

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492271 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.06

(51) Int. Cl. A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.03.09

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

(31) 63/318,670

(32) 2022.03.10

(33) US

(86) PCT/US2023/014908

(87) WO 2023/172685 2023.09.14

(71) Заявитель:

АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

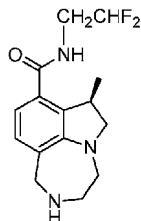
(72) Изобретатель:

Парасрампуриа Долли, Оревилльо
Чэдвак Дж., Перера Филип (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложен способ лечения расстройства, связанного с рецептором 5-гидроксиทริปтамина (HT)_{2C}, включающий назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-hi]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.



A1

202492271

202492271

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

Энцефалопатии развития и эпилептические энцефалопатии (DEE) представляют собой гетерогенную группу редких расстройств нейроонтогенеза. Они характеризуются ранним началом приступов, которые часто трудно поддаются лечению и связаны с электроэнцефалографическими нарушениями, задержкой или регрессом в развитии, которые могут ухудшаться с течением времени, а в некоторых случаях и ранней смертью. Эти расстройства обычно диагностируются в детском и подростковом возрасте; они различаются по своей этиологии, типам приступов, электроэнцефалографическим паттернам, когнитивным нарушениям и прогнозу. International League Against Epilepsy недавно расширила это определение, включив в него расстройства, которые могут привести к задержке в развитии до начала эпилепсии, и использовала термин DEE для охвата этой более широкой группы населения.

Агонисты 5-HT₂-рецепторов показали себя эффективными средствами лечения различных моторных приступов и судорожных расстройств. В частности, низкая доза фенфлурамина (Fintepla®), смешанного агониста рецепторов 5-HT_{2C}, 5-HT_{2B} и 5-HT_{2A}, недавно была одобрена для лечения синдрома Драве (Food and Drug Administration [FDA] в июне 2020 г.), и было показано, что он превосходит плацебо в снижении частоты приступов падений у пациентов с синдромом Леннокса-Гасто в исследованиях фазы 3. Однако Fintepla® получил предупреждение о необходимости проведения мониторинга сердечной деятельности из-за связи между серотонинергическими препаратами с активностью агониста рецептора 5-HT_{2B} и пороками клапанов сердца.

Существует значительная неудовлетворенная потребность в безопасном и эффективном лечении DDE. Также сохраняется потребность в альтернативных соединениях для лечения заболеваний и расстройств, связанных с рецептором 5-HT_{2C}. Соединения, описанные в настоящем документе, являются агонистами рецептора 5-HT_{2C}, которые удовлетворяют эту потребность и также обеспечивают связанные с этим преимущества. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность и также обеспечивает связанные с этим преимущества.

Сущность изобретения

Предложен способ лечения расстройства, связанного с рецептором 5-гидрокситриптамина (HT)_{2C}, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

Также предложен способ лечения эпилепсии, включающий: назначение и/или

введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

Также предложен способ снижения тяжести эпилептического приступа, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

Также представлен способ лечения судорожного расстройства, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

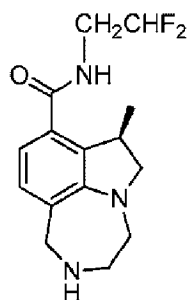
Также представлен способ лечения энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии (DEE) и других рефрактерных эпилепсий, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

Эти и другие аспекты изобретения, раскрытые в настоящем документе, будут изложены более подробно по мере раскрытия сущности патента.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем описании следующие слова и фразы, как правило, имеют указанные ниже значения, за исключением случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает на иное.

СОЕДИНЕНИЕ 1: В настоящем документе «Соединение 1» означает (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид.



Соединение 1

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, является мощным и селективным агонистом рецептора 5-гидрокситриптамина (5-HT)_{2C} и проявляет повышенную селективность к участку связывания лиганда рецепторов 5-HT_{2C} по сравнению с рецепторами 5-HT_{2A} и 5-HT_{2B}. Соединение 1 демонстрирует аффинность связывания 44 нМ на человеческом рецепторе 5-HT_{2C} и демонстрирует >227-кратную селективность в отношении рецептора 5-HT_{2C} по сравнению с 5-HT_{2A} и 5-HT_{2B} по сравнению с ранее разработанными агонистами, такими как Fintepla® (низкая доза фенфлурамина).

Способы применения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата раскрыты в патенте США 10392390, который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме для всех целей.

СУДОРОЖНЫЕ/МОТОРНЫЕ ПРИСТУПЫ: В настоящем документе «судорожный/моторный приступ» относится к тонико-клоническим, тоническим, тонико-атоническим, ведущим к падению, фокальным моторным, эпилептическим судорогам, миоклонически-атоническим, ведущим к падению и припадкам. Несудорожные приступы включают миоклонические, абсансные, атипичные абсансные или атонические приступы и фокальные приступы без наблюдаемого моторного компонента.

ДЕНЬ БЕЗ СУДОРОЖНОГО/МОТОРНОГО ПРИСТУПА: В настоящем документе термин «день без судорожных/моторных приступов» относится ко дню, за который имеются данные дневника, и не было зарегистрировано ни одного судорожного/моторного приступа.

ПРИСТУП ПАДЕНИЙ: В настоящем документе термин «приступ падений» относится к приступу, затрагивающему все тело, туловище или голову, который приводит к падению, травме, сползанию на стуле или удару головой о поверхность или мог привести к падению или травме в зависимости от положения субъекта во время приступа или припадка.

АГОНИСТ: В настоящем документе термин «агонист» относится к веществу, которое взаимодействует с рецептором и активирует его, например, рецептор серотонина 5-HT_{2C}, и инициирует физиологический или фармакологический ответ, характерный для этого рецептора.

ВВЕДЕНИЕ: В настоящем документе «введение» означает предоставление соединения или другой терапии, средства или лечения таким образом, что индивидуум

усваивает соединение.

ПЕРОРАЛЬНЫЙ или **ПЕРОРАЛЬНО**: В настоящем документе термин «пероральный» или «перорально» относится к введению соединения или композиции индивидууму путем или способом через пищеварительный тракт. Примеры энтеральных путей введения включают, без ограничений, пероральный, как при проглатывании твердых (например, таблеток) или жидких (например, сиропа) форм; сублингвальный (рассасывание под языком); назоеюнальные или гастростомические зонды (в желудок); интрадуоденальное введение; а также ректальное введение (например, суппозитории для высвобождения и всасывания соединения или композиции в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта).

НАЗНАЧЕНИЕ: В настоящем документе «назначение» означает предписание, разрешение или рекомендацию использования лекарственного средства или другой терапии, средства или лечения. В некоторых вариантах осуществления врач может устно посоветовать, порекомендовать или разрешить использование соединения, режима дозирования или другого лечения индивидууму. В этом случае лечащий врач может предоставить рецепт на соединение, схему дозирования или лечение, или не предоставлять. Кроме того, врач может предоставить рекомендуемое соединение или лечение, или не предоставлять. Например, врач может посоветовать индивидууму, где можно получить соединение, не предоставляя соединение. В некоторых вариантах осуществления врач может предоставить индивидууму рецепт на соединение, схему дозирования или лечение. Например, врач может дать индивидууму письменный или устный рецепт. Рецепт может быть выписан на бумаге или на электронном носителе, таком как компьютерный файл, например, на портативном компьютерном устройстве. Например, практикующий врач может преобразовать лист бумаги или электронный носитель в рецепт соединения, режим дозирования или лечение. Кроме того, рецепт можно выписать (устно), отправить по факсу (письменно) или отправить в электронном виде через интернет в аптеку или диспансер. В некоторых вариантах осуществления образец соединения или лечения может быть предоставлен индивидууму. Как используется в настоящем документе, предоставление образца соединения представляет собой подразумеваемое назначение соединения. Различные системы здравоохранения во всем мире используют разные способы для назначения и/или введения соединений или лечений, и эти способы охватываются настоящим описанием.

Рецепт может включать, например, имя индивидуума и/или идентифицирующую информацию, такую как дата рождения. Кроме того, например, рецепт может включать: название лекарства, концентрацию лекарства, дозу, частоту введения, способ введения, число или количество, подлежащее выдаче, количество повторных получений, имя врача, подпись врача и тому подобное. Кроме того, например, рецепт может включать номер DEA и/или номер статуса.

Медицинский работник может включать, например, врача, медсестру, фельдшера или другого специалиста в области здравоохранения, который может назначать или

вводить соединения (лекарственные средства) для лечения состояния, описанного в настоящем документе. Кроме того, медицинский работник может включать любого, кто может рекомендовать, назначать, вводить или предотвращать получение индивидууму соединения или лекарственного средства, включая, например, страховую компанию.

ПРЕДОТВРАЩАТЬ, ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКА: В настоящем документе термин «предотвращать», «предотвращение» или «профилактика», например, предотвращение конкретного расстройства или возникновения или появления одного или более симптомов, связанных с конкретным расстройством, и не обязательно означает полное предотвращение расстройства. Например, термин «предотвращать», «предотвращение» или «профилактика» означает назначение терапии на профилактической или превентивной основе индивидууму, у которого в конечном итоге может проявиться хотя бы один симптом заболевания или состояния, но который еще не появился. Такие индивидуумы могут быть идентифицированы на основе факторов риска, которые, как известно, коррелируют с последующим возникновением заболевания. В качестве альтернативы профилактическая терапия может быть назначена без предварительного выявления фактора риска в качестве профилактической меры. Задержка появления по меньшей мере одного симптома также может считаться профилактикой или предупреждением.

ЛЕЧИТЬ, ЛЕЧЕНИЕ ИЛИ ТЕРАПИЯ: В настоящем документе термин «лечить», «лечение» или «терапия» означает назначение терапии индивидууму, у которого уже проявляется по меньшей мере один симптом заболевания или состояния или у которого ранее проявлялся по меньшей мере один симптом заболевания или состояния. Например, «лечение» может включать облегчение, уменьшение или ослабление симптомов заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, ослабление основных метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, обеспечение регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или остановку симптомов заболевания или состояния. Например, термин «лечение» в отношении расстройства означает уменьшение тяжести одного или нескольких симптомов, связанных с этим конкретным расстройством. Поэтому лечение расстройства не обязательно означает уменьшение тяжести всех симптомов, связанных с расстройством, и не обязательно означает полное уменьшение тяжести одного или нескольких симптомов, связанных с расстройством.

