de cada dosis se produzca con una semana de diferencia, dos semanas de diferencia, tres semanas de diferencia o cuatro semanas de diferencia (± 3 días). Por ejemplo, un esquema de administración preferido puede implicar solo dos dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en cualquier período de 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 meses, en donde las dos dosis, cada de aproximadamente 8-16 mg, aproximadamente 8-14 mg, aproximadamente 8-12 mg, aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12 mg, o aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo, o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administran con tres semanas de diferencia (± 3 días).

La administración de cada dosis (por ejemplo, una dosis única en un régimen de dosificación único, cada dosis en un régimen de dosificación de dos o múltiples dosis, etc.) puede ir acompañada de psicoterapia, antes, durante y/o después de cada dosis, de manera que el sujeto participe en una o más sesiones de apoyo psicológico previas a la administración; el sujeto participa en una o más sesiones de apoyo psicológico durante cada sesión de medicina; y/o el sujeto participa en una o más sesiones de apoyo psicológico posteriores a la administración.

La administración de la dosis, ya sea continua o intermitente, continúa durante un curso de

tratamiento en particular, típicamente al menos un ciclo de 28 días (1 mes), que puede repetirse con o sin un descanso farmacológico. También pueden usarse cursos más largos o más cortos, tales como 14 días, 18 días, 21 días, 24 días, 28 días, 35 días, 42 días, 48 días, 52 días, 56 días, 64 días o más, o cualquier intervalo entre ellos. El curso puede repetirse sin un descanso farmacológico o con un

5 descanso farmacológico dependiendo del sujeto. En algunas modalidades, el método en la presente descripción implica un tratamiento durante toda la vida del sujeto, en donde la administración sigue un calendario de administración (por ejemplo, una única dosis, dos dosis administradas con tres semanas de diferencia, etc.), sin administración repetida durante el resto de la vida del sujeto. En algunas modalidades, el método en la presente descripción implica más de un tratamiento, por

10 ejemplo, si el sujeto no responde al tratamiento inicial o si se produce una recaída. Son posibles otros esquemas en dependencia de la presencia o ausencia de eventos adversos, respuesta al tratamiento, posible recaída, conveniencia para el paciente, y similares.

En algunas modalidades, el uso de composiciones de la descripción puede usarse como una terapia independiente. En algunas modalidades, el uso de composiciones de la descripción puede usarse

15 como una terapia adjunta/combinada.

Mediante el uso de las enseñanzas proporcionadas en la presente descripción, puede planificarse un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que no cause toxicidad sustancial o efectos secundarios adversos (por ejemplo, causados por picos tóxicos sedantes o psicotomiméticos en la concentración plasmática de cualquiera de los compuestos de Fórmula (I-3)), y aún así es

20 completamente eficaz para tratar los síntomas clínicos demostrados por el sujeto particular. Esta planificación debe incluir la elección cuidadosa del compuesto activo y forma de sal al considerar factores tales como la potencia del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y la gravedad de los efectos secundarios adversos, el modo de administración preferido y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

25 En algunas modalidades, una dosis se administra una vez por vía oral, con la posibilidad de dosis repetidas al menos una semana de diferencia. En algunos casos, no se administran más de 5 dosis en un curso de tratamiento. Los cursos se pueden repetir según sea necesario, con o sin un descanso farmacológico. Dichos regímenes de tratamiento agudo pueden estar acompañados de psicoterapia, antes, durante y/o después de la dosis psicodélica.

30 Los compuestos de la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este), pueden usarse para un régimen de mantenimiento. Como se usa en la presente, un “régimen de mantenimiento” generalmente se refiere

a la administración de los compuestos de la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) después de alcanzar una dosis objetivo, por ejemplo, después de la terminación de un régimen de aumento de la titulación, y/o después de una respuesta clínica positiva, por ejemplo, mejora de la afección del paciente, ya sea al mismo fármaco o a un fármaco diferente. En algunas modalidades, al paciente se le administra un primer fármaco para un régimen terapéutico y un segundo fármaco para un régimen de mantenimiento, en donde el primer y el segundo fármacos son diferentes. Por ejemplo, al paciente se le puede administrar un régimen terapéutico de un primer fármaco que no es un compuesto de la presente descripción (por ejemplo, el primer fármaco es un psicodélico serotoninérgico tal como LSD, psilocibina, MDMA, dimetiltryptamina, etc., o un fármaco no psicodélico), seguido de un compuesto de la presente descripción (como el segundo fármaco) en un régimen de mantenimiento. En otro ejemplo, se usa un compuesto diferente de la presente descripción para el régimen terapéutico (primer fármaco) que el usado para el régimen de mantenimiento (segundo fármaco). En algunas modalidades, al paciente se le administra el mismo compuesto de la presente descripción tanto para un régimen terapéutico como para un régimen de mantenimiento. En cualquier caso, la dosis de mantenimiento de los compuestos de la presente descripción puede usarse para ‘mantener’ la respuesta terapéutica y/o para prevenir la aparición de recaídas. Cuando el mismo compuesto de la presente descripción se usa tanto para el régimen terapéutico original como para el régimen de mantenimiento, la dosis de mantenimiento del compuesto puede estar en o por debajo de la dosis terapéutica. Generalmente, la administración de la dosis se lleva a cabo diaria o intermitentemente para el régimen de mantenimiento; sin embargo, los regímenes de mantenimiento también pueden llevarse a cabo continuamente, por ejemplo, durante varios días, semanas, meses o años. Además, la dosis de mantenimiento puede administrarse a un paciente durante un largo período de tiempo, incluso de forma crónica.

El médico a cargo de la administración puede proporcionar un método de tratamiento que sea profiláctico o terapéutico mediante el ajuste de la cantidad y el momento de cualquiera de los compuestos/ formas de sal descritos en la presente descripción en función de las observaciones de uno o más síntomas del trastorno o afección que se trata. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero. En algunas modalidades, el mamífero es un humano.

Enfermedades, trastornos y afecciones

Los sujetos tratados en la presente descripción pueden tener una enfermedad o trastorno asociado con un 5-HT₂ receptor, particularmente un 5-HT_{2A} receptor. En algunas modalidades, la enfermedad

o trastorno es una enfermedad o trastorno neuropsiquiátrico o una enfermedad o trastorno inflamatorio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno del sistema nervioso central (SNC), que incluye, entre otros, trastorno de depresión grave (MDD), depresión resistente al tratamiento (TRD), trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastornos bipolares y relacionados (que incluyen, entre otros, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad social, trastornos por uso de sustancias (que incluyen, entre otros, trastorno por uso de alcohol, trastorno por uso de opioides, trastorno por uso de anfetaminas, trastorno por uso de nicotina, fumar y trastorno por uso de cocaína), trastornos alimentarios (que incluyen, entre otros, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracones, etc.), enfermedad de Alzheimer, cefaleas en racimo y migraña, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), dolor y dolor neuropático, afantasia, trastornos de la fluidez tales como trastorno de fluidez de inicio en la infancia, trastorno neurocognitivo mayor, trastorno neurocognitivo leve, ideas suicidas, comportamiento suicida, trastorno de depresión grave con ideas suicidas o comportamiento suicida, depresión melancólica, depresión atípica, distimia, trastorno de autolesión no suicida (NSSID), síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Lyme, trastorno de juego, trastornos parafilicos (que incluyen, entre otros, trastorno pedofilico, trastorno exhibicionista, trastorno voyeurista, trastorno fetichista, trastorno de masoquismo o sadismo sexual, y trastorno travestista, etc.), disfunción sexual (por ejemplo, libido baja, trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD), etc.), neuropatía periférica y obesidad.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente descripción se usan para tratar a un sujeto con un trastorno de depresión. Como se usa en la presente descripción, los términos “trastorno de depresión” o “depresión” se refieren a un grupo de trastornos caracterizados por un estado de ánimo bajo que puede afectar los pensamientos, el comportamiento, los sentimientos y la sensación de bienestar de una persona que duran un período de tiempo. En algunas modalidades, el trastorno de depresión interrumpe las funciones físicas y psicológicas de una persona. En algunas modalidades, el trastorno de depresión provoca un síntoma físico tal como pérdida de peso, dolores o molestias, dolores de cabeza, calambres, o problemas digestivos. En algunas modalidades, el trastorno de depresión provoca un síntoma psicológico tal como tristeza persistente, ansiedad, sentimientos de desesperanza e irritabilidad, sentimientos de culpa, desvalorización o impotencia, pérdida de interés o placer en pasatiempos y actividades, dificultad para concentrarse, recordar o tomar decisiones. En algunas modalidades, el trastorno de depresión es trastorno de depresión mayor (MDD), depresión atípica, trastorno bipolar, depresión catatónica, trastorno de depresión debido a

una afección médica, depresión posparto, trastorno disfórico premenstrual, trastorno afectivo estacional, o depresión resistente al tratamiento (TRD). En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente descripción se usan para tratar a un sujeto con un trastorno de depresión que tiene al menos 18 años de edad (por ejemplo, de 18 a 65 años de edad). En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente descripción se usan para tratar a un sujeto con un trastorno de depresión que tiene al menos 21 años de edad.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno de depresión mayor (MDD). Como se usa en la presente descripción, el término “trastorno de depresión grave” se refiere a una afección caracterizada por un período de tiempo de estado de ánimo bajo que está presente en la mayoría de las situaciones. El trastorno de depresión mayor a menudo está acompañado de baja autoestima, pérdida de interés en actividades que normalmente se disfrutaban, baja energía y dolor sin una causa clara. En algunos casos, el orden depresivo mayor se caracteriza por síntomas de depresión que duran al menos dos semanas. En algunos casos, una persona experimenta períodos de depresión separados por años. En algunos casos, una persona experimenta síntomas de depresión que casi siempre están presentes. El trastorno de depresión grave puede afectar negativamente la vida personal, laboral o escolar de una persona, así como el sueño, los hábitos alimenticios y la salud general. Aproximadamente 2-7 % de los adultos con trastorno de depresión grave cometen suicidio, y hasta el 60 % de las personas que cometen suicidio tuvieron trastorno de depresión grave u otro trastorno relacionado del estado de ánimo. La distimia es un subtipo de trastorno de depresión mayor que consiste en los mismos problemas cognitivos y físicos que el trastorno de depresión mayor con síntomas menos graves, pero más duraderos. Los síntomas ilustrativos de un trastorno de depresión mayor incluyen, entre otros, sensación de tristeza, lágrimas, vacío o desesperanza, estallidos furiosos, la irritabilidad o la frustración, incluso en asuntos pequeños, pérdida de interés o placer en la mayoría o todas las actividades normales, trastornos del sueño, como el insomnio o dormir demasiado, cansancio y falta de energía, disminución del apetito, pérdida o aumento de peso, ansiedad, agitación o inquietud, ralentizar el pensamiento, hablando, o movimientos corporales, sentimientos de inutilidad o culpa, fijarse en fallas pasadas o culparse a sí mismo, problemas para pensar, concentrada, toma de decisiones, y recordar cosas, pensamientos frecuentes de muerte, pensamientos de suicidio, intentos de suicidio, o suicidio, y problemas físicos inexplicables, como dolor de espalda o dolores de cabeza.

Como se usa en la presente descripción, el término “depresión atípica” se refiere a una afección en donde un individuo muestra signos de reactividad del estado de ánimo (es decir, el estado de ánimo

se ilumina en respuesta a eventos positivos reales o potenciales), aumento de peso significativo, aumento del apetito, hipersomnia, sensaciones intensas de plomo en los brazos o las piernas, y/o patrón de larga data de sensibilidad de rechazo interpersonal que resulta en un deterioro social u ocupacional significativo. Los síntomas ilustrativos de la depresión atípica incluyen, entre otros, 5 tristeza diaria o estado de ánimo deprimido, la pérdida de placer en cosas que antes eran placenteras, cambios importantes en el peso (aumento o pérdida) o el apetito; Insomnio o sueño excesivo casi todos los días. un estado de inquietud física o de desperfecto que otros puedan notar; fatiga diaria o pérdida de energía, sentimientos de desesperanza, la inutilidad, o culpa excesiva casi todos los días, problemas con la concentración o la toma de decisiones casi todos los días, pensamientos recurrentes 10 de muerte o suicidio, plan de suicidio, o intento de suicidio.

Como se usa en la presente descripción, el término “trastorno bipolar” se refiere a una afección que provoca que un individuo experimente cambios inusuales en el estado de ánimo, la energía, los niveles de actividad, y la capacidad de realizar tareas diarias. Las personas con trastorno bipolar experimentan períodos de emociones inusualmente intensas, cambios en los patrones de sueño y los 15 niveles de actividad, y conductas inusuales. Estos distintos períodos se denominan “episodios de humor”. Los episodios de estado de ánimo son muy diferentes de los estados de ánimo y comportamientos que son típicos de la persona. Los síntomas ilustrativos de manía, comportamiento excesivo, incluyen, pero no se limitan a, comportamiento anormalmente alentador, saltarín, o alámbrico; aumento de la actividad, la energía o la agitación, sensación exagerada de bienestar y 20 confianza en sí mismo, disminución de la necesidad de dormir, habla inusual, pensamientos acelerados, distracción y mala toma de decisiones, por ejemplo, ir a comprar apuros, asumir riesgos sexuales o hacer inversiones tontas. Los síntomas ilustrativos de episodios de depresión o estado de ánimo bajo incluyen, pero no se limitan a, estado de ánimo deprimido, tal como sentimientos de tristeza, vacío, desesperanza, o llanto; pérdida significativa de interés o no sentir placer en todas o 25 casi todas las actividades, pérdida de peso significativa, aumento de peso o disminución o aumento del apetito, insomnio o hipersomnio (sueño excesivo o somnolencia excesiva), inquietud o comportamiento lento, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indeciso o tener una actitud indecisa, o tener una actitud indecisa o de pensamiento. El trastorno bipolar incluye el trastorno 30 bipolar I, el trastorno bipolar II y el trastorno ciclotímico. El trastorno bipolar I se define como episodios maníacos que duran al menos 7 días o síntomas maníacos graves que requieren hospitalización. Un sujeto con trastorno bipolar I también puede experimentar episodios de

depresión que típicamente duran al menos 2 semanas. También son posibles los episodios de depresión con características mixtas, es decir, síntomas de depresión y maníacos al mismo tiempo. El trastorno bipolar II se caracteriza por un patrón de episodios de depresión e hipomaníacos, pero no por episodios maníacos graves típicos del trastorno bipolar I. El trastorno ciclotímico (también conocido como ciclotimia) se caracteriza por períodos de síntomas hipomaníacos (estado de ánimo elevado y euforia) y síntomas de depresión que duran al menos 2 años. Las fluctuaciones del estado de ánimo no son suficientes en cantidad, gravedad o duración para cumplir con los criterios completos para un episodio hipomaniaco o de depresión.

Como se usa en la presente descripción, el término “depresión catatónica” se refiere a una afección que provoca que una persona permanezca sin habla y sin movimiento durante un período prolongado. Los síntomas ilustrativos de depresión catatónica incluyen, entre otros, sentimientos de tristeza, que pueden ocurrir a diario, pérdida de interés en la mayoría de las actividades, aumento o pérdida repentina de peso, cambio en el apetito, dificultad para conciliar el sueño, dificultad para levantarse de la cama, sentimientos de inquietud, irritabilidad, sentimientos de inutilidad, sentimientos de culpa, fatiga, dificultad para concentrarse, dificultad para pensar, dificultad para tomar decisiones, pensamientos de suicidio o muerte y/o intento de suicidio.

Como se usa en la presente descripción, el término “trastorno de depresión debido a una afección médica” se refiere a una afección en donde un individuo experimenta síntomas depresivos causados por otra enfermedad. Los ejemplos de afecciones médicas conocidas por causar un trastorno de depresión incluyen, entre otros, VIH/SIDA, diabetes, artritis, accidentes cerebrovasculares, trastornos cerebrales tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer, afecciones metabólicas (por ejemplo, deficiencia de vitamina B12), afecciones autoinmunitarias (por ejemplo, lupus y artritis reumatoide), infecciones virales u otras (hepatitis, mononucleosis, herpes), dolor de espalda y cáncer (por ejemplo, cáncer pancreático).

Como se usa en la presente descripción, el término “depresión posparto” se refiere a una afección como resultado del parto y cambios hormonales, ajuste psicológico a la paternidad, y/o fatiga. La depresión posparto a menudo se asocia con las mujeres, pero los hombres también pueden sufrir de depresión posparto. Los síntomas ilustrativos de depresión posparto incluyen, pero no se limitan a, sentimientos de tristeza, desesperanza, vacío, o abrumado; llanto con más frecuencia de lo habitual o sin motivo aparente; preocupación o sensación de ansiedad excesiva; sentirse malhumorado, irritable o inquieto; sobredormir o no poder dormir incluso cuando el bebé está dormido; tener

problemas para concentrarse, recordar detalles y tomar decisiones; experimentar ira o rabia; perder interés en actividades que generalmente se disfrutaban; sufrimiento de dolores y molestias físicas, incluidos dolores de cabeza frecuentes, problemas estomacales y dolor muscular; comer demasiado poco o demasiado; alejarse o evitar amigos y familiares; tener problemas para vincularse o formar un vínculo emocional con el bebé; dudar constantemente de su capacidad para cuidar al bebé; y pensar en lastimarse a sí mismos o al bebé.

Como se usa en la presente descripción, el término “trastorno disfórico premenstrual” se refiere a una afección en donde un individuo expresa labilidad anímica, irritabilidad, disforia, y síntomas de ansiedad que ocurren repetidamente durante la fase premenstrual del ciclo y remiten aproximadamente inicio de la menstruación o poco después. Los síntomas ilustrativos del trastorno disfórico premenstrual incluyen, entre otros, labilidad (por ejemplo, cambios de humor), ira o irritabilidad, estado de ánimo deprimido, ansiedad y tensión, disminución del interés en las actividades habituales, dificultad en la concentración, letargo y falta de energía, cambio en el apetito (por ejemplo, antojos de comer en exceso o de alimentos específicos), hipersomnio o insomnio, sentirse abrumado o fuera de control, síntomas físicos (por ejemplo, sensibilidad o hinchazón en las mamas, dolor articular o muscular, sensación de “hinchazón” y aumento de peso), pensamientos autodepresivos, sensación de estar al descubierto o de estar al borde, disminución del interés en las actividades habituales (por ejemplo, trabajo, escuela, amigos, pasatiempos), dificultad subjetiva en la concentración, y fácil fatigabilidad.

Como se usa en la presente descripción, el término “trastorno afectivo estacional” se refiere a una afección en donde un individuo experimenta cambios de humor en función de la época del año. En algunos casos, una persona experimenta un estado de ánimo bajo, poca energía u otros síntomas de depresión durante la temporada de otoño e invierno. En algunos casos, una persona experimenta un estado de ánimo bajo, poca energía u otros síntomas de depresión durante la primavera y/o la temporada de verano. Los síntomas ilustrativos del trastorno afectivo estacional incluyen, entre otros, sentirse deprimido la mayor parte del día o casi todos los días, perder el interés en las actividades que una vez se encontraron agradables, tener poca energía, tener problemas para dormir, experimentar cambios en el apetito o el peso, sentirse aletargado o agitado, tener dificultad para concentrarse, sentirse desesperado, inútil o culpable, y tener pensamientos frecuentes o de muerte por suicidio.

En algunas modalidades, un trastorno de depresión comprende un diagnóstico médico basado en los criterios y la clasificación del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ta Ed

(DSM-5). El sujeto puede haber recibido un diagnóstico de un trastorno de depresión (por ejemplo, MDD) como un episodio único o recurrente como se define en el DSM-5. En algunas modalidades, un trastorno de depresión comprende un diagnóstico médico basado en una evaluación médica independiente.

- 5 En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción se proporcionan a un sujeto con depresión que es resistente al tratamiento. En algunas modalidades, al sujeto se le ha diagnosticado depresión resistente al tratamiento (TRD). El término “depresión resistente al tratamiento” se refiere a un tipo de depresión que no responde o es resistente a al menos uno o más intentos de tratamiento de dosis y duración adecuadas. En algunas modalidades, el sujeto con
- 10 depresión resistente al tratamiento no ha respondido a 1 intento de tratamiento, 2 intentos de tratamiento, 3 intentos de tratamiento, 4 intentos de tratamiento, 5 intentos de tratamiento, o más. En algunas modalidades, al sujeto con depresión resistente al tratamiento se le ha diagnosticado trastorno de depresión mayor y no ha respondido a 3 o más intentos de tratamiento. En algunas modalidades, al sujeto con depresión resistente al tratamiento se le ha diagnosticado trastorno bipolar
- 15 y no ha respondido a 1 intento de tratamiento.

- En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente descripción reducen al menos un signo o síntoma de un trastorno de depresión. En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente descripción reducen al menos un signo o síntoma de un trastorno de depresión entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente
- 20 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, o aproximadamente 100 %, o más, en
- 25 comparación con antes del tratamiento. En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente descripción reducen al menos un signo o síntoma de MDD. En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente descripción reducen al menos un signo o síntoma de MDD entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %,
- 30 aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %,

aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, o más, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión se mide en un sujeto antes, durante y/o después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción. En algunas

5 modalidades, el signo o síntoma de depresión se mide de acuerdo con una evaluación de diario, una evaluación por parte de un clínico o cuidador, una escala de valoración clínica, una prueba de imágenes o una prueba de sangre de LCR. En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso de una evaluación neuropsicológica o una escala de calificación clínica. En algunas modalidades, la evaluación neuropsicológica o la escala de valoración clínica es
10 la Escala de valoración de la depresión de Hamilton, la Escala de impresión global clínica (CGI), la Escala de puntuaciones de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), el Inventario de depresión de Beck (BDI), la Escala de autovaloración de la depresión de Zung, la Escala de puntuación de la depresión de Raskin, el Inventario de sintomatología depresiva (IDS), el Inventario rápido de sintomatología depresiva (QIDS), la Escala de puntuación de manía de Young (YMRS), la Escala
15 de puntuación de gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS), la Escala de atributos de la ideación suicida (SIDAS) y/o la entrevista neuropsiquiátrica internacional mini (MINI).

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso de la escala de calificación de depresión de Hamilton (HAM-D). La escala HAM-D es una escala de 17
incisos que mide la gravedad de la depresión antes, durante o después del tratamiento. La puntuación

20 se basa en 17 elementos y generalmente toma de 15-20 minutos completar la entrevista y puntuar los resultados. Ocho elementos se puntúan en una escala de 5 puntos, que varía de 0=no presente a 4=grave. Nueve elementos se puntúan en una escala de 3 puntos, que varía de 0=no presente a 2=grave. Una puntuación de 10-13 indica depresión leve, una puntuación de 14-17 indica depresión leve a moderada, y una puntuación superior a 17 indica depresión moderada a grave. En algunas
25 modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación HAM-D del sujeto disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %
30 o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso de una escala de impresión global clínica (CGI), tal como la escala de mejora de la impresión global clínica (CGI-I). La escala CGI es una escala de 3 incisos que mide la gravedad de la enfermedad, la mejora o cambio global y la respuesta terapéutica. El CGI se califica en una escala de 7 puntos, con la gravedad de la enfermedad medida mediante el uso de una serie de respuestas de 1 (normal) a 7 (entre los sujetos más gravemente enfermos). En algunas modalidades, el sujeto a tratar tiene, antes de comenzar el tratamiento con los métodos en la presente descripción, una puntuación CGI de ≥ 4 . En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación CGI del sujeto disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso de la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS). La escala MADRS es una escala de 10 incisos que mide los síntomas centrales de la depresión. Nueve de los elementos se basan en el informe del paciente, y 1 elemento está en la observación del evaluador durante la entrevista de evaluación. Los elementos MADRS se califican en un continuo de 0-6 con 0=sin anormalidad y 6=anormalidad grave. Estas puntuaciones de elementos individuales se suman para formar una puntuación total, que puede variar entre 0 y 60 puntos. Una puntuación de 7 a 19 indica depresión leve, de 20 a 34 indica depresión moderada y de más de 34 indica depresión grave. En algunas modalidades, el sujeto a tratar tiene, antes de comenzar el tratamiento con los métodos en la presente descripción, un diagnóstico leve de depresión de acuerdo con la MADRS. En algunas modalidades, el sujeto a tratar ha recibido una puntuación de al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14 y hasta 19, hasta 18, hasta 17, hasta 16, hasta 15 en la MADRS antes del tratamiento con los métodos en la presente descripción. En algunas modalidades, el sujeto a tratar tiene, antes de comenzar el tratamiento con los métodos en la presente descripción, un diagnóstico de depresión de moderado a grave de acuerdo con la MADRS. En algunas modalidades, el sujeto a tratar tiene, antes de comenzar el tratamiento con los métodos en la presente descripción, un diagnóstico de MDD de moderado a grave como se define en el DSM,

5ta edición (DSM-5). En algunas modalidades, el sujeto a tratar ha recibido una puntuación de al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 25, al menos 26, al menos 27, al menos 28, al menos 29, al menos 30, y hasta 60, hasta 55, hasta 50, hasta 45, hasta 40, hasta 35 en la MADRS antes del tratamiento con los métodos en la presente descripción, por ejemplo una puntuación MADRS de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, o cualquier intervalo entre ellos. En algunas modalidades, el sujeto a tratar ha recibido una puntuación de ≥ 18 en la MADRS antes del tratamiento con los métodos en la presente descripción. En algunas modalidades, el sujeto a tratar ha recibido una puntuación de ≥ 21 en la MADRS antes del tratamiento con los métodos en la presente descripción. En algunas modalidades, el sujeto a tratar ha recibido una puntuación de ≥ 24 en la MADRS antes del tratamiento con los métodos en la presente descripción. El sujeto a tratar con el método de la presente descripción puede tener las puntuaciones MADRS anteriores incluso mientras toma una dosis estable de medicación antidepresiva.

En la evaluación de la eficacia del tratamiento, se ha informado que un cambio “dentro del grupo” clínicamente significativo con respecto al valor de referencia (“CFB”) en la MADRS varía entre una reducción de 6 a 9 puntos en la puntuación total (es decir, un CFB MADRS de -6 a -9). Como la depresión es más grave al inicio, el cambio necesario para considerarlo significativo se mueve hacia el extremo superior del intervalo. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos de la presente descripción el paciente tiene una puntuación MADRS más baja en comparación con la puntuación MADRS del sujeto antes del tratamiento (valor de referencia), es decir, los métodos dan como resultado una puntuación de cambio con respecto al valor de referencia (“CFB”) MADRS negativa. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción dan como resultado una puntuación MADRS CFB, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis, de -10 puntos, -11 puntos, -12 puntos, -13 puntos, -14 puntos, -15 puntos, -16 puntos, -17 puntos, -18 puntos, -19 puntos, -20 puntos, -21 puntos, -22 puntos, -23 puntos, -24 puntos, -25 puntos, -26 puntos, -27 puntos, -28 puntos, -29 puntos, -30 puntos, o más, o cualquier intervalo entre ellos. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción dan como resultado una puntuación MADRS CFB, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis, de -10 a -20 puntos, -11 a -19 puntos, -12 a -18 puntos o -13 a -17 puntos.

Cuando los grupos se comparan entre sí (“entre grupos”), por ejemplo, tratamiento frente a placebo, se ha encontrado que una diferencia de 2 puntos en MDRS CFB entre grupos es clínicamente significativa. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción dan como

5 resultado una reducción de la puntuación MADRS CFB sobre el placebo (también denominada diferencia restada del placebo en MADRS CFB), por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis, de -8 puntos, -9 puntos, 10 puntos, -11 puntos, -12 puntos, -13 puntos, -14 puntos, -15 puntos, -16 puntos, -17 puntos, -18 puntos, -19 puntos, -20 puntos, -21 puntos, -22 puntos, -23 puntos, -24 puntos, -25 puntos, -26 puntos, -27 puntos, -28 puntos, -29 puntos, -30 puntos, -32 puntos, o más, o cualquier intervalo entre ellos. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción dan como resultado una reducción de la puntuación MADRS CFB con respecto al placebo, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis, de -10 a -20 puntos, -12 a -18 puntos, -13 a 16 puntos o -14 a -15 puntos. En algunas modalidades, la reducción de la puntuación MADRS CFB sobre el placebo descrita anteriormente puede ir acompañada de un *p*-valor de 0.05 o menos, 0.01 o menos, 0.005 o menos, 0.001 o menos, 0.0005 o menos, o 0.0001 o menos. La diferencia entre grupos entre el tratamiento con los métodos de la presente descripción y el placebo descrito anteriormente es inesperadamente grande y se compara altamente favorablemente con las diferencias restadas al placebo en las puntuaciones MADRS CFB totales de ensayos clínicos de 4 medicación(ones) antidepresiva(s) representativa(s) aprobada(s) en los últimos 12 años para el tratamiento del MDD: vortioxetina (-2.8 a -5.9), levomilnacipram (-3.1 a -4.9), clorhidrato de vilazodona (-2.5 a -5.1) y combinación de bromhidrato de dextrometorfano y clorhidrato de bupropión (-3.9); así como también las diferencias restadas al placebo observadas en ensayos clínicos de cariprazina (-2.2 a -2.5) para su uso como terapia adjunta a medicamentos antidepresivos para el tratamiento del MDD (ver Figura 19 y citas relacionadas en la sección de Ejemplos). Por otra parte, los ensayos clínicos en curso para la depresión con psicodélicos clásicos informan una reducción del CFB MADRS para 25 mg de psilocibina sobre 1 mg de psilocibina (control) de -6.6 a las tres semanas después de la dosis (Goodwin, GM. y otros. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. N. Engl. J. Med. 2022; 387:1637-1648) y una reducción del CFB MADRS para la N,N-dimetiltriptamina (DMT) intravenosa sobre placebo de -7.4 a las dos semanas después de la dosis (Small Pharma Inc. “Small Pharma Reports Positive Top-line Results From Phase IIa Trial of SPL026 In Major Depressive Disorder.” Small Pharma Press Release, 25 de enero de 2023).

30 La diferencia entre grupos en la puntuación CFB MADRS descrita anteriormente puede convertirse en un tamaño del efecto (puntuación *d* de Cohen) para informar sobre la magnitud de los efectos del tratamiento. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción proporcionan un tamaño del efecto de aproximadamente 0.9, aproximadamente 1, aproximadamente 1.1,

aproximadamente 1.2, aproximadamente 1.3, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6, aproximadamente 1.7, aproximadamente 1.8, aproximadamente 1.9, aproximadamente 2, aproximadamente 2.1, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, aproximadamente 2.5, aproximadamente 2.6, aproximadamente 2.7, aproximadamente 2.8, aproximadamente 2.9, aproximadamente 3.0, aproximadamente 3.1, aproximadamente 3.2, aproximadamente 3.3, aproximadamente 3.4, aproximadamente 3.5, o cualquier intervalo entre ellos, tal como de 1 a 3, 1.5 a 2.5, 1.8 a 2.4, o 2 a 2.2. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción proporcionan un tamaño del efecto de 1.7 a 2.5, o 1.8 a 2.3, o 2 a 2.2. Tales tamaños de efecto se consideran sorprendentemente grandes, especialmente en el tratamiento del MDD, donde los tamaños de efecto típicamente varían de 0.2 a 0.6.

En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación MADRS del sujeto disminuye de antes del tratamiento (valor de referencia) en entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, o cualquier intervalo entre ellos, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación MADRS del sujeto disminuye de antes del tratamiento (valor de referencia) en al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, o cualquier intervalo entre ellos, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis. En algunas modalidades, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % de los sujetos tratados con los métodos descritos en la presente descripción tienen una disminución de la puntuación MADRS con respecto al valor de referencia de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, o cualquier intervalo entre ellos, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis.

aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, por ejemplo, a las tres
5 semanas después de la dosis.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción proporcionan una tasa de respuesta (es decir, número de “sensibles” frente al número total de sujetos tratados dentro de un grupo) de al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80
10 %, al menos 85 %, al menos 90 %, por ejemplo, medida tres semanas después de la dosis, con “sensibles” definidos como sujetos que tuvieron una reducción de la puntuación de MADRS con respecto al valor de referencia de al menos 50 %. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción implican la administración de múltiples dosis (por ejemplo, dos dosis) de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este,
15 cada dosis es de aproximadamente 8-16 mg, aproximadamente 8-14 mg, aproximadamente 8-12 mg, aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12 mg, o aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo administrado al sujeto una semana de diferencia, dos semanas de diferencia, tres semanas de diferencia, o cuatro semanas de diferencia (± 3 días), en un curso de tratamiento, en donde el método
20 proporciona una tasa de respuesta de al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, por ejemplo, medida tres semanas después de la dosis, de la dosis final (por ejemplo, la dosis dos de un régimen de dos dosis).

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción proporcionan una tasa de remisión (es decir, número “en remisión” frente al número total de sujetos tratados dentro de un grupo) de al menos 10 %, al menos 12 %, al menos 14 %, al menos 16 %, al menos 18 %, al menos 20 %, al menos 22 %, al menos 24 %, al menos 26 %, al menos 28 %, al menos 30 %, al menos 35
25 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, por ejemplo, medida tres semanas después de la dosis, con “remitentes” definidos como sujetos que tuvieron una puntuación MADRS total de 10 o
30 menos, 9 o menos, 8 o menos, 7 o menos, 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, 2 o menos, 1 o menos. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción implican la administración de múltiples dosis (por ejemplo, dos dosis) de un compuesto de Fórmula (I-3), o una

sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, cada dosis es de aproximadamente 8-16 mg, aproximadamente 8-14 mg, aproximadamente 8-12 mg, aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12 mg, o aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo, o solvato farmacéuticamente aceptable de este administrado al sujeto una semana de diferencia, dos semanas de diferencia, tres semanas de diferencia, o cuatro semanas de diferencia ($\pm$ 3 días), en un curso de tratamiento, en donde el método proporciona una tasa de remisión de al menos 20 %, al menos 22 %, al menos 24 %, al menos 26 %, al menos 28 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, por ejemplo, medida tres semanas después de la dosis, de la dosis final (por ejemplo, la dosis dos de un régimen de dos dosis).

En algunas modalidades, el sujeto tiene una respuesta duradera y sostenida al tratamiento con los métodos de la presente descripción, de manera que el efecto terapéutico después del tratamiento (después de una dosis en un régimen de dosis única o la última dosis en un régimen de dosis múltiple) se mantiene durante al menos cuatro semanas, al menos cinco semanas, al menos seis semanas, al menos siete semanas, al menos ocho semanas, al menos nueve semanas, al menos diez semanas, al menos once semanas, al menos doce semanas, al menos trece semanas, al menos catorce semanas, al menos quince semanas, al menos dieciséis semanas, al menos diecisiete semanas, al menos dieciocho semanas, al menos diecinueve semanas, al menos veinte semanas, al menos veintiuna semanas, al menos veintidós semanas, al menos veintitrés semanas, al menos veinticuatro semanas, al menos veinticinco semanas, al menos veintiséis semanas, o más largo como por un año o más después del tratamiento, o cualquier intervalo entre ellos. El efecto terapéutico posterior al tratamiento puede medirse mediante un signo o síntoma de un sujeto, tal como de acuerdo con una evaluación del diario, una evaluación por parte de un clínico o cuidador, una escala de valoración clínica, una prueba de imágenes o una prueba de sangre de LCR. Por ejemplo, una respuesta duradera y sostenida después del tratamiento puede medirse mediante una reducción con respecto al valor de referencia en el MADRS, que incluye si el(los) sujeto(s) mantiene(n) su clasificación para la respuesta y/o remisión, durante un período de tiempo establecido anteriormente.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso del Inventario de Depresión de Beck (BDI). El BDI es un inventario de calificación de autoinforme de 21 elementos que mide actitudes y síntomas característicos de depresión. Los elementos se califican en un continuo de 0-3, donde 0=sin anormalidad y 3=anormalidad grave. Una puntuación de 17-20

indica depresión clínica límite, una puntuación de 21-30 indica depresión moderada, una puntuación de 31-40 indica depresión grave y más de 40 indica depresión extrema. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos de la presente descripción el paciente tiene una puntuación de BDI más baja en comparación con la puntuación de BDI del sujeto antes del tratamiento (valor de referencia), es decir, los métodos dan como resultado una puntuación de cambio de BDI respecto al valor de referencia (“CFB”) negativa. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción dan como resultado una puntuación BDI CFB, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis, de -10 puntos, -11 puntos, -12 puntos, -13 puntos, -14 puntos, -15 puntos, -16 puntos, -17 puntos, -18 puntos, -19 puntos, -20 puntos, -21 puntos, -22 puntos, -23 puntos, -24 puntos, -25 puntos, -26 puntos, -27 puntos, -28 puntos, -29 puntos, -30 puntos, o más, o cualquier intervalo entre ellos. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción dan como resultado una puntuación BDI CFB, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis, de -10 a -20 puntos, -11 a -19 puntos, -12 a -18 puntos o -13 a -17 puntos. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción dan como resultado una reducción de la puntuación BDI CFB con respecto al placebo, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis, de -8 puntos, -9 puntos, 10 puntos, -11 puntos, -12 puntos, -13 puntos, -14 puntos, -15 puntos, -16 puntos, -17 puntos, -18 puntos, -19 puntos, -20 puntos, -21 puntos, -22 puntos, -23 puntos, -24 puntos, -25 puntos, -26 puntos, -27 puntos, -28 puntos, -29 puntos, -30 puntos, o más, o cualquier intervalo entre ellos. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción dan como resultado una reducción de la puntuación BDI CFB con respecto al placebo, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis, de -10 a -20 puntos, -12 a -18 puntos, -13 a 16 puntos, o -14 a -15 puntos. En algunas modalidades, la reducción de la puntuación BDI CFB sobre el placebo descrita anteriormente puede ir acompañada de un *p*-valor de 0.05 o menos, 0.01 o menos, 0.005 o menos, 0.001 o menos, 0.0005 o menos, o 0.0001 o menos. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación BDI del sujeto disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso de la Escala de Depresión de Autovaloración de Zung. La escala de depresión de autovaloración de Zung es un cuestionario de autoinforme de 20 incisos que mide los síntomas psicológicos y somáticos asociados con la depresión. El cuestionario tarda aproximadamente 10 minutos en completarse, y los elementos se enmarcan en términos de declaraciones positivas y negativas. Cada elemento se califica en una escala de Likert que varía de 1 a 4. Una puntuación total se deriva al sumar las puntuaciones de los incisos individuales y varía de 20 a 80. La mayoría de las personas con depresión obtienen una puntuación entre 50 y 69, mientras que una puntuación de 70 y más indica depresión grave. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación de depresión autorreferida de Zung del sujeto disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso de la Escala de calificación de depresión de Raskin. La escala de valoración de la depresión de Raskin mide los niveles iniciales de depresión y el cambio en la gravedad de la depresión a lo largo del tiempo. Cada elemento se califica en una escala que varía de 1 a 5 con 1=no en absoluto y 5=muy. Una puntuación total se deriva al sumar las puntuaciones de los incisos individuales, y las puntuaciones de 9 o más representan una depresión moderada. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación de la escala de calificación de depresión de Raskin del sujeto disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso del Inventario de Sintomatología Depresiva (IDS). El IDS es un inventario de 30 elementos que mide

los signos y síntomas depresivos. Cada elemento se califica en una escala de 0 a 3 con 0=ausencia de patología y 3=patología grave. Una puntuación total se deriva mediante la suma de las puntuaciones de los incisos individuales; puntuaciones entre 26-38 indican depresión leve, puntuaciones entre 39-48 indican depresión moderada y puntuaciones de 49 o más indican depresión grave. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación de IDS del sujeto disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso del inventario rápido de sintomatología depresiva (QIDS). El QIDS es un inventario de 16 elementos que mide los signos y síntomas depresivos. Cada elemento se califica en una escala de 0 a 3 con 0=ausencia de patología y 3=patología grave. Una puntuación total se deriva mediante la suma de las puntuaciones de los incisos individuales; puntuaciones entre 11-15 indican depresión moderada, puntuaciones entre 16-20 indican depresión grave y puntuaciones de 21 o más indican depresión muy grave. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación QIDS del sujeto disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso de la Escala de calificación de manía de Young (YMRS). El YMRS es un inventario de 11 elementos que mide los signos y síntomas maníacos. Hay 4 elementos que se califican en una escala de 0 a 8, que varía de 0=ausente a 8=grave. Los 7 elementos restantes se califican en una escala de 0 a 4, que varía de 0=ausente a 4=grave. Una puntuación total se deriva mediante la suma de las puntuaciones de los incisos individuales; las puntuaciones entre 9-15 indican manía leve, las puntuaciones entre 16-25

indican manía moderada y las puntuaciones de 26 o más indican manía grave. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación YMRS del sujeto disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso de la Escala de Clasificación de la Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS). El C-SSRS mide la gravedad de la ideación y el comportamiento suicidas. La escala contiene 10 preguntas binarias (no=0 puntos y sí=1 punto) y cada pregunta aborda un componente diferente de la gravedad y el comportamiento de la ideación suicida del sujeto. Se considera que un sujeto tiene ideación y/o comportamiento suicida si responde “sí” a cualquiera de las 10 preguntas. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación de C-SSRS del sujeto disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso de la Escala de Atributos de la Ideación Suicida (SIDAS). El SIDAS mide la presencia y gravedad de los pensamientos suicidas. La escala contiene 5 preguntas medidas en una escala de 10 puntos con 0=nunca y 10=siempre. Las puntuaciones totales se calculan como la suma de los 5 elementos y varían de 0 a 50. Las puntuaciones de 21 o más indican un alto riesgo de comportamiento suicida. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación SIDAS del sujeto disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %,

aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento.

- 5 La Minientrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI) (por ejemplo, versión 7.0.2) es un instrumento de entrevista de diagnóstico para trastornos psiquiátricos en el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-5) y la Clasificación internacional de enfermedades-10. En algunas modalidades, el tratamiento de acuerdo con los métodos de la descripción da como resultado una mejora en un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, depresión, ansiedad, etc.) en comparación con el pretratamiento de aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, de acuerdo con una evaluación de la Minientrevista neuropsiquiátrica internacional. En algunas modalidades, el sujeto tiene una puntuación de MINI 7.0.2 más baja en comparación con la puntuación de MINI 7.0.2 del sujeto antes del tratamiento.

- En algunas modalidades, el signo o síntoma en sujetos con depresión se mide mediante el uso de un inventario de rasgos y ansiedad de Spielberger, una escala de trastorno de ansiedad generalizada de 7 incisos, una escala de bienestar mental de Warwick-Edinburgh, una escala de florecimiento, una escala de placer de anhedonia de Snaith Hamilton, una prueba de orientación vital, un cuestionario de significado en la vida, una escala de resiliencia breve, una escala de actitudes disfuncionales, un inventario de los 5 grandes de 44 incisos, un inventario delirante de 21 incisos de Peters, un examen de la experiencia personal anómala, una escala de respuestas rumiadas, un inventario de supresión de osos polares, una escala de impulsividad de Barrett, un cuestionario de evitación experiencial breve, un cuestionario de absorción modificado de Tellegen, una escala para evaluar la relación terapéutica, un cuestionario de credibilidad/expectativa, una escala de conexión con la naturaleza, un cuestionario de perspectiva política, una escala de conexión social, una escala de calificación de manía Bech-Rafaelsen, una escala de compasión breve de Santa Clara revisada, un cuestionario de gratitud, una escala de sugestibilidad breve, una escala de autoestima de Rosenberg, una subescala de universalidad de la escala de trascendencia espiritual, un cuestionario de Oxford de los efectos secundarios emocionales de los antidepresivos, una escala de intensidad emocional de Lauks, un

cuestionario de disfunción sexual, un índice breve del funcionamiento sexual de mujeres, un cuestionario de percepciones sexuales, una escala de calificación de Barnes Akathisia, un cuestionario de productividad laboral y deterioro de la actividad, una escala de ajuste laboral y social, un cuestionario de conectividad, una evaluación estándar de personalidad, una escala de síndrome positivo y negativo, una escala de conocimientos magistrales, una escala de autorreflexión e introspección, una escala de introspección psicológica, un cuestionario de creencias metafísicas, una escala de evasión espiritual, un cuestionario de experiencias adversas en la infancia, un cuestionario de experiencias musicales terapéuticas, un cuestionario de configuración, una escala de absorción en la música, una escala de predicción psicodélica, una escala de entrega, una escala de nivel de dimensión-3 de EuroQOL-5, o cualquiera de sus combinaciones. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, el signo o síntoma de depresión medido mediante el uso de cualquiera de las evaluaciones enumeradas anteriormente disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión en un sujeto se mide mediante el uso de una prueba de imágenes antes, durante o después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, la prueba de imágenes es una tomografía computarizada. En algunas modalidades, la prueba de imágenes es una exploración de IRM funcional. En algunas modalidades, la exploración de fMRI mide la respuesta dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) como un indicador de la actividad cerebral y/o la conectividad funcional. En algunas modalidades, la respuesta BOLD se mide en el sujeto en estado de reposo, en respuesta a caras emocionales, o en respuesta a la música. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la respuesta BOLD en una región del cerebro aumenta entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %,

aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, o más, en comparación con antes del tratamiento. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la respuesta BOLD en la amígdala aumenta entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, o más, en comparación con antes del tratamiento. En otras modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la respuesta BOLD en una región del cerebro disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la respuesta BOLD en la amígdala disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el signo o síntoma de depresión se mide mediante el uso de un marcador de depresión en la sangre o líquido cefalorraquídeo. En algunas modalidades, el marcador de depresión se mide en el sujeto antes, durante o después del tratamiento con los métodos o composiciones descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el marcador de depresión es folato de glóbulos rojos, folato en suero, vitamina B12, homocisteína en plasma,

metilfolato en suero y/o prueba de uno o más de los polimorfismos Val66Met del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), proteína morfogenética ósea rs41271330 y/o 5-HTTLPR. En algunas modalidades, el marcador de depresión disminuye entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 300 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 100 %, aproximadamente 110 %, aproximadamente 120 %, aproximadamente 130 %, aproximadamente 140 %, aproximadamente 150 %, aproximadamente 160 %, aproximadamente 170 %, aproximadamente 180 %, aproximadamente 190 %, aproximadamente 200 %, aproximadamente 210 %, aproximadamente 220 %, aproximadamente 230 %, aproximadamente 240 %, aproximadamente 250 %, aproximadamente 260 %, aproximadamente 270 %, aproximadamente 280 %, aproximadamente 290 %, o aproximadamente 300 %, o más, en comparación con antes del tratamiento. En otras modalidades, el marcador de depresión aumenta entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 300 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 100 %, aproximadamente 110 %, aproximadamente 120 %, aproximadamente 130 %, aproximadamente 140 %, aproximadamente 150 %, aproximadamente 160 %, aproximadamente 170 %, aproximadamente 180 %, aproximadamente 190 %, aproximadamente 200 %, aproximadamente 210 %, aproximadamente 220 %, aproximadamente 230 %, aproximadamente 240 %, aproximadamente 250 %, aproximadamente 260 %, aproximadamente 270 %, aproximadamente 280 %, aproximadamente 290 %, o aproximadamente 300 %, o más, en comparación con antes del tratamiento.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno de ansiedad. Como se usa en la presente descripción, el término “trastorno de ansiedad” se refiere a un estado de aprehensión, incertidumbre, y/o temor que resulta de la anticipación de un evento y/o situación. Los trastornos de ansiedad causan signos o síntomas fisiológicos y psicológicos. Los ejemplos no limitantes de síntomas fisiológicos incluyen tensión muscular, palpitaciones cardíacas, sudoración, mareos, falta

de aire, taquicardia, temblores, fatiga, preocupación, irritabilidad y trastornos del sueño. Los ejemplos no limitantes de síntomas psicológicos incluyen miedo a morir, miedo a la vergüenza o humillación, miedo a que ocurra un evento, etc. Los trastornos de ansiedad también afectan la cognición del sujeto, el procesamiento de la información, los niveles de estrés y la respuesta inmunitaria. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción tratan trastornos de ansiedad crónicos. Como se usa en la presente descripción, un trastorno de ansiedad “crónico” es recurrente. Algunos ejemplos de trastornos de ansiedad son los siguientes: entre otros, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, ataque de pánico, un trastorno relacionado con la fobia (por ejemplo, fobias relacionadas con vuelos, alturas, animales específicos, como arañas/perros/serpientes, recibir inyecciones, sangre, etc., agorafobia), trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, ansiedad debido a una afección médica, trastorno de estrés postraumático (PTSD), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), trastorno de ansiedad inducido por sustancias, etc.

En algunas modalidades, el sujeto que lo necesita desarrolla un trastorno de ansiedad después de experimentar los efectos de una enfermedad. Los efectos de una enfermedad incluyen el diagnóstico de una persona con dicha enfermedad, el diagnóstico de los seres queridos de una persona con dicha enfermedad, el aislamiento social debido a dicha enfermedad, la cuarentena de dicha enfermedad, o el distanciamiento social como resultado de dicha enfermedad. En algunas modalidades, un individuo se pone en cuarentena para evitar la propagación de la enfermedad. En algunas modalidades, la enfermedad es COVID-19, SARS, o MERS. En algunas modalidades, un sujeto desarrolla un trastorno de ansiedad después de la pérdida del trabajo, la pérdida de la vivienda, o el temor de no encontrar empleo.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es trastorno de ansiedad generalizada (TAG). El trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza por ansiedad y preocupación excesivas, fatiga, inquietud, aumento de los dolores musculares, deterioro de la concentración, irritabilidad y/o dificultad para dormir. En algunas modalidades, un sujeto con trastorno de ansiedad generalizada no tiene ataques de pánico asociados. En algunas modalidades, después de tratar el síntoma se reduce en comparación con antes del tratamiento en aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %,

o aproximadamente 100 %.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno de ansiedad social. Como se usa en la presente descripción, “trastorno de ansiedad social” es un temor o ansiedad marcados sobre una o más situaciones sociales en las que la persona está expuesta a un posible escrutinio por parte de otros. Los ejemplos no limitantes de situaciones que inducen ansiedad social incluyen interacciones sociales (por ejemplo, tener una conversación, reunirse con personas desconocidas), ser observado (por ejemplo, comer o beber) y desempeñarse frente a otros (por ejemplo, dar un discurso). En algunas modalidades, el trastorno de ansiedad social se restringe a hablar o desempeñarse en público. En algunas modalidades, el tratamiento de acuerdo con los métodos de la descripción reduce o mejora un síntoma de trastorno de ansiedad social. En algunas modalidades, después de tratar el síntoma se reduce en comparación con antes del tratamiento en aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, o aproximadamente 100 %.

