

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091144** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.09.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/57* (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.11.09

(54) **ГНАКСОЛОН ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ
ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) 62/584,403

(32) 2017.11.10

(33) US

(86) PCT/US2018/060037

(87) WO 2019/094724 2019.05.16

(71) Заявитель:

**МАРИНУС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Масуока Лориэнн К., Лаппалайнен
Яакко (US)**

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение предлагает способ лечения млекопитающего, страдающего генетическим эпилептическим расстройством, включающий хроническое введение фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида млекопитающему, страдающему генетическим эпилептическим расстройством, в количестве, эффективном для снижения частоты приступов у млекопитающего. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления млекопитающее представляет собой пациента-человека, имеющего генетическую мутацию CDKL5. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления пациент имеет низкий эндогенный уровень нейростероида (нейростероидов). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления прегненолоновый нейростероид представляет собой ганаксолон.

A1

202091144

202091144

A1

ГНАКСОЛОН ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Для настоящей заявки испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/584,403, поданной 10 ноября 2017, раскрытие которой настоящим включено посредством ссылки во всей полноте для всех целей.

Предпосылки изобретения

Инфантильные эпилептические энцефалопатии и редкие детские эпилепсии являются состояниями, которые характеризуются в значительной мере неудовлетворенными медицинскими потребностями. Эти состояния включают PCDH19-зависимую эпилепсию, синдром дефицита CDKL5 (CDD), синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто (LGS), продолженную спайк-волновую активность во сне (CSWS), электрический эпилептический статус в фазу медленного сна (ESES) и другие хронические и с трудом поддающиеся лечению наследственные (генетически обусловленные) эпилептические состояния, которые клинически схожи с PCDH19-зависимой эпилепсией, синдромом дефицита CDKL5, синдромом Драве, LGS, CSWS и ESES.

PCDH19-зависимая эпилепсия является тяжелым и редким эпилептическим синдромом, который преимущественно поражает женщин. Это состояние вызывается наследуемой мутацией гена протокадгерина 19 (PCDH19), расположенного на X-хромосоме, и характеризуется ранним началом и сильно вариабельными кластерными приступами, когнитивными и сенсорными расстройствами, и нарушениями поведения. В настоящее время не существует одобренных методов лечения PCDH19-зависимой эпилепсии, и не существует какого-либо эффективного стандарта медицинской помощи.

CDKL5 - это редкое генетическое X-сцепленное расстройство, которое приводит к раннему началу, трудно контролируемым приступам и тяжелым нарушениям нервно-психического развития. Наиболее распространенной особенностью синдрома дефицита CDKL5 является ранняя лекарственно-устойчивая эпилепсия, обычно начинающаяся в первые месяцы жизни. Приступы, как правило, очень полиморфны. Сообщалось о сложных парциальных припадках, инфантильных спазмах, миоклонических, генерализованных тонико-клонических и тонических судорогах. У одного и того же пациента также могут возникать различные типы приступов, которые очень часто меняются со временем. Пациенты, получающие противоэпилептические препараты

(«ПЭП»), испытывают короткий период «медового месяца» без судорог, за которым, к сожалению, следуют рецидивы (Kilstrup-Nielsen et al, 2012). Дефицит CDKL5 относится к числу эпилептических энцефалопатий, которые наиболее устойчивы к лечению.

Отсутствие значимой пользы от лечения ПЭП или любого другого вмешательства при CDKL5 хорошо описано группой защиты пациентов, CDKL5UK: «В настоящее время мы не знаем ни одного конкретного лекарства, которое было бы полезно для людей с синдромом дефицита CDKL5. Некоторым из них были имплантированы стимуляторы блуждающего нерва; это было полезно для некоторых людей. Некоторые люди считают, что их ребенок не реагирует ни на какие противоэпилептические препараты, и их консультант принимает трудное решение прекратить прием всех противоэпилептических препаратов. Многие родители заметили, что припадки у их детей намного снижаются, когда они соблюдают диету, хотя кетогенная диета не работает для большинства людей. Мы надеемся, что улучшенное понимание гена CDKL5 и его функции приведет к новым и более эффективным методам лечения».

Не было найдено ни одного терапевтического агента, который был бы одинаково эффективен при лечении эпилептических энцефалопатий и редких педиатрических эпилепсий, и часто для лечения PCDH19-зависимой эпилепсии, синдрома Драве, Леннокса-Гасто (LGS), продолженной спайк-волновой активности во сне (CSWS), электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (ESES) и других с трудом поддающихся лечению эпилептических состояний и рефрактерных наследственных эпилептических состояний, которые клинически схожи с PCDH19-зависимой эпилепсией, синдромом дефицита CDKL5, синдромом Драве, LGS, CSWS и ESES, используется множество терапевтических агентов (например, противосудорожных средств).

В США также нет одобренных или лицензированных методов лечения пациентов с синдромом дефицита CDKL5. Также не существует общепринятого стандарта медицинской помощи, и нет указаний авторитетных научных органов относительно лечения этих пациентов. Тем не менее, большинство противоэпилептических препаратов («ПЭП»), включая стероиды/адренокортикотропный гормон (АКТГ), кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва и корпусная каллозотомия (для разрушения межполушарных связей с целью уменьшения вторично генерализованных судорог) были использованы в попытках лечения этого состояния.

Эффективность множества ПЭП и кетогенной диеты у пациентов с мутацией CDKL5 очень низка. Новые препараты, как правило, менее седативны, оказывают меньшее негативное влияние на память и обучение, и с меньшей вероятностью вызывают аллергические реакции и серьезные побочные эффекты. Однако некоторые из наиболее

часто используемых ПЭП для лечения судорог, обусловленных синдромом дефицита CDKL5, связаны со следующими серьезными побочными эффектами:

- Когнитивные побочные эффекты являются серьезной проблемой при приеме топирамата.
- Фелбамат может вызвать апластическую анемию или печеночную недостаточность.
- Вигабатрин может вызвать постоянное уменьшение поля зрения ребенка.
- Синдром Стивенса-Джонсона, тяжелая аллергическая лекарственная реакция, остается проблемой при приеме ламотригина.

По сравнению с лекарствами до 1990 года, многие из новых лекарств обладают более широким спектром действия, что делает более вероятным их эффект при лечении генерализованных судорог. Однако некоторые из них, такие как габапентин, прегабалин, окскарбазепин и тиагабин, по-видимому, работают только при судорогах, имеющих фокальный дебют.

Приступы при PCDH19-зависимой эпилепсии, синдроме дефицита CDKL5, синдроме Драве, синдроме Леннокса-Гасто (LGS), продолженной спайк-волновой активности во сне (CSWS), электрическом эпилептическом статусе в фазу медленного сна (ESES) и других хронических и с трудом поддающихся лечению и наследственных эпилептических состояниях, которые клинически схожи с PCDH19-зависимой эпилепсией, синдромом дефицита CDKL5, синдромом Драве, LGS, CSWS и ESES, иногда становятся устойчивыми к лечению обычными противосудорожными и противосудорожными средствами.

Для этих детей с рефрактерной эпилептической энцефалопатией и редкими педиатрическими эпилепсиями необходимы более эффективные способы лечения, особенно те, которые имеют минимальные побочные эффекты по сравнению с существующими методиками лечения.

Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность путем обеспечения пероральных жидких нейростероидных составов, пероральных твердых нейростероидных составов и инъеклируемых нейростероидных составов для лечения PCDH19-зависимой эпилепсии, синдрома дефицита CDKL5, синдрома Драве, LGS, CSWS и ESES и подобных состояний; и способов диагностики и лечения PCDH19-зависимой эпилепсии, синдрома дефицита CDKL5, синдрома Драве, LGS, CSWS и ESES и подобных состояний.

Цели и сущность изобретения

Целью изобретения является обеспечение лечения ранней детской эпилептической энцефалопатии.

Другой целью изобретения является использование гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)-эргического механизма действия ганаксолон для обеспечения терапевтического эффекта при судорогах, нейропсихологических расстройствах и нарушениях сна, связанных с PCDH19-зависимой эпилепсией, эпилептической энцефалопатией CDKL5, синдромом Драве, синдромом Леннокса-Гасто (LGS), продолженной спайк-волновой активностью во сне (CSWS), электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна (ESES) и другими хроническими и с трудом поддающимися лечению наследственными эпилептическими состояниями, которые клинически схожи с PCDH19-зависимой эпилепсией, синдромом дефицита CDKL5, синдромом Драве, LGS, CSWS и ESES.

В целях достижения вышеуказанных и других целей настоящее изобретение отчасти относится к пероральным составам с немедленным высвобождением, содержащим частицы, включающие (i) прегненолоновый нейростероид (например, ганаксолон) и (ii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, для пероральных суспензий, таблеток или капсул), где частицы имеют размер, который обеспечивает отсутствие агломерации после диспергирования в искусственных желудочно-кишечных соках (SGF и/или SIF) и не изменяется при хранении композиции при 25°C/относительной влажности 60% в течение 1 месяца. В предпочтительных вариантах осуществления композиция высвобождает не менее примерно 70% или примерно 80% прегненолонового нейростероида через 45 минут после помещения композиции в 500 мл среды для растворения (например, 5% SLS в SGF (искусственном желудочном соке) и/или 5% SLS в SIF (искусственном кишечном соке) при 37°C±0,5°C в аппарате Фарм. США 1 (корзиночного типа) при 100 об./мин, и после однократного и/или многократного введения обеспечивает уровень в плазме прегненолонового нейростероида от примерно 55 нг/мл, примерно 60 нг/мл или примерно 65 нг/мл до уровня в плазме прегненолонового нейростероида примерно от 240 нг/мл до 400 нг/мл (например, 262 нг/мл) на период времени по меньшей мере примерно 6 часов, примерно 7 часов, примерно 8 часов, примерно 9 часов, примерно 10 часов или примерно 12 часов. В некоторых из этих вариантов осуществления средневзвешенный по объему диаметр частиц составляет примерно от 250 нм до 450 нм (например, примерно 332 нм). В некоторых вариантах осуществления частицы имеют размер D(10) примерно от 200 нм до 220 нм, размер частиц D(50) примерно от 250 нм до 450 нм, и размер частиц D(90) примерно от 480 нм до 700 нм, и состав не содержит циклодекстринов, включая сульфоалкилэфир-циклодекстрины и их модифицированные формы, и предназначен для лечения расстройства, выбранного из группы, включающей или состоящей из PCDH19-

зависимой эпилепсии, эпилептической энцефалопатии CDKL5, синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто (LGS), продолженной спайк-волновой активности во сне (CSWS), электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (ESES) и других хронических и с трудом поддающихся лечению наследственных эпилептических состояний, которые клинически схожи с PCDH19-зависимой эпилепсией, синдромом дефицита CDKL5, синдромом Драве, LGS, CSWS и ESES, у человека.

Настоящее изобретение также относится, в частности, к пероральному составу с немедленным высвобождением, содержащему частицы, включающие (i) ганаксолон и (ii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, для пероральных суспензий, таблеток или капсул), где частицы имеют средний размер частиц примерно 0,3 микрон (то есть средневзвешенный объемный диаметр (D50) примерно 0,3 микрон); размер частиц не изменяется при хранении состава при 25°C/относительной влажности 60% в течение 1 месяца; состав высвобождает не менее примерно 70% или примерно 80% ганаксолон за 45 минут после помещения состава в 500 мл среды для растворения (например, 5% SLS в SGF (искусственном желудочном соке) и/или 5% SLS в SIF (искусственном кишечном соке)) при 37°C±0,5°C в аппарате Фарм. США 1 (корзинчатого типа) при 100 об./мин; состав обеспечивает после однократного приема и/или многократного приема уровень ганаксолон в плазме от примерно 55 нг/мл, примерно 60 нг/мл или примерно 65 нг/мл до уровня в плазме крови примерно от 240 нг/мл до 400 нг/мл (например, 262 нг/мл) в течение по меньшей мере от 6 часов до 12 часов после применения, и предназначен для лечения расстройства, выбранного из группы, включающей или состоящей из PCDH19-зависимой эпилепсии, эпилептической энцефалопатии CDKL5, синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто (LGS), продолженной спайк-волновой активности во сне (CSWS), электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (ESES) и других хронических и с трудом поддающихся лечению наследственных эпилептических состояний, которые клинически схожи с PCDH19-зависимой эпилепсией, синдромом дефицита CDKL5, синдромом Драве, LGS, CSWS и ESES, у человека. Может быть обеспечен уровень в плазме ганаксолон от примерно 55 нг/мл, примерно 60 нг/мл или примерно 65 нг/мл до уровня в плазме примерно от 240 нг/мл до 400 нг/мл (например, 262 нг/мл) после приема состава натощак и/или после приема пищи. В некоторых из этих вариантов осуществления средний размер частиц приблизительно 0,3 микрон является критическим для обеспечения растворения не менее чем примерно 70% или примерно 80% прегненолонового нейростероида за 45 минут при помещении состава в искусственную желудочно-кишечную жидкость (SGF и и/или SIF) и уровня в плазме прегненолонового нейростероида от примерно 55 нг/мл,

примерно 60 нг/мл или примерно 65 нг/мл до уровня в плазме прегненолонового нейростероида примерно от 240 нг/мл до 400 нг/мл (например, 262 нг/мл) в течение периода времени по меньшей мере примерно 6 часов, примерно 7 часов, примерно 8 часов, примерно 9 часов, примерно 10 часов или примерно 12 часов.

Настоящее изобретение также отчасти относится к композициям с немедленным высвобождением, содержащим частицы, включающие (i) ганаксолон и (ii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, для пероральных суспензий, таблеток или капсул), где частицы имеют средний размер примерно 0,3 микрон; средний размер частиц не изменяется при хранении композиции при 25°C/относительной влажности 60% в течение 2 месяцев и/или 3 месяцев, и/или 4 месяцев; состав высвобождает не менее 80% ганаксолон через 45 минут после помещения состава в 500 мл среды для растворения (например, 5% SLS в SGF (искусственный желудочный сок) и/или 5% SLS в SIF (искусственный кишечный сок)) при 37°C±0,5°C в аппарате Фарм. США 1 (корзинчатого типа) при 100 об./мин); состав обеспечивает уровень ганаксолон в плазме от примерно 55 нг/мл, примерно 60 нг/мл или примерно 65 нг/мл до уровня в плазме примерно от 240 нг/мл до 400 нг/мл (например, 262 нг/мл) в течение по меньшей мере от 6 часов до 12 часов после введения для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей или состоящей из PCDH19-зависимой эпилепсии, эпилептической энцефалопатии CDKL5, синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто (LGS), продолженной спайк-волновой активности во сне (CSWS), электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (ESES) и других хронических и с трудом поддающихся лечению наследственных эпилептических состояний, которые клинически схожи с PCDH19-зависимой эпилепсией, синдромом дефицита CDKL5, синдромом Драве, LGS, CSWS и ESES, у человека.

Изобретение, кроме того, относится к прегненолоновому нейростероиду и композициям, содержащим прегненолоновые нейростероиды, для применения в способе лечения эпилептического расстройства у млекопитающего (например, человека), где прегненолоновый нейростероид вводят млекопитающему перорально или парентерально после определения наличия у млекопитающего низкого уровня эндогенного нейростероида в плазме. Эндогенный нейростероид может быть, например, аллопрегнаноном или аллопрегнанонон-сульфатом. Низкий уровень аллопрегнанонон-сульфата в плазме составляет 2500 пг/мл или менее. Низкий уровень аллопрегнанонона в плазме составляет 200 пг/мл или менее. Уровень аллопрегнанонон-сульфата в плазме, равный 2500 пг/мл или менее, указывает на то, что млекопитающее может реагировать на лечение прегненолоновым нейростероидом (то есть проявлять снижение частоты

приступов на 25% или более). Уровень аллопрегнанолонa в плазме, равный 200 пг/мл или менее, также указывает на то, что молокопитающее, вероятно, ответит на лечение прегненолоновым нейростероидом (т.е. частота приступов будет снижена на 25% или более). Низкий уровень эндогенного нейростероида может быть определен путем получения биологического образца (например, плазмы) от молокопитающего; и выполнения анализа биологического образца для определения уровня эндогенного нейростероида. Результаты анализа могут быть переданы молокопитающему или поставщику медицинских услуг до или после введения прегненолонового нейростероида. Прегненолоновый нейростероид может быть, например, соединением Формулы IA, соединением Формулы IB, соединением Формулы II или соединением Формулы III. В предпочтительных вариантах осуществления прегненолоновый нейростероид выбран из группы, состоящей из аллопрегнанолонa, прегнанолонa, 5-альфа-ДГП (5-альфадигидропрогестеронa), прегнанолонa, дегидроэпиандростеронa (ДГЭА), ганаксолонa, 3 α -гидрокси-3 β -метил-21-(4-циано-1H-пиразол-1'-ил)-19-нор-5 β -прегнан-20-онa, фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных, и комбинации любых из вышеперечисленных; и в более предпочтительных вариантах осуществления прегненолоновый нейростероид представляет собой ганаксолон. Прегненолоновый нейростероид можно вводить в количестве примерно от 1 мг/сутки до 5000 мг/сутки в одной, двух, трех или четырех разделенных дозах. Прегненолоновый нейростероид может, например, быть введен в течение по меньшей мере одного дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 11 недель или по меньшей мере 12 недель. При пероральном введении прегненолоновый нейростероид можно вводить в виде пероральной суспензии или капсулы, как указано в настоящем описании. Пероральная суспензия и капсула могут содержать частицы, включающие прегненолоновый нейростероид, причем частицы имеют средний размер примерно 0,3 микрон (то есть средневзвешенный по объему средний диаметр (D50) примерно 0,3 микрон). Предпочтительно средний размер частиц не изменяется при хранении пероральной суспензии или капсулы при 25°C/ОВ 60% в течение 1 месяца. Пероральная суспензия может быть назначена три раза в сутки; и капсула может быть введена два раза в сутки. Введение прегненолонового нейростероида приводит к изменению уровня прегненолонового нейростероида в плазме от примерно 55 нг/мл, примерно 60 нг/мл или примерно 65 нг/мл, до уровня прегненолонового нейростероида в плазме примерно от 240 нг/мл до 400 нг/мл (например, 262 нг/мл) в

течение периода времени по меньшей мере примерно 6 часов, примерно 7 часов, примерно 8 часов, примерно 9 часов, примерно 10 часов или примерно 12 часов, и предпочтительно приводит к снижению частоты симптома эпилептического расстройства у субъекта (например, судорог). Эпилептическое расстройство может быть выбрано, например, из группы, состоящей из синдрома дефицита CDKL5, PCDH19-зависимой эпилепсии, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Отахара, ранней миоклонической эпилептической энцефалопатии, синдрома Уэста, синдрома Драве, синдрома Ангельмана, продолженной спайк-волновой активности во сне (CSWS), электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (ESES), синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, X-связанных миоклонических судорог, синдрома спастичности и умственной отсталости, идиопатической инфантильной эпилептико-дискинетической энцефалопатии, эпилепсии и умственной отсталости, ограниченной женским полом, и тяжелой инфантильной мультифокальной эпилепсии. В более предпочтительных вариантах осуществления эпилептическое расстройство представляет собой PCDH19-зависимую эпилепсию, синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто (LGS), продолженную спайк-волновую активность во сне (CSWS), электрический эпилептический статус в фазу медленного сна (ESES), и другие трудноизлечимые эпилептические состояния и рефрактерные наследственные эпилептические состояния, которые клинически схожи с PCDH19-зависимой эпилепсией, синдромом дефицита CDKL5, синдромом Драве, LGS, CSWS и ESES. Снижение частоты приступов, достигаемое введением прегненолонового нейростероида, обычно составляет 35% или выше; предпочтительно примерно 40% или выше; более предпочтительно примерно 45% или выше; или более предпочтительно примерно 50% или выше; после приема прегненолонового нейростероида в течение 28 дней по сравнению с частотой приступов в течение периода времени 28 дней до первого введения.

Изобретение также относится к способу лечения эпилептического расстройства, включающему идентификацию млекопитающего (например, человека), страдающего эпилептическим расстройством, определение наличия у млекопитающего низкого уровня эндогенного нейростероида, и в случае наличия у млекопитающего низкого уровня эндогенного нейростероида в плазме, введение млекопитающему дозировки фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида в количестве, эффективном для снижения частоты приступов у млекопитающего, и применение прегненолоновых нейростероидов и композиций, содержащих прегненолоновый нейростероид, в таких способах. Эндогенный нейростероид может, например, представлять собой аллопрегнанолон или аллопрегнанолон-сульфат. Низкий уровень

аллопрегнанонон-сульфата в плазме составляет 2500 пг/мл или менее, а низкий уровень аллопрегнанонона составляет 200 пг/мл или менее. Эпилептическое расстройство может быть выбрано из группы, состоящей из синдрома дефицита CDKL5, PCDH19-зависимой эпилепсии, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Отахара, ранней миоклонической эпилептической энцефалопатии, синдрома Уэста, синдрома Драве, синдрома Ангельмана, продолженной спайк-волновой активности во сне (CSWS), электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (ESES), синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, X-сцепленных миоклонических судорог, синдрома спастичности и умственной отсталости, идиопатической инфантильной эпилептико-дискинетической энцефалопатии, эпилепсии и умственной отсталости, ограниченной женским полом, и тяжелой инфантильной мультифокальной эпилепсии. Режим дозирования может быть пероральным или парентеральным. Прегненолоновый нейростероид может представлять собой соединение Формулы IA (например, ганаксолон). Прегненолоновый нейростероид может применяться в количестве примерно от 1 мг/сутки до 5000 мг/сутки в одной, двух, трех или четырех разделенных дозах в течение по меньшей мере одного дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель, по меньшей мере 10 недель, меньшей 11 недель или по меньшей мере 12 недель. Применение прегненолонового нейростероида приводит к уровню прегненолонового нейростероида в плазме от примерно 55 нг/мл, примерно 60 нг/мл или примерно 65 нг/мл до уровня прегненолонового нейростероида в плазме примерно от 240 нг/мл до 400 нг/мл (например, 262 нг/мл) в течение периода времени по меньшей мере примерно 6 часов, примерно 7 часов, примерно 8 часов, примерно 9 часов, примерно 10 часов или примерно 12 часов, и предпочтительно, приводит к уменьшению частоты приступов у субъекта.

Изобретение дополнительно относится к ганаксолону и композиции, содержащей ганаксолон, для применения в способе лечения эпилептического расстройства у млекопитающего (например, человека), где ганаксолон вводят млекопитающему перорально или парентерально после определения наличия у млекопитающего низкого уровня эндогенного нейростероида в плазме. Эндогенный нейростероид может быть, например, аллопрегнанононом или аллопрегнанонон-сульфатом. Низкий уровень аллопрегнанонон-сульфата в плазме составляет 2500 пг/мл или менее. Низкий уровень аллопрегнанонона в плазме составляет 200 пг/мл или менее. Уровень аллопрегнанонон-сульфата в плазме, равный 2500 пг/мл или менее, указывает на то, что млекопитающее может реагировать на лечение ганаксолонем (то есть снизить частоту приступов на 25%

или более). Уровень аллопрегнанолона в плазме, равный 200 пг/мл или менее, также указывает на то, что молокопитающее может реагировать на лечение ганаксолоном (то есть снизить частоту приступов на 25% или более). Низкий уровень эндогенного нейростероида может быть определен путем получения биологического образца (например, плазмы) от молокопитающего; и выполнения анализа биологического образца для определения уровня эндогенного нейростероида. Результаты анализа могут быть переданы молокопитающему или поставщику медицинских услуг до или после применения ганаксолона. Ганаксолон можно применять в количестве примерно от 1 мг/сутки до 5000 мг/сутки в одной, двух, трех или четырех разделенных дозах. Ганаксолон может, например, быть применен в течение по меньшей мере одного дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 11 недель или, по меньшей мере 12 недель. При пероральном введении ганаксолона можно применять в виде пероральной суспензии или капсулы, как указано в настоящем описании. Пероральная суспензия может применяться три раза в сутки; и капсула может применяться два раза в сутки. Пероральная суспензия или капсула может содержать частицы, включающие ганаксолона, причем частицы имеют средний размер примерно 0,3 микрон (т.е. средневзвешенный по объему средний диаметр (D50) примерно 0,3 микрон). Предпочтительно средний размер частиц не изменяется при хранении пероральной суспензии или капсулы при 25°C/ОВ 60% в течение 1 месяца. Эпилептическое расстройство может быть выбрано, например, из группы, состоящей из синдрома дефицита CDKL5, PCDH19-зависимой эпилепсии, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Отахара, ранней миоклонической эпилептической энцефалопатии, синдрома Уэста, синдрома Драве, синдрома Ангельмана, продолженной спайк-волновой активности во сне (CSWS), электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (ESES), синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, X-сцепленных миоклонических судорог, синдрома спастичности и умственной отсталости, идиопатической инфантильной эпилептико-дискинетической энцефалопатии, эпилепсии и умственной отсталости, ограниченной женским полом, и тяжелой инфантильной мультифокальной эпилепсии. В более предпочтительных вариантах осуществления эпилептическое расстройство представляет собой PCDH19-зависимую эпилепсию, синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто (LGS), продолженную спайк-волновую активность во сне (CSWS), электрический эпилептический статус в фазу медленного сна (ESES), и другие трудноизлечимые эпилептические состояния и рефрактерные генетические эпилептические заболевания,

которая клинически напоминает PCDH19-зависимую эпилепсию, синдром дефицита CDKL5, синдром Драве, LGS, CSWS и ESES. Частота приступов может быть уменьшена, например, на 35% или более; предпочтительно примерно на 40% или более; более предпочтительно примерно на 45% или более; или более предпочтительно примерно на 50% или более; после приема в течение 28 дней, по сравнению с частотой приступов в течение периода времени 28 дней до первого приема. Способ может дополнительно включать установление базовой частоты приступов у млекопитающего, начальное введение дозы млекопитающего ганаксолон в количестве примерно от 0,5 мг/кг/сутки до 15 мг/кг/сутки; и постепенное увеличение дозы ганаксолон в течение 4 недель до количества примерно от 18 мг/кг/сутки до 65 мг/кг/сутки. Общая доза ганаксолон может составлять до 1800 мг/сутки. Для млекопитающих, масса тела которых составляет 30 кг или менее, общая доза ганаксолон в сутки может быть меньше (например, примерно 63 мг/сутки).

Изобретение также направлено на прегненолоновый нейростероид или композицию, содержащую прегненолоновый нейростероид, для применения в способе лечения млекопитающего с эпилептическим расстройством, включающем определение наличия у млекопитающего низкого уровня эндогенного нейростероида; в случае наличия у млекопитающего низкого уровня эндогенного нейростероида, хроническое применение у млекопитающего фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида. В предпочтительных вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека; эпилептическое расстройство выбрано из группы, состоящей из синдрома дефицита CDKL5, PCDH19-зависимой эпилепсии, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Ретта и синдрома ломкой X-хромосомы; эндогенный нейростероид представляет собой аллопрегнанонон-сульфат, и низкий уровень эндогенного стероида представляет уровень 2500 пг/мл или менее, и/или эндогенный нейростероид представляет собой аллопрегнанонон, а низкий уровень эндогенного нейростероида составляет уровень 200 пг/мл или менее; прегненолоновый нейростероид представляет собой ганаксолон; ганаксолон применяют перорально в течение по меньшей мере одного дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 11 недель или, по меньшей мере 12 недель в количестве примерно от 1 мг/сутки до 5000 мг/сутки в одной, двух, трех или четырех разделенных дозах. Введение ганаксолон предпочтительно снижает частоту приступов на 35% или более; предпочтительно примерно на 40% или более; более предпочтительно примерно на 45%

или более; или более предпочтительно примерно на 50% или более; после приема в течение 28 дней по сравнению с частотой приступов в течение периода времени 28 дней до первого приема.

Изобретение также относится к способу лечения млекопитающего, имеющего генетическое эпилептическое расстройство, включающему хроническое введение фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) млекопитающему, имеющему генетическое эпилептическое расстройство, в количестве, эффективном для уменьшения частоты приступов у млекопитающего, а также к применению прегненолоновых нейростероидов и композиций, содержащих прегненолоновый нейростероид, в таких способах. В определенных предпочтительных вариантах осуществления млекопитающее является человеком; а эпилептическое расстройство представляет собой генетическое эпилептическое расстройство, например раннюю детскую эпилептическую энцефалопатию. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления расстройство выбрано, например, из синдрома дефицита циклинзависимого киназоподобного белка-5 («CDKL5»), протокадгерин-19 («PCDH19») эпилепсии, синдрома Леннокса-Гасто («LGS»), синдрома Ретта и синдрома ломкой X-хромосомы, синдром Отахара, ранней миоклонической эпилептической энцефалопатии, синдрома Уэста, синдрома Драве, синдрома Ангельмана, продолженной спайк-волновой активности во сне (CSWS) и других заболеваний, например X-сцепленных миоклонических судорог, синдрома спастичности и умственной отсталости, идиопатической инфантильной эпилептико-дискинетической энцефалопатии, эпилепсии и умственной отсталости, ограниченной женским полом, и тяжелой инфантильной мультифокальной эпилепсии. В некоторых из этих вариантов осуществления у человека отмечается низкий уровень эндогенного нейростероида (нейростероидов) (например, аллопрегнанолаон-сульфата (Allo-S)).

Изобретение также относится к способу лечения млекопитающего с эпилептической энцефалопатией, включающему пероральное введение млекопитающему твердого перорального состава с немедленным высвобождением, содержащего фармацевтически приемлемый прегненолоновый нейростероид (например, ганаксолон), два раза в сутки (например, каждые 10-13 часов), где нейростероид имеет период полужизни примерно от 18 часов до 24 часов, состав высвобождает не менее примерно 70% или примерно 80% ганаксолон за 45 минут после помещения состава в искусственный желудочно-кишечный сок (SGF и/или SIF), и введение приводит к снижению частоты приступов по меньшей мере примерно на 35%, примерно на 40%, примерно на 45% или примерно на 50% в течение 28 дней, по сравнению с частотой

приступов в течение периода времени 28 дней до первого применения.

Изобретение, кроме того, направлено на способ лечения млекопитающего с эпилептической энцефалопатией, включающий пероральное введение млекопитающему жидкого перорального состава немедленного высвобождения, содержащего фармацевтически приемлемый прегненолоновый нейростероид (например, ганаксолон), три раза в сутки (например, каждые 6-8 часов), где нейростероид имеет период полужизни примерно от 18 часов до 24 часов, состав высвобождает не менее примерно 70% или примерно 80% ганаксолон за 45 минут после помещения состава в искусственный желудочно-кишечный сок (SGF и/или SIF), и введение приводит к снижению частоты приступов по меньшей мере примерно на 35%, примерно на 40%, примерно на 45% или примерно на 50% в течение 28 дней, по сравнению с частотой приступов в течение периода времени 28 дней до первого приема.

Изобретение также относится к способу лечения пациента прегненолоновым нейростероидом, где человек страдает энцефалопатией, причем способ включает стадии:

- определение наличия у человека низкого уровня эндогенного нейростероида, путем:

- получения или взятия биологического образца от человека; и

- выполнения или проведения анализа биологического образца для определения уровня эндогенного нейростероида (нейростероидов),

где уровень эндогенного нейростероида 2500 пг/мл или менее, 2000 пг/мл или менее, 1500 пг/мл или менее, 1000 пг/мл или менее, 900 пг/мл или менее, 800 пг/мл или менее, 700 пг/мл или менее, 600 пг/мл или менее, 500 пг/мл или менее, 400 пг/мл или менее, 300 пг/мл или менее, 200 пг/мл или менее, 100 пг/мл или менее, 75 пг/мл или менее, 50 пг/мл или менее, или 25 пг/мл или менее указывают на низкий уровень эндогенного стероида у человека,

и в случае наличия у человека низкого уровня эндогенного стероида, пероральное введение прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) пациенту в дозе от 1 мг/кг/сутки до примерно 63 мг/кг/сутки, примерно от 2 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 3 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 4 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 5 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки или примерно от 7 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере одного дня в двух или трех разделенных дозах. В некоторых из этих вариантов осуществления уровень эндогенного нейростероида 2500 пг/мл или менее, 2000 пг/мл или менее, 1500 пг/мл или менее, 1000 пг/мл или менее, 900 пг/мл или менее, 800 пг/мл или менее, 700 пг/мл или менее, 600 пг/мл или менее, 500 пг/мл или менее, 400 пг/мл или менее, 300 пг/мл или

менее, 200 пг/мл или менее, 100 пг/мл или менее, 75 пг/мл или менее, 50 пг/мл или менее или 25 пг/мл или менее указывает на то, что введение указанного ганаксолон может снизить частоту приступов у пациента, например, на 35% или более; примерно на 40% или более; примерно на 45% или более; или примерно на 50% или более, после приема в течение 28 дней, по сравнению с частотой приступов в течение периода времени 28 дней до первого введения. Эндogenous нейростероид может быть выбран из группы, включающей или состоящей из прегнанолон, прегнанолон-сульфата, 5-альфа-ДГП, аллопреганолон, аллопреганолон-S, прегнанолон, прегнанолон-S, ДГЭА и их комбинаций; и прегненолоновый нейростероид, например, может быть выбран из группы, включающей или состоящей из аллопреганолон, ганаксолон, альфаксалон, альфадолон, гидроксидон, минаксолон, прегнанолон, ацеброхола или тетрагидрокортикостерона, и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых из этих вариантов осуществления способ дополнительно включает передачу результатов анализа пациенту или поставщику медицинских услуг до или после применения прегненолонового нейростероида.

Изобретение также относится к способу лечения человека с помощью ганаксолон, где человек страдает энцефалопатией, включающему стадии:

- определения наличия у человека уровня аллопреганолон-сульфата 2500 пг/мл или менее,

- и, в случае наличия у человека уровня аллопреганолон-сульфата 2500 пг/мл или менее, пероральное введение ганаксолон человеку в дозе от 1 мг/кг/сутки до примерно 63 мг/кг/сутки, примерно от 2 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 3 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 4 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 5 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки или примерно от 7 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере одного дня в двух или трех разделенных дозах.

В некоторых из этих вариантов осуществления уровень аллопреганолон-сульфата 2500 пг/мл или ниже указывает на то, что введение указанного ганаксолон позволяет снизить частоту приступов у человека, например, по меньшей мере примерно на 35%, примерно на 40%, примерно на 45% или примерно на 50% после приема в течение 28 дней, по сравнению с частотой приступов в течение периода времени 28 дней до первого введения.

Изобретение также относится к способу лечения человека с помощью ганаксолон, где человек страдает энцефалопатией, включающему стадии:

- определение наличия у человека уровня аллопреганолон-сульфата 2500 пг/мл или менее,

- и, в случае наличия у человека уровня аллопреганолон-сульфата 2500 пг/мл или

менее, пероральное введение эндогенного нейростероида (например, аллопрегнанолон, прегнанолон и т.д.) или синтетического нейростероида (например, Co26749/WAY-141839, Co134444, Co177843, Sage-217 (3 α -гидрокси-3 β -метил-21-(4-циано-1H-пиразол-1'-ил)-19-нор-5 β -прегнан-20-она), ганаксолон и т.д.) человеку в дозе от 1 мг/кг/сутки до примерно 63 мг/кг/сутки, примерно от 2 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 3 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 4 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 5 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки или примерно от 7 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере одного дня в двух или трех разделенных дозах, и

в случае наличия у человека уровня аллопрегнанолон-сульфата выше 2500 пг/мл, воздержание от введения человеку эндогенного или синтетического нейростероида и/или введение другого противосудорожного средства. Другой противосудорожный агент может быть выбран, например, из группы, состоящей из бензодиазепинов (например, клобазама, диазепам, клоназепам, мидазолам и т.д.), клоразепиновой кислоты, леветирацетама, фелбамата, ламотригина, производного жирной кислоты (например, вальпроевой кислоты), производного карбоксиамида (руфинамида, карбамазепина, окскарбазепина и т.д.), производного аминокислоты (например, левокарнитина), барбитурата (например, фенобарбитала) или комбинации двух или более вышеуказанных агентов.

Изобретение также относится к способу лечения человека ганаксоном, где человек страдает энцефалопатией, включающему стадии:

определения наличия у человека уровня аллопрегнанолон-сульфата 2500 пг/мл или менее;

и, в случае наличия у человека уровня аллопрегнанолон-сульфата 2500 пг/мл или менее, пероральное введение человеку ганаксолон в дозе от 1 мг/кг/сутки до примерно 63 мг/кг/сутки, примерно от 2 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 3 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 4 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 5 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки или примерно от 7 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере одного дня в двух или трех разделенных дозах. В некоторых из этих вариантов осуществления уровень аллопрегнанолон-сульфата 2500 пг/мл или ниже указывает на то, что введение указанного ганаксолон позволит снизить частоту приступов у человека, например, по меньшей мере примерно на 35%, примерно на 40%, примерно на 45% или примерно на 50% после приема в течение 28 дней, по сравнению с частотой приступов в течение периода времени 28 дней до первого введения.

Изобретение также относится к способу лечения человека с помощью ганаксолон, где человек страдает энцефалопатией, включающему стадии:

определения наличия у человека уровня аллопрегнанолонa 200 пг/мл или менее, и, в случае наличия у человека уровня аллопрегнанолонa 200 пг/мл или менее, пероральное введение человеку ганаксолонa в дозе от 1 мг/кг/сутки до примерно 63 мг/кг/сутки, примерно от 2 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 3 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 4 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 5 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки или примерно от 7 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере одного дня в двух или трех разделенных дозах, и

в случае наличия у человека уровня аллопрегнанолонa выше 200 пг/мл, воздержание от введения человеку ганаксолонa. В некоторых из этих вариантов осуществления уровень аллопрегнанолонa, равный 200 пг/мл или ниже, указывает на то, что введение указанного ганаксолонa позволит снизить частоту приступов у человека, например, по меньшей мере примерно на 35%, примерно на 40%, примерно 45% или примерно 50% после приема в течение 28 дней, по сравнению с частотой приступов в течение периода времени 28 дней до первого введения.

Изобретение также относится к способу лечения человека с помощью ганаксолонa, где человек страдает энцефалопатией, включающему стадии:

определения наличия у человека уровня аллопрегнанолонa 200 пг/мл или менее, и в случае наличия у человека уровня аллопрегнанолонa 200 пг/мл или менее, пероральное введение человеку ганаксолонa в дозе от 1 мг/кг/сутки до примерно 63 мг/кг/сутки, примерно от 2 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 3 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 4 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 5 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки или примерно от 7 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки в течение по меньшей мере одного дня в двух или трех разделенных дозах, и

в случае наличия у человека уровня аллопрегнанолонa выше 200 пг/мл, воздержание от введения человеку ганаксолонa.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения энцефалопатии у человека, включающему применение фармацевтически приемлемого нейростероида прегненолонa (например, ганаксолонa) у человека в дозе примерно 1800 мг или менее в сутки в течение по меньшей мере 1 дня, когда у человека имеется генетическая мутация в гене, выбранном из группы, состоящей из ALDH7A1, KCNQ2, KCNQ3, TBC1D24, PRRT2, SCN2A, SCN8A, ST3GAL5, CACNA1A, GABRA1, GABRB3, KCNT1, AARS, ARV1, DOCK7, FRRS1L, GUF1, ITPA, NECAP1, PLCB1, SLC12A5, SLC13A5, SLC25A12, SLC25A22, ST3GAL3, SZT2, WWOX, CDKL5, ARHGEF9, ALG13, PCDH19, DNMI1,

EEF1A2, FGF12, GABRB1, GNAO1, GRIN2B, GRIN2D, HCN1, KCNA2, KCNB1, SIK1, SLC1A2, SPTAN1, STXBP1, UBA5, SCN1A, SCN9A_b, GPR98, SCN9A, CPA6, GABRD, GABRG2, SCN1B, STX1B, KCNMA1, SLC6A1, CHD2, GRIN2A, CACNA1H, CLCN2_a, EFHC1, CACNB4, SLC2A1, CASR, ADRA2B, CNTN2, GAL, GI1, KCNC1, CERS1, CSTB, EPM2A, GOSR2, KCTD7, LMNB2, NHLRC1, PRDM8, PRICKLE1, SCARB2, CHRNA2, CHRNA4, CHRN2, DEPDC5, UBE3A, MeCP2, TSC1, TSC2, FOXG1, TPP1, ZEB2, ARX, CHRNA7, TCF4, POLG, SLC9A6, MEF2C, MBD5, CLN3, CLN5, CLN6, ATP1A2, LG11, KANSL1, GAMT, CNTNAP2, KCNJ10, PNKP, PPT1, ADSL, MFSD8, SYN1, CLN8, ATP6AP2, CTSD, DNAJC5, FOLR1, GATM, GOSR2, LIAS, MAG12, NRXN1, SRPX2, и комбинации двух или более из вышеперечисленного, а по меньшей мере один из симптомов, испытываемых человеком, выбран из группы, состоящей из (i) неконтролируемых кластерных судорожных приступов (3 или более приступов в течение 12 часов) в течение периода времени от 4 до 8 недель (например, 6 недель); (ii) периодических приступов эпилептического статуса; (iii) неконтролируемых некластеризованных судорог (очаговые дискогнитивные, очаговые конвульсивные, атипичные абсансы, гемиклонические судороги, спазмы или тонические спазмы) с частотой ≥ 4 судорог в течение периода времени от 4 до 8 недель (например, 4 недели); (iv) ≥ 4 генерализованных (тонико-клонических, тонических, клонических, атонических приступов) судорог в течение периода времени от 4 до 8 недель (например, 4 недели); и (v) комбинаций любых двух или более из вышеперечисленного. В некоторых из этих вариантов осуществления фармацевтически приемлемый прегненолоновый нейростероид представляет собой ганаксолон, и его вводят перорально в количестве примерно от 200 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 300 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 400 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 450 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 675 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 900 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 1125 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 1350 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 1575 мг/сутки до 1800 мг/сутки или примерно 1800 мг/сутки, разделенных на две или три дозы. В некоторых вариантах осуществления применение фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида приводит к снижению средней частоты приступов в течение 28 дней на 35% или более (например, приблизительно на 40%, приблизительно на 45%, приблизительно на 50%, приблизительно на 55%) в течение 28 дней, по сравнению с частотой приступов в течение периода времени 28 дней до первого применения. В некоторых вариантах осуществления улучшение составляет 50% или более.

Настоящее изобретение также направлено на лечение пациентов-людей, которые страдают ранней инфантильной эпилептической энцефалопатией. Примеры таких ранних

проявлений инфантильной эпилептической энцефалопатии включают синдром Отахара, раннюю миоклоническую эпилептическую энцефалопатию, синдром Уэста, синдром Драве, эпилепсию PCDH19 (протокадгерин-19), синдром дефицита CDKL5 (циклинзависимого киназоподобного белка-5), синдром Леннокса-Гасто (LGS), продолженную спайк-волновую активность во сне (CSWS) и другие заболевания, например, X-сцепленные миоклонические судороги, синдром спастичности и умственной отсталости, идиопатическую инфантильную эпилептико-дискинетическую энцефалопатию, эпилепсию и умственную отсталость, ограниченную женским полом, и тяжелую инфантильную мультифокальную эпилепсию, но не ограничиваются ими. Способ включает введение фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) млекопитающему в дозе примерно от 1 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки при условии, что общее количество вводимого ганаксолон не превышает 1800 мг/сутки.

Изобретение также относится к способу лечения млекопитающего (например, человека), имеющего в анамнезе (i) неконтролируемые кластерные приступы (3 или более приступов в течение 12 часов) в течение периода времени от 4 до 8 недель (например, 6 недель) и/или (ii) периодические приступы эпилептического статуса, и/или (iii) неконтролируемые некластерные судороги (очаговые дискогнитивные, очаговые судорожные, атипичные абсансы, гемиклонические судороги, спазмы, или тонические спазмы) с частотой ≥ 4 приступов в течение периода времени от 4 до 8 недель (например, 4 недели) и/или (iv) ≥ 4 генерализованных судорожных приступов (тонико-клонические, тонические, клонические, атонические приступы) в течение периода времени от 4 до 8 недель (например, 4 недели), причем способ включает введение фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) млекопитающему в дозе примерно от 1 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 2 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 3 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 4 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 5 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки или примерно от 7 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки при условии, что общее количество вводимого ганаксолон не превышает 1800 мг/сутки.

В дополнительном аспекте изобретение относится к способу лечения млекопитающего (например, человека) с субклиническим синдромом CSWS с клиническими проявлениями на ЭЭГ или без них, где способ включает введение фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) млекопитающему в дозе примерно от 1 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 2 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 3 мг/кг/сутки до п 63 мг/кг/сутки, примерно от

4 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 5 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки или примерно от 7 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки при условии, что общее количество вводимого ганаксолон не превышает 1800 мг/сутки.