ПЕРЕНОСИТЬ: В настоящем документе говорится, что индивидуум «переносит» дозу соединения, если введение этой дозы этому индивидууму не приводит к неприемлемому нежелательному явлению или неприемлемой комбинации нежелательных явлений. Специалисту в данной области понятно, что переносимость является субъективной мерой и то, что может быть допустимо для одного индивидуума, может быть неприемлемо для другого индивидуума. Например, один индивидуум может быть не в состоянии переносить головную боль, в то время как второй индивидуум может считать

головную боль терпимой, но не в состоянии переносить рвоту, тогда как для третьего индивидуума терпима либо только головная боль, либо только рвота, но индивидуум не может терпеть сочетание головной боли и рвоты, даже если тяжесть каждого из них меньше, чем при по отдельности.

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ: В настоящем документе «непереносимость» означает значительную токсичность и/или проблемы переносимости, которые привели к снижению дозы или прекращению приема лекарства. «Непереносимость» может быть заменена в настоящем документе термином «неспособность переносить».

НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ: В настоящем документе «нежелательное явление» представляет собой неблагоприятное медицинское явление, связанное с лечением соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом. В одном варианте осуществления нежелательное явление выбрано из: лейкопении, запора, диареи, тошноты, боли в животе, нейтропении, рвоты, боли в спине и нарушения менструального цикла. В одном варианте осуществления нежелательное явление представляет собой блокаду сердца, например, атриовентрикулярную блокаду сердца первой степени. В одном варианте осуществления нежелательное явление представляет собой острое снижение частоты сердечных сокращений. В одном варианте осуществления нежелательное явление представляет собой аномальные результаты теста на функцию легких, такие как ОФВ1 ниже 80%, ФЖЕЛ. В одном варианте осуществления нежелательное явление представляет собой макулярный отек.

НУЖДАЮЩИЙСЯ В ЛЕЧЕНИИ и НУЖДАЮЩИЙСЯ В ЭТОМ: В настоящем документе «нуждающийся в лечении» и «нуждающийся в этом», когда речь идет о лечении, используются взаимозаменяемо для обозначения решения лица, осуществляющего уход (например, врача, медсестры, практикующей медсестры и т.д.), о том, что индивидууму требуется лечение или оно принесет ему пользу. Это решение принимается на основании множества факторов, которые находятся в сфере компетенции лица, осуществляющего уход, но которые включают знание того, что индивидуум болен или станет больным в результате заболевания, состояния или расстройства, которое поддается лечению соединениями по изобретению. Соответственно, соединения по изобретению можно использовать для защиты или профилактики; или соединения по изобретению могут быть использованы для облегчения, ингибирования или ослабления заболевания, состояния или расстройства.

ИНДИВИДУУМ: В настоящем документе термин «индивидуум» означает любого человека. В некоторых вариантах осуществления человек-индивидуум относится к «субъекту» или «пациенту».

ДОЗА: В настоящем документе «доза» означает количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, назначаемое индивидууму для лечения или профилактики заболевания или расстройства в один конкретный момент времени.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ ЭФФЕКТИВНОЕ КОЛИЧЕСТВО: В настоящем документе

«терапевтически эффективное количество» средства, соединения, лекарственного средства, композиции или комбинации представляет собой количество, которое является нетоксичным и эффективным для получения некоторого желаемого терапевтического эффекта при введении субъекту или пациенту (например, субъекту-человеку или пациенту). Точное терапевтически эффективное количество для субъекта может зависеть, например, от размера и состояния здоровья субъекта, характера и степени заболевания, терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения, и других переменных, известных специалистам в данной области. Эффективное количество для конкретной ситуации определяется путем рутинного эксперимента и находится в компетенции врача. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой стандартную дозу.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ: В настоящем документе «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую по меньшей мере один активный ингредиент, такой как соединение 1, включая, но не ограничиваясь ими, соли соединения 1, при этом композиция поддается исследованию для получения определенного эффективного результата. Специалисты в данной области поймут и оценят методы, подходящие для определения того, обладает ли активный ингредиент желаемой эффективностью, исходя из потребностей специалиста.

Соединения по изобретению могут необязательно существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, включая фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Типичные кислоты включают, но не ограничиваются ими, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этенсульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гиппуровую, бромистоводородную, хлористоводородную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, слизевую, азотную, щавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, щавелевую, *p*-толуолсульфоновую и тому подобное, такие как фармацевтически приемлемые соли, перечисленные в работе Verge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977), включенной в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Соли присоединения кислот можно получить как прямые продукты синтеза соединений. В качестве альтернативы свободное основание можно растворить в подходящем растворителе, содержащем соответствующую кислоту, и соль выделить путем выпаривания растворителя или иным способом разделения соли и растворителя. Соединения по настоящему изобретению могут образовывать сольваты со стандартными низкомолекулярными растворителями с использованием способов, известных специалисту в данной области.

Подразумевается, что когда фраза «фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты» или фраза «фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат»

используется применительно к соединению 1, она охватывает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты соединения 1, фармацевтически приемлемые соли соединения 1, а также фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты фармацевтически приемлемых солей соединения 1. Также подразумевается, что когда фраза «фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты» или фраза «фармацевтически приемлемый сольват или гидрат» используется применительно к соединению 1, которое представляет собой соли, она охватывает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты таких солей.

Специалистам в данной области очевидно, что дозированные формы, описанные в настоящем документе, могут включать в качестве активного компонента или соединения 1, или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват, или его гидрат. Кроме того, различные гидраты и сольваты соединения 1 и их соли найдут применение в качестве промежуточных соединений при получении фармацевтических композиций. Типичные способы получения и идентификации подходящих гидратов и сольватов, помимо упомянутых в настоящем документе, хорошо известны специалистам в данной области; см., например, стр. 202-209 K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Соответственно, один аспект настоящего изобретения относится к способам назначения и/или введения гидратов и сольватов соединения 1 и/или их фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть выделены и охарактеризованы способами, известными в данной области, такими как термогравиметрический анализ (TGA), TGA-масс-спектрометрия, TGA-инфракрасная спектроскопия, порошковая рентгеновская дифракция (XRPD), титрование по Карлу Фишеру, рентгеновская дифракция высокого разрешения и т.п. Существует несколько коммерческих организаций, которые предоставляют быстрые и эффективные услуги по идентификации сольватов и гидратов на регулярной основе. Примеры компаний, предлагающих такие услуги, включают Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) и Aptuit (Greenwich, CT).

Если в способе, в описанном в настоящем документе, используется целое число, перед целым числом можно вставить термин «примерно».

В настоящем описании, если контекст не требует иного, слово «содержит» или его вариации, такие как «содержат» или «содержащий», будут пониматься как подразумевающие включение указанной стадии, элемента, целого числа или группы стадий, элементов или целых чисел, но не исключение любой другой стадии, элемента, целого числа или группы элементов или целых чисел.

На протяжении всего настоящего описания, если специально не указано иное или контекст не требует иного, ссылки на одну стадию, композицию вещества, группу стадий или группу композиций вещества должны охватывать одну или множество (т.е. одну или несколько) из этих стадий, композиций вещества, групп стадий или групп композиций вещества.

Каждый вариант осуществления, описанный в настоящем документе, должно применяться *mutatis mutandis* к каждому другому варианту осуществления, если специально не указано иное.

Специалисты в данной области поймут, что изобретение(изобретения), описанное в настоящем документе, допускает изменения и модификации, отличные от тех, которые конкретно описаны. Следует понимать, что изобретение(изобретения) включает все такие изменения и модификации. Изобретение(изобретения) также включает все стадии, признаки, композиции и соединения, упомянутые или указанные в настоящем описании, по отдельности или вместе, а также любые и все комбинации или любые два или более из указанных стадий или признаков, если специально не указано иное.

Область настоящего изобретения(изобретений) не ограничивается конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, которые предназначены только для целей иллюстрации. Функционально эквивалентные продукты, композиции и способы явным образом входят в объем изобретения(изобретений), как описано в настоящем документе.

Следует понимать, что некоторые признаки изобретения(изобретений), которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, могут быть также представлены в комбинации в одном варианте осуществления. В ином случае, различные признаки изобретения(изобретений), которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Например, способ, который предусматривает назначение и/или введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата может быть разделен на два способа; один способ описывает назначение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и другой способ описывает введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата. Кроме того, например, способ, который предусматривает назначение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и отдельный способ изобретения, предусматривающий введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, могут быть объединены в один способ, предусматривающий назначение и/или введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

СПОСОБЫ

Предложен способ лечения расстройства, связанного с рецептором 5-гидрокситриптамина (HT)_{2C}, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazепино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

Также предложен способ лечения эпилепсии, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

Также предложен способ снижения тяжести эпилептического приступа, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

Также предложен способ лечения судорожного расстройства, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

В некоторых вариантах осуществления судорожное расстройство выбрано из эпилепсии, эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими припадками, эпилепсии с миоклоническими абсансами, лобно-долевой эпилепсии, височной эпилепсии, синдрома Ландау-Клеффера, синдрома Расмуссена, синдрома Драве, синдрома Дузе, CDKL5 расстройства, инфантильных спазмов (синдром Веста), ювенильной миоклонической эпилепсии (JME), энцефалопатии, связанной с вакциной, трудноизлечимой детской эпилепсии (ICE), синдрома Леннокса-Гасто (LGS), синдрома Ретта, синдрома Отахара, CDKL5 расстройства, детской абсансной эпилепсии, эссенциального тремора, острых повторяющихся припадков, доброкачественной роландической эпилепсии, эпилептического статуса, рефрактерного эпилептического статуса, суперрефрактерного эпилептического статуса (SRSE), детской PCDH19 эпилепсии, припадков, индуцированных отменой лекарственного средства, припадков, индуцированных отменой алкоголя, повышенной судорожной активности и эпилептических припадков.

