

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202191079 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.09.20

(51) Int. Cl. A61K 31/137 (2006.01)  
A61P 25/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.11.22

---

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РЕТТА С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЕНФЛУРАМИНА

---

(31) 62/769,441

(32) 2018.11.19

(33) US

(86) PCT/IB2019/060067

(87) WO 2020/105005 2020.05.28

(71) Заявитель:  
ЗОДЖЕНИКС ИНТЕРНЭШНЛ  
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:  
Гэйлер Брэдли С., Мегарджел Брет  
(US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Способ лечения и/или профилактики симптомов синдрома Ретта (РТТ) у пациента, такого как пациент, у которого ранее был диагностирован синдром Ретта, путем введения эффективной дозы агониста рецепторов 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> или сигма-1 (например, фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли) этому пациенту. Пациентов с РТТ лечат предпочтительной дозой менее приблизительно 1,0 мг/кг/день, и можно вводить в виде фенфлурамина в количестве от 0,2 до 0,8 мг/кг/день, максимум 30 мг/день в форме жидкой дозы для перорального введения.

---

A1

202191079

202191079

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 568555ЕА/032

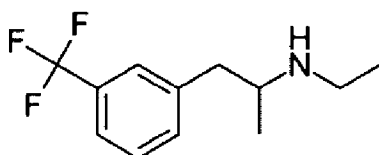
### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РЕТТА С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЕНФЛУРАМИНА

[0001] Данное изобретение в целом относится к области способов лечения, и в частности к способам лечения пациентов-людей, и в частности к лечению пациентов-людей, у которых диагностирован синдром Ретта.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Данное изобретение относится к лечению симптомов синдрома Ретта («СР», иногда называемого «синдромом Ретта», «расстройством Ретта» или «РТТ») с применением производного амфетамина, в частности фенфлурамина.

[0003] Фенфлурамин, т. е. рацемический 3-трифторметил-N-этиламфетамин представляет собой производное амфетамина, имеющее структуру:

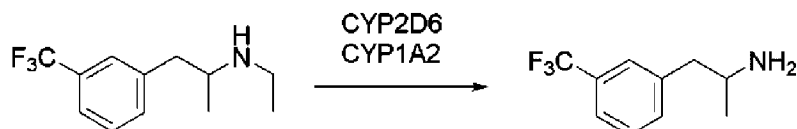


#### Систематическое (ИЮПАК) название

(RS)-N-этил-1-[3-(трифторметил)фенил]пропан-2-амин

[0004] Фенфлурамин впервые поступил в продажу в США в 1973 году и вводился в комбинации с фентермином для профилактики и лечения ожирения. Однако в 1997 году он был изъят с рынка США, так как его использование было связано с началом сердечного фиброза и легочной гипертензии. Впоследствии препарат был снят с продажи во всем мире и больше не указывается для применения в какой-либо терапевтической области. Не ограничиваясь теорией, считается, что побочные эффекты, связанные с применением фенфлурамина в качестве аноректического агента, связаны со взаимодействием норфенфлурамина, основного метаболита фенфлурамина, с рецептором 5-HT<sub>2B</sub>, что связано с гипертрофией сердечного клапана.

[0005] Фенфлурамин метаболизируется *in vivo* в норфенфлурамин ферментами цитохрома P450 в печени. Ферменты цитохрома P450, такие как CYP2D6 и CYP1A2, в первую очередь, ответственны за выработку норфенфлурамина из фенфлурамина у людей. Такой метаболизм включает отщепление N-этильной группы с образованием норфенфлурамина, как показано ниже.



фенфлурамин норфенфлурамин

[0006] Несмотря на прошлые опасения относительно безопасности сердечно-

сосудистой системы, которые возникали при использовании высоких доз фенфлурамина для лечения ожирения у взрослых, были предприняты попытки определить дополнительные терапевтические применения этого продукта при взвешивании известных сердечно-сосудистых рисков фенфлурамина с потенциальным терапевтическим эффектом. Одно из расстройств, для которого крайне необходимы новые варианты лечения, представляет собой эпилепсию и в частности синдромы эпилепсии, которые не поддаются лечению известными методами. Эпилепсия представляет собой заболевание головного мозга, характеризующееся предрасположенностью к повторяющимся приступам. Существует множество причин эпилепсии, включая, но не ограничиваясь ими, родовую травму, перинатальную инфекцию, аноксию, инфекционные заболевания, прием токсинов, опухоли головного мозга, наследственные нарушения или дегенеративное заболевание, повреждение или травму головы, нарушения обмена веществ, нарушение мозгового кровообращения и алкогольную абстиненцию.

[0007] До работы авторов изобретения исследование эффективности фенфлурамина у пациентов с эпилепсией, хотя и показало некоторые первоначальные надежды, было далеко от окончательного и разделяло общую парадигму, т. е. первичные эффекты фенфлурамина касались поведения, что вызывало или индуцировало приступы, а не лечило или предотвращало сам приступ.

[0008] Например, Айкарди и Гасто (New England Journal of Medicine (1985), 313:1419 and Archives of Neurology (1988) 45:923-925) сообщили о четырех случаях самоиндуцированных светочувствительных приступов, *т. е.* приступов, вызываемых у пациентов, которые намеренно смотрели на яркий свет или солнце, которые реагировали на лечение фенфлурамином.

[0009] Клеменс в Epilepsy Research (1988) 2:340-343 сообщил об исследовании случая, в котором мальчика, страдающего приступами, вызванными паттерном чувствительности, которые были резистентными к противосудорожному лечению, лечили фенфлурамином, чтобы сдерживать у пациента поведение, вызывающее компульсивные приступы. Сообщается, что фенфлурамин успешно купировал эти самоиндуцированные приступы и автор пришел к выводу, что это произошло, потому что фенфлурамин блокировал чувствительный к приступам пусковой механизм, *т. е.* не лечил сам приступ.

[0010] В Neuropaediatrics, (1996); 27(4):171-173, Бойл и Касаер сообщили об исследовании влияния фенфлурамина на детей с рефрактерной эпилепсией, все из которых проявляли поведение, вызывающее компульсивные приступы. Они наблюдали, что, когда фенфлурамин вводили в дозе от 0,5 до 1 мг/кг/день, это приводило к снижению числа приступов, испытываемых пациентами, и пришли к выводу, что «это лекарственное средство может иметь значительную противоэпилептическую активность в выбранной группе молодых пациентов с идиопатией или симптоматической генерализованной эпилепсией, а именно детей с самоиндуцированными приступами». Авторы отметили, что «вполне может быть, что фенфлурамин не имеет непосредственной противоэпилептической активности, но действует посредством своего влияния на

компульсию, вызывая приступы». Таким образом, авторы, вероятно, предположили, что фенфлурамин влияет на поведение, а не на сам приступ.

[0011] В письме к *Epilepsia*, опубликованном в данном журнале (*Epilepsia*, 43(2): 205-206, 2002), Бойл и Касаер отметили, что фенфлурамин, по-видимому, имеет терапевтический эффект у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и самоиндуцированными приступами. Однако авторы не связывали эффективность фенфлурамина с общей противосудорожной активностью.

[0012] Было охарактеризовано большое количество подтипов эпилепсии, каждый со своими уникальными клиническими симптомами, признаками и фенотипом, лежащей в основе патофизиологией и различными ответами на различные методы лечения. Самая последняя версия и широко принятая в данной области техники, представляет собой версию, одобренную Международной противоэпилептической лигой («МПЭЛ»), Комиссией по классификации и терминологии [см., например, Berg et al., «Revised terminology and concepts for organization of seizures», *Epilepsia*, 51(4):676-685 (2010)]:

[0013] I. ЭЛЕКТРОКЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ (расположенные по возрасту дебюта):

[0014] А. Неонатальный период

[0015] 1. Доброкачественная семейная неонатальная эпилепсия (ДСНЭ)

[0016] 2. Ранняя миоклоническая энцефалопатия (РМЭ)

[0017] 3. Синдром Отахара

[0018] В. Младенчество

[0019] 1. Младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами

[0020] 2. Синдром Веста

[0021] 3. Миоклоническая эпилепсия младенчества (МЭМ)

[0022] 4. Доброкачественная эпилепсия младенчества

[0023] 5. Доброкачественная семейная эпилепсия младенчества

[0024] 6. Синдром Драве

[0025] 7. Миоклоническая энцефалопатия при непрогрессирующих нарушениях

[0026] С. Детский возраст

[0027] 1. Фебрильные судороги плюс (ФС+) (могут возникнуть в младенчестве)

[0028] 2. Синдром Панайотопулоса

[0029] 3. Эпилепсия с миоклонически-атоническими (предварительно астатическими) приступами

[0030] 4. Доброкачественная эпилепсия с центрально-височными пиками (BECTS)

[0031] 5. Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (АДНЛЭ)

6. Детская затылочная эпилепсия с поздним дебютом (тип Гасто)

[0033] 7. Эпилепсия с миоклоническими абсансами

[0034] 8. Синдром Леннокса-Гасто

[0035] 9. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью

[0036] во сне (CSWS), также известная как электрический эпилептический статус во время

[0037] медленного сна (ESES)

[0038] 10. Синдром Ландау-Клеффнера (СЛК)

[0039] 11. Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ)

[0040] D. Подростковый-взрослый возраст

[0041] 1. Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ)

[0042] 2. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)

[0043] 3. Эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими приступами отдельно

[0044] 4. Прогрессирующие миоклонические эпилепсии (ПМЭ)

[0045] 5. Аутосомно-доминантная эпилепсия со слуховыми симптомами (ADEAF)

[0046] 6. Другие семейные височные эпилепсии

[0047] E. Менее выраженные возрастные отношения

[0048] 1. Семейная фокальная эпилепсия с переменными фокусами (от детского до взрослого возраста)

[0049] 2. Рефлекторные эпилепсии

[0050] II. ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ КОНСТЕЛЛЯЦИИ

[0051] A. Мезиальная височная эпилепсия со склерозом гиппокампа (МВЭ с СГ)

[0052] B. Синдром Расмуссена

[0053] C. Геластические приступы при гипоталамической гамартоме

[0054] D. Гемиконвульсия-гемиплегия-эпилепсия

[0055] E. Эпилепсии, не подпадающие ни под одну из этих диагностических категорий,

[0056] различающиеся по

[0057] 1. Предполагаемой причине (наличие или отсутствие известного структурного или метаболического состояния)

[0058] 2. Основному режиму дебюта приступа (генерализованный по сравнению с фокальным)

[0059] III. ЭПИЛЕПСИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ И ОРГАНИЗОВАННЫЕ

[0060] СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПРИЧИНАМИ

[0061] A. Мальформации кортикального развития (гемимегалэнцефалия,

[0062] гетеротопии и т. д.)

[0063] B. Нейрокожные синдромы (комплекс туберозного склероза,

[0064] синдром Стерджа-Вебера и т. д.)

[0065] C. Опухоль

[0066] D. Инфекция

[0067] E. Травма

[0068] IV. АНГИОМА

[0069] A. Перинатальные инсульты

[0070] В. Инсульт

[0071] С. Другие причины

[0072] V. ЭПИЛЕПСИИ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

[0073] VI. СОСТОЯНИЯ С ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ, КОТОРЫЕ ОБЫЧНО НЕ ДИАГНОСТИРУЮТСЯ КАК ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ *ПО СУЩЕСТВУ*

[0074] А. Доброкачественные неонатальные судороги (ДНС)

[0075] В. Фебрильные судороги (ФС)

[0076] В части V схемы классификации МПЭЛ подчеркивается тот факт, что список является далеко не полным и что все еще существуют подтипы эпилепсии, которые еще не были полностью охарактеризованы или которые остаются нераспознанными как отдельные синдромы. Одним из этих недавно выявленных эпилептических синдромов является синдром Ретта, который представляет собой прогрессирующее неврологическое расстройство, характерным признаком которого являются приступы. Синдром Ретта вызывается мутациями в гене метил-СрG-связывающего белка 2 (MeCP2) на хромосоме Xq28. Мутации в JMJD1C также могут способствовать развитию синдрома и умственной отсталости (Genet Med. 2016 Apr; 18(4): 378-385). MeCP2 значительно экспрессируется в головном мозге и особенно распространен в постмитотических нейронах. Большинство мутаций носят спорадический характер и редко передаются по наследству. Более того, мутации у мужчин часто являются смертельными внутриутробно для гемизиготных мужчин или приводят к тяжелой детской энцефалопатии вследствие полного отсутствия функционального MeCP2. Напротив, женщины являются гетерозиготными по мутации, причем приблизительно половина клеток экспрессирует мутантный аллель MECP2, но другая половина экспрессирует функциональный аллель вследствие инактивации X-хромосомы. Таким образом, РТТ представляет собой заболевание, которое почти исключительно встречается у женщин.

[0077] Приблизительно 95% людей с диагнозом Ретта имеют подтвержденную мутацию в MECP2. Были идентифицированы сотни мутаций в MECP2, из которых на восемь горячих точек мутаций приходится более 60% всех случаев. Из многих задокументированных мутаций, вызывающих заболевание, миссенс-мутации являются наиболее информативными, поскольку они точно определяют важные функциональные домены. Распределение миссенс-мутаций РТТ явно неслучайно, в основном ограничиваясь областями гена, которые кодируют ДНК-связывающий домен (MBD) и домен взаимодействия NCoR/SMRT (NID). Функционально MeCP2 был вовлечен в несколько клеточных процессов на основании его описанного взаимодействия с более чем 40 партнерами по связыванию, включая корепрессоры транскрипции, активаторы транскрипции и другие факторы, участвующие в активации и экспрессии генов. Однако исследователи недавно проверили гипотезу о том, что единственная доминантная функция MeCP2 заключается в физическом соединении ДНК с комплексом NCoR/SMRT, что они и сделали, удалив почти все аминокислотные последовательности, за

исключением доменов связывания метил-CpG и взаимодействия NCoR/SMRT. Они обнаружили, что мыши, экспрессирующие усеченный MeCP2, в котором отсутствуют как N-, так и C-концевые области (приблизительно половина нативного белка), фенотипически близки к нормальным, и что минимальный белок способен предотвращать или обращать неврологические симптомы при введении в MeCP2-дефицитным мышам. (Tillotson, R., *Nature*. 2017 Oct 19;550 (7676):398-401).

[0078] Молекулярные эффекты MeCP2, по-видимому, в первую очередь опосредуются его областями MBD и NID, но функциональные эффекты MeCP2 являются специфичными для области и специфичными для клеточного типа (например, селективными для проявляющих или ингибирующих подтипов нейронов). Функциональные эффекты потери MeCP2 зависят от нарушения возбуждающего/ингибирующего дисбаланса в нейронных цепях, и нейронные цепи, по-видимому, являются наиболее чувствительными к потере MeCP2 из тормозных нейронов, что предполагает, что молекулярные эффекты MeCP2 не равны между функциональными классами клеток и функциональными областями мозга. (Chapleau, et al., *Curr Clin Pharmacol*. 2013; 8(4): 358-369) Таким образом, различное вредное воздействие мутации MeCP2 на развитие, созревание, пластичность и функцию нейронов с явными изменениями синаптической функции, включая пониженную синаптическую пластичность и изменения в базальной ингибирующей и возбуждающей синаптической передаче, затрагивает множественные нейрональные сигнальные системы. Фенотипически РТТ представляет собой сложное связанное с неврологическим развитием и приступами расстройство, сопряженное с умственной отсталостью у особей женского пола.