Настоящее изобретение частично относится к применению прегненолоновых нейростероидов, таких как ганаксолон, для лечения генетически обусловленных инфантильных эпилептических энцефалопатий с ранним началом, таких как PCDH19 эпилепсия с преобладанием у женского пола и синдром дефицита CDKL5. Введение прегненолонового нейростероида (нейростероидов) в соответствии с настоящим изобретением может содействовать компенсации последствий дефицита аллопрегнанолон.

Изобретение также относится к способу лечения млекопитающего (например, человека) с расстройством PCDH19, включающему введение фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) млекопитающему в дозе примерно от 1 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 2 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 3 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 4 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 5 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки или примерно от 7 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, при условии, что общее количество вводимого ганаксолон не превышает 1800 мг/сутки.

Изобретение также относится к способу лечения млекопитающего (например, человека) с синдромом Драве, включающему введение фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) млекопитающему в дозе примерно от 1 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 2 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 3 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 4 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 5 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки или примерно от 7 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, при условии, что общее количество вводимого ганаксолон не превышает 1800 мг/сутки.

Изобретение также относится к способу лечения млекопитающего, больного LGS, включающему введение фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) млекопитающему в дозе примерно от 1 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 2 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 3 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 4 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 5 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки или примерно от 7 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, при условии, что общее количество вводимого ганаксолон не превышает 1800 мг/сутки.

Изобретение также относится к способу лечения млекопитающего, больного

CSWS, включающему введение фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) млекопитающему в дозе примерно от 1 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 2 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 3 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 4 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 5 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки или примерно от 7 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, при условии, что общее количество вводимого ганаксолон не превышает 1800 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления способ по изобретению дополнительно включает периодические измерения уровней в плазме вводимого фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида и/или сопутствующего лекарственного средства (средств) ПЭП, если его применяют, и/или аллопрегнанолон (3 α -гидрокси-5 α -прегнан-20-она) и/или родственных эндогенных ЦНС-активных стероидов. В некоторых вариантах осуществления уровни ферментов печени в плазме (АсАТ, АлАТ и щелочной фосфатазы) также измеряют до, во время или после начала лечения фармацевтически приемлемым прегненолоновым нейростероидом. Уровни в плазме могут, например, быть измерены еженедельно, каждые 2 недели, каждые 3 недели, каждые 4 недели, каждые 5 недель, каждые 6 недель, каждые 7 недель, каждые 8 недель, каждые 9 недель, каждые 10 недель, каждые 11 недель или каждые 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления низкий эндогенный уровень нейростероида может быть измерен у человека в виде аллопрегнанолон-сульфата в плазме крови примерно 2500 пг/мл или менее. Таким образом, низкий эндогенный уровень нейростероидов у человека может, например, составлять 2400 пг/мл или менее, 2300 пг/мл или менее, 2200 пг/мл или менее, 2100 пг/мл или менее, 2000 пг/мл или менее, 1900 пг/мл или менее, 1800 пг/мл или менее, 1700 пг/мл или менее, 1600 пг/мл или менее, 1500 пг/мл или менее, 1400 пг/мл или менее, 1300 пг/мл или менее, 1200 пг/мл или менее, 1100 пг/мл или менее, 1000 пг/мл или менее, 900 пг/мл или менее, 850 пг/мл или менее, 800 пг/мл или менее, 750 пг/мл или менее, 700 пг/мл или менее, 650 пг/мл или менее, 600 пг/мл или менее, 550 пг/мл или менее, 500 пг/мл или менее, 450 пг/мл или менее, 400 пг/мл или менее, 350 пг/мл или менее, 300 пг/мл или менее, 250 пг/мл или менее, 200 пг/мл или менее, 1500 пг/мл или менее, 100 пг/мл или менее, 50 пг/мл или менее, 25 пг/мл или менее, 10 пг/мл или менее, или 5 пг/мл или менее.

В некоторых вариантах осуществления низкий эндогенный уровень нейростероида у человека может быть измерен как уровень аллопрегнанолон в плазме примерно 200 пг/мл или менее. Таким образом, низкий эндогенный уровень нейростероидов у человека может, например, составлять 200 пг/мл или менее, 199 пг/мл или менее, 198 пг/мл или

менее, 52 пг/мл или менее, 51 пг/мл или менее, 50 пг/мл или менее, 49 пг/мл или менее, 48 пг/мл или менее, 47 пг/мл или менее, 46 пг/мл или менее, 45 пг/мл или менее, 44 пг/мл или менее, 43 пг/мл или менее, 42 пг/мл или менее, 41 пг/мл или менее, 40 пг/мл или менее, 39 пг/мл или менее, 38 пг/мл или менее, 37 пг/мл или менее, 36 пг/мл или менее, 35 пг/мл или менее, 34 пг/мл или менее, 33 пг/мл или менее, 32 пг/мл или менее, 31 пг/мл или менее, 30 пг/мл или менее, 29 пг/мл или менее, 28 пг/мл или менее, 27 пг/мл или менее, 26 пг/мл или менее, 25 пг/мл или менее, 24 пг/мл или менее, 23 пг/мл или менее, 22 пг/мл или менее, 21 пг/мл или менее, 20 пг/мл или менее, 19 пг/мл или менее, 18 пг/мл или менее, 17 пг/мл или менее, 16 пг/мл или менее, 15 пг/мл или менее, 14 пг/мл или менее, 13 пг/мл или менее, 12 пг/мл или менее, 11 пг/мл или менее, 10 пг/мл или менее, 9 пг/мл или менее, 8 пг/мл или менее, 7 пг/мл или менее, 6 пг/мл или менее, 5 пг/мл или менее, 4 пг/мл или менее, 3 пг/мл или менее, 2 пг/мл или менее, 1 пг/мл или менее или 0 пг/мл.

Прегненолоновый нейростероид предпочтительно можно вводить перорально или парентерально. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления прегненолоновый нейростероид представляет собой ганаксолон, и его вводят в виде пероральной суспензии или пероральной твердой лекарственной формы (например, пероральной капсулы) в дозе до 63 мг/кг/сутки, и предпочтительно ганаксолон вводят до максимального количества 1800 мг/сутки. Предпочтительно, ганаксолон применяют длговременно, например, до тех пор, пока пациент получает терапевтическую пользу от лечения без нежелательных побочных эффектов, требующих прекращения лечения. В некоторых вариантах осуществления ганаксолон применяют в течение по меньшей мере одного дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 11 недель или по меньшей мере 12 недель.

Когда прегненолоновый нейростероид применяют в пероральной суспензии, его можно вводить, например, от одного до примерно трех раз в сутки. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, когда прегненолоновый нейростероид (например, ганаксолон) вводят перорально, его можно вводить с пищей (для лучшей абсорбции) или без пищи. Когда прегненолоновый нейростероид применяют в пероральной таблетке или капсуле, его можно вводить, например, от одного раза до примерно четырех раз в сутки. Когда прегненолоновый нейростероид применяют парентерально, его можно вводить, например, от одного раза до примерно трех раз в сутки.

Изобретение, кроме того, направлено на способ лечения генетически

обусловленной инфантильной эпилептической энцефалопатии с ранним началом, включающий идентификацию пациента-человека, страдающего генетически обусловленной инфантильной эпилептической энцефалопатией с ранним началом, с определением наличия у этого пациента низкого эндогенного уровня нейростероида (нейростероидов) и введение пациенту-человеку дозировки фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) в количестве, эффективном для снижения частоты приступов у пациента-человека. Низкий уровень эндогенного нейростероида может, например, быть уровнем аллопрегнанолон-сульфата 2500 пг/мл или ниже, и/или уровнем аллопрегнанолон 200 мг/мл или ниже. В некоторых вариантах осуществления генетически обусловленная инфантильная эпилептическая энцефалопатия с ранним началом выбрана, например, из синдрома дефицита CDKL5, PCDH19-зависимой эпилепсии, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Отахара, ранней миоклонической эпилептической энцефалопатии, синдрома Вест-Миоклонической эпилепсии, синдрома Уэста, синдрома Драве и других заболеваний, например X-сцепленных миоклонических судорог, синдрома спастичности и умственной отсталости, идиопатической инфантильной эпилептико-дискинетической энцефалопатии, эпилепсии и умственной отсталости, ограниченной женским полом, и тяжелой инфантильной мультифокальной эпилепсии. В некоторых вариантах осуществления генетически обусловленная инфантильная эпилептическая энцефалопатия с ранним началом представляет собой CDKL5, и пациенты имеют генетическую мутацию CDKL5.

Изобретение также относится к способу лечения состояния или синдрома генетической эпилептической энцефалопатии, включающему проверку наличия у субъекта генетической мутации PCDH19 и/или генетической мутации CDKL5 и/или мутации SCN1A, и в случае наличия у субъекта генетической мутации PCDH19 и/или генетической мутации CDKL5 и/или мутации SCN1A, применение терапевтически эффективного количества прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) у субъекта на хронической основе. Способ включает этап сообщения результатов генетического тестирования субъекту и/или поставщику медицинских услуг после указанного тестирования и/или до указанного применения.

Изобретение также относится к способу лечения состояния или синдрома генетической эпилептической энцефалопатии, включающему установление наличия у субъекта более одного типа генерализованных приступов, включая, например, эпилептические приступы (атонические, тонические или миоклонические), в течение по меньшей мере 6 месяцев и ЭЭГ-паттерна, сообщающего о диагностических критериях

LGS в какой-то момент их истории (аномальная фоновая активность, сопровождающаяся медленным, пиковым и волновым паттерном $<2,5$ Гц), и, в случае наличия указанного у субъекта, введение терапевтически эффективного количества прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) субъекту на хронической основе. Способ включает этап сообщения результатов генетического тестирования субъекту и/или поставщику медицинских услуг после указанного тестирования и до указанного введения.

Изобретение также относится к способу лечения состояния или синдрома генетической эпилептической энцефалопатии, включающему установление наличия у субъекта текущей или имеющейся в истории болезни ЭЭГ во время сна в соответствии с диагнозом CSWS (например, непрерывных [от 85% до 100%] в основном бисинхронных всплесков и волн от 1,5 до 2 Гц [и от 3 до 4 Гц] во время глубокого сна), и, в случае наличия указанного у субъекта, последующее введение терапевтически эффективного количества прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) субъекту на хронической основе. Способ включает этап сообщения результатов генетического тестирования субъекту и/или медицинскому провайдеру после указанного тестирования и перед указанным введением.

Изобретение также относится к способу лечения состояния или синдрома генетической эпилептической энцефалопатии, включающему установление наличия у субъекта предшествующего положительного ответа на применение стероида или АКТГ, и, в случае наличия указанного у субъекта, последующее введение терапевтически эффективного количества прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) субъекту на хронической основе. Способ включает этап сообщения результатов генетического тестирования субъекту и/или медицинскому провайдеру после указанного тестирования и перед указанным применением.

Определения

Перечисление диапазонов значений предназначено лишь для того, чтобы служить кратким методом отсылки к каждому отдельному индивидуальному значению, попадающему в этот диапазон, если иное не указано в настоящем документе, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в настоящем документе. Граничные точки всех диапазонов включены в эти диапазоны и могут независимо комбинироваться друг с другом. Все способы, описанные в настоящем документе, могут быть осуществлены в подходящем порядке, если иное не указано в настоящем документе, или если иное явно не следует из контекста. Использование любого и всех примеров или примерных выражений (например, «такой как») предназначено только для иллюстрации и не ограничивает объем изобретения, если не заявлено иное. Ни

одно выражение в описании не должно толковаться как указывающее на любой не заявленный элемент как на элемент, существенный для практического применения изобретения.

Термины в единственном числе (артикли «а» и «an») не означают ограничение количества, а скорее обозначают наличие по крайней мере одного из указанным элементов.

Термин «примерно» используется как синоним термина «приблизительно». Как будет понятно специалисту в данной области техники, точная граница «примерно» будет зависеть от компонента композиции. В качестве иллюстрации, использование термина «примерно» обозначает значения немного за пределами указанных значений, то есть плюс или минус 0,1-10%, которые также являются эффективными и безопасными. Таким образом, композиции, немного выходящие за пределы указанных диапазонов, также охватываются объемом настоящей формулы изобретения.

«Активный агент» - это любое соединение, элемент или смесь, которые при введении пациенту по отдельности или в комбинации с другим агентом прямо или косвенно оказывают физиологическое воздействие на пациента. Когда активный агент представляет собой соединение, включаются соли, сольваты (включая гидраты) свободного соединения или соли, кристаллические и некристаллические формы, а также различные полиморфы соединения. Соединения могут содержать один или несколько асимметричных элементов, таких как стереогенные центры, стереогенные оси и тому подобное, например асимметричные атомы углерода, так что соединения могут существовать в разных стереоизомерных формах. Эти соединения могут быть, например, рацематами или оптически активными формами. Для соединений с двумя или более асимметричными элементами эти соединения могут дополнительно представлять собой смеси диастереомеров. Для соединений, имеющих асимметричные центры, следует понимать, что включены все оптические изомеры в чистом виде и их смеси. Кроме того, соединения с углерод-углеродными двойными связями могут встречаться в Z- и E-формах, причем все изомерные формы соединений включены в настоящее изобретение. В этих ситуациях отдельные энантиомеры, то есть оптически активные формы, могут быть получены асимметричным синтезом, синтезом из оптически чистых предшественников или разделением рацематов. Разделение рацематов также может быть достигнуто, например, обычными методами, такими как кристаллизация в присутствии разделяющего агента, или хроматография с использованием, например, хиральной ВЭЖХ-колонки.

Термин «эндогенный нейростероид» означает стероид, продуцируемый в головном мозге и способный модулировать возбудимость нейронов путем взаимодействия с

рецепторами нейрональной мембраны и ионными каналами, главным образом рецепторами ГАМК-А, и включает, например, прегнановые нейростероиды (например, аллопрегнанолаон, аллотетрагидродезоксикортикостерон и др.), андростановые нейростероиды (например, андростандиол, этиохоланон и др.) и сульфатированные нейростероиды (например, прегнанолаон сульфат, дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭАС)).

Термин «прегненолоновый нейростероид» означает эндогенный или экзогенный стероид, способный модулировать возбудимость нейронов путем взаимодействия с рецепторами нейронных мембран и ионными каналами, главным образом рецепторами ГАМК-А, и включает, например, эндогенные нейростероиды и синтетические нейростероиды, синтезированные или полученные из прегненолона *in vitro* и *in vivo*.

Термин «биомаркер» означает уровень нейростероида в сыворотке или плазме, который отличает пациента, отвечающего на лечение, от пациента, не отвечающего на лечение.

Термины «сыворотка» и «плазма», раскрытые в настоящем документе, могут использоваться взаимозаменяемо.

Термины «содержащий» и «включающий» не являются ограничивающими. Другие не указанные элементы могут присутствовать в вариантах осуществления, заявленных с использованием этих переходных фразами. Когда «содержащий» и «включающий» используются в качестве переходных фраз, могут быть включены также и иные элементы с получением варианта осуществления в рамках объема формулы изобретения. Неограничивающая переходная фраза «содержащий» охватывает промежуточную переходную фразу «состоящий по существу из» и ограничивающую фразу «состоящий из».

«Болюсная доза» представляет собой относительно большую дозу лекарственного средства, вводимого в течение короткого периода, например в течение от 1 до 30 минут.

«C_{max}» - концентрация активного вещества в плазме в точке максимальной концентрации.

«Ганаксолон» также известен как 3 α -гидрокси-5 α -прегнан-20-он, и его альтернативно называют «GNX» в этом документе.

«Инфузионное» введение представляет собой не пероральное введение, обычно внутривенное, хотя другие не-пероральные пути, такие как эпидуральное введение, включены в некоторые варианты осуществления. Инфузионное введение осуществляют в течение более длительного периода, чем болюсное введение, например, в течение периода по меньшей мере 15 минут, по меньшей мере 30 минут, по меньшей мере 1 часа, по

меньшей мере 2 часов, по меньшей мере 3 часов или, по меньшей мере 4 часов.

«Пациент» - это человек или животное, не являющееся человеком, которое нуждается в медицинском лечении. Медицинское лечение включает лечение существующего состояния, такого как расстройство или травма. В определенных вариантах осуществления лечение также включает профилактическое или превентивное лечение, или диагностическое лечение.

«Ребенок» означает человека от 1 дня до 18 лет (например, от 1 дня до 15 лет), в том числе 18 лет.

«Взрослый» означает человека старше 18 лет.

«Фармацевтические композиции» представляют собой композиции, содержащие по меньшей мере один активный агент, такой как соединение или соль, сольват или гидрат Формулы (I), и по меньшей мере одно другое вещество, такое как носитель. Фармацевтические композиции при необходимости содержат один или несколько дополнительных активных агентов. Когда указано, фармацевтические композиции соответствуют стандартам GMP (надлежащей производственной практики) FDA США для лекарств для человека или животных. «Фармацевтические комбинации» представляют собой комбинации по меньшей мере двух активных агентов, которые могут быть объединены в одной лекарственной форме или представлены вместе в отдельных лекарственных формах с инструкциями о том, что эти активные агенты должны использоваться вместе для лечения расстройства, такого как судорожное расстройство.

«Повидон», также известный как поливидон и поливинилпирролидон (ПВП), представляет собой водорастворимый полимер, полученный из мономера N-винилпирролидона. Plasdone C-12 и C-17 являются гомополимерами N-винилпирролидона фармацевтического качества. Plasdone C-12 имеет значение К 10-2-13,8 и номинальную молекулярную массу 4000. Plasdone C-17 имеет значение К 15,5-17,5 и номинальную молекулярную массу 10 000.

«Стерилизация» означает инактивацию практически всех биологических загрязнений в образце, составе или продукте. Сокращение бионагрузки в 1 миллион раз также считается «стерилизацией» для большинства фармацевтических применений.

Термин «уменьшение» приступов или активности приступа относится к обнаруживаемому снижению частоты, тяжести и/или продолжительности приступов. Снижение частоты, тяжести и/или продолжительности приступов может быть измерено путем самооценки (например, путем сообщения пациентом) или обученным клиническим наблюдателем. Определение уменьшения частоты, тяжести и/или продолжительности приступов может быть сделано путем сравнения состояния пациента до и после лечения.

«Терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» представляет собой такое количество фармацевтического агента, которое обеспечивает фармакологический эффект. Термин «терапевтически эффективное количество» включает, например, профилактически эффективное количество. «Эффективное количество» нейростероида представляет собой количество, необходимое для достижения необходимого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без нежелательных побочных эффектов. Специалист в данной области техники может выбрать эффективное количество нейростероида в зависимости от конкретного пациента и заболевания. Понятно, что «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» может варьироваться от субъекта к субъекту вследствие изменения метаболизма нейростероида, возраста, массы тела, общего состояния субъекта, состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, и решения назначающего врача.

«Лечить» или «лечение» относится к любому лечению расстройства или заболевания, такому как подавление расстройства или заболевания, например остановка развития расстройства или заболевания, облегчение расстройства или заболевания, индукция регрессии расстройства или заболевания, ослабление состояния, вызванного заболеванием или расстройством, или уменьшение симптомов заболевания или расстройства.

«Алкил» представляет собой насыщенную алифатическую углеводородную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую указанное число атомов углерода, обычно от 1 до примерно 8 атомов углерода. Термин «С1-С6-алкил», используемый в данном описании, обозначает алкильную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Другие варианты осуществления включают алкильные группы, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода или 1 или 2 атома углерода, например, С1-С8-алкил, С1-С4-алкил и С1-С2-алкил. Примеры алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, 3-метилбутил, трет-бутил, н-пентил и втор-пентил, но не ограничиваются этим.

«Арил» обозначает ароматические группы, содержащие только углерод в ароматическом кольце или кольцах. Типичные арильные группы содержат от 1 до 3 отдельных, конденсированных или боковых колец и от 6 до примерно 18 атомов кольца, без гетероатомов в качестве членов кольца. Когда указано, такие арильные группы могут быть дополнительно замещены углеродными или не-углеродными атомами или группами. Арильные группы включают, например, фенил, нафтил, включая 1-нафтил, 2-нафтил и бифенил. «Арилалкильная» замещающая группа представляет собой арильную группу,

такую как определено в настоящем документе, присоединенную к группе, которую она замещает, через алкиленовый линкер. Алкилен является алкильной группой, как описано в настоящем документе, за исключением того, что она является двухвалентной.

«Циклоалкил» представляет собой насыщенную углеводородную кольцевую группу, имеющую указанное число атомов углерода. Моноциклические циклоалкильные группы обычно имеют от 3 до 8 атомов углерода или от 3 до 6 (3, 4, 5 или 6) атомов углерода. Циклоалкильные заместители могут быть боковыми от замещенного атома азота, кислорода или углерода, или замещенный атом углерода, который может иметь два заместителя, может иметь циклоалкильную группу, присоединенную в качестве спирогруппы. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

«Гетероалкильная» группа представляет собой алкильную группу, как описано, по меньшей мере с одним углеродом, замененным на гетероатом, например, N, O или S.

Термин «замещенный», используемый в настоящем документе, означает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме или группе заменены с выбором из указанной группы при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышает. Когда заместителем является оксо (то есть =O), тогда заменены 2 атома водорода на рассматриваемом атоме. Когда оксогруппа замещает гетероароматический фрагмент, полученная молекула может иногда принимать таутомерные формы. Например, пиридинальная группа, замещенная оксо в положении 2 или 4, иногда может быть записана как пиридин или гидроксипиридин. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям или полезным синтетическим промежуточным соединениям. Под стабильным соединением или стабильной структурой подразумевается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси и последующее приготовление препарата с получением эффективного терапевтического агента. Если не указано иное, заместители указываются в структуре ядра. Например, следует понимать, что аминоалкил означает, что точка присоединения этого заместителя к структуре ядра находится в алкильной части, а алкиламино означает, что точка присоединения представляет собой связь с азотом аминогруппы.

Подходящие группы, которые могут присутствовать в «замещенном» или «при необходимости замещенном» положении, включают, например, галоген; циано; -ОН; оксо; -NH₂; нитро; азидо; алканоил (такой как C₂-C₆-алканоильная группа); C(O)NH₂; алкильные группы (включая циклоалкильные и (циклоалкил)алкильные группы), имеющие от 1 до примерно 8 атомов углерода или от 1 до примерно 6 атомов углерода;

алкенильные и алкинильные группы, включая группы, имеющие одну или несколько ненасыщенных связей и от 2 до примерно 8 или от 2 до примерно 6 атомов углерода; алкоксигруппы, имеющие одну или несколько кислородных связей и от 1 до примерно 8 или от 1 до примерно 6 атомов углерода; арилокси, такую как фенокси; алкилтиогруппы, включая группы, имеющие одну или несколько тиоэфирных связей и от 1 до примерно 8 атомов углерода или от 1 до примерно 6 атомов углерода; алкилсульфинильные группы, включая группы, имеющие одну или несколько сульфинильных связей и от 1 до примерно 8 атомов углерода или от 1 до примерно 6 атомов углерода; алкилсульфонильные группы, включая группы, имеющие одну или несколько сульфонильных связей и от 1 до примерно 8 атомов углерода или от 1 до примерно 6 атомов углерода; аминокильные группы, включая группы, имеющие один или несколько атомов азота и от 1 до примерно 8 или от 1 до примерно 6 атомов углерода; моно- или диалкиламиногруппы, включая группы, имеющие алкильные группы от 1 до примерно 6 атомов углерода; моно- или диалкиламинокарбонильные группы (то есть алкил-NHCO- или (алкил1)(алкил2)NCO-), имеющие алкильные группы от примерно 1 до примерно 6 атомов углерода; арил, имеющий 6 или более атомов углерода, но не ограничиваются этим.

«AARS» означает аланил-tPHK-синтетазу.

«ADRA2B» означает альфа-2B-адренергический рецептор.

«ALDH7A1» означает член A1 семейства альдегиддегидрогеназ 7.

«ALG13» означает гомолог аспарагин-связанного гликозилирования 13, *S.cerevisiae*.

«ARHGEF9» означает RHO гуанин-нуклеотид обменный фактор 9.

«ARV1» означает гомолог ARV1, *S. cerevisiae*.

«CACNA1A» означает альфа-1A субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала, P/Q типа.

«CACNA1H» означает альфа-1H субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала T-типа.

«CACNB4» означает бета-4 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала.

«CASR» означает кальций-чувствительный рецептор.

«CDKL5» означает циклинзависимый киназоподобный белок 5.

«CERS1» означает церамидсинтазу 1.

«CHD2» означает хромодомен-геликазы ДНК-связывающий белок 2.

«CHRNA2» означает нейронального никотинового холинергического рецептора альфа-полипептид 2.

«CHRNA4» означает нейронального никотинового холинергического рецептора альфа-полипептид 4.

«CHRNБ2» означает нейронального никотинового холинергического рецептора бета-полипептид 2.

«CLCN2» означает хлоридный канал 2;

«CNTN2» означает контактин 2.

«CPA6» означает карбоксипептидазу А6;

«CSTB» означает цистатин В.

«DEPDC5» означает белок, содержащий домен DEP 5.

«DNM1» означает динамин 1.

«DOCK7» означает обеспечитель цитокинеза 7.

«EEF1A2» означает фактор элонгации трансляции эукариот 1, альфа-2.

«EFHC1» означает содержащий EF-домен (С-концевой) белок-1.

«EPM2A» означает ген EPM2A, кодирующий лафорин.

«FGF12» означает фактор роста фибробластов 12.

«FRRS1L» означает железо (III)-хелатредуктазо 1-подобный белок.

«GABRA1» означает рецептор гамма-аминомасляной кислоты, альфа-1.

«GABRB1» означает рецептор гамма-аминомасляной кислоты, бета-1.

«GABRB3» означает рецептор гамма-аминомасляной кислоты, бета-3.

«GABRD» означает рецептор гамма-аминомасляной кислоты, дельта.

«GABRG2» означает рецептор гамма-аминомасляной кислоты, гамма-2.

«GAL» означает галанин;

«GNAO1» означает гуанин-нуклеотид-связывающего белка альфа-активирующую субъединицу, полипептид О.

«GOSR2» означает элемент 2 комплекса SNAP-рецептора Гольджи.

«GPR98» означает G-белок-связанный рецептор 98.

«GRIN2A» означает субъединицу 2A ионотропного глутаматного рецептора N-метил-D-аспартата.

«GRIN2B» означает субъединицу 2B ионотропного глутаматного рецептора N-метил-D-аспартата.

«GRIN2D» означает субъединицу 2D ионотропного глутаматного рецептора N-метил-D-аспартата.

«GUF1» означает гомолог GUF1 ГТФазы, *S. cerevisiae*.

«HCN1» означает активируемый гиперполяризацией управляемый циклическим нуклеотидом калиевый канал 1.

«ITPA» означает инозин-трифосфатазу.

«KCNA2» означает член 2 подсемейства, связанного с shaker потенциал-зависимого калиевого канала.

«KCNB1» означает член 1 подсемейства, связанного с shab потенциал-зависимого калиевого канала.

«KCNC1» означает член 1 подсемейства, связанного с shaw потенциал-зависимого калиевого канала.

«KCNMA1» означает член 1 подсемейства M-альфа кальций-активируемого калиевого канала большой проводимости.

«KCNQ2» означает член 2 KQT-подобного подсемейства потенциалзависимого калиевого канала.

«KCNQ3» означает член 3 KQT-подобного подсемейства потенциалзависимого калиевого канала.

«KCNT1» означает член 3 подсемейства T калиевого канала.

«KCTD7» означает белок 7, содержащий домен тетрамеризации калиевого канала.

«LGI1» означает ген богатого лейцином инактивированного в глиоме белка 1.

«LMNB2» означает ламин B2.

«NECAP1» означает NECAP эндоцитоз-ассоциированный белок 1.

«NHLRC1» означает ген NHL-повтор – содержащего белка 1.

«PCDH19» означает протокадгерин 19.

«PLCB1» означает фосфолипазу C, бета-1.

«PNPO» означает пиридоксамин-5-штрих фосфат-оксидазу.

«PRDM8» означает PR-домен - содержащий белок 8.

«PRICKLE1» означает prickle-белка дрозофилы гомолог 1.

«PRRT2» означает богатый пролином трансмембранный белок 2.

«SCARB2» означает член 2 класса B фагоцитарного рецептора.

«SCN1A» - означает натриевого канала нейронного типа I альфа-субъединицу.

«SCN1B» означает натриевого канала потенциал-зависимого типа I бета-субъединицу.

«SCN2A» означает натриевого канала потенциал-зависимого типа II альфа-субъединицу.

«SCN8A» означает натриевого канала потенциал-зависимого типа VIII альфа-субъединицу.

«SCN9A» означает натриевого канала потенциал-зависимого типа IX альфа-субъединицу.

«SIK1» означает индуцируемую солью киназу 1.

«SLC1A2» означает член 2 семейства носителей растворенных веществ 1 (глиального высокоаффинного глутаматного транспортера).

«SLC12A5» означает член 5 семейства носителей растворенных веществ 12 (транспортера калия/хлорида).

«SLC13A5» означает член 5 семейства носителей растворенных веществ 13 (натрий-зависимого цитратного транспортера).

«SLC25A12» означает член 12 семейства носителей растворенных веществ 25 (митохондриального носителя, aralar).

«SLC25A22» означает член 22 семейства носителей растворенных веществ 25 (митохондриального носителя, глутамата).

«SLC2A1» означает член 1 семейства носителей растворенных веществ 2 (облегченного переносчика глюкозы).

«SLC6A1» означает член 1 семейства носителей растворенных веществ 6 (транспортера нейротрансмиттеров, gaba).

«SPTAN1» означает спектрин, альфа, неэритроцитарный 1.

«ST3GAL3» означает ST3-бета-галактозид альфа-2,3-сиалилтрансферазу 3.

«ST3GAL5» означает ST3-бета-галактозид альфа-2,3-сиалилтрансферазу 5.

«STX1B» означает синтаксин 1B.

«STXBP1» означает синтаксин-связывающий белок 1.

«SZT2» означает мышинный гомолог белка судорожного порога 2.

«TBC1D24» означает член 24 семейства Tpe2-Bub2-Cdc16/TBC1 домена.

«UBA5» означает активирующий убиквитин-подобный модификатор фермент 5.

«WWOX» означает оксидоредуктазу, содержащую домен WW.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой диаграмму, изображающую эффективность ПЭП после 12 месяцев применения у пациентов с PCDH19. Сокращения можно найти в Lotte et al. 2016, включенном в настоящую заявку посредством ссылки.

Фиг. 2 является графическим представлением данных о размере частиц при изготовлении наноизмельченной дисперсии ганаксолон, нерасфасованных гранул немедленного высвобождения и инкапсулированных гранул немедленного высвобождения. Типичное уменьшение размера частиц во время измельчения с последующим увеличением размера частиц после добавления стабилизаторов в течение периода отверждения и плато достигается приблизительно при 300 нм.

На фиг. 3А представлена сводка основных этапов производственных процессов для

изготовления суспензии 50 мг/мл и капсул 225 мг, содержащих частицы ганаксолонa с немедленным высвобождением. Как показано, оба продукта используют общий промежуточный продукт стабилизированной дисперсии.

Фиг. 3В представляет собой краткое изложение основных этапов процесса изготовления суспензии, которые относятся к суспензии 50 мг/мл ганаксолонa 50 мг/мл Примера 1.

Фиг. 3С представляет собой краткое изложение основных этапов производственного процесса, которые применяются к капсулам ганаксолонa 225 мг из Примера 2.

Фиг. 3D представляет собой график стабильности размеров частиц наноразмерной суспензии ганаксолонa и инкапсулированных гранул немедленного высвобождения.

Фиг. 3Е представляет собой график кривой отверждения частиц ганаксолонa, содержащих парабены. Стабилизированные наночастицы размером 300 нм демонстрируют хорошую стабильность против роста частиц в педиатрической суспензии лекарственного продукта и в формах инкапсулированного лекарственного продукта. Процесс стабилизации контролируют точным добавлением и растворением парабенов, которые являются водорастворимыми стабилизирующими агентами. Процесс отверждения контролируют путем регулирования времени выдержки и температуры стабилизированной дисперсии до разбавления суспензии (в случае суспензии ганаксолонa 50 мг/мл) или нанесения покрытия на гранулы в псевдооживленном слое (в случае капсулы ганаксолонa 225 мг).

На фиг. 4 представлена кумулятивная кривая ответа с точки зрения частоты приступов за 28 дней для суммы отдельных судорог и кластеров из Примера 4.

Фиг. 5 представляет собой профиль средней концентрации ганаксолонa в плазме в зависимости от времени после однократного перорального приема капсул по 0,3 микрон ганаксолонa из Примера 2 у здоровых добровольцев после приема пищи с высоким содержанием жира (Пример 5).

Фиг. 6 представляет собой профили средней концентрации ганаксолонa в плазме в зависимости от времени после однократного и многократного перорального приема доз капсул ганаксолонa 0,3 микрон из Примера 2 со стандартным приемом пищи или закуски у здоровых добровольцев (Пример 5).

Фиг. 7 представляет собой профили средней концентрации ганаксолонa в плазме в зависимости от времени после однократной и многократной пероральной дозы капсул ганаксолонa 0,3 микрон со стандартным приемом пищи или закуски у здоровых добровольцев.

Фиг. 8 представляет собой профили средней концентрации ганаксолон в плазме в зависимости от времени после нескольких пероральных доз ВІD в капсулах ганаксолон 0,3 микрон со стандартным приемом пищи или закуска у здоровых добровольцев.

На фиг. 9 показаны средние уровни минимальных концентраций в плазме ганаксолон после многократных пероральных доз капсул ганаксолон 0,3 микрон со стандартным приемом пищи или закуска - полулогарифмические оси. Субъекты получали 600 мг ганаксолон в Дни 4-6; 800 мг ганаксолон в Дни 7-9; и 1000 мг ганаксолон два раза в сутки в Дни 10-12. Значения в День 6,5; 9,5 и 12,5 взяты из вечерних образцов, взятых через 12 часов после последней дозы в дни отбора проб для фармакокинетики.

Фиг. 10 представляет собой концентрацию Allo-S в плазме (пг/мл) у отвечающих и не отвечающих на лечение пациентов из Примера 11.

Фиг. 11 представляет разделение субъектов РСДН19 по уровням аллопрегнанолонсульфата (Allo-S) и соответствующему ответу частоты судорог на ганаксолон в Примере 11. «Изменение -100» означает полную свободу от приступов, пациент не испытывал никаких приступов во время этого 26-недельного периода. Значения между «0» и «-100%» показывают эффективность. Кружки указывают «отвечающих на лечение» ($\geq 25\%$ снижение частоты приступов), а квадраты указывают «не отвечающих на лечение» ($< 25\%$ снижение частоты приступов).

Фиг. 12 представляет собой разделение субъектов с CDKL5 по уровню алкалпрегнанолон (Allo) и связанной с ним частоте возникновения приступов в ответ на ганаксолон в Примере 11. Каждый замкнутый круг представляет собой уникального субъекта в испытании.

На фиг. 13 показана взаимосвязь между дозой и воздействием (AUC) ганаксолон в композиции из капсул 0,3 микрон, демонстрирующая насыщение воздействия при приближении доз к 2000 мг/сутки.

Подробное описание изобретения

CDKL5

Синдром дефицита CDKL5, или CDKL5 означает циклинзависимый киназоподобный белок 5.

Ген CDKL5 расположен на X-хромосоме и ранее назывался STK9.

У большинства детей, страдающих CDKL5, наблюдается раздражительность в перинатальном периоде, ранняя эпилепсия, стереотипия кистей рук, тяжелое нарушение психомоторного развития и тяжелая гипотония. В отличие от классического синдрома Ретта, у них также может быть отмечено отсутствие классического периода регрессии, плохой зрительный контакт, обычно нормальная окружность головы и другие параметры

роста, и относительное отсутствие вегетативной дисфункции.

Другие симптомы синдрома дефицита CDKL5 часто включают низкий мышечный тонус, скручивание рук или засовывание пальцев в рот, выраженную задержку развития, ограниченную или отсутствующую речь, отсутствие зрительного контакта или плохой зрительный контакт, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, небольшие холодные ступни, нарушения дыхания, такие как гипервентиляция, бруксизм, эпизоды смеха или плача без причины, низкий/плохой мышечный тонус, очень ограниченные навыки рук, некоторые аутистические тенденции, сколиоз, кортикальное нарушение зрения (CVI), или «кортикальную слепоту», апраксию, проблемы с едой/питьем, проблемы со сном и такие характеристики, как боковой взгляд и привычка скрещивать ноги.

Синдром дефицита CDKL5 относится к числу генетических эпилепсий с энцефалопатией, которые практически никогда не поддаются лечению.

Приступы начинаются в течение первых дней или месяцев жизни и становятся все более трудными для лечения у большинства пациентов. Наилучшим начальным ответом на терапевтические агенты, отличные от нейростероидов, является ответ на вальпроевую кислоту, но через 12 месяцев частота отвечающих на лечение составляет всего 9% (Mueller et al.). Обычно используемые ПЭП для лечения синдрома дефицита CDKL5 включают вигабатрин, фелбамат и вальпроевую кислоту. Все 3 из этих ПЭП связаны со значительными побочными эффектами. В дополнение к риску потери поля зрения при приеме вигабатрина и апластической анемии с фелбаматом переносимость этих трех препаратов относительно низка, особенно при длительном лечении. Пациентов также можно лечить с помощью пульс-терапии высокими дозами стероидов или АКТГ, ни один из которых не может быть назначен на длительный срок из-за частых и тяжелых побочных эффектов. Стимуляция блуждающего нерва и корпусная каллозотомия применяются в безнадежных случаях, причем оба способа являются инвазивными и в целом неэффективными. Корпусная каллозотомия особенно инвазивна и обеспечивает временное облегчение только при генерализованных припадках, и только в некоторых случаях. В отличие от ганаксолон, который может улучшить когнитивную и моторную функцию, многие доступные ПЭП имеют побочные эффекты, включая когнитивное ухудшение, атаксию, гепатотоксичность и серьезные проблемы с контролем массы тела - ни одна из которых не была связана с применением ганаксолон. Частый мониторинг уровня ганаксолон в крови также не требуется, в отличие от препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как блокаторы натриевых каналов, фенитоин и карбамазепин.

CDKL5 был идентифицирован методом захвата экзонов, предназначенным для

скрининга генов-кандидатов в Хр22, области X-хромосомы, где были картированы некоторые другие генетические нарушения (Montini et al. 1998). CDKL5 является членом подсемейства пролин-направленных киназ, которое имеет гомологию к обеим зависимым от клеточного цикла киназам, известным как киназы CDKL и белки, ассоциированные с микротрубочками (MAP) (Lin et al. 2005; Guerrini and Parrini, 2012).

Ген CDKL5 человека занимает приблизительно 240 kb области Хр22 и состоит из 24 экзонов, из которых первые 3 (экзоны 1, 1a, 1b) являются нетранслируемыми, тогда как кодирующие последовательности содержатся в экзонах 2-21. Обнаружены два варианта сплайсинга с отдельной 5'-нетранслируемой областью (5'-UTR) (также известной как лидерная последовательность или лидерная РНК): изоформа I, содержащая экзон 1, транскрибируется в широком спектре тканей, тогда как экспрессия изоформы II, включая экзоны 1a и 1b, ограничивается яичками и мозгом плода. Альтернативные события сплайсинга приводят как минимум к 3 различным изоформам человеческого белка. Исходный транскрипт CDKL5 генерирует белок из 1030 аминокислот (CDKL5-115; 115 кДа). В то время как CDKL5-115 экспрессируется главным образом в яичке, недавно идентифицированные транскрипты, вероятно, имеющие отношение к функциям мозга CDKL5, характеризуются измененной С-концевой областью. Такое дифференциальное обогащение вариантов сплайсинга CDKL5 органом позволяет предположить, что альтернативный сплайсинг участвует в регуляции функций белка. CDKL5 является повсеместно распространенным белком, но экспрессируется главным образом в головном мозге (коре головного мозга, гиппокампе, мозжечке, стриатуме и стволе мозга), тимусе и тестикулах (Lin et al. 2005).

CDKL5 представляет собой белок, ген которого расположен на X-хромосоме. Ген CDKL5 обеспечивает информацию для получения белка, который необходим для формирования соединений для нормального развития мозга, и его мутации вызывают дефицит уровня этого белка (веб-сайт LouLou Foundation; <http://www.louloufoundation.org/about-cdkl5.html>). Синдром дефицита CDKL5 характеризуется рано начинающимися трудноизлечимыми приступами, тяжелыми нарушениями двигательных навыков и общей задержкой развития с нарушениями сна, аномальным мышечным тонусом, бруксизмом, сколиозом и желудочно-кишечными проблемами (Mangatt M, Wong K, Anderson B, Epstein A, Hodgetts S, Leonard H, Downs J. Prevalence and onset of comorbidities in the CDKL5 Deficiency Disorder differ from Rett syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016; 11:39).

Kalscheuer et al. (2003) сообщили о двух не связанных между собой девочках, у которых отмечались инфантильные спазмы (диагностированные в то время как синдром

Уэста) и глубокая задержка развития. У обеих пациенток ген CDKL5 был нарушен точкой разрыва X-хромосомы из-за сбалансированной транслокации. Перекрывающиеся клинические сходства между этими первыми пациентками и атипичным синдромом Ретта повысили возможность мутаций гена CDKL5 в качестве возможной генетической этиологии для пациентов с диагнозом классических или атипичных вариантов синдрома Ретта, которые имели ранние приступы и были отрицательными по мутации гена метил-СрG-связывающего белка-2 (MECP2), обычно ассоциируемой с синдромом Ретта (Tao et al. 2004; Weaving et al. 2004; Mari et al. 2005; Scala et al. 2005; Bahi-Buisson et al. 2008a). Эта обуславливающая заболевание генетическая мутация будет лежать в основе нового клинического заболевания, которое позже станет известно как синдром дефицита CDKL5.

Клинические характеристики, обычно ассоциируемые с мутацией CDKL5, включают судороги с ранним началом, тяжелые нарушения интеллекта/крупной моторики и специфические дисморфические признаки. Эпилепсия развивается рано у всех пациентов, имеющих делецию в гене CDKL5. Типичными судорогами являются инфантильные спазмы (т.е. синдром Уэста) или мультифокальные миоклонические судороги (Archer et al. 2006; Bahi-Buisson et al. 2008b; Mei et al. 2010). Ранние тяжелые эпилептические приступы сопровождаются очень ограниченным прогрессом развития и выраженной гипотонией. Сообщается, что пациенты с аномалиями гена CDKL5 были нормальными в первые дни жизни, а впоследствии демонстрировали ранние признаки плохих навыков развития, включая плохое сосание и плохой зрительный контакт, даже до начала судорог. Беременные матери сообщали ретроспективно об уменьшении движений плода (Archer et al. 2006). Впоследствии становится очевидным отсутствие целенаправленного движения рук, серьезная задержка развития и языковых навыков (Archer et al. 2006; Bahi-Buisson et al. 2008b; Elia et al. 2008; Nemos et al. 2009; Mei et al. 2010; Neul et al. 2010; Melani et al. 2011). Примерно треть пациентов в конечном итоге способна ходить (Bahi-Buisson et al. 2008b). Мужчины находятся на более тяжелом конце фенотипического спектра, практически без приобретения моторных навыков (Van Esch и др. 2007; Sartori и др. 2009; Melani и др. 2011), в то время как в редких случаях пациенты женского пола могут достичь некоторого небольшого уровня независимости с достижением лучших, чем ожидалось, языковых и моторных навыков (Archer et al. 2006). До выявления связи между геном CDKL5 и синдромом Ретта большое количество пациентов с CDKL5 были классифицированы как имеющие атипичный синдром Ретта с ранними приступами (вариант Ханефельда), поскольку отмечались выраженная гипотония, нарушение психомоторного развития и стереотипные движения рук в пределах клинических проявлений типичного синдрома Ретта (Artuso R et al. 2010; Stalpers XL et al

2012; Nemos C et al. 2009). Однако, в отличие от синдрома Ретта, пациент с эпилептической энцефалопатией CDKL5 обычно не регрессирует в последующие годы. Пациенты с эпилептической энцефалопатией CDKL5 проявляют такие же нарушения сна и дыхания, что и пациенты с синдромом Ретта: нарушенный сон, характеризующийся затруднением засыпания, частыми пробуждениями, низкой эффективностью сна, снижением фазы быстрого сна (REM); бруксизм, сонливость в дневное время и апноэ (центральное или обструктивную). В то время как нарушение сна, вероятно, связано с основным неврологическим расстройством, возможно, некоторый вклад вносит также желудочный рефлюкс, судороги и ПЭП (Hagebeuck et al. 2012; Mangatt et al. 2016). Желудочно-кишечные симптомы довольно часто встречаются у пациентов с эпилептической энцефалопатией CDKL5, причем примерно 90% сообщили, что испытывали запоры, гастроэзофагеальный рефлюкс и/или глотание воздуха. Вероятность возникновения запоров и рефлюкса увеличивается с возрастом, особенно после 10 лет. Сообщается, что дисморфические признаки при эпилептической энцефалопатии CDKL5 являются едва различимыми, за исключением приобретенной микроцефалии (замедления роста головы по отношению к росту и увеличению массы тела). Спектр признаков одинаков в целом у женщин и мужчин. Часто наблюдаемые черты лица включают выпуклый и/или широкий лоб, высокую линию роста волос; относительную гипоплазию средней части лица; глубоко посаженные, выглядящие крупными глаза и затенение под глазами. В США нет одобренных или лицензированных методов лечения пациентов с синдромом дефицита CDKL5.