Также представлен способ лечения энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии (DEE) и других рефрактерных эпилепсий, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или

его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

В некоторых вариантах осуществления DEE выбрана из синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Драве, синдрома Дузе (эпилепсия с миоклоническими атоническими припадками (EM AS)), синдрома Веста (инфантильные спазмы), синдрома Ландау-Клеффнера, и генетических нарушений, таких как CDKL5 энцефалопатия или CHD2 энцефалопатия.

В некоторых вариантах осуществления DEE выбрана из синдрома Отахара, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Драве, синдрома Дузе, синдрома Веста, синдрома Ландау-Клеффнера, комплекса туберозного склероза, CDKL5 энцефалопатии, CHD2 энцефалопатии, ранней миоклонической энцефалопатии, эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами, эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами и эпилептической энцефалопатии с непрерывными спайк-волнами во время сна.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет сопутствующие заболевания, такие как умственная отсталость, расстройство аутистического спектра и/или поведенческие проблемы.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает улучшение по меньшей мере одного симптома, выбранного из атаксии, нарушения походки, нарушения речи, голосообразования, ухудшения когнитивной деятельности, аномальной двигательной активности, клинических приступов, субклинических приступов, гипотонии, гипертонии, слюнотечения, хватания ртом, ауры, судорог, повторяющихся движений, необычных ощущений, частоты приступов и тяжести приступов.

В некоторых вариантах осуществления введение приводит к улучшению частоты судорожных/моторных приступов и других типов приступов. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к улучшению одного или нескольких из следующих показателей:

частота наблюдаемых моторных приступов, поддающихся подсчету;

количество общих приступов;

частота бессудорожных приступов;

количество эпизодов эпилептического статуса;

частота использования препарата неотложной помощи; и/или

количество дней без моторных приступов, поддающихся подсчету.

В некоторых вариантах осуществления введение приводит к улучшению по шкале общего клинического впечатления субъекта/лица, осуществляющего уход, и исследователя об улучшении состояния (CGI-I), по шкале общего клинического впечатления исследователя о тяжести состояния (CGI-S) и/или по опроснику качества жизни при детской эпилепсии из 55 пунктов (QOLCE-55). В некоторых вариантах

осуществления, введение приводит к изменению по меньшей мере на 1 балл от исходного уровня по шкале CGI-I и/или CGI-S.

В некоторых вариантах осуществления до введения у индивидуума были резистентные к лечению поддающиеся подсчету моторные приступы со средним числом ≥ 4 наблюдаемых/поддающихся подсчету моторных приступов за 4-недельный период при стабильном лечении ASM.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет DEE, но не имеет синдрома Драве или синдрома Леннокса-Гасто.

В некоторых вариантах осуществления, когда индивидуум имеет DEE, но не имеет синдрома Драве или синдрома Леннокса-Гасто, индивидуум имел:

историю начала неспровоцированных приступов в возрасте 5 лет или ранее;

историю задержки развития;

историю комбинированных фокальных и генерализованных типов приступов или множественных типов генерализованных приступов;

историю медленной или дезорганизованной электроэнцефалограммы; и/или

отсутствие истории идиопатических генерализованных приступов.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет синдром Драве.

В некоторых вариантах осуществления, где индивидуум имеет синдром Драве, до введения индивидуум имел:

начало приступов в возрасте от 3 до 12 месяцев у здорового в остальном младенца;

историю приступов, которые были либо генерализованными тонико-клоническими, либо односторонними клоническими, либо двусторонними клоническими;

нормальное начальное развитие; и/или

историю задержки развития.

В некоторых вариантах осуществления, где индивидуум имеет синдром Драве, до введения индивидуум имел:

появление другого типа приступа;

приступы, вызванные длительным воздействием высоких температур, и/или приступы, которые были связаны с лихорадкой из-за болезни или вакцин, горячих ванн, высокого уровня активности и резких перепадов температуры, и/или

приступы, вызванные сильным естественным и/или флуоресцентным освещением.

В некоторых вариантах осуществления, когда индивидуум имеет синдром Драве, до введения индивидуум имел результаты генетического теста, соответствующие диагнозу синдрома Драве.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет синдром Леннокса-Гасто.

В некоторых вариантах осуществления, где индивидуум имеет синдром Леннокса-Гасто, до введения индивидуум имел:

историю тонических приступов или тонических/атонических приступов;

более 1 типа генерализованных приступов, включая, но не ограничиваясь ими,

генерализованные тонико-клонические, тонико-атонические, атонические, тонические, миоклонические приступы или приступы падений;

историю приступа в возрасте до 8 лет.

историю задержки развития.

предыдущую электроэнцефалограмму, соответствующую диагностическим критериям синдрома Леннокса-Гасто (аномальная фоновая активность электроэнцефалограммы в период между припадками, сопровождающаяся медленным паттерном «спайк-волна» $\leq 2,5$ Гц или межприпадной генерализованной пароксизмальной быстрой активностью); и/или

в среднем ≥ 4 наблюдаемых приступов падения за 4 недели на фоне стабильного лечения ASM.

В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, выбирают из или из примерно, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 или 72 мг в день. В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, выбирают из или из примерно 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69 или 72 мг в день. В некоторых вариантах осуществления доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет 9 мг в день. В некоторых вариантах осуществления доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет 18 мг в день. В некоторых вариантах осуществления доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет 36 мг в день. В некоторых вариантах осуществления доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет 54 мг в день. В некоторых вариантах осуществления доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет 72 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет 3 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 3 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 6 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 9 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 12 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 9 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 18 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 9 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 24 мг три раза в день.

В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата титруют до 9 мг в день. В

некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата титруют до 18 мг в день. В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата титруют до 36 мг в день. В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата титруют до 54 мг в день. В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата титруют до 72 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата снижают до или примерно до 54, 53, 52, 51, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17 мг в день. В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата снижают до 54 мг в день. В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата снижают до 36 мг в день. В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата снижают до 18 мг в день. В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, снижают до 9 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления увеличение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, с шагом повышения дозы 3 мг три раза в день каждые 5 дней до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза. В некоторых вариантах осуществления, оптимизированная доза составляет 3 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления оптимизированная доза составляет 6 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления оптимизированная доза составляет 9 мг три раза в день. В некоторых вариантах осуществления оптимизированная доза составляет 12 мг три раза в день.

В некоторых вариантах осуществления схема титрования включает назначение и/или введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в начальной дозе, эквивалентной 6 мг соединения 1 три раза в день в течение примерно пяти дней и, при условии, что индивидуум переносит начальную дозу и что у индивидуума не было адекватной реакции, увеличение дозы.

В некоторых вариантах осуществления увеличенная доза эквивалентна 9 мг соединения 1 три раза в день.

В некоторых вариантах осуществления схема титрования дополнительно включает введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в увеличенной дозе в течение примерно пяти дней.

В некоторых вариантах осуществления, если индивидуум не переносит увеличенную дозу, оптимизированной дозой является начальная доза.

В некоторых вариантах осуществления, если индивидуум переносит увеличенную дозу и если у индивидуума наблюдается адекватная реакция, оптимизированной дозой

является увеличенная доза.

В некоторых вариантах осуществления схема титрования дополнительно включает введение оптимизированной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата индивидууму.

В некоторых вариантах осуществления, если индивидуум переносит увеличенную дозу и если у индивидуума не наблюдается адекватной реакции, способ дополнительно включает увеличение дозы.

В некоторых вариантах осуществления следующая увеличенная доза эквивалентна примерно 12 мг соединения 1 три раза в день.

В некоторых вариантах осуществления, если индивидуум не переносит следующую увеличенную дозу, оптимизированной дозой является увеличенная доза.

В некоторых вариантах осуществления, если индивидуум переносит следующую увеличенную дозу и если у индивидуума наблюдается адекватная реакция, оптимизированной дозой является следующая увеличенная доза.

В некоторых вариантах осуществления схема титрования дополнительно включает введение оптимизированной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата индивидууму.

В некоторых вариантах осуществления, например, когда индивидуум не переносит оптимизированную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, способ дополнительно включает схему понижающего титрования. В некоторых вариантах осуществления схема понижающего титрования включает уменьшение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, вводимой индивидууму на, или примерно на 1, 2, 3, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 мг в день. В некоторых вариантах осуществления схема понижающего титрования включает снижение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, вводимой индивидууму один раз. В некоторых вариантах осуществления схема понижающего титрования включает снижение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, вводимой индивидууму более одного раза. В некоторых вариантах осуществления схема понижающего титрования включает снижение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, вводимой индивидууму, с шагом 3 мг три раза в день каждые 5 дней до тех пор, пока индивидууму не прекратят вводить соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, снижают для устранения наблюдаемого побочного эффекта. В некоторых вариантах осуществления дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, снижают для сведения к минимуму риска побочного эффекта, вызванного синдромом отмены.

В некоторых вариантах осуществления индивидууму также вводят противоэпилептическое лекарственное средство или противосудорожный препарат. В

некоторых вариантах осуществления, индивидууму также вводят противоэпилептическое лекарственное средство, эффективно подавляющее межприпадные эпилептиформные припадки (например, бензодиазепины, вальпроевая кислота и ламотриджин). В некоторых вариантах осуществления индивидуум также получает иммуномодулирующую терапию (например, кортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин [IVIG], плазмаферез). В некоторых вариантах осуществления индивидуум также получает кетогенную диету.

Также предлагаются фармацевтические композиции, содержащие стандартную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Также предлагаются фармацевтические композиции, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Носитель(носители) должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не оказывать чрезмерного вредного воздействия на ее получателя.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в виде сырого или чистого химического вещества, например, в виде порошка в форме капсул.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват получают в виде фармацевтической композиции, дополнительно включающей один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции могут быть получены любым подходящим способом, как правило, путем равномерного смешивания активного соединения(соединений) с жидкостями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или и тем, и другим, в требуемых пропорциях, а затем, при необходимости, формирования полученной смеси в желаемую форму.