[0079] С клинической точки зрения пораженная особь женского пола выглядит нормальной до тех пор, пока в возрасте 6-25 месяцев неврологическое и умственное развитие не начинает задерживаться, что сопровождается регрессом приобретенных навыков. Один из типичных признаков синдрома Ретта представляет собой замедление роста окружности головы. Другие характерные симптомы РТТ включают значительный дефицит вербальной и невербальной коммуникации, повышенный мышечный тонус (спастичность) и потерю двигательных навыков и координации, включая целенаправленное использование рук, которое заменяется почти постоянными стереотипными движениями, такими как выкручивание рук, растирание или моющие движения. Другие дисфункции головного мозга характеризуются аутистическим поведением, деменцией, апраксией походки, потерей мимики и атаксией. Расстройства поведения и настроения, такие как, например, депрессия, тревога, и боязливое поведение, и агрессия также распознаются встречающимися у некоторых пациентов с синдромом Ретта.

[0080] Аутистическое поведение или характеристики включают в качестве неограничивающего примера стереотипные движения, социальную изоляцию и отвлеченный взгляд, повторяющееся поведение и навязчивые идеи, тревогу, дефицит внимания, гиперактивность, депрессию, замкнутость личности и неспособность понимать

чувства. Однако социальная дисфункция, по-видимому, носит временный характер, и социальный контакт и пристальный взгляд заметно улучшаются приблизительно после приблизительно трехлетнего возраста у многих пациентов.

[0081] Вегетативные аномалии также характерны для многих пациентов, приводя к нарушению дыхания, расширению зрачков, гастроэзофагеальному рефлюксу и проблемам с моторикой кишечника, гипотрофии, холодным посиневшим ногам и/или рукам, тяжелому запору, дисфункции ротоглотки и сердечным аномалиям, включая тахикардию, удлинённые интервалы QT с коррекцией и синусовую брадикардию. После стадии застоя и упадка следует промежуточный период относительно стабильного психического статуса, иногда длящийся несколько десятилетий, за которым следует дальнейшая неврологическая деградация, отмеченная в основном спастичностью нижних конечностей и эпилепсией. Нарушение дыхания может проявляться в виде гипервентиляции, задержки дыхания, глотания воздуха, нарушения дыхания во время сна, синдрома обструктивного апноэ сна и синдрома центрального апноэ сна. Некоторые особенности нарушенного дыхания, такие как задержка дыхания или глотание воздуха также, по-видимому, связаны с расстройствами аутистического спектра, например, обсессивно-компульсивными стереотипами. Гасто и др. [J Autism Dev Disord. 1987 Sep;17(3) 391-406] сообщили о некоторых положительных эффектах фенфлурамина у подгруппы пациентов по результатам открытого исследования с участием 8 детей с компульсивными респираторными стереотипами. Это показывает, что при некоторых симптомах Ретта может быть трудно классифицировать причину дисфункции как чисто связанную с одним рецептором или нейронной сигнальной системой, и в некоторых случаях могут быть задействованы две или более дисфункции.

[0082] Приступы обычно возникают у пациентов с синдромом Ретта, диагностированные или как типичные, или как атипичные по клинической картине, и часто развиваются после начального периода спада: 34% пациентов испытывают приступы в возрасте от 2 до 3 лет, возрастая до приблизительно 60% у пациентов от 5 до 10 и в дальнейшем неуклонно возрастая до приблизительно 86% у пациентов 30 лет или старше. Приблизительно треть случаев эпилепсии при синдроме Ретта не поддается лечению.

[0083] Наиболее известные мутации и делеции MECP2 связаны с приступами, и одна корреляция приступов с генотипом обнаружила диапазон от 50% до 78% среди типов мутаций. Одно исследование показало, что приступы связаны со статистически значимым ухудшением оценок степени тяжести заболевания, способности передвигаться и использования рук. Недавно мутации в другом X-сцепленном гене, циклин-зависимой киназе 5 (CDKL5), локализованной на Xp22, были идентифицированы у пациентов с RTT-подобным фенотипом или вариантом RTT с ранним началом приступов (так называемый вариант Ханефельда) (Scala et al., J. Med. Genet., 42:103-107 (2005)).

[0084] Пациенты с синдромом Ретта часто не могут полностью обеспечить свои собственные потребности, при этом многим требуется пожизненная медицинская помощь



и круглосуточная поддерживающая помощь по мере взросления. Большинство пациентов с синдромом Ретта доживают до зрелого возраста. Таким образом, стоимость медицинских и сопутствующих услуг, таких как специальное обучение и/или стационарное лечение пациентов с синдромом Ретта, высока. Синдром Ретта в настоящее время неизлечим, и лечение в основном направлено на улучшение симптомов. Например, можно использовать противосудорожные терапевтические средства, чтобы помочь снизить частоту и/или степень тяжести приступов; к сожалению, результаты, полученные при применении многих противосудорожных препаратов, являются неадекватными, в лучшем случае приводя лишь к частичному прекращению приступов. Кроме того, многие противосудорожные препараты, такие как клобазам и клоназепам, имеют нежелательные побочные эффекты, которые являются наиболее острыми и заметными у пациентов детского возраста. Таким образом, сохраняется потребность в новых методах лечения приступов при синдроме Ретта.

[0085] Различные подтипы эпилепсии запускаются различными стимулами, контролируются различными биологическими путями и имеют различные причины, будь то генетические, экологические и/или связанные с заболеванием или повреждением головного мозга. Таким образом, учения, относящиеся к одному эпилептическому подтипу, необязательно применимы к любому другому подтипу. Особое значение имеет тот факт, что существует большое количество соединений, которые используются для лечения различных типов эпилепсии, и различные подтипы эпилепсии по-разному реагируют на различные противосудорожные препараты. То есть, хотя определенное лекарственное средство может быть эффективным в отношении одной формы эпилепсии, оно может быть совершенно неэффективным в отношении других или даже быть противопоказанным вследствие обострения симптомов, таких как ухудшение частоты и степени тяжести приступов. В результате эффективность определенного лекарственного средства в отношении определенного типа эпилепсии полностью непредсказуема, и открытие того, что определенное лекарственное средство является эффективным при лечении типа эпилепсии, эффективность которого ранее не была известна, является почти всегда удивительным, даже в тех случаях, когда известно, что лекарственное средство является эффективным в отношении другого типа эпилепсии.

### Диагноз

[0086] RTT представляет собой синдром, и, следовательно, его диагноз основан на наличии конкретных клинических симптомов, признаков и лабораторных тестов. RTT обычно идентифицируется по триаде признаков, включая множественные типы приступов, умственную отсталость или регресс и аномальную ЭЭГ с генерализованными медленными разрядами комплекса пик-волна.

[0087] Диагностические критерии для классического и вариантного RS (публикация Хагберга):

[0088] Критерии включения\*

Предположительно нормальный пред- и перинатальный анамнез

Психомоторное развитие нормальное в течение первых 6 месяцев (может задерживаться с рождения)

Нормальная окружность головы при рождении

Послеродовое замедление роста головы (у большинства людей)

Потеря целенаправленных навыков рук в период 0,5-2,5 лет

Стереотипные движения рук

Развивающаяся социальная изоляция, коммуникативная дисфункция, потеря приобретенной речи, когнитивные нарушения

Нарушенная или ухудшающаяся двигательная активность

\*Первые три клинических критерия могут быть неприменимы к особям женского пола с тяжелыми заболеваниями;

другие критерии не будут применяться к тем, кто имеет легкое поражение и только идентифицирован вследствие положительных результатов мутаций в MECP2.

[0089] Подтверждающие критерии

Нарушение дыхания во время бодрствования

Бруксизм

Нарушение режима сна с грудного возраста

Аномальный мышечный тонус, сопровождающийся истощением мышц и дистонией

Периферические вазомоторные нарушения

Прогрессирующий сколиоз или кифоз

Задержка роста

Гипотрофичные, маленькие и холодные ступни и/или руки

[0090] Критерии исключения

Органомегалия или другое свидетельство болезни накопления

Ретинопатия, катаракта или атрофия зрительного нерва

Анамнез перинатального или послеродового повреждения головного мозга

Выявленное врожденное нарушение обмена веществ или нейродегенеративное нарушение

Приобретенное неврологическое нарушение вследствие тяжелой инфекции или травмы головы

### **Лечение**

[0091] Не существует одобренного фармацевтического или биологического лечения синдрома Ретта. В настоящее время исследуются многие различные способы лечения этого расстройства, и большинство способов лечения показали небольшую эффективность. Экспериментальные способы лечения нацелены или на мутацию, или на другие мишени ниже индуцированной мутацией MeCP2 дисфункции.

[0092] Исследуемые терапевтические генетические подходы включают стратегии активации второй X-хромосомы, которая подавляется инактивацией; генные методы лечения, такие как редактирование генома, редактирование и терапия мРНК, замена

белков и терапия соединениями сквозного прочитывания (такими как определенные аминокликозиды, которые противодействуют преждевременным стоп-кодонам, которые генерируются нонсенс-мутациями). В исследуемой лекарственной терапии используются агенты, которые действуют на сигнальные пути нейротрансмиттеров, которые модулируют передачу сигналов BDNF и/или ИФР-1, воздействуют на метаболические пути, включая улучшение функции митохондрий, и которые модулируют нейрональные ионные каналы.

[0093] Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) является членом семейства нейротрофинов факторов роста, который играет важную роль в выживаемости нейронов и в образовании и созревании синапсов. BDNF также способствует долговременной потенциации (ДП), усилению высвобождения нейромедиаторов и изменениям функции каналов и морфологии позвоночника. Модуляторы BDNF/TrkB, изучаемые при синдроме Ретта, включают LM22A-4, миметик петлевого домена BDNF, и финголимод, модулятор S1P, который увеличивает уровни BDNF, и 7,8-ДГФ (7,8-дигидроксифлаван, включая пролекарственные формы карбамата R7 и R13, раскрытый в US 9682948) в качестве селективных агонистов TrkB.

[0094] Другие агенты, которые влияют на сигнальные пути или рецепторы BDNF/TrkB, включают CX-546, ампакин, положительный аллостерический модулятор; и Копаксон, иммуномодулятор, о котором известно, что он увеличивает секрецию BDNF. Нарушение функции MECP2 связано с повышенными уровнями PTP1B на животных моделях RTT, и PTP1B представляет собой негативный регулятор тирозинкиназы TRKB. Соединения CPT157633 и UA0713 (производное урсоловой кислоты) представляют собой ингибиторы PTP1B, которые увеличивают фосфорилирование тирозина TrkB в головном мозге и, таким образом, усиливают передачу сигналов BDNF. ИФР-1, который косвенно регулируется MECP2, как было показано, усиливает созревание и поддержание синапсов, которые, как известно, нарушаются при синдроме Ретта и улучшают некоторые Ретт-подобные характеристики на мышинных моделях. Мекансерин и трофенатид (усеченный пептид, проникающий в мозг, имеющий первые три аминокислоты ИФР-1) в настоящее время проходят клинические испытания при RTT.

[0095] Определенные специфические модуляторы серотониновых рецепторов изучаются в стереотипии:

5-(2-фторфенил)-N, N-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амин (5-FPT) как частичный агонист серотониновых рецепторов подтипов 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>7</sub>. Было показано, что проникающий в мозг селективный агонист 5-HT<sub>7</sub>, 6-(4-бифенил-2-илпиперазин-1-ил)-гексановой кислоты 4-цианобензиламид (LP-211) спасает митохондриальную дисфункцию мозга на мышинной модели синдрома Ретт. Фенитоин, блокатор натриевых каналов, изучался на мышинных моделях для лечения сердечных аритмий, связанных с RTT.

[0096] A2-73 (или Avanex2-73) является агонистом рецептора сигма-1 в клинических испытаниях для лечения болезни Альцгеймера. Соединение продемонстрировало активность на мышинных моделях RTT и, как сообщалось, получило

грант на участие в клинических испытаниях РТТ.

[0097] Лечение приступов является самым по себе важным при синдроме Ретта, но контроль над приступами или их улучшение могут также влиять на другие результаты, такие как снижение когнитивных функций и использование речи. Вальпроат натрия (VPA) чаще всего вводят в начале приступа с последующим введением карбамазепина и фенобарбитала. Монотерапия представляет собой вариант терапии первой линии для большинства пациентов с последующей полипрагмазией при резистентных судорогах. VPA и CBZ оказались одинаково эффективными у пациентов с синдромом Ретта, у которых наблюдались приступы в типичном возрастном диапазоне (4-5 лет), в то время как ламотриджин (LTG) оказался эффективным для пациентов, у которых эпилепсия началась позже. Кетогенная диета или стимуляция блуждающего нерва могут быть полезны некоторым пациентам с РТТ, которые невосприимчивы к медикаментозному лечению или в качестве дополнения к лекарственным препаратам. Продаваемые препараты, которые использовались на животных моделях для оценки активности при лечении других симптомов РТТ, опосредованных путями нейромедиаторов, включают дезипрамин, кленбутерол, циталопрам, L-DOPA в комбинации с бенсеразидом, холином, кетамин, саризотаном и мидазоламом. Статины и глюкокортикоиды, такие как кортикостерон используются для лечения метаболических симптомов, и тригептаноин изучается для снижения окислительного стресса и митохондриальной дисфункции.

[0098] Несмотря на степень тяжести симптомов РТТ, в настоящее время не существует стандартного, основанного на доказательствах лечения этого заболевания. Фармацевтическое лечение, направленное на контроль или облегчение симптомов синдрома Ретта, таких как, например, контроль или уменьшение приступов, нарушений сна, запоров, гастроэзофагеального рефлюкса, тревоги и депрессии.

[0099] Синдром Ретта в настоящее время неизлечим; симптомы болезни можно лечить с помощью лекарственных препаратов, хирургического вмешательства и физической и логопедической терапии с различной степенью успеха. Большинство людей с синдромом Ретта доживают до среднего возраста и старше. Обычно они нуждаются в уходе на протяжении всей жизни. Соответственно, существует острая и давно назревшая потребность в улучшенном способе лечения или облегчения симптомов и прогрессирующего спада синдрома Ретта.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[00100] В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предоставлен способ лечения и/или профилактики одного или более симптомов синдрома Ретта у пациента, включающий введение пациенту эффективной дозы фенфлурамина отдельно или в комбинации с одним или более лекарственными средствами, как описано в настоящей заявке.

[0100] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предоставлен способ лечения, профилактики и/или облегчения приступов у пациента с диагнозом синдрома Ретта, включающий введение пациенту эффективной дозы

фенфлурамина отдельно или в комбинации с одним или более лекарственными средствами, как описано в настоящей заявке.

[0101] В другом аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения, профилактики и/или облегчения нарушения дыхания у пациента с диагнозом синдрома Ретта, включающий введение пациенту эффективной дозы фенфлурамина отдельно или в комбинации с одним или более лекарственными средствами, как описано в настоящей заявке. В одном из вариантов осуществления эффективная доза фенфлурамина вводится совместно с саризотаном, кленбутеролом или NLX-101 для лечения нарушения дыхания у пациента с синдромом Ретта.

[0102] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения, профилактики и/или улучшения поведения аутистического спектра и/или симптомов у пациента с диагнозом синдрома Ретта, включающий введение пациенту эффективной дозы фенфлурамина отдельно или в комбинации с одним или более лекарственными средствами, как описано в настоящей заявке.

[0103] В еще одном аспекте настоящего изобретения предоставлен способ лечения, профилактики и/или улучшения поведения и расстройств настроения у пациента с диагнозом синдрома Ретта, включающий введение пациенту эффективной дозы фенфлурамина отдельно или в комбинации с одним или более лекарственными средствами, как описано в настоящей заявке. В вариантах осуществления лечение фенфлурамином улучшает агрессивное или самоповреждающее поведение, тревогу или депрессию.

