(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2020.02.28
- (22) Дата подачи заявки 2016.02.24

- **(51)** Int. Cl. *A61K 31/4184* (2006.01) *A61K 31/19* (2006.01)
- (54) АГОНИСТЫ 5НТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ
- (31) 62/120,726
- (32) 2015.02.25
- (33) US
- (62) 201791882; 2016.02.24
- **(71)** Заявитель:

дзе риджентс оф дзе юниверсити оф калифорниа (US) **(72)** Изобретатель:

Барабан Скотт К. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предусматриваются, среди прочего, способы лечения эпилептического расстройства использованием агониста рецептора 5HT или его фармацевтически приемлемой соли.

АГОНИСТЫ 5НТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет заявке США № 62/120726, поданной 25 февраля 2015 года, содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

УТВЕРЖДЕНИЕ О ПРАВАХ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ, ОСУЩЕСТВЛЕННОЕ В РАМКАХ СПОНСИРУЕМОГО ПРАВИТЕЛЬСТВОМ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ

[0002] Настоящее изобретение было осуществлено при поддержке правительства под номером гранта R01 NS079214 03, выданного National Institutes of Health. Правительство имеет определенные права на изобретение.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Настоящее изобретение относится к способам лечения эпилептического расстройства с использованием агониста рецептора 5HT или его фармацевтически приемлемой соли.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОМУ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0004] Синдром Драве (DS) представляет собой катастрофическую педиатрическую эпилепсию с тяжелой умственной отсталостью, ухудшенным социальным развитием и длительными резистентными к лекарственным средствам припадками. Одной из его основных причин являются мутации в Nav1.1 (SCN1A), потенциалзависимом натриевом канале. Припадки, которые испытывают индивидуумы с DS и другими эпилептическими расстройствами, контролируются с использованием доступных противоэпилептических лекарственных средств (AED) в недостаточной степени, и дети с DS для нейрохирургической резекции. являются кандидатами образом, в данной области существует потребность в возможностях лечения эпилепсии, особенно DS и родственных катастрофических педиатрических эпилепсий. В настоящем описании предоставлены решения этих проблем и других проблем уровня техники.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В настоящем описании предоставлены, среди прочего, способы лечения эпилептических расстройств с использованием агониста 5НТ или его фармацевтически приемлемой соли. В одном

аспекте способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества агониста аналога агониста 5НТ или их фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте способ включает введение индивидууму, этом, фармацевтической композиции, нуждающемуся в содержит терапевтически эффективное количество агониста аналога агониста 5НТ или их фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, в рамках настоящего изобретения предусматриваются фармацевтические композиции для лечения эпилептических расстройств.

[0006] Согласно аспекту изобретения, способ лечения эпилептического расстройства может вовлекать введение пациенту, имеющему эпилептическое расстройство, терапевтически эффективного количества агониста рецептора 5HT или его фармацевтически приемлемой соли.

[0007] В иллюстративном варианте осуществления агонист 5НТ может представлять собой агонист рецептора $5 \mathrm{HT}_{\mathrm{2A}}$ или агонист рецептора $5HT_{2B}$. B некоторых иллюстративных вариантах осуществления, предусматривается, что агонист 5HT тэжом представлять собой один или несколько из ACP-104, ACP-106, AR-116081, AR-116082, ATHX-105, белладонны в комбинации эрготамина тартратом, BW 723C86, цизаприда, циза-MPS, цизапа, цизап-Mps, CSC-500 Series, DOI или его соли (например, HCl), эрготамина тартрата и кофеина, эзорида MPS, флибансерина, L.P., манотака плюс, мигрила, миртазапина миртазапина, наратриптана, нелотансерина, норфенфлурамина, нормагута таб., нефадозона гидрохлорида, OSU-6162, придофина, сенсифлу, PRX-00933, RP-5063, низкомолекулярного агониста $5-HT_{2A}$ против воспалительных заболеваний, низкомолекулярного агониста $5-HT_{2C}$ против шизофрении и ожирения, низкомолекулярного агониста рецептора $5-HT_{2C}$ против ожирения, низкомолекулярных соединений для нацеливания на рецептор $5-HT_{2C}$ и $5-HT_{6}$ против шизофрении, низкомолекулярных соединений для модулирования $5HT_2$ нарушений ЦНС и метаболических нарушений, TGBA-01AD, тразодона гидрохлорида, теманогрела гидрохлорида, вабикасерина гидрохлорида, вирдекса, VR-1065, зипразидона гидрохлорида и/или зипразидона-сигиллаты.

[0008] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления предусматривается, что агонистом рецептора 5НТ не является клемизол или фенфлурамин. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, того, предусматривается, что кроме агонист 5HT не является ацетазоламидом, бензодиазепином (диазепам; клобазам), каннабадиолом, карбамазепином, клемизолом, этосуксимидом, фелбаматом, фенфлурамином, флуоксетином, габапентином, ганаксолоном, лакозамидом, ламотригином, нитразепамом, окскарбазепином, леветирацетамом, перампенелом, фенитоином, фенобарбиталом, пирацетамом, бромидом прегабалином, примидоном, ретигабином, руфинамидом, стирипентолом, тиагабином, топираматом, вальпроевой кислотой, верапамилом, вигабатрином и/или зонисамидом.

[0009] В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT связывается прямо с рецептором 5HT. В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT специфически активирует рецептор 5HT.

[0010] В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT обеспечивает повышенную активность, опосредуемую рецептором $5HT_{2A}$ или рецептором $5HT_{2B}$, с эквивалентной или сниженной активностью, опосредуемой рецептором $5HT_{2C}$.

[0011] В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой двойной агонист рецептора $5HT_{2A}$ и рецептора $5HT_{2B}$.

[0012] В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора $5 \mathrm{HT}$ не является ингибитором обратного захвата серотонина.

[0013] В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT не связывает или не модулирует в значительной степени активность по меньшей мере одного из рецептора 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₄ (например, 5HT_{4e}), 5HT₆, 5HT₇, 5HT₇, 5HT₇, 5HT₁, 5HT₁, 5HT₁, 5HT₁, 5HT₁, 5HT₁, 5HT₁, 5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄ (например, 5HT₄e), 5HT₆, 5HT₇, 5HT₇, 5HT₇, 5HT₁, 5HT₁, 5HT₁, 5HT₁, 5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄ (например, 5HT₄e), 5HT₆, 5HT₇, 5HT₇, 5HT₁, 5

[0014] В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5НТ представляет собой любой один или несколько из флибансерина, 2,5-диметокси-4-йодамфетамина моногидрохлорида (DOI HCl), норфенфлурамина или ВW 723С86.

[0015] В иллюстративном варианте осуществления эпилептическое расстройство представляет собой синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, младенческие судороги или синдром Отахара. В иллюстративном варианте осуществления эпилептическое расстройство представляет собой синдром Драве. В иллюстративном варианте осуществления эпилептическое расстройство представляет собой педиатрическое эпилептическое расстройство.

[0016] В иллюстративном варианте осуществления индивидуум имеет сердечно-сосудистое заболевание.

[0017] В иллюстративном варианте осуществления индивидуум является резистентным к лечению ингибитором обратного захвата серотонина.

[0018] В иллюстративном варианте осуществления индивидуум подвержен побочным эффектам при введении ингибитора обратного захвата серотонина. В иллюстративном варианте осуществления ингибитором обратного захвата серотонина является фенфлурамин.

[0019] В иллюстративном варианте осуществления индивидуум имеет кетогенную диету.

[0020] В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5НТ ингибирует компульсивное поведение или электрографические припадки у индивидуума с эпилепсией, индивидуума с болезнью Альцгеймера, индивидуума с аутизмом или индивидуума с болезнью Паркинсона.

[0021] В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5НТ снижает встречаемость неспровоцированных припадков у указанного индивидуума по сравнению с отсутствием указанного агониста рецептора 5НТ.

[0022] В иллюстративном варианте осуществления введение указанного агониста рецептора 5HT снижает или предупреждает миоклонические судороги или эпилептический статус у указанного индивидуума по сравнению с отсутствием агониста рецептора 5HT.

[0023] В иллюстративном варианте осуществления агонист

рецептора 5HT вводят указанному индивидууму в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг на кг массы тела.

[0024] В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5НТ вводят указанному индивидууму в суточной дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг на кг массы тела указанного индивидуума.

[0025] В иллюстративном варианте осуществления агонист 5HT вводят совместно противоэпилептическим С (AED). B лекарственным средством иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой вспомогательную терапию для противоэпилептического (AED). В иллюстративном средства лекарственного осуществления AED представляет собой ацетазоламид, бензодиазепин, каннабадиолы, карбамазепин, клобазам, клонезепам, эсликарбазепина ацетат, этосуксимид, HNOTOTE, фелбамат, фенфлурамин, фосфенитоин, габапентин, ганаксолон, гуперзин А, лакозамид, ламотригин, леветирацетам, нитразепам, окскарбазепин, перампанел, пирацетам, фенобарбитал, фенитоин, бромид калия, прегабалин, примидон, ретигабин, руфинамид, вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, стирипентол, тиагабин, топирамат, вигабатрин зонисамид. В иллюстративном варианте осуществления представляет собой вальпроевую кислоту, вальпроат клонезепам, этосуксимид, фелбамат, габапентин, карбамазепин, окскарбазепин, ламотригин, леветирацетам, бензодиазепин, фенобарбитал, прегабалин, примидон, тиагабин, топирамат, бромид калия, фенитоин, стирипентол, вигабатрин или зонисамид. иллюстративном варианте осуществления AED представляет собой вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, габапентин, топирамат, карбамазепин, окскарбазепин или вигабатрин.

[0026] В иллюстративном варианте осуществления AED не является топираматом.

[0027] В иллюстративном варианте осуществления AED не является фенфлурамином.

[0028] В иллюстративном варианте осуществления AED вводят одновременно или последовательно с указанным агонистом рецептора

5HT.

[0029] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения эпилептического расстройства, причем указанный способ включает введение индивидууму, нуждающемуся HOTE, терапевтически эффективного количества агониста рецептора 5НТ фармацевтически приемлемой соли, где указанный индивидуум имеет сердечно-сосудистое заболевание, является резистентным к лечению ингибитором обратного захвата серотонина подвержен побочным эффектам при введении ингибитора ИЛИ обратного захвата серотонина.

[0030] В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой агонист рецептора 5HT $_{2A}$ или агонист рецептора 5HT $_{2}$. В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой клемизол, аналог клемизола или их фармацевтически приемлемую соль. В иллюстративном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой клемизол HC1.

[0031] В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ представляет собой суматриптан, наратриптап, ризатриптан, золмитриптан, урапидил, BRL-54443 (3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Hиндол-5-ол), лоркасерин, буспирон, зипразидон, ТСВ-2 ((4-бром-3,6-диметоксибензоциклобутен-1-ил)метиламин гидробромид), 15572 (3-(4-(4-хлорфенил) пиперазин-1-ил)-1,1-дифенил-2пропанол), BMY 7378 (8-(2-[4-(2-метоксифенил)-1тразодон, пиперазинил] 9тил) -8-азаспиро [4.5] декан-7, 9-дион), атомоксетин венлафаксин. В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ представляет собой суматриптан. В вариантах осуществления рецептора 5HT представляет собой наратриптап. В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ представляет собой ризатриптан. В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ представляет собой золмитриптан. В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ представляет собой урапидил. В вариантах осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой BRL-54443 (3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ол).В вариантах осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой лоркасерин. В вариантах осуществления агонист рецептора 5HT

представляет собой буспирон. В вариантах осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой зипразидон. В вариантах осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой TCB-2 ((4-бром-3,6-диметоксибензоциклобутен-1-ил)метиламин

гидробромид). В вариантах осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой BRL-15572 (3-(4-(4-хлорфенил) пиперазин-1-ил) - 1,1-дифенил-2-пропанол). В вариантах осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой тразодон. В вариантах осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой BMY 7378 (8-(2-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]этил)-8-

азаспиро[4.5]декан-7,9-дион). В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ представляет собой атомоксетин. В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ представляет собой венлафаксин.

[0032] В вариантах осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой тразодон или его фармацевтически приемлемую соль.

[0033] В иллюстративном варианте осуществления клемизол, указанный аналог клемизола или указанные их фармацевтически приемлемые соли составляют часть фармацевтической композиции. В иллюстративном варианте осуществления фармацевтическая композиция, кроме того, содержит фармацевтически приемлемый В эксципиент. иллюстративном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество клемизола, указанного аналога клемизола или указанной их фармацевтически приемлемой соли.

[0034] В иллюстративном варианте осуществления фармацевтическую КОМПОЗИЦИЮ вводят совместно С противоэпилептическим лекарственным средством (AED). иллюстративном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит клемизол, указанный аналог клемизола или В ИX фармацевтически приемлемую СОЛЬ AED. иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT не является фенфлурамином. В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5НТ связывается прямо с рецептором 5НТ.

[0035] В иллюстративном варианте осуществления агонист

рецептора 5HT специфически активирует рецептор 5HT. В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT обеспечивает повышенную активность, опосредуемую рецептором $5HT_{2A}$ или рецептором $5HT_{2B}$, с эквивалентной или сниженной активностью, опосредуемой через рецептор $5HT_{2C}$. В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой двойной агонист рецептора $5HT_{2B}$, и рецептора $5HT_{2B}$.

[0036] В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT не является ингибитором обратного захвата серотонина.

[0037] В иллюстративном варианте осуществления агонист рецептора 5HT не связывается в значительной степени по меньшей мере с одним из рецептора $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{2C}$, $5HT_3$, $5HT_4$ (например, $5HT_{4e}$), $5HT_6$, $5HT_7$, NPY Y1, Са-канала L-типа, Са-канала N-типа, SK-Са-канала, GABA-зависимого Cl-канала, переносчика GABA, рецептора GABA-A1, рецептора GABA-B1b, Nа-канала, переносчика 5HT, рецептора CB1, рецептора CB2, BZD или ER эстрогена альфа.

[0038] В другом аспекте изобретение относится к способу модулирования активности рецептора 5HT, включающему приведение в контакт рецептора 5HT с клемизолом, аналогом клемизола или их фармацевтически приемлемой солью.

[0039] В иллюстративном варианте осуществления модулирование представляет собой активацию.

[0040] В иллюстративном варианте осуществления рецептор 5HT представляет собой рецептор $5HT_{2A}$ или рецептор $5HT_{2B}$.

[0041] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, обусловленного дефицитом серотонина в головном мозге или активностью одного или нескольких рецепторов 5НТ, включающему введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества клемизола, аналога клемизола или их фармацевтически приемлемой соли.

[0042] В иллюстративном варианте осуществления заболевание или нарушение не является эпилепсией.

[0043] В иллюстративном варианте осуществления заболевание

или нарушение не является синдромом Драве.

[0044] В иллюстративном варианте осуществления заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из мигрени, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, шизофрении, депрессии, болезни Альцгеймера, аутизма, нейропатической боли, болезни Паркинсона, синдрома раздраженной кишки и деменции.

[0045] В одном аспекте предусматривается фармацевтическая композиция, которая включает клемизол, аналог клемизола или их фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения заболевания или нарушения, вызванного дефицитом серотонина в головном мозге или активностью одного или нескольких рецепторов 5HT.

[0046] В вариантах осуществления аспекта, описанного выше, рецептора 5HT не связывается ИЛИ не модулирует ингибирует) в значительной степени активность (например, меньшей мере одного из 5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT3, 5HT4e, GABAA1, GABAB_(1b), BZD. CB₁, CB₂, GABA-зависимого Cl-канала, SK-Ca-канала переносчика GABA. В вариантах осуществления ИЛИ рецептора 5НТ не связывает или не модулирует (например, ингибирует) в значительной степени активность 5НТ1А, 5HT1B, 5HT3, 5HT4e, GABAA1, GABAB(1b), BZD. CB₁, CB₂, GABAзависимого Cl-канала, SK-Ca-канала и переносчика GABA.

[0047] В вариантах осуществления описанного выше аспекта агонист рецептора 5НТ модулирует мишень менее чем приблизительно на 50% относительно эталонного модулятора (например, природного модулятора, широко известного используемого вариантах осуществления области). В агонист рецептора 5HT модулирует мишень менее чем приблизительно на 40% относительно эталонного модулятора (например, природного или известного модулятора, широко используемого в данной области). В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ модулирует мишень менее чем 30% относительно приблизительно на эталонного (например, природного или известного модулятора, данной области). В используемого в вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ модулирует мишень менее чем приблизительно на 20% относительно эталонного модулятора (например, природного

или известного модулятора, широко используемого в данной области). В вариантах осуществления агонист рецептора 5HT модулирует мишень менее чем приблизительно на 10% относительно эталонного модулятора (например, природного или известного модулятора, широко используемого в данной области).

[0048] В вариантах осуществления описанного выше аспекта агонист рецептора 5НТ не модулирует активность в значительной степени, когда агонист рецептора 5НТ не модулирует (например, ингибирует) мишень менее чем приблизительно на 50% относительно эталонного ингибитора (например, природного или известного модулятора, широко используемого в данной области). В вариантах осуществления агонист рецептора 5HT не модулирует активность в значительной степени, когда агонист рецептора 5НТ не модулирует (например, ингибирует) мишень менее чем приблизительно на 40% относительно эталонного ингибитора (например, природного или известного модулятора, широко используемого в данной области). В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ не модулирует активность в значительной степени, когда агонист рецептора 5НТ не модулирует (например, ингибирует) мишень менее чем 30% относительно эталонного ингибитора приблизительно на (например, природного или известного модулятора, используемого в данной области). В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ не модулирует активность в значительной степени, когда агонист рецептора 5НТ не модулирует (например, ингибирует) мишень менее чем приблизительно на 20% относительно (например, природного эталонного ингибитора ИЛИ известного модулятора, широко используемого в данной области). В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ не модулирует активность в значительной степени, когда агонист рецептора 5НТ не модулирует (например, ингибирует) мишень менее чем приблизительно на 10% относительно эталонного ингибитора (например, природного или известного модулятора, широко используемого в данной области). В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ не модулирует активность в значительной степени, когда агонист рецептора 5НТ модулирует (например, ингибирует) мишень менее чем 5% относительно эталонного ингибитора приблизительно на

(например, природного или известного модулятора, широко используемого в данной области).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0049] Фиг.1. Молекулярная охарактеризация мутантов даниорерио scn1Lab. (A) Секвенирование подтвердило мутацию Т на G в кДНК мутанта scn1Lab. (B) Подтверждение сниженной экспрессии у мутантов scn1Lab по сравнению с сибсовыми контролями через 3, 5 и 7 dpf с использованием кПЦР. Данные представлены в качестве среднего значения±S.E.M; *значимость определяют с помощью tкритерия Стьюдента как p<0,05. Данные нормализовывали внутреннему эталонному гену β -актина. Величины представляют собой средине значения для пяти независимых биологических образцов (1 образец=10 объединенных личинок) для каждой из развития. Данные представлены в качестве среднего значения±S.E.M; значимость определяют с помощью t-критерия Стьюдента как p<0,05. (C) Относительная экспрессия scn8aa и scn8ab у мутантов Nav1.1 (n=5) и сибсовых контролей (n=5) через 5 dpf. Данные представлены как в B. (D) Гибридизация тотального препарата insitu в отношении scn1Lab у личинок данио-рерио через 3, 5 и 7 dpf. Личинки дикого типа представлены на боковых изображениях; экспрессия показана темно-фиолетовым. Для сравнения показана экспрессия Scn1Laa через 3 dpf. Сердце указано стрелкой на панелях 5 и 7 dpf. (E) Вид сзади экспрессии scb1Laa через 3 dpf; следует отметить выраженную экспрессию в областях, ЦНС личинок СООТВЕТСТВУЮЩИХ данио-рерио. Сокращенные обозначения: Теl, мозговой пузырь; ТеО, оптический тектум; Сb, мозжечок. Масштабные метки=0,35 мм на D, 0,2 мм на E.

[0050] Фиг.2. Анализ на микрочипах мутантов данио-рерио (А) Тепловые карты, изображающие экспрессию дифференциально экспрессируемых между мутантными scn1Lab и сибсовыми контрольными личинками через 5 dpf. Ряды соответствуют индивидуальным генам. Столбцы соответствуют различным личинкам. Гены, которые на высоком экспрессируются в мутантах scn1Lab относительно контролей, являются такими, как показано. (В) График МА нормализованных

данных микрочипов для всех 44000 генов. Логарифмическое отношение М и среднюю интенсивность флуоресценции А вычисляли в качестве средних значений для всех реплик. (С) Перечень 30 генов, демонстрирующих наибольшие отличия в экспрессии между мутантами scn1Lab и сибсовыми контролями.

[0051] Фиг.3. Количественный анализ ОТ-ПЦР мутантов даниорерио scn1Lab. (A) Сравнение кратности изменений экспрессии генов, полученных посредством анализа на микрочипах (матрицах) и анализа кПЦР в реальном времени. Ось у соответствует среднему кратному изменению экспрессии каждого гена данио-рерио через 5 dpf. Ось х соответствует различным генам. (В) Анализ посредством кПЦР трех генов, вовлеченных в эпилептогенез. Относительная экспрессия генов представлена в качестве соотношений log2 к наименее распространенному транскрипту (log2 $\Delta\Delta$ ct). нормализовывали к внутреннему эталонному гену β-актина. Величины соответствуют средним значениям для ИТЯП независимых биологических образцов (1 образец - 10 объединенных личинок). S.E.M; *p<0,05, t-критерий. указывают на Классификация генной онтологии ДЛЯ дифференциально экспрессируемых генов, обнаруженных в мутантах scn1Lab через 5 dpf (p<0,05, односторонний ANOVA и кратность изменений >1,5). Показаны биологические процессы, соответствующие аннотациям по меньшей мере 5 генов по меньшей мере в одной категории.

[0052] Фиг 4. Спонтанные припадки у мутантов scn1Lab даниорерио. (А) Показаны иммобилизованные и залитые агаром личинки. Изображения получали с использованием объектива 4x и увеличителя 2x на прямом микроскопе Olympus в ходе электрофизиологической регистрации переднего мозга у сибсовых контрольных личинок (А, слева) и мутантных личинок scn1Lab (А, в середине) через 5 dpf. Следует отметить темную пигментацию у мутантов. Регистрирующие электроды можно видеть на панелях A1-2, и приблизительная область конца регистрирующего электрода в переднем мозге (красный круг) показана с использованием репрезентативных меченных HuC:GFP личинок на A, справа. Масштабная метка: 100 мкм. (В) График, отслеживающий передвижение в образце, для

сибсовых контрольных личинок (В, слева) и мутантных личинок scn1Lab (В, справа) через 5 dpf. (С) Репрезентативные 10-мин интервалы регистрации, полученные переднем В парализованных, иммобилизованных и залитых агаром мутантных личинок scn1Lab между 3 и 7 dpf. Следует отметить присутствие спонтанного импульсного разряда маленькой и большой амплитуды; дополнительное временное расширение активности припадков. Также показана репрезентативная регистрация в идентичных условиях регистрации в сибсовых контрольных личинках через 5 dpf. Масштабная метка: 2 мВ; 30 с.

[0053] Фиг.5. Фармакологическое подтверждение мутантов scn1Lab данио-рерио. (A) Тепловая карта, демонстрирующая ответ Каждый столбец AED. соответствует девять различных процентному изменению частоты импульса (исходный уровень лекарственное средство/исходный уровень×100) ДЛЯ одного индивидуального мутанта данио-рерио. Лекарственные средства, которые ингибируют судороги, показаны темно-синим цветом. Все лекарственные средства исследовали в концентрации 1 мМ. Следует отметить, что в некоторых испытаниях карбамазепин и вигабатрин увеличивали частоту импульсов относительно первоначальных исходных уровней. (B)График среднего изменения импульсов и стандартной ошибки данных представлен на тепловой карте. Парный t-критерий или знаковый критерий суммы рангов Уилкоксона для данных, которые провалили тест на нормальность, значимость следующим образом: продемонстрировали (p=0,002;n=7), бромид калия (p=0,016; n=7), стирипентол вальпроат (p=0,004; n=7). (C) (p=0,024; n=7)И График длительности импульса для всех испытаний, показанных на Α. Данные представлены в качестве среднего значения±S.E.M. для электрографических припадков на ИСХОДНОМ уровне (черные столбики) и после воздействия лекарственного средства (белые столбики). На вставке показана репрезентативная регистрация 2мин интервалов в ходе испытания со стирипентолом; масштабные метки: большая линия, 1 мВ, 1 с; малая линия, 1 мВ, 100 мс. (D) График долей времени, потраченного на припадки для всех испытаний, показанных на А. Данные представлены в качестве среднего значения±S.Е.М. для электрографических припадков столбики) и после исходном уровне (черные лекарственного средства (белые столбики). Т-критерий Стьюдента критерий суммы рангов Манна-Уитни для данных, провалили тест на нормальность, продемонстрировали значимость следующим образом: диазепам (p=0,001; n=7);бромид (p=0,043; n=7); стирипентол (p=0,007; n=7) и вальпроат (p=0,007;n=7 (E) Графики отслеживания передвижения для 10 индивидуальных мутантных личинок, выращенных в среде для эмбрионов (верхний (IRG или на кетогенном рационе в течение 48 ч. Графики демонстрируют скорость плавания и линии передвижения, причем более темные цвета указывают на более высокие скорости; показаны испытания в течение 10 мин. (F) Репрезентативная регистрация 10интервалов для тех же рыб, которые показаны репрезентативные примеры указаны * на графиках передвижения. Масштабная метка: 1 мВ, 30 с. На вставке показан импульс при высоком временном разрешении (обозначено #); масштабная метка: 1 мВ, 100 мс.