В таблетках и капсулах для перорального применения могут использоваться обычные эксципиенты, такие как связующие вещества, наполнители, приемлемые смачивающие агенты, скользящие вещества для таблетирования и разрыхлители. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в виде фармацевтических композиций с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, помимо упомянутых в настоящем документе, известны в данной области; например, см. Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro *et al.*)

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват получают в форме, подходящей для перорального введения.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблетки или капсулы. Фармацевтическая композиция предпочтительно

получена в виде единицы дозирования, содержащей определенное количество активного ингредиента. Примерами таких единиц дозирования являются капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензии с обычными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связующими, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатины; с разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или карбоксиметилцеллюлоза натрия; и со скользящими веществами, такими как тальк или стеарат магния. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или несколько веществ, которые также могут действовать как разбавители, ароматизаторы, солубилизаторы, скользящие вещества, суспендирующие агенты, связующие вещества, консерванты, вещества для улучшения распадаемости таблеток или инкапсулирующие материалы.

В порошках носитель представляет собой мелкодисперсное твердое вещество, находящееся в смеси с мелкодисперсным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешивают с носителем, обладающим необходимой связывающей способностью, в подходящих пропорциях и прессуют до нужной формы и размера.

Порошки и таблетки могут содержать различные процентные количества активного соединения. Репрезентативное количество в порошке или таблетке может составлять от 0,5 до примерно 90 процентов активного соединения. Однако специалист знает, когда необходимо количество, выходящее за пределы этого диапазона. Подходящие носители для порошков и таблеток включают карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, низкоплавкий воск, масло какао и тому подобное. Термин «препарат» включает состав активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент с носителями или без них окружен носителем, который, таким образом, находится в связи с ним. Точно так же включены облатки и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и пастилки можно использовать в виде твердых форм, подходящих для перорального введения.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в форме, подходящей для введения через гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку.

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в единичных дозированных формах. В такой форме препарат разделен на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Единичная дозированная форма может представлять собой упакованный препарат, упаковку, содержащую отдельные количества препарата, такие как упакованные таблетки или капсулы. Кроме того, единичная дозированная форма может быть самой капсулой или

таблеткой, или это может быть соответствующее количество любого из них в упакованной форме.

Дополнительные варианты осуществления включают варианты осуществления, раскрытые в следующих примерах, которые не следует толковать как ограничивающие каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Исследования действия однократных нарастающих доз с участием здоровых субъектов

Исследования действия однократных нарастающих доз с участием здоровых субъектов проводили для оценки фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД), безопасности и переносимости однократных доз соединения 1 («исследуемый препарат»), вводимых здоровым субъектам.

Исследуемый препарат является мощным высокоселективным суперагонистом 5-HT_{2c} с низкой наномолярной аффинностью связывания 44 нМ с человеческим рецептором 5-HT_{2c} и >200-кратной селективностью по отношению к 5-HT_{2a} и 5-HT_{2b}. Исследуемый препарат разрабатывается для лечения энцефалопатий развития и эпилептических энцефалопатий (ДЕЕ).

Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с однократной нарастающей дозой у здоровых субъектов в возрасте от 18 до 55 лет с индексом массы тела (ИМТ) 18,5-30,0 кг/м². Субъекты были рандомизированы для получения разовых доз порошка в капсулах в количестве 1, 3, 6, 12 или 24 мг натошак. Каждая когорта состояла из 6 субъектов, получавших активное вещество, и 2 субъектов, получавших плацебо. Серийные образцы плазмы и мочи для ФК, и пролактина собирали в пределах 72 часов. Безопасность оценивали непрерывно с момента подписания формы информированного согласия до последующего визита.

В исследование были включены 40 женщин со средним возрастом 35,0 лет и ИМТ 24,0 кг/м². Исследуемый препарат быстро всасывался, пиковые концентрации в плазме достигались через 1-1,5 часа после приема. Период полувыведения составил приблизительно 5-7 часов. Пиковое и общее воздействие увеличивалось с дозой, хотя увеличение, по-видимому, было немного больше, чем пропорционально дозе, особенно при более высоких дозах. Менее 5% введенной дозы (<5%) выводилось почками. Таким образом, метаболизм, по-видимому, является основным путем выведения.

Ниже показаны средние значения (SD) ФК-параметров после однократного приема натошак.

Статистика	1 мг N=6	3 мг N=6	6 мг N=6	12 мг N=6	24 мг N=6
C _{max} (нг/мл)	1,08 (0,497)	6,36 (2,12)	9,52 (5,10)	17,0 (5,20)	59,3 (25,5)
T _{max} (ч)	1,54	1,02	1,50	1,25	1,07
Медиана					

AUC _{0-inf} (ч*нг/мл)	NC	40,9 (19,3)	58,7 (34,0)	101 (46,0)	288 (125)
t _{1/2} (ч)	NC	4,94 (1,28)	6,66 (2,88)	4,67 (1,50)	5,09 (0,703)
CL/F (л/ч)	NC	92,4 (54,1)	134 (70,3)	150 (87,8)	93,7 (30,6)
Vz/F (л)	NC	608 (236)	1230 (832)	929 (430)	697 (263)
CL _R (л/ч)	3,00 (0,572)	3,62 (0,888)	3,42 (0,829)	4,25 (0,755)	3,75 (0,844)

Пролактин повышался в течение 2 ч в зависимости от дозы и концентрации, с более чем пропорциональным дозе увеличением между дозами 6 мг и 12 мг. Несмотря на высокую вариабельность и значительное совпадение уровней пролактина в зависимости от дозы у субъектов, принимавших исследуемый препарат, средний % CFB через 2 часа увеличивался дозозависимым образом, с более чем пропорциональным дозе увеличением между дозами 6 мг и 12 мг. Через 24 часа после приема дозы уровень пролактина вернулся к исходному значению только при дозе 6 мг. В группах плацебо и дозы 1 мг наблюдали первоначальное снижение концентрации пролактина через 2 часа, а затем повышение концентрации пролактина через 24 часа, но это могло быть результатом суточных колебаний, а также вариабельности данных.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями, возникающими при лечении, были головная боль, постуральное головокружение и тошнота, которые были легкими или умеренными по тяжести.

Таким образом, исследуемый препарат быстро всасывался в системный кровоток после однократного перорального приема исследуемой дозированной формы РС. Пиковые концентрации в плазме наблюдали в среднем диапазоне T_{max} 1,02-1,54 часа после приема 1-24 мг в качестве однократной пероральной дозы. Средний период полувыведения исследуемого препарата составил от 4,67 до 6,66 часов в группах, принимавших дозу 1-24 мг. Поскольку менее 5% дозы выводилось почками, большая часть выведения, вероятно, происходила посредством метаболизма.

Пример 2: Исследование действия многократных нарастающих доз с участием здоровых субъектов

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование действия многократных нарастающих доз с участием здоровых субъектов проводили для оценки ФК, ФД, безопасности и переносимости многократных доз исследуемого препарата.

В этом исследовании приняли участие здоровые взрослые в возрасте от 18 до 55 лет с индексом массы тела 18,5-30,0 кг/м², в двух частях. Субъекты в одной части получали три раза в день (каждые 8 часов) дозы порошка в капсулах без титрования в течение 14 дней, а в другой части получали максимальную дозу с 3-дневным титрованием. В дни отбора образцов ФК субъекты голодали в течение ночи перед утренней дозой. Серийные образцы плазмы и пролактина собирали в день 1 и день 14, а образцы мочи собирали на день 14. Безопасность оценивали непрерывно с момента подписания формы

информированного согласия до последующего визита.

Данные о времени концентрации в плазме и моче анализировали с использованием некомпартментных методов для получения следующих ключевых параметров ФК: C_{max} , T_{max} , AUC_{tau} , C_{trough} , C_{av} , V_{ss}/F , CL/F , R_{acc} , C_{max} , R_{acc} , AUC , $T_{1/2}$. Данные о времени концентрации и ФК-параметрах были обобщены с использованием описательной статистики. Минимальные концентрации в плазме были нанесены на график для визуальной оценки стабильного состояния.

Концентрации пролактина в сыворотке суммировали по временным точкам, дозе и части. Рассчитывали абсолютное и процентное изменение от исходного значения пролактина, при этом за исходное значение принимали значение до приема дозы в день 1. На график наносили наблюдаемые данные по пролактину, абсолютные и процентные изменения от исходного уровня в зависимости от времени.

В исследование было включено сорок три (16 мужчин, 27 женщин) субъекта. Исследуемый препарат быстро всасывался. Значительное накопление наблюдалось при многократном приеме три раза в день. Для доз до 18 мг три раза в день стабильное состояние достигалось ко дню 10 в большинстве случаев. В стабильном состоянии примерно 30% дозы выводилось почками в течение 48 часов (в группах, не без титрования).

Ниже представлены сводные данные фармакокинетических параметров по когортам.

