



(51) МПК
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/10 (2006.01)
A61P 25/12 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/573 (2018.05); *A61K 45/06* (2018.05); *A61P 25/10* (2018.05); *A61P 25/12* (2018.05)

(21)(22) Заявка: 2015109956, 21.08.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.08.2013

Дата регистрации:
13.09.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.08.2012 US 61/691,545;
15.03.2013 US 61/789,491

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2016 Бюл. № 29

(45) Опубликовано: 13.09.2018 Бюл. № 26

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 23.03.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2013/056062 (21.08.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/031792 (27.02.2014)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

**РЕДДИ Киран (US),
 КЕЙНЗ Стефан Джей (US)**

(73) Патентообладатель(и):
СЕЙДЖ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO2012075286 A2, 07.06.2012.**
US2011306579 A1, 15.12.2011. US2009325920 A1, 31.12.2009. WO2010042925 A2, 15.04.2010.
MAYER, SA ET AL., "Refractory Status Epilepticus.", THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION NEUROLOGY, vol. 59, (200202), pages 205 - 210, URL: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=781359&resultClick=3>.

2 667 010 C2

R U 2 6 6 7 0 1 0 C 2

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ ИЛИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно неврологии, и может быть использовано для лечения индивида, имеющего супер-рефрактерный эпилептический статус (SRSE). Для этого указанному индивиду вводят эффективное

количество аллогрэгнанолона, при этом одновременно с указанным введением индивид находится под действием общего наркоза. Изобретение обеспечивает лечение пациента с SRSE. 34 з.п. ф-лы, 2 ил., 1 табл., 2 пр.

R U 2 6 6 7 0 1 0 C 2

RUSSIAN FEDERATION



(19) RU (11) 2 667 010⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/10 (2006.01)
A61P 25/12 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/573 (2018.05); A61K 45/06 (2018.05); A61P 25/10 (2018.05); A61P 25/12 (2018.05)

(21)(22) Application: 2015109956, 21.08.2013

(24) Effective date for property rights:
21.08.2013

Registration date:
13.09.2018

Priority:

(30) Convention priority:
21.08.2012 US 61/691,545;
15.03.2013 US 61/789,491

(43) Application published: 20.10.2016 Bull. № 29

(45) Date of publication: 13.09.2018 Bull. № 26

(85) Commencement of national phase: 23.03.2015

(86) PCT application:
US 2013/056062 (21.08.2013)

(87) PCT publication:
WO 2014/031792 (27.02.2014)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

REDDI Kiran (US),
KEJNZ Stefen Dzhej (US)

(73) Proprietor(s):

SEJDZH TERAPYUTIKS, INK. (US)

(54) METHODS OF TREATMENT OF EPILEPSY OR STATUS EPILEPTICUS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to neurology, and can be used to treat an individual having a super-refractory status epilepticus (SRSE). For this, an effective amount of allopregnanolone is administered to the mentioned

individual, while simultaneously with the mentioned administration, the individual is under the influence of general anesthesia.

EFFECT: invention provides for treatment for a patient with SRSE.

35 cl, 2 dwg, 1 tbl, 2 ex

R U 2 6 6 7 0 1 0 C 2

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ УСТАНОВЛЕНИИ ПРИОРИТЕТА

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США №61/691545, поданной 21 августа 2012 и предварительной заявке на патент США №61/789491, поданной 15 марта 2013, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Изобретение в целом относится к способам лечения эпилепсии или эпилептического статуса путем применения нейроактивного стероида.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 10 Описываются способы лечения эпилепсии или эпилептического статуса, например, судорожного эпилептического статуса, например, начального эпилептического статуса, развернутого эпилептического статуса, рефрактерного эпилептического статуса, суперрефрактерного эпилептического статуса; несудорожного эпилептического статуса, например, генерализованного эпилептического статуса, сложного парциального эпилептического статуса; генерализованных периодических эпилептиформных разрядов; периодических латерализованных эпилептиформных разрядов; судорожного припадка, например, острых повторяющихся судорожных припадков, кластерных судорожных припадков, способ включает введение индивиду нейроактивного стероида. В одном аспекте изобретение относится к способу лечения индивида, имеющего эпилепсию или
- 15 эпилептический статус, путем введения в комбинации индивиду нейроактивного стероида и бензодиазепина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение по меньшей мере одного из указанного: нейроактивного стероида или бензодиазепина парентерально (например, интраназально, буккально, внутривенно или внутримышечно, например, внутривенно или внутримышечно). В некоторых
- 20 вариантах осуществления как нейроактивный стероид, так и бензодиазепин вводят парентерально.
- 25

В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид и бензодиазепин вводят совместно (например, вводят одновременно). В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид и бензодиазепин вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид и бензодиазепин вводят в одной лекарственной форме.

- 30
 - 35
 - 40
 - 45
- Если вещества, описанные в настоящем документе (например, нейроактивный стероид и бензодиазепин), вводят в комбинации, оба указанных вещества должны быть представлены в дозах приблизительно от 1 до 100%, и более предпочтительно приблизительно от 5 до 95% от дозы, обычно вводимой без комбинированного режима. Вещества могут быть введены по отдельности, как часть многодозового режима. Альтернативно вещества могут быть частью одной лекарственной формы, смешанные вместе с соединениями по настоящему изобретению в одной композиции.

- В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид является производным прогестина, например, аллопрегнанолоном. В варианте осуществления нейроактивный стероид представляет собой аллопрегнанолон.

- 40
 - 45
- В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид, например, аллопрегнанолон, включают в состав для парентерального введения (например, интраназально, буккально, внутривенно или внутримышечно, например, внутривенно или внутримышечно).

В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид, например, аллопрегнанолон, вводят в композиции, содержащей комплекс циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина,

например, β -циклогексстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, β -циклогексстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, β -циклогексстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®.

5 В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой β -циклогексстрин. В варианте осуществления циклодекстрин представляет собой сульфобутиловый эфир β -циклогексстрина. В варианте осуществления циклодекстрин представляет собой CAPTISOL®. В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой β -циклогексстрин, описанный в патентах США №5874418; №6046177
10 или №7635733, которые включены в описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид представляет собой производное прогестина, например, аллопрегнанолон, и циклодекстрин представляет собой β -циклогексстрин. В варианте осуществления нейроактивный стероид представляет собой аллопрегнанолон, и циклодекстрин представляет собой CAPTISOL®.

15 В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона, и циклодекстрина, например, β -циклогексстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав для парентерального введения. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона, и циклодекстрина, например, β -циклогексстрина,
20 например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции. В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона, и циклодекстрина, например, β -циклогексстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный
25 стероид в концентрации 0,25-30 мг/мл, 0,5-30 мг/мл; 1-30 мг/мл; 5-30 мг/мл, 10-30 мг/мл; 15-30 мг/мл, 0,25-20 мг/мл; 0,5-20 мг/мл; 1-20 мг/мл, 0,5-20 мг/мл; 1-20 мг/мл, 5-20 мг/мл, 10-20 мг/мл, 0,25-15 мг/мл, 0,5-15 мг/мл; 0,5-10 мг/мл; 1-15 мг/мл, 1-10 мг/мл; 1-5 мг/мл; 5-15 мг/мл; 5-10 мг/мл; 10-15 мг/мл; 1-10 мг/мл; 2-8 мг/мл; 2-7 мг/мл; 3-5 мг/мл; 5-15 мг/мл; 7-12 мг/мл; 7-10 мг/мл; 8-9 мг/мл; 3-5 мг/мл; или 3-4 мг/мл. В некоторых вариантах
30 осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона, и циклодекстрина, например, β -циклогексстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл; 1,0 мг/мл; 1,5 мг/мл; 2,0 мг/мл; 2,5 мг/мл; 3,0 мг/мл; 3,5 мг/мл; 4,0 мг/мл; 4,5 мг/мл; 5,0 мг/мл, 5,5
35 мг/мл, 6,0 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7,0 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8,0 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9,0 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл или 30 мг/мл. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона, и циклодекстрина, например, β -циклогексстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей
40 нейроактивный стероид в концентрации 1,5 мг/мл. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклогексстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации 5 мг/мл. В варианте осуществления комплекс нейроактивного
45 стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклогексстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации 15 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей циклодекстрин, например, β -циклодекстрин, например,
5 сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, в концентрации в диапазоне 25-400 мг/мл; 25-300 мг/мл; 25-200 мг/мл; 25-100 мг/мл; 25-50 мг/мл; 50-400 мг/мл; 50-300 мг/мл; 60-400 мг/мл; 60-300 мг/мл; 150-400 мг/мл; 150-300 мг/мл; 200-300 мг/мл; 200-400 мг/мл; 30-100 мг/мл; 300-400 мг/мл; 30-100 мг/мл; 45-75 мг/мл; 50-70 мг/мл; 55-65 мг/мл или 50-60 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления комплекс
10 нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона, и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей циклодекстрин, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, в концентрации 25 мг/мл; 30 мг/мл; 35 мг/мл; 40 мг/мл; 45 мг/
15 мл; 50 мг/мл; 55 мг/мл; 60 мг/мл; 65 мг/мл; 70 мг/мл; 75 мг/мл; 80 мг/мл; 85 мг/мл; 90 мг/мл, 95 мг/мл; 100 мг/мл; 150 мг/мл; 200 мг/мл; 250 мг/мл; 300 мг/мл; 350 мг/мл; или 400 мг/мл. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав
20 водной композиции, содержащей циклодекстрин, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, в концентрации 60 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав
25 водной композиции, содержащей 2,5-40%, 2,5-30%, 2,5-20%, 2,5-10%, 5-40%, 5-30%, 5-20%, 5-10%, 6-40%, 6-30%, 6-20%, 6-10%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 20-40%, 20-30%, 25-40%, 25-30%, 3-10%, 4,5-7,5%, 5-7%, 5,5-6,5% циклодекстрина, например, CAPTISOL®. В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например,
30 сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей 2,5%, 3%, 4%, 4,5%, 5%, 5,5%, 6%, 6,5%, 7%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% или 40% циклодекстрина, например, CAPTISOL®. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например,
35 сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей 6% циклодекстрина. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей 15% циклодекстрина. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида,
40 например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей 30% циклодекстрина.

В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL®
45 включают в состав водной композиции, имеющей значение pH в диапазоне 3-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 4,5-7,5, или 5,5-7,5. В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции, имеющей значение pH приблизительно 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, или 9. В

варианте осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции, имеющей значение рН приблизительно 6.

В варианте осуществления композиция, содержащая комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина,

5 например, сульфобутилового эфира β -цикло декстрина, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутилового эфира β -цикло декстрина, например, CAPTISOL®, содержит меньше 100 ч./млн. фосфата, и циклодекстрин, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутиловый эфир β -цикло декстрина, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутиловый эфир β -цикло декстрина, например, CAPTISOL® имеет величину

10 поглощения меньше 0,2 оп.ед. вследствие наличия реагента, разрушающего лекарство, что установлено с помощью оптической спектрометрии при длине волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг циклодекстрина, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутилового эфира β -цикло декстрина, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутилового эфира β -цикло декстрина, например, CAPTISOL®, на мл раствора в кювете с длиной оптического пути 1 см.

15 В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутиловый эфир β -цикло декстрина, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутиловый эфир β -цикло декстрина, например, CAPTISOL®, имеет величину поглощения меньше 0,2 оп.ед. вследствие наличия цветообразующего реагента,

20 что установлено с помощью оптической спектрометрии при длине волн от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг циклодекстрина, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутилового эфира β -цикло декстрина, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутилового эфира β -цикло декстрина, например, CAPTISOL®, на мл раствора в кювете с длиной оптического пути 1 см.

25 В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутиловый эфир β -сульфобутиловый эфир β -цикло декстрина, например, CAPTISOL®, дополнительно содержит: меньше 20 ч./млн. сульфоалкилирующего агента; меньше 0,5% масс. не дериватизированного циклодекстрина; меньше 1% масс. галоидной соли щелочного металла; и меньше 0,25% масс. гидролизованного

30 сульфоалкилирующего агента.

35 В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутиловый эфир β -цикло декстрина, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутиловый эфир β -цикло декстрина, например, CAPTISOL®, имеет величину поглощения меньше 0,2 оп.ед. вследствие наличия реагента, разрушающего

40 лекарство, что установлено с помощью оптической спектрометрии при длине волн от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 500 мг циклодекстрина, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутилового эфира β -цикло декстрина, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутилового эфира β -цикло декстрина, например, CAPTISOL®, на мл раствора в кювете с длиной оптического пути 1 см.

45 В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутиловый эфир β -цикло декстрина, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутиловый эфир β -цикло декстрина, например, CAPTISOL®, дополнительно содержит: меньше 50 ч./млн. фосфата; меньше 10 ч./млн. сульфоалкилирующего агента; меньше 0,2% масс. не дериватизированного

50 циклодекстрина; меньше 0,5% масс. галоидной соли щелочного металла; и меньше 0,1% масс. гидролизованного сульфоалкилирующего агента; и где циклодекстрин, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутиловый эфир β -цикло декстрина, например, β -цикло декстрина, например, сульфобутиловый эфир β -цикло декстрина, например,

CAPTISOL®, имеет величину поглощения меньше 0,2 оп.ед. вследствие наличия цветообразующего реагента, что установлено с помощью оптической спектрометрии при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, на мл раствора в кювете с длиной оптического пути 1 см.