[0104] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предоставлен способ улучшения когнитивных нарушений у пациента с диагнозом синдрома Ретта, включающий введение пациенту эффективной дозы фенфлурамина отдельно или в комбинации с одним или более лекарственными средствами, как описано в настоящей заявке.

[0105] В еще одном аспекте настоящего изобретения предоставлен способ улучшения начала и/или продолжительности сна у пациента с диагнозом синдрома Ретта, включающий введение пациенту эффективной дозы фенфлурамина отдельно или в комбинации с одним или более лекарственными средствами, как описано в настоящей заявке.

[0106] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предоставлен способ лечения пациента, у которого проявляется мутация в одном или более генах, выбранных из группы, состоящей из MeCP2, CDLK5 и JMJD1C, путем введения этому пациенту эффективной дозы фенфлурамина.

[0107] В еще одном аспекте данного изобретения рассматривается способ стимуляции одного или более 5-HT-рецепторов в головном мозге пациента путем введения этому пациенту эффективной дозы фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли. Иллюстративные один или более 5-HT-рецепторов выбраны из группы, состоящей из одного или более из 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>,

5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>5B</sub>, 5-HT<sub>6</sub> и 5-HT<sub>7</sub>. Кроме того, в головном мозге может быть не-5-HT-связывание, включая Сигма, М1-мускариновое, В-адренергическое. В предпочтительном варианте осуществления одна или более целей выбраны из

группы, состоящей из сигма-1-рецептора, 5-HT<sub>1A</sub>-рецептора, 5-HT<sub>1D</sub>-рецептора, 5-HT<sub>2A</sub>-рецептора, 5-HT<sub>2C</sub>-рецептора и транспортера SERT. В некоторых вариантах осуществления вводят терапевтически эффективную дозу агониста рецепторов 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> или сигма-1.

[0108] Еще один аспект изобретения рассматривает совместное введение эффективной дозы одного или более сотерапевтических противозэпилептических средств с фенфлурамином, в котором сотерапевтические средства могут быть выбраны из группы, состоящей из каннабидиола, карбамазепина, этосуксимида, фенитоина, фосфенитоина, ламотриджина, леветирацетама, фенобарбитала, прогабида, топирамата, стирипентола, вальпроевой кислоты, вальпроата, верапамила, вигабатрина и бензодиазепинов, таких как клобазам, клоназепам, диазепам, этиллофлазепат, лоразепам, мидазолам. Также рассматривается применение фармацевтически приемлемой соли или основания сотерапевтического средства.

[0109] Дополнительный аспект изобретения рассматривает совместное введение агентов, используемых для лечения симптомов, отличных от приступов, при РТТ, также может быть совместное введение для улучшения одного или более не связанных с приступами симптомов синдрома Ретта. Такие терапевтические агенты могут быть пригодными для модуляции мишеней ниже мутации MeCP2. В некоторых вариантах осуществления агенты для совместного введения будут нацелены на нейрональные пути трансмиссии и передачи сигналов; пути передачи сигналов фактора роста, метаболические пути или модулирующие ионные каналы.

[0110] Аспект изобретения представляет собой способ лечения или профилактики симптомов синдрома Ретта (РТТ) у пациента с диагнозом РТТ, включающий введение пациенту эффективной дозы фенфлурамина или фармацевтически приемлемой соли, в котором дозу вводят в количестве в диапазоне от 10,0 мг/кг/день до приблизительно 0,05 мг/кг/день, или от приблизительно 1,0 мг/кг/день до приблизительно 0,1 мг/кг/день, или от приблизительно 0,8 мг/кг/день до приблизительно 0,2 мг/кг/день, или вводят в дозе 60 мг или менее, или 30 мг или менее, или 20 мг или менее, или 10 мг или менее, и можно вводить вместе или при отсутствии введения любого другого фармацевтически активного соединения.

[0111] В другом аспекте изобретения осуществляется способ, в котором эффективная доза вводится в форме, выбранной из группы, состоящей из пероральной, инъекционной, трансдермальной, буккальной, ингаляционной, назальной, ректальной, вагинальной или парентеральной, и в котором состав является пероральным, состав может быть жидким, который может представлять собой раствор или суспензию, может присутствовать в контейнере, закрытом крышкой, соединенной со шприцем,

градуированным для определения объема, извлеченного из контейнера, в котором извлеченный объем относится к количеству фенфлурамина в данном жидком объеме состава, например, один миллиметр состава содержит 2,5 мг фенфлурамина. В другом аспекте изобретения способ вводят в твердом пероральном составе в форме таблетки, капсулы, пастилки или саше.

[0112] Способ можно осуществлять как совместное лечение с другим фармацевтически активным соединением. Способ может быть реализован в процессе, в котором пациент сначала подвергается серии тестов для подтверждения диагнозов РТТ.

[0113] Другой аспект изобретения представляет собой набор для лечения синдрома Ретта (РТТ) у пациента с диагнозом РТТ, в котором набор включает состав, содержащий фармацевтически приемлемый носитель и активный ингредиент, содержащий фенфлурамин, и инструкции по лечению пациента с диагнозом РТТ путем введения состава пациенту. В еще одном аспекте фенфлурамин находится в форме жидкости для перорального введения, твердой лекарственной форме для перорального введения или в форме трансдермального пластыря; и набор дополнительно содержит инструкции по лечению пациента с диагнозом РТТ путем введения состава пациенту.

[0114] В другом аспекте изобретения набор состоит из жидкого состава для перорального введения в контейнере и шприца с инструкциями, в котором концентрация фенфлурамина в жидкости калибруется на основе калибровок шприца и включает калибровки, в которых миллилитр раствора соответствует известному количеству фенфлурамина, такому как 0,1 мг, 0,2 мг и т. д., до 1,0 мг.

[0115] В другом аспекте изобретения набор включает инструкции в отношении дозирования пациенту на основе массы пациента и объема раствора на основе концентрации фенфлурамина в растворе.

[0116] Другой аспект изобретения представляет собой применение композиции фенфлурамина для лечения и/или профилактики симптомов синдрома Ретта (РТТ) и пациента с диагнозом РТТ, применение которой может включать помещение фенфлурамина в жидкий раствор и извлечение этого жидкого раствора из градуированного шприца.

[0117] Аспект изобретения включает состав, содержащий терапевтически эффективную дозу агониста рецепторов 5-НТ<sub>1D</sub>, 5-НТ<sub>2A</sub>, 5-НТ<sub>2C</sub> или сигма-1 или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении, профилактике и/или облегчении симптомов у пациента с диагнозом синдрома Ретта, в котором агонист рецепторов 5-НТ<sub>1D</sub>, 5-НТ<sub>2A</sub>, 5-НТ<sub>2C</sub> или сигма-1 получают с фармацевтически приемлемым носителем для введения эффективной(ых) доз(ы) от менее приблизительно 5,0 мг/кг/день до приблизительно 0,1 мг/кг/день.

[0118] В другом аспекте изобретения симптомы выбраны из группы, состоящей из приступов, нарушенного дыхания, поведения аутистического спектра, стереотипии, нарушений когнитивных функций и нарушений сна.

[0119] В другом аспекте изобретения агонист представляет собой фенфлурамин

или его фармацевтически приемлемую соль, основание или кислоту.

[0120] В другом аспекте изобретения эффективная доза выбрана из группы, состоящей из 40 мг или менее, 30 мг или менее и 20 мг или менее, и в котором эффективная доза вводится в лекарственной форме, выбранной из группы состоящий из форм для перорального, инъекционного, трансдермального, ингаляционного, назального, ректального, вагинального и парентерального введения.

[0121] В другом аспекте изобретения фенфлурамин представляет собой единственный активный ингредиент, вводимый пациенту.

[0122] В другом аспекте изобретения эффективная доза агониста рецепторов 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> или сигма-1 вводится совместно с одним или более сотерапевтическими противоэпилептическими средствами, выбранными из группы, состоящей из карбамазепина, каннабидиола, этосуксимида, фосфенитоина, ламотриджина, леветирацетама, фенobarбитала, топирамата, стирипентола, вальпроевой кислоты, вальпроата, верапамила, вигабатрина и бензодиазепинов, таких как клобазам, клоназепам, диазепам, лоразепам и мидазолам и их фармацевтически приемлемой соли или основания.

[0123] В другом аспекте изобретения эффективная доза агониста вводится совместно с одним или более сотерапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из LM22A-4, финголимода, копаксона, CX-546, 5-FPT, 7,8-дигидроксифлавона, R7, R13, LP-211, кленбутерола, ИФР-1, трофенатида, NLX-101, саризотана, кетамина, NO-711, ловастатина, кортикостерона, CNF1, тригептаноина, EPI-732, бенсеразида, L-DOPA, циталопрама и миансерина.

[0124] В другом аспекте изобретения агонист вводят с сотерапевтическим средством, выбранным из стирипентола, каннабидиола и их комбинации.

[0125] В другом аспекте изобретения сотерапевтическое средство вводят в количестве, достаточном для повышения уровней фенфлурамина в крови на 50% или более по сравнению с уровнями фенфлурамина в крови, полученными в отсутствие совместного введения сотерапевтического средства, и дополнительно в котором уровни метаболита фенфлурамина в крови снижены по сравнению с уровнями метаболита фенфлурамина, полученными в отсутствие совместного введения сотерапевтического средства.

[0126] Аспект изобретения включает набор для лечения одного или более симптомов синдрома Ретта (RTT) у пациента, у которого диагностирована мутация MeCP2, содержащий:

контейнер, содержащий множество доз состава, содержащего фармацевтически приемлемый носитель и активный ингредиент, содержащий фенфлурамин;

инструкции по лечению пациента, у которого диагностирована мутация, путем извлечения состава из контейнера и введения состава пациенту.

[0127] Другой аспект набора: состав представляет собой раствор для перорального введения, содержащий 2,5 миллиграмма фенфлурамина в каждом миллилитре жидкого раствора; и



в инструкциях указано дозирование пациенту в зависимости от массы пациента и объема введенного раствора для перорального введения.

[0128] Другой аспект набора: состав представляет собой твердый состав для перорального введения, выбранный из группы, состоящей из таблетки, распадающейся таблетки, капсулы, таблетки или капсулы с модифицированным высвобождением, пастилки и саше.

[0129] Другой аспект набора: указанный состав предоставлен в виде таблетки или капсулы с модифицированным высвобождением.

[0130] В другом аспекте изобретения эффективная доза фенфлурамина вводится в количестве от 0,2 до 0,8 мг/кг/день, максимум 30 мг/день и доза является пероральной.

[0131] Определенный аспект изобретения представляет собой состав, содержащий терапевтически эффективную дозу фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для облегчения симптомов у пациента с синдромом Ретта, в котором состав вводят пациенту в жидкой лекарственной форме для перорального введения один или два раза в день в количестве от 0,2 до 0,8 мг/кг/день до максимум 30 мг/кг/день с вариантами  $\pm 5\%$ , 10% 20% или 50%.

[0132] Эти и другие цели, преимущества и особенности изобретения станут очевидными для специалиста в данной области техники после прочтения подробностей способов лечения симптомов синдрома Ретта, как более подробно описано ниже.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0133] Перед описанием настоящего способа, наборов и составов следует понимать, что данное изобретение не ограничивается определенными описанными вариантами осуществления, поскольку они, конечно, могут варьироваться. Также следует понимать, что используемая в настоящем описании терминология предназначена только для описания определенных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничиваться только прилагаемой формулой изобретения.

[0134] Если предоставлен диапазон значений, следует понимать, что каждое промежуточное значение, вплоть до десятой единицы нижнего предела, если контекст явно не указывает иначе, между верхним и нижним пределами этого диапазона также определенно раскрывается. Каждый меньший диапазон между любым заявленным значением или промежуточным значением в указанном диапазоне и любым другим заявленным или промежуточным значением в этом указанном диапазоне охватывается изобретением. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут независимо включаться или исключаться из диапазона, и каждый диапазон, в котором один, ни один, или оба предела включены в меньшие диапазоны, также охватывается изобретением с учетом любого специально исключенного предела в заявленном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключаящие один или оба из этих включенных пределов, также включены в изобретение.

[0135] Если не указано иначе, все технические и научные термины, используемые в

настоящем описании, имеют то же значение, как обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой принадлежит данное изобретение. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящей заявке, могут быть использованы на практике или при исследовании настоящего изобретения, теперь описаны некоторые потенциальные и предпочтительные способы и материалы. Все публикации, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки для раскрытия и описания способов и/или материалов, в связи с которыми цитируются публикации. Следует понимать, что настоящее раскрытие заменяет любое раскрытие включенной публикации в той степени, в которой существует противоречие.

[0136] Следует отметить, что используемые в настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на формы множественного числа, если контекст явно не указывает иначе. Таким образом, например, ссылка на «приступ» включает множество таких приступов и ссылка на «состав» включает ссылку на один или более составов и их эквиваленты, известные специалисту в данной области техники, и так далее.

[0137] Публикации, обсуждаемые в настоящем описании, предоставлены исключительно для их раскрытия до даты подачи настоящей заявки. Ничто из содержащегося в настоящем описании не должно толковаться как признание того, что настоящее изобретение не имеет права датировать такую публикацию более ранней датой, учитывая предшествующее изобретение. Кроме того, предоставленные даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации, которые могут потребовать независимо подтверждения.

[0138] Во избежание сомнений термин «профилактика» приступов означает полную или частичную профилактику (подавление) приступов. В идеале способы настоящего изобретения приводят к полной профилактике приступов. Однако изобретение также включает способы, в которых проявление приступов снижается по частоте, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 55%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 65%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 85% или, по меньшей мере, на 90%. Кроме того, изобретение также включает способы, в которых проявление приступов снижается по продолжительности или степени тяжести, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 55%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 65%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 85% или, по меньшей мере, на 90%.

[0139] Приступы представляют собой обычный симптом синдрома Ретта. Неожиданно было обнаружено, что приступы, проявляемые у пациентов с синдромом Ретта, конвульсивные и неконвульсивные, можно подавить лечением в соответствии со способом настоящего изобретения. Тип эпилепсии или эпилептической энцефалопатии может быть диагностирован отдельно или может быть обнаружен одновременно с

синдромом Ретта.

[0140] В контексте настоящего изобретения термин «приступ» используется для охвата светочувствительных или индуцированных приступов, конвульсивных или неконвульсивных приступов, также как некоторых или всех других типов приступов, испытываемых пациентами с эпилепсией и/или синдромом Ретта.

[0141] В некоторых случаях мутации происходят в генах, связанных с эпилепсией при X-сцепленной умственной отсталости. Мутации могут возникать в одном или более из следующих генов: ARHGEF9, ARX, ATP6AP2, ATP7A, ATRX, CASK, CDKL5, CUL4B, DCX, FGD1, GPC3, GRIA3, HSD17B10, IQSEC2, KDM5C, MAGT1, MECP2, OFD1, OPHN1, PAK3, PCDH19, PHF6, PLP1, PQBP1, RAB39B, SLC16A2, SLC9A6, SMC1A, SMS, SRPX2, SYN1, SYP.

[0142] Не ограничиваясь теорией, фенфлурамин, как было известно, является высвобождающим серотонин (5-НТ) в головном мозге вследствие нарушения его везикулярного хранения и ингибирует обратный захват серотонина, обращая действие транспортера серотонина (SERT). Фенфлурамин обладает активностью в отношении одного или более 5-НТ-рецепторов, выбранных из группы, состоящей из 5-НТ<sub>1A</sub>-рецептора, 5-НТ<sub>1D</sub>-рецептора, 5-НТ<sub>1E</sub>-рецептора, 5-НТ<sub>2A</sub>-рецептора, 5-НТ<sub>2C</sub>-рецептора, НТ<sub>5A</sub>-рецептора и 5-НТ<sub>7</sub>-рецептора (см., например, совместную опубликованную заявку на патент США 2018/0092864). Однако до создания настоящего изобретения не было известно, что механизм действия фенфлурамина делает его пригодным для лечения симптомов, связанных с синдромом Ретта (РТТ).