Параметр	Статистика	Без	Без	Без	Без	3-дневное
		титрования 3 мг N=6	титрования 6 мг N=6	титрован ия 12 мг N=7	титрования 18 мг N=6	титрование 24 мг N=8
C_{max} (нг/мл)	N	6	6	6	6	4
	Среднее	6,61	20,7	44,9	98,6	107
	SD	2,61	7,21	15,8	49,6	46,2
	CV%	39,5	34,8	35,1	50,3	43,1
T_{max} (ч)	N	6	6	6	6	4
	Минимум	1,00	0,50	1,00	1,00	1,00
	Медиана	1,01	1,78	1,27	2,00	1,04
	Максимум	1,50	2,05	1,50	2,03	2,00
AUC_{tau} (ч*нг/мл)	N	6	6	6	6	4
	Среднее	27,1	99,8	213	480	480
	SD	13,4	36,5	77,7	276	243

	CV%	49,4	36,6	36,5	57,4	50,5
AUC _{0-inf} (ч*нг/мл)	N	4	6	6	6	4
	Среднее	46,1	152	330	775	741
	SD	25,6	55,7	119	421	331
	CV%	55,6	36,6	36,2	54,3	44,6
AUC _{0-last} (ч*нг/мл)	N	6	6	6	6	4
	Среднее	38,6	150	327	773	737
	SD	20,4	56,1	118	421	332
	CV%	52,8	37,3	36,1	54,4	45,1
T _{1/2} (ч)	N	4	6	6	6	4
	Среднее	5,56	4,81	5,96	5,64	6,50
	SD	0,790	0,730	1,34	1,01	2,76
	CV%	14,2	15,2	22,4	18,0	42,4
C _{trough} (нг/мл)	N	6	6	6	6	4
	Среднее	1,94	7,02	15,8	37,7	34,0
	SD	1,13	2,17	5,72	28,8	20,4
	CV%	58,2	31,0	36,2	76,3	60,0
C _{av} (нг/мл)	N	6	6	6	6	4
	Среднее	3,39	12,5	26,6	60,0	60,1
	SD	1,67	4,56	9,71	34,5	30,4
	CV%	49,4	36,6	36,5	57,4	50,5
CL/F (L/h)	N	4	6	6	6	4
	Среднее	125	66,6	63,1	45,9	62,9
	SD	66,4	22,2	23,4	19,0	37,1
	CV%	52,9	33,4	37,0	41,4	59,0
R _{acc, C_{max}}	N	6	6	6	6	4
	Среднее	1,55	1,78	1,97	3,37	2,79
	SD	0,408	0,571	0,636	1,02	0,751
	CV%	26,4	32,0	32,3	30,3	26,9
R _{acc, AUC}	N	6	6	6	6	4
	Среднее	1,75	2,17	2,61	3,79	3,25
	SD	0,300	0,575	0,719	1,01	1,14
	CV%	17,2	26,5	27,5	26,7	35,2

Пролактин повышался в зависимости от дозы и концентрации, причем большее

повышение наблюдалось после приема первой дозы.

Три субъекта прекратили участие в исследовании из-за нежелательных явлений. Большинство возникающих при лечении нежелательных явлений (ТЕАЕ) были от легкого до умеренного. Наиболее распространенными были головная боль, сонливость, головокружение, постуральное головокружение, учащенное мочеиспускание и ортостатическая гипотензия. Пять нежелательных явлений, возникших у 3 субъектов (все после прекращения приема исследуемого препарата), были серьезными. После прекращения лечения исследуемым препаратом в дозе 24 мг три раза в день было зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление, что соответствует резкому прекращению приема серотонинергических препаратов. У этого субъекта было 3 серьезных ТЕАЕ. Полученные данные подтверждают дальнейшее развитие энцефалопатий развития и эпилептических энцефалопатий и других судорожных расстройств.

В целом, исследуемый препарат быстро всасывался в большой круг кровообращения после приема первой дозы и после многократного приема пероральной дозы исследуемого препарата в виде порошка в капсулах. Пиковые концентрации в плазме после первой и последней дозы наблюдались при медианном значении T_{max} между 1,00 и 2,00 часами.

Большинство субъектов находились в стабильном состоянии после 10 дней приема в части без титрования

Многократное дозирование по схеме три раза в день привело к дозозависимому накоплению. Коэффициент накопления для AUC_{tau} увеличился с 1,75 до 3,79 с 3 до 18 мг в части С и составил 3,25 для режима титрования дозы 12/24 мг. Коэффициент накопления для C_{max} увеличился с 1,55 до 3,37 с 3 до 18 мг в части С и был немного меньше 2,79 при режиме титрования дозы 12/24 мг.

Средний период полувыведения исследуемого препарата в стабильном состоянии был одинаковым среди всех групп дозировки и варьировался от 4,81 до 6,50 часов.

В стабильном состоянии от 20,9% до 32,3% дозы выводилось почками в течение 48 часов при дозах 3-18 мг при режиме введения три раза в день. При режиме титрования 12/24 мг три раза в день только 12,3% дозы выводилось почками в течение 48 часов.

Среднее процентное изменение от исходного уровня пролактина через 2 часа увеличивалось с увеличением дозы с 3 мг до 12 мг и затем стабилизировалось. Данные сильно различались.

Пример 3:

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 1b/2a в параллельных группах с эскалацией дозы будет проведено с целью изучения безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и поисковых показателей эффективности исследуемого препарата у субъектов с энцефалопатией развития и эпилептическими энцефалопатиями.

Цели и конечные точки исследования могут включать следующее:

ЦЕЛИ	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ
Первичная цель:	Первичные конечные точки:
Исследовать безопасность и переносимость многократных доз исследуемого препарата у взрослых субъектов с энцефалопатиями развития и эпилептическими энцефалопатиями.	<p>Частота и тяжесть нежелательных явлений, возникающих во время лечения (TEAE), включая серьезные нежелательные явления (SAE) и нежелательные явления (AE), приводящие к прекращению лечения</p> <p>Лабораторные показатели безопасности</p> <p>Данные физического обследования</p> <p>Жизненно важные показатели</p> <p>Масса тела</p> <p>12-канальная электрокардиограмма (ECG)</p> <p>Ответы по Колумбийской шкале оценки тяжести суицида (C-SSRS)</p> <p>Общий балл по опроснику для оценки здоровья пациента-9 (PHQ-9) и балл по пункту 9</p>
Вторичные цели:	Вторичные конечные точки:
Охарактеризовать фармакокинетику (ФК) исследуемого препарата у взрослых с энцефалопатиями развития и эпилептическими энцефалопатиями.	Наблюдаемые концентрации по времени и дозе, смоделированный профиль концентрации в плазме - время, смоделированные популяционные оценки кажущегося клиренса (CL/F), кажущегося объема распределения (V/F), меж- и внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК и ковариационный анализ
Охарактеризовать фармакодинамические (ФД) эффекты исследуемого препарата на пролактин.	Наблюдаемые и измененные по сравнению с исходным уровнем концентрации пролактина в сыворотке крови в зависимости от дозы, визита и номинальной временной точки
Оценить и охарактеризовать взаимосвязи ФК-ФД исследуемого препарата для конечных точек, связанных с безопасностью и приступами.	Модель оценивает параметры ФК, например, но не ограничиваясь ими, среднюю концентрацию в плазме (C_{avg}), наблюдаемую концентрацию непосредственно перед дозированием (C_{trough}) и ФД (например, пролактин), конечные точки безопасности, представляющие интерес (например, АЕ, клинические лабораторные тесты)

	[аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза] , жизненно важные показатели [например, частота сердечных сокращений, артериальное давление]) и количество приступов
Определить оптимальную (оптимальные) дозу(дозы) исследуемого препарата для клинических исследований фазы 2.	Моделируемая кривая доза-эффект
Цели исследования:	Конечные точки исследования:
Изучить эффект исследуемого лекарственного средства на частоту наблюдаемых судорожных/моторных приступов и других типов приступов.	<p>Процентное изменение по сравнению с исходным уровнем в наблюдаемой частоте поддающихся подсчету моторных приступов в течение периода лечения.</p> <p>Процент субъектов с $\geq 50\%$ снижением общего количества приступов в течение периода лечения.</p> <p>Процентное изменение от исходного уровня в частоте бессудорожных приступов.</p> <p>Процентное изменение от исходного уровня в количестве эпизодов эпилептического статуса во время лечения.</p> <p>Процент субъектов, которым требуется неотложная помощь во время лечения.</p> <p>Процент субъектов с поддающимися подсчету днями без моторных приступов во время лечения.</p> <p>Синдром Леннокса-Гасто: Процентное изменение наблюдаемой частоты приступов падения в течение периода лечения.</p>
Изучить эффект исследуемого препарата на шкалу общего клинического впечатления субъекта/лица, осуществляющего уход, и исследователя об улучшении состояния (CGI-I), шкалу	<p>Процент субъектов с изменением по меньшей мере на 1 балл от исходного уровня по шкале CGI I/CGI-S во время лечения.</p> <p>Оценка изменения качества жизни с использованием QOLCE-55.</p>

<p>общего клинического впечатления исследователя о тяжести состояния (CGI-S) и опросник качества жизни при детской эпилепсии из 55 пунктов (QOLCE-55).</p>	
<p>Оценить взаимосвязь между генетическими полиморфизмами ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, транспортеров и воздействием исследуемого препарата.</p>	<p>Графическое исследование генотипических вариантов метаболических ферментов и транспортеров, и конечных точек воздействия (например, наблюдаемая концентрация непосредственно перед введением дозы, модель предполагаемой средней концентрации в плазме).</p>

Исследование состоит из следующих периодов:

Скрининг (7 дней)/Исходный уровень (28 дней)

Часть 1 - рандомизация и повышение дозы (15 дней)

Часть 2 - поддержание (60 дней)

Часть 3 - снижение дозы/постепенное снижение дозы (до 15 дней)

Наблюдение (30 дней после завершения снижения дозы)

Целевая максимальная доза 12 мг три раза в день будет достигнута после 15-дневного периода повышения дозы, при условии переносимости. Период двойного слепого лечения будет состоять из Части 1 - рандомизации и повышение дозы (15 дней) и Части 2 - поддержание (60 дней).

Часть 1: Повышение дозы (Дни 1-15)

В период повышения дозы субъектам будут повышать дозу до 12 мг три раза в день или максимально переносимой дозы. Планируемые шаги повышения дозы исследуемого препарата или плацебо в период повышения дозы составляют 6 мг три раза в день (дни 1-5), 9 мг три раза в день (дни 6-10) и 12 мг три раза в день (дни 11-15) или соответствующее плацебо три раза в день. Пациентам, которые не переносят повышение дозы до 12 мг три раза в день, дозу можно уменьшить до 9 мг три раза в день. Пациентам, которые не переносят повышение дозы до 9 мг три раза в день, дозу можно уменьшить до 6 мг три раза в день.