Клинические характеристики, обычно ассоциируемые с мутацией CDKL5, включают ранние приступы, резистентные к лекарственным средствам, тяжелые нарушения интеллекта и крупной моторики, и тяжелые нарушения сна. Клинические проявления дефицита CDKL5, для которого ганаксолон может продемонстрировать некоторую терапевтическую пользу, суммированы как:

Рефрактерная эпилепсия

Эпилепсия встречается на ранней стадии почти у всех пациентов, пораженных мутацией с делецией гена CDKL5. Типичными приступами являются либо инфантильные спазмы (то есть синдром Уэста), либо мультифокальные миоклонические приступы (Archer et al. 2006; Bahi-Buisson et al. 2008b; Mei et al. 2010). У некоторых пациентов наблюдается специфический характер судорог с пролонгированными генерализованными тонико-клоническими явлениями, длящимися от 2 до 4 минут, состоящими из тонико-вибрационного сокращения, за которым следует клоническая фаза с серией спазмов, постепенно переходящая в повторяющиеся дистальные миоклонические судороги. Также

было отмечено, что судороги, как правило, очень полиморфны, и у одного и того же пациента могут возникать различные типы приступов, развивающиеся со временем.

Из группы из 86 пациентов (77 женщин, 9 мужчин), полученных из международного реестра пациентов и базы данных синдрома Ретта (InterRett; Fehr et al. 2013), отмечено, что приступы наблюдались у всех, кроме 1 женщины. Приступы возникали к 3 месяцам примерно у 90% пациентов, со средним возрастом проявления у женщин 7,3 недели (от 0,3 до 34,8 недель) и немного раньше у мужчин - на 6,4 неделе (от 2,1 до 13 недели). Общий контроль судорог был плохим: ежедневные судороги имели 52 из 72 (72%) женщин и 8 из 9 (89%) мужчин (Fehr et al. 2013).

Данные, полученные в основном из Международной базы данных о синдроме дефицита CDKL5 (ICDD, где «CDD» означает «синдром дефицита CDKL5»), сообщали об аналогичном отсутствии контроля приступов (Mangatt et al. 2016). Информация о частоте приступов была доступна для 137/145 пациентов когортного обследования. Девяносто пять человек (69,3%, 95/137) испытывали судороги ежедневно, со средней частотой ежедневных приступов от 1 до 21 приступов. Из тех, кто предоставил информацию о количестве ежедневных приступов (n = 82), примерно одна треть испытывала по меньшей мере 5 приступов в сутки.

Тяжелая задержка развития

Ранние тяжелые эпилептические приступы сопровождаются очень ограниченным прогрессом развития и выраженной гипотонией. Сообщается, что пациенты с аномалиями гена CDKL5 были нормальными в первые дни жизни, но впоследствии имели ранние признаки плохих навыков развития, включая плохое сосание и плохой зрительный контакт, даже до начала приступов. Беременные матери ретроспективно сообщали об уменьшении движений плода (Archer et al. 2006). Впоследствии становится очевидным отсутствие целенаправленного движения рук, тяжелая задержка развития и языковых навыков (Archer et al. 2006; Bahi-Buisson et al, 2008b; Elia и др. 2008; Nemos и др. 2009; Mei et al, 2010; Neul et al. 2010; Melani et al, 2011). Примерно треть пациентов в конечном итоге способна ходить (Bahi-Buisson et al, 2008b). Мужчины находятся на более тяжелом конце фенотипического спектра, практически без приобретения моторных навыков (Van Esch и др., 2007; Sartori и др., 2009; Melani и др., 2011), в то время как пациентки редко могут достичь некоторого небольшого уровня независимости, с достижением лучших, чем ожидалось, языковых и моторных навыков (Archer et al, 2006). У большинства детей отмечается тяжелое нарушение социального взаимодействия и отсутствие фиксации взгляда (Guerrini, R and Parrini, E, 2012).

Нарушенный сон

Почти все пациенты с дефицитом CDKL5 проявляют нарушенный сон, характеризующийся затруднением засыпания, частыми пробуждениями, низкой эффективностью сна, снижением фазы быстрого сна (REM), бруксизмом, сонливостью в дневное время и апноэ (центрального или обструктивного). В то время как нарушение сна, вероятно, связано с основным неврологическим расстройством, возможно, также вносят некоторый вклад желудочный рефлюкс, судороги и ПЭП (Hagebeuck et al, 2012; Mangatt et al, 2016).

Ночное бодрствование является наиболее часто встречающейся проблемой сна, с которой сталкивается более половины пациентов. Ночное бодрствование является особенно тревожным и разрушительным для родителей, поскольку оно часто сопровождается безутешным криком или громким смехом (Bahi-Buisson et al 2008b, Mangatt et al 2016). В исследовании, проведенном Mori et al., было оценено влияние ухода за ребенком с синдромом дефицита CDKL5 на благополучие родителей и качество жизни семьи. Данные были получены из Международной базы данных о расстройствах, вызванных дефицитом CDKL5, для 192 семей с ребенком с патогенной мутацией CDKL5, предоставленных к январю 2016 года. Эмоциональное благополучие было значительно нарушено в этой попечительской популяции и было особенно связано с повышенной тяжестью нарушений сна у детей (Mori et al, 2017).

Тяжелые нарушения крупной моторики

ICDD собрал данные от родителей и смог предоставить статистику в отношении крупной моторики. Размер выборки относительно невелик, и важно отметить, что это данные, предоставленные родителями. На основе выборки 116 детей (102 женщины и 14 мужчин) из 17 разных стран, в возрасте от 4 месяцев до 29 лет (средний возраст 6 лет) для женщин и от 2 лет до 22 лет 8 месяцев (средний возраст 9 лет 2 месяца) у мужчин, общие показатели крупной моторики составили:

- переворачивание: примерно 84% у девочек против 35% у мальчиков
- способность сидеть самостоятельно: 55% у девочек против 23% у мальчиков
- ползание: почти у 21% девочек против у 10% мальчиков
- способность стоять самостоятельно: почти у 20% девочек
- самостоятельная ходьба: почти у 18,8% девочек
- самостоятельный бег: 8% девочек

Большинству мальчиков требовалась максимальная поддержка, чтобы сидеть, стоять, переворачиваться и ходить, но в этом исследовании 3 мальчика научились стоять с поддержкой, 2 из которых также научились ходить с поддержкой. Из-за количества

мальчиков, страдающих синдромом дефицита CDKL5, размер выборки был очень маленьким. Тем не менее, за последние 2 года Международный фонд исследований CDKL5 (IFCR) получил сведения о мальчиках, которые подвержены слабому воздействию по сравнению с большинством мальчиков, и были сообщения о том, что некоторые из них могут ходить, бегать и подниматься по ступенькам.

Вероятное снижение продолжительности жизни

Из-за редкого дефицита CDKL5 очень мало известно о долгосрочном прогнозе и продолжительности жизни. Большинство выявленных пациентов моложе 18 лет, и зачастую трудно идентифицировать детей старшего возраста и взрослых из-за частого отсутствия полных записей о развитии младенцев и детей и о генетическом тестировании в этой более старшей популяции. Тем не менее, идентифицированы несколько взрослых, страдающих этим расстройством на третьем, четвертом и даже пятом десятке лет жизни. В Европе живут идентичные близнецы, которые, как полагают, находятся на шестом десятке лет жизни. Тем не менее, важно отметить, что, как и любое состояние, которое влияет на системы многих органов, как это происходит при дефиците CDKL5, существует более высокая вероятность гибели людей из-за эпилептического синдрома и других факторов, которые способствуют развитию тяжелых респираторных инфекций и желудочно-кишечных проблем/недостаточности (<http://www.curecdkl5.org/>).

Информация из различных социальных источников информации, в которой участвует британская группа защиты пациентов с CDKL5, указывает на то, что в последние несколько лет умерло несколько детей младшего возраста, в основном из-за дыхательной недостаточности в результате пневмонии или осложнений, связанных с желудочно-кишечными проблемами. Ряд детей умерли неожиданно, наиболее вероятно в результате внезапной неожиданной смерти при эпилепсии (SUDEP). Пациенты с дефицитом CDKL5 подвергаются повышенному риску SUDEP из-за частых генерализованных тонико-клонических судорог.

В соответствии с данными Американской академии неврологии (Краткое практическое руководство: внезапная неожиданная смерть, частота возникновения эпилепсии и факторы риска, апрель 2017):

- Вероятно, генерализованные тонико-клонические судороги (GTCS) (по сравнению с отсутствием GTCS) увеличивают риск SUDEP, основываясь на умеренной достоверности данных из 2 исследований класса II.
- Весьма вероятно, частота GTCS связана с повышенным риском SUDEP (на основании 2 исследований класса II, где вероятность риска повышена от умеренной до высокой из-за величины эффекта). Риск SUDEP увеличивается в 3 раза при частоте

GTCS > 3/год, по сравнению с частотой GTCS 1–2/год.

- Вероятно, судороги в течение прошлого года увеличивают риск SUDEP (умеренная достоверность в доказательствах, основанных на 2 исследованиях класса II), так же, как и судороги в предыдущие 5 лет (умеренная достоверность в доказательствах, основанных на 1 исследовании класса I), по сравнению с отсутствием судорог.

Выявлено приблизительно 1200 пациентов, которые были когда-то идентифицированы как имеющие одну из мутаций CDKL5. Неизвестно, сколько из этих пациентов имеют патологическую мутацию, и только примерно 400 пациентов в настоящее время включены в различные реестры по всему миру. Вероятно, многие пациенты в этих реестрах умерли, как следует из сообщений в социальных источниках информации, а другие находятся вне возрастного диапазона от 2 до 17 лет. Любое исследование пациентов с этим расстройством серьезно затруднено из-за сложности регистрации достаточного числа субъектов для проведения адекватного, рандомизированного, контролируемого исследования, в котором снижение количества приступов или доля ответивших на лечение пациентов (классически определяемая как минимум 50% снижения по сравнению с исходным количеством приступов) являлось бы основной конечной точкой для оценки эффективности. Эти исследования, как правило, охватывают 200-400 субъектов, что, по сути, составляет всю популяцию приемлемых субъектов во всем мире.

В будущих исследованиях будет построена первичная конечная точка, которая измеряет общий эффект лечения в этой конкретной популяции, такой как CGI-I, с вторичными конечными точками, которые охватывают наиболее клинически значимые конечные точки, в дополнение к конечной точке, связанной с частотой приступов.

PCDH19

Ген PCDH19 кодирует белок, протокадгерин 19, который является частью семейства молекул, поддерживающих связь между клетками в центральной нервной системе. В результате мутации протокадгерин 19 может быть поврежден, ослаблен в своих функциях или вообще не продуцироваться.

Аномальная экспрессия протокадгерина 19 связана с сильно варьируемыми и рефрактерными припадками, когнитивными нарушениями и поведенческими или социальными расстройствами с аутистическими признаками.

PCDH19-зависимая преобладающая у женского пола детская эпилепсия поражает приблизительно 15 000-30 000 женщин в США. Это генетическое расстройство связано с приступами, начинающимися в ранние годы жизни, в основном очаговыми кластерными судорогами, которые могут длиться неделями.

Мутация гена PCDH19 была связана с низкими уровнями аллопрегнанолона.

Эпилепсия, связанная с протокадгерином 19 (PCDH19), представляет собой тяжелый эпилептический синдром, характеризующийся ранними приступами кластерных судорог, когнитивными и сенсорными нарушениями различной степени, психическими и поведенческими нарушениями (Depienne et al, 2012a). PCDH19-зависимая эпилепсия охарактеризована как редкое заболевание Национальным институтом здравоохранения по исследованию редких заболеваний (NIH-pcdh19-связанная ограниченная женским полом эпилепсия). Это заболевание вызвано мутацией гена PCDH19, гена, который кодирует протокадгерин 19 на X-хромосоме (Dibbens et al, 2008; Depienne and LeGuern, 2012b; Depienne et al, 2009). Механизм, с помощью которого эта мутация способствует развитию эпилепсии и нарушений интеллекта, плохо изучен, однако протокадгерин 19 является трансмембранным белком кальций-зависимых молекул межклеточной адгезии, который выражено экспрессируется в нервной ткани (например, в гиппокампе, коре головного мозга, таламусе, миндалевидном теле) и который, по-видимому, связан с синаптической передачей и формированием синаптических связей во время развития мозга (Depienne et al, 2014). PCDH19-зависимая эпилепсия имеет необычный X-сцепленный способ генетической передачи, причем это состояние преимущественно ограничено женским полом (Depienne and LeGuern, 2012b).

Было обнаружено, что у тех, кто пострадал от этой генной мутации, уровень эндогенного аллопрегнанолона был ниже по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста.

Клинические особенности PCDH19-зависимой эпилепсии были хорошо охарактеризованы (Depienne and LeGuern, 2012b; Higurashi et al, 2013). Отличительными признаками PCDH19-зависимой эпилепсии являются короткие приступы, которые начинаются в младенчестве или в раннем детстве (диапазон 4-60 месяцев; средний возраст начала = 12,9 месяца) и различные степени когнитивных нарушений (Depienne и LeGuern, 2012b; Higurashi et al, 2013; www.pcdh19info.org; Specchio et al, 2011). Начало первого кластера приступов обычно совпадает с лихорадкой (т.е. фебрильными судорогами) или иммунизацией, и последующие судороги могут быть фебрильными или афебрильными, однако лихорадки могут усугубить приступы (Depienne and LeGuern, 2012b; Higurashi et al, 2013; Marini et al., 2010). Пациенты с PCDH19-FPE могут испытывать индивидуальные приступы в дополнение к кластерам и множественным приступам. У некоторых пациентов приступы улучшаются по мере достижения половой зрелости, возможно, из-за повышения эндогенных уровней прогестерона и аллопрегнанолона.

Кластеры приступов характеризуются короткими приступами

продолжительностью 1-5 минут, которым часто предшествуют пронзительные крики (Depienne and LeGuern, 2012b; Higurashi et al, 2013; Marini et al, 2010). Эти кластеры могут возникать более 10 раз в сутки в течение нескольких дней, с различным интервалом времени между кластерами приступов (Depienne and LeGuern, 2012b). Пациенты с PCDH19-зависимой эпилепсией могут испытывать один или несколько типов судорог во время расстройства, причем чаще всего наблюдаются генерализованные тонико-клонические, тонические, клонические и/или очаговые судороги. Также могут возникать абсансы, атонические припадки и миоклонус, хотя и реже (Depienne and LeGuern, 2012b; Marini et al, 2010; Scheffer et al, 2008). Эпилептический статус может возникать на ранней стадии течения заболевания; кроме того, судороги часто не поддаются лечению, особенно в младенческом и детском возрасте. Следует отметить, что частота приступов и устойчивость к лечению имеют тенденцию к снижению с течением времени, при этом некоторые пациенты становятся свободными от приступов в подростковом возрасте или получают монотерапию в зрелом возрасте (Depienne et al, 2012a; Specchio et al, 2011; Scheffer et al, 2008; Camacho et al, 2012).

PCDH19-зависимая эпилепсия обычно, но не всегда, связана с когнитивными нарушениями. По оценкам, до 75% пациентов с PCDH19-зависимой эпилепсией имеют когнитивный дефицит, от пограничного до тяжелого (Depienne et al, 2009; www.pcdh19info.org; Specchio et al, 2011; Scheffer et al, 2008). Развитие ребенка обычно следует одному из трех курсов: нормальное развитие с регрессией после приступов, нормальное развитие без регрессии, и задержки с рождения, которые продолжаются в зрелом возрасте (www.pcdh19info.org). Когнитивные нарушения, по-видимому, не связаны с тяжестью частоты приступов (Depienne et al, 2012a; Specchio et al, 2011).

PCDH19-зависимая эпилепсия также может быть связана с различными психическими расстройствами, особенно аутизмом или аутистическими признаками (до 60% пациентов), синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), поведенческими расстройствами, обсессивно-компульсивным расстройством или моторными стереотипиями, агрессией и беспокойством (Depienne et al, 2013; Marini et al, 2010; www.pcdh19info.org; Scheffer et al, 2008). Кроме того, могут присутствовать другие неврологические нарушения, включая нарушения сна, иктальное апноэ, двигательные нарушения, гипотонию, задержку речи, проблемы с сенсорной интеграцией и дисавтономию (www.pcdh19info.org; Smith et al, 2018).

Мутации гена PCDH19 были впервые идентифицированы в 2008 году в семи больших семьях с эпилепсией и умственной отсталостью, ограниченной женским полом (EFMR), и впоследствии у людей с первоначально диагностированным синдромом Драве

(DS), у которых не было характерных генетических мутаций (SCN1A), ассоциированных с DS (Dibbens et al, 2008; Depienne LeGuern et al, 2012b). Хотя это заболевание имеет общие клинические признаки с другими эпилептическими энцефалопатиями с ранним началом, такими как DS, это уникальное заболевание с четко выраженной эволюцией симптомов и специфическими генетическими мутациями гена PCDH19. После открытия PCDH19-зависимой эпилепсии это расстройство было диагностировано у значительного числа пациентов, и мутация, связанная с PCDH19, стала вторым по значимости геном в области эпилепсии (Depienne LeGuern et al, 2012b; Higurashi et al, 2013; Marini et al, 2010).

До открытия роли PCDH19 в детской эпилепсии у многих пациентов был диагностирован DS. Есть также несколько различий в этих двух расстройствах. Мужчины чрезмерно представлены в популяции DS (соотношение мужчин и женщин 2:1); и наоборот, у женщин с мутациями PCDH19 отмечается тяжелое заболевание, а мужчины с мутацией обычно фенотипически нормальны в отношении судорог и когнитивной функции (Depienne et al, 2009). Существуют также дополнительные различия в клинических проявлениях этих двух нарушений, включая различия в типах судорог (например, меньшее число миоклонических судорог и отсутствие судорог у пациентов с PCDH19-зависимой эпилепсией). Кроме того, у пациентов с PCDH19 средний возраст возникновения приступов выше, отмечается повышенная частота кластеров судорог и отсутствие светочувствительности по сравнению с пациентами с DS (Trivisano et al, 2016 и Steel 2017).

Протокадгерин 19 (PCDH19) является молекулой адгезии в суперсемействе кадгеринов и высоко экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС), особенно в головном мозге. Механизм, посредством которого мутация этого гена способствует развитию эпилепсии и интеллектуальных нарушений, недостаточно изучен, однако протокадгерин 19 является трансмембранным белком кальций-зависимых молекул межклеточной адгезии, который значительно экспрессируется в нервной ткани (например, гиппокампе, коре головного мозга, таламусе, миндалевидном теле), и который, по-видимому, связан с синаптической передачей и формированием синаптических связей во время развития головного мозга (Depienne et al, 2009). PCDH19-зависимая эпилепсия имеет необычный X-сцепленный способ генетической передачи, при этом фенотип преимущественно ограничен женщинами, а мужчины-носители, как правило, не подвержены воздействию (Depienne, LeGuern et al, 2012b). Роль этого гена в детской эпилепсии была открыта только в 2008 году (Dibbens et al, 2008). Недавно был опубликован обширный систематический обзор и мета-анализ 271 индивидуума с вариантом PCDH19, о которых сообщалось в литературе, где содержится всесторонний

обзор расстройства, а также типичных фенотипических исходов, вызванных этой мутацией (Kolc et al, 2018).

Распространенность PCDH19-зависимой эпилепсии в значительной степени неизвестна из-за недавнего открытия гена и его вклада в раннюю детскую эпилепсию. Анализ на популяционной основе по принципу «сверху вниз» оценивает приблизительно 5755 детей с PCDH19-зависимой эпилепсией в США. Это число было получено из 470000 детей (<18 лет), живущих в США с активной эпилепсией (Zack and Kobau 2017), из которых приблизительно 24,5%, как полагают, имеют эпилепсию с генетической этиологией (невзвешенное среднее значение Trump et al, 2016, Berg et al, 2017 и Lindy et al, 2018). Предполагается, что из приблизительно 112 800 детей, живущих с генетической эпилепсией в США, приблизительно 5% связаны с патогенными мутациями гена PCDH19 (невзвешенное среднее значение Trump et al, 2016 и Lindy et al, 2018). Несмотря на этот методологический подход, число детей с официальным диагнозом PCDH19-зависимой эпилепсии, как полагают, значительно меньше вышеуказанной оценки. По оценкам Альянса PCDH19, ведущей организации по защите пациентов, базирующейся в США, число официально диагностированных людей с PCDH19-зависимой эпилепсией во всем мире составляет примерно 1000 человек. Предполагается, что многие люди неправильно диагностируются из-за ограниченной осведомленности о PCDH19 или не диагностируются из-за отсутствия доступа к генетическому тестированию или отсутствия компенсации за такое тестирование.

Клинические проявления мутаций гена PCDH19

Имеется большой фенотипический спектр индивидуумов с поражениями, вызванными мутациями гена PCDH19, при этом корреляция генотип-фенотип не установлена до настоящего времени. PCDH19 в основном характеризуется ранними приступами (в возрасте ~ 10 месяцев), обычно возникающими в кластерах. Приступы, как правило, инициируются триггерным лихорадочным заболеванием. По-видимому, в возрастном периоде наблюдается смещение приступов, которое коррелирует с половым созреванием, хотя это наблюдение варьируется (van Harssele et al, 2013 и Scheffer et al, 2008). В дополнение к бремени судорог, страдающие индивидуумы с мутациями PCDH19 также испытывают значительную умственную отсталость (Depienne et al, 2009 и Marini et al, 2010) и поведенческую дисрегуляцию (Depienne et al, 2011 и Dibbens et al, 2008.). Имеется некоторое фенотипическое совпадение с PCDH19-зависимой эпилепсией и синдромом Драве (DS), хотя было много сообщений, описывающих уникальные клинические проявления каждой генетической эпилепсии. До открытия гена PCDH19 у многих пациентов диагностировали DS. Фактически, считается, что ~25% пациентов с

отрицательной реакцией на SCN1A с диагнозом DS, вероятно, имеют положительный результат на PCDH19 (Jonghe 2011). Эта цифра, вероятно, изменится по мере повышения осведомленности о PCDH19-зависимой эпилепсии.

Рефрактерная эпилепсия

Судороги накладывают значительную клиническую нагрузку, особенно в раннем возрасте, на людей с PCDH19-зависимой эпилепсией. Начало судорог отмечается примерно в возрасте 8-12 месяцев (Marini et al, 2010; Smith et al, 2018). В этом состоянии были зарегистрированы как генерализованные, так и очаговые судороги (Smith et al, 2018; Marini et al, 2010; Specchio et al, 2011). Абсансы, атонические приступы и миоклонус также могут возникать, хотя и реже (Depienne and LeGuern 2012b; Marini et al, 2010; Scheffer et al, 2008). Отличительной чертой судорог PCDH19 является то, что они, как правило, происходят в кластерах и характеризуются короткими приступами продолжительностью 15 минут, которым часто предшествуют пронзительные крики (Depienne and LeGuern 2012b; Higurashi et al, 2013; Marini et al, 2010). Эти кластеры могут встречаться более 10 раз в сутки в течение нескольких дней с разными интервалами времени между кластерами судорог (Depienne и LeGuern 2012b). Пациенты с PCDH19-зависимой эпилепсией могут испытывать один или несколько типов судорог в течение заболевания. Эпилептический статус может возникать на ранней стадии течения расстройства; кроме того, судороги часто не поддаются лечению, особенно в младенческом и детском возрасте.

Умственная отсталость

До открытия гена PCDH19 у молодых девушек с этим заболеванием была диагностирована «эпилепсия у женщин с умственной отсталостью» (EFMR). Расстройство аутистического спектра (ASD) и умственная отсталость (ID) проявляются в 75-80% у лиц с мутациями PCDH19 (Breuillard et al, 2016; Smith et al, 2018). Когнитивные результаты очень неоднородны с диапазоном от легких до тяжелых нарушений. Умственная отсталость была диагностирована по низким показателям во всех когнитивных областях, но с более значительным нарушением в теории мышления. Не было корреляции между тяжестью эпилепсии и уровнем умственной отсталости (Specchio et al, 2011; Depienne et al, 2011).

Поведенческая дисрегуляция

Поведенческие и психиатрические сопутствующие заболевания хорошо описаны у пациентов с мутацией гена PCDH19. Эти проблемы включают агрессивность, депрессивный тип и психотические черты. Большой мета-анализ 271 индивидуума с вариантами PCDH19 показал, что у 60% женщин, 80% мужчин с мозаичным поражением,

и девяти гемизиготных мужчин развились психиатрические характеристики, обычно включающие гиперактивность, аутистические особенности и обсессивно-компульсивное поведение (Kolc et al, 2018). Кроме того, поведенческие и психические расстройства обычно являются основной областью проблем пациента и лица, осуществляющего уход. В то время как бремя судорог обычно уменьшается с возрастом, сопутствующие расстройства поведения и психики остаются относительно неизменными на протяжении всей жизни.

Нарушенный сон

Дисрегуляция сна также была отмечена как распространенный признак PCDH19-зависимой эпилепсии и одна из существенных проблем для семей. Эти нарушения были описаны как проблемы с засыпанием и/или сном. Нарушения сна были зарегистрированы у 53% (20/38) пробандов, в основном описанные как бессонница поддержания сна, когда многие дети просыпались слишком рано и с большим трудом засыпали вновь (Smith et al, 2018). Неизвестно, как судорожная активность может коррелировать с нарушением сна, и наоборот.

Ген и белок PCDH19

Ген PCDH19 расположен на длинном (q) плече X-хромосомы в положении 22.1, и его кодирующая последовательность состоит из шести экзонов. Этот ген кодирует белок из 1148 аминокислот, протокадгерин 19, который является членом семейства протокадгеринов и играет критическую роль в межклеточных взаимодействиях. Протокадгерины, в том числе PCDH19, играют важную роль в направлении/сортировке аксонов, само-уклонении нейритов и синаптогенезе (Garret and Weiner 2009; Lefebvre et al, 2012).

Большинство мутаций гена PCDH19-зависимой эпилепсии наблюдается во внеклеточном домене белка, кодируемого экзоном 1. Наиболее распространенными являются варианты миссенс-мутаций (~45%), за которыми следует сдвиг рамки считывания (27%) и нонсенс-мутации (20%) (Kolc et al., 2018).

PCDH19-зависимая эпилепсия представляет собой X-сцепленное заболевание, при котором, как это ни парадоксально, женщины с точечными мутациями гена PCDH19 подвергаются сильному влиянию, тогда как мужчины-переносчики - нет. Как правило, при большинстве X-сцепленных доминантных расстройств, мужчины поражаются сильнее, чем женщины, и часто умирают в утробе матери. В большой серии случаев, в которых было определено наследование, половина мутаций PCDH19 произошла *de novo*, а половина была унаследована от отцов, которые были здоровы и не имели признаков судорог или когнитивных расстройств (Depienne et al, 2012a; Depienne et al. al, 2009).

Экспрессия мутаций PCDH19 сильно варьируется: некоторые индивидуумы практически не поражены, а другие демонстрируют тяжелое заболевание. Даже монозиготные близнецы с мутацией могут иметь вариации частоты приступов и степени когнитивных нарушений (Higurashi et al, 2013).

Существует несколько предполагаемых механизмов для этого необычного способа передачи, включая наличие компенсаторного гена протокадгерина на Y-хромосоме или клеточную интерференцию (Derienne et al, 2012a; Derienne et al, 2009). Что касается последнего, в случае мутации могут возникнуть две клеточные популяции, одна с мутированным PCDH19 и одна с нормальным геном. Эта естественная мозаичность может быть вредной для нормального функционирования головного мозга. У мужчин, поскольку они имеют только одну X-хромосому и одну копию гена PCDH19, в случае мутации будет единообразная клеточная популяция, которая, по-видимому, не повреждает клетки мозга. Тот факт, что гемизиготные мужчины без мозаичности действительно демонстрируют фенотип PCDH19-зависимой эпилепсии, предполагает, что белок PCDH19 может быть неэссенциальным для человека.

Неудовлетворенная терапевтическая потребность

Сохраняется явная и значительная неудовлетворенная медицинская потребность у индивидуумов, страдающих PCDH19-зависимой эпилепсией. На сегодняшний день нет утвержденных лекарств или методов лечения, показанных для этой конкретной группы пациентов. В настоящее время люди проходят лечение различными противоэпилептическими препаратами (ПЭП) без какого-либо установленного стандарта медицинской помощи. Кроме того, некоторые противосудорожные препараты имеют значительные негативные побочные эффекты и усугубляют другие последствия, такие как нарушения поведения. Следовательно, существует потребность в безопасном, надежном лекарственном средстве, которое позволяет эффективно контролировать судороги, а также потенциально помогает при других психоневрологических расстройствах.

Необходимость улучшения контроля судорог

Несмотря на наличие многих ПЭП, их терапевтическая эффективность ограничена и сильно варьируется в этой популяции пациентов. Lotte et al. ретроспективно проанализировали эффективность ПЭП у 58 женщин с PCDH19-зависимой эпилепсией. Результаты представлены на Фиг. 1. Несмотря на умеренную эффективность применения клобазама, многие люди продолжают испытывать судороги и не получают адекватного лечения.

Кроме того, во многих других сообщениях описано, что большинство пациентов с PCDH19-зависимой эпилепсией испытывают неконтролируемые рефрактерные судороги.

Пятьдесят восемь процентов (58%) пробандов в группе из 38 человек оставались невосприимчивыми к 3 или более противосудорожным препаратам (Smith et al, 2018). Кроме того, недавние исследования описали только 17 пробандов с «контролируемыми» приступами из 271 пробанда (Kolc et al, 2018).

В настоящее время нет противозипелитических препаратов (ПЭП), одобренных для РСДН19-зависимой эпилепсии, поэтому в этой популяции пациентов остается значительная неудовлетворенная потребность.

В течение первых нескольких лет РСДН19-зависимой эпилепсии приступы часто бывают тяжелыми и могут сохраняться, несмотря на подходящее лечение, в конечном итоге становясь резистентным к лечению (Higurashi et al, 2013). Несмотря на множество доступных ПЭП, в настоящее время нет доступных средств, которые бы обеспечивали постоянный контроль судорог у пациентов с РСДН19-зависимой эпилепсией. Higurashi и его коллеги исследовали эффективность ПЭП у пациентов с РСДН19-зависимой эпилепсией (Higurashi et al, 2013). Авторы отмечают, что карбамазепин обладает очень низкой эффективностью, особенно у детей, которые испытывают сильные кластерные судороги. После снижения дозы или отмены мидазолама (который может контролировать судороги у этих пациентов) наблюдаются рецидивы приступов, и иногда обострение приступов. Другие ПЭП, такие как фенитоин/фосфенитоин или фенобарбитал, показали только временную эффективность. Кроме того, Smith et al. сообщили о когорте из 38 пациентов с РСДН19-зависимой эпилепсией, зарегистрированных в реестре пациентов. Из этих пациентов у 30 (79%) все еще наблюдаются неконтролируемые судороги, несмотря на то, что многие из них принимают 3 или более ПЭП (Smith et al, 2018). По этим причинам существует потребность в новых ПЭП с новыми механизмами действия и улучшенными профилями побочных эффектов, которые могут поддерживать контроль приступов у людей с РСДН19-зависимой эпилепсией.

Таким образом, существует неудовлетворенная медицинская потребность для РСДН19-зависимой эпилепсии, особой формы эпилепсии. Составы и способы, раскрытые в настоящем документе, могут удовлетворить эту потребность.

В дополнение к способам, раскрытым в настоящем документе, существует возможность того, что ганаксолон также окажет положительное влияние на психоневрологические, поведенческие расстройства и нарушения сна, связанные с РСДН19-зависимой эпилепсией. Потенциальное лекарственное лечение, которое может обеспечить мультимодальное действие, связанное с различными симптомами, с которыми сталкиваются эти люди, было бы терапевтическим улучшением текущего стандарта лечения. Такое лечение будет находиться в пределах объема настоящего изобретения.

Снижение стероидогенеза у пациентов с PCDH19-зависимой эпилепсией

Эндогенные нейростероиды играют критическую роль в поддержании гомеостаза активности головного мозга. Два недавних сообщения предоставили убедительные доказательства того, что продукция эндогенных нейростероидов снижается у лиц, страдающих мутацией гена PCDH19.

Tan et al. впервые сообщили об этом явлении. Они выполнили анализ экспрессии генов на первичных фибробластах кожи у лиц, страдающих PCDH19-зависимой эпилепсией, а также в сопоставимых по возрасту контрольных группах. Они сообщили, что гены AKR1C1-3 были значительно нарушены по сравнению с контролем. Известно, что эти гены играют критическую роль в выработке ферментов, метаболизирующих стероидные гормоны, ответственных за выработку аллопрегнанолон. Этот результат экспрессии гена был дополнительно подтвержден аналитической оценкой аллопрегнанолон в крови (Tan et al, 2015).

Находка Tan et al. была подтверждена, когда Trivisano et al. сообщили об уровнях различных нейростероидов в крови, включая аллопрегнанолон, у 12 пациентов с PCDH19, и сравнили уровни с контролями по возрасту. В целом они обнаружили сниженный стероидогенез у тех, страдал мутацией данного гена (Trivisano et al, 2017).

Таким образом, введение прегненолонового нейростероида может помочь минимизировать последствия дефицита аллопрегнанолон.

Синдром Драве

Синдром Драве - это редкая генетическая эпилептическая энцефалопатия, описанная в 1978 году. Он начинает проявляться на первом году жизни у здорового в других отношениях ребенка. До 1989 года этот синдром был известен как эпилепсия с полиморфными приступами, полиморфная эпилепсия в младенчестве (PMEI) или тяжелая миоклоническая эпилепсия в младенчестве (SMEI). Заболевание начинается в младенчестве, но продолжается всю жизнь.

Примерно 80% людей с этим синдромом имеют генную мутацию (SCN1A является наиболее частой), которая вызывает проблемы с работой ионных каналов в головном мозге. Приблизительно 95% пациентов с синдромом Драве имеют гетерозиготные мутации de novo, что объясняет неподверженный статус многих братьев и сестер, а также родителей.

Первый приступ часто связан с лихорадкой и может быть тонико-клоническим приступом или приступом, включающим клонические движения на одной стороне тела. Судороги в большинстве случаев являются рефрактерными. У большинства детей отмечается некоторая степень нарушения развития и возникают другие состояния,

связанные с синдромом. Младенцы имеют нормальное развитие на момент начала судорог, результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) и электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в младенческом возрасте также нормальны.

Приступы в начале жизни часто бывают длительными (продолжительностью более 2 минут) или повторяющимися, и могут привести к эпилептическому статусу. У детей с синдромом Драве могут развиваться различные типы приступов: миоклонические приступы, тонико-клонические приступы, абсансы или атипичные абсансы, атонические приступы, частичные приступы, эпилептический статус без судорог. Миоклонические приступы появляются между 1 и 5 годами у 85% детей с синдромом Драве.

Приступы возникают без лихорадки. Тем не менее, эти дети очень чувствительны к инфекциям и часто испытывают судороги, когда они болеют или лихорадят. Приступы также могут быть вызваны небольшими изменениями температуры тела, которые не вызваны инфекцией, например теплой или горячей водой в ванне или жаркой погодой. У многих детей отмечаются светочувствительные припадки. Эмоциональный стресс или возбуждение могут также вызвать приступы у некоторых детей.

Дети обычно развиваются нормально в ранние годы. После 2 лет у них могут нарушаться темпы развития, или развитие не прогрессирует достаточно быстро по мере того, как они становятся старше и имеют больше приступов. По-видимому, существует связь между частотой приступов, частотой возникновения эпилептического статуса и степенью задержки развития у детей. В возрасте примерно 6 лет когнитивные проблемы у некоторых детей могут стабилизироваться или могут начать улучшаться. Тем не менее, большинство детей с синдромом Драве имеют некоторую сохраняющуюся степень нарушения развития.

Другие проблемы, которые могут отмечаться, включают низкий моторный тонус, который может привести к проблемам болезненности ног, к неустойчивой ходьбе, у некоторых может развиваться скорченная походка, хронические инфекции, низкий гуморальный иммунитет, проблемы роста и питания, проблемы с вегетативной нервной системой и поведенческие проблемы или нарушения развития, такие как расстройство аутистического спектра.

LGS

Синдром Леннокса-Гасто (LGS) является тяжелой формой эпилепсии. Приступы обычно начинаются до 4-летнего возраста. Типы приступов, которые различаются у разных пациентов, включают тонические судороги, атонические судороги, атипичные абсансы и миоклонические судороги. Могут быть периоды частых припадков, смешанные с короткими периодами относительно без судорог.

У большинства детей с LGS наблюдается некоторая степень нарушения интеллектуального функционирования или обработки информации, а также задержки в развитии и нарушения поведения. Синдром Леннокса-Гасто может быть вызван пороками развития головного мозга, перинатальной асфиксией, тяжелой травмой головы, инфекцией центральной нервной системы, и наследственными дегенеративными или метаболическими состояниями. В 30-35% случаев причина не может быть установлена. Во многих случаях LGS отмечены генетические мутации, связанные с диагнозом клинически. Они могут включать известные гены энцефалопатической эпилепсии при синдроме Ретта, CNTNAP1, XP22.33, SCN2A, GABR3, Shank2, Shank3 и другие генетические состояния, связанные с клинической эпилепсией типа LGS.

Пациенты с LGS и другими генетически обусловленными состояниями с трудноизлечимой эпилепсией, клинически напоминающими LGS, иногда лечились и реагировали на классы кортикостероидов, таких как преднизон или адренокортикотропный гормон (АКТГ).

Недегенеративные генетические типы LGS или идиопатические рефрактерные случаи могут отвечать на лечение нейростероидами, как описано в настоящем документе.

CSWS

Продолженная спайк-волновая активность во сне (CSWS) начинается с судорог в период от 2 до 12 лет; достигает пика через 4–5 лет с непрерывными всплесками ЭЭГ и волнами во время медленного сна, обычно через 1–2 года с начала приступов. Преобладают мужчины (62%), и до 1/3 пациентов имеют нарушенное психическое состояние. Клинические проявления включают 3 этапа эволюции:

Первая стадия перед CSWS: редкие ночные моторные фокальные приступы, часто гемиклонический эпилептический статус, абсансы, атонические, комплексные фокальные судороги и генерализованные тонико-клонические судороги.

Вторая стадия с CSWS: судороги более частые и осложненные типичными или более частыми атипичными абсансами, миоклоническими абсансами, эпилептическим статусом с абсансами, редко атоническими или клоническими судорогами, а также очаговыми простыми или частичными комплексными дискогнитивными приступами, обычно ночными во время состояния CSWS на ЭЭГ и некоторыми вторичными или первичными генерализованными тонико-клоническими судорогами. Тонические судороги не возникают. Отмечаются выдающееся психомоторное снижение и поведенческие аномалии, а также регрессия типа Вернике или глобальная языковая регрессия с локализацией в перизилвиальной области коры при исследованиях ЭЭГ и магнитоэнцефалографии (МЭГ).

Третий этап (от месяцев до обычно 2-10 лет) характеризуется ремиссией CSWS и судорогами и общим улучшением, нормализацией структуры CSWS и остаточными языковыми или другими проблемами в обучении.

Было отмечено новое генетическое перекрывание с аутизмом и эпилепсией, в основном, среди прочего, по Grin2A или Grin2B. Многие случаи могут быть идиопатическими по тестированию.

Ранняя детская эпилептическая энцефалопатия

Ранняя детская эпилептическая энцефалопатия - это генетическое заболевание, которое поражает новорожденных. Характеризуется судорогами. Младенцы имеют в основном тонические приступы (которые вызывают ригидность мышц тела, как правило, в спине, ногах и руках), но могут также возникать парциальные приступы, и редко миоклонические приступы (которые вызывают толчки или подергивания верхней части тела, рук или ног). Эпизоды могут происходить более ста раз в день.

Эпилептический статус (SE)

Эпилептический статус (SE) представляет собой тяжелое эпилептическое расстройство, при котором у эпилептического пациента наблюдается приступ продолжительностью более пяти минут или более одного приступа в течение пятиминутного периода без восстановления между приступами. В некоторых случаях судорожные приступы могут длиться несколько дней или даже недель. Эпилептический статус лечат в отделении неотложной помощи обычными противосудорожными средствами. Модуляторы ГАМК_A-рецепторов, такие как бензодиазепины (BZ), являются лечением первой линии. Пациентов, которые не отвечают на BZ по отдельности, обычно лечат анестетиками или барбитуратами в сочетании с BZ. Примерно 23-43% пациентов с эпилептическим статусом, которых лечат бензодиазепином и хотя бы одним дополнительным противосудорожным препаратом, не отвечают на лечение и считаются невосприимчивыми (Rossetti, AO и Lowenstein, DH, Lancet Neurol. (2011); 10(10): 922-930.) В настоящее время нет хороших вариантов лечения для этих пациентов. Смертность для пациентов с рефрактерным эпилептическим статусом (RSE) высока, и большинство пациентов с RSE не возвращаются к своему клиническому состоянию до RSE. Примерно 15% пациентов, поступивших в больницу с SE, относятся к подгруппе пациентов с RSE, которые, как утверждают, являются супер-рефрактерными SE (SRSE), у которых продолжались или повторялись приступы через 24 часа или более после начала терапии анестетиками. SRSE связан с высокими показателями смертности и заболеваемости (Shorvon S., Ferlisi M., Brain, (2011) 134 (10): 2802-2818).

Ранние тяжелые эпилептические приступы

Ранние тяжелые эпилептические приступы сопровождаются очень тяжелой задержкой развития и выраженной гипотонией.

Синдром ломкой X-хромосомы (FXS)

Синдром ломкой X-хромосомы является генетическим состоянием, которое характеризуется рядом нарушений развития, в том числе пониженной обучаемостью и когнитивными нарушениями.

Нейростероид

Эндогенные нейростероиды играют критическую роль в поддержании гомеостаза мозговой деятельности. Нейростероиды обладают способностью быстро вызывать изменения в головном мозге в ответ на изменения в мозговой среде. Нейростероиды не взаимодействуют с классическими рецепторами стероидных гормонов, которые регулируют транскрипцию генов; они модулируют возбудимость мозга главным образом путем взаимодействия с мембранными рецепторами нейронов и ионными каналами.

Нейростероиды могут быть положительными или отрицательными регуляторами функции рецептора ГАМК_A в зависимости от химической структуры молекулы стероида (Pinna and Rasmussen, 2014, Reddy, 2003). Рецептор ГАМК_A обеспечивает основную долю синаптического торможения в ЦНС. Структурно ГАМК_A рецепторы представляют собой гетеропентамеры из 5 белковых субъединиц, образующих каналы хлорид-ионов. Существует 7 различных классов субъединиц, некоторые из которых имеют несколько гомологичных вариантов ($\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, $\sigma 1-3$, δ , ϵ , θ); большинство рецепторов ГАМК_A состоят из α , β и γ или δ субъединиц. Нейротрансмиттер ГАМК активирует открытие каналов хлорид-ионов, обеспечивая приток хлорид-ионов и вызывая гиперполяризацию. ГАМК_A-рецепторы предотвращают генерацию потенциала действия путем подавления деполяризации, вызванной возбуждающей нейротрансмиссией. Существует два типа ингибирующей нейротрансмиссии, опосредованной через рецепторы ГАМК_A: синаптическое (фазическое) и экстрасинаптическое (тоническое) ингибирование. Нейростероиды модулируют как синаптические, так и экстрасинаптические ГАМК_A-рецепторы и тем самым потенцируют как фазические, так и тонические токи. Фазическое ингибирование является результатом активации $\gamma 2$ -содержащих рецепторов в синапсе путем прерывистого высвобождения миллимолярных концентраций ГАМК из пресинаптических окончаний ГАМК-эргических межнейронных аксонов. Тоническое ингибирование, напротив, опосредовано непрерывной активацией δ -содержащих экстрасинаптических рецепторов вне синаптической щели низкими уровнями окружающей ГАМК, которая избежала обратного захвата переносчиками ГАМК. Тоническое торможение играет уникальную роль в контроле возбудимости гиппокампа

путем установления базовой линии возбудимости (Reddy 2010).