В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, дополнительно содержит: меньше 10 ч./млн. фосфата; меньше 2 ч./млн. сульфоалкилирующего агента; меньше 0,1% масс. не дериватизированного циклодекстрина; меньше 0,2% масс. галоидной соли щелочного металла; и меньше 0,08% масс. гидролизованного сульфоалкилирующего агента; и где циклодекстрин, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, имеет величину поглощения меньше 0,1 оп.ед. вследствие наличия цветообразующего реагента, что установлено с помощью оптической спектрометрии при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, на мл раствора в кювете с длиной оптического пути 1 см.

В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, дополнительно содержит: меньше 5 ч./млн. фосфата; меньше 0,1% масс. галоидной соли щелочного металла; и меньше 0,05% масс. гидролизованного сульфоалкилирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида (например, аллогрегнанолона) и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят в течение 10 часов, 8 часов, 5 часов, 3 часов, 1 часа, или 0,5 часа после припадка, например, припадка при эпилептическом статусе, например, после того как начался припадок при рефрактерном эпилептическом статусе. В некоторых вариантах осуществления комплекс аллогрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят в течение 60 минут, 45 минут, 30 минут, 15 минут, 10 минут, или 5 минут после припадка, например, припадка при эпилептическом статусе, например, после того как начался припадок при рефрактерном эпилептическом статусе. В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида (например, аллогрегнанолона) и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят после припадка, например, припадка при эпилептическом статусе, например, после того как припадок при рефрактерном эпилептическом статусе продолжался в течение 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут, 30 минут или 60 минут.

В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида (например, аллогрегнанолона) и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят до наступления припадка, например, припадка при эпилептическом статусе, например, припадка при рефрактерном эпилептическом статусе.

В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой

клоназепам, лоразепам, мидазолам или диазепам.

В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин включают в состав для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин включают в состав для парентерального применения (например, интраназально, 5 буккально, внутривенно или внутримышечно, например, внутривенно или внутримышечно).

В некоторых вариантах осуществления как нейроактивный стероид, так и бензодиазепин включают в состав для парентерального применения (например, интраназально, буккально, внутривенно или внутримышечно, например, внутривенно 10 или внутримышечно).

В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид, такой как аллопрегнанолон, и бензодиазепин, когда их применяют в комбинации, вводят в количестве достаточном для достижения “вспышки-подавления” (например, заранее 15 заданного паттерна “вспышка-подавление”, например, с интервалами между вспышками продолжительностью 2-30 секунд; которые измеряют методом нейрофизиологического мониторинга, например, ЭЭГ, ЦДК). В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид, такой как аллопрегнанолон, и бензодиазепин при использовании в комбинации вводят в дозе, достаточной для достижения заранее 20 заданного паттерна “вспышка-подавление”, например, интервалов между вспышками продолжительностью 2-30 секунд, 5-30 секунд, 10-30 секунд, 15-30 секунд, 1-30 секунд, 0-30 секунд, 2-20 секунд, 2-10 секунд, 5-20 секунд, 10-20 секунд, 15-25 секунд, 5-15 секунд или 5-10 секунд; которые измеряют методом нейрофизиологического мониторинга, например, ЭЭГ, ЦДК.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения индивида (например,

25 человеческого индивида), имеющего нарушение, связанное с припадками, например, эпилептический статус (SE), например, рефрактерный эпилептический статус (RSE) или супер-рефрактерный эпилептический статус (SRSE), включающему введение указанному индивиду (например, человеческому индивиду), эффективного количества аллопрегнанолона, где одновременно с указанным введением указанный индивид 30 (например, человеческий индивид) находится под действием общего наркоза, тем самым осуществляется лечение указанного индивида (например, человеческого индивида).

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения индивида (например, человеческого индивида), имеющего нарушение, связанное с припадками, например, эпилептический статус (SE), например, рефрактерный эпилептический статус (RSE) или 35 супер-рефрактерный эпилептический статус (SRSE), включающему введение первой дозы, например, нагрузочной дозы аллопрегнанолона, например, пациенту, находящемуся под действием общего наркоза; введение второй дозы, например, поддерживающей дозы аллопрегнанолона, которая ниже, чем указанная первая доза; и введение третьей дозы, например, постепенно снижающейся дозы аллопрегнанолона, 40 указанные дозы аллопрегнанолона являются достаточными для лечения указанного индивида (например, человеческого индивида).

В некоторых вариантах осуществления указанный индивид (например, человеческий индивид) не находится под действием общего наркоза по меньшей мере при введении части второй дозы. В некоторых вариантах осуществления указанный индивид

45 (например, человеческий индивид) не находится под действием общего наркоза по меньшей мере при введении части третьей дозы. В некоторых вариантах осуществления указанный индивид (например, человеческий индивид) находится под действием общего наркоза во время введения первой дозы и во время введения части второй дозы,

например, в течение по меньшей мере или вплоть до 6, 12, 24 или 47 часов введения второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления вторую дозу вводят в течение периода времени, продолжительность которого по меньшей мере в 60, 65, 70, 80, 90, 100, 110, 5 120 раз больше, чем продолжительность периода времени, в течение которого вводят указанную первую дозу. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу вводят в течение периода времени, продолжительность которого не более чем в 80, 90, 100, 110, 120, 130, или 140 раз больше, чем продолжительность периода времени, в течение которого вводят указанную первую дозу.

10 В некоторых вариантах осуществления вторую дозу вводят в течение периода времени, продолжительность которого по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6 раз больше, чем продолжительность периода времени, в течение которого вводят указанную третью дозу. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу вводят в течение периода времени, продолжительность которого не более чем в 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз больше, 15 чем продолжительность периода времени, в течение которого вводят указанную третью дозу.

В некоторых вариантах осуществления скорость введения, например, количества аллопрегнанолона, доставляемого/единицу времени во второй дозе, например, измеренная в мкг/кг/час, по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, или 6 раз ниже, чем скорость 20 введения первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления одну, две или все указанные дозы вводят путем инъекции, например, путем в/в введения.

В некоторых вариантах осуществления указанный индивид (например, человеческий индивид) не отвечает на терапию первой линии, например, на бензодиазепин (например, 25 на мидазолам), например, о чем свидетельствует отсутствие индукции паттерна ЭЭГ “вспышка-подавление”, отсутствие контроля припадка, продолжающаяся пароксизмальная активность на ЭЭГ по истечение 24 часов или больше при использовании терапии первой линии, или невозможность отмены терапии первой линии без возобновления пароксизмальной активности, которая подтверждена ЭЭГ.

30 В некоторых вариантах осуществления указанный индивид (например, человеческий индивид) не отвечает на терапию второй линии, например, на фенитоин, фосфенитоин, вальпроат, фенобарбитал или леветирацетам, например, о чем свидетельствует отсутствие индукции паттерна ЭЭГ “вспышка-подавление”, отсутствие контроля припадка, продолжающаяся пароксизмальная активность на записи ЭЭГ по истечение 35 24 часов или больше при использовании терапии первой линии или невозможность отмены терапии первой линии без возобновления пароксизмальной активности, которая подтверждена на ЭЭГ.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение аnestезирующего средства в количестве, достаточном для введения указанного индивида 40 (например, человеческого индивида) в состояние общего наркоза. В некоторых вариантах осуществления указанное аnestезирующее средство выбирают из бензодиазепина (например, мидазолама), пропофола и пентобарбитала.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает период “отучения”, во время которого указанного индивида (например, человеческого индивида) 45 выводят из состояния указанного общего наркоза. В некоторых вариантах осуществления указанный период “отучения” начинается во время введения указанной второй дозы. В некоторых вариантах осуществления указанный период “отучения” завершается во время введения указанной второй дозы. В некоторых вариантах

осуществления указанный период “отучения” начинается в течение 12, 24, 36, 48, 60 или 72 часов после начала или завершения введения первой дозы аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления указанный период “отучения” начинается через 48 часов после начала или завершения введения первой дозы аллопрегнанолона. В

5 некоторых вариантах осуществления продолжительность указанного периода “отучения” составляет от 18 до 30 часов, 20 до 28 часов, или от 22 до 26 часов. В некоторых вариантах осуществления продолжительность указанного периода “отучения” составляет 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления введение аллопрегнанолона, например,

10 первой или нагрузочной дозы, начинают в заранее выбранный период времени, где указанный период начинается с: введения указанного анестезирующего средства; или индукции общего наркоза. В некоторых вариантах осуществления указанный заранее выбранный период времени составляет не более 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 часа. В некоторых вариантах осуществления указанный заранее выбранный период времени

15 составляет не более 120, 60, 30, 15 или 5 минут.

В некоторых вариантах осуществления введение указанной второй дозы начинают в то время, когда индивид (например, человеческий индивид) находится под действием общего наркоза. В некоторых вариантах осуществления количество аллопрегнанолона, доставленное за час в указанной второй дозе, является таким же или меньшим, чем

20 количество, доставленное за час в указанной первой дозе.

В некоторых вариантах осуществления введение первой дозы аллопрегнанолона начинают в заранее выбранный период времени, где указанный период начинается с: введения указанного анестезирующего средства или индукции общего наркоза. В некоторых вариантах осуществления указанный заранее выбранный период составляет

25 по меньшей мере 6, 12, 24, 48 или 60 часов. В некоторых вариантах осуществления указанный заранее выбранный период составляет не более чем 24, 48 или 60 часов. В некоторых вариантах осуществления указанный заранее выбранный период составляет от 2 до 120, от 2 до 60, от 4 до 120, от 4 до 60, от 4 до 48, от 4 до 36 или от 4 до 24 часов. В некоторых вариантах осуществления указанный заранее выбранный период составляет

30 не более чем 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 час. В некоторых вариантах осуществления указанный заранее выбранный период составляет не более чем 120, 60, 30, 15 или 5 минут.

В некоторых вариантах осуществления введение указанной первой дозы начинают после отсутствия у индивида (например, человеческого индивида) ответа на

35 предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления отсутствие ответа подтверждается одним или более из указанного, отсутствие индукции паттерна ЭЭГ “вспышка-подавление”, отсутствие контроля припадка, продолжающаяся пароксизмальная активность на ЭЭГ по истечению 24 часов или больше при использовании терапии первой линии или невозможность отмены терапии первой линии

40 без возобновления пароксизмальной активности, которая подтверждена на ЭЭГ. В некоторых вариантах осуществления указанная предшествующая терапия включает применение препаратов первой линии, например, бензодиазепина (например, мидазолама). В некоторых вариантах осуществления указанная предшествующая терапия включает применение препаратов второй линии, например, фенитоина, фосфенитоина, вальпроата, фенобарбитала или леветирацетата.

В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза является нагрузочной, например, болюсной дозой. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза создает концентрацию в плазме от 50 до 500 нМ, от 100 до 400 нМ, или от 200 до

300 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза создает концентрацию в плазме от 500 до 1000 нМ, от 600 до 900 нМ, или от 700 до 800 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза создает концентрацию в плазме от 1000 до 1500 нМ, от 1100 до 1400 нМ, или от 1200 до 1300 нМ. В некоторых 5 вариантах осуществления указанная первая доза создает концентрацию в плазме от 1500 до 2000 нМ, от 1600 до 1900 нМ или от 1700 до 1800 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза создает концентрацию в плазме от 2000 до 2500 10 нМ, от 2100 до 2400 нМ, или от 2200 до 2300 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза создает концентрацию в плазме от 300 до 800 нМ, от 400 до 700 нМ или от 500 до 600 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная первая 15 доза создает концентрацию в плазме от 800 до 1300 нМ, от 900 до 1200 нМ или от 1000 до 1100 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза создает концентрацию в плазме от 1300 до 1800 нМ, от 1400 до 1700 нМ, или от 1500 до 1600 20 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза создает концентрацию в плазме от 1800 до 2300 нМ, от 1900 до 2200 нМ, или от 2000 до 2100 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза создает концентрацию в плазме от 2300 до 2600 нМ, от 2400 до 2500 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная 25 первая доза создает концентрацию в плазме от 300 до 400 нМ, от 400 до 500 нМ, от 600 до 700 нМ, от 800 до 900 нМ, от 1100 до 1200 нМ, от 1300 до 1400 нМ, от 1400 до 1500 нМ, от 1600 до 1700 нМ, от 1800 до 1900 нМ, от 1900 до 2000 нМ, от 2100 до 2200 нМ, 30 от 2300 до 2400 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза создает концентрацию в плазме от 500 до 2500 нМ, от 500 до 1500 нМ, от 500 до 1000 нМ, от 500 до 800, или от 500 до 600 нМ. В некоторых вариантах осуществления 35 указанная первая доза создает концентрацию в плазме от 50 до 250 нМ, от 100 до 200 нМ, или от 140 до 160 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза создает концентрацию в плазме 150+-30 нМ, 150+-20 нМ, 150+-10 нМ, или 150 нМ.