[0143] Таким образом, в соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предоставлен способ стимуляции одного или более 5-НТ-рецепторов в головном мозге пациента путем введения эффективной дозы фенфлурамина указанному пациенту, указанный один или более 5-НТ-рецепторов выбран из одного или более из 5-НТ<sub>1</sub>, 5-НТ<sub>1A</sub>, 5-НТ<sub>1B</sub>, 5-НТ<sub>1C</sub>, 5-НТ<sub>1D</sub>, 5-НТ<sub>1E</sub>, 5-НТ<sub>1F</sub>, 5-НТ<sub>2</sub>, 5-НТ<sub>2A</sub>, 5-НТ<sub>2B</sub>, 5-НТ<sub>2C</sub>, 5-НТ<sub>3</sub>, 5-НТ<sub>4</sub>, 5-НТ<sub>5</sub>, 5-НТ<sub>5A</sub>, 5-НТ<sub>5B</sub>, 5-НТ<sub>6</sub> и 5-НТ<sub>7</sub> среди прочего. В определенных вариантах осуществления этого аспекта изобретения у пациента диагностирован синдром Ретта.

[0144] В варианте осуществления эффективная доза фенфлурамина обеспечивает стимуляцию (агонизм) 5-НТ<sub>2C</sub>-рецептора для лечения некоторых неврологических расстройств, таких как расстройства аутистического спектра, которые проявляются в виде стереотипии, компульсий и самоповреждающего поведения при синдроме Ретта. В дополнительном варианте осуществления эффективная доза фенфлурамина обеспечивает стимуляцию (агонизм) рецепторов 5-НТ<sub>1A</sub> и 5-НТ<sub>7</sub> для лечения нарушенного дыхания у пациента с синдромом Ретта. В еще одном варианте осуществления эффективная доза фенфлурамина обеспечивает стимуляцию (агонизм) рецепторов 5-НТ<sub>1D</sub>, 5-НТ<sub>2A</sub> и 5-НТ<sub>2C</sub> и сигма-1 для лечения приступов у пациента с синдромом Ретта. В дополнительном варианте осуществления стимуляция 5-НТ<sub>2C</sub>-рецепторов в базальных ганглиях обеспечивает регуляцию повторяющихся движений и в поясной извилине опосредует эффекты нейротрансмиттеров на поведение компульсивного типа, таким образом снижая

стереотипы, связанные с синдромом Ретта.

[0145] В вариантах осуществления изобретения можно использовать любую эффективную дозу фенфлурамина. Однако изобретатели неожиданно обнаружили, что низкие дозы фенфлурамина являются эффективными, в частности для подавления или устранения приступов у пациентов с синдромом Ретта.

[0146] ДОЗА ПО МАССЕ (МГ/КГ/ДЕНЬ) Таким образом, в некоторых случаях в предпочтительном варианте осуществления изобретения применяют суточную дозу менее приблизительно 10 мг/кг/день, например, менее приблизительно 10 мг/кг/день, менее приблизительно 9 мг/кг/день, менее приблизительно 8 мг/кг/день, менее приблизительно 7 мг/кг/день, менее приблизительно 6 мг/кг/день, менее приблизительно 5 мг/кг/день, менее приблизительно 4 мг/кг/день, менее приблизительно 3,0 мг/кг/день, менее приблизительно 2,5 мг/кг/день, менее приблизительно 2,0 мг/кг/день, менее приблизительно 1,5 мг/кг/день, менее приблизительно 1,0 мг/кг/день, например, приблизительно 1,0 мг/кг/день, приблизительно 0,95 мг/кг/день, приблизительно 0,9 мг/кг/день, приблизительно 0,85 мг/кг/день, приблизительно 0,85 мг/кг/день, приблизительно 0,8 мг/кг/день, приблизительно 0,75 мг/кг/день, приблизительно 0,7 мг/кг/день, приблизительно 0,65 мг/кг/день, приблизительно 0,6 мг/кг/день, приблизительно 0,55 мг/кг/день, приблизительно 0,5 мг/кг/день, приблизительно 0,45 мг/кг/день, приблизительно 0,4 мг/кг/день, приблизительно 0,350 мг/кг/день, приблизительно 0,3 мг/кг/день, приблизительно 0,25 мг/кг/день, приблизительно 0,2 мг/кг/день, от приблизительно 0,15 мг/кг/день до приблизительно 0,1 мг/кг/день, приблизительно 0,075 мг/кг/день, приблизительно 0,05 мг/кг/день, приблизительно 0,025 мг/кг/день, приблизительно 0,0225 мг/кг/день, приблизительно 0,02 мг/кг/день, приблизительно 0,0175 мг/кг/день, приблизительно 0,015 мг/кг/день, приблизительно 0,0125 мг/кг/день или приблизительно 0,01 мг/кг/день.

[0147] Другими словами, предпочтительная доза составляет от менее приблизительно 5 до приблизительно 0,05 мг/кг/день. В некоторых случаях доза составляет от менее приблизительно 1,0 мг/кг/день до 0,1 мг/кг/день, например, менее приблизительно 0,9 мг/кг/день, менее приблизительно 0,8 мг/кг/день, менее приблизительно 0,7 мг/кг/день, от менее приблизительно 0,6 мг/кг/день до приблизительно 0,05 мг/кг/день, от менее приблизительно 1,0 мг/кг/день до приблизительно 0,1 мг/кг/день, от менее приблизительно 0,8 мг/кг/день до приблизительно 0,2 мг/кг/день, от менее приблизительно 0,3 мг/кг/день до приблизительно 0,01 мг/кг/день или от менее приблизительно 0,2 мг/кг/день до приблизительно 0,01 мг/кг/день.

[0148] Как указано выше, дозировка зависит от массы пациента. Однако для удобства дозируемые количества могут быть предварительно установлены, например, в количестве 1,0 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг. В определенных случаях дозируемое количество может быть предварительно установлено, например, в количестве от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 5 мг, например, приблизительно

0,25 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,75 мг, приблизительно 1,0 мг, приблизительно 1,25 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 1,75 мг, приблизительно 2,0 мг, приблизительно 2,25 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,75 мг, приблизительно 3,0 мг, приблизительно 3,25 мг, приблизительно 3,5 мг, приблизительно 3,75 мг, приблизительно 4,0 мг, приблизительно 4,25 мг, приблизительно 4,5 мг, приблизительно 4,75 мг или приблизительно 5,0 мг.

[0149] Как правило, для определенного пациента следует использовать наименьшую дозу, которая является эффективной.

[0150] Дозированные количества, описанные в настоящей заявке, могут вводиться один или более раз в день для обеспечения количества суточной дозировки, например, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре или более раз в день и т. д.

[0151] В определенных вариантах осуществления дозированное количество представляет собой суточную дозу 30 мг или менее, например, 30 мг, приблизительно 29 мг, приблизительно 28 мг, приблизительно 27 мг, приблизительно 26 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 24 мг, приблизительно 23 мг, приблизительно 22 мг, приблизительно 21 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 19 мг, приблизительно 18 мг, приблизительно 17 мг, приблизительно 16 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 14 мг, приблизительно 13 мг, приблизительно 12 мг, приблизительно 11 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 2 мг или приблизительно 1 мг. Как правило, для определенного пациента следует использовать наименьшую дозу, которая является эффективной. В некоторых случаях доза значительно ниже дозировки, используемой при потере массы.

[0152] ПУТИ ВВЕДЕНИЯ Дозу фенфлурамина, вводимую в соответствии со способами настоящего изобретения, можно вводить системно или местно. Способы введения могут включать введение через энтеральные пути, такие как пероральный, буккальный, сублингвальный и ректальный; местное введение, такое как трансдермальное и внутрикожное; и парентеральное введение. Подходящие парентеральные пути включают инъекцию посредством иглы для подкожных вливаний или катетера, например, внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутрикожное, внутрибрюшинное, внутриартериальное, внутрижелудочковое, интратекальное и интракамеральное введение и безыглекционные пути, такие как интравагинальное, ректальное или назальное введение. В определенных вариантах осуществления может быть желательно вводить одно или более соединений изобретения местно в область, нуждающуюся в лечении. Это может быть достигнуто, например, путем местной инфузии во время местного применения, путем инъекции, посредством катетера, посредством суппозитория посредством имплантата, причем указанный имплантат представляет собой пористый, непористый или гелеобразный материал, включая мембраны, такие как силикатические мембраны, или волокна.

[0153] ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ/ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ Доза фенфлурамина,

вводимая способами настоящего изобретения, может быть составлена в виде любой фармацевтически приемлемой лекарственной формы, включая, но не ограничиваясь ими, (a) пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, включая таблетки, распадающиеся при пероральном введении, капсулы и пастилки, растворы или сиропы для перорального введения, эмульсии для перорального введения, гели для перорального введения, пленки для перорального введения, жидкости для буккального введения, порошок, например, для суспензии и подобное; (b) инъекционные лекарственные формы; (c) трансдермальные лекарственные формы, такие как трансдермальные пластыри, мази, кремы; (с) ингаляционные лекарственные формы; и/или (e) назально, (f) ректально, (g) вагинально вводимые лекарственные формы.

[0154] **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА/ЧАСТОТА ВВЕДЕНИЯ** Такие лекарственные формы могут быть составлены для введения один раз в день или для введения несколько раз в день (например, 2, 3 или 4 раза в день). Альтернативно, для удобства лекарственные формы могут быть составлены для менее частого введения (например, раз в месяц, раз в две недели, раз в неделю, каждый четвертый день, каждый третий день или каждый второй день), и составы, которые способствуют пролонгированному высвобождению, известны в данной области техники.

[0155] **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ/ПОЛУЧЕНИЕ, КОМПОНЕНТЫ** Лекарственная форма фенфлурамина, используемая в способах настоящего изобретения, может быть получена путем объединения фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями, адъювантами и подобным с помощью способа, известного специалисту в области фармацевтических составов.

[0156] **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ/ПОДХОДЯЩИЕ ТИПЫ СОСТАВОВ И ИХ КОМПОНЕНТЫ** В некоторых вариантах осуществления составы, подходящие для перорального введения, могут включать (a) жидкие растворы, такие как эффективное количество соединения, растворенного в разбавителях, таких как вода или солевой раствор; (b) капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента (фенфлурамина) в виде твердых веществ или гранул; (c) суспензии в соответствующей жидкости и (d) подходящие эмульсии. Формы таблеток могут включать один или более из лактозы, маннита, кукурузного крахмала, картофельного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, аравийской камеди, желатина, коллоидного диоксида кремния, кроскармеллозы натрия, талька, стеарата магния, стеариновой кислоты и других эксципиентов, красителей, разбавителей, буферных агентов, увлажняющих агентов, консервантов, ароматизаторов и фармакологически совместимых эксципиентов. Формы пастилок могут включать активный ингредиент в ароматизаторе, обычно сахарозу и аравийскую камедь или трагакант, также как пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахарозу и аравийскую камедь, эмульсии, гели и подобное, содержащие, в дополнение к активному ингредиенту,

такие эксципиенты, как описано в настоящей заявке.

[0157] **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ/ЭКСЦИПИЕНТЫ** Для твердого фармацевтического состава для перорального введения подходящие эксципиенты включают носители фармацевтической степени чистоты, такие как маннит, лактоза, глюкоза, сахароза, крахмал, целлюлоза, желатин, стеарат магния, сахарин натрия и/или карбонат магния. Для применения в жидких составах для перорального введения композиция может быть получена в виде раствора, суспензии, эмульсии или сиропа, поставляемых или в твердой, или в жидкой форме, подходящей для гидратации в водном носителе, таком как, например, водный солевой раствор, водная декстроза, глицерин или этанол, предпочтительно вода или изотонический раствор. При желании композиция может также содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты или буферные растворы.

[0158] В качестве иллюстрации композиция фенфлурамина может быть смешана со стандартными фармацевтически приемлемыми носителями и эксципиентами (т. е. наполнителями) и использоваться в форме водных растворов, таблеток, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель и подобного. Такие фармацевтические композиции содержат в определенных вариантах осуществления от приблизительно 0,1% до приблизительно 90 масс.% активного соединения и в более общем случае от приблизительно 1% до приблизительно 30 масс.% активного соединения. Фармацевтические композиции могут содержать обычные носители и эксципиенты, такие как кукурузный крахмал или желатин, лактоза, декстроза, сахароза, микрокристаллическая целлюлоза, каолин, маннит, дикальция фосфат, хлорид натрия и альгиновая кислота. Разрыхлители, обычно используемые в составах данного изобретения, включают кроскармеллозу, микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, натрия крахмала гликолят и альгиновую кислоту.

[0159] Составы, подходящие для местного применения, могут быть представлены в виде кремов, гелей, паст или пен, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые являются соответствующими. В некоторых вариантах осуществления состав для местного применения содержит один или более компонентов, выбранных из структурирующего агента, загустителя или гелеобразующего агента и смягчающего вещества или скользящего вещества. Часто используемые структурирующие агенты включают длинноцепочечные спирты, такие как стеариловый спирт и простые или сложные эфиры глицерина и их простые или сложные эфиры (олиго)этиленоксида. Загустители и гелеобразующие агенты включают, например, полимеры акриловой или метакриловой кислоты и их сложные эфиры, полиакриламиды и встречающиеся в природе загустители, такие как агар, каррагинан, желатин и гуаровая камедь. Примеры смягчающих веществ включают сложные эфиры триглицеридов, сложные эфиры и амиды жирных кислот, воски, такие как пчелиный воск, спермацет или карнаубский воск, фосфолипиды, такие как лецитин и стерин и их сложные эфиры жирных кислот.

Составы для местного применения могут дополнительно включать другие компоненты, например, вяжущие вещества, ароматизаторы, пигменты, агенты, улучшающие проникновение через кожу, солнцезащитные кремы (например, солнцезащитные агенты) и т. д.

[0160] Определенные составы изобретения представлены в жидкой форме для перорального введения. Жидкость может представлять собой раствор или суспензию и может представлять собой раствор или сироп для перорального введения, который помещается во флакон со шприцем, градуированным в миллиграммах, который будет получен в данном объеме раствора. Жидкий раствор позволяет регулировать объем раствора для соответствующей дозировки маленьким детям, которым можно вводить фенфлурамин в количестве в любом месте от 1,25 мг до 30 мг и в любом количестве с шагом повышения дозы 0,25 миллиграмма и таким образом вводить в количестве 1,25 мг, 1,5 мг, 1,75 мг, 2,0 мг и т. д.

[0161] Определенный аспект изобретения представляет собой лечение, проводимое для облегчения симптомов синдрома Ретта путем введения только фенфлурамина. Однако фенфлурамин можно вводить совместно с другими известными фармацевтическими средствами, такими как сотерапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из карбамазепина, этосуксимида, фосфенитоина, ламотриджина, леветирацетама, фенобарбитала, прогабида, топирамата, стирипентола, вальпроевой кислоты, вальпроата, верапамила и бензодиазепинов, таких как клобазам, клоназепам, диазепам, этиллофлазепат, лоразепам, мидазолам, и их фармацевтически приемлемой соли или основания.

[0162] Сотерапевтические средства имеют рекомендуемые количества дозировки. Эти рекомендуемые количества дозировки предоставлены в самой последней версии Настольного справочника врача (PDR) или на сайте ([emedicine.medscape.com/](http://emedicine.medscape.com/)), оба из которых включены в настоящее описание посредством ссылки, в частности в отношении сотерапевтических средств, перечисленных выше, и более определенно в отношении количеств дозировки, рекомендуемых для этих лекарственных средств.