Нейростероиды, такие как ганаксолон, являются мощными положительными аллостерическими модуляторами ГАМК_A-рецепторов (Akk et al, 2009). О первом наблюдении о том, что нейростероиды усиливают вызванные ГАМК ответы, которые опосредуются ГАМК_A-рецепторами, сообщалось в 1984 году в связи с альфаксоном (Harrison and Simmonds, 1984). Этот модулирующий эффект нейростероидов происходит за счет связывания с дискретными сайтами на рецепторе ГАМК_A, которые расположены в трансмембранных доменах α - и β -субъединиц (Hosier et al, 2007; Hosier et al, 2009). Сайты связывания нейростероидов отличаются от сайтов связывания ГАМК, бензодиазепина и барбитурата. Хотя точные местоположения сайтов связывания нейростероидов в настоящее время неизвестны, было показано, что высоко-консервативный глутамин в положении 241 в домене M1 α -субъединицы играет ключевую роль в модуляции нейростероидов (Hosie et al, 2009). Помимо сайтов связывания, существуют также различия между нейростероидами и бензодиазепинами в их соответствующих взаимодействиях с ГАМК_A-рецепторами. В то время как нейростероиды модулируют большинство изоформ ГАМК_A-рецепторов, бензодиазепины действуют только на ГАМК_A-рецепторы, которые содержат γ 2-субъединицы и не содержат α 4- или α 6-субъединиц (Lambert et al, 2003; Reddy, 2010). Конкретная α -субъединица может влиять на эффективность нейростероидов, тогда как тип γ -субъединицы может влиять как на эффективность, так и на силу нейростероидной модуляции ГАМК_A-рецепторов (Lambert et al, 2003).

Недавние исследования показали наличие по крайней мере 3 сайтов связывания нейростероидов на ГАМК_A-рецепторе: 1 для аллостерического усиления вызванных ГАМК токов аллопрегнаноном, 1 для прямой активации аллопрегнаноном и 1 для антагонистического действия сульфатированных нейростероидов, таких как прегнанонон сульфат, в низких (нМ) концентрациях (Lambert et al, 2003; Hosie et al, 2007). Нейростероидное усиление токов хлоридов ГАМК_A-рецепторов происходит за счет увеличения как частоты открытия канала, так и продолжительности открытия канала (Reddy, 2010). Таким образом, нейростероиды значительно увеличивают вероятность открытия хлоридного канала ГАМК_A-рецептора, что обеспечивает массивный приток хлорид-ионов, способствуя тем самым увеличению ингибирующей ГАМК-эргической трансмиссии. Эти эффекты возникают при физиологических концентрациях нейростероидов. Таким образом, уровни эндогенных нейростероидов непрерывно модулируют функцию ГАМК_A-рецепторов (Reddy, 2010).

ГАМК_A-рецепторы, содержащие экstrasинаптические δ -субъединицы, проявляют

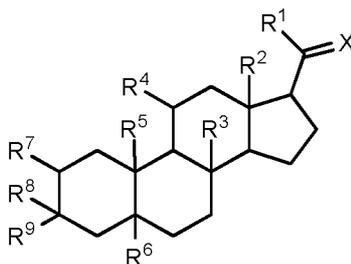
повышенную чувствительность к нейростероидам, что указывает на ключевую роль модулятора в тоническом ингибировании (Wohlfarth et al., 2002). ГАМКА-рецепторы, которые содержат субъединицу δ , более чувствительны к нейростероид-индуцированному потенцированию ответов на ГАМК (Stellet al, 2003). У мышей без δ -субъединицы резко снижена чувствительность к нейростероидам (Mihaleket al, 1999). δ -субъединица не вносит вклад в сайт связывания нейростероидов, но, по-видимому, обеспечивает усиленную трансдукцию нейростероидного действия после связывания нейростероида с рецептором. ГАМКА-рецепторы, содержащие δ -субъединицу, имеют низкую степень десенсibilизации, облегчая опосредованные тоническим ГАМКА-рецептором токи, которые активируются концентрациями ГАМК в окружающей среде во внеклеточном пространстве. Ток через тонический ГАМКА-рецептор вызывает устойчивое торможение нейронов и снижает их возбудимость. ГАМК является относительно низкоэффективным агонистом δ -содержащих ГАМКА-рецепторов, даже несмотря на высокую аффинность связывания (Glykys and Mody, 2007). Таким образом, нейростероиды могут заметно усиливать ток, генерируемый δ -содержащими ГАМКА-рецепторами, даже в присутствии насыщающих концентраций ГАМК. Ожидается, что при нейрональной активности будет происходить значительное высвобождение ГАМК из активных ГАМК-эргических интернейронов, которые могут взаимодействовать с перисинаптическими и экстрасинаптическими ГАМКА-рецепторами, содержащими δ -субъединицу. В целом, сильный эффект нейростероидов, вероятно, связан с их действием как на синаптические, так и на перисинаптические/экстрасинаптические ГАМКА-рецепторы (Reddy, 2010).

Прегнановые нейростероиды и прегненолоновый нейростероид представляют собой класс соединений, полезных в качестве анестетиков, седативных средств, снотворных, анксиолитиков, антидепрессантов, средств против тремора, средств лечения аутистического поведения и противосудорожных средств. Эти соединения характеризуются очень низкой растворимостью в воде, что ограничивает возможности приготовления составов на их основе. Настоящее изобретение относится к наночастичным составам прегнановых и прегненолоновых нейростероидов, которые являются биодоступными перорально и парентерально.

Инъекционные составы прегнановых нейростероидов и прегненолонового нейростероида являются особенно предпочтительными, так как эти соединения используются по клиническим показаниям, при которых пероральное введение исключено, таких как анестезия и, в частности, для экстренного лечения активных приступов.

Изобретение включает наночастичные нейростероидные составы для инъекций.

Каждый из прегнанового нейростероида и прегненолонового нейростероида по настоящему изобретению может представлять собой соединение формулы IA:



Формула IA

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой O, S или NR¹⁰;

R¹ представляет собой водород, гидроксил, -CH₂A, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил;

A представляет собой гидроксил, O, S, NR¹¹ или необязательно замещенный азотсодержащий пятичленный гетероарил или необязательно замещенный азотсодержащий бициклический гетероарил или бициклический гетероцикл;

R⁴ представляет собой водород, гидроксил, оксо, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероалкил;

R², R³, R⁵, R⁶ и R⁷ каждый независимо отсутствует, представляет собой водород, гидроксил, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкоксил (например, метоксил) или необязательно замещенный гетероалкил;

R⁸ и R⁹ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила (например, метила), галогенированного C₁-C₆ алкила (например, трифторметила) или C₁-C₆ алкоксила (например, метоксила), или R⁸ и R⁹ образуют оксогруппу;

R¹⁰ представляет собой водород, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил, причем каждый алкил представляет собой C₁-C₁₀ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, (C₃-C₆ циклоалкил)C₁-C₄ алкил, и необязательно содержит одинарную связь, замещенную двойной или тройной связью;

каждая гетероалкильная группа представляет собой алкильную группу, в которой одна или несколько метильных групп заменены независимо выбранными -O-, -S-, -N(R¹⁰)-, -S(=O)- или -S(=O)₂-, где R¹⁰ представляет собой водород, алкил, или алкил, в котором одна или несколько метиленовых групп заменены -O-, -S-, -NH, или -N-алкилом;

R¹¹ представляет собой -H₂ или -HR¹²;

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси.

Каждый прегнановый нейростероид и прегненолоновый нейростероид по настоящему изобретению может представлять собой соединение Формулы IA, где

X представляет собой O;

R¹ представляет собой водород, -CH₃, -CH₂OH, 1H-имидазол-1-ил, 1-оксидохинолин-6-илоксил и 4-циано-1H-пиразол-1'-ил;

R⁴ представляет собой водород, гидроксил, оксо, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероалкил;

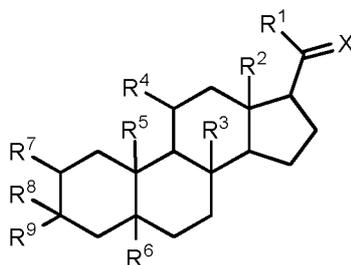
R², R³, R⁵, R⁶ и R⁷ каждый независимо отсутствует, представляет собой водород, гидроксил, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкоксил (например, метоксил) или необязательно замещенный гетероалкил;

R⁸ и R⁹ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила (например, метила), галогенированного C₁-C₆ алкила (например, трифторметила) или C₁-C₆ алкоксила (например, метоксила), или R⁸ и R⁹ образуют оксогруппу;

R¹⁰ представляет собой водород, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил, причем каждый алкил представляет собой C₁-C₁₀ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, (C₃-C₆ циклоалкил)C₁-C₄ алкил, и при необходимости содержит одинарную связь, замещенную двойной или тройной связью;

каждая гетероалкильная группа представляет собой алкильную группу, в которой одна или несколько метильных групп заменены независимо выбранными -O-, -S-, -N(R¹⁰)-, -S(=O)- или -S(=O)₂-, где R¹⁰ представляет собой водород, алкил, или алкил, в котором одна или несколько метиленовых групп заменены -O-, -S-, -NH, или -N-алкилом.

Каждый из прегнанового нейростероида и прегненолонового нейростероида по настоящему изобретению может представлять собой соединение Формулы IB



Формула IB

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой O, S или NR¹⁰;

R¹ представляет собой водород, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил;

R^4 представляет собой водород, гидроксил, оксо, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероалкил;

R^2 , R^3 , R^5 , R^6 и R^7 каждый независимо представляет собой водород, гидроксил, галоген, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероалкил;

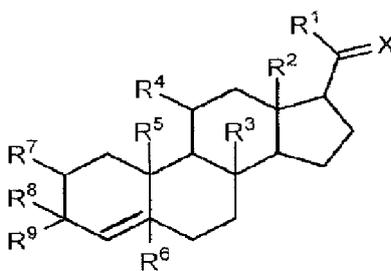
R^8 представляет собой водород или алкил, и R^9 представляет собой гидроксил; или R^8 и R^9 , взятые вместе, образуют оксо группу;

R^{10} представляет собой водород, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил, причем каждый алкил представляет собой C_1 - C_{10} алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, $(C_3$ - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкил, и при необходимости содержит одинарную связь, замещенную двойной или тройной связью;

каждая гетероалкильная группа представляет собой алкильную группу, в которой одна или несколько метильных групп заменены независимо выбранными $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})-$, $-S(=O)-$ или $-S(=O)_2-$, где R^{10} представляет собой водород, алкил, или алкил, в котором одна или несколько метиленовых групп заменены $-O-$, $-S-$, $-NH$, или $-N$ -алкилом.

Соединения Формулы IA и IB включают, например, аллопрегнанонон, ганаксолон, альфаксалон, альфадолон, гидроксидон, минаксолон, прегнанонон, ацеброхол или тетрагидрокортикостерон, и их фармацевтически приемлемые соли.

Прегнаноновый нейростероид и прегненолоновый нейростероид по настоящему изобретению также могут представлять собой соединение Формулы II:



Формула II

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой O, S или NR^{10} ;

R^1 представляет собой водород, гидроксил, $-CH_2A$, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил;

A представляет собой гидроксил, O, S, NR^{11} или необязательно замещенный азотсодержащий бициклический гетероарил или бициклический гетероцикл;

R^4 представляет собой водород, гидроксил, оксо, необязательно замещенный алкил

или необязательно замещенный гетероалкил;

R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , и R^7 каждый независимо отсутствует, представляет собой водород, гидроксил, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкоксил (например, метоксил) или необязательно замещенный гетероалкил;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила (например, метила), галогенированного C_1 - C_6 алкила (например, трифторметила) или C_1 - C_6 алкоксила (например, метоксила), или R^8 и R^9 образуют оксогруппу;

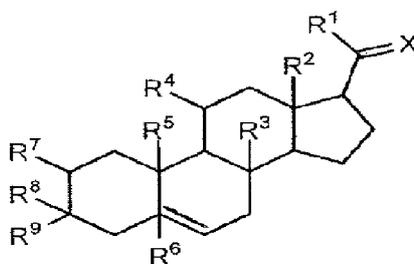
R^{10} представляет собой водород, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил, причем каждый алкил представляет собой C_1 - C_{10} алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкил, и при необходимости содержит одинарную связь, замещенную двойной или тройной связью;

каждая гетероалкильная группа представляет собой алкильную группу, в которой одна или несколько метильных групп заменены независимо выбранными $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})-$, $-S(=O)-$ или $-S(=O)_2-$, где R^{10} представляет собой водород, алкил, или алкил, в котором одна или несколько метиленовых групп заменены $-O-$, $-S-$, $-NH$, или $-N$ -алкилом;

R^{11} представляет собой $-H_2$ или $-HR^{12}$;

R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси.

Прегнановый нейростероид и прегненолоновый нейростероид по настоящему изобретению также могут представлять собой соединение Формулы III:



Формула III

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой O, S или NR^{10} ;

R^1 представляет собой водород, гидроксил, $-CH_2A$, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил;

A представляет собой гидроксил, O, S, NR^{11} или необязательно замещенный азотсодержащий бициклический гетероарил или бициклический гетероцикл;

R^4 представляет собой водород, гидроксил, оксо, необязательно замещенный алкил

или необязательно замещенный гетероалкил;

R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , и R^7 каждый независимо отсутствует, представляет собой водород, гидроксил, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкоксил (например, метоксил) или необязательно замещенный гетероалкил;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила (например, метила), галогенированного C_1 - C_6 алкила (например, трифторметила) или C_1 - C_6 алкоксила (например, метоксила), или R^8 и R^9 образуют оксогруппу;

R^{10} представляет собой водород, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил, где каждый алкил представляет собой C_1 - C_{10} алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкил, и при необходимости содержит одинарную связь, замещенную двойной или тройной связью;

каждая гетероалкильная группа представляет собой алкильную группу, в которой одна или несколько метильных групп заменены независимо выбранными -O-, -S-, -N(R^{10})-, -S(=O)- или -S(=O)₂-, где R^{10} представляет собой водород, алкил, или алкил, в котором одна или несколько метиленовых групп заменены -O-, -S-, -NH, или -N-алкилом;

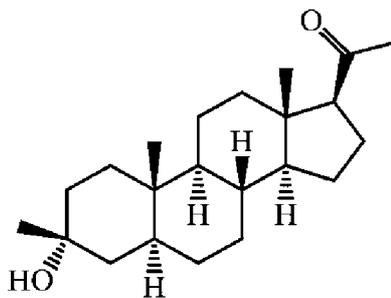
R^{11} представляет собой -H₂ или -HR¹²;

R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси.

Ганаксолон

Ганаксолон (CAS № 38398-32-2, 3 α -гидрокси-3 β -метил-5 α -прегнан-20-он) (GNX) является новым веществом, исследуемым в качестве противоэпилептического препарата (ПЭП) для применения при редких педиатрических расстройствах, например протокадгерин (PCDH)19-зависимой эпилепсии с преобладанием у женского пола, также известной как PCDH19-эпилепсия, ограниченная женским полом, при эпилепсии, связанной с мутацией циклинзависимого киназоподобного белка-5 (CDKL5) (синдром дефицита CDKL5), и синдроме Леннокса-Гасто, с дополнительной возможностью применения при синдроме Драве, синдроме Ангельмана, эпилептическом статусе и психоневрологических расстройствах и нарушениях поведения, таких как синдром ломкой X-хромосомы (FXS), послеродовая депрессия, предменструальный дисфорический синдром и другие расстройства настроения или двигательные расстройства.

Структурная формула ганаксолон:

3 α -гидрокси, 3 β -метил-5 α -прегнан-20-он

Ганаксолон

Ганаксолон является 3 β -метилированным синтетическим аналогом эндогенного нейростероида аллопрегнанола, эндогенного аллостерического модулятора рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А (ГАМК_А) в центральной нервной системе (ЦНС). Ганаксолон имеет такую же химическую структуру ядра, что и аллопрегнанола, но с добавлением 3 β метильной группы, предназначенной для предотвращения обратного превращения в частицу, активную в отношении ядерных гормональных рецепторов, тем самым устраняя возможность нежелательных гормональных эффектов при одновременном повышении биодоступности нейростероида и сохранении необходимой активности в отношении ЦНС.

Подобно аллопрегнанола, ганаксолон (нейроактивный стероид) проявляет сильную противосудорожную, анксиолитическую, седативную и снотворную активность у животных, аллостерически модулируя рецепторы γ -аминомасляной кислоты типа А (ГАМК_А) в центральной нервной системе (ЦНС). Ганаксолон обладает активностью и эффективностью, сопоставимой с аллопрегнанола, в активации синаптических и экстраинаптических ГАМК-рецепторов в сайте, отличном от бензодиазепинового сайта.

Ганаксолон работает путем взаимодействия с синаптическими и экстраинаптическими рецепторами ГАМК_А в сайтах связывания, которые являются уникальными для данного класса. Вне синапса ганаксолон может абсорбироваться в клеточную мембрану и диффундировать для активации экстраинаптических рецепторов ГАМК_А, обеспечивая постоянную или тоническую модуляцию сигнала, ингибирующего ГАМК, который успокаивает перевозбужденные нейроны.

Ганаксолон обладает противосудорожной активностью и полезен, например, при лечении эпилепсии и других расстройств центральной нервной системы.

Ганаксолон нерастворим в воде. Его растворимость в 95% спирте, пропиленгликоле и полиэтиленгликоле составляет 13 мг/мл, 3,5 мг/мл и 3,1 мг/мл, соответственно.

Ганаксолон в основном метаболизируется семейством ферментов печени CYP3A, но взаимодействия, основанные на метаболизме в печени, ограничиваются теми, которые вызваны индукцией или ингибированием CYP3A4/5 другими лекарственными средствами, такими как кетоконазол.

In vitro клиренс ганаксолонa, по-видимому, обусловлен главным образом CYP3A4. В клинических исследованиях у взрослых применение грейпфрута увеличивало воздействие ганаксолонa у здоровых добровольцев. Уровни ганаксолонa были снижены у пациентов, одновременно получавших фермент-индуцирующие ПЭП. Эти данные также подтверждают гипотезу о том, что CYP3A4 является основным фактором, способствующим клиренсу ганаксолонa у людей.

У взрослых концентрация ганаксолонa в плазме после перорального применения характеризуется высокой вариабельностью. На фармакокинетические параметры при приеме единственной дозы существенное влияние оказывали скорость и степень абсорбции ганаксолонa, а также то, находились ли субъекты в состоянии сытости или натощак.

В педиатрической популяции уровень экспрессии CYP3A4 приближается к таковому у взрослых примерно к 2 годам (de Wildt et al, 2003), хотя и с высокой степенью межиндивидуальной вариабельности. Следовательно, ожидается, что пациенты старше 2 лет будут иметь такие же показатели клиренса, как у взрослых.

Ганаксолон имеет относительно длительный период полужизни - примерно 20 часов в плазме человека после перорального приема (Nohria, V. and Giller, E., Neurotherapeutics, (2007) 4(1): 102-105). Кроме того, ганаксолон имеет короткое T_{max}, что означает, что терапевтические уровни в крови достигаются быстро. Таким образом, начальные болюсные дозы (нагрузочные дозы) могут не потребоваться, что представляет преимущество перед другими методами лечения. Ганаксолон полезен для лечения судорог у взрослых и детей с эпилепсией.

Ганаксолон воздействует на рецепторы ГАМК_A, взаимодействуя с сайтом распознавания, отличным от других аллостерических модуляторов рецепторов ГАМК_A, таких как бензодиазепины. Ганаксолон связывается с интра- и экстраинаптическими рецепторами, опосредуя как фазическую, так и тоническую модуляцию, соответственно. Уникальное связывание ганаксолонa с этими 2 рецепторами не приводит к толерантности, присущей бензодиазепинам. В отличие от аллопрегнанолонa, ганаксолон перорально биодоступен и не может превращаться в организме обратно в промежуточные продукты, такие как прогестерон, с классической активностью стероидных гормонов, и, как таковой, прямо или косвенно посредством метаболического превращения не активирует рецептор

прогестерона.

Для ганаксолона, вводимого внутривенно, проводили исследование и показывали, что он индуцирует паттерны электроэнцефалограммы (ЭЭГ), подобные вспышке-подавлению, у нормальных крыс и блокирует судорожную реакцию на моделях, которые представляют клинический эпилептический статус (SE). Ганаксолон вызывал седативную реакцию, но не вызывал полной анестезии.

В дополнение к противосудорожной активности, было показано, что ганаксолон обладает анксиолитическими свойствами, а также улучшает поведение, связанное с аутизмом. На мышинной модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) лечение ганаксолоном снижало агрессивность и индуцированное социальной изоляцией тревожное поведение (Pinna and Rasmussen, 2014). В другом исследовании лечение ганаксолоном улучшило общительность на модели аутизма у мышей BTBR (Kazdoba et al, 2016). В клиническом исследовании лечения ганаксолоном детей и подростков с синдромом ломкой X-хромосомы (FXS) ганаксолон снижал тревожность и гиперактивность и улучшал внимание у пациентов с более высоким исходным уровнем тревоги (Ligsay et al, 2017).

Было показано, что ганаксолон проявляет сильную противосудорожную активность на многочисленных животных моделях, и было доказано, что он безопасен и эффективен в предварительных исследованиях у детей с рефрактерной эпилепсией (Nohria and Giller, 2007).

Противосудорожная активность ганаксолона была установлена на множественных моделях судорожной активности *in vivo*. Результаты этих исследований показывают, что ганаксолон блокирует распространение судорог, повышает порог судорог и может изменить эпилептический статус при кратковременном или длительном применении.

С ганаксолоном проводили фармакологические исследования безопасности.

Ганаксолон не взаимодействовал с рецептором гена альфа-субъединицы калиевого канала человека (hERG) при измеренной концентрации 70 нМ ($n = 2$). Ганаксолон не оказывал влияния на сердечно-сосудистые параметры у собак после однократного приема до 15 мг/кг (максимальная концентрация [C_{max}] 1000 нг/мл и площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) (0-24) 10000 нг.ч/мл). В 1-летнем исследовании токсичности на собаках ($C_{max} > 1500$ нг/мл) транзиторная синусовая тахикардия (> 190 ударов в минуту [уд./мин]) наблюдалась через 3 месяца приема у 4 животных и сопровождалась снижением интервалов PR и QT, но не отмечалось эффекта лечения в отношении продолжительности QRS или скорректированного интервала QT (QTc). Легочных эффектов не наблюдалось у самок крыс в дозах до 40 мг/кг.

Отмечено физиологически нормальное сокращение интервала PR и QT в ответ на более высокую частоту сердечных сокращений. Не отмечено никакого влияния на продолжительность QRS или интервала QTc. Легочных эффектов не наблюдалось у самок крыс в дозах до 40 мг/кг.

Ганаксолон индуцирует основные изоферменты цитохрома P450 (CYP) 1A1/2 и 2B1/2 у самок крыс, но не у самцов. Аутоиндукция также наблюдалась у мышей и крыс, в то время как у собак не отмечено аутоиндукции.

Исследования тканевого распределения на мышах и крысах показали, что [¹⁴C]-ганаксолон быстро распределялся по всему организму в органы с высокой перфузией, кишечник и жировую ткань, причем концентрации ганаксолон в головном мозге была примерно в 5 раз выше, чем в плазме.

Большая часть радиоактивности у всех видов выделяется через фекалии (> 70%), а остальная часть выводится с мочой.

Наиболее распространенным эффектом после лечения ганаксолоном в токсикологических исследованиях был седативный эффект, связанный с дозой, ожидаемый фармакологический эффект положительного модулятора ГАМК_A-рецепторов. Как при пероральном, так и при внутривенном введении было мало доказательств токсичности для органов или системной токсичности, связанной с применением одной или нескольких доз ганаксолон. Никаких функциональных или анатомических изменений в гемопоэтической ткани или каком-либо конкретном органе, таком как печень, почки или желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), в исследованиях с повторными дозами не наблюдалось. У крыс ганаксолон индуцировал печеночные ферменты с более выраженным эффектом у самок, что коррелировало с увеличением массы печени и дозозависимой гепатоцеллюлярной гипертрофией в 6-месячном исследовании.

В исследовании хронической пероральной токсичности на собаках средние уровни Ст_{ах} более 1500 нг/мл (10 и 15 мг/кг/сутки) были связаны с увеличением массы тела и общего уровня холестерина в плазме крови.

При внутривенном введении крысам и собакам основной токсичностью, ограничивающей дозу, был седативный эффект. Максимальный уровень, при котором не наблюдалось нежелательных явлений (NOAEL) после внутривенного введения крысам в течение 14 дней, был установлен на уровне 42 мг/кг/сутки для самцов и 30 мг/кг/сутки для самок. NOAEL у собак после введения ганаксолон внутривенно болюсно с последующей непрерывной инфузией в течение 28 дней составлял 7,20 мг/кг/сутки, что соответствовало стационарной концентрации приблизительно 330 нг/мл и 333 нг/мл. Не было никаких явлений при местном исследовании толерантности на кроликах. Наконец, *in vitro*

ганаксолон не вызывал гемолиз и был совместим с плазмой человека.

Ганаксолон не был тератогенным у крыс или мышей и не оказывал значительного влияния на развитие потомства. Ганаксолон не оказывал влияния на фертильность и раннее эмбриональное развитие у крыс. Потенциал мутагенности не обнаружен. Лечение новорожденных крыс ганаксолоном приводило к ожидаемым признакам седации, но не влияло на развитие и не приводило к каким-либо изменениям при исследовании после смерти.

В программе перорального применения терапевтический индекс от уровней NOAEL, не относящихся к человеку, до парциального приступа эпилепсии у взрослых и в фармакокинетическом исследовании был приблизительно 2–3 кратным у собак (седативный эффект).

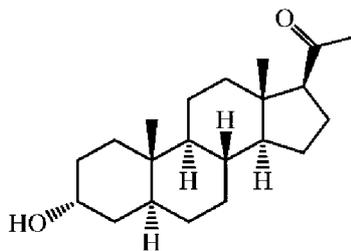
Было показано, что ганаксолон останавливает генерализованные судорожные приступы как на животных моделях эпилепсии, так и при эпилептическом статусе.

В дополнение к уменьшению судорог, ганаксолон может быть полезным для лечения поведенческих сопутствующих заболеваний, а также для лечения нарушений сна у лиц с генетической эпилепсией.

В одном аспекте настоящего изобретения ганаксолон используют в лечении редких педиатрических судорожных расстройств, таких как протокадгерин (PCDH) 19-зависимая эпилепсия у детей, также известная как PCDH19-зависимая эпилепсия, синдром дефицита циклинзависимого киназоподобного белка 5 (CDKL5), и синдром Леннокса-Гасто (LGS), с дополнительной потенциальной пользой при эпилептическом статусе (SE) и психоневрологических расстройствах и нарушениях поведения, таких как синдром ломкой X-хромосомы (FXS), послеродовая депрессия, предменструальное дисфорическое расстройство и другие расстройства настроения.

Аллопрегнанолон

Аллопрегнанолон (CAS № 516-54-1, 3 α ,5 α -тетрагидропрогестерон) является эндогенным производным прогестерона с противосудорожной активностью.



3 α ,5 α -Тетрагидропрогестерон

Аллопрегнанолон

Аллопрегнанолон имеет относительно короткий период полужизни, примерно 45

минут в плазме человека.

Аллопрегнанолон проявляет сильную противосудорожную, анксиолитическую, седативную и снотворную активность у животных благодаря своей модулирующей активности в отношении рецепторов ГАМК_A.

В дополнение к его эффективности в лечении судорог, аллопрегнанолон в настоящее время оценивают для применения при лечении нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и боковой амиотрофической склероз, а также для лечения лизосомальных болезней накопления, характеризующихся нарушениями синтеза холестерина, такими как как болезнь Ниманна-Пика типа А, В и С, болезнь Гоше и болезнь Тея-Сакса. (См. US 8604011, который включен в настоящее описание посредством ссылки для его учений, касающихся применения аллопрегнанолона с целью лечения неврологических расстройств).

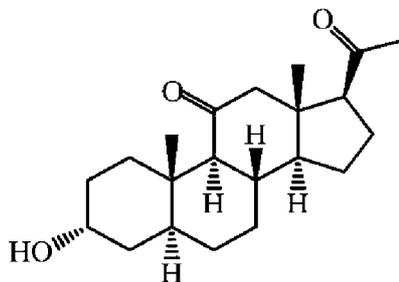
Было выдвинуто предположение, что нарушения в некоторых нейростероидных гормонах, таких как аллопрегнанолон, могут быть связаны с молекулярным патогенезом PCDH19-зависимой эпилепсии (Tan et al, 2015 и Trivisano et al, 2017). Аллопрегнанолон представляет собой нейростероид, который обладает известными противосудорожными и анксиолитическими эффектами, действуя в качестве положительного аллостерического модулятора ГАМК-рецептора. Gecz с коллегами изучили различные аспекты молекулярной патологии PCDH19-зависимой эпилепсии (Tan et al, 2015). Экспрессионный анализ фибробластов кожи при PCDH19-зависимой эпилепсии предполагает понижающую регуляцию определенных генов на основе пола при этом расстройстве. Гены AKR1C являются наиболее последовательно измененными генами. Когда препараты клеток кожи от девочек с мутациями PCDH19 и контрольные препараты стимулировали прогестероном, фибробласты от пациентов с мутацией PCDH19 хуже метаболизировали прогестерон в аллопрегнанолон. Это позволяет предположить, что нарушенная мРНК AKR1C, уровни белка и ферментативная активность могут привести к дефициту аллопрегнанолона у пациентов с PCDH19-зависимой эпилепсией. Gecz и его коллеги в настоящее время изучают дополнительные доклинические модели для оценки дефицита аллопрегнанолона при PCDH19-зависимой эпилепсии (Tan et al, 2015).

Связь между прогестероном и его метаболитом, аллопрегнанолоном и судорогами была тщательно изучена у женщин с катамениальной эпилепсией, состоянием, при котором происходят изменения частоты приступов, связанные с различными фазами менструального цикла. В периоды менструального цикла, когда прогестерон снижается (например, перименопауза), вероятность судорог увеличивается (French 2005).

Циркулирующие уровни аллопрегнанола параллельны уровням прогестерона. В то время как репродуктивные эффекты прогестерона связаны с его взаимодействием с внутриклеточными рецепторами прогестерона, противосудорожные эффекты прогестерона не связаны с этим (Reddy and Rogawski 2009). Противосудорожная активность прогестерона является результатом его превращения в нейростероид аллопрегнанола (Kokate et al, 1999). Было показано, что аллопрегнанола защищает от судорожной активности на ряде животных моделей благодаря его воздействию на рецепторы ГАМК_A (Reddy and Rogawski 2009). Ганаксолон, синтетический аналог аллопрегнанола, лишенный эффектов, связанных с прогестероном, может быть полезен при лечении судорог, ассоциированных с PCDH19-зависимой эпилепсией.

Альфафаксалон

Альфафаксалон (CAS № 23930-19-0, 3 α -гидрокси-5 α -прегнан-11,20-дион), представляет собой нейростероид с анестезирующей активностью. Используется в качестве общего анестетика в ветеринарной практике. Анестетики часто вводят в сочетании с противосудорожными препаратами для лечения рефрактерных судорог. Лекарственная форма нейростероида для инъекций в форме наночастиц, содержащая альфафаксалон отдельно или в комбинации с ганаксолоном или аллопрегнаноном, входит в объем настоящего изобретения.

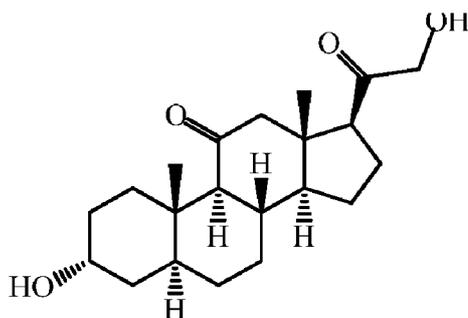


3 α -гидрокси-5 α -прегнан-11,20-дион

Альфафаксалон

Альфадолон

Альфадолон (CAS № 14107-37-0, 3 α ,21-дигидрокси-5 α -прегнан-11,20-дион) представляет собой нейростероид с анестезирующими свойствами. Его соль, альфадолон ацетат, используется в качестве ветеринарного анестетика в сочетании с альфафаксолоном.



3α,21-дигидрокси-5α-прегнан-11,20-дион

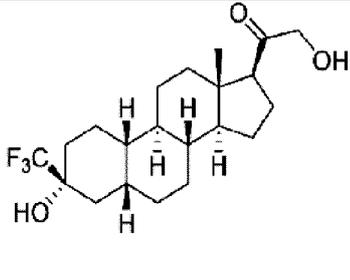
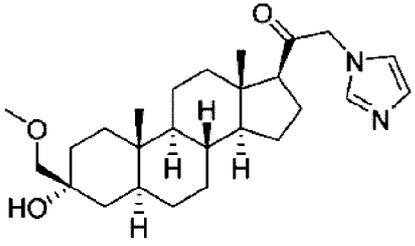
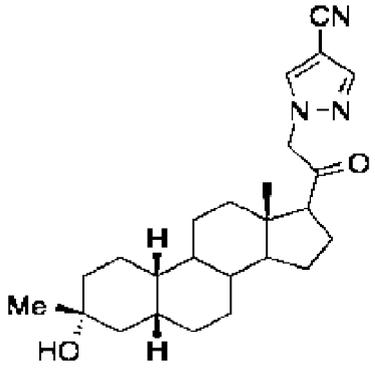
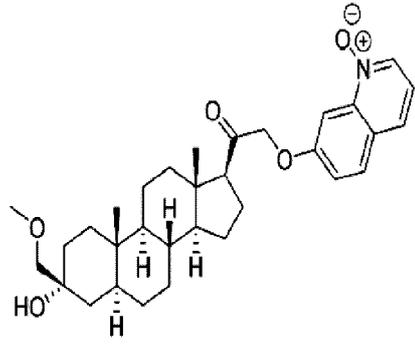
АльфадолонДополнительные нейростероиды

Недавно опубликованные данные предоставляют дополнительные доказательства того, что прегненолон, нейростероид, связанный с ганаксолоном, может помогать конкретно в восстановлении нейронального повреждения, вызванного синдромом дефицита CDKL5. Киназа CDKL5, которая является дефицитной у пациентов с мутациями гена CDKL5, необходима для того, чтобы IQ-мотив-содержащий активирующий ГТФазу белок 1 (IQGAP1) формировал функциональный комплекс с его эффекторами, Ras1, и белком, отслеживающим плюс-конец микротрубочек, CLIP170. Этот комплекс необходим для направленной клеточной миграции и полярности, которые влияют на морфологию нейронов. Дефицит CDKL5 повреждает ассоциацию микротрубочек CLIP170, тем самым нарушая их динамику. CLIP170 является клеточной мишенью прегненолона, нейростероида, который очень схож по структуре и функции с ганаксолоном. Блокируя CLIP170 в его активной конформации, прегненолон может восстанавливать ассоциацию микротрубочек CLIP170 в клетках с дефицитом CDKL5 и исправлять морфологические дефекты в нейронах, лишенных CDKL5 (Barbiero I, Peroni D, Tramarin M, Chandola C, Rusconi L, Landsberger N, Kilstrup-Nielsen C. The neurosteroid pregnenolone reverts microtubule derangement induced by the loss of a functional CDKL5-IQGAP1 complex. Hum Mol Genet. 2017 Jun 21. doi:10.1093/hmg/ddx237. [Предварительная электронная публикация]). Эти результаты дают новое представление о функции CDKL5 и прокладывают путь к целевым терапевтическим стратегиям, таким как ганаксолол, для людей, страдающих CDKL5-зависимым расстройством.

Дополнительные нейростероиды, которые могут быть использованы в наночастичном нейростероидном составе по настоящему изобретению, и способы, раскрытые в настоящем документе, включают гидроксидион (CAS № 303-01-5, (5β)-21-гидроксипрегнан-3,20-дион), минаксолол (CAS № 62571-87-3, 2β,3α,5α,11α)-11-(диметиламино)-2-этокси-3-гидроксипрегнан-20-он), прегнанонол (CAS № 128-20-1, (3α,5β)-d-гидроксипрегнан-20-он), ренанонол (CAS № 565-99-1, 3α-гидрокси-5β-прегнан-

11,20-дион) или тетрагидрокортикостерон (CAS № 68-42-8, 3 α ,5 α -прегнан-20-дион).

Дополнительные нейростероиды, которые могут быть использованы в наночастичном нейростероидном составе по настоящему изобретению, и способы, раскрытые в настоящем документе, включают Co26749/WAY-141839, Co134444, Co177843 и Sage-217, Sage-324 и Sage-718. Co26749/WAY-141839, Co134444, Co177843 и Sage-217 имеют следующие структуры:

	
Co26749/WAY-141839	Co134444
	
Sage 217	Co177843

Дополнительные нейростероиды, которые можно использовать в наночастичном нейростероидном составе по настоящему изобретению, и способы, раскрытые в настоящем документе, включают соединения, раскрытые в патентной публикации США № 2016-0229887 (серийный номер США 14/913920, поданной 23 февраля 2016), включенной в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Дозировка

Прегненолоновый нейростероид в способах по настоящему изобретению можно вводить в количестве примерно от 1 мг/сутки до 5000 мг/сутки в одной, двух, трех или четырех разделенных дозах. В определенных вариантах осуществления дозы 1600 мг/сутки и 2000 мг/сутки могут быть связаны с сонливостью, а доза 1800 мг/сутки определяет оптимальное сочетание воздействия препарата, удобства дозирования и переносимости.

Когда прегненолоновым нейростероидом является ганаксолон, целевая и максимальная доза ганаксолона составляет примерно 1800 мг/сутки. В этих вариантах осуществления эта доза обеспечивает максимально возможное воздействие, основанное на нелинейной кинетике ганаксолона. Таким образом, когда прегненолоновый нейростероид представляет собой ганаксолон, количество ганаксолона, применяемого в способах по изобретению, обычно составляет примерно от 200 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 300 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 400 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 450 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 675 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 900 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 1125 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 1350 мг/сутки до 1800 мг/сутки, примерно от 1575 мг/сутки до 1800 мг/сутки или примерно 1800 мг/сутки, в дозе от 1 мг/кг/сутки до примерно 63 мг/кг/сутки в одной, двух, трех или четырех разделенных дозах.

В некоторых вариантах осуществления примерно от 900 мг до 1800 мг, примерно от 950 мг до 1800 мг, примерно от 1000 мг до 1800 мг, примерно от 1100 мг до 1800 мг, или примерно 1200 мг ганаксолона вводят в сутки, в течение двух или более дней подряд. Ганаксолон можно вводить перорально или парентерально в одной, двух, трех или четырех дозах в сутки.

Будет человек принимать ганаксолон два или три раза в день, зависит от состава. Для пациентов, принимающих внутрь капсулы с немедленным высвобождением, ганаксолон обычно вводят два раза в сутки, причем каждая доза отделяется от последующей и/или предыдущей дозы 8-12 часами. Для пациентов, принимающих пероральную суспензию, ганаксолон обычно вводят три раза в сутки, каждая доза отделяется от последующей и/или предыдущей дозы 4-8 часами.

Когда прегненолоновым нейростероидом является ганаксолон, способы по изобретению включают введение ганаксолона в дозе от 1 мг/кг/сутки до примерно 63 мг/кг/сутки при условии, что общее количество вводимого ганаксолона не превышает 1800 мг/сутки.

Фармакокинетика композиций ганаксолона, содержащих частицы размером 0,3 микрон с немедленным высвобождением (например, композиции из Примера 2), линейна примерно до 1200 мг/сутки (при введении дважды в сутки («BID»)), с умеренным увеличением воздействия в дозе 1600 мг/сутки и незначительным увеличением или отсутствием дальнейшего увеличения в дозе 2000 мг/сутки. Таким образом, для поддержания максимально возможного остаточного уровня у всех пациентов обычно назначают дозу 1800 мг. Уровень дозировки выше 1800 мг/сутки не был бы выгоден с медицинской точки зрения, поскольку он не привел бы к большему воздействию и, кроме

того, потребовал бы приема более трех раз в сутки, что может помешать соблюдению пациентом режима лечения.

В некоторых вариантах осуществления ганаксолон вводят в дозе более 5 мг/кг/сутки, например, в дозе примерно от 6 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки, при условии, что общее количество вводимого ганаксолонa не превышает 1800 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления доза ганаксолонa регулируется в диапазоне от 15 мг/кг/сутки до 63 мг/кг/сутки до максимальной дозы 1800 мг/сутки во время лечения.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения включает введение по меньшей мере 33 мг/кг/сутки ганаксолонa в одной, двух, трех или четырех дозах с максимальной суточной дозой примерно 1800 мг.

В некоторых вариантах осуществления человеку от 0,6 до 7 лет, и ему вводят дозу ганаксолонa от 1,5 мг/кг 2 раза в сутки (3 мг/кг/сутки) до 12 мг/кг три раза в сутки («TID») (36 мг/кг/сутки). В вариантах осуществления, где человек получает режим дозы TID 12 мг/кг, минимальные концентрации достигаются по меньшей мере примерно $38,5 \pm 37,4$ нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления ганаксолон вводят перорально людям 5-15 лет в дозах от 6 мг/кг 2 раза в сутки (12 мг/кг/сутки) до 12 мг/кг TID (36 мг/кг/сутки) в β -циклодекстриновом составе с пищей, и концентрации в плазме ганаксолонa до 22,1 нг/мл и от 5,7 до 43,7 нг/мл достигаются на 4-й и 8-й неделе, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления ганаксолон вводят перорально в одной и той же композиции пациентам с эпилепсией в возрасте от 1 до 13 лет с пищей в дозах TID от 1 до 12 мг/кг (от 3 до 36 мг/кг/сутки), и достигаются концентрации ганаксолонa в плазме от 5,78 нг/мл (1 мг/кг TID) до 10,3-16,1 нг/мл (12 мг/кг TID).

В некоторых вариантах осуществления ганаксолон вводят перорально пациентам в возрасте от 4 до 41 месяца (от 0,33 до 3,42 года) в дозе от 3 до 18 мг/кг TID (от 9 до 54 мг/кг/сутки) в виде пероральной суспензионной композиции, и достигается максимальная концентрация ганаксолонa C_{\max} примерно 123 нг/мл и минимальная концентрация примерно 23 нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления среднее значение ганаксолонa C_{\min} (остаточное) составляет от 55 нг/мл до примерно 100 нг/мл, а уровни C_{\max} составляют примерно от 240 нг/мл до 400 нг/мл (например, 262 нг/мл), исходя из введения три раза в сутки 1000 мг ганаксолонa в суспензии ганаксолонa 0,3 мкм (т.е. состава из Примера 1).

В некоторых вариантах осуществления способы приводят к тому, что средние уровни C_{\min} (остаточные) и C_{\max} составляют приблизительно 56,9 нг/мл и

приблизительно 262 нг/мл, соответственно, исходя из введения два раза в сутки 1000 мг ганаксолон в составе ганаксолон размером 0,3 микрон в капсулах (т.е. состав из Примера 2).

В некоторых вариантах осуществления введение ганаксолон обеспечивает отношение C_{\min}/C_{\max} более 3; 3,5; 4; 4,5; 5 или 6. Это отношение C_{\min}/C_{\max} может быть обеспечено после введения однократной дозы и/или после введения в равновесном состоянии. В некоторых вариантах осуществления отношение C_{\min}/C_{\max} остается неизменным независимо от дозы вводимого ганаксолон.

В некоторых вариантах осуществления вводимую дозу определяют с помощью педиатрической фармакокинетической модели, которая позволяет определять дозу ганаксолон в различных педиатрических возрастных диапазонах, вызывающую C_{\max} и AUC воздействие, аналогичное тому, которое достигается после эффективной дозы, определенной во взрослой популяции с эпилепсией. Модель, например, может быть построена стандартными методами с учетом фармакокинетических данных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления прегненолоновый нейростероид может быть введен пациенту с использованием ряда стадий титрования до достижения терапевтически эффективного режима дозирования. Например, можно использовать примерно шести-восьми стадий титрования в зависимости от массы тела пациента.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения по изобретению включает установление базовой частоты приступов для пациента, с первоначальным введением пациенту дозы ганаксолон в количестве примерно от 0,5 мг/кг/сутки до 15 мг/кг/сутки; и постепенным увеличением дозы ганаксолон в течение 4 недель до количества примерно от 18 мг/кг/сутки до 60 мг/кг/сутки, при этом общая доза ганаксолон составляет примерно до 1800 мг/сутки для пациентов, у которых масса тела составляет более 30 кг, и примерно 63 мг/сутки для пациентов, масса тела которых составляет менее 30 кг. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления начальная доза ганаксолон составляет примерно 4,5 мг/кг/сутки. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления доза ганаксолон увеличивается примерно до 36 мг/кг/сутки. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления доза ганаксолон снижается до предшествующего уровня, если пациент испытывает побочные эффекты, ограничивающие величину дозы.