En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es un trastorno compulsivo, como el trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), comportamiento repetitivo centrado en el cuerpo, trastorno de acumulación, trastorno de adicción al juego, compra compulsiva, uso compulsivo de Internet, videojuegos compulsivos, conducta sexual compulsiva, alimentación compulsiva, ejercicio compulsivo, trastorno dismórfico corporal, trastorno de acumulación, dermatilomanía, tricotilomanía, excoriación, trastorno obsesivo compulsivo y relacionado inducido por sustancias, o un trastorno obsesivo-compulsivo debido a otra afección médica, etc., o una combinación de estos.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno obsesivo-compulsivo (OCD). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es el trastorno de estrés postraumático (TEPT). En algunas modalidades, al menos un signo o síntoma de un trastorno de ansiedad mejora después de la administración de un compuesto como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un signo o síntoma de un trastorno de ansiedad se mide de acuerdo con una evaluación del diario, una evaluación por un médico clínico o cuidador, o una escala clínica. En algunas modalidades, el tratamiento provoca una mejora demostrada en uno o más de los siguientes: Inventario de estado-rasgos de ansiedad (STAI), Inventario de temperamento y carácter de los Países Bajos (TCI), Cuestionario de personalidad de los Países Bajos-2-Revisado (NPV-2-R), Inventario

de ansiedad de Beck (BAI), Escala de ansiedad y depresión del hospital (HADS), cuestionario de trastorno de ansiedad generalizado-IV (GADQ-IV), Escala de calificación de ansiedad de Hamilton (HARS), Escala de ansiedad social Leibowitz (LSAS), Escala de gravedad y deterioro de la ansiedad generalizada (OASIS), Escala de ansiedad y depresión del hospital (HADS), Cuestionario de salud del paciente 4 (PHQ-4), Inventario de fobia social (SPIN), Cuestionario breve de trauma (BTQ), Escala de exposición al combate (CES), Escala de PTSD relacionado con el combate de Mississippi (M-PTSD), Escala de creencias maladaptativas postraumáticas (PMBS), Escala de amenaza percibida (DRRI-2 Sección: G), Escala de síntomas de PTSD-Entrevista para DSM-5 (PSS-I-5), Entrevista estructurada para PTSD (SI-PTSD), Escala de trauma de Davidson (DTS), Escala de impacto de eventos-revisada (IES-R), Escala de diagnóstico pos traumático (PDS-5), Entrevista de eventos estresantes potenciales (PSEI), Cuestionario de selección de eventos vitales estresantes (SLESQ), rasgo y ansiedad de Spielberger, Escala de trastorno de ansiedad generalizada de 7 incisos, Escala de Tricotilomanía del Instituto Psiquiátrico (PITS), La Escala de tirones del cabello de MGH (MGH-HPS), La Escala de gravedad de Tricotilomanía del NIMH (NIMH-TSS), La Escala de deterioro de Tricotilomanía del NIMH (NIMH-TIS), La impresión clínica global (CGI), la Escala de fobia social breve (BSPS), El cuestionario de ataque de pánico (PAQ), Escala de gravedad del trastorno de pánico, Inventario obsesivo-compulsivo de Florida (FOCI), El formulario de encuesta del inventario obsesivo-compulsivo de Leyton (VOCI), El programa de horarios de compulsiones, obsesiones e impulsos patológicos (SCOPI), Inventario de Padua-Revisado (PI-R), Calidad de vida (QoL), La escala de mejora clínica global (CGI), La escala de trastorno obsesivo-compulsivo de Yale-Brown (Y-BOCS), La escala de trastorno obsesivo-compulsivo de Yale-Brown segunda edición (Y-BOCS-II), La escala de trastorno obsesivo-compulsivo dimensional de Yale-Brown (DY-BOCS), La escala de trastorno obsesivo-compulsivo global del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH-GOCS), El autoinforme de la escala de trastorno obsesivo-compulsivo de Yale-Brown (Y-BOCS-SR), El inventario obsesivo-compulsivo-revisado (OCI-R), y la escala de trastorno obsesivo-compulsivo dimensional (DOCS), o una de sus combinaciones. En algunas modalidades, tratar de acuerdo con los métodos de la descripción resulta en una mejora en un trastorno de ansiedad en comparación con el pretratamiento de aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %,

o aproximadamente 100 %, según cualquiera de las evaluaciones del diario, evaluaciones de un médico o cuidador, o escalas clínicas, descritas en la presente descripción o conocidas en la técnica. En algunas modalidades, el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo de Spielberger (STAI) se utiliza para evaluar la seguridad y eficacia de los métodos de la presente descripción para el tratamiento de trastornos de ansiedad (por ejemplo, GAD). El STAI es un instrumento ampliamente utilizado que contiene escalas de autoinforme separadas para medir la ansiedad de “estado” y “rasgo”. La ansiedad de “estado” es una ansiedad transitoria debida a un estímulo estresante, mientras que la ansiedad de “rasgo” es la predisposición de un sujeto a reaccionar con ansiedad ante situaciones estresantes. El STAI se informa a sí mismo y contiene 40 elementos puntuados por una escala Likert de 4 puntos con guías semánticas que tardan aproximadamente 10 minutos. El STAI contiene 20 preguntas relacionadas con la ansiedad de estado y 20 preguntas relacionadas con la ansiedad de rasgo. Cada sección se puntúa entre 20 y 80, con puntuaciones más altas que se correlacionan con mayor ansiedad. Las puntuaciones bajas indican una forma leve de ansiedad y las puntuaciones altas indican una forma grave de ansiedad. Ambas escalas tienen preguntas de ansiedad ausente y ansiedad presente. Las preguntas de ansiedad ausente representan la ausencia de ansiedad en una declaración como, “me siento seguro”. Las preguntas sobre la ansiedad presente representan la presencia de ansiedad en una declaración como “me siento preocupado”. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos de la presente descripción, el paciente tiene una puntuación STAI más baja en comparación con la puntuación STAI del sujeto antes del tratamiento (valor de referencia), es decir, los métodos dan como resultado una puntuación de cambio de STAI con respecto al valor de referencia (“CFB”) negativa. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción dan como resultado una puntuación STAI CFB, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis, de -10 puntos, -11 puntos, -12 puntos, -13 puntos, -14 puntos, -15 puntos, -16 puntos, -17 puntos, -18 puntos, -19 puntos, -20 puntos, -21 puntos, -22 puntos, -23 puntos, -24 puntos, -25 puntos, -26 puntos, -27 puntos, -28 puntos, -29 puntos, -30 puntos, o más, o cualquier intervalo entre ellos. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción dan como resultado una puntuación STAI CFB, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis, de -10 a -20 puntos, -11 a -19 puntos, -12 a -18 puntos o -13 a -17 puntos. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción dan como resultado una reducción de la puntuación STAI CFB con respecto al placebo, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis, de -8 puntos, -9 puntos, 10 puntos, -11 puntos, -12 puntos, -13 puntos, -14 puntos, -15 puntos, -16 puntos, -17 puntos, -18 puntos, -19 puntos, -20 puntos, -21 puntos, -22 puntos, -23 puntos, -24 puntos, -25

puntos, -26 puntos, -27 puntos, -28 puntos, -29 puntos, -30 puntos, o más, o cualquier intervalo entre ellos. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción dan como resultado una reducción de la puntuación STAI CFB con respecto al placebo, por ejemplo, a las tres semanas después de la dosis, de -10 a -20 puntos, -12 a -18 puntos, -13 a 16 puntos o -14 a -15 puntos. En algunas modalidades, la reducción de la puntuación de CFB de STAI sobre el placebo descrita anteriormente puede ir acompañada de un *p*-valor de 0.05 o menos, 0.01 o menos, 0.005 o menos, 0.001 o menos, 0.0005 o menos, o 0.0001 o menos. En algunas modalidades, después del tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, la puntuación STAI del sujeto disminuye de antes del tratamiento (valor de referencia) en entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %. En algunas modalidades, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % de los sujetos tratados con los métodos descritos en la presente descripción tienen una disminución de la puntuación STAI con respecto al valor de referencia de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 100 %, por ejemplo, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %.

En algunas modalidades, el Inventario de Temperamento y Carácter de los Países Bajos (TCI) se utiliza para evaluar la seguridad y eficacia de los métodos de la presente descripción para el tratamiento de trastornos de ansiedad (por ejemplo, TAG). El TCI implica 240 alternativas verdaderas-falsas bidireccionales, lo que permite una evaluación detallada de los rasgos de personalidad, con una buena consistencia interna. El temperamento se caracteriza en cuatro dimensiones: búsqueda de novedades, evitación de daños, dependencia de recompensas y persistencia; características en tres dimensiones: autodirección, cooperatividad y autotrascendencia. Se supone que las cuatro dimensiones del temperamento están subrayadas por sistemas de

neurotransmisión específicos.

- En algunas modalidades, el Cuestionario de Personalidad de los Países Bajos-2-Revisado (NPV-2-R) se usa para evaluar la seguridad y eficacia de los métodos de la presente descripción para el tratamiento de trastornos de ansiedad (por ejemplo, TAG). El NPV-2-R es el cuestionario de personalidad (clínico) más usado en los Países Bajos. El NPV-2-R tiene fiabilidad, validez y consistencias internas satisfactorias, e incluye 140 incisos. Todos los incisos se responden en una escala de tres puntos bidireccional (verdadero - ? - falso), dividida igualmente en siete escalas de aspectos de personalidad: neuroticismo (inadequatie), ansiedad social (sociale inadequatie), rigidez (rigiditeit), hostilidad (verongelijkheid), egoísmo (zelfgenoegzaamheid), dominancia (dominantie), y autoestima (zelfwaardering). El NPV-2-R también tiene subescalas; el neuroticismo tiene las subescalas: depresión y ansiedad (depresiva en angst), la ansiedad social tiene las subescalas timidez y evitación social (timidez y evitación social), la rigidez tiene subescalas para el orden y la inflexibilidad (orden y rigidez) y la dominancia tiene subescalas para el liderazgo y la independencia (liderazgo e independencia).
- En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno de dolor de cabeza. Como se usa en la presente descripción, el término “trastorno del dolor de cabeza” se refiere a un trastorno caracterizado por dolores de cabeza recurrentes. Los trastornos de cefalea incluyen migraña, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza en racimo y síndrome de dolor de cabeza diario crónico.
- En algunas modalidades, en la presente descripción se describe un método para tratar las cefaleas en brotes en un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, al menos un signo o síntoma de dolor de cabeza en brotes mejora después del tratamiento. En algunas modalidades, el signo o síntoma de cefalea en brotes se mide de acuerdo con una evaluación del diario, una evaluación física o psicológica por parte del médico clínico, una prueba de imágenes, o un examen neurológico. El dolor de cabeza en racimo es un trastorno principal del dolor de cabeza y pertenece a las cefalalgias autonómicas del trigémino. La definición de cefalea en brotes es una cefalea unilateral con al menos un síntoma autonómico ipsilateral a la cefalea. Los ataques se caracterizan por dolor unilateral grave, predominantemente en la primera división del nervio trigémino, el quinto nervio craneal cuya función principal es proporcionar inervación sensitiva y motora a la cara. Los ataques también se asocian con síntomas autonómicos craneales unilaterales prominentes y los sujetos a menudo experimentan agitación e inquietud durante los ataques. En algunas modalidades, un sujeto con cefalea en brotes también experimenta náuseas y/o vómitos. En algunas modalidades, un sujeto con dolor de cabeza en brotes experimenta dolor unilateral, lagrimeo excesivo, rubefacción facial, un

párpado caído, una pupila estrecha, enrojecimiento ocular, hinchazón debajo o alrededor de uno o ambos ojos, sensibilidad a la luz, náuseas, agitación e intranquilidad.

En algunas modalidades, en la presente descripción se describe un método para tratar migrañas en un sujeto que lo necesita. Una migraña es un dolor de cabeza de moderado a grave que afecta la
5 mitad o ambos lados de la cabeza, es de naturaleza pulsante y dura entre 2 y 72 horas. Los síntomas de la migraña incluyen dolor de cabeza, náuseas, sensibilidad a la luz, sensibilidad al sonido, sensibilidad al olfato, mareos, dificultad para hablar, vértigo, vómitos, convulsiones, visión
10 distorsionada, fatiga o pérdida del apetito. Algunos sujetos también experimentan una fase prodrómica, que se produce horas o días antes del dolor de cabeza y/o una fase posdrómica después de la resolución del dolor de cabeza. Los síntomas prodrómicos y posdrómicos incluyen hiperactividad, hipoactividad, depresión, antojos de alimentos en particular, bostezos repetitivos, fatiga y rigidez y/o dolor en el cuello. En algunas modalidades, la migraña es una migraña sin aura, una migraña con aura, una migraña crónica, una migraña abdominal, una migraña basilar, una migraña menstrual, una migraña oftalmopléjica, una migraña ocular, una migraña oftalmológica, o
15 una migraña hemipléjica. En algunas modalidades, la migraña es una migraña sin aura. Una migraña sin aura implica una migraña que no está acompañada de dolor de cabeza. En algunas modalidades, la migraña es una migraña con aura. Una migraña con aura se caracteriza principalmente por los síntomas neurológicos focales transitorios que generalmente preceden o a veces acompañan al dolor de cabeza. Con menos frecuencia, puede producirse un aura sin dolor de cabeza o sin dolor de cabeza
20 por migrañas. En algunas modalidades, la migraña es una migraña hemipléjica. Una migraña hemipléjica es una migraña con aura y que acompaña la debilidad motora. En algunas modalidades, la migraña hemipléjica es una migraña hemipléjica familiar o una migraña hemipléjica esporádica. En algunas modalidades, la migraña es una migraña basilar. Un sujeto con migraña basilar tiene migraña y aura acompañada de dificultad para hablar, giros mundiales, zumbido en los oídos o una
25 serie de otros síntomas relacionados con el tronco encefálico, sin incluir la debilidad motora. En algunas modalidades, la migraña es una migraña menstrual. La migraña menstrual se produce justo antes y durante la menstruación. En algunas modalidades, el sujeto tiene una migraña abdominal. Las migrañas abdominales a menudo son experimentadas por niños. Las migrañas abdominales no son dolores de cabeza, sino dolores de estómago. En algunas modalidades, un sujeto con migrañas
30 abdominales desarrolla migrañas. En algunas modalidades, el sujeto tiene una migraña oftalmológica también llamada “migraña ocular”. Los sujetos con migrañas oculares experimentan visión o ceguera en un ojo durante un período breve con o después de una migraña. En algunas modalidades, un sujeto

tiene una migraña oftalmopléjica. Las migrañas oftalmológicas son ataques recurrentes de migrañas asociadas con paresia de uno o más nervios craneales oculares. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento experimenta migrañas crónicas. Como se define en la presente descripción, un sujeto con migrañas crónicas tiene más de quince días de dolor de cabeza por mes. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento experimenta migrañas episódicas. Como se define en la presente descripción, un sujeto con migrañas episódicas tiene menos de quince días de dolor de cabeza por mes.

En algunas modalidades, en la presente descripción se describe un método para tratar el síndrome de dolor de cabeza diario crónico (CDHS) en un sujeto que lo necesita. Un sujeto con CDHS tiene dolor de cabeza durante más de cuatro horas en más de 15 días por mes. Algunos sujetos experimentan estos dolores de cabeza durante un período de seis meses o más. El CHDS afecta al 4 % de la población general. La migraña crónica, los dolores de cabeza tensionales crónicos, el nuevo dolor de cabeza diario persistente y los dolores de cabeza por uso excesivo de medicamentos representan la gran mayoría de los dolores de cabeza crónicos diarios.

En algunas modalidades, después del tratamiento según los métodos de la descripción, la frecuencia de dolores de cabeza y/o síntomas relacionados disminuye en aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, o aproximadamente 100%, en comparación con antes de dicho tratamiento.

En algunas modalidades, después del tratamiento de acuerdo con los métodos de la descripción, la longitud de un ataque de dolor de cabeza disminuye en aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, o aproximadamente 100 %, en comparación con antes de dicho tratamiento.

En algunas modalidades, al menos un signo o síntoma de trastorno de dolor de cabeza mejora después de la administración de un compuesto descrito en la presente descripción. En algunas modalidades,

un signo o síntoma de un trastorno de dolor de cabeza se mide de acuerdo con una evaluación del diario, una evaluación por un médico clínico o cuidador, o una escala clínica. En algunas modalidades, el tratamiento de la presente descripción provoca una mejora demostrada en uno o más de los siguientes: la Escala Analógica Visual, la Escala de Calificación Numérica, la Encuesta de Salud de Formato Breve, el Perfil de Estados de Ánimo, el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh, el Inventario de Depresión Mayor, la Escala de Estrés Percibido, el EuroQoL-5D de 5 niveles, el Test de Impacto del Dolor de Cabeza; la ID-migraña; el cuestionario de selección de 3 elementos; el Inventario de Personalidad Multifásica de Minnesota; la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS), el Inventario de Depresión de Beck de 50 (BDI; tanto el BD151 original como la segunda edición, BDI-1152), el Cuestionario de Salud del Paciente de 9 Ítems (PHQ-9), el Cuestionario de Evaluación de la Discapacidad por Migraña (MI-DAS), el Cuestionario de Calidad de Vida Específico para la Migraña versión 2.1 (MSQ v2.1), el Cuestionario Europeo de Calidad de Vida-5 Dimensiones (EQ-5D), el Formulario Corto 36 (SF-36), o una combinación de estos. En algunas modalidades, tratar de acuerdo con los métodos de la descripción resulta en una mejora en un trastorno de dolor de cabeza en comparación con el pretratamiento de aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, o aproximadamente 100 %, según cualquiera de las evaluaciones del diario, evaluaciones de un médico o cuidador, o escalas clínicas, descritas en la presente descripción o conocidas en la técnica. En algunas modalidades, el signo o síntoma del trastorno de dolor de cabeza se mide de acuerdo con una evaluación del diario, una evaluación física o psicológica por parte del médico, una prueba de diagnóstico por imágenes, un electroencefalograma, un análisis de sangre, un examen neurológico, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el análisis de sangre evalúa la química sanguínea y/o las vitaminas.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno por consumo de sustancia. Las adicciones a sustancias que pueden tratarse mediante el uso de los métodos en la presente descripción incluyen adicciones a sustancias/agentes adictivos tales como drogas recreativas y medicamentos adictivos. Algunos ejemplos de sustancias/agentes adictivos incluyen los siguientes: entre otros, alcohol, por ejemplo, alcohol etílico, hidroxibutirato gamma (GHB), la cafeína, nicotina, cannabis (marihuana) y derivados del cannabis, opiáceos y otros agonistas opioides similares a la morfina,

como la heroína, fenciclidina y compuestos similares a la fenciclidina, hipnóticos sedantes, como las benzodiacepinas; metacualona, meclocualona, etacualona y barbitúricos y psicoestimulantes como la cocaína, anfetaminas y fármacos relacionados con la anfetamina, como la dextroanfetamina y la metilanfetamina. Algunos ejemplos de medicamentos adictivos incluyen los siguientes: por ejemplo,

5 benzodiacepinas, barbitúricos, y analgésicos, incluido el alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, bencilmorfina de anileridina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimepheptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, ethoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno fentanilo,

10 heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalol huérfano, levorfanol, levofenacilmorfona, lofenitanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, OXYCONTIN®, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfona, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida,

15 profetazina, promedol, protidina, propiram, propoxifeno sufentanilo, tramadol, y tilidina. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno por consumo de alcohol. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno por uso de nicotina (por ejemplo, fumar) y la terapia se usa, por ejemplo, para dejar de fumar.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno alimentario. Como se usa en la presente descripción, el término “trastorno alimentario” se refiere a cualquiera de una variedad de

20 trastornos psicológicos caracterizados por hábitos alimenticios anormales o alterados. Los ejemplos no limitantes de trastornos alimentarios incluyen pica, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por rumiación, trastorno por ingestión de alimentos evitante/restrictivo, trastorno por atracones, otro trastorno alimentario o de alimentación especificado, trastorno alimentario o de alimentación no

25 especificado, o sus combinaciones. En algunas modalidades, el trastorno alimentario es pica, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de rumiación, trastorno de ingestión de alimentos evitante/restrictivo, trastorno de atracones, o sus combinaciones. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción tratan trastornos alimentarios crónicos. Como se usa en la presente descripción, un trastorno alimentario “crónico” es recurrente. En algunas modalidades,

30 al menos un signo o síntoma de un trastorno alimentario mejora después de la administración de un compuesto descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un signo o síntoma de un trastorno alimentario se mide de acuerdo con una evaluación del diario, una evaluación por un

médico clínico o cuidador, o una escala clínica. Los ejemplos no limitantes de escalas clínicas, evaluaciones de diario y evaluaciones por un clínico o cuidador incluyen: la Minientrevista psiquiátrica internacional (MINI), el Instrumento de selección de McLean para el trastorno de personalidad limítrofe (MSI-BPD), el Examen de trastorno alimentario (EDE), el Cuestionario de trastorno alimentario (EDE-Q), el Cuestionario de formato breve de examen de trastorno alimentario (EDE-QS), la escala de estado de apariencia física y de rasgos de ansiedad-versión de estado y rasgos (PASTAS), el inventario de estado-rasgos de ansiedad de Spielberger (STAI), la Regla de preparación de trastornos alimentarios (ED-RR), las Escalas analógicas de calificación visual (VAS), la Escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), la Escala de trastornos alimentarios de Yale-Brown Cornell (YBC-EDS), la Escala de trastornos alimentarios de Yale-Brown Cornell autoinformada (YBC-EDS-SRQ), la Escala de estado de imagen corporal (BISS), el Cuestionario de evaluación de deterioro clínico (CIA), el Inventario de trastornos alimentarios (EDI) (por ejemplo, versión 3: EDI-3), el cuestionario de estados de conciencia alterados de cinco dimensiones (5D-ASC), la Escala de calificación de gravedad de suicidio de Columbia (C-SSRS), el Inventario de cambios de vida (LCI) y sus combinaciones. En algunas modalidades, tratar de acuerdo con los métodos de la descripción resulta en una mejora en un trastorno alimentario en comparación con el pretratamiento de aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, o aproximadamente 100 %, según cualquiera de las evaluaciones del diario, evaluaciones de un médico o cuidador, o escalas clínicas, descritas en la presente descripción o conocidas en la técnica.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno de la fluidez. Como se usa en la presente, un “trastorno de la fluidez” es una interrupción en el flujo de la expresión oral caracterizada por una velocidad, ritmo y disfluencias atípicas (por ejemplo, repeticiones de sonidos, sílabas, palabras y frases; prolongaciones de sonidos; y bloqueos), que también pueden acompañarse de tensión excesiva, evitación del habla, conductas de lucha y manierismos secundarios. Las personas con trastornos de la fluidez también experimentan frecuentemente impactos psicológicos, emocionales, sociales y funcionales como resultado de su trastorno de la comunicación. El trastorno de la fluidez de inicio en la infancia (tartamudeo), el trastorno de la fluidez más común, es una

interrupción en el flujo del habla caracterizada por tipos específicos de disfluencias, que incluyen (i) repeticiones de sonidos, sílabas y palabras monosilábicas; (ii) prolongaciones de consonantes cuando no es para énfasis; y (iii) bloques (es decir, fijación inaudible o silenciosa o incapacidad de iniciar sonidos). Estas disfluencias pueden afectar la velocidad y el ritmo del habla y pueden ir acompañadas de reacciones negativas a la expresión oral; comportamientos de evitación (es decir, evitar sonidos, palabras, personas o situaciones que impliquen hablar); comportamientos de escape, tales como manierismos secundarios (por ejemplo, parpadeo de los ojos y asentimiento de la cabeza u otros movimientos de las extremidades, el cuerpo o la cara); y tensión física. Los niños y adultos que tartamudean también experimentan frecuentemente consecuencias psicológicas, emocionales, sociales y funcionales de su tartamudeo, que incluyen ansiedad (por ejemplo, ansiedad social), una sensación de pérdida de control y pensamientos o sentimientos negativos sobre sí mismos o sobre la comunicación. El trastorno de la fluidez de inicio en la infancia (tartamudeo) puede presentarse junto con otros trastornos, tales como el trastorno por déficit de atención/hiperactividad, el trastorno del espectro autista, la discapacidad intelectual, la discapacidad del lenguaje o de aprendizaje, los trastornos convulsivos, los trastornos de ansiedad (por ejemplo, el trastorno de ansiedad social), los trastornos del sonido del habla y otros trastornos del desarrollo.

En algunas modalidades, la descripción proporciona el tratamiento/gestión de diferentes tipos de dolor, que incluyen, entre otros, el dolor por cáncer, por ejemplo, el dolor por cáncer refractario; dolor neuropático; dolor posoperatorio; hiperalgesia inducida por opioides y tolerancia relacionada con los opioides; dolor neurológico; dolor posoperatorio/posquirúrgico; síndrome de dolor regional complejo (CRPS); descarga eléctrica; amputación de miembro; quemaduras químicas o térmicas graves; esguinces, desgarros de ligamentos, fracturas, heridas y otras lesiones tisulares; cirugía dental, procedimientos y enfermedades; trabajo de parto y parto; durante la fisioterapia; envenenamiento por radiación; síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); fibrosis epidural (o peridural); dolor ortopédico; dolor de espalda; cirugía lumbar fracasada y laminectomía fracasada; ciática; crisis de célula falciforme dolorosa; artritis; enfermedad autoinmunitaria; dolor vesical incoercible; dolor asociado con determinados virus, por ejemplo, dolor por zóster o dolor por herpes; náuseas agudas, por ejemplo, dolor que puede estar causando las náuseas o el dolor abdominal que a menudo acompaña las náuseas graves; migraña, por ejemplo, con aura; y otras afecciones que incluyen depresión (por ejemplo, depresión aguda o depresión crónica), depresión junto con dolor, dependencia del alcohol, agitación aguda, asma resistente, asma aguda (por ejemplo, afecciones de dolor no relacionadas pueden inducir asma), epilepsia, lesión cerebral aguda y accidente

cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos. El dolor puede ser persistente o crónico y durar de semanas a años, en algunos casos, aunque la lesión o enfermedad que causó el dolor se haya curado o desaparecido, y en algunos casos a pesar de los medicamentos y/o tratamientos previos. En algunas modalidades, el dolor es dolor crónico. Además, la descripción incluye el tratamiento/manejo de cualquier combinación de estos tipos de dolor o afecciones.

En algunas modalidades, el dolor tratado/controlado es dolor intercurrente agudo o dolor relacionado con la deformación que puede ocurrir en una afección de dolor crónico. En algunas modalidades, el dolor tratado/gestionado es el dolor por cáncer, por ejemplo, el dolor por cáncer refractario. En algunas modalidades, el dolor tratado/gestionado es el dolor posquirúrgico. En algunas modalidades, el dolor tratado/gestionado es el dolor ortopédico. En algunas modalidades, el dolor tratado/gestionado es el dolor de espalda. En algunas modalidades, el dolor tratado/gestionado es el dolor neuropático. En algunas modalidades, el dolor tratado/gestionado es el dolor dental. En algunas modalidades, la afección tratada/gestionada es la depresión. En algunas modalidades, el dolor tratado/gestionado es el dolor crónico en pacientes con tolerancia a los opioides.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es artritis. Los tipos de artritis incluyen artrosis, artritis reumatoide, artritis infantil, fibromialgia, gota y lupus. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es artrosis. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es artritis reumatoide. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es artritis infantil. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es gota. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es lupus. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es fibromialgia. La fibromialgia es un trastorno caracterizado por dolor musculoesquelético generalizado, acompañado de fatiga, sueño, problemas de memoria y estado de ánimo. Se cree que la fibromialgia amplifica las sensaciones dolorosas al afectar los procesos cerebrales y de la médula espinal que implican señales dolorosas y no dolorosas. Los síntomas a menudo comienzan después de un evento, como trauma físico, cirugía, infección o estrés psicológico significativo. En otros casos, los síntomas se acumulan gradualmente con el tiempo, sin un único evento desencadenante. Las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar fibromialgia que los hombres. Muchas personas que tienen fibromialgia también tienen dolores de cabeza tensionales, trastornos de la articulación temporomandibular (TMJ), síndrome del intestino irritable, ansiedad y depresión.

Ejemplos no limitativos de escalas clínicas de PD, evaluaciones de diario y evaluaciones por un clínico o cuidador que pueden usarse para evaluar la duración de la acción, el estado psicodélico, el estado mental, el estado de ánimo, el efecto farmacológico, etc. del paciente en una o más

indicaciones incluyen, entre otros, la Minientrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI), el Cuestionario de Experiencia Mística (MEQ30), la Escala de Clasificación de Estados Alterados de Conciencia de 5 Dimensiones (5D-ASC), la Escala de Clasificación de Alucinógenos (HRS), las calificaciones de la escala analógica visual (VAS) de ‘Cualquier efecto farmacológico’, un Cuestionario de Efectos Persistentes de 5 incisos (PEQ) que evalúa la significación, espiritualidad y los conocimientos y desafíos psicológicos de la experiencia y el efecto general del fármaco, la batería de pruebas NeuroCart (por ejemplo, movimientos oculares sacádicos, movimientos oculares de persecución suave, seguimiento adaptativo, balanceo corporal, relación del tamaño de la pupila, escalas analógicas visuales Bond y Lader (VAS B&L) y Bowdle (VAS Bowdle)), electroencefalograma farmacológico (EEG), Inventario de estado-rasgos de ansiedad (STAI), Inventario de Temperamento y Carácter Holandés (TCI), Cuestionario de Personalidad Holandés-2-Revisado (NPV-2-R), el Perfil de Estados de Ánimo (POMS) y la escala de intensidad en tiempo real.

La Minientrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI) (por ejemplo, versión 7.0.2) es un instrumento de entrevista de diagnóstico para trastornos psiquiátricos en el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-5) y la Clasificación internacional de enfermedades-10. En algunas modalidades, el tratamiento de acuerdo con los métodos de la descripción da como resultado una mejora en un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, depresión, ansiedad, etc.) en comparación con el pretratamiento de aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %, de acuerdo con una evaluación de la Minientrevista neuropsiquiátrica internacional. En algunas modalidades, el sujeto tiene una puntuación de MINI 7.0.2 más baja en comparación con la puntuación de MINI 7.0.2 del sujeto antes del tratamiento.

El Cuestionario de Experiencias Místicas se desarrolló por primera vez durante una encuesta en línea sobre hongos que contienen psilocibina y se validó mediante el uso de datos de estudios experimentales con dosis controladas de psilocibina. La versión revisada contiene 30 elementos (MEQ30) sobre los efectos subjetivos del fármaco y se completa retrospectivamente. Los efectos se puntúan en total y en cuatro subdominios (místico, estado de ánimo positivo, espacio/tiempo, inefabilidad), en base a un porcentaje de la puntuación máxima posible. Se ha demostrado que una

puntuación del Cuestionario de Experiencia Mística (MEQ30) superior al 60 %, el criterio para una experiencia mística completa, es un mediador de la mejora de los síntomas en ensayos clínicos previos con psicodélicos. En algunas modalidades, los métodos en la presente descripción proporcionan al paciente una puntuación del Cuestionario de Experiencia Mística (MEQ30) de al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %. En algunas modalidades, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 90 % de los sujetos tratados con los métodos descritos en la presente descripción tienen una puntuación del Cuestionario de Experiencias Místicas (MEQ30) de al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %.

La escala de calificación de estados alterados de conciencia de 5 dimensiones (5D-ASC) mide los estados alterados de conciencia y contiene 94 elementos (escalas analógicas visuales). La escala 5D-ASC mide las alteraciones en el estado de ánimo, la percepción, la experiencia de uno mismo en relación con el entorno y el trastorno del pensamiento. El instrumento consiste en cinco subescalas/dimensiones y 11 escalas de orden inferior. La dimensión 5D-ASC “Infinidad oceánica” (27 elementos) mide la desrealización y la despersonalización asociadas con estados emocionales positivos, que van desde el estado de ánimo elevado hasta la exaltación eufórica. Las escalas de orden inferior correspondientes incluyen “experiencia de unidad”, “experiencia espiritual”, “estado de felicidad” y “perspicacia”. La dimensión “Disolución ansiosa del ego” (21 incisos) resume la desintegración del ego y la pérdida de control sobre uno mismo asociados con la ansiedad. Las escalas de orden inferior correspondientes incluyen “desencarnación”, “control cognitivo deteriorado” y “ansiedad”. La dimensión “Reestructuración visionaria” (18 elementos) consiste en las escalas de orden inferior “imágenes complejas”, “imágenes elementales”, “sinestesia audiovisual” y “significado cambiado de los perceptos”. Dos dimensiones adicionales describen las “Alteraciones auditivas” (15 elementos) y la “Reducción de la vigilancia” (12 elementos). La puntuación se basa en un porcentaje de la puntuación máxima posible. La escala está bien validada y se usa ampliamente para caracterizar los efectos subjetivos de varios fármacos psicodélicos. En algunas modalidades, el 5D-ASC se usa para medir los cambios en la experiencia psicodélica subjetiva de los sujetos. En algunas modalidades, los métodos en la presente descripción proporcionan al paciente una puntuación 5D-ASC (por ejemplo, en la subescala de amplitud oceánica) de al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %. En algunas modalidades, al menos 50 %, al menos 55

%, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 90 % de los sujetos tratados con los métodos descritos en la presente descripción tienen una puntuación 5D-ASC (por ejemplo, en la subescala de amplitud oceánica) de al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %.

- 5 La escala de valoración de alucinógenos (HRS) es un cuestionario con hasta 100 elementos, y el cuestionario está diseñado para evaluar los efectos subjetivos de las sustancias alucinógenas. Los participantes califican las respuestas a la mayoría de las preguntas en una escala de intensidad de 5 puntos: 0=para nada; 1=ligeramente; 2=moderadamente; 3=bastante; y 4=extremadamente. Algunas preguntas tienen una escala ligeramente modificada, y una pregunta pide calificar la cantidad de
- 10 tiempo entre cuando se administró el fármaco y sentir un efecto de: sin efecto, 0-5 minutos, 5-15 minutos, 15-30 minutos, 30-60 minutos, o más de una hora. Las preguntas se agrupan en factores o dominios que incluyen: 1) somestesia, 2) afecto, 3) percepción, 4) cognición, 5) voluntad y 6) intensidad. En algunas modalidades, los métodos en la presente descripción proporcionan al paciente una puntuación de la Escala de Clasificación de Alucinógenos (HRS) (por ejemplo, en la subescala
- 15 de intensidad) de al menos 1.8, al menos 2.0, al menos 2.2, al menos 2.4, al menos 2.6, al menos 2.8, al menos 3.0, al menos 3.2, al menos 3.4, al menos 3.6, al menos 3.8 o 4.0. En algunas modalidades, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 90 % de los sujetos tratados con los métodos descritos en la presente descripción tienen una puntuación en la subescala de intensidad del HRS de mayor que > 2.79, por
- 20 ejemplo, una puntuación de al menos 2.8, al menos 3.0, al menos 3.2, al menos 3.4, al menos 3.6, al menos 3.8 o 4.0.

- La escala analógica visual (VAS) es una escala de respuesta psicométrica que puede usarse en cuestionarios. Es un instrumento de medición de características o actitudes subjetivas que no pueden medirse directamente. Cuando responden a un elemento VAS, los encuestados especifican su nivel
- 25 de acuerdo con una declaración indicando una posición a lo largo de una línea continua entre dos puntos finales, generalmente una línea horizontal de 100 mm marcada de “en absoluto”, “definitivamente no”, o similares, a la izquierda a “extremadamente”, “definitivamente así”, o similares, a la derecha. El VAS de Bond y Lader implica que el sujeto indique (con marcas verticales) en dieciséis escalas analógicas visuales horizontales de 100 mm cómo se siente. A partir de estas
- 30 mediciones, se calculan tres factores principales como se describe por Bond y Lader: alerta (de nueve puntuaciones), contento (a menudo llamado estado de ánimo; de cinco puntuaciones) y calma (de dos puntuaciones). El Bowdle VAS y el Drug Rating VAS proporcionan al sujeto elementos del

cuestionario de valoración de fármacos: fármaco agradable, fármaco agradable y fármaco desagradable. El VAS de cualquier efecto farmacológico implica que el sujeto indique (con marcas verticales) en escalas analógicas visuales horizontales de 100 mm con el elemento de efectos de fármaco (“Puedo sentir cualquier efecto farmacológico”). En algunas modalidades, el sujeto tiene una puntuación VAS máxima (por ejemplo, VAS de Bond y Lader, VAS de Bowdle y VAS de calificación farmacológica, y/o VAS de cualquier efecto farmacológico) de ≥ 60 mm después del tratamiento. En algunas modalidades, el sujeto tiene una puntuación VAS (por ejemplo, VAS de Bond y Lader, VAS de Bowdle y VAS de calificación farmacológica y/o VAS de cualquier efecto farmacológico) mayor o igual a 60 mm, 65 mm, 70 mm, 75 mm, 80 mm, 85 mm, 90 mm o 95 mm, después del tratamiento. En algunas modalidades, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % de los sujetos tratados con los métodos descritos en la presente descripción informan una puntuación VAS máxima (por ejemplo, VAS de Bond y Lader, VAS de Bowdle y VAS de calificación farmacológica, y/o VAS de cualquier efecto farmacológico) mayor o igual a 60 mm, 65 mm, 70 mm, 75 mm, 80 mm, 85 mm, 90 mm, o 95 mm después del tratamiento. En algunas modalidades, el sujeto tiene una puntuación VAS máxima de efecto farmacológico de ≥ 60 mm después del tratamiento. En algunas modalidades, el sujeto tiene una puntuación de efecto farmacológico VAS de mayor o igual a 60 mm, 65 mm, 70 mm, 75 mm, 80 mm, 85 mm, 90 mm o 95 mm, después del tratamiento. En algunas modalidades, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 % de los sujetos tratados con los métodos descritos en la presente descripción informan una puntuación máxima VAS de cualquier efecto farmacológico mayor o igual a 60 mm, 65 mm, 70 mm, 75 mm, 80 mm, 85 mm, 90 mm o 95 mm después del tratamiento.

El cuestionario de efectos persistentes de 5 incisos (PEQ) es un cuestionario de 5 incisos que evalúa la importancia, el significado espiritual, la profundidad psicológica y cuán desafiante fue la experiencia de un participante durante la sesión de medicina. Las puntuaciones se evalúan en una escala de 0 (en absoluto) a 5 (extremadamente). Las puntuaciones más altas (bajo la consideración de los elementos puntuados inversamente) indican efectos de tratamiento persistentes más fuertes. En algunas modalidades, el paciente informa que su experiencia es la más o entre las cinco experiencias más significativas de su vida de acuerdo con el Cuestionario de Efectos Persistentes (PEQ). En algunas modalidades, el paciente informa que su experiencia es la más o entre las cinco experiencias más perspicaces psicológicamente de su vida, de acuerdo con el Cuestionario de Efectos Persistentes (PEQ).

El Perfil de estados de ánimo (POMS) mide seis estados de ánimo o afectivos identificables: Tensión-Ansiedad, Depresión-Rechazo, Ira-Hostilidad, Vigor-Actividad y Fatiga-Inercia. En el POMS original, estos estados se abordan a través de 65 escalas de calificación adjetiva de cinco puntos, y se añade una sexta dimensión (confusión-perplejidad) que no aparece en el POMS abreviado en donde se usan 32 preguntas para evaluar diferentes períodos (generalmente las dos últimas horas, a veces la semana pasada). Las escalas usan un sistema de puntuación de cinco puntos, que varía de 0 (en absoluto) a 4 (extremadamente). Las puntuaciones de los diferentes estados se calculan mediante el uso de un algoritmo de puntuación.

En la escala de intensidad en tiempo real, se pide a los sujetos que califiquen verbalmente la intensidad psicológica de su experiencia en una escala de 0-4 (0 = en absoluto; 1 = ligeramente; 2 = moderadamente; 3 mucho; 4 = extremadamente) en tres niveles: intensidad visual, intensidad corporal e intensidad emocional/metacognitiva. Sus respuestas se registran durante la administración del fármaco (durante la experiencia). En algunas modalidades, los métodos en la presente descripción proporcionan al paciente una puntuación de escala de intensidad en tiempo real (por ejemplo, en la subescala emocional/metacognitiva) de al menos 1.8, al menos 2.0, al menos 2.2, al menos 2.4, al menos 2.6, al menos 2.8, al menos 3.0, al menos 3.2, al menos 3.4, al menos 3.6, al menos 3.8 o 4.0. En algunas modalidades, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 90 % de sujetos tratados con los métodos descritos en la presente descripción tienen una puntuación en la escala de intensidad en tiempo real mayor que > 2.79, por ejemplo, una puntuación de al menos 2.8, al menos 3.0, al menos 3.2, al menos 3.4, al menos 3.6, al menos 3.8 o 4.0.

En algunas modalidades, una primera dosis de aproximadamente 8-16 mg, o aproximadamente 8-14 mg, o aproximadamente 8-12 mg, o aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12 mg, o aproximadamente 16 mg de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo, o solvato farmacéuticamente aceptable de este y una evaluación adecuada (por ejemplo, un cuestionario VAS de cualquier efecto farmacológico, la Escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), o ambos) se usan para seleccionar sujetos que son candidatos adecuados para un tratamiento adicional. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos comprenden administrar una primera dosis (por ejemplo, aproximadamente 8-16 mg o aproximadamente 8-14 mg o aproximadamente 8-12 mg o aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12 mg, o aproximadamente 16 mg) de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o polimorfo de este a un sujeto, seguido de administrar una evaluación

adecuada (por ejemplo, VAS cualquier cuestionario de efecto farmacológico, la Escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), o ambas) al sujeto (por ejemplo, 4 a 10 horas después de la dosis), y si el sujeto tiene una puntuación VAS de efecto farmacológico máxima de mayor o igual a 60 mm, 65 mm, 70 mm, 75 mm, 80 mm, 85 mm, 90 mm, o 95 mm, y/o se considera que es sensible en base a una reducción en la puntuación MADRS (por ejemplo, una reducción de la puntuación MADRS con respecto al valor de referencia de al menos aproximadamente 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, etc.) después de la primera dosis, y luego administrar a esos sujetos una segunda dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo, o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la segunda dosis es mayor o igual a la primera dosis. En algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 8 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de aproximadamente 10-14 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 10 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de aproximadamente 12-14 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 8-12 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de aproximadamente 14-16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 8-16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de aproximadamente 8-16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 12 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de aproximadamente 12 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato

farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, una primera dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este y una evaluación adecuada (por ejemplo, un

5 cuestionario VAS de cualquier efecto farmacológico, la Escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) cuando el trastorno es un trastorno de depresión, o ambos) se usan para seleccionar sujetos que son candidatos adecuados para una cantidad o régimen de dosificación

aumentados. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos comprenden administrar una primera dosis (por ejemplo, aproximadamente 8-12 mg o aproximadamente 8-10 mg) de un

10 compuesto de Fórmula (I-3), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o polimorfo de este a un sujeto, seguido de administrar una evaluación adecuada (por ejemplo, VAS

cualquier cuestionario de efecto farmacológico, la Escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), o ambas) al sujeto (por ejemplo, 4 a 10 horas después de la dosis),

y si el sujeto tiene una puntuación VAS de efecto farmacológico máxima de menos de 60 mm, menos

15 de 55 mm, menos de 50 mm, menos de 45 mm, menos de 40 mm, menos de 35 mm, menos de 30 mm, o menos de 25 mm, y/o una reducción de la puntuación MADRS de antes del tratamiento (valor

de referencia) de menos de aproximadamente 50 %, tal como aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %,

20 aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, o sin cambios en la puntuación MADRS después de la primera dosis, luego administrar a esos sujetos

una segunda dosis de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo, o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la segunda dosis es mayor que la primera dosis. En

algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 8 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de

25 aproximadamente 10-16 mg, aproximadamente 10-14 mg, o aproximadamente 12-16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En

algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 10 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de

30 aproximadamente 12-16 mg, o aproximadamente 12-14 mg, o aproximadamente 14-16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En

algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 8-12 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de

aproximadamente 14-16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 10-12 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de aproximadamente 14-16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 10 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la primera dosis es de aproximadamente 12 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y la segunda dosis es de aproximadamente 16 mg del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, los métodos proporcionan un 5-HT de serotonina neocortical_{2A} ocupación del receptor de al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, según se determina por la tomografía por emisión de positrones de acuerdo con Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, y otros (2019). Los efectos psicodélicos de la psilocibina se correlacionan con la ocupación del receptor 2A de serotonina y los niveles plasmáticos de psilocina. Neuropsychopharmacology, 44:1328-34.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede usarse como terapia independiente.

Terapia adyuvante/combinada

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede usarse en terapia adjunta/combinada. En algunas modalidades, al sujeto (por ejemplo, con MDD) se le administra el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una terapia y/o terapéutica adicional. La administración del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una terapia y/o terapéutica adicional puede realizarse simultáneamente, secuencialmente o por separado. En algunas modalidades, la administración de una terapia y/o terapéutica adicional es anterior a la administración del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la administración de una terapia y/o terapéutica adicional es después de la administración del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente

aceptable de este. En algunas modalidades, la administración de una terapia y/o terapéutico adicional es simultánea con la administración del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la administración de una terapia y/o terapéutico adicional es anterior, durante y/o después de la administración del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la administración del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, como parte de la terapia combinada o adyuvante, puede ir acompañada de psicoterapia antes, durante y/o después de cada dosis.

En la terapia combinada o adyuvante descrita en la presente descripción, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse mediante el uso de un programa de dosificación diferente al de la terapia y/o terapéutico adicional. Por ejemplo, el sujeto puede tomar una medicación antidepresiva en un programa diario (por ejemplo, una dosificación oral diaria), mientras que el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse mediante el uso de un programa de dosificación intermitente como se describe en la presente descripción, por ejemplo, una dosis en un curso de tratamiento o dos dosis administradas tres semanas de diferencia (± 3 días) en un curso de tratamiento. En algunas modalidades, la terapia adjunta o la terapia combinada proporciona niveles plasmáticos detectables del compuesto de Fórmula (I-3) y el al menos un terapéutico adicional (por ejemplo, medicación antidepresiva) al mismo tiempo. Por ejemplo, un sujeto que toma una medicación antidepresiva en un horario diario (por ejemplo, dosificación oral diaria) que recibe el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede tener niveles plasmáticos detectables de cada agente poco después de la dosificación del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la terapia adjunta o la terapia combinada no conducen a niveles plasmáticos detectables del compuesto de Fórmula (I-3) y el al menos un terapéutico adicional (por ejemplo, medicación antidepresiva) al mismo tiempo.

En algunas modalidades, el terapéutico adicional es una medicación antidepresiva, un anticonvulsivo, dimesilato de lisdexamfetamina, un antipsicótico, un ansiolítico, un fármaco antiinflamatorio, una benzodiazepina, un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), un fármaco analgésico, un fármaco cardiovascular, un antagonista opioide, o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el antidepresivo adicional es una medicación antidepresiva. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente

aceptable de este, se usa en la terapia adjunta para pacientes que ya toman una medicación antidepresiva (por ejemplo, SSRI, IRSN, etc.). Para mayor claridad, cuando se hace referencia a la terapia combinada o adyuvante que involucra una “medicación antidepresiva” (o simplemente un “antidepresivo”), el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se considera en la presente descripción separado y distinto de la medicación antidepresiva, a pesar de que ambos tienen propiedades antidepresivas. En cambio, “medicación antidepresiva” (o “antidepresivo”) se refiere a agentes no psicodélicos, siendo la mayoría de los medicamentos antidepresivos aprobados por los reguladores agentes antidepresivos de monoaminas caracterizados por un modo de acción que aborda uno o más desequilibrios (generalmente una deficiencia) de los neurotransmisores serotonina, norepinefrina y dopamina. En algunas modalidades, la medicación antidepresiva es un tratamiento farmacológico aprobado para un trastorno de depresión en al menos una jurisdicción, tal como Estados Unidos de América, la Unión Europea, el Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda y Japón. En algunas modalidades, una medicación antidepresiva afecta indirectamente a un receptor de neurotransmisor, por ejemplo, por medio de interacciones que afectan la reactividad de otras moléculas en un receptor de neurotransmisor. En algunas modalidades, la medicación antidepresiva es un agonista. En algunas modalidades, la medicación antidepresiva es un antagonista. En algunas modalidades, la medicación antidepresiva es un antidepresivo tricíclico (“TCA”), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (“SSRI”), un inhibidor de la recaptación de serotonina (“SRI”), un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (“SNRI”), un inhibidor de la recaptación de dopamina (“DRI”), un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (“NRU”), un inhibidor de la recaptación de dopamina, serotonina y noradrenalina (“DSNRI”), un inhibidor de la monoaminoxidasa (“MAOI”), que incluye un inhibidor reversible de la monoaminoxidasa de tipo A (RIMA), o sus combinaciones. En algunas modalidades, la medicación antidepresiva es un TCA. En algunas modalidades, el TCA es imipramina o clomipramina. En algunas modalidades, la medicación antidepresiva es un inhibidor de la recaptación de serotonina (“SRI”). En algunas modalidades, la medicación antidepresiva es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI). En algunas modalidades, el SSRI es citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, fluoxetina o sus combinaciones. En algunas modalidades, la medicación antidepresiva es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI). En algunas modalidades, el SNRI es venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, levomilnaciprán o sus combinaciones. En algunas modalidades, los efectos antidepresivos se aumentan con el uso de pregabalina como un terapéutico

adicional. En algunas modalidades, la medicación antidepresiva actúa (ya sea directa o indirectamente) en más de un tipo de receptor de neurotransmisor. En algunas modalidades, la medicación antidepresiva se elige de bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprán, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina, venlafaxina, dextrometorfano, cariprazina, vortioxetina, vilazodona y levomilnacipram. Los medicamentos antidepresivos, tales como los SSRI, generalmente se toman por vía oral, típicamente en forma de tabletas, y generalmente necesitan tomarse diariamente. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se usa como terapia adjunta para pacientes que toman una dosis estable de medicación antidepresiva, tal como pacientes en medicación(ones) antidepresiva(s) de fondo que incluyen SSRI e IRSN. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se usa como terapia adjunta para pacientes que toman una dosis estable de medicación antidepresiva con una respuesta inadecuada a esa medicación antidepresiva. En algunas modalidades, el sujeto toma una monoterapia con una medicación antidepresiva. En algunas modalidades, el sujeto toma una combinación de medicamentos antidepresivos. En algunas modalidades, el sujeto toma una medicación antidepresiva tal como citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina, fluoxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, levomilnaciprán, bupropión, vortioxetina, vilazodona o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el tratamiento adicional es un anticonvulsivo. En algunas modalidades, el anticonvulsivo es gabapentina, carbamazepina, etosuximida, lamotrigina, felbamato, topiramato, zonisamida, tiagabina, oxcarbazepina, levetiracetam, divalproex sódico, fenitoína, fosfenitoína. En algunas modalidades, el anticonvulsivo es topiramato.

En algunas modalidades, el tratamiento adicional es un antipsicótico. En algunas modalidades, el antipsicótico es una fenotiazina, butirofenona, tioxanteno, clozapina, risperidona, olanzapina, o sertindol, quetiapina, aripiprazol, zotepina, perospirona, un antagonista de la neurokinina-3, tal como osanetant y talnetant, rimonabant, o una de sus combinaciones.

En algunas modalidades, el terapéutico adicional es un ansiolítico. En algunas modalidades, un ansiolítico se selecciona de alprazolam, un alfabloqueante, un antihistamínico, un barbitúrico, un betabloqueante, bromazepam, un carbamato, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, un opioide, oxazepam, temazepam, o triazolam.

En algunas modalidades, el tratamiento adicional es un fármaco antiinflamatorio. En algunas modalidades, el fármaco antiinflamatorio es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAIDS),

- corticosteroides, paracetamol (inhibidores de la COX-3), Inhibidor de la 5-lipoxigenasa, antagonista de los receptores de leucotrienos, inhibidor de la leucotrieno A4 hidrolasa, antagonista de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueante, antihistamínico, antagonista del receptor de histamina 2; antagonista de la fosfodiesterasa 4, antagonista de citocinas, Antagonista de CD44, agente antineoplásico, Inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (estatinas), el estrógeno, andrógeno, agente antiplaquetario, antidepresivo, inhibidores de *Helicobacter pylori*, inhibidor de la bomba de protones, tiazolidinediona, compuestos de doble acción, o una combinación de estos.
- En algunas modalidades, el terapéutico adicional es una benzodiazepina. En algunas modalidades, el benzodiazepina es diazepam o alprazolam.
- 10 En algunas modalidades, el terapéutico adicional es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). En algunas modalidades, el antagonista del receptor de NMDA es ketamina. En algunas modalidades, el antagonista del receptor de NMDA es óxido nitroso.
- En algunas modalidades, el analgésico adicional es un analgésico. En algunas modalidades, el analgésico es paracetamol. En algunas modalidades, el analgésico es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tal como aspirina, ibuprofeno y naproxeno. En algunas modalidades, el analgésico es un inhibidor de COX-2, tal como rofecoxib, celecoxib, parecoxib y etoricoxib. En algunas modalidades, el analgésico es un opioide.
- 15 En algunas modalidades, el terapéutico adicional es un fármaco cardiovascular. Los ejemplos no limitantes de fármacos cardiovasculares incluyen digoxina o (3 β ,5 β ,12 β)-3-[(O-2,6-dideoxi- β -D-ribo-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,6-dideoxi- β -D-ribo-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-dideoxi- β -D-ribohexopiranosil)oxi]-12,14-dihidroxi-card-20(22)-enolida, lisinopril, captopril, ramipril, trandolapril, benazepril, cilazapril, enalapril, moexipril, perindopril, quinapril, fludrocortisona, enalaprilato, quinapril, perindopril, apixabán, dabigatrán, edoxabán, heparina, rivaroxabán, warfarina, aspirina, clopidogrel, dipiridamol, prasugrel, ticagrelor, azilsartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartanescaubitril, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol, amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, nimodipina, nisolidipina, verapamilo, estatinas, ácidos nicotínicos, diuréticos, vasodilatadores, y sus combinaciones.
- 20 En algunas modalidades, el terapéutico adicional es un antagonista opioide. Ejemplos no limitantes de antagonistas de opioides incluyen naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalorfina, dinicotinato de nalrfina, levallrfán, samidorfán, nalodeína, alvimopán, metilnaltrexona, naloxegol, 6-naltrexol, axelopran, bevenoprán, metilsamidorfán, naldemedine, buprenorfina, decozine, fanol, levorfanol,
- 30

nalbufina, pentazocina y fenazocina.

En algunas modalidades, el terapéutico adicional es un modulador del receptor de serotonina. Los ejemplos no limitantes de moduladores del receptor de serotonina incluyen glemanserina (MDL-11,939), eplivanserina (SR-46,349), ketanserina, ritanserina, altanserina, acepromazina, mianserina, mirtazapina, quetiapina, SB204741, SB206553, SB242084, LY272015, SB243213, blonanserina, SB200646, RS102221, nefazodona, volinanserina (MDL-100,907), pimavanserina (ACO-103), nelotanserina, lorcaserina, flibanserina y roluperiodona.