В некоторых вариантах осуществления концентрацию в плазме после введения указанной первой дозы измеряют в заранее установленное время, например, через 10, 30 15, 20, 30, 45, 60 минут, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 часа, 2, 3, 4 дня после начала введения указанной первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления указанную первую дозу вводят в течение периода времени, который составляет не более 6, 5, 4, 3, 2, или 1 часа. В некоторых вариантах осуществления указанную первую дозу вводят в течение периода времени, 35 продолжительность которого составляет по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 минут. В некоторых вариантах осуществления указанную первую дозу вводят в течение периода времени, продолжительность которого составляет от 30 до 120 минут, от 45 до 100 минут, или от 50 до 70 минут. В некоторых вариантах осуществления 40 указанную первую дозу вводят в течение периода времени, продолжительность которого составляет 60+-15 минут, 60+-10 минут, 60+-5 минут, или 60 минут.

В некоторых вариантах осуществления указанную первую дозу вводят со скоростью 200-3500 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную первую дозу вводят со скоростью 200-350 мкг/кг/час, 250-300 мкг/кг/час, 280-290 мкг/кг/час, 286 мкг/кг/час, 287 мкг/кг/час, или 288 мкг/кг/час, например, в течение одного часа.

45 В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза представляет собой поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления введение указанной второй дозы начинают в заранее выбранный период времени, где указанный период времени начинается с введения указанного анестезирующего средства. В некоторых

вариантах осуществления введение указанной второй дозы начинают в заранее выбранный период времени, где указанный период времени начинается с индукции общего наркоза. В некоторых вариантах осуществления введение указанной второй дозы начинают в заранее выбранный период времени, где указанный период времени

5 начинается с началом введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления введение указанной второй дозы начинают в заранее выбранный период времени, где указанный период времени начинается с окончанием введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления введение указанной второй дозы начинают в заранее выбранный период времени, где указанный период времени начинается с достижения

10 заранее установленного уровня аллопрегнанолона, например, в плазме. В некоторых вариантах осуществления указанный период времени начинается с окончания введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления указанный предварительно выбранный период времени начинается с началом или окончанием введения первой дозы и составляет не более чем 240, 180, 120, 60, 30, 15 или 5 минут. В некоторых

15 вариантах осуществления указанный предварительно выбранный период времени начинается с началом или окончанием введения первой дозы и составляет не более чем 90, 80, 70 или 60 минут. В некоторых вариантах осуществления введение второй дозы начинается не позднее, чем через 90, 80, 70, 60, или 30 минут после начала или окончания введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления введение второй дозы

20 начинается спустя от 50 до 70, от 55 до 65, или 60 минут после начала или окончания введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления введение второй дозы начинается не позднее чем через 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1 минуту после окончания введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления введение второй дозы начинается в конце введения первой дозы.

25 В некоторых вариантах осуществления введение первой дозы и начало введения второй дозы осуществляют с помощью одного и того же устройства для доставки, например, с помощью одной и той же канюли или резервуара.

В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят в течение периода времени, который составляет от 48 до 192 часов, от 60 до 144 часов, от 60 до 30 120 часов, от 80 до 110 часов и от 90 до 100 часов. В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят в течение 95+-5 часов. В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят в течение 95 часов.

35 В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме от 50 до 500 нМ, от 100 до 400 нМ, или от 200 до 300 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме от 500 до 1000 нМ, от 600 до 900 нМ, или от 700 до 800 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме от 1000 до 1500 нМ, от 1100 до 1400 нМ, или от 1200 до 1300 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме от 1500 до 2000 нМ, от 1600 до 40 1900 нМ, или от 1700 до 1800 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме от 2000 до 2500 нМ, от 2100 до 2400 нМ, или от 2200 до 2300 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме от 300 до 800 нМ, от 400 до 700 нМ, или от 500 до 600 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме от 800 до 1300 нМ, от 900 до 1200 нМ, или от 1000 до 1100 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза создает концентрацию в плазме от 1300 до 1800 нМ, от 1400 до 1700 нМ, или от 1500 до 1600 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме от 1800 до 2300

нМ, от 1900 до 2200 нМ, или от 2000 до 2100 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме от 2300 до 2600 нМ, от 2400 до 2500 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме от 300 до 400 нМ, от 400 до 500 нМ, от 600 до 700 нМ, от 800 до 900 нМ, от 1100 до 1200 нМ, от 1300 до 1400 нМ, от 1400 до 1500 нМ, от 1600 до 1700 нМ, от 1800 до 1900 нМ, от 1900 до 2000 нМ, от 2100 до 2200 нМ, от 2300 до 2400 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме от 500 до 2500 нМ, от 500 до 1500 нМ, от 500 до 1000 нМ, от 500 до 800 нМ, или от 500 до 600 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме от 50 до 250 нМ, от 100 до 200 нМ, или от 140 до 160 нМ. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме 150+/-30 нМ, 150+/-20 нМ, 150+/-10 нМ, или 150 нМ.

В некоторых вариантах осуществления концентрацию в плазме после введения указанной второй дозы измеряют в заранее выбранное время, например, через 10, 15, 20, 30, 45, 60 минут, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 часов, 2, 3, 4 дня после начала введения указанной второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза создает концентрацию в плазме 150 нМ, например, которую измеряют в заранее выбранное время, например, через 10, 15, 20, 30, 45, 60 минут, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 часа, 2, 3, 4 дня после начала введения указанной второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят с постоянной скоростью инфузии, например, количество аллопрегнанолона, введенное/единицу времени, на протяжении введения всей второй дозы. В некоторых вариантах осуществления скорость инфузии, например, количество аллопрегнанолона, введенное/единицу времени, изменяется во время введения второй дозы. В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят со скоростью инфузии, например, количество аллопрегнанолона/единицу времени 25-1500 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят со скоростью инфузии, например, количество аллопрегнанолона/единицу времени 25-150 мкг/кг/час, 50-100 мкг/кг/час, 75-100 мкг/кг/час, 85 мкг/кг/час, 86 мкг/кг/час, или 87 мкг/кг/час.

В некоторых вариантах осуществления указанная постепенно снижающаяся доза включает постоянно снижающееся количество аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления введение указанной постепенно снижающейся дозы включает введение постоянно снижающегося количества аллопрегнанолона/единицу времени. В некоторых вариантах осуществления введение указанной постепенно снижающейся дозы включает введение доз нескольких ступеней, где доза каждой последующей ступени ниже, чем доза ступени, предшествующей ей. В некоторых вариантах осуществления введение указанной постепенно снижающейся дозы включает введение доз нескольких ступеней, где доза каждой последующей ступени доставляет меньшее количество аллопрегнанолона/единицу времени, чем доза ступени предшествующей ей.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение дозы первой, второй и третьей ступени. В некоторых вариантах осуществления указанная доза первой ступени составляет от 60 до 90% второй/поддерживающей дозы; указанная доза второй ступени составляет от 40 до 70% второй/поддерживающей дозы; и указанная доза третьей ступени составляет от 10 до 40% второй/поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления количество аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе первой ступени, составляет от 60 до 90% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе; количество

аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе второй ступени, составляет от 40 до 70% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе; и количество аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе третьей ступени, составляет от 10 до 40% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе. В некоторых вариантах осуществления указанная доза первой ступени составляет от 70 до 80% второй/поддерживающей дозы; указанная доза второй ступени составляет от 40 до 60% второй/поддерживающей дозы; и указанная доза третьей ступени составляет от 20 до 30% второй/поддерживающей дозы. В некоторых 5 вариантах осуществления количество аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе первой ступени, составляет от 70 до 80% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе; количество аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе второй ступени составляет от 40 до 60% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени 10 15 в указанной второй/поддерживающей дозе; и количество аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе третьей ступени, составляет от 20 до 30% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе. В некоторых вариантах осуществления указанная доза первой ступени составляет 75% второй/поддерживающей дозы; указанная доза второй ступени 20 составляет 50% второй/поддерживающей дозы; и указанная доза третьей ступени составляет 25% второй/поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления количества аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе первой 25 ступени составляет 75% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе. В некоторых вариантах осуществления количества аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе третьей ступени, составляет 25% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени 30 в указанной второй/поддерживающей дозе.

В некоторых вариантах осуществления после завершения введения указанной дозы третьей ступени, аллопрегнанолон не вводят индивиду (например, человеческому индивиду) в течение по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50 или 60 дней, или до наступления у пациента следующего эпизода SRSE.

35 В некоторых вариантах осуществления указанную дозу первой ступени вводят в количестве аллопрегнанолона/единицу времени 25-1000 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную дозу первой ступени вводят в количестве аллопрегнанолона/единицу времени 25-100 мкг/кг/час, 50-75 мкг/кг/час, 60-70 мкг/кг/час, 63 мкг/кг/час, 64 мкг/кг/час или 65 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления 40 указанную дозу второй ступени вводят в количестве аллопрегнанолона/единицу времени 10-700 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную дозу второй ступени вводят в количестве аллопрегнанолона/единицу времени 10-70 мкг/кг/час, 25-55 мкг/кг/час, 40-50 мкг/кг/час, 42 мкг/кг/час, 43 мкг/кг/час или 44 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную дозу третьей ступени вводят в 45 количестве аллопрегнанолона/единицу времени 5-500 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную дозу третьей ступени вводят в количестве аллопрегнанолона/единицу времени 5-50 мкг/кг/час, 10-35 мкг/кг/час, 15-25 мкг/кг/час, 20 мкг/кг/час, 21 мкг/кг/час или 22 мкг/кг/час.

В некоторых вариантах осуществления введение третьей/постепенно снижающейся дозы начинают не позднее, чем через 90, 80, 70, 60, или 30 минут после начала введения или окончания введения второй дозы. В некоторых вариантах осуществления введение третьей/постепенно снижающейся дозы начинают в конце введения второй дозы.

⁵ В некоторых вариантах осуществления введение второй дозы и начало введения третьей/постепенно снижающейся дозы осуществляют с помощью одного и того же устройства для доставки, например, одной и той же канюли.

¹⁰ В некоторых вариантах осуществления времени между окончанием введения указанной дозы первой ступени и началом введения указанной дозы второй ступени составляет меньше 120, 60, 30, 15 или 5 минут.

В некоторых вариантах осуществления времени между окончанием введения указанной дозы второй ступени и началом введения указанной дозы третьей ступени составляет меньше 120, 60, 30, 15 или 5 минут.

¹⁵ В некоторых вариантах осуществления указанную третью дозу вводят в течение периода времени, который составляет от 10 до 100 часов, от 12 до 96 часов, от 12 до 48 часов, от 16 до 32 часов, или от 20 до 30 часов.

В некоторых вариантах осуществления указанную третью дозу вводят в течение 24 часов.

²⁰ В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон представлен в композиции, содержащей циклодекстрин, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®. В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон представлен в концентрации от 0,1 до 10 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон представлен в концентрации 0,1, 0,5, 1, 1,25, 2,5, 3,75, 5, 6,25, 7,5, 8, 9 или 10 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых ²⁵ вариантах осуществления аллопрегнанолон представлен в концентрации 1,25 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон представлен в концентрации 2,5 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон представлен в концентрации 3,75 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон ³⁰ представлен в концентрации 5 мг/мл аллопрегнанолона.

В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представлен в композиции в концентрации 1-30%, 2-18%, 10-15% по массе циклодекстрина на объем композиции. В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представлен в композиции в концентрации 1, 2,5, 5, 10, 12, 13, 15, 30% по массе циклодекстрина на объем композиции. ³⁵ В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представлен в композиции в концентрации 12% по массе циклодекстрина на объем композиции.

В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представлен в композиции в концентрации 1-30%, 2-18%, 10-15% по массе циклодекстрина на объем композиции, и аллопрегнанолон представлен в концентрации 0,1, 0,5, 1, 1,25, 2,5, 3,75, 5, 6,25, 7,5, 8, 9, ⁴⁰ или 10 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представлен в композиции в концентрации 1, 2,5, 5, 10, 12, 13, 15, 30% по массе циклодекстрина на объем композиции, и аллопрегнанолон представлен в концентрации 0,1, 0,5, 1, 1,25, 2,5, 3,75, 5, 6,25, 7,5, 8, 9, или 10 мг/мл аллопрегнанолона.

⁴⁵ В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представлен в композиции в концентрации 12% по массе циклодекстрина на объем композиции, и аллопрегнанолон представлен в концентрации 5 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представлен в композиции в концентрации 12% по массе циклодекстрина на объем композиции, и аллопрегнанолон представлен в концентрации

3,75 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления циклодекстрина представлен в композиции в концентрации 12% по массе циклодекстрина на объем композиции, и аллопрегнанолон используется в концентрации 2,5 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления циклодекстрина представлен
 5 в композиции в концентрации 12% по массе циклодекстрина на объем композиции, и аллопрегнанолон представлен в концентрации 1,25 мг/мл аллопрегнанолона.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку состояния индивида (например, человеческого индивида), где оценка включает проведение непрерывной записи ЭКГ. В некоторых вариантах осуществления способ
 10 включает оценку состояния индивида (например, человеческого индивида), где оценка включает проведение ЭЭГ. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку состояния индивида (например, человеческого индивида) в виде биохимического анализа крови (например, одно или более из указанного: альбумин, AST, ALT, бикарбонат, билирубин, мочевина, кальций, хлорид,
 15 креатинкиназа, липаза, креатинин, магний, калий, натрий, общий белок или глюкоза). В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку состояния индивида (например, человеческого индивида) в виде общего анализа крови (например, одно или более из указанного: подсчет количества эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, MCV, MCH, MCHC, подсчет количества тромбоцитов, лейкоцитарная
 20 формула, включая количество нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов или моноцитов). В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку состояния индивида (например, человеческого индивида) в виде содержания в сыворотке аллопрегнанолона, прогестерона, и 5 α -дигидротестостерона. В некоторых вариантах осуществления способ включает сравнение наблюдаемого значения с
 25 референсным значением.