[0163] В связи с настоящим изобретением сотерапевтическое средство можно использовать в рекомендуемом количестве дозировки или можно использовать в диапазоне от 100<sup>ой</sup> до 100 раз, от 1/10 до 10 раз, от 1/5 до 5 раз, от 1/2 до двух раз рекомендуемого количества дозировки или любого постепенно возрастающего количества в 1/10 между данными диапазонами.

[0164] В качестве определенного примера комбинации сотерапевтических средств с фенфлурамином сотерапевтическое средство может представлять собой любой один или все три из стирипентола, клобазамы и вальпроата. Фенфлурамин можно вводить в количестве 0,8 мг/кг массы тела пациента и вводить совместно с 3500 мг стирипентола, 20 мг клобазамы и 25 мг на кг вальпроата. Каждое из этих количеств может быть увеличено в два раза, три раза, пять раз или десять раз или уменьшено на 10%, 50% или 75%.

[0165] Аспект изобретения включает набор для лечения и/или профилактики



симптомов РТТ у пациента, у которого диагностирован РТТ, причем набор включает:

[0166] контейнер, содержащий жидкий состав фенфлурамина;

[0167] дозирующее устройство, соединенное с контейнером и сконфигурированное для извлечения жидкого состава из контейнера; и

[0168] инструкции по введению жидкого состава пациенту для лечения РТТ.

[0169] В альтернативных вариантах осуществления дозирующее устройство может представлять собой шприц или градуированную пипетку, пригодную для доставки различных доз жидкости фенфлурамина. В другом варианте осуществления дозирующее устройство представляет собой дозатор с отмеренными дозами, способный дозировать фиксированный объем жидкости фенфлурамина. В одном приблизительном варианте осуществления доза, доставляемая дозатором с отмеренными дозами, регулируется.

[0170] Состав может представлять собой раствор или суспензию, и их получают таким образом, чтобы данный объем состава содержал известное количество активного фенфлурамина.

[0171] Например, в одном варианте осуществления этого аспекта дозирующее устройство представляет собой шприц, градуированный с шагом в один миллиметр, и жидкий состав фенфлурамина характеризуется таким образом, что один миллиметр объема состава включает точно один миллиграмм фенфлурамина. Таким образом, пациенту можно должным образом дозировать желаемую дозу фенфлурамина в миллиграммах на основе объема жидкого состава, вводимого пациенту перорально.

[0172] В альтернативных вариантах осуществления дозатор представляет собой шприц, соединенный с контейнером и сконфигурированный для извлечения жидкого состава из контейнера, в котором шприц отмечен градуированными уровнями с указанием объема извлеченного состава, или дозатор с отмеренными дозами для доставки предварительно определенного объема состава указанному пациенту, или дозирующее устройство с отмеренными дозами, откалиброванное для доставки предварительно определенного объема жидкости, что обеспечивает удобное, последовательное и точное дозирование.

[0173] В способе настоящего изобретения фенфлурамин можно использовать в качестве монотерапии при лечении синдрома Ретта. Альтернативно, фенфлурамин можно вводить совместно в комбинации с одним или более фармацевтически активными агентами, которые могут быть предоставлены вместе с фенфлурамином в однократной лекарственной форме или отдельно, в одной или более отдельных фармацевтических лекарственных формах. Если используются отдельные лекарственные формы, рассматриваемую композицию и один или более дополнительных агентов можно вводить одновременно или раздельно в шахматном порядке, то есть последовательно.

[0174] В одном варианте осуществления средства представляют собой сотерапевтические средства, такие как противосудорожные средства (также называемые противоэпилептическими средствами или AEDs). Предпочтительные AED сотерапевтические средства могут быть выбраны из группы, состоящей из карбамазепина,

каннабидиола, этосуксимида, фосфенитоина, ламотриджина, леветирацетама, фенобарбитала, прогабида, топирамата, стирипентола, вальпроевой кислоты, вальпроата, верапамила и бензодиазепинов, таких как клобазам, клоназепам, диазепам, этиллофлазепат, лоразепам, мидазолам. Также рассматривается применение фармацевтически приемлемой соли сотерапевтического средства.

[0175] Примечательно, что терапевтические эффекты фенфлурамина, по-видимому, не зависят от каких-либо значительных эффектов плацебо. В целом, эффекты группы плацебо в клинических испытаниях эпилепсии являются обычно по существу положительными, что затрудняет валидацию эффективной терапии. В то время как показатели отсутствия приступов в группе плацебо являются довольно низкими (0-2,8%), показатели в отношении 50% респондентов в группе плацебо являются несколько выше (4-27%) (Burneo et al., 2002; Cramer et al., 1999; Guekht et al., 2010; Rheims et al., 2008; Zaccara et al., 2015) и могут быть еще выше вследствие статистически значимого публикационного смещения в публикациях испытаний эпилепсии (Beyenburg et al., 2010). Хотя феномен плацебо может частично объясняться нормальным прогрессированием заболевания (Goldenholz et al., *Ann. Neurol.* 2015 SEP; 78(3): 329-336. Опубликовано онлайн 29 июля 2015 года, doi 10.1002/ana.24470) и его величина, на которую влияет ряд факторов, поддается проверке и, вероятно, обусловлена положительными или отрицательными ожиданиями пациентов и исследователей. См. обычно Goldenholz et al., *Response to Placebo in Clinical Epilepsy Trials - Old Ideas and New Insights Epilepsy Res.* 2016 May; 122: 15-25, Опубликовано онлайн 10 февраля 2016 года. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.02.002.

[0176] Неожиданно, что результаты, полученные в двойных слепых клинических исследованиях фенфлурамина, эффективно совпадают с результатами открытых исследований, что приводит к неожиданному выводу о том, что эффективность фенфлурамина лишена какого-либо эффекта плацебо, в отличие от большинства более традиционных противоэпилептических средств. Это неожиданный и удивительный результат, обеспечивающий повышение надежности и устойчивости эффективности фенфлурамина в качестве противосудорожного препарата при синдроме Ретта.

[0177] Таким образом, в соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предоставлен способ профилактики или уменьшения приступов у пациента с диагнозом синдрома Ретта путем введения этому пациенту терапевтически эффективной дозы фенфлурамина, посредством чего приступы предотвращаются или уменьшаются. В различных вариантах осуществления этого аспекта количество приступов уменьшается, по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 80% или, по меньшей мере, на 90%.

[0178] Таким образом, в соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предоставлен способ лечения пациента, у которого проявляется мутация в одном, некоторых или всех генах, описанных в настоящей заявке, путем введения этому пациенту эффективной дозы агониста 5-HT<sub>2C</sub>. В определенных вариантах осуществления

этого аспекта изобретения у пациента диагностирован синдром Ретта. В некоторых вариантах осуществления агонист 5-НТ<sub>2C</sub> представляет собой фенфлурамин или его фармацевтически приемлемую соль, основание или кислоту.

[0179] Известно, что фенфлурамин ингибирует обратный захват серотонина и запускает высвобождение серотонина в головном мозге вследствие нарушения его везикулярного хранения. Данные более поздних исследований свидетельствуют о том, что фенфлурамин является положительным аллостерическим модулятором рецептора сигма-1. Белок рецептора сигма-1 (S1R), который служит в качестве молекулярного шаперона и функционального модулятора, участвует в восстановлении гомеостаза и модуляции многих биологических механизмов, связанных с нейродегенерацией. Таким образом, агонисты сигма-1 являются пригодными для обеспечения нейропротекции, и восстановления, и поддержания нейрональных сигнальных путей. Результаты, представленные в настоящем описании, указывают на высокую степень эффективности лечения синдрома Ретта с использованием фенфлурамина для значительного уменьшения и в некоторых случаях полного устранения приступов у пациентов, проходящих лечение, улучшения нарушенного дыхания, улучшения когнитивных функций и замедления или остановки снижения когнитивных функций.

[0180] В некоторых аспектах в настоящей заявке описан способ лечения пациента, у которого диагностирован синдром Ретта, включающий введение пациенту терапевтически эффективной дозы агониста 5-НТ<sub>2C</sub>, тем самым уменьшая приступы у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторение введения в течение периода дней до тех пор, пока у пациента не появится сокращение частоты конвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем на 40% или более.

[0181] В некоторых вариантах осуществления этих способов эпилепсия сопровождается синдромом Ретта. В некоторых вариантах осуществления этих способов приступы представляют собой симптом синдрома Ретта.

[0182] В некоторых вариантах осуществления агонист 5-НТ<sub>2C</sub> представляет собой фенфлурамин или его фармацевтически приемлемую соль, основание или кислоту в количестве от 0,2 мг/кг/день или более до 30 мг/день, и дополнительно включает введение сотерапевтического средства и повторение введения сотерапевтического средства и фенфлурамина в течение периода в несколько недель до тех пор, пока у пациента не появится сокращение частоты конвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем на 60% или более.

[0183] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторение введения в течение периода в несколько дней до тех пор, пока у пациента не появится увеличение по сравнению с исходным уровнем среднего времени между конвульсивными приступами на восемь часов или более. В некоторых вариантах осуществления агонист 5-НТ<sub>2C</sub> представляет собой фенфлурамин или его фармацевтически приемлемую соль, основание или кислоту в количестве от 0,2 мг/кг/день

или более до 30 мг/день, и способ дополнительно включает введение сотерапевтического средства, и повторение введения сотерапевтического средства и фенфлурамина в течение периода в несколько недель до тех пор, пока у пациента не появится увеличение по сравнению с исходным уровнем среднего времени между конвульсивными приступами на одну неделю или более.

[0184] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторение введения в течение периода в несколько дней до тех пор, пока у пациента не появится снижение по сравнению с исходным уровнем в типе приступа, испытанном пациентом. В некоторых вариантах осуществления способа агонист 5-НТ<sub>2С</sub> представляет собой фенфлурамин или его фармацевтически приемлемую соль, основание или кислоту в количестве от 0,2 мг/кг/день или более до 30 мг/день и дополнительно включающий введение сотерапевтического средства и повторяющий введение сотерапевтического средства и фенфлурамина в течение периода в несколько недель до тех пор, пока у пациента не появится снижение по сравнению с исходным уровнем в двух типах приступов.

[0185] В некоторых вариантах осуществления агонист 5-НТ<sub>2С</sub> представляет собой фенфлурамин или его фармацевтически приемлемую соль, основание или кислоту.

[0186] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение сотерапевтического средства, выбранного из группы, состоящей из: каннабидиола, карбамазепина, этосуксимида, фосфенитоина, ламотриджина, леветирацетама, фенобарбитала, стирипентола, топирамата, вальпроевой кислоты, вальпроата, верапамила и бензодиазепинов, таких как клобазам, клоназепам, диазепам, лоразепам и мидазолам, и их фармацевтически приемлемой соли или основания. В некоторых вариантах осуществления сотерапевтическое средство представляет собой комбинацию стирипентола, вальпроата и клобазам. В некоторых вариантах осуществления сотерапевтическое средство представляет собой каннабидиол. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамин представляет собой единственный активный ингредиент, вводимый пациенту. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамин представляет собой единственное противоэпилептическое средство, вводимое пациенту. В некоторых вариантах осуществления введение длится в течение периода в несколько месяцев и сотерапевтическое средство представляет собой клобазам.

[0187] В некоторых вариантах осуществления у пациента с диагнозом синдрома Ретта ранее было определено, что он не реагирует на лечение противоэпилептическим средством, или реакция пациента на противоэпилептическое средство со временем уменьшалась. В некоторых аспектах в настоящем описании предоставлен состав для применения при лечении пациента в выбранной популяции пациентов с диагнозом синдрома Ретта, состав, содержащий терапевтически эффективную дозу фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли, основания или кислоты, причем состав предназначен для использования пациентом, ранее определенным невосприимчивым к лечению каннабидиолом или стирипентолом, или реакция пациента на каннабидиол или

стирипентол со временем уменьшалась, и при этом использование повторяют в течение периода в несколько дней до тех пор, пока у пациента не появится сокращение частоты конвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем.

[0188] В некоторых вариантах осуществления сокращается определенный тип приступов. В некоторых вариантах осуществления сокращаются два типа приступов. В некоторых вариантах осуществления сокращаются три типа приступов. В некоторых вариантах осуществления тип сокращенного приступа выбран из группы, состоящей из неконвульсивных приступов, генерализованных приступов, миоклонических приступов, абсансов и фебрильных приступов или их любой комбинации. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает запись типов приступов, которые пациент испытывает ежедневно, в электронном дневнике. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторение введения агониста 5-HT<sub>2C</sub> до тех пор, пока у пациента не улучшатся два или более симптомов, выбранных из группы, состоящей из конвульсивных приступов, атаксии, нарушений походки, нарушений сна и нарушений когнитивных функций.

[0189] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторение введения фенфлурамина в количестве от 0,2 мг/кг/день или более до 30 мг/день до тех пор, пока у пациента не появится сокращение частоты приступов на 90% по сравнению с исходным уровнем.

[0190] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторение введения до тех пор, пока у пациента не исчезнут приступы в течение периода 1 дня. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторение введения до тех пор, пока у пациента не исчезнут приступы в течение периода 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторение введения до тех пор, пока у пациента не исчезнут приступы навсегда.

[0191] Таким образом, в соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предоставлен способ стимуляции или модуляции одной или более мишеней в головном мозге пациента путем введения терапевтически эффективной дозы фенфлурамина указанному пациенту, при этом указанная одна или более мишеней выбраны из группы, состоящей из шаперона, транспортера биоамина (BAT) и 5-HT-рецептора, в котором:

[0192] (a) шаперон выбран из группы, состоящей из белка сигма-1 и белка сигма-2; и

[0193] (b) BAT выбран из транспортера серотонина (SERT), транспортера норадренина (NET) и транспортера дофамина (DAT); и

[0194] (c) 5-HT-рецептор относится к семейству рецепторов, выбранных из группы, состоящей из 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> и 5-HT<sub>7</sub>; в которой

[0195] (i) 5-HT-рецептор в семействе рецепторов 5-HT<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> и 5-HT<sub>1F</sub>;

[0196] (ii) 5-HT-рецептор в семействе рецепторов 5-HT<sub>2</sub> выбран из группы,

состоящей из 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> и 5-HT<sub>2C</sub>;

[0197] (iii) 5-HT-рецептор в семействе рецепторов 5-HT<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из 5-HT<sub>3A</sub> и 5-HT<sub>3B</sub>;

[0198] (iv) 5-HT-рецептор представляет собой 5-HT<sub>4</sub>;

[0199] (v) 5-HT-рецептор в семействе рецепторов 5-HT<sub>5</sub> выбран из группы, состоящей из 5-HT<sub>5A</sub> или 5-HT<sub>5B</sub> и

[0200] (vi) 5-HT-рецептор в семействе 5-HT<sub>7</sub> представляет собой 5-HT<sub>7</sub>,

[0201] посредством чего стимулируется или модифицируется активность одной или более мишеней в головном мозге пациента.

[0202] В одном варианте осуществления стимуляция одной или более мишеней у пациента с синдромом Ретта обеспечивает улучшение одного или более симптомов заболевания, выбранных из сокращения (i) частоты конвульсивных приступов, атаксии, нарушений походки, нарушений сна и нарушений когнитивных функций. Изменения при атаксии можно измерить, например, с помощью клинической шкалы (SARA), разработанной Schmitz-Hübsch et al. (Movement Disorders 2007, 22:1633-7), в которой оценивается ряд различных нарушений при мозжечковой атаксии. Шкала состоит из 8 пунктов, связанных с походкой, фазой опоры, положением при сидении, речью, тестом слежения за пальцем, пальценосовой пробой, пробой на диадохокinez и пяточно-коленной пробой. Когнитивные оценки пациентов с синдромом Ретта могут быть выполнены с использованием, например, шкалы BRIEF для измерения управляющих функций или других показателей, таких как описанные Ahca et al., in Child Neuropsychology, 21(5):693-715 (2014).