Algunos medicamentos no se usan preferentemente en combinación con el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo, o solvato farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, aquellos medicamentos que están contraindicados, aquellos que pueden potencialmente aumentar los efectos subjetivos en un grado excesivo, o aquellos que pueden potencialmente atenuar los efectos psicodélicos convenientes. Los ejemplos de medicamentos que, en modalidades preferidas, no se usan en combinación con el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo, o solvato farmacéuticamente aceptable de este, incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de la monoaminoxidasa, un antidepresivo tricíclico (“TCA”), y un modulador del receptor de serotonina tal como un bloqueador de 5-HT_{2A}. En algunas modalidades, el sujeto no toma o administra un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAOI), en particular un inhibidor de monoaminoxidasa tipo A o tipo B (MAO-A/B). En algunas modalidades, el sujeto no toma o administra un antidepresivo tricíclico (“TCA”). En algunas modalidades, el sujeto no toma ni se le administra un modulador del receptor de serotonina. En algunas modalidades, el sujeto no toma o administra un 5-HT_{2A} bloqueador, tal como mirtazapina.

En algunas modalidades, al sujeto se le administra al menos una terapia además de la administración de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. Los ejemplos no limitantes de terapias incluyen estimulación magnética transcraneal, terapia cognitivo-conductual, psicoterapia interpersonal o psicoterapia asistida por psicodélicos (PAP), terapia de comportamiento dialéctico, técnicas de atención plena, o terapia de aceptación y compromiso, o sus combinaciones. En algunas modalidades, al sujeto se le administra un marco de seis dominios para la psicoterapia asistida por psicodélicos denominado terapia EMBARK.

En algunas modalidades, un método para tratar a un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en un entorno controlado, en donde el sujeto recibe apoyo psicológico.

En algunas modalidades, un método para tratar a un sujeto que lo necesita comprende al menos uno de los siguientes:

(i) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en un entorno controlado, en donde al sujeto se le proporciona apoyo psicológico;

(ii) hacer que el sujeto participe en una o más sesiones de apoyo psicológico previas a la administración; y/o

(iii) hacer que el sujeto participe en una o más sesiones de apoyo psicológico posteriores a la administración.

En algunas modalidades, después de la administración, el sujeto puede no sentir los efectos del fármaco durante aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 60 minutos o aproximadamente 90 minutos, o cualquier intervalo entre ellos. Este período después de la administración y antes del inicio de los efectos se denominará en la presente descripción como la etapa inicial de la sesión de tratamiento. El momento marcado por el inicio de los efectos del fármaco se denominará en la presente descripción como la etapa temprana de la sesión de tratamiento.

En algunas modalidades, el sujeto experimentará efectos máximos aproximadamente a las 0.15 horas, aproximadamente a las 0.25 horas, aproximadamente a las 0.5 horas, aproximadamente a las 0.75 horas, aproximadamente a las 1.0 horas, aproximadamente a las 1.25 horas, aproximadamente a las 1.5 horas, aproximadamente a las 1.75 horas, aproximadamente a las 2 horas, aproximadamente a las 2.25 horas, aproximadamente a las 2.5 horas, aproximadamente a las 2.75 horas, aproximadamente a las 3 horas, aproximadamente a las 3.25 horas, aproximadamente a las 3.5 horas después de la administración, o cualquier intervalo entre ellos. El período de tiempo marcado por la experiencia máxima con el fármaco se denominará en la presente descripción etapa máxima de la sesión de tratamiento.

En algunas modalidades, los efectos del compuesto de Fórmula (I-3) pueden desgastarse sustancialmente de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas después de la administración, o cualquier intervalo entre ellos. Este período de tiempo se denominará la etapa tardía de la sesión de tratamiento.

En algunas modalidades, la capacidad del sujeto para alcanzar un estado no dual (por ejemplo, una experiencia mística), o un sentido de unidad, infinitud, disolución del ego o trascendencia se correlaciona con un resultado clínico positivo. Cada uno de estos términos puede definirse

comúnmente como la ruptura de la relación habitual entre el yo y el otro, de manera que el sujeto puede sentir una unidad y un mayor sentido de conexión con el entorno circundante y/o el mundo en general. En algunas modalidades, los niveles bajos de excitación emocional-que podrían indicar evitación, falta de participación o intelectualización-podrían, en algunas modalidades, correlacionarse con poco o ningún mejoramiento en los resultados del tratamiento.

Los factores que pueden influir en la experiencia subjetiva pueden incluir, por ejemplo, (i) la dosis, (ii) la mentalidad del participante antes de la sesión, (iii) el entorno de la sesión, (iv) la capacidad del sujeto para concentrarse y permanecer con la experiencia, y/o (v) la experiencia previa del sujeto con los psicodélicos. Estos y otros factores se describirán con más detalle a continuación, junto con las formas de maximizar el beneficio terapéutico de la sesión de tratamiento.

Sesiones de apoyo psicológico previas a la administración (“Sesiones de preparación”)

En algunas modalidades, el sujeto participa en al menos una sesión de apoyo psicológico antes de que comience la administración (“sesión de apoyo psicológico previa a la administración” o “sesión de preparación”). En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico previa a la administración puede celebrarse aproximadamente 1 mes antes de la administración. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico previa a la administración puede celebrarse aproximadamente 2 semanas antes de la administración. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico previa a la administración puede celebrarse aproximadamente 1 semana antes de la administración. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico previa a la administración puede celebrarse aproximadamente 3 días antes de la administración. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico previa a la administración puede celebrarse aproximadamente 1 día antes de la administración. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico previa a la administración puede celebrarse el mismo día y antes de la administración. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico previa a la administración puede realizarse en cualquier intervalo entre aproximadamente 1 mes antes de la administración hasta el mismo día que la administración.

En algunas modalidades, el sujeto puede participar en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho sesiones de apoyo psicológico de preadministración. En algunas modalidades, el sujeto puede participar en al menos dos sesiones de apoyo psicológico previas a la administración. En algunas modalidades, el sujeto puede participar en al menos tres sesiones de apoyo psicológico previas a la administración. En algunas modalidades, el sujeto puede participar en sesiones de apoyo psicológico previas a la administración al menos una vez por semana, durante al menos dos o tres semanas antes

de la sesión de administración. En algunas modalidades, el sujeto puede participar adicionalmente en una sesión de apoyo psicológico previa a la sesión de administración.

Las sesiones de apoyo psicológico previas a la administración pueden ser sesiones individuales, en donde un sujeto se reúne uno a uno con un terapeuta. En algunas modalidades, las sesiones de apoyo psicológico pueden ser sesiones grupales, en donde más de un sujeto se reúne con un solo terapeuta, o más de un terapeuta. En algunas modalidades, uno o más miembros de la familia o amigos del sujeto pueden estar presentes en la(s) sesión(es) de apoyo psicológico previo a la administración.

En algunas modalidades, los objetivos de la sesión de preadministración pueden incluir (i) establecer una alianza terapéutica entre el sujeto y el terapeuta; (ii) responder a las preguntas del sujeto y abordar cualquier inquietud; y/o (iii) demostrar y practicar las habilidades de investigación autodirigida y procesamiento experiencial. En algunas modalidades, las sesiones de apoyo psicológico previas a la administración se centran en la discusión de posibles efectos psicodélicos y/o en la preparación de los sujetos para la sesión de dosificación mediante la práctica de técnicas terapéuticas relevantes para reducir la evitación y la ansiedad, la obtención de objetivos terapéuticos relevantes, la creación de una relación de confianza y/o el establecimiento de una alianza terapéutica.

Durante la sesión de apoyo psicológico, pueden demostrarse y/o practicarse habilidades de indagación autodirigida y procesamiento experiencial. En algunas modalidades, pueden demostrarse y/o practicarse ejercicios de respiración destinados a promover la calma y/o aliviar la ansiedad. En algunas modalidades, el ejercicio de respiración comprende indicarle al sujeto que se concentre en su respiración y/o en las sensaciones asociadas con la respiración a lo largo del cuerpo. Por ejemplo, se puede instruir al sujeto que respire hacia adentro durante un recuento de cuatro, que contenga la respiración durante un momento y después que respire hacia afuera durante un recuento de ocho. En algunas modalidades, el terapeuta y el sujeto pueden analizar las formas más útiles de apoyo en caso de angustia emocional durante la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, al sujeto se le da acceso (por ejemplo, acceso en línea) a materiales relacionados con la seguridad y el mecanismo de acción del fármaco.

En algunas modalidades, las sesiones de apoyo psicológico previas a la administración servirán para establecer un objetivo terapéutico para la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, el sujeto sugiere el objetivo terapéutico para ella o él mismo. En algunas modalidades, el terapeuta sugiere el objetivo terapéutico al sujeto. En algunas modalidades, se recuerda al sujeto el objetivo terapéutico durante la sesión de apoyo psicológico previo a la administración.

En algunas modalidades, los terapeutas están capacitados para asesorar al sujeto antes, durante y/o

después de las sesiones de tratamiento. En algunas modalidades, el terapeuta tendrá formación en salud mental. En algunas modalidades, el terapeuta será un psicólogo clínico, un psiquiatra, un trabajador social, un médico o una enfermera. En algunas modalidades, el terapeuta cumplirá con los siguientes criterios: (i) demostrar experiencia clínica independiente con atención directa a sujetos en áreas que requieren habilidades de consejería y psicoterapéuticas; (ii) licencia profesional actual sin restricciones y/o buen estado profesional sin antecedentes de suspensión, mala conducta profesional o acciones disciplinarias; y/o (iii) alto nivel de apertura a aprender nuevos enfoques y recibir comentarios.

Soporte psicológico durante las sesiones de tratamiento (“sesiones de medicina”)

- 10 Durante la sesión de tratamiento, el sujeto puede ser supervisado por uno o más terapeutas capacitados. El terapeuta que supervisa al sujeto durante la sesión de tratamiento puede ser el mismo terapeuta de la(s) sesión(es) de apoyo psicológico previas a la administración al sujeto, o puede ser un terapeuta diferente. El(Los) terapeuta(s) puede(n) proporcionar apoyo psicológico al sujeto según sea necesario. Como se usa en la presente, el término “apoyo psicológico” se refiere a cualquier
- 15 medida(s) tomada(s) por el terapeuta durante la sesión de tratamiento del sujeto para garantizar la seguridad del sujeto y maximizar la efectividad clínica de la sesión de tratamiento. Por ejemplo, el apoyo psicológico puede ser cualquier cosa que haga el terapeuta para (1) garantizar la seguridad psicológica del sujeto; (2) permitir que la experiencia subjetiva del sujeto se desarrolle naturalmente dentro de los límites de la intención terapéutica establecida en la preparación; (3) mantener la
- 20 atención y la conciencia del participante sobre la experiencia del momento presente, lo que permite la exposición y el procesamiento de los estados emocionales desafiantes y los recuerdos personales; y/o (4) generar conocimientos y soluciones para la resolución de situaciones personales desafiantes, conflictos y experiencias traumáticas. En algunas modalidades, el apoyo puede ser en forma de toque terapéutico, palabras de aliento, imágenes guiadas y/o ejercicios de relajación o respiración. En
- 25 algunas modalidades, el soporte puede comprender recordatorios, estímulos o guía activa. Típicamente, solo se aplica una técnica a la vez para permitir una intervención mínima y la interferencia con el proceso único del sujeto.

- En algunas modalidades, los objetivos terapéuticos principales del terapeuta durante la sesión de tratamiento son (i) minimizar la ansiedad extrema y (ii) proporcionar el apoyo adecuado que permita
- 30 las habilidades y procesos de investigación autodirigida y procesamiento experiencial. En algunas modalidades, el terapeuta demuestra una presencia, paciencia, curiosidad y/o apertura genuina durante la sesión de tratamiento. “Presencia” se refiere a estar totalmente disponible y presente con

el sujeto durante todas las etapas de la sesión de tratamiento, y a exudar calma en todo momento. La “curiosidad” se refiere al interés y la disposición de comprender la experiencia del sujeto, sin hacer suposiciones. “Paciencia” significa que el terapeuta facilita que el participante tome todo el tiempo necesario para explorar sus experiencias sin controlar el impulso natural de ayudar o dirigir la experiencia. La “apertura” es la capacidad del terapeuta de permanecer abierta cognitivamente y experiencialmente, lo que incluye la capacidad de ser curioso sobre cómo la mente del sujeto puede coreografiar de manera única el contenido que se desarrolla de una sesión. Esto incluye dar la bienvenida a todas las emociones y expresiones que puedan ocurrir.

En algunas modalidades, el apoyo psicológico puede comprender preguntas curiosas. En esta técnica, se usa un cuestionamiento breve, pero detallado, de los sujetos para ayudar a los sujetos a cambiar y mantener su atención hacia diferentes niveles de cognición y emociones (“¿Cómo te hace sentir eso?”). Debido a la aplicabilidad en una variedad de estados mentales y dentro de varios entornos, la técnica de preguntas curiosas puede usarse típicamente de manera segura y consistente durante la sesión de tratamiento, independientemente de la calidad o intensidad de la experiencia de cada sujeto.

En algunas modalidades, el nivel de apoyo psicológico variará durante las diversas etapas de la experiencia de tratamiento del sujeto (por ejemplo, la etapa inicial, la etapa temprana, la etapa máxima y la etapa tardía). En algunas modalidades, el tipo de apoyo psicológico variará durante las diversas etapas de la experiencia de tratamiento del sujeto (por ejemplo, la etapa inicial, la etapa temprana, la etapa máxima y la etapa tardía). Debido a que se ha demostrado que las experiencias no duales, de disolución del ego o “unitivas” se correlacionan positivamente con la magnitud y la durabilidad de la respuesta clínica, el terapeuta, en algunas modalidades, atenderá a tales estados con cuidado particular.

En algunas modalidades, un sujeto puede experimentar un sentido de sí mismo comprometido durante la experiencia de tratamiento del sujeto. En algunas modalidades, esto se interpreta desde una perspectiva psicoanalítica como una interrupción de los límites del yo, lo que da como resultado una confusión de la distinción entre la autorrepresentación y la representación de objetos, y evita la síntesis de autorrepresentaciones en un todo coherente. En algunas modalidades, las experiencias no duales, de ego disolución o “unitivas” se refieren a un estado alterado de conciencia en el que hay una reducción en la autoconciencia que define la conciencia normal de vigilia, lo que da como resultado un sentido comprometido de “sí mismo” y en su lugar solo una conciencia de fondo no dividida, a menudo caracterizada por un sentido de unidad o “unidad” que excede la comprensión

sensorial o cognitiva. En algunas modalidades, una experiencia no dual es un estado de conciencia en el que la dicotomía sujeto-objeto en la conciencia normal de vigilia se sustituye por una conciencia de fondo unificada que es sin centro y no dividida. En algunas modalidades, una experiencia de disolución del ego es un estado de conciencia que ocurre espontáneamente donde hay una reducción en la autoconciencia que define la conciencia normal de vigilia, lo que da como resultado un sentido de “yo” comprometido. En algunas modalidades, una experiencia unitaria es una experiencia caracterizada por un sentido de unidad o “unidad” que excede la comprensión sensorial o cognitiva. En la etapa inicial y temprana de la sesión de tratamiento, se puede usar apoyo psicológico para reducir la ansiedad grave y/o prolongada. La ansiedad antes o durante el inicio de los efectos puede no ser poco común, y los terapeutas pueden estar especialmente capacitados para reconocer y manejar activamente a los sujetos a través de tales períodos de ansiedad hasta que el sujeto esté lo suficientemente cómodo como para continuar por su cuenta. En algunas modalidades, los terapeutas validan los sentimientos de ansiedad del sujeto sin proporcionar interpretaciones de las perturbaciones de la percepción o guiar a los sujetos hacia una imagen o memoria particular, además de alentarlos a permanecer relajados y abiertos a las experiencias emergentes. Por ejemplo, en algunas modalidades, el terapeuta puede ayudar a aliviar la ansiedad mediante el uso de un ejercicio de conexión a tierra. En tal ejercicio, se puede alentar al sujeto a prestar atención a los sonidos a su alrededor o a las sensaciones en su piel cuando toca la cama/sofá, el suelo u otros objetos.

En la etapa inicial y temprana de la sesión de tratamiento, el terapeuta puede alentar al sujeto a acostarse, practicar ejercicios de relajación y respiración y/o escuchar música tranquilizadora. En algunas modalidades, el terapeuta puede recordar al sujeto la intención de la sesión de tratamiento. Por ejemplo, ¿el terapeuta puede preguntar al sujeto “Cómo se siente sentirse mejor o recuperarse?” o cualquier número de preguntas similares. Tales recordatorios antes del inicio o en el inicio de los efectos proporcionan una dirección implícita para la experiencia subjetiva durante la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, el terapeuta puede recordarle al sujeto que su tarea principal durante esta sesión es simplemente recopilar experiencias nuevas e interesantes que después pueden discutirse con el terapeuta después de la sesión. El terapeuta puede recordarle al participante el propósito de la terapia y el papel del procesamiento experiencial, específicamente permitir que el participante esté abierto y curioso a lo que surja y encuentre pensamientos y sentimientos previamente desconocidos para él. En algunas modalidades, el terapeuta enfatiza que este proceso requiere inherentemente dejarse ir y una pasividad dispuesta a la experiencia psicodélica.

Durante el inicio agudo de la acción, el sujeto puede experimentar cambios perceptivos en los modos

visual, auditivo u olfativo, y una serie de sensaciones físicas inusuales. Estas experiencias podrían provocar ansiedad. En algunas modalidades, el terapeuta puede practicar el “sostén de brazos” tranquilizador. Aquí es donde, a petición del sujeto, un terapeuta colocará su mano en la muñeca, brazo, mano o hombro del sujeto, como una forma de ayudar al sujeto a sentirse seguro durante esta fase. Este ejercicio puede haberse practicado previamente durante la sesión de apoyo psicológico de preadministración.

En algunas modalidades, el terapeuta puede alentar al sujeto a ponerse una máscara para los ojos, tal como una sombra para los ojos Mindfold. En algunas modalidades, el terapeuta anima al sujeto a ponerse la máscara ocular antes, durante o después del inicio de los efectos.

En algunas modalidades, el terapeuta puede alentar al sujeto a ponerse auriculares y escuchar música. En algunas modalidades, los auriculares reducen el ruido exterior (por ejemplo, auriculares con “cancelación de ruido”). En algunas modalidades, la música es música relajante tal como música instrumental (por ejemplo, música clásica). En algunas modalidades, la música comprende sonidos de la naturaleza y/o el sonido del agua en movimiento (por ejemplo, sonidos del océano). En algunas modalidades, la música comprende tonos isocrónicos. En algunas modalidades, la música comprende momentos de silencio. En algunas modalidades, la música es emocionalmente evocadora. En algunas modalidades, la música comprende una lista de reproducción que refleja la farmacodinámica de una sesión de tratamiento de dosis altas típica: la etapa inicial, la etapa temprana, la etapa máxima y la etapa tardía. En algunas modalidades, escuchar música ayuda al sujeto a concentrarse en su experiencia interna.

En caso de ansiedad o angustia prolongada, los terapeutas pueden, en algunas modalidades, guiar activamente a los participantes a través de tales experiencias sin interpretar o juzgar las experiencias o dar consejos. Una vez que los participantes se sientan cómodos, el terapeuta puede alentarlos a participar nuevamente en la introspección.

Durante las etapas pico y tardías de la sesión de tratamiento, el terapeuta puede alentar a los sujetos a enfrentarse y explorar su experiencia, incluidas las desafiantes. Los terapeutas pueden dirigir a los sujetos a participar en una investigación autodirigida y un procesamiento experiencial para desarrollar una perspectiva diferente sobre sus desafíos y conflictos personales, y para generar sus propias soluciones. Tales conocimientos autogenerados no solo son terapéuticos debido a la resolución emocional, sino que también empoderan a los sujetos.

Como se usa en la presente, el término “indagación autodirigida” se refiere a dirigir la atención a los estados internos. Se anima a los sujetos a que sean curiosos sobre las experiencias en el momento

presente, incluidas los pensamientos, emociones y sensaciones físicas de primer plano y de fondo. Durante las etapas de preparación e integración, esta consulta podría significar hacer preguntas específicas y detalladas para ayudar a dirigir la atención a los estados internos. Sin embargo, durante el período de acción del fármaco, la indagación podría significar simplemente una actitud de apertura a las experiencias internas.

Como se usa en la presente, “procesamiento experiencial” se refiere a la capacidad de un participante para mantener la atención plena en las experiencias que surgen a la conciencia a través de la investigación autodirigida. Esto incluye la disposición y la capacidad de estar con y/o moverse “dentro y a través” de pensamientos, sentimientos, sensaciones o emociones incómodos o desafiantes, hasta que la incomodidad disminuya o se resuelva.

En algunas modalidades, el terapeuta empleará una terapia transdiagnóstica. En algunas modalidades, la terapia transdiagnóstica es una terapia de Método de Niveles (MOL). En aún modalidades adicionales, la terapia MOL comprende la investigación autodirigida y el procesamiento experiencial. Típicamente, MOL usa preguntas breves, pero detalladas, curiosas para ayudar a los sujetos a cambiar y mantener su atención hacia diferentes niveles de cognición y emociones. El énfasis dentro de MOL es identificar y trabajar con el sufrimiento subyacente de un sujeto en lugar de solo sus síntomas. Tales métodos y técnicas relacionados con MOL pueden incluir: (1) Investigación autodirigida que dirige la atención a los estados internos. Se alienta a los participantes a tener curiosidad por las experiencias en el momento presente, que incluyen pensamientos, emociones y sensaciones físicas de primer plano y de fondo; durante las etapas de preparación e integración, tal investigación puede significar hacer preguntas específicas y detalladas para ayudar a dirigir la atención a los estados internos, aunque para algunas modalidades, durante el período de acción del fármaco, la investigación puede referirse a una actitud de apertura a las experiencias internas; y (2) Procesamiento experiencial: enfoque sostenido en la experiencia; que se refiere a la capacidad de un participante para mantener la atención plena en las experiencias que surgen a la conciencia a través de la investigación autodirigida. Esto incluye la disposición y la capacidad de estar con y/o moverse “dentro y a través” de pensamientos, sentimientos, sensaciones o emociones incómodos o desafiantes, hasta que la incomodidad disminuya o se resuelva.

En algunas modalidades, el apoyo psicológico comprende terapia basada en la atención plena o terapia cognitivo-conductual (TCC). En algunas modalidades, el apoyo psicológico se informa mediante una teoría funcional del comportamiento humano llamada Teoría del control perceptual. Ocasionalmente, el sujeto intentará evitar experiencias emergentes o distraerse a sí mismo mientras

intenta recuperar el control cognitivo sobre el estado inusual de su mente. Tales distracciones pueden tomar diferentes formas. Por ejemplo, el sujeto puede querer participar en una conversación o describir prematuramente en detalle su experiencia, visiones o percepciones. Cuando esto ocurre, el terapeuta puede intentar permanecer lo más silencioso posible, lo que permite que el sujeto y su experiencia interna dirijan el curso de la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, el terapeuta puede usar habilidades de escucha activa junto con indicaciones para alentar al sujeto a continuar enfocando la atención en experiencias presentes, particularmente si el participante involucra al terapeuta en una conversación. En otro ejemplo, un sujeto puede pedir ir al baño o tomar un trago de agua. El carácter repentino y urgente de tales solicitudes podría sugerir que realmente intentan evitar el material emergente. En tales casos, el terapeuta puede alentar al sujeto a permanecer con la experiencia simplemente redirigiendo su atención. Por ejemplo, el terapeuta puede decir algo como: “Tomaremos un descanso para ir al baño al final de esta pieza musical” o “Te traeré agua en un ratito. “¿Por qué no vuelves a ponerte las sombras de los ojos y te relajas durante unos minutos?” Si el sujeto intenta evitar una experiencia difícil, puede escuchar la sugerencia y relajarse.

En algunas modalidades, el movimiento espontáneo, como agitarse, estirarse o bailar mientras se participa en la experiencia, se acepta y a menudo se fomenta, a menos que el movimiento parezca ser una forma de distraerse de la experiencia. En algunas modalidades, si el sujeto continúa moviéndose mucho, se pueden proporcionar recordatorios para regresar periódicamente a una posición acostada y concentrarse activamente hacia adentro.

No se requiere que el terapeuta comprenda, apoye o incluso tenga una opinión sobre la naturaleza o el contenido de las experiencias del sujeto, pero el terapeuta puede validarlas y transmitir apertura hacia la propia visión del sujeto sobre ellas sin descartar o patologizar ninguna experiencia en base a su contenido inusual. Estas experiencias pueden proporcionar al sujeto una perspectiva que va más allá de la identificación con su narrativa personal. En algunas modalidades, el terapeuta validará una o más de las experiencias del sujeto. En algunas modalidades, la validación de las experiencias simplemente significa reconocer el valor de abrirse a la experiencia y la posibilidad de que cualquier experiencia sirva a la intención de la sesión.

En algunas modalidades, un terapeuta proporciona apoyo psicológico durante aproximadamente 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, o cualquier intervalo entre ellos tal como 4-8 horas o 2-4 horas inmediatamente después de la administración. En algunas modalidades, el terapeuta usa imágenes guiadas y/o ejercicios de respiración para calmar al sujeto y/o enfocar la atención del sujeto. En algunas modalidades, el terapeuta sostiene la mano, el brazo o el hombro del

sujeto. En algunas modalidades, el terapeuta aconseja al sujeto hacer una o más de las siguientes: (1) aceptar los sentimientos de ansiedad, (2) permitir que la experiencia se desarrolle naturalmente, (3) evitar resistirse psicológicamente a la experiencia, (4) relajarse y/o (5) explorar el propio espacio mental del sujeto.

- 5 En algunas modalidades, el terapeuta evita iniciar la conversación con el sujeto, pero responde si el sujeto inicia la conversación. Típicamente, la intervención activa se mantiene al mínimo durante la experiencia de tratamiento. En algunas modalidades, se anima al sujeto a explorar su propio espacio mental, y puede usarse una simple imagen guiada para ayudar a la relajación. La “imaginación guiada” se refiere a un ejercicio en donde se le pide al sujeto que imagine una escena (por ejemplo,
- 10 “Invita a una escena, quizás un paisaje, y dime dónde te encuentras”; “Imagina un lugar que te resulte seguro”).

Sesión de apoyo psicológico posterior a la administración (“sesión de integración”)

- En algunas modalidades, se puede alentar a los sujetos a participar en sesiones de integración posteriores a la administración con su terapeuta. La integración es un proceso que implica procesar,
- 15 o incorporar, una experiencia psicodélica dentro de un contexto terapéutico. El proceso comienza inicialmente con el sujeto verbalizando y reflexionando sobre cualquier experiencia de la sesión de tratamiento, y discutiéndola abiertamente con su terapeuta. La integración exitosa de una experiencia de terapia se adapta a los cambios emocionales y comprende la traducción de experiencias en nuevas ideas, perspectivas y, subsecuentemente, nuevos comportamientos que pueden usarse para beneficiar
- 20 la calidad de vida del sujeto. Nuevas perspectivas podrían a su vez influir en el conocimiento o los valores actuales del participante y conducir a nuevas formas de relacionarse con las cogniciones, las emociones, los comportamientos y las experiencias físicas.

- En algunas modalidades, los objetivos y los métodos de apoyo usados por el terapeuta a lo largo de las sesiones de integración deben permanecer consistentes, independientemente de la intensidad o el
- 25 contenido de la experiencia subjetiva explorada por el sujeto. Dicho esto, los métodos de apoyo usados por el terapeuta deben adaptarse a todo el espectro de experiencias que un sujeto podría haber enfrentado.

- El proceso de integración no es uno que deba limitarse a las sesiones con el terapeuta, y es un proceso que probablemente continuará desarrollándose más allá de las visitas en la clínica. El terapeuta puede
- 30 alentar al participante a usar métodos tales como pasar tiempo en la naturaleza, hacer ejercicio o expresión creativa para ayudar a facilitar el proceso aún más. El sujeto también podría ser alentado a hablar de experiencias con sus amigos, familiares y/o red de apoyo. El papel de las sesiones de

integración no es cubrir y trabajar en cada experiencia, sino empoderar al participante al construir su capacidad para procesar la información de manera experiencial y segura. Esto permite que el participante continúe la integración autodirigida, incluso fuera de las visitas del estudio.

- 5 En algunas modalidades, el sujeto participa en al menos una sesión de apoyo psicológico después de la administración (“sesión de apoyo psicológico posterior a la administración” o “sesión de integración”). En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico posterior a la administración puede celebrarse el mismo día que la sesión de tratamiento, después de que los efectos del fármaco (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3)) se hayan agotado sustancialmente. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico posterior a la administración puede
- 10 celebrarse el día después de la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico posterior a la administración puede celebrarse dos días después de la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico posterior a la administración puede celebrarse tres días después de la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico posterior a la administración puede celebrarse aproximadamente una semana
- 15 después de la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico posterior a la administración puede celebrarse aproximadamente dos semanas después de la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico posterior a la administración puede celebrarse aproximadamente un mes después de la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico posterior a la administración puede celebrarse
- 20 aproximadamente tres meses después de la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico posterior a la administración puede celebrarse aproximadamente seis meses después de la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, una sesión de apoyo psicológico posterior a la administración puede celebrarse aproximadamente doce meses después de la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, la sesión de apoyo psicológico posterior a la administración
- 25 puede celebrarse en un intervalo de tiempo entre cualquiera de los tiempos anteriores.
- En algunas modalidades, el sujeto puede participar en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho sesiones de apoyo psicológico posteriores a la administración. En algunas modalidades, el sujeto puede participar en al menos dos, o al menos tres sesiones de apoyo psicológico posteriores a la administración.
- 30 Las sesiones de apoyo psicológico posteriores a la administración pueden ser sesiones individuales, en donde un sujeto se reúne uno a uno con un terapeuta. En algunas modalidades, las sesiones de apoyo psicológico pueden ser sesiones grupales, en donde más de un sujeto se reúne con un solo

terapeuta, o más de un terapeuta. En algunas modalidades, uno o más miembros de la familia o amigos del sujeto pueden estar presentes en la(s) sesión(es) de apoyo psicológico posterior a la administración.

- 5 En algunas modalidades, la sesión de apoyo psicológico posterior a la administración puede centrarse en la integración de la experiencia del tratamiento. La integración puede implicar el procesamiento de una experiencia psicodélica en un contexto terapéutico. La integración puede comprender el procesamiento psicológico y somático de la experiencia y una asimilación exitosa de las percepciones en la vida del sujeto con el propósito de crecimiento, sanación y/o bienestar. Durante una sesión de integración, se puede alentar a un sujeto a hablar y reflexionar sobre sus experiencias
- 10 durante la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, la integración puede comprender una expresión externa de la experiencia de tratamiento, tal como la elección de palabras, el tono de voz, los gestos y/o actividades físicas particulares (yoga, ejercicio, trabajo corporal, etc.). En algunas modalidades, la integración comprende expresar creativamente cualquier conocimiento o experiencia adquirida durante una experiencia de tratamiento, por ejemplo, a través de poesía, arte,
- 15 música/canto, danza, escritura o dibujo. En algunas modalidades, se puede alentar al sujeto a reflexionar tanto sobre los pensamientos como sobre los sentimientos que experimentó durante la sesión de tratamiento, así como también a expresar esas ideas y emociones en una forma concreta que puede servir como una herramienta para continuar recordando e integrar esas lecciones en el futuro. En algunas modalidades, se puede alentar al sujeto a que reconozca y se conecte con el
- 20 alcance de las experiencias cognitivas y físicas emocionales de la sesión de tratamiento y las relacione con las experiencias actuales en su situación de vida. Esto puede lograrse, por ejemplo, al discutirlos inicialmente con su terapeuta, y quizás más tarde con su familia, amigos y círculo de apoyo. La integración ayuda a acomodar los cambios en los estados emocionales a medida que se generan e integran nuevos conocimientos. Cuando se exploran más a fondo a través de la atención
- 25 oscilante entre pensamientos y emociones de primer plano y de fondo, tales ideas pueden conducir a cambios naturales y sin esfuerzo en perspectivas o comportamientos. En algunas modalidades, el proceso de integración no se limita a las reuniones de integración iniciales con el terapeuta, sino que continúa desarrollándose espontáneamente a través del procesamiento y las acciones de un participante en la vida cotidiana.
- 30 En el caso de una experiencia de baja intensidad, el proceso de integración podría centrarse en el contenido mental que surgió durante las horas de relajación e introspección. Esto también podría incluir reacciones a lo que podría haber sido una experiencia poco notable, tal como sensación de

decepción, enojo, alivio, etc.

EMBARC

En algunas modalidades, el apoyo psicológico administrado al sujeto es un marco de seis dominios para la psicoterapia asistida por psicodélicos (PAP) denominado EMBARK, que es un modelo transdiagnóstico, transfármaco. Los seis dominios clínicos de EMBARK son: (1) Existencial-espiritual, (2) Atención plena, (3) Conciencia corporal, (4) Afectivo-cognitivo, (5) Relacional y (6) Mantener el impulso.

(1) Existencial-espiritual. Los medicamentos psicodélicos son bien conocidos por catalizar encuentros profundos con contenido místico o espiritual y preocupaciones existenciales, tales como la mortalidad, la alienación o preguntas sobre el sentido de la vida. Varios ensayos clínicos de PAP han descubierto que los participantes a menudo informan experiencias profundas de naturaleza existencial o espiritual que pueden tener una importancia duradera para ellos. Se ha descubierto que la potencia de las experiencias místicas de los participantes se correlaciona con una serie de beneficios del tratamiento, que incluyen reducciones en los síntomas de la depresión y la depresión resistente al tratamiento, mayor motivación para dejar de usar cocaína problemática, disminuciones en la depresión y la ansiedad relacionadas con el cáncer, mayor éxito en la cesación de nicotina y otros cambios positivos en el funcionamiento psicológico. A pesar de las solicitudes de una mayor elucidación de mecanismos terapéuticos específicos en este dominio, los elementos existenciales y espirituales de PAP justifican su reconocimiento como fuentes potenciales de beneficio del tratamiento. El estado actual del conocimiento sugiere que los resultados antidepresivos pueden facilitarse simplemente al tener una experiencia mística durante una sesión de medicina. Sin embargo, proporcionar apoyo para el autodesarrollo espiritual posterior al medicamento de un participante puede contribuir a un beneficio adicional, como lo sugieren las investigaciones previas del PAP y los hallazgos no psicodélicos de correlaciones negativas entre la espiritualidad y los síntomas depresivos. El papel de los terapeutas de EMBARK, que tratan, por ejemplo, el MDD, por medio de este dominio es, por lo tanto, crear las condiciones para que surjan fenómenos místicos o espirituales y apoyar a los participantes en el uso de estos como un ímpetu para el crecimiento espiritual. En la fase de preparación, los terapeutas evalúan cualquier motivación intrínseca que un participante pueda tener para incorporar elementos existenciales-espirituales en su tratamiento y trabajar con ellos para desarrollar esta motivación en sus intenciones para la sesión de medicina. Para la sesión de medicina, los terapeutas preparan el espacio de tratamiento físico de una manera que demuestra respeto por el sentido subjetivo de lo sagrado que puede surgir para el participante y

abren la sesión con un ritual breve, diseñado colaborativamente. Si surgen fenómenos en este dominio durante la sesión de medicina, se invita a los terapeutas a usar psicoterapia de apoyo o intervenciones basadas en la evidencia de su preferencia durante la fase de integración para explorar la experiencia del participante, apoyarlos en el desarrollo de un sentido de qué acciones podría motivar, y co-crear planes para cambios en la vida y/o mayor autodesarrollo espiritual. Los ejemplos de enfoques con bases de evidencia para usar en este proceso incluyen psicoterapias orientadas al significado, logoterapia o Guía Espiritual, que se derivan del enfoque basado en la evidencia de la entrevista motivacional (MI), a pesar de no ser en sí misma una Terapia Basada en la Evidencia (EBT). A lo largo de todas las fases, se enseña a los terapeutas a atender a sus propios sesgos y creencias para evitar imponer su propio entendimiento o interpretación de la experiencia de un participante en este dominio.

(2) Atención plena. Este dominio se refiere a eventos de tratamiento que dan como resultado que el participante se vuelva más capaz de reconocer estados internos sintomáticos y responder a ellos con una mayor capacidad de autocompasión y autorregulación. La atención plena en EMBARK tiene una superposición conceptual significativa con la noción de “flexibilidad psicológica” que el modelo ACE deriva de la terapia de aceptación y compromiso (ACT). En ensayos previos de PAP, los participantes a menudo han experimentado diversas formas de interrupción de su yo habitual, un sentido de “libertad mental”, o una sensación aumentada de soberanía en cómo uno se relaciona con el funcionamiento de su propia mente. En general, el dominio “M” representa un lugar en EMBARK para preparar al participante para atender a sus pensamientos y sentimientos con compasión durante una sesión de medicina y para trabajar con aumentos en la flexibilidad psicológica y otros cambios metacognitivos durante la integración. En el tratamiento del MDD, se ha encontrado que la atención plena es útil para interrumpir los patrones de pensamiento rumiantes, permitir una mayor flexibilidad cognitiva y fomentar una postura más compasiva hacia uno mismo. Para respaldar estos resultados, los terapeutas de EMBARK comienzan un tratamiento de PAP para el MDD enseñando habilidades básicas de atención plena al participante. Esta enseñanza solo pretende garantizar que el participante sepa cómo atender a su experiencia interna durante la sesión de medicina, que es cuando puede surgir una capacidad de atención plena aumentada de manera más duradera. Durante la fase de integración, los terapeutas ayudan a anclar cualquier aspecto de la atención plena que surgió para el participante mediante el uso de prácticas de atención plena específicas de la indicación. Los terapeutas también pueden ayudar al participante a integrar una nueva sensación de autocompasión o apoyarlo en el uso de la disminución momentánea de pensamientos rumiativos como una oportunidad para desarrollar

habilidades basadas en la atención plena que pueden prevenir una recurrencia. Los terapeutas pueden usar sus propias intervenciones basadas en la atención plena dentro de los límites de las pautas proporcionadas, o pueden usar intervenciones sugeridas extraídas de la Terapia Cognitivo-Conductual Centrada en la Rumia (RF-CBT) Terapia Cognitiva Basada en la Atención Plena (MBCT) incluidas en el manual de tratamiento. En todo momento, se enseña a los terapeutas a trabajar con el participante en este dominio dentro de un enfoque de atención plena informado sobre el trauma y a evitar imponer las propias creencias o sesgos en la experiencia del participante.

(3) Conciencia corporal. Los participantes de PAP han informado que los fenómenos incorporados son una parte notable de su experiencia de una sesión de medicina. Existen pocos EBT que proporcionan apoyo para conceptualizar o responder a estos fenómenos, aunque los enfoques de psicoterapia somática innovadores han ofrecido sugerencias. Los terapeutas de EMBARK están preparados para responder a eventos de tratamiento incorporados mediante el uso de los elementos más ampliamente aceptados de estos nuevos enfoques somáticos, tales como “pendulación”, o el proceso de ayudar a un participante a alternar entre el compromiso corporal activo con el material traumático y la auto-calma. EMBARK también fomenta la integración de elementos somáticos de EBT más establecidos, tales como ejercicios de entrenamiento de conciencia somática y habilidades de autorregulación de la prevención de recaídas basada en la atención plena (MBRP) o la terapia conductual dialéctica (DBT) para apoyar los resultados terapéuticos en este dominio. Las técnicas usadas por los terapeutas de EMBARK en este ámbito no requieren que trabajen con el cuerpo de una manera intensiva y práctica y, por lo tanto, no están prohibitivamente lejos de su formación psicoterapéutica estándar. En la preparación, los terapeutas entrenan al participante en la conciencia somática básica para que puedan asistir y facilitar de esta manera los fenómenos corporales proterapéuticos durante la sesión de medicina. Una vez administrado el medicamento, el papel de los terapeutas es guiar al participante de regreso hacia la conciencia de su cuerpo cuando esté clínicamente indicado y ayudarlo a permanecer dentro de su zona de excitación óptima mediante el uso de las intervenciones de autoapaciguamiento o las intervenciones basadas en el tacto terapeuta-participante. Sigue existiendo una falta de conocimiento o consenso sobre la eficacia, seguridad o necesidad del contacto terapeuta-participante en PAP y, por lo tanto, se indica a los terapeutas de EMBARK que prioricen las intervenciones no táctiles y limiten sus intervenciones basadas en el tacto a un tacto de apoyo básico que minimiza los puntos de contacto entre las partes, como el tomar de la mano o colocar una mano en el hombro de un participante para transmitir apoyo u ofrecer apoyo. Las formas más intensas de contacto (por ejemplo, abrazos de cuerpo completo) se omiten

hasta que se demuestre en investigaciones posteriores que son intervenciones seguras y eficaces. Los terapeutas también evalúan rigurosamente el consentimiento del participante para intervenciones basadas en el tacto durante la preparación y dan proactivamente a los participantes la oportunidad de rechazar cualquier forma de tacto durante la preparación, inmediatamente antes de la provisión de tacto en la sesión de medicina, y en cualquier momento durante el tacto, para no ir más allá del nivel de comodidad del participante. La distinción principal entre los dominios de conciencia corporal y atención plena se encuentra menos en sus intervenciones asociadas que en las experiencias subjetivas de los participantes sobre cómo surgen los beneficios y los objetivos de integración que mejor apoyan estos beneficios. Los objetivos de tratamiento conscientes del cuerpo derivan de los eventos de la sesión médica que un participante ubica en su cuerpo e implican prácticas de integración que trabajan con cambios en la conciencia somática. Los objetivos de tratamiento en el dominio de la atención plena implican beneficios que se adhieren más estrechamente a los conceptos centrales de la flexibilidad psicológica y otros cambios metacognitivos y se mantienen con prácticas que se basan en la relación revisada de un participante con los contenidos de su mente. En el tratamiento del MDD, se hipotetiza que los fenómenos somáticos contribuyen a los resultados terapéuticos de dos maneras. Los síntomas depresivos son notables por su alteración de la incorporación (por ejemplo, fatiga o pérdida de energía, alteraciones del sueño y el apetito, aumento o pérdida de peso). Se ha sugerido que las interrupciones de la experiencia vivida de una persona de su cuerpo son los fenómenos de MDD más fundamentales y consistentes entre culturas. Como tal, las experiencias de vivencia y encarnación sensorial que algunos participantes de PAP describen pueden formar la base para una relación con el propio cuerpo que se opone a la recurrencia de los síntomas depresivos. Si tal experiencia surge para un participante, los terapeutas pueden trabajar con ellos para construir y fortalecer esta nueva relación. Adicionalmente, es probable que el tratamiento del MDD a menudo implique trabajar con el trauma. La comorbilidad y la sintomatología del MDD y el trauma se han propuesto como evidencia de que muchos casos de MDD pueden considerarse significativamente como un subtipo de PTSD caracterizado por una respuesta de internalización al trauma. Aunque los psicodélicos clásicos aún no se han usado para tratar el trauma en un ensayo clínico completo, se ha sugerido que el efecto de desinhibición de la psilocibina en los circuitos neuronales fronto-límbicos de regulación emocional es similar al del MDMA, que tiene una eficacia más establecida en el tratamiento del trauma. Por lo tanto, los psicodélicos clásicos pueden tener facilidad en el tratamiento del trauma por medio de mecanismos desinhibitorios similares. Es probable que el tratamiento con PAP del MDD con un psicodélico clásico a veces facilite la aparición

de síntomas de trauma, posiblemente en forma de los fenómenos somáticos descritos anteriormente (náuseas, temblores, etc.). Cuando esto ocurre, una respuesta terapéutica hábil puede facilitar una resolución duradera.

(4) Afectivo-Cognitivo. Durante una sesión de medicina, algunos participantes de PAP experimentan cambios drásticos en sus emociones y cognición. Los participantes a menudo han informado que experimentan un grado de emocionalidad que normalmente no está disponible para ellos, que incluye sentimientos de felicidad, amor, desesperación, miedo y dolor, a menudo en el contexto de una catarsis curativa. También pueden encontrarse enfrentando creencias autoinfligidas con una franqueza que normalmente evitarían. Involucrarse no defensivamente con estas emociones y creencias durante una sesión de medicina se ha convertido en una práctica ampliamente aceptada entre los modelos PAP. Esta práctica refleja la que se encuentra en varias EBT no psicodélicas, como el énfasis de ACT en la aceptación y el énfasis de la Terapia centrada en las emociones (EFT) en entrar en estados desadaptativos en servicio de la transformación. Este dominio sirve como un espacio dentro de EMBARK para incorporar prácticas orientadas a enfoques para trabajar con emociones y creencias sobre uno mismo de la manera que mejor aborda la indicación que se estudia. Por ejemplo, el enfoque EMBARK al MDD en este dominio comienza con la noción de que muchas personas deprimidas han desarrollado una respuesta habitual a sentimientos desafiantes que implica atenuar su conciencia de estos a través de una especie de evitación automática e inconsciente y una experiencia depresiva característica de sentirse entumecido y retirado. Los participantes en sesiones de medicina PAP a menudo han experimentado una mayor facilidad para volver a conectarse con este material evitado y han implicado estas experiencias en sus resultados de tratamiento positivos. En la fase de preparación del tratamiento de MDD, los terapeutas de EMBARK tienen la tarea de ayudar a los participantes a comprender la importancia de adoptar una orientación de enfoque durante la sesión de medicina. También ayudan a los participantes a desarrollar una o más técnicas de autoapaciguamiento. Durante la sesión de medicina, el papel de los terapeutas es recordar al participante que dé la bienvenida al contenido desafiante si es necesario y ayudarles a utilizar las técnicas de autoapaciguamiento aprendidas previamente cuando sea necesario. Para integrar estas experiencias, los terapeutas de EMBARK ayudan a los participantes a usar experiencias de acercamiento a material desafiante como base para actualizar las creencias centrales desadaptativas sobre uno mismo o el mundo y cultivar una actitud duradera de mayor aceptación en su vida emocional. Todas estas intervenciones se enseñan y emplean de una manera que respeta la autonomía del participante, los principios de atención informada sobre el trauma y las diferencias culturales en

la relación y expresión de las emociones de una persona.

- 5 (5) Relacional. Las interacciones entre el profesional y el participante son a menudo eventos significativos en las sesiones médicas que aún no se han caracterizado adecuadamente mediante otros modelos de PAP. Estas interacciones pueden ser el hogar de versiones amplificadas de dinámicas que se encuentran típicamente en cualquier forma relacional de psicoterapia, incluidas las transferencias, la proyección o las reacciones de dinámicas o eventos traumatizantes. Como en la terapia de conversación, la aparición de estos fenómenos representa una oportunidad de ganancia clínica si se manejan hábilmente o una ruptura y daño si se manejan mal. Por lo tanto, los terapeutas EMBARK están capacitados para trabajar de manera ética y eficaz en este ámbito a través de los procesos didácticos y experienciales que se analizan más adelante en la piedra angular del cuidado ético. En el tratamiento del MDD, por ejemplo, estos eventos relacionales se enmarcan como momentos potenciales de reconfiguración relacional que pueden reducir los síntomas depresivos. Un elemento central de la depresión es el aislamiento social, tanto real como sentido. Este aislamiento puede derivarse de patrones o creencias aprendidas en relaciones de la primera infancia, tales como la sensación de que uno es inaceptable, merece estar solo, o puede perder el amor si se expresa libremente en presencia de otra persona. La dinámica relacional alterada de una sesión de medicamento PAP puede proporcionar oportunidades para un nuevo patrón relacional que sustituya estas creencias desadaptativas. Los terapeutas de EMBARK también están preparados para apoyar los beneficios relacionales que pueden surgir para el participante fuera de sus interacciones con los terapeutas, tales como un sentido de conexión social sentido internamente o empatía emocional o un proceso de revisión autobiográfica que examina las relaciones pasadas y presentes en la vida del participante. Si estos cambios en la cognición social ocurren y se trabajan hábilmente en la fase de integración, un participante deprimido puede ayudarse a usarlos como base para una vida social menos aislada.
- 20 (6) Mantener el impulso. Un tratamiento con PAP es breve, y sus beneficios más duraderos se han conceptualizado como aquellos que continúan desarrollándose mucho más allá de la sesión final. Los participantes de PAP a menudo surgen de una sesión médica con un aumento agudo en el sentido de motivación, autoeficacia y compromiso de realizar cambios proterapéuticos en su comportamiento o contexto de vida. Algunos también pueden desarrollar un sentido aclarado de sus valores profundamente arraigados, que pueden formar la base para acciones posteriores al tratamiento beneficiosas. A nivel neuronal, se ha sugerido que la plasticidad provocada por muchos medicamentos psicodélicos puede señalar la reapertura de un período de aprendizaje crítico de
- 30

recompensa social durante semanas después de la administración, lo que sugiere que los cambios proterapéuticos pueden enraizarse durante un período de tiempo que se extiende más allá del final de lo que se considera típicamente la integración. El enfoque EMBARK reconoce esta oportunidad única. Los terapeutas están capacitados para apoyar el movimiento de un participante desde el establecimiento de intenciones hasta la planificación de acciones concretas al atender la importancia de los cambios posteriores al tratamiento en todas las etapas del tratamiento con PAP. Para MDD o cualquier otra indicación en estudio, se espera que estos cambios se vean muy diferentes para cada participante. Los terapeutas de EMBARK están capacitados para aplicar una amplia perspectiva sobre cómo podría ser un cambio útil posterior al tratamiento. Para algunos participantes, el cambio más favorable puede estar en el nivel de comportamientos personales, tales como el consumo excesivo de alcohol o la procrastinación. Para otros, el cambio puede estar justificado en sus contextos personales, tales como relaciones o entornos laborales. Algunos participantes pueden encontrar beneficios adicionales al abordar preocupaciones colectivas que tienen un impacto en su vida, tales como el racismo estructural o las condiciones laborales de explotación, a través de la participación en la organización colectiva. El enfoque EMBARK reconoce el potencial de formas de cambio tanto individuales como colectivas en el servicio de mejorar el bienestar psicológico, espiritual y social de un participante.

El modelo EMBARK se adhiere al diseño de tratamiento PAP de tres fases que se ha usado en todos los ensayos clínicos publicados hasta la fecha. Involucra sesiones de preparación no farmacológica previas a la administración (sesiones de apoyo psicológico previas a la administración), sesiones de medicina en las que se administra la medicina psicodélica (apoyo psicológico durante las sesiones de tratamiento) y sesiones de integración no farmacológica después de la fecha de administración (sesiones de apoyo psicológico posteriores a la administración).

Para las sesiones dentro de cada fase, los terapeutas reciben un conjunto de tareas generales, así como también tareas específicas de dominio para cada uno de los seis dominios. Para las fases de preparación y medicina, estos dos conjuntos de tareas se entrelazan en agendas sugeridas para cada sesión, que los terapeutas pueden aplicar con flexibilidad y capacidad de respuesta a las necesidades de un participante específico. En la fase de integración, los terapeutas y los participantes eligen colaborativamente qué objetivos de integración seguirán en base a su pertinencia a lo que surgió en la sesión de medicina del participante. Cada manual de tratamiento EMBARK específico de la indicación proporciona orientación sobre qué objetivos de integración considerar con el participante en base a los eventos de tratamiento específicos que surgieron durante la sesión de medicina. A

continuación, se describe la forma en que el enfoque ecléctico de seis dominios de EMBARK se une en un enfoque unificado a través de las tres fases del tratamiento.

Sesiones de preparación. Todos los protocolos EMBARK desarrollados hasta ahora han incluido tres sesiones de preparación previas a cada sesión de medicina, aunque esto puede cambiar si se solicita

según la indicación en estudio. Los objetivos generales de los terapeutas para esta fase han incluido establecer una relación de confianza y confianza, aprender sobre la experiencia del participante con sus desafíos de salud mental, explicar los elementos básicos del tratamiento PAP y qué esperar de la sesión de medicina, proporcionar instrucciones preparatorias sobre la dieta y el cuidado posterior, y responder a las preguntas de los participantes sobre el tratamiento PAP. Los terapeutas también

reciben tareas específicas de dominio en la fase de preparación, que pueden variar entre los protocolos en respuesta a los mecanismos de cambio propuestos específicos para la indicación clínica en estudio. Estas tareas sientan las bases para que el participante reciba beneficios dentro de cualquiera de los seis dominios que se vuelven importantes para él durante las fases de medicina e integración. Cada participante está preparado para un posible beneficio en los seis dominios porque

los terapeutas de EMBARK no toman ninguna determinación antes de la sesión de medicina sobre qué dominios pueden o no volverse relevantes más adelante en el tratamiento, a pesar de cualquier predicción o deseo que tengan ellos o el participante durante esta fase. Incluso si un participante enmarca su enfermedad o trastorno (por ejemplo, MDD) en, por ejemplo, términos principalmente espirituales y expresa un deseo de abordar sus síntomas dentro de un marco espiritual, todavía es

muy posible que los beneficios del tratamiento se produzcan para ellos en otros dominios, además de o en lugar del dominio “E”, si están adecuadamente preparados. Durante la preparación, se evalúa la experiencia vivida del participante de sus síntomas y su significado funcional, pero los terapeutas no intentan usar esta información para centrar el tratamiento del participante en un subconjunto específico de fenómenos inducidos por psicodélicos durante la sesión de medicina. Sin embargo,

esta información se tiene en cuenta más tarde durante la fase de integración cuando se decide qué objetivos de integración serían más útiles. Dado que se desconoce durante la fase de preparación qué dominios y mecanismos de cambio asociados al dominio serán más relevantes para el participante específico, el papel de los terapeutas en esta fase tiende a ser más estandarizado que en fases posteriores. Sin embargo, aunque las tareas de preparación son fijas en su intención, se invita a los

terapeutas a incorporar intervenciones de su(s) orientación(es) clínica(s) preferida(s), siempre que se ajusten a las pautas que aseguran que la utilidad prevista de cada tarea se confiera al participante. Por ejemplo, los terapeutas encargados de enseñar habilidades básicas de atención plena a un

participante pueden hacerlo mediante el uso de herramientas basadas en la atención plena de ACT, DBT, otros EBT basados en la atención plena, o una tradición espiritual meditativa, siempre y cuando la herramienta cumpla con los siguientes criterios establecidos en el manual EMBARK: (1) invita al participante a cultivar un estado receptivo y atento, (2) no contiene elementos que podrían entrar en conflicto con las creencias religiosas de un participante, (3) y se adhiere a las prácticas informadas sobre el trauma detalladas en el manual. El manual también proporciona intervenciones de ejemplo para terapeutas que no tienen experiencia relevante para participar en cualquier tarea dada. Las consideraciones éticas basadas en las cuatro piedras angulares del cuidado se entrelazan en las pautas establecidas para las intervenciones de los terapeutas. Por ejemplo, las pautas para la discusión de la dinámica terapeuta-participante requieren que incluya una exploración de las dinámicas culturales, en línea con la piedra angular de la atención culturalmente competente.