В некоторых вариантах осуществления для субъектов с массой тела более 30 кг лечение начинают в дозе 900 мг/сутки в разделенных дозах. Затем дозу увеличивают приблизительно на 20-50% (например, увеличение с 900 мг/сутки до 1200 мг/сутки

составляет 33%) с интервалами не менее 3 дней и не более 2 недель при условии, что текущая доза приемлемо переносится, пока не будет достигнута необходимая эффективность или уровень максимально допустимой дозы (МДД). Последующие корректировки дозы могут быть сделаны с шагом приблизительно от 20 до 50% с минимум 3 днями между изменениями дозы, если иное не требуется для безопасности. Максимально допустимая доза в этих вариантах осуществления составляет 1800 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления для субъектов с массой тела 30 кг или менее лечение начинают с дозы 18 мг/кг/сутки и могут увеличивать с шагом примерно от 20% до 50% с интервалами не менее 3 дней и не более 2 недели, при условии, что текущая доза приемлемо переносится, пока не будет достигнута необходимая эффективность или не достигнут уровень максимально допустимой дозы (МДД). Последующие корректировки дозы могут быть сделаны с шагом ~ 20%-50% с как минимумом 3 днями между изменениями дозы, если иное не требуется для безопасности. Максимально допустимая доза этих вариантов осуществления составляет 63 мг/кг/сутки.

Для людей с массой тела ≥ 28 кг (62 фунта) применение ганаксолон может быть начато в дозе примерно от 300 мг/сутки до 600 мг/сутки (например, 400 мг/сутки) в разделенных дозах. Доза будет увеличиваться на 450 мг/сутки каждые 7 дней до достижения 1800 мг/сутки или максимальной допустимой дозы.

Для людей с массой тела <28 кг (62 фунта) прием ганаксолон может быть начат в дозе примерно от 10 мг/кг/сутки до 30 мг/кг/сутки (например, 18 мг/кг/сутки), с увеличением примерно на 15 мг/кг/сутки каждую неделю до достижения 63 мг/кг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления ганаксолон вводят с шагом от 10 мг/сутки до 20 мг/сутки (например, 15 мг/кг/сутки), вплоть до 63 мг/кг/сутки (максимум 1800 мг/сутки) в виде пероральной суспензии, или с шагом от 225 мг/сутки до 900 мг/сутки (например, 450 мг/сутки) в виде пероральной капсулы. В некоторых из этих вариантов осуществления ганаксолон можно, например, дозировать следующим образом:

- 6 мг/кг три раза в сутки (TID) (18 мг/кг/сутки) в суспензии/225 два раза в сутки (BID) (450 мг/сутки) в виде капсулы - Дни 1-7;

- 11 мг/кг TID (33 мг/кг/сутки) в суспензии/450 BID (900 мг/сутки) в капсулах - Дни 8-14;

- 16 мг/кг TID (48 мг/кг/сутки) в суспензии/675 BID (1350 мг/сутки) в капсулах - Дни 15-21;

- 21 мг/кг TID (63 мг/кг/сутки, не более 1800 мг/сутки) в суспензии/ 900 BID (1800 мг/сутки) в капсулах - Дни 22-28.

В некоторых вариантах осуществления ганаксолон вводят в пероральной суспензии

и используют следующую схему титрования:

15 кг (33 фунта)

№ этапа титрования	мг/кг	Доза (мг)	Изменение дозы (мг/кг)	Общее изменение мг	Изменение дозы, %	Общее количество суспензии, мл
1	18	270				5.4
2	24	359	6	89	33%	7.2
3	32	478	8	119	33%	9.6
4	42	635	11	158	31%	12.7
5	54	810	12	175	27%	16.2
6	63	945	9	135	16%	18.9

20 кг (44 фунта)

№ этапа титрования	мг/кг	Доза (мг)	Изменение дозы (мг/кг)	Общее изменение мг	Изменение дозы, %	Общее количество суспензии, мл
1	18	360				7.2
2	24	479	6	119	33%	9.6
3	32	637	8	158	33%	12.7
4	42	847	10	210	31%	16.9
5	54	1080	12	239	27%	21.6
6	63	1260	9	180	16%	25.2

25 кг (55 фунтов)

№ этапа титрования	мг/кг	Доза (мг)	Изменение дозы (мг/кг)	Общее изменение мг	Изменение дозы, %	Общее количество суспензии, мл
1	18	450				9.0
2	24	599	6	149	33%	12.0
3	32	796	8	198	33%	15.9
4	42	1059	10	263	31%	21.2
5	54	1350	12	291	27%	27.0
6	63	1575	9	225	16%	31.5

30 кг (66 фунтов)

№ этапа титрования	мг/кг	Доза (мг)	Изменение дозы (мг/кг)	Общее изменение мг	Изменение дозы, %	Общее количество суспензии, мл
1	18	540				10.8
2	24	718	6	178	33%	14.4
3	32	955	8	237	33%	19.1
4	42	1270	10	315	31%	25.4
5	50	1500	8	230	18%	30.0
6	55	1650	5	150	11%	33.0
7	60	1800	5	150	9%	36.0

В некоторых вариантах осуществления ганаксолон применяют в капсулах и используют следующую схему титрования:

Этап титрования	Капсулы 200 мг			Капсулы 225 мг		
	Общая суточная доза	Число капсул	Число капсул	Общая суточная доза	Число капсул	Число капсул
		AM	PM		AM	PM
1	400	1	1	450	1	1
2	600	1	2	675	1	2
3	800	2	2	900	2	2
4	1000	2	3	1125	2	3
5	1200	3	3	1350	3	3
6	1400	3	4	1575	3	4
7	1600	4	4	1800	4	4
8	1800	4	5			

В некоторых вариантах осуществления концентрации, связанные с максимальной эффективностью, находятся в диапазоне примерно 55 нг/мл, примерно 60 нг/мл, примерно 65 нг/мл (суспензия 0,3 микрон; дозировка TID), и доза 1800 мг/сутки (капсулы 0,3 микрон, дозировка BID) обеспечивает концентрации в плазме в этом диапазоне.

Способы лечения, раскрытые в настоящем документе, включают применение нейростероида (например, ганаксолона) с пищей или натошак. В некоторых вариантах осуществления ганаксолон применяют с пищей.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения в соответствии с настоящим изобретением может составлять от 1 дня до более 2 лет. Например, продолжительность лечения может составлять от 1 дня до 80 лет, от 1 дня до 70 лет, от 1 дня до 60 лет, от 1 дня до 50 лет, от 1 дня до 45 лет, от 2 дней до 45 лет, от 2 дней до 40 лет, от 5 дней до 35 лет, от 10 дней до 30 лет, от 15 дней до 30 лет. В некоторых вариантах осуществления лечение продолжают до тех пор, пока субъект продолжает получать терапевтическую пользу от введения нейростероида. В некоторых вариантах осуществления продолжительность лечения составляет 14 дней, 28 дней, 30 дней, 6 недель, 8 недель, 10 недель, 12 недель, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 2,5 года, 3 года, 3,5 года, 4 года, 4,5 года, 5 лет, 5,5 лет, 6 лет, 6,5 лет, 7 лет, 7,5 лет, 8 лет, 8,5 лет, 9 лет, 9,5 лет или 10 лет.

В некоторых вариантах осуществления в конце периода лечения или при прекращении лечения дозу постепенно уменьшают в течение периода от 1 до 4 недель в зависимости от возраста, массы тела, дозы и продолжительности лечения субъекта.

Составы

Составы по настоящему изобретению включают прегненолоновый нейростероид (например, ганаксолон) и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В определенных вариантах осуществления составы не содержат циклодекстринов, включая сульфоалкилэферы циклодекстринов и их модифицированные формы.

В предпочтительных вариантах осуществления количество прегненолонового нейростероида в составе является терапевтически эффективным для лечения симптома расстройства, выбранного из группы, включающей или состоящей из PCDH19-зависимой эпилепсии, CDKL5 эпилептической энцефалопатии, синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто (LGS), продолженной спайк-волновой активности во сне (CSWS), электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (ESES), и других с трудом поддающихся лечению и рефрактерных генетических эпилептических заболеваний, которые имеют общие типы приступов и клинически схожи с PCDH19-зависимой эпилепсией, синдромом дефицита CDKL5, синдромом Драве, LGS, CSWS и ESES, при применении препарата в течение 1 недели, и/или 2 недель, и/или 3 недель, и/или 4 недель, и/или 6 недель, и/или 7 недель, и/или 8 недель, и/или 9 недель и/или 10 недель и/или 11 недель и/или 12 недель. Симптом может быть выбран из группы, состоящей из рефрактерной эпилепсии, задержки развития, умственной отсталости, нарушения сна, нарушения крупной моторики, поведенческой дисрегуляции, и комбинаций двух или более из вышеизложенного. В некоторых из этих вариантов осуществления количество прегненолонового нейростероида является эффективным для снижения частоты приступов у человека после введения в дозировке и при продолжительности, указанных в настоящем описании.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения прегненолоновые нейростероиды, такие как ганаксолон, включены в фармацевтически приемлемую композицию для перорального применения. Такой состав в некоторых предпочтительных вариантах осуществления может быть жидкостью (например, водной жидкостью (включая суспензии, растворы и тому подобное)). В других предпочтительных вариантах осуществления пероральный состав может представлять собой пероральную твердую лекарственную форму (например, пероральную капсулу или таблетку). В наиболее предпочтительных вариантах осуществления пероральный состав представляет собой пероральную суспензию, содержащую прегненолоновый нейростероид. Предпочтительно, единичная доза перорального состава содержит терапевтически эффективное количество прегненолонового нейростероида, которое можно вводить перорально пациенту (например, человеку) (например, младенцу, ребенку, подростку или взрослому). В некоторых вариантах осуществления пероральную суспензию применяют у пациента с использованием перорального шприца. Например, предполагается, что пероральную суспензию используют для детей, которые весят менее 30 кг. С другой стороны, пероральная суспензия может назначаться тем пациентам, которые будут испытывать затруднения при глотании твердой пероральной лекарственной формы. Дети массой тела более 30 кг могут принимать твердую лекарственную форму, например,

капсулы ганаколлона. Пероральная суспензия ганаколлона может быть введена с помощью перорального дозирующего шприца, например, три раза в сутки. Капсулы ганаколлона можно применять, например, два раза в сутки. Пациенты лучше усваивают ганаколлон во время еды (с молоком).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления жидкая композиция по настоящему изобретению может представлять собой композицию, описанную и приготовленную согласно предыдущему патенту США № 8,022,054 от заявителя по настоящей заявке, озаглавленному «Liquid Ganaxolone Formulations and Methods for the Making and Use Thereof» (Жидкие композиции ганаколлона и способы их получения и применения), включенному в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте. Однако пероральный жидкий состав (например, суспензия) прегненолонового нейростероида может быть приготовлен и в соответствии с другими способами, известными специалистам в данной области техники.

Как описано в патенте США № 8,022,054, жидкий состав может представлять собой водную дисперсию стабилизированных частиц прегненолонового нейростероида (например, ганаколлона), содержащую ганаколлон, гидрофильный полимер, смачивающий агент и эффективное количество комплексообразующего агента, который стабилизирует рост частиц после того, как осуществляется начальный рост частиц и достигается конечная точка, где комплексообразующий агент выбран из группы малых органических молекул, имеющих молекулярную массу менее 550 и содержащих фрагмент, выбранный из группы, состоящей из фенольного фрагмента, ароматического сложноэфирного фрагмента и ароматического кислотного фрагмента, где стабилизированные частицы имеют средневзвешенный по объему диаметр (D50) частиц примерно от 50 нм до 500 нм, причем комплексообразующий агент присутствует в количестве примерно от 0,05 масс.% до 5 масс.%, в расчете на массу частиц, где частицы диспергированы в водном растворе, который дополнительно содержит по меньшей мере два консерванта в количестве, достаточном для ингибирования роста микроорганизмов. Гидрофильный полимер может присутствовать в количестве примерно от 3 масс.% до 50% масс.% в расчете на массу твердых частиц. Смачивающий агент может присутствовать в количестве примерно от 0,01 масс.% до 10% масс.% в расчете на массу твердых частиц. Прегненолоновый нейростероид (например, ганаколлон) может присутствовать в количестве примерно от 10 масс.% до 80 масс.% (и в некоторых вариантах осуществления примерно от 50 масс.% до 80 масс.%) в расчете на массу стабилизированных частиц. Стабилизированные частицы могут демонстрировать увеличение средневзвешенного по объему среднего диаметра (D50) не более чем примерно на 150%, когда частицы диспергированы в искусственном

желудочном соке (SGF) или искусственном кишечном соке (SIF) в концентрации от 0,5 до 1 мг ганаксолона/мл и помещены в нагреваемую баню при 36-38°C на 1 час, по сравнению с D50 стабилизированных частиц, когда частицы диспергированы в дистиллированной воде в тех же условиях, где средневзвешенный по объему средний диаметр (D50) стабилизированных частиц, диспергированных в SGF или SIF, составляет менее примерно 750 нм. Стабилизированные частицы могут демонстрировать увеличение средневзвешенного по объему среднего диаметра (D50) не более чем примерно на 150%, когда композицию диспергируют в 15 мл SGF или SIF в концентрации 0,5-1 мг ганаксолона/мл, по сравнению с D50 стабилизированных частиц, когда частицы диспергированы в дистиллированной воде в тех же условиях, где средневзвешенный по объему средний диаметр (D50) стабилизированных частиц, диспергированных в SGF или SIF, составляет менее примерно 750 нм. Комплексообразующий агент может представлять собой парабен, бензойную кислоту, фенол, бензоат натрия, метилантранилат и тому подобное. Гидрофильный полимер может представлять собой целлюлозный полимер, виниловый полимер и их смеси. Целлюлозный полимер может представлять собой простой эфир целлюлозы, например, гидроксипропилметилцеллюлозу. Виниловым полимером может быть поливиниловый спирт, например, сополимер винилпирролидон/винилацетат (S630). Смачивающий агент может представлять собой лаурилсульфат натрия, фармацевтически приемлемую соль докузата, и их смеси. Водная дисперсия может дополнительно содержать подсластитель, например, сукралозу. Консервант выбран из группы, состоящей из сорбата калия, метилпарабена, пропилпарабена, бензойной кислоты, бутилпарабена, этилового спирта, бензилового спирта, фенола, бензалкония хлорида, и смесей любых из вышеперечисленных.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются жидкие составы прегненолоновых нейростероидов (например, ганаксолона), содержащие частицы ганаксолона, описанные в настоящем документе, и по меньшей мере один диспергирующий агент или суспендирующий агент для перорального введения субъекту. Состав ганаксолона может представлять собой порошок и/или гранулы для суспензии, и после смешивания с водой получается по существу однородная суспензия. Как описано в настоящем документе, водная дисперсия может содержать аморфные и неаморфные частицы ганаксолона, состоящие из множества эффективных размеров частиц, так что частицы ганаксолона, имеющие меньший эффективный размер частиц, поглощаются быстрее, а частицы ганаксолона, имеющие больший эффективный размер частиц, поглощаются медленнее. В некоторых вариантах осуществления водная дисперсия или суспензия представляет собой состав с немедленным высвобождением. В другом варианте

осуществления водная дисперсия, содержащая аморфные частицы ганаксолон, приготовлена таким образом, что примерно 50% частиц ганаксолон абсорбируются в течение примерно 3 часов после введения, и примерно 90% частиц ганаксолон абсорбируются в течение примерно 10 часов после введения. В других вариантах осуществления добавление комплексообразующего агента к водной дисперсии приводит к большему диапазону частиц, содержащих ганаксолон, чтобы продлить фазу абсорбции лекарственного средства, так что 50-80% частиц абсорбируются в первые 3 часа и примерно 90% абсорбируются примерно в течение 10 часов.

Суспензия является «по существу однородной», когда она является в основном гомогенной, то есть когда суспензия состоит приблизительно из одной и той же концентрации прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) в любой точке всей суспензии. Предпочтительными вариантами осуществления являются те, которые обеспечивают концентрации, по существу одинаковые (в пределах 15%) при измерении в различных точках водного перорального состава ганаксолон после встряхивания. Особо предпочтительными являются водные суспензии и дисперсии, которые сохраняют гомогенность (отклонение до 15%) при измерении через 2 часа после встряхивания. Гомогенность следует определять методом отбора проб, согласующимся с определением гомогенности всей композиции. В одном варианте осуществления водную суспензию можно повторно суспендировать в гомогенную суспензию путем физического перемешивания, продолжающегося менее 1 минуты. В другом варианте осуществления водную суспензию можно повторно суспендировать в гомогенную суспензию путем физического перемешивания, продолжающегося менее 45 секунд. В еще одном варианте осуществления водную суспензию можно повторно суспендировать в гомогенную суспензию путем физического перемешивания, продолжающегося менее 30 секунд. В еще одном варианте осуществления перемешивание не требуется для поддержания гомогенной водной дисперсии.

В некоторых вариантах осуществления порошки прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) для водной дисперсии, описанные в настоящем документе, содержат стабильные частицы ганаксолон, имеющие эффективный размер частиц по массе менее 500 нм, приготовленные из частиц ганаксолон, имеющих эффективный размер частиц по массе более 500 нм. В таких вариантах осуществления составы имеют распределение частиц по размерам, где примерно от 10% до 100% частиц ганаксолон по массе находятся в диапазоне примерно от 75 нм до 500 нм, примерно от 0% до 90% частиц ганаксолон по массе находятся в диапазоне примерно от 150 нм до 400 нм, и примерно от 0% до 30% частиц ганаксолон по массе составляют более примерно 600 нм. Описанные в

настоящем документе частицы ганаксолонa могут быть аморфными, полуаморфными, кристаллическими, полукристаллическими, или их смесью.

В одном варианте осуществления водные суспензии или дисперсии, описанные в настоящем документе, содержат частицы ганаксолонa или комплекс ганаксолонa в концентрации примерно от 20 мг/мл до 150 мг/мл суспензии. В другом варианте осуществления водные пероральные дисперсии, описанные в настоящем документе, содержат частицы ганаксолонa или частицы комплекса ганаксолонa в концентрации примерно от 25 до 75 мг/мл раствора. В еще одном варианте осуществления водные пероральные дисперсии, описанные в настоящем документе, содержат частицы ганаксолонa или комплекс ганаксолонa в концентрации примерно 50 мг/мл суспензии. Описанные в настоящем документе водные дисперсии особенно полезны для применения ганаксолонa у младенцев (младше 2 лет), детей до 10 лет и в любой группе пациентов, которая не может глотать или принимать твердые пероральные лекарственные формы.

Жидкие лекарственные формы прегненолонового нейростероида (например, ганаксолонa) для перорального введения могут представлять собой водные суспензии, выбранные из группы, включающей фармацевтически приемлемые водные пероральные дисперсии, эмульсии, растворы и сиропы, но не ограничиваясь этим. См., например, Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2.sup.nd Ed., pp. 754-757 (2002). В дополнение к частицам ганаксолонa жидкие лекарственные формы могут содержать добавки, такие как: (a) дезинтегранты; (b) диспергирующие агенты; (c) смачивающие агенты; (d) по меньшей мере один консервант, (e) повышающие вязкость агенты, (f) по меньшей мере один подсластитель, (g) по меньшей мере один ароматизатор, (h) комплексообразующий агент, и (i) ионный дисперсионный модулятор. В некоторых вариантах осуществления водные дисперсии могут дополнительно содержать ингибитор кристаллизации.

Примеры дезинтегрантов для использования в водных суспензиях и дисперсиях включают крахмал, например, натуральный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, такой как National 1551 или Amijele®, или крахмалгликолят натрия, такой как Promogel® или Explotab®; целлюлозу, такую как древесный продукт, микрокристаллическая целлюлоза, например, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® и Solka-Floc®, метилцеллюлоза, кроскармеллоза или сшитая целлюлоза, такая как сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия (Ac-Di-Sol®), сшитая карбоксиметилцеллюлоза или сшитая кроскармеллоза; сшитый крахмал, такой как крахмалгликолят натрия; сшитый полимер, такой как кросповидон; сшитый поливинилпирролидон; альгинат, такой как

альгиновая кислота, или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия; глину, такую как Veegum® HV (силикат магния и алюминия); камедь, такую как агар, гуаровая камедь, камедь плодов рожкового дерева, камедь карайи, пектин или трагакант; крахмалгликолят натрия; бентонит; натуральную губку; сурфактант; смолу, такую как катионообменная смола; мякоть цитрусовых; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфат натрия в сочетании с крахмалом; и тому подобное, но не ограничиваются этим.

В некоторых вариантах осуществления диспергирующие агенты, подходящие для водных суспензий и дисперсий, описанных в настоящем документе, известны в данной области техники и включают, например, гидрофильные полимеры, электролиты, Tween® 60 или 80, ПЭГ, поливинилпирролидон (ПВП; коммерчески известный как Plasdane®), а также диспергирующие агенты на основе углеводов, такие как, например, гидроксипропилцеллюлоза и простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы (например, НРС, НРС-SL, и НРС-L), гидроксипропилметилцеллюлоза и простые эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы (например, НРМС К100, НРМС К4М, НРМС К15М, и НРМС К100М), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, некристаллическая целлюлоза; силикат магния и алюминия, триэтаноламин, поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон/винилацетатный сополимер (Plasdane®, например, S-630), 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-фенольный полимер с этиленоксидом и формальдегидом (также известный как тилоксапол), полуксамеры (например, Pluronic F68®, F88® и F108®, которые являются блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида); и полуксамины (например, Tetronic 9080, также известный как Poloxamine 9080, который представляет собой тетрафункциональный блок-сополимер, полученный в результате последовательного добавления пропиленоксида и этиленоксида к этилендиамину (BASF Corporation, Парсиппани, Нью-Джерси)). В других вариантах осуществления диспергирующий агент выбран из группы, не включающей один из следующих агентов: гидрофильные полимеры; электролиты; Твин®60 или 80; ПЭГ; поливинилпирролидон (ПВП); гидроксипропилцеллюлозу и эфиры гидроксипропилцеллюлозы (например, НРС, НРС-SL и НРС-L); гидроксипропилметилцеллюлозу и эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы (например, НРМС К100, НРМС К4М, НРМС К15М, НРМС К100М и Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu)); карбоксиметилцеллюлозу натрия; метилцеллюлозу; гидроксиэтилцеллюлозу; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; гидроксипропилметилцеллюлозы стеарат ацетат; некристаллическую целлюлозу; силикат магния и алюминия; триэтаноламин; поливиниловый спирт (ПВС); 4-(1,1,3,3-

тетраметилбутил) фенольный полимер с этиленоксидом и формальдегидом; полоксамеры (например, Pluronic F68®, F88® и F108®, которые являются блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида); или полоксамины (например, Tetronic 908®, также известный как Poloxamine 908).

Смачивающие агенты (включая поверхностно-активные вещества), подходящие для водных суспензий и дисперсий, описанных в настоящем документе, известны в данной области техники, и включают ацетиловый спирт, глицерин моностеарат, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (например, коммерчески доступные Tween®, такие как, например, Tween 20® и Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)) и полиэтиленгликоли (например, Carbowax 3350® и 1450® и Carpool 934® (Union Carbide)), олеиновую кислоту, глицерил моностеарат, сорбитан моноолеат, сорбитан монолаурат, триэтаноламин олеат, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат, полиоксиэтилен сорбитан монолаурат, олеат натрия, лаурилсульфат натрия, докзат натрия, триацетин, витамин E TPGS, таурохолат натрия, симетикон, фосфотидилхолин и тому подобное, но не ограничиваются ими.

Подходящие консерванты для водных суспензий или дисперсий, описанных в настоящем документе, включают, например, сорбат калия, парабены (например, метилпарабен и пропилпарабен) и их соли, бензойную кислоту и ее соли, другие сложные эфиры парагидроксibenзойной кислоты, такие как бутилпарабен, спирты, такие как как этиловый спирт или бензиловый спирт, фенольные соединения, такие как фенол, или четвертичные соединения, такие как бензалкония хлорид. Консерванты, используемые в настоящем документе, включают в лекарственную форму в концентрации, достаточной для ингибирования роста микробов. В одном варианте осуществления водная жидкая дисперсия может содержать метилпарабен и пропилпарабен в концентрации примерно от 0,01% до 0,3% метилпарабена по массе водной дисперсии, и от 0,005% до 0,03% пропилпарабена по общей массе водной дисперсии. В еще одном варианте осуществления водная жидкая дисперсия может содержать метилпарабен от 0,05 до примерно 0,1 масс.% и пропилпарабен от 0,01 до 0,02 масс.% от водной дисперсии.

Подходящие повышающие вязкость агенты для водных суспензий или дисперсий, описанных в настоящем документе, включают метилцеллюлозу, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, Plasdone® S-630, карбомер, поливиниловый спирт, альгинаты, аравийскую камедь, хитозаны, и их комбинации, но не ограничиваются ими. Концентрация агента, повышающего вязкость, будет зависеть от выбранного агента и необходимой вязкости.

Примеры натуральных и искусственных подсластителей, подходящих для водных

суспензий или дисперсий, описанных в настоящем документе, включают, например, сироп акации, ацесульфам К, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, баварский крем, ягоду, черную смородину, ирис, цитрат кальция, камфору, карамель, вишню, вишневый крем, шоколад, корицу, жевательную резинку, цитрус, цитрусовый пунш, цитрусовый крем, сладкую вату, какао, колу, вишню с освежающим эффектом, цитрус с освежающим эффектом, цикламат, циламат, декстрозу, эвкалипт, эвгенол, фруктозу, фруктовый пунш, имбирь, глицирретинат, сироп лакрицы (солодки), виноград, грейпфрут, мед, изомальт, лимон, лайм, лимонный крем, моноаммоний глицирризинат (MagnaSweet®), мальтол, маннитол, клен, зефир, ментол, мятный крем, ягодную смесь, неогесперидин DC, неотам, апельсин, грушу, персик, мяту перечную, мятный крем, порошок Prosweet®, малину, малиновый крем, стевию, сукралозу, сахарозу, сахарин натрия, сахарин, аспартам, ацесульфам калия, маннитол, талин, сукралозу, сорбитол, бисквитный крем, тагатозу, мандарин, тауматин, тутти-фрутти, ваниль, грецкий орех, арбуз, дикую вишню, винтергрэн, ксилитол, или любую комбинацию этих вкусовых ингредиентов, например, анис-ментол, вишня-анис, корица-апельсин, вишня-корица, шоколад-мята, мед-лимон, лимон-лайм, лимон-мята, ментол-эвкалипт, апельсин-сливки, ваниль-мята, и их смеси. В одном варианте осуществления водная жидкая дисперсия может содержать подсластитель или ароматизатор в концентрации в диапазоне примерно от 0,0001% до 10,0% от массы водной дисперсии. В другом варианте осуществления водная жидкая дисперсия может содержать подсластитель или ароматизатор в концентрации примерно от 0,0005% до 5,0% от массы водной дисперсии. В еще одном варианте осуществления водная жидкая дисперсия может содержать подсластитель или ароматизатор в концентрации в диапазоне примерно от 0,0001 масс.% до 0,1 масс.%, примерно от 0,001 масс.% до 0,01 масс.% или от 0,0005 масс.% до 0,004 масс.% водной дисперсии.

В дополнение к перечисленным выше добавкам жидкие составы прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон) могут также включать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы.

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе фармацевтические составы с прегненолоновыми нейростероидами (например, ганаксолоном) могут быть самоэмульгирующимися системами доставки лекарств (SEDDS). Эмульсии представляют собой дисперсии одной несмешиваемой фазы в другой, обычно в форме капель. Как правило, эмульсии создают путем интенсивного механического диспергирования. SEDDS, в отличие от эмульсий или микроэмульсий, самопроизвольно образуют эмульсии при добавлении в избыток воды без какого-либо

внешнего механического диспергирования или перемешивания. Преимущество SEDDS заключается в том, что для равномерного распределения капель по всему раствору требуется только осторожное перемешивание. Кроме того, воду или водную фазу можно добавлять непосредственно перед применением, что обеспечивает стабильность нестабильного или гидрофобного активного ингредиента. Таким образом, SEDDS обеспечивает эффективную систему доставки для пероральной и парентеральной доставки гидрофобных активных ингредиентов. SEDDS может обеспечить улучшение биодоступности гидрофобных активных ингредиентов. Способы получения самоэмульгирующихся лекарственных форм, известных в данной области техники, включают, например, патенты США №№ 5,858,401; 6,667,048 и 6,960,563, каждый из которых специально включен посредством ссылки, но не ограничиваются этим.

Типичными эмульгаторами являются этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, лаурилсульфат натрия, докузат натрия, холестерин, сложные эфиры холестерина, таурохолевая кислота, фосфатидилхолин; масла, такие как хлопковое масло, арахисовое масло, масло кукурузного зародыша, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло; глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли, сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, или смеси этих веществ и тому подобное.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит ганаксолон, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, лаурилсульфат натрия, симетикон, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия, лимонную кислоту и цитрат натрия при pH 3,8-4,2. Суспензия может содержать ганаксолон в концентрации 50 мг/мл. Композиция может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый подсластитель (например, сукралозу) и/или фармацевтически приемлемый ароматизатор (например, вишню). Композиция может быть заключена, например, во флаконы объемом 120, 180, 240 или 480 мл.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления пероральная твердая композиция по настоящему изобретению может представлять собой композицию, описанную и приготовленную в предыдущем патенте США № 7,858,609 от заявителя по настоящей заявке, озаглавленном «Solid Ganaxolone Formulations and Methods for the Making and Use Thereof» («Твердые препараты ганаксолон и способы их получения и применения»), включенным в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. Однако пероральная твердая лекарственная форма прегненолонового нейростероида (например, пероральная капсула или таблетки) может быть приготовлена в соответствии с

другими способами, известными специалистам в данной области техники.

Например, как раскрыто в патенте США № 7858609, пероральный твердый состав содержит стабилизированные частицы, включающие прегненолоновый нейростероид (например, ганаксолон), гидрофильный полимер, смачивающий агент и эффективное количество комплексообразующего агента, который стабилизирует рост частиц после начального роста частиц и достижения конечной точки, где комплексообразующий агент представляет собой малую органическую молекулу, имеющую молекулярную массу менее 550 и содержащую фрагмент, выбранный из группы, состоящей из фенольного фрагмента, ароматического сложноэфирного фрагмента и ароматического кислотного фрагмента, где стабилизированные частицы имеют средневзвешенный по объему диаметр (D50) частиц примерно от 50 нм до 500 нм, причем комплексообразующий агент присутствует в количестве примерно от 0,05 масс.% до 5 масс.% в расчете на массу твердых частиц. Гидрофильный полимер может присутствовать в количестве примерно от 3 масс.% до 50 масс.% в расчете на массу твердых частиц. Смачивающий агент может составлять примерно от 0,01 масс.% до 10 масс.% в расчете на массу твердых частиц. Прегненолоновый нейростероид (например, ганаксолон) может составлять примерно от 10 масс.% до 80 масс.% (и в некоторых вариантах примерно от 50 масс.% до 80 масс.%) в расчете на массу стабилизированных частиц. Стабилизированные частицы могут демонстрировать увеличение средневзвешенного по объему среднего диаметра (D50) не более чем примерно на 150%, когда частицы диспергированы в искусственном желудочном соке (SGF) или искусственном кишечном соке (SIF) в концентрации от 0,5 до 1 мг ганаксолон/мл и помещены в нагреваемую баню при 36-38°C на 1 час, по сравнению с D50 стабилизированных частиц, когда частицы диспергируют в дистиллированной воде в тех же условиях, где средневзвешенный по объему средний диаметр (D50) стабилизированных частиц, диспергированных в SGF или SIF, составляет менее примерно 750 нм. Стабилизированные частицы могут демонстрировать увеличение средневзвешенного по объему среднего диаметра (D50) не более чем примерно на 150%, когда композицию диспергируют в 15 мл SGF или SIF в концентрации 0,5-1 мг ганаксолон/мл, по сравнению с D50 стабилизированных частиц, когда частицы диспергированы в дистиллированной воде в тех же условиях, где средневзвешенный по объему средний диаметр (D50) стабилизированных частиц, диспергированных в SGF или SIF, составляет менее примерно 750 нм. Твердые стабилизированные частицы могут быть объединены с необязательными вспомогательными веществами и приготовлены для введения в форме порошка, или они могут быть включены в лекарственную форму, выбранную из группы, состоящей из таблетки или капсулы. Комплексообразующий агент

может представлять собой парабен, бензойную кислоту, фенол, бензоат натрия, метилантранилат и тому подобное. Гидрофильный полимер может представлять собой целлюлозный полимер, виниловый полимер и их смеси. Целлюлозный полимер может представлять собой простой эфир целлюлозы, например, гидроксипропилметилцеллюлозу. Виниловым полимером может быть поливиниловый спирт, например, сополимер винилпирролидон/винилацетат (S630). Смачивающий агент может представлять собой лаурилсульфат натрия, фармацевтически приемлемую соль докузата и их смеси. Когда частицы включены в твердую лекарственную форму, твердая лекарственная форма может дополнительно содержать по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, например, модулятор ионной дисперсии, водорастворимый наполнитель, дезинтегрант, связующий агент, поверхностно-активное вещество, пластификатор, лубрикант, разбавитель и любые их комбинации или смеси. Водорастворимый наполнитель может представлять собой сахарид или соль аммония, например, фруктозу, сахарозу, глюкозу, лактозу, маннитол. Поверхностно-активное вещество может быть, например, полисорбатом. Пластификатор может быть, например, полиэтиленгликолем. Дезинтегрантом может быть сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия, кросповидон, их смеси и тому подобное.

Капсула может быть приготовлена, например, путем помещения нерасфасованного состава смеси прегненолонового нейростероида (например, ганаксолон), описанной выше, внутрь капсулы. В некоторых вариантах осуществления составы ганаксолон (неводные суспензии и растворы) помещают в мягкую желатиновую капсулу. В других вариантах осуществления составы ганаксолон помещают в стандартные желатиновые капсулы или не-желатиновые капсулы, такие как капсулы, содержащие ГПМЦ. В других вариантах осуществления составы ганаксолон помещают во вскрываемую капсулу, где капсулу можно проглотить целиком или можно открыть, а содержимым посыпать пищу перед едой. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения терапевтическая доза делится на несколько капсул (например, две, три или четыре капсулы). В некоторых вариантах осуществления вся доза композиции ганаксолон доставляется в форме капсул.

В некоторых вариантах осуществления каждая капсула содержит 200 мг или 225 мг ганаксолон и гидроксипропилметилцеллюлозу, сахарозу, полиэтиленгликоль 3350, полиэтиленгликоль 400, лаурилсульфат натрия, бензоат натрия, безводную лимонную кислоту, метилпарабен натрия, микрокристаллическую целлюлозу, 30% симетиконовую эмульсию, желатиновые капсулы, полисорбат 80 и хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления капсула имеет размер 00.

В альтернативном варианте пероральные дозированные формы по настоящему изобретению могут быть в виде дозированной формы с контролируемым высвобождением, как описано в патенте США № 7,858,609.

Составы прегненолоновых нейростероидов (например, ганаксолон), подходящие для применения в настоящем изобретении, также можно вводить парентерально. В таких вариантах осуществления составы, подходящие для внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекции, могут включать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, и стерильные порошки для разведения с получением стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или растворов включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, кремофор и тому подобное), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Кроме того, ганаксолон может быть растворен в концентрациях >1 мг/мл с использованием водорастворимых бета-циклодекстринов (например, бета-сульфобутилциклодекстрина и 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина). Особо подходящим циклодекстрином является замещенный β -циклодекстрин Captisol®. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ. Составы ганаксолон, подходящие для подкожного введения, могут также содержать добавки, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие и диспергирующие агенты. Предотвращение роста микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, такими как парабены, бензойная кислота, бензиловый спирт, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и тому подобное. Также может быть необходимо включить изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Пролонгированная абсорбция лекарственного средства в инъеклируемой фармацевтической форме может быть достигнута путем использования агентов, замедляющих абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин. Составы суспензии ганаксолон, предназначенные для пролонгированного высвобождения посредством подкожной или внутримышечной инъекции, позволяют избежать метаболизма первого прохода, и более низкие дозы ганаксолон будут необходимы для поддержания уровней в плазме примерно 50 нг/мл. В таких составах размер частиц ганаксолон и диапазон размеров частиц ганаксолон могут быть использованы для контроля высвобождения лекарственного средства путем регуляции скорости растворения

в жировой ткани или мышцах.

Особенно полезные инъекционные составы раскрыты в публикации патента США № 2017/0258812 от заявителя по настоящей заявке (серийный номер США 15/294,135, подана 14 октября 2016), которая включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте. Другие полезные инъекционные составы прегненолоновых нейростероидов, известные специалистам в данной области техники, также могут быть использованы.

Комплексное лечение

Изобретение включает варианты осуществления, в которых нейростероид является единственным активным агентом, и варианты осуществления, в которых нейростероид применяют в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными агентами. При использовании в комбинации с дополнительным активным агентом нейростероид и дополнительный активный агент могут быть объединены в одной и той же композиции или могут применяться по отдельности. Нейростероид может быть применен в то время, когда вводят дополнительный активный агент (одновременное применение), или может быть применен до или после введения дополнительного активного агента (последовательное применение).

Изобретение включает варианты осуществления, в которых дополнительный активный агент является противосудорожным средством. Противосудорожные средства включают модуляторы ГАМК_A-рецепторов, блокатор натриевых каналов, модуляторы GAT-1 транспортеров ГАМК, модуляторы ГАМК-трансаминаз, блокаторы потенциал-зависимых кальциевых каналов и модуляторы рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом-альфа.

Изобретение включает варианты осуществления, в которых пациенту вводят анестетик или седативное средство в комбинации с нейростероидом. Анестетик или седативное средство можно применять в концентрации, достаточной для того, чтобы пациент потерял сознание, такой как концентрация, достаточная для медицинской комы, или концентрация, эффективная для общей анестезии. Анестетик или седативное средство можно вводить в более низкой дозе, эффективной для седации, но не достаточной, чтобы вызвать потерю сознания.

Бензодиазепины используют в качестве противосудорожных и обезболивающих средств. Бензодиазепины, используемые в качестве анестетиков, включают диазепам, флунитразепам, лоразепам и мидазолам.

В некоторых вариантах осуществления нейростероид применяют одновременно с бензодиазепином (например, клобазамом, диазепамом, клоназепамом, мидазоламом, клоразепиновой кислотой, леветирацетамом, фелбаматом, ламотригином, производным

жирной кислоты (например, вальпроевой кислоты), производным карбоксиамида (руфинамидом, карбамазепином, окскарбазепином и т.д.), производным аминокислоты (например, левокарнитином), барбитуратом (например, фенобарбиталом) или комбинацией двух или более из указанных выше агентов.

Нейростероидный наночастичный состав для инъекций по настоящему изобретению может применяться с другим противосудорожным агентом. Противосудорожные препараты включают ряд классов лекарств и в определенной степени частично совпадают с кома-индуцирующими, анестезирующими и седативными препаратами, которые можно применять в комбинации с нейростероидом. Противосудорожные средства, которые могут быть использованы в комбинации с нейростероидным наночастичным составом для инъекций по настоящему изобретению, включают альдегиды, такие как паральдегид; ароматические аллиловые спирты, такие как стирипентол; барбитураты, в том числе перечисленные выше, а также метилфенобарбитал и барбексаклон; бензодиазепины, включая алпразолам, бретазенил, бромазепам, бротизолам, хлордиазепоксид, цинолазепам, клоназепам, клоразепат, клопазам, клотиазепам, клоксазолам, делоразепам, диазепам, эстазолам, этизолам, этил лофлазепат, флуниотразепам, флуразепам, флутопразепам, галазепам, кетазолам, лопразолам, лоразепам, лорметазепам, медазепам, мидазолам, ниметазепам, нитразепам, нордазепам, оксазепам, феназепам, пиназепам, празепам, премазепам, пиразолам, квазепам, темазепам, татразепам и триазолам; бромиды, такие как бромид калия; карбоксиамиды, такие как карбамазепин, окскарбазепин и эсликарбазепин ацетат; жирные кислоты, такие как вальпроевая кислота, вальпроат натрия и дивалпрокс натрия; производные фруктозы, такие как топирамат; аналоги ГАМК, такие как габапентин и прегабалин; гидантоины, такие как этотоин, фенитоин, мефенитоин и фосфенитоин; другие нейростероиды, такие как аллопрегнанолон; оксазолидиндионы, такие как параметадион, триметадион и этадион; пропионаты, такие как бекламид; пиримидиндионы, такие как примидон; пирролидины, такие как бриварацетам, леветирацетам и селетрацетам; сукцинимиды, такие как этосуксимид, пенсуксимид и метсуксимид; сульфонамиды, такие как ацетазоламид, сультиам, метазоламид и зонисамид; триазины, такие как ламотригин; производные мочевины, такие как фенетурид и фенацеид; антагонисты NMDA-рецептора (рецептора N-метил-D-аспартата), такие как фелбамат; и вальпроиламиды, такие как вальпроамид и вальноктамид; и перампанел.

Биомаркер

Прогностические биомаркеры используют для выявления популяций пациентов, которые являются более однородными и имеют более высокую склонность к ответу на

терапию.

Аллопрегнанолон, метаболит прогестерона, является положительным аллостерическим модулятором (ПАМ) ГАМК_A-рецептора с известными противосудорожными эффектами. Дефицит этого эндогенного модулятора ГАМК_A может привести к чрезмерно возбудимой нейрональной сети в головном мозге, что приведет к увеличению риска судорог.

Считается, что большинство/все индивидуумы, имеющие мутации PCDH19, будут демонстрировать этот дефицит аллопрегнанолона, подтверждая гипотезу о том, что лечение ганаксолоном может снизить частоту приступов и, возможно, улучшить дополнительные симптомы PCDH19.

У лиц, страдающих PCDH19-зависимой эпилепсией, обнаружен эндогенный дефицит аллопрегнанолона по сравнению с контрольной группой того же возраста (Tan C et al. 2015). Механизм для этого наблюдения был приписан понижающей регуляции генов AKR1C2 и AKR1C3, которые кодируют ключевые ферменты, ответственные за стероидный метаболизм, приводящий к аллопрегнанолону.

В настоящее время неожиданно было обнаружено, что способ идентификации пациентов с высоким ответом на лечение нейростероидами заключается в измерении уровней эндогенного нейростероида (например, аллопрегнанолон-сульфата; Allo-S) у пациентов. Предполагается, что Allo-S взаимосвязан с аллопрегнанолоном и может быть доминирующим анализируемым веществом из них в плазме. Низкий уровень эндогенного нейростероида может быть использован для идентификации популяции пациентов, которая потенциально имеет гораздо более высокий уровень ответа на лечение ганаксолоном, чем те, которые имеют высокий уровень эндогенного нейростероида.

Ретроспективный обзор базовых уровней эндогенных нейростероидов у 11 субъектов с PCDH19, описанных в Примере 11, дал дополнительные важные наблюдения. У этих субъектов были оценены уровни аллопрегнанолон-сульфата (Allo-S) и частота приступов в течение 28 суток. Отвечающие на лечение ганаксолоном были определены по результатам ретроспективного анализа, как имеющие по меньшей мере 25% снижение частоты приступов в течение 28 дней. У этих 11 пациентов с PCDH19 отвечающие на лечение (n = 6) и не отвечающие на лечение (n = 5) имели концентрации Allo-S в плазме 501 ± 430 пг/мл и $9,829 \pm 6638$ пг/мл, соответственно (среднее значение \pm SD). По-видимому, имело место бимодальное распределение уровней Allo-S в плазме, при этом у одной подгруппы пациентов был значительно повышенный уровень по сравнению с другой (Фиг. 10). Через 6 месяцев от исходного уровня биомаркер-положительная группа показала значительное улучшение ($p = 0,02$, критерий Уилкоксона), тогда как биомаркер-

отрицательная (с высоким Allo-S) группа не показала улучшений, но также не проявила значительных ухудшений ($p = 0,25$, критерий Уилкоксона) при сравнении частоты приступов.

Было также обнаружено, что при проведении ретроспективного разделения группы PCDH19 в соответствии с уровнем Allo-S у 7 субъектов с уровнями Allo-S ниже 2500 пг/мл (метод G. Pinna Lab) было выявлено 53,9% снижение частоты приступов, в то время как у 4 субъектов с уровнями Allo-S выше 2500 пг/мл наблюдалось увеличение на 247%.