В некоторых вариантах осуществления проводят оценку состояния указанного индивида (например, человеческого индивида) в отношении параметра, описанного в настоящем документе, во время указанного периода “отучения”.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения индивида (например, человеческого индивида), имеющего SE, RSE, или SRSE, способ включает: применение первой/нагрузочной, например, болюсной дозы одновременно с общим наркозом, где введение указанной первой дозы: начинается через 2-120 часов после индукции общего наркоза; продолжается в течение 30-90 минут; и вызывает концентрацию в плазме аллопрегнанолона 100-2000 нМ аллопрегнанолона; введение второй/поддерживающей дозы, где введение указанной второй дозы начинается не позднее чем через 1-60 минут после окончания введения первой дозы; продолжается в течение 1-6 дней; и вызывает концентрацию в плазме аллопрегнанолона 100-2000 нМ аллопрегнанолона; введение третьей постепенно снижающейся дозы, где введение указанной третьей постепенно снижающейся дозы начинается не позднее чем через 1-60 минут после окончания введения третьей дозы; продолжается в течение 10-100 часов; и дает в результате уровень в плазме аллопрегнанолона 0-1500 нМ аллопрегнанолона; где в совокупности введения предоставляются в достаточном количестве для лечения указанного индивида (например, человеческого индивида).

В некоторых вариантах осуществления способ включает применение первой/нагрузочной, например, болюсной дозы одновременно с общим наркозом, где введение указанной первой дозы: начинается через 2-120 часов после индукции общего наркоза; продолжается в течение 60+/-15 минут; введение второй/поддерживающей дозы, где введение указанной второй дозы начинается не позднее чем через 30 минут после

окончания введения второй дозы; продолжается в течение от 70 до 110 часов; введение третьей постепенно снижающейся дозы, где введение указанной третьей постепенно снижающейся дозы начинается не позднее чем через 1-60 минут после окончания введения третьей дозы; продолжается в течение 10-30 часов.

5 В некоторых вариантах осуществления способа включает введение первой/нагрузочной, например, болюсной дозы одновременно с общим наркозом, где введение указанной первой дозы: начинается через 2-120 часов после индукции общего наркоза; продолжается в течение 60+/-15 минут; введение второй /поддерживающей дозы, где введение указанной второй дозы начинается не позднее чем через 30 минут после

10 окончания введения второй дозы; продолжается в течение от 70 до 110 часов; и введение третьей постепенно снижающейся дозы, где введение указанной третьей постепенно снижающейся дозы начинается не позднее чем через 1-60 минут после окончания введения третьей дозы; продолжается в течение 24+/-2 часов и указанная третья, постепенно снижающаяся доза включает дозу первой, второй и третьей ступени.

15 В некоторых вариантах осуществления способа включает применение первой/нагрузочной, например, болюсной дозы одновременно с общим наркозом, где введение указанной первой дозы продолжается в течение 60+/-15 минут; введение второй/поддерживающей дозы, где введение указанной второй дозы начинается не позднее чем через 30 минут после окончания введения второй дозы; продолжается в течение от

20 85 до 105 часов; введение третьей постепенно снижающейся дозы, где введение указанной третьей постепенно снижающейся дозы начинается не позднее чем через 1-60 минут после окончания введения третьей дозы; продолжается в течение 10-30 часов; и количество аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе первой ступени, составляет от 70 до 80% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу

25 времени в указанной второй/поддерживающей дозе; количество аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе второй ступени составляет от 40 до 60% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе; и количество аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе третьей ступени, составляет от 20 до 30% количества

30 аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе.

В некоторых вариантах осуществления способа включает применение первой/нагрузочной, например, болюсной дозы одновременно с общим наркозом, где введение указанной первой дозы продолжается в течение 60+/-5 минут; введение второй/

35 поддерживающей дозы, где введение указанной второй дозы начинается не позднее чем через 30 минут после окончания введения второй дозы; продолжается в течение 96+/-4 часов; введение третьей постепенно снижающейся дозы, где введение указанной третьей постепенно снижающейся дозы начинается не позднее чем через 1-60 минут после окончания введения третьей дозы; продолжается в течение 24+/-2 часов; и

40 количество аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе первой ступени составляет 75% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе; количество аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе второй ступени составляет 50% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени в указанной второй/

45 поддерживающей дозе; и количество аллопрегнанолона, доставленное/единицу времени в указанной дозе третьей ступени составляет 25% количества аллопрегнанолона, доставленного/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе.

В некоторых вариантах осуществления способа дополнительно включает введение

композиции, выбранной из бензодиазепинов (например, мидазолама), пропофола, барбитуратов, и кетамина, в количестве, достаточном для введения указанного индивида (например, человеческого индивида) в состояние общего наркоза.

В одном аспекте изобретение относится к набору, содержащему одно или более из

- 5 указанного: препарат аллопрегнанолона, например, несколько препаратов аллопрегнанолона в концентрациях, подходящих для применения в первой, второй и третьей дозах; и инструкции по применению для лечения индивида (например, человеческого индивида), имеющего нарушение, связанное с припадками, например, эпилептический статус (SE), например, супер-рефрактерный эпилептический статус
- 10 (SRSE).

В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит соответствующий разбавитель (например, воду, физиологический раствор, циклодекстрин, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®).

- 15 В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон представлен в концентрации 0,1-10 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон представлен в концентрации 0,5-7,5 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон представлен в концентрации 1-6 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон
- 20 представлен в концентрации 5 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон представлен в концентрации 3,75 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон представлен в концентрации 2,5 мг/мл аллопрегнанолона. В некоторых вариантах осуществления аллопрегнанолон представлен в концентрации 1,25 мг/мл
- 25 аллопрегнанолона.

В одном аспекте изобретение относится к способу получения ряда дозировок, способ включает комбинирование разбавителя и аллопрегнанолона в пропорциях лекарственных форм, подходящих для применения в качестве первой, второй и одной или более ступенчатых доз для указанной третьей дозы.

- 30 В одном аспекте изобретение относится к способу регулирования количества разбавителей и/или аллопрегнанолона, втекающего или вытекающего из устройства для доставки, например, катетера, резервуара, способ включает изменение, например, уменьшение, скорости тока аллопрегнанолона, втекающего в устройство для доставки, для последовательного высвобождения двух или более из указанного, первой дозы, второй дозы и одной или более ступенчатых доз третьей дозы.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения индивида, имеющего припадок, эпилепсию или эпилептический статус, путем введения индивиду в комбинации нейроактивного стeroида и бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение по

- 40 меньшей мере одного из указанного, нейроактивного стeroида и бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства парентерально (например, интраназально, буккально, внутривенно или внутримышечно, например, внутривенно или внутримышечно). В некоторых вариантах осуществления как нейроактивный стeroид, так и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство вводят парентерально.

- 45 В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стeroид и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство вводят совместно (например, вводят одновременно, вводят параллельно). В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стeroид и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство вводят последовательно. В

некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство вводят в одной лекарственной форме.

Если вещества, описанные в настоящем документе (например, нейроактивный стероид и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство) вводят в комбинации, оба вещества должны быть представлены в уровнях доз приблизительно от 1 до 100%, и более предпочтительно приблизительно от 5 до 95% дозы, обычно вводимой при отсутствии комбинированной схемы приема. Вещества можно вводить по отдельности, как части многодозовой схемы. Альтернативно вещества могут быть частью одной лекарственной формы, смешанные вместе с соединениями настоящего изобретения в одной композиции.

В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид представляет собой производное прогестина, например, аллопрегнанолон. В варианте осуществления нейроактивный стероид представляет собой аллопрегнанолон.

В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид, например, аллопрегнанолон, включают в состав для парентерального введения (например, интраназально, буккально, внутривенно или внутримышечно, например, внутривенно или внутримышечно).

В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид, например, аллопрегнанолон, вводят в композиции, содержащей комплекс циклодекстрина, например, β-циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β-циклодекстрина, например, CAPTISOL®.

В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой β-циклодекстрин. В варианте осуществления циклодекстрин представляет собой сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина. В варианте осуществления циклодекстрин представляет собой CAPTISOL®. В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой β-циклодекстрин, описанный в патентах США №5874418; №6046177; или №7635733, которые включены в описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид представляет собой производное прогестина, например, аллопрегнанолон, и циклодекстрин представляет собой β-циклодекстрин. В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид представляет собой производное прогестина, например, аллопрегнанолон, и циклодекстрин представляет собой сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина. В варианте осуществления нейроактивный стероид представляет собой аллопрегнанолон, и циклодекстрин представляет собой CAPTISOL®.

В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β-циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β-циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав для парентерального введения. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β-циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β-циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации в диапазоне 0,25-30 мг/мл, 0,5-30 мг/мл; 1-30 мг/мл; 5-30 мг/мл, 10-30 мг/мл; 15-30 мг/мл, 0,25-20 мг/мл; 0,5-20 мг/мл; 1-20 мг/мл, 0,5-20 мг/мл; 1-20 мг/мл, 5-20 мг/мл, 10-20 мг/мл, 0,25-15 мг/мл, 0,5-15 мг/мл; 0,5-10 мг/мл; 0,5-7 мг/мл; 1-15 мг/мл, 1-10 мг/мл; 1-7 мг/мл; 1-5 мг/мл; 5-15 мг/мл; 5-10 мг/мл; 10-15 мг/мл; 1-10 мг/мл;

2-8 мг/мл; 2-7 мг/мл; 3-5 мг/мл; 5-15 мг/мл; 3-7 мг/мл; 4-6 мг/мл; 7-12 мг/мл; 7-10 мг/мл; 8-9 мг/мл; 3-5 мг/мл; или 3-4 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина,, например,

- 5 CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл; 1,0 мг/мл; 1,5 мг/мл; 2,0 мг/мл; 2,5 мг/мл; 3,0 мг/мл; 3,5 мг/мл; 4,0 мг/мл; 4,5 мг/мл; 5,0 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6,0 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7,0 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8,0 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9,0 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл или 30 мг/мл. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида,

10 например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации 1,5 мг/мл. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например,

15 сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL® включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации 2,5 мг/мл. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав

20 водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации 3,5 мг/мл. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL® включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации 5 мг/мл. В

25 варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации 6 мг/мл. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например,

30 аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации 15 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например,

- 35 сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации в пределах 0,1-50 мкМ; 0,1-40 мкМ; 0,1-30 мкМ; 0,1-20 мкМ; 0,1-15 мкМ; 0,5-50 мкМ; 0,5-40 мкМ; 0,5-30 мкМ; 0,5-20 мкМ; 0,5-15 мкМ; 1-50 мкМ; 1-40 мкМ; 1-30 мкМ; 1-20 мкМ; 1-15 мкМ; 2-50 мкМ; 2-40 мкМ; 2-30 мкМ; 2-20 мкМ; 2-15 мкМ; 0,5-15 мкМ; 1-15 мкМ; 2-15 мкМ; 3-15 мкМ; 1-20 мкМ. В некоторых вариантах осуществления комплекса нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклогексстрина, например, β -циклогексстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид в концентрации 0,1 мкМ; 0,5-1 мкМ; 2 мкМ; 4 мкМ; 5 мкМ; 7 мкМ; 10 мкМ; 45 15 мкМ; 20 мкМ; 25 мкМ; 40 мкМ; 50 мкМ. В варианте осуществления комплекса нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклогексстрина, например, β -циклогексстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный

стериод в концентрации 1 мкМ. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стериод в

5 концентрации 2 мкМ. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стериод в концентрации 5 мкМ.

В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида, например,

10 аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей циклодекстрин, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, в концентрации в диапазоне 25-400 мг/мл; 25-300 мг/мл; 25-200 мг/мл; 25-100 мг/мл; 25-50 мг/мл; 50-400

15 мг/мл; 50-300 мг/мл; 60-400 мг/мл; 60-300 мг/мл; 150-400 мг/мл; 150-300 мг/мл; 200-300 мг/мл; 200-400 мг/мл; 30-100 мг/мл; 30-300 мг/мл; 30-400 мг/мл; 45-75 мг/мл; 50-70 мг/мл; 55-65 мг/мл; или 50-60 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей циклодекстрин,

20 например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, в концентрации 25 мг/мл; 30 мг/мл; 35 мг/мл; 40 мг/мл; 45 мг/мл; 50 мг/мл; 55 мг/мл; 60 мг/мл; 65 мг/мл; 70 мг/мл; 75 мг/мл; 80 мг/мл; 85 мг/мл; 90 мг/мл; 95 мг/мл; 100 мг/мл; 150 мг/мл; 200 мг/мл; 250 мг/мл; 300 мг/мл; 350 мг/мл; или

25 400 мг/мл. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей циклодекстрин, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, в концентрации 60

30 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей 2,5-40%, 2,5-30%, 2,5-20%, 2,5-15%, 2,5-10%, 5-40%, 5-30%, 5-20%, 5-15%, 5-10%, 6-40%, 6-30%, 6-20%, 6-10%, 6-20%, 6-30%, 10-40%, 10-30%, 35 10-20%, 20-40%, 20-30%, 25-40%, 25-30%, 3-10%, 3-15%, 4,5-7,5%, 4-13%, 5-7%, 5-13%, 5,5-6,5%, 7-13% по массе циклодекстрина, например, CAPTISOL® на массу раствора.