Sesiones de medicina. Al comienzo de una sesión de medicina, los terapeutas mantienen un agnosticismo sobre qué beneficios y qué dominios se volverán finalmente más destacados para un participante, tal como lo hicieron en la fase de preparación. Las tareas del terapeuta antes de la dosificación sirven por lo tanto a un propósito similar a las tareas en la fase de preparación en el sentido de que preparan el escenario para que surjan fenómenos en cualquier dominio y traigan el potencial de beneficio. Estas tareas de preparación de la etapa se entrelazan en una agenda de antes de la dosis sugerida para la fase de medicina que incluye un ritual colaborativo (E), un registro sobre intenciones (K) y una breve práctica de conciencia somática (B). Por lo tanto, los seis dominios EMBARK continúan sirviendo a los terapeutas como un marco conceptual para sentar las bases para una amplia variedad de resultados proterapéuticos. Sin embargo, una vez que se administra un medicamento psicodélico, el papel de los terapeutas se vuelve más receptivo a la situación específica y menos a un enfoque no agnóstico del dominio para la preparación. En este punto, el curso del tratamiento de un participante comienza a cobrar protagonismo, y los dominios específicos de EMBARK se presentan como más pertinentes para la experiencia del participante con el medicamento. El marco de seis dominios de EMBARK viene a servir a los terapeutas de una nueva manera como una rúbrica práctica para ayudarles a caracterizar los eventos durante la sesión y determinar qué intervenciones específicas de dominio podrían requerir estos eventos. Por ejemplo, si observan que el participante experimenta lo que identifican como un proceso de trauma somático, pueden recordar la capacitación que recibieron en el dominio de conciencia corporal y aplicar las intervenciones asociadas con él. El apoyo para identificar y responder a estos eventos se proporciona en el programa de capacitación EMBARK y en cada manual EMBARK específico de la indicación.

El valor de organizar el trabajo de preparación por dominios se hace evidente durante esta fase, ya que muchas de las intervenciones reactivas aplicadas en un dominio particular se basarán en el trabajo que se realizó con el participante durante la fase de preparación en ese mismo dominio. Por ejemplo, un recordatorio de “moverse hacia” el material emocional desafiante se extraerá de la psicoeducación preparatoria proporcionada en el dominio afectivo-cognitivo, o un recordatorio de usar una técnica de auto-calmando somático en respuesta a eventos somáticos intensos dependerá de lo que se enseñó durante la preparación en el dominio de la conciencia corporal. La incorporación de los terapeutas de sus propias intervenciones preferidas durante la fase de preparación también garantiza que trabajarán de manera directa dentro de su competencia durante esta fase más impredecible también.

Sesiones de integración. En este punto, es probable que los terapeutas y el participante tengan una fuerte sensación de la dirección más beneficiosa para el progreso terapéutico continuo de un participante. Durante la primera sesión informativa posterior, todas las partes determinan de manera colaborativa cuáles podrían ser los objetivos de tratamiento más convenientes para trabajar en la integración. Este proceso implica (1) informar y respaldar el sentido del participante sobre lo que sucedió en la sesión de medicina, (2) relacionar el material que surgió en la sesión de medicina con sus síntomas y objetivos de tratamiento, (3) identificar colaborativamente nuevas actitudes, creencias, comportamientos, valores u otros cambios subjetivos que pueden contribuir a la reducción de los síntomas, y (4) planificar cambios posteriores al tratamiento que puedan respaldar y sostener este resultado. Se proporciona un conjunto de objetivos de integración sugeridos en cada manual específico de la indicación, junto con pautas y sugerencias para trabajar hacia cada uno de estos objetivos. Estos objetivos se organizan por dominio para proporcionar continuidad con los eventos que surgieron en la sesión de medicina. Juntos, los terapeutas y los participantes eligen un subconjunto de estos objetivos, o desarrollan los suyos, siempre que se basen en una justificación clínica clara. Este proceso de selección se guía principalmente por lo que sucedió en la sesión de medicina mediante el uso de una herramienta proporcionada en cada manual de EMBARK. Por ejemplo, un participante que tuvo una experiencia que identifica como espiritual puede beneficiarse del apoyo para avanzar en su autodesarrollo espiritual o prácticas espirituales (E), o un participante que tuvo una apertura emocional fuerte podría beneficiarse mejor de un procesamiento y reflexión continuos que pueden conducir a creencias fundamentales revisadas o un movimiento sostenido lejos de la evitación emocional (A). Sin embargo, el proceso de selección también se informa por las intenciones previamente manifestadas del participante para el tratamiento y los significados

funcionales de sus síntomas. Por ejemplo, si un participante deprimido enmarcó inicialmente su sufrimiento en términos de soledad y estableció una intención de comprender su aislamiento, podría beneficiarse de considerar metas en el dominio relacional, incluso si no ocurrió nada observable en ese dominio durante la sesión de medicina. Todos los objetivos de integración se enmarcan en términos de tres posibles esferas de cambio: comportamiento individual, contexto personal y contexto más amplio. Los cambios de comportamiento individuales pueden incluir detener un comportamiento maladaptativo, cambiar un comportamiento antiguo o adoptar una nueva práctica. Los cambios de contexto personal pueden incluir actualizaciones de contextos sociales, vocacionales o físicos que apoyan el beneficio del tratamiento, tales como alejarse de un círculo social que fomenta el consumo problemático de alcohol o ingresar a un campo vocacional más congruente con los valores personales revisados. El contexto más amplio se refiere a las condiciones estructurales, culturales o económicas que tienen consecuencias reales para la salud mental del individuo. Los participantes que decidan que el cambio a este nivel sería de apoyo para ellos pueden beneficiarse de tomar medidas colectivas (por ejemplo, activismo comunitario, organización laboral) que aborden condiciones más amplias de una manera que se sienta congruente con sus valores revisados o sentido de sí mismo y/o sirva como una forma de socialización o activación conductual. Esto puede tener un beneficio agudo para ellos mientras que también contribuye a mejorar las condiciones que habían engendrado o exacerbado su angustia en primer lugar (por ejemplo, condiciones laborales explotadoras). Los participantes y los terapeutas determinan juntos cuál de las tres esferas podrían ser focos apropiados para los cambios posteriores al tratamiento que apoyan el bienestar del participante. El número de sesiones de integración se deja al criterio del grupo que emplea EMBARK, aunque todos los manuales de EMBARK escritos hasta la fecha han incluido un estándar de tres sesiones de integración por sesión de medicina. Se sugiere que, sea cual sea el número que se pretenda, tanto los terapeutas como los participantes usen su criterio para determinar si las sesiones adicionales serían de apoyo para el bienestar del participante y para asistir a estas sesiones siempre que sea posible. De cualquier otra manera, se requiere que los terapeutas que trabajan dentro del enfoque EMBARK estén preparados para hacer referencias externas apropiadas si un participante requiere apoyo terapéutico continuo. Si bien EMBARK se diseñó para admitir intervenciones de PAP a corto plazo en entornos de ensayos clínicos, la atención posterior también puede considerarse o ser necesaria para apoyar adecuadamente al paciente después de su participación en el ensayo u otros entornos de tratamiento.

Soporte psicológico proporcionado de forma remota

En algunas modalidades, el apoyo psicológico puede proporcionarse de forma remota a un sujeto. Por ejemplo, un terapeuta que proporciona apoyo psicológico puede no estar en la misma habitación, el mismo edificio o en la misma instalación que un sujeto. Se puede proporcionar soporte psicológico remoto, por ejemplo, por teléfono (es decir, por llamada de voz), por videollamada o videoconferencia, por mensaje de texto o por correo electrónico.

En algunas modalidades, una sesión de terapia de preadministración se realiza de forma remota. En algunas modalidades, una sesión de terapia posterior a la administración (por ejemplo, una sesión de integración) se realiza de forma remota.

En algunas modalidades, el apoyo psicológico se proporciona de forma remota durante la sesión de tratamiento del sujeto. Por ejemplo, en algunas modalidades, el sujeto toma el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en su propio hogar, y un terapeuta proporciona apoyo psicológico mediante llamada de voz, videollamada, mensaje de texto, correo electrónico, etc., durante las horas (por ejemplo, 1-8 horas, 2-8 horas, 4-8 horas, 1-2 horas, 1-3 horas, etc.) después de que el sujeto haya tomado el fármaco. En algunas modalidades, el sujeto toma el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en una instalación de administración como se describe en la presente descripción, y el terapeuta proporciona apoyo psicológico al sujeto un terapeuta proporciona apoyo psicológico mediante llamada de voz, videollamada, mensaje de texto, correo electrónico, etc., durante las horas (por ejemplo, 1-8 horas, 2-8 horas, 4-8 horas, 1-2 horas, 1-3 horas, etc.) después de que el sujeto haya tomado el fármaco.

En algunas modalidades, se proporciona apoyo psicológico remoto al sujeto mediante el uso de un sistema digital o electrónico. En algunas modalidades, el sistema digital o electrónico puede comprender una o más de las siguientes características: 1) El sistema digital o electrónico conecta de manera segura a los pacientes con uno o más terapeutas o médicos para “visitas virtuales”. Estas visitas virtuales pueden ser introductoras o de rutina; 2) El sistema digital o electrónico permite que un sujeto califique, precalifique o se registre para un ensayo clínico, o una sesión de apoyo psicológico; 3) El sistema digital o electrónico se configura para ayudar a los terapeutas y/o médicos a gestionar e interactuar con los pacientes, por ejemplo, el sistema electrónico puede permitir que el terapeuta comparta documentos con sujetos, mantenga notas sobre las sesiones o programe sesiones futuras; 4) El sistema digital o electrónico se configura para proporcionar alertas para la intervención en crisis, por ejemplo, el sistema digital o electrónico puede permitir que el sujeto se comunique con el terapeuta si siente ansiedad o necesita hablar urgentemente con el terapeuta; 5) El sistema digital

o electrónico se configura para ayudar a preparar al sujeto para una visita con su terapeuta y/o médico, por ejemplo, el sistema digital o electrónico puede contener información sobre el fármaco (por ejemplo, psilocibina o una forma deuterada de la misma), el protocolo terapéutico, etc.; 6) El sistema digital o electrónico se configura para permitir que el terapeuta proporcione apoyo psicológico durante la sesión de tratamiento del sujeto, por ejemplo, el sistema puede comprender una función de videollamada o chat; 7) El sistema digital o electrónico se configura para permitir que el terapeuta proporcione apoyo psicológico durante una sesión posterior a la administración (por ejemplo, una sesión de integración); 8) El sistema digital o electrónico se configura para realizar un seguimiento de la adherencia del sujeto al régimen o a los objetivos del tratamiento; 9) El sistema digital o electrónico se configura para evaluar uno o más criterios de valoración clínicos en el sujeto, por ejemplo, el sistema puede comprender uno o más cuestionarios o ejercicios para que el sujeto los complete, y los resultados pueden ponerse a disposición del médico y/o terapeuta del sujeto.

En algunas modalidades, el sistema digital o electrónico es una “aplicación” para el uso en un teléfono móvil o un ordenador. En algunas modalidades, el sistema digital o electrónico es un sitio web. En algunas modalidades, el sistema digital o electrónico comprende una función de “chat” que permite la comunicación entre el sujeto y el terapeuta en tiempo real. En algunas modalidades, el sitio web comprende una función de videollamada, que permite al terapeuta comunicarse con el sujeto mediante el uso de la comunicación de video. En algunas modalidades, el sistema digital o electrónico se configura para permitir que un solo terapeuta proporcione apoyo psicológico a uno o más sujetos en o alrededor del mismo tiempo.

En algunas modalidades, las sesiones de apoyo psicológico pueden pregrabarse (por ejemplo, grabación de audio o vídeo) y proporcionarse al sujeto para su uso a conveniencia del sujeto por medio del sistema digital o electrónico.

Instalación de administración, “Establecer y ambientar”

Como se usa en la presente, el término “conjunto y entorno” se refiere a la mentalidad del sujeto (“conjunto”) y el entorno físico y social (“entorno”) en el que el usuario tiene la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse en un conjunto y entorno particulares. En algunas modalidades, el entorno y la configuración se controlan, en la medida de lo posible, para maximizar el beneficio terapéutico de la sesión de tratamiento.

En algunas modalidades, la administración se realiza en una instalación diseñada específicamente para el tratamiento. La administración al sujeto en una instalación donde el sujeto se sienta seguro y

cómodo puede ayudar a aliviar la ansiedad en el sujeto y puede facilitar el máximo beneficio clínico. La administración puede realizarse, por ejemplo, en el hogar del sujeto o en una instalación clínica. En algunas modalidades, la administración se realiza en una instalación (por ejemplo, una habitación) con una apariencia sustancialmente no clínica, por ejemplo, en una habitación que
5 comprende muebles suaves (por ejemplo, sofás, sillas o almohadas de felpa) y/o plantas. En algunas modalidades, la habitación puede decorarse mediante el uso de colores apagados (por ejemplo, colores grisáceos, apagados o desaturados). En algunas modalidades, la luz de la habitación se atenúa y/o los niveles de luz se mantienen o ajustan para que sean relativamente bajos. En algunas modalidades, la iluminación de la habitación se ajusta para la intensidad y/o el color. En algunas
10 modalidades, se usa un sistema de realidad virtual o realidad aumentada (por ejemplo, un ordenador con salidas visuales/gráficas y auditivas). En algunas modalidades, la sala comprende un sistema de sonido, por ejemplo, un sistema de sonido de alta resolución. En algunas modalidades, el sistema de sonido puede permitir la escucha simultánea ambiental y de auriculares. En algunas modalidades, el sujeto puede llevar fotografías u objetos significativos a la sala de administración.

15 En algunas modalidades, la habitación comprende un sofá. En algunas modalidades, la habitación comprende una cama. En algunas modalidades, la habitación comprende más de un sofá o cama, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 sofás o camas. En algunas modalidades, el sujeto se sienta o se acuesta en el sofá o cama durante aproximadamente 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, o cualquier intervalo entre ellos tal como 4-8 horas o 2-4 horas, o una fracción
20 sustancial de estos, inmediatamente después de la administración. En algunas modalidades, el sujeto escucha música durante aproximadamente 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, o cualquier intervalo entre ellas, tal como 4-8 horas o 2-4 horas, o una fracción sustancial de estas, inmediatamente después de la administración. En algunas modalidades, el sujeto usa una máscara para los ojos durante aproximadamente 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas,
25 7 horas, 8 horas, o cualquier intervalo intermedio tal como 4-8 horas o 2-4 horas, o una fracción sustancial de estas, inmediatamente después de la administración. En algunas modalidades, al sujeto se le proporciona una manta pesada.

En algunas modalidades, cada sujeto es supervisado por un terapeuta durante la sesión de tratamiento. En algunas modalidades, cada sujeto es supervisado por más de un terapeuta durante la
30 sesión de tratamiento, tal como dos terapeutas, tres terapeutas, cuatro terapeutas o cinco terapeutas. En algunas modalidades, un terapeuta puede supervisar a múltiples sujetos, en donde cada sujeto participa en una sesión de tratamiento. Por ejemplo, un terapeuta puede supervisar a dos, tres, cuatro,

cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez sujetos.

Las modalidades de la descripción incluyen el uso de herramientas y/o técnica(s) adicionales con dosificación/administración, que incluyen varios métodos y protocolos de estimulación magnética transcraneal (TMS), por ejemplo, antes o después de una o más dosificaciones, dispositivos de biorretroalimentación, etc.

Algunas modalidades pueden usarse con un producto de salud digital o una solución digital. Las enseñanzas de la descripción incluyen la utilización de tales productos de salud digital y/o biomarcadores digitales relacionados como herramientas de diagnóstico y/o pronóstico para el monitoreo y manejo del paciente antes del tratamiento, durante el tratamiento y/o después del tratamiento. Los biomarcadores digitales pueden incluir, pero no se limitan a, el número de y/o el tiempo de llamadas/correos electrónicos/mensajes de texto; longitud de palabras en la comunicación de texto; gestos usados (toques, deslizamientos u otros); información derivada del giroscopio, por ejemplo, orientación del teléfono; aceleración del teléfono; patrones de pulsaciones de teclas; información derivada de la ubicación del GPS; expresiones faciales y/o microexpresiones; marcadores de voz o vocales; procesamiento del lenguaje natural; uso de redes sociales; patrones de sueño; palabras o emojis específicos usados o no usados; y/o similares. Por ejemplo, en una modalidad, un producto de salud digital puede usarse para determinar la cantidad de dosificación y/o la frecuencia de dosificación, indicador de una necesidad de re-dosificación, cantidad de re-dosificación, una advertencia o alerta, como seguimiento del cumplimiento, etc.

En algunas modalidades, los métodos de tratamiento pueden incluir proporcionar un tiempo de aclaramiento para un sujeto o paciente, tal que uno o más medicamentos no estén presentes o se eliminen sustancialmente del sistema del sujeto/paciente. Por ejemplo, los métodos de tratamiento pueden configurarse de manera que, tras la administración, el sujeto no tome otros medicamentos serotoninérgicos tales como: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa y/o antipsicóticos. En algunas modalidades, el método de tratamiento incluye el tratamiento simultáneamente con uno o más medicamentos, que incluyen, entre otros, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, antidepresivos tricíclicos y/o inhibidores de la monoaminoxidasa. En algunas modalidades, el método incluye el tratamiento de manera que los sujetos o pacientes tomen compuestos o medicamentos concomitantes, que incluyen, entre otros, benzodiazepinas, cannabidiol (CBD) y/u otros cannabinoides (por ejemplo, THC (tetrahidrocannabinol); THCA (ácido

tetrahidrocannabinólico); CBD (cannabidiol); CBDA (ácido cannabidiólico); CBN (cannabinol); CBG (cannabigerol); CBC (cannabicromeno); CBL (cannabiciol); CBV (cannabivarina); THCV (tetrahidrocannabivarina); CBDV (cannabidivarina); CBCV (cannabicromevarina); CBGV (cannabigeroarina); CBGM (éter monometílico de cannabigerol); CBE (cannabielsoína); CBT (cannabicitrán); y/o similares), magnesio, ácido levomefólico, por ejemplo, durante un período de tiempo antes, justo antes y/o al mismo tiempo que se recibe el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, los métodos de la presente descripción permiten que el paciente que se trata permanezca en cualquier medicación antidepresiva en curso (por ejemplo, SSRI, IRSN, etc.) durante todo el curso del tratamiento. Por ejemplo, el paciente a tratar con el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede estar en una dosis estable de una medicación antidepresiva, por ejemplo, un SSRI tal como escitalopram.

En algunas modalidades, el método incluye el tratamiento de manera que un sujeto no haya tomado uno o más medicamentos, particularmente no ha tomado uno o más medicamentos serotoninérgicos durante al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos seis días, al menos 1 semana, al menos 2, 3, o 4 semanas antes de la administración del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método incluye el tratamiento de manera que un sujeto haya tomado uno o más medicamentos, particularmente haya tomado uno o más medicamentos serotoninérgicos durante al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos seis días, al menos 1 semana, al menos 2, 3, o 4 semanas antes de la administración del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

Las modalidades de la descripción incluyen métodos que utilizan un biomarcador digital, por ejemplo, como una herramienta de diagnóstico y/o pronóstico para el manejo del paciente antes, durante y/o después del tratamiento, en donde el biomarcador digital es uno o más biomarcadores asociados con la función ejecutiva, el control cognitivo, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y/o la valencia emocional.

En algunas modalidades, el biomarcador digital se identifica a partir de patrones en el uso de teléfonos inteligentes tales como deslizamientos, toques y otras actividades de pantalla táctil, y puede validarse científicamente para proporcionar mediciones del estado del sujeto, tales como la cognición y el estado de ánimo, que incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, como se describe en uno o más de los siguientes, cada uno de los cuales se incorpora expresamente en la presente

descripción como referencia para todos los propósitos: US20170086727, US20170258382, US20170258383, US20170287348, U.S. Ser. núm. 10/148,534, patente de Estados Unidos. núm. 9,737,759, y/o núm. de serie de EE. núm. 10/231,651.

5 Los biomarcadores que pueden servir como una herramienta de diagnóstico y/o pronóstico para el manejo del paciente antes, durante y/o después del tratamiento pueden identificarse mediante el uso de uno o más de: número de y/o tiempo de llamadas/correos electrónicos/mensajes de texto; longitud de palabras en la comunicación de texto; gestos usados (toques, deslizamientos u otros); información derivada del giroscopio, por ejemplo, orientación del teléfono; aceleración del teléfono; patrones de pulsaciones de teclas; información derivada de la ubicación del GPS; expresiones faciales y/o
10 microexpresiones; marcadores de voz o vocales; procesamiento del lenguaje natural; uso de redes sociales; patrones de sueño; palabras o emojis específicos usados o no usados; y/o similares. En algunas modalidades, los componentes de salud y/o los monitores biológicos conectados y/o los dispositivos inteligentes/portables pueden utilizarse para recopilar información que se usará en resultados diagnósticos y/o pronósticos. Por ejemplo, en algunas modalidades, un monitor de
15 frecuencia cardíaca o dispositivo similar puede recopilar los datos de un sujeto y la variabilidad de la frecuencia cardíaca (por ejemplo, solo a título de ejemplo, como se describe en el documento US10,058,253, cuya totalidad se incorpora en la presente descripción como referencia) puede usarse para evaluar/determinar una métrica relacionada con el estado emocional actual del sujeto, el cambio relativo en el estado emocional, etc., que puede usarse para determinar un nuevo o posterior plan de
20 tratamiento, ajustar un plan de tratamiento, etc.

De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción, se proporciona un método para evaluar a un sujeto antes, durante y/o después del tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central para determinar si proporcionar tratamiento o un tratamiento adicional que comprende el monitoreo de uno o más biomarcadores asociados con la función ejecutiva, el control cognitivo, la memoria de
25 trabajo, la velocidad de procesamiento y la valencia emocional, y determinar el tratamiento en base a un resultado. El método puede comprender además la etapa de administrar el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, por una primera o una hora posterior.

En algunas modalidades, el biomarcador se identifica a partir de patrones en el uso del teléfono
30 inteligente, tales como deslizamientos, toques y otras actividades de la pantalla táctil, y se valida científicamente para proporcionar mediciones de la cognición y el estado de ánimo. Por ejemplo, en algunos casos, el patrón se identifica mediante el uso de uno o más de: número de y/o tiempo de

llamadas/correos electrónicos/mensajes de texto; longitud de palabras en la comunicación de texto; gestos usados (toques, deslizamientos u otros); información derivada del giroscopio, por ejemplo, orientación del teléfono; aceleración del teléfono; patrones de pulsaciones de teclas; información derivada de la ubicación del GPS; expresiones faciales y/o microexpresiones; marcadores de voz o vocales; procesamiento del lenguaje natural; uso de redes sociales; patrones de sueño; palabras o emojis específicos usados o no usados; y/o similares.

Las modalidades incluyen un método para evaluar a un sujeto antes, durante y/o después del tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central para determinar si proporcionar tratamiento o un tratamiento adicional con el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, que comprende monitorear uno o más biomarcadores asociados con la función ejecutiva, el control cognitivo, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la valencia emocional, y determinar el tratamiento en base a un resultado; el método puede comprender además administrar el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, por una primera o una hora posterior.

En algunas modalidades, la descripción proporciona el tratamiento de 2 o más sujetos, el método que comprende administrar a cada sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, al mismo tiempo o tiempo sustancialmente igual (por ejemplo, administrado dentro de varios minutos entre sí, dentro de 5, 10, 15, 20, 25, o 30 min entre sí), en donde cada sujeto está al tanto de que el otro sujeto recibe tratamiento. En algunas modalidades, los sujetos están en la misma habitación. En algunas modalidades, los sujetos están en diferentes habitaciones.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar a un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y proporcionar una herramienta digital de realidad virtual/realidad inmersiva. En algunas modalidades, la luz de la habitación se atenúa y/o los niveles de luz se mantienen o ajustan para que sean relativamente bajos. En algunas modalidades, se proporcionan gafas oscuras o gafas de sol. En algunas modalidades, la iluminación de la habitación se ajusta para la intensidad y/o el color. En algunas modalidades, se usa un sistema de realidad virtual o realidad aumentada (por ejemplo, un ordenador con salidas visuales/gráficas y auditivas).

Sujetos

En algunas modalidades, el sujeto es un hombre. En algunas modalidades, el sujeto es una mujer. En

algunas modalidades, el sujeto femenino está embarazada o posparto. En algunas modalidades, el sujeto intenta reducir o eliminar su uso de un agente farmacéutico, tal como un antidepresivo o un fármaco antiepiléptico. En algunas modalidades, el sujeto intenta reducir o eliminar su uso del agente farmacéutico antes de quedar embarazada, someterse a una cirugía u otro procedimiento médico, o comenzar a usar un agente farmacéutico diferente.

El sujeto puede ser un sujeto geriátrico, un sujeto pediátrico, un sujeto adolescente, un sujeto adulto joven o un sujeto de mediana edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene menos de aproximadamente 18 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene al menos aproximadamente 18 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene al menos aproximadamente 21 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene aproximadamente 5-10, aproximadamente 10-15, aproximadamente 15-20, aproximadamente 20-25, aproximadamente 25-30, aproximadamente 30-35, aproximadamente 35-40, aproximadamente 40-45, aproximadamente 45-50, aproximadamente 50-55, aproximadamente 55-60, aproximadamente 60-65, aproximadamente 65-70, aproximadamente 70-75, aproximadamente 75-80, aproximadamente 85-90, aproximadamente 90-95 o aproximadamente 95-100 años de edad, o cualquier intervalo entre cualquiera de las edades mencionadas anteriormente.

El sujeto puede tener una enfermedad crónica o una enfermedad terminal. En algunas modalidades, el sujeto puede tener una enfermedad o afección que altera la vida (tal como la pérdida de una extremidad o la aparición de ceguera).

El sujeto puede haber sido diagnosticado recientemente con una enfermedad, trastorno o afección. Por ejemplo, el sujeto puede haber sido diagnosticado dentro de 1 mes, dentro de 3 meses, dentro de 6 meses o dentro de 1 año. En algunas modalidades, el sujeto puede haber estado viviendo con una enfermedad, trastorno o afección durante un período de tiempo prolongado, tal como al menos 6 meses, al menos 1 año, al menos 3 años, al menos 5 años o al menos 10 años.

En algunas modalidades, el sujeto puede ser un paciente con cáncer, tal como un paciente con cáncer en etapa 4 o terminal. En algunas modalidades, se puede haber determinado que el sujeto tiene un tiempo de vida limitado, tal como menos de 1 año, menos de 6 meses o menos de 3 meses.

El sujeto puede haber tomado previamente un fármaco psicodélico, o puede que nunca haya tomado previamente un fármaco psicodélico. Por ejemplo, el sujeto puede o no haber tomado previamente psilocibina, un hongo de psilocibina (“hongo mágico”), LSD (dietilamida de ácido lisérgico o ácido), mescalina o DMT (N,N-dimetiltriptamina).

En algunas modalidades, el sujeto puede haber tomado previamente uno o más antidepresivos

serotoninérgicos (por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), SNRI, etc.). En algunas modalidades, el sujeto nunca ha tomado anteriormente un antidepresivo serotoninérgico. En algunas modalidades, el sujeto no ha tomado ningún antidepresivo serotoninérgico durante al menos 2 semanas, al menos 4 semanas o al menos 6 semanas antes de recibir tratamiento con el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el sujeto tratado con los métodos en la presente descripción toma una medicación antidepresiva tal como un antidepresivo serotoninérgico como parte del tratamiento en curso. Por ejemplo, el sujeto a tratar en la presente descripción puede estar tomando una dosis crónica estable de medicación(ones) antidepresiva(s). En algunas modalidades, el sujeto tratado con los métodos en la presente descripción toma un sedante o hipnótico como parte del tratamiento en curso.

En algunas modalidades, el sujeto puede haber recibido previamente terapia electroconvulsiva (ECT). En algunas modalidades, el sujeto no ha recibido ningún ECT durante al menos 2 semanas, al menos 4 semanas o al menos 6 semanas antes de recibir tratamiento con el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

El sujeto puede tener una afección médica que impide que el sujeto reciba una terapia médica particular (tal como un SSRI o ECT). En algunas modalidades, el sujeto puede haber tenido previamente una reacción adversa a una terapia médica particular (tal como un SSRI o ECT). En algunas modalidades, una terapia médica previa (tal como un SSRI o ECT) no fue efectiva para tratar una enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, MDD) en el sujeto.

En algunas modalidades, el sujeto tiene una actividad reducida de monoaminoxidasa tipo A, tal como un factor genético que se asocia con una actividad reducida de monoaminoxidasa tipo A, por ejemplo, una mutación genética o polimorfismo genético del gen o promotor génico de monoaminoxidasa tipo A que se asocia con una actividad reducida de monoaminoxidasa tipo A.

En algunas modalidades, el sujeto tiene una actividad reducida de monoaminoxidasa tipo A debido a la exposición reciente a un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAOI). En algunas modalidades, el sujeto no tiene actividad reducida de monoaminoxidasa tipo A, por ejemplo, el sujeto no tiene un factor genético que se asocia con una actividad reducida de monoaminoxidasa tipo A, por ejemplo, no tiene una mutación genética o polimorfismo genético del gen o promotor génico de monoaminoxidasa tipo A que se asocia con una actividad. En algunas modalidades, el sujeto no tiene actividad reducida de monoaminoxidasa tipo A como consecuencia de estar expuesto recientemente a un inhibidor de monoaminoxidasa (MAOI).

También se describe en la presente descripción un método para disminuir el tiempo de inicio terapéutico con relación a un fármaco a base de psilocibina que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto/composición como se describe en la presente descripción (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) a un paciente que lo necesita.

También se describe en la presente descripción un método para reducir los efectos secundarios psicodélicos con relación a un fármaco a base de psilocibina que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto/composición como se describe en la presente descripción (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) a un paciente que lo necesita.

Los términos “efectos secundarios alucinógenos” y “efectos secundarios psicodélicos” se usan en la presente descripción indistintamente para referirse a efectos secundarios no deseados y/o no intencionados causados por la administración de un medicamento a una persona que resulta en experiencias subjetivas cualitativamente diferentes de las de la conciencia normal. Estas experiencias pueden incluir desrealización, despersonalización, alucinaciones y/o distorsiones sensoriales en las esferas visuales, auditivas, olfativas, táctiles, propioceptivas y/o interoceptivas y/o cualquier otra modificación perceptiva, y/o cualquier otro cambio subjetivo sustancial en la cognición, la memoria, la emoción y la conciencia.

En algunas modalidades, la administración del compuesto/composición (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) no provoca efectos secundarios alucinógenos y/o psicodélicos y/o menos efectos secundarios alucinógenos y/o psicodélicos con relación a un fármaco a base de psilocibina. En algunas modalidades, la administración del compuesto/composición (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este), alivia, reduce, elimina y/o elimina los efectos secundarios alucinógenos y/o psicodélicos causados por un fármaco a base de psilocibina.

También se describe en la presente descripción un método para reducir los efectos secundarios relacionados con la dosis, por ejemplo, náuseas, con relación al tratamiento con un fármaco a base de psilocibina, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto/composición como se describe en la presente descripción (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) a un sujeto que lo necesita. El compuesto/composición como se describe en la presente descripción (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este),

tiene mejor penetración en el cerebro (es decir, una relación cerebro: plasma más alta) que la obtenida de la administración de psilocibina. Como resultado, la dosificación eficaz de los compuestos de la presente descripción puede reducirse, reduciendo así los efectos secundarios relacionados con la dosis tales como las náuseas.

- 5 También se describe en la presente descripción un método para disminuir la duración del efecto con relación a un fármaco a base de psilocibina que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto/composición como se describe en la presente descripción (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) a un paciente que lo necesita.
- 10 Generalmente, la duración del efecto de un fármaco a base de psilocibina es de aproximadamente 6-8 horas. En algunas modalidades, la duración del efecto del compuesto de Fórmula (I-3) es menor que la duración del efecto de un fármaco a base de psilocibina. En algunas modalidades, la duración del efecto del compuesto de Fórmula (I-3) es de 7 horas, 6 horas, 5 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora o menos, o 50 minutos, 40 minutos, 30 minutos, 20 minutos, 10 minutos, 5 minutos o menos.
- 15 En algunas modalidades, la duración del efecto del compuesto de Fórmula (I-3) es menor que la duración del efecto de un fármaco a base de psilocibina en 7 horas, 6 horas, 5 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora o menos, o 50 minutos, 40 minutos, 30 minutos, 20 minutos, 10 minutos, 5 minutos o menos.

- La presente descripción también proporciona un kit que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con cualquier modalidad descrita en la presente descripción (por ejemplo, una cápsula que comprende el compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este), e instrucciones de uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección de acuerdo con cualquier modalidad descrita en la presente descripción, por ejemplo, instrucciones de uso en el tratamiento de un trastorno de depresión (por ejemplo, MDD), un trastorno por uso de sustancias, un trastorno de ansiedad (por ejemplo, TOC, PTSD, etc.), un trastorno alimentario, dolor (por ejemplo, fibromialgia), un trastorno de la cabeza, etc. En algunas modalidades, el kit comprende dos o más componentes que pueden combinarse para formar una composición farmacéutica adecuada para la dosificación, e instrucciones de uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección de acuerdo con cualquier modalidad descrita en la presente descripción. Por ejemplo,
- 20 pueden proporcionarse kits que incluyen un primer componente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-3), o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este) y un segundo componente (por ejemplo, un medio acuoso farmacéuticamente aceptable), con instrucciones para
- 25
- 30

combinar el primer componente con el segundo componente para formar una forma de dosificación líquida oral, e instrucciones para administrar por vía oral al sujeto la forma de dosificación líquida oral para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección de acuerdo con cualquier modalidad descrita en la presente descripción, por ejemplo, instrucciones de uso en el tratamiento de un trastorno de depresión (por ejemplo, MDD), un trastorno por uso de sustancias, un trastorno de ansiedad (por ejemplo, TOC, PTSD, etc.), un trastorno alimentario, dolor (por ejemplo, fibromialgia), un trastorno de la cefalea, etc.

EJEMPLOS

- 10 I. Compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención, y métodos analíticos para describir los mismos

Psilocina-*d*₁₀ y sales farmacéuticamente aceptables de estos de acuerdo con cualquier modalidad descrita en la presente descripción pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en los documentos WO2022195011 y WO2023078604.

- 15 Adicionalmente, los métodos analíticos para describir la Calorimetría diferencial de barrido (DSC), La difracción de rayos X de polvo (XRPD), la sorción de vapor gravimétrica (GVS)/sorción de vapor dinámica (DVS), la resonancia magnética nuclear (NMR), el análisis termogravimétrico (TGA), la cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC), la espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y MS/MS también se describen en los documentos WO2022195011 y WO2023078604.

- 20 II. Estudios *in vivo*

Requerimientos de dosis previstos

Farmacocinética preclínica (PK)

- 25 Para determinar si existen diferencias entre la psilocina después de la psilocibina y la psilocina-*d*₁₀ farmacocinética para usar en simulaciones farmacocinéticas clínicas, se estudiaron datos preclínicos de perros y ratas machos y se determinaron los parámetros PK después de la administración oral de psilocibina, psilocina y psilocina-*d*₁₀. Debido a las diferencias en el peso molecular entre los compuestos administrados y los analitos medidos, los resultados se convirtieron a molar y se normalizaron en torno a una dosis fija para permitir la comparación de cohortes.

Los cálculos usados para la conversión de los datos de dosis y concentración fueron los siguientes:

- 30 Psilocibina:

Dosis $\mu\text{mol/kg}$ = dosis mg/kg * 1000 / 284.25 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$

Concentración $\mu\text{mol/l}$ = concentración ng*ml ($\mu\text{g/l}$) / 284.25 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$

Psilocina:

Dosis $\mu\text{mol/kg}$ = dosis mg/kg * 1000 / 204.27 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$

Concentración $\mu\text{mol/l}$ = concentración ng*ml ($\mu\text{g/l}$) / 204.27 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$

Psilocina- d_{10} :

5 Dosis $\mu\text{mol/kg}$ = dosis mg/kg * 1000 / 214.33 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$

Concentración $\mu\text{mol/l}$ = concentración ng*ml ($\mu\text{g/l}$) / 214.33 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$

En estudios con ratas Sprague Dawley, en comparación con la psilocina después de la psilocibina, psilocina- d_{10} produjo una menor exposición oral (reducción del 112 % en AUC_{0-t}), una concentración oral más baja (reducción del 16 % en $C_{\text{máx}}$), una biodisponibilidad reducida (F) del 16 % al 12 % en todos los grupos con una cinética de absorción comparable ($t_{\text{máx}}$).
10

Después de la administración oral de psilocibina o psilocina- d_{10} a dosis equivalentes a perros Beagle machos, psilocina- d_{10} produjo una exposición (AUC) 38 % mayor y una concentración ($C_{\text{máx}}$) 31 % mayor en comparación con la psilocina después de la psilocibina. Biodisponibilidad oral de psilocina- d_{10} y psilocina después de la administración de psilocibina fueron 59 % y 63 %, respectivamente, con una cinética de absorción correspondiente similar ($t_{\text{máx}}$) a 0.5 h.
15

Una comparación de las propiedades PK entre la psilocina y la psilocina- d_{10} también se determinó en ratas y perros. Psilocina- d_{10} mostró tener propiedades PK similares a las de la psilocina cuando se administró por vía oral a ratas, pero con aproximadamente 60 % mayor biodisponibilidad oral (12.0 % frente a 7.5 %). En perros, la disponibilidad oral de psilocina- d_{10} se encontró que era mucho mayor que en ratas en un 91.3 % y 58.6 %, hembra y macho, respectivamente. En general, la psilocina- d_{10} Las propiedades PK fueron similares a las de la psilocina con una diferencia de aproximadamente 30 % en la exposición sistémica en ratas y perros.
20

Por lo tanto, en base a los informes preclínicos se concluyó que la psilocina- d_{10} varía entre una disminución del 112 % a un aumento del 38 % en el AUC en comparación con la psilocina oral después de la psilocibina y que psilocina- d_{10} tiene propiedades PK similares a las de la psilocina. Los resultados entre ratas y perros con respecto a los cambios en psilocina- d_{10} exposición en comparación con la psilocibina.
25

Con el entendimiento de que la psilocina- d_{10} las propiedades PK preclínicas son similares a las de la psilocina y que la psilocina se convierte rápidamente en psilocina, la psilocina clínica existente después de que los modelos farmacocinéticos poblacionales de psilocina se consideraron modelos base. Para psilocina- d_{10} simulaciones, límites de exposición relativa de psilocina- d_{10} se establecieron mediante los estudios preclínicos que varían de -50 % hasta +60 %, al asumir psilocina y psilocina-
30

d_{10} cinética de absorción ($t_{m\acute{a}x}$) fueron similares.

Farmacocinética clínica (PK) de psilocina después de la psilocibina

La psilocibina se ha administrado (oral e intravenosa) a sujetos sanos en informes de literatura anteriores y se han recopilado datos farmacocinéticos. La literatura anterior de la cual se

5 estudiaron/simularon los datos en la presente descripción se presenta más abajo:

- Brown y otros. 2017 (Brown RT, Nicholas CR, Cozzi NV, y otros. (2017). Pharmacokinetics of escalating doses of oral psilocybin in healthy adults. Clin Pharmacokinet, 56(12), 1543-1554 (Clinical Trials Identifier NCT02163707))—Este estudio implicó tres niveles de dosificación (0.3, 0.45 y 0.6 mg/kg, equivalente a 25, 37.5 y 50 mg) de psilocibina, sobre la cual se desarrolló un

10 modelo farmacocinético poblacional y se identificó una dosis más alta (0.6 mg/kg) que se administró a seres humanos en un ensayo clínico. El estudio implicó un tiempo de desayuno estandarizado (el tiempo antes de la dosis es desconocido), después de lo cual los sujetos caminaron 500 m hasta la sala del estudio, en la que los sujetos se sometieron a 15 minutos de meditación centrada. Después, se administró la administración oral de una cápsula opaca de metilcelulosa de psilocibina con 360

15 ml de agua. No se detectó psilocibina en plasma, lo que argumenta a favor de la rápida formación luminal y de primer paso. En este estudio no se identificó relación de peso con el aclaramiento (CL). Se señala que el AUC informado fue incorrecto en comparación con el cálculo manual y el nuevo análisis del conjunto de datos idéntico en Dahmane E, Hutson PR, Gobburu JVS (2021). Análisis de exposición-respuesta para evaluar la relación concentración-QTc de psilocibina/psilocina. Clin

20 Pharmacol Dev 10(1):78-85;

- Hasler y otros. 1997 (Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, y otros (1997). Determination of psilocin and 4-hidroxiindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. Pharm Acta Helv, 72(3), 175-184)—este fue un estudio de cruce parcial con administración oral (entre 10-20 mg) e intravenosa (1 mg) de psilocibina. La

25 psilocibina se administró después de un ayuno nocturno. Las estimaciones de la biodisponibilidad absoluta de psilocina después de la psilocibina (recalculadas a partir de la publicación) son las siguientes:

AUC_{inf} después de 1 mg de dosis intravenosa = 240 ng*min/ml

Solo sujetos de cruce: 55 % (N=3) (valores individuales de 29.3 %, 60.5 % y 75.1 %)

30 Estadísticas resumidas: 56.4 % $\pm$ 18.5 % (N=6);

- Holze y otros. 2022 (Holze F, Ley L, Müller F, y otros (2022). Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled study in

healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 47(6):1180-87)—este fue un estudio farmacocinético y farmacodinámico extenso con LSD y dos dosis de psilocibina; dosis orales (cápsulas) de 15 mg y 30 mg de psilocibina dihidrato → 13.83 mg y 27.66 mg de psilocibina, respectivamente. El estudio se realizó en 28 sujetos sanos (14 hombres/14 mujeres), que recibieron dosis a las 9:00 a.m., y se sirvió un desayuno estandarizado (2 croissants) antes de la administración de la sustancia.

Las simulaciones se realizaron en la presente descripción en Brown y otros. 2017 (N=12), en las que las dosis de peso corporal se convirtieron en dosis fijas, que se probaron como no significativamente diferentes en Brown y otros. El modelo se recreó y se usó para la simulación de los niveles de dosificación en Brown y otros. Las Figuras 1A-1C muestran las simulaciones de Brown y otros 2017 para concentración (ng/ml) frente al tiempo después de la dosis (h) para 25 mg (Figura 1A), 37.5 mg (Figura 1B) y 50 mg (Figura 1C) de psilocibina oral, que indican la reproducción correcta del modelo de PK poblacional y los parámetros del modelo estimados. Las simulaciones del modelo corresponden con los datos publicados para todos los niveles de dosificación, con una ligera subpredicción de la dosis de 37.5 mg (0.45 mg/kg).

Dosis orales individuales de psilocibina administradas por Hasler y otros. 1997 (N=6) (que varían de 10-20 mg) se simularon en la presente descripción como se muestra en la concentración (ng/ml) frente al tiempo después de la dosis (h) del gráfico de la Figura 2. El modelo (Brown y otros 2017) se superpone con las concentraciones de Hasler y otros 1997 hasta tres horas después de la dosis. En general, hubo una sobrepredicción de los datos, tal vez debido al ayuno nocturno que provocó una disminución de la biodisponibilidad. La variabilidad (basada en la desviación estándar) es comparable entre los estudios.

Dosis orales de psilocibina (13.83 mg y 27.66 mg) administradas por Holze y otros. 2022 (N=28) se simularon en la presente descripción como se muestra en el gráfico de concentración (ng/ml) frente al tiempo después de la dosis (h) de las Figuras 3A-3B. El modelo (Brown y otros 2017) predice por debajo el Holze y otros. Datos de 2022. El perfil de absorción es similar con variabilidad comparable. La administración en un estado de alimentación podría haber aumentado la biodisponibilidad. La variabilidad (basada en la desviación estándar) es comparable entre los estudios.

En términos de biodisponibilidad, una comparación de biodisponibilidad (F: fracción) entre estos estudios se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3

Estudio	F calculado en base al AUC _{inf} de referencia para intravenosa* Media ⁺ (SD) [Media por cohorte]	% de cambio relativo de Brown y otros.	Notas
Brown y otros. 2017	83.7 % [83 %, 90 %, 78 %]	-	-Modelo de PK de población de referencia -Desayuno antes de la administración
Hasler y otros. 1997	56.4 % (18.48 %)	-32.5 %	- Ayuno nocturno
Holze y otros. 2022	114.3 % [110.3 %, 118.4 %]	+ 36.6 %	-Desayuno antes de la administración -F más alto observado después de la administración oral de psilocibina -AUC/mg más alta en comparación con la dosis intravenosa

*AUC_{inf} de referencia después de 1 mg de psilocibina intravenosa Hasler y otros. 1997 = 240 ng*min/ml

⁺Se proporciona la media por cohorte, si corresponde

Se requirió un cálculo manual debido a informes incorrectos en múltiples publicaciones. Como puede verse, Holze y otros. 2022 muestra F por encima del 100 %. Referencia Hasler y otros. 1997 para AUC después de la administración intravenosa se basa en un tamaño de muestra limitado (N=6) y puede/tendrá un alto nivel de incertidumbre. Holze y otros. 2022 se espera que se acerque a un 100 % F. Las simulaciones usarán un % de cambio relativo en comparación con Brown y otros. 2017.

En base a estos informes de literatura PK clínica y las simulaciones de estos presentadas aquí, se puede concluir que hay datos de alta calidad disponibles para la psilocina después de la administración de psilocibina, y un modelo de PK poblacional es capaz de simular nuevos niveles de dosificación de diferentes estudios. Además, se puede concluir que la variabilidad entre individuos entre los estudios fue comparable, y que se observó una variabilidad moderada en la biodisponibilidad entre los estudios, que potencialmente puede estar relacionada con la ingestión de alimentos antes de la administración. En consecuencia, las siguientes suposiciones se tuvieron en cuenta durante las simulaciones de d_{10} : la psilocina existente después de los modelos farmacocinéticos poblacionales de psilocibina pueden usarse como modelo base para la psilocina- d_{10} simulaciones, y como psilocina- d_{10} se administró con jugo de naranja en lugar de una tableta y en

estado de ayuno, la absorción puede ser más rápida pero la biodisponibilidad puede aumentar o disminuir.

Farmacodinámica clínica (PD) de psilocina después de la psilocibina

Para evaluar los posibles efectos psicodélicos a diversas dosis de psilocina- d_{10} , los datos se resumieron/modelaron a partir de la literatura publicada para psilocina después de la administración de psilocibina. Si solo se administró una dosis de psilocibina y no había concentraciones disponibles, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ se simularon en base al modelo PK poblacional de Brown y otros 2017.

Primero, se modeló la VAS – puntuación de cualquier efecto farmacológico en base a los datos de Holze y otros. 2022 mediante el uso de una relación de efecto lineal para determinar las concentraciones plasmáticas de psilocina en las que se alcanzó una VAS – puntuación de cualquier efecto farmacológico de 20, 40, 60 y 80 mm. Esta relación se presenta gráficamente en la Figura 4, en base a la extracción de datos de PK y PD medios de las figuras en Holze y otros. 2022. Aquí, se identificó una relación de concentración-efecto lineal sin evidencia de histéresis. Como es evidente a partir de esta relación de concentración-efecto lineal modelada de acuerdo con Holze y otros. 2022 ($y = 0.17 + 3.9x$), una concentración plasmática de psilocina de aproximadamente 15.34 ng/ml es la cantidad prevista requerida para lograr VAS – Cualquier puntuación de efecto farmacológico por encima de 60 mm, una concentración plasmática de psilocina de aproximadamente 17.9 ng/ml es la cantidad prevista requerida para lograr VAS – Puntuaciones de cualquier efecto farmacológico por encima de 70 mm, y una concentración plasmática de psilocina de aproximadamente 20.47 ng/ml es la cantidad prevista requerida para lograr un VAS – Puntuación de cualquier efecto farmacológico de 80 mm. Para la comparación, Brown y otros. 2017 informa que la ingestión de 25 mg de psilocibina proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ media de aproximadamente 15 ng/ml de psilocina.

Esta relación modelada entre la concentración plasmática de psilocina y VAS – puntuación de cualquier efecto farmacológico también está de acuerdo con los estudios de la literatura informados que relacionan las concentraciones plasmáticas de psilocina ($\mu\text{g/l}$) con la serotonina 5-HT_{2A} % de ocupación del receptor e intensidad subjetiva de la experiencia psicodélica (ver Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, y otros (2019). Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. Neuropsychopharmacology, 44:1328-34), aunque el Madsen y otros. estudio usa un sistema de puntuación VAS relacionado específicamente con los efectos psicodélicos. Las concentraciones de psilocina necesarias para alcanzar la meseta en la ocupación del receptor y las puntuaciones VAS requeridas (efectos psicodélicos) pueden verse gráficamente en la Figura 5 y las Figuras 6A-6B, que se reproducen de

Madsen y otros. 2019 (Figuras 3 y 4, respectivamente, en Madsen y otros 2019).

Efectos farmacodinámicos, que incluyen VAS – Cualquier efecto farmacológico, MEQ30 y 5D-ASC, en un intervalo de valores de $C_{\text{máx}}$ de psilocina informada/simulada después de la psilocibina se representan en la Tabla 4. Estos datos PK/PD reiteran que una concentración plasmática de psilocina de aproximadamente 15 ng/ml (equivalente a una dosis oral de 25 mg de psilocibina) proporciona una VAS – puntuación de cualquier efecto farmacológico de 60, mientras que se requieren dosis orales más altas que proporcionan aproximadamente 20 ng/ml de psilocina para lograr VAS – puntuaciones de cualquier efecto farmacológico de 80. Estos umbrales de concentración se usan en gráficos de perfil de concentración simulada subsecuente (ng/ml) en el tiempo después de la dosis (h) de psilocina- d_{10} . Dada la eficacia clínica demostrada de 25 mg de psilocibina (Goodwin y otros., Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. N Engl J Med. 2022 Nov 3;387(18):1637-1648), una puntuación de 60+ mm de la VAS – cualquier efecto farmacológico se considera en la presente descripción clínicamente significativa.

Tabla 4. Datos de PK/PD informados/simulados para psilocina después de psilocibina

$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	Descripción	Referencia
1.83	No hay cambios en la lista de quejas + 5D-ASC	Studerus y otros. 2011 ^a
5.08	VAS – Cualquier efecto farmacológico: 20	Holze y otros. 2022
10.2	VAS – Cualquier efecto farmacológico: 40	Holze y otros. 2022
13	5D-ASC total: 19 %	Holze y otros. 2022
14.53	MEQ30 total: 66 % +	Griffiths y otros. 2018 ^b y Holze y otros. 2022
15.34	VAS – Cualquier efecto farmacológico: 60	Griffiths y otros. 2018 ^b y Holze y otros. 2022
20.47	VAS – Cualquier efecto farmacológico: 80	Holze y otros. 2022
25	Puntuación total de 5D-ASC: 29 %	Holze y otros. 2022
343	Rata $C_{\text{máx}}$ a 40 mg/kg	Estudio de determinación del intervalo de dosis interna
51.7	Perro $C_{\text{máx}}$ en 0.5 mg/kg	Estudio de toxicología GLP interno de 4 semanas

^a Studerus E, Komater M, Hasler F, Vollenweider FX (2011). Efectos subjetivos agudos, subagudos y a largo plazo de la psilocibina en humanos sanos: un análisis agrupado de estudios experimentales. J Psychopharmacol, 25(11):1434-52

^b Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, y otros. (2018). La experiencia de tipo místico provocada por la psilocibina en combinación con la meditación y otras prácticas espirituales produce cambios positivos duraderos en el funcionamiento psicológico y en las medidas de rasgos de actitudes y comportamientos prosociales. J Psychopharmacol, 32(1), 49-69

Simulaciones farmacocinéticas (PK) / farmacodinámicas (PD) de psilocina-*d*₁₀

Después de que se definió la concentración umbral de psilocin en plasma que causa efectos psicodélicos en humanos en base a estudios/modelos de literatura relacionados con la administración de psilocibina, los objetivos fueron i) predecir la concentración de psilocina-*d*₁₀ en humanos mediante la modificación de los modelos de PK poblacionales existentes de psilocibina, en base a la preclínica de psilocina-*d*₁₀ datos, ii) simular perfiles de PK de psilocina-*d*₁₀ para admitir la selección de la dosis de la fase 1 mientras se investiga el impacto de las suposiciones sobre la velocidad de absorción, la biodisponibilidad y la variabilidad entre individuos, y iii) simular múltiples niveles de dosificación de psilocina-*d*₁₀, al asumir PK lineal, que cubren concentraciones subterapéuticas, terapéuticas y supraterapéuticas para respaldar el diseño de aumento escalonado de la dosis.