[0054] Фиг.6. Скрининг для идентификации лекарственных средств, которые спасают мутантный эпилептический scn1Lab. (A) Прямоугольная диаграмма средней скорости (в мм/с) для двух последовательных регистраций у мутантных личинок в среде для эмбрионов. Эксперименты проводили, сначала помещая мутантные личинки в среду для эмбрионов и получая исходный ответ передвижения, затем среду для эмбрионов заменяли новой средой иицьтими клд) воноидоме процедуры, использованной исследуемых соединений) и получали второй ответ передвижения. Показано процентное изменение скорости от исходного (регистрация #1) против экспериментального уровня (регистрация прямоугольной диаграмме нижняя и верхняя части На прямоугольника соответствуют 25-му и 75-му процентилю, соответственно. Линия через прямоугольник соответствует срединной величине и вертикальные линии охватывают весь диапазон значений. Этот график соответствует нормальным изменениям при

отслеживании активности в отсутствие нагрузки лекарственным средством. (B)График эффекта одиннадцати известных противоэпилептических лекарственных средств на поведение двигательных припадков у мутантов scn1Lab через 5 dpf. Анализ на основе фенотипа проводили в 96-луночном формате (например, см. 5С1). Столбики соответствуют процентному изменению панель средней скорости, сравнивающему исходные данные активности припадков мутанта с тем же мутантом после применения лекарственного средства. Для всех исследований лекарственных средств использовали 6-12 рыб на эксперимент. Лекарственные средства исследовали в концентрации 1 мМ; диазепам (Dzp; p<0,001), карбамазепин (Carb, p=0,024), ганаксолон (Gan; p=0,003), стирипентол (Stp; p=0,001), вальпроат (Vpa, p=0,026) и воздействие в течение 48 ч кетогенной диеты (КD; p=0,003) снижали активность припадков, измеренную в качестве изменение скорости, более чем на 34% (пунктирная линия на B; соответствует кратности изменения, превышающей стандартное отклонение контрольных данных). Ацетазоламид (Acet, p<0,001) и этосуксимид (Etx; p=0,250) усиливали припадки; леветирацетам (Lev; p=0,243) и ламотригин (Ltg; p=0,058) не имели эффекта. (C) поведения двигательных припадков для мутантов scn1Laab через 5 320 исследованных соединений. Цветные dpf для круги соответствуют положительным результатам; соединения, которые снижали активность на 100%, в основном были токсичными; 6-12 рыб на испытание. Указатель стрелки обозначает первое испытание с клемизолом. Следует отметить, что некоторые соединения повышали активность судорог, как и ожидалось. (D) График повторных испытаний лекарственных средств на отдельных группах мутантов scn1Lab через 5 dpf; 100 мкМ на лекарственное средство; 10 рыб на испытание. Сокращенные обозначения: Clem, клемизол; Clem+PTZ, клемизол+15 мМ РТZ; Clorg, клоргилин; Tolp, толперизон; Zox, зоксазоламин. Эффект экстренного клемизола на индуцированный РТZ припадок показан для личинок дикого типа. Столбики соответствуют среднему значению ± S.E.M. Для панелей В и D: парный t-критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Манна-Уитни со значимостью,

на р=0,01 (*) или p<0,001 (**). установленной (E)Электрофизиологическая регистрация образцов мутантов scn1Lab, подвергнутых воздействию клемизола, сначала передвижения (панель D), а затем подвергнутая мониторингу с использованием внеклеточного регистрирующего электрода переднего мозга (верхняя кривая; на вставке показан подобный иктальному импульс). Сходные кривые показаны для не подвергнутого воздействию мутанта Nav1.1 (средняя кривая) И мутанта, обработанного зоксазоламином (нижняя кривая). Анализ импульсов мутантов без введения (n=3): импульсов=1,5±0,3 частота ПЛЯ импульсов/мин; длительность импульсов=926±414 мс; время в долях, припадок= $0,73\pm0,17\%$ против мутантов, которым потраченное на вводили клемизол (n=7): частота импульсов=0,2±0,01 импульсов/мин; длительность импульса=154±127 мс; время в долях, потраченное на припадок=0,03 \pm 0,02%; p=0,001 для всех сравнений, ANOVA Крускала-Уоллиса с критерием попарного множественного сравнения Данна). Масштабные метки: большая кривая: 0,5 мВ, 10 с; вставка: 0,5 мВ, 100 Mc.

[0055] Фиг.7: Подтверждение активности клемизола у мутантов Репрезентативные 10-мин интервалы регистрации, (A)проведенные в переднем мозге парализованных, иммобилизованных и залитых агаром мутантных личинок scn1Laa через 6 dpf. Следует отметить присутствие спонтанного импульсного разряда малой большой амплитуды. (В) Графики отслеживания передвижения для 10 ндивидуальных мутантных личинок и сибсовых личинок дикого типа. На графике показана скорость плавания и линии передвижения, причем более темные цвета указывают на более высокую скорость; показаны испытания в течение 10 мин. Судороги оценивали по определения стадий, описанной В Baraban системе et al. (Neuroscience 2005). S0, небольшая активность плавания или ее отсутствие; S1, увеличенная подвижность; S2 подобная водовороту активность плавания и S3; конвульсии всего тела с явлениями быстрого плавания и утратой положения тела. (С) Прямоугольный график средней скорости (в мм/с) для 96 данио-рерио, причем рыб сортировали на группы предполагаемых scn1Laa и сибсовых

исходя из стадий контролей, судорог, описанных выше. Эксперименты проводили, сначала помещая мутантных личинок среду для эмбрионов и получая исходный ответ передвижения, затем среду для эмбрионов заменяли новой средой для воноифдме второй OTBET передвижения. Показано получали процентное изменение скорости от исходного уровня (регистрация #1) против экспериментального уровня (регистрация #2). На прямоугольной диаграмме нижняя и верхняя части прямоугольника соответствуют 25-му 75-my процентилю, соответственно. Линия И прямоугольник соответствует срединной величине и вертикальные линии охватывают весь диапазон значений. Графики показаны для (слева), предполагаемых данио-рерио всех рыб (середина) и сибсовых контролей (слева). Последующий анализ ПЦР проводили для подтверждения мутантных и контрольных объединенных групп. (D) График эффекта стрипентола (Stp), диазепама (Dzp), клемизола (Clem) и ламотригина (Ltg) на поведение передвижения припадков у мутантов scn1Laa через 5 dpf. Средняя скорость показана до и после применения лекарственного средства. N=7 рыб на лекарственное средство. Столбики соответствуют среднему значению±S.E.M. Парный t-критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Манна-Уитни со значимостью на уровне р=0,01 (*) или р < 0,001 (**).

Фиг.8: [0056] Антигистамины не обладают противоэпилептическими свойствами у мутантов scn1Lab. График эффекта различных антигистаминов в анализе передвижения при судорогах с использованием мутантов scn1Lab через 5 dpf. Средняя скорость показана до и после применения лекарственного средства. N=7 рыб на лекарственное средство. Дополнительные соединения приведены справа. Столбики соответствуют среднему значению±S.E.M. Парный t-критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Манна-Уитни со значимостью на уровне p=0,01 (*) или p<0,001 (**). Примечание: некоторые антигистамины повышали активность припадков в этом анализе.

[0057] Фиг.9: Исследования концентрация клемизола-ответ у scn1Lab. Графики из двух различных исследований концентрация-

ответ, демонстрирующих процентное ингибирование средней скорости от исходной величины. N=7 рыб на концентрацию и испытания проводили на отдельных группах мутантных личинок.

Фиг.10: Шельфовый СКРИНИНГ проводили С использованием 34 различных соединений с антигистаминными Все соединения исследовали против свойствами. спонтанных У личинок *scn1Lab* через 5 dpf; 6-10 рыб припадков лекарственное средство. Результаты показаны в качестве изменения средней скорости от графика данных отслеживания передвижения. Соединения исследовали в концентрациях между 0,1 и Пороговое значение для положительного совпадение указано пунктирной линией. Три соединения достигли этого порогового значения, однако все 3 были идентифицированы как (стрелки).

[0059] Фиг.11: скрининг библиотеки 5НТ. График поведения передвижения при судорогах для мутантов scn1Lab через 5 dpf для 62 протестированных соединений. Пороговое значение ДЛЯ ингибирования активности судорог (положительные результаты) было выбрано как снижение средней скорости плавания ≥38%; пороговое значение для проконвульсивного эффекта ИЛИ эффекта гипервозбудимости было выбрано как повышение средней скорости плавания ≥44% (зеленые пунктирные линии). Соединения исследовали в концентрации 250 мкМ и исследовали 6 рыб на лекарственное средство. Перечень соединений представлен с положительными результатами, указанными серым цветом (на карте) или черными кругами (на графике).

[0060] Фиг. 12А-12В: фиг. 12А. График изменения средней мутантов scn1Lab через 5 dpf, ДЛЯ подвергнутых воздействию различных концентраций тразодона в ходе периодов воздействия лекарственного средства в течение 30 мин (черные столбики) или 90 мин (серые столбики). Пороговое значение для ингибирования активности припадков (положительные результаты) было выбрано как снижение средней скорости плавания ≥40%. Тразодон был токсичным в концентрации 750 мкМ (пунктирные линия). Соединения исследовали в группах по 6 рыб на

лекарственное средство. Фиг.12В. Записи ЭЭГ образцов мутантных личинок scn1Lab, подвергнутых воздействию тразодона (подавление эпилептических припадков) или контрольного лекарственного средства МК-801 (без подавления эпилептических припадков).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0061] "рецептором 5HT" или "рецептором 5-Под гидрокситриптамина" подразумевают группу сопряженных с G-белком рецепторов (GPCR) и лиганд-зависимых ионных каналов (LGIC), которые встречаются в центральной (ЦНС) и периферической (ПНС) нервной системе и принадлежат, главным образом, рецепторов серотонина. Рецепторы 5НТ можно подразделить на семь семейств рецепторов, включая: $5HT_1$ (например, сопряженные с $G_{\text{i}}/G_{\text{0}}$ -белком рецепторы), 5HT_{2} (например, сопряженные с $G_{\text{q}}/G_{\text{11}}$ белком рецепторы), $5 HT_3$ (например, лиганд-зависимый Na^+ и K^{+-} катионный канал), $5HT_4$ (например, сопряженные с G_s -белком рецепторы), $5\mathrm{HT}_{5}$ (например, сопряженные С G₁/G₀-белком рецепторы), 5HT_6 (например, сопряженные с G_s -белком рецепторы) и $5 HT_7$ (например, сопряженные с G_s -белком рецепторы). Кроме того, семь семейств рецепторов 5НТ могут быть далее подразделены на Например, семейство $5\mathrm{HT}_1$ ряд подсемейств. также включает следующие подсемейства: $5 HT_{1A}$ (например, о котором известно, что оно функционирует в кровеносных сосудах и ЦНС и может быть пристрастие, агрессию, вовлечено В тревожность, ауторецепторную функцию, кровяное давление, сердечно-сосудистую функцию, рвоту, частоту сердцебиений, импульсивность, память, настроение, тошноту, ноцицепцию, эрекцию полового члена, расширение зрачка, дыхание, половое поведение, COH, социабельность, терморегуляцию и сужение сосудов), $5HT_{1B}$ (например, о котором известно, что оно функционирует в кровеносных сосудах и ЦНС и может быть вовлечено в пристрастие, агрессию, тревожность, ауторецепторную функцию, обучение, двигательную активность, память, настроение, эрекцию полового члена, половое поведение и сужение сосудов), $5 \mathrm{HT}_{\mathrm{1D}}$ (например, о котором известно, что оно функционирует в кровеносных сосудах и и может быть вовлечено в тревожность, ауторецепторную функцию, двигательную активность и сужение сосудов),

(например, о котором известно, что оно функционирует в ЦНС и может быть вовлечено в мигрень). В качестве другого примера, семейство 5НТ2 может быть подразделено на следующие подсемейства: 5HT_{2A} (например, о котором известно, что оно функционирует в цнс, желудочно-кишечном кровеносных сосудах, тромбоцитах, ПНС и гладких мышцах, и может быть вовлечено в тревожность, аппетит, когнитивную пристрастие, функцию, воображение, обучение, память, настроение, чувственное восприятие, половое поведение, сон, терморегуляцию и сужение сосудов), $5 H T_{2B}$ (например, о котором известно, функционирует в кровеносных сосудах, ЦНС, желудочно-кишечном тракте, тромбоцитах, ПНС и гладких мышцах и может быть вовлечено в тревожность, аппетит, сердечно-сосудистую функцию, подвижность желудочно-кишечного тракт, сон и сужение сосудов) о котором известно, что функционирует (например, ОНО ЦНС, желудочно-кишечном кровеносных сосудах, тромбоцитах, ПНС и гладких мышцах, и может быть вовлечено в аппетит, желудочно-кишечную пристрастие, тревожность, подвижность, двигательную активность, настроение, эрекцию полового члена, половое поведение, сон, терморегуляцию и сужение сосудов). Кроме того, семейство 5HT_5 , кроме того, может быть подразделено на следующие подсемейства: 5HT_{5A} (например, которое может функционировать в ЦНС и играть роль в двигательной активности И сне, а также функционировать В ауторецептора) и 5НТ5В (например, которое может функционировать у грызунов и, по-видимому, является псевдогеном у человека).

[0062] Под "агонистом рецептора 5HT" подразумевают любое средство, которое активирует рецептор 5HT относительно отсутствия агониста рецептора 5HT или аналогично серотонину. Иллюстративные агонисты рецептора 5HT включают, но не ограничиваются ими, любой один или несколько из: ACP-104, ACP-106, AR-116081, AR-116082, ATHX-105, белладонны в комбинации с эрготамина тартратом, ВW 723C86, цизаприда, циза-MPS, цизапа, цизап-Mps, CSC-500 Series, DOI или его соли, эрготамина тартрата и кофеина, эзорида MPS, флибансерина, икарана L.P., манотака плюс, мигрила, миртазапина римафар, миртазапина, наратриптана,

нелотансерина, норфенфлурамина, нормагута таб., нефадозона гидрохлорида, OSU-6162, придофина, сенсифлу, PRX-00933, RP-5063, низкомолекулярного агониста $5-HT_{2A}$ против воспалительных заболеваний, низкомолекулярного агониста $5-HT_{2c}$ против шизофрении и ожирения, низкомолекулярного агониста рецептора $5-{\rm HT}_{2C}$ против ожирения, низкомолекулярных соединений для нацеливания рецептор $5-HT_{2C}$ и $5-HT_{6}$ против шизофрении, низкомолекулярных соединений для модулирования $5\mathrm{HT}_2$ против нарушений ЦНС метаболических нарушений, TGBA-01AD, тразодона гидрохлорида, теманогрела гидрохлорида, вабикасерина гидрохлорида, вирдекса, VR-1065, зипразидона гидрохлорида и/или зипразидона-сигиллаты.

[0063] В вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ представляет собой суматриптан, наратриптап, ризатриптан, золмитриптан, урапидил, BRL-54443 (3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ол), лоркасерин, буспирон, зипразидон, TCB-2 ((4-бром-3,6-диметоксибензоциклобутен-1-ил)метиламина гидробромид), BRL-15572 (3-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)-1,1-дифенил-2-пропанол), тразодон, ВМҮ 7378 (8-(2-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]этил)-8-азаспиро[4.5]декан-7,9-дион), атомоксетин или венлафаксин.

[0064] В вариантах осуществления агонист рецептора 5HT представляет собой тразодон.

[0065] Кроме того, в рамках изобретения предусматривается, что в некоторых вариантах осуществления агонист рецептора 5НТ не ОДИН ИЛИ несколько из следующих: ацетазоламид, бензодиазепин (диазепам; клобазам), каннабадиол, карбамазепин, фелбамат, фенфлурамин, клемизол, этосуксимид, флуоксетин, габапентин, ганаксолон, лакозамид, ламотригин, леветирацетам, нитразепам, окскарбазепин, перампенел, фенитоин, фенобарбитал, пирацетам, бромид калия, прегабалин, примидон, ретигабин, руфинамид, стирипентол, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, верапамил, вигабатрин и зонисамид.

[0066] Под "средством" подразумевают любое низкомолекулярное химическое соединение, антитело, молекулу нуклеиновой кислоты или полипептид, или их фрагменты.

[0067] Под "сердечным состоянием" подразумевают родственные

заболевания, включающие, но не ограничивающиеся ими: коронарную сердца (CHD), кардиомиопатию, сердечно-сосудистое болезнь (CVD), ишемическую болезнь сердца, заболевание сердечную недостаточность, гипертоническое заболевание сердца, воспалительное заболевание сердца, заболевание клапана сердца, атеросклероз и гипертрофию сердца. Сердечное состояние может представлять собой системное заболевание, которое может поражать сердце, головной мозг, наиболее важные органы и конечности. Под "коронарной болезнью сердца (CHD)" подразумевают заболевание, которое вызывает недостаточный коронарных кровоток ДЛЯ обеспечения достаточного кровотока в сердечной мышце окружающих тканях. Под "сердечно-сосудистым заболеванием (CVD)" подразумевают любое из ряда определенных заболеваний, которые поражают само сердце или кровеносную систему, особенно ткань а также вены и артерии, ведущие к и миокарда, от сердца. Например, CVD может включать, но не ограничивается ими, острый синдром, аритмию, атеросклероз, недостаточность, инфаркт миокарда, неоинтимальную гиперплазию, инсульт, заболевание легочную гипертензию, клапанов И гипертрофию сердца. Заболевание быть сердца тэжом диагностировано различными способами, известными области. Например, такие способы могут включать оценку у индивидуума диспноэ, ортопноэ, пароксизмального ночного диспноэ, перемежающейся хромоты, стенокардии, боли в груди, при которых могут присутствовать любой из ряда симптомов, известных в данной области, таких как непереносимость физической нагрузки, отек, сердцебиение, слабость, потеря сознания или кашель; заболевание сердца можно диагностировать посредством биохимического анализа крови. Как описано выше и как используют в рамках изобретения, "заболевание сердца" относится к нарушению, поражающему непосредственно сердце или кровеносную систему.

[0068] "Аналогичный" или "аналог" используют в соответствии с его обычным значением в химии и биологии, и он относится к химическому соединению, которое структурно сходно с другим соединением (т.е. так называемым "эталонным" соединением), но отличается составом, например, заменой одного атома атомом

другого элемента, или присутствием конкретной функциональной группы, или заменой одной функциональной группой другой функциональной группой, или абсолютной стереохимией одного или нескольких хиральных центров эталонного соединения. Таким образом, аналог представляет собой соединение, которое является сходным или сравнимым по функции и внешнему виду, но не по структуре или происхождению эталонного соединения.

[0069] "Клемизол" относится к соединению, имеющему формулу:

[0070] Клемизол включает фармацевтически приемлемые соли и составы клемизола, как описано в настоящем описании (например, "соль клемизола "). Иллюстративные соли клемизола включают, но не ограничиваются ими, клемизол-НС1, клемизолпенициллин, клемизол-сульфат или клемизол-ундецилат.

[0071] "Аналог клемизола", как описано в настоящем описании, относится к соединениям сходной структуры. Такие соединения включают, например, соединения, описанные PCT/US2008/076804 и патенте США № 4011322, которые включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме. Следующие иллюстративные аналоги клемизола указаны, например, US 2012/0232062; публикациях РСТ № 2009/038248; US 2010/107739; US 2010/107742, WO 2002/089731. WO 2005/032329, WO 2009/039248, WO 2010/039195, WO 2010/107739 и WO 2010/107742, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Аналоги клемизола, описанные в настоящем описании (включая соединения, описанные в указанных выше ссылках) могут быть замещенными (т.е. модифицированными) в 1 или 2 положениях, как указано ниже в формуле (I) (рамки Y и Z). Аналоги клемизола могут быть замещенными (т.е. модифицированными) в положениях 4, 5, 6 или 7, как указано рамкой X в формуле (I).

$$\begin{array}{c|c} \mathbf{Y} \\ \mathbf{X} \\ \hline \\ \mathbf{N} \\ \end{array} \begin{array}{c} \mathbf{Y} \\ \mathbf{CI} \\ \end{array}$$

[0072] "Флибансерин" относится к соединению, имеющему следующую формулу (II):

[0073] Флибансерин включает фармацевтически приемлемые соли и составы флибансерина (например, "соль флибансерина").

[0074] "Норфенфлурамин" относится к соединению, имеющему следующую формулу (III):

$$F_3C$$
 NH_2
 (III) .

[0075] Норфенфлурамин включает фармацевтически приемлемые соли и составы норфенфлурамина (например, "соль норфенфлурамина").

[0076] "DOI" относится к 2,5-диметокси-4-йодамфетамину. DOI включает фармацевтически приемлемые соли и составы DOI. Иллюстративные соли DOI включают, но не ограничиваются ими, 2,5-диметокси-4-йодамфетамина моногидрохлорид (DOI HCl), имеющий следующую формулу (IV):

[0077] "ВW 723С86" относится к лекарственному средству-

производному триптамина, которое действует в качестве агониста рецептора $5HT_{2B}$ и имеет следующую формулу (V):

[0078] ВW 723С86 включает фармацевтически приемлемые соли и составы ВW 723С86 (например, "соль BW 723С86").

[0079] Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает СОЛИ активных соединений, которые получены С относительно нетоксичными кислотами или основаниями, В зависимости конкретных заместителей на соединениях, описанных в настоящем описании. Когда агонист 5-НТ содержит относительно кислотные функциональные группы, основно-аддитивные соли можно получать путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органическую аминосоль или соль магния, или сходную соль. Когда агонист 5-НТ содержит относительно основные функциональные группы, кислотно-аддитивные соли можно получать путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли, образованные неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодистоводородная кислота или фосфористые кислоты и т.п., а также соли, полученные из относительно органических кислот, таких нетоксичных как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталовая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная,

виннокаменная, метансульфоновая и т.п. Также включены соли аминокислот. такие как аргинат и т.п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуроновая кислоты и т.п. (см., например, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Агонист 5-НТ может содержать как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют конвертирование либо в основно-аддитивные, либо в кислотно-аддитивные соли.

[0080] Таким образом, агонист 5-НТ может существовать в соли, например, с фармацевтически приемлемыми кислотами. Настоящее изобретение включает такие соли. Неограничивающий примеры таких солей включают гидрохлориды, фосфаты, сульфаты, метансульфонаты, гидробромиды, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, пропионаты, тартраты (например, (+)-тартраты, (-)-тартраты или их смеси, включая рацемические смеси), сукцинаты, бензоаты и соли аминокислотами, такими как глутаминовая кислота, и четвертичные соли аммония (например, метилйодид, этилйодид и т.п.). Эти соли можно получать способами, известными специалистам в данной области.

[0081] Нейтральные формы агониста 5-НТ предпочтительно восстанавливают путем приведения в контакт соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения может отличаться от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

[0082] В дополнение к формам солей, агонист 5-НТ может быть предоставлен в форме пролекарства. Пролекарства представляют собой соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях, в результате чего образуются соединения по настоящему изобретению. Пролекарства агониста 5-НТ могут конвертироваться in vivo после введения. Кроме того, пролекарства агониста 5-НТ можно преобразовать в активные соединения с помощью химических или биохимических способов в условиях ех vivo, например, при контакте с подходящими ферментом или химическим реагентом.

[0083] Агонист 5-НТ может существовать как B несольватированных, так и в сольватированных формах, гидратированные формы. Как правило, сольватированные эквивалентны несольватированным формам и охватываются объемом настоящего изобретения. Агонист 5-НТ может существовать поликристаллической или в аморфной форме. Как правило, применений, формы эквивалентны для физические охватываемых настоящим изобретением, и находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0084] "Эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для достижения агонистом 5-НТ (включая фармацевтически приемлемые соли) назначенной цели 5-HT отсутствия агониста относительно (включая его фармацевтически приемлемые соли) (например, достижения эффекта, которого его вводят, лечения заболевания, снижения ПЛЯ активности белка/фермента, повышения активности белка/фермента, ингибирования каскада передачи сигнала или уменьшение одного или нескольких СИМПТОМОВ заболевания или состояния). Примером "эффективного количества" является количество агониста 5-HT (включая его фармацевтически приемлемые соли), которое является достаточным ДЛЯ обеспечения лечения, предупреждения ИЛИ уменьшения симптома или симптомов заболевания, которое также "терапевтически эффективным количеством". может быть названо "Уменьшение" симптома ИЛИ СИМПТОМОВ (N грамматические эквиваленты этого выражения) означает уменьшение тяжести или частоты симптома (ов) или устранение симптома (ов) (например, "Профилактически эффективное количество" припадков). собой лекарственного средства представляет количество лекарственного средства, которое при введении индивидууму имеет намеченный профилактический эффект, например, предупреждение или замедление возникновения (или повторного возникновения) повреждения, заболевания, патологии или состояния, или снижение вероятности возникновения (или повторного возникновения) заболевания, патологии ИЛИ состояния, повреждения, симптомов (например, припадков). Полный профилактический эффект не обязательно возникает при введении одной дозы, и он может

после ведения серии доз. Таким возникать только образом, профилактически эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений. Точные количества зависят от цели лечения и MOTYT быть определены специалистом В данной области использованием известных способов (см., например, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vol. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Lippincott, Williams & Wilkins).

[0085] Терапевтически эффективное количество агониста 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) первоначально можно определять в анализах на клеточной культуре. Целевые концентрации представляют собой те концентрации активного соединения (ий), которые способны обеспечивать способы, описанные в настоящем описании, как определяют с использованием способов, описанных в настоящем описании или известных в данной области.

[0086] Как хорошо известно в данной области, терапевтически эффективные количества для применения у человека также можно определять в моделях на животных. Например, дозу для человека можно составлять, чтобы достигать концентрации, для которой обнаружено, что она является эффективной у животных. Дозировку у корректировать посредством мониторинга человека ОНЖОМ эффективности соединений и изменения дозировки В увеличения или уменьшения, как описано выше. Коррекция дозы для достижения максимальной эффективности у человека на способов, описанных выше, и других способов, входит в пределы способностей специалиста в данной области.