Таким образом, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аллопрегнанонон-сульфат (Allo-S) используют в качестве прогностического биомаркера для ответа на ганаксолон, аналог аллопрегнанонона. В этих вариантах осуществления уровень Allo-S в плазме 2500 пг/мл или менее указывает на то, что субъект, вероятно, ответит и получит пользу от терапии ганаксолоном; а уровень Allo-S в плазме выше 2500 пг/мл указывает на то, что субъект вряд ли ответит на терапию ганаксолоном и что следует использовать другой терапевтический агент. Применение ганаксолона у субъектов с уровнем Allo-S в плазме 2500 пг/мл или менее может восстановить нормальную нейронную сеть у этих субъектов и снизить частоту приступов.

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления

Следующие примеры составов в соответствии с настоящим изобретением не следует толковать как ограничивающие настоящее изобретение каким бы то ни было образом, они являются только примерами различных составов, описанных в настоящем документе.

Во время разработки составов ганаксолона были оценены различные составы, чтобы создать состав, который демонстрирует адекватные параметры фармакокинетики («ФК») и подходит для разработки и коммерциализации. Другие используемые составы ганаксолона включают ганаксолон, смешанный с лаурилсульфатом натрия, с гидроксипропил-бета-циклодекстрином (HP- β -CD) в растворе и с бета-циклодекстрином (β -CD), применяемый в виде различных суспензий, а также частицы ганаксолона размером 0,5 микрон в виде суспензий и таблеток, а также составы в виде капсул с контролируемым высвобождением и раствора для внутривенного введения с использованием сульфобутилового эфира циклодекстрина (Captisol®) для солюбилизации ганаксолона. Разработка привела к пероральной суспензии, содержащей частицы ганаксолона размером 0,3 микрон для немедленного высвобождения, которые описаны в Примере 1, и к составу для пероральных капсул, включающему частицы ганаксолона размером 0,3 микрон для немедленного высвобождения, который описан в Примере 2. Фармакокинетика этих составов ганаксолона у людей была изучена в ряде одно- и

многодозовых исследований у взрослых. Результаты этих исследований суммированы в Примерах 6 и 7.

Пример 1

Готовят суспензию ганаксолонa 50 мг/мл, содержащую ингредиенты, указанные в Таблице 1 ниже.

Таблица 1. Состав суспензии Ганаксолонa 50 мг/мл.

Ингредиент	Качество	Масс.%	Мг/мл
Ганаксолон	GMP	4,91	50,0
Гипромеллоза (Pharmacoat 603)	Фарм. США/Евр. Фарм.	5,0	50,91
Поливиниловый спирт	Фарм. США/Евр. Фарм.	1,0	10,18
Натрия лаурилсульфат	Фарм. США/Евр. Фарм.	0,1	1,02
Метилпарабен	НФ/Евр. Фарм.	0,1	1,02
Пропилпарабен	НФ/Евр. Фарм.	0,02	0,20
Натрия бензоат	Фарм. США/Евр. Фарм.	0,09	0,92
Лимонная кислота безводная	Фарм. США/Евр. Фарм.	0,12	1,22
Натрия цитрат дигидрат	Фарм. США/Евр. Фарм.	0,0093	0,095
Искусственный вишневый ароматизатор Firmenich № 57679 А	Фармацевтическое	0,0025	0,025
Сукралоза	НФ	0,02	0,20
30% Симетиконовая эмульсия, (Dow Corning Q7-2587)	Фарм. США	0,0333	0,34
Очищенная вода	Фарм. США	До 100,0	До 1,0 мл

В Таблице 2 показана функция вспомогательных веществ, используемых в суспензии ганаксолонa 50 мг/мл.

Таблица 2. Описание функции ингредиентов в суспензии ганаксолонa 50 мг/мл

Ингредиент	Функция
Ганаксолон	Активный фармацевтический ингредиент
Гипромеллоза (Pharmacoat 603), Фарм. США/Евр. Фарм	Стерический стабилизатор полимерных наночастиц
Натрия лаурилсульфат, Фарм. США, Евр. Фарм., НФ	Электростатический стабилизатор анионных наночастиц
30% Симетиконовая эмульсия (Dow Corning Q7-2587)	Противовспенивающий агент
Метилпарабен Фарм. США/ НФ	Стабилизатор наночастиц и противомикробный консервант
Натрия бензоат	Стабилизатор наночастиц и противомикробный консервант
Лимонная кислота безводная, Фарм. США/Евр. Фарм.	Регулятор pH
Пропилпарабен НФ	Стабилизатор наночастиц и противомикробный консервант
Натрия цитрат дигидрат, Фарм. США/КПХ	Регулятор pH
Поливиниловый спирт 4-88; Emprove®, Евр.Фарм., Фарм. США, Вспом. вещества в Фармакопее Японии.	Стабилизатор

Сукралозы порошок, НФ (микронизированный)	Подсластитель
Искусственный вишневый ароматизатор (Firmenich 502068 C)	Ароматизатор
Очищенная вода Фарм. США/Евр. Фарм.	Разбавитель

Пероральная биодоступность суспензии ганаксолонa в дозе 50 мг/мл зависит от скорости и степени растворения наночастиц лекарственного средства в соответствующей физиологической среде. Способ и спецификация размеров частиц предназначены для того, чтобы гарантировать, что лекарственное средство ганаксолонa демонстрирует отсутствие агломерации после диспергирования в искусственных желудочно-кишечных соках.

На Фиг. 3В представлено краткое изложение основных этапов способа изготовления суспензии, которые применяются к суспензии ганаксолонa 50 мг/мл.

Способ nanoизмельчения дисперсии используют для уменьшения размера частиц ганаксолонa и получения стабильных наночастиц ганаксолонa. Способ nanoизмельчения включает использование измельчающей среды из циркония, стабилизированного оксидом иттрия (YTZ), при высокоэнергетическом перемешивании внутри наномельницы. Чтобы обеспечить постоянный размер частиц суспензии перед дисперсионным nanoизмельчением, Marinus разработал способ предварительного измельчения с использованием высокоэнергетического ротора/статора с помощью VakuMix DHO-1. После nanoизмельчения дисперсию разбавляют от 25 масс.% ганаксолонa до 20 масс.% ганаксолонa и фильтруют через 20-микронный фильтр, и добавляют стабилизирующие агенты (метилпарабен, бензоат натрия и безводную лимонную кислоту), чтобы способствовать контролируемому росту во время 5-10-дневного периода отверждения при комнатной температуре до примерно 300 нм. Фиг. 9 иллюстрирует типичный профиль роста размера частиц. Стабилизированные наночастицы размером 300 нм демонстрируют хорошую стабильность роста частиц в форматах лекарственного продукта педиатрической суспензии и инкапсулированного лекарственного продукта. Процесс стабилизации контролируют точным добавлением и растворением парабенов, которые являются водорастворимыми стабилизирующими агентами. Процесс отверждения контролируют путем регулирования времени выдержки и температуры стабилизированной дисперсии до разбавления суспензии (в случае суспензии ганаксолонa 50 мг/мл) или нанесения покрытия в псевдооживленном слое (в случае капсул ганаксолонa 225 мг, описанных в Примере 2).

Три серии дисперсий, приготовленные в исследовании масштабирования nanoизмельчения дисперсии, разбавляли и стабилизировали добавлением метилпарабена

натрия, бензоата натрия и лимонной кислоты безводной, и отверждали в течение 7 дней. После отверждения размер частиц был измерен и показан в Таблице 3.

Таблица 3: Размер частиц стабилизированной дисперсии после 7 дней отверждения

Серия	D(10) (нм)	D(50) (нм)	D(90) (нм)
Серия дисперсии 1	212	298	689
Серия дисперсии 2	208	289	539
Серия дисперсии 3	209	291	498

D = диаметр

Как показано, размер частиц D(50) стабилизировался в пределах спецификации 250-450 нм.

Пример 2

Готовят капсулы ганаксолон (225 мг), содержащие ингредиенты, указанные в Таблицах 4 и 5 ниже.

Таблица 4. Состав гранул для капсул ганаксолон немедленного высвобождения 225 мг

Ингредиент	Качество	Масс. %
Ганаксолон	GMP	45,06
Гипромеллоза (Pharmacoat 603)	Фарм. США/Евр. Фарм.	10,28
Натрия лаурилсульфат	Фарм. США/Евр. Фарм./НФ	0,70
Метилпарабен натрия	Фарм. США	0,26
Натрия бензоат	Фарм. США/Евр. Фарм.	0,20
Лимонная кислота безводная	Фарм. США/Евр. Фарм.	0,39
Натрия хлорид	Фарм. США/Евр. Фарм.	1,03
30% Симетиконовая эмульсия, (Dow Corning Q7-2587)	Фарм. США	0,11
Сахароза – экстра-мелкие гранулы	Евр. Фарм./НФ	23,04
Полиэтиленгликоль 3350	НФ/Евр. Фарм.	1,08
Полиэтиленгликоль 400	НФ/Евр. Фарм.	0,54
Полисорбат 80	НФ/Евр. Фарм., Яп. Фарм.	0,65
Сферы из микрокристаллической целлюлозы, сорт: CP-305	НФ/Евр. Фарм.	16,65
Всего		100,0

В Таблице 5 обобщена функция вспомогательных веществ, используемых в составе капсул ганаксолон 225 мг.

Таблица 5. Описание функции ингредиентов в капсулах ганаксолон 225 мг

Ингредиент	Функция
Ганаксолон	Активный фармацевтический ингредиент
Гипромеллоза (Pharmacoat 603), Фарм. США/Евр. Фарм.	Стерический стабилизатор полимерных наночастиц
Натрия лаурилсульфат, Фарм. США, Евр. Фарм., НФ	Электростатический стабилизатор анионных наночастиц

30% Симетиконовая эмульсия (Dow Corning Q7-2587)	Противовспенивающий агент
Метилпарабен натрия (Нипагин М натрия)	Стабилизатор наночастиц и противомикробный консервант
Натрия бензоат Фарм. США/Евр. Фарм.	Стабилизатор наночастиц и противомикробный консервант
Лимонная кислота безводная, Фарм. США/Евр. Фарм.	Регулятор pH
Сахароза	Связующий агент/наполнитель
Натрия хлорид	Модификатор ионной силы
Пропиленгликоль 3350	Пластификатор
Пропиленгликоль 400	Пластификатор
Полисорбат 80	Неионный сурфактант, стабилизатор
Сферы из микрокристаллической целлюлозы (Celphere CP305)	Сердцевина IR гранул
Твердая желатиновая капсула, размер 00	Капсула для лекарственной формы

IR = Немедленное высвобождение

На Фиг. 3 представлено краткое изложение основных этапов способа приготовления суспензии, которые применяют к капсулам ганаксолон 225 мг. Способ производства, используемый для приготовления этих капсул, использует те же характеристики лекарственного продукта и те же количественные составы, и те же способы разбавления наноизмельченной дисперсии и стабилизации дисперсии. Таким образом, продукт из Примера 2 использует обычный промежуточный продукт стабилизированной дисперсии с продуктом из Примера 1. Метилпарабен натрия может быть замещен метилпарабеном.

В Таблице 5А обобщены результаты формальных данных о стабильности в течение тридцати шести месяцев для капсул ганаксолон 225 мг немедленного высвобождения (IR).

Таблица 5А. Формальные данные о стабильности в течение 36 месяцев капсул Ганаксолон немедленного высвобождения (IR) 225 мг (25°C/ОВ 60%).

Тест	Спецификации	Исходно	25 °C/60%RH							
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяцев	36 месяцев
Количественное содержание (% от заявленного количества)	90-110% от заявленного количества	101,4	100,9	100,3	99,2	99,8	99,3	100,6	100,6	98,4
Растворение	Не менее Q=80% за 45 минут	95%	94%	90%	89%	92%	94%	86%	91%	87%

Тест	Спецификации	Исходно	25 °C/60%RH							
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяцев	36 месяцев
Профиль 15 мин	Отчетные результаты	74, 84, 85, 88, 87, 86	79, 79, 77, 82, 82, 92	80, 85, 81, 70, 83, 78	81, 79, 77, 63, 82, 88, 72, 73	78, 82, 88, 86, 82	90, 63, 76, 83, 72, 77, 70, 88	69, 80, 71, 70, 72, 77, 68, 89, 48, 79, 70, 73	66, 62, 84, 55, 64, 74	57, 58, 42, 74, 35, 64, 60, 60, 47, 27, 79, 60
Профиль 30 мин	Отчетные результаты	93, 92, 92, 94, 96, 93	92, 94, 86, 88, 88, 97	86, 89, 88, 89, 85, 88	91, 87, 87, 80, 81, 86	88, 88, 90, 92, 94, 92	95, 88, 85, 91, 83, 93	80, 86, 77, 76, 78, 85, 83, 90, 76, 88, 81, 87	84, 83, 92, 83, 87, 89	75, 78, 81, 83, 66, 85, 79, 71, 86, 60, 86, 85
Профиль 45 мин	Не менее 80%	96, 94, 94, 95, 95, 95	94, 96, 92, 93, 93, 96	90, 90, 88, 91, 91, 90	93, 90, 89, 85, 85, 90	88, 90, 94, 93, 96, 94	95, 95, 95, 92, 91, 97	84, 88, 79, 83, 80, 86, 88, 91, 85, 90, 88, 88	89, 90, 92, 90, 91, 93	82, 88, 87, 88, 83, 90, 89, 79, 93, 84, 90, 91
Профиль 60 мин	Отчетные результаты	94, 92, 95, 95, 95, 96	95, 95, 94, 93, 95, 95	92, 90, 89, 90, 91, 89	94, 91, 90, 85, 86, 91	88, 92, 94, 93, 95, 93	95, 94, 94, 94, 91, 97	85, 88, 80, 85, 84, 85, 90, 91, 89, 91, 89, 88	93, 93, 94, 96, 93, 93	91, 92, 88, 89, 92, 91, 82, 91, 88, 90, 92
Размер частиц (D50) нм	250 - 450 нм Взвешенный по объему средний диаметр (D50)	339 нм	354 нм	336 нм	339 нм	335 нм	344 нм	368 нм	348 нм	360 нм

Пример 3

Пример 3 относится к многоцентровому испытанию 2 фазы с открытой этикеткой для ганаксолона (GNX) у детей с генетической эпилепсией (PCDH19, CDKL5, LGS и CSWS) (ClinicalTrials.gov, Идентификатор: NCT02358538). Было 11 девочек с эпилепсией PCDH19 в возрасте от 5 до 16 лет с подтвержденной генетической мутацией. В группе CDKL5 было 6 девочек и 1 ребенок мужского пола с подтвержденными генетическими мутациями. В группе синдрома Леннокса-Гасто было 10 детей. Двое детей с CSWS были включены в исследование. Исследование проводили с исходным уровнем 12 недель и до 26 недель лечения, за которым следовало 52 недели открытого лечения. Первичная эффективность была определена как процентное изменение частоты приступов за 28 дней относительно базового уровня, рассчитанное с использованием ежедневной регистрации судорог [Сроки: 26 недель]. Вторичными критериями эффективности были: Изменение по шкале оценки общего клинического впечатления, оцененное с помощью вопросника [Сроки: 26 недель]; Изменение общей оценки динамики состояния пациентом, оцененное с помощью вопросника. [Сроки: 26 недель]; Оценка безопасности и переносимости

немаскированного ганаксолон в качестве дополнительной терапии для неконтролируемых приступов у детей с редкими генетическими эпилепсиями на основе журнала неблагоприятных явлений и других оценок клинической безопасности [Сроки: 26 недель]; Частота отвечающих на лечение [Сроки: 26 недель]; и Дни без приступов [Сроки: 26 недель].

Как отмечено в Таблице 6, во множественных плацебо-контролируемых исследованиях ганаксолон по нескольким показаниям, включая эпилепсию, сообщается о нескольких побочных эффектах, которые встречаются с большей частотой, чем те, которые отмечались у субъектов, получавших плацебо. Эти побочные эффекты, как правило, умеренные и всегда были обратимыми. По сравнению с другими доступными методами лечения, ганаксолон, как было показано, является в целом безопасным и хорошо переносимым, и является безопасным долговременным вариантом для детей, обеспечивающим хороший контроль судорог. Четверо из 7 детей, включенных в это исследование, продолжают принимать ганаксолон. Нежелательные явления в этом исследовании аналогичны тем, о которых сообщалось для всех плацебо-контролируемых исследований, завершённых к настоящему времени, как показано в Таблице 6 ниже.

Таблица 6: Сводная таблица нежелательных явлений при плацебо-контролируемых исследованиях ганаксолон ($\geq 5\%$ для ганаксолон)

Нежелательные явления	Ганаксолон (n=750)	Плацебо (n=540)
Сонливость	134 (18%)	31 (6%)
Головокружение	95 (13%)	24 (4%)
Утомляемость	51 (7%)	21 (4%)
Головная боль	37 (5%)	28 (5%)

После скрининга и базовых оценок, давшие согласие пациенты были включены в 26-недельное исследование, в ходе которого исследователям было разрешено гибко дозировать ганаксолон до 1800 мг/сутки для пациентов, масса тела которых была >30 кг, или до 63 мг/кг/сутки для пациентов, масса тела которых была <30 кг. Первичным критерием эффективности является процент изменения по сравнению с базовым уровнем в 28-дневной частоте приступов. Безопасность и переносимость были в рамках вторичных критериев исследования.

В этом исследовании пероральную суспензию или капсулы ганаксолон применяли в общей сложности до 63 мг/кг/сутки (максимум 1800 мг/сутки) в течение 2-4 недель. Использовали примерно шесть-восемь шагов титрования, в зависимости от массы тела пациента. Детям с массой тела более 30 кг можно принимать капсулы ганаксолон. Пероральную суспензию ганаксолон вводили через шприц для перорального введения

три раза в день. Капсулы ганаксолона назначали два раза в день. Пациенты лучше усваивали ганаксолон во время еды (с молоком).

В Таблице 7 представлена рекомендуемая схема титрования по массе для пероральной суспензии ганаксолона.

Таблица 7

Предполагаемая схема титрования пероральной суспензии ганаксолона по массе тела

15 кг (33 фунта)

№ этапа титрования	мг/кг	Доза (мг)	Изменение дозы (мг/кг)	Общее изменение мг	Изменение дозы, %	Общее количество суспензии, мл
1	18	270				5.4
2	24	359	6	89	33%	7.2
3	32	478	8	119	33%	9.6
4	42	635	11	158	31%	12.7
5	54	810	12	175	27%	16.2
6	63	945	9	135	16%	18.9

20 кг (44 фунта)

№ этапа титрования	мг/кг	Доза (мг)	Изменение дозы (мг/кг)	Общее изменение мг	Изменение дозы, %	Общее количество суспензии, мл
1	18	360				7.2
2	24	479	6	119	33%	9.6
3	32	637	8	158	33%	12.7
4	42	847	10	210	31%	16.9
5	54	1080	12	233	27%	21.6
6	63	1260	9	180	16%	25.2

25 кг (55 фунтов)

№ этапа титрования	мг/кг	Доза (мг)	Изменение дозы (мг/кг)	Общее изменение мг	Изменение дозы, %	Общее количество суспензии, мл
1	18	450				9.0
2	24	599	6	149	33%	12.0
3	32	796	8	198	33%	15.9
4	42	1059	10	263	31%	21.2
5	54	1350	12	291	27%	27.0
6	63	1575	9	225	16%	31.5

30 кг (66 фунтов)

№ этапа титрования	мг/кг	Доза (мг)	Изменение дозы (мг/кг)	Общее изменение мг	Изменение дозы, %	Общее количество суспензии, мл
1	18	540				10.8
2	24	718	6	178	33%	14.4
3	32	955	8	237	33%	19.1
4	42	1270	10	315	31%	25.4
5	50	1500	8	230	18%	30.0
6	55	1650	5	150	11%	33.0
7	60	1800	5	150	9%	36.0

В Таблице 8 представлена рекомендуемая схема титрования по массе для пероральных капсул ганаксолона.

Таблица 8

Капсулы ганаксолона для индивидуумов с массой тела ≥ 30 кг

Этап титрования	Капсулы 200 мг			Капсулы 225 мг		
	Общая суточная доза	Число капсул AM	Число капсул PM	Общая суточная доза	Число капсул AM	Число капсул PM
1	400	1	1	450	1	1
2	600	1	2	675	1	2
3	800	2	2	900	2	2
4	1000	2	3	1125	2	3
5	1200	3	3	1350	3	3
6	1400	3	4	1575	3	4
7	1600	4	4	1800	4	4
8	1800	4	5			

Как и в случае пациентов с синдромом дефицита CDKL5, в группе PCDH19 был выявлен сигнал противозепилептического эффекта лечения ганаксолоном в этом открытом исследовании фазы 2 ганаксолона у детей с редкими генетическими эпилепсиями с неконтролируемыми приступами, несмотря на множественные предыдущие и одновременные схемы ПЭП. Предварительные данные от 11 пациентов с PCDH19 показали 9 из 11 пациентов с некоторой степенью снижения судорог, причем 4 пациента

достигли снижения судорог более чем на 50%, которое сохранялось в течение более 6 месяцев. Два пациента завершили 78 недель приема ганаксолон, и в настоящее время получают ганаксолон после проведения испытания, спонсируемого исследователем. Хотя данные не представлены, CGI-I по оценке клиницистов и родителей/попечителей показал улучшение в соответствии с контролем судорог.

Предварительные данные представлены в Таблице 9.

Таблица 9

Субъект	Изменение частоты судорог за 28 дней через 3 месяца, %	Изменение частоты судорог за 28 дней через 6	Дни без судорог за 28 дней через 3 месяца, %	Дни без судорог за 28 дней через 6 месяцев, %
1	-100,00	Эритема	23	-
2	-78,83	Возврат судорог	39	-
3	-74,17	-73,47	880	890
4	-52,30	-53,85	4	5
5	-33,29	-33,22	8	7
6	31,36	-25,68	18	27
7	-7,37	-5,26	18	14
8	-4,38	-2,56	49	32
9	106,67	140,00	-7	-3
10	353,25	Раннее прекращение	-19	-
11	1020,50	Раннее прекращение	-89	-

Описание исследователями клинического статуса пациентов показывает, что у некоторых детей, получавших ганаксолон, было значительное улучшение в проблемах, не связанных с судорогами.

По словам врача, который лечил 5 пациентов с синдромом дефицита CDKL5, все его пациенты получили пользу от лечения тем или иным способом, таким как снижение частоты приступов, снижение тяжести приступов и/или повышение внимания, связанное с более спокойным поведением.

Основываясь на известном механизме действия, доклинических и клинических данных и описательных отчетах исследователей, ганаксолон способен решать проблемы, связанные с припадками и не связанные с припадками, включая тревогу, плохое социальное взаимодействие, дефицит моторики и плохой сон, которые часто встречаются у детей с синдромом дефицита CDKL5.

Нежелательные явления, вероятно связанные с лечением ганаксолоном, представлены в Таблице 10 ниже.

Таблица 10

Нежелательное явление	PCDH19, N=11, N (%)
Сонливость	4 (36,4)
Головная боль	3 (27,3)
Судороги	3 (27,3)
Утомляемость	3 (27,3)
Повышенная температура	2 (18,2)
Боль в животе	2 (18,2)
Рвота	2 (18,2)

Из 4 завершивших лечение пациентов с CDKL5 у 3 наблюдалось снижение количества приступов >50%: 52%, 59% и 88% соответственно, а у 2 отмечалось явное улучшение числа дней без приступов (78%, 368%). Глобальный индекс Коннора для исследователей (CGI-I) и родителей (CGI-P) показал улучшение в соответствии с контролем судорог. Один пациент прервал лечение из-за отсутствия контроля над приступами; однако, надежность лица, осуществляющего уход, была поставлена под сомнение исследователем. Профиль безопасности и переносимости, наблюдаемый у этих пациентов, соответствовал более ранним исследованиям.

Предварительные данные от первых 6 пациентов с CDKL5 показали улучшение контроля судорог, которое сохраняется до 6 месяцев у 3 из 6 пациентов. У седьмого пациента, которого недавно добавили в исследование, после первых 28 дней лечения наблюдалось значительное уменьшение судорог. У четырех из 7 пациентов также увеличилось количество дней без судорог. Хотя это и не представлено, шкала общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I), оцененная клиницистом и родителем/попечителем, показала улучшение в соответствии с контролем судорог. Все субъекты получили пользу от лечения тем или иным способом, таким как снижение частоты приступов, снижение тяжести приступов и/или повышение внимания, связанного с более спокойным поведением. Аналогичные сообщения об усилении социального взаимодействия, снижении тяжести и продолжительности приступов и повышенном внимании поступали для детей с синдромом PCDH19 и синдромом Леннокса-Гасто, что еще раз подтверждает необходимость определения этих важных конечных точек в следующем клиническом исследовании ганаксолона при синдроме дефицита CDKL5. Один ребенок с мутацией PCDH19 был сильно аутичным и невербальным до лечения ганаксолоном. После того, как она начала лечение ганаксолоном, ее социальное взаимодействие и речь заметно улучшились (как документально подтверждено видео для

справки. Такие видео могут быть важным аспектом документирования изменений функциональных способностей у этих детей во время лечения ганаксолоном).

В Таблице 11 представлены уровни стероидов и нейростероидов у трех пациентов с самым высоким ответом на лечение, по сравнению с тремя пациентами с самым худшим ответом. Пациенты с высоким ответом имели >70% снижение судорог; у тех, кто не отвечал, было более 100% увеличения судорог. Один отвечающий на лечение пациент с высоким уровнем ответа и один не отвечающий на лечение пациент имели только базовые значения, поэтому базовые значения использовались как для базового, так и для 26-недельного моментов времени.

Таблица 11

(Нейро)стероид	Пациенты с высоким ответом на лечение, среднее значение в пг/мл		Пациенты с выраженным отсутствием ответа на лечение, среднее значение в пг/мл	
	Базовый уровень	26 недель	Базовый уровень	26 недель
Прегненолон	1064	966	1670	1968
Прегненолон-S	77	847	571	5829
5-альфа-ДГП	999	1158	93	4048
Аллопрегнанолон	56	72	67	183
Аллопрегнанолон-S	704	1780	11851	12676
Прегнанолон	23	14	0	15
Прегнанолон-S	407	94	0	0
ДГЭА	806	998	631	1608

Эти результаты показывают, что у тех пациентов, у которых наблюдается чрезвычайно высокий уровень ответа до 100% снижения судорог, значительно ниже фоновые нейростероиды плазмы, за исключением прегнанолона и прегнанолон-сульфата, которые могут фактически конкурировать с аллопрегнанолоном за сайты связывания ГАМК_A, в отличие от других. Эта особая картина высокого уровня нейростероидов в плазме сохраняется в течение 26 недель лечения ганаксолоном. Это означает, что можно прогнозировать, что пациенты с очень высоким фоновым уровнем нейростероидов, в частности аллопрегнанолона и особенно аллопрегнанолон-сульфата, плохо реагируют на аллопрегнанолон, ганаксолол или другие препараты на основе прегнанолона. Этот факт позволяет использовать терапию на основе прегнанолона, такого как ганаксолол, преимущественно у пациентов с низким фоновым уровнем нейростероидов, особенно аллопрегнанолона и аллопрегнанолон-сульфата, так как они могут наиболее вероятно вызывать ответ в высокой степени в отношении уменьшения судорог и общего контроля эпилепсии.

У пациентов с фокальным приступом судорожного расстройства ретроспективный анализ показал статистически значимое снижение частоты приступов у пациентов, получавших ганаксолон, принимающих 3 или более сопутствующих противоэпилептических препаратов (ПЭП), по сравнению с теми, кто получал плацебо (ClinicalTrials.gov, Идентификатор: NCT02358538). Ганаксолон был связан с 20% повышением снижения средней частоты приступов, по сравнению с плацебо, $p = 0,02$ (Lappalainen J, Tsai J, Amerine W, Patroneva. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Determine the Efficacy and Safety of Ganaxolone as Adjunctive Therapy for Adults with Drug-Resistant Focal-Onset Seizures Neurology 2017;88, 16 Supplement P5.237). Несмотря на численное превосходство, не было статистически значимого эффекта ганаксолон по сравнению с плацебо для тех субъектов, которые принимали менее 3 ПЭП. Эти данные указывают на эффективность ганаксолон для лечения наиболее рефрактерных пациентов с эпилепсией, которым требуются наиболее интенсивные схемы лечения. Пациенты с синдромом дефицита CDKL5 практически повсеместно невосприимчивы ко всем доступным ПЭП, несмотря на лечение несколькими сопутствующими препаратами.

На основании результатов, полученных на сегодняшний день, ганаксолон продемонстрировал хорошие долгосрочные показатели безопасности и переносимости у детей с этим тяжелым и в настоящее время неизлечимым расстройством. Как отмечено в Таблице 12, медианное процентное сокращение случаев судорог на 43% и 34% для детей с расстройствами CDKL5 и PCDH19, соответственно указывает на потенциал ганаксолон в существенном улучшении по сравнению с существующей терапией для детей с тяжелой, резистентной педиатрической генетической энцефалопатией, в частности, с синдромом дефицита CDL5.

Таблица 12

Группа	Переменная	Отметка	N	Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум
CDKL5	basertsz	Частота судорог базового уровня за 28 дней	7	1171,06	2111,09	115,71	33,67	5702,06
	seize28_3	Частота судорог после базового уровня за 28 дней – 3 месяца	7	821,16	1890,36	57,87	34,88	5101,29
	pctchg_3	Изменение частоты судорог, % - 3 месяца	7	-32,67	45,99	-49,99	-82,49	36,77
	seize28_6	Частота судорог после базового уровня за 28 дней – 6 месяцев	7	1373,85	3392,34	67,29	34,88	9065,28
	pctchg_6	Изменение частоты судорог, % - 6 месяцев	7	-16,81	73,28	-47,80	-87,54	99,88
	seize28_12	Частота судорог после базового уровня за 28 дней – 12 месяцев	3	114,39	79,94	76,54	60,41	206,23
	pctchg_12	Изменение частоты судорог, % - 12 месяцев	3	-56,12	29,95	-47,79	-89,35	-31,22

PCDH19	basertsz	Частота судорог базового уровня за 28 дней	11	38,43	34,36	19,12	4,67	112,00
	seize28_3	Частота судорог после базового уровня за 28 дней – 3 месяца	11	84,51	206,19	15,81	0,00	704,00
	pctchg_3	Изменение частоты судорог, % - 3 месяца	11	105,59	328,87	-7,37	-100,00	1020,50
	seize28_6	Частота судорог после базового уровня за 28 дней – 6 месяцев	11	84,41	206,27	15,81	0,00	704,00
	pctchg_6	Изменение частоты судорог, % - 6 месяцев	11	103,72	330,72	-25,68	-100,00	1020,50
	seize28_12	Частота судорог после базового уровня за 28 дней – 12 месяцев	7	24,25	17,69	19,44	3,92	49,67
	pctchg_12	Изменение частоты судорог, % - 12 месяцев	7	51,34	155,25	-8,57	-76,60	353,25

Эти предварительные данные очень хорошо выглядят по сравнению с результатами, приведенными в работе Müller A et al (Müller A, Helbig I, Jansen C, Bast T, Guerrini R, Jähn J, Muhle H, Auvin S, Korenke GC, Philip S, Keimer R, Striano P, Wolf NI, Püst B, Thiels Ch, Fogarasi A, Waltz S, Kurlmann G, Kovacevic-Preradovic T, Ceulemans B, Schmitt B, Philippi H, Tarquinio D, Buerki S, von Stülpnagel C, Kluger G. Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with CDKL5-related epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2016; Jan;20(1):147-51. 1), с общей частотой ответа 43% (3/7 субъектов), с 1 дополнительным субъектом, почти достигающим статуса ответа на лечение через 3 месяца, и 33% (2/6 субъектов) через 6 месяцев. По сравнению с этим, общий уровень ответа составил менее 10% для большинства ПЭП и стероидов через 6 месяцев. У пяти из 7 субъектов отмечалось повышение дней без судорог, которые в некоторых случаях заметно улучшались.

Вывод

На основе известного механизма действия, доклинических и клинических данных и описательных отчетов исследователей, ганаксолон способен решать проблемы, связанные с судорогами и не связанные с судорогами, включая тревогу, плохое социальное взаимодействие, моторный дефицит и плохой сон, которые часто встречаются у детей с синдромом дефицита CDKL5, PCDH19-зависимой эпилепсией, и другими генетическими эпилепсиями.

Исследование, проведенное на сегодняшний день у пациентов с PCDH19, показало, что: (i) медианное значение частоты приступов за 28 дней по сравнению с исходным уровнем в популяции ИТТ (с назначенным лечением) (первичная конечная точка) было уменьшено на 26% (n = 11, 4 пациента имели LOCF (последнее документированное значение)); (ii) медианное изменение по сравнению с исходным уровнем в дней, свободных от судорог, в популяции ИТТ (ключевая вторичная конечная точка), показало увеличение на 14% (n = 11); (iii) показатели по шкале общего клинического впечатления, оцениваемые исследователями (CGI-I) и попечителями (CGI-P), соответствовали контролю судорог; (iv)

два субъекта завершили продление 52 и продолжают получать ганаксолон через IND (испытание нового лекарственного средства), инициированное исследователем.

У другой группы пациентов в этом исследовании была эпилепсия PCDH19; и эта группа завершила исследование. Детская эпилепсия PCDH19 - это серьезный и редкий эпилептический синдром, который преимущественно поражает женщин. Состояние, вызванное унаследованной мутацией гена протокадгерина 19 (PCDH19), расположенного на X-хромосоме, характеризуется ранними и крайне переменными кластерными приступами, когнитивными и сенсорными расстройствами и поведенческими нарушениями. Ген PCDH19 кодирует белок протокадгерин 19, который является частью семейства молекул, поддерживающих связь между клетками в ЦНС. В результате мутации протокадгерин 19 может быть поврежден, ослаблен в своих функциях или вообще не продуцироваться. Аномальная экспрессия протокадгерина 19 связана с сильно переменными и рефрактерными судорогами, когнитивными нарушениями и поведенческими или социальными расстройствами с аутистическими признаками. В настоящее время нет утвержденных методов лечения детской эпилепсии PCDH19.

Всего в исследование было принято 11 девочек в возрасте от 4 до 15 лет с подтвержденной генетической мутацией PCDH19 и неконтролируемыми судорогами, несмотря на противоэпилептическую фармакотерапию. Ганаксолон изучали в качестве дополнительного лечения, при введении в виде жидкой пероральной суспензии или капсул в соответствии с графиком титрования в Таблицах 7 и 8, в течение 26 недель после установления базовой частоты приступов до 12 недель. Первичные и вторичные конечные точки были такими же, как для группы с дефицитом CDKL5.

Пример 4

Планировалось, что исследование из Примера 3 позволит выяснить, обеспечивает ли ганаксолон противосудорожную эффективность у детей с неконтролируемыми приступами при эпилепсии PCDH19, эпилепсии CDD, LGS и CSWS в открытом исследовании, подтверждающем концепцию (из-за конкурирующего исследования в данное исследование не были включены субъекты с синдромом Драве). В этом примере представлены дополнительные сведения, результаты и выводы об исследовании из Примера 3.

После установления базовой частоты приступов в исследование вошли подходящие субъекты, которые получали немаскированную пероральную суспензию ганаксолон или капсулы ганаксолон в дозах максимум до 1800 мг/сутки в течение до 6 месяцев. Максимальное участие в исследовании составило 94 недели: период скрининга до 12 недель для установления исходной частоты приступов, до 26 недель лечения, продление

на 52 недели для субъектов, получавших лечение ганаксолоном, и до 4 недель периода снижения титрования. Критерии принятия в испытание включали генетическую мутацию PCDH19 или генетическую мутацию CDD, подтвержденную генетическим тестированием в сертифицированной генетической лаборатории, и признанную патогенной или предположительно связанной с синдромом эпилепсии (субъекты с синдромом Драве должны были иметь мутацию SCN1A, подтвержденную генетическим тестированием в сертифицированной генетической лаборатории и признанную патогенной или предположительно связанной с синдромом эпилепсии). Субъекты, включенные в группу CSWS, должны иметь клинический диагноз CSWS, определенный детским неврологом с текущей или имеющейся в истории ЭЭГ во время сна, в соответствии с этим диагнозом (например, непрерывные [от 85% до 100%] в основном бисинхронные от 1,5 до 2 Гц [и 3 до 4 Гц] комплексы пик-волна во время медленного сна). Рефрактерные случаи LGS или CSWS, которые имели предшествующий ответ на стероид или АКТГ, также могли быть приняты в исследование. Кроме того, критерии судорог у испытуемых заключались в том, что у субъекта имелись (а) неконтролируемые кластерные судороги (3 или более судорог в течение 12 часов) каждые 6 недель или менее в течение базовой линии, или приступы эпилептического статуса на перемежающейся основе; или (b) неконтролируемые некластерные судороги (очаговые дискогнитивные, очаговые конвульсивные, атипичные абсансы, гемиклонические судороги, спазмы или судороги с тоническим спазмом) с частотой ≥ 4 судорог за 28-дневный период во время базового уровня; или (c) имели ≥ 4 генерализованных приступов (тонико-клонические, тонические, клонические, атонические судороги) в течение 28-дневного базового периода; или (d) имели субклинический синдром CSWS с клиническими проявлениями или без клинических проявлений на ЭЭГ.

Ганаксолол применяли в виде пероральной суспензии или капсул, и давали с пищей. Грейпфрут и грейпфрутовый сок были запрещены во время исследования.

Пероральную суспензию ганаксолола вводили через шприц для перорального применения родители или официальный опекун 3 раза в сутки (TID) после утреннего, полуденного и вечернего приема пищи или закусок. Каждая доза была разделена минимум на 4 часа и максимум на 8 часов. Пропущенная доза ганаксолола могла быть принята за 4 часа до следующей запланированной дозы; в противном случае пропущенную дозу не применяли.

Капсулы ганаксолола применяли со стаканом воды или другой жидкости 2 раза в сутки (BID) после утреннего и вечернего приема пищи или закуски. Ганаксолол применяли в виде пероральной суспензии или капсул в зависимости от массы тела субъекта при поступлении в исследование. Пероральную суспензию ганаксолола вводил

через шприц для перорального введения TID один из родителей или опекун после утреннего, полуденного и вечернего приема пищи или закуски. Каждая доза была разделена минимум на 4 часа и максимум на 8 часов. Капсулы ганаксолон применяли BID, после утреннего и вечернего приема пищи или закуски. Каждая доза была разделена минимум на 8 часов и максимум на 12 часов. Пропущенная доза лекарства могла быть принята за 8 часов до следующей дозы; в противном случае её не применяли. Капсулы следовало проглатывать целиком, а не открывать, измельчать или разжевывать.

Суспензия ганаксолон содержала 50 мг ганаксолон/мл, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, лаурилсульфат натрия, симетикон, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия, лимонную кислоту и цитрат натрия при pH 3,8-4,2, и была подслащена сукралозой и ароматизирована искусственным вишневым ароматизатором. Суспензия имела молочный вид и была упакована в бутылки из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с защищенной от детей крышкой. Ганаксолон применяли в концентрации 50 мг/мл (эквивалент ганаксолон) во флаконах по 120 мл, содержащих 110 мл ганаксолон.

Капсулы ганаксолон были выпущены в белых/непрозрачных желатиновых капсулах размером 00, упакованных в бутылки из ПЭВП с термозапечатанной фольгой и крышкой с защитой от детей. Каждая капсула содержала 200 мг или 225 мг ганаксолон и гидроксипропилметилцеллюлозу, сахарозу, полиэтиленгликоль 3350, полиэтиленгликоль 400, лаурилсульфат натрия, бензоат натрия, безводную лимонную кислоту, метилпарабен натрия, микрокристаллическую целлюлозу, 30% симетиконовую эмульсию, желатиновые капсулы, полисорбат 80 и хлорид натрия.

Для субъектов с массой тела >30 кг

Лечение ганаксоном было начато в дозе 900 мг/сутки в двух или трех дозах. Дозу увеличивали приблизительно на 20-50% с интервалами не менее 3 дней и не более 2 недель при условии, что текущая доза была приемлемо переносимой, пока не была достигнута необходимая эффективность или уровень максимально допустимой дозы (МДД) до максимума 1800 мг/сутки. Последующие корректировки дозы производили с шагом примерно от 20% до 50% с минимум 3 днями между изменениями дозы, если для безопасности не требовалось иное. При любом повышении дозы более 1500 мг/сутки требовалось посещение клиники, назначенное через 4-6 дней после увеличения дозы для оценки безопасности и переносимости. Максимально допустимая доза составила 1800 мг/сутки.

Для субъектов с массой тела ≤ 30 кг.

Для субъектов массой тела 30 кг (66 фунтов) или менее дозирование начинали с

дозы 18 мг/кг/сутки в два или три приема. Затем дозу увеличивали приблизительно с 20% до 50% с интервалами не менее 3 дней и не более 2 недель при условии, что текущая доза приемлемо переносилась, пока не была достигнута необходимая эффективность или уровень МДД. Последующие корректировки дозы производили с шагом примерно от 20% до 50% с минимальными 3 днями между изменениями дозы, если для безопасности не требовалось иное. Любое повышение дозы выше 54 мг/кг/сутки требовало посещения клиники, назначенного через 4-6 дней после увеличения дозы для оценки безопасности и переносимости. Максимально допустимая доза составляла 63 мг/кг/сутки (максимум 1800 мг/сутки).

Оценка эффективности

Первичным критерием оценки было процентное изменение частоты приступов (как отдельных приступов, так и кластеров) за 28 дней относительно исходного уровня.

Вторичные критерии оценки эффективности включали оценку процентного изменения частоты приступов (только отдельные припадки) за 28-дневный период от исходного уровня; процентное изменение частоты кластеров за 28-дневный период от исходного уровня; процентное изменение количества судорог на кластер; процентное изменение частоты приступов (индивидуальные приступы и приступы в кластерах) за 28-дневный период по сравнению с исходным уровнем для каждого подтипа судорог; самый продолжительный период времени отсутствия судорог или кластеров (%); изменение количества дней, свободных как от отдельных судорог, так и от кластеров за 28-дневный период, по сравнению с исходным уровнем; изменение количества дней без кластеров за 28-дневный период от базовой линии; изменение количества дней без отдельных судорог за 28-дневный период по сравнению с исходным уровнем; доля субъектов с $\geq 25\%$, 50% или 75% снижением частоты приступов в течение 28 дней (отдельные приступы и приступы в кластерах) по сравнению с исходным уровнем; и шкала общего клинического впечатления об улучшении: клиницист (CGII-C) и шкала общего клинического впечатления об улучшении: пациент/попечитель (CGII-P).

Общая частота приступов после 28-дневного базового периода была рассчитана как общее число отдельных приступов и кластеров в 26-недельном периоде лечения с открытой маркировкой, разделенное на количество дней с доступными данными о судорогах/кластерах в периоде, умноженное на 28. Базовая общая частота судорог за 28 дней была рассчитана как общее количество отдельных судорог и кластеров в базовом периоде, разделенное на количество дней с доступными данными о количестве судорог/кластеров в периоде, умноженное на 28. Расчет процента изменения от базового уровня в общей частоте приступов за 28 дней выполняли следующим образом для

каждого субъекта:

$$\left(\frac{[\text{Частота судорог после базового уровня в течение 28 дней}] - [\text{Частота судорог базового уровня 28 дней}]}{[\text{Частота судорог базового уровня 28 дней}]} \right) \times 100\%$$

Значения базового уровня и после базового уровня, и арифметические и процентные изменения от базового уровня в общей частоте приступов за 28 дней были обобщены в группе отдельно с использованием описательной статистики в популяции МПТ (модифицированной группе «все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата») и популяции РР (группе пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом), если они различались.

Анализы вторичных показателей эффективности были следующими: Процентное изменение частоты индивидуальных приступов за 28-дневный период от базового уровня; Процентное изменение частоты кластеров за 28-дневный период от базового уровня; Процентное изменение среднего числа приступов на кластер от базового уровня; Процентное изменение общей частоты приступов (отдельных приступов и кластеров) за 28-дневный период по сравнению с базовым уровнем для каждого подтипа судорог; Процентное изменение дней без отдельных судорог и дней без кластеров от исходного уровня; Процентное изменение отдельных дней без судорог от базового уровня; Процентное изменение дней без кластеров от базового уровня; Изменение наиболее длительного периода времени без индивидуальных приступов и без кластеров (%) от базового уровня; Доля субъектов с 25%, 50% или 75% снижением общей частоты приступов за 28 дней (сумма отдельных приступов и кластеров) по сравнению с исходным уровнем; и Частота и процент ответов по CGII-C (шкале общего клинического впечатления об улучшении: клиницист) и CGII-P (шкале общего клинического впечатления об улучшении: пациент/попечитель). Все вторичные показатели эффективности были обобщены с использованием описательной статистики.