El modelo de PK poblacional existente se modificó para usarse para las simulaciones de PK de psilocina-*d*₁₀ con diferentes supuestos. Los siguientes cuatro escenarios de simulación descritos en la Tabla 5 se usaron para predecir las exposiciones de psilocina-*d*₁₀ comparado con el modelo PK poblacional de Brown y otros 2017.

Tabla 5.

Descripción del escenario	Cambio en comparación con Brown y otros. 2017	Justificación
Escenario 1 - Idéntico	Sin cambios en comparación con Brown y otros. 2017	La absorción y biodisponibilidad de psilocina- <i>d</i> ₁₀ se comporta de manera idéntica a la psilocina después de la psilocibina administración en Brown y otros 2017
Escenario 2 – Absorción más rápida	Constante de velocidad de absorción aumentada (de 0.367/h a 1/h), misma biodisponibilidad	Psilocina- <i>d</i> ₁₀ se comporta de manera idéntica a la psilocina después de la psilocibina pero con una absorción más rápida debido a la administración de jugo de naranja
Escenario 3 – Absorción más rápida y F aumentada	Constante de velocidad de absorción aumentada (de 0.367/h a 1/h) y El aumento del AUC coincide con los datos de perros preclínicos más altos (+60 % de aumento en F con relación a la psilocibina de Brown y otros 2017)	Escenario de seguridad donde las concentraciones C _{máx} más altas se alcanzan con una absorción más rápida en comparación con la literatura y mayor biodisponibilidad
Escenario 4 – F disminuido	Biodisponibilidad reducida en base a datos preclínicos en ratas y Hasler y otros. 1997 administración en ayunas (-50 %)	La administración en ayunas podría reducir la biodisponibilidad, con cinética de absorción comparables

Los escenarios 1 a 4 se usaron para simular cuatro psilocina-*d*₁₀ concentración (ng/ml) tiempo

después de la dosis (h) perfiles, como se muestra en las Figuras 7A-7D. Estos perfiles simulados presentan la mediana de la población simulada (N=1000 por tratamiento) y se compararon con varios umbrales de PD, que incluyen VAS – Cualquier efecto farmacológico, MEQ30 y 5D-ASC, en base a los datos disponibles. El psilocina- d_{10} Las concentraciones se presentan como concentraciones de psilocina para su comparación con otras figuras y pueden convertirse en psilocina- d_{10} concentraciones mediante la multiplicación de 1.049.

Como se desprende de estas simulaciones de PK de psilocina- d_{10} se asumió que las que cubren niveles subterapéuticos, terapéuticos y supraterapéuticos, de 1 mg y 3 mg darían como resultado concentraciones subterapéuticas en base a todos los escenarios explorados. Además, el intervalo de dosificación de psilocina- d_{10} de cohortes iniciales (hasta 14 mg de psilocina- d_{10} en el Escenario 3) permanece más abajo de las concentraciones de psilocina investigadas después de la psilocibina investigada anteriormente (0.6 mg/kg, Brown y otros 2017).

En base a estas simulaciones con los datos disponibles, se estudió la administración de psilocina- d_{10} se anticipó que seguiría el escenario de simulación PK 2 (psilocina- d_{10} se comporta de manera idéntica a la psilocina después de la psilocibina, pero con una velocidad de absorción más rápida debido a la administración de jugo de naranja). Siguiendo esta suposición, 12 mg de psilocina- d_{10} se consideró la dosis umbral en la que podrían verse efectos de PD clínicamente significativos, aunque sea una dosis subóptima, y dosis de 20 mg de psilocina- d_{10} o superior sería necesario si la absorción de psilocina- d_{10} y la biodisponibilidad se comporta igual que la psilocina después de la administración de psilocibina en Brown y otros. 2017 (Escenario 1). En consecuencia, antes del inicio del estudio, se asumió que no se producirían efectos de PD clínicamente significativos hasta que la psilocina oral d_{10} dosis de al menos 12 mg (y aun así, subóptima), pero es más probable que se necesiten dosis de al menos 20 mg. Estas suposiciones condujeron a un diseño de estudio con dosis por debajo de 12 mg en voluntarios sanos y dosis iniciales (se supone que son subóptimas) de 12 mg en pacientes con MDD.

Estudio clínico farmacocinético (PK) / farmacodinámico (PD) con psilocina- d_{10}

Diseño del ensayo.

Estudio de fase I/IIa, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo que evalúa la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de múltiples dosis orales ascendentes de psilocina- d_{10} en participantes con y sin MDD (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT05385783). Todos los sujetos que recibieron la medicación del estudio en los grupos 1-6 recibieron psilocina oral d_{10} polvo en solución (ácido cítrico 0.1 M + bebida Tang de naranja, dosis

de 30 ml en una copa de dosis) y los sujetos que recibieron placebo recibieron un volumen similar de bebida Tang de naranja sin psilocina- d_{10} del fármaco del estudio. Todos los sujetos que recibieron la medicación del estudio en el grupo de biodisponibilidad relativa (BA) recibieron cápsulas rellenas de polvo que contenían psilocina- d_{10} sal de bencenosulfonato por ingestión con aproximadamente 240 ml de agua a temperatura ambiente, o psilocina oral d_{10} en solución (ácido cítrico 0.1 M + bebida Tang de naranja, dosis de 30 ml en una copa de dosis) en un diseño de cruce. Psilocina- d_{10} para el polvo en forma de dosificación de solución fue fabricado por Patheon Pharma Services, con una pureza isotópica de 79.89 %. Psilocina- d_{10} La sal de bencenosulfonato para la forma de dosificación de cápsula rellena de polvo se fabricó por Patheon Pharma Services, con una pureza isotópica de 85.20 %.

Población, grupos de tratamiento y número de sujetos.

Las cohortes 1, 4, 5 y 6 del estudio comprendieron participantes con MDD. Las cohortes 2, 3 y la cohorte de BA relativa del estudio estaban compuestas por voluntarios sanos normales (NHV). Los participantes con MDD tenían un diagnóstico de MDD de moderado a grave según lo definido por el DSM, 5ta edición (DSM-5) y obtuvieron una puntuación ≥ 21 en la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS). Los participantes con MDD habían estado en una dosis estable de medicación antidepresiva durante al menos un mes antes de la selección con una respuesta inadecuada a esa medicación antidepresiva según se determina por el investigador, y continuaron recibiendo su antidepresivo prescrito durante el transcurso del estudio. Los participantes no cumplieron con los criterios para la depresión resistente al tratamiento.

Cohorte 1. Para la cohorte 1, 2 sujetos centinela se aleatorizaron y se dosificaron, que incluyen 1 sujeto que recibió un psilocina- d_{10} 1 mg de dosis oral y 1 sujeto que recibió una dosis de placebo. Después de que se administraron dosis a los sujetos centinela, se administraron dosis a 2 sujetos adicionales, que incluyen un sujeto de reemplazo para uno de los sujetos centinela que retiró el consentimiento y un sujeto adicional. En total, cuatro sujetos de la cohorte 1 recibieron una primera dosis de medicamento del estudio el día 1, y 3 sujetos recibieron una segunda dosis de medicamento del estudio el día 22. Para la primera dosis, 2 sujetos recibieron un psilocina- d_{10} 1 mg y 2 sujetos recibieron placebo. Para la segunda dosis, 3 sujetos recibieron una dosis de psilocina- d_{10} de 1 mg.

Cohorte 2. Para la cohorte 2, 4 sujetos se aleatorizaron y se dosificaron el día 1 (2 sujetos en un día, 2 sujetos al día siguiente), que incluyen 3 sujetos que recibieron un psilocina- d_{10} 3 mg de dosis oral y 1 sujeto que recibió una dosis de placebo. Estos mismos 4 sujetos se dosificaron nuevamente el día 8 (2 sujetos un día, 2 sujetos el día siguiente), y los 4 sujetos recibieron un psilocina- d_{10} 8 mg de

dosis oral (tenga en cuenta que el lavado real fue de 11 días entre las dosis).

Cohorte 3. Para el día 1 del grupo 3, 4 sujetos fueron aleatorizados y dosificados el día 1 (2 sujetos en un día, 2 sujetos al día siguiente), que incluyen 3 sujetos que recibieron un psilocina-*d*₁₀ 8 mg de dosis oral y 1 sujeto que recibió una dosis de placebo. Un sujeto vomitó 10 minutos después de la dosis de medicamento del estudio, pero continuó en el estudio y se obtuvo una muestra de PK completa de 0 a 24 horas. Otro sujeto se dosificó y abandonó el estudio después de la recolección de muestras de PK a las 2 horas y tiene muestras de PK limitadas disponibles para el análisis de 0 a 2 horas; por lo tanto, los datos de PK de este sujeto se han excluido del análisis presentado en la presente descripción. Para el día 8 del grupo 3, 3 sujetos recibieron una dosis el día 8 con un psilocina-*d*₁₀ 10 mg de dosis (2 sujetos centinela se dosificaron en un día, 1 sujeto no centinela se dosificó al día siguiente).

Cohortes 4 y 5. Para las cohortes 4 y 5, 12 participantes cada una (24 participantes en total) se aleatorizaron en una relación de 3:1 para recibir 12 mg de psilocina-*d*₁₀ o placebo emparejado en una única sesión de dosificación el día 1. Después de un intervalo de 21 días, todos los participantes recibieron una dosis de 12 mg de psilocina-*d*₁₀ el día 22 (segunda dosis para los participantes originalmente aleatorizados a psilocina-*d*₁₀, primera dosis para los participantes aleatorizados a placebo), y se siguieron hasta el día 42. Tres participantes en el estudio de psilocina-*d*₁₀ grupo de tratamiento no tuvo puntos finales del día 21 debido a la interrupción del estudio y la retirada del consentimiento no relacionados con el tratamiento. Un participante en la psilocina de 12 mg-*d*₁₀ grupo no recibió una segunda dosis de psilocina-*d*₁₀ debido a la necesidad de más tiempo para la integración antes de recibir una segunda dosis del tratamiento del estudio.

Cohorte 6. Para la cohorte 6, 12 participantes se aleatorizaron en una relación de 3:1 para recibir 16 mg de psilocina-*d*₁₀ o placebo emparejado en una única sesión de dosificación el día 1. Después de un intervalo de 21 días, todos los participantes recibieron una dosis de 16 mg de psilocina-*d*₁₀ el día 22 (segunda dosis para los participantes originalmente aleatorizados a psilocina-*d*₁₀, primera dosis para los participantes aleatorizados a placebo), y se siguieron hasta el día 42. Dada la disponibilidad de datos y considerando que el criterio de valoración secundario fue un cambio en el valor de referencia hasta el día 21 en MADRS, los datos de eficacia presentados en la presente descripción consideran el corte de datos del día 21 después de la dosis. Un participante tuvo que retirarse del estudio debido al embarazo.

Cohorte de BA relativa. Para la cohorte de BA relativa, 8 participantes NHV recibieron dosis de 10 mg del polvo en solución de bebida de color naranja y de la cápsula rellena de polvo el día 1 y el día

8, de manera aleatoria y cruzada. Un sujeto terminó temprano después de la dosis 1 (cápsula rellena de polvo) y no recibió la dosis 2. Un sujeto terminó temprano después de la dosis 1 (polvo en solución) y no recibió la dosis 2. Un sujeto recibió ambas formulaciones, pero solo tenía muestras PK BLOQ después de vomitar para la formulación de cápsula. Para tener 6 pares emparejados con datos tanto para cápsula como para líquido, se reemplazó a un sujeto.

Todos los demás retiros se debieron a conflictos de programación con las visitas del estudio restantes. El criterio de valoración de eficacia primario definido en el plan de análisis estadístico (SAP) es el cambio con respecto al valor de referencia hasta el día 21 de la puntuación total de la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) en comparación con el placebo, por lo tanto, los datos de eficacia presentados en la presente descripción consideran el corte de datos del día 21 después de la dosis. La puntuación total media y el cambio con respecto al valor de referencia en la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) en los días 1, 10, 17, 22, 31, 38 y 42 se presentan como criterios de valoración de eficacia secundarios.

Las muestras de plasma (9 muestras por sujeto de 0 a 24 horas después de la dosis para cada dosis, excepto para 1 sujeto en el día 8 de la cohorte 3 que tenía 8 muestras de 0 a 24 horas después de la dosis con una muestra de 4 horas después de la dosis perdida) se analizaron por Pyxant Labs para el analito psilocina- d_{10} y los resultados se informaron al farmacocinético no enmascarado. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) del ensayo fue de 0.00500 ng/ml (5.00 pg/ml). Plasma medible psilocina- d_{10} concentraciones se informaron para los sujetos que recibieron un psilocina- d_{10} dosis.

El sujeto en el día 8 de la cohorte 3 que tuvo una muestra de PK de 4 horas después de la dosis del día 8 distorsionó la media psilocina- d_{10} curva de concentración-tiempo en plasma para el grupo de dosis de 10 mg cuando esta se trazó inicialmente por el farmacocinético. Este sujeto tenía un perfil de concentración plasmática en el tiempo de otro modo bien caracterizado en otros puntos temporales y tenía las concentraciones plasmáticas más altas en otros puntos temporales para los 3 sujetos que recibieron 10 mg. Para permitir el examen del gráfico de resumen de la dosis de 10 mg sin esta distorsión, la concentración de 4 horas que faltaba para este sujeto se estimó y se estableció en ~20 % menos que la concentración de 2 horas anterior de 18,700 pg/ml. La estimación de reducción de ~20 % entre el punto de tiempo de 2 horas y 4 horas se calculó en base a la pendiente de las curvas de los datos recogidos previamente. Se estima que psilocina- d_{10} concentración de 14,900 pg/ml se usó para el valor de 4 horas para propósitos de estadísticas resumidas, visualizaciones gráficas y análisis PK no compartimental (NCA).

Resultados—Farmacocinética y VAS – Cualquier efecto farmacológico.

Resumen de los gráficos de concentración plasmática de psilocina- d_{10} -tiempo para las cohortes 1-3 se muestran en la Figura 8 (escala lineal) y la Figura 9 (escala semilogarítmica) mediante las dosis de psilocina- d_{10} 1, 3, 8 y 10 mg (1 mg en la cohorte 1, día 1 y día 22 se combinaron; 3 mg en la cohorte 2, día 1; 8 mg en la cohorte 2, día 8 y cohorte 3, día 1 se combinaron; 10 mg en la cohorte 3, día 8). Para este conjunto de figuras, un sujeto en la cohorte 3, día 1 que solo tuvo muestreo PK de 0 a 2 horas después de la dosis y otro sujeto en la cohorte 3, día 1 que vomitó dentro de los 10 minutos de la dosis se excluyeron del grupo de dosis agrupada de 8 mg. En general, las concentraciones plasmáticas de psilocina- d_{10} parecieron aumentar de una manera aproximadamente proporcional a la dosis para dosis de psilocina- d_{10} de 1, 3, 8 y 10 mg.

Se realizó un análisis no compartimental mediante el uso de WinNonlin Versión 8.3.5 (Certara, Princeton, Nueva Jersey, Estados Unidos) mediante el uso del método de aumento lineal/descenso con los tiempos de recolección de muestras PK reales después de la dosis.

Los resultados de los parámetros PK clave para las cohortes 1-6 con las dosis de psilocina- d_{10} de 1, 3, 8, 10, 12 y 16 mg con días combinados para una dosis dada (es decir, cohorte 1, 1 mg día 1 y día 22 se agruparon, cohorte 2, 8 mg día 8, y cohorte 3, 8 mg día 1 se agruparon, cohorte 4, 12 mg día 1 y día 22 se agruparon, cohorte 5, 12 mg día 1 y día 22 se agruparon, y cohorte 6, 16 mg día 1 y día 22 se agruparon) se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6.

PK Parámetro	Estadística	Participantes de MDD	Participantes de NHV		
		Cohorte 1 psilocina- d_{10} 1 mg (Día 1 y día 22)	Cohorte 2 psilocina- d_{10} 3 mg (Día 1)	Cohortes 2 y 3 psilocina- d_{10} 8 mg (Día 1 y día 8)*	Cohorte 3 psilocina- d_{10} 10 mg (Día 8)
$C_{\text{máx}}$	n	5	3	5	3
(ng/ml)	Media (SD)	1.69 (0.072)	5.91 (1.18)	15.00 (4.85)	13.43 (4.65)
	Mediana	1.70	5.87	17.10	10.90
	Mín., Máx.	1.61, 1.79	4.75, 7.11	8.51, 20.40	10.60, 18.80
	% de CV	4.23	19.97	32.35	34.62
$T_{\text{máx}}$ (h)	n	5	3	5	3
	Mediana	1.00	2.00	2.00	1.00
	Mín., Máx.	0.97, 1.03	1.00, 2.03	1.02, 2.00	1.00, 1.03
AUC_{0-24}	n	5	3	5	3
(h*ng/ml)	Media (SD)	10.00 (1.92)	34.54 (4.38)	83.98 (21.46)	100.92 (39.78)
	Mín., Máx.	8.09, 12.10	30.37, 39.11	52.36, 104.26	66.90, 144.7
	% de CV	19.24	12.69	25.55	39.42

5	AUC _{última}	n	5	3	5	3
	(h*ng/ml)	Media (SD)	10.01 (1.94)	34.54 (4.38)	83.98 (21.45)	100.95 (39.84)
		Mín., Máx.	8.09, 12.11	30.37, 39.11	52.37, 104.24	66.88, 144.8
		% de CV	19.34	12.69	24.39	39.46
	AUC _{0-inf}	n	5	3	5	3
	(h*ng/ml)	Media (SD)	10.19 (2.01)	35.60 (4.60)	87.77 (23.11)	106.16 (42.54)
		Mín., Máx.	8.24, 12.41	30.88, 40.07	53.49, 109.46	68.46, 152.3
		% de CV	19.71	12.91	26.33	40.08
	T _{1/2} (h)	n	5	3	5	3
		Media (SD)	4.18 (0.43)	4.76 (0.92)	5.51 (1.17)	5.12 (0.78)
		Mín., Máx.	3.70, 4.63	4.21, 5.82	4.11, 6.68	4.37, 5.93
		% de CV	10.28	19.40	21.19	15.26
10	CL/F (L/h)	n	5	3	5	3
		Media (SD)	101.08 (18.94)	85.22 (11.21)	97.56 (31.21)	104.7 (40.25)
		Mín., Máx.	80.59, 121.29	74.88, 97.13	73.09, 149.57	65.7, 146.1
		% de CV	18.74	13.15	31.99	38.45
15	Vz/F (L)	n	5	3	5	3
		Media (SD)	607.8 (125.0)	584.1 (124.6)	743.9 (137.5)	758.3 (241.9)
		Mín., Máx.	478.7, 808.3	454.5, 703.1	613.7, 892.5	480.2, 920.0
		% de CV	20.57	21.33	18.49	31.90

* Incluye los 4 sujetos del grupo 2, día 8 y solo 1 sujeto del grupo 3, día 1 que recibió una dosis de 8 mg (excluye a dos sujetos del grupo 3, día 1; 1 sujeto que solo tuvo una recolección de PK de 0-2 h y otro sujeto en el grupo 3, día 1 que vomitó dentro de los 10 minutos de la administración)

Tabla 6 (Continuación).

PK Parámetro	Estadística	Participantes de MDD			
		Cohorte 4 psilocina- <i>d</i> ₁₀ 12 mg (Día 1 y día 22)	Cohorte 5 psilocina- <i>d</i> ₁₀ 12 mg (Día 1 y día 22)	Cohortes 4 y 5 psilocina- <i>d</i> ₁₀ 12 mg (Día 1 y día 22)	Cohorte 6 psilocina- <i>d</i> ₁₀ 16 mg (Día 1 y día 22)**
C _{máx} (ng/ml)	n	19	20	39	21
	Media (SD)	19.66 (8.27)	16.91 (6.11)	18.25 (7.28)	19.80 (9.02)
	Mediana	18.60	14.75	16.20	17.40
	Mín., Máx.	8.16, 38.50	9.82, 29.60	8.16, 38.50	5.85, 37.50
	% de CV	42.06	36.15	39.89	45.56
T _{máx} (h)	n	19	20	39	21
	Mediana	1.03	1.03	1.03	1.03
	Mín., Máx.	1.00, 5.98	0.97, 6.20	0.97, 6.20	1.02, 8.08
AUC ₀₋₂₄	n	19	20	39	20

5	(h*ng/ml)	Media (SD) Mín., Máx. % de CV	154.82 (61.91) 70.67, 320.71 39.99	137.12 (50.31) 90.28, 259.95 36.69	145.74 (56.23) 70.67, 320.71 38.58	154.76 (61.37) 44.70, 250.73 32.37
	AUC _{última} (h*ng/ml)	n Media (SD) Mín., Máx. % de CV	19 154.02 (62.97) 70.67, 320.97 40.88	20 137.19 (50.38) 90.30, 260.35 36.73	39 145.39 (56.75) 70.67, 320.97 39.03	21 151.31 (60.92) 44.83, 251.23 40.26
	AUC _{0-inf} (h*ng/ml)	n Media (SD) Mín., Máx. % de CV	19 165.45 (70.05) 73.17, 355.27 43.34	20 144.13 (54.63) 91.04, 289.77 37.90	39 154.51 (62.71) 73.17, 355.27 40.59	19 161.33 (66.32) 45.94, 268.19 41.11
10	T _{1/2} (h)	n Media (SD) Mín., Máx. % de CV	19 5.62 (0.87) 4.00, 7.48 15.55	20 5.08 (1.15) 3.29, 7.57 22.63	39 5.35 (1.05) 3.29, 7.57 19.60	19 5.57 (1.23) 3.68, 8.21 22.02
	CL/F (L/h)	n Media (SD) Mín., Máx. % de CV	19 85.32(35.41) 33.78, 163.99 41.51	20 91.95 (25.38) 41.41, 131.81 27.61	39 88.72 (30.45) 33.78, 163.99 34.33	19 128.11 (83.50) 59.66, 348.3 865.18
15	V _z /F (L)	n Media (SD) Mín., Máx. % de CV	19 667.83 (242.48) 364.30, 1162.32 36.31	20 665.52 (217.27) 339.85, 1027.34 32.65	39 666.65 (226.84) 339.85, 1162.32 34.03	19 985.5 (578.7) 477.8, 2326 58.72

** datos de todos los sujetos, incluidos 3 sujetos con menor exposición debido a emesis

- 20 Media de la psilocina-*d*₁₀ C_{máx} fue ligeramente más de 3 veces mayor con la dosis de 3 mg (3.5 veces mayor) en comparación con la dosis de 1 mg. La C_{máx} media para la dosis de 8 mg fue ligeramente menor que la dosis proporcional (2.45 veces mayor para un aumento de dosis de 2.67 veces) en comparación con la dosis de 3 mg y mayor que la dosis proporcional (8.6 veces mayor para un aumento de dosis de 8 veces) en comparación con la dosis de 1 mg. Media de la psilocina-*d*₁₀ C_{máx}
- 25 fue ~10 % menor para el grupo de dosis de 10 mg en comparación con el grupo de dosis de 8 mg y los niveles permanecieron aproximadamente iguales de 1 a 2 horas después de la dosis de 10 mg seguido de un descenso durante la fase de eliminación. La mediana de T_{máx} fue de 1.00 horas para las dosis de 1 mg y 10 mg y 2.00 horas para las dosis de 3 y 8 mg.
- 30 Las medias de AUC₀₋₂₄, AUC_{última} y AUC_{0-inf} de psilocina-*d*₁₀ plasmática fueron ligeramente más de 3 veces más altas para la dosis de 3 mg (de 3.4 a 3.5 veces más altas) en comparación con la dosis de 1 mg. Las medias de AUC₀₋₂₄, AUC_{última} y AUC_{0-inf} para la dosis de 8 mg fueron ligeramente

menores que la dosis proporcional (2.3 a 2-4 veces mayores para un aumento de la dosis de 2.67 veces) en comparación con la dosis de 3 mg y aproximadamente proporcional a la dosis (8.1 a 8.3 veces mayores para un aumento de la dosis de 8 veces) en comparación con la dosis de 1 mg. Las medias de AUC_{0-24} , $AUC_{\text{última}}$ y $AUC_{0-\text{inf}}$ de psilocina- d_{10} plasmática fueron ~20 % más altas para la

La semivida de eliminación fue de 4.18 a 5.41 horas, en promedio, para las dosis de psilocina- d_{10} de 1, 3 y 8 mg. Semivida de eliminación media ($T_{1/2}$) fue de 5.12 horas para la dosis de psilocina- d_{10} de 10 mg, que fue generalmente consistente con los valores de $T_{1/2}$ medio para las otras dosis de psilocina- d_{10} . El volumen aparente de distribución (V_z/F) fue de 584.1 a aproximadamente 760.8 L, en promedio, lo que indica que el fármaco se distribuye ampliamente por los tejidos corporales. El aclaramiento medio (CL/F) fue de 85.22 a 104.7 l/h, en promedio, lo que es consistente con un fármaco de aclaramiento moderadamente alto.

Media de la psilocina- d_{10} $C_{\text{máx}}$ para la dosis de 12 mg fue ligeramente menor que la dosis proporcional a la dosis de 8 mg (~1.2 veces el aumento en $C_{\text{máx}}$ para un aumento de 1.5 veces en la dosis). La mediana de $T_{\text{máx}}$ fue 1.03 horas (tenga en cuenta que el muestreo de PK inmediatamente después de la dosis se limitó al punto de tiempo de 1 hora con respecto a la determinación de $T_{\text{máx}}$, después la siguiente muestra de PK fue a las 6 horas). La media de AUC_{0-24} , $AUC_{\text{última}}$ y $AUC_{0-\text{inf}}$ de psilocina- d_{10} aumentó de una manera ligeramente mayor que la dosis proporcional en comparación con la dosis de 8 mg (~1.7 a 1.8 veces el aumento en AUC para un aumento de 1.5 veces en la dosis).

La semivida de eliminación media ($T_{1/2}$) fue de 5.35 horas para la dosis de psilocina- d_{10} de 12 mg, que fue generalmente similar a los valores de $T_{1/2}$ para las otras dosis de psilocina- d_{10} . El volumen medio de distribución (V_z/F) fue de ~667 l para la dosis de 12 mg, que fue generalmente similar a los valores de V_z/F de dosis anteriores e indica que el fármaco se distribuye ampliamente por todo el cuerpo. El aclaramiento medio (CL/F) fue de ~89 l/h, que fue generalmente similar a los valores de aclaramiento de dosis anteriores e indicativo de un aclaramiento de fármaco moderadamente alto.

La media de la $C_{\text{máx}}$ de psilocina- d_{10} para la dosis de 16 mg (18 dosis, sin emesis) fue menor que la dosis proporcional en comparación con la dosis de 12 mg (aumento de ~1.1 veces en $C_{\text{máx}}$ para un aumento de 1.33 veces en la dosis). La mediana de $T_{\text{máx}}$ fue 1.03 horas (tenga en cuenta que el muestreo de PK inmediatamente después de la dosis se limitó al punto de tiempo de 1 hora con respecto a la determinación de $T_{\text{máx}}$, después la siguiente muestra de PK fue a las 6 horas).

La media de AUC_{0-24} , $AUC_{\text{última}}$ y $AUC_{0-\text{inf}}$ de psilocina- d_{10} para la dosis de 16 mg (18 dosis, sin emesis) fue menor que la dosis proporcional en comparación con la dosis de 12 mg (aumento de

~1.1 veces en AUC). La semivida de eliminación media ($T_{1/2}$) fue de 5.58 horas para la dosis de psilocina- d_{10} de 16 mg, que fue generalmente similar a los valores de $T_{1/2}$ para las otras dosis de psilocina- d_{10} . El volumen medio de distribución (V_z/F) fue ~834.5 L (18 dosis, sin emesis) para la dosis de 16 mg, que fue generalmente similar a los valores de V_z/F de la dosis anterior e indica que el fármaco se distribuye ampliamente por todo el cuerpo. El aclaramiento medio (CL/F) fue ~107.2 l/h (18 dosis, sin emesis), que fue generalmente similar a los valores de aclaramiento de dosis anteriores e indicativo de un fármaco de aclaramiento moderadamente alto.

La Tabla 7 muestra una comparación entre los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de psilocina- d_{10} mediante el uso de la simulación de PK Escenario 2 (que tiene en cuenta una tasa de absorción más rápida en comparación con Brown y otros 2017 debido a la administración de jugo de naranja) frente a los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-24} de psilocina- d_{10} observados obtenidos en todos los niveles de dosis en las cohortes 1 a 6.

Tabla 7. Parámetros PK de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-24} predichos frente a observados por dosis de psilocina- d_{10}

Nivel de dosis (Cohortes 1-6)	$C_{m\acute{a}x}$ predicha ¹ (Escenario 2) (ng/ml)	Media observada $C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	AUC predicha ^{1, 2} (Escenario 2) (h*ng/ml)	Media observada AUC_{0-24} (h*ng/ml)
1 mg	1.34/1.29±0.42 (0.74-2.07)	1.69 (N=5)	4.46/4.35±1.05 (2.97-6.29)	10.00 (N=5)
3 mg	4.05/3.92±1.32 (2.19-6.39)	5.91 (N=3)	13.49/13.15±3.23 (8.8-19.1)	34.54 (N=5)
8 mg	10.88/10.59±3.61 (5.73-17.32)	15.00 ³ (N=5)	36.19/35.37±9.24 (23.15-52.92)	83.98 ³ (N=5)
10 mg	13.80/13.46±4.28 (7.68-21.49)	13.43 (N=3)	45.11/43.77±10.78 (29.96-64.59)	100.92 (N=3)
12 mg	16.34/15.67±5.18 (8.99-25.62)	18.25 (N=39)	54.51/53.26±13.09 (36.01-77.17)	145.74 (N=39)
16 mg	21.91/20.95±6.57 (12.05-33.98)	20.73 ⁴ (N=18)	71.61/69.84±17.47 (45.48-102.58)	165.19 ⁵ (N=18)

¹ Se informan la media/mediana predicha ± desviación estándar (distribución de 5 %-95 % de la población).

² AUC_{0-24} se informa en lugar de AUC_{inf} porque las concentraciones a 24 h son bajas.

³ Media de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-24} cuando se excluyen de los cálculos de parámetros PK un sujeto que solo tuvo un muestreo PK de 0-2 h y otro sujeto que vomitó.

Las concentraciones de psilocina- d_{10} predichas se presentan como concentraciones de psilocina para su comparación con otras figuras. Puede convertirse en concentraciones de psilocina- d_{10} mediante la multiplicación de 1.049.

N = número de sujetos por dosis

⁴ Valores medios que excluyen las dosis de psilocina-*d*₁₀ de 3 sujetos que vomitaron después de la dosis.

⁵ Un sujeto no tenía una muestra de PK después de la dosis de 24 h.

5 Sorprendentemente, las medias observadas de C_{máx} plasmática y AUC₀₋₂₄ a una dosificación de 8 mg (por ejemplo, 15.00 ng/ml y 83.98 h*ng/ml, respectivamente) fueron significativamente mayores que lo predicho en las simulaciones de PK con psilocina-*d*₁₀ al mismo nivel de dosis (por ejemplo, 10.88 ng/ml y 36.19 h*ng/ml, respectivamente). En consecuencia, dosis más bajas de psilocina-*d*₁₀ fueron necesarios para alcanzar los niveles plasmáticos umbral que se predijeron a partir de estudios
10 de simulación preclínicos y clínicos. Mientras que la media observada C_{máx} valores para dosis de 10, 12 y 16 mg estuvieron dentro del intervalo de valores predichos, la discrepancia entre la media observada y la AUC₀₋₂₄ continuaron para los regímenes de dosificación de 10 mg, 12 mg y 16 mg; la AUC media observada₀₋₂₄ (por ejemplo, 100.92 h*ng/ml, 145.74 h*ng/ml y 165.19 h*ng/ml respectivamente) fueron significativamente mayores que lo predicho en las simulaciones de PK con
15 psilocina-*d*₁₀ a los mismos niveles de dosis (por ejemplo, 45.11 h*ng/ml, 54.51 h*ng/ml y 71.61 h*ng/ml, respectivamente), lo que indica que los niveles de dosificación más bajos de psilocina-*d*₁₀ son necesarios para proporcionar umbrales de exposición que los previstos a partir de estudios de simulación preclínicos y clínicos. Además, el AUC₀₋₂₄ valores para la dosis de 16 mg excedieron el nivel de exposición máximo predefinido para AUC (pero no C_{máx}) en base a los umbrales de
20 exposición máximos predefinidos de los estudios de toxicología en perros.

De hecho, en la cohorte 2 con 4 voluntarios sanos que recibieron 8 mg de psilocina-*d*₁₀ por vía oral, la VAS máxima media – Cualquier puntuación de efecto farmacológico fue de 77.2 (frente a 42.6 predicha), como se muestra en la Tabla 8, con el 75 % de los sujetos que informaron una VAS máxima significativa – lecturas de efecto farmacológico superiores a 60 mm. En la cohorte 3 con 3
25 voluntarios sanos que recibieron 10 mg de psilocina-*d*₁₀ por vía oral, la VAS máxima media – Cualquier puntuación de efecto farmacológico fue 78.3 (frente a 54.0 predicha), con el 66 % de los sujetos que informaron lecturas de VAS máximas significativas – lecturas de efecto farmacológico superiores a 60 mm. De los sujetos que informaron una VAS significativa – Las puntuaciones de efecto farmacológico en los Grupos 2 y 3, las puntuaciones fueron de 100 mm, 97 mm y 89 mm (en
30 el Grupo 2—8 mg), y 100 mm y 100 mm (en el Grupo 3—10 mg) que fueron significativamente mayores de lo esperado en el nivel de dosis de 8 mg y en el nivel de dosis de 10 mg, respectivamente. En las cohortes 4 y 5 con participantes con MDD que recibieron 12 mg de psilocina-*d*₁₀ por vía oral,

la VAS máxima media – Cualquier puntuación de efecto farmacológico fue de 80.7 (frente a 63.9 predicha) con una puntuación mediana de 100 mm. En la cohorte 6 con participantes con MDD que recibieron 16 mg de psilocina-*d*₁₀ por vía oral, la VAS máxima media – Cualquier puntuación de efecto farmacológico fue 89.2 (frente a 85.6 predicha) con una puntuación mediana de 100 mm, y con 79.2 % de los sujetos que informaron una VAS máxima significativa – lecturas de efecto farmacológico por encima de 60 mm. En particular, las puntuaciones VAS de 12 mg y 16 mg – Todas las puntuaciones de efecto farmacológico se basan en datos enmascarados que incluyen sujetos que recibieron placebo el día 1, lo que significa que las puntuaciones VAS de efecto farmacológico para el grupo de tratamiento serán probablemente aún mayores que las que se informan para 12 y 16 mg en la Tabla 8. Estas VAS – Cualquier puntuación de efecto farmacológico máximas medias observadas obtenidas a los 8-16 mg de psilocina-*d*₁₀ los niveles de dosis no podrían haberse previsto a partir de estudios clínicos y de la literatura.

Tabla 8. C_{máx} predicha frente a observada y VAS – Cualquier puntuación de efecto farmacológico de sujetos a los que se les administraron 8 mg psilocina-*d*₁₀ en la cohorte 2, 10 mg de psilocina-*d*₁₀ en la cohorte 3, 12 mg de psilocina-*d*₁₀ en las cohortes 4 y 5, o 16 mg de psilocina-*d*₁₀ en la cohorte 6

Dosis	C _{máx} media predicha (Escenario 2) (ng/ml)	Predicho VAS – Cualquier efecto farmacológico ¹	Media observada C _{máx} (ng/ml)	Media observada VAS máximo – Cualquier efecto farmacológico (SD)
8 mg (Cohorte 2, día 8)	10.88	42.6	16.63 (N=4)	77.2 (36.5) (N=4)
10 mg (Cohorte 3, día 8)	13.80	54.0	13.43 (N=3)	78.3 (37.5) (N=3)
12 mg (Cohortes 4 y 5, Día 1 o día 22)	16.34	63,9	18.25 (N=39)	80.7 ³ (26.7) (N=39)
16 mg (Cohorte 6, Día 1 o día 22)	21.91	85.6	20.73 ² (N=18)	89.2 ^{2,3} (19.1) (N=18)

¹ Calculado a partir de la C_{máx} media predicha en el Escenario 2 mediante el uso de relación de concentración-efecto lineal modelada de acuerdo con Holze y otros. 2022.

Las concentraciones de psilocina-*d*₁₀ predichas se presentan como concentraciones de psilocina para su comparación con otras figuras. Puede convertirse en concentraciones de psilocina-*d*₁₀ mediante la multiplicación de 1.049.

² Valores medios que excluyen las dosis de psilocina-*d*₁₀ de 3 sujetos que vomitaron después de la dosis.

³ datos enmascarados que incluyen 3 sujetos de placebo.

N = número de sujetos por dosis

- 5 Para la comparación, la Tabla 9 muestra la media C_{máx} niveles plasmáticos de psilocina después de la administración de psilocibina y el VAS medio correspondiente – Cualquier puntuación del efecto farmacológico de informes de la literatura.

Tabla 9. Valores de C_{máx} informada/simulada para psilocina después de la administración de psilocibina y VAS – Puntuaciones de cualquier efecto farmacológico¹

10	Dosis	Equivalencia de psilocina ²	Informado/Simulado C _{máx} media (ng/ml)	Informada/Simulada media VAS – Cualquier efecto farmacológico
	25 mg de psilocibina	18.0 mg	15.34	60
	30 mg de psilocibina	21.6 mg	20.47	80

¹ ver Tabla 4

- 15 ² equivalencia basada en la masa molar

Estos hallazgos que las dosis de 8 mg a 16 mg de psilocina-*d*₁₀ proporcionaron concentraciones y exposiciones plasmáticas terapéuticamente relevantes, respaldadas por la VAS observada – Puntuaciones de cualquier efecto farmacológico en el intervalo clínicamente significativo, fue inesperada en base a la literatura de psilocina después de los informes de psilocibina, estudios preclínicos de psilocina-*d*₁₀ y simulaciones clínicas de psilocina-*d*₁₀. Estos hallazgos inesperados requirieron una reevaluación de la de 12 mg y dosis de psilocina-*d*₁₀ superiores planificadas para las cohortes de MDD a la luz de las VAS-puntuaciones de efecto farmacológico sorprendentemente altas de las dosis de 8 mg y 10 mg de psilocina-*d*₁₀.

- 25 Resultados—Farmacocinética de cohorte BA relativa y VAS – Cualquier efecto farmacológico Administración de psilocina-*d*₁₀ las cápsulas rellenas de polvo condujeron a un perfil de PK similar al de la psilocina-*d*₁₀ oral en polvo en forma de dosificación en solución al mismo nivel de dosis. La Tabla 10 muestra los valores de la media de C_{máx} y AUC₀₋₂₄ de psilocina-*d*₁₀ observados obtenidos de la cápsula rellena de polvo en comparación con la psilocina-*d*₁₀ oral en forma de polvo en solución de la cohorte de BA relativa, lo que muestra que no hay una diferencia significativa en el comportamiento PK entre estas formas de dosificación. Adicionalmente, los sujetos de la cohorte de BA relativa que recibieron 10 mg de psilocina-*d*₁₀ en cápsulas rellenas de polvo informaron un VAS

máximo medio – puntuación de cualquier efecto farmacológico de 74, que fue comparable al VAS máximo medio – puntuación de cualquier efecto farmacológico de 67 informado por sujetos que recibieron 10 mg de psilocina-*d*₁₀ en forma de polvo en solución (cohorte de BA relativa).

Tabla 10. Comparación de PK y VAS – puntuación de cualquier efecto farmacológico entre sujetos administrados con polvo oral en solución y formas de dosificación de cápsulas rellenas de polvo

Cohorte	Forma de dosificación de psilocina- <i>d</i> ₁₀ (10 mg)	C _{máx} media observada (ng/ml)	Media observada AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)	Media observada VAS máximo – Cualquier efecto farmacológico
Cohorte de BA relativa	Polvo en solución	14.87 (N=6)	127.26 (N=6)	67 (N=6)
Cohorte de BA relativa	Cápsulas rellenas de polvo	14.50 (N=6)	110.17 (N=6)	74 (N=6)

Estos resultados indican que la psilocina-*d*₁₀ en solución y las formas de dosificación en cápsulas rellenas de polvo son biosimilares, y sus efectos, con respecto a la eficacia y la seguridad, pueden considerarse esencialmente los mismos.

Resultados: Cambio con respecto al valor de referencia de la puntuación MADRS total

El objetivo secundario del estudio fue evaluar la eficacia de la psilocina-*d*₁₀ en el tratamiento de los síntomas del MDD medidos por el cambio con respecto al valor de referencia hasta el día 21 de la puntuación total de MADRS en la población de intención de tratar, con datos analizados de acuerdo con el grupo de tratamiento al que cada participante fue aleatorizado para recibir. Los datos de los participantes de los grupos 4, 5 y 6 aleatorizados al placebo se agruparon con fines de análisis (N = 9). Datos de participantes de las cohortes 4, 5 y 6 aleatorizados a 12 mg o 16 mg de psilocina-*d*₁₀ (N = 27) también se agrupó para el análisis.

A los 21 días después de la dosis, psilocina-*d*₁₀ tratamiento (12 mg y 16 mg, agrupados) dio como resultado una reducción media de -16.2 puntos (desviación estándar [DE] = 6.99) en la puntuación total de MADRS en comparación con una reducción media de -2.6 (DE = 2.88) en el grupo de placebo, lo que equivale a una diferencia estadísticamente significativa de -13.75 puntos en los medios de cuadrados mínimos (MC) sobre el placebo en la reducción de la puntuación total de MADRS (95 % de CI: -18.9, -8.6; valor de P < 0.0001; Tabla 11).

El día 22, los participantes aleatorizados a la psilocina-*d*₁₀ grupo recibió una segunda dosis de psilocina-*d*₁₀ (12 mg para las cohortes 4 y 5, o 16 mg para la cohorte 6). Tras el tratamiento con una segunda dosis de psilocina-*d*₁₀, la puntuación total de MADRS se redujo aún más con respecto al

valor de referencia a una media de -20.9 (SD = 11.18; combinados 12 mg y 16 mg) en el día 42 (21 días después de la segunda dosis). Este efecto fue consistente en los niveles de dosificación de psilocina- d_{10} de 12 mg y 16 mg (Tabla 12).

Los participantes aleatorizados al placebo el día 1 recibieron una primera dosis de psilocina- d_{10} (12 mg para las cohortes 4 y 5, o 16 mg para la cohorte 6) el día 22 (grupo de placebo/activo). A los 21 días después de la dosis (día 42), psilocina- d_{10} el tratamiento dio como resultado una reducción media de 16.4 puntos con respecto al valor de referencia (desviación estándar [SD] = 10.01; 12 mg y 16 mg agrupados) en la puntuación total de MADRS (Tabla 11). Cuando se compara con la puntuación MADRS total media de LS en el día 21 (después del tratamiento con placebo), se observó una reducción estadísticamente significativa dentro del grupo de placebo en los medios de LS de -13.89 (95 % de CI: -22.1, -5.7; $p = 0.0012$) en el día 42 (21 días después de la dosis de psilocina- d_{10}). La magnitud de la reducción de MADRS con respecto al valor de referencia después de una dosis única de psilocina- d_{10} observado dentro del grupo de placebo es consistente con el observado el día 21 después de la primera dosis dentro del grupo de psilocina- d_{10} grupo (reducción media de 16.2 puntos; SD = 6.99). Adicionalmente, la diferencia en los medios de LS entre la psilocina- d_{10} (2 dosis de psilocina- d_{10} : día 1 y día 22) y placebo (1 dosis de psilocina- d_{10} , día 22) en el día 42 no es estadísticamente significativo (diferencia en medias de LS = -4.56; 95 % de CI: -31.1, 4.0; $p = 0.2825$) (Tabla 11).

Tabla 11. Cambio con respecto al valor de referencia en el día 42 de la puntuación total de MADRS (12 mg y 16 mg combinados)

Visita/Estadística	Psilocina- d_{10} - 12 y 16 mg (N=27)		Placebo/activo (12 mg y 16 mg agrupados) (N=9)	
	Observado	Cambio con respecto al valor de referencia	Observado	Cambio con respecto al valor de referencia
Valor de referencia				
n	27	-	9	-
Media	32.2	-	31.6	-
DE	3.76	-	4.93	-
Mediana	32.0	-	33.0	-
Mín, Máx	24.0, 42.0	-	24.0, 38.0	-
Día 21				
n	24	24	9	9
Media	16.1	-16.2	29.0	-2.6
DE	7.69	6.99	5.32	2.88
Mediana	16.5	-17.0	31.0	-3.0

	Mín, Máx	2.0, 35.0	-32.0, -3.0	17.0, 35.0	-7.0, 2.0
	Día 42				
	n	22	22	9	9
	Media	10.7	-20.9	15.1	-16.4
	DE	11.04	11.18	8.64	10.01
	Mediana	7.0	-24.5	16.0	-14.0
5	Mín, Máx	0.0, 35.0	-35.0, 7.0	3.0, 29.0	-32.0, -4.0
	Análisis ANOVA				
	Media de LS (Err est) para el día 21		-16.33 (1.30)		-2.58 (2.12)
	Diferencia en MC de LS (Err Est)		-13.75 (2.49)		
	95 % de CI		(-18.9, -8.6)		
	Valor p		<0.0001		
	Análisis ANOVA [2]				
10	Media de LS (Err est) para el día 42		-21.04 (2.24)		-16.48 (3.50)
	Diferencia en MC de LS (Err Est)		-4.56 (4.15)		
	95 % de CI		(-13.1, 4.0)		
	Valor p		0.2825		
	Análisis ANOVA [3]				
	Media de LS (Err est) para el día 21				-2.65 (2.89)
	Media de LS (Err est) para el día 42				-16.54 (2.89)
15	Diferencia en MC de LS (Err Est)				-13.89 (4.08)
	95 % de CI				(-22.1, -5.7)
	Valor p				0.0012

Resultados—Puntuación MADRS total, comparación de niveles de dosificación

Los datos del estudio también se analizaron de acuerdo con el nivel de dosificación de psilocina-*d*₁₀.

20 Los datos de los participantes de los grupos 4, 5 y 6 aleatorizados al placebo se agruparon con fines de análisis (N = 9). Datos de participantes de las cohortes 4 y 5 (tratados con 12 mg de psilocina-*d*₁₀) también se agrupó para el análisis (N = 18).

A los 21 días después de la dosis, 12 mg de psilocina-*d*₁₀ el tratamiento dio como resultado una reducción media de -17.0 puntos (SD = 7.51) en la puntuación total de MADRS en comparación con
25 una reducción media de -2.6 (SD = 2.88) en el grupo de placebo, lo que equivale a una diferencia estadísticamente significativa de -14.11 puntos en los medios de mínimos cuadrados (MC) en comparación con el placebo en la reducción de la puntuación total de MADRS (95 % de CI: -20.5, -7.7; valor de P = 0.0001; Figura 13; Tabla 12). De manera similar, 16 mg de psilocina-*d*₁₀ el tratamiento dio como resultado una reducción media de -14.9 puntos (SD = 6.21) en la puntuación
30 MADRS total, lo que representó una diferencia de -12.99 puntos en las medias de mínimos cuadrados (MC) en comparación con el placebo en la puntuación total MADRS (95 % de CI: -22.3, -3.7; valor de P = 0.0080; Figura 14; Tabla 12). La diferencia en LS medios entre 12 mg y 16 mg de psilocina-*d*₁₀

en el día 21 no fue estadísticamente significativo (diferencia de medias LS = -1.09; 95 % de CI: -12.2, 10.1, $p = 0.8421$).

Después del tratamiento con una segunda dosis de psilocina- d_{10} el día 22, la psilocina de 12 mg d_{10} demostró una reducción numérica adicional en la puntuación MADRS media el día 42 (media = -22.8; SD = 10.79) cuando se compara con el día 21 (media = -17.0; SD = 7.51)(Figura 15; Tabla 12). También se observó una reducción similar dentro de los 16 mg de psilocina- d_{10} grupo el día 42 (media = -17.6; SD = 11.80) después de una segunda dosis de psilocina- d_{10} cuando se compara con los datos del día 21 (media = -14.9; SD = 6.21)(Figura 15; Tabla 12). La diferencia en LS entre 12 mg y 16 mg de psilocina- d_{10} los niveles de dosificación no fueron estadísticamente significativos el día 42 (diferencia en medias de LS = 3.58; 95 % de CI: -15.3, 22.5; $p = 0.6999$) (Tabla 12).

Los participantes aleatorizados al placebo recibieron una primera dosis de psilocina- d_{10} (12 mg y 16 mg agrupados) el día 22, lo que dio como resultado una reducción media de 16.4 puntos con respecto al valor de referencia (SD = 10.01) en la puntuación total de MADRS el día 42. La diferencia en LS medios entre 12 mg de psilocina- d_{10} (2 dosis de psilocina- d_{10} : día 1 y día 22) y placebo (1 dosis de psilocina- d_{10} , día 22) en el día 42 no es estadísticamente significativo (diferencia en medias de LS = -3.34; 95 % de CI: -14.2, 7.5; $p = 0.5299$) (Tabla 12). La diferencia en LS medios entre 16 mg de psilocina- d_{10} (2 dosis de psilocina- d_{10} : día 1 y día 22) y placebo (1 dosis de psilocina- d_{10} , día 22) en el día 42 tampoco es estadísticamente significativo (16 mg de psilocina- d_{10} frente al placebo: diferencia en medias de LS = -7.79; 95 % de CI: -22.8, 7.2; $p = 0.2931$).

Tabla 12. Cambio con respecto al valor de referencia en el día 42 de la puntuación total de MADRS (datos por niveles de dosificación)

	Cohortes 4 y 5 (12 mg de psilocina- d_{10}) (N=18)		Cohorte 6 (16 mg de psilocina- d_{10}) (N=9)		Placebo/activo (12 mg y 16 mg agrupados) (N=9)	
Visita/Estadística	Observado	Cambio de Valor de referencia	Observado	Cambio de Valor de referencia	Observado	Cambio de Valor de referencia
Valor de referencia						
n	18	-	9	-	9	-
Media	32.6	-	31.4	-	31.6	-
DE	3.66	-	4.03	-	4.93	-
Mediana	32.0	-	32.0	-	33.0	-
Mín, Máx	28.0, 42.0	-	24.0, 38.0	-	24.0, 38.0	-
Día 21						
n	15	15	9	9	9	9

	Media	15.9	-17.0	16.6	-14.9	29.0	-2.6
	DE	8.68	7.51	6.15	6.21	5.32	2.88
	Mediana	14.0	-17.0	18.0	-17.0	31.0	-3.0
	Mín, Máx	2.0, 35.0	-32.0, -7.0	7.0, 27.0	-24.0, -3.0	17.0, 35.0	-7.0, 2.0
	Día 42						
5	n	14	14	8	8	9	9
	Media	9.4	-22.8	13.0	-17.6	15.1	-16.4
	DE	12.18	10.79	9.01	11.80	8.64	10.01
	Mediana	3.5	-25.5	11.5	-20.5	16.0	-14.0
	Mín, Máx	0.0, 35.0	-35.0, -1.0	3.0, 31.0	-30.0, 7.0	3.0, 29.0	-32.0, -4.0
	Análisis ANOVA en el día 21						
	MC (Err. Est.)		-16.70 (2.28)		-15.61 (3.82)		-2.59 (2.16)
	Comparación con la cohorte 6						
10	Diferencia en MC de LS (Err Est)		-1.09 (5.44)				
	95 % de CI		(-12.2, 10.1)				
	Valor p		0.8421				
	Comparación con el placebo						
	Diferencia en MC de LS (Err Est)		-14.11 (3.12)		-12.99		
	95 % de CI		(-20.5, -7.7)		(-22.3, -3.7)		
	Valor P		0.0001		0.0080		
15	Análisis ANOVA en el día 42						
	MC (Err. Est.)		-19.83 (3.87)		-23.41 (6.47)		-16.48 (3.56)
	Comparación con la cohorte 6						
	Diferencia en MC de LS (Err Est)		3.58 (9.18)				
	95 % de CI		(-15.3, 22.5)				
	Valor P		0.6999				
20	Comparación con el placebo						
	Diferencia en MC de LS (Err Est)		-3.34 (5.25)				
	95 % de CI		(-14.2, 7.5)				
	Valor p		0.5299				

Resultados—Remisión, respuesta, recaída

Las tasas de remisión, respuesta y recaída también se evaluaron dentro del estudio. El día 21, el 50 % (12 de 24) de los participantes en el estudio de psilocinad₁₀ grupo (12 mg y 16 mg combinados) tuvo una respuesta al tratamiento (sensibles) (definida como ≥ 50 % de reducción con respecto al MADRS de referencia) en comparación con 0 % en el grupo de placebo el día 21 (Tabla 13). Adicionalmente, el 20.8 % (5 de 24) de los participantes en el d₁₀ grupo (12 mg y 16 mg combinados) estaban en remisión (remitentes) (definido como una puntuación MADRS de ≤ 10) en comparación con 0 % para el placebo en el día 21. Los mismos 5 participantes que estaban en remisión también se clasificaron como sensibles. Ninguno de los participantes sufrió una recaída el día 21 en

comparación con el valor de referencia.