[0087] Дозировки можно варьировать в зависимости от потребностей пациента и используемого соединения. Доза, вводимая пациенту, в контексте настоящего изобретения должна быть достаточной для обеспечения благоприятного терапевтического ответа у пациента с течением времени. Размер дозы также будет определяться существованием, природой и степенью каких-либо неблагоприятных побочных эффектов. Определение надлежащей дозировки для конкретной ситуации входит в пределы квалификации

практикующего специалиста. Как правило, лечение начинают с использованием более маленьких дозировок, которые являются меньшими, чем оптимальная доза соединения. После этого дозировку увеличивают с небольшим приращением до тех пор, пока не достигают оптимального эффекта в данных обстоятельствах.

[0088] Дозировки и интервалы можно корректировать индивидуально для обеспечения уровней вводимого соединения, эффективных для конкретного клинического показания, подвергаемого лечению. Это может обеспечить терапевтический режим, соответствующий тяжести болезненного состояния индивидуума.

[0089] C использованием идей, описанных В настоящем описании, может быть запланирован эффективный профилактический терапевтический режим лечения, который не значительной токсичности и, тем не менее, является эффективным лечения клинических симптомов, которые демонстрирует ДЛЯ конкретный пациент. Это планирование должно вовлекать тщательный выбор активного соединения с учетом таких факторов, как эффективность соединения, относительная биодоступность, масса наличие и тяжесть неблагоприятных побочных пациента, тела эффектов, предпочтительный способ введения и профиль токсичности выбранного средства.

[0090] "Контроль" или "контрольный эксперимент" используют в соответствии с его обычным значением, и он относится эксперименту, в котором индивидуумы или реагенты эксперимента подвергаются такому же воздействию, как И в параллельном эксперименте, за исключением некоторой процедуры, реагента или переменной эксперимента. В некоторых случаях, контроль используют в качестве стандарта для сравнения при оценке эффектов эксперимента. В некоторых вариантах осуществления 5-HT контроль является показателем активности агониста В отсутствие агониста 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли).

[0091] "Исследуемое соединение", как используют в рамках изобретения, относится к экспериментальному соединению, используемому в процессе скрининга для идентификации активности,

неактивности или другого модулирования конкретной биологической мишени или каскада, например, рецептора 5-HT. Исследуемое соединение может представлять собой агонист 5-HT, описанный в настоящем описании, включая его фармацевтически приемлемые соли.

"модулирование", "модулировать" [0092] Термин ИЛИ "модулятор" используют в соответствии с его обычным значением, и он относится к действию по изменению или варьированию одного или нескольких свойств. "Модулятор" относится к композиции или соединению, которые увеличивают или снижают уровень молекулымишени или функцию молекулы-мишени, или физическое состояние мишени молекулы. "Модулирование" относится к процессу изменения или варьирования одного или нескольких свойств. Например, как используют в отношении эффектов модулятора биологической мишени, "модулировать" означает изменять посредством повышения снижения свойства ИЛИ функции биологической мишени или количества биологической мишени (например, рецептора 5-НТ).

[0093] Как определено в настоящем описании, термин "ингибирование", "ингибировать", "ингибирующий" и т.п. отношении взаимодействия белок-ингибитор означает негативное влияние (например, снижение) на активность или функцию белка относительно активности или функции белка в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления ингибирование относится к уменьшению заболевания или симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности конкретного белка-мишени или нуклеиновой кислоты-мишени. Таким образом, ингибирование включает, меньшей мере отчасти, частичное или полное блокирование стимуляции, снижение, предупреждение или замедление активации инактивацию, десенсибилизацию или подавление передачи сигнала или активности белка/фермента или количества белка.

[0094] Термин "активация" или "активирующий" и т.п. относится к взаимодействиям белок-соединение, которые положительно влияют (например, повышают) на активность или функцию белка относительно активности или функции белка в отсутствие соединения-активатора. Активация может относиться к усиленной активности конкретного белка-мишени. Активация может

относиться к восстановлению утраченной функции мутантного белкамишени. Активация, как используют в рамках изобретения, может относиться к активации одного или нескольких рецепторов 5-HT.

[0095] "Приведение в контакт" используют в соответствии с его обычным значением, и оно относится к процессу обеспечения нахождения двух различных структур (например, химических соединений, включая биомолекулы, или клеток) достаточно близко, чтобы они реагировали, взаимодействовали или физически соприкасались. Однако должно быть понятно, что конечный продукт реакции можно получать непосредственно из реакции между добавленными реагентами или из промежуточного соединения одного или нескольких добавленных реагентов, которые могут образоваться в реакционной смеси.

[0096] Термин "приведение в контакт" может включать обеспечение реакции, взаимодействия ИЛИ физического двух структур, соприкосновения где две структуры представлять собой соединение, как описано в настоящем описании, белок или фермент. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт включает обеспечение взаимодействия соединения, описанного в настоящем описании, с рецептором, например, рецептором 5-НТ.

[0097] Термин "ассоциированный" или "ассоциированный с" в контексте вещества, или активности или функции вещества, ассоциированных с заболеванием, означает, что заболевание вызвано (полностью или частично), или симптом заболевания вызван (полностью или частично) веществом, или активностью или функцией вещества.

[0098] Термин "пациент" или "индивидуум, нуждающийся в этом," относится к живому организму, страдающему или предрасположенному к заболеванию или состоянию, которое можно лечить посредством введения фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании. Неограничивающие примеры включают людей, других млекопитающих, животных семейства бычьих, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других не являющихся млекопитающими животных, таких как данио-рерио. Пациентом может быть человек.

[0099] Термин "заболевание" или "состояние" относятся к состоянию или статусу здоровья пациента или индивидуума, которые могут быть подвергнуты лечению соединениями или способами, описанными в настоящем описании.

[0100] Термины "эпилептическое нарушение", "эпилептическое расстройство", "судорожное нарушение" или "эпилепсия" настоящем описании относятся к спектру хронических неврологических нарушений, наиболее часто характеризующихся присутствием неспровоцированных припадков. См., например, Noebels et. al., Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, 4th edition, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Эпилепсия, как используют в рамках изобретения, может относиться к повреждению головного мозга (например, вследствие травмы, инсульта или злокачественной опухоли) или генетической мутации. Симптомы эпилептических расстройств могут быть результатом аномальной электрохимической передачи сигнала между нейронами в головном мозге. Пациентов, испытавших два или более неспровоцированных припадка, можно считать имеющими эпилепсию.

[0101] Типы эпилептических расстройств включают, например, доброкачественную роландическую эпилепсию, эпилепсию передних младенческие судороги, ювенильную миоклоническую долей, (ЈМЕ), ювенильную абсансную эпилепсия эпилепсию, детскую абсансную эпилепсию (например, пикнолепсия), фебрильные судороги, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клефнера, синдром Драве (DS), генирализованную эпилепсию с фебрильными судорогами (GEFS+), тяжелую миоклоническую эпилепсию младенцев (SMEI), доброкачественные неонатальные семейные судороги (BFNC), синдром Веста, синдром Отахара, ранние миоклонические энцефалопатии, мигрирующую парциальную эпилепсию, младенческие эпилептические энцефалопатии, комплекс туберозного склероза (TSC), фокальную кортикальную дисплазию, лиссэнцефалию типа І, синдром Миллера-Дайкера, синдром Ангельмана, синдром ломкой Х-хромосомы, эпилепсию при нарушениях аутистического спектра, субкортикальную лентовидную гетеротопию, синдром Уокера-Варбург, болезнь

Альцгеймера, посттравматическую эпилепсию, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию, рефлекторную эпилепсию, синдром Расмуссена, эпилепсию височных долей, лимбическую эпилепсию, эпилептический статус, абдоминальную эпилепсию, массивный билатеральный миоклонус, менструальную эпилепсию, джексоновское эпилептическое нарушение, болезнь Унферрихта-Лундборга или светочувствительную эпилепсию.

[0102] "Фармацевтически приемлемый эксципиент" И "часть "фармацевтически приемлемый носитель" или носителя" относятся к веществу, которое способствует введению агониста 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) и всасывание у индивидуума, и может быть включено в композиции без обеспечения значительного неблагоприятного токсикологического эффекта Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают воду, NaCl, нормальные солевые растворы, раствор Рингера, нормальный раствор лактатный сахарозы, нормальный раствор глюкозы, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, вкусовые добавки, растворы солей (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза ИЛИ крахмал, сложные эфиры XUHQNW гидроксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидин и красители, и т.п. можно стерилизовать и, препараты если желательно, смешивать с вспомогательными средствами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и т.п., которые реагируют неблагоприятным образом с соединениями по изобретению. Специалисту В данной области будет понятно, ЧТО другие фармацевтически приемлемые эксципиенты являются пригодными в рамках настоящего изобретения.

[0103] Термин "препарат" включает состав агониста 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающим капсулу, в которой активный компонент с другими носителями или без них окружен носителем, который таким образом ассоциирован с ним.

Аналогично, включены крахмальные капсулы и пастилки. В качестве дозированных форм, пригодных для перорального введения, можно использовать таблетки, порошки, капсулы, пилюли, крахмальные капсулы и пастилки.

[0104] Как используют в рамках изобретения, термин "введение" означает пероральное введение, введение в качестве суппозитория, местный контакт, внутривенное, внутрибрюшинное, внутримышечное, проводимое внутрь очаг повреждения, интратекальное, интраназальное или подкожное введение, ИЛИ имплантацию устройства с замедленным высвобождением, например, осмотического мининасоса, индивидууму. Введение осуществляют любым путем, включая парентеральный ил чресслизистый (например, буккальный, сублингвальный, небный, десневой, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Парентеральное введение включает, например, внутримышечное, осуществляемое артериол, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрь внутрижелудочковое и внутричерепное. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, использование липосомальных составов, внутривенной инфузии, трасдермальных пластерей и т.д.

[0105] Агонист 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые его фармацевтические композиции можно доставлять трансдермально, местным путем, в качестве состава виде аппликаторных палочек, растворов, суспензий, эмульсий, мазей, паст, желе, красок, порошков и Пероральные препараты включают таблетки, пилюли, порошок, драже, капсулы, жидкости, пастилки, крахмальные капсулы, гели, сиропы, суспензии, т.Д., пригодные для приема взвеси, И пациентом. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории диспергируемые гранулы. Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, водные растворы или растворы вода/пропиленгликоль. Кроме TOPO, агонисты 5-HT (включая их фармацевтически приемлемые соли) могут включать обеспечивающие непрерывное высвобождение компоненты, и/или комфорт. Такие компоненты включают высокомолекулярные анионные имитирующие слизь полимеры, гелеобразующие полисахариды

тонкоизмельченные субстраты носителей лекарственных средств. Эти компоненты более подробно рассмотрены в патентах США № 4911920; 5403841; 5212162 и 4861760. Полное содержание этих патентов включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме всех целей. Агонист 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) также можно доставлять в качестве микросфер для замедленного высвобождения в организме. Например, микросферы ОНЖОМ вводить посредством внутрикожной инъекции содержащих лекарственное средство микросфер, которые осуществляют медленное высвобождение подкожно (см. Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995) в качестве биодеградинуемых и инъекционных гелеобразных составов (см., например, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); или в качестве микросфер для перорального введения (см., например, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Составы композиций агониста 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно доставлять с использованием липосом, которые сливаются с клеточной мембраной ИЛИ подвергаются эндоцитозу, т.е. с использованием лигандов рецепторов, связанных липосомой, которые связываются с белковыми рецепторами поверхности мембраны клетки, что приводит к эндоцитозу. С использованием липосом, в частности, когда поверхность липосом содержит лиганды, специфичные к клеткам-мишеням или иным образом конкретный предпочтительно направлены на орган, ОНЖОМ фокусировать доставку композиций агониста 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) в клетки-мишени in vivo (см., например, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. 46:1576-1587, 1989). Takwe Hosp. Pharm. композиции ОНЖОМ доставлять в качестве наночастиц.

[0106] Под "совместным введением" подразумевают, что композицию, описанную в настоящем описании. вводят в то же время, непосредственно до или непосредственно после проведения одного или нескольких дополнительных способов терапии. Агонист 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить отдельно или можно совместно вводить пациенту. Совместное введение включает одновременное или последовательное введение

соединений индивидуально ИЛИ В комбинации (более одного соединения). Таким образом, препараты также можно комбинировать, когда это желательно, с другими активными веществами (например, для снижения метаболической деградации). Агонист 5-НТ его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ доставлять трасдермально, местным путем или составлять В качестве аппликаторных палочек, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей.

[0107] Термины "дополнительная терапия", "терапия дополнительным средством", "вспомогательная терапия" и "терапия вспомогательным средством" используют в настоящем описании взаимозаменяемо, и они относятся к комбинированию агониста 5-НТ или его фармацевтически приемлемой соли с другим противосудорожным препаратом для лечения эпилепсии.

"Противосудорожное лекарственное средство", "противоэпилептическое лекарственное средство", "AED" или "противосудорожный препарат" используют в настоящем описании взаимозаменяемо и в соответствии с их распространенным и обычным значением, и он включает композиции для снижения или устранения Противосудорожные препараты включают, НО не ограничиваются ими, ацетазоламид, бензодиазепин, каннабадиолы, карбамазепин, клобазам, клонезепам, эсликарбазепина ацетат, этосуксимид, HNOTOTE, фелбамат, фенфлурамин, фосфенитоин, габапентин, ганаксолон, гуперзин Α, лакозамид, леветирацетам, нитразепам, окскарбазепин, перампанел, пирацетам, фенобарбитал, фенитоин, бромид калия, прегабалин, примидон, ретигабин, руфинамид, вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, стирипентол, тиагабин, топирамат, вигабатрин или зонисамид.

[0109] Как используют в рамках изобретения, "резистентный" относится к снижению эффективности агента или лекарственного средства. Например, индивидуум, который является "резистентным" К ингибитором обратного лечению серотонина (например, такому как фенфлурамин) демонстрирует сниженный ответ относительно ответа, наблюдаемого, когда индивидуума впервые лечили ингибитором обратного захвата серотонина.

[0110] Как используют в рамках изобретения, термин "не значительной степени" означает, что агонист связывает в рецептора 5НТ по изобретению демонстрирует в 10 раз, или в 20 раз, или в 50 раз, или в 60 раз, или в 70 раз, или в 80 раз, или 90 раз, или в 100 раз меньшее связывание с трансмембранным белком, например, таким как рецептор5НТ, рецептор NPY YP, Ca+-канал, С1-канал, переносчик GABA или рецептор GABA-A1, Na-канал, переносчик 5HT и/или рецептор CB1 или СВ2. Этот сниженный уровень связывания можно измерять посредством ELISA или биосенсорного анализа (например, Biacore). по изобретению одном примере агонист рецептора 5НТ связывается на поддающемся обнаружению уровне с рецептором $5 \mathrm{HT}_{1 \mathrm{A}}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{2C}$, $5HT_{3}$, $5HT_{4}$, $5HT_{6}$, $5HT_{7}$, NPY Y1, Ca-каналом Lтипа, Са-каналом (N-типа), SK-Са-каналом, GABA-зависимым Clканалом, переносчиком GABA, рецептором GABA-A1, рецептором GABA-В1b, Na-каналом, переносчиком 5HT, рецептором СВ1, рецептором CB2, BZD или эстрогеном ER альфа, при измерении посредством ELISA, или Biacore, или вестерн-блоттинга, или FACS. В этом отношении, "не связывает на поддающемся обнаружению уровне" означает, что уровень связывания не превышает в значительной фоновый уровень. В иллюстративных осуществления агонист 5-НТ не модулирует в значительной степени активность по меньшей мере одного из рецептора $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, 5HT_{1D}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₆, 5HT₇, NPY Y1, Са-канала L-типа, Са-N-типа, SK-Ca-канала, GABA-зависимого переносчика GABA, рецептора GABA-A1, рецептора GABA-B1b, канала, переносчика 5HT, рецептора CB1, рецептора CB2, BZD или ЕК эстрогена альфа. Как используют в рамках изобретения, термин "не модулирует в значительной степени активность" означает, что агонист рецептора 5НТ по изобретению индуцирует опосредуемый рецептором биологический ответ, который по существу сходен с его активностью в отсутствие активирующего или ингибирующего лиганда.

[0111] Способы лечения

[0112] В рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения эпилептического расстройства. В одном аспекте

представляет собой способ лечения способ эпилептического расстройства посредством введения индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества агониста рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения эпилептического расстройства путем введения индивидууму, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, как описано в настоящем описании, где фармацевтическая композиция включает агонист рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемую соль. Индивидуум может иметь (например, может принимать пищу в соответствии с) кетогенную диету. Индивидуум может иметь сердечно-сосудистое заболевание. Индивидуум может быть резистентным к лечению ингибитором обратного захвата серотонина. Индивидуум может быть подвержен побочным эффектам при введении ингибитора обратного Индивидуум может представлять собой серотонина. ребенка (например, индивидуум, имеющий педиатрическое эпилептическое состояние).

[0113] Эпилептическое расстройство может представлять собой доброкачественную роландическую эпилепсию, эпилепсию передних долей, младенческие судороги, ювенильную миоклоническую (ЈМЕ), ювенильную абсансную эпилепсия эпилепсию, детскую абсансную эпилепсию (например, пикнолепсия), фебрильные судороги, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию Лафора, синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клефнера, синдром Драве, генирализованную эпилепсию с фебрильными судорогами (GEFS+), тяжелую миоклоническую эпилепсию младенцев (SMEI), доброкачественные неонатальные семейные судороги (BFNC), синдром Веста, синдром Отахара, ранние миоклонические энцефалопатии, мигрирующую парциальную эпилепсию, младенческие эпилептические энцефалопатии, комплекс туберозного склероза (TSC), фокальную кортикальную дисплазию, лиссэнцефалию типа І, синдром Миллера-Дайкера, синдром Ангельмана, синдром ломкой Х-хромосомы, эпилепсию при нарушениях аутистического спектра, субкортикальную гетеротопию, синдром Уокера-Варбург, лентовидную Альцгеймера, посттравматическую эпилепсию, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию, рефлекторную эпилепсию, синдром

Расмуссена, эпилепсию височных долей, лимбическую эпилепсию, эпилептический статус, абдоминальную эпилепсию, массивный билатеральный миоклонус, катамениальную эпилепсию, джексоновское эпилептическое нарушение, болезнь Унферрихта-Лундборга эпилепсию. Эпилепсия светочувствительную эпилепсия может включать генерализованные судороги или парциальные (т.е. фокальные) судороги.

[0114] Эпилептическое расстройство может представлять собой синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, младенческие судороги или синдром Отахара. Эпилептическое расстройство может представлять собой синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, младенческие судороги или синдром Отахара, или педиатрическое эпилептическое расстройство. Педиатрическое эпилептическое расстройство может представлять собой доброкачественную детскую эпилепсию, доброкачественные неонатальные семейные судороги (BFNC), фебрильные судороги, синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, младенческие судороги, синдром Oraxapa, ювенильную эпилепсию, ювенильную абсансную миоклоническую эпилепсию, детскую абсансную эпилепсию (например, пикнолепсию), Эпилептическое расстройство младенческие судороги. представлять собой синдром Драве.

[0115] Педиатрическое эпилептическое расстройство может собой доброкачественную детскую представлять эпилепсию. Педиатрическое эпилептическое расстройство может представлять собой доброкачественные неонатальные семейные судороги (BFNC). Педиатрическое эпилептическое расстройство может представлять фебрильные Педиатрическое собой судороги. эпилептическое расстройство тэжом представлять собой синдром Драве. Педиатрическое эпилептическое расстройство может представлять собой синдром Леннокса-Гасто. Педиатрическое эпилептическое расстройство может представлять собой младенческие судороги. Педиатрическое эпилептическое расстройство может представлять собой синдром Отахара. Педиатрическое эпилептическое расстройство может представлять собой ювенильную миоклоническую эпилепсию. Педиатрическое эпилептическое расстройство собой ювенильную представлять абсансную эпилепсию.

Педиатрическое эпилептическое расстройство может представлять собой детскую абсансную эпилепсию (например, пикнолепсию). Педиатрическое эпилептическое расстройство может представлять собой младенческие судороги.

[0116] Эпилептическое расстройство может быть результатом неврологического заболевания или повреждения, например, такого как энцефалит, церебрит, абсцесс, инсульт, опухоль, травма, генетическое повреждение, туберозный склероз, церебральная гипоксическая-ишемическая дисгенезия ИЛИ энцефалопатия. Эпилептическое расстройство тэжом быть ассоциировано нейродегенеративным заболеванием, например, таким как болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. Эпилептическое расстройство может быть ассоциировано с аутизмом. Эпилептическое расстройство может быть ассоциировано с мутацией в гене. Эпилептическое заболевание может быть ассоциировано с компульсивным поведением или электрографическими судорогами. Введение агониста рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемой соли может ингибировать компульсивное поведение или электрографические судороги при эпилептическом расстройстве, у индивидуума С болезнью Альцгеймера (например, у индивидуума, страдающего Альцгеймера), у индивидуума с аутизмом (например, у индивидуума, имеющего аутизм) или у индивидуума с болезнью Паркинсона у индивидуума, страдающего болезнью (например, Паркинсона). Таким образом, агонист рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемая соль может ингибировать судорожное поведение или электрографические судороги при эпилептическом расстройстве. Агонист 5-НТ или его фармацевтически приемлемая соль может судорожное поведение ИЛИ электрографические судороги у индивидуума с болезнью Альцгеймера. Агонист рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемая соль может ингибировать электрографические судорожное поведение ИЛИ судороги 5-HT индивидуума аутизмом. Агонист рецептора его фармацевтически приемлемая соль может ингибировать судорожное электрографические судороги у индивидуума с поведение ИЛИ болезнью Паркинсона.

[0117] Введение агониста рецептора 5-НТ или его

фармацевтически приемлемой соли может снижать встречаемость (например, количество случаев возникновения) неспровоцированных припадков у индивидуума по сравнению с отсутствием агониста рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемой соли. Таким образом, можно проводить мониторинг ответа пациента на введение агониста рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемой соли постепенно по сравнению с моментом времени до введения соединений, описанных в настоящем описании (например, контроль или контрольный момент времени).

5-HT [0118] Введение агониста рецептора ИЛИ его фармацевтически приемлемой соли может снижать или предупреждать миоклонические судороги или эпилептический статус у индивидуума по сравнению с отсутствием агониста рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемой соли. Введение агониста рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемой соли может снижать или предотвращать миоклонические судороги у индивидуума по сравнению с отсутствием агониста рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемой соли. Введение агониста рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемой соли может снижать или предотвращать эпилептический статус у индивидуума по сравнению с отсутствием агониста рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемой соли. Таким образом, можно проводить мониторинг ответа пациента на 5-HT агониста рецептора введение ИЛИ его фармацевтически приемлемой соли постепенно по сравнению с моментом времени до введения соединений, описанных в настоящем описании (например, контроль или контрольный момент времени).

[0119] Эпилептическое расстройство может представлять собой эпилептическое расстройство, которое не отвечает на лечение противоэпилептическим лекарственным средством (AED). Индивидуум может иметь кетогенную диету. Эпилептическое расстройство может представлять собой эпилептическое расстройство у взрослого индивидуума (например, старше 16 лет).

[0120] Эпилептическое расстройство может представлять собой эпилептическое расстройство у детей. Таким образом, эпилептическое расстройство может представлять собой педиатрическое эпилептическое расстройство. Возраст ребенка

может составлять менее чем приблизительно 1 неделя. Возраст ребенка может составлять менее чем приблизительно 1 месяц. Возраст ребенка может составлять менее чем приблизительно месяцев. Возраст ребенка может составлять менее месяцев. приблизительно 12 Возраст ребенка может составлять приблизительно 2 года. Возраст ребенка составлять менее чем приблизительно 3 года. Возраст ребенка может составлять менее чем приблизительно 4 года. ребенка может составлять менее чем приблизительно 5 лет. Возраст ребенка может составлять менее чем приблизительно 6 лет. Возраст ребенка может составлять менее чем приблизительно 7 лет. Возраст ребенка может составлять менее чем приблизительно 8 лет. Возраст ребенка может составлять менее чем приблизительно 9 лет. Возраст ребенка может составлять менее чем приблизительно 10 Возраст ребенка может составлять менее чем приблизительно 12 лет.

[0121] Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 1 неделя. Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 1 месяц. Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 6 месяцев. Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 12 месяцев. Возраст ребенка составлять более чем приблизительно 2 года. Возраст более чем приблизительно 3 ребенка может составлять Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 4 года. Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 5 лет. Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 5 лет. Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 6 лет. Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 7 лет. Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 8 лет. Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 9 лет. Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 10 лет. Возраст ребенка составлять более может чем приблизительно 11 лет. Возраст ребенка может составлять более чем приблизительно 12 лет.

[0122] Ребенок может иметь эпилептическое расстройство, которое лечат введением АЕD, как описано в настоящем описании.

Таким образом, агонист рецептора 5-HT или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить такому ребенку (например, в качестве вспомогательной терапии).

[0123] В другом аспекте предусматривается способ лечения синдрома Драве. Способ лечения синдрома Драве включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества агониста рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемой соли. Способ лечения синдрома Драве может включать введение индивидууму, нуждающемуся в GTOM, фармацевтической композиции агониста рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем описании. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно совместно вводить индивидууму, нуждающемуся в этом, с АЕD, как описано в настоящем описании.

[0124] В способах, описанных в настоящем описании, агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно совместно вводить с противоэпилептическим лекарственным (AED). AED может представлять собой ацетазоламид, средством бензодиазепин, каннабадиолы, карбамазепин, клобазам, клонезепам, эсликарбазепина ацетат, этосуксимид, HNOTOTE, фелбамат, фенфлурамин, фосфенитоин, габапентин, ганаксолон, гуперзин А, лакозамид, ламотригин, леветирацетам, нитразепам, окскарбазепин, пирацетам, фенобарбитал, фенитоин, перампанел, бромид прегабалин, примидон, ретигабин, руфинамид, вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, стирипентол, тиагабин, топирамат, вигабатрин или зонисамид. AED может представлять собой вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, клонезепам, этосуксимид, фелбамат, габапентин, карбамазепин, окскарбазепин, ламотригин, леветирацетам, фенобарбитал, прегабалин, примидон, бензодиазепин, топирамат, бромид калия, фенитоин, стирипентол, вигабатрин или зонисамид. AED может представлять собой вальпроевую кислоту, габапентин, топирамат, карбамазепин, натрия, окскарбазепин или вигабатрин.