[0203] В предпочтительном варианте осуществления одна или более мишеней выбраны из группы, состоящей из рецептора сигма-1, рецептора 5-HT<sub>1A</sub>, рецептора 5-HT<sub>1D</sub>, рецептора 5-HT<sub>2A</sub>, рецептора 5-HT<sub>2C</sub> и транспортера SERT.

[0204] В вариантах осуществления изобретения можно использовать любую эффективную дозу фенфлурамина. Однако изобретатели неожиданно обнаружили, что низкие дозы фенфлурамина являются эффективными, в частности для подавления или устранения приступов у пациентов с синдромом Ретта. Таким образом, в предпочтительных вариантах осуществления изобретения максимальная суточная доза составляет не более приблизительно 30 мг/день, при этом применяют суточную дозу менее приблизительно 1,0 мг/кг/день, 0,9 мг/кг/день, 0,8 мг/кг/день, 0,7 мг/кг/день, 0,6 мг/кг/день, 0,5 мг/кг/день, приблизительно 0,4 мг/кг/день, приблизительно 0,3 мг/кг/день, приблизительно 0,25 мг/кг/день или от приблизительно 0,2 мг/кг/день до приблизительно 0,1 мг/кг/день, приблизительно 0,05 мг/кг/день или приблизительно 0,01 мг/кг/день. Иными словами, предпочтительная доза составляет не более приблизительно 30 мг/день и от менее приблизительно 1 до приблизительно 0,01 мг/кг/день. Такая доза является менее суточной дозы фенфлурамина, рекомендованной для введения для достижения потери массы.

[0205] Доза фенфлурамина, вводимая в способах настоящего изобретения, может

быть составлена в виде любой фармацевтически приемлемой лекарственной формы, включая, но не ограничиваясь ими, лекарственные формы для перорального введения, такие как таблетки, включая таблетки, распадающиеся при пероральном введении, капсулы, пастилки, растворы или сиропы для перорального введения, эмульсии для перорального введения, гели для перорального введения, пленки для перорального введения, жидкости для буккального введения, порошок, например, для суспензии и подобное; инъекционные лекарственные формы; трансдермальные лекарственные формы, такие как трансдермальные пластыри, мази, кремы; ингаляционные лекарственные формы и/или назально, ректально, вагинально вводимые лекарственные формы. Такие лекарственные формы могут быть составлены для введения один раз в день или для многократного ежедневного введения (например, введения 2, 3 или 4 раза в день).

[0206] Лекарственная форма фенфлурамина, используемая в способах настоящего изобретения, может быть получена путем объединения фенфлурамина с одним или более фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями, адъювантами и подобным с помощью способа, известного специалисту в области фармацевтических составов.

[0207] Фенфлурамин можно использовать для лечения пациента, которого ранее лечили противосудорожным средством, например, как описано в настоящей заявке, таким как стирипентол или каннабидиол. В некоторых случаях у пациента диагностируется синдром Ретта, который невосприимчив к лечению определенным противосудорожным средством, например, как описано в настоящей заявке. В определенных случаях противосудорожное средство представляет собой модулятор нейрональных рецепторов ГАМК(A), такой как стирипентол. Под невосприимчивостью к противосудорожному средству (например, стирипентолу или каннабидиолу) подразумевается, что частота конвульсивных приступов (FCS) существенно не снижается у пациента в ответ на терапию (например, монотерапию) противосудорожным средством. В некоторых случаях значительное сокращение FCS представляет собой на 10% или более сокращение среднемесячной частоты конвульсивных приступов, такое как сокращение на 15% или более, 20% или более, 25% или более, 30% или более, 35% или более, 40% или более, 45% или более, 50% или более, 55% или более, 60% или более, 65% или более, 70% или более, 75% или более, 80% или более, 85% или более, 90% или более, 95% или более или 99% или более. В определенных случаях рассматриваемый способ представляет собой способ профилактики или лечения приступов у пациента с диагнозом синдрома Ретта, резистентного к стирипентолу, путем введения этому пациенту терапевтически эффективной дозы фенфлурамина, в результате чего приступы предотвращаются или сокращаются. В различных вариантах осуществления этого аспекта количество приступов (например, среднемесячных конвульсивных приступов) сокращается, по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 55%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 65%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 85%, по меньшей мере, на 90% или, по меньшей мере, на 95%.

[0208] В некоторых аспектах в настоящем описании предоставлен способ

сокращения частоты конвульсивных приступов у пациента-человека с диагнозом синдрома Ретта, включающий введение пациенту терапевтически эффективной дозы фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли, основания, кислоты или амина и повторение введения в течение периода дня или дней, недель, месяцев или лет до тех пор, пока у пациента не появится значительное сокращение (например, от 40% до 80% или даже более) от исходного уровня частоты конвульсивных приступов. В некоторых вариантах осуществления способа конвульсивные приступы полностью устраняются в течение 10 дней или более, 20 дней или более, 30 дней или более, 50 дней или более, 100 дней или более. В некоторых вариантах осуществления способа повторное введение продолжается в течение периода 4 недель или более до тех пор, пока не будет наблюдаться значительное сокращение частоты конвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления способа конвульсивные приступы полностью устраняются в течение 10 дней или более, 20 дней или более, 30 дней или более, 50 дней или более, 100 дней или более. В некоторых вариантах осуществления способа повторение введения происходит в течение периода дня или дней, или в течение периода недель, или в течение периода месяцев, или в течение периода лет. Введение может осуществляться ежедневно, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза предоставляется пациенту на уровне 0,2 мг/кг/день или 0,8 мг/кг/день до максимум 30 мг в день. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамин или его фармацевтически приемлемая соль, основание, кислота или амин представляет собой фенфлурамина гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамина гидрохлорид находится в жидком составе в концентрации 1,25 мг/мл, 2,5 мг/мл или 5 мг/мл, предоставляемом с двенадцатичасовыми интервалами два раза в день с использованием шприца для перорального введения, градуированного для точного измерения дозы жидкого состава, вводимого отдельно или с другим противоэпилептическим средством в качестве сотерапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли, основания, кислоты или амина представляет собой два раза в день в жидком составе в количестве от 0,2 мг/кг/день до 0,8 мг/кг/день, и повторное введение продолжается до тех пор, пока у пациента не появится сокращение частоты конвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем. Также предоставлены фармацевтические композиции и составы для применения на практике рассматриваемых способов.

[0209] В некоторых аспектах в настоящем описании предоставлен способ сокращения среднего времени между приступами у пациента-человека с диагнозом синдрома Ретта, включающий введение пациенту терапевтически эффективной дозы фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли, основания, кислоты или амина и повторение введения в течение периода дней до тех пор, пока у пациента не появится увеличение по сравнению с исходным уровнем среднего времени между конвульсивными приступами на 6 часов, 12 часов, 18 часов, один день, несколько дней, неделю, несколько



недель или более. В некоторых вариантах осуществления пациента с диагнозом синдрома Ретта лечат путем введения пациенту терапевтически эффективной дозы фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли, основания, кислоты или амина и повторения введения в течение периода дня или дней, или в течение периода недель, месяцев или лет до тех пор, пока у пациента не появится увеличение по сравнению с исходным уровнем среднего времени между конвульсивными приступами от 6 до 23 часов или более, от 1 до 6 дней или более, от 1 до 3 недель или более, от 1 до 11 месяцев или больше, один год или более, или приступы полностью устраняются в течение 10 дней или более, 20 дней или более, 30 дней или более, 50 дней или более, 100 дней или более. В некоторых вариантах осуществления введение повторяют в течение периода дней до тех пор, пока у пациента не появится увеличение по сравнению с исходным уровнем среднего времени между конвульсивными приступами на 4 часа или более, 5 часов или более, 6 часов или более, 7 часов или более, 8 часов или более, 9 часов или более, 12 часов или более, 15 часов или более, 18 часов или более или 24 часа или более. В некоторых вариантах осуществления повторение введения происходит в течение периода дня или дней, или в течение периода недель, или в течение периода месяцев, или в течение периода лет. В некоторых вариантах осуществления, в которых повторное введение осуществляется ежедневно, введение осуществляется один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза предоставляется пациенту на уровне 0,2 мг/кг/день или 0,8 мг/кг/день до максимум 30 мг в день. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается увеличение по сравнению с исходным уровнем среднего времени между конвульсивными приступами от 6 до 23 часов или более, от 1 до 6 дней или более, от 1 до 3 недель или более, от 1 до 11 месяцев или более, от одного года или более, или приступы полностью устраняются в течение 10 дней или более, 20 дней или более, 30 дней или более, 50 дней или более, 100 дней или более. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамин или его фармацевтически приемлемая соль, основание, кислота или амин представляет собой фенфлурамина гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамина гидрохлорид находится в жидком составе в концентрации 1,25 мг/мл, 2,5 мг/мл или 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамина гидрохлорид находится в жидком составе в концентрации 1,25 мг/мл, 2,5 мг/мл или 5 мг/мл, предоставляемом с двенадцатичасовыми интервалами два раза в день с использованием шприца для перорального введения, градуированного для точного измерения дозы жидкого состава, вводимого отдельно или с другим противоэпилептическим средством в качестве сотерапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления способа повторное введение продолжается в течение периода 4 недель или более до тех пор, пока не наблюдается увеличение по сравнению с исходным уровнем среднего времени между конвульсивными приступами от 6 до 23 часов или более, от 1 до 6 дней или более, от 1 до 3 недель или более, от 1 до 11 месяцев или более, от одного года или более, или приступы полностью устраняются в течение 10 дней или более, 20 дней или более, 30 дней или более, 50 дней или более, 100 дней или более. В

некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли, основания, кислоты или амина представляет собой два раза в день в жидком составе в количестве от 0,2 мг/кг/день до 0,8 мг/кг/день, и повторное введение продолжается до тех пор, пока не наблюдается увеличение по сравнению с исходным уровнем среднего времени между конвульсивными приступами от 6 до 23 часов или более, от 1 до 6 дней или более, от 1 до 3 недель или более, от 1 до 11 месяцев или более, от одного года или более или приступы полностью устраняются в течение 10 дней и более, 20 дней и более, 30 дней и более, 50 дней и более, 100 дней и более. Также предоставлены фармацевтические композиции и составы для применения на практике рассматриваемых способов.

[0210] В некоторых аспектах в настоящем описании предоставлен способ сокращения определенного типа приступов у пациента-человека с диагнозом синдрома Ретта путем введения пациенту терапевтически эффективной дозы фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли, основания, кислоты или амина и повторения введения в течение периода дня или дней или в течение периода недель, месяцев или лет до тех пор, пока у пациента не появится сокращение приступов определенного типа по сравнению с исходным уровнем. Может осуществляться сокращение одного, двух, трех или нескольких определенных типов приступов. В некоторых вариантах осуществления сокращаются два типа приступов. В некоторых вариантах осуществления сокращаются три типа приступов. В некоторых вариантах осуществления тип сокращенного приступа представляет собой неконвульсивный приступ. В некоторых вариантах осуществления тип сокращенного приступа выбран из группы, состоящей из генерализованных приступов, миоклонических приступов, абсансов и фебрильных приступов или их любой комбинации. В некоторых вариантах осуществления сокращенные типы приступов выбраны из группы, состоящей из светочувствительных и самоиндуцированных приступов. В некоторых вариантах осуществления типы приступов регистрировались ежедневно в электронном дневнике. В некоторых вариантах осуществления повторение введения происходит в течение периода дня или дней, или в течение периода недель, или в течение периода месяцев, или в течение периода лет. В некоторых вариантах осуществления, в которых повторное введение осуществляется ежедневно, введение осуществляется один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза предоставляется пациенту на уровне 0,2 мг/кг/день или 0,8 мг/кг/день до максимум 30 мг в день. В некоторых вариантах осуществления у пациента появляется сокращение определенного типа приступов по сравнению с исходным уровнем на 50% или более, 60% или более, 70% или более, 80% или более, 90% или более, 95% или более. В некоторых вариантах осуществления определенный тип приступов полностью устраняется в течение 10 дней или более, 20 дней или более, 30 дней или более, 50 дней или более, 100 дней или более. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамин или его фармацевтически приемлемая соль, основание, кислота или амин представляет собой фенфлурамина гидрохлорид. В

некоторых вариантах осуществления фенфлурамина гидрохлорид находится в жидком составе в концентрации 1,25 мг/мл, 2,5 мг/мл или 5 мг/мл, предоставляемом с двенадцатичасовыми интервалами два раза в день с использованием шприца для перорального введения, градуированного для точного измерения дозы жидкого состава, вводимого отдельно или с другим противоэпилептическим средством в качестве сотерапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления способа повторное введение продолжается в течение периода 4 недель или более до тех пор, пока не наблюдается сокращение определенного типа приступов, испытываемых пациентом, по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления повторное введение продолжается до тех пор, пока не будет устранен определенный тип приступов, испытываемых пациентом, в течение периода 10 дней или более. В некоторых вариантах осуществления повторное введение продолжается в течение периода 4 недель или более путем введения фенфлурамина два раза в день в жидком составе в количестве от 0,2 мг/кг/день до 0,8 мг/кг/день до тех пор, пока не будет устранен определенный тип приступов, испытываемых пациентом, в течение периода 10 дней или более. Также предоставлены фармацевтические композиции и составы для применения на практике рассматриваемых способов.

[0211] В некоторых аспектах в настоящем описании предоставлен способ сокращения дозировки сопутствующего противоэпилептического средства (AED) у пациента-человека с диагнозом синдрома Ретта путем введения пациенту терапевтически эффективной дозы фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли, основания, кислоты или амина, и повторение введения в течение периода дней до тех пор, пока у пациента не появится значительное сокращение частоты приступов при одновременном снижении дозы одного или более сопутствующих противосудорожных средств (AED) по сравнению с исходным уровнем на 40% или более от мг в день до 30 мг в день. В некоторых вариантах осуществления введение повторяют в течение периода дней, в то время как доза одного или более сопутствующих AED снижается по сравнению с исходным уровнем на 40% или более при сохранении эффективности лечения. В некоторых вариантах осуществления способа сопутствующее AED постепенно снижается при мониторинге эффективности лечения. В некоторых вариантах осуществления способа постепенное снижение продолжается в течение периода дней или недель. В некоторых вариантах осуществления способа снижение продолжается до тех пор, пока пациент не перестанет получать дозу сопутствующего AED. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение сотерапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамина гидрохлорид находится в жидком составе в концентрации 1,25 мг/мл, 2,5 мг/мл или 5 мг/мл, предоставляемом с двенадцатичасовыми интервалами два раза в день с использованием шприца для перорального введения, градуированного для точного измерения дозы жидкого состава, вводимого отдельно или с другим противоэпилептическим средством в качестве сотерапевтического средства. Также предоставлены фармацевтические композиции и составы для применения на практике

рассматриваемых способов.