Tratamiento de la psilocina- d_{10} grupo con una segunda dosis de psilocina- d_{10} (12 mg para las cohortes 4 y 5, o 16 mg para la cohorte 6) resultó en un aumento en el por ciento de participantes que respondieron al tratamiento al 77.3 % (17 de 22)(Tabla 14). La velocidad de remisión también aumentó tras el tratamiento con una segunda dosis de psilocina- d_{10} (12 mg para las cohortes 4 y 5, o 16 mg para la cohorte 6) a 68.2 % (15 de 22) de los participantes. Ninguno de los participantes sufrió una recaída el día 42 en comparación con el valor de referencia.

En el grupo de placebo/psilocina- d_{10} , es decir, participantes que recibieron placebo el día 1 y psilocina- d_{10} el día 22 (agrupado: placebo es N=9; 12 mg es N=6; 16 mg es N=3), el 44.4 % (4 de 9) de los participantes tuvieron una respuesta al tratamiento el día 42 (Tabla 14). Adicionalmente, estos 4 participantes estaban en remisión después de una única dosis de psilocina- d_{10} tratamiento. Las tasas de respuesta y remisión en el día 42 en participantes aleatorizados a placebo (21 días después de la primera dosis de psilocina- d_{10}) fue consistente con las tasas observadas en el d_{10} grupo el día 21 después de la primera dosis de psilocina- d_{10} . Ninguno de los participantes en el grupo de placebo sufrió una recaída el día 42 en comparación con el valor de referencia.

Los porcentajes de participantes que respondieron a la psilocina- d_{10} o lograr la remisión también fueron consistentes entre los 12 mg y 16 mg de psilocina- d_{10} grupos de tratamiento (ver Figura 16 para las tasas de respuesta y Figura 17 para las tasas de remisión). El día 21, el 53.3 % (8 de 15) de los participantes respondieron a 12 mg de psilocina- d_{10} tratamiento mientras que el 20 % (3 de 15) de los participantes lograron la remisión. Esto es comparable al 44.4 % (4 de 9) de participantes tratados con 16 mg de psilocina- d_{10} respondieron al tratamiento y el 22.2 % (2 de 9) de los participantes en remisión el día 21 después de 16 mg de psilocina- d_{10} tratamiento. Después de una segunda dosis de psilocina- d_{10} , 78.6 % (11 de 14) de los participantes tratados con 12 mg de psilocina- d_{10} cumplió los criterios tanto para la respuesta como para la remisión el día 42. Después de una segunda dosis de 16 mg de psilocina- d_{10} , 75 % (6 de 8) de los participantes tratados con 16 mg de psilocina- d_{10} cumplieron con los criterios de respuesta el día 42 mientras que el 50.0 % (4 de 8) de los participantes estaban en remisión el día 42. En particular, se observaron efectos duraderos y sostenidos a través del punto de tiempo de 4 meses (hasta el día 126) después de dos dosis de psilocina de 12 mg o 16 mg d_{10} (dosis en el día 1 y el día 22). Como se muestra en la Figura 16, el 73 % y el 75 % de los participantes tratados con dos dosis de 12 mg y 16 mg de psilocina- d_{10} , respectivamente, continuaron cumpliendo los criterios de respuesta el día 126. Como se muestra en la Figura 17, el 60 % y el 75 % de los participantes tratados con dos dosis de 12 mg y 16 mg de

psilocina- d_{10} , respectivamente, continuaron cumpliendo los criterios de remisión el día 126. Estos efectos robustos y duraderos también pueden verse en la reducción media de MADRS con respecto al valor de referencia frente al gráfico de intervalo de tiempo de la Figura 18.

Tabla 13. Resumen del análisis de respuesta MADRS en el día 21

5	Análisis de respuesta en el día 21	Cohorte 4 Psilocina- d_{10} – 12 mg (N=9)	Cohorte 5 Psilocina- d_{10} – 12 mg (N=9)	Cohortes 4 y 5 Psilocina- d_{10} – 12 mg (N=18)	Cohorte 6 Psilocina- d_{10} – 16 mg (N=9)	Cohortes 4, 5 y 6 Psilocina- d_{10} – agrupados 12 mg y 16 mg (N=27)	Placebo (N=9)
10	Remisión - n (%)						
	n	7	8	15	9	24	9
	Sí	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)	2 (22.2)	5 (20.8)	0 (0.0)
	No	5 (71.4)	7 (87.5)	12 (80.0)	7 (77.8)	19 (79.2)	9 (100.0)
15	Respuesta - n (%)						
	n	7	8	15	9	24	9
	Sí	4 (57.1)	4 (50.0)	8 (53.3)	4 (44.4)	12 (50.0)	0 (0.0)
	No	3 (42.9)	4 (50.0)	7 (46.7)	5 (55.6)	12 (50.0)	9 (100.0)
15	Recaída - n (%)						
	n	7	8	15	9	24	9
	Sí	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)	9 (100.0)	24 (100.0)	9 (100.0)

Tabla 14. Resumen del análisis de respuesta MADRS en el día 42

20	Análisis de respuesta en el día 42	Cohorte 4 Psilocina- d_{10} – 12 mg (N=9)	Cohorte 5 Psilocina- d_{10} – 12 mg (N=9)	Cohortes 4 y 5 Psilocina- d_{10} – 12 mg (N=18)	Cohorte 6 Psilocina- d_{10} – 16 mg (N=9)	Cohortes 4, 5 y 6 Psilocina- d_{10} – agrupados 12 mg y 16 mg (N=27)	Placebo/activo (combinado 12 mg y 16 mg) (N=9)
25	Remisión - n (%)						
	n	7	7	14	8	22	9
	Sí	5 (71.4)	6 (85.7)	11 (78.6)	4 (50.0)	15 (68.2)	4 (44.4)
	No	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (21.4)	4 (50.0)	7 (31.8)	5 (55.6)
30	Respuesta - n (%)						
	n	7	7	14	8	22	9
	Sí	5 (71.4)	6 (85.7)	11 (78.6)	6 (75.0)	17 (77.3)	4 (44.4)
	No	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (21.4)	2 (25.0)	5 (22.7)	5 (55.6)
30	Recaída - n (%)						
	n	7	7	14	8	22	9
	Sí	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)	8 (100.0)	22 (100.0)	9 (100.0)

Resultados—Seguridad

Niveles de dosificación de psilocina-*d*₁₀ hasta 16 mg se toleraron bien sin efectos adversos significativos en base a la ocurrencia de eventos adversos observados en 8 voluntarios sanos (cohortes 2 y 3) y 38 participantes con MDD (cohortes 1, 4, 5 y 6). Todos los eventos adversos (EA) fueron de gravedad leve o moderada, sin eventos adversos graves (EAG). Los AE más comunes considerados al menos posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio fueron náuseas (2 de 4 sujetos tratados con 8 mg, 6 de 24 sujetos tratados con 12 mg y 3 de 12 sujetos tratados con 16 mg de psilocina-*d*₁₀), vómitos (1 sujeto en la cohorte 4 y 3 sujetos en la cohorte 6) y dolor de cabeza (1 sujeto cada uno en las cohortes 3 y 4). Tres participantes experimentaron un ligero aumento de la presión arterial diastólica. Sin embargo, la elevación estaba presente antes o cerca del momento de la administración y se resolvió sin intervención, y probablemente representa una respuesta anticipada a la administración en lugar de una respuesta relacionada con el fármaco. Ningún participante interrumpió debido a AE. Los eventos adversos relacionados con el fármaco, surgidos durante el tratamiento, se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Eventos adversos relacionados con el fármaco, surgidos del tratamiento^a

	psilocina- <i>d</i> ₁₀ n (%)	Placebo n (%)
Al menos un AE	21 (60.0)	8 (61.5)
Náuseas	6 (17.1)	3 (23.1)
La presión arterial aumentó	5 (14.3)	3 (23.1)
Dolor de cabeza	3 (8.6)	0
Vómitos	2 (5.7)	1 (7.7)
Eructo	1 (2.9)	0
Mareos	1 (2.9)	0
Labilidad afectiva	1 (2.9)	0
Ansiedad	2 (5.7)	1 (7.7)
Ataque de pánico	1 (2.9)	0
Estado confusional	1 (2.9)	0
Congestión nasal	1 (2.9)	0
Taquicardia	1 (2.9)	0

^a Incluye participantes de todas las cohortes, incluidos voluntarios sanos (psilocina-*d*₁₀ n = 35, placebo n = 13)

Resultados—Resumen

Se ha informado que un cambio clínicamente significativo dentro del grupo con respecto al valor de referencia en la MADRS varía entre una reducción de 6 a 9 puntos en la puntuación total (Leucht S,

Fennema H, Engel RR, y otros. What does the MADRS mean? Equipercntile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies. J Affect Disord. 2017;210:287-293; Turkoz I, Chow W, Alphs L, y otros. Interpretation of change in patient-reported outcomes in treatment-resistant depression. Poster presentado en: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes; 19-23 de mayo; Baltimore, MD. 2018). A medida que aumenta la gravedad de la depresión al inicio, aumenta la magnitud del cambio necesario para considerarse significativo. Cuando los grupos se comparan entre sí, se ha encontrado que una diferencia de 2 puntos entre los grupos es clínicamente significativa (Montgomery SA, Möller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? Int Clin Psychopharmacol. 2009;24(3):111-118; Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, y otros. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. Hum Psychopharmacol. 2014;29(5):470-482).

La evidencia clínica preliminar anterior sugiere que una sola dosis de psilocina- d_{10} alcanza tanto dentro como entre la relevancia clínica del grupo, con una reducción media de 16.2 puntos dentro del grupo (12 mg agrupados y 16 mg), una diferencia entre grupos de -13.75, y una diferencia absoluta del 50 % en las tasas de respuesta en comparación con el placebo el día 21. Una reducción media de 16.2 puntos en la puntuación MADRS con respecto al valor de referencia hasta el día 21 dentro del grupo activo de psilocina- d_{10} se compara favorablemente con la reducción promedio en la Escala de calificación de Hamilton de la depresión de 17 incisos (HAMD17) de -9.8 puntos (95 % de CI 9.5 a 10.0) (aproximadamente -14 puntos en la MADRS) observada dentro de los grupos de tratamiento activo de 232 ensayos de monoterapia aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo en MDD realizados entre 1979 a 2016 (Stone MB, Yaseen ZS, Miller BJ, Richardville K, Kalaria SN, Kirsch I. Response to acute monotherapy for major depressive disorder in randomized, placebo controlled trials submitted to the US Food and Drug Administration: individual participant data analysis. BMJ. 2022 Aug 2;378:e067606). Adicionalmente, el tratamiento con una segunda dosis de psilocina- d_{10} redujo además la reducción media en la puntuación MADRS en 20.9 puntos el día 42.

Las diferencias entre grupos para una dosis única de 12 mg de psilocina- d_{10} frente al placebo en el día 21 en la fase con doble enmascaramiento del estudio también podría convertirse en un d de Cohen de 2.15 (95 % de CI: 0.92, 3.37), que es un tamaño del efecto sorprendentemente grande. Una dosis única de 16 mg de psilocina- d_{10} contra el placebo el día 21 proporcionó igualmente un Cohen d

sorprendentemente grande de 2.54. Por comparación, un metaanálisis de los resultados de 48 ensayos antidepresivos publicados indicó que el valor de tamaño del efecto ponderado medio (g de Hedges) fue 0.37 (95 % de CI, 0.33 a 0.41) para los estudios antidepresivos con resultados positivos (Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med. 17 de enero de 2008;358(3):252-60).

La diferencia entre grupos entre una sola dosis de psilocina-*d*₁₀ (12 mg y 16 mg combinadas) y placebo de -13.75 en el día 21 se compara favorablemente con los datos de ensayos clínicos de 4 antidepresivos representativos aprobados dentro de los últimos 12 años para el tratamiento de MDD: vortioxetina, levomilnacipram, clorhidrato de vilazodona, y combinación bromhidrato de dextrometorfano y clorhidrato de bupropión (ver la Figura 19 para una ilustración del cambio sustraído del placebo con respecto al valor de referencia de MADRS después del tratamiento con 12 mg de psilocina-*d*₁₀ después del día 21 en comparación con estudios cruciales de antidepresivos aprobados). Un metaanálisis de 11 ensayos controlados con placebo de vortioxetina informó una diferencia en el cambio medio con respecto al valor de referencia entre el placebo y la vortioxetina de 20 mg de puntajes MADRS de 4.57 ($\pm$ 1.02 error estándar) (Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, Vieta E. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. Eur Neuropsychopharmacol. 2016 Jun;26(6):979-93). De manera similar, los datos de 4 estudios clínicos fundamentales de vortioxetina que usaron la MADRS como la medida primaria demostraron diferencias restadas al placebo en el cambio medio de mínimos cuadrados (LSM) con respecto al valor de referencia que varió de -2.8 a -5.9 (TRINTELLIX [inserto del empaque]. Lexington, MA: Takeda Pharmaceuticals America, Inc.; 2021). Los datos de 3 estudios clínicos fundamentales de levomilnacipram demostraron diferencias restadas al placebo en el cambio medio de mínimos cuadrados (LSM) con respecto al valor de referencia en las puntuaciones MADRS que varían de -3.1 a -4.9 (FETZIMA [inserto del empaque]. Irvine, CA: Allergan USA, Inc.; 2016), mientras que 4 estudios clínicos de vilazodona demostraron diferencias restadas al placebo en el cambio LSM con respecto al valor de referencia en las puntuaciones MADRS que varían de -2.5 a -5.1 (VIIBRYD [prospecto]. Madison, NJ: Allergan USA, Inc.; 2021). Más recientemente, el bromhidrato de dextrometorfano y el clorhidrato de bupropión demostraron una diferencia LSM restada con placebo de -3.9 (95 % de CI: -6.4, -1.4) en el cambio con respecto al valor de referencia en la MADRS en un ensayo clínico fundamental (AUVELITY [prospecto]. Nueva York, NY: AXSOME Therapeutics, Inc.; 2022).

La diferencia entre grupos de -13.75 entre la psilocina-*d*₁₀ (12 mg y 16 mg agrupados) y el placebo

también comparan favorablemente con las diferencias restadas al placebo observadas en ensayos clínicos de cariprazina para su uso como terapia adjunta a antidepresivos para el tratamiento del MDD (Figura 19). En estos dos ensayos, la diferencia restada del placebo en el cambio de LSM con respecto al valor de referencia en la puntuación MADRS fue de -2.5 (95 % de CI: -4.2, -0.9) para una dosis fija de 1.5 mg/día en un estudio y -2.2 (95 % de CI: -3.7, -0.6) para dosis flexibles de 2-4.5 mg/día en un segundo estudio (VRAYLAR [prospecto]. Madison, NJ: Allergan USA, Inc.; 2022).

Post psilocina- d_{10} tratamiento (12 mg y 16 mg agrupados), el 50 % de los pacientes (12 de 24) cumplieron los criterios de respuesta (≥ 50 % de reducción del MADRS de referencia) el día 21 y el 77 % de los pacientes (17 de 22) cumplieron con los criterios de respuesta el día 42 después de una segunda dosis de psilocina- d_{10} en el día 22. Adicionalmente, el 44.4 % de los pacientes (4 de 9) aleatorizados al placebo cumplieron los criterios de respuesta el día 42 después de una primera dosis de psilocina- d_{10} el día 22. Estos resultados se comparan favorablemente con los resultados del ensayo STAR*D. Tasas de respuesta (medidas por una reducción de ≥ 50 % con respecto al valor de referencia de la puntuación QIDS-SR₁₆) varió del 48.6 % para la primera etapa de tratamiento, 28.5 % para la segunda etapa de tratamiento y ~16 % para la tercera y cuarta etapas de tratamiento (Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment stages: a STAR*D report. Am J Psychiatry. Noviembre de 2006;163(11):1905-17). Como criterios de elegibilidad para el estudio de psilocina- d_{10} informado en la presente descripción requirió una respuesta inadecuada al tratamiento antidepresivo, los resultados de la psilocina- d_{10} estudio puede compararse más apropiadamente con los resultados de la segunda etapa de tratamiento del ensayo STAR*D.

Además, una sola dosis de psilocina- d_{10} (12 mg y 16 mg agrupados) produjeron una respuesta rápida con una reducción media del 55 % en MADRS de referencia observada a los 10 días de la primera dosis (puntuación total media 32.2 al inicio frente a 17.7 el día 10; Figura 13), que se mantuvo el día 21 (disminución media del 50 % con respecto al valor de referencia). Se observó una reducción del 66 % en la MADRS de referencia 10 días después de la segunda dosis (media de 15.9 el día 21 frente a 6.7 el día 31). Por comparación, los tiempos medios de respuesta al tratamiento antidepresivo diario en el ensayo STAR*D variaron de 5.5 semanas (38.5 días) para la primera etapa, 6.5 semanas (45.4 días) para la segunda etapa, 6.4 semanas (44.8 días) para la tercera etapa y 8.3 semanas (58.1 días)

para la cuarta etapa (Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006 Nov;163(11):1905-17).

- 5 El perfil de seguridad de la psilocina-*d*₁₀ mientras que se administra como complemento con una dosis estable de un antidepresivo también es indicativo preliminarmente de una mejora en la incidencia de efectos secundarios intolerables cuando se compara con el inicio del tratamiento antidepresivo. Mientras que la psilocina-*d*₁₀ se toleró bien con náuseas, vómitos y dolores de cabeza de naturaleza principalmente leve a moderada, 16-30 % de los pacientes con MDD que participaron
- 10 en el ensayo STAR*D informaron efectos secundarios intolerables debido al tratamiento antidepresivo diario (Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006 Nov;163(11):1905-17).
- 15 Ningún participante recibió psilocina-*d*₁₀ se retiraron del estudio debido a eventos adversos. Dada la magnitud de estos efectos clínicos observados después de la psilocina-*d*₁₀ tratamiento, la designación de terapia innovadora (BTD) fue otorgada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del MDD. Los datos anteriores/método descrito anteriormente fue una porción del protocolo de ensayo clínico
- 20 descrito en el Ejemplo III.

III. Protocolo de ensayo clínico

- Fase I/IIa, estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo con una cohorte de biodisponibilidad (BA) relativa al descubierto para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de múltiples dosis orales ascendentes de psilocina-*d*₁₀ en
- 25 participantes sanos con y sin trastorno de depresión grave (MDD) (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT05385783)

Lista de abreviaturas

- ADT terapia antidepresiva
- AE evento adverso
- 30 ALT alanina aminotransferasa
- API ingrediente farmacéutico activo
- aPTT tiempo de tromboplastina parcial activada

- AST aspartato aminotransferasa
- ANOVA análisis de varianza
- AUC área bajo la curva de concentración-plasma tiempo
- AUC_{0-t} área bajo la curva de concentración-plasma tiempo desde el tiempo 0 hasta el último punto
- 5 de tiempo cuantificable
- AUC_{0-∞} área bajo la curva de concentración-plasma tiempo de tiempo 0 a infinito
- AUC₀₋₂₄ área bajo la curva de concentración-plasma tiempo de tiempo 0 a 24 horas
- BA Biodisponibilidad
- BLOQ Por debajo del límite de cuantificación
- 10 IMC índice de masa corporal
- BP presión arterial
- BUN nitrógeno de urea en sangre
- CBC recuento completo de glóbulos rojos
- CI intervalo de confianza
- 15 C_{máx} concentración plasmática máxima
- CFR Código de Regulaciones Federales
- CK creatinquinasa
- CNS sistema nervioso central
- COVID-19 enfermedad por coronavirus causada por el virus SARS-CoV-2
- 20 C-SSRS Escala de calificación de la gravedad del suicidio de Columbia
- C-SSRS_{SLV} C-SSRS desde la última visita
- Compuesto I-3El producto en investigación que se evalúa en este estudio, una psilocina oral, deuterada (d-10), nombre IUPAC: 3-(2-(bis(metil-*d*₃)amino)etil-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-indol-4-ol
- CRF formulario de informe de caso
- 25 CYP citocromo P450
- DBP presión arterial diastólica
- DRF búsqueda del intervalo de dosis
- DSM-V (5) Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5th Edición
- EC comité de ética
- 30 ECG electrocardiograma
- EMBARC un marco de seis dominios para la psicoterapia asistida por psicodélicos; los seis dominios son: Existencial-Espiritual, Atención plena, Conciencia corporal, Afectivo-Cognitivo,

Relacional y Mantener el impulso

FDA Administración de Alimentos y Medicamentos

GCP Buena práctica clínica

GGT gamma glutamil transferasa

5 GI gastrointestinal

GLP Buena práctica de laboratorio

h o hr hora(s)

HRS Escala de calificación de alucinógenos

HBsAg antígeno de superficie de hepatitis B

10 HCV virus de la hepatitis C

VIH virus de inmunodeficiencia humana

IC consentimiento informado

ICH Conferencia internacional de armonización

INR relación internacional normalizada

15 IRB Comité de Revisión Institucional

Kel Constante de velocidad terminal aparente

kg kilogramo(s)

L litro

LC-MS/MS cromatografía líquida espectrometría de masas en tandem

20 Ln logaritmo natural

LSM Media de mínimos cuadrados

MADRS Escala de valoración de la depresión de Montgomery-Åsberg

MCH hemoglobina corpuscular o celular media

MCHC concentración de hemoglobina corpuscular o celular media

25 MCV volumen corpuscular o celular medio

MDD trastorno de depresión grave

MedDRA Diccionario médico para actividades regulatorias

MEQ30 Cuestionario de experiencia mística revisado

mg miligramo(s)

30 min minuto o minutos

MINI Entrevista neuropsiquiátrica internacional mini, versión 7.0.2

ml mililitro(s)

	NCE	nueva entidad química
	ng	nanogramo(s)
	NHV	voluntario sano normal
	NIMH	Instituto Nacional de Salud Mental
5	OR	Relación de probabilidades
	OTC	de venta libre
	PAP	psicoterapia asistida con psicodélicos
	PEQ	Cuestionario de efectos persistentes
	PK	farmacocinética(s)
10	PD	farmacodinámica(s)
	PrEP	profilaxis previa a la exposición
	PT	tiempo de protrombina
	QD	una vez al día
	QIDS SR-16	Inventario rápido de sintomatología depresiva, escala de 16 incisos de autoinforme
15	QTcF	Intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca mediante el uso de la fórmula de Fridericia
	R	formulación de referencia
	RBC	glóbulo rojo
	SAE	evento adverso grave
	SARS-CoV-2	síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2
20	SBP	presión arterial sistólica
	SD	Desviación estándar
	SF-36	Encuesta de formato breve de 36 incisos
	SOC	Clase de órgano del sistema
	SRC	Comité de Revisión de Seguridad
25	STAR*D	Alternativas de tratamiento secuenciadas para aliviar la depresión
	T	formulación de prueba
	TK	toxicocinética(s)
	T _{máx}	tiempo hasta la concentración plasmática máxima
	TOX	toxicología
30	T _{1/2}	semivida
	USA	Estados Unidos de América
	VAS	escala analógica visual

WBC glóbulo blanco

5D-ASC Escala de calificación de estados alterados de conciencia 5 Dimensional

Objetivos del ensayo

Objetivo principal

- 5 El objetivo principal de este estudio es determinar la seguridad y tolerabilidad de las dosis orales ascendentes de psilocina- d_{10} en participantes sanos con y sin trastorno de depresión grave (MDD).

Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios de este estudio son:

- Para determinar la PK de dosis orales ascendentes de psilocina- d_{10} .
- 10 • Para caracterizar los efectos psicodélicos de psilocina- d_{10} administración.
- Para evaluar la eficacia de psilocina- d_{10} en el tratamiento de los síntomas del MDD.

Objetivos exploratorios

- Para evaluar la biodisponibilidad relativa (BA) de psilocina- d_{10} en solución en comparación con las cápsulas rellenas de polvo.
- 15 • Para evaluar el efecto de psilocina- d_{10} en los parámetros del ECG, que incluye el análisis de concentración-QTc (C-QTc).

Diseño del ensayo

Criterios de valoración del estudio

Los criterios de valoración primarios del estudio son:

- 20 • Datos de seguridad clínica del informe de AE, ECG de 12 derivaciones, monitoreo Holter, evaluaciones de laboratorio de seguridad clínica, exámenes físicos y riesgo de suicidio según lo evaluado por el C-SSRS

Los criterios de valoración secundarios del estudio son:

- 25 • Concentraciones plasmáticas de psilocina- d_{10} y parámetros PK que incluyen, entre otros: AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $C_{\max}$, $t_{\max}$ y $T_{1/2}$
- Cuestionario de experiencia mística (MEQ30), la escala de calificación de estados alterados de conciencia de 5 dimensiones (5D-ASC), la escala de calificación de alucinógenos (HRS) y la escala analógica visual (VAS) de 'Cualquier efecto farmacológico' y un cuestionario de efectos persistentes de 5 elementos (PEQ) que evalúa el significado, la espiritualidad y las percepciones y desafíos psicológicos de la experiencia y el efecto farmacológico general
- 30 • Cambio con respecto al valor de referencia en las puntuaciones de la Escala de valoración de

la depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) en participantes sanos con MDD

Los criterios de valoración exploratorios del estudio son:

- Parámetros PK, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $C_{\text{máx}}$ y $t_{\text{máx}}$ para psilocina- d_{10} en solución en comparación con las cápsulas rellenas de polvo en estado de ayuno.

- 5
- Cambio con respecto al valor de referencia de la frecuencia cardíaca, PR, intervalos QTcF y QRS (ΔHR , ΔPR , $\Delta QTcF$ y ΔQRS)

- ΔHR , ΔPR , $\Delta QTcF$ y ΔQRS corregidos con placebo
- Valores atípicos categóricos para HR, PR, QRS y QTc
- Frecuencia de anormalidades de T- y U-ondas emergentes del tratamiento

10 Diseño del estudio

Este es un estudio de fase I/IIa, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo en participantes sanos con y sin MDD. El estudio también incluye una cohorte de biodisponibilidad relativa (BA) al descubierto en participantes sanos sin MDD. Para mayor claridad a lo largo del protocolo, los participantes de otro modo sanos con MDD se denominarán Participantes con MDD, y los participantes sanos sin MDD se denominarán participantes voluntarios sanos normales (NHV), o simplemente, Participantes de NHV.

15 Este estudio evaluó inicialmente la dosis más baja de psilocina- d_{10} o placebo (1 mg) en participantes con MDD. Los participantes de la cohorte 1 de MDD se han administrado la dosis inicial de psilocina- d_{10} 1 mg (4 sujetos con 1 abandono temprano). El protocolo se ha modificado después de la terminación de la cohorte 1 para inscribir las cohortes 2-6 siguientes y una cohorte de BA relativa:

- 20
- La cohorte 2 inscribirá a 4 participantes NHV (3 activos y 1 placebo);
 - La decisión de inscribir a pacientes con NHV o MDD en la cohorte 3 dependerá de las calificaciones en el VAS - cualquier puntuación del efecto farmacológico. Si el psilocina- d_{10} las dosis administradas en esta cohorte se asocian con calificaciones en el VAS de “cualquier efecto farmacológico” de <7 en el 75 % de los participantes de NHV, después la cohorte 3 inscribirá a 4
- 25

- Si el psilocina- d_{10} Las dosis administradas en esta cohorte 2 se asocian con calificaciones en el VAS - cualquier efecto farmacológico de >7 en el 75 % de los participantes de NHV, después la cohorte 3 inscribirá a 8 participantes con MDD (6 activos y 2 placebo).

- 30
- La cohorte 4 está planificada para hasta 12 participantes con MDD (9 activos y 3 placebo). Después de que 12 participantes hayan sido administrados y evaluados (primera dosis) en la cohorte

4, y si el aumento de la dosis ha alcanzado 12 mg de psilocina- d_{10} , los datos se enviarán a la FDA para su revisión.

- Hasta 12 participantes con MDD (9 activos y 3 de placebo) se inscribirán en la cohorte 5.
- Después de completar la cohorte 5, se realizará un bloqueo suave de los datos.

5 • La cohorte 6 inscribirá hasta 12 participantes con MDD (9 activos y 3 placebo). Las dosis > 12 mg solo se administrarán en la cohorte 6, sujeto a la aprobación de la FDA.

- Se inscribirá una cohorte única de 8 participantes con NHV para evaluar la biodisponibilidad relativa (BA) del polvo oral en solución en comparación con las cápsulas rellenas de polvo en un diseño cruzado. Esta cohorte puede iniciarse en cualquier momento después de que comience la administración de la cohorte 4.

10 El estudio investigará la seguridad, tolerabilidad, PK y PD de dosis orales ascendentes de psilocina- d_{10} en participantes con MDD y participantes con NHV, la biodisponibilidad relativa de psilocina- d_{10} en solución en comparación con las cápsulas rellenas de polvo.

En la Figura 10 se incluye un esquema del estudio para los participantes con MDD, en la Figura 11 para los participantes con NHV (cohortes 2-6) y en la Figura 12 para los participantes con NHV (cohorte de BA relativa). Un cronograma de evaluaciones se incluye en la Tabla 16 para participantes con MDD, Tabla 17 para participantes con NHV (cohortes 2-6) y Tabla 18 para participantes de NHV (cohorte de BA relativa).

Tabla 16: Participantes de MDD – Programa de evaluaciones

Días de estudio (D) Evaluaciones ³	Período de selección ¹		Primer período de dosificación							Segundo período de dosificación + Evaluaciones de seguridad semanales				Evaluaciones de seguimiento al final del estudio ²	Evaluaciones remotas posteriores al estudio ¹⁶
	D-28 a D-2	D-1	D1 (Primera dosis)	D2	D10 +/- 3	D17 +/- 3	D21 +7	D22 (Segunda dosis)	D23	D31 +/- 3	D38 +/- 3	D42	D56 ² +/- 3		
Consentimiento informado	X														
Criterios de inclusión/exclusión	X	X													
Antecedentes médicos / Datos demográficos	X														
Examen físico	X ⁴	X		X ⁵			X		X			X	X ⁶		
Signos vitales ⁷	X	X	X ⁸	X			X	X ⁸	X			X	X		
Laboratorios de seguridad clínica	X	X		X			X		X			X			
TSH	X											X			
Serología	X														
Drogas de abuso en orina, prueba de aliento de alcohol ⁹	X	X					X								
Pruebas de COVID-19 ¹⁰	X	X					X								
Prueba de embarazo ¹¹	X	X					X						X		
Entrevista diagnóstica ¹²	X														
MINI ¹³	X														
MADRS (en clínica)	X	X	X ¹⁴				X	X ¹⁴				X			
MADRS (remoto)					X	X				X	X			X ¹⁶	
MEQ30			X ¹⁴					X ¹⁴							
5D-ASC			X ¹⁴					X ¹⁴							
HRS			X ¹⁴					X ¹⁴							
PEQ			X ¹⁴					X ¹⁴							
Calificaciones VAS de			X ¹⁵					X ¹⁵							

Días de estudio (D) Evaluaciones ³	Periodo de selección ¹		Primer periodo de dosificación						Segundo periodo de dosificación + Evaluaciones de seguridad semanales					Evaluacio- nes de seguimien- to al final del estudio ²	Evaluacio- nes remotas posteriores al estudio ¹⁶
	D- 28 a D-2	D-1 D-2	D1 (Pri- mera dosis)	D2	D10 +/- 3	D17 +/- 3	D21 +7	D22 (Según- da dosis)	D23	D31 +/- 3	D38 +/- 3	D42	D56 ² +/- 3		
“Cualquier efecto farmacológico”															
QIDS SR-16 ¹⁶		X					X					X			X ¹⁶
SF-36	X	X		X			X		X			X			
C-SSRS-Tiempo de vida	X														
C-SSRS-SLV		X		X	X ¹⁷	X ¹⁷	X		X	X ¹⁷	X ¹⁷	X	X		
ECG ¹⁸	X	X	X	X			X	X	X						
Monitoreo Holter de 12 derivaciones ¹⁹		X	X					X							
Ingreso a la unidad de pacientes hospitalizados		X					X								
Aleatorización ²⁰			X												
Administración del fármaco del estudio ²¹			X						X						
Obtención de muestras de PK en sangre ²²			X ²³	X ²³				X ²³	X ²³						
Monitoreo de EA surgidos durante el tratamiento			X										X		
Medicamentos previos y concomitantes	X	X	X										X		
Alta de la unidad de pacientes hospitalizados				X					X						
Alta del estudio													X		

Abreviaturas: 5D-ASC – Escala de calificación de estados alterados de conciencia de 5 dimensiones; AE – evento adverso; COVID-19: enfermedad por coronavirus causada por el virus SARS-CoV-2; C-SSRS – Escala de clasificación de la gravedad del suicidio de Columbia;

C-SSRS-SLV – Escala de clasificación de la gravedad del suicidio de Columbia – Desde la última visita; ECG – electrocardiograma; HRS – Escala de valoración de alucinógenos; MADRS – Escala de valoración de la depresión de Montgomery-Åsberg; MEQ30 – Cuestionario de experiencia mística, versión de 30 incisos; MINI – Entrevista neuropsiquiátrica internacional MINI; PEQ – Cuestionario de efectos persistentes; PK – farmacocinética; SF-36 – Encuesta de formato breve de 36 incisos; VAS – Escala analógica visual.

Tenga en cuenta que el día 21 es el final de las evaluaciones de la primera sesión de dosis y también es la re-admisión a la unidad de pacientes hospitalizados para el inicio de la segunda sesión de dosis. El inicio del día 21 y el inicio de la segunda sesión de dosis pueden retrasarse hasta 7 días para que algunos grupos revisen los datos de seguridad, PK y PD disponibles.

El período de selección incluirá evaluaciones de selección de días -28 a -17 y sesiones de psicoterapia preparatorias como se describe en la Tabla 22.

² Una visita ambulatoria final de final del estudio tendrá lugar 2 semanas ($\pm$ 3 días) después de la visita del día 42 o en el cese temprano (si corresponde).

³ Para los puntos de tiempo con múltiples evaluaciones, primero se recogerá el ECG, después los signos vitales, después la extracción de sangre PK (la muestra de PK se recogerá en el momento programado después de la dosis).

⁴ Los exámenes físicos en la selección incluirán el peso corporal, el IMC y la altura.

⁵ Peso corporal e IMC solamente.

⁶ Los exámenes físicos en la visita de EOS también incluirán el peso corporal y el IMC.

⁷ Las mediciones de los signos vitales incluyen la PA, el pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal. La PA y el pulso se medirán en posición supina. Las mediciones se obtendrán después de que los participantes hayan descansado en posición supina durante al menos 5 minutos.

⁸ En el día 1 y el día 22, se evaluarán la TA, el pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis. En el día 2 y el día 23, se evaluarán la TA, el pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal a las 24 horas después de la dosis. Todos los puntos de tiempo de recolección son $\pm$ 10 min

⁹ Las tiras reactivas de orina pueden usarse el día -1 y el día 21 para las pruebas de detección de drogas de abuso. Un alcoholímetro

puede usarse el día -1 y el día 21 para la prueba de alcohol.

¹⁰ Se realizará una prueba de COVID-19 en la selección y el día -1 y el día 21. Los participantes que den positivo en la prueba de infección por COVID-19 en la selección se excluirán de participar en el estudio.

¹¹ Mujeres de potencial de procreación solamente. Se realizará una prueba de embarazo en suero en la selección; una prueba de embarazo en suero o en orina se realizará el día -1 y el día 21. Se realizará una prueba de embarazo en orina en visitas posteriores; si una prueba de embarazo en orina es positiva, se realizará una prueba de embarazo en suero.

¹² Una entrevista diagnóstica será realizada por un clínico realizada en coordinación con el personal del sitio de investigación durante las evaluaciones de selección antes de las sesiones preparatorias, para confirmar el diagnóstico de MDD y que el participante no tiene depresión resistente al tratamiento.

¹³ El MINI puede realizarse de forma remota, si es necesario.

¹⁴ La MADRS, MEQ30, 5D-ASC, HRS y PEQ se administrarán al final de la sesión de administración del fármaco del estudio (4 a 10 horas después de la dosis).

¹⁵ Las calificaciones VAS de "Cualquier efecto farmacológico" se realizarán antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis. Todos los puntos de tiempo de recolección son ± 10 min

¹⁶ Los participantes completarán una evaluación de seguimiento MADRS remota después del estudio en los puntos de tiempo de 4, 8 y 12 semanas posteriores al día 42 (la ventana de tiempo permitida para la terminación es de ± 3 días). Se pedirá a los participantes que completen una evaluación de seguimiento opcional de QIDS SR-16 después del estudio realizada por medio de ePRO en los puntos de tiempo de 4, 8 y 12 semanas después del día 42.

¹⁷ C-SSRS-SLV puede administrarse de forma remota en las visitas D10, D17, D31 y D38.

¹⁸ Los ECG de seguridad de 12 derivaciones se imprimirán en triplicado desde el dispositivo Holter con 5 minutos entre cada registro. Los ECG se obtendrán después de que los participantes hayan descansado en posición supina durante al menos 10 minutos en los siguientes puntos de tiempo en el día 1 y el día 22: 3 puntos de tiempo antes de la administración (-45, -30 y -15 minutos) y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la administración y el día 2 y el día 23 a las 24 horas después de la administración, inmediatamente antes de la muestra de

PK. Todos los puntos de tiempo de recolección son ± 10 min. Cuando las grabaciones del ECG coinciden con los ECG de seguridad, la evaluación de los signos vitales y las extracciones de sangre, los procedimientos se llevarán a cabo en dicho orden.

¹⁹ Los datos de Holter de 12 derivaciones se recogerán durante 6 horas (± 10 minutos) el día -1 para establecer un valor de referencia; y desde 1 hora antes de la dosis hasta 12 horas (± 10 minutos) después de la dosis el día 1 y el día 22.

²⁰ Los participantes se asignarán aleatoriamente el día -1 o la mañana del día 1 después de la terminación de las 3 sesiones preparatorias y la reconfirmación por parte del investigador de que se cumplen todos los criterios de inclusión y no se cumplen ninguno de los criterios de exclusión.

²¹ El fármaco del estudio se administrará en estado de ayuno (después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas y excepto por la ingestión de la solución del fármaco del estudio de bebida de naranja).

²² Las muestras de sangre farmacocinéticas se realizarán dentro de las siguientes ventanas de tiempo permitidas para los puntos de tiempo: antes de la dosis (de 0 a 30 minutos antes de la dosis), punto de tiempo de 1 h (± 2 min), punto de tiempo de 6 h (± 5 min), puntos de tiempo de 8 y 12 h (± 10 min) y punto de tiempo de 24 h (± 15 min).

²³ En el día 1 y el día 22, se recogerán muestras de plasma para el análisis de PK antes de la dosis y a las 1, 6, 8 y 12 horas después de la dosis. En el día 2 y el día 23, las muestras de plasma para el análisis de PK se recogerán a las 24 horas después de la dosis.

Tabla 17: Participantes de NHV: Programa de evaluaciones

Días del estudio Evaluaciones ⁴	Período de selección ¹	Primer período de dosificación				Segundo período de dosificación + Evaluaciones de seguridad semanales				Evaluaciones de seguimiento al final del estudio ²
		D-1	D1 (Primera dosis)	D2	D7	D8 (Segunda dosis) ²	D9	D15	D21	
D-28 a D-2										D28 ³ +/-3
Consentimiento informado	X									
Criterios de inclusión/exclusión	X	X								
Antecedentes médicos / Datos demográficos	X									
Examen físico	X ⁵	X		X ⁶	X		X		X	X ⁷
Signos vitales ⁸	X	X	X ⁹	X	X	X ⁹	X		X	X
Laboratorios de seguridad clínica	X	X		X	X		X		X	
TSH	X								X	
Serología	X									
Drogas de abuso en orina, prueba de aliento de alcohol ¹⁰	X	X			X					
Pruebas de COVID-19 ¹¹	X	X			X					
Prueba de embarazo ¹²	X	X			X					X
MEQ30			X ¹³			X ¹³				
5D-ASC			X ¹³			X ¹³				
HRS			X ¹³			X ¹³				
PEQ			X ¹³			X ¹³				
Calificaciones VAS de "Cualquier efecto farmacológico"			X ¹⁴			X ¹⁴				

Días del estudio Evaluaciones ⁴	Periodo de selección ¹	Primer periodo de dosificación					Segundo periodo de dosificación + Evaluaciones de seguridad semanales				Evaluaciones de seguimiento al final del estudio ²
		D-1	D1 (Primera dosis)	D2	D7	D8 (Segunda dosis) ²	D9	D15	D21		
Días del estudio Evaluaciones ⁴	D-28 a D-2									D28 ³ +/-3	
C-SSRS-Tiempo de vida	X										
C-SSRS-SLV		X		X	X		X	X	X	X	
ECG ¹⁵	X	X	X	X	X	X	X	X			
Monitoreo Holter de 12 derivaciones ¹⁶		X	X			X					
Ingreso a la unidad de pacientes hospitalizados		X			X						
Sesión de preparación antes de la dosis		X									
Aleatorización ¹⁷			X								
Administración del fármaco del estudio ¹⁸			X			X					
Obtención de muestras de PK en sangre ¹⁹			X ²⁰	X ²⁰		X ²⁰	X ²⁰				
Sesión de medicina			X			X					
Sesión informativa después de la dosis				X			X				
Monitoreo de EA surgidos durante el tratamiento		X	X-----X								X
Medicamentos previos y concomitantes	X	X	X-----X								X
Alta de la unidad de pacientes hospitalizados				X				X			
Evaluaciones de seguridad telefónica									X	X	

Días del estudio Evaluaciones ⁴	Período de selección ¹	Primer período de dosificación				Segundo período de dosificación + Evaluaciones de seguridad semanales				Evaluaciones de seguimiento al final del estudio ²
		D-1	D1 (Primera dosis)	D2	D7	D8 (Segunda dosis) ²	D9	D15	D21	
Visita de evaluación de la seguridad ambulatoria										X
Alta del estudio										X

Abreviaturas: 5D-ASC – Escala de calificación de estados alterados de conciencia de 5 dimensiones; AE – evento adverso; COVID-19: enfermedad por coronavirus causada por el virus SARS-CoV-2; C-SSRS – Escala de clasificación de la gravedad del suicidio de Columbia; C-SSRS-SLV – Escala de clasificación de la gravedad del suicidio de Columbia – Desde la última visita; ECG – electrocardiograma; HRS – Escala de valoración de alucinógenos; MEQ30 – Cuestionario de experiencia mística, versión de 30 incisos; PEQ – Cuestionario de efectos persistentes; PK – farmacocinética; VAS – Escala analógica visual.

¹ El período de selección incluirá evaluaciones de selección de días -28 a -2 y sesión de preparación antes de la dosis en el día -1 antes de la administración de la dosis del día 1.

² La segunda dosis puede administrarse 2 semanas en lugar de 1 semana después de la primera dosis el día 15 a criterio del investigador, y todos los días de visita para el segundo período de dosificación se desplazarán en 1 semana; por ejemplo, D14 admisión, D15 segunda dosis, D16, D21±3 días, D28 visitas durante el segundo período de dosificación, y evaluaciones de seguimiento en D35±3 días. Si el intervalo entre dosis se extiende, los participantes deben recibir una evaluación de seguridad telefónica a intervalos semanales aproximados. Las evaluaciones de seguridad telefónicas semanales tienen una ventana de visita permitida de ±3 días.

Una visita ambulatoria final de final del estudio tendrá lugar el día 28 ± 3 días de visita o en la interrupción temprana (si corresponde).

⁴ Para los puntos de tiempo con múltiples evaluaciones, primero se recogerá el ECG, después los signos vitales, después la extracción de sangre PK (la muestra de PK se recogerá en el momento programado después de la dosis).

⁵ Los exámenes físicos en la selección incluirán el peso corporal, el IMC y la altura.

30 25 20 15 10 5

- ⁶ Peso corporal e IMC solamente.
- ⁷ Los exámenes físicos en la visita de EOS también incluirán el peso corporal y el IMC.
- ⁸ Las mediciones de los signos vitales incluyen la PA, el pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal. La PA y el pulso se medirán en posición supina. Las mediciones se obtendrán después de que los participantes hayan descansado en posición supina durante al menos 5 minutos.
- ⁹ En el día 1 y el día 8, se evaluarán la TA, el pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis. En el día 2 y el día 9, se evaluarán la TA, el pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal a las 24 horas después de la dosis. Todos los puntos de tiempo de recolección son ± 10 min
- ¹⁰ Las tiras reactivas de orina pueden usarse el día -1 y el día 7 para las pruebas de detección de drogas de abuso. Un alcoholímetro puede usarse el día -1 y el día 7 para la prueba de alcohol.
- ¹¹ Se realizará una prueba de COVID-19 en la selección, el día -1 y el día 7. Los participantes que den positivo en la prueba de infección por COVID-19 en la selección se excluirán de participar en el estudio.
- ¹² Mujeres de potencial de procreación solamente. Se realizará una prueba de embarazo en suero en la selección; una prueba de embarazo en suero o en orina se realizará el día -1 y el día 7. Se realizará una prueba de embarazo en orina en visitas posteriores; si una prueba de embarazo en orina es positiva, se realizará una prueba de embarazo en suero.
- ¹³ El MEQ30, 5D-ASC, HRS y PEQ se administrarán al final de la sesión de administración del fármaco del estudio (4 a 10 horas después de la dosis).
- ¹⁴ Las calificaciones de VAS de "Cualquier efecto farmacológico" se realizarán antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis. Todos los puntos de tiempo de recolección son ± 10 min
- ¹⁵ Los ECG de seguridad de 12 derivaciones se imprimirán en triplicado desde el dispositivo Holter con 5 minutos entre cada registro. Los ECG se obtendrán después de que los participantes hayan descansado en posición supina durante al menos 10 minutos en los siguientes puntos de tiempo en el día 1 y el día 8: 3 puntos de tiempo antes de la administración (-45, -30 y -15 minutos) y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la administración y el día 2 y el día 9 a las 24 horas después de la administración, inmediatamente antes de la muestra de

PK. Todos los puntos de tiempo de recolección son ± 10 min. Cuando las grabaciones del ECG coinciden con los ECG de seguridad, la evaluación de los signos vitales y las extracciones de sangre, los procedimientos se llevarán a cabo en dicho orden.

¹⁶ Los datos de Holter de 12 derivaciones se recogerán durante 6 horas (± 10 minutos) el día -1 para establecer un valor de referencia; y desde 1 hora antes de la dosis hasta 12 horas (± 10 minutos) después de la dosis el día 1 y el día 8.

¹⁷ Los participantes se asignarán aleatoriamente el día -1 o la mañana del día 1 después de la terminación de la sesión de preparación antes de la dosis y la reconfirmación por parte del investigador de que se cumplen todos los criterios de inclusión y no se cumplen ninguno de los criterios de exclusión.

¹⁸ El fármaco del estudio se administrará en estado de ayuno (después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas y excepto por la ingestión de la solución del fármaco del estudio de bebida de naranja).

¹⁹ Las muestras de sangre farmacocinéticas se realizarán dentro de las siguientes ventanas de tiempo permitidas para los puntos de tiempo: antes de la dosis (de 0 a 30 minutos antes de la dosis), puntos de tiempo de 0.5 y 1 h (± 2 min), puntos de tiempo de 2 a 6 h (± 5 min), puntos de tiempo de 8 y 12 h (± 10 min) y punto de tiempo de 24 h (± 15 min).

²⁰ En el día 1 y el día 8, se recogerán muestras de plasma para el análisis PK antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis. En el día 2 y el día 9, las muestras de plasma para el análisis de PK se recogerán a las 24 horas después de la dosis.

Tabla 18: Participantes de NHV (Biodisponibilidad relativa) – Programa de evaluaciones

Días del estudio Evaluaciones ⁴	Periodo de selección ¹	Primer periodo de dosificación						Segundo periodo de dosificación + Evaluaciones de seguridad semanales				Evaluaciones de seguimiento al final del estudio ²
		D-1	D1 (Primera dosis)	D2	D7	D8 (Segunda dosis) ²	D9	D15	D21			
Días del estudio Evaluaciones ⁴	D-28 a D-2										D28 ³ +/-3	
Consentimiento informado	X											
Criterios de inclusión/exclusión	X	X										
Antecedentes médicos / Datos demográficos	X											
Examen físico	X ⁵	X		X ⁶	X		X		X		X ⁷	
Signos vitales ⁸	X	X	X ⁹	X	X	X ⁹	X	X ⁹	X	X	X	
Laboratorios de seguridad clínica	X	X		X	X		X		X			
TSH	X									X		
Serología	X											
Drogas de abuso en orina, prueba de aliento de alcohol ¹⁰	X	X			X		X					
Pruebas de COVID-19 ¹¹	X	X					X					
Prueba de embarazo ¹²	X	X					X				X	
MEQ30			X ¹³					X ¹³				
5D-ASC			X ¹³					X ¹³				
HRS			X ¹³					X ¹³				
PEQ			X ¹³					X ¹³				
Calificaciones VAS de “Cualquier efecto farmacológico”			X ¹⁴					X ¹⁴				

	Periodo de selección ¹	Primer periodo de dosificación					Segundo periodo de dosificación + Evaluaciones de seguridad semanales				Evaluaciones de seguimiento al final del estudio ²
		D-1	D1 (Primera dosis)	D2	D7	D8 (Segunda dosis) ²	D9	D15	D21		
Días del estudio Evaluaciones ⁴	D-28 a D-2									D28 ³ +/-3	
C-SSRS-Tiempo de vida	X										
C-SSRS-SLV		X		X	X		X	X	X	X	
ECG ¹⁵	X	X	X	X	X		X	X			
Monitoreo Holter de 12 derivaciones ¹⁶		X	X			X					
Ingreso a la unidad de pacientes hospitalizados		X			X						
Sesión de preparación antes de la dosis		X									
Aleatorización ¹⁷			X								
Administración del fármaco del estudio ¹⁸			X			X					
Obtención de muestras de PK en sangre ¹⁹			X ²⁰	X ²⁰		X ²⁰	X ²⁰				
Sesión de medicina			X			X					
Sesión informativa después de la dosis				X			X				
Monitoreo de EA surgidos durante el tratamiento		X	X-----X								X
Medicamentos previos y concomitantes	X	X	X-----X								X
Alta de la unidad de pacientes hospitalizados				X			X				
Evaluaciones de seguridad telefónica								X	X	X	

Días del estudio Evaluaciones ⁴	Periodo de selección ¹	Primer periodo de dosificación					Segundo periodo de dosificación + Evaluaciones de seguridad semanales				Evaluaciones de seguimiento al final del estudio ²
		D-1	D1 (Primera dosis)	D2	D7	D8 (Segunda dosis) ²	D9	D15	D21		
Días del estudio Evaluaciones ⁴	D-28 a D-2									D28 ³ +/-3	
										X	
Visita de evaluación de la seguridad ambulatoria										X	
Alta del estudio										X	

Abreviaturas: 5D-ASC – Escala de calificación de estados alterados de conciencia de 5 dimensiones; AE – evento adverso; COVID-19 – Enfermedad por coronavirus causada por el virus SARS-CoV-2; C-SSRS – Escala de clasificación de la gravedad del suicidio de Columbia; C-SSRS-SLV – Escala de clasificación de la gravedad del suicidio de Columbia – Desde la última visita; ECG – electrocardiograma; HRS – Escala de valoración de alucinógenos; MEQ30 – Cuestionario de experiencia mística, versión de 30 incisos; PEQ – Cuestionario de efectos persistentes; PK – farmacocinética; VAS – Escala analógica visual.

¹ El período de selección incluirá evaluaciones de selección de días -28 a -2 y sesión de preparación antes de la dosis en el día -1 antes de la administración de la dosis del día 1.