Часть 2: Поддержание (Дни 16-75)

После завершения повышения дозы до 6 мг три раза в день, 9 мг три раза в день или 12 мг три раза в день исследуемого препарата или плацебо три раза в день субъекты будут продолжать прием этих доз в течение 60-дневного поддерживающего периода. В течение поддерживающего периода, если субъект не может переносить назначенный ему уровень дозы из периода повышения дозы, лечение прекращается.

Часть 3: Снижение дозы/постепенное снижение дозы (Дни 76 - День 80/85/90)

Во время периода снижения дозы/постепенного снижения дозы, дозу исследуемого препарата будут уменьшать на 3 мг три раза в день каждые 5 дней до тех пор, пока субъект не прекратит принимать исследуемый препарат или плацебо следующим образом:

Доза 12 мг: 15-дневный период снижения дозы/постепенного снижения дозы

Дни 76-80 (первые 5 дней постепенного снижения дозы)=9 мг исследуемого препарата три раза в день или плацебо три раза в день

Дни 81-85 (вторые 5 дней постепенного снижения дозы)=6 мг исследуемого препарата три раза в день или плацебо три раза в день

Дни 86-90 (третьи 5 дней постепенного снижения дозы)=3 мг три раза в день или плацебо три раза в день

Доза 9 мг: 10-дневный период снижения дозы/постепенного снижения дозы

Дни 76-80 (первые 5 дней постепенного снижения дозы)=6 мг исследуемого препарата три раза в день или плацебо

Дни 81-85 (вторые 5 дней постепенного снижения дозы)=3 мг исследуемого препарата три раза в день или плацебо три раза в день

Доза 6 мг: 5-дневный период снижения дозы/постепенного снижения дозы

Дни 76-80=3 мг исследуемого препарата три раза в день или плацебо три раза в день

Общая суточная доза не будет превышать 36 мг.

Субъекты, которые соответствуют всем следующим критериям включения и ни одному из следующих критериев исключения, будут иметь право участвовать в этом исследовании.

Критерии включения могут включать:

Взрослые мужчины или женщины в возрасте от >18 до <65 лет на момент скрининга с индексом массы тела (ИМТ) <35 кг/м² и >18 кг/м².

Диагноз DEE, который включает синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто и другие DEE, и демонстрирует устойчивые к лечению поддающиеся подсчету моторные приступы со средним числом ≥ 4 наблюдаемых/поддающихся подсчету моторных приступов за 4-недельный период в течение 12 недель перед скринингом при стабильном лечении противосудорожными препаратами (ASM) на основании отчета субъекта/лица, осуществляющего уход, и оценки исследователя.

а. Субъекты, которые характеризуются как имеющие DEE, но не имеющие синдрома Драве или синдрома Леннокса-Гасто, будут иметь все нижеперечисленное на основе истории субъекта/лица, осуществляющего уход, и оценки исследователя.

i. История начала неспровоцированных приступов в возрасте 5 лет или ранее.

ii. История задержки развития.

iii. История комбинированных фокальных и генерализованных типов приступов или множественных типов генерализованных приступов.

iv. История медленной или дезорганизованной электроэнцефалограммы.

v. Отсутствие истории идиопатических генерализованных приступов.

vi. Имели в среднем ≥ 4 наблюдаемых поддающихся подсчету моторных приступов за 4-недельный период в течение 12 недель до скрининга во время стабильного лечения ASM на основании отчета субъекта/лица, осуществляющего уход, и оценки исследователя.

b. Субъекты, характеризующиеся синдромом Драве, должны соответствовать всем следующим критериям:

i. Начало приступов в возрасте от 3 до 12 месяцев у здорового в остальном младенца.

ii. История приступов, которые были либо генерализованными тонико-клоническими, либо односторонними клоническими, либо двусторонними клоническими.

iii. Первоначальное развитие было нормальным.

iv. История задержки развития.

v. Отсутствие альтернативной диагностики.

vi. Имели в среднем ≥ 4 наблюдаемых поддающихся подсчету моторных приступов за 4-недельный период в течение 12 недель до скрининга во время стабильного лечения ASM на основании отчета субъекта/лица, осуществляющего уход, и оценки исследователя.

и по меньшей мере 1 из следующих:

vii. Появление другого типа приступа, включая миоклонические, генерализованные тонико-клонические, тонические, атонические, абсансные, и/или фокальные, развившиеся после первого типа приступа.

viii. Приступы, вызванные длительным воздействием высоких температур, и/или приступы, которые были связаны с лихорадкой из-за болезни или вакцин, горячих ванн, высокого уровня активности и резких перепадов температуры, и/или приступы, вызванные сильным естественным и/или флуоресцентным освещением, а также определенные визуальные картины.

ix. Результаты генетического теста, соответствующие диагнозу синдрома Драве (патогенный, вероятно патогенный, вариант неизвестного значения или неубедительный, но вряд ли подтверждающий альтернативный диагноз).

c. Субъекты, имеющие синдром Леннокса-Гасто, должны соответствовать следующим критериям:

i. История тонических приступов или тонических/атонических приступов.

ii. Более 1 типа генерализованных приступов, включая, но не ограничиваясь ими, генерализованные тонико-клонические, тонико-атонические, атонические, тонические, миоклонические приступы или приступы падений в течение ≥ 6 месяцев до скрининга. Атонические приступы определяются как приступ, затрагивающий все тело, туловище или голову, который приводит к падению, травме, сползанию со стула или удару головой о поверхность или мог привести к падению или травме в зависимости от положения субъекта во время приступа или припадка.

iii. История приступа в возрасте до 8 лет.

iv. История задержки развития.

v. Документальное подтверждение предыдущей электроэнцефалограммы, соответствующей диагностическим критериям синдрома Леннокса-Гасто (аномальная фоновая активность электроэнцефалограммы в период между припадками, сопровождающаяся медленным паттерном «спайк-волна» $\leq 2,5$ Гц или межприпадной генерализованной пароксизмальной быстрой активностью)

vi. Имел в среднем ≥ 4 наблюдаемых приступов падения за 4-недельный период в течение 12 недель до скрининга во время стабильного лечения ASM на основании отчета субъекта/лица, осуществляющего уход, и оценки исследователя.

Принимал 1-4 ASM в стабильной дозе в течение ≥ 4 недель до скрининга, и субъект или законный представитель субъекта готов поддерживать стабильный режим(режимы) на протяжении всего исследования.

Все лекарства или вмешательства при эпилепсии (включая кетогенную диету и стимуляцию блуждающего нерва) должны быть стабильными в течение 4 недель до скрининга и, как ожидается, останутся стабильными на протяжении всего исследования.

G-трубки/PEG-трубки (если имеются) должны быть установлены и функционировать в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга. Назогастральные зонды не допускаются.

Критерии включения в рандомизацию могут включать:

Имели стабильный исходный уровень с ≥ 4 наблюдаемыми подлежащими подсчету моторными приступами в течение 28-дневного исходного периода, причем минимум 2 в первые 14 дней и 2 во вторые 14 дней, и не имели приступов более 21 дня подряд в течение 28-дневного базового периода.

Субъект, родитель или лицо, осуществляющее уход, по мнению исследователя, соблюдал требования к заполнению дневника в течение базового периода (т.е. соблюдал правила не менее чем на 80%, но не пропустил более 5 дней).

Субъект, родитель или лицо, осуществляющее уход, ответственное за введение исследуемого препарата, демонстрирует понимание того, как правильно вводить исследуемый препарат.

Субъекты могут быть исключены из исследования при наличии одного из следующих критериев:

Был госпитализирован в медицинское учреждение для лечения эпилептического статуса, требующего механической вентиляции легких, в течение 3 месяцев до скрининга.

Текущие или предшествующие идиопатические генерализованные приступы.

Был имплантирован стимулятор блуждающего нерва в пределах 6 месяцев до скрининга и/или настройки были изменены в пределах 1 месяца до скрининга и/или ожидается их изменение в ходе исследования.

Находится на кетогенной диете, которая была начата в пределах 6 месяцев до скринингового визита, была изменена в пределах 1 месяца после скринингового визита

или, как ожидается, будет изменена в ходе исследования.

Субъекты с синдромом Драве, которые использовали блокаторы натриевых каналов, фенитоин, фосфенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, эликарбазепин, ламотриджин, лакосамид, руфинамид, вигабатрин, тиагабин, прегабалин и габапентин в пределах последнего месяца (30 дней) перед скринингом.

Текущее применение фелбамата, если только субъект не принимает стабильную дозу фелбамата ≥ 12 месяцев до скрининга со стабильной функцией печени и гематологическими лабораторными тестами.

Текущее применение топирамата, если только субъект не принимает стабильную дозу топирамата за ≥ 12 месяцев до скрининга со стабильной массой.

Принимал фенфлурамин.

Имеет четкую картину перименструального обострения приступов.

Считается подверженным риску суицидального поведения на основании C-SSRS. Субъект должен быть исключен, а оценка риска должна быть проведена квалифицированным специалистом по психическому здоровью (МНП), если у субъекта были суицидальные намерения (пункты 4 или 5 «мышления») в течение последних 6 месяцев до рандомизации, а также суицидальное поведение или попытки в течение последнего года. Если субъект не в состоянии заполнить C-SSRS из-за особенностей развития, для заполнения C-SSRS может быть привлечен уполномоченный представитель. Исследователь также может использовать врачебное мнение, которое затем должно быть задокументировано в исходном документе.

Оценка по шкале PHQ-9 > 9 баллов или положительный ответ на вопрос 9.

Текущая или недавняя история умеренной или тяжелой депрессии, нервной анорексии или булимии в соответствии с Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам, пятое издание, в течение предыдущего года.

Положительный результат на наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатита В или гепатита С. Обратите внимание, что к участию допускаются субъекты, вакцинированные против гепатита В (положительные на антитело к поверхностному антигену вируса гепатита В), у которых отрицательные результаты по другим маркерам предшествующей инфекции гепатита В (например, отрицательные по антителу к сердцевинному антигену вируса гепатита В). Также обратите внимание, что субъекты с положительным результатом на антитела к гепатиту С соответствуют критерию участия при условии, что у них отрицательная вирусная нагрузка гепатита С по результатам количественной полимеразной цепной реакции.