В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей 2,5%, 3%, 4%, 4,5%, 5%, 5,5%, 6%, 6,5%, 7%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,5%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% или 40% по массе циклодекстрина, например, CAPTISOL® на массу раствора. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей 6% по массе циклодекстрина, например, CAPTISOL® на массу раствора. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина,

β-циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β-циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид, например, аллопрегнанолон, в концентрации 15 мг/мл, и циклодекстрин, например, β-циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина, например, CAPTISOL®, в концентрации 15% по массе циклодекстрина, например, CAPTISOL® на массу раствора.

В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β-циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β-циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид, например, аллопрегнанолон, в концентрации 1,5 мг/мл, и циклодекстрин, например, β-циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина, например, CAPTISOL®, в концентрации 30% по массе циклодекстрина, например, CAPTISOL® на массу раствора. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона, и циклодекстрина, например, β-циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β-циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид, например, аллопрегнанолон, в концентрации 10 мг/мл, и циклодекстрин, например, β-циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина, например, CAPTISOL®, в концентрации 30% по массе циклодекстрина, например, CAPTISOL® на массу раствора. В варианте осуществления комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона и циклодекстрина, например, β-циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β-циклодекстрина, например, CAPTISOL®, включают в состав водной композиции, содержащей нейроактивный стероид, например, аллопрегнанолон, в концентрации 15 мг/мл, и циклодекстрин, например, β-циклодекстрин, например, CAPTISOL®, в концентрации 30% по массе циклодекстрина, например, CAPTISOL® на массу раствора.

В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции, имеющей значение pH в диапазоне 3-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 4,5-7,5, или 5,5-7,5. В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции, имеющей значение pH приблизительно 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, или 9. В варианте осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции, имеющей значение pH приблизительно 6.

В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят внутримышечно.

В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней. В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят в течение 1-10, 1-5, 5-10, 1-6, 2-6, 3-6, 4-5, или 1-9 последовательных дней. В варианте осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят в течение 5 последовательных дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность введения составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность введения составляет 3-7, 4-6, 4-5, или 5-6 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность

введения составляет 5 дней.

В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят в одной и той же дозе в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней. В некоторых вариантах осуществления

5 комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят в нагрузочной, например, болюсной дозе в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней и затем вводят в поддерживающей дозе, например, дозе, вводимой путем инфузии, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней. В варианте осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в

10 состав водной композиции и вводят в нагрузочной, например, болюсной дозе 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл; 1,0 мг/мл; 1,5 мг/мл; 2,0 мг/мл; 2,5 мг/мл; 3,0 мг/мл; 3,5 мг/мл; 4,0 мг/мл; 4,5 мг/мл; 5,0 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6,0 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7,0 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8,0 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9,0 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл или 30 мг/мл

15 нейроактивного стeroида, например, аллопрегнанолона, в течение 1 дня и затем вводят в поддерживающей дозе, например, дозе, вводимой путем инфузии, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 последовательных дней 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл; 1,0 мг/мл; 1,5 мг/мл; 2,0 мг/мл; 2,5 мг/мл; 3,0 мг/мл; 3,5 мг/мл; 4,0 мг/мл; 4,5 мг/мл; 5,0 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6,0 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7,0 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8,0 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9,0 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, или 30 мг/мл нейроактивного стeroида, например, аллопрегнанолона.

20 В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза, например, доза, вводимая путем инфузии, описанная в настоящем документе, является ниже, чем нагрузочная, например, болюсная доза, описанная в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза, например, например, доза, вводимая путем инфузии, описанная в настоящем документе, является такой же, как нагрузочная,

25 например, болюсная доза, описанная в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза, например, доза, вводимая путем инфузии, составляет меньше, чем 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл; 1,0 мг/мл; 1,5 мг/мл; 2,0 мг/мл; 2,5 мг/мл; 3,0 мг/мл; 3,5 мг/мл; 4,0 мг/мл; 4,5 мг/мл; 5,0 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6,0 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7,0 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8,0 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9,0 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл,

30 25 мг/мл, или 30 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят в нагрузочной, например, болюсной дозе в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней и затем вводят в поддерживающей дозе, например, дозе, вводимой путем инфузии, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней, и затем вводят в постепенно снижающейся дозе в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней. В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят в нагрузочной, например, болюсной дозе в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней и затем вводят в поддерживающей дозе, например, дозе, вводимой путем инфузии, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней, и затем вводят в дозе первой ступени лечения в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов.

В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят в нагрузочной, например, болюсной дозе в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней и затем вводят в поддерживающей дозе, например, дозе, вводимой путем инфузии, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней и затем вводят в дозе первой ступени лечения в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов и затем вводят в дозе второй ступени лечения

в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов. В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® включают в состав водной композиции и вводят в нагрузочной, например, болюсной дозе в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней и затем вводят в поддерживающей дозе, например, дозе,

5 вводимой путем инфузии, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных дней и затем вводят в дозе первой ступени лечения в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 часов и затем вводят в дозе второй ступени лечения в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов и затем вводят в дозе третьей ступени лечения в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов.

10 В некоторых вариантах осуществления доза первой, второй или третьей ступени является меньше поддерживающей дозы, например, дозы, введенной путем инфузии. В некоторых вариантах осуществления вторая, постепенно снижающаяся доза или доза третьей ступени является меньше дозы первой ступени. В некоторых вариантах осуществления доза третьей ступени является меньше дозы второй ступени. В некоторых 15 вариантах осуществления доза первой ступени составляет 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, или 5% поддерживающей дозы, например, дозы, вводимой путем инфузии. В некоторых вариантах осуществления доза первой ступени составляет 95-50%, 75-50%, 85-50%, 90-50%, 80-50%, или 75-100% поддерживающей дозы, например, дозы, вводимой путем 20 инфузии. В варианте осуществления доза первой ступени составляет 75% поддерживающей дозы, например, дозы, вводимой путем инфузии.

В некоторых вариантах осуществления доза второй ступени составляет 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, или 5% поддерживающей дозы, например, дозы, вводимой путем инфузии. В некоторых 25 вариантах осуществления доза второй ступени составляет 95-30%, 75-30%, 85-30%, 60-30%, 70-30%, 50-30%, или 50-40% поддерживающей дозы, например, дозы, вводимой путем инфузии. В варианте осуществления доза второй ступени составляет 50% поддерживающей дозы, например, дозы, вводимой путем инфузии.

В некоторых вариантах осуществления доза третьей ступени составляет 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, или 5% поддерживающей дозы, например, дозы, вводимой путем инфузии. В некоторых вариантах осуществления доза третьей ступени составляет 50-5%, 40-5%, 30-5%, 25-5%, 25-10%, 25-20%, или 25-40% поддерживающей дозы, например, дозы, вводимой путем 30 инфузии. В варианте осуществления доза второй ступени составляет 50% поддерживающей дозы, например, дозы, вводимой путем инфузии. В варианте 35 осуществления доза третьей ступени составляет 25% поддерживающей дозы, например, дозы, вводимой путем инфузии.

В варианте осуществления композиция, содержащая комплекс нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона, и циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, 40 например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, содержит меньше 100 ч./млн. фосфата, и циклодекстрин, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, имеет величину поглощения меньше 0,2 оп.ед. вследствие наличия реагента, разрушающего лекарство, что установлено с помощью оптической спектрометрии при длине волны от 245 нм до 45 270 нм для водного раствора, содержащего 300 мг циклодекстрина, например, β -циклодекстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®, на мл раствора в кювете с длиной оптического пути 1 см.

В некоторых вариантах осуществления циклодекстрина, например, β -циклодекстрина,

например, сульфобутиловый эфир β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, имеет величину поглощения меньше 0,2 оп.ед. вследствие наличия цветообразующего реагента, что установлено с помощью оптической спектрометрии при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг циклогексстрина, например, β -циклогексстрина, например, сульфобутилового эфира β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, на мл раствора в кювете с длиной оптического пути 1 см.

В некоторых вариантах осуществления циклогексстрин, например, β -циклогексстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, дополнительно содержит: меньше 20 ч./млн. сульфоалкилирующего агента; меньше 0,5% масс. не дериватизированного циклогексстрина; меньше 1% масс. галоидной соли щелочного металла; и меньше 0,25% масс. гидролизованного сульфоалкилирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления циклогексстрин, например, β -циклогексстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, имеет величину поглощения меньше 0,2 оп.ед. вследствие наличия реагента, разрушающего лекарство, что установлено с помощью оптической спектрометрии при длине волны от 245 нм до 270 нм для водного раствора, содержащего 500 мг циклогексстрина, например, β -циклогексстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, на мл раствора в кювете с длиной оптического пути 1 см.

В некоторых вариантах осуществления циклогексстрин, например, β -циклогексстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, дополнительно содержит: меньше 50 ч./млн. фосфата; меньше 10 ч./млн. сульфоалкилирующего агента; меньше 0,2% масс. не дериватизированного циклогексстрина; меньше 0,5% масс. галоидной соли щелочного металла; и меньше 0,1% масс. гидролизованного сульфоалкилирующего агента; и где циклогексстрин, например, β -циклогексстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, имеет величину поглощения меньше 0,2 оп.ед. вследствие наличия цветообразующего реагента, что установлено с помощью оптической спектрометрии при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мл циклогексстрина, например, β -циклогексстрин, например, CAPTISOL®, на мл раствора в кювете с длиной оптического пути 1 см.

В некоторых вариантах осуществления циклогексстрин, например, β -циклогексстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, дополнительно содержит: меньше 10 ч./млн. фосфата; меньше 2 ч./млн. сульфоалкилирующего агента; меньше 0,1% масс. не дериватизированного циклогексстрина; меньше 0,2% масс. галоидной соли щелочного металла; и меньше 0,08% масс. гидролизованного сульфоалкилирующего агента; и где циклогексстрин, например, β -циклогексстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, имеет величину поглощения меньше 0,1 оп.ед. вследствие наличия цветообразующего реагента, что установлено с помощью оптической спектрометрии при длине волны от 320 нм до 350 нм для водного раствора, содержащего 500 мг циклогексстрина, например, β -циклогексстрин, например, CAPTISOL®, на мл раствора в кювете с длиной оптического пути 1 см.

В некоторых вариантах осуществления циклогексстрин, например, β -циклогексстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклогексстрина, например, CAPTISOL®, дополнительно содержит: меньше 5 ч./млн. фосфата; меньше 0,1% масс. галоидной соли

щелочного металла; и меньше 0,05% масс. гидролизованного сульфоалкилирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида (например, аллопрегнанолона) и CAPTISOL® получают в виде водной композиции и вводят в

- 5 течение 48 часов, 24 часов, 10 часов, 8 часов, 5 часов, 3 часов, 1 часа, или 0,5 часа после того, как начался припадок, например, припадок при эпилептическом статусе, например, припадок при рефрактерном эпилептическом статусе. В некоторых вариантах осуществления комплекс аллопрегнанолона и CAPTISOL® получают в виде водной композиции и вводят в течение 60 минут, 45 минут, 30 минут, 15 минут, 10 минут, или
- 10 5 минут после того, как начался припадок, например, припадок при эпилептическом статусе, например, припадок при рефрактерном эпилептическом статусе. В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида (например, аллопрегнанолона) и CAPTISOL® получают в виде водной композиции и вводят после того, как припадок, например, припадок при эпилептическом статусе, например,
- 15 припадок при рефрактерном эпилептическом статусе продолжался 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут, 30 минут или 60 минут.

В некоторых вариантах осуществления комплекс нейроактивного стероида (например, аллопрегнанолона) и CAPTISOL® получают в виде водной композиции и вводят до начала припадка, например, припадка при эпилептическом статусе, например, припадка

- 20 при рефрактерном эпилептическом статусе.

В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой клоназепам, лоразепам, мидазолам, или диазепам.

В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин включают в состав для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин включают

- 25 в состав для парентерального введения (например, интраназально, буккально, внутривенно или внутримышечно, например, внутривенно или внутримышечно).

В некоторых вариантах осуществления анестезирующее/седативное средство представляет собой пропофол или барбитурат, например, пентобарбитал.

В некоторых вариантах осуществления как нейроактивный стероид, так и

- 30 бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство включают в состав для парентерального введения (например, интраназально, буккально, внутривенно или внутримышечно, например, внутривенно или внутримышечно).