² El intervalo de administración preferido para cada dosis es de 1 semana entre la primera y la segunda dosis, sin embargo, este intervalo puede aumentarse hasta 2 semanas entre las dosis a criterio del investigador. Todos los días de visita para el segundo día de dosificación se desplazarán. Si el intervalo entre dosis se extiende, los participantes deben recibir una evaluación de seguridad telefónica a intervalos semanales aproximados. Las evaluaciones de seguridad telefónicas semanales tienen una ventana de visita permitida de ± 3 días.

³ Una visita ambulatoria final de final del estudio tendrá lugar el día 28 ± 3 días de visita o en la interrupción temprana (si corresponde).

⁴ Para los puntos de tiempo con múltiples evaluaciones, primero se recogerá el ECG, después los signos vitales, después la extracción de sangre PK (la muestra de PK se recogerá en el momento programado después de la dosis).

⁵ Los exámenes físicos en la selección incluirán el peso corporal, el IMC y la altura.

⁶ Peso corporal e IMC solamente.

- 7 Los exámenes físicos en la visita de EOS también incluirán el peso corporal y el IMC.
- 8 Las mediciones de los signos vitales incluyen la PA, el pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal. La PA y el pulso se medirán en posición supina. Las mediciones se obtendrán después de que los participantes hayan descansado en posición supina durante al menos 5 minutos.
- 9 En el día 1 y el día 8, se evaluarán la TA, el pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis. En el día 2 y el día 9, se evaluarán la TA, el pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal a las 24 horas después de la dosis. Todos los puntos de tiempo de recolección son ± 10 min.
- 10 Las tiras reactivas de orina pueden usarse el día -1 y el día 7 para las pruebas de detección de drogas de abuso. Un alcoholímetro puede usarse el día -1 y el día 7 para la prueba de alcohol.
- 11 Se realizará una prueba de COVID-19 en la selección, el día -1 y el día 7. Los participantes que den positivo en la prueba de infección por COVID-19 en la selección se excluirán de participar en el estudio.
- 12 Mujeres de potencial de procreación solamente. Se realizará una prueba de embarazo en suero en la selección; una prueba de embarazo en suero o en orina se realizará el día -1 y el día 7. Se realizará una prueba de embarazo en orina en visitas posteriores; si una prueba de embarazo en orina es positiva, se realizará una prueba de embarazo en suero.
- 13 El MEQ30, 5D-ASC, HRS y PEQ se administrarán al final de la sesión de administración del fármaco del estudio (4 a 10 horas después de la dosis).
- 14 Las calificaciones de VAS de "Cualquier efecto farmacológico" se realizarán antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis. Todos los puntos de tiempo de recolección son ± 10 min.
- 15 Los ECG de seguridad de 12 derivaciones se imprimirán en triplicado desde el dispositivo Holter con 5 minutos entre cada registro. Los ECG se obtendrán después de que los participantes hayan descansado en posición supina durante al menos 10 minutos en los siguientes puntos de tiempo en el día 1 y el día 8: 3 puntos de tiempo antes de la administración (-45, -30 y -15 minutos) y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 horas después de la administración y el día 2 y el día 9 a las 24 horas después de la administración, inmediatamente antes de la muestra de PK. Todos los puntos de tiempo de recolección son ± 10 min. Cuando las grabaciones del ECG coincidan con los ECG de seguridad, la

30
25
20
15
10
5

evaluación de los signos vitales y las extracciones de sangre, los procedimientos se llevarán a cabo en dicho orden.

- ¹⁶ Los datos de Holter de 12 derivaciones se recogerán durante 6 horas (± 10 minutos) el día -1 para establecer un valor de referencia; y desde 1 hora antes de la dosis hasta 12 horas (± 10 minutos) después de la dosis el día 1 y el día 8.
- ¹⁷ Los participantes se asignarán aleatoriamente el día -1 o la mañana del día 1 después de la terminación de la sesión de preparación antes de la dosis y la reconfirmación por parte del investigador de que se cumplen todos los criterios de inclusión y no se cumplen ninguno de los criterios de exclusión.
- ¹⁸ La Dosis #1 y la Dosis #2 del fármaco del estudio se administrarán en estado de ayuno (después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas y excepto por la ingestión de la solución del fármaco del estudio de bebida de naranja).
- ¹⁹ Las muestras de sangre farmacocinéticas se realizarán dentro de las siguientes ventanas de tiempo permitidas para los puntos de tiempo: antes de la dosis (de 0 a 30 minutos antes de la dosis), puntos de tiempo de 0.5 y 1 h (± 2 min), puntos de tiempo de 2 a 6 h (± 5 min), puntos de tiempo de 8 y 12 h (± 10 min) y punto de tiempo de 24 h (± 15 min).
- ²⁰ En el día 1 y el día 8, se recogerán muestras de plasma para el análisis PK antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis. En el día 2 y el día 9, las muestras de plasma para el análisis de PK se recogerán a las 24 horas después de la dosis.

Se planea inscribir hasta 64 participantes en 7 cohortes, que incluyen hasta 48 participantes con MDD y 16 participantes con NHV.

Todos los participantes tendrán una visita de selección entre 28 y 17 días antes de la primera dosificación para garantizar que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión y estén en buen estado de salud general. Algunos de los procedimientos de selección pueden realizarse de forma remota, mientras que otros se requerirán en el lugar. Todas las evaluaciones de selección deben completarse y el investigador debe confirmar que los participantes son elegibles en base a la revisión de los criterios de inclusión y exclusión antes de que puedan comenzar las sesiones de apoyo psicológico descritas más abajo.

Cohortes 1-6: Para la primera dosis (día 1), los participantes recibirán una psilocina- d_{10} o placebo (relación 3:1). Para la segunda dosis (día 22 para participantes con MDD o día 8 para participantes con NHV), todos los participantes recibirán una dosis de psilocina- d_{10} . Para los participantes con NHV, la segunda dosis puede administrarse después de un intervalo de dos semanas (día 15) en lugar del día 8, a criterio del investigador.

La dosis inicial de psilocina- d_{10} en la cohorte 1 fue de 1 mg, basado en los cálculos de seguridad de la dosis humana inicial según la guía de la FDA, la modelización de las exposiciones predichas y teniendo en cuenta los datos de seguridad de los estudios no clínicos. La dosis se incrementará en incrementos hasta 3x de la dosis anterior después de una revisión satisfactoria de los datos de seguridad, tolerabilidad, farmacodinámicos (PD) y PK disponibles de la(s) cohorte(s) anterior(es).

En las cohortes 1, 2, 3, 5 y 6, puede haber un aumento escalonado de la dosis dentro de la cohorte, de manera que los participantes recibirán un nivel de dosis de psilocina- d_{10} para la primera dosis. Una revisión de los datos de seguridad, PK y PD disponibles por parte del SRC tendrá lugar el día 7 o el día 21. Para estas cohortes, la visita programada del día 7 o del día 21 puede retrasarse hasta 7 días para permitir esta revisión. Dependiendo de esta revisión, se propone probar el mismo u otro nivel de dosis en el segundo período de estas cohortes, como se presenta en la Tabla 19 de aumento escalonado de dosis. Las dosis propuestas pueden ajustarse en base a los datos de PK y seguridad emergente. El número y tipo estimados de participantes (MDD o NHV) se resumen por cohorte y dosis propuesta en la Tabla 20.

La dosis máxima de psilocina- d_{10} en este estudio se determinará en base a las exposiciones de $C_{\text{máx}}$ y AUC_{0-24} de 343 ng/ml y 3,630 h*ng/ml, respectivamente, obtenidas del estudio de búsqueda del intervalo de dosis (DRF) de 14 días en ratas a 40 mg/kg en ratas hembras, así como también los datos farmacodinámicos, de seguridad y tolerabilidad que surgen.

Las primeras dosis propuestas (día 1) y la segunda dosis (día 8 o día 22) de aumento de dosis y las condiciones de administración alimentadas o en ayunas para el fármaco del estudio se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19: Esquema de aumento de dosis propuesto para las cohortes 1-6 con doble enmascaramiento

Cohorte	Dosis del día 1 (mg)	Día 1 Alimentado/En ayunas	Dosis del día 8 o día 22 (mg)	Más alto del día 8 o día 22 Dosis (mg)	Día 8 o día 22 En ayunas
1	1	En ayunas	1	1	En ayunas
2	3	En ayunas	6	8	En ayunas
3	9	En ayunas	12	12	En ayunas
4	12	En ayunas	12	12	En ayunas
5	12	En ayunas	12	12	En ayunas
6	9 o hasta 16	En ayunas	Hasta 16	Hasta 16	En ayunas

Niveles de dosis >12 mg pendientes de revisión de la FDA.

Nota: Los participantes del estudio que hayan recibido la dosis del día 1 pueden recibir el mismo nivel de dosis el día 8 o el día 22 si así lo acuerdan el investigador y el patrocinador para permitir flexibilidad y más tiempo con respecto al reclutamiento de un número suficiente de participantes al nivel de dosis del día 1.

Tabla 20: Número estimado y tipo de participantes por cohorte y dosis propuesta

Cohorte	Tamaño de cohorte	Dosis potenciales de psilocina- <i>d</i> ₁₀ (mg)
1	4 MDD	1
2	4 NHVs	3 y 6
3	4 NHV o 8 MDD	9 y 12
4	Hasta 12 MDD * * *	12
BA relativa	8 NHV	≤12
5	Hasta 12 MDD * * *	12 **
6	Hasta 12 MDD * * *	Hasta 16*

* Pendiente de revisión de la FDA y recomendación del SRC; ** El bloqueo suave y la revisión de datos se producirán después de que se complete el grupo 5. * * * se pretende un mínimo de 8 finalizadores.

La administración de centinela ocurrirá en cada nivel de dosis. Cada cohorte incluirá 2 participantes centinelas; 1 participante recibirá psilocina-*d*₁₀ y 1 participante recibirá un placebo emparejado. Los participantes restantes de la cohorte comenzarán el tratamiento al menos 24 horas después del inicio del tratamiento en los participantes centinela después de una revisión satisfactoria de los datos de

seguridad y tolerabilidad por parte del investigador. Un médico con licencia estará de guardia y podrá llegar al sitio clínico dentro de los 15 minutos en el día 1, día 8 y día 22 de la administración del fármaco del estudio en caso de una emergencia fisiológica o psiquiátrica. El médico debe estar disponible al menos hasta 4 horas después de que todos los signos vitales y el estado mental/efectos neurológicos regresen a la línea de base.

Cohorte de biodisponibilidad relativa: Esta cohorte al descubierto puede comenzar después de que al menos 4 participantes hayan recibido la primera dosis en la cohorte 4, y la dosis en esta cohorte se determinará en base a los datos generados en cohortes anteriores. Ocho participantes de NHV recibirán dos dosis de psilocina- d_{10} medicación del estudio en días de estudio separados (Tabla 21).

Para la Dosis 1 (día 1), 4 participantes (Secuencia 1) recibirán psilocina- d_{10} en solución y 4 participantes (secuencia 2) recibirán psilocina- d_{10} cápsulas rellenas de polvo. Para la Dosis 2 (día 8), los participantes se cruzarán a la formulación alternativa (es decir, psilocina- d_{10} cápsulas rellenas de polvo o polvo en solución). La Dosis 1 y la Dosis 2 se administrarán en estado de ayuno. Para esta cohorte, el intervalo preferido entre dosis es de 1 semana, sin embargo, este intervalo entre dosis puede estirarse de 1 a 2 semanas a criterio del investigador.

Tabla 21: Esquema de dosificación propuesto para la cohorte de biodisponibilidad relativa

Secuencia	Dosis 1		Dosis 2
1	4 participantes con NHV, psilocina- d_{10} en solución, ayunado	⇒	4 participantes con NHV, psilocina- d_{10} cápsulas rellenas de polvo, ayunadas
2	4 participantes con NHV, psilocina- d_{10} cápsulas rellenas de polvo, ayunadas	⇒	4 participantes con NHV, psilocina- d_{10} en solución, ayunado

Sesiones de apoyo psicológico:

Para participantes con MDD: La psicoterapia de apoyo, EMBARK para MDD (“A Treatment Manual for EMBARK: A Six-Domain Framework of Psilocin-Assisted Therapy for Major Depressive Disorder”), se proporcionará durante al menos tres sesiones de psicoterapia preparatoria (antes de la dosis), sesiones de medicina y al menos tres sesiones de psicoterapia de integración (posdosis) después de cada administración de dosis. Durante estas sesiones, los participantes se emparejarán con una díada de dos facilitadores que habrán completado una capacitación especializada en EMBARK para MDD; uno o ambos facilitadores serán un psicoterapeuta con

licencia.

Los participantes tendrán una sesión de psicoterapia preparatoria A1, A2 y A3 que se llevará a cabo dentro de una ventana de tiempo flexible, con las dos primeras sesiones preparatorias que se llevarán a cabo en cualquier momento después de la selección de la elegibilidad y la tercera sesión preparatoria que se llevará a cabo el día -1 (ver Tabla 22 para las ventanas de tiempo). Cada sesión preparatoria durará 90 minutos. Se permite la flexibilidad para la programación de estas sesiones a criterio del facilitador y en coordinación con el participante e investigador siempre y cuando se completen las tres sesiones preparatorias antes de cualquier dosificación de la medicación del estudio.

10

15

20

25

30

Tabla 22: Participantes de MDD: sesiones de psicoterapia de preparación e integración

Días del estudio Evaluaciones	Sesiones de psicoterapia preparatoria inicial		Sesiones de psicoterapia de integración después de la primera dosis				Sesiones de psicoterapia de integración después de la segunda dosis		
	Después de la confirmación de la elegibilidad	Después de la confirmación de la elegibilidad	D-1 -7	D2 +7	D10 +/- 4	D21 -7	D23 +7	D31 +/- 4	D38 +/-4
Psicoterapia – Preparación (antes de la dosis) ¹	X	X ³	X						
Integración de psicoterapia - (después de la dosis) ²				X	X ³	X	X	X ³	X ³

¹ Se realizarán tres sesiones de psicoterapia preparatoria inicial de 90 minutos cada una, con las dos primeras sesiones de psicoterapia preparatoria que ocurren después de la confirmación de la elegibilidad y la tercera sesión que ocurre el día -1 (ventana de 7 días). Las sesiones preparatorias tienen una ventana de tiempo flexible como se indica en la tabla, siempre y cuando se realicen todas las evaluaciones de selección y el investigador determine que el participante es elegible. Pueden realizarse sesiones de psicoterapia preparatorias y sesiones de integración adicionales a criterio del facilitador en coordinación con el investigador y el personal de investigación.

² Se realizarán tres sesiones de psicoterapia de integración después de la dosis de 90 minutos de duración después de la primera dosis, y nuevamente después de la segunda dosis. Las ventanas de tiempo para estas sesiones después de la dosis son flexibles como se indica en la tabla. Las columnas de dosis D1 y D22 se enumeran en esta tabla como puntos de referencia con relación a las sesiones de psicoterapia.

³ Todas las visitas de psicoterapia (preparatorias e integradoras) se prefieren en persona, pero los facilitadores de sesiones de psicoterapia tienen la opción de realizar cualquiera de las tres sesiones preparatorias y todas las sesiones de integración como visitas remotas/telemedicina.

Para la última de tres sesiones de psicoterapia preparatorias antes de la dosis, el programa predeterminado preferido es la sesión preparatoria final el día -1 por la tarde o la noche antes de la administración de la dosis, la primera administración de dosis el día 1 y la primera sesión de integración después de la dosis la mañana del día 2, por lo que el participante completa estas actividades del estudio durante una visita prolongada. De manera similar, para la última de tres sesiones de psicoterapia de integración antes de la administración de la segunda dosis, el esquema predeterminado preferido es la sesión final el día 21 por la tarde o la noche antes de la administración de la dosis, después la administración de la dosis el día 22, y la primera sesión de integración después de la dosis la mañana del día 23, por lo que el participante completa estas actividades del estudio durante una visita prolongada.

Después de cada dosis, las sesiones de psicoterapia de integración posdosis, sesiones B1, B2 y B3, ocurrirán aproximadamente el día 2, 10 y 21 después de la primera dosis y las sesiones C1, C2 y C3 ocurrirán aproximadamente el día 23, 31 y 38 después de la segunda dosis. Cada sesión de integración posdosis durará 90 minutos. Estas sesiones de integración están destinadas a ser flexibles y pueden ocurrir en diferentes días en lugar de un horario semanal fijo en dependencia de una evaluación de un participante del estudio individual por parte del facilitador, siempre y cuando haya al menos tres sesiones de integración después de la dosis después de cada dosis de medicación del estudio. Los facilitadores del estudio pueden realizar sesiones de psicoterapia preparatorias o sesiones de psicoterapia de integración adicionales a criterio del investigador.

Para participantes de NHV: Los voluntarios sanos recibirán al menos una sesión de preparación antes de la dosis, una sesión de medicina el día 1 (primera dosis) y el día 8 (segunda dosis), y al menos una sesión informativa después de cada dosis. Las sesiones de preparación antes de la dosis y las sesiones informativas pueden realizarse de forma remota. Los facilitadores del estudio pueden realizar sesiones de preparación o sesiones informativas adicionales a criterio del investigador.

Período de tratamiento con doble enmascaramiento:

Todos los participantes serán admitidos en el sitio de investigación en la mañana del día -1 para la recolección de evaluaciones de seguridad de referencia y cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica. Los participantes usarán un monitor Holter durante aproximadamente 6 horas iniciadas por la mañana, que servirá como sesión de Holter de referencia. Este registro de Holter de referencia debe revisarse antes de la administración de la dosis el día 1 para confirmar que no hay hallazgos anormales que puedan impedir la participación de un participante en el ensayo clínico.

Dosis 1: La aleatorización a la medicación del estudio con doble enmascaramiento ocurrirá el día 1

después de la terminación exitosa de las tres sesiones de psicoterapia preparatorias (participantes con MDD) o la sesión de preparación antes de la dosis (participantes con NHV) y la confirmación de la elegibilidad por parte del investigador antes de la administración de la dosis el día 1.

5 Todos los participantes que se confirmen elegibles y que se asignen aleatoriamente recibirán una dosis oral de psilocina- d_{10} o placebo emparejado en la mañana del día 1 en estado de ayuno. Los participantes usarán un monitor Holter durante aproximadamente 12 horas después de la administración de la dosis (el monitor Holter debe colocarse aproximadamente 1 hora antes de la administración de la dosis y continuar hasta aproximadamente 12 horas después de la dosis). Las muestras de sangre de PK en serie se recogerán antes de la dosis y a las 1, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis para los participantes con MDD y antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis para los participantes con NHV. Se realizarán otras evaluaciones de seguridad y PD como se describe en la Tabla 16 para participantes con MDD y Tabla 17 para participantes con NHV.

15 Para todos los participantes, el psilocina- d_{10} la sesión de tratamiento puede durar de 4 a 8 horas, y dos facilitadores capacitados estarán presentes para apoyar al participante durante toda la sesión de dosificación. Los participantes residirán en el sitio de investigación hasta la mañana del día 2 (hasta aproximadamente 25 horas después de la dosis) y se darán de alta si el investigador considera que es seguro hacerlo, después de la recolección de las evaluaciones de seguridad y las muestras de sangre de PK, y la terminación de los cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica.

20 Los participantes con MDD tendrán al menos tres sesiones de psicoterapia de integración después de la dosis como se describió anteriormente (psicoterapia de apoyo). Los participantes de NHV tendrán al menos una sesión informativa posterior al estudio de la dosis de medicamento. También se realizará el monitoreo de eventos adversos y medicamentos concomitantes durante cada una de estas visitas.

25 Dosis 2: Los participantes serán readmitidos al sitio de investigación el día 7 (participantes con NHV) o el día 21 (participantes con MDD) para la recolección de evaluaciones de seguridad y cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica para evaluar su respuesta a la primera sesión de dosificación. Los mismos procedimientos de estudio se realizarán el día 7 al día 9 (participantes de NHV) o el día 21 al día 23 (participantes de MDD) como se hicieron el día -1 al día 2. Todos los
30 participantes recibirán una dosis oral de psilocina- d_{10} en la mañana del día 8 (participantes con NHV) o día 22 (participantes con MDD). Dos facilitadores capacitados estarán presentes para apoyar al participante durante toda la sesión de dosificación. Se permitirá una ventana de +7 días para la visita

del día 7 o del día 21 para permitir la revisión de los datos de seguridad, si es necesario.

Los participantes residirán en el sitio de investigación hasta la mañana del día 9 (participantes con NHV) o el día 23 (participantes con MDD) (aproximadamente 25 horas después de la dosis) y se darán de alta si el investigador lo considera seguro, después de la recolección de las evaluaciones de seguridad y las muestras de sangre de PK, y la terminación de los cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica.

Los participantes con MDD tendrán al menos tres sesiones de psicoterapia de integración después de la dosis como se describió anteriormente (psicoterapia de apoyo). Los participantes de NHV tendrán al menos una sesión informativa posterior al estudio de la dosis de medicamento. También se realizará el monitoreo de eventos adversos y medicamentos concomitantes durante cada una de estas visitas.

El medicamento del estudio se administrará en estado de ayuno, después de un ayuno nocturno de aproximadamente 10 horas en las cohortes 1-6.

Período de tratamiento al descubierto:

Los participantes de NHV serán admitidos en el sitio de investigación en la mañana del día -1 para la recolección de evaluaciones de seguridad de referencia y cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica. Los participantes usarán un monitor Holter durante aproximadamente 6 horas iniciadas por la mañana, que servirá como sesión de Holter de referencia. Este registro de Holter de referencia debe revisarse antes de la administración de la dosis el día 1 para confirmar que no hay hallazgos anormales que puedan impedir la participación de un participante en el ensayo clínico.

Dosis 1: La aleatorización a la secuencia de medicamento de estudio al descubierto 1 o 2 ocurrirá el día 1 después de la terminación exitosa de la sesión de preparación antes de la dosis y la confirmación de la elegibilidad por parte del investigador antes de la administración de la dosis el día 1.

Los participantes que se confirmen elegibles y que se asignen aleatoriamente recibirán una dosis oral de polvo de psilocina- d_{10} en solución o cápsulas rellenas de polvo en la mañana del día 1 en estado de ayuno. Los participantes usarán un monitor Holter durante aproximadamente 12 horas después de la administración de la dosis (el monitor Holter debe colocarse aproximadamente 1 hora antes de la administración de la dosis y continuar hasta aproximadamente 12 horas después de la dosis). Las muestras de sangre de PK en serie se recogerán antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis. Se realizarán otras evaluaciones de seguridad y PD como se describe en la Tabla 18.

La sesión de medicina de psilocina- d_{10} puede durar de 4 a 8 horas, y dos facilitadores capacitados

estarán presentes para apoyar al participante durante toda la sesión de dosificación. Los participantes residirán en el sitio de investigación hasta la mañana del día 2 (hasta aproximadamente 25 horas después de la dosis) y se darán de alta si el investigador considera que es seguro hacerlo, después de la recolección de las evaluaciones de seguridad y las muestras de sangre de PK, y la terminación de los cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica.

Dosis 2: Los participantes serán readmitidos en el sitio de investigación el día 7 para la recolección de evaluaciones de seguridad y cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica. Los mismos procedimientos de estudio se realizarán el día 7 hasta el día 9 como se hicieron en los días -1 hasta el día 2. Los participantes se cruzarán a la medicación del estudio alternativa (psilocina-*d*₁₀ en solución o cápsula rellena de polvo) en la mañana del día 8 en estado de ayuno.

Dos facilitadores capacitados estarán presentes para apoyar al participante durante cada sesión de dosificación. Los participantes tendrán al menos una sesión informativa posterior después de cada dosis de medicación del estudio. También se realizará el monitoreo de eventos adversos y medicamentos concomitantes durante cada una de estas visitas. El esquema preferido es que los participantes reciban las dos dosis con 1 semana de diferencia (es decir, días 1 y 8). Sin embargo, el intervalo de tiempo puede extenderse hasta 2 semanas entre dosis a criterio del investigador. Si el intervalo de tiempo entre dosis se extiende a 2 semanas, los participantes tendrán evaluaciones de seguridad telefónicas aproximadamente semanales.

Evaluaciones y visitas de seguimiento de las cohortes 1-6:

Los participantes con MDD tendrán evaluaciones telefónicas semanales durante las tres semanas siguientes a la administración del fármaco del estudio para las evaluaciones MADRS y para las evaluaciones de seguridad. Los participantes con MDD regresarán al sitio de investigación para una visita ambulatoria el día 42 para la recolección de evaluaciones de seguridad y la terminación de cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica para evaluar su respuesta a la segunda sesión de dosificación. Los participantes con MDD regresarán al sitio de investigación para una visita de seguimiento final en persona el día 56 (± 3 días) para la recolección de las evaluaciones de seguridad al final del estudio y la terminación de los cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica. Las evaluaciones MADRS remotas se completarán a las 4, 8 y 12 semanas después de la visita del día 42 (la ventana de tiempo permitida para la terminación es de ± 3 días). Las evaluaciones de seguimiento opcionales mediante el uso de QIDS-SR16 se entregarán y completarán a los participantes a las 4, 8 y 12 semanas después de la visita del día 42 mediante el uso de ePRO. La duración máxima esperada de la participación de un participante con MDD es de aproximadamente

12 semanas, que incluye un período de selección y preparación de hasta 4 semanas y una fase de tratamiento y seguimiento de hasta 8 semanas (pero excluye las 12 semanas adicionales para las evaluaciones MADRS remotas y el seguimiento ePRO opcional).

Los participantes de NHV tendrán evaluaciones telefónicas semanales durante dos semanas después de la segunda dosis de la administración del fármaco del estudio para las evaluaciones de seguridad.

Los participantes de NHV regresarán al sitio de investigación para una visita de seguimiento final en persona el día 28 (± 3 días) para la recolección de las evaluaciones de seguridad al final del estudio.

La duración máxima esperada de la participación de un participante de NHV es de aproximadamente 8 semanas, que incluye un período de selección y preparación de hasta 4 semanas y una fase de

tratamiento y seguimiento de hasta 4 semanas. Si el investigador extiende el tiempo entre las dos dosis de 1 a 2 semanas, la fase de tratamiento y el seguimiento serán de hasta 6 semanas, para una duración esperada total de participación de aproximadamente 10 semanas.

Evaluaciones y visitas de seguimiento de cohorte de biodisponibilidad relativa:

Los participantes de NHV tendrán evaluaciones telefónicas aproximadamente semanales durante dos semanas después de la tercera dosis de la administración del fármaco del estudio para las

evaluaciones de seguridad. Los participantes de NHV regresarán al sitio de investigación una semana después para una visita de seguimiento final en persona el día 28 (± 3 días) para la recolección de las evaluaciones de seguridad al final del estudio. La duración máxima esperada de la participación de

un participante de NHV es de aproximadamente 8 semanas, que incluye un período de selección y preparación de hasta 4 semanas y una fase de tratamiento y seguimiento de hasta 4 semanas. Si el investigador extiende el tiempo entre las dos dosis hasta 2 semanas después de cada dosis, la fase de tratamiento y el seguimiento serán de hasta 16 semanas, para una duración esperada de la participación de aproximadamente 10 semanas.

Duración del estudio

La duración de la porción de con doble enmascaramiento del estudio para participantes individuales con MDD es de hasta 12 semanas, que incluyen una visita de selección y sesiones de psicoterapia preparatorias de hasta 4 semanas, una primera dosis con sesiones de psicoterapia de integración de 3 semanas, una segunda dosis con sesiones de psicoterapia de integración de 3 semanas y un período de seguimiento de 2 semanas.

La duración de la porción de con doble enmascaramiento del estudio para participantes de NHV individuales es de hasta 8 semanas, que incluyen una visita de selección y una sesión de preparación antes de la dosis de hasta 4 semanas, una primera dosis con medicamento y sesiones informativas de

1 semana, una segunda dosis con medicamento y sesiones informativas de 1 semana, y un período de seguimiento de 2 semanas. Si el investigador decide extender el tiempo entre dosis a 2 semanas para cada dosis, esto extenderá la duración del estudio para estos participantes de NHV a 10 semanas. La duración de la porción de BA relativa al descubierto del estudio para participantes de NHV individuales es de hasta 8 semanas, que incluyen una visita de selección y una sesión de preparación antes de la dosis de hasta 4 semanas, dos dosis con medicamento y sesiones informativas de 1 semana cada una, y un período de seguimiento de 2 semanas. Si el investigador decide extender el tiempo entre dosis a 2 semanas para cada dosis, esto extenderá la duración del estudio para estos participantes de NHV a 10 semanas.

10 Dosis del fármaco del estudio

La dosis inicial de psilocina- d_{10} será de 1 mg en los participantes de la cohorte 1. Los aumentos posteriores de la dosis en cohortes adicionales se decidirán después de la revisión de todos los datos de seguridad, PK y clínicos relevantes y se acordarán por el investigador, el patrocinador y el SRC. Las dosis para las cohortes posteriores se documentarán por escrito y se comunicarán al farmacéutico de investigación para su implementación. Los participantes de cada cohorte recibirán una dosis de psilocina- d_{10} o placebo emparejado en la primera sesión de dosificación (día 1), y una dosis activa de psilocina- d_{10} en la segunda sesión de dosificación (día 8 o día 22).

Psilocina- d_{10} se proporcionará al investigador y al farmacéutico de investigación (u otro personal apropiadamente capacitado designado por el investigador) como ingrediente farmacéutico activo (psilocina- d_{10} base libre de API) para el polvo en forma de dosificación de solución y como cápsulas rellenas de polvo (que contienen la sal de bencenosulfonato de psilocina d_{10}). Para la porción de con doble enmascaramiento del estudio, un farmacéutico al tanto del tratamiento u otro designado preparará las dosis de psilocina- d_{10} y de placebo y administrarán las dosis a los participantes de una manera que preserve la integridad del enmascaramiento para el investigador, los participantes y otro personal de investigación. Para la porción al descubierto del estudio, un farmacéutico u otro designado preparará y dispensará la dosis apropiada de polvo en solución o cápsula(s) rellena(s) de polvo para los participantes.

El API se disolverá en ácido cítrico 0.1 M para dar una solución madre de 1 mg/ml. Para la dosis de polvo en solución, un volumen apropiado de fármaco de estudio (por ejemplo, 1 ml para una dosis de 1 mg) se mezclará con bebida de naranja Tang para enmascarar el sabor y para hacer una dosis de 30 ml en una copa de dosis. El placebo coincidente consistirá en un volumen similar de bebida Tang de naranja sin el psilocina- d_{10} del fármaco del estudio. Los participantes ingerirán la dosis de

30 ml de un vaso de dosis y después beberán 210 ml de bebida de naranja Tang para un volumen total de aproximadamente 240 ml. Para el psilocina-*d*₁₀ cápsula rellena de polvo, los participantes ingerirán la(s) cápsula(s) con aproximadamente 240 ml de agua a temperatura ambiente. Se proporcionarán instrucciones detalladas para preparar y administrar dosis individuales del fármaco del estudio en un Manual de Farmacia. Todas las dosis de medicamento del estudio deben documentarse con la fecha y la hora de administración y por todo el personal del estudio involucrado en la dosificación.

Para las cohortes 1-6, el fármaco del estudio se administrará en estado de ayuno (después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas y excepto por la ingestión de la solución del fármaco del estudio de bebida de naranja).

Para la cohorte de BA relativa, se inscribirán 8 participantes de NHV y recibirán dos dosis seguidas de un período de lavado de 7 días entre cada dosis. Los participantes se asignarán aleatoriamente a la secuencia 1 o 2 como se presenta en la Tabla 21.

- Para Dosis 1, 4 participantes recibirán psilocina-*d*₁₀ en solución y 4 participantes recibirán psilocina-*d*₁₀ cápsulas rellenas de polvo, en el estado de ayuno (después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas).

- Para Dosis 2, después de un período de lavado de 7 días, los participantes cruzarán y recibirán la medicación del estudio alternativa, polvo en solución o cápsulas rellenas de polvo, nuevamente en estado de ayuno.

En los días en que los participantes se confinan en la clínica de investigación, se servirán comidas estandarizadas a los participantes (por ejemplo, almuerzo a aproximadamente 4.5 horas y cena a 10 horas después de la dosis) y se ofrecerá un bocadillo nocturno, si el participante lo desea. Los horarios de las comidas son aproximadamente y pueden modificarse para que las comidas no interfieran con los procedimientos del estudio (pero deben mantenerse generalmente consistentes para todos los participantes en la medida de lo posible).

El polvo oral de la medicación del estudio en solución o las dosis de cápsulas rellenas de polvo deben ingerirse completamente como se describió anteriormente. Los participantes permanecerán sentados en posición vertical y la ambulación se limitará durante las 4 horas inmediatas después de la dosis, excepto para los privilegios de baño si es necesario. En los días de administración de la dosis del fármaco del estudio, los participantes no deben consumir ningún líquido distinto de la bebida de naranja Tang del fármaco del estudio o agua ingerida con el medicamento del estudio dentro de 1 hora antes y 1 hora después de la administración de la dosis.

Se ofrecerá agua *ad libitum* después de que se recoja la muestra de sangre PK 1 hora después de la dosis. Los refrescos (sodas) o los jugos de frutas no cítricas se ofrecerán con las comidas y *ad libitum* comienzo 4.5 horas después de la dosis. Las bebidas con cafeína, como el café o el té, pueden consumirse con moderación. Los participantes deben abstenerse de ingerir alcohol o cantidades excesivas de cafeína en la selección y dentro de las 24 horas previas a cada dosis y hasta después de obtener la última muestra de sangre de PK.

Aleatorización

Un programador estadístico no involucrado directamente en el análisis o la realización del estudio generará un programa de aleatorización para la parte del estudio de con doble enmascaramiento y otro para la parte del estudio al descubierto. Los cronogramas de aleatorización se proporcionarán a un farmacéutico no ciego en el sitio de investigación que implementará el cronograma a medida que los participantes califiquen para la aleatorización.

La aleatorización a la medicación del estudio con doble enmascaramiento en las cohortes 1-6 ocurrirá el día 1 después de la terminación exitosa de las tres sesiones de psicoterapia preparatorias para participantes con MDD y la sesión de preparación antes de la dosis para participantes NHV y la reconfirmación de la elegibilidad de todos los participantes por parte del investigador antes de la administración de la dosis el día 1. Los participantes de cada cohorte recibirán una dosis de psilocina- d_{10} o placebo coincidente en la primera sesión de dosificación (día 1), y una dosis de psilocina- d_{10} en la segunda sesión de dosificación (día 8 o día 22).

La aleatorización a la medicación del estudio al descubierto en la cohorte de BA relativa ocurrirá el día 1 después de la terminación exitosa de la sesión de preparación antes de la dosis para participantes de NHV y la reconfirmación de la elegibilidad de todos los participantes por parte del investigador antes de la administración de la dosis el día 1. Los participantes de esta cohorte recibirán la primera dosis de psilocina- d_{10} en el estado de ayuno el día 1, y la segunda dosis en el estado de ayuno el día 8, a menos que el tiempo entre los intervalos de dosificación sea extendido por el investigador.

Selección y retiro de participantes

Los participantes para el estudio se reclutarán de una base de datos de participantes de investigación y/o publicidad general y se seleccionarán durante la selección en base a los criterios de inclusión y exclusión y la evaluación clínica enumerados a continuación.

Criterios de inclusión

Participantes con MDD y NHV:

Los participantes que cumplan con los siguientes criterios se incluirán en el estudio:

1. El participante es asignado como mujer o hombre al nacer.
 2. El participante tiene entre 21 y 65 años, inclusive, en la selección.
 3. El participante tiene un IMC de 18 a 30 kg/m², inclusive, en la selección.
 4. El participante es ≥ 60 kg.
 5. Prueba negativa de síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en la selección y el día -1.
 6. Los participantes capaces de producir espermatozoides deben usar un condón durante el ensayo y durante 3 meses después de su dosis final del medicamento del ensayo, si su pareja es una persona de potencial de procreación. Además, su pareja de potencial de procreación debe usar un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, tasa de falla inferior al 1 % cuando se usa de manera consistente y correcta) desde la primera dosificación hasta 3 meses después de la dosificación final.
 7. Las participantes de potencial de procreación deben aceptar usar un método anticonceptivo altamente efectivo (es decir, tasa de falla inferior al 1 % cuando se usa de manera consistente y correcta) en combinación con una pareja que es capaz de producir espermatozoides deben usar un condón durante el ensayo y durante 3 meses después de su dosis final del medicamento del ensayo. Dichos participantes deben tener una prueba de embarazo negativa en la selección y el día -1.
 8. Los participantes de potencial no reproductivo que son o fueron capaces de producir óvulos (ovocitos) deben ser posmenopáusicas o estériles de forma permanente después de una histerectomía, salpingectomía bilateral u ooforectomía bilateral. La posmenopausia se define como amenorrea espontánea durante al menos 12 meses, y un nivel de hormona foliculoestimulante (FSH) en el intervalo menopáusico, a menos que la participante esté tomando terapia de reemplazo hormonal o esté usando anticonceptivos hormonales.
 9. Provisión de dar consentimiento informado por escrito, que incluye el cumplimiento de los requisitos y restricciones enumerados en el formulario de consentimiento.
- 25 Participantes de MDD:
- Los participantes que cumplan con los siguientes criterios se incluirán en el estudio:
1. El participante tiene un diagnóstico de MDD (como se define en el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, 5^{ta} edición [DSM-V] de grado moderado a grave (puntuación ≥ 21 en la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg [MADRS], establecida a través de un examen psiquiátrico completo que incluye la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional Mínima [MINI]), que de cualquier otra manera son saludables.
 2. Confirmación del diagnóstico de MDD, una gravedad de depresión de moderada a grave en

base a la puntuación MADRS, respuesta inadecuada a la medicación antidepresiva actual y ausencia de depresión resistente al tratamiento, en base a una entrevista diagnóstica realizada por un clínico.

3. El participante ha estado con una dosis estable de medicación antidepresiva (no más del 50 % de cambio) en el último mes antes de la selección y ha tenido una respuesta inadecuada, según lo juzgado por el investigador.

Criterios de exclusión

Participantes de MDD:

Los participantes con lo siguiente se excluirán de la participación en el estudio:

1. Una reducción en la puntuación MADRS del 25 % o más entre la selección y la aleatorización.

2. Diagnóstico actual o previo de MDD resistente al tratamiento, definido como fracaso en la respuesta a 2 o más tratamientos antidepresivos administrados a una dosis adecuada durante una duración adecuada.

3. Espectro de esquizofrenia actual o diagnosticado previamente u otros trastornos psicóticos, que incluyen esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizotípico, trastorno esquizofreniforme o trastorno psicótico breve; antecedentes actuales o previos de trastorno bipolar, o trastorno de personalidad actual (según se determina por MINI en la selección).

4. Recibiendo actualmente un inhibidor de la monoaminoxidasa, antidepresivo tricíclico, mirtazapina, un antipsicótico o un estabilizador del estado de ánimo.

5. La exposición a psilocina, o cualquier otro psicodélico, tal como ayahuasca, mescalina, LSD o peyote más de 10 veces en los últimos 10 años, o cualquier uso de psicodélico dentro de los 6 meses anteriores a la selección.

6. El uso de un medicamento recetado (excepto que los participantes pueden tomar una dosis crónica estable de medicación(ones) antidepresiva(s) y/o sedantes/hipnóticos, y pueden tomar anticonceptivos hormonales, si corresponde), ciertos suplementos herbales (a revisar por el investigador), o medicamento de venta libre (OTC), durante los 28 días antes de la administración de la dosis. Las excepciones incluyen los siguientes medicamentos:

a. Se permite la medicación contra la ansiedad, distinta de la buspirona, si se toma de forma crónica (según sea necesario o diariamente), siempre y cuando el participante deba abstenerse de tomar una dosis de la medicación contra la ansiedad durante al menos 12 horas antes de una dosis de la medicación del estudio.

b. Medicamento de profilaxis previa (PrEP) para la prevención de la infección por VIH, tal

como TRUVADA® (emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir) o DESCovy® (emtricitabina y tenofovir alafenamida), se permite.

c. El acetaminofén/paracetamol (menos o igual a 4 g/día) puede tomarse hasta 48 horas antes de la dosificación.

5 d. También se permite la terapia crónica estable con medicamento de reemplazo hormonal.

El investigador y el equipo del estudio pueden revisar el medicamento caso por caso para determinar si su uso comprometería la seguridad del participante o interferiría con los procedimientos del estudio o la interpretación de los datos.

Participantes de NHV:

10 Los participantes con lo siguiente se excluirán de la participación en el estudio:

1. Trastorno de salud mental actual o diagnosticado previamente según los criterios del DSM-V.

2. Exposición a psilocina, o cualquier otro psicodélico, tal como ayahuasca, mescalina, LSD o peyote o cualquier uso de psicodélicos dentro de los 6 meses anteriores a la selección.

15 3. El uso de cualquier medicamento recetado (excepto que los participantes pueden tomar anticonceptivos hormonales, si corresponde), ciertos suplementos herbales (a revisar por el investigador), o medicamentos de venta libre (OTC), durante los 28 días antes de la administración o la necesidad de tomar cualquier medicamento recetado o OTC o suplemento herbal durante el estudio. El paracetamol/acetaminofén (menos o igual a 4 g/día) puede tomarse hasta 48 horas antes
20 de la dosificación.

El investigador y el equipo del estudio pueden revisar el medicamento caso por caso para determinar si su uso comprometería la seguridad del participante o interferiría con los procedimientos del estudio o la interpretación de los datos.

Participantes con MDD y NHV:

25 Los participantes con lo siguiente se excluirán de la participación en el estudio:

1. Riesgo clínicamente significativo de suicidio, según lo determinado a través de una entrevista psiquiátrica integral que incorpora la Escala de Clasificación de la Gravedad del Suicidio de Columbia (CSSRS); una puntuación de 4 o más en la subescala de ideación suicida de C-SSRS (vida útil) o cualquier comportamiento suicida (vida útil), sería excluyente.

30 2. Antecedentes clínicamente relevantes de salud física anormal que interfieren con el estudio según se determina por el historial médico y los exámenes físicos obtenidos durante la selección según lo juzgado por el investigador (que incluyen [pero no se limitan a], trastornos neurológicos,

endocrinos, cardiovasculares, respiratorios, gastrointestinales (que incluyen dispepsia o enfermedad por reflujo gastroesofágico), hepáticos o renales).

3. Diagnóstico de hipertensión o arritmia.

4. Resultados anormales clínicamente relevantes para la frecuencia cardíaca (frecuencia cardíaca en reposo en posición supina >100 bpm) o presión arterial (presión arterial sistólica en reposo en posición supina (SBP) por encima de 140 mmHg o presión arterial diastólica (DBP) por encima de 90 mmHg) en la selección. La evaluación de la SBP, DBP y la frecuencia cardíaca en posición supina será el promedio de 3 lecturas obtenidas después de al menos 5 minutos de descanso.

5. Antecedentes de hipotiroidismo y/o pruebas de función tiroidea anormales actuales. En caso de resultados de la prueba de función tiroidea de selección inciertos o cuestionables, la prueba de TSH puede repetirse una vez durante la selección. La prueba de TSH debe revisarse para garantizar que esté dentro de los límites normales antes de asignar aleatoriamente a un participante en el estudio.

6. Resultados de laboratorio anormales clínicamente relevantes (que incluyen paneles hepáticos y renales, hemograma completo, panel químico y análisis de orina), ECG de 12 derivaciones y signos vitales, o hallazgos físicos en la selección. En caso de resultados inciertos o cuestionables, las pruebas realizadas durante la selección pueden repetirse una vez para confirmar la elegibilidad o considerarse clínicamente irrelevantes para los participantes sanos.

7. Una historia familiar de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (parientes de primer grado), o trastorno bipolar tipo 1 (parientes de primer grado).

8. Otras consideraciones de idoneidad (es decir, circunstancias personales del participante, comportamiento y/o cualquier problema actual que pueda interferir con la participación o que sea incompatible con el establecimiento de una relación o exposición segura a psilocina), según lo determine el investigador.

9. Participantes con signos vitales anormales que están fuera del intervalo y se consideran clínicamente significativos por el investigador en la selección o el día 1, después de lecturas triplicadas.

10. Intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca mediante el uso de la fórmula de Fridericia (QTcF) >450 ms en la selección, después de lecturas de ECG en triplicado.

11. Presencia de anomalías del ECG clínicamente significativas en la visita de selección, según lo definido por el criterio médico.

12. Antecedentes o evidencia clínica de cualquier enfermedad y/o existencia de cualquier afección quirúrgica o médica que pueda interferir con la absorción, distribución, metabolismo o

excreción (ADME) del fármaco del estudio.

13. Cualquier otra enfermedad o afección concomitante que pudiera interferir con, o para la cual el tratamiento pudiera interferir con, la realización del estudio como se describe en este Protocolo, o que, en opinión del Investigador, representaría un riesgo inaceptable para el participante en este estudio.

14. El participante no habla inglés con fluidez.

15. El participante tiene una presencia o antecedentes relevantes de cualquiera de las siguientes afecciones médicas: trastornos orgánicos del cerebro (por ejemplo, epilepsia, convulsiones, hipertensión intracraneal, hemorragia intracraneal y enfermedad aneurismática, tumor cerebral u otras afecciones médicas asociadas con convulsiones o convulsiones).

16. Los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina transaminasa (ALT), gamma-glutamyl transferasa (GGT) o bilirrubina total ≥ 1.5 x el límite superior de lo normal (ULN) en la selección. Estas evaluaciones de laboratorio pueden repetirse una vez a criterio del investigador. Si la prueba de repetición está dentro del intervalo de referencia, el participante puede incluirse solo si el investigador considera que el hallazgo anterior no introducirá factores de riesgo adicionales y no interferirá con la interpretación de los datos de seguridad.

17. Prueba positiva para antígeno de superficie de hepatitis B (HbsAg), anticuerpo antihepatitis C (anti-VHC) o virus de inmunodeficiencia humana I y II (anti-VIH I/II) en la selección.

18. Prueba de orina positiva para drogas de abuso o prueba de aliento de alcohol en la selección o el día -1. Una prueba positiva de cannabinoides (por ejemplo, marihuana) en el selección puede no excluir a un participante si después de la discusión y la evaluación por parte del investigador, el participante acepta no usar ninguna marihuana u otros productos cannabinoides durante el estudio, y si se le permite participar, el participante debe dar negativo para cannabinoides el día -1 (todos los participantes), el día 7 (participantes con NHV, parte del estudio con doble enmascaramiento), el día 14 (participantes con NHV, parte del estudio al descubierto) y el día 21 (participantes con MDD).

19. Antecedentes de trastorno por uso de sustancias en el último año, según lo evaluado por una entrevista clínica estructurada (entrevista neuropsiquiátrica internacional breve [MINI], versión 7.0.2) o determinada por autoinforme, o consumo de >21 unidades de alcohol semanales, y la incapacidad de abstenerse del consumo de alcohol desde 48 horas antes de la selección y en cada visita programada hasta el alta del sitio del estudio. Una unidad es equivalente a un vaso de 285 ml de cerveza de fuerza completa o 1 medida (30 ml) de licores o 1 vaso (100 ml) de vino.

20. Participante que consume cantidades excesivas de cafeína (por ejemplo, café, té, refrescos

con cafeína) o (metil) xantinas (por ejemplo, chocolate) en base a la determinación y criterio del investigador.

21. El participante ha participado en un estudio clínico y ha recibido un medicamento o una nueva entidad química dentro de los 3 meses anteriores a la administración del medicamento del estudio actual.

22. Sensibilidad conocida a la psilocina y/o a cualquier excipiente presente en la formulación. Malabsorción o intolerancia a la fructosa conocida, ya que el vehículo de bebida de naranja para el fármaco del estudio contiene fructosa.

23. El participante está tomando o ha tomado cualquier fármaco conocido por inhibir la monoaminoxidasa dentro de los 28 días previos a la administración del fármaco del estudio.

24. El participante toma o ha tomado dosis de 5-hidroxitriptófano o hierba de San Juan de venta libre dentro de los 28 días previos a la administración del fármaco del estudio.

25. Ejercicio intenso dentro de las 48 horas previas a cada visita y mientras se está en el sitio del estudio.

26. Donación de sangre o plasma de >400 ml dentro de 1 mes antes de la primera dosificación hasta 4 semanas después de la dosificación final.

27. Participantes capaces de producir esperma que no se abstendrán de donar esperma entre la primera dosificación y 3 meses después de la dosificación final.

28. Participantes de potencial de procreación que están embarazadas, amamantando o planean concebir.

29. Dificultad conocida para obtener acceso intravenoso.

Criterios de ajuste y detención de la dosis

Criterios de detención de cohorte

Si se observan cualquiera de las siguientes preocupaciones de seguridad en una cohorte, la administración de dosis a todos los participantes al nivel de dosis dado o superior puede suspenderse/pararse y todos los datos disponibles se evaluarán por el Comité de Revisión de Seguridad (SRC). La continuación de la dosis (participantes restantes dentro de una cohorte) o el aumento no procederá, sin la revisión del SRC, para ninguna de las siguientes razones, pero sin limitarse a:

1. Uno o más casos de la Ley de Hy en participantes a quienes se les ha administrado psilocina- d_{10} ; La ley de Hy se define como AST o ALT ≥ 3 x ULN y bilirrubina ≥ 2 x ULN, en ausencia de un aumento significativo en la fosfatasa alcalina (ALP) y en ausencia de un diagnóstico alternativo que

podría explicar el aumento de la bilirrubina.

2. La ocurrencia de un evento adverso grave (EAG) considerado relacionado con psilocina-*d*₁₀.

3. Dos AE graves relacionados con fármacos en la misma cohorte, independientemente de que estén dentro o no dentro del mismo sistema-clase de órganos (SOC), se consideraron relacionados con psilocina-*d*₁₀.

4. Otros hallazgos que indican que el aumento de la dosis debe detenerse, por ejemplo, si hay un perfil de tolerabilidad inaceptable en base a la naturaleza, frecuencia e intensidad de los AE observados y/o el monitoreo de la seguridad clínica en opinión del investigador.

5. Dos o más participantes en una cohorte encuentran ansiedad, miedo o angustia provocados por psilocina-*d*₁₀ ser intolerable durante la sesión de dosificación, lo que requiere un medicamento de rescate.

6. Dos o más participantes en una cohorte desarrollan ansiedad, miedo o angustia clínicamente significativos después de la sesión de dosificación que persiste más allá del día de la dosificación, según lo evaluado por el investigador.

7. Las escalas de efectos psicodélicos indican que se ha logrado una experiencia mística completa en al menos el 75 % de los participantes en dos cohortes consecutivas (puntuaciones MEQ30 > 60), o que se han logrado puntuaciones en la subescala de amplitud oceánica del 5D-ASC > 60 (por ciento de la puntuación máxima total) en al menos el 75 % de los participantes en dos cohortes consecutivas, o puntuaciones en la subescala de intensidad del HRS > 2.79 han sido logradas en al menos el 75 % de los participantes en dos cohortes consecutivas o puntuaciones en el VAS “cualquier efecto farmacológico” de 7 o más han sido logradas en al menos el 75 % de los participantes en dos cohortes consecutivas.

8. Si las dosis de psilocina-*d*₁₀ administradas en dos cohortes consecutivas se asocian con calificaciones en el VAS – cualquier efecto farmacológico de >9 (> 90 mm) en el 75 % de los participantes, se detendrá el aumento escalonado de la dosis.

9. Anomalías clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, signos vitales o ECG en 2 o más participantes dentro de la misma cohorte que indican intolerancia relacionada con la dosis, consideradas relacionadas con psilocina-*d*₁₀.

10. Dos o más participantes que reciben psilocina-*d*₁₀ tener una prolongación del QTc definido como un valor absoluto de QTcF de >500 ms, o un cambio con respecto al valor de referencia de >60 ms, que persiste durante al menos 5 minutos después de ECG triplicados.

11. Dos o más participantes que reciben psilocina-*d*₁₀ tienen taquicardia definida como

frecuencia cardiaca en reposo en decúbito >125 bpm, que persiste durante al menos 10 minutos.

12. Dos o más participantes que reciben psilocina-*d*₁₀ tienen bradicardia sintomática definida como frecuencia cardiaca en reposo en decúbito <45 bpm, o bradicardia asintomática definida como frecuencia cardiaca en reposo en decúbito <30 bpm mientras están despiertos que persiste durante al menos 10 minutos.

13. Dos o más participantes que reciben psilocina-*d*₁₀ desarrollan hipertensión definida como un aumento en la presión arterial sistólica (PA) en reposo supina >40 mmHg a más de 180 mmHg y que persiste durante al menos 10 minutos.

14. Dos o más participantes que reciben psilocina-*d*₁₀ desarrollan más de un episodio de hipotensión ortostática sintomática, definida como una disminución de >20 mmHg para la PA sistólica, o una disminución asintomática de la PA sistólica de >30 mmHg que hace que la PA sistólica caiga por debajo de 100 mmHg, o >20 mmHg que hace que la PA sistólica caiga por debajo de 90 mmHg; o para episodios únicos asociados con hipotensión prolongada o un evento clínicamente significativo tal como síncope, u otros signos o síntomas cardiovasculares graves o graves.