Имеет аномальную и клинически значимую ЭКГ в 12 отведениях при скрининге, по мнению исследователя, например, блокаду сердца второй или третьей степени, или скорректированный интервал QT (QTc) > 450 мс для мужчин или > 470 мс для женщин. Ввод любого субъекта с аномальной, но не клинически значимой ЭКГ должен быть одобрен и задокументирован подписью исследователя или уполномоченного лица,

имеющего соответствующую квалификацию.

Имеет артериальное давление в положении лежа или сидя >140 мм рт. ст. систолическое или 90 мм рт. ст. диастолическое или <90 мм рт. ст. систолическое или 60 мм рт. ст. диастолическое.

Имеет доказательства или историю ортостатической гипотензии.

Имеет устойчивое увеличение частоты сердечных сокращений >30 ударов в минуту в течение 3 минут после вставания из положения лежа на спине или сидя.

История прогрессирующей нейродегенерации, выявленной с помощью магнитно-резонансной томографии.

Имеет умеренную или тяжелую почечную недостаточность.

История глаукомы.

Наличие в истории значимой патологии нижних мочевыводящих путей, включая обструкцию выходного отверстия мочевого пузыря, задержку мочи, стриктуру уретры, контрактуру шейки мочевого пузыря, дивертикул мочевого пузыря или камни мочевого пузыря.

Наличие в анамнезе рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (ИМП) (≥ 2 документированных ИМП за последние 12 месяцев) или текущие признаки ИМП.

Имеет аномальные результаты клинических лабораторных тестов при скрининге, которые предполагают клинически значимое фоновое заболевание печени. Если у субъекта аланин-аминотрансфераза (ALT) и/или аспартат-аминотрансфераза (AST) $>2,5$ x верхняя граница нормы (ULN) и/или повышенный билирубин >2 x ULN, то следует проконсультироваться с медицинским наблюдателем.

Получающие сопутствующую терапию аноректиками центрального действия; ингибиторами моноаминоксидазы; любыми соединениями центрального действия с клинически значимым количеством свойств агониста или антагониста серотонина, включая ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, ингибиторы обратного захвата серотонина; атомoksetин, вортиoksetин или другие норадренергические агонисты центрального действия или препараты, способствующие снижению веса.

Использование субстратов CYP1A2 с узким терапевтическим индексом в ходе исследования.

Одновременный прием сильных или умеренных ингибиторов CYP1A2 и других запрещенных лекарственных средств/классов лекарственных средств.

Сопутствующее использование лекарственных средств, воздействие которых может быть изменено исследуемым препаратом, от первой дозы исследуемого препарата до последующего наблюдения. Обратитесь к последней брошюре исследователя для руководства.

Употребление грейпфрутового сока, грейпфрута, севильских апельсинов или зверобоя, или продуктов, содержащих их, в течение 30 дней до первого приема исследуемого препарата и до контрольного визита.

Использование любых продуктов каннабидиола, кроме Эпидиолекса.

Имеет положительный результат анализа мочи на выявления запрещенных препаратов, включая тетрагидроканнабинол, но исключая другие контролируемые препараты, принимаемые по назначению врача.

Нестабильное, клинически значимое неврологическое (кроме изучаемого заболевания), психиатрическое, сердечно-сосудистое, легочное, печеночное, почечное, метаболическое, желудочно-кишечное, урологическое, иммунологическое, кроветворное или эндокринное заболевание, или другая аномалия, которые могут повлиять на способность субъекта участвовать в исследовании или потенциально повлиять на результаты исследования.

Имеет легочную артериальную гипертензию, текущие или в истории сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания, такие как поражение клапанов сердца, инфаркт миокарда или инсульт.

Дозы исследуемого препарата и плацебо следует вводить три раза в день, каждый раз запивая 120 мл негазированной воды. Дозы можно вводить независимо от приема пищи. Субъекты, которые придерживаются кетогенной диеты, должны поддерживать стабильные пищевые привычки, и диета не должна меняться во время исследования, если только это не является необходимым с медицинской точки зрения и документально подтверждено. Для субъектов, получающих исследуемый препарат через зонд G-трубку/PEG трубку, другие лекарства или энтеральное питание не следует назначать одновременно.

Рекомендуется, чтобы субъекты оставались в вертикальном положении (сидя, стоя или двигаясь) в течение примерно 1 часа после приема исследуемого препарата в дни взятия проб ФК, если это возможно.

С момента скринингового визита (визит 1) до окончания последующего визита (визит 10) исключаются следующие препараты и продукты:

Фенфлурамин

Лоркасерин

Препараты, которые могут ухудшить приступы у пациентов с известным или предполагаемым синдромом Драве, например, блокаторы натриевых каналов, фенитоин, фосфенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, эсликарбазепин, ламотриджин, лакосамид, руфинамид, вигабатрин, тиагабин, прегабалин и габапентин.

Анорексигенные средства центрального действия; ингибиторы моноаминоксидазы; любые соединения центрального действия с клинически значимым количеством свойств агониста или антагониста серотонина, включая ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, ингибиторы обратного захвата серотонина; атомoksetин, вортиоксетин или другие норадренергические агонисты центрального действия или средства, предназначенные для облегчения потери веса.

Субъектам следует рекомендовать не употреблять алкоголь или препараты, такие как каннабис, во время исследования. Субъекты должны быть проинструктированы не

принимать никаких лекарств, включая безрецептурные препараты, без предварительной консультации с исследователем.

Исследуемый препарат или плацебо будут вводиться в виде жидкости либо перорально, либо через G-трубку/PEG-трубку. Полные инструкции будут предоставлены субъектам/лицам, осуществляющим уход, в отдельном документе.

Каждому субъекту и/или лицу, осуществляющему уход, будет поручено вводить исследуемый препарат перорально или через G-трубку/PEG-трубку три раза в день, каждый раз запивая 120 мл негазированной воды. 3 суточные дозы следует вводить с интервалом по меньшей мере 6 часов. Например, рекомендуемая схема введения доз препарата заключается в введении утренней дозы после пробуждения и не позднее 8 часов утра, дневной дозы приблизительно в 3 часа дня и ночной дозы перед сном в 10 часов вечера или позже. Дозы можно принимать с пищей или без нее. Субъекты, получающие исследуемый препарат через G-трубку/PEG-трубку, не должны одновременно получать другие лекарства или энтеральное питание.

ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Частота приступов

Частота приступов будет количественно оценена в качестве исследовательского показателя противосудорожной активности исследуемого препарата по сравнению с плацебо. При использовании в качестве непрерывной переменной частота приступов считается чувствительным показателем эффективности.

На этапе, предшествующем лечению, существующая терапия останется стабильной, а исходная частота и тип приступов будут регистрироваться в дневнике в течение 28 дней в течение каждого 24-часового дня.

В течение периода двойного слепого лечения (части 1 и 2) частота и тип приступов будут регистрироваться в электронном дневнике (е-дневник) в течение всего 75-дневного периода двойного слепого лечения в течение каждого 24-часового дня.

Вносить информацию о приступах в е-дневник на протяжении всего исследования может только основное лицо, осуществляющее уход, или сам субъект, но не оба. Предполагается, что е-дневники будут заполняться в начале каждого дня с учетом прошедшего дня; однако, при необходимости, записи в дневнике приступов могут быть сделаны в течение 3 дней после возникновения приступов.

Общее клиническое впечатление улучшения

Общий уровень улучшения в результате лечения будет оцениваться с помощью Общего клинического впечатления улучшения (CGI-I). Эта шкала будет заполнена родителем/лицом, осуществляющим уход, и исследователем во время визитов, представленных в SoA. 7-балльная шкала CGI-I выглядит следующим образом: «Очень значительное улучшение» (1); «Значительное улучшение» (2); «Незначительное улучшение» (3); «Без изменений» (4); «Незначительное ухудшение» (5); «Сильное ухудшение» (6); «Очень сильное ухудшение» (7). По возможности один и тот же оценивающий специалист должен заполнять соответствующие шкалы на протяжении

всего исследования.

Общее клиническое впечатление о тяжести состояния

Общее клиническое впечатление о тяжести заболевания (CGI-S) будет оцениваться исследователем во время визитов, указанных в SoA. CGI-S задает клиницисту следующий вопрос: «Учитывая ваш общий клинический опыт работы с этой конкретной популяцией, насколько болен пациент в настоящее время?», который оценивается по следующей 7-балльной шкале: 1=нормально, совсем не болен; 2=пограничное заболевание; 3=легкое заболевание; 4=умеренное заболевание; 5=выраженное заболевание; 6=тяжелое заболевание; 7=среди наиболее тяжелобольных пациентов. По возможности один и тот же оценивающий специалист должен заполнять соответствующие шкалы на протяжении всего исследования.

Опросник качества жизни при детской эпилепсии

Опросник качества жизни при детской эпилепсии-55 (QOLCE-55) представляет собой опросник из 55 пунктов, который измеряет влияние эпилепсии на общее функционирование и благополучие жизни детей; однако шкала использовалась для молодых людей с когнитивными нарушениями, связанными с DEE, которые не могли заполнить шкалу качества жизни на основе опроса пациентов. QOLCE-55 включает 4 домена: когнитивное функционирование (22 пункта), эмоциональное функционирование (17 пунктов), социальное функционирование (7 пунктов) и физическое функционирование (9 пунктов). Опросник должен быть заполнен родителем субъекта/лицом, осуществляющим уход субъекта. Более высокие баллы указывают на лучшее качество жизни и/или возросшее благополучие. По возможности один и тот же оценивающий специалист должен заполнять соответствующие шкалы на протяжении всего исследования.