[0212] В некоторых аспектах в настоящем описании предоставлен способ корректировки дозы стирипентола и/или каннабидиола для пациента-человека с диагнозом синдрома Ретта путем введения пациенту, получающему стирипентол и/или каннабидиол, терапевтически эффективной дозы фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли, основания, кислоты или амина и увеличения дозировки фенфлурамина до 0,4 мг/кг/день в течение 18-24 дней терапии фенфлурамином; и после этого увеличение суточной дозировки до 0,5 мг/кг/день; при условии, что общая дозировка фенфлурамина не превышает 20 мг/день. В некоторых аспектах в настоящем описании предоставлен способ дозирования пациенту фенфлурамина, в котором пациент получает терапию стирипентолом и начинает терапию фенфлурамином для лечения формы эпилепсии путем введения пациенту, получающему стирипентол, начальной дозировки фенфлурамина 0,2 мг/кг/день в течение первых семи дней терапии фенфлурамином; увеличение начальной дозировки до 0,4 мг/кг/день в течение 18-24 дней терапии фенфлурамином; и после этого увеличение суточной дозировки до 0,5 мг/кг/день; при условии, что общая дозировка фенфлурамина не превышает 20 мг/день. В некоторых аспектах в настоящем описании предоставлен способ дозирования пациенту фенфлурамина, в котором пациент получает терапию каннабидиолом и начинает терапию фенфлурамином для лечения формы эпилепсии путем введения пациенту, получающему каннабидиол, начальной дозировки фенфлурамина 0,2 мг/кг/день в течение первых семи дней терапии фенфлурамином; увеличение начальной дозировки до 0,4 мг/кг/день в течение 18-24 дней терапии фенфлурамином; и после этого увеличение суточной дозировки до 0,5 мг/кг/день; при условии, что общая дозировка фенфлурамина не превышает 20 мг/день. В некоторых вариантах осуществления этих способов эпилепсия сопровождается синдромом Ретта. В некоторых вариантах осуществления этих способов приступы представляют собой симптом синдрома Ретта. В некоторых вариантах осуществления этих способов титрование обеспечивает повышенную переносимость комбинации стирипентола и фенфлурамина. В некоторых вариантах осуществления этих способов титрование обеспечивает повышенную переносимость комбинации каннабидиола и фенфлурамина. В некоторых вариантах осуществления пациент уже получает одно или более сотерапевтических средств в дополнение к стирипентолу. В некоторых вариантах осуществления пациент уже получает одно или более сотерапевтических средств в дополнение к каннабидиолу. В некоторых вариантах осуществления одно или более сотерапевтических средств представляют собой клобазам, или вальпроат, или оба. В некоторых вариантах осуществления способа пациенту вводят терапевтически эффективную дозу в течение периода недель/месяцев/лет и сокращение по сравнению с исходным уровнем сохраняется в течение периода недель/месяцев/лет. В некоторых вариантах осуществления, в которых повторное введение осуществляется ежедневно, введение осуществляется один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза предоставляется пациенту на уровне

0,2 мг/кг/день или 0,8 мг/кг/день до максимум 30 мг в день. В некоторых вариантах осуществления у пациента появляется сокращение частоты конвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем на 50% или более, 60% или более, 70% или более, 80% или более, 90% или более, 95% или более. В некоторых вариантах осуществления приступы полностью устраняются в течение 10 дней или более, 20 дней или более, 30 дней или более, 50 дней или более, 100 дней или более. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамин или его фармацевтически приемлемая соль, основание, кислота или амин представляет собой фенфлурамина гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамина гидрохлорид находится в жидком составе в концентрации 1,25 мг/мл, 2,5 мг/мл или 5 мг/мл, предоставляемом с двенадцатичасовыми интервалами два раза в день с использованием шприца для перорального введения, градуированного для точного измерения дозы жидкого состава, вводимого отдельно или с другим противоэпилептическим средством в качестве сотерапевтического средства. Также предоставлены фармацевтические композиции и составы для применения на практике рассматриваемых способов.

[0213] В некоторых аспектах в настоящем описании предоставлен способ лечения выбранной популяции пациентов с эпилепсией, в котором популяция пациентов с эпилепсией выбрана на основании определения того, что пациенты с эпилепсией ранее не реагировали на лечение стирипентолом. В некоторых вариантах осуществления способ включает выбор пациента на основании ранее неудачного лечения стирипентолом, на основании отсутствия эффективности или переносимости. Способ включает определение/идентификацию пациента или популяции пациентов с диагнозом синдрома Ретта, которые ранее не реагировали на лечение стирипентолом, или реакция пациента на стирипентол уменьшалась с увеличением времени. Затем выбранную популяцию пациентов лечат путем введения каждому идентифицированному пациенту терапевтически эффективной дозы фенфлурамина или его фармацевтически приемлемой соли, основания, кислоты или амина и повторения введения в течение периода дня или дней или в течение периода недель, месяцев или лет до тех пор, пока у пациента не появится сокращение частоты конвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления способа пациенту вводят терапевтически эффективную дозу в течение периода недель/месяцев/лет и сокращение по сравнению с исходным уровнем сохраняется в течение периода недель/месяцев/лет. В некоторых вариантах осуществления, в которых повторное введение осуществляется ежедневно, введение осуществляется один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза предоставляется пациенту на уровне 0,2 мг/кг/день или 0,8 мг/кг/день до максимум 30 мг в день. В некоторых вариантах осуществления у пациента появляется сокращение частоты конвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем на 50% или более, 60% или более, 70% или более, 80% или более, 90% или более, 95% или более. В некоторых вариантах осуществления приступы полностью устраняются в течение 10 дней или более, 20 дней или более, 30

дней или более, 50 дней или более, 100 дней или более. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамин или его фармацевтически приемлемая соль, основание, кислота или амин представляет собой фенфлурамина гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамина гидрохлорид находится в жидком составе в концентрации 1,25 мг/мл, 2,5 мг/мл или 5 мг/мл, предоставляемом с двенадцатичасовыми интервалами два раза в день с использованием шприца для перорального введения, градуированного для точного измерения дозы жидкого состава, вводимого отдельно или с другим противоэпилептическим средством в качестве сотерапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления способа повторное введение продолжается в течение периода 4 недель или более до тех пор, пока не наблюдается сокращение частоты конвульсивных приступов. В некоторых вариантах осуществления повторное введение продолжается до тех пор, пока у пациента не устранятся приступы в течение периода 10 дней или более. В некоторых вариантах осуществления повторное введение продолжается до тех пор, пока не наблюдается сокращение частоты конвульсивных приступов. В некоторых вариантах осуществления повторное введение продолжается в течение периода 4 недель или более путем введения фенфлурамина два раза в день в жидком составе в количестве от 0,2 мг/кг/день до 0,8 мг/кг/день до тех пор, пока у пациента не устранятся приступы в течение периода 10 дней или более. Также предоставлены фармацевтические композиции и составы для применения на практике рассматриваемых способов.

[0214] Состав может включать ароматизаторы и красители или может быть полностью лишен каких-либо эксципиентов помимо тех, которые необходимы для растворения фенфлурамина в жидкости, которая может представлять собой воду.

[0215] В некоторых вариантах осуществления способа фенфлурамин представляет собой единственный активный ингредиент, вводимый пациенту. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение сотерапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления фенфлурамин представляет собой вспомогательную терапию и вводится совместно со вторым терапевтическим средством. Могут быть использованы любые вторые терапевтические средства, представляющие интерес. В некоторых случаях второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из каннабидиола, карбамазепина, этосуксимида, фосфенитоина, ламотриджина, леветирацетама, фенобарбитала, топирамата, стирипентола, вальпроевой кислоты, вальпроата, верапамила и бензодиазепинов, таких как клобазам, клоназепам, диазепам, лоразепам и мидазолам и их фармацевтически приемлемой соли или основания.

[0216] Аспекты рассматриваемых способов включают идентификацию пациента, ранее безуспешно лечившегося стирипентолом, которому принесет пользу лечение фенфлурамином в соответствии со способами, описанными в настоящей заявке. Затем фенфлурамин можно использовать для лечения пациента или в качестве последующей монотерапии, или в качестве совместной терапии со стирипентолом. В некоторых случаях пациента можно наблюдать на предмет сокращения количества приступов (например, среднемесячных конвульсивных приступов) по сравнению с тем, которые наблюдались

при предшествующем лечении стирипентолом.

[0217] Фенфлурамин можно использовать для лечения пациента, который ранее лечился каннабидиолом. В некоторых случаях у пациента диагностируется синдром Ретта, который не поддается лечению каннабидиолом. Под невосприимчивостью к каннабидиолу подразумевается, что частота конвульсивных приступов (FCS) существенно не снижается у пациента в ответ на терапию (например, монотерапию) каннабидиолом (CBD). В некоторых случаях значительное сокращение FCS представляет собой на 10% или более сокращение среднемесячной частоты конвульсивных приступов, такое как сокращение на 15% или более, 20% или более, 25% или более, 30% или более, 35% или более, 40% или более или 45% или более. В определенных случаях рассматриваемый способ представляет собой способ профилактики или лечения приступов у пациента с диагнозом синдрома Ретта, резистентного к лечению каннабидиолом, путем введения этому пациенту терапевтически эффективной дозы фенфлурамина, в результате чего приступы предотвращаются или сокращаются. В различных вариантах осуществления этого аспекта количество приступов (например, среднемесячных конвульсивных приступов) сокращается, по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 80% или, по меньшей мере, на 90%. Аспекты рассматриваемых способов включают идентификацию пациента, ранее безуспешно лечившегося каннабидиолом, которому принесет пользу лечение фенфлурамином в соответствии со способами, описанными в настоящей заявке.

[0218] Затем фенфлурамин можно использовать для лечения пациента или в качестве последующей монотерапии, или в качестве совместной терапии со вторым агентом, таким как каннабидиол. В некоторых случаях пациента можно наблюдать на предмет сокращения количества приступов (например, среднемесячных конвульсивных приступов) по сравнению с тем, которые наблюдались при предшествующем лечении каннабидиолом.

[0219] Фенфлурамин можно вводить в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли, например, выбранной из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, малеата, сульфата, тартрата, ацетата, цитрата, тозилата, сукцината, мезилата и безилата. Дополнительные иллюстративные фармацевтически приемлемые соли можно найти в Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977) 68(1): 1-19.

[0220] Фенфлурамин для использования в способах настоящего изобретения может быть получен в соответствии с любым фармацевтически приемлемым способом, известным специалисту в данной области техники. Примеры способов синтеза фенфлурамина предоставлены в следующих документах: GB1413070, GB1413078, EP441160 и WO2017/112702.

[0221] Доза фенфлурамина для использования в способе настоящего изобретения может быть предоставлена в форме набора, включающего инструкции по применению дозы в одном или более способах настоящего изобретения. В определенных вариантах

осуществления набор может дополнительно содержать лекарственную форму, содержащую одно или более сотерапевтических средств.

[0222] Способ настоящего изобретения можно применять на практике для любого пациента с соответствующим диагнозом. В альтернативных примерных вариантах осуществления настоящего изобретения возраст пациента составляет от приблизительно 30 или менее, приблизительно 25 или менее, приблизительно 20 или менее, приблизительно 15 или менее, приблизительно 10 или менее, приблизительно 8 или менее, приблизительно 6 или менее или приблизительно 4 или менее до приблизительно 10 месяцев или более, приблизительно 4 месяцев или более, приблизительно 6 месяцев или более или приблизительно 1 года или более. Таким образом, в этом варианте осуществления пациент с диагнозом находится в возрасте от приблизительно одного месяца до приблизительно 45 лет при лечении.

[0223] Изобретение дополнительно проиллюстрировано в следующих Примерах. Следующие примеры представлены ниже для обеспечения полного раскрытия и описания того, как создавать и использовать настоящее изобретение, и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатели считают своим изобретением, и не предназначены для демонстрации того, что приведенные ниже эксперименты представляют собой все или единственные проведенные эксперименты. Были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении используемых чисел (например, количеств, температуры *и т. д.*), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иначе, части представляют собой массовые части, молекулярная масса представляет собой среднемассовую молекулярную массу, температура представлена в градусах Цельсия и давление равно или близко к атмосферному.

#### **ПРИМЕР 1**

#### **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ С НИЗКИМИ ДОЗАМИ ФЕНФЛУРАМИНА (FFA) ПРИ СИНДРОМЕ РЕТТА**

[0224] Эффективность фенфлурамина в качестве дополнительного лечения пациентов с синдромом Ретта изучается в исследовании, инициированном исследователем. В настоящей заявке описаны дизайн и протокол исследования.

#### **Цели и дизайн исследования**

[0225] **Дизайн:**

[0226] Открытый дизайн:

[0227] Базовый период (4 недели): исходная активность приступов, основанная на записях ежедневной активности приступов, внесенной в дневник.

[0228] Включения будут распределены по возрастным группам (от  $\geq 4$  до 10 лет, от  $>10$  до 18 лет), чтобы гарантировать, что, по меньшей мере, 30% объектов будут в группе от  $\geq 4$  до 10 лет.

[0229] Период титрования (6 недель): через 2 недели с шагом повышения дозы, начиная с 0,2 мг/кг/день, затем 0,5 мг/кг/день и окончательно 0,8 мг/кг/день.



[0230] Поддерживающий период (12 недель): после завершения поддерживающего периода пациентам, соответствующим критериям, будет предложено участие в отдельном открытом расширенном исследовании. Объекты, которые не участвуют в открытом расширенном исследовании, будут подвергаться постепенному сокращению приема исследуемых препаратов (дозы будут вводиться аналогично титрованию, т. е. дозы будут уменьшаться с шагом в 2 недели). Последующие оценки безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы, включая ЭКГ и ЭХО, будут проводиться через 3-6 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата.

[0231] Открытое, плацебо-неконтролируемое дополнительное исследование разработано для оценки эффективности и безопасности низких доз фенфлурамина в добавлении к диапазону доз фенфлурамина (от 0,2 до 0,8 мг/кг/день, до максимум 30 мг/день) у 15-20 пациентов с синдромом Ретта в возрасте от 4 до 18 лет. Исследование проводится в течение 18-недельного периода, при этом респонденты имеют право на последующее лечение с последующими приемами с трехмесячными интервалами.

#### **Критерии включения и исключения**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Количество объектов:</b> 25-50 пациентов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Критерии включения:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пациент женского пола в возрасте от 4 до 18 лет</li> <li>2. Клинический диагноз классического/типичного синдрома Ретта с подтвержденной мутацией в гене MECP2.</li> <li>3. Конвульсивные приступы не полностью контролируются современными противосудорожными средствами, и у объекта должно быть <math>\geq 6</math> основных конвульсивных приступов (или тонико-клонических, тонических, клонических, миоклонических) в месяц в течение последних 2 месяцев до включения.</li> <li>4. Максимум 2 текущих AEDs (дополнительно можно использовать кетогенную диету (КД) или стимуляцию блуждающего нерва (СБН)). Все лекарственные препараты или вмешательства при эпилепсии (включая КД и СБН) должны быть стабильными в течение, по меньшей мере, 2 недель до скрининга и, как ожидается, останутся стабильными на протяжении всего исследования.</li> <li>5. Разрешены другие лекарственные препараты, часто назначаемые при синдроме Ретта, такие как ингибиторы протонной помпы и витамин D.</li> <li>6. Информированное согласие было получено от законного несущего ответственность родителя/опекуна.</li> <li>7. Родитель/опекун объекта желает и может соблюдать требования к заполнению дневника, графику посещений и учету исследуемого препарата.</li> </ol> <p><b>Критерии исключения:</b></p> |

8. Известная гиперчувствительность к фенфлурамину или любому из эксципиентов в исследуемом лекарственном препарате.

9. Легочная артериальная гипертензия, сердечная вальвулопатия, инфаркт миокарда или инсульт.

10. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность.