Всего в исследование было включено 30 субъектов: половина (15 субъектов) завершила 26-недельный открытый курс лечения, а половина (15 субъектов) прекратила исследование. В целом, основными причинами прекращения исследования в безопасной популяции были недостаточная эффективность (8 субъектов [26,7%]) и НЯ или СНЯ (4 субъекта [13,3%]). Все 30 (100,0%) субъектов были в группе безопасности и группе МПТ. В Таблице 13 представлено расположение субъектов в течение 26-недельного периода с применением немаскированного препарата.

Таблица 13. Данные по субъектам (26-недельный период приема немаскированного препарата, все принятые в исследование субъекты)

Категория	CDKL5 N = 7 n (%)	CSWS N = 2 n (%)	LGS N = 10 n (%)	PCDH19 N = 11 n (%)	Всего N = 30 n (%)
Принятые в исследование субъекты	7 (100,0)	2 (100,0)	10 (100,0)	11 (100,0)	30 (100,0)
Популяция для оценки безопасности ^{1,2}	7 (100,0)	2 (100,0)	10 (100,0)	11 (100,0)	30 (100,0)
MITT популяция ^{1,3}	7 (100,0)	2 (100,0)	10 (100,0)	11 (100,0)	30 (100,0)
PP популяция ^{1,4}	7 (100,0)	2 (100,0)	8 (80,0)	10 (90,9)	27 (90,0)
Субъекты из популяции для оценки безопасности, завершившие 26-недельный период приема немаскированного препарата ⁵	4 (57,1)	0	5 (50,0)	6 (54,5)	15 (50,0)
Субъекты из популяции для оценки безопасности, прервавшие 26-недельный период приема немаскированного препарата ⁵	3 (42,9)	2 (100,0)	5 (50,0)	5 (45,5)	15 (50,0)
Причины прекращения испытания					
НЯ или СНЯ	0	1 (50,0)	1 (10,0)	2 (18,2)	4 (13,3)
Отсутствие эффективности	1 (14,3)	1 (50,0)	3 (30,0)	3 (26,7)	8 (26,7)
Лабораторная аномалия, которая не была НЯ/СНЯ	0	0	0	0	0
Утрата возможности связаться с пациентом	0	0	0	0	0
Несоблюдение протокола	0	0	1 (10,0)	0	1 (3,3)
Другое	1 (14,3)	0	0	0	1 (3,3)
Беременность	0	0	0	0	0
Отзыв информированного согласия	1 (14,3)	0	0	0	1 (3,3)

НЯ = нежелательное явление; CDKL5 = синдром дефицита циклинзависимого киназоподобного белка 5 (CDD); CSWS = продолженная спайк-волновая активность во сне; LGS = синдром Леннокса-Гасто; MITT = модифицированная группа всех рандомизированных пациентов, получивших не менее одной дозы исследуемого препарата; PCDH19 = протокадгерин 19; PP = группа пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом; СНЯ = серьезное нежелательное явление.

¹ Проценты на основе всех субъектов, принятых в исследование.

² Популяция для оценки безопасности включала всех участников исследования, которые получали как минимум 1 дозу исследуемого препарата.

³ Популяция MITT включала всех субъектов, принятых в исследование, которые получали по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата и предоставляли данные в течение по меньшей мере 1 календарного дня после базового уровня.

⁴ Популяция PP включала субъектов, которые получали исследуемое лекарственное средство в течение по меньшей мере 6 недель в дозах от 900 мг/сутки до 1800 мг/сутки и без какого-либо серьезного нарушения протокола.

⁵ Проценты основаны на популяции для оценки безопасности.

Демографические и другие базовые характеристики для групп MITT и PP были аналогичны таковым для группы оценки безопасности.

Таблица 14. Демографические и другие характеристики базового уровня (популяции для оценки безопасности)

Категория	CDKL5 N = 7	CSWS N = 2	LGS N = 10	PCDH19 N = 11	Всего N = 30
Возраст (годы)					
п	7	2	10	11	30
Среднее значение (SD)	7,57 (5,167)	11,55 (5,728)	9,12 (2,352)	9,00 (3,956)	8,88 (3,834)
Медиана	7,70	11,55	9,40	8,30	8,70
Минимум, Максимум	2,6, 16,5	7,5, 15,6	4,5, 13,1	5,0, 16,4	2,6, 16,5
Пол, п (%)					
Мужчины	1 (14,3)	1 (50,0)	3 (30,0)	0	5 (16,7)
Женщины	6 (85,7)	1 (50,0)	7 (70,0)	11 (100,0)	25 (83,3)
Этническая принадлежность, п (%)					
Испаноязычные или латиносы	0	0	4 (40,0)	3 (27,3)	7 (23,3)
Не-испаноязычные или не-латиносы	7 (100,0)	2 (100,0)	6 (60,0)	8 (72,7)	23 (76,7)
Раса, п (%)					
Американские индейцы или представители коренного населения Аляски	0	0	0	0	0
Азиаты	0	0	0	0	0
Чернокожие или афроамериканцы	0	0	2 (20,0)	0	2 (6,7)
Представитель коренного населения Гавайских или других островов Тихого океана	0	1 (50,0)	0	0	1 (3,3)
Представители европеоидной расы	7 (100,0)	1 (50,0)	4 (40,0)	10 (90,9)	22 (73,3)
Другие	0	0	3 (30,0)	0	3 (10,0)
Представители смешанной расы	0	0	1 (10,0)	1 (9,1)	2 (6,7)
Число сопутствующих ПЭП, принимаемых до лечения, п (%)					
0	5 (71,4)	2 (100,0)	8 (80,0)	8 (72,7)	23 (76,7)
1	1 (14,3)	0	0	1 (9,1)	2 (6,7)
2	0	0	1 (10,0)	0	1 (3,3)
3	0	0	1 (10,0)	0	1 (3,3)
5	0	0	0	1 (9,1)	1 (3,3)
6	1 (14,3)	0	0	1 (9,1)	2 (6,7)

ПЭП = противоэпилептический препарат; CDKL5 = синдром дефицита циклин-зависимого киназоподобного белка 5 (CDD); CSWS = продолженная спайк-волновая активность во сне; LGS = синдром Леннокса-Гасто; PCDH19 = протокадгерин 19.

Анализ первичных критериев эффективности

Процентное изменение общей частоты приступов за 28 дней для суммы отдельных приступов и кластеров в 26-недельном периоде открытого лечения относительно базового уровня представлено для популяции MITT в Таблице 13. Через первые 3 месяца (в день 91) среднее процентное изменение по сравнению с базовым уровнем составило 31,23%

(SD = 41,44%), 122,10% (SD = 321,12%) и 52,83% (SD = 234,08%) для групп CDD, LGS и PCDH19, соответственно. Медиана процентного изменения на 91 день составила 47,34%, 10,22% и 25,98% для групп CDD, LGS и PCDH19, соответственно.

На 26 неделе среднее процентное изменение по сравнению с базовым уровнем составило 20,55% (SD = 60,59%), 125,38% (SD = 319,05%) и 46,36% (SD = 235,66%) для групп CDD, LGS и PCDH19, соответственно. Медиана процентного изменения от базовой линии до 26 недели составила 37,70%, 9,19% и 24,59% для групп CDD, LGS и PCDH19, соответственно.

В популяции PP среднее процентное изменение общей частоты приступов за 28 дней от базового уровня до 26 недели составило 20,55%, 18,43% и 60,99% для групп CDD, LGS и PCDH19, соответственно. Медиана процентного изменения от базового уровня до 26 недели составила 37,70%, 11,15% и 22,11% для групп CDD, LGS и PCDH19, соответственно.

Таблица 15. Перечень результатов для частоты приступов за 28 дней для суммы индивидуальных приступов и кластеров (популяция MITT)

Интервальная статистика	CDKL5 N = 7	LGS N = 10	PCDH19 N = 11
Базовый уровень			
Среднее значение (SD)	205,72 (221,601)	111,07 (131,835)	21,27 (31,605)
Медиана	104,67	63,49	12,92
Минимум, максимум	33,7; 669,3	9,3; 461,0	2,7; 112,0
После базового уровня до месяца 3 (День 91)			
Среднее значение (SD)	129,78 (184,270)	263,91 (502,477)	19,82 (30,569)
Медиана	55,69	75,91	7,78
Минимум, максимум	39,2; 544,4	6,2; 1652,0	0,0; 106,8
Процентное изменение от базового уровня (на День 91)			
Среднее значение (SD)	-31,23 (41,438)	122,10 (321,124)	52,83 (234,084)
Медиана	-47,34	-10,22	-25,98
Минимум, максимум	-80,9; 36,8	-68,1; 904,3	-100,0; 723,2
Открытый период 26 недель после базового уровня			
Среднее значение (SD)	137,70 (196,024)	263,66 (502,176)	19,85 (30,850)
Медиана	67,29	65,08	5,42
Минимум, максимум	37,3; 579,5	5,6; 1652,0	0,0; 106,8
Процентное изменение от базового уровня (на 26 Неделю)			
Среднее значение (SD)	-20,55 (60,588)	125,38 (319,051)	46,36 (235,661)
Медиана	-37,70	-9,19	-24,59
Минимум, максимум	-85,3; 99,9	-71,2; 904,3	-100,0; 723,2

CDKL5 = синдром дефицита циклинзависимого киназоподобного белка-5 (CDD); LGS = синдром Леннокса-Гасто; MITT = модифицированная группа всех рандомизированных пациентов, получивших не менее одной дозы исследуемого препарата; PCDH19 = протокадгерин 19.

Примечание: Частота приступов включает все подтипы приступов, представленные как индивидуальные или кластерные судороги. В пределах каждого интервала 28-дневную частоту приступов рассчитывали как общее количество приступов в интервале, поделенное на количество дней с доступными данными о приступах в этом интервале, умноженное на 28. Базовый интервал состоял из 12 недель до первой дозы. Процентные изменения были рассчитаны только для субъектов с ненулевыми базовыми значениями.

На Фиг. 4 представлена кумулятивная кривая отвечающих на лечение с точки зрения частоты приступов за 28 дней для суммы отдельных приступов и кластеров.

Сводка процентного изменения 28-дневной частоты индивидуальных приступов относительно базового уровня для популяции MITT представлена в Таблице 16. В группах CDD и PCDH19 наблюдалось меньшее количество индивидуальных приступов в День 91 по сравнению с базовым уровнем (среднее процентное изменение по сравнению с базовым уровнем -30,33% [SD = 39,83%] и -16,92% [SD = 89,11%], соответственно), в то время как в группе LGS наблюдался рост частоты индивидуальных приступов в День 91 по сравнению с базовым уровнем (среднее процентное изменение по сравнению с базовым уровнем 226,72% [SD = 496,75%]). На 26 неделе тенденция осталась прежней со средним процентным изменением от базового уровня -21,06 (SD = 59,25%) для группы CDD, 229,90% (SD = 494,16%) для группы LGS и -23,95% (SD = 88,22%) для группы PCDH19.

Таблица 16: Сводная информация о частоте индивидуальных приступов за 28 дней (популяция MITT)

Интервальная статистика	CDKL5 N = 7	LGS N = 10	PCDH19 N = 11
Частота отдельных приступов за 28 дней от базового уровня			
n	7	10	11
Среднее значение (SD)	153,88 (150,890)	101,57 (126,196)	16,61 (32,662)
Медиана	103,33	59,13	4,10
Минимум; максимум	33,7; 485,9	0,0; 429,0	0,3; 112,0
После базового уровня до Месяца 3 (День 91)			
n	7	10	11
Среднее значение (SD)	103,69 (131,580)	256,48 (503,934)	7,29 (9,225)
Медиана	53,82	64,71	2,49
Минимум; максимум	29,6; 397,0	5,0; 1652,0	0,0; 28,9
Процентное изменение от базового уровня (на День 91)			
n	7	9	11

Интервальная статистика	CDKL5 N = 7	LGS N = 10	PCDH19 N = 11
Среднее значение (SD)	-30,33 (39,827)	226,72 (496,750)	-16,92 (89,106)
Медиана	-46,64	-9,56	-38,48
Минимум; максимум	-80,9; 36,8	-67,3; 1265,8	-100,0; 203,7
26-недельный период открытого лечения после базового уровня			
n	7	10	11
Среднее значение (SD)	103,70 (118,977)	257,07 (503,453)	7,28 (9,833)
Медиана	67,29	55,93	2,26
Минимум; максимум	23,5; 367,4	5,0; 1652,0	0,0; 29,9
Процентное изменение от базового уровня (на 26 неделе)			
n	7	9	11
Среднее значение (SD)	-21,06 (59,247)	229,90 (494,164)	-23,95 (88,222)
Медиана	-38,10	5,04	-34,48
Минимум; максимум	-84,8; 99,9	-72,8; 1265,8	-100,0; 203,7

CDKL5 = синдром дефицита циклинзависимого киназоподобного белка-5 (CDD); LGS = синдром Леннокса-Гасто; MITT = модифицированная группа всех рандомизированных пациентов, получивших не менее одной дозы исследуемого препарата; PCDH19 = протокадгерин 19.

Примечание: Частота приступов включает все подтипы приступов, представленные как отдельные приступы. Исходную частоту приступов в течение 28 дней рассчитывали как общее количество приступов в базовом периоде (ретроспективный базовый уровень от 4 недель до 12 недель), поделенное на количество дней с доступными данными о приступах в периоде, умноженное на 28. Частоту приступов за 28 дней после базового уровня рассчитывали как общее количество приступов в 28-недельном периоде открытого исследования, поделенное на количество дней с доступными данными о приступах за период, умноженное на 28.

Что касается общего клинического впечатления об улучшении, в конце 26-й недели в группе CDD у 3 субъектов (42,9%) отмечалось значительное улучшение, у 0 субъектов отмечено очень значительное улучшение; в группе LGS у 1 субъекта (14,3%) отмечено значительное улучшение, а у 1 субъекта (14,3%) отмечено очень значительное улучшение; и в группе PCDH19 у 2 субъектов (22,2%) отмечено значительное улучшение, а у 2 субъектов (22,2%) отмечено очень значительное улучшение.

Ганаксолон был в целом безопасен и хорошо переносился пациентами с эпилептическими расстройствами. В целом, на основе оценки нежелательных явлений, возникших в ходе лечения («НЯВЛ») в популяции для оценки безопасности, лечение

ганаксолоном хорошо переносилось в разных группах. В группе CDD 6 субъектов (85,7%) испытали в общей сложности 45 НЯВЛ; в группе CSWS у 1 субъекта (50,0%) было 7 НЯВЛ; в группе LGS у 7 субъектов (70,0%) отмечено 24 НЯВЛ; и в группе PCDH19 у 11 субъектов (100,0%) отмечено 95 НЯВЛ.

В общей сложности 83,3% субъектов в целом испытали НЯВЛ: 23,3% легкие, 46,7% умеренные, 13,3% тяжелые. Шесть субъектов (20,0%) испытывали СНЯ, 16 субъектов (53,3%) имели НЯВЛ, связанные с лечением, и 4 субъекта (13,3%) имели НЯВЛ, которые приводили к отмене исследуемого лекарственного средства. О смерти в этом исследовании не сообщалось.

Предварительные результаты, касающиеся корреляции базовых уровней эндогенного аллопрегнанолонa и изменения частоты приступов (эффективности), представлены на Фиг. 10, которая представляет собой график аллопрегнанолонa в плазме у каждого субъекта по сравнению с процентным изменением частоты приступов при введении ганаксолона в соответствии с этим Примером. На Фиг. 10 каждый замкнутый круг представляет уникального субъекта в испытании. На Фиг. 10 процентное изменение частоты приступов -100% означает полную свободу от приступов, то есть, что субъект не испытывал никаких приступов в течение 26-недельного периода исследования. Это является наилучшим результатом. Значения от 0 до -100% показывают эффективность режима лечения ганаксолоном в этом Примере. Как видно из результатов, представленных на Фиг. 10, субъекты, у которых уровень аллопрегнанолонa в плазме составлял менее 200 пг/мл (и менее 100 пг/мл, и менее примерно 75 пг/мл, а у некоторых пациентов менее примерно 50 пг/мл) лучше всего реагировали на режим дозирования ганаксолона в этом Примере.

Пример 5

Исследование с приемом единственной дозы натошак и после пищи

0,3 мкМ суспензию ганаксолона из Примера 1 применяли у здоровых добровольцев в дозе 200 мг натошак и в дозе 400 мг натошак и с пищей с высоким содержанием жира. Эффект приема с пищей/натошак в виде 2 и 3-кратных изменений наблюдался по $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{max} , соответственно. Параметры при дозах 200 и 400 мг в состоянии натошак были пропорциональны дозе.

Краткое изложение фармакокинетических параметров ганаксолона после однократной дозы суспензии ганаксолона 0,3 микрон у здоровых добровольцев в состоянии после приема пищи и натошак представлено в Таблице 17.

Таблица 17

Параметр	Доза ганаксолона и состояние		
	200 мг натощак (N=6)	400 мг натощак (N=6)	400 мг после еды (N=6)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (нг·ч/мл)	184,3 (104,52)	298,1 (144,89)	924,9 (394,17)
AUC _(0-∞) (нг·ч/мл)	327,1 (89,16)	540,7 (177,25)	1169,5 (432,82)
C _{max} (нг/мл)	37,27 (25,374)	57,27 (37,651)	166,31 (60,976)
C _{max} /Доза (нг/мл/мг)	0,1864 (0,12687)	0,1432 (0,09413)	0,4158 (0,15244)
T _{max} (ч)	1,000 (1,00, 1,50)	1,00 (0,50, 1,02)	1,250 (0,50, 2,00)
T _{1/2} (ч)	22,32 (24,203) ^a	21,45 (18,897)	29,27 (0,842)

AUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени; C_{max}= максимальная концентрация; T_{1/2}= время полужизни; T_{max}= время максимальной концентрации

^a N=3

Капсула 0,3 микрон ганаксолона из Примера 2 была испытана при приеме однократных доз после еды/натощак 200, 400 и 600 мг, а также многократных доз 200, 400 и 600 мг два раза в сутки (400 мг/сутки, 800 мг/сутки и 1200 мг/сутки) у здоровых добровольцев.

Профиль средней концентрации ганаксолона в плазме после однократного перорального приема капсул ганаксолона 0,3 микрон из Примера 2 у здоровых добровольцев после приема пищи с высоким содержанием жира показан на Фиг. 5.

Профили зависимости средней концентрации ганаксолона в плазме от времени после перорального приема однократной и многократной BID дозы капсул ганаксолона 0,3 микрон из Примера 2 со стандартным приемом пищи или закуски у здоровых добровольцев показаны на Фиг. 6.

После перорального применения капсул ганаксолона 0,3 микрон показана фаза быстрого распределения с последующей более длительной фазой элиминации (Фиг. 5).

Однократные дозы в состоянии натощак и в состоянии после приема пищи с высоким содержанием жира показали среднее геометрическое отношение (GMR) между состоянием после приема пищи и натощак 2,2; 3,2 и 4,9 для C_{max} и 1,8; 2,4 и 3,8 для AUC (0-∞) для доз 200, 400 и 600 мг, соответственно. В состоянии после приема пищи значения AUC(0-∞) и C_{max} были близки к дозо-пропорциональным. В состоянии натощак значения C_{max} и AUC(0-∞) были менее пропорциональны дозе в диапазоне доз 200 мг, 400 мг и 600 мг, причем значение C_{max} было менее пропорционально дозе, чем AUC(0-∞). В состоянии после приема пищи значения AUC(0-t) для капсул ганаксолона 0,3 микрон в дозах 200, 400 и 600 мг были близки к дозо-пропорциональным (GMR 108% и 130%,

соответственно), как и значения C_{max} (GMR 91% и 106%, соответственно). В состоянии натощак наблюдался высокий уровень CL ганаксолон. В исследовании с капсулами 0,3 микрон значения клиренса при пероральном приеме CL/F статистически не отличались от доз от 200 до 600 мг, и составляли от 586 до 433 л/ч. Параметры фармакокинетики при приеме натощак и с пищей с высоким содержанием жира для исследования представлены на Фиг. 5 и Фиг. 6, соответственно.

Краткое изложение фармакокинетических параметров ганаксолон после однократного перорального приема капсул ганаксолон 0,3 микрон у здоровых добровольцев в состоянии натощак представлено в Таблице 18.

Таблица 18

Параметр	200 мг (N=6)			400 мг (N=6)			600 мг (N=6)		
	Среднее	SD	КВ%	Среднее	SD	КВ%	Среднее	SD	КВ%
C_{max} (нг/мл)	27,9	14,5	52	35,7	18,1	51	41,0	21,5	53
T_{max}^a (ч)	2,00	[1,00; 2,00]	31	1,50	[1,00; 2,00]	37	2,00	[1,00; 3,00]	45
$AUC_{(0-24)}$ (нг·ч/мл)	164	45,0	27	282	147	52	292	209	71
$AUC_{(0-\infty)}$ (нг·ч/мл)	229	111	48	404	230	57	498	326	65
CL/F (л/ч)	1040	430	41	1310	701	54	2220	2600	117
$T_{1/2}^b$ (ч)	6,93	7,80	112	13,3	8,04	61	10,6	30,0	283

AUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени; CL/F= клиренс при пероральном приеме; C_{max} = максимальная концентрация; КВ%=процент коэффициента вариации; N= число субъектов; SD= стандартное отклонение; $T_{1/2}$ = время полужизни; T_{max} = время максимальной концентрации.

^a Выражено в виде медианы и диапазона.

^b Выражено в виде гармонического среднего и псевдо-стандартного отклонения на основе вариации путем расщепления.

Краткое изложение фармакокинетических параметров ганаксолон после однократного перорального приема капсул ганаксолон 0,3 микрон у здоровых добровольцев в состоянии после приема пищи с высоким содержанием жира представлено в Таблице 19.

Таблица 19

Параметр	200 мг (N=6)			400 мг (N=6)			600 мг (N=6)		
	Среднее	SD	КВ%	Среднее	SD	КВ%	Среднее	SD	КВ%
C_{\max} (нг/мл)	61,9	27,7	45	106	35,0	33	190	62,6	33
T_{\max}^a (ч)	3,00	[2,00, 6,00]	45	3,00	[2,00, 6,00]	51	4,50	[3,00, 6,00]	37
$AUC_{(0-24)}$ (нг·ч/мл)	419	202	48	815	396	49	1310	487	37
$AUC_{(0-\infty)}$ (нг·ч/мл)	432	227	52	966	590	61	1610	617	38
CL/F (л/ч)	586	308	53	545	271	50	433	209	48
$T_{1/2}^b$ (ч)	3,46	2,26	65	6,56	6,11	93	18,7	17,4	93

AUC= площадь под кривой зависимости концентрации от времени; CL/F= клиренс при пероральном приеме; C_{\max} = максимальная концентрация; КВ%=процент коэффициента вариации; N= число субъектов; SD= стандартное отклонение; $T_{1/2}$ = время полужизни; T_{\max} = время максимальной концентрации.

^a Выражено в виде медианы и диапазона.

^b Выражено в виде гармонического среднего и псевдо-стандартного отклонения на основе вариации путем расщепления.

Композиция капсулы ганаксолон 0,3 микрон была разработана, чтобы максимизировать время контакта в желудке и тонкой кишке для обеспечения увеличенного эффективного $T_{1/2}$ при введении в условиях повторных доз BID. При однократной дозе капсулы давали более вариабельную фармакокинетику по сравнению с суспензией 0,3 микрон, вероятно, из-за удержания частиц в желудке и тонкой кишке, что приводило к более изменчивым данным через 24 часа после приема дозы. Интраиндивидуальная вариабельность концентраций в плазме через 24-72 часа после введения дозы приводила к тому, что значения $T_{1/2}$ элиминации имели наибольшую вариабельность. Увеличение $T_{1/2}$ от 200 мг до 600 мг доз капсул с ганаксоном, по-видимому, не является эффектом насыщения, поскольку значения AUC от 200 мг до 600 мг были близки к пропорциональной дозе, тогда как значения $T_{1/2}$ составляли 3,46 часа и 18,7 часа, соответственно. Увеличение $T_{1/2}$ с увеличением дозы, вероятно, связано с тем фактом, что при более высоких дозах фаза элиминации для этого состава была более заметной у субъектов из-за более высокой лекарственной загрузки в липофильные ткани.

Сайт-специфический анализ ЖКТ абсорбции ганаксолон не проводился; однако почти нет значений максимальной концентрации (T_{\max}) в диапазоне ожидаемой доставки в ободочную кишку (от 7 до 10 часов), что свидетельствует о том, что большая часть

абсорбции ганаксолонa, вероятно, происходит в тонкой кишке.

Краткое изложение фармакокинетических параметров ганаксолонa (среднее значение [SD]) после однократного приема составов ганаксолонa 0,3 микрон у здоровых добровольцев после приема пищи с высоким содержанием жира представлено в Таблице 20.

Таблица 20

Доза ^a (мг)	N	AUC _(0-∞) (нг·ч/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} ^b (ч)	T _{1/2} (ч)
(Суспензия 0,3 микрон)					
400 мг (50 мг/мл)	6	1169 (433)	166 (61)	1 (0,5-2)	29,3 (0,84)
(Капсулы 0,3 микрон)					
200 мг; 1 капсула	6	432 (227)	61,9 (27,7)	3,0 (2-6)	3,5 (2,3)
400 мг; 2 капсулы	6	966 (590)	106 (35)	3,0 (2-6)	6,6 (6,1)
600 мг; 3 капсулы	6	1610 (617)	190 (62,6)	4,5 (3-6)	18,7 (17,4)
AUC= площадь под кривой зависимости концентрации от времени; C _{max} = максимальная концентрация; N= число субъектов; SD= стандартное отклонение; T _{1/2} = время полужизни; T _{max} = время максимальной концентрации					
^a Концентрация дозируемого раствора в скобках,					
^b Медиана (диапазон)					

Пример 6

Исследование фармакокинетики с приемом многократной дозы

Исследования нескольких доз пероральных препаратов ганаксолонa проводили на здоровых добровольцах. Капсулы ганаксолонa 0,3 микрон применяли дважды в день со стандартной едой или закуской в течение 7 дней и в увеличивающихся дозах. Данные фармакокинетики для этих исследований представлены в Таблице 21.

В 7-дневном исследовании с капсулами ганаксолонa 0,3 микрон в дозах 200, 400 и 600 мг два раза в день стационарное состояние было достигнуто в течение 48 часов при приеме со стандартной пищей или закуской. В стационарном состоянии среднее значение C_{max} и AUC(0-12) были близки к дозо-пропорциональным. C_{max} и AUC(0-12) были одинаковыми в разных дозах при сравнении приема с пищей с высоким содержанием жира или приемом со стандартной пищей/закуской, при этом доза 600 мг имела среднее значение AUC(0-12) приблизительно на 25% ниже при приеме со стандартной пищей/закуской, чем при приеме с пищей с высоким содержанием жира. Минимальные уровни после 7 дней приема при 200, 400 и 600 мг два раза в сутки составили 14,3 нг/мл, 39,4 и 56,4 нг/мл. Накопление для AUC(0-12) составило приблизительно от 43 до 81%, что привело к эффективному T_{1/2} при дозе BID от 7 до 10 часов. Кривые зависимости концентрации в плазме от времени показаны на Фиг. 7. ФК стационарного состояния

капсул ганаколлона 0,3 микрон не продемонстрировала значительного суточного эффекта.

Равновесное состояние было достигнуто в течение 3 дней после введения 600, 800 и 1000 мг ВІD ганаколлона здоровым субъектам. Режимы со средней и высокой дозой начинали спустя 3 дня в режимах с низкой и средней дозой, соответственно. Как правило, ганаколлон быстро абсорбировался после перорального введения, и средняя C_{max} была достигнута в течение 2 часов после приема многократной дозы; медиана T_{max} не зависела от уровня дозы. Среднее значение C_{max} составило 224, 263 и 262 нг/мл для 3 уровней дозы; статистически оно не было пропорциональным дозе, причем диспропорциональность обусловлена главным образом отсутствием увеличения дозы от 800 до 1000 мг. C_{min} , C_{avg} и AUC_{τ} продемонстрировали сходные тенденции в субпропорциональности. Пропорциональность сохранялась от 600 мг до 800 мг. Кривые зависимости концентрации в плазме от времени показаны на Фиг. 8, а суточные минимальные уровни показаны на Фиг. 9. Средний кажущийся общий клиренс организма и средняя флуктуация в стационарном состоянии варьировали от 609 до 770 л/час и от 172% до 191% соответственно, в диапазоне доз от 600 до 1000 мг ганаколлона ВІD. Эти данные позволяют предположить, что в диапазоне доз от 600 до 1000 мг два раза в сутки в условиях после приема пищи воздействие ганаколлона увеличивается, хотя и менее чем пропорционально, с увеличением дозы, причем эта диспропорциональность более выражена в верхнем конце диапазона доз.

Таблица 21. Краткое изложение средних (SD) фармакокинетических параметров ганаколлона после приема многократных доз капсул ганаколлона 0,3 микрон у здоровых добровольцев.

Доза	День испытания	AUC _(0-Last) (нг·ч/мл)	C_{max} (нг/мл)	$C_{min ss}$ (нг/мл)	T_{max}^a (ч)
Исследование (ВІD в течение 7 дней, N=6) капсулы 0,3 микрон со стандартной пищей или закуской					
Доза 200 мг АМ	День 1	387 (186)	96,9 (57,5)	НП	3,0 (2-3)
Доза 200 мг АМ	День 7	555 (230)	110 (42,7)	14,3 (6,5)	2,5 (2-3)
Доза 400 мг АМ	День 1	631 (334)	116 (53,7)	НП	2,5 (1-6)
Доза 400 мг АМ	День 7	1030 (449)	169 (77,7)	39,4 (20,7)	3,0 (2-6)
Доза 600 мг АМ	День 1	806 (232)	153 (44,4)	НП	3,0 (2-3)
Доза 600 мг АМ	День 7	1460 (434)	239 (64,3)	56,4 (22,7)	3,0 (1-3)
Исследование (ВІD в течение 3 дней, N=22) капсул 0, микрон со стандартной пищей или закуской					
1200 мг/сутки, ВІD	День 6	1160 (461)	224 (100)	38,9 (16,9)	2,00 (1-3)
1600 мг/сутки, ВІD	День 9	1450 (504)	263 (99,2)	52,0 (27,3)	2,00 (2-3)
2000 мг/сутки, ВІD	День 12	1510 (640)	262 (90,8)	56,9 (28,8)	2,00 (1-3)
AUC= площадь под кривой зависимости концентрации от времени; ВІD= 2 раза в					

Доза	День испытания	AUC _(0-Last) (нг·ч/мл)	C _{max} (нг/мл)	C _{min ss} (нг/мл)	T _{max} ^a (ч)
сутки; C _{max} = максимальная концентрация; C _{min ss} = минимальная концентрация в равновесном состоянии; НП = не применяется; SD= стандартное отклонение, T _{max} = время максимальной концентрации, ^a Медиана (диапазон)					

Значения в день 6,5; 9,5 и 12,5 взяты из вечерних образцов, отобранных через 12 часов после последней дозы в дни отбора проб для анализа фармакокинетики.

Субъекты получали 600 мг ганаксолон в Дни 4-6; 800 мг ганаксолон в Дни 7, 9; и 1000 мг ганаксолон в Дни 10-12.

Пример 7

Массовый баланс

Массовый баланс оценивали после однократного введения пероральной дозы 300 мг ¹⁴C-GNX (с HP-β-CD) здоровым добровольцам-мужчинам. Достигнутые общие концентрации радиоактивности в плазме были намного выше, чем уровни GNX в плазме в клинических исследованиях с немеченым GNX. Эти результаты предполагают наличие метаболита (метаболитов) в плазме. Кроме того, общая радиоактивность, по-видимому, имеет более длительный период полувыведения, чем интактный GNX (230 часов против примерно 25 часов). Более 94% общей радиоактивности было выведено и собрано в моче и фекалиях в течение 30 дней, что указывало на почти полное извлечение всей дозы ¹⁴C-GNX. Приблизительно 80% всей радиоактивности было выделено с фекалиями и мочой к 14 дню. Большая часть извлеченной радиоактивности была в фекалиях (68,95%), а остальная часть - в моче (25,34%). Фармакокинетические параметры (среднее значение ± SD) суммарной радиоактивности, обусловленной ¹⁴C-GNX у здоровых мужчин-добровольцев (исследование № CA042 9402.01 [n = 5]) суммированы в Таблице 22.

Таблица 22

AUC _(0-∞) (мкг-эквив.·ч/мл)	542,1 ± 90,4
C _{max} (мкг-эквив./мл)	6,66 ± 0,91
T _{max} (ч) ^a	5,0 (1,5-5,0)
T _{1/2} (ч)	231,0 ± 43,0
Кумулятивная элиминация (% дозы)	94,30 ± 3,60

AUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени; C_{max}= максимальная концентрация; ФК= фармакокинетика; T_{max}= время максимальной концентрации;

T_{1/2}= время полужизни

^a Медиана (диапазон)

Пример 8Влияние пищи

Современные и исторические составы ганаксолон продемонстрировали более высокие уровни и воздействие в состоянии после приема пищи по сравнению с состоянием натощак.

Величина эффекта приема пищи/натощак с текущими составами была уменьшена примерно в 3 раза для C_{max} и в 7-8 раз для $AUC(0-\infty)$ по сравнению с исторической суспензией комплекса β -CD с ганаксоном.

Исследование с приемом пищи/натощак с капсулами ганаксолон 0,3 микрон у здоровых добровольцев в дозах 200, 400 и 600 мг показало увеличение эффекта приема пищи с повышением доз (Таблица 31).

Среднее геометрическое отношение фармакокинетических параметров ганаксолон (после приема пищи/натощак) после приема капсул ганаксолон 0,3 микрон у здоровых добровольцев показано в Таблице 23.

Таблица 23

Доза (мг)	GMR отношение после приема пищи с высоким содержанием жира/натощак	
	C_{max}	$AUC_{(0-\infty)}$
200	2,2	1,8
400	3,2	2,4
600	4,9	3,8

AUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени; C_{max} = максимальная концентрация; GMR= среднее геометрическое отношение.

Влияние различных видов пищи на капсулы ганаксолон 0,3 микрон было косвенно измерено, где соотношения C_{max} и $AUC(0-\infty)$ после приема пищи с высоким содержанием жиров или стандартной пищи были похожи, как показано в таблице. Другое исследование, в котором использовали режим дозирования 400 мг два раза в сутки в равновесном состоянии со стандартным приемом пищи в сравнении с жидкой пищей (8 унций Ensure®), продемонстрировало соотношение в 1,2 раза и 1,3 для C_{max} и $AUC(0-12)$, соответственно.

Среднее отношение фармакокинетических параметров ганаксолон (прием пищи с высоким содержанием жира/стандартной пищи) после введения капсул ганаксолон 0,3 микрон здоровым добровольцам суммировано в Таблице 24.

Таблица 24

Доза (мг)	Отношение для пищи с высоким содержанием жира/стандартной пищи	
	C_{\max}	AUC _(0-∞)
200 мг	0,63	1,01
400 мг	0,91	0,94
600 мг	1,24	1,17

AUC= площадь под кривой зависимости концентрации от времени;

C_{\max} = максимальная концентрация

Эти результаты указывают, что абсорбция ганаксолонa усиливается в присутствии пищи с составами 0,3 микрон, демонстрируя пониженное соотношение при приеме жирной пищи по отношению к стандартной пище или приему натошак, по сравнению с предшествующими составами. Соотношение после приема пищи/натошак также увеличивается с повышением дозы.

Пример 9

Влияние пола

Повторные исследования с участием здоровых добровольцев не выявили влияния пола на параметры фармакокинетики при приеме ганаксолонa. Образцовый пример после введения дозы суспензии β-CD ганаксолонa показан в Таблице 25.

Таблица 25. Влияние пола на средние (SD) фармакокинетические параметры ганаксолонa после однократного приема внутрь с пищей с высоким содержанием жира у здоровых добровольцев.

Параметр	Доза ганаксолонa (мг) и пол			
	Мужчины (n=8)		Женщины (n=9)	
	300	900	300	900
AUC _(0-∞) (нг·ч/мл)	848,7 ± 279,0	2387,3 ± 538,1	904,2 ± 220,3	2541,2 ± 760,5
C_{\max} (нг/мл)	131,1 ± 42,8	310,1 ± 83,1	120,6 ± 28,8	282,3 ± 52,3
T_{\max}^a (ч)	2,8 (1,5-5,0)	2,5 (1,0-5,0)	2,0 (1,5-5,0)	4,5 (2,0-5,0)
$T_{1/2}$ (ч)	28,7 ± 10,7	35,0 ± 11,6	46,0 ± 21,9	36,0 ± 10,9

AUC= площадь под кривой зависимости концентрации от времени; C_{\max} = максимальная концентрация; n= число субъектов; SD= стандартное отклонение; $T_{1/2}$ = время полужизни; T_{\max} = время максимальной концентрации

^a Медиана (диапазон)

Пример 10

Биомаркер

Кроме того, важный ретроспективный обзор базовых уровней эндогенных нейростероидов в исследованиях, описанных в Примерах 3 и 4, выявил предварительные

доказательства того, что надежные прогностические биомаркеры (аллопрегнанонон-сульфат; Allo-S) и аллопрегнанонон (Allo) можно использовать для идентификации популяции пациентов, которая потенциально имеет гораздо более высокий уровень ответа на лечение ганаксолоном, чем те, которые являются отрицательными по биомаркерам. Предполагается, что эта сульфатированная версия аллопрегнанонона легче обнаруживается в кровотоке и может качественно представлять уровни аллопрегнанонона в головном мозге.

Методы: Индивидуумы ($n = 11$) с подтвержденной мутацией PCDH19 и минимальной судорожной нагрузкой были зарегистрированы в период с мая 2015 года по ноябрь 2015 года в шести центрах в США и Италии. Изменение частоты приступов (%) оценивали как первичную конечную точку, а отвечающих на лечение определяли как имеющих снижение частоты приступов на 25% или более. Уровни нейростероидов в плазме определяли количественно с использованием ранее опубликованного метода ГХ/МС (doi: 10.1016/S0028-3908(99)00149-5). В двух случаях исходные уровни нейростероидов не измеряли. В этих случаях были использованы значения от 6 месяцев, поскольку наблюдалось, что уровни нейростероидов не проявляют существенных изменений с течением времени.

Результаты: медиана изменения частоты приступов за 28 дней (для всех типов приступов) по сравнению с исходным уровнем для всех участвующих в испытании ($n = 11$) составила снижение на 26%. В этой группе средняя концентрация аллопрегнанонон-сульфата в плазме (Allo-S) составила 4741 пг/мл (медиана = 433 пг/мл). Анализ отвечающих на лечение и корреляция с Allo-S продемонстрировали две отдельные популяции. Отвечающие на лечение ($n = 6$) ($\geq 25\%$ снижение частоты приступов) и не отвечающие на лечение ($n = 5$) имели концентрации Allo-S в плазме 501 ± 430 пг/мл и $9,829 \pm 6638$ пг/мл, соответственно (среднее значение \pm SD, $p = 0,05$, критерий Манна-Уитни) (Фиг. 10).

Биомаркер-положительная группа показала существенное улучшение ($p = 0,02$, критерий Уилкоксона), тогда как биомаркер-отрицательная (с высоким Allo-S) группа не продемонстрировала улучшений, но также не показала существенных ухудшений ($p = 0,25$, критерий Уилкоксона) при сравнении частоты приступов в 6 месяцев от базового уровня.

Ретроспективный анализ биомаркер-положительных субъектов ($n = 7$, Allo-S < 2500 пг/мл) по сравнению с биомаркер-отрицательными субъектами ($n = 4$, Allo-S > 2500 пг/мл) показал среднюю процентную долю изменений судорог -53,9% и 247%, соответственно ($p=0,006$, критерий Манна-Уитни) (Фиг. 11). Кроме того, биомаркер-положительная

группа продемонстрировала значительные улучшения ($p=0,02$, критерий Уилкоксона для связанных выборок), тогда как биомаркер-отрицательная группа не показала существенных ухудшений ($p=0,25$, критерий Уилкоксона для связанных выборок) при сравнении частоты приступов через 6 месяцев с базовым уровнем. Фиг. 11 показывает изменение частоты приступов (первичная конечная точка эффективности), стратифицированной по субъектам, положительным по биомаркеру и отрицательным по биомаркеру.

Аллопрегнанолон может быть использован в качестве биомаркера у субъектов с CDKL5. Фиг. 12 показывает % изменения частоты приступов у отвечающих на лечение в группе CDKL5. Каждый замкнутый круг представляет уникального субъекта в испытании. «-100 изменение» означает полное отсутствие приступов, при этом у пациента не было приступов в течение этого 26-недельного периода. Значение между «0» и «-100%» показывает эффективность. Пациент с повышением – демонстрировал ухудшение судорог во время исследования. У этого пациента уровень аллопрегнанолона был примерно в 10 раз выше, чем у других пациентов, у которых был положительный эффект (уменьшение приступов).

Эти результаты указывают, например, на то, что нейростероидный биомаркер в плазме (аллопрегнанолон-сульфат (Allo-S) и/или аллопрегнанолон (Allo)) может быть использован для прогнозирования судорожного ответа при лечении ганаксолоном, например, при PCDH19, CDD и других эпилептических энцефалопатиях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Прегненолоновый нейростероид для применения в способе лечения эпилептического расстройства у млекопитающего, где прегненолоновый нейростероид вводят млекопитающему перорально или парентерально после определения у млекопитающего низкого уровня эндогенного нейростероида.

2. Применение по п. 1, где эндогенный нейростероид представляет собой аллопрегнанолон или аллопрегнанолон-сульфат.

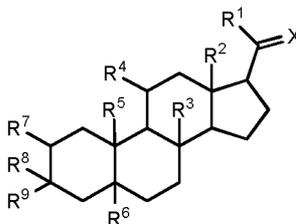
3. Применение по п. 2, где эндогенный нейростероид представляет собой аллопрегнанолон-сульфат, а низкий уровень эндогенного нейростероида представляет уровень 2500 пг/мл или менее.

4. Применение по п. 2, где эндогенный нейростероид представляет собой аллопрегнанолон, а низкий уровень эндогенного нейростероида представляет уровень 200 пг/мл или менее.

5. Применение по любому из п.п. 1-4, где млекопитающее является человеком.

6. Применение по п. 5, где эпилептическое расстройство выбрано из группы, состоящей из синдрома дефицита CDKL5, PCDH19-зависимой эпилепсии, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Отахара, ранней миоклонической эпилептической энцефалопатии, синдрома Уэста, синдрома Драве, синдрома Ангельмана, продолженной спайк-волновой активности во сне (CSWS), электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (ESES), синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, X-сцепленных миоклонических судорог, синдрома спастичности и умственной отсталости, идиопатической инфантильной эпилептико-дискинетической энцефалопатии, эпилепсии и умственной отсталости, ограниченной женским полом, и тяжелой инфантильной мультифокальной эпилепсии.

7. Применение по любому из п.п. 1-6, где прегненолоновый нейростероид представляет собой соединение Формулы IA:



Формула IA

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой O, S или NR¹⁰;

R¹ представляет собой водород, гидроксил, -CH₂A, необязательно замещенный

алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил;

A представляет собой гидроксил, O, S, NR¹¹, необязательно замещенный азотсодержащий пятичленный гетероарил, или необязательно замещенный азотсодержащий бициклический гетероарил или бициклический гетероциклил;

R⁴ представляет собой водород, гидроксил, оксо, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероалкил;

R², R³, R⁵, R⁶ и R⁷ каждый независимо отсутствует, представляет собой водород, гидроксил, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкоксил (например, метоксил) или необязательно замещенный гетероалкил;

R⁸ и R⁹ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила (например, метила), галогенированного C₁-C₆ алкила (например, трифторметила) или C₁-C₆ алкоксила (например, метоксила), или R⁸ и R⁹ образуют оксогруппу;

R¹⁰ представляет собой водород, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, или необязательно замещенный арилалкил, причем каждый алкил представляет собой C₁-C₁₀ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, (C₃-C₆ циклоалкил)C₁-C₄ алкил, и при необходимости содержит одинарную связь, замещенную двойной или тройной связью;

каждая гетероалкильная группа представляет собой алкильную группу, в которой одна или несколько метильных групп замещены независимо выбранными -O-, -S-, -N(R¹⁰)-, -S(=O)- или -S(=O)₂-, где R¹⁰ представляет собой водород, алкил, или алкил, в котором одна или несколько метиленовых групп замещены -O-, -S-, -NH, или -N-алкилом;

R¹¹ представляет собой -H₂ или -HR¹²;

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси.

8. Применение по п. 7, где прегненолоновый нейростероид выбран из группы, состоящей из аллопрегнанолона, прегнанолона, 5-альфа-ДГП (5-альфадигидропрогестерона), прегнанолона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), ганаксолон, 3 α -гидрокси-3 β -метил-21-(4-циано-1H-пиразол-1'-ил)-19-нор-5 β -прегнан-20-она, фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленных, и комбинаций любых из вышеперечисленных.