15. Dos o más participantes que reciben psilocina-*d*₁₀ informan las ideas de suicidio que surgen durante el tratamiento (un aumento en la puntuación de ideación suicida a 4 o 5, o cualquier comportamiento suicida en el C-SSRS desde la última visita) que se considera relacionado con el fármaco del estudio.

Criterios de detención individuales

Los criterios de detención de participantes del estudio individuales incluirán:

1. Cualquier participante que experimente náuseas o vómitos graves que no puedan controlarse mediante el apoyo médico y/o de enfermería.

2. Cualquier participante que experimente un dolor de cabeza o migraña grave que no pueda controlarse mediante el apoyo médico y/o de enfermería.

3. Cualquier participante que experimente ansiedad, pánico o pensamientos suicidas intolerables que no puedan controlarse mediante el apoyo médico y/o de enfermería y/o psicológico.

4. Cualquier participante que experimente distorsiones perceptuales duraderas más allá del día de la administración de la dosis.

5. Cualquier participante que experimente taquicardia definida como frecuencia cardiaca en reposo en decúbito >125 bpm, que persista durante al menos 10 minutos.

6. Cualquier participante que desarrolle hipertensión definida como un aumento en la presión

arterial sistólica en reposo supina (PA) >40 mmHg a más de 180 mmHg y que persista durante al menos 10 minutos.

7. Discreción del investigador en base a motivos de seguridad clínica.

Para aclarar, psilocina-*d*₁₀ se espera que cause efectos de drogas psicodélicos transitorios comúnmente observados, que incluyen alucinaciones auditivas, visuales, somáticas, gustativas y olfativas, sinestesia, ideas de referencia, elevación del estado de ánimo, distorsión del tiempo, ansiedad, agitación/inquietud, confusión, conexión, aflojamiento de asociaciones, experiencias místicas y disolución del ego. psilocina-*d*₁₀ también se espera que produzca algunos efectos físicos que incluyen náuseas, vómitos, dolor de cabeza y aumentos transitorios de la FC y la PA. El investigador y el SRC pueden tener en cuenta estos efectos de clase esperados en su monitoreo de la seguridad y la toma de decisiones con respecto a si continuar o suspender la participación de un participante en el estudio.

Reglas de detención del ensayo

El aumento escalonado de la dosis se detendrá si los datos PK indican los niveles de exposición máximos predefinidos (es decir, C_{máx} de 63.0 ng/ml o AUC₀₋₂₄ de 123 hr*ng/ml, datos combinados de machos y hembras) en base a los datos toxicocinéticos del estudio de toxicología de 28 días en perros se han logrado o se prevé que se logren o superen si la dosis se aumenta como se planeó. Los límites de exposición se aplicarán a los valores medios dentro de una cohorte.

El patrocinador terminará el estudio si la aparición de EA u otros hallazgos sugiere un riesgo inaceptable para la salud de los participantes. El estudio también puede ser terminado por las autoridades reguladoras por razones de seguridad o administrativas.

Criterios de retiro

Además de cualquier participante que cumpla con los criterios de detención individuales especificados en Criterios de detención individuales, los participantes se suspenderán prematuramente del estudio si:

1. El participante solicita ser retirado del estudio;
2. Se desarrolla toxicidad inaceptable;
3. Surge la necesidad de un medicamento concomitante prohibido por el protocolo;
4. El investigador principal decide que es en el mejor interés del participante;
5. El participante no cumple con el protocolo, que incluye cualquier participante que resulte positivo para alcohol y/o prueba de drogas en orina;
6. La participante queda embarazada durante el estudio;

7. El patrocinador decide suspender el estudio.

Manejo de los retiros

Si un participante se retira del estudio en cualquier momento, ya sea a solicitud de este o a criterio del investigador principal, la(s) razón(ones) del retiro se registrará(n) en la página relevante del CRF.

- 5 Todas las tareas de la visita final (procedimientos de alta) se completarán para todos los participantes que se retiren del estudio. Los participantes retirados debido a AE se monitorearán hasta la resolución o estabilización del AE. Los participantes retirados que se retiran por razones distintas de razones de seguridad y/o que cumplen los criterios de detención pueden reemplazarse a criterio y acuerdo entre el investigador y el patrocinador.

- 10 Dosificación de medicamentos en el estudio y evaluaciones clínicas

Selección de participantes

Después de proporcionar el consentimiento informado por escrito, los participantes tendrán una visita de selección entre 28 y 17 días antes de la primera dosificación para garantizar que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión y estén en buen estado de salud general. Algunos de los procedimientos de selección pueden realizarse de forma remota, mientras que otros se requerirán en el lugar. Todas las evaluaciones de selección deben completarse y el investigador debe confirmar la elegibilidad de los participantes en base a la revisión de los criterios de inclusión y exclusión antes de que puedan comenzar las sesiones de psicoterapia preparatorias descritas a continuación.

Sesiones de apoyo psicológico

- 20 Para participantes con MDD: Los participantes tendrán al menos tres sesiones de psicoterapia preparatorias A1, A2 y A3 mediante el uso del método EMBARK, con las dos primeras sesiones preparatorias que ocurren en cualquier momento después de la selección de la elegibilidad y la tercera sesión preparatoria que ocurre el día -1 (ver Tabla 22 para las ventanas de tiempo). Cada sesión preparatoria durará 90 minutos. Se permite la flexibilidad para la programación de estas sesiones a criterio del facilitador y en coordinación con el participante e investigador siempre y cuando se completen las tres sesiones preparatorias antes de cualquier dosificación de la medicación del estudio. Todas las visitas de psicoterapia preparatoria se prefieren en persona, pero los facilitadores de sesiones de psicoterapia tienen la opción de realizar cualquiera de las tres sesiones preparatorias y todas las sesiones de integración como visitas remotas/telemedicina.
- 25
- 30 Para la última de tres sesiones de psicoterapia preparatorias antes de la dosis, el programa predeterminado preferido es la sesión preparatoria final el día -1 por la tarde o la noche antes de la administración de la dosis, la primera administración de dosis el día 1 y la primera sesión de

integración después de la dosis la mañana del día 2, por lo que el participante completa estas actividades del estudio durante una visita prolongada.

Para participantes de NHV: Los participantes tendrán al menos una sesión de preparación (antes de la primera dosis), una sesión de medicina el día 1 (primera dosis) y el día 8 (segunda dosis), y al menos una sesión informativa después de cada dosis. Las sesiones de preparación antes de la dosis y las sesiones informativas pueden realizarse de forma remota. Los facilitadores del estudio pueden realizar sesiones de preparación o sesiones informativas adicionales a criterio del investigador.

Los participantes que se consideren elegibles se programarán para regresar a la CRU para su admisión al período de tratamiento.

10 Período de tratamiento con doble enmascaramiento (cohortes 1-6)

Primera sesión de dosificación

Todos los participantes serán admitidos en el sitio de investigación en la mañana del día -1 para la recolección de evaluaciones de seguridad de referencia y cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica. Los participantes usarán un monitor Holter durante aproximadamente 6 horas iniciadas por la mañana, que servirá como una sesión de monitoreo Holter de referencia.

La aleatorización a la medicación del estudio con doble enmascaramiento se producirá el día 1 después de la terminación exitosa de las tres sesiones de psicoterapia preparatorias (participantes con MDD) o una sesión de preparación (participantes con NHV) y la re-confirmación de la elegibilidad por parte del investigador antes de la administración de la dosis el día 1.

20 Los participantes que se confirmen elegibles y que se asignen aleatoriamente recibirán una dosis oral de psilocina-*d*₁₀ o placebo emparejado en la mañana del día 1 en estado de ayuno. Los participantes usarán un monitor Holter durante aproximadamente 12 horas después de la administración de la dosis (el monitor Holter debe colocarse aproximadamente 1 hora antes de la administración de la dosis y continuar hasta aproximadamente 12 horas después de la dosis). Las muestras de sangre de PK en serie se recogerán antes de la dosis y a las 1, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis para los participantes con MDD y antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis para los participantes con NHV. Se realizarán otras evaluaciones de seguridad, eficacia y PD como se describe en la Tabla 16 para participantes con MDD y Tabla 17 para participantes con NHV.

30 The psilocina-*d*₁₀ la sesión de medicina puede durar de 4 a 8 horas, y dos facilitadores capacitados estarán presentes para apoyar al participante durante toda la sesión de dosificación para todos los participantes. Los participantes residirán en el sitio de investigación hasta la mañana del día 2 (hasta aproximadamente 25 horas después de la dosis) y se darán de alta si el investigador considera que

es seguro hacerlo, después de la recolección de las evaluaciones de seguridad y las muestras de sangre de PK, y la terminación de los cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica.

Para los participantes de NHV, después de la dosis del día 1, los participantes tendrán al menos una sesión informativa previa realizada ya sea en persona o de forma remota.

- 5 Para los participantes con MDD, después de la dosis del día 1, las sesiones de psicoterapia de integración después de la dosis, sesiones B1, B2 y B3, ocurrirán aproximadamente los días 2, 10 y 21 después de la dosis (ver Tabla 22 para las ventanas de tiempo). Cada sesión de integración posdosis durará 90 minutos. Estas sesiones de integración están destinadas a ser flexibles y pueden ocurrir en diferentes días en lugar de un horario semanal fijo en dependencia de una evaluación de un participante del estudio individual por parte del facilitador, siempre y cuando haya al menos tres sesiones de integración después de la dosis después de cada dosis de medicación del estudio. Los facilitadores del estudio pueden realizar sesiones de psicoterapia de integración adicionales a criterio del investigador. Todas las visitas de psicoterapia de integración se prefieren en persona, pero los facilitadores de sesiones de psicoterapia tienen la opción de realizar todas las sesiones de integración como visitas remotas/telemedicina.

- 10 El monitoreo de eventos adversos y medicamentos concomitantes se realizará mientras los participantes estén en la clínica, durante las visitas remotas y las visitas ambulatorias. Los participantes tendrán evaluaciones telefónicas semanales durante las tres semanas siguientes a la administración del fármaco del estudio para las evaluaciones MADRS y para las evaluaciones de seguridad (participantes con MDD) o durante 1 a 2 semanas siguientes a la administración del fármaco del estudio para las evaluaciones de seguridad (participantes con NHV).

Segunda sesión de dosificación

- 25 Todos los participantes serán readmitidos al sitio de investigación el día 7 (participantes con NHV) o el día 21 (participantes con MDD) para la recolección de evaluaciones de seguridad y cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica para evaluar su respuesta a la primera sesión de dosificación. Los mismos procedimientos de estudio se realizarán el día 7 al día 9 (participantes de NHV) o el día 21 al día 23 (participantes de MDD) como se hicieron el día -1 al día 2. Todos los participantes recibirán una dosis oral de psilocina-*d*₁₀ en la mañana del día 8 (participantes con NHV) o día 22 (participantes con MDD). Dos facilitadores capacitados estarán presentes para apoyar al participante durante toda la sesión de dosificación. Se permitirá una ventana de +7 días para la visita del día 7 o del día 21 para permitir la revisión de los datos de seguridad, si es necesario.

Los participantes residirán en el sitio de investigación hasta la mañana del día 9 (participantes con

NHV) o el día 23 (participantes con MDD) y se darán de alta si el investigador lo considera seguro, después de la recolección de las evaluaciones de seguridad y las muestras de sangre de PK, y la terminación de los cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica.

5 Para los participantes con MDD, después de la dosis del día 22, las sesiones de psicoterapia de integración después de la dosis, sesiones C1, C2 y C3, ocurrirán aproximadamente los días 23, 31 y 38 después de la dosis (ver Tabla 22 para las ventanas de tiempo). Cada sesión de integración posdosis durará 90 minutos. Estas sesiones de integración están destinadas a ser flexibles y pueden ocurrir en diferentes días en lugar de un horario semanal fijo en dependencia de una evaluación de un participante del estudio individual por parte del facilitador, siempre y cuando haya al menos tres
10 sesiones de integración después de la dosis después de cada dosis de medicación del estudio. Los facilitadores del estudio pueden realizar sesiones de psicoterapia de integración adicionales a criterio del investigador. Todas las visitas de psicoterapia de integración se prefieren en persona, pero los facilitadores de sesiones de psicoterapia tienen la opción de realizar todas las sesiones de integración como visitas remotas/telemedicina.

15 Para los participantes de NHV, después de la dosis del día 8, se realizará una sesión informativa previa, ya sea en persona o de forma remota.

El monitoreo de eventos adversos y medicamentos concomitantes se realizará mientras los participantes estén en la clínica, durante las visitas remotas y las visitas ambulatorias. Los participantes tendrán evaluaciones telefónicas semanales durante las tres semanas siguientes a la
20 administración del fármaco del estudio para las evaluaciones MADRS y para las evaluaciones de seguridad (participantes con MDD) o durante 1 a 2 semanas siguientes a la administración del fármaco del estudio para las evaluaciones de seguridad (participantes con NHV).

Visita de fin de tratamiento (día 42)

Los participantes con MDD regresarán al sitio de investigación para una visita ambulatoria el día 42
25 para la recolección de evaluaciones de seguridad y la terminación de cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica para evaluar su respuesta a la segunda sesión de dosificación. También se realizará el monitoreo de eventos adversos y medicamentos concomitantes.

Para los participantes que interrumpen prematuramente, esta visita debe realizarse como una visita de terminación anticipada y todas las evaluaciones deben realizarse en la medida de lo posible.

30 Visita de final del estudio (día 28 o día 56)

Los participantes regresarán al sitio de investigación para una visita ambulatoria de final del estudio el día 28 (± 3 días) (participantes con NHV) o el día 56 (± 3 días) (participantes con MDD) para la

recolección de la seguridad de final del estudio. También se realizará el monitoreo de eventos adversos y medicamentos concomitantes.

Evaluaciones remotas de seguimiento

Las evaluaciones MADRS remotas se terminarán a las 4, 8 y 12 semanas después de la visita del día 42. La ventana de tiempo tolerable para estas evaluaciones es de ± 3 días.

Las evaluaciones de seguimiento opcionales mediante el uso de QIDS-SR16 se entregarán y completarán a los participantes a las 4, 8 y 12 semanas después de la visita del día 42 mediante el uso de ePRO.

Período de tratamiento al descubierto (cohorte de BA relativa)

Primera sesión de dosificación

Los participantes de NHV serán admitidos en el sitio de investigación en la mañana del día -1 para la recolección de evaluaciones de seguridad de referencia y cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica. Los participantes usarán un monitor Holter durante aproximadamente 6 horas iniciadas por la mañana, que servirá como sesión de Holter de referencia. Este registro de Holter de referencia debe revisarse antes de la administración de la dosis el día 1 para confirmar que no hay hallazgos anormales que puedan impedir la participación de un participante en el ensayo clínico.

La aleatorización a la secuencia de medicamento de estudio al descubierto 1 o 2 (con la asignación de medicamento de estudio como se describe en la Tabla 21) ocurrirá el día 1 después de la terminación exitosa de la sesión de preparación antes de la dosis y la re-confirmación de la elegibilidad por parte del investigador antes de la administración de la dosis el día 1.

Los participantes que se confirmen elegibles y que se asignen aleatoriamente recibirán una dosis oral de polvo de psilocina- d_{10} en solución o cápsulas rellenas de polvo en la mañana del día 1 en estado de ayuno. Los participantes usarán un monitor Holter durante aproximadamente 12 horas después de la administración de la dosis (el monitor Holter debe colocarse aproximadamente 1 hora antes de la administración de la dosis y continuar hasta aproximadamente 12 horas después de la dosis). Las muestras de sangre de PK en serie se recogerán antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis. Se realizarán otras evaluaciones de seguridad y PD como se describe en la Tabla 18.

La sesión de medicina de psilocina- d_{10} puede durar de 4 a 8 horas, y dos facilitadores capacitados estarán presentes para apoyar al participante durante toda la sesión de dosificación. Los participantes residirán en el sitio de investigación hasta la mañana del día 2 (hasta aproximadamente 25 horas después de la dosis) y se darán de alta si el investigador considera que es seguro hacerlo, después de

la recolección de las evaluaciones de seguridad y las muestras de sangre de PK, y la terminación de los cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica.

Segunda sesión de dosificación

5 Los participantes serán readmitidos en el sitio de investigación el día 7 para la recolección de evaluaciones de seguridad y cuestionarios de estado de ánimo y salud psicológica. Los mismos procedimientos de estudio se realizarán el día 7 hasta el día 9 como se hicieron en los días -1 hasta el día 2. Los participantes se cruzarán a la medicación del estudio alternativa (psilocina- d_{10} en solución o cápsula rellena de polvo) en la mañana del día 8 en estado de ayuno.

10 Dos facilitadores capacitados estarán presentes para apoyar al participante durante cada sesión de dosificación. Los participantes tendrán al menos una sesión informativa posterior después de cada dosis de medicación del estudio. También se realizará el monitoreo de eventos adversos y medicamentos concomitantes durante cada una de estas visitas. El esquema preferido es que los participantes reciban las dos dosis con 1 semana de diferencia (es decir, días 1 y 8). Sin embargo, el intervalo de tiempo puede extenderse hasta 2 semanas entre dosis a criterio del investigador. Si el
15 intervalo de tiempo entre dosis se extiende a 2 semanas, los participantes tendrán evaluaciones de seguridad telefónicas aproximadamente semanales.

Visita de final del estudio (día 28)

Los participantes regresarán al sitio de investigación una semana después para una visita de seguimiento final en persona el día 28 (± 3 días) para la recolección de las evaluaciones de seguridad
20 al final del estudio. También se realizará el monitoreo de eventos adversos y medicamentos concomitantes.

Evaluación de la eficacia y farmacocinética

Evaluaciones de eficacia (farmacodinámica)

Además de las evaluaciones de selección estándar, que incluyen la historia médica y de
25 medicamentos, los participantes se someterán a una serie de pruebas de selección para confirmar el diagnóstico de trastorno de depresión grave y establecer la gravedad de la enfermedad en relación con los criterios de idoneidad. Estas pruebas incluirán la MADRS, MINI y la entrevista de diagnóstico remota por el clínico evaluador central.

Escala de valoración de la depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS)

30 La MADRS es una escala de 10 elementos con calificaciones basadas en una entrevista clínica que pasa de preguntas formuladas de manera amplia sobre los síntomas a preguntas más detalladas que permiten una calificación precisa de la gravedad. Se emplea una escala de calificación de 0 a 6 y el

evaluador debe decidir si la calificación se encuentra en las etapas de la escala definidas (0, 2, 4, 6) o entre ellas (1, 3, 5). La MADRS puede usarse para cualquier intervalo de tiempo entre las calificaciones, ya sea semanalmente o de cualquier otra manera, y el intervalo de tiempo debe registrarse. Los síntomas que se califican incluyen: 1) tristeza aparente, 2) tristeza informada, 3) tensión interna, 4) sueño reducido, 5) apetito reducido, 6) dificultades de concentración, 7) cansancio, 8) incapacidad de sentir, 9) pensamientos pesimistas y 10) pensamientos suicidas. Las puntuaciones para cada síntoma se registran y se suman, y la puntuación total puede variar de 0 a 60 (Montgomery SA, Åsberg M (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry, 134:382-389).

10 Para los participantes con MDD, el MADRS se completará como parte de la evaluación de idoneidad en la visita de selección y debe completarse antes del inicio de las sesiones de psicoterapia preparatorias. La MADRS también es el criterio de valoración de eficacia primario evaluado en varios puntos de tiempo programados en la clínica y de forma remota como se describe en la Tabla 16.

15 Mininterview neuropsiquiátrica internacional (MINI 7.0.2)

La Minientrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI) para DSM-5, MINI 7.0.2 es una entrevista psiquiátrica corta y estructurada que tarda aproximadamente 15 minutos en completarse (Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G (1998): The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. J. Clin Psychiatry, 59(supl 20): 22-33). El componente del episodio depresivo mayor del MINI pregunta durante la semana pasada, cuánto: 1) te sentiste deprimido, triste, vacío o sin esperanza, 2) te interesó menos las cosas o te resultó más difícil disfrutar de las cosas que solías disfrutar, 3) tuviste un cambio en el apetito o el peso, 4) tuviste problemas para dormir (dificultad para conciliar el sueño, despertarte en medio de la noche, despertar temprano por la mañana o dormir en exceso), 5) hablas o te mueves más lentamente de lo normal o te sientes inquieto o inquieto, 6) te sientes cansado o sin energía, 7) te sientes inútil o culpable, 8) tienes dificultad para concentrarte, pensar o tomar decisiones, 9) tienes pensamientos de hacerte daño, te sientes suicida o deseas que estuvieras muerto o cualquier intención, o plan o intento de matarte. Las respuestas se puntúan en una escala de 0 a 4 (0=para nada, 1=un poco, 2=moderadamente, 3=muy, 4=extremadamente). Las puntuaciones se suman para dar una puntuación total y se dividen por 9 para dar una puntuación estandarizada.

Para los participantes con MDD, el MINI se completará como parte de la evaluación de elegibilidad

en la visita de selección y debe completarse antes del inicio de las sesiones de psicoterapia preparatorias.

Entrevista de diagnóstico remoto

- Un clínico evaluador central realizará una entrevista de diagnóstico remota para determinar y confirmar la elegibilidad del participante junto con la evaluación del investigador. Esta entrevista confirmará la confirmación de la elegibilidad (es decir, diagnóstico, gravedad, historial de tratamiento) e incluirá la confirmación del MDD mediante el uso de la MADRS, y la evaluación de la terapia antidepresiva actual (ADT), la adecuación de la duración y la dosis de la terapia antidepresiva anterior y actual, así como también el grado de mejoría.
- Para los participantes con MDD, el personal del sitio programará la entrevista para el evaluador central, quien se pondrá en contacto con el participante según lo programado y realizará la entrevista. La entrevista diagnóstica remota debe completarse antes de que comiencen las sesiones de psicoterapia preparatorias.

Psicoterapia asistida con psicodélicos (EMBARK)

- EMBARK for MDD es un marco de seis dominios para la psicoterapia asistida con psicodélicos; los seis dominios son: Existencial-Espiritual, Atención plena, Conciencia corporal, Afectivo-Cognitivo, Relacional y Mantener el impulso. A Treatment Manual for EMBARK: A Six-Domain Framework of Psilocin-Assisted Therapy for Major Depressive Disorder”, Versión 1.0, 08 de enero de 2022 describe este enfoque a la psicoterapia en gran detalle y se usará como manual de referencia para este ensayo clínico.

- Para los participantes con MDD, se proporcionará psicoterapia de apoyo, EMBARK para MDD durante tres o más sesiones de psicoterapia preparatorias (antes de la dosis), y tres o más sesiones de psicoterapia de integración (posdosis) después de cada administración de dosis. Durante estas sesiones, los participantes se emparejarán con una díada de dos facilitadores que habrán completado una capacitación especializada en EMBARK para MDD; uno o ambos facilitadores serán un psicoterapeuta con licencia. Estas sesiones se grabarán en audio y cinta de vídeo, lo que se explicará a los participantes y los participantes deberán aceptarlo como parte del proceso de consentimiento informado.

- Los participantes tendrán una sesión de psicoterapia preparatoria A1, A2 y A3, con las dos primeras sesiones preparatorias que ocurren después de la confirmación de la elegibilidad y la tercera sesión que ocurre el día -1. Cada sesión preparatoria durará 90 minutos. Se permite la flexibilidad para la programación de estas sesiones a criterio del facilitador y en coordinación con el participante e

investigador siempre y cuando se completen las tres sesiones preparatorias antes de cualquier dosificación de la medicación del estudio.

Para la última de tres sesiones de psicoterapia preparatorias antes de la dosis, el programa predeterminado preferido es la sesión preparatoria final el día -1 por la tarde o la noche antes de la administración de la dosis, la primera administración de dosis el día 1 y la primera sesión de integración después de la dosis la mañana del día 2, por lo que el participante completa estas actividades del estudio durante una visita prolongada.

Después de cada dosis, se llevará a cabo una sesión de psicoterapia de integración después de la dosis la mañana después de la administración de la dosis y se llevarán a cabo dos sesiones de psicoterapia de integración después de la dosis adicional aproximadamente 1 y 2 semanas después de cada dosis de medicamento del estudio. Las sesiones B1, B2 y B3 ocurrirán aproximadamente el día 2, 10 y 21 después de la primera dosis y las sesiones C1, C2 y C3 ocurrirán aproximadamente el día 23, 31 y 38 después de la segunda dosis. Cada sesión de integración posdosis durará 90 minutos. Estas sesiones de integración están destinadas a ser flexibles y pueden ocurrir en diferentes días en lugar de un horario semanal fijo en dependencia de una evaluación de un participante del estudio individual por parte del facilitador, siempre que haya tres sesiones de integración después de la dosis después de cada dosis de medicamento del estudio.

Los participantes de NHV tendrán al menos una sesión de preparación (antes de la primera dosis), una sesión de medicina durante cada dosis y al menos una sesión informativa posterior al tratamiento después de cada dosis. Las sesiones de preparación antes de la dosis y las sesiones informativas pueden realizarse de forma remota. Los facilitadores del estudio pueden realizar sesiones de preparación o sesiones informativas adicionales a criterio del investigador.

Cuestionario de experiencia mística (MEQ30)

El cuestionario de experiencia mística revisado (MEQ30) consiste en 30 preguntas que miran hacia atrás en la totalidad de una sesión de dosificación, se les pide a los participantes que respondan a cada pregunta de acuerdo con sus sentimientos, pensamientos y experiencias en el momento de la sesión. Se usa una escala de calificación de 0 a 5 con las categorías de: 0=ninguno, en absoluto; 1=tan leve que no puede decidir; 2=ligero; 3=moderado; 4=fuerte (equivalente en grado a cualquier otra experiencia fuerte); y 5=extremo (más que en cualquier otro momento de mi vida y más fuerte que 4).

Las 30 preguntas se dividen en grupos de factores o dominios de estado de ánimo místico, positivo, trascendencia del tiempo y el espacio, e inefabilidad. Las puntuaciones de los factores se calculan al

calcular la respuesta promedio a preguntas individuales dentro del factor. La puntuación MEQ30-total se calcula tomando la respuesta promedio a todos los elementos.

El MEQ30 se administrará a todos los participantes al final de cada sesión de administración del fármaco del estudio, de 4 a 10 horas después de la dosis.

5 Escala de calificación de estados alterados de conciencia 5D (5D-ASC)

La escala de calificación de estados alterados de conciencia de 5 dimensiones (5D-ASC) consiste en un conjunto de 94 elementos a los que se les pide a los participantes que califiquen en qué medida las afirmaciones se aplican a la experiencia particular de uno, en comparación con la conciencia normal al despertar, haciendo una marca vertical en una línea debajo de cada afirmación, de manera que la marca más a la izquierda de la línea representa una respuesta de “No, no más de lo habitual” y la marca más a la derecha de la línea representa una respuesta de “Sí, mucho más de lo habitual”.

Las preguntas se organizan en 11 subescalas que consisten en experiencia de unidad, experiencia espiritual, estado de felicidad, perspicacia, desintegración, control y cognición deteriorados, ansiedad, imágenes complejas, imágenes elementales, sinestesia audiovisual y significado cambiado

de los perceptos. Ver Dittrich A (1998). La evaluación psicométrica estandarizada de los estados alterados de conciencia (ASC) en humanos. *Pharmacopsychiatry*, 31(Supl. 2):80–4; Dittrich A, Lamparter D, Maurer M (2010). 5D-ASC: Questionnaire for the assessment of altered states of consciousness. A short introduction. Zúrich, Suiza: PSIN PLUS (Traducción del original alemán por Felix Hasler y Rael Cahn); Curic S, Andreou C, Nolte G, Steinmann S, Thiebes S, Polomac N, Haaf M, Rauh J, Leicht G, Mulert C (2021). La ketamina altera la conectividad funcional gamma y theta en el estado de reposo en humanos sanos: implicaciones para el tratamiento de la esquizofrenia dirigido al sistema de glutamato. *Front. Psychiatry*; Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX (2010). Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV). *PLoS One* 5 (8), e12412.

El 5D-ASC se administrará a todos los participantes al final de cada sesión de administración del fármaco del estudio, de 4 a 10 horas después de la dosis.

Escala de calificación de alucinógenos (HRS)

La escala de valoración de alucinógenos (HRS) es un cuestionario con hasta 100 elementos, y el cuestionario está diseñado para evaluar los efectos subjetivos de las sustancias alucinógenas. Los participantes califican las respuestas a la mayoría de las preguntas en una escala de intensidad de 5 puntos: 0=para nada; 1=ligeramente; 2=moderadamente; 3=bastante; y 4=extremadamente. Algunas preguntas tienen una escala ligeramente modificada, y una pregunta pide calificar la cantidad de

tiempo entre cuando se administró el fármaco y sentir un efecto de: sin efecto, 0-5 minutos, 5-15 minutos, 15-30 minutos, 30-60 minutos, o más de una hora. Las preguntas se agrupan en factores o dominios que incluyen: 1) somestesia, 2) afecto, 3) percepción, 4) cognición, 5) voluntad y 6) intensidad (Strassman, 1994).

- 5 La HRS se administrará a todos los participantes al final de la sesión de administración del fármaco del estudio, de 4 a 10 horas después de la dosis.

Cuestionario de efectos persistentes (PEQ)

- El Cuestionario de Efectos Persistentes (PEQ) es un cuestionario de 5 incisos que evalúa la importancia, el significado espiritual, la profundidad psicológica y cuán desafiante fue la experiencia psicológica durante la sesión de dosificación del fármaco del estudio. Los participantes proporcionan una respuesta en una escala de calificación de 8 puntos de ‘no más que rutina’ experiencia a ‘única experiencia más significativa’ para los primeros 3 elementos y de ‘no más que rutina’ a ‘única experiencia más difícil o desafiante’ al cuarto elemento anterior. Además, los participantes califican el efecto farmacológico general en intensidad máxima en una escala de 0-4 puntos de 0=ninguno, 1=posiblemente leve, 2=moderado, 3=fuerte y 4=extremo (Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R (2006). Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology* (Berl). 187(3):268-83; discussion 284-92).
- 10
15

- El PEQ se administrará a todos los participantes al final de cada sesión de administración del fármaco del estudio, de 4 a 10 horas después de la dosis.
- 20

Encuesta de formato breve de 36 incisos (SF-36)

- La encuesta de salud de formato breve de 36 incisos (SF-36, Rand Corporation) es un conjunto de medidas genéricas de calidad de vida, que cubren una variedad de incisos, que incluyen incisos tales como salud y actitud generales, nivel de actividad, problemas de salud física o emocional con el trabajo, actividades sociales o actividades diarias regulares, dolor, nivel de energía y estado de ánimo. Los participantes de MDD responderán al SF-36 en varios días programados en la clínica como se describe en la Tabla 16.
- 25

Escala analógica visual del efecto farmacológico

- Una escala analógica visual será completada por todos los participantes en cada día de dosificación (día 1 y día 8 o día 22) y consistirá en una línea bipolar de 100 mm con el lado izquierdo extremo de la línea marcado en absoluto y el lado derecho extremo de la línea marcado extremadamente. Se les preguntará a los participantes: “¿En este momento, siente algún efecto farmacológico?” y los
- 30

participantes en respuesta harán una marca vertical en la línea en los días de la dosis del estudio antes de la dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis.

Inventario rápido de sintomatología depresiva (QIDS SR-16)

El inventario rápido de síntomas depresivos (QIDS SR-16) es una escala de depresión de 16
5 elementos, que produce puntuaciones de 0-27, que cubre los dominios de síntomas del trastorno de depresión grave, para el período de tiempo de la semana pasada: trastorno del sueño (Preguntas 1-4), estado de ánimo triste (Pregunta 5), disminución o aumento del apetito o el peso (Preguntas 6-9), concentración (Pregunta 10), autocrítica (Pregunta 11), ideación suicida (Pregunta 12), interés (Pregunta 13), energía/fatiga (Pregunta 14), y agitación/retardo psicomotor (Preguntas 15-16) (Rush
10 AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, y otros (2003). The 16-item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. Biol Psychiatry 54(5):573-83). Para los participantes con MDD, las evaluaciones de QIDS SR-16 se completarán antes de cada dosis de medicamento del estudio (día -1, día 21 y día 42) y las evaluaciones de seguimiento opcionales
15 mediante el uso de QIDS-SR16 se entregarán y completarán por los participantes a las 4, 8 y 12 semanas posteriores al estudio mediante el uso de ePRO.

Farmacocinética

Recolección y procesamiento de muestras de sangre

Se recogerán muestras de sangre en serie (aproximadamente 6 ml por muestra) en tubos de
20 recolección de sangre que contienen K₂EDTA) para la determinación de psilocina-*d*₁₀ concentraciones.

Para la parte de con doble enmascaramiento del estudio, las muestras de sangre PK se recogerán el día 1 (primera dosis) y el día 8 o el día 22 (segunda dosis) antes de la dosis (dentro de los 30 minutos previos a la administración, todos los participantes) y a 1, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis
25 (total: 12 muestras PK por participante de MDD) y a 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis (total: 18 muestras PK por participante de NHV).

Para la parte de estudio al descubierto, las muestras de sangre PK se recogerán el día 1 (primera dosis) y el día 8 (segunda dosis) antes de la dosis (dentro de los 30 minutos previos a la administración) y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis (total: 18 muestras PK por
30 participante de NHV).

Las muestras de plasma cosechadas se almacenarán a -70 °C hasta el envío al laboratorio bioanalítico para su análisis. El sitio del estudio obtendrá los tubos de recolección de sangre, hielo triturado y

todos los suministros de envío requeridos.

Para la parte de con doble enmascaramiento del estudio, se recogerán un total de 72 ml (6 ml x 6 muestras x 2 sesiones de dosificación) de sangre para participantes con MDD y 108 ml (6 ml x 9 muestras x 2 sesiones de dosificación) de sangre para participantes con NHV durante las 2 sesiones de dosificación para la determinación plasmática de psilocina-*d*₁₀. Se obtendrán muestras de sangre adicionales (aproximadamente 120 ml) para evaluaciones de laboratorio clínico, embarazo y serología, para un total de aproximadamente 192 ml (para participantes con MDD) y 228 ml (para participantes con NHV) de sangre recolectada durante el estudio.

Para la parte de la investigación al descubierto, se recogerán un total de 108 ml (6 ml x 9 muestras x 2 sesiones de dosificación) de sangre para participantes con NHV durante las 2 sesiones de dosificación para la determinación plasmática de psilocina-*d*₁₀. Se obtendrán muestras de sangre adicionales (aproximadamente 120 ml) para el laboratorio clínico, las evaluaciones de embarazo y serología, para un total de aproximadamente 228 ml de sangre recolectada durante el estudio. Se proporcionarán instrucciones detalladas para la recolección, el procesamiento y el envío de muestras de sangre en un manual de PK separado.

Bioanálisis

Las muestras de plasma se extraerán y analizarán para determinar la psilocina-*d*₁₀ determinación de concentración mediante el uso de un método de análisis LC/MS/MS validado en Pyxant Labs. Las muestras de plasma y los datos bioanalíticos se archivarán en Pyxant Labs de acuerdo con las regulaciones aplicables y según lo acordado con Cybin y se proporcionarán a Clinilabs Drug Development Corporation a través de un acuerdo de transferencia de datos acordado.

Evaluación de la seguridad

La seguridad y tolerabilidad de psilocina-*d*₁₀ se evaluará mediante la incidencia de eventos adversos surgidos del tratamiento, la información de suspensión del estudio, los resultados de las pruebas de laboratorio clínico, los ECG, los datos del Holter, los signos vitales y los hallazgos del examen físico.

Eventos adversos

Notificación de eventos adversos

Se recopilarán y evaluarán la aparición de eventos adversos surgidos del tratamiento (TEAE) y eventos adversos graves (EAG) informados a través de la terminación del estudio. Los AE se categorizarán por gravedad (intensidad) y relación con el medicamento del estudio. Los parámetros de laboratorio clínico (hematología, química, análisis de orina), parámetros del ECG, monitoreo Holter, signos vitales (SBP, DBP y frecuencia de pulso sentados) y datos del examen físico se

recopilarán y evaluado con relación a los valores de referencia.

Medicamentos concomitantes

No se deben tomar medicamentos de venta libre o con receta durante el estudio, incluido el intervalo de lavado, a menos que lo apruebe el Patrocinador y el Investigador Principal caso por caso. Los participantes continuarán con dosis estables de antidepresivos durante el estudio y no deben modificar las dosis a menos que sea médicamente necesario con la guía y aprobación del médico. El paracetamol puede usarse con moderación (uso ocasional prn a criterio del investigador) si es necesario para la analgesia leve. Los participantes pueden tomar fármacos sedantes/hipnóticos (por ejemplo, zoplicona, zaleplón o zolpidem) para dormir según sea necesario, pero no más de 3 veces a la semana y no 12 horas antes de cualquier evaluación programada. Los participantes con MDD pueden tomar fármacos ansiolíticos (por ejemplo, benzodiazepinas, hidroxicina) de forma crónica o según sea necesario, pero no 12 horas antes de la administración del fármaco del estudio. La buspirona es un medicamento excluido/prohibido durante el estudio.

Medicamento de profilaxis previa (PrEP) para la prevención de la infección por VIH, tal como TRUVADA® (emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir) o DESCOVY® (emtricitabina y tenofovir alafenamida), se permite para los participantes con MDD.

Se permite a los participantes continuar tomando dosis crónicas estables de medicamentos de reemplazo hormonal durante el estudio. Los participantes que usan anticonceptivos hormonales orales deben continuar con estos medicamentos durante el estudio. Cualquier medicamento recetado o de venta libre tomado durante el estudio, incluido durante el intervalo de lavado, se registrará en la sección apropiada del CRF.

No se permite ningún otro medicamento, incluidos remedios herbales o suplementos vitamínicos, sin el consentimiento del investigador.

Los medicamentos, que se consideran necesarios para la seguridad y el bienestar del participante, por ejemplo, para controlar la ansiedad intolerable y persistente, las elevaciones/cambios persistentes en la presión arterial, etc., pueden administrarse a criterio del investigador durante el período residencial. Cuando se requiera cualquier medicamento de este tipo, debe ser prescrito por el investigador. Después de la consulta con el médico líder del patrocinador o el monitor médico, y el investigador debe determinar si el participante debe continuar o no en el estudio.

Métodos estadísticos

Los detalles de los análisis estadísticos y farmacocinéticos presentados más abajo se proporcionarán en el plan de análisis estadístico (SAP) del estudio. Un cambio en los métodos de análisis de datos

descritos en el protocolo requerirá una enmienda del protocolo solo si altera una característica principal del protocolo. El SAP se finalizará antes del cierre de la base de datos. Cualquier cambio en los métodos descritos en el SAP final se describirá y justificará en el informe del estudio clínico.

Consideraciones generales

- 5 Los datos recopilados en este estudio se presentarán mediante el uso de tablas resumen y listados de datos de participantes. Las variables continuas se resumirán mediante el uso de estadísticas descriptivas, específicamente la media, mediana, desviación estándar (SD), mínimo y máximo. Las variables categóricas se resumirán por frecuencias y porcentajes.

Los cálculos estadísticos se realizarán mediante el uso del software SAS (versión 9.4 o superior,
10 SAS Institute, Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos).

Determinación del tamaño de la muestra

Se planea inscribir hasta 64 participantes en hasta 7 cohortes, con hasta 48 participantes con MDD y 16 participantes con NHV planificados. Dada la naturaleza exploratoria de este estudio, el tamaño de la muestra no se basa en cálculos de potencia. El número de participantes a incluir es típico para
15 este tipo de estudio, y los resultados proporcionan datos suficientes de seguridad y tolerabilidad, además de una descripción adecuada de los parámetros PK y PD.

Población de análisis

Población de seguridad: Todos los participantes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio, psilocina- d_{10} o placebo, se incluirán en la población de seguridad y en los análisis de
20 seguridad.

Población farmacocinética: Todos los participantes que recibieron al menos una dosis de psilocina- d_{10} sin violaciones importantes del protocolo, que tienen suficiente psilocina- d_{10} datos de concentración para estimaciones confiables de las variables farmacocinéticas clave, y que no vomitan dentro de las 4 horas posteriores al medicamento del estudio psilocina- d_{10} se incluirán en la
25 población PK y en los análisis PK.

Población de biodisponibilidad relativa: Todos los participantes en la parte al descubierto del estudio que reciben tanto el polvo en solución como las formulaciones de cápsulas rellenas de polvo en estado de ayuno, que tienen suficientes datos de concentración plasmática de psilocina- d_{10} para estimaciones confiables de las variables farmacocinéticas clave, y que no vomitan dentro de las 4
30 horas posteriores a la psilocina- d_{10} del estudio.

Población farmacodinámica (eficacia): Todos los participantes con MDD que recibieron al menos una dosis de psilocina- d_{10} que tengan al menos una evaluación después de MADRS de referencia se

incluirán en la población de PD y en los análisis de PD (eficacia).

Eficacia (Farmacodinámica)

Estos cuestionarios y escalas de calificación evaluarán los efectos psicodélicos de psilocina-*d*₁₀ administración:

- 5 • Cuestionario de experiencia mística (MEQ30)
- Escala de calificación de estados alterados de conciencia 5D (5D-ASC)
- Escala de calificación de alucinógenos (HRS)
- Calificaciones de la Escala Analógica Visual (VAS) de ‘Cualquier efecto farmacológico’
- Cuestionario de efectos persistentes (PEQ)

10 Esta herramienta de evaluación de la eficacia estándar se usará para evaluar la eficacia clínica de psilocina-*d*₁₀ en el tratamiento de los síntomas del MDD:

- Puntuación de la Escala de Clasificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS)

Los efectos entre grupos usarán la puntuación MADRS de referencia después de las 3 sesiones de psicoterapia preparatorias (después de la aleatorización) para el cambio de las puntuaciones de referencia, y los efectos dentro del grupo para todo el tratamiento usarán puntuaciones MADRS de selección para reflejar todo el curso del tratamiento, que incluye todas las sesiones de psicoterapia preparatorias, así como también la dosificación del fármaco del estudio después de la aleatorización y las sesiones de psicoterapia de integración.

20 Se calcularán estadísticas descriptivas para los datos de eficacia cuantitativos y se compilarán recuentos de frecuencia para la clasificación de los datos de eficacia categóricos. Se calcularán estadísticas resumidas para cada criterio de valoración por tratamiento, tiempo y grupo.

Se calcularán estadísticas resumidas para cada criterio de valoración de PD por tratamiento, tiempo y grupo. Se calcularán los valores totales y los cambios con respecto al valor de referencia.

25 Se calcularán análisis agrupados entre cohortes (grupos que consisten en cohortes 1-6, 2-6, 3-6, 4-6, 5-6) de efectos dentro del grupo y entre grupos.

Farmacocinética

30 Plasma psilocina-*d*₁₀ las concentraciones se enumerarán en cada punto de tiempo por participante y se resumirán por tratamiento en cada punto de tiempo mediante el uso de estadísticas descriptivas (media, desviación estándar, coeficiente de variación, mediana, valores mínimo y máximo). Los cálculos de PK se realizarán en base al tiempo real de recolección de la muestra de sangre, mediante el uso de métodos no compartimentales, con el método trapezoidal lineal hacia arriba y hacia abajo,

mediante el uso de Phoenix WinNonlin Versión 8.3 o superior (Certara Inc, Princeton, Nueva Jersey, Estados Unidos).

Parámetros PK ($AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , y $C_{\max}$, $T_{\max}$, V_z/F , CL/F , K_{el} , y $T_{1/2}$) se enumerarán por participante y se resumirán por tratamiento. Además de las estadísticas descriptivas enumeradas anteriormente, se informarán medias geométricas para los criterios de valoración de PK ($AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , y $C_{\max}$).

Todas las concentraciones plasmáticas más abajo del límite inferior de cuantificación (BLOQ) para el ensayo se tratarán como “faltantes” en los análisis PK y las estadísticas resumidas, excepto las que ocurren antes de la primera concentración cuantificable en el día de la dosificación, o después de la última concentración cuantificable, que se tratarán como “0”.

Ningún valor de K_{el} ($1z$), $AUC_{0-\infty}$ o $T_{1/2}$ se informará para los casos que no exhiben una fase logarítmica terminal en el perfil de concentración frente al tiempo. Si el valor de R cuadrado ajustado ($R_{sq_ajustado}$) es < 0.8 , el analista puede evaluar si otros puntos de tiempo son más apropiados y usar esos para el cálculo de K_{el} , o ningún valor de K_{el} , $AUC_{0-\infty}$ o $T_{1/2}$ se informará.

Para la determinación del $AUC_{0-\infty}$, si el AUC calculado de la última a infinito es mayor que el 20 % del AUC calculado de 0 a infinito, entonces $AUC_{0-\infty}$ no se informará.

Análisis farmacocinético/estadístico planificado:

Los criterios de valoración de PK primarios serán $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} y $C_{\max}$, y los criterios de valoración de PK secundarios serán $T_{\max}$, V_z/F , CL/F , K_{el} , y $T_{1/2}$.

Comparación de biodisponibilidad relativa: Las relaciones medias geométricas y los intervalos de confianza asociados del 90 % entre el polvo en solución (Referencia) y las formulaciones de cápsulas rellenas de polvo (Prueba) administradas en estado de ayuno se proporcionarán para $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} y $C_{\max}$ y se usarán para evaluar la biodisponibilidad relativa de las dos formas de dosificación.

Características demográficas y de referencia

Las características demográficas y de referencia se resumirán para todos los participantes y para los participantes con MDD y NHV mediante el uso de estadísticas descriptivas. La presencia/ausencia de cualquier afección médica actual y/u otro antecedente médico significativo se codificará mediante el uso del Diccionario médico para actividades reguladoras (MedDRA) versión 24.0, o superior. Se enumerarán las afecciones médicas y quirúrgicas, que incluyen el término informado, la clase de órgano del sistema (SOC) y el término preferido, y el año de diagnóstico.

Exposición al fármaco del estudio

La exposición de cada participante al fármaco del estudio (psilocina-*d*₁₀ y placebo) se presentarán en los listados de datos.

Medicamentos previos/Concomitantes

Los medicamentos previos y concomitantes se codificarán mediante el uso del Diccionario de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (versión de marzo de 2021 o posterior). Los medicamentos previos serán aquellos que comienzan y terminan antes de la primera dosis del fármaco del estudio. Las medicaciones concomitantes serán aquellas que tengan una fecha de terminación conocida después de la primera dosis del fármaco del estudio, o que tengan una fecha de terminación faltante. Los medicamentos se enumerarán por participante que incluye la clasificación de Clase Terapéutica Anatómica (ATC), el término preferido y el término informado; las fechas de inicio y final (o estado en curso); y dosis, unidad e indicación. Los medicamentos tomados por los participantes desde 30 días antes de la selección hasta el final del tratamiento se incluirán en el listado.

Cualquier terapia no farmacológica que se incurra durante el transcurso del estudio también se codificará mediante el uso de MedDRA o el Diccionario de fármacos mejorado de la OMS, según corresponda, y se enumerará por participante que incluye la fecha de inicio, la fecha de terminación y la indicación.

Análisis de seguridad

La seguridad y tolerabilidad de un psilocina-*d*₁₀ se evaluará mediante la evaluación de los eventos adversos surgidos del tratamiento, la información de la interrupción del estudio, los resultados de las pruebas de laboratorio, los signos vitales y los hallazgos del examen físico.

Las variables de seguridad se tabularán y se presentarán para todos los participantes y para los participantes con MDD y NHV en la Población de seguridad. Los datos se resumirán por tratamiento. Los eventos adversos se codificarán mediante el uso del Diccionario médico para actividades reguladoras (MedDRA) para el término preferido y la clase de órgano del sistema y se enumerarán por participante. Los AE surgidos del tratamiento (TEAE) se resumirán por tratamiento, donde el surgimiento del tratamiento se define como cualquier evento con una fecha de inicio en o después de la fecha y hora, de la fecha y hora de la primera dosis de fármaco de estudio dentro de un período de tratamiento. Todos los TEAE se resumirán por relación con el fármaco del estudio y por intensidad.

Los TEAE relacionados con el abuso potencial se resumirán por categoría (es decir, términos relacionados con la euforia; términos indicativos de atención, cognición y estado de ánimo alterados;

términos disociativos/psicóticos; y términos relacionados no capturados en otras partes) y término preferido de MedDRA individual.

Los ECG de 12 derivaciones se evaluarán y medirán centralmente por el laboratorio de ECG central (Clario), mediante el uso de un método semiautomático estándar con mediciones en la derivación II en 3 latidos en cada una de las 3 grabaciones. Con el propósito de las decisiones sobre el aumento escalonado de la dosis, se informarán estadísticas descriptivas sobre los datos del intervalo.

Una evaluación de los efectos del ECG de psilocina- d_{10} también puede realizarse mediante el uso de ECG de 12 derivaciones extraídos de las grabaciones de Holter con el método EPQT. El análisis primario se basará en el modelado de concentración-QTc (C-QTc) de la relación entre las concentraciones plasmáticas de psilocina- d_{10} y cambio con respecto al valor de referencia de QTcF (Δ QTcF) con la intención de excluir un efecto de Δ QTcF corregido con placebo ($\Delta\Delta$ QTcF) > 10 ms a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. El efecto de psilocina- d_{10} en el Δ QTcF corregido con placebo, se evaluarán también Δ HR (frecuencia cardiaca), Δ PR y Δ QRS ($\Delta\Delta$ QTcF, $\Delta\Delta$ HR, $\Delta\Delta$ PR y $\Delta\Delta$ QRS) en cada punto de tiempo posterior a la administración de la dosis ('análisis por punto de tiempo) mediante el uso de la Prueba de Unión de Intersección. Además, se realizará un análisis de los valores atípicos categóricos para los cambios en la FC, PR, QRS, QTcF, morfología de la onda T y presencia de la onda U.

Las muertes, SAE y AE que resulten en la suspensión del estudio se tabularán y se detallarán en narrativas.

Todas las patentes, solicitudes de patentes y otros escritos científicos o técnicos a los que se hace referencia en la presente descripción se incorporan como referencia en la presente descripción en su totalidad. Las modalidades descritas ilustrativamente en la presente descripción pueden practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que se describen específicamente o no específicamente en la presente descripción. Por lo tanto, por ejemplo, en cada instancia en la presente descripción cualquiera de los términos “que comprende”, “que consiste esencialmente en,” y “que consiste en” pueden reemplazarse con cualquiera de los otros dos términos, mientras conservan sus significados ordinarios. Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención de que, en el uso de tales términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o porciones de estas, pero se reconoce que varias modificaciones son posibles dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, debe entenderse que aunque los métodos y composiciones de la presente descripción se han descrito específicamente mediante modalidades y

características opcionales, las modificaciones y variaciones de los conceptos descritos en la presente descripción pueden recurrir a los expertos en la técnica, y que tales modificaciones y variaciones se consideran dentro del alcance de las composiciones y métodos como se definen en la descripción y las reivindicaciones adjuntas.

- 5 Cualquier término único, elemento único, frase única, grupo de términos, grupo de frases, o grupo de elementos descritos en la presente descripción pueden excluirse específicamente de las reivindicaciones.

Cada vez que se proporciona un intervalo en la descripción, por ejemplo, un intervalo de temperatura, un intervalo de tiempo, una composición, o un intervalo de concentración, todos los intervalos y subintervalos intermedios, así como también todos los valores individuales incluidos en los intervalos dados están destinados a incluirse en la descripción. Se entenderá que cualquier subintervalo o valores individuales en un intervalo o subintervalo que se incluyen en la descripción en la presente descripción pueden excluirse de los aspectos en la presente descripción. Se entenderá que cualquier elemento o etapa que se incluya en la descripción en la presente descripción puede excluirse de las composiciones o métodos reivindicados.

Además, cuando las características o aspectos de las composiciones y métodos se describen en términos de grupos de Markush u otra agrupación de alternativas, los expertos en la técnica reconocerán que las composiciones y métodos también se describen en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush u otro grupo.

- 20 En consecuencia, la anterior ilustra meramente los principios de los métodos y composiciones. Se apreciará que los expertos en la técnica serán capaces de diseñar varios arreglos que, aunque no se describen o muestran explícitamente en la presente descripción, personifican los principios de la descripción y se incluyen dentro de su espíritu y alcance. Además, todos los ejemplos y frases condicionales mencionados en la presente descripción están destinados principalmente a ayudar al lector a comprender los principios de la descripción y los conceptos contribuidos por los inventores para promover la técnica, y debe interpretarse que son sin limitación a tales ejemplos y condiciones específicamente mencionados. Además, todas las declaraciones en la presente descripción que recitan principios, aspectos, y modalidades de la descripción, así como también ejemplos específicos de estos, pretenden abarcar equivalentes estructurales y funcionales de estos. Adicionalmente, se pretende que tales equivalentes incluyan tanto equivalentes conocidos actualmente como equivalentes desarrollados en el futuro, es decir, cualquier elemento desarrollado que realice la misma función, independientemente de la estructura. El alcance de la presente descripción, por lo

tanto, no pretende limitarse a las modalidades ilustrativas mostradas y descritas en la presente descripción. Por el contrario, el alcance y el espíritu de la presente descripción se expresan en lo siguiente.

5

10

15

20

25

30