В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид, такой как аллопрегнанолон и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство, когда их

- 35 применяют в комбинации, вводят в количестве, достаточном для достижения “вспышки-подавления” (например, заранее заданного паттерна “вспышка-подавление”, например, с интервалами между вспышками продолжительностью 2-30 секунд; которые измеряют методом нейрофизиологического мониторинга, например, ЭЭГ, ЦДК). В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид, такой как аллопрегнанолон, и

- 40 бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство, когда их применяют в комбинации, вводят в количестве, достаточном для достижения заранее заданного паттерна “вспышка-подавление”, например, с интервалами между вспышками продолжительностью 2-30 секунд, 5-30 секунд, 10-30 секунд, 15-30 секунд, 1-30 секунд, 0-30 секунд, 2-20 секунд, 2-10 секунд, 5-20 секунд, 10-20 секунд, 15-25 секунд, 5-15 секунд
- 45 или 5-10 секунд; которые измеряют методом нейрофизиологического мониторинга, например, ЭЭГ, ЦДК.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1 - Физические свойства композиций ALLO с каптизолом.

Фиг. 2 - Содержание аллопрегнанолона в плазме крови, данные получены на основании исследования пациента с SE. Профиль концентрации в плазме аллопрегнанолона в зависимости от времени получен у одного пациента мужского пола. Пациент получал аллопрегнанолон (ALLO) в количестве 1,5 мг/мл в 6% гидроксипропил-β-циклодекстрине в 0,9% растворе хлорида натрия внутривенно в течение 5 дней (120 часов). Скорость инфузии составляла 86 мкг/кг/час. Пациенту вводили 5,6 мг/час аллопрегнанолона при 3,8 мл/час. Концентрацию вещества в плазме определяли за 2 часа до начала инфузии и затем через 52, 76, 100, 124, и 148 часов после начала инфузии.

10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном контексте "введение в комбинацию" или комбинированное введение двух веществ (например, нейроактивного стероида и бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства) означает, что два или более вещества вводят индивиду в одно и то же время или в течение интервала времени, так что у пациента происходит

15 перекрывание действия каждого из веществ. Предпочтительно вещества вводят в пределах 15, 10, 5 или 1 минуты друг от друга. Предпочтительно введения веществ производят достаточно близко друг к другу, благодаря чему достигается комбинированный эффект. Вещества можно вводить одновременно, например, в комбинированной однократной дозе (обеспечивающей одновременную доставку обоих 20 веществ). Альтернативно вещества можно вводить в заданный интервал времени, например, интервал продолжительностью несколько минут, часов, дней или недель. Как правило, вещества являются одновременно биодоступными, например, детективируемыми у индивида. В варианте осуществления вещества (например, нейроактивный стероид и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство)

25 вводят по существу одновременно, например две однократные дозы, введенные в одно и то же время, или комбинированная однократная доза двух веществ. В другом варианте осуществления вещества доставляют в отдельных однократных дозах. Вещества можно вводить в любом порядке или в виде одного или более препаратов, которые включают два или более веществ. В варианте осуществления по меньшей мере одно введение 30 одного из веществ, например, первого вещества, осуществляют в течение минут, одного, двух, трех, или четырех часов, или даже в течение одного или двух дней перед введением другого вещества, например, второго вещества. В некоторых случаях, применение комбинаций позволяет достичь синергических эффектов, например, превышающих аддитивные эффекты, например, по меньшей мере на 20, 50, 70, или 100% превышающих 35 аддитивные эффекты.

В данном контексте "одновременное" применение способа лечения с выбранным состоянием, например, состоянием под общим наркозом, или в то же время, когда применяют второй способ лечения, или он представлен на заранее выбранном уровне, например, терапевтическом уровне, означает, что применение способа лечение

40 перекрывается или происходит в то же самое время, как и, например, применение второго способа лечения.

В данном контексте количество соединения, используемое для лечения нарушения, или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, которое является эффективным, при однократном или многократном введении дозы 45 индивиду, в лечении клетки, или в лечении, уменьшении симптомов, устранении симптомов, или в улучшении состояния индивида, имеющего нарушение, после его применения, чем ожидается при отсутствии такого лечения.

В данном контексте "общий наркоз" или "GA" представляет собой вызванное

состояние, когда индивид получает лекарственные препараты, например, для амнезии, обезболивания, мышечного паралича и седативного эффекта. Например, GA представляет собой лекарственное средство, которое вызывает глубокий сон, так что пациенты не чувствуют боли во время хирургической операции. Пациента, находящегося под общим наркозом, можно рассматривать как находящегося в состоянии обратимой и контролируемой потери сознания. Препараты для GA можно вводить внутривенно или ингаляционно.

В данном контексте термин "индивиду" включает человека и животных. Типичные человеческие индивиды включают человека-пациента, имеющего нарушение, например, 10 нарушение, описанное в настоящем документе, или здорового индивида. Термин "животные" включает всех позвоночных, например, не млекопитающих (например, куры, амфибии, рептилии) и млекопитающих, таких как приматы, домашние и/или сельскохозяйственные животные, например, овца, собака, кошка, корова, свинья, и т.д.

Лекарственные средства

Нейроактивные стероиды

Нейроактивные стероиды (или нейростероиды) представляют собой природные, синтетические или полусинтетические стероиды, которые быстро изменяют возбудимость нейронов путем взаимодействия с нейротрансмиттер-зависимыми ионными каналами. Нейроактивные стероиды действуют на связывание с мембранными 20 рецепторами, такими как рецепторы ингибирующих и (или) возбуждающих нейротрансмиттеров, включая GABA_A, NMDA, и сигма-рецепторы.

Стероиды, можно классифицировать по функциональным группам в соответствии с химической структурой и физиологической активностью, и они включают эстрогенные гормоны, прогестагенные гормоны и андрогенные гормоны. Особый интерес 25 представляют прогестагенные гормоны, обозначаемые в описании как "прогестины" или "прогестагены", и их производные и биологически активные метаболиты. Члены этого обширного семейства включают стероидные гормоны, описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro et al., Mack Publishing Co. (18th ed. 1990), 990-993. Как и в случае всех других классов стероидов, стереоизомерия имеет принципиальное значение 30 для половых гормонов. В данном контексте различные прогестины (например, прогестерон) и их производные, в том числе и синтетические и природные продукты, могут быть использованы, а также метаболиты прогестина, такие как прогестерон.

Термин "прогестерон", в данном контексте относится к члену семейства прогестина и включает стероидный гормон, состоящий из 21 атома углерода. Прогестерон также 35 известен как D4-прегнен-3,20-дион; Δ4-прегнен-3,20-дион; или прегн-4-ен-3,20-дион. В данном контексте "синтетический прогестин" представляет собой молекулу, структура которой имеет отношение к структуре прогестерона, получена синтетически и сохраняет биологическую активность прогестерона.

Типичные синтетические прогестины включают, но без ограничения замены в 40 положении 17 кольца прогестерона для введения гидроксил-, ацетил-, гидроксиацетил-, алифатической, нитро- или гетероциклической группы, модификации для получения сложных эфиров 17α-OH (например, 17α-гидроксипрогестерона капроата), а также 45 модификации, которые вводят 6-метил, 6-ен, и 6-хлор заменители в прогестерон (например, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, и хлормадиона ацетат), и которые сохраняют биологическую активность прогестерона. Такие производные прогестина включают 5-дегидропрогестерон, 6-дегидро-ретропрогестерон (дидропрогестерон), аллопрегнанолон (аллопрегнан-3α, или 3β-ол-20-он), этинодиол диацетат, гидроксипрогестерон капроат (прегн-4-ен-3,20-дион, 17-(1-оксогекси)окси);

левоноргестрел, норэтиндрон, норэтиндрон ацетат (19-норпрегн-4-ен-20-ин-3-он, 17-(ацетилокси)-, (17 α)-); норэтинодрел, норгестрол прегненолон и мегестролацетат.

Полезные прогестины также могут включать аллопрегнан-3 α или 3 β , 20 α или 20 β -диол (смотреть Merck Index 258-261); аллопрегнан-3 β ,21-диол-II,20-дион; аллопрегнан-3 β ,17 α -диол-20-он; 3,20-аллопрегнандион, аллопрегнан, 3 β ,11 β ,17 α ,20 β ,21-пентол; аллопрегнан-3 β ,17 α ,20 β ,21-тетрол; аллопрегнан-3 α или 3 β ,11 β ,17 α ,21-тетрол-20-он, аллопрегнан-3 β ,17 α или 20 β -триол; аллопрегнан-3 β ,17 α ,21-триол-11,20-дион; аллопрегнан-3 β ,11 β ,21-триол-20-он; аллопрегнан-3 β ,17 α ,21-триол-20-он; аллопрегнан-3 α или 3 β -ол-20-он; прегнандиол; 3,20-прегнандион; прегнан-3 α -ол-20-он; 4-прегнен-20,21-диол-3,11-дион; 4-прегнен-11 β ,17 α ,20 β ,21-тетрол-3-он; 4-прегнен-17 α ,20 β ,21-триол-3,11-дион; 4-прегнен-17 α ,20 β ,21-триол-3-он, и метиловый эфир прегненолона. Другие производные прогестина включают сложные эфиры с нетоксичными органическими кислотами, такими как уксусная кислота, бензойная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, капроновая кислота, и лимонная кислота и неорганические соли, такие как соли гидрохлорида, сульфата, нитрата, бикарбоната и карбоната. Другие подходящие прогестины включают альфаксалон, альфадолон, гидроксидион, и минаксолон.

Дополнительные подходящие нейроактивные стероиды описаны в опубликованных патентных заявках США № US 2011/0092473 и № US 2010/0317638, и в патенте США №5232917, которые включены в описание посредством ссылки на нейроактивные стероиды, описанные в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления стероиды представляют собой один или более стероидов из серии седативно-снотворных прегнановых стероидов с восстановленным 3 альфа-гидрокси кольцом А, которые включают основные 25 метаболиты прогестерона и дезоксикортикостерона, 3 альфа-гидрокси-5-альфа-прегнан-20-он (аллопрегнанолон) и 3 альфа-21-дигидрокси-5-альфа-прегнан-20-он (аллотетрагидроDOC), соответственно. Указанные 3 альфа-гидроксистероиды не взаимодействуют с классическими внутриклеточными стероидными рецепторами, но связываются стереоизбирательно и с высокой аффинностью с рецепторами главного 30 ингибирующего нейротрансмиттера в мозге, гамма-амино- масляная кислота (GABA).

В определенных вариантах осуществления нейроактивные стероиды представляют собой прогестерон, аллопрегнанолон или другие аналоги прогестерона. В конкретном варианте осуществления нейроактивный стероид представляет собой аллопрегнанолон или его производное. Типичные производные включают, но без ограничения (20R)-35 17бета-(1-гидрокси-2,3-бутадиенил)-5альфа-андростан-Зальфа-ол (НВАО). Дополнительные производные описаны в WO 2012/127176.

В данном контексте "аллопрегнанолон" также охватывает фармацевтически приемлемые, фармакологически активные производные, включая индивидуальные энантиомеры (правовращающие и левовращающие энантиомеры) и их фармацевтически 40 приемлемые соли, смеси энантиомеров и их фармацевтически приемлемые соли и активные метаболиты и их фармацевтически приемлемые соли, если не указано иное. Следует понимать, что в некоторых случаях может возникнуть необходимость в корректировке доз энантиомеров, производных, и метаболитов на основе относительной активности рацемической смеси аллопрегнанолона.

Липофильная природа аллопрегнанолона может вызвать сложности при создании препарата для применения *in vivo*. Как обсуждалось выше, аллопрегнанолон можно включить в состав с "хозяином", таким как циклодекстрин, для увеличения растворимости. Альтернативно или дополнительно, аллопрегнанолон можно

модифицировать с целью улучшения растворимости. Например, можно ввести полярные группы в положение 16 α с целью увеличения растворимости в воде, доступности в мозге, и эффективности нейроактивных стероидов, как описано в Kasal et al., J. Med. Chem., 52(7), 2119-2115 (2009).

- ⁵ В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, (например, аллопрегнанолон), вводят индивиду под общим наркозом.

Аnestезирующие средства и седативные средства

- Аnestезирующее (например, общее anestезирующее) средство или седативное средство представляет собой лекарственное средство, которое приводит к, вызывает, и ¹⁰ поддерживает обратимую потерю сознания. Седативное средство представляет собой вещество, которое вызывает седативный эффект путем уменьшения раздражительности или возбуждения у индивида. Внутривенные инъекции анестетиков обычно предпочитают ингаляции, внутримышечным или под кожным инъекциям, поскольку они быстрее, обычно менее болезненны и более надежны. Типичные анестетики включают пропофол, ¹⁵ этomidат, барбитураты (например, пентобарбитал, метогекситал, тиопентон/тиопентал), бензодиазепины (например, описанные в настоящем документе, например, мидазолам), и кетамин.

В некоторых вариантах осуществления индивид, которому ввели anestезирующее средство или анестетик, находится под действием общего наркоза.

- ²⁰ Бензодиазепины

Бензодиазепин представляет собой соединение, основой химической структуры которого является бензольное кольцо, соединенное с диазепиновым кольцом. Первый бензодиазепин, хлордиазепоксид, был открыт 1955.