9. Применение по п. 8, где прегненолоновый нейростероид представляет собой ганаксолон.

10. Применение по п. 9, где ганаксолон вводят перорально.

11. Применение по любому из п.п. 1-10, где определение низкого уровня эндогенного нейростероида осуществляют путем:

- получения биологического образца от млекопитающего; и
- проведения анализа биологического образца для определения уровня эндогенного нейростероида.

12. Применение по п. 11, где результаты анализа передают млекопитающему или поставщику медицинских услуг до или после введения прегненолонового нейростероида.

13. Применение по любому из п.п. 1-12, дополнительно включающее

- установление базовой частоты приступов у млекопитающего;
- первоначальное введение дозы ганаксолонa млекопитающему в количестве примерно от 0,5 мг/кг/сутки до 15 мг/кг/сутки; и

- постепенное увеличение дозы ганаксолонa в течение 4 недель до количества примерно от 18 мг/кг/сутки до 60 мг/кг/сутки, где общая доза ганаксолонa составляет примерно до 1800 мг/сутки.

14. Способ лечения эпилептического расстройства, включающий:

- идентификацию млекопитающего, страдающего эпилептическим расстройством;
- определение наличия у млекопитающего низкого уровня эндогенного нейростероида, и

- в случае наличия у млекопитающего низкого уровня эндогенного нейростероида, введение млекопитающему дозировки фармацевтически приемлемого прегненолонового нейростероида в количестве, эффективном для уменьшения частоты приступов у млекопитающего.

15. Способ по п. 14, где эндогенный нейростероид представляет собой аллопрегнанонон или аллопрегнанонон-сульфат.

16. Способ по п. 15, в котором эндогенный нейростероид представляет собой аллопрегнанонон-сульфат, а низкий уровень эндогенного нейростероида является уровнем 2500 пг/мл или менее.

17. Способ по п. 15, в котором эндогенный нейростероид представляет собой аллопрегнанонон, а низкий уровень эндогенного нейростероида является уровнем 200 пг/мл или менее.

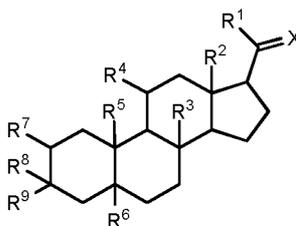
18. Способ по любому из п.п. 14-16, где:

- млекопитающим является человек;
- эпилептическое расстройство выбрано из группы, состоящей из синдрома дефицита CDKL5, PCDH19-зависимой эпилепсии, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Отахара, ранней миоклонической эпилептической энцефалопатии, синдрома Уэста, синдрома Драве, синдрома Ангельмана, продолженной спайк-волновой активности во сне (CSWS), электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (ESES),

синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, X-сцепленных миоклонических судорог, синдрома спастичности и умственной отсталости, идиопатической инфантильной эпилептико-дискинетической энцефалопатии, эпилепсии и умственной отсталости, ограниченной женским полом, и тяжелой инфантильной мультифокальной эпилепсии;

- режим дозирования осуществляют путем перорального или парентерального введения;

- прегненолоновый нейростероид представляет собой соединение Формулы IA:



Формула IA

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой O, S или NR¹⁰;

R¹ представляет собой водород, гидроксил, -CH₂A, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил;

A представляет собой гидроксил, O, S, NR¹¹, необязательно замещенный азотсодержащий пятичленный гетероарил, или необязательно замещенный азотсодержащий бициклический гетероарил или бициклический гетероциклил;

R⁴ представляет собой водород, гидроксил, оксо, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероалкил;

R², R³, R⁵, R⁶ и R⁷ каждый независимо отсутствует, представляет собой водород, гидроксил, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкоксил (например, метоксил) или необязательно замещенный гетероалкил;

R⁸ и R⁹ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила (например, метила), галогенированного C₁-C₆ алкила (например, трифторметила) или C₁-C₆ алкоксила (например, метоксила), или R⁸ и R⁹ образуют оксогруппу;

R¹⁰ представляет собой водород, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, или необязательно замещенный арилалкил, причем каждый алкил представляет собой C₁-C₁₀ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, (C₃-C₆ циклоалкил)C₁-C₄ алкил, и при необходимости содержит одинарную связь, замещенную двойной или тройной связью;

каждая гетероалкильная группа представляет собой алкильную группу, где одна или несколько метильных групп замещены независимо выбранными -O-, -S-, -N(R¹⁰)-,

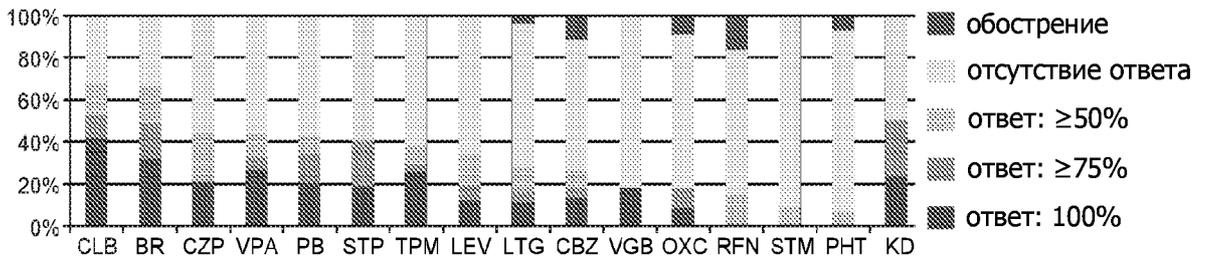
$-S(=O)-$ или $-S(=O)_2-$, где R^{10} представляет собой водород, алкил, или алкил, в котором одна или несколько метиленовых групп замещены $-O-$, $-S-$, $-NH$, или $-N$ -алкилом;

R^{11} представляет собой $-H_2$ или $-HR^{12}$;

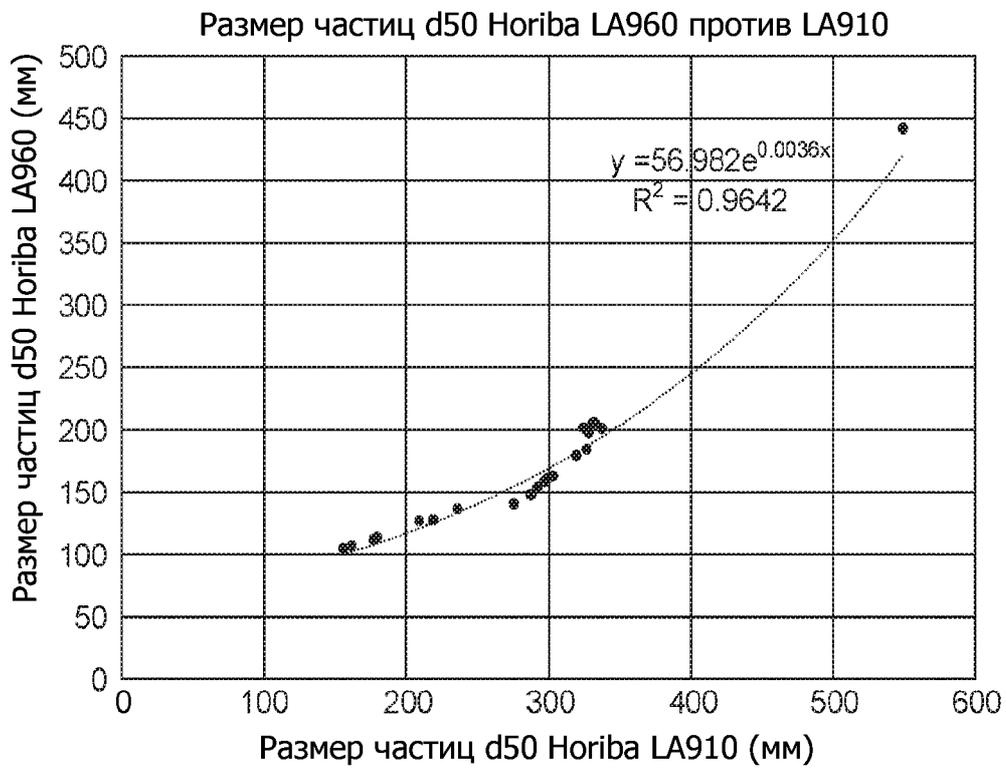
R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси.

19. Способ по п. 18, где прегненолоновый нейростероид вводят перорально два раза в сутки или три раза в сутки.

20. Способ по п. 18 или 19, где прегненолоновый нейростероид представляет собой ганаксолон.

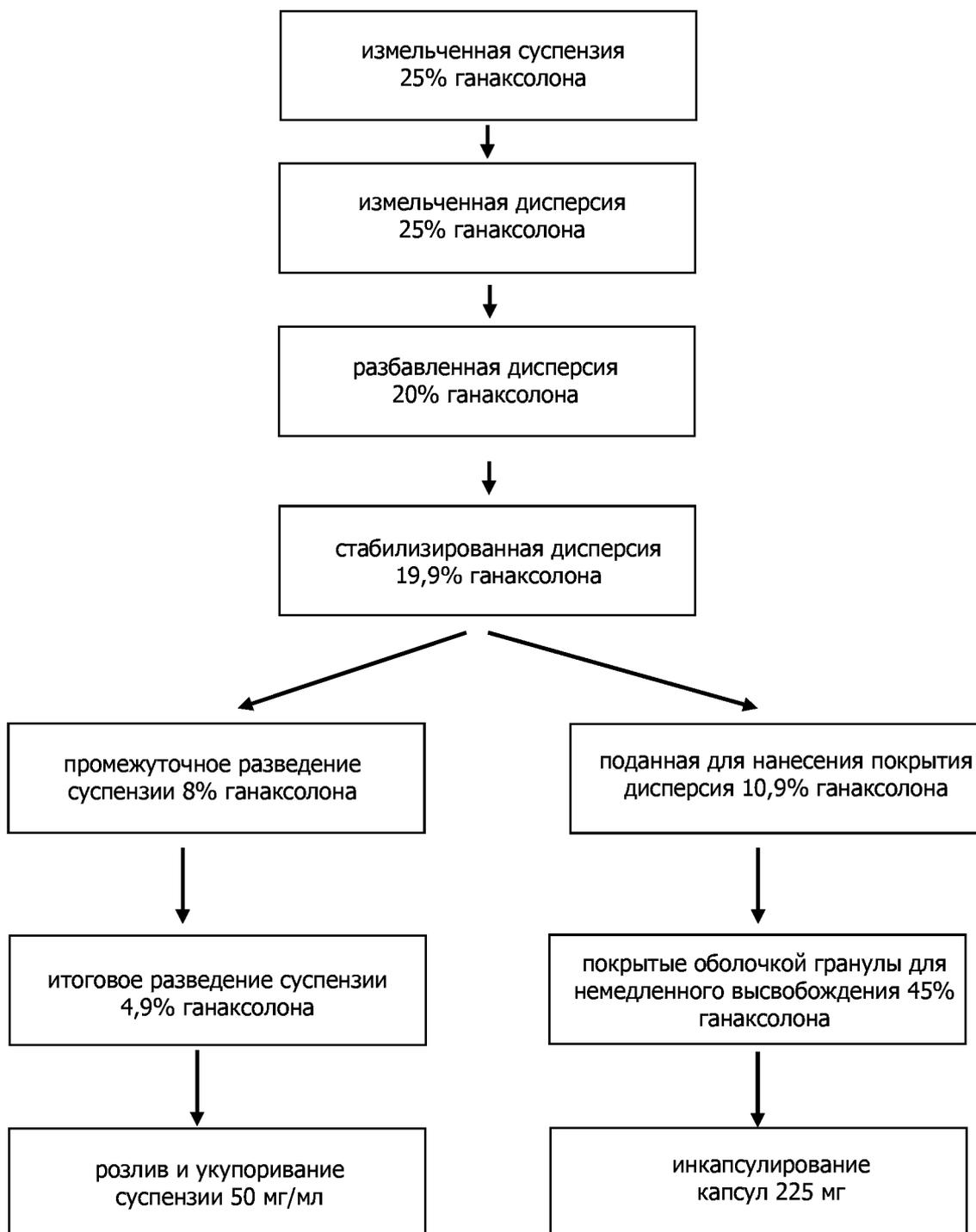


Фиг. 1



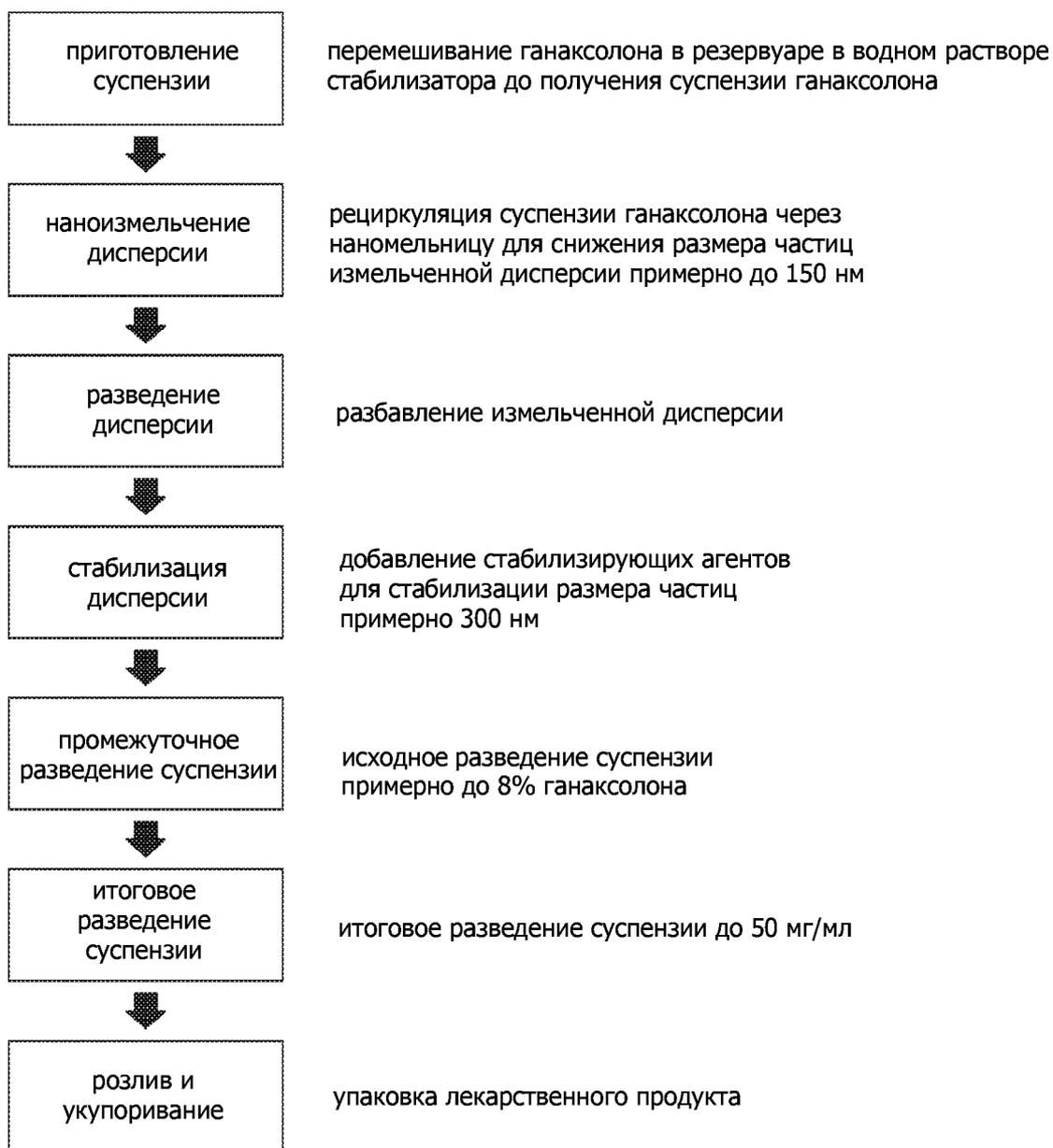
Фиг. 2

2/11



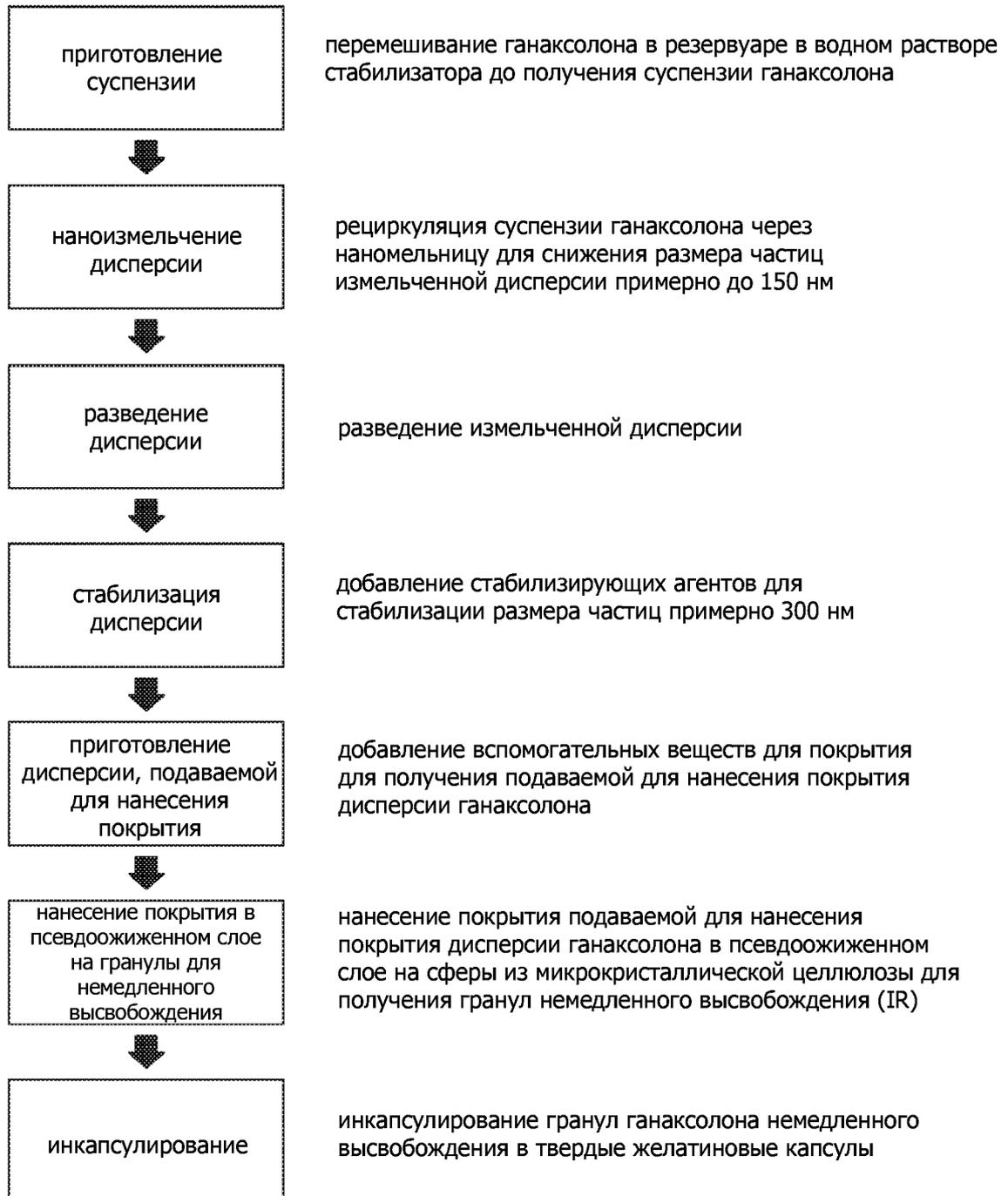
Фиг. 3А

3/11

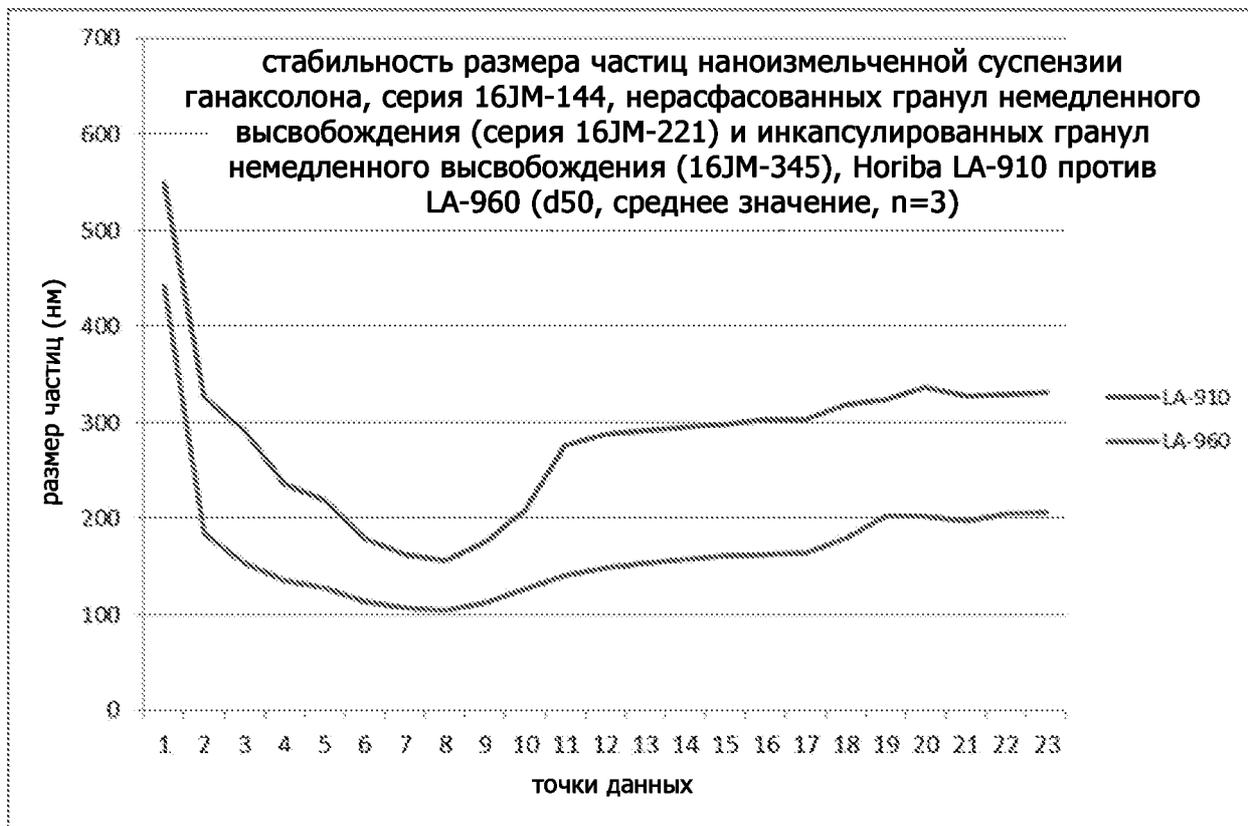


Фиг. 3В

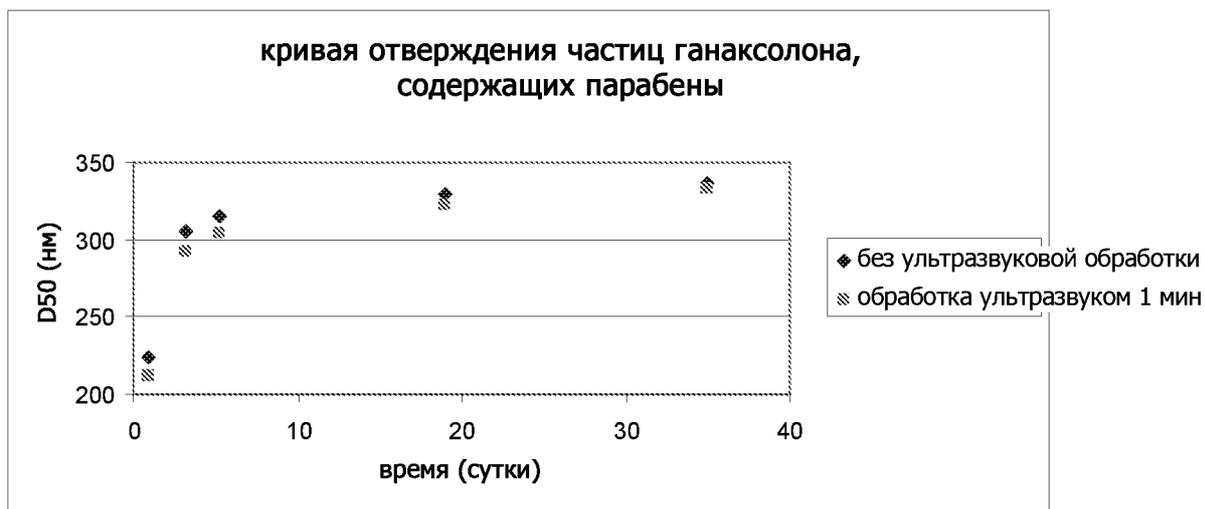
4/11



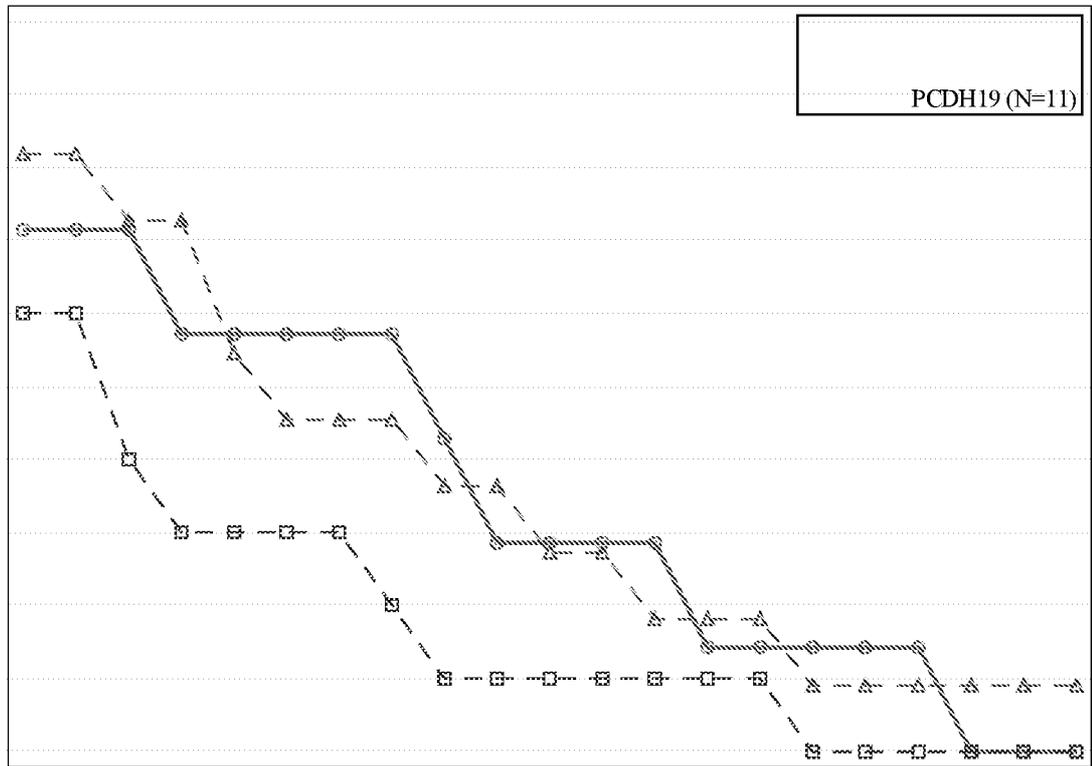
Фиг. 3С



Фиг. 3D

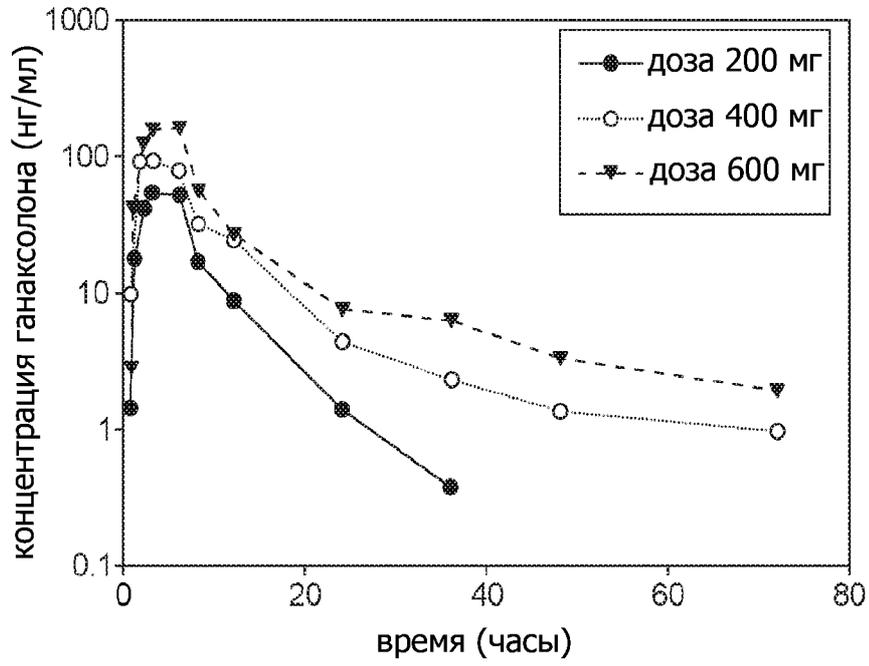


Фиг. 3E

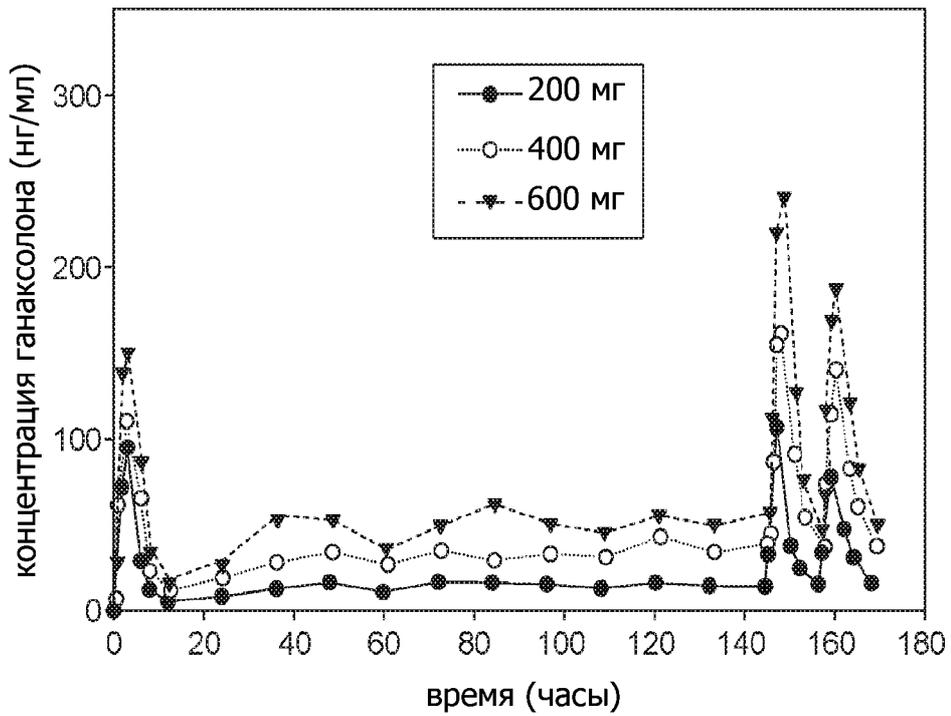


Фиг. 4

7/11

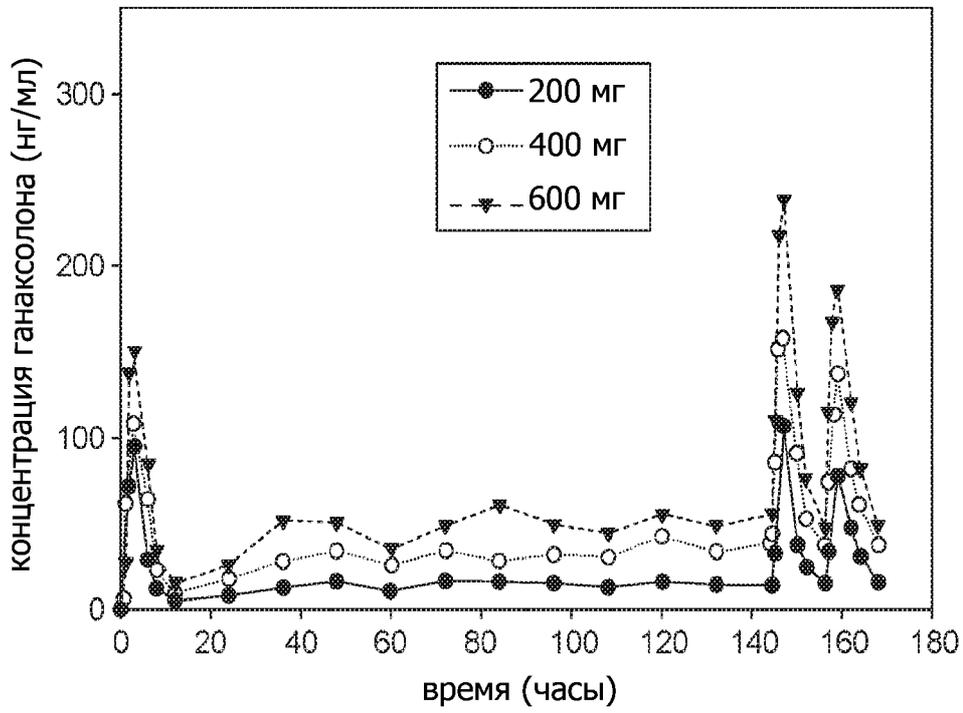


Фиг. 5

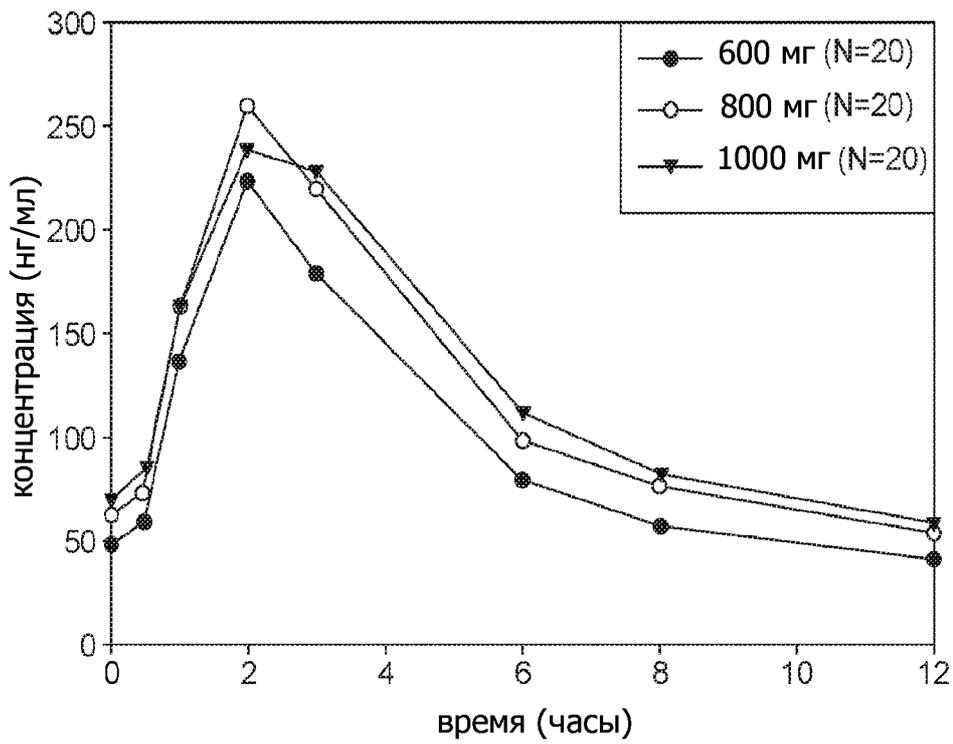


Фиг. 6

8/11

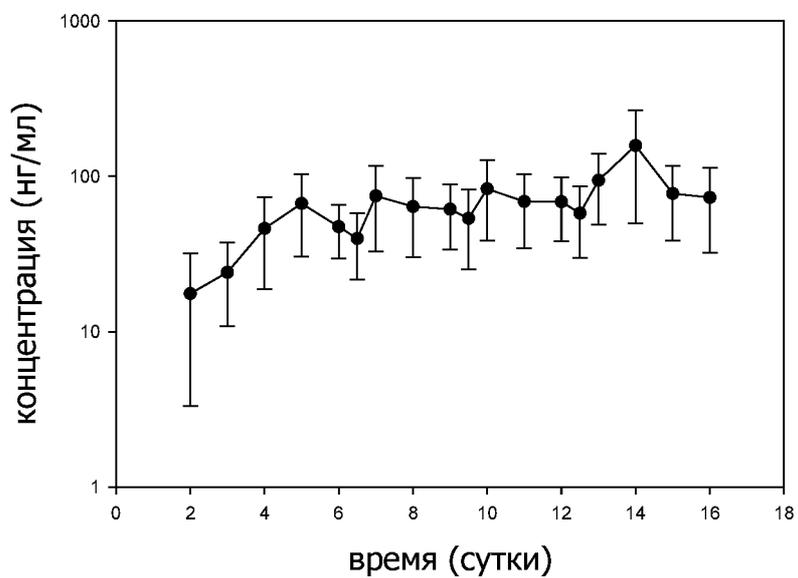


Фиг. 7

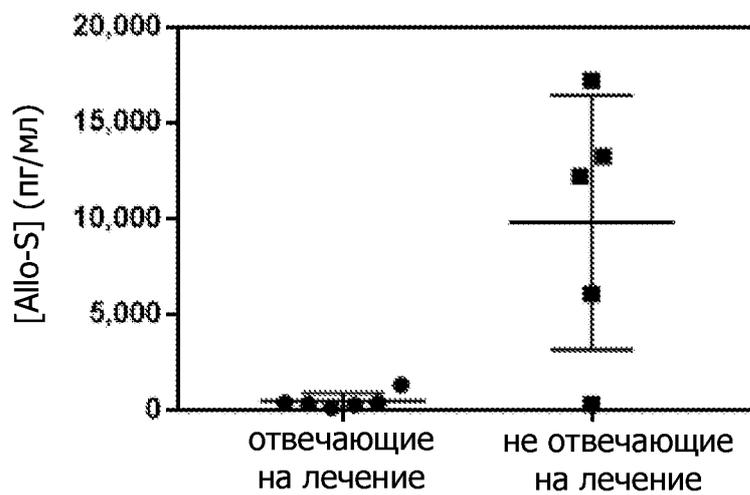


Фиг. 8

9/11

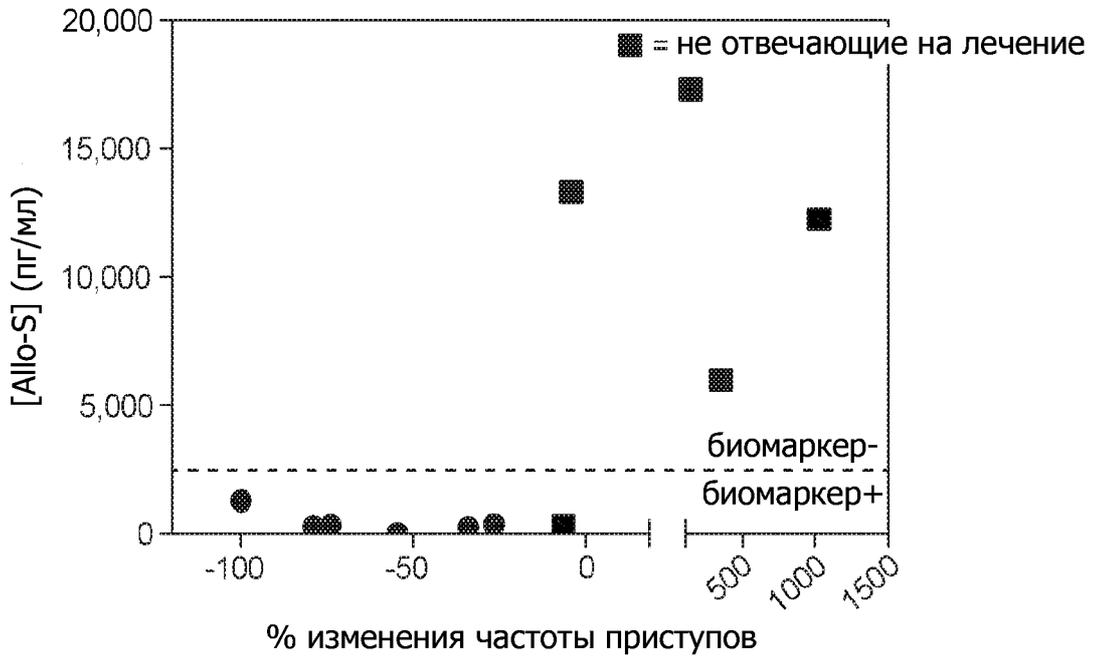


Фиг. 9

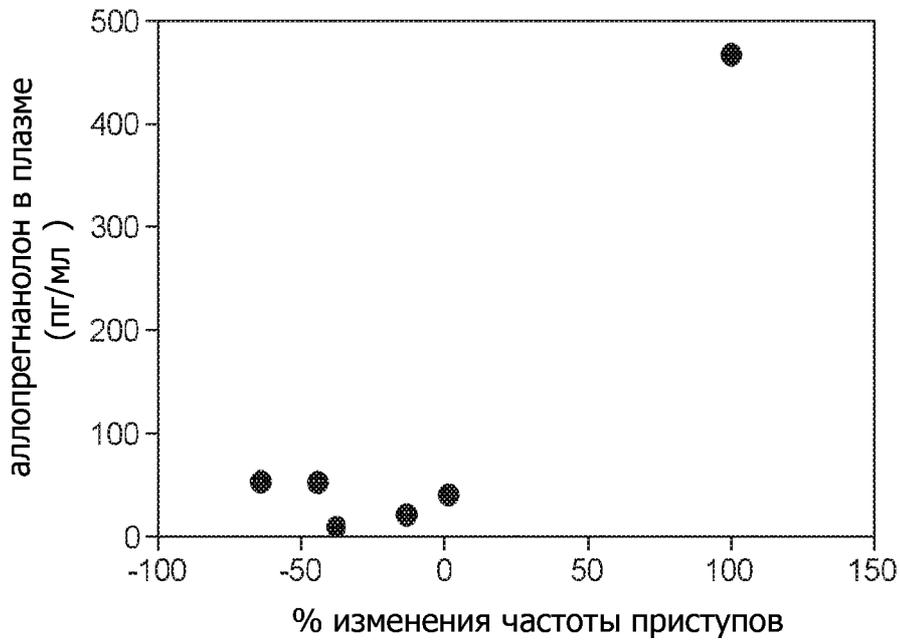


Фиг. 10

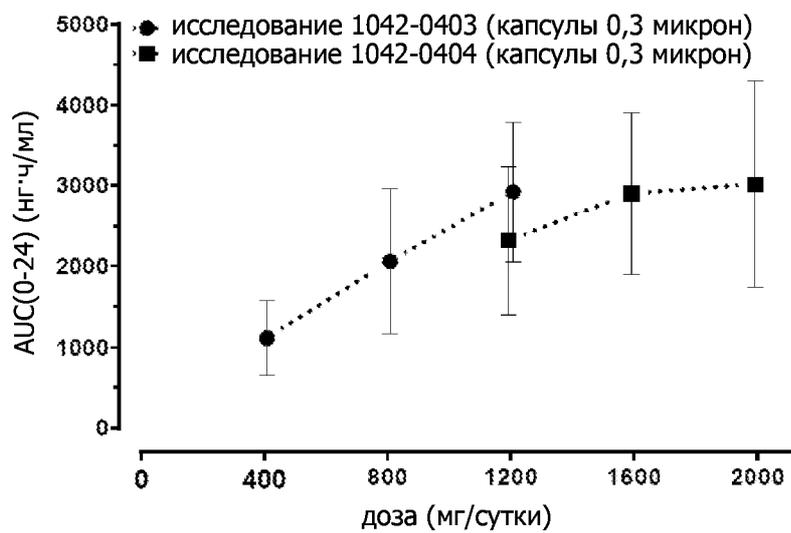
10/11



Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13