[0125] AED может представлять собой ацетазоламид. AED может представлять собой бензодиазепин. AED может представлять собой каннабадиолы. AED может представлять собой карбамазепин. AED

может представлять собой клобазам. АЕD может представлять собой клонезепам. AED может представлять собой эсликарбазепина ацетат. АЕD может представлять собой этосуксимид. AED может представлять собой этотоин. AED может представлять собой фелбамат. AED может представлять собой фенфлурамин. AED может представлять собой фосфенитоин. AED может представлять собой габапентин. AED может представлять собой ганаксолон. AED может представлять собой гуперзин А. AED может представлять собой лакозамид. AED может представлять собой ламотригин. AED может представлять собой леветирацетам. AED может представлять собой нитразепам. AED может представлять собой окскарбазепин. АЕD может представлять собой перампанел. AED может представлять собой пирацетам. AED может представлять собой фенобарбитал. АЕD может представлять собой фенитоин. AED может представлять собой бромид калия. AED может представлять собой прегабалин. AED может представлять собой примидон. AED может представлять собой ретигабин. AED может представлять собой руфинамид. АЕD может представлять собой вальпроевая кислота. AED может представлять собой вальпроат натрия. АЕД может представлять собой стирипентол. АЕД может AED тиагабин. представлять собой может представлять топирамат. AED может представлять собой вигабатрин. AED может представлять собой зонисамид. Клемизол или аналог клемизола (включая его фармацевтически приемлемые соли) ИЛИ фармацевтическую композицию клемизола или аналога клемизола можно вводить в качестве вспомогательной терапии для одного или нескольких АЕD, описанных в настоящем описании.

[0126] Агонист рецептора 5-НТ или его фармацевтически соль, таким образом, ОНЖОМ вводить В качестве вспомогательной (например, в комбинации с) терапии для AED для лечения судорого, включая судороги, ассоциированные эпилептическими расстройствами, описанными в настоящем описании. Агонист рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в качестве вспомогательной терапии (например в комбинации с) для AED для лечения судорог, включая судороги, ассоциированные с эпилептическими расстройствами, описанными в настоящем описании.

[0127] Эпилептическое расстройство может характеризоваться припадками ИЛИ генерализованными парциальными Эпилептическое расстройство может характеризоваться парциальными припадками. Эпилептическое расстройство может характеризоваться припадками. Парциальный генерализованными припадок тэжом собой простой фокальный припадок, комплексный парциальный фокальный фокальный припадок ИЛИ припадок ионичаота генерализацией. Генерализованный припадок тэжом представлять собой генерализованный тонико-клонический припадок, абсанс-припадок (т.е. малый припадок), миоклонические судороги, клонические судороги, тонические судороги или атонические судороги.

[0128] При COBMECTHOM введении AED, С описанными описании, агонист рецептора 5-HT (включая настоящем его фармацевтически приемлемые соли) И AED ОНЖОМ вводить одновременно. При одновременном введении агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно составлять вместе с AED (т.е. в одной дозированной единице). Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно составлять для отдельного введения от АЕD, но проводимого При совместном составлении ТО же время. описанными в настоящем описании, агонист рецептора 5-НТ (включая фармацевтически приемлемые соли) вводить его ОНЖОМ последовательно (например, ДО или после) введения AED. Как указано в данной области, специалист в данной области может без труда определить последовательный порядок введения.

[0129] Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в дозе от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в дозе от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) вводить дозе ОТ приблизительно ДО приблизительно 600 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) МОЖНО вводить дозе приблизительно 25 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг.

рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) Γ O приблизительно 25 мг/кг вводить дозе приблизительно 400 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) МОЖНО вводить В ОТ приблизительно 25 мг/кг до приблизительно 350 мг/кг. Агонист (включая его фармацевтически приемлемые соли) рецептора 5-НТ \circ T приблизительно 25 Mr/kr ОНЖОМ вводить В дозе ДО приблизительно 300 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его соли) фармацевтически приемлемые ОНЖОМ вводить В позе TOприблизительно 25 мг/кг до приблизительно 250 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) приблизительно 25 вводить В дозе \circ T Mr/Kr ДО приблизительно 200 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) МОЖНО вводить приблизительно 25 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) 25 ОНЖОМ вводить В дозе \circ T приблизительно мг/кг ДО приблизительно 100 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить В дозе ОТ приблизительно 25 мг/кг до приблизительно 75 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) приблизительно 25 мг/кг вводить В дозе \circ T приблизительно 50 мг/кг. Как используют в рамках изобретения "мг/кг" относится к мг на кг массы тела индивидуума. Дозировки, настоящем описании, включают введение рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) качестве единственного терапевтического активного вещества или введение агониста рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) в качестве терапевтического активного вещества в комбинации (как описано в настоящем описании) с АЕD, описанным в настоящем описании.

[0130] Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в дозе приблизительно 1 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в дозе приблизительно 5 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли)

можно вводить в дозе приблизительно 10 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в дозе приблизительно 20 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить дозе приблизительно 25 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его соли) фармацевтически приемлемые ОНЖОМ вводить дозе приблизительно 30 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить В дозе приблизительно 40 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить дозе приблизительно 50 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить дозе приблизительно 75 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить позе приблизительно 100 мг/кг.

[0131] Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в дозе приблизительно 125 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в дозе приблизительно 150 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в дозе приблизительно 175 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в дозе приблизительно 200 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая фармацевтически приемлемые соли) можно вводить приблизительно 225 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить дозе приблизительно 250 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его приемлемые фармацевтически соли) ОНЖОМ вводить В дозе приблизительно 275 мг/кг.

[0132] Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в дозе приблизительно 300 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в дозе приблизительно 325 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в дозе приблизительно 350 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить

в дозе приблизительно 375 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая фармацевтически приемлемые соли) можно вводить приблизительно 400 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить В дозе приблизительно 425 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить дозе приблизительно 450 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить В дозе приблизительно 475 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить дозе приблизительно 500 мг/кг.

[0133] агониста рецептора 5-HT Аналог (включая его приемлемые соли) фармацевтически ОНЖОМ вводить дозе приблизительно 600 мг/кг. Агонист рецептора 5-HT (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить В позе приблизительно 700 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить дозе приблизительно 800 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить В дозе приблизительно 900 мг/кг. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить дозе приблизительно 1000 мг/кг.

[0134] Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически соли) ОНЖОМ вводить В дозировках, описанных приемлемые настоящем описании, по меньшей мере один раз в сутки (например, один раз каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 часов). Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые каждые сутки в дозировках, соли) можно вводить описанных настоящем описании. Агонист рецептора 5-HT (включая фармацевтически приемлемые соли) можно вводить по меньшей мере два раза в неделю в дозировках, описанных в настоящем описании. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые можно вводить по меньшей мере три раза в неделю, описано в настоящем описании. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) можно вводить раз в месяц, как описано в настоящем описании.

[0135] В рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения заболевания или нарушения, вызванного дефицитом головном мозге ИЛИ активностью серотонина В ОДНОГО нескольких рецепторов 5НТ, посредством введения терапевтически эффективного количества клемизола, аналога клемизола ИЛИ фармацевтически приемлемой соли. Заболевание ИЛИ вызванное дефицитом серотонина в головном мозге или активностью одного или нескольких рецепторов 5НТ, может представлять собой. Заболевание или нарушение, вызванное дефицитом серотонина головном мозге или активностью одного или нескольких рецепторов может представлять собой синдром ломкой Х-Хромосомы. Заболевание или нарушение, вызванное дефицитом серотонина головном мозге или активностью одного или нескольких рецепторов 5НТ, может представлять собой синдром Прадера-Вилли. Заболевание или нарушение, вызванное дефицитом серотонина в головном мозге или активностью одного или нескольких рецепторов 5НТ, может представлять собой шизофрению. Заболевание ИЛИ вызванное дефицитом серотонина в головном мозге или активностью одного или нескольких рецепторов 5НТ, может представлять собой депрессию. Заболевание или нарушение, вызванное дефицитом серотонина головном мозге ИЛИ активностью нескольких рецепторов 5НТ, может представлять собой болезнь Заболевание или нарушение, вызванное Альцгеймера. дефицитом серотонина в мозге ИЛИ активностью одного ГОЛОВНОМ нескольких рецепторов 5НТ, может представлять собой Заболевание или нарушение, вызванное дефицитом серотонина головном мозге или активностью одного или нескольких рецепторов 5НТ, может представлять собой невропатическую боль. Заболевание или нарушение, вызванное дефицитом серотонина в головном мозге или активностью одного или нескольких рецепторов 5НТ, может представлять собой болезнь Паркинсона. Заболевание или нарушение, вызванное дефицитом серотонина в головном мозге или активностью ОДНОГО или нескольких рецепторов 5HT, представлять собой синдром раздраженного кишечника. Заболевание или нарушение, вызванное дефицитом серотонина в головном мозге или активностью одного или нескольких рецепторов

представлять собой деменцию.

[0136] Кроме того, в рамках настоящего изобретения предусматривается способ модулирования активности рецептора 5НТ, включающий приведение в контакт рецептора 5НТ с клемизолом, аналогом клемизола или их фармацевтически приемлемой солью.

[0137] Аналог клемизола может включать соединения формулы (I), описанные в настоящем описании, и может включать соединения сходной структуры, как указано, например, в PCT/US2008/076804, W010107739, W02009039248 или патенте США № 4011322, которые включены в настоящее описание в качестве ссылок.

[0138] В вариантах осуществления изобретение относится к синдрома способам лечения эпилепсии ИЛИ Драве посредством введения терапевтически эффективного количества тразадона или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 600 мг/сутки. В вариантах осуществления способы предназначены для эпилепсия. В вариантах осуществления эпилепсия представляет собой педиатрическую эпилепсию. В вариантах осуществления способы предназначены для лечения синдрома Драве.

[0139] Фармацевтические композиции

[0140] В рамках настоящего изобретения предусматриваются фармацевтические композиции, содержащие агонист рецептора 5-НТ или его фармацевтически приемлемую соль, пригодные для лечения вышеупомянутых заболеваний или нарушений. Фармацевтическая композиция может быть составлена в качестве таблетки, порошка, капсулы, пилюли, крахмальной капсулы или пастилки, как описано в настоящем описании. Фармацевтическая композиция может быть составлена в качестве таблетки, капсулы, пилюли, крахмальной капсулы или пастилки для перорального введения. Фармацевтическая композиция может быть составлена для растворения в растворе для введения такими способами, как, например, внутривенное введение. Фармацевтическая композиция төжом быть составлена ДЛЯ перорального введения, введения посредством суппозитория, местного введения, внутривенного введения, внутрибрюшинного введения, внутримьшечного введения, введения внутрь

повреждения, интратекального введения, интраназального введения, подкожного введения, имплантации, трансдермального введения или трансмукозального введения, как описано в настоящем описании.

[0141] При введении в качестве фармацевтической композиции, фармацевтические композиции могут включать оптические изомеры, диастереомеры, энантиомеры, изоформы, полиморфы, гидраты, сольваты или продукты, или фармацевтически приемлемые соли агониста рецептора 5-НТ. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли), включенный в фармацевтическую композицию, может быть ковалентно связан с частью носителя, как описано выше. Альтернативно агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли), включенный в фармацевтическую композиция, не связан ковалентно с частью носителя.

[0142] Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ОНЖОМ вводить ИЛИ совместно индивидууму, нуждающемуся в этом, с AED, как описано в настоящем описании. Совместное введение подразумевает одновременного или последовательного введения, как описано в настоящем описании, агониста рецептора 5-НТ по отдельности или в комбинации (например, более одного соединения - например, АЕD, настоящем описании). Препараты описанного В также желательно, с другими комбинировать, когда ЭТО активными веществами (например, для предотвращения припадков).

[0143] Составы

[0144] Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или фармацевтическую композицию, описанную в настоящем описании, можно получать и вводить в широком множестве пероральных, парентеральных и местных дозированных форм. Таким образом, агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или фармацевтическую композицию, описанную в настоящем описании, можно вводить посредством инъекции (например внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, подкожно, внутрь двенадцати перстной кишки или внутрибрюшинно). Также агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или фармацевтическую композицию, описанную в настоящем описании, можно вводить посредством ингаляции, например, интраназально.

Кроме того, агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или фармацевтическую композицию можно вводить трансдермально. Также предусматривается, что множество путей введения (например, внутримышечный, пероральный, можно использовать для введения трансдермальный) агониста рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или фармацевтической композиции, содержащей его. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании, могут включать фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент и один или несколько агонистов рецептора 5-НТ (включая их фармацевтически приемлемые соли). Фармацевтические композиции, описанные настоящем описании, могут включать фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, один или несколько агонистов рецептора (включая их фармацевтически приемлемые соли) и один или несколько АЕО, как описано в настоящем описании.

[0145] Препарат может включать фармацевтически приемлемые носители. Фармацевтически приемлемые носители могут быть либо либо жидкими. Препараты в твердой форме включают твердыми, порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или несколько веществ, которые могут действовать в качестве разбавителей, вкусовых добавок, связующих веществ, консервантов, разрыхлителей таблеток ИЛИ инкапсулирующего материала.

В порошках носитель может быть тонкоизмельченным твердым веществом В смеси С тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент может быть смешан с носителем, имеющим необходимые связывающие свойства, В подходящих соотношениях и прессованным в желаемой форме И желаемом размере.

[0147] Порошки и таблетки предпочтительно содержат от 5% до 70% активного соединения. Подходящие носители представляют собой карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, легкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин "препарат" включает состав активного соединения с

инкапсулирующим материалом, таким как носитель, обеспечивающий капсулу, в которой активный компонент с другими носителями или без них, окружен носителем, который таким образом ассоциирован с ним. Аналогично, включены крахмальные капсулы и пастилки. В качестве твердых дозированных форм, пригодных для перорального введения, можно использовать таблетки, порошки, капсулы, пилюли, крахмальные капсулы и пастилки.

[0148] Подходящие твердые эксципиенты включают, HOHe ограничиваются ими, карбонат магния; стеарат магния; тальк; пектин; декстрин; крахмал; трагакант; легкоплавкий воск; масло какао; углеводы; сахара, включая, но не ограничиваясь ими, лактозу, сахарозу, маннит или сорбит, крахмал из кукурузы, пшеницы, риса, картофеля или других растений; целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлоза метилцеллюлоза, или натрий карбоксиметилцеллюлоза; И камеди, включая гуммиарабик трагакант; а также белки, включая, но не ограничиваясь ими, желатин И коллаген. Если желательно, ОНЖОМ добавлять или солюбилизирующие дезитегрирующие средства, такие как поперечно-сшитый поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

[0149] Сердцевины драже предоставляются с ИМИЩКДОХДОП покрытиями, такими как концентрированные растворы сахаров, гуммиарабик, которые также могут содержать тальк, поливинилпирролидон, карбопол гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лакирующие растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В таблетки и покрытия драже можно добавлять красители или пигменты для идентификации продукта или для охарактеризации количества агониста рецептора 5-HT (включая его фармацевтически приемлемые соли) или фармацевтической композиции (т.е. дозировки). Фармацевтические препараты, описанные в настоящем описании, можно использовать С использованием, например, твердых изготовленных из желатина, а также мягких запаянных капсул, изготовленных из желатина и покрытия, такого как глицерин или сорбит.

[0150] Для получения суппозиториев легкоплавкий воск, такой

как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала плавят и активный компонент гомогенно диспергируют в ней, например, посредством перемешивания. Затем расплавленную гомогенную смесь переливают в формы удобного размера, позволяют остыть и, тем самым, затвердеть.

[0151] Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, водные растворы или растворы в воде/пропиленгликоле. Для парентеральной инъекции жидкие препараты можно составлять в растворе в виде водного раствора полиэтиленгликоля.

[0152] Когла требуется является желательным ИЛИ парентеральное применение, особенно подходящими добавками для агониста рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или фармацевтической композиции, содержащей его, являются инъекционные стерильные растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, а также суспензии, эмульсии или имплантаты, в TOMчисле суппозитории. В частности, носители для парентерального введения включают водные растворы декстрозы, солевой раствор, чистую воду, этанол, глицерин, пропиленгликоль, арахисовое масло, кунжутное масло, блок-полимеры полиоксиэтилена и т.п. Удобными единичными дозировками являются ампулы. Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или фармацевтическая композиция, содержащая его, также может быть заключен в липосомы или введен посредством чрескожных насосов пластырей. Фармацевтические добавки, пригодные применения в рамках настоящего изобретения, включают добавки, описанные, например, в Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Co., Easton, PA) и WO 96/05309, идеи обеих из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок.

[0153] Водные растворы, пригодные для перорального применения, можно получать путем растворения активного компонента в воде и добавления подходящих красителей, вкусовых добавок, стабилизаторов и загустителей, если желательно. Водные суспензии, пригодные для перорального применения, можно получать путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические

камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик, диспергирующих или смачивающих веществ, таких как встречающийся в природе фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкилена с жирной кислотой оксида (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации оксида этилена с алифатическим спиртом длинной цепи (например, гептадекаэтилен оксицетанол), продукт конденсации оксида этилена с неполным образованным жирной кислотой и гекситом (например, полиоксиэтилен сорбит моноолеат) или продукт конденсации оксида этилена с неполным эфиром, образованным жирной кислотой и гексита (например, полиоксиэтилен ангидридом моноолеат). Водная суспензия также может содержать один или несколько консервантов, таких этил или пиподп-н как Π гидроксибензоат, один или несколько красителей, одну или несколько вкусовых добавок и один или несколько подсластителей, таких как сахароза, аспартам или сахарин. Составы можно корректировать по осмолярности.

[0154] Также настоящее изобретение охватывает препараты в форме, которые предназначены для конвертирования, непосредственно перед применением, в препараты в жидкой форме для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и ЭМУЛЬСИИ. Эти препараты могут содержать, в дополнение к активному компоненту, красители, вкусовые добавки, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные диспергирующие подсластители, средства, загустители, солибилизаторы и т.п.

[0155] Масляные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как глицерин, сорбит или сахароза, можно добавлять для обеспечения имеющего приятный вкус перорального препарата. Эти составы МОЖНО консервировать добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота. В качестве инъекционного масляного носителя, см. Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997. Фармацевтические

составы, описанные в настоящем описании, также могут иметь форму эмульсий типа "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло, описанное выше, или их смесь. Подходящие эмульгаторы включают встречающиеся в природе камеди, такие как гуммиарабик и трагакантовая камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или неполные эфиры, образованные жирными кислотами и ангидридами гекситов, такие как сорбитан моноолеат, и продукты конденсации этих неполных эфиром с оксидом этилена, такие как моноолеат. полиоксиэтилен сорбитан Эмульсия также содержать подсластители и вкусовые добавки, например, в составах сиропов и эликсиров. Такие составы также могут содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант или краситель.

Предпочтительно фармацевтический единичной дозированной форме. В такой форме препарат подразделен единичные дозы, содержащие соответствующие на количества активного компонента. Единичная дозированная форма тэжом представлять собой упакованный препарат, упаковку, содержащую дискретные количества препарата, такую как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также единичная дозированная форма может представлять собой непосредственно капсулу, таблетку, крахмальную капсулу или пастилку, или она может представлять собой подходящее количество любого из них в упакованной форме.

[0157] Количество активного компоненте в препарате единичной дозы может варьироваться или может быть доведено до величины от 0,1 мг до 10000 мг в зависимости от конкретного применения и эффективности активного компонента. Если желательно, композиция также может содержать другие совместимые лекарственные средства.

[0158] Составы могут включать поверхностно-активное вещество или другой подходящий сорастворитель в композиции. Такие сорастворители включают: полисорбат 20, 60 и 80; плюроник F-68, F-84, и P-103; циклодекстрин; и полиоксил 35 касторовое масло. Такие сорастворители обычно используют на уровне от приблизительно 0,01% до приблизительно 2% по массе. Вязкость,

превышающая вязкость простых водных растворов, может быть желательной для снижения вариабельности при распределении физического составов, ДЛЯ снижения разделения компонентов суспензионного или эмульсионного состава, и/или в ином случае для улучшения состава. Такие загустители включают, например, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, хондроитинсульфат и его соли, гиалуроновую кислоту и ее соли и комбинации вышеуказанных. Такие средства обычно используют на уровне от приблизительно 0,01% до приблизительно 2% по массе.

[0159] Вязкость, превышающая вязкость простых растворов, может быть желательной для снижения вариабельности при распределении составов, для снижения физического разделения компонентов суспензионного или эмульсионного состава, и/или в ином случае для улучшения состава. Такие загустители включают, например, поливиниловый спирт, подивинилпироодидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, хондроитинсульфат И его соли, гиалуроновую кислоту и ее соли и комбинации вышеуказанных, другие средства, известные специалистам в данной области. Такие средства обычно используют на уровне от приблизительно 0,01% до приблизительно 2% по массе. Определение приемлемых количеств любого из вышеуказанных адъювантов может без труда осуществить специалист в данной области.

[0160] Фармацевтические композиции, кроме того, могут включать компоненты для обеспечения замедленного высвобождения и/или комфорта. Такие компоненты включают высокомолекулярные, анионные имитирующие слизь полимеры, гелеобразующие полисахариды и тонкоизмельченные субстраты носителей лекарственных средств. Эти компоненты более подробно рассмотрены в патентах США № 4911920; 5403841; 5212162 и 4861760. Полное содержание этих патентов включено в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме для всех целей.

[0161] Фармацевтическая композиция может быть предназначена

для внутривенного применения. Фармацевтически приемлемый эксципиент может включать буферы для коррекции рН до желаемого диапазона для внутривенного применения. Известны многие буферы, включая соли неорганических кислот, такие как фосфат, борат и сульфат.

[0162] Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или его фармацевтическую композицию можно доставлять трансдермально для лечения эпилептических расстройств, описанных в настоящем описании, местным путем, составленные в качестве аппликаторных палочек, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей.

[0163] Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) может быть предоставлен в качестве соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем описании, и может быть образован с множеством кислот, включая, но не ограничиваясь ими, хлористоводородную, серную, уксусную, молочную, виннокаменную, яблочную, янтарную и т.д. Соли имеют тенденцию к тому, чтобы быть более растворимыми в водных или других протонных растворителях, чем соответствующие формы свободных оснований.

[0164] Агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или его фармацевтическую композицию, вводимые для лечения эпилептических расстройств, описанных в настоящем описании, можно вводить посредством парентерального введения, такого как внутривенное (в/в) введение или введение в полость тела или просвет органа. Составы для введения обычно содержат раствор композиций по настоящему изобретению, растворенный в фармацевтически приемлемом носителе. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, находятся вода и раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, обычно в качестве растворителя или суспендирующей среды можно использовать стерильные жирные масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, аналогично для получения инъекционных препаратов можно использовать жирные кислоты, такие

как аѕ олеиновая кислота. Эти растворы являются стерильными и обычно свободны от нежелательных материалов. Эти составы можно ошодох стерилизовать общепринятыми известными стерилизации. Составы могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые ДЛЯ приближения физиологическим условиям, такие как корректирующие рН и буферные средства, корректирующие токсичность средства, например, ацетат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция, лактат натрия и т.п. Концентрация композиций по настоящему изобретению в эти составах может широко варьироваться, и она будет выбрана в основном, исходя из объемов жидкости, вязкости, массы тела и т.п., в соответствии с конкретным выбранным способом введения и Для в/в потребностями пациента. введения состав представлять собой стерильный инъекционный препарат, такой как стерильная инъекционная водная ИЛИ масляная суспензия. суспензию можно составлять в соответствии с уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор 1,3-бутандиола.

[0165] Фармацевтические составы агониста рецептора фармацевтически приемлемые соли) его ПЛЯ эпилептического расстройства можно доставлять с использованием которые сливаются с клеточной мембраной подвергаются эндоцитозу, т.е. С использованием лигандов, С липосомой, непосредственно связанных ИЛИ связанных олигонуклеотидом, который связывается с белковыми рецепторами поверхности мембраны клетки, что может приводить к эндоцитозу. С использованием липосом, в частности, когда поверхность липосом содержит лиганды, специфичные к клеткам-мишеням, или ином случае предпочтительно направленные на конкретный орган, можно фокусировать доставку композиций по настоящему изобретению клетки-мишени in vivo (CM., например, Al-Muhammed, Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989).

[0166] Совместное введение включает введение одного активного вещества (например, клемизол или аналог клемизола (включая его фармацевтически приемлемые соли)) в пределах 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часов от второго активного вещества (например, противосудорожный препарат). Совместное введение может включать введение одного активного вещества в пределах 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часов от второго активного вещества. Совместное введение может включать введение двух активных веществ одновременно, приблизительно одновременно (например, в пределах приблизительно 1, 5, 10, 15, 20 или 30 минут друг от друга), или последовательно в любом порядке. Совместное введение можно проводить посредством совместного составления, т.е. получения одной фармацевтической композиции, включающей оба активных вещества. В других вариантах осуществления активные вещества могут быть составлены отдельности. Активные и/или вспомогательные вещества могут быть связаны или конъюгированы друг с другом.

[0167] Совместное введение также включает комбинацию со способами лечения эпилептических расстройств, таких как необходимость диеты или изменение диеты. Таким образом, агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или его фармацевтическую композицию можно вводить индивидуумам на специализированных диетах, включая, но не ограничиваясь ими, кетогенную диету (например, диету с высоким содержанием жиров, достаточным содержанием белка, низким содержанием углеводов).