- Бензодиазепины могут усиливать эффект нейромедиатора гамма-аминомасляной ²⁵ кислоты (GABA) на receptor GABA_A, и в результате могут обладать свойствами успокаивающего средства, снотворного (вызывающего сон), успокаивающего (противотревожного), противосудорожного средства, или миорелаксанта.

- Бензодиазепины классифицируют как короткодействующие, со средней ³⁰ продолжительностью действия или длительно действующие. Типичные бензодиазепины включают алпразолам, бретазенил, бромазепам, бротизолам, хлордиазепоксид, цинолазепам, клоназепам, клоразепат, клотиазепам, клоксазолам, делоразепам, диазепам, эстазолам, этизолам, этил лофлазепат, флунилтразепам, флуразепам, флунилтразепам, галазепам, кетазолам, лорпазолам, лоразепам, лорметазепам, медазепам, мидазолам, ниметазепам, нитразепам, нордазепам, оксазепам, феназепам, пиназепам, ³⁵ празепам, премазепам, пиразолам, квазепам, темазепам, татразепам и триазолам.

Обычно используемый анестетик представляет собой мидазолам. В некоторых вариантах осуществления бензодиазепин представляет собой мидазолам.

Барбитураты

- Барбитураты представляют собой лекарственные средства, которые используют в ⁴⁰ качестве ЦНС-депрессантов и используют, например, для индукции мягкого седативного эффекта, общего наркоза; и применяют в качестве анксиолитического, снотворного, противосудорожного, обезболивающего средства. К побочным действиям барбитуратов относится возможность развития зависимости, например, физической и психологической зависимости.

- ⁴⁵ Барбитураты можно классифицировать, например, как ультракороткого действия, короткого/среднего действия, и продолжительного действия. Типичные барбитураты включают пентобарбитал, аллобарбитал, амобарбитал, апробарбитал, барбитал, браллобарбитал.

Пропофол

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) представляет собой лекарственное средство, применяемое внутривенно, которое вызывает потерю сознания и может применяться с другими общими анестетиками. Основными преимуществами являются благоприятные условия для проведения операции и быстрое восстановление сознания, но имеются недостатки, которые включают относительно высокое число случаев апноэ и снижение артериального давления.

В данном контексте "нейроактивный стероид" также включает фармацевтически приемлемые, фармакологически активные производные указанных веществ (например, нейроактивных стероидов, включая индивидуальные энантиомеры нейроактивных стероидов (правовращающие и левовращающие энантиомеры)) и их фармацевтически приемлемые соли, смеси энантиомеров и их фармацевтически приемлемые соли и активные метаболиты и их фармацевтически приемлемые соли, если не указано иное. Следует понимать, что в некоторых случаях может возникнуть необходимость в корректировке доз энантиомеров, производных и метаболитов на основе относительной активности рацемической смеси.

В данном контексте "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным описанных соединений, где исходное соединение модифицируют путем создания их солей присоединения основания или солей присоединения кислоты. Примеры

фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Такие обычно применяемые нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная кислоты; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликоловая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, нафтилинсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, и изэтионовая кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли соединений могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены при взаимодействии этих соединений в формах свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси воды и растворителя; обычно предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, p. 704.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в описании для обозначения соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые подходят, с медицинской точки зрения, для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риска.

Соединения, описанные в данном документе, такие как нейроактивные стероиды,

как правило, содержат один или несколько хиральных центров, и, таким образом, существуют в виде одного или нескольких стереоизомеров. Такие стереоизомеры могут быть получены и/или выделены в виде одного энантиомера, смеси диастереомеров, или рацемической смеси.

- 5 В данном контексте термин "стереоизомеры" относится к соединениям, состоящим из одних и тех же атомов, имеющих порядок связей, но имеющих другие трехмерные расположения атомов, которые не являются взаимозаменяемыми. Трехмерные структуры называют конфигурациями. В данном контексте термин "энантиомеры" относится к двум стереоизомерам, которые не являются зеркальными отражениями
- 10 друг друга. В данном контексте термин "оптический изомер" является синонимом термина "энантиомер". В данном контексте термин "диастереомер" относится к двум стереоизомерам, которые не являются зеркальным отражением, но и не совмещаются. Термины "рацемат", "рацемическая смесь" или "рацемическая модификация" относятся к смеси, состоящей из равных частей энантиомеров. Термин "хиральный центр"
- 15 относится к атому углерода, к которому присоединены четыре различные группы. Возможный вариант соответствующей хиральной колонки, элюента и условий, необходимых для осуществления разделения пары энантиомеров, с использованием стандартных способов, хорошо известны специалисту в данной области (смотреть, например, Jacques, J. et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc. 1981).

Дозы и фармакокинетика

- Композиции, описанные в настоящем документе, содержат терапевтически эффективное количество нейроактивного стeroида, такого как аллопрегнанолон, и терапевтически эффективное количество бензодиазепина или анестезирующего/
- 25 седативного средства. В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стeroид и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство включают в состав в одной композиции или дозе. В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стeroид и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство вводят по отдельности. В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стeroид и бензодиазепин или
 - 30 анестезирующее/седативное средство вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стeroид и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство вводят по отдельности и последовательно. В целом, по меньшей мере одно из указанного, нейроактивный стeroид и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство вводят парентерально (например, интраназально, буккально, внутривенно
 - 35 или внутримышечно, например, с помощью внутримышечной (IM) инъекции или внутривенно). В некоторых вариантах осуществления как нейроактивный стeroид, так и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство вводят парентерально (например, интраназально, буккально, внутривенно или внутримышечно).

- В одном варианте осуществления нейроактивный стeroид и/или бензодиазепин или
- 40 анестезирующее/седативное средство вводят в дозе, эквивалентной парентеральному введению приблизительно от 0,1 нг до 100 г на кг массы тела, приблизительно от 10 нг до 50 г на кг массы тела, приблизительно от 100 нг до 1 г на кг массы тела, приблизительно от 1 мкг до 100 мг на кг массы тела, приблизительно от 10 мкг до 10 мг на кг массы тела, приблизительно от 100 мкг до 5 мг на кг массы тела,
 - 45 приблизительно от 250 мкг до 3 мг на кг массы тела, приблизительно от 500 мкг до 2 мг на кг массы тела, приблизительно от 1 мкг до 50 мг на кг массы тела, приблизительно от 1 мкг до 500 мкг на кг массы тела; и приблизительно от 1 мкг до 50 мкг на кг массы тела. Альтернативно количество нейроактивного стeroида и/или бензодиазепина или

анестезирующего/седативного средства, введенного для достижения терапевтической эффективной дозы, составляет приблизительно 0,1 нг, 1 нг, 10 нг, 100 нг, 1 мкг, 10 мкг, 100 мкг, 1 мг, 1,5 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 500 мг на кг массы тела или больше.

В одном варианте осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной болюсной инфузии в дозе, эквивалентной парентеральному введению приблизительно от 0,1 нг до 100 г на кг массы тела, приблизительно от 10 нг до 50 г на кг массы тела, приблизительно от 100 нг до 1 г на кг массы тела, приблизительно от 1 мкг до 100 мг на кг массы тела, приблизительно от 1 мкг до 50 мг на кг массы тела, приблизительно от 10 мкг до 5 мг на кг массы тела, приблизительно от 100 мкг до 500 мкг на кг массы тела, приблизительно от 100 мкг до 400 мкг на кг массы тела, приблизительно от 150 мкг до 350 мкг на кг массы тела, приблизительно от 250 мкг до 300 мкг на кг массы тела. В одном варианте осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной болюсной инфузии в дозе, эквивалентной парентеральному введению приблизительно от 100 до 400 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной болюсной инфузии в количестве приблизительно от 150 до 350 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной болюсной инфузии в количестве приблизительно от 250 до 300 мкг/кг. В конкретных вариантах осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной болюсной инфузии в дозе эквивалентной 100 мкг/кг, 125 мкг/кг, 150 мкг/кг, 175 мкг/кг, 200 мкг/кг, 225 мкг/кг, 250 мкг/кг, 260 мкг/кг, 270 мкг/кг, 280 мкг/кг, 290 мкг/кг, 300 мкг/кг, 325 мкг/кг, или 350 мкг/кг.

В одном варианте осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной болюсной инфузии в дозе, эквивалентной парентеральному введению приблизительно от 0,1 нмоль/л до 100 мкмоль/л на кг массы тела, приблизительно от 1 нмоль/л до 10 мкмоль/л на кг массы тела, приблизительно от 10 нмоль/л до 10 мкмоль/л на кг массы тела, приблизительно от 100 нмоль/л до 10 мкмоль/л на кг массы тела, приблизительно от 300 нмоль/л до 5 мкм/л на кг массы тела, приблизительно от 500 нмоль/л до 5 мкм/л на кг массы тела; приблизительно от 750 нмоль/л до 1 мкм/л на кг массы тела. Альтернативно количество нейроактивного стероида, введенного для достижения терапевтической эффективной дозы, составляет приблизительно 0,1 нг, 1 нг, 10 нг, 100 нг, 1 мкг, 10 мкг, 100 мкг, 1 мг, 1,5 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 500 мг на кг массы тела или больше.

В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид и/или бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство можно вводить один раз или несколько раз в день. Продолжительность лечения может составлять, например, один раз в день в течение периода времени приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дней или больше. В некоторых вариантах осуществления вводят либо однократную дозу в форме индивидуальной дозированной единицы, либо несколько меньших дозированных единиц, либо путем многократного введения разделенных доз с определенной периодичностью. Например, дозированную единицу можно вводить приблизительно от 0 часов до 1 часа, приблизительно от 1 часа до 24 часов, приблизительно от 1 часа до 72 часов, приблизительно от 1 часа до 120 часов, или приблизительно от 24 часов до по меньшей мере приблизительно 120 часов после повреждения. Альтернативно дозированную

единицу можно вводить приблизительно через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 40, 48, 72, 96, 120 часов или больше после повреждения. Следующие дозированные единицы можно вводить в любое время после начального введения, благодаря чему достигается терапевтический эффект. Например, дополнительные дозированные единицы можно вводить для защиты субъекта от второй волны отека мозга, который может произойти в течение первых нескольких дней после повреждения.

Площадь под кривой (AUC) относится к площади под кривой, которая изображает концентрацию в сыворотке (нмоль/л) нейроактивного стероида и/или бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства в течение того или иного времени после IV введения эталонного нейроактивного стероида или стандарта бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства. Под "эталонным нейроактивным стероидом" или "стандартом бензодиазепина" или "стандартом анестезирующего/седативного средства" подразумевают композицию нейроактивного стероида или бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства, которое служит в качестве основы для определения общей дозы в час нейроактивного стероида и/или бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства, которую вводят человеческому индивиду с эпилепсией или эпилептическим статусом для достижения желаемого положительного эффекта, т.е. положительного терапевтического ответа, который улучшается, по сравнению с ответом, наблюдаемым без введения нейроактивного стероида и/или бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства. В варианте осуществления доза нейроактивного стероида и/или бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства, которую вводят, обеспечивает конечный уровень в сыворотке нейроактивного стероида и/или бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства

приблизительно от 100 нг/мл до 1000 нг/мл, приблизительно от 1100 нг/мл до 1450 нг/мл, приблизительно от 100 нг/мл до 250 нг/мл, приблизительно от 200 нг/мл до 350 нг/мл, приблизительно от 300 нг/мл до 450 нг/мл, приблизительно от 350 нг/мл до 450 нг/мл, приблизительно от 400 нг/мл до 550 нг/мл, приблизительно от 500 нг/мл до 650 нг/мл, приблизительно от 600 нг/мл до 750 нг/мл, приблизительно от 700 нг/мл до 850 нг/мл, приблизительно от 800 нг/мл до 950 нг/мл, приблизительно от 900 нг/мл до 1050 нг/мл, приблизительно от 1000 нг/мл до 1150 нг/мл, приблизительно от 100 нг/мл до 1250 нг/мл, приблизительно от 1200 нг/мл до 1350 нг/мл, приблизительно от 1300 нг/мл до 1500 нг/мл. В конкретных вариантах осуществления уровень в сыворотке нейроактивного стероида и/или бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства составляет приблизительно 100 нг/мл, 250 нг/мл, 300 нг/мл, 350 нг/мл, 360 нг/мл, 370 нг/мл, 380 нг/мл, 390 нг/мл, 400 нг/мл, 410 нг/мл, 420 нг/мл, 430 нг/мл, 440 нг/мл, 450 нг/мл, 500 нг/мл, 750 нг/мл, 900 нг/мл, 1200 нг/мл, 1400 нг/мл, или 1600 нг/мл.

В варианте осуществления доза нейроактивного стероида, которую вводят, обеспечивает конечный уровень в сыворотке нейроактивного стероида приблизительно от 100 нмоль/л до 5000 нмоль/л, приблизительно от 100 нмоль/л до 2500 нмоль/л, приблизительно от 100 нмоль/л до 1000 нмоль/л, приблизительно от 100 нмоль/л до 500 нмоль/л, приблизительно от 100 нмоль/л до 250 нмоль/л, приблизительно от 100 нмоль/л до 200 нмоль/л, приблизительно от 125 нмоль/л до 175 нмоль/л или приблизительно от 140 нмоль/л до 160 нмоль/л. В конкретных вариантах осуществления уровня в сыворотке нейроактивного стероида и/или бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства составляет приблизительно 100 нмоль/л, 125 нмоль/л, 150 нмоль/л, 175 нмоль/л, 200 нмоль/л, 250 нмоль/л, 300 нмоль/л, 350 нмоль/л, 500 нмоль/л, 750 нмоль/л, 1000 нмоль/л, 1500 нмоль/л, 2000 нмоль/л, 2500 нмоль/л,

или 5000 нмоль/л.