11. Сопутствующая терапия: анорексигенными средствами центрального действия; ингибиторами моноаминоксидазы; любым соединением центрального действия с клинически значимым количеством свойств агониста или антагониста серотонина, включая ингибирование обратного захвата серотонина; атомоксетином или другим норадренергическим агонистом центрального действия; антисеротонинергическими средствами, такими как ципрогептадин и/или ингибиторы/субстраты цитохрома P450 (CYP) 2D6/3A4/2B6

12. Объект участвовал в другом клиническом исследовании в течение последних 30 дней.

13. Объект в настоящее время получает исследуемый продукт.

#### **Критерии включения титрования:**

14. Объект не имеет сердечно-сосудистых или сердечно-легочных отклонений, основываясь на ЭХО, ЭКГ или физикальном обследовании, включая, но не ограничиваясь ими, отслеживание регургитации митрального или аортального клапана или признаков легочной гипертензии, и одобрен для включения центральным экспертом по кардиологической безопасности.

15. Объект демонстрирует стабильный исходный уровень с  $\geq 6$  основными моторными приступами в течение 4-недельного базового периода.

16. По мнению исследователя, родитель/опекун объекта соблюдал правила заполнения дневника в течение базового периода (например, соблюдение, по меньшей мере, на 90%).

[0232] После включения объекты исключают из исследования в случае серьезных нежелательных явлений, несоблюдения или отсутствия эффективности. Лечение также прекращается в случае увеличенной тяжести и частоты приступов после обсуждения с главным исследователем; нарушений сердечной деятельности (в частности, проблем с клапанами) и/или нежелательных явлений (в частности, СНЯ, СНР или ПНСНЯ) после обсуждения с главным исследователем. Пациенты также могут отказаться от лечения по собственному желанию. После отмены проводится проверка на безопасность (*т. е.* забор крови и УЗИ сердца), и использование фенфлурамина снижается в течение одной недели до 50% от конечной дозировки и затем полностью отменяется.

#### **Цели исследования**

**Цели:****(Результаты подлежат количественной оценке и анализу)**

Основная цель:

Показать, что фенфлурамин демонстрирует лечебный эффект в качестве открытой дополнительной терапии при лечении синдрома Ретта у детей и подростков на основании изменения частоты основных моторных приступов, стереотипии, респираторной дисфункции и поведенческих и эмоциональных симптомов между исходным уровнем и комбинированными периодами титрования и поддержания (Т+М).

Вторичные цели:

В отношении приступов:

- Доля объектов, достигших  $\geq 50\%$  сокращения частоты основных конвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем.

- Доля объектов, достигших  $\geq 75\%$  сокращения частоты основных конвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем.

- Количество дней без конвульсивных приступов.

- Изменение частоты конвульсивных приступов каждого типа по сравнению с исходным уровнем.

- Изменение частоты неконвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем.

- Частота случаев использования средств экстренной терапии.

- Частота случаев госпитализации.

- Частота случаев эпилептического статуса.

В отношении других неврологических особенностей

- Двигательные и поведенческие симптомы: Опросник поведения при синдроме Ретта (RSBQ);

включая оценку улучшения стереотипии рук, гипервентиляции и задержки дыхания

- Оценка двигательного поведения (МВА) при естественном развитии заболевания при синдроме Ретта

(Общая оценка и модифицированный индекс изменений МВА) является более емкой, и исследует двигательную, поведенческую и респираторную дисфункцию(и), и предназначена для использования в качестве более динамичной шкалы измерения. МВА включает параметры поведенческой/социальной оценки (диапазон 0-64), орофациальной/респираторной оценки (диапазон 0-28) и оценки моторики/физических признаков (диапазон 0-56)<sup>18</sup>. Баллы по всем пунктам суммируются, чтобы получить

общий балл оценки (диапазон 0-148). По одновременным параметрам более высокие баллы указывают на более тяжелое клиническое состояние.

- Задачи клинициста, зависящие от предметной области VAS, который использует визуальную аналоговую шкалу для оценки индивидуальных симптомов, специфичных для предметной области, которые исследователь определяет как ключевые области нарушения, и могут включать шесть областей, связанных с синдромом Ретта объекта: повторяющееся поведение, речь и язык, беспокойство, социальная самоизоляция, двигательная активность и когнитивная деятельность.

В отношении общего состояния при синдроме Ретта:

Общее клиническое впечатление - оценки степени тяжести/улучшения (CGI-S, CGI-I)

- по оценке исследователя

- по оценке родителей:

В отношении безопасности:

- неблагоприятные явления

- электрокардиограммы (ЭКГ, включая продолжительность QT), эхокардиограммы (ЭХО)

- Масса и индекс массы тела (ИМТ)

[0233] **Последующее исследование:** респонденты через 20 недель продолжают участвовать в последующем исследовании с посещениями, запланированными с 3-месячными интервалами. Пациенты получают начальную дозу, равную дозировке, полученной на 20-й неделе. При каждом посещении оцениваются конечные точки и критерии безопасности (подсчет приступов, текущее лечение, нежелательные явления, показатели качества жизни (Общее клиническое впечатление об улучшении состояния (CGI), шкала сна), проводится диагностика беременности, собираются образцы крови на безопасность, определяется уровень AEDs в крови и оценивается сердечная функция с использованием ЭКГ и УЗИ сердца. Дозировки могут быть увеличены в случае необходимости до максимум 30 мг/день. Последующее исследование заканчивается, когда фенфлурамин становится доступным в качестве регулярного лечения или по выбору пациента и/или лечащего врача, если возникают серьезные нежелательные явления и/или лекарственное средство перестает быть эффективным.

[0234] Дополнительные конечные точки для измерения эффективности могут включать (но не ограничиваются ими):

i. доля объектов, достигших  $\geq 25\%$  сокращения частоты конвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем

ii. изменение частоты неконвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем

- iii. изменение частоты конвульсивных+неконвульсивных приступов по сравнению с исходным уровнем
- iv. частота случаев использования средств экстренной терапии
- v. частота случаев госпитализации для лечения приступов
- vi. частота случаев эпилептического статуса
- vii. сравнение среднего изменения ежемесячной частоты конвульсивных приступов при лечении фенфлурамином и плацебо за период лечения по сравнению с исходным периодом наблюдения
- viii. изменение длительности периода засыпания и продолжительности сна
- ix. изменения вегетативной функции, включая дисфункцию дыхания, нарушение регуляции температуры, изменения периферических сосудов, кишечные изменения и нарушения сердечной деятельности (включая тахикардию, брадикардию, нарушения интервала QTc)
- x. изменения в аспектах нарушения регуляции поведения, такого как генерализованное тревожное расстройство, фобии, панические атаки, подверженность к смене настроения, подавленное настроение, повышенная гиперчувствительность к сенсорным стимулам.

#### **Материалы и методы**

[0235] **Этика и одобрение регулирующих органов:** Проведение испытаний соответствует самой последней версии принципов Хельсинкской декларации, принципов GCP и всем нормативным требованиям. Протокол исследования и сопутствующие документы подлежат этической экспертизе всеми соответствующими органами. Участники дали письменное информированное согласие до их включения в исследование и участия в соответствии со всеми применимыми законами, нормативными актами и этическими принципами, если это необходимо, и ФИС сохраняются в участвующих исследовательских центрах в соответствии со всеми принятыми регулирующими органами и законами. Вся информация и данные, относящиеся к исследованию и сообщенные сайтом-участником и/или испытателем исследования, считаются конфиденциальными и не будут разглашаться третьим лицам или использоваться для каких-либо целей, кроме проведения исследования. Сбор данных, обработка и раскрытие персональных данных подлежат соблюдению применимых мер защиты персональных данных и требований к обработке персональных данных.

[0236] **Фенфлурамин:** Раствор фенфлурамина гидрохлорида для перорального введения (2,5 мг/мл или 5 мг/мл) предоставлен Zogenix Pharma. Начальная дозировка составляет 0,2 мг/кг/день два раза в день; вторая стадия при 0,4 мг/кг/день два раза в день; максимальная дозировка при 0,8 мг/кг/день два раза в день или 30 мг/день два раза в день, в зависимости от того, что будет меньше. Лекарственное средство выпускается Zogenix Pharma. Этикетированные флаконы, содержащие суспензию фенфлурамина для перорального применения, выдаются пациентам и контролируются при каждом посещении. Этикетки на флаконах хранятся в индивидуальных медицинских картах

пациента. Подсчет количества флаконов и контроль этикеток проводят при завершении исследования. Соблюдение пациентом режима лечения оценивается путем контроля количества раствора для перорального введения при каждом посещении и сбора данных в дневнике приступов с уведомлением о приеме лекарственных средств.

[0237] **Сопутствующая терапия:** Пациенты с синдромом Ретта, участвующие в исследовании, могут получать сопутствующую терапию двумя противоэпилептическими средствами, обычно используемыми для лечения нарушения. Поддержание кетогенной диеты или стимуляция блуждающего нерва также могут представлять собой сопутствующие вмешательства. Схема приема лекарственных средств должна быть стабильной в течение, по меньшей мере, 2 недель до скрининга с ожиданием, что они останутся стабильными в течение 18-недельного периода лечения.

[0238] **Лабораторные исследования:** Анализ крови и исследования мочи на наличие беременности проводят в центральной лаборатории UZ Leuven. Образцы крови на безопасность проверяют на предмет гемограммы, электролитов, функции печени (СГОТ, СГПТ, ЛДГ, ПВ) и функции почек (мочевина, креатинин)). Определение уровня АЕД в крови ограничивается фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином и вальпроатом.

[0239] **Оценка безопасности:** Безопасность лечения оценивают с использованием комбинации физического осмотра, исследования крови, кардиологической оценки и сообщения о нежелательных явлениях. В отношении сообщения о нежелательных явлениях сообщение не требуется для ожидаемых НЯ, умеренной потери массы и снижения аппетита без значительной потери массы (<P3).

[0240] **Обработка данных и статистический анализ:** Данные кодируют и защищают от разглашения за пределами исследовательских групп в соответствии с условиями протокола исследования и документа информированного согласия. Имена объектов или другие идентификаторы должны храниться отдельно («документация исследовательского центра») от их данных исследования и заменяться уникальным кодом для создания нового идентификатора объекта. Закодированные данные не являются анонимными. Данные собираются в стандартизированной ИРК.

[0241] *Априорные* данные о возможной эффективности являются недоступными. Объем выборки составляет 20. Исследование не является рандомизированным. Описательный анализ параметров результатов проводят через 8, 12, 16 и 20 недель. Все включенные объекты учитываются для анализа. Причины исключения задокументированы.

[0242] Вышеизложенное просто иллюстрирует принципы изобретения. Следует понимать, что специалист в данной области техники сможет разработать различные устройства, которые, хотя и не описаны или не показаны явно в настоящей заявке, воплощают принципы изобретения и включены в его сущность и объем. Кроме того, все примеры и условные формулировки, приведенные в настоящем описании, в основном предназначены для помощи читателю в понимании принципов изобретения и концепций,

внесенных изобретателями в развитие данной области техники, и должны рассматриваться как неограничивающие такие конкретно перечисленные примеры и условия. Более того, все утверждения в настоящем описании, излагающие принципы, аспекты и варианты осуществления изобретения, также как его конкретные примеры предназначены для охвата как его структурных, так и функциональных эквивалентов. Кроме того, предполагается, что такие эквиваленты включают как известные в настоящее время эквиваленты, так и эквиваленты, разработанные в будущем, т. е. любые разработанные элементы, которые выполняют ту же функцию независимо от структуры. Поэтому объем настоящего изобретения не предназначен для ограничения иллюстративными вариантами осуществления, показанными и описанными в настоящей заявке. Скорее, объем и сущность настоящего изобретения воплощены в прилагаемой формуле изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав, содержащий терапевтически эффективную дозу агониста рецепторов 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> или сигма-1 или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении, профилактике и/или облегчении симптомов у пациента с диагнозом синдрома Ретта, в котором агонист рецепторов 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> или сигма-1 получают с фармацевтически приемлемым носителем для введения эффективной(ых) доз(ы) от менее приблизительно 5,0 мг/кг/день до приблизительно 0,1 мг/кг/день.

2. Состав по п.1, в котором симптомы выбраны из группы, состоящей из приступов, нарушенного дыхания, поведения аутистического спектра, стереотипии, нарушений когнитивных функций и нарушений сна.

3. Состав по п.1, в котором агонист представляет собой фенфлурамин или его фармацевтически приемлемую соль, основание или кислоту.

4. Состав по любому из пп.1-3, в котором эффективная доза выбрана из группы, состоящей из 40 мг или менее, 30 мг или менее и 20 мг или менее, и в котором эффективная доза вводится в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из форм для пероральной, инъекционной, трансдермальной, ингаляционной, назальной, ректальной, вагинальной и парентеральной доставки.

5. Состав по любому из пп.1-3, в котором фенфлурамин представляет собой единственный активный ингредиент, вводимый пациенту.

6. Состав по любому одному из пп.1-4, в котором эффективная доза агониста рецепторов 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> или сигма-1 вводится совместно с одним или более сотерапевтическими противоэпилептическими средствами, выбранными из группы, состоящей из карбамазепина, каннабидиола, этосуксимида, фосфенитоина, ламотриджина, леветирацетама, фенобарбитала, топирамата, стирипентола, вальпроевой кислоты, вальпроата, верапамила, вигабатрина и бензодиазепинов, таких как клобазам, клоназепам, диазепам, лоразепам и мидазолам и их фармацевтически приемлемой соли или основания.

7. Состав по любому одному из пп.1-4, в котором эффективная доза агониста вводится совместно с одним или более сотерапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из LM22A-4, финголимода, копаксона, CX-546, 5-FPT, 7,8-дигидроксифлавона, R7, R13, LP-211, кленбутерола, ИФР-1, трофенатида, NLX-101, саризотана, кетамина, NO-711, ловастатина, кортикостерона, CNF1, тригептаноина, EPI-732, бенсеразида, L-DOPA, циталопрама и миансерина.

8. Состав по любому одному из пп.1-4, в котором агонист вводят с сотерапевтическим средством, выбранным из стирипентола, каннабидиола и их комбинации.

9. Состав по п.8, в котором сотерапевтическое средство вводят в количестве, достаточном для повышения уровней фенфлурамина в крови на 50% или более по сравнению с уровнями фенфлурамина в крови, полученными в отсутствие совместного введения сотерапевтического средства, и дополнительно в котором уровни метаболита



фенфлурамина в крови снижены по сравнению с уровнями метаболита фенфлурамина, полученными в отсутствие совместного введения сотерапевтического средства.

10. Набор для лечения одного или более симптомов синдрома Ретта (RTT) у пациента, у которого диагностирована мутация MeCP2, содержащий:

контейнер, содержащий множество доз состава, содержащего фармацевтически приемлемый носитель и активный ингредиент, содержащий фенфлурамин;

инструкции по лечению пациента, у которого диагностирована мутация, путем извлечения состава из контейнера и введения состава пациенту.

11. Набор по п.10, в котором:

состав представляет собой раствор для перорального введения, содержащий 2,5 миллиграмма фенфлурамина в каждом миллилитре жидкого раствора; и

в инструкциях указано дозирование пациенту в зависимости от массы пациента и объема введенного раствора для перорального введения.

12. Набор по п.10, в котором состав представляет собой твердый состав для перорального введения, выбранный из группы, состоящей из таблетки, распадающейся таблетки, капсулы, таблетки или капсулы с модифицированным высвобождением, пастилки и саше.

13. Набор по п.10, в котором указанный состав предоставлен в виде таблетки или капсулы с модифицированным высвобождением.

14. Состав по любому одному из пп.1-9, в котором эффективная доза фенфлурамина вводится в количестве от 0,2 до 0,8 мг/кг/день, максимум 30 мг/день и доза является пероральной.

По доверенности