[0168] Эффективные дозировки

[0169] Фармацевтическая композиция может включать агонист рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли), содержащийся в терапевтически эффективном количестве, количестве, эффективном для достижения его предполагаемой цели. Истинное количество, эффективное для конкретного применения, зависит, среди прочего, от состояния, подвергаемого лечению. Например, при введении в способах лечения эпилептического расстройства (например, синдрома Драве), такие композиции рецептора 5-НТ содержит количества агониста (включая фармацевтически приемлемые соли) или его фармацевтической композиции, эффективные для достижения желаемого результата ((например, ингибирования судорог) .

Дозировка и введения (однократная частота ИЛИ многократные дозы) агониста рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ИЛИ его фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от различных факторов, включающих путь введения; размер, возраст, пол, состояние здоровья, массу тела, индекс массы тела и диету реципиента; природу степень выраженности И СИМПТОМОВ заболевания, подвергаемого лечению; присутствие других заболеваний ИЛИ связанных здоровьем проблем; CO тип сопутствущего лечения; и осложнения любого заболевания или режима лечения. Совместно со способами, описанными в настоящем описании, можно использовать другие терапевтические режимы и средства.

[0171] Терапевтически эффективное количествоѕ агониста рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или его фармацевтической композиции для лечения эпилептических заболеваний, описанных в настоящем описании, первоначально можно определять в анализах культуры клеток. Целевые концентрации представляют собой концентрации агониста рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или его фармацевтической композиции, способные ингибировать или иным образом уменьшать судороги, испытываемые пациентом.

[0172] Терапевтически эффективные количества агониста рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или его фармацевтической композиции для применения у человека можно определять в моделях на животных. Например, дозу для человека можно составлять для достижения концентрации, для которой было обнаружено, что она является эффективной у животных. Дозировку у человека можно корректировать посредством мониторинга ответа пациента на лечение и коррекции дозировки в сторону увеличения или снижения, как описано выше.

[0173] Дозировки могут варьироваться в зависимости от потребностей индивидуума и используемого соединения. Доза, вводимая индивидууму, в контексте фармацевтических композиций,

описанных в настоящем описании, должна быть достаточной для обеспечения благоприятного терапевтического ответа у индивидуума с течением времени. Размер дозы также будет определяться существованием, природой и степенью каких-либо неблагоприятных побочных эффектов. Как правило, лечение начинают с более маленьких дозировок, меньших чем оптимальная доза соединения. После этого дозировку увеличивают с небольшими приращениями до тех пор, пока не достигнут оптимального эффекта в данных обстоятельствах.

[0174] Дозировки И интервалы ОНЖОМ корректировать индивидуально для обеспечения уровней агониста рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) ИЛИ его фармацевтической композиции, эффективных для конкретного эпилептического расстройства, подвергаемого лечению. Это может обеспечить терапевтический режим, соответствующий тяжести болезненного состояния индивидуума.

С использованием идей, описанных в [0175] настоящем описании, может быть запланирован эффективный профилактический ИЛИ терапевтический режим лечения, который не вызывает значительной токсичности и, тем не менее, является эффективным лечения клинических симптомов, которые ДЛЯ демонстрирует конкретный пациент. Это планирование должно вовлекать тщательный выбор агониста рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли) или его фармацевтической композиции, с учетом таких факторов, как эффективность, относительная биодоступность, масса тела пациента, наличие и тяжесть неблагоприятных побочных эффектов, предпочтительный способ введения и профиль токсичности выбранного средства.

[0176] Токсичность

[0177] Соотношение между токсичностью и терапевтическим эффектом для конкретного соединения представляет собой его терапевтический индекс, и он может быть выражен как соотношение между LD_{50} (количество соединения, летальное в 50% популяции) и ED_{50} (количество соединения, эффективное в 50% популяции). Предпочтительными являются соединения, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы. Данные о терапевтических

индексах, полученные в анализах на клеточной культуре и/или исследованиях на животных, можно использовать при составлении диапазона дозировок для применения у человека. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне концентраций в плазме, которые включают ED_{50} с небольшой токсичностью или ее отсутствием. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения. См., например, Fingl et al., THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch.1, p.1, 1975. Точный состав, путь введения и дозировка могут быть выбраны лечащим врачом индивидуума с учетом состояния пациента и конкретного способа, в котором соединение используют.

[0178] Когда необходимым является ИЛИ желательным парентеральный состав, особенно подходящие добавки для агониста рецептора 5-НТ (включая его фармацевтически приемлемые соли), включенные в фармацевтическую композицию, могут представлять собой инъекционные стерильные растворы, масляные или растворы, а также суспензии, эмульсии или имплантаты, в том числе суппозитории. В частности, носители для парентерального введения включают водные растворы декстрозы, солевой раствор, чистую воду, этанол, глицерин, пропиленгликоль, арахисовое масло, кунжутное масло, блок-полимеры полиоксиэтилена и т.п. Удобными единичными дозировками являются ампулы. Фармацевтические добавки для применения в фармацевтических композициях, описанных в настоящем описании, могут добавки, описанные, например, в Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) и WO 96/05309, идеи обеих из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок.

ПРИМЕРЫ

[0179] Пример 1

[0180] Эпилепсия может быть приобретенной в результате повреждения головного мозга или генетической мутации. Среди генетической эпилепсии было идентифицировано 650 вариантов в гене SCN1A (Harkin, L.A. et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. Brain 130, 843-852 (2007); Mulley J. C., et al., SCN1A mutations and epilepsy. Hum. Mutat.

25, 535-542 (2005)). Миссенс-мутации или мутации со сдвигом считывания в этом гене ассоциированы с наличием генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами (Ceulemans, B. P., et al., Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. Pediatric Neurol. 30, 236-243 (2004)), a также с более тяжелым нарушением, известным как синдром Драве. Дети с DS первоначально демонстрируют нормальное развитие, но часто испытывают эпизоды фебрильных судорог в течение первого года жизни с прогрессированием в конечном итоге в спонтанные рецидивирующие припадки, умственную отсталость, атаксию и психомоторную дисфункцию. Припадки недостаточно контролируются с использованием доступных противоэпилептических лекарственных средств (АЕD), и эти дети являются кандидатами для нейрохирургической резекции (Bender, A. C., et al., mutations in Dravet syndrome: Impact of interнейpoн dysfunction on neural networks and cognitive outcome. Epilepsy Beh. 23, 177-186 (2012)).

[0181] В головном мозге млекопитающих существует четыре основных подтипа альфа-субъединиц потенциал-зависимых натриевых каналов: NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3 и NaV1.6, кодируемых генами SCN1A, SCN2A, SCN3A и SCN8A, соответственно. Открытие этих обеспечивает натриевую проводимость каналов И быструю клеточной мембраны, например, деполяризацию ЧТО является необходимыми для инициации потенциала признаками, (Catterall, W. A., et al., Navl.1 channels and epilepsy. J. Physiol. 588, 1849-1859 (2010)). У мышей Nav1.1 экспрессируется в центральной нервной системе, включая начальный сегмент аксона положительных по парвальбумину гиппокампальных промежуточных нейронов и возбуждающие главные клетки (Kim, D. Y., et al., Reduced sodium channel Na(v)1.1 levels in BACE1-null mice. J. Biol. Chem. 286, 8106-8116 (2011); Chen, C., et al., Mice lacking sodium channel betal subunits display defects in neuronal excitability, sodium channel expression, and nodal architecture. J. Neurosci. 24, 4030-4042 (2004)). Гетерозиготная делеция Nav1.1 у мышей приводит к снижению способности к разряду

диссоциированных быстро разряжающихся промежуточных СИЛЬНО нейронов (Yu, F. H., et al., Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. Nat. Neurosci. 9, 1142-1149 (2006)). Мыши с глобальной или специфичной к промежуточным нейронам гетерозиготной делецией Nav1.1 демонстрируют индуцируемые температурой и спонтанные мягкую атаксию, аутизм-подобное поведение судороги, преждевременную смерть (Yu, F. H., et al., Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. Nat. Neurosci. 9, 1142-1149 (2006); Oakley, J. C., et al., Temperature- and age-dependent seizures in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106, 3994-3999 Cheah, C. S., et al., Specific deletion of Nav1.1 sodium channels in inhibitory interneurons causes seizures and premature death in a mouse model of Dravet syndrome. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 14646-14651 109, (2012)). Мыши с нокином, содержащие преждевременный стоп-кодон в домене III канала Nav1.1, также демонстрируют снижение амплитуды пика в ходе длительного разряда промежуточных нейронов N повышенную чувствительность индуцированных температурой судорогам (Ogiwara, I., Na_v1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an Scnla gene mutation. J. Neurosci. 27, 5903-5914 (2007).

[0182] Создание и охарактеризация действующих моделей на животных являются важными для понимания патофизиологии DS и для облегчения идентификации новых способов терапии. В то время как значительное внимание было сосредоточено на моделировании мутаций SCN1A у мышей, было показано, что этих животных трудно разводить и на эпилептические фенотипы строго влияет фоновая генетика линий. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки можно получать от пациентов с DS, однако индивидуальные нейроны не повторяют условия сети, необходимые для индукции припадков in vivo. Danio rerio (данио-рерио), простой вид позвоночных, обеспечивает альтернативную модельную систему со значительными

преимуществами генетического манипулирования, экономичного разведения и разработки лекарственных средств in vivo (Lessman, C. A., The developing zebrafish (Danio rerio): a vertebrate model for high-throughput screening of chemical libraries. Birth Defects Res. C. Embryo Today 93, 268-280 (2011); Delvecchio, C., et al., The zebrafish: a powerful platform for in vivo, HTS drug discovery. Assay Drug Dev. Technol. 9, 354-361 (2011); Rinkwitz, S., et al., Zebrafish: an integrative system for neurogenomics and neurosciences. Prog. Neurobiol. 93, 231-243 (2011)). B идеальном случае, модель на животных должна быть основана на известной генетической причине заболевания (мутация точно воспроизводить ключевые признаки заболевания (эпилепсия), отвечать, или не отвечать, на способы терапии, используемые у пациентов с заболеванием (фармакологическая валидация). В случае успеха, такая модель может обеспечить понимание процесса заболевания и катализировать исследования новых способов терапии.

данио-рерио семейство потенциал-зависимых натриевых каналов состоит из четырех групп дублированных генов: scn1Laa и scn1Lab, scn4aa и scn4ab, scn5Laa и scn5Lab и scn8aa и scn8ab (Novak, A. E., et al., Embryonic and larval expression of zebrafish voltage-gated sodium channel alpha-subunit genes. Dev. Dyn. 235, 1962-1973 (2006)). Ген scn1Lab данио-рерио обладает идентичностью с *SCN1A* человека и экспрессируется центральной нервной системе. Гомозиготный мутант данио-рерио по этому гену (первоначально названный didys552) был обнаружен при мутагенезом с скрининге С химическим использованием оптокинетической реакции для анализа (Schoonheim, Ρ. J., Arrenberg, A. B., Del Bene, F., & Baier H., Optogenetic localization and genetic perturbation of saccade-generating neurons in zebrafish. J. Neurosci. 30, 7111-7120 (2010)). Эти типы скрининга основаны на индукции случайных точковых мутаций с использованием алкилирующего средства N-этил-N-нитрозомочевины (ENU), полученные мутации, как правило, имеют потерю функции и являются рецессивными. Хотя эта мутация является гомозиготной, мутанты данио-рерио scn1Lab соответствуют аутосомно-доминантному

синдрому Драве у человека, учитывая дупликацию генома у даниорерио и присутствие дополнительного гомолога Nav1.1 (scn1Laa). Мутанты scn1Lab были охарактеризованы на молекулярном и поведенческому уровне, было показано, что мутанты демонстрируют спонтанные резистентные к лекарственным средствам судороги, а затем их использовали в новой высокопроизводительной программе скрининга для идентификации соединений, которые смягчают фенотип эпилепсии. Скрининг на основе фенотипа идентифицировал клемизол, одобренное FDA соединение, в качестве эффективного ингибитора спонтанного судорожного поведения и электрографических судорог у этих мутантов.

[0184] Экспрессия scn1Lab и охарактеризация мутантных данио-рерио. Данио-рерио с мутацией в домене III потенциалзависимого натриевого канала были идентифицированы Dr. Herwig Baier в ходе скрининга с использованием химического мутагенеза (Schoonheim, P. J., Arrenberg, A. B., Del Bene, F., & Baier H., Optogenetic localization and genetic perturbation of saccadegenerating neurons in zebrafish. J. Neurosci. 30, (2010)). Исходные мутанты scn1Lab подвергали обратному фоном Tupfel long (TL) скрещиванию с на протяжении поколений и подтверждали мутацию метионина (M) на аргинин (R) в колонии (фиг.1А). Количественная (q) ПЦР и ПЦР с обратной транскриптазой (RT) выявила снижение экспрессии мРНК scn1Lab в мутантных личинках через 3, 5 и 7 суток после оплодотворения (dpf) (фиг.1В); антитела, распознающие этот белок в данио-рерио, не доступны. Как и ожидалось (Novak, A. E., et al., Embryonic and larval expression of zebrafish voltage-gated sodium channel alpha-subunit genes. Dev. Dyn. 235, 1962-1973 (2006)), scn1Lab на заметном уровне экспрессируется на ранних стадиях развития личинок (фиг.1В) и, в частности, в центральной нервной системой через 3 dpf (фиг.1D, E). Гибридизация тотального препарата insitu выявила диффузную, но выраженную экспрессию в областях головного мозга, соответствующих переднему мозгу (конечный мозг), оптическому тектуму и мозжечку. Сходный профиль экспрессии наблюдали для scn1Laa через 3 dpf. Через 5 и 7 dpf, экспрессия в ЦНС оставалась выраженной, и слабый сигнал scn1Lab

также отмечался в сердце (фиг.1D). Относительная экспрессия (Nav1.6), например, scn8ab scn8aa или субъединицы, предположительно действующей В качестве генетического модификатора DS (Martin, M. S., et al., The voltage-gated sodium channel Scn8a is a genetic modifier of severe myoclonic epilepsy of infancy. Hum. Mol.Gen. 16, 2892-2899 (2007)), продемонстрировала значимых отличий в экспрессии между мутантами и сибсовыми контролями через 5 dpf (фиг.1C). Аналогично, анализ на микрочипах через 5 dpf также не обнаружил компенсаторное изменение экспрессии мРНК тринадцати различных субъединиц scn данио-рерио (таблица I) включая другой гомолог (scn1Laa). Эти результаты демонстрируют селективный дефект в гене Nav1.1 даниорерио, экспрессируемом в ЦНС на ранней стадии развития.

Крупномасштабный транскриптомный анализ нарушения потенциал-зависимых scn1Lab. ктоХ наследственные ионных каналов признаны в качестве этиологии эпилепсии, исследование транскрипционных изменений не было описано ни для каких связанных с эпилепсией каналопатий. Для обнаружения различий в экспрессии генов без искажений использовали чип Agilent Danio rerio, охватывающий ~44000 зондов (фиг.2A, В). Иерархический кластерный анализ продемонстрировал, что ~2,5% (1099)экспрессировались дифференциально между SNTE зондов мутантами и сибсовыми контролями через 5 dpf ($p \le 0$, 01, t-критерий; 674 активированных и 425 подавленных); 405 были отнесены к категории "неизвестная функция". Перечень из 30 подавленных и известных генов, демонстрирующий активированных значимые отличия в экспрессии, показан на фиг.2С. Эти отличия были умеренными, поскольку 90% (990/1099) из идентифицированных генов продемонстрировали кратность изменений между 0,8 и 2,0. Аналогично анализу на микрочипах мышей с мутацией в одном гене Mecp2 (Jordan, C., et al., Cerebellar gene expression profiles of mouse models for Rett syndrome reveal novel MeCP2 targets. BMC Med. Genet. 8, 36 (2007)), многие из идентифицированных не имели очевидной связанной с ЦНС функции и/или экспрессии.

[0186] Два гена с наибольшей кратностью изменений, ген

соматолактина β и Na, K-ATP-азы, имеют экспрессию, в основном ограниченную гипофезом (smtlb) (Lopez, M., et al., Expression of the somatolactin β gene during zebrafish embryonic development. Gene Expr. Patterns 6, 156-161 (2006)) или ухом, луковицей и пронефрическим протоком (atplala.5) (Blasiole, B., al., Cloning, mapping, and developmental expression of a sixth zebrafish Na, K-ATPase alpha1 subunit gene (atpla1a.5). Mech. Dev. 119, Suppl 1:S211-S214 (2002)). Зонды для нескольких генов, связанных с апоптозом (casp8, casp8b и casp3b) не выявили никаких статистически значимых изменений в исследованиях микрочипах. Среди генов с измененной экспрессией в мутантах scn1Lab, для шести ранее было показано, что они вовлечены в нарушения, например, pcdh19 (младенческая неврологические эпилептическая энцефалопатия), cyfip1 и fxr2 (синдром ломкой Xхромосомы), ocrl (синдром Лоу), ubap21 (болезнь Паркинсона) и оса2 (синдром Ангельмана). Измерения экспрессии генов на основе микрочипов были подтверждены для 14 случайным образом выбранных генов с использованием кПЦР (фиг. 3A).

[0187] Биологические функции приписывали всем генам использованием аннотаций онтологии генов (GO) и 482 демонстрирующих изменение экспрессии по меньшей мере в 1,5 раза и значение p<0,01, далее подразделяли на категории (фиг.3C). Гены, связывающие ионы кальция, включают гены аннексина Alc, Alb 2a, спектрина lpha2, нейрексина 2а, кальсинтеина парвальбумина 3. Также отмечались значимые изменения в гене канала щелевого контакта (cx43), вовлеченного в кластеризацию потенциал-зависимых натриевых каналов В начальном сегменте аксона (spna2) и убиквитинового домена рецептора GABA дополнительных гена, паТ не обнаруженных микрочипе, были выбраны для анализа посредством кПЦР (фиг.3В): ген hcn1, для которого показано, что он коррелирует с SCN1A, с использованием сбора данных, и подавлен в нескольких моделях судорог (Noam, Y., et al., Towards an integrated view of HCN channel role in epilepsy. Curr. Opin. Neurobiol. 21, (2011)) был значительно подавлен в мутантах scn1Lab по сравнению

с сибсовым контролем (p < 0,05 2-сторонний t-критерий Стьюдента). Однако, например, гены homer и bdnf, вовлеченные в синаптогенез, связанный с образованием рекуррентных возбуждающих синапсов и эпилепсией (Avedissian, M., et al., Hippocampal gene expression analysis using the ORESTES methodology shows that homer 1a mRNA is upregulated in the acute period of the pilocarpine epilepsy model. Hippocampus 17, 130-136 (2007); Tongiorgi, E., et al., Brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein are targeted discrete dendritic laminas by events that epileptogenesis. J. Neurosci. 24, 6842-6852 (2004))неизмененными.

[0188] Спонтанные судороги у мутантных данио-рерио scn1Lab. Проводили мониторинг мутантов scn1Lab в отношении признаков спонтанных электрографических припадков, начинающихся через dpf, например, на первой личиночной стадии, когда может быть обнаружен эпилептиформный разряд (Baraban, S.C., et al., large-scale mutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish. Epilepsia 48, 1151-157 (2007); Hortopan, G. A., et al., Spontaneous seizures and altered gene expression in GABA signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish. J. Neurosci. 30, 13718-13728 (2010); Hunt, R. F., Hortopan, G. A., Gillespie, A., & Baraban, S. C., A novel zebrafish model of hyperthermiainduced seizures reveals a role for TRPV4 channels and NMDA-type glutamate receptors. Exp. Neurol. 237, 199-206 (2012); Baraban, Taylor, R., Castro, P. Μ. Α., & Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. Neuroscience 131, 759-768 (2005); Chege, S. W., Hortopan, G. A., Dinday, M. T., & Baraban, S.C., Expression and function of KCNQ channels in larval zebrafish. Neurobiol. 72, 186-198 (2012)). Мутантные Dev. идентифицировали по их "черному" внешнему виду (фиг. 4А), который указывает на дефект агрегации пигмента, и они преждевременно погибают между 10 и 12 dpf, как описано ранее (Novak, A. E., et al., Embryonic and larval expression of zebrafish voltage-gated sodium channel alpha-subunit genes. Dev. Dyn. 235, 1962-1973 (2006)). Регистрация внеклеточных полей переднего мозга

парализованных и иммобилизованных на агаре мутантов scn1Lab отмечалась частыми кратковременными подобным мешприпадочным разрядами и длительными подобными иктальным явлениями с большой амплитудой, начинающимися через 3 dpf (n=4) и постепенно становящимися более выраженными между 4 и 7 dpf (n=132) (фиг. 2C). Эти явления были подтверждены в 100% мутантов через 3 dpf, 100% через 4 dpf, 97% через 5 dpf, 98% через 6 dpf и 100% через 7 dpf.

[0189] Аномальные электрические явления не наблюдали совпадающих по возрасту сибсовых контролей ни на какой стадии развития (n=36). Индуцированные гипертермией судороги (Hunt, R. F., Hortopan, G. A., Gillespie, A., & Baraban, S. C., A novel zebrafish model of hyperthermia-induced seizures reveals a role TRPV4 channels and NMDA-type glutamate receptors. Exp. Neurol. 237, 199-206 (2012)) можно было индуцировать через 5 dpf у мутантов scn1Lab и контролей при приблизительно сходных температурных порогах (мутант: 26,9 \pm 0,5 С°; n=14; контроль: $25,9 \pm 0,5$ С°; n=14; p=0,164 t-критерий). Однако эти измерения осложнялись мутантов одновременной встречаемостью У высокочастотных спонтанных эпилептиформных разрядов. Мутанты имели повышенные уровни активности плавания и демонстрировали неспровоцированное подобное судорогам поведение, состоящей из судорог всего тела и быстрого ненаправленного движения, начиная через 4 dpf (n=36). Репрезентативный график отслеживания передвижения мутанта scn1Lab, демонстрирующего гиперактивность и судорожное поведение, представлен на фиг.4В. Это поведение является сходным с поведением, классифицируемым как судороги III личинок, подвергнутых воздействию стадии У пентилепететразола (Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. Neuroscience 131, 759-768 (2005)). Судорожное поведение никогда не наблюдали у конторолей ни на какой стадии развития (n=36). В объединенных мутантных и сибсовых контрольных личинок, мутанты scn1Lab остаются вблизи краев чашек Петри, что считается формой тигмотаксиса у рыб (Ellis, L. D., Seibert, J., & Soanes, K. H., Distinct modes of induced hyperactivity in zebrafish larvae. Brain Res. 1449, 46-59 (2012)). Эти результаты демонстрируют поразительный эпилептический фенотип у мутантов данио-рерио scn1Lab.

[0190] Фармакологическая оценка мутантных данио-рерио scn1Lab. Судороги, ассоциированные с мутациями SCN1A, плохо отвечают на большинство AED. Для оценки фармакологической электрографические чувствительности спонтанные регистрировали в залитых агаром мутантах scn1Lab (5-6 dpf) в ИСХОДНЫХ условиях и вновь после применения коммерчески доступного AED. Все лекарственные средства добавляли в емкость в концентрации 1 MM; для каждого лекарственного средства исследовали семь рыб. Частота эпилептиформный явлений (включая подобные межприпадочным и иктальным разряды) и долевое время, потраченное судороги, у мутантов scn1Lab на снижалось посредством вальпроата, диазепама, бромида калия и стирипентола (фиг.5A, B, D). Длительность импульса не изменялась на значимом уровне ни для какого из этих воздействий лекарственных средств (фиг.5С).

[0191] Как и ожидалось, большинство АЕD не имели эффекта и эпилептиформная активность становилась более частой после воздействия карбамазепина (у 2 из 7 рыб), этосуксимида (у 4 из 7 рыб) или вигабатрина (у 6 из 7 рыб). Поскольку дети с DS часто отвечают на кетогенную диету (KD) (Dravet, C., et al., Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. Adv. Neurol. 95, 71-102 (2005)) отдельную группу мутантов scn1Lab, сибсы и контроли WT подвергали воздействию этой форме рациона в течение 48 ч, начиная с 4 dpf. Данные отслеживания передвижений у подвергнутых воздействию KD личинок через 6 dpf подтверждают снижение подобного судорогам поведения до контрольных уровней у 7 из 10 мутантов (фиг.Е; средняя скорость, обработанные мутанты=0,43 \pm 0,09 мм/ч, n=16; необработанные мутанты=0,81 \pm $0,05\,$ мм/с, n=28; p<0,05, ранговый ANOVA Крускала-Уоллиса с попарным множественным сравнением Данна). Не отмечалось значимых отличий в поведении плавания у сибсовых контролей, обработанных KD (средняя скорость=0,63 \pm 0,05 мм/с, n=20) по сравнению с необработанными личинками WT через 6 dpf (средняя скорость=0,62 \pm $0,07\,\,\mathrm{mm/c};\,\,n=20)$. Кратковременное воздействие (20 мин) рациону не имело эффекта на судорожное поведение у мутантов в анализе передвижения (n=14; изменение средней скорости Последующая регистрация полей переднего мозга, проведенная на данио-рерио, которые использовались тех же В анализе передвижений (фиг.5F, верхняя линия) подтвердила возникновение спонтанного эпилептиформного разряда для подвергнутых воздействию среды для эмбрионов мутантов scn1Lab и подавление активности импульсов у мутантов, подвергаемых воздействию KD в 48 ч (фиг.5F, RRHЖNH линия). Эти течение результаты демонстрируют, что фармакологический профиль для мутантов scn1Lab напоминает профиль, наблюдаемый у детей с DS.

Высокопроизводительный скрининг лекарственных средств у мутантов scn1Lab. Мониторинг поведенческой судорожной активности проводить легко и быстро с использованием формата отслеживания передвижений (Baraban, S.C., et al., A large-scale mutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish. Epilepsia 48, 1151-157 (2007); Hortopan, G. Α., Spontaneous seizures and altered gene expression signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish. J. Neurosci. 30, 13718-13728 (2010); Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, A., & Baier H., Pentylenetetrazole induced changes zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. Neuroscience 131, 759-768 (2005); Chege, S. W., Hortopan, G. A., Dinday, M. T., & Baraban, S.C., Expression and function of KCNQ channels in larval zebrafish. Dev. Neurobiol. 72, (2012); Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. Epilepsy Res. 75, 18-28 (2007); Baxendale, S., et al., Identification of compounds with anti-convulsant properties in a zebrafish model epileptic seizures. Dis. Model. Mech. 5, 773-774 (2012); Cario,

C. L., Farrell, T. C., Milanese, C., & Burton, E. A., Automated measurement of zebrafish larval movement. J. Physiol. 589, 3703-3708 (2011); Winter, M. J., et al., Validation of a larval zebrafish locomotor assay for assessing the seizure liability of early-stage development drugs. J. Pharm. Tox. Methods 5, 176-187 (2008); Orellana-Paucar, A. M., et al., Anticonvulsant activity of bisabolene sesquiterpenoids of Curcuma longa in zebrafish and mouse seizure models. Epilepsy Beh. 24, 14-22 (2012) (фиг.4В и 5В1).

[0193] Высокопроизводительная стратегия на основе фенотипа была разработана для скрининга химических библиотек в отношении соединений, которые уменьшают мутантное поведение до стадии 0 (очень маленькая активность плавания) или стадии I (увеличенная, но не судорожная активность плавания), например, до поведения, эквивалентного поведению, наблюдаемому у нормальных мутантов WT. Автоматизированное измерение активности личинки осуществляли с использованием отслеживающего программного обеспечения EthoVision (Noldus Information Technology) и высокоскоростной камеры. Предшествующие исследования подтвердили, что движение с высокой скоростью ≥20 мм/с соответствует пароксизмальным подобным припадку судорогам (стадия III) (Winter, M. J., Validation of a larval zebrafish locomotor assay for assessing the seizure liability of early-stage development drugs. J. Pharm. Tox. Methods 5, 176-187 (2008); Orellana-Paucar, A. M., et al., Anticonvulsant activity of bisabolene sesquiterpenoids of Curcuma longa in zebrafish and mouse seizure models. Epilepsy Beh. 24, 14-22 (2012)).

[0194] С использованием 96-луночного формата активность плавания мутанта на исходном уровне отслеживали автоматически, а затем вновь после добавления исследуемого соединения (100 мкл); каждое соединение исследовали на 6-12 индивидуальных личинках через 5 dpf. Изменение активности плавания мутанта между двумя последовательными интервалами регистрации в среде для эмбрионов принимали за исходный уровень, и оно показано на фиг.6A (n=28). Исходя из стандартного отклонения 17,3 для регистрации на

исходном уровне, ассоциированном просто с заменой раствора, проводили скрининг соединений, которые ингибировали передвижение (измеряемое в качестве изменения средней скорости) на ≥34%. Для подхода с использованием этого подтверждения этого сначала проводили скрининг одиннадцати AED и KD. Как и ожидалось электрофизиологического анализа (фиг.5), диазепам, калия, стирипентол, вальпроат и воздействие КD в течение 48 ч эффективно ингибировали судорожное поведение в анализе на основе (фиг.6В); ганаксолон, нейроактивный передвижения родственный аллопрегналону, также был эффективным. проводили скрининг исследуемых соединений В концентрации 667 мкМ из библиотеки, которая включала одобренные US and Drug Administration (FDA) и исследованные отношении токсикологии лекарственные средства.

320 [0195] Было обнаружено, ЧТО среди соединений, vivo, 18 подвергнутых скринингу in значимом на ингибировали спонтанные судороги у мутантов scn1Lab до уровней, сравнимых с поведением стадии 0 или стадии I и/или снижали среднюю скорость плавания (красные круги на фиг.6С). Затем эти 18 соединений повторно исследовали на отдельной группе мутантов scn1Lab в концентрациях 667, 67 и 6,7 мкМ. При первоначальном скрининге, 81 соединение было идентифицировано как летальное, без заметного сердцебиения или движения в прикосновение после воздействия в течение 30 мин, и их повторно оценивали в разведении 1:100; ни одно из KNH не исследования. Библиотека продолжения лекарственных средств дополнительных включала ряд соединений С предполагаемыми противосудорожными свойствами (бекламид, аминогидроксимасляная кислота и тилетамин), которые также были неэффективными в 96луночном анализе передвижения в концентрации 667 мкМ. повторно исследованных соединений либо не ингибировали успешно судорожное поведение на второй группе мутантов scn1Lab, либо при подавляли только поведение более высокой концентрации лекарственного средства. Были выбраны следующие (N3 18) соединения, которые были эффективными в отношении снижения

индуцированной судорогами активности плавания и средней скорости трех концентрациях лекарственного средства дальнейшего исследования: зоксазоламин, клемизол НС1, клогилин и толперизон HCl (фиг.6D). Каждое из этих соединений оценивали третий раз в анализе передвижения в концентрации 100 затем подвергали мониторингу мкМ, В отношении электрографической активности переднего мозга. Клогилин и мышечные релаксанты (ингибитор моноаминоксидазы А) зоксазоламин (Hadra, R. & Millichap J. G., Quantitative assessment of motor function in cerebral palsy: evaluation of zoxazolamine (flexin), a new muscular relaxant agent. Neurology 6, 843-852 (1956)) и толперизон (Sakitama, K., The effects of centrally acting muscle relaxants on the intrathecal noradrenaline-induced facilitation of the flexor reflex mediated by group II afferent fibers in rats. Jpn. J. Pharmacol. 63, 369-736 (1993)) были идентифицированы как "ложноположительные", поскольку они снижали активность плавания при этой концентрации, однако, когда TOT же мутант заливали агаром, явления электрографических судорог все еще наблюдали (см. фиг.6Е).

[0196] Только одно соединение, клемизол (антигистамин и ингибитор связывания РНК NS4B) (Finkelstein, M., Kromer, C. M., Sweeney, S. A., & Delahunt C. S., Some aspects of pharmacology of clemizole hydrochloride. J. Am. Pharm. Assoc. Am. Pharm. Assoc. 49, 18-22 (1960); Einav, S., Sobol, H. D., Gehrig, E., & Glenn J. S., Discovery of a hepatitis C target and pharmacological inhibitors by microfluidic Nat. Biotechnol. 26, 1019-1027 (2008)), analysis. эффективным в отношении подавления спонтанной судорожной активности в обоих анализах (фиг.6D-E). Клемизол не значительного эффекта на судорожное поведение в анализе передвижений в концентрациях между 6,25 и 50 мкМ (n=33). В дополнительной оценки терапевтического потенциала качестве кратковременного лечения клемизолом было продемонстрировано, что мкМ был эффективным в отношении клемизол судорожного поведения у данио-рерио WT, подвергнутых воздействию 15 мМ пентилепететразола (фиг.6D; n=10) т.е. в модели острых

судорог на основе антагониста рецептору GABA. Эти результаты указывают на то, что мутанты scn1Lab можно использовать в высокопроизводительном скрининге для идентификации лидирующих соединений для синдрома Драве.

[0197] Мутант данио-рерио scn1Lab, описанный в настоящем представляет собой первую простую модель позвоночных для мутации натриевых каналов, которая воспроизводит признаки синдрома Драве, катастрофической формы резистентной к лекарственному средству эпилепсии У детей. Эти мутанты демонстрируют гиперактивность, включая судорожное поведение, спонтанные электрографические судороги, укороченную продолжительность жизни и фармакологический профиль, сходный с у человека. Дополнительный молекулярный мутантов scn1Lab указывает на отсутствие значительных изменений глобальной экспрессии генов и отсутствие компенсации, уровне РНК, посредством других субъединиц потенциал-зависимого Na+-канала. Двухстадийная основанная на фенотипе скрининга лекарственных средств для идентификации лидирующих соединений с потенциалом к смягчению эпилептических фенотипов, мутацией SCN1A, идентифицировала ассоциированных С одобренное FDA лекарственное средство (клемизол).

[0198] Электроэнцефалографическая (ЭЭГ) активность, обычно является нормальной на первом году жизни пациентов с DS аномальную пароксизмальную или изменение многопиковую активность происходит в возрасте между 1 и 9 годами. зависимый \circ T возраста характер имитировали У развивающихся личинок данио-рерио в возрастах, когда экспрессия scn1a была значительной. Внеклеточная регистрация переднего мозга у очень молодых личинок (3 dpf) выглядела по большей части нормальной с редкими небольшими импульсами многопиковой активности. Частая кратковременная подобная межприпадочной активность С многопиковыми импульсными разрядами большой амплитуды становится более выраженной по мере взросления личинок. Архитектура этих электрических явлений напоминала явления, ранее описанные для личинок дикого типа, подвергнутых воздействию пентилепететразола (Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H.,

Pentyleneтeтpasoл induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. Neuroscience 131, 759-768 (2005)), 4-аминопиридина (Baraban, S.C., et al., A large-scale mutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish. Epilepsia 48, 1151-157 (2007)), линопиридина (Chege, S. W., Hortopan, G. A., Dinday, M. T., & Baraban, S.C., Expression and function of KCNQ channels in larval zebrafish. Dev. Neurobiol. 72, 186-198 (2012)) или гипертермии (Hunt, R. F., Hortopan, G. A., Gillespie, A., & Baraban, S. C., A novel zebrafish model of hyperthermia-induced seizures reveals a role for TRPV4 channels and NMDA-type glutamate receptors. Exp. Neurol. 237, 199-206 (2012)).

[0199] Форма электрографической судорожной активности соответствует гиперактивности, судорогам всего организма ассоциированной активностью плавания на высокой скорости кратковременной утраты положения тела у мутантов со свободным поведением. Эти ТИПЫ спонтанного поведения никогда наблюдаются у личинок дикого типа и, вновь, напоминают поведение, наблюдаемое только при воздействии вызывающих судороги лекарственных средств. Это поведение является непрямым признаком судорожной активности, и его можно использовать для быстрой оценки in vivo медикаментозного лечения и летальности в формате с использованием многолуночном автоматизирвоанного программного обеспечения для отслеживания передвижений (Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. Epilepsy Res. 75, 18-28 (2007); Baxendale, S., et al., Identification of compounds with anti-convulsant properties in a zebrafish model of epileptic seizures. Dis. Model. Mech. 5, 773-774 (2012); Winter, M. J., et al., Validation of a larval zebrafish locomotor assay for assessing the seizure liability of early-stage development drugs. J. Pharm. Tox. Methods 5, 176-187 (2008)). Судороги у мутантов данио-рерио scn1Lab отвечали на кетогенную диету и четыре AED (например, вальпроат, бензодиазепин, бромид калия и стирипентол), назначаемых в клиники пациентам с DS.

[0200] Интересно, что электрографическая активность судорог у мутантов scn1Lab оставалось неизмененной (или, ухудшалась) в ответ на несколько коммерчески доступных АЕD. В то время как является возможным, что концентрации лекарственного средства, превышающие 1 мМ, могут потребовать для устранения электрических явлений, их можно считать высокими и потенциально неселективными концентрациями. В испытаниях лекарственных средств с использованием модели острых индуцированных судорог у личинок данио-рерио (Baraban, S.C., et al., A largemutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish. Epilepsia 48, 1151-157 (2007); Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. Epilepsy Res. 75, 18-28 (2007); Baxendale, S., anti-convulsant al., Identification of compounds with properties in a zebrafish model of epileptic seizures. Dis. 5, 773-774 (2012); Afrikanova, Model. Mech. T., Validation of the zebrafish pentylenetetrazol seizure model: locomotor versus electrographic responses to antiepileptic drugs. PLoS One 8, e54166 (2013)), концентрации AED 1 мМ и ниже часто являются достаточными для оценки противоэпилептической активности. Будучи неуспешной в отношении ответа семь различных AED, эта модель соответствует клиническому определению резистентной к лекарственным средствам эпилепсии (de Toffol, B., et al., ESPERA study: Applicability of the new ILAE criteria for antiepileptic drug resistance of focal epilepsies in current clinical practice. Epilepsy Beh 25, 166-169 (2012)).

течение практически [0201] В 40 лет, открытие И идентификация новых AED практически полностью были основаны на доклинических моделях на животных приобретенных или острых припадков у грызунов (Loscher, W. & Schmidt, D., antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. Epilepsia 52, 657-658 (2011)). подход успешно идентифицировал лекарственные средства, которые генерализованные тонико-клонические припадки человека (Bialer, M. & White H. S., Key factors in the discovery

and development of new antiepileptic drugs. Nat. Rev. Drug 10-19 (2012)), но остается времязатратным, 9, дорогостоящим и трудоемким. В то ресурсоемким, исследование против PTZ или других типов приобретенных припадков у личинок данио-рерио может быть более эффективным, чем сходные анализы у грызунов (Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. 75, 18-28 (2007); Baxendale, S., Epilepsv Res. Identification of compounds with anti-convulsant properties in a zebrafish model of epileptic seizures. Dis. Model. Mech. 5, 773-774 (2012) Afrikanova, T., et al., Validation of the zebrafish pentylenetetrazol seizure model: locomotor versus electrographic responses to antiepileptic drugs. PLoS One 8, e54166 (2013)), они в конечном итоге должны идентифицировать одни и те же классы соединений.

[0202] противоположность этому, в настоящем описании описана альтернативная стратегия скрининга с использованием 96луночного формата для быстрого автоматизированного мониторинга поведения с последующим чувствительным электрофизиологическим анализом спонтанной электрографической активности припадка мутантных рыб, имитирующих известное генетическое нарушение Эта стратегия *in vivo* одновременно осуществляет человека. мониторинг летальности и не ограничивается SCN1A, но может быть для любого эпилептического расстройства. Действительно, этот подход на основе фенотипа может формировать информированного основание ДЛЯ генетически "персонализированного" подхода для разработки лекарственных время как были разработаны генетически модифицированные мыши, имитирующие известные мутации SCN1A и демонстрирующие эпилепсию, разведение может быть затруднено, фоновая линия может модифицировать фенотипы припадков и AED редко исследуются у этих животных. Например, у мутантных мышей Scn1aRX/+ оценивали только стирипентол и клобазам в отношении эффектов на индуцированные гипертермией судорожные пороги (Сао, D., et al., Efficacy of stiripentol in hyperthermia-induced seizures in a mouse model of Dravet syndrome. *Epilepsia* 53, 1140-1145 (2012)). Лечение мутантных мышей *Scnla+/-* клонезепамом, аллостерическим модулятором рецепторов GABA-A, частично восстанавливало подобное аутистическому поведение, но оно не было оценено как противоэпилпетическое (de Toffol, B., *et al.*, ESPERA study: Applicability of the new ILAE criteria for antiepileptic drug resistance of focal epilepsies in current clinical practice. *Epilepsy Beh* 25, 166-169 (2012)).

[0203] Когда были описаны модели резистентной К лекарственным средствам эпилепсии на грызунах, подгруппа крыс дикого типа, выбранных из моделей киндлинга или постэпилептического статуса (Han, S., et al., Autistic-like behaviour in Scn1a+/- mice and rescue by enhanced GABA- mediated neurotransmission. Nature 489, 385-390 (2012)), они остаются очень плохо охарактеризованными и не пригодны для первоначальных высокопроизводительных стадий скрининга лекарственных средств. Напротив, с использованием мутанта данио-рерио scn1Lab с более чем 75% идентичностью последовательности с мутацией натриевого канала человека, было осуществлено крупномасштабное определение профиля с более чем 44000 хондами, было продемонстрировано связанное с развитием прогрессированием экспрессии каналов у scn1Lab и эпилептические фенотипы, были проанализированы эффекты доступных противоэпилептических способов терапии и был проведен 320 соединений СКРИНИНГ библиотеки ИЗ против спонтанных неспровоцированных припадков. Хотя этот первый скрининг для проверки принципа был осуществлен только для одной рыбы на 6-12 рыб на испытание и одного испытания В простота, с которой данио-рерио могут быть масштабированы в сторону увеличения (особенно В коммерческих условиях) ДЛЯ исследования сотен ЛИЧИНОК ТЫСЯЧ В неделю, делает это привлекательной системой для первой стадии программы быстрой крупномасштабной разработки лекарственных средств in vivo лекарственное средство. Одновременно оценка токсичности in vivo одного из наибольших источников неуспеха при продвижении лидирующих соединений от лаборатории до клиники - является

ключевым преимуществом этого подхода над доступными стратегиями скрининга на основе органотипической гиппокампальной культуры или стратегий скрининга $in\ silica$.

[0204] ктоХ любые данные о разработке лекарственного средства в моделях на животных следует обрабатывать осторожно, клемизол, соединение со свойствами антагониста Н1 и ингибитора NS4B, РНК представляет собой одобренное FDA лекарственное средство с безопасным токсикологическим профилем, выявленном при этом скрининге, и он обеспечивает внушительную начальную точку дальнейших исследований. Например, RTOX недавно понятно, что антигистамины ингибируют индуцированные судороги у новорожденных крыс (Yamada, K., Takizawa, F., Tamura, Kanda T., The effect of antihistamines on seizures induced by increasing-current electroshocks: ketotifen, olopatadine, promotes the seizures in infant rats. Biol. Pharm. Bull. 35, 693-697 (2012)), без связи с какой-либо конкретной теорией, это, вероятно, не является механизмом действия в данном случае. Авторы изобретения продемонстрировали, что четыре других антигистаминов Н1 (пиметиксен малеат, хлорпирамин HCl, мебгидролин нафталинсульфонат и ипрогептин) подавляли не судорожное поведение у мутантов scn1Lab. Более того, указывают на потенциал антигистаминов Н1 к неблагоприятной модификации судорог у детей (Miyata, I., Saegusa, H., & Sakurai, M., Seizure-modifying potential of histamine H1 antagonists: a clinical observation. Pediatr. Int. 53, 706-708 (2011)), что указывает на то, что потребуется более детальный анализ для идентификации механизма действия. Учитывая, что клемизол также был эффективен в версии теста с метразолом с использованием данио-рерио, может быть целесообразным проведение доклинического испытания в спонсируемой дополнительного программе по разработке противосудорожных лекарственных средств в University of Utah. Наиболее важно, эти исследования указывают ЧТО скрининг лекарственных средств in экспериментальный анализ мутантны данио-рерио scn1Lab может оказаться чрезвычайно ценным для понимания (и лечения) синдрома Драве.

[0205] **Животные.** Эмбрионы данио-рерио *Scn1Lab* (*didys552*) были любезным подарком от Herwig Baier. Взрослые данио-рерио HuC:GFP были любезным подарком от Stephen Ekker. Данио-рерио выводили и поддерживали в соответствии с руководством University of California, San Francisco Committee on the Use and Care of Animals. Личинок данио-рерио поддерживали "в среде для эмбрионов", состоявшей из 0,03% Instant Ocean (Aquarium Systems, Inc., Mentor, OH, США) в деионизированной воде, содержавшей 0,002% метиленового синего в качестве фунгицида. Выводки личинок данио-рерио выводили из гетерозиготных животных scn1Lab, которые подвергали обратному скрещиванию с TL дикого типа или даниорерио HuC:GFP на протяжении по меньшей мере 7 поколений. Использовали гомозиготные мутанты (отсортированные на основе пигментации) и совпадающие по возрасту сибсовые личинки. Хотя точный генетический дефект, ответственный за проблемы пигментации кожи неизвестен, интересно, что активация кодирующего рецептор меланокортина 5а в 1,5 раза отмечалась в данных микрочипов.

Методики [0206] Мониторинг судорог. отслеживания передвижений и электрофизиологии были описаны (Baraban, S.C., et al., A large-scale mutagenesis screen to identify seizureresistant zebrafish. Epilepsia 48, 1151-157 (2007); Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. Neuroscience 131, 759-768 (2005)). Предварительных экспериментах данио-рерио HuC:GFP использовали в экспериментах электрофизиологии для проведения оценки положения регистрирующих электродов. Графики передвижения были получены для одной рыбы на лунку с интервалом регистрации 10 мин с использованием системы DanioVision, управляемой программным обеспечением EthoVision XT (Noldus Information Technology; Leesburg, VA). Оценку судорог проводили, как описано (Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, A., & Baier H., Pentylenetetrazole induced changes zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. Neuroscience 131, 759-768 (2005)). Графики передвижений анализировали в отношении пройденного расстояния (в

средней скорости (в мм/с). Эпилептиформные явления анализировали в pClamp (Molecular Devices; Sunnyvale, CA), и их определяли как отклонения мембраны вверх или вниз более чем в 2х от исходного фонового уровня, и их классифицировали либо как подобные 100 до 300 мс), межприпадочным (длительность \circ T либо подобные иктальным (длительность от 1000 до 5000 мс). Частоту импульсов определяли путем подсчета количества эпилептиформных 10-мин явлений В минуту В ходе интервала регистрации. Длительность импульсов определяли путем измерения интервала от начала до завершения для всех явлений в ходе одного и того же интервала.

[0207] Лекарственные средства получали от Sigma-Aldrich и растворяли в среде для эмбрионов. Исходные растворы получали в среде для эмбрионов концентрации 1 мМ и рН доводили до $\sim 7,5$. Ганаксолон был любезным подарком от BioCrea GmbH (Radebeul, Германия). Соединения для скрининга лекарственных \circ T MicroSource Discovery Systems, Inc. (International Drug Collection; Gaylordsville, CT), предоставляли в качестве 10 мМ растворов в DMSO. Исследуемые соединения растворяли в среде для эмбрионов и исследовали в концентрациях от 6,7 до 667 мкМ; конечная концентрация DMSO ~7%. Первоначальная концентрация для скрининга 667 мкМ была выбрана для исследования поведения у свободно плавающих рыб, поскольку она попадает в нижний диапазон концентраций АЕD, для которых сообщалось, ЧТО OHN являются эффективными индуцированных РТZ (10-20 мМ) судорог у личинок данио-рерио (от 0,1 до 25 мМ) (Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. Neuroscience 131, 759-768 (2005); Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. 18-28 (2007); Afrikanova, Epilepsy Res. 75, Τ., Validation of the zebrafish pentylenetetrazol seizure model: locomotor versus electrographic responses to antiepileptic drugs. PLoS One 8, e54166 (2013)), и была наиболее эффективным применением малого объема исходного раствора (250 мкл), предоставленного MicroSource Discovery Systems, Inc. Немного более высокая концентрация (1 мМ) была выбрана для первоначальных валидирующих анализов AED на фиг.5 и 6 для учета любых потенциальных затруднений, связанных с диффузией через агар. DMSO оценивали в отношении токсичности в разведениях от 0,01 до 100% с использованием личинок дикого типа (n=12 рыб на концентрацию); DMSO в концентрации >25% был летальным.

Во всех скрининговых исследованиях лекарственных соединения кодировали И эксперименты проводились исследователями вслепую в отношении природы соединения. Исходную регистрацию судорожной активности проводили для мутантов, находящихся в среде для эмбрионов; затем строили второй график замены раствора на исследуемое соединение. исследуемое соединение, классифицированное как "положительный результат" в анализе передвижения, визуально подтверждали в качестве живых на основе движения в ответ на прикосновение и заметного сердцебиения. Рыбы WT демонстрируют от небольшой до отсутствия спонтанной активности плавания в ходе этих 10-мин интервалов регистрации (см. фиг. 3В), и их не использовали в анализе разработки лекарственных средств.

[0209] Методики для анализа на микрочипах, количественной ПЦР и гибридизации тотального препарата in situ были описаны (Hortopan, G. A., et al., Spontaneous seizures and altered gene expression in GABA signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish. J. Neurosci. 30, 13718-13728 (2010)).

[0210] Данные представлены в качестве средних значений и SEM, если нет иных указаний. Попарную статистическую значимость определяли с использованием двухстороннего непарного t-критерия Стьюдента, ANOVA или критерия суммы рангов Манна-Уитни, в соответствующих случаях, если нет иных указаний. Результаты считали значимыми при P<0,05, если нет иных указаний.

[0211] Пример 2

[0212] Исходя из предшествующего обсуждения и некоторой активности, наблюдаемой в дозах 100 и 300 мг/кг в качественном скрининге MES у мышей, авторы изобретения продолжили

количественное исследования в моделях на мышах MES/scMET/Тох для определения ED50/TD50. В ходе определения TPE в модели MES не наблюдали активности при начальной дозе 300 мг/кг. Однако, активность наблюдали в дозе 500 мг/кг причем 2/4 животных были защищены через 30 минут. Не наблюдали активности или токсичности (способность хватать вращающийся стержень) ни в одной другой исследованной дозе или момент времени. Не наблюдали активности в модели scMET. Данные в модели MES показывают, что существует значительная активность/защита посредством ASP469016 в этой модели с ED50<400 мг/кг.

[0213] Результаты скрининга противосудорожных прпаратов - Количественное определение IP мышей

Спонсор ASP/CM

Код растворителя: MC Приготовление растворителя: M&P, TW

Масса животного: - г

Дата начала: 06 мая 2014 года Дата завершения: 09 мая 2014 года

Ссылка: 503:294,297.509:3,4

Значение ED50

Тест	Время	ED50	95%	Наклон	Стандартная	Значени
	(또)		доверительный		ошибка	ер
			интервал			
MES	0,5	<400,0	_			
SCMET	0,5	>250,0	_			
TOX	0,5	>500,0	-			

ED50, биологический ответ

Тест	Время (ч)	Доза	Смерти	N/F C
		(Mr/kr)		
MES	0,50	350		0/8
MES	0,50	400		7/8
MES	0,50	500		4/4
SCMET	0,50	200		0/8
SCMET	0,50	250		0/4
TOX	0,50	500		0/4

Примечание: присутствие звездочки (*) указывает на то, что

существует несколько кодов комментариев Время до максимального эффекта

Время (часы)				0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	6,0	8,0	24	3,
											0	
Тест	Доза		Смерти	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/
				С	С	С	С	С	С	С	С	F
												С
MES	300			0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	/	/	/	/
MES	500			2/4	4/4	0/4	0/4	0/4	/	/	/	/
TOX	400			0/8	0/8	/	/	/	/	/	/	/
TOX	500			0/4	0/4	0/4	/	/	/	/	/	/

токсических относительно количества исследованных

С= код комментария. Присутствие звездочки (*) указывает на то, что существует несколько кодов комментариев

N/F=количество животных,

активных

или

Комментарии	
для NIH	
Комментарии	Дозы MES 350 мг/кг и 400 мг/кг и дозу Scmet 200
для	мг/кг использовали для партии Ori, и все другие
поставщика	дозы использовали для партии А. Недостаточно
	материала для продолжения исследования

[0214] Пример 3

Примечание:

[0215] АSP469016 исследовали в первоначальном скрининге авторов изобретения Т31 (МЕS/scMET/Тох) в дозе 30, 100 и 300 мг/кг. Данные для каждых условий представлены в качестве N/F, где N равен количеству защищенных животных и F равен количеству исследованных животных. Для исследований токсичности (ТОХ), N равен количеству животных, демонстрирующих эффекты токсичности, и F равен количеству исследованных животных. Коды в столбце С относятся к комментариям технических специалистов, проводивших эксперимент, и они определены в разделе комментариев, если необходимо. Были отмечены смерти. Как показано в модели с 6 Гц (32 мА) только 1/4 животных были защищены в дозе 100 мг/кг в течение 30 мин. В модели индуцированных МЕS судорог только 1/4 животных были защищены в дозе 100 мин.

Не было выявлено токсичности (неспособность хватать вращающийся стержень) или активности ни в какой другой исследованной дозе или момент времени.

[0216] Результаты скрининга противосудорожных препаратов - мыши MES и идентификация при 6 Гц

Спонсор ASP/CM

Код растворителя: МС Приготовление Код пути: в/б

растворителя: M&P, TW

Масса животного: - г

Дата начала: 11 февраля Дата завершения: 11 Ток (мА)

2014 года февраля 2014 года

Ссылка: 503:153

Ответ

Время	(часы)			0,5	2,0	0,25	1,0	4,0	6,0	3,0	28,0	24
Тест	Доза	Форма	Смерти	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
				С	С	С	С	С	С	С	С	С
6 Гц	30			0/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
6 Гц	100			1/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
6 Гц	300			0/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
MES	30			0/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
MES	100			1/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
MES	300			1/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
TOX	30	SUS		0/8	0/8	/	/	/	/	/	/	/
TOX	100	SUS		0/8	0/8	/	/	/	/	/	/	/
TOX	300	SUS		0/8	0/8	/	/	/	/	/	/	/

токсических относительно количества исследованных

С= код комментария. Присутствие звездочки (*) указывает на то, что существует несколько кодов комментариев.

Примечание: N/F=количество животных, активных или

[0217] Пример 4

[0218] Клемизол (149934-L6) исследовали в СЕПЕР ВіоРтіпт Profile, который является панелью из 139 различных анализов связывания рецепторов и ферментных анализов $in\ vitro$. Для первоначального скрининга BioPrint использовали концентрацию свободного соединения 10 мкМ (1,0E-5 M). Связывание соединения вычисляли в качестве % ингибирования связывания радиоактивно меченного лиганда, специфичного к каждой мишени. Эффект

ингибирования фермента соединением вычисляли как % ингибирование активности контрольного фермента. В каждом соответствующее эталонное соединение исследовали одновременно с клемизолом (149934-L6), и данные сравнивали С зафиксированными значениями, определенными в СЕКЕР. Эксперимент был принят в соответствии с валидирующей стандартной процедурой СЕREP. Результаты, демонстрирующие ингибирование (или стимуляцию для анализов, проводимых в исходных условиях), превышающее 50%, эффекты исследуемых демонстрирующими считаются значимые соединений. Обобщение этих результатов приведено ниже:

Анализ	1,0E
5-HT _{2A} (h) (радиолиганд-агонист)	86%
5- $\mathrm{HT}_{\mathrm{2B}}\left(h\right)$ (радиолиганд-агонист)	82,5
5- $\mathrm{HT}_{1\mathrm{A}}(h)$ (радиолиганд-агонист)	19,5
5-HT $_{1B}$ (h) (радиолиганд-агонист)	4,4%
5- $\mathrm{HT}_{\mathrm{1D}}\left(h\right)$ (радиолиганд-агонист)	22,7
5-HT $_3$ (h) (радиолиганд-агонист)	9,8%
5- $\mathrm{HT}_{4\mathrm{e}}$ (h) (радиолиганд-агонист)	_
$GABA_{A1}$ (h) (радиолиганд-агонист)	-
$GABA_{B(1b)}$ (h) (радиолиганд-агонист)	_
BZD (центральный) (радиолиганд-	_
${\rm CB_1}\left(h\right)$ (радиолиганд-агонист)	17,9
${\rm CB}_2$ (h) (радиолиганд-агонист)	28,4
GABA-зависимый Cl-канал	24,9
SK-Ca-канал	_
Переносчик GABA	-

[0219] Пример 5

[0220] Клемизол не демонстрирует противоэпилептическую активность посредством антигистаминергического механизма действия. 32 различных антигистаминовых соединения, фиг. 10, подвергали скринингу в анализе данио-рерио scn1Lab и ни одно из этих соединений не имитировало противоэпилептическое действие клемизола. Три из соединений были токсичными, что согласовывалось с клиническими сообщениями о том, что

антигистамины могут усиливать припадки у педиатрических пациентов с эпилепсией, пять соединений усиливали судорожное повешение.

[0221] Пример 6

Заявители провели скрининг библиотеки Selleck Customized Library, содержавшей 62 лекарственных средства, действующих каскады передачи сигнала серотонина. на Первоначально эти соединения подвергали скринингу в анализе передвижения данио-рерио, и 15 соединений были идентифицированы положительных результатов в анализе предвижения первого прохождения (детали анализа могут быть найдены в Baraban et al. Nat. Comm. 2013 и Dinday и Baraban, eNeuro 2015), и их можно видеть на фиг.11. Эти исследования указывают на то, что модулирование передачи сигнала 5HT, особенно постсинаптических рецепторов 5HT, обладает потенциальной противоэпилептической активностью.

[0223] Проводили исследования для повторного исследования концентрация-ответа всех соединений 5НТ, идентифицированных в анализе передвижения первого прохождения. Результаты тразодона (Desryl, Oleptro) представлены в качестве репрезентативного примера. В дополнение к демонтрации надежного ингибирования спонтанного судорожного поведения в анализе передвижения концентрациях от 100 до 750 мкМ (фиг.12А), тразодон также эффективно подавлял активность ЭЭГ у мутантов scn1Lab (n=15) в концентрациях между 250 и 500 мкМ (фиг.12В) и в отдельных испытаниях с вымыванием лекарственного средства Соединения с положительными результатами включают суматриптан, наратриптап, ризатриптан, золмитриптан, урапидил, BRL-54443 (3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ол), лоркасерин, TCB-2 ((4-бром-3,6-диметоксибензоциклобутен-1зипразидон, ил) метиламина гидробромид), BRL-15572 (3 - (4 - (4 хлорфенил) пиперазин-1-ил) -1, 1-дифенил-2-пропанол), тразодон, ВМУ 7378 (8-(2-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]этил)-8азаспиро[4.5] дикан-7,9-дион), атомоксетин и венлафаксин.

[0224] Дополнительные варианты осуществления

[0225] Вариант осуществления 1. Способ лечения

эпилептического расстройства, причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества агониста рецептора 5HT или его фармацевтически приемлемой соли.

[0226] Вариант осуществления 2. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5HT представляет собой агонист рецептора $5HT_{2A}$ или агонист рецептора $5HT_{2B}$.

[0227] Вариант осуществления 3. Способ согласно варианту осуществления 2, где агонист рецептора 5HT представляет собой двойной агонист рецептора $5HT_{2A}$ и рецептора $5HT_{2B}$.

[0228] Вариант осуществления 4. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5НТ не является клемизолом или фенфлурамином.

[0229] Вариант осуществления 5. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5HT связывается прямо с рецептором 5HT.

[0230] Вариант осуществления 6. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5HT специфически активирует рецептор 5HT.

[0231] Вариант осуществления 7. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5HT обеспечивает повышенную активность, опосредуемую рецептором $5HT_{2A}$ или рецептором $5HT_{2B}$, с эквивалентной или сниженной активностью, опосредуемой рецептором $5HT_{2C}$.

[0232] Вариант осуществления 8. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5HT не является ингибитором обратного захвата серотонина.

[0233] Вариант осуществления 9. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5HT не связывает в значительной степени или не модулирует активность по меньшей мере одного из рецептора $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{2C}$, $5HT_{3}$, $5HT_{4}$, $5HT_{6}$, $5HT_{7}$, NPY Y1, Ca-канала L-типа, Ca-канала N-типа, SK-Ca-канала, GABA-зависимого Cl-канала, переносчика GABA, рецептора GABA-A1, рецептора GABA-B1b, Na-канала, переносчика 5HT, рецептора CB1, рецептора CB2, BZD или ER эстрогена альфа.

[0234] Вариант осуществления 10. Способ согласно варианту

осуществления 1, где агонист рецептора 5HT представляет собой флибансерин, DOI HCl, норфенфлурамин или BW 723C86.

[0235] Вариант осуществления 11. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5НТ представляет собой суматриптан, наратриптап, ризатриптан, золмитриптан, урапидил, BRL-54443 (3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ол), лоркасерин, TCB-2 буспирон, зипразидон, ((4-6pom-3,6диметоксибензоциклобутен-1-ил) метиламин гидробромид), BRL-15572 (3-(4-(4-хлорфенил) пиперазин-1-ил)-1, 1-дифенил-2-пропанол),7378 BMY (8-(2-[4-(2-метоксифенил)-1тразодон, пиперазинил] этил) -8-азаспиро [4.5] декан-7, 9-дион), атомоксетин и венлафаксин.

[0236] Вариант осуществления 12. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5НТ представляет собой тразодон или его фармацевтически приемлемую соль. В вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль тразадона представляет собой гидрохлорид, гидробромид, фосфат, сульфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, пропионат, тартрат, сукцинат, бензоат, глутамат или четвертичную соль аммония.

[0237] Вариант осуществления 13. Способ согласно варианту осуществления 1, где эпилептическое расстройство представляет собой синдром Драве, Леннокса-Гасто, младенческие судороги или синдром Отахара.

[0238] Вариант осуществления 14. Способ согласно варианту осуществления 13, где эпилептическое расстройство представляет собой синдром Драве.

[0239] Вариант осуществления 15. Способ согласно варианту осуществления 1, где эпилептическое расстройство представляет собой педиатрическое эпилептическое расстройство.

[0240] Вариант осуществления 16. Способ согласно варианту осуществления 1, где индивидуум имеет сердечно-сосудистое заболевание.

[0241] Вариант осуществления 17. Способ согласно варианту осуществления 1, где индивидуум является резистентным к лечению ингибитором обратного захвата серотонина.

- [0242] Вариант осуществления 18. Способ согласно варианту осуществления 1, где индивидуум подвержен побочным эффектам при введении ингибитора обратного захвата серотонина.
- [0243] Вариант осуществления 19. Способ согласно варианту осуществления 17 или 18 или, где ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой фенфлурамин.
- [0244] Вариант осуществления 20. Способ согласно варианту осуществления 1, где индивидуум имеет кетогенную диету.
- [0245] Вариант осуществления 21. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5НТ ингибирует судорожное поведение или электрографические судороги у индивидуума с эпилепсией, индивидуума с болезнью Альцгеймера, индивидуума с аутизмом или индивидуума с болезнью Паркинсона.
- [0246] Вариант осуществления 22. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5HT уменьшает встречаемость неспровоцированных припадков у индивидуума по сравнению с отсутствием агониста рецептора 5HT.
- [0247] Вариант осуществления 23. Способ согласно варианту осуществления 1, где введение агониста рецептора 5НТ снижает или предупреждает миоклонические судороги или эпилептический статус у индивидуума по сравнению с отсутствием агониста рецептора 5НТ.
- [0248] Вариант осуществления 24. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5НТ вводят индивидууму в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг на кг массы тела.
- [0249] Вариант осуществления 25. Способ согласно варианту осуществления 22, где агонист рецептора 5НТ вводят индивидууму в суточной дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг на кг массы тела индивидуума.
- [0250] Вариант осуществления 26. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5HT вводят совместно с противоэпилептическим лекарственным средством (AED).
- [0251] Вариант осуществления 27. Способ согласно варианту осуществления 1, где агонист рецептора 5HT является вспомогательной терапией для противоэпилептического лекарственного средства (AED).

[0252] Вариант осуществления 28. Способ согласно варианту 26 или 27, где AED представляет собой осуществления бензодиазепин, каннабадиолы, ацетазоламид, карбамазепин, клобазам, клонезепам, эсликарбазепина ацетат, этосуксимид, фелбамат, фенфлурамин, фосфенитоин, HNOTOTE, габапентин, ганаксолон, гуперзин А, лакозамид, ламотригин, леветирацетам, нитразепам, окскарбазепин, перампанел, пирацетам, фенобарбитал, фенитоин, бромид калия, прегабалин, примидон, ретигабин, руфинамид, вальпроевая кислота, вальпроат натрия, стирипентол, тиагабин, топирамат, вигабатрин или зонисамид.

[0253] Вариант осуществления 29. Способ согласно варианту 28, где AED представляет собой осуществления вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, клонезепам, этосуксимид, фелбамат, габапентин, карбамазепин, окскарбазепин, ламотригин, леветирацетам, бензодиазепин, фенобарбитал, прегабалин, бромид калия, фенитоин, тиагабин, топирамат, , нодимидп стирипентол, вигабатрин или зонисамид.

[0254] Вариант осуществления 30. Способ согласно варианту осуществления 29, где AED представляет собой вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, габапентин, топирамат, карбамазепин, окскарбазепин или вигабатрин.

[0255] Вариант осуществления 31. Способ согласно варианту осуществления 26, где AED не является фенфлурамином или топираматом.

[0256] Вариант осуществления 32. Способ согласно варианту осуществления 26, где AED вводят одновременно или последовательно с агонистом рецептора 5HT.

[0257] Вариант осуществления 33. Способ лечения эпилептического расстройства, причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества агониста рецептора 5НТ или его фармацевтически приемлемой соли, где индивидуум имеет сердечно-сосудистое заболевание, является резистентным к лечению ингибитором обратного захвата серотонина или является подверженным побочным эффектам при введении ингибитора обратного захвата серотонина.

[0258] Вариант осуществления 34. Способ согласно варианту

осуществления 33, где агонист рецептора 5HT представляет собой агонист рецептора $5HT_{2A}$ или агонист рецептора $5HT_{2B}$.

[0259] Вариант осуществления 35. Способ согласно варианту осуществления 32, где агонист рецептора 5HT представляет собой двойной агонист рецептора $5HT_{2A}$ и рецептора $5HT_{2B}$.

[0260] Вариант осуществления 36. Способ согласно варианту осуществления 33, где агонист рецептора 5НТ представляет собой клемизол, аналог клемизола или их фармацевтически приемлемую соль.

[0261] Вариант осуществления 37. Способ согласно варианту осуществления 36, где фармацевтически приемлемый соль представляет собой клемизол HCl.

[0262] Вариант осуществления 38. Способ согласно варианту осуществления 36, где клемизол, аналог клемизола или их фармацевтически приемлемая соль составляют часть фармацевтической композиции.

[0263] Вариант осуществления 39. Способ согласно варианту осуществления 38, где фармацевтическая композиция дополнительно включает фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0264] Вариант осуществления 40. Способ согласно варианту осуществления 38, где фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество клемизола, аналога клемизола или их фармацевтически приемлемой соли.

[0265] Вариант осуществления 41. Способ согласно варианту осуществления 40, где фармацевтическую композицию вводят совместно с противоэпилептическим лекарственным средством (AED).

[0266] Вариант осуществления 42. Способ согласно варианту осуществления 41, где фармацевтическая композиция включает клемизол, аналог клемизола или их фармацевтически приемлемую соль и AED.

[0267] Вариант осуществления 43. Способ согласно варианту осуществления 33, где агонист рецептора 5НТ не является фенфлурамином.

[0268] Вариант осуществления 44. Способ согласно варианту осуществления 33, где агонист рецептора 5HT связывается прямо с рецептором 5HT.

[0269] Вариант осуществления 45. Способ согласно варианту осуществления 33, где агонист рецептора 5HT специфически активирует рецептор 5HT.

[0270] Вариант осуществления 46. Способ согласно варианту осуществления 33, где агонист рецептора 5HT обеспечивает повышенную активность, опосредуемую рецептором $5HT_{2A}$ или рецептором $5HT_{2B}$, с эквивалентной или сниженной активностью, опосредуемой рецептором $5HT_{2C}$.

[0271] Вариант осуществления 47. Способ согласно варианту осуществления 33, где агонист рецептора 5НТ не является ингибитором обратного захвата серотонина.

[0272] Вариант осуществления 48. Способ согласно варианту осуществления 33, где агонист рецептора 5HT где агонист рецептора 5HT не связывает в значительной степени или не модулирует активность по меньшей мере одного из рецептора $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{2C}$, $5HT_{3}$, $5HT_{4}$, $5HT_{6}$, $5HT_{7}$, NPY Y1, Ca-канала L-типа, Ca-канала N-типа, SK-Ca-канала, GABA-зависимого Cl-канала, переносчика GABA, рецептора GABA-A1, рецептора GABA-B1b, Na-канала, переносчика 5HT, рецептора CB1, рецептора CB2, BZD или ER эстрогена альфа.

[0273] Вариант осуществления 49. Способ согласно варианту осуществления 33, где агонист рецептора 5НТ представляет собой суматриптан, наратриптан, ризатриптан, золмитриптан, урапидил, BRL-54443 (3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ол), лоркасерин, TCB-2 буспирон, зипразидон, диметоксибензоциклобутен-1-ил) метиламин гидробромид), BRL-15572 (3-(4-(4-хлорфенил) пиперазин-1-ил)-1,1-дифенил-2-пропанол),(8-(2-[4-(2-метоксифенил)-1тразодон, BMY 7378 пиперазинил] этил) -8-азаспиро [4.5] декан-7, 9-дион), атомоксетин и венлафаксин.

[0274] Вариант осуществления 50. Способ согласно варианту осуществления 33, где агонист рецептора 5НТ представляет собой тразодон или его фармацевтически приемлемую соль.

[0275] Вариант осуществления 51. Способ модулирования активности рецептора 5HT, включающий приведение в контакт рецептора 5HT с клемизолом, аналогом клемизола или их

фармацевтически приемлемой солью.

[0276] Вариант осуществления 52. Способ согласно варианту осуществления 51, где модулирование представляет собой активацию.

[0277] Вариант осуществления 53. Способ согласно варианту осуществления 51, где рецептор 5HT представляет собой рецептор $5HT_{2A}$ или рецептор $5HT_{2B}$.

[0278] Вариант осуществления 54. Способ лечения заболевания или нарушения, вызванного дефицитом серотонина в головном мозге или активностью одного или нескольких рецепторов 5НТ, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества клемизола, аналога клемизола или их фармацевтически приемлемой соли.

[0279] Вариант осуществления 55. Способ согласно варианту осуществления 54, где заболевание или нарушение не является эпилепсией.

[0280] Вариант осуществления 56. Способ согласно варианту осуществления 54, где заболевание или нарушение не является синдромом Драве.

[0281] Вариант осуществления 57. Способ согласно варианту осуществления 51, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из мигрени, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, шизофрении, депрессии, болезни Альцгеймера, аутизма, невропатической боли, болезни Паркинсона, синдрома раздраженного кишечника и деменции.

[0282] Вариант осуществления 58. Способ согласно варианту осуществления 50, где

измененная формула изобретения

- 1. Способ лечения эпилептического расстройства, где указанный способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества агониста рецептора 5НТ, где указанным агонистом рецептора 5НТ является клемизол, аналог клемизола или его фармацевтически приемлемая соль.
- 2. Способ по п.1, где указанный индивидуум имеет сердечно-сосудистое заболевание.
- 3. Способ по п.1, где указанный индивидуум является резистентным к лечению ингибитором обратного захвата серотонина.
- 4. Способ по п. 1, где указанный индивидуум подвержен побочным эффектам при введении ингибитора обратного захвата серотонина.
- 5. Способ по любому из пп.1-4, где указанный агонист рецептора 5НТ демонстрирует в 10 раз, или в 20 раз, или в 50 раз, или в 60 раз, или в 70 раз, или в 80 раз, или в 90 раз, или в 100 раз меньшее связывание по меньшей мере с одним из $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1D}$, $5HT_3$, $5HT_4$, $5HT_6$, $5HT_7$, рецептора NPY Y1, Са-каналом L-типа, Са-каналом N-типа, SK-Са-каналом, GABA-зависимым C1-каналом, переносчиком GABA, рецептором GABA-A1, рецептором GABA-B1b, Na-каналом, переносчиком 5HT, рецептором CB1, рецептором CB2, BZD или эстрогеном ER альфа по сравнению со связыванием с рецептором $5HT_{2B}$.
- 6. Способ по любому из пп.1-4, где указанный агонист рецептора 5HT не связывается на поддающемся обнаружению уровне с по меньшей мере одним из 5HT $_{1A}$, 5HT $_{1B}$, 5HT $_{1D}$, 5HT $_{3}$, 5HT $_{4}$, 5HT $_{6}$, 5HT $_{7}$, рецептором NPY Y1, Са-каналом L-типа, Са-каналом N-типа, SK-Са-каналом, GABA-зависимым Cl-каналом, переносчиком GABA, рецептором GABA-A1, рецептором GABA-B1b, Na-каналом, переносчиком 5HT, рецептором CB1, рецептором CB2, BZD или эстрогеном ER альфа.
- 7. Способ по любому из пп.1-4, где указанный агонист рецептора 5HT вводят указанному индивидууму в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг на кг массы тела.
- 8. Способ модулирования активности рецептора 5HT, включающий приведение в контакт рецептора 5HT с клемизолом, аналогом клемизола или его фармацевтически приемлемой солью.
- 9. Способ по п.8, где указанное модулирование представляет собой активацию.

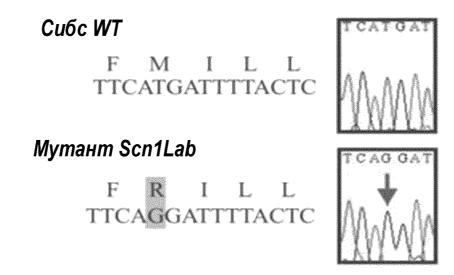
- 10. Способ по п.8, где указанный рецептор 5HT представляет собой рецептор $5HT_{2B}$.
- 11. Способ лечения заболевания или расстройства, вызванного дефицитом серотонина в мозге или под действием одного или нескольких рецепторов 5НТ, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества клемизола, аналога клемизола или фармацевтически их приемлемая соль.
- 12. Способ по п.11, где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из мигрени, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, шизофрении, депрессии, болезни Альцгеймера, аутизма, невропатической боли, болезни Паркинсона, синдрома раздраженного кишечника и деменции.
- 13. Способ по п.11, где указанное заболевание или расстройство не является эпилепсией.
- 14. Способ по п.11, где указанное заболевание или расстройство не является синдромом Драве.
- 15. Способ по любому из пп.1-4, где указанный клемизол, аналог клемизола или его фармацевтически приемлемая соль образуют фармацевтическую композицию.
- 16. Способ по п.15, где указанная фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество указанного клемизола, аналога клемизола или его фармацевтически приемлемой соли.
- 17. Способ по п.16, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый наполнитель.
- 18. Способ по п.17, где указанная фармацевтическая композиция вводится совместно с противоэпилептическим лекарственным средством (AED).
- 19. Способ по п.17, где указанная фармацевтическая композиция содержит указанный клемизол, аналог клемизола или его фармацевтически приемлемую соль и AED.
- 20. Способ по п.18 или 19, где указанный AED представляет собой ацетазоламид, бензодиазепин, каннабадиолы, карбамазепин, клобазам, клонезепам, эсликарбазепина ацетат, этосуксимид, этотоин, фелбамат, фенфлурамин, фосфенитоин, габапентин,

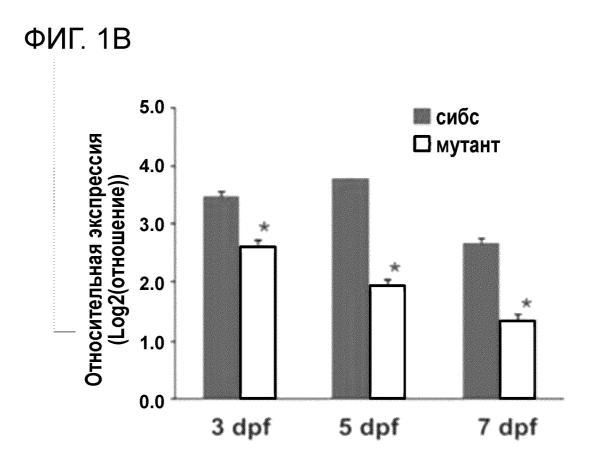
ганаксолон, гуперзин А, лакозамид, ламотригин, леветирацетам, нитразепам, окскарбазепин, перампанел, пирацетам, фенобарбитал, фенитоин, бромид калия, прегабалин, примидон, ретигабин, руфинамид, вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, стирипентол, тиагабин, топирамат, вигабатрин или зонисамид.

- 21. Способ по п.1, где указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой клемизол HCl.
- 22. Способ по $\pi.1$, где указанный агонист рецептора 5HT не является ингибитором обратного захвата серотонина.
- 23. Способ лечения эпилептического расстройства, причем указанный способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества агониста рецептора 5НТ и противоэпилептического лекарственного средства (AED), где указанный агонист рецептора 5НТ представляет собой клемизол, аналог клемизола или его фармацевтически приемлемую соль.
- 24. Способ по п.23, где указанный индивидуум имеет сердечнососудистое заболевание.
- 25. Способ по п.23, где указанный индивидуум устойчив к лечению ингибитором обратного захвата серотонина.
- 26. Способ по п.23, где указанный индивидуум подвержен побочным эффектам при введении ингибитора обратного захвата серотонина.
- 27. Способ по любому из пп.23-26, где указанный АЕD представляет собой ацетазоламид, бензодиазепин, каннабадиолы, карбамазепин, клобазам, клонезепам, эсликарбазепина ацетат, этосуксимид, этотоин, фелбамат, фенфлурамин, фосфенитоин, габапентин, ганаксолон, гуперзин А, лакозамид, ламотригин, леветирацетам, нитразепам, окскарбазепин, перампанел, пирацетам, фенобарбитал, фенитоин, бромид калия, прегабалин, примидон, ретигабин, руфинамид, вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, стирипентол, тиагабин, топирамат, вигабатрин или зонисамид.

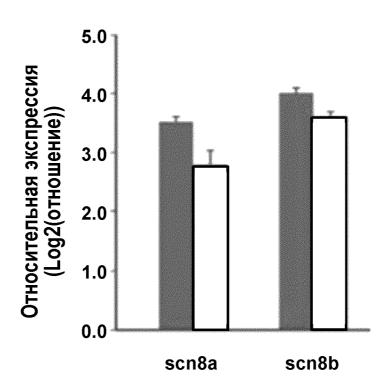
По доверенности

ФИГ. 1А

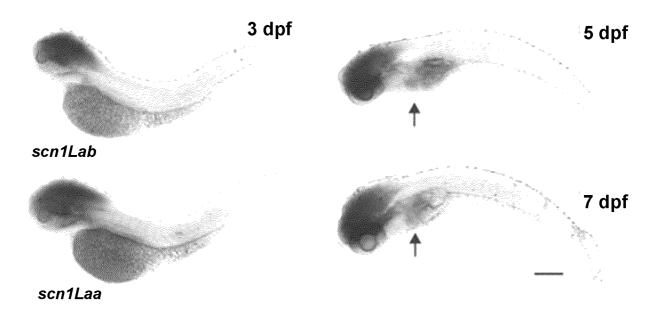




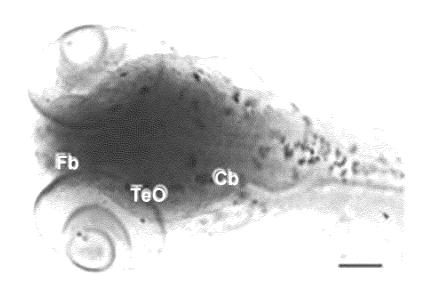
ФИГ. 1С



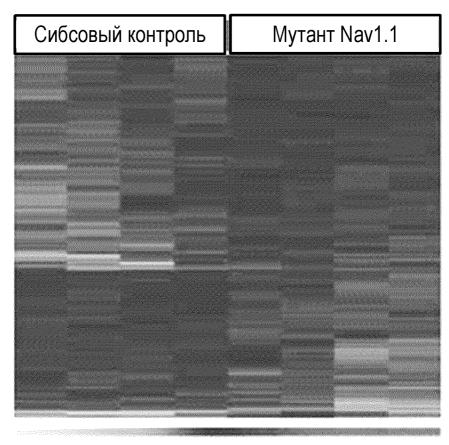
ФИГ. 1D



ФИГ. 1Е

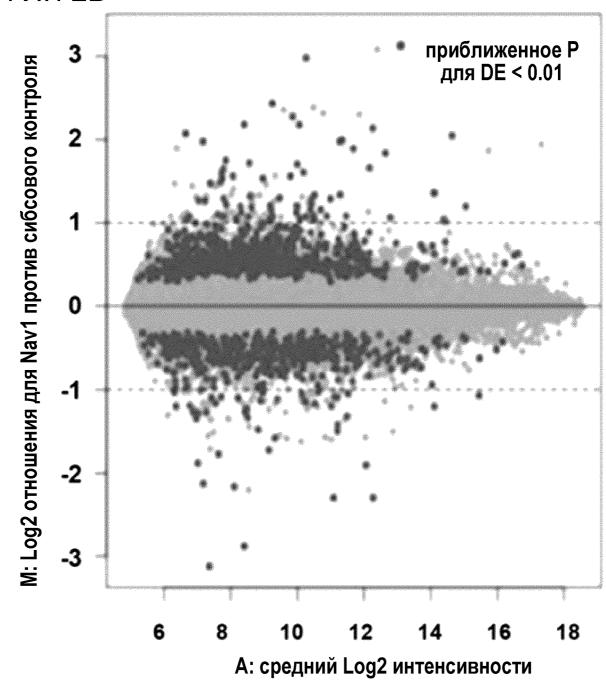


ФИГ. 2А

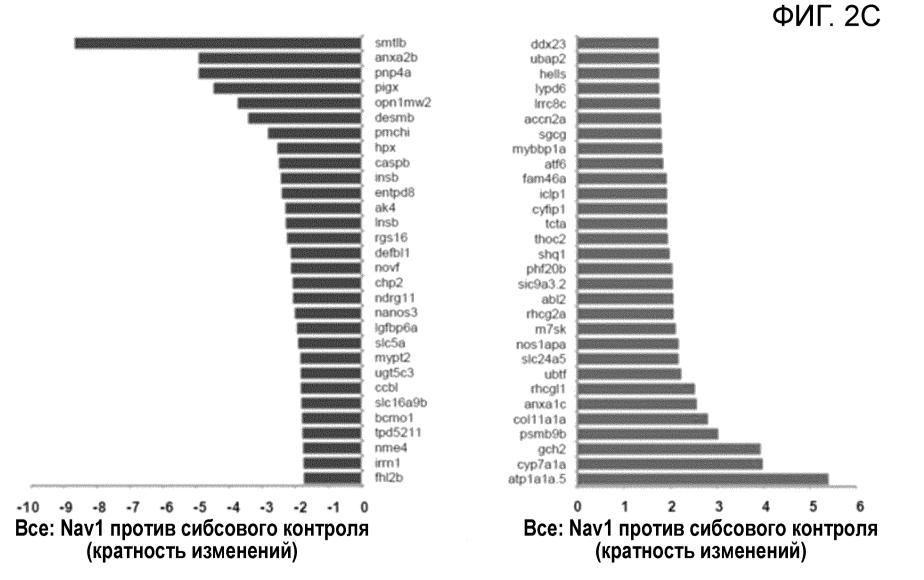


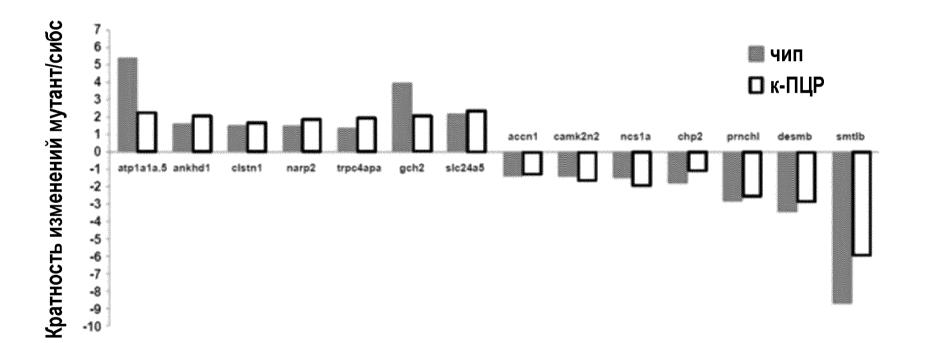
-3 -2.5 -2 -1.5 -1 -0.5 0 1 1.5 2 2.5 3 3.5 Log2 кратности изменения

ФИГ. 2В

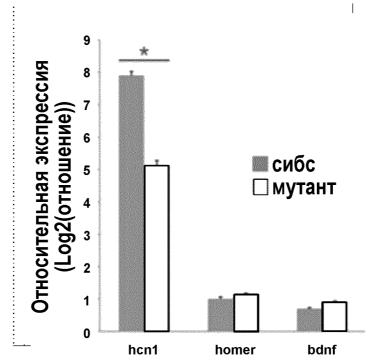




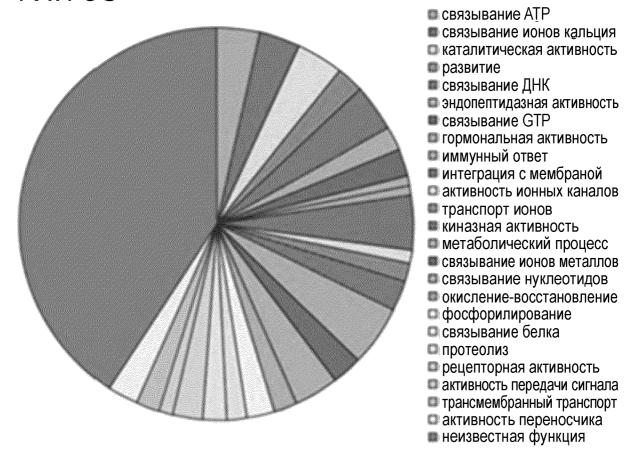




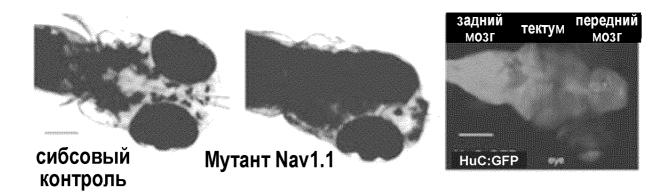




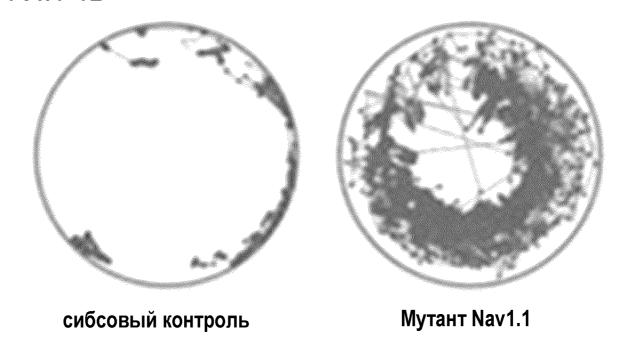


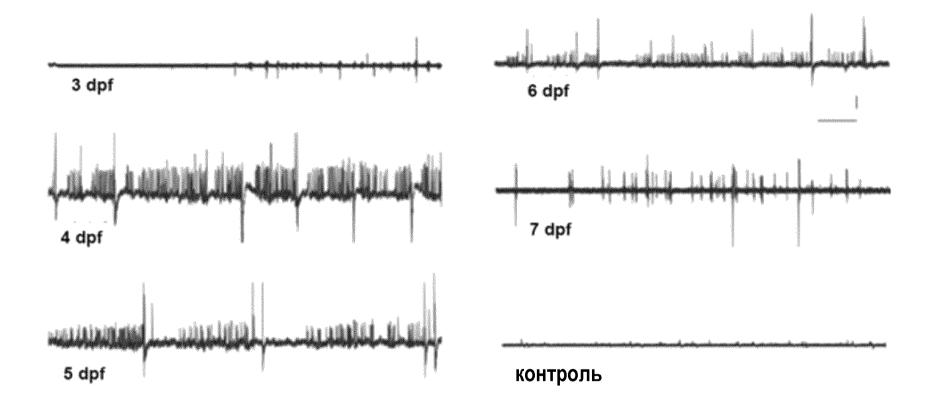


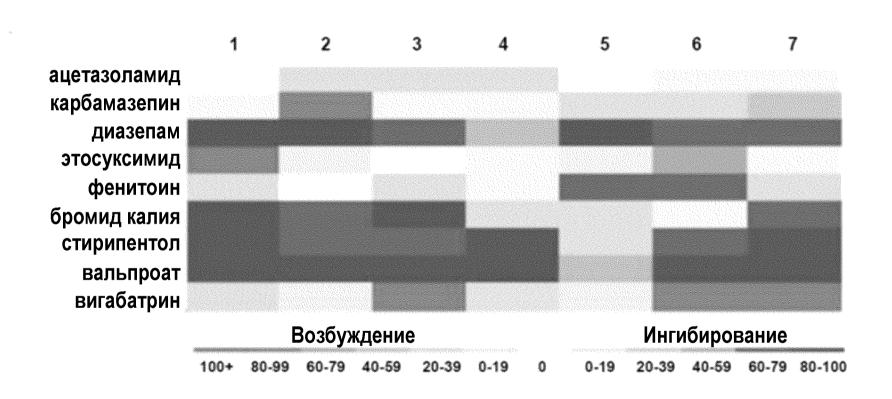
ФИГ. 4А

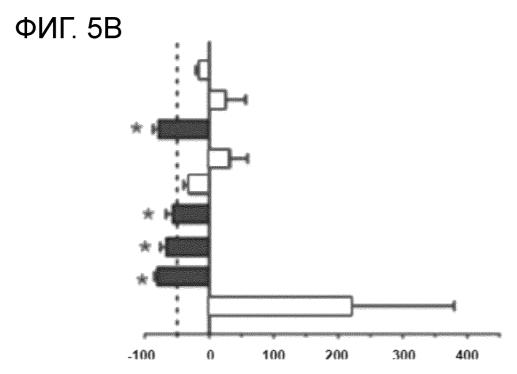


ФИГ. 4В



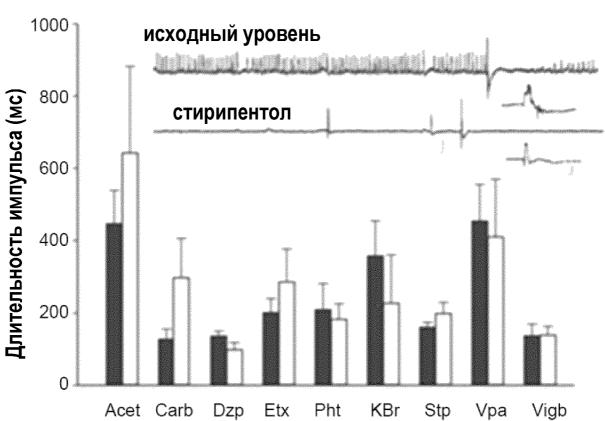




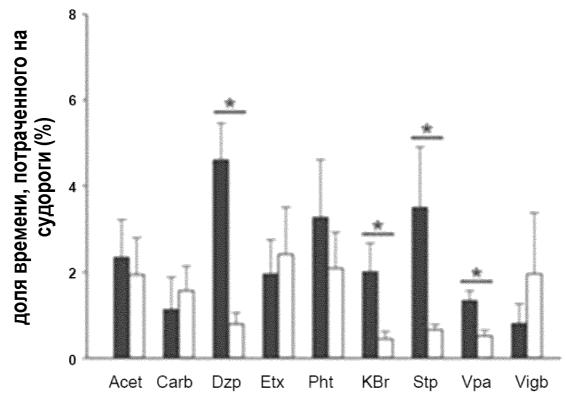


Частота импульсов (% изменение от исходного уровня)



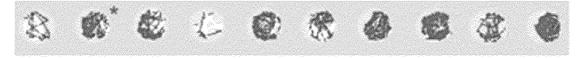






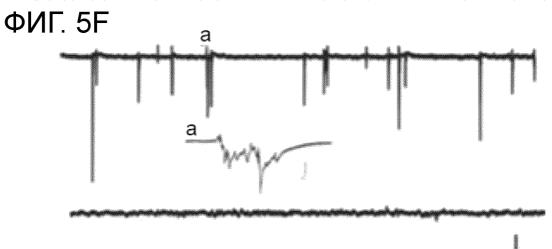
ФИГ. 5Е

Среда для эмбрионов

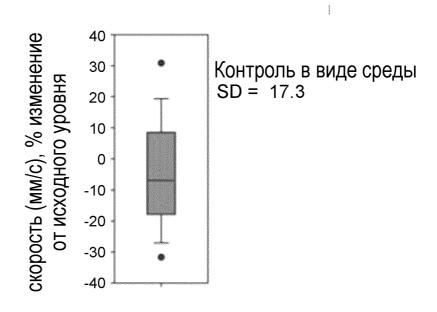


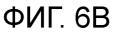
48 hr KD

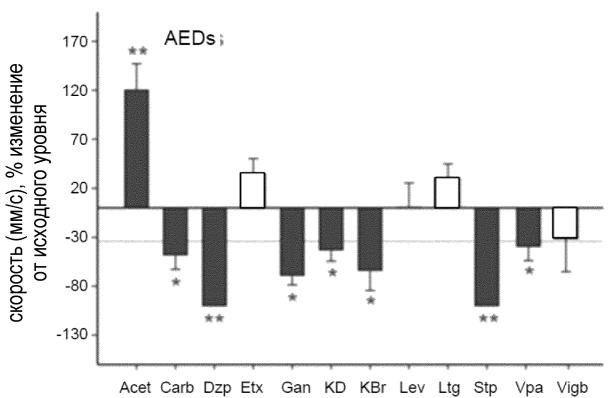


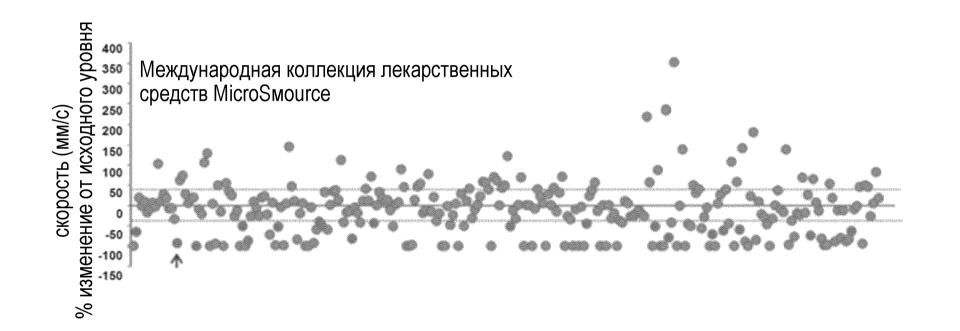


ФИГ. 6А

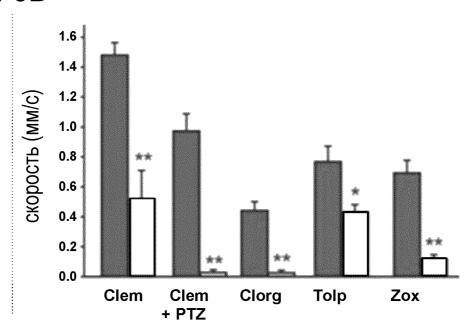




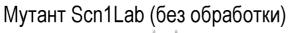


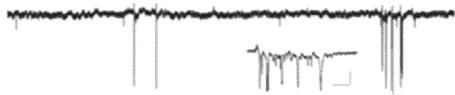


ФИГ. 6D



ФИГ. 6Е

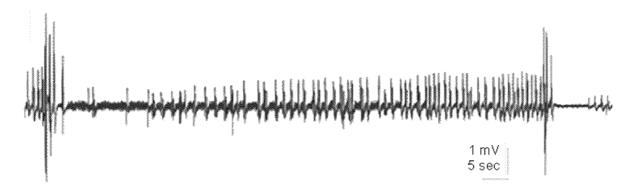




Мутант Scn1Lab (клемизол)

Мутант Scn1Lab (зоксазоламин)



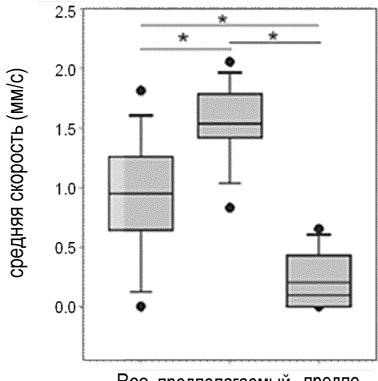


ФИГ. 7В



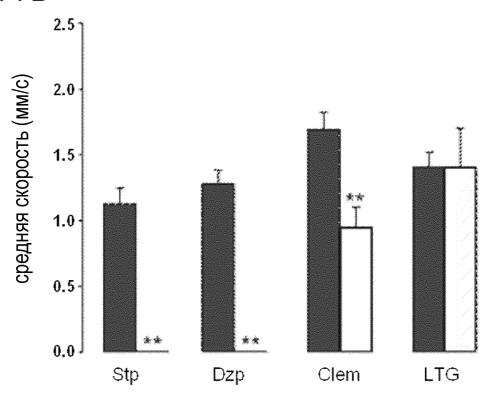


ФИГ. 7С

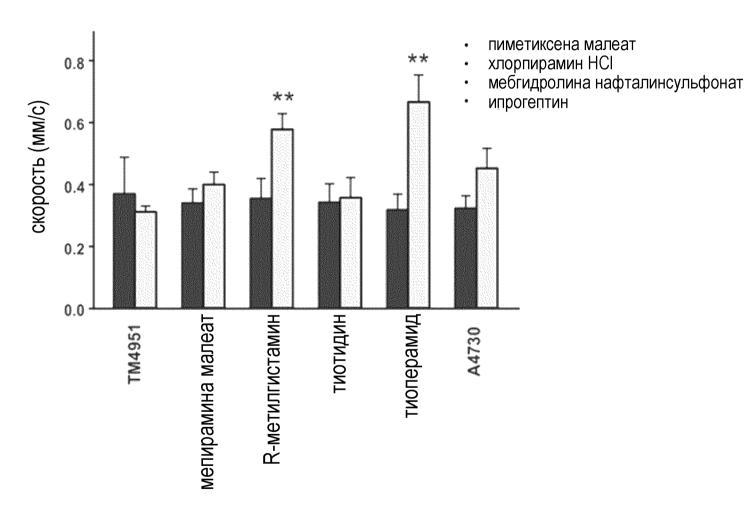


Все предполагаемый предпо-ScnLaa лагаемый сибсовый контроль

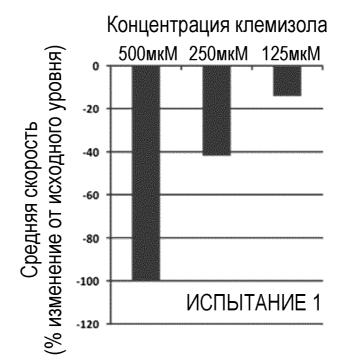
ФИГ. 7D



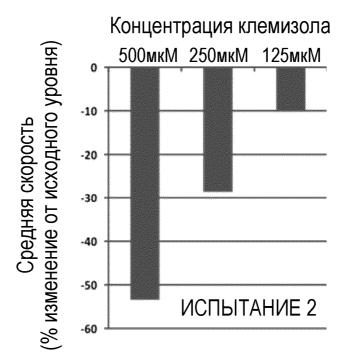




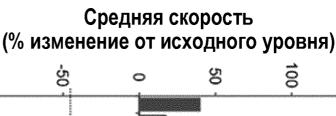
ФИГ. 9А

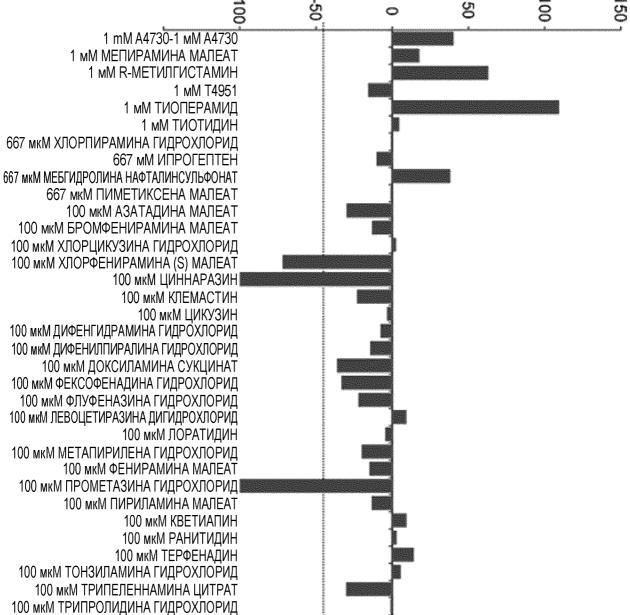


ФИГ. 9В

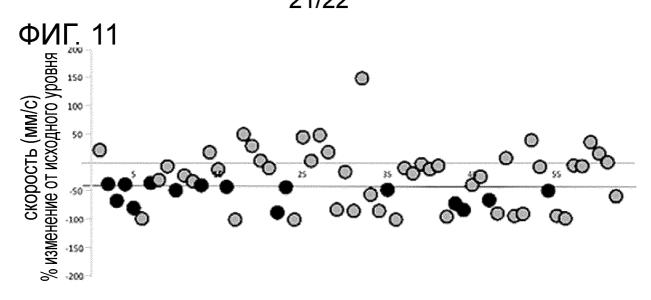


ФИГ. 10





21/22



Мозаприда цитрат	зипразидон HCI	PRX-08066, малеиновая кислота
суматриптана сукцинат	TCB-2	тразодон НСІ
наратриптан	Илоперидон	BMY 7378
ризатриптана бензоат	Рисперидон	Ламотригин
золмитриптан	Трописетрон НСІ	атомексетин НСІ
Арипипразол	Ондасетрон	Амитриптилин HCI
урапидил НСІ	Азасетрон НСІ	Локсапина сукцинат
алмотриптан HCl	Блонансерин	Вортиоксетин (Lu AA21004) HBr
WAY-100635 малеат	Кетансерин	Тианептин натрий
BRL-54443	Клозапин	Флуоксетин HCI
Прукалоприд	Оланзапин	Флувоксамина малеат
элетриптан HBr	Кломипрамин HCI	венлафаксин
лоркасерин НСІ	LY310762	Дапоксетин HCI
Серотонин НСІ	BRL-15572	Миртазапин
Прукалоприда сукцинат	RS-127445	Дулоксетин НСІ
буспирон НСІ	S8269970 HCI	Пароксетин HCI
Агомелатин	58271046	Эсциталопрама оксалат
Латрепирдин	VUF 10166	Десвенлафаксина сукцинат
Асенапин	\$8742457	Десвенлафаксин
Грамсетрон НСІ	Палонсетрон HCI	Вилазодон НСІ
Ондансетрон HCI	Сертралин HCI	