В некоторых вариантах осуществления введение нейроактивного стероида и бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства включает период времени, в который постепенно снижается применение бензодиазепиновой терапии или

5 анестезирующего/седативного средства.

В данном контексте "отучение" или "отучающая доза" относится к протоколу введения, в котором уменьшают дозу, которую вводят пациенту, и таким образом осуществляют постепенное уменьшение и последующее прекращение применения бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства, либо в течение заданного

10 периода времени, либо в течение времени, установленного имперически врачом на основании постоянного контроля терапевтического ответа индивида. Период "отучающего" применения бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства может составлять приблизительно 12, 24, 36, 48 часов или больше. Альтернативно

15 период "отучающего" применения бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства может изменяться приблизительно от 1 до 12 часов, приблизительно от 12 до 48 часов, или приблизительно от 24 до 36 часов. В некоторых вариантах осуществления периода "отучающего" применения бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства составляет приблизительно 24 часа.

Используемое "отучение" может быть "линейным отучением". Например, "10% линейное отучение" от дозы 500 мг будет составлять 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50 мг. Альтернативно можно использовать "экспоненциальное отучение", при котором, если в качестве примера используется программа, представленная выше, "экспоненциальное отучение" будет составлять, например, 500, 450, 405, 365, 329, 296, 266, 239 мг, и т.д. Таким образом, приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%,

25 или 40% линейное или экспоненциальное "отучение" можно использовать в способах по изобретению. Кроме того, можно использовать линейное или экспоненциальное "отучение" приблизительно от 1% до 5%, приблизительно от 6% до 10%, приблизительно от 11% до 15%, приблизительно от 16% до 20%, приблизительно от 21% до 25%,

30 приблизительно от 26% до 30%, приблизительно от 31% до 35%, приблизительно от 36% до 40%.

В других вариантах осуществления применение нейроактивного стероида и бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства включает заключительный период времени, в который постепенно уменьшают применение нейроактивного стероида.

35 В данном контексте "постепенно снижающееся введение", "постепенно снижающаяся доза", и "нисходящая постепенно снижающаяся доза" относится к протоколу введения, в котором уменьшают дозу, которую вводят пациенту, и таким образом, осуществляют постепенное уменьшение и последующее прекращение применения нейроактивного стероида, либо в течение заданного периода времени, либо в течение времени,

40 установленного эмпирически врачом на основании постоянного контроля терапевтического ответа индивида. Период постепенно снижающегося применения нейроактивного стероида может составлять приблизительно 12, 24, 36, 48 часов или больше. Альтернативно период постепенно снижающегося применения нейроактивного стероида может изменяться приблизительно от 1 до 12 часов, приблизительно от 12 до

45 48 часов, или приблизительно от 24 до 36 часов. В некоторых вариантах осуществления периода постепенно снижающегося применения нейроактивного стероида составляет приблизительно 24 часа.

Используемое постепенное уменьшение дозы лекарства может быть "линейным"

уменьшением. Например, "10%" линейное постепенное уменьшение дозы от 500 мг будет составлять 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50 мг. Альтернативно можно использовать экспоненциальное постепенное уменьшение дозы, при котором, если в качестве примера используется программа, представленная выше, экспоненциальное постепенное уменьшение дозы будет составлять, например, 500, 450, 405, 365, 329, 296, 266, 239, и т.д. Таким образом, приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% или 40% линейное или экспоненциальное постепенное уменьшение дозы можно использовать в способах по изобретению. Кроме того, можно использовать линейное или экспоненциальное постепенное уменьшение дозы приблизительно от 1% до 5%,
 10 приблизительно от 6% до 10%, приблизительно от 11% до 15%, приблизительно от 16% до 20%, приблизительно от 21% до 25%, приблизительно от 26% до 30%, приблизительно от 31% до 35%, приблизительно от 36% до 40%. В некоторых вариантах осуществления снижение дозы представляет собой приблизительно 25% линейное снижение.

Если у индивида, получающего терапию, наблюдается частичный ответ, или

15 отсутствие ответа после завершения первого цикла терапии, последующие курсы лечения нейроактивным стероидом могут потребоваться для достижения частичного или полного терапевтического ответа. Таким образом, по окончании периода отдыха от первого периода лечения, который мог включать постоянный режим дозирования нейроактивного стероида или двухуровневый режим дозирования нейроактивного
 20 стероида и/или бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства, индивид может получить один или более дополнительных периодов лечения, включающих либо постоянный, либо двухуровневый режим дозирования нейроактивного стероида и/или бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства. Такой период отдыха между периодами лечения обозначается в описании как период перерыва. Следует
 25 понимать, что продолжительность периода перерыва в лечении зависит от степени ответа индивида (т.е. полный или частичный ответ), достигнутого в любой из предшествующих периодов лечения нейроактивным стероидом.

В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии в течение приблизительно от 5 минут до 1 недели; приблизительно от 30 минут до 24 часов, приблизительно от 1 часа до 12 часов, приблизительно от 2 часов до 12 часов, приблизительно от 4 часов до 12 часов, приблизительно от 6 часов до 12 часов, приблизительно от 6 часов до 10 часов; приблизительно от 5 минут до 1 часа, приблизительно от 5 минут до 30 минут; приблизительно от 12 часов до 1 недели, приблизительно от 24 часов до 1 недели, приблизительно от 2 дней до 5 дней, или
 35 приблизительно от 3 дней до 5 дней. В одном варианте осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии в течение приблизительно 5, 10, 15, 30, 45 или 60 минут или больше; приблизительно 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 или 24 часов или больше; приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней или больше.

Указанные многократные сеансы лечения обозначаются в описании как

40 поддерживающие циклы, где каждый поддерживающий цикл включает завершенный постоянный или двухуровневый режим дозирования нейроактивного стероида или бензодиазепина. Фраза "завершенный двухуровневый режим дозирования прогестерона, аллопрегнанолона, или синтетического прогестина" означает, что пациенту вводили дозы нейроактивного стероида или бензодиазепина первого и второго периода.
 45 Необходимость проведения многократных поддерживающих циклов можно оценить путем мониторинга физиологического или поведенческого улучшения у пациента. Продолжительность времени между поддерживающими циклами может составлять приблизительно 1 час, 15 часов, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней или другие

периоды времени, входящие в диапазон приблизительно от 1 дня до 14 дней.

В некоторых вариантах осуществления цикл поддерживающего лечения составляет приблизительно 2 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл поддерживающего лечения составляет приблизительно 3 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл поддерживающего лечения составляет приблизительно 4 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл поддерживающего лечения составляет приблизительно 5 дней.

В некоторых вариантах осуществления цикл поддерживающего лечения начинают через приблизительно от 30 минут до 24 часов, приблизительно от 30 минут до 12 часов, приблизительно от 30 минут до 8 часов, приблизительно от 30 минут до 4 часов,

10 приблизительно от 30 минут до 2 часов, приблизительно от 30 минут до 1 часа после введения начальной болюсной инфузии. В некоторых вариантах осуществления цикл поддерживающего лечения начинают через 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часов или больше после введения начальной болюсной инфузии.

15 В одном варианте осуществления в цикле поддерживающего лечения нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии в количестве нейроактивного стероида/единицу времени приблизительно от 20 до 5000 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления в цикле поддерживающего лечения нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии в количестве нейроактивного стероида/единицу времени

20 приблизительно от 20 до 2500 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления в цикле поддерживающего лечения нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии в количестве нейроактивного стероида/единицу времени приблизительно от 20 до 500 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии со скоростью приблизительно от 20 до 250 мкг/кг/час.

25 В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии в количестве нейроактивного стероида/единицу времени приблизительно от 20 до 200 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии в количестве нейроактивного стероида/единицу времени приблизительно от 20 до 150 мкг/кг/час. В

30 некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии в количестве нейроактивного стероида/единицу времени приблизительно от 50 до 100 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии в количестве нейроактивного стероида/единицу времени приблизительно от 70 до 100 мкг/кг/час. В

35 конкретных вариантах осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии в количестве нейроактивного стероида/единицу времени приблизительно 25 мкг/кг/час, 50 мкг/кг/час, 75 мкг/кг/час, 80 мкг/кг/час, 85 мкг/кг/час, 86 мкг/кг/час, 87 мкг/кг/час, 88 мкг/кг/час, 89 мкг/кг/час, 90 мкг/кг/час, 100 мкг/кг/час, 125 мкг/кг/час, 150 мкг/кг/час, или 200 мкг/кг/час.

40 В одном варианте осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии в дозе, эквивалентной парентеральному введению приблизительно от 0,1 нг до 100 г на кг массы тела, приблизительно от 10 нг до 50 г на кг массы тела, приблизительно от 100 нг до 1 г на кг массы тела, приблизительно от 1 мкг до 100 мг на кг массы тела, приблизительно от 1 мкг до 50 мг на кг массы тела, приблизительно

45 от 10 мкг до 5 мг на кг массы тела; и приблизительно от 100 мкг до 1000 мкг на кг массы тела. В одном варианте осуществления нейроактивный стероид вводят в виде внутривенной инфузии в дозе, эквивалентной парентеральному введению приблизительно от 0,1 нмоль/л до 100 мкмоль/л на кг массы тела, приблизительно от

1 нмоль/л до 10 мкмоль/л на кг массы тела, приблизительно от 10 нмоль/л до 10 мкмоль/л на кг массы тела, приблизительно от 100 нмоль/л до 10 мкмоль/л на кг массы тела, приблизительно от 300 нмоль/л до 5 мкмоль/л на кг массы тела, приблизительно от 500 нмоль/л до 5 мкмоль/л на кг массы тела, и приблизительно от 750 нмоль/л до 5 мкмоль/л на кг массы тела.

5 Альтернативно количество нейроактивного стероида, введенного для достижения терапевтической эффективной дозы, составляет приблизительно 0,1 нг, 1 нг, 10 нг, 100 нг, 1 мкг, 10 мкг, 100 мкг, 1 мг, 1,5 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг,

10 80 мг, 90 мг, 100 мг, 500 мг на кг массы тела или больше.

В данном контексте, "приблизительно" означает приблизительно плюс или минус десять процентов.

Композиции

Композиции, описанные в настоящем документе, содержат нейроактивный стероид и/или бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит как нейроактивный стероид, так и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство.

Вещества, формирующие матрицу

Вещества, формирующие матрицу, представляют собой вещества, которые образуют прочные, вязкие гели при гидратации и позволяют обеспечить контроль диффузии и высвобождения лекарственного средства. В гидрофильных матричных системах вещества, формирующие матрицу, равномерно включены по всему объему таблетки. После контакта с водой наружный слой таблетки частично гидратируется с образованием слоя геля. Скорость диффузии препарата(ов) из гелевого слоя и скорость эрозии слоя геля определяют в общей скорости диффузии таблетки и доставки лекарства. Примеры веществ, образующих матрицу, включают простые эфиры целлюлозы, которые растворимы в воде, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

Солюбилизация нейроактивных стероидов

Многие нейроактивные стероиды обладают ограниченной растворимостью в воде. В целях предоставления препаратов, позволяющих доставлять терапевтически эффективные дозы можно использовать различные способы повышения растворимости и биодоступности нейроактивных стероидов. Смотреть, например, "Water-Insoluble Drug Formulation", 2nd Edition, edited by Rong Liu (CRC Press, Boca Raton, FL, 2008). С использованием методик, описанных ниже, можно получить солюбилизованный препарат одного или более нейроактивных стероидов. Указанные солюбилизованные препараты могут быть дополнительно включены в композиции для парентерального и непарентерального введения, описанные в разделах 2 и 3.

Комплексы включения

Растворимость нейроактивных стероидов может быть улучшена путем образования комплексов включения (например, соединений "хозяин-гость"). Комплексы включения образуются, когда неполярная молекула (т.е. "гость", например, лекарственное средство с низкой стабильностью в воде) или часть молекулы помещают в неполярный карман другой молекулы или группы молекул (т.е. "хозяина"). Если молекула- или молекулы- "хозяин" обладают хорошей растворимостью в воде, растворимость комплекса "хозяин-гость" будет больше, чем растворимость одного "гостя".

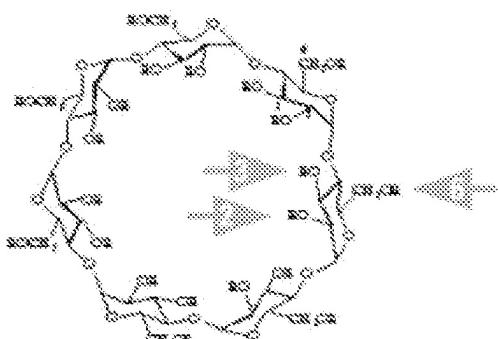