Хотя изобретение было описано со ссылкой на приведенные выше примеры, следует понимать, что модификации и вариации охватываются сущностью и объемом изобретения. Различные варианты осуществления, описанные выше, могут быть объединены для получения дополнительных вариантов осуществления. Все патенты США, публикации заявок на патенты США, заявки на патенты США, иностранные патенты, иностранные заявки на патент и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании и/или перечисленные в информационном листке заявки, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. При необходимости аспекты вариантов осуществления могут быть изменены для использования концепций различных патентов, заявок и публикаций с целью предоставления дополнительных вариантов осуществления.

Эти и другие изменения могут быть внесены в варианты осуществления изобретения с учетом приведенного выше подробного описания. В целом, в нижеследующей формуле изобретения используемые термины не должны быть истолкованы как ограничивающие формулу изобретения конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в описании и формуле изобретения, а должны быть

истолкованы как включающие все возможные варианты осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, на которые претендует такая формула изобретения. Соответственно, формула изобретения не ограничивается раскрытием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения расстройства, связанного с рецептором 5-гидрокситриптамина (HT)_{2C}, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

2. Способ лечения эпилепсии, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

3. Способ снижения тяжести эпилептического приступа, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

4. Способ лечения судорожного расстройства, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

5. Способ по п. 4, где судорожное расстройство выбрано из эпилепсии, эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими припадками, эпилепсии с миоклоническими абсансами, лобно-долевой эпилепсии, височной эпилепсии, синдрома Ландау-Клеффера, синдрома Расмуссена, синдрома Драве, синдрома Дузе, CDKL5 расстройства, инфантильных спазмов (синдром Веста), ювенильной миоклонической эпилепсии (JME), энцефалопатии, связанной с вакциной, трудноизлечимой детской эпилепсии (ICE), синдрома Леннокса-Гасто (LGS), синдрома Ретта, синдрома Отахара, CDKL5 расстройства, детской абсансной эпилепсии, эссенциального тремора, острых повторяющихся припадков, доброкачественной роландической эпилепсии, эпилептического статуса, рефрактерного эпилептического статуса, суперрефрактерного

эпилептического статуса (SRSE), детской PCDH19 эпилепсии, припадков, индуцированных отменой лекарственного средства, припадков, индуцированных отменой алкоголя, повышенной судорожной активности и эпилептических припадков.

6. Способ лечения энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии (DEE) и других рефрактерных эпилепсий, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, которая включает повышение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата до тех пор, пока не будет введена оптимизированная доза.

7. Способ по п. 6, где DEE выбрана из синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Драве, синдрома Дузе (эпилепсия с миоклоническими атоническими припадками (EM AS)), синдрома Веста (инфантильные спазмы), синдрома Ландау-Клеффнера и генетических нарушений, таких как CDKL5 энцефалопатия или CHD2 энцефалопатия.

8. Способ по п. 7, где DEE выбрана из синдрома Отахара, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Драве, синдрома Дузе, синдрома Веста, синдрома Ландау-Клеффнера, комплекса туберозного склероза, CDKL5 энцефалопатии, CHD2 энцефалопатии, ранней миоклонической энцефалопатии, эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами, эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами и эпилептической энцефалопатии с непрерывными спайк-волнами во время сна.

9. Способ лечения судорожного расстройства, включающий: назначение и/или введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (R)-N-(2,2-дифторэтил)-7-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]дiazеино[6,7,1-*hi*]индол-8-карбоксамид (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где терапевтически эффективное количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет примерно 6-12 мг.

10. Способ по п. 9, где судорожное расстройство выбрано из эпилепсии, эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими припадками, эпилепсии с миоклоническими абсансами, лобно-долевой эпилепсии, височной эпилепсии, синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Расмуссена, синдрома Драве, синдрома Дузе, CDKL5 расстройства, инфантильных спазмов (синдром Веста), ювенильной миоклонической эпилепсии (JME), энцефалопатии, связанной с вакциной, трудноизлечимой детской эпилепсии (ICE), синдрома Леннокса-Гасто (LGS), синдрома Ретта, синдрома Отахара, CDKL5 расстройства, детской абсансной эпилепсии, эссенциального тремора, острых повторяющихся припадков, доброкачественной роландической эпилепсии, эпилептического статуса, рефрактерного эпилептического статуса, суперрефрактерного эпилептического статуса (SRSE), детской PCDH19 эпилепсии, припадков, индуцированных отменой лекарственного средства, припадков, индуцированных отменой алкоголя, повышенной судорожной активности и эпилептических припадков.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное введение приводит к снижению частоты судорожных/моторных приступов и других типов приступов.

12. Способ по п. 11, где указанное введение приводит к улучшению одного или нескольких из следующих показателей:

частота наблюдаемых моторных приступов, поддающихся подсчету;

количество общих приступов;

частота бессудорожных приступов;

количество эпизодов эпилептического статуса;

частота использования препарата неотложной помощи; и/или

количество дней без моторных приступов, поддающихся подсчету.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное введение приводит к улучшению по шкале общего клинического впечатления субъекта/лица, осуществляющего уход, и исследователя об улучшении состояния (CGI-I), по шкале общего клинического впечатления исследователя о тяжести состояния (CGI-S) и/или по опроснику качества жизни при детской эпилепсии из 55 пунктов (QOLCE-55).

14. Способ по п. 13, где указанное введение приводит к изменению по меньшей мере на 1 балл от исходного уровня по шкале CGI-I и/или CGI-S.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, где до введения у индивидуума были резистентные к лечению поддающиеся подсчету моторные приступы со средним числом ≥ 4 наблюдаемых/поддающихся подсчету моторных приступов за 4-недельный период при стабильном лечении ASM.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, где индивидуум имеет DEE, но не имеет синдрома Драве или синдрома Леннокса-Гасто.

17. Способ по п. 16, где до введения индивидуум имел:

историю начала неспровоцированных приступов в возрасте 5 лет или ранее;

историю задержки развития;

историю комбинированных фокальных и генерализованных типов приступов или множественных типов генерализованных приступов;

историю медленной или дезорганизованной электроэнцефалограммы; и/или

отсутствие истории идиопатических генерализованных приступов.

18. Способ по любому из п.п. 1-15, где индивидуум имеет синдром Драве.

19. Способ по п. 18, где до введения индивидуум имел:

начало приступов в возрасте от 3 до 12 месяцев у здорового в остальном младенца;

историю приступов, которые были либо генерализованными тонико-клоническими, либо односторонними клоническими, либо двусторонними клоническими;

нормальное начальное развитие; и/или

историю задержки развития.

20. Способ по п. 18 или 19, где до введения индивидуум имел:

появление другого типа приступа;

приступы, вызванные длительным воздействием высоких температур, и/или приступы, которые были связаны с лихорадкой из-за болезни или вакцин, горячих ванн, высокого уровня активности и резких перепадов температуры, и/или

приступы, вызванные сильным естественным и/или флуоресцентным освещением.

21. Способ по любому из п.п. 18-20, где до введения индивидуум имел результаты генетического теста, соответствующие диагнозу синдрома Драве.

22. Способ по любому из п.п. 1-15, где индивидуум имеет синдром Леннокса-Гасто.

23. Способ по п. 22, где до введения индивидуум имел:

историю тонических приступов или тонических/атонических приступов;

более 1 типа генерализованных приступов, включая, но не ограничиваясь ими, генерализованные тонико-клонические, тонико-атонические, атонические, тонические, миоклонические приступы или приступы падений;

историю приступа в возрасте до 8 лет.

историю задержки развития.

предыдущую электроэнцефалограмму, соответствующую диагностическим критериям синдрома Леннокса-Гасто (аномальная фоновая активность электроэнцефалограммы в период между припадками, сопровождающаяся медленным паттерном «спайк-волна» $\leq 2,5$ Гц или межприпадной генерализованной пароксизмальной быстрой активностью); и/или

в среднем ≥ 4 наблюдаемых приступов падения за 4 недели на фоне стабильного лечения ASM.

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, где схема титрования включает назначение и/или введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в начальной дозе, эквивалентной 6 мг соединения 1, три раза в день в течение примерно пяти дней и, при условии, что индивидуум переносит начальную дозу и что у индивидуума не было адекватной реакции, увеличение дозы.

25. Способ по п. 24, где увеличенная доза эквивалентна 9 мг соединения 1 три раза в день.

26. Способ по п. 24 или 25, где схема титрования дополнительно включает введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в увеличенной дозе в течение примерно пяти дней.

27. Способ по любому из п.п. 24-26, где, если индивидуум не переносит увеличенную дозу, оптимизированной дозой является начальная доза.

28. Способ по любому из п.п. 24-26, где, если индивидуум переносит увеличенную дозу и если у индивидуума наблюдается адекватная реакция, оптимизированной дозой является увеличенная доза.

29. Способ по п. 27 или 28, дополнительно включающий введение оптимизированной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, индивидууму.

30. Способ по п. 26, где, если индивидуум переносит увеличенную дозу и если у индивидуума не наблюдается адекватной реакции, способ дополнительно включает увеличение дозы.

31. Способ по п. 30, где следующая увеличенная доза эквивалентна примерно 12 мг соединения 1 три раза в день.

32. Способ по п. 30 или 31, где, если индивидуум не переносит следующую увеличенную дозу, оптимизированной дозой является увеличенная доза.

33. Способ по п. 30 или 31, где, если индивидуум переносит следующую увеличенную дозу и если у индивидуума наблюдается адекватная реакция, оптимизированной дозой является следующая увеличенная доза.

34. Способ по п. 32 или 33, дополнительно включающий введение оптимизированной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, индивидууму.

35. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способ обеспечивает улучшение по меньшей мере одного симптома, выбранного из атаксии, нарушения походки, нарушения речи, голосообразования, ухудшения когнитивной деятельности, аномальной двигательной активности, клинических приступов, субклинических приступов, гипотонии, гипертонии, слюнотечения, хватания ртом, ауры, судорог, повторяющихся движений, необычных ощущений, частоты приступов и тяжести приступов.

36. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий уменьшение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

37. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, представляет собой HCl соль соединения 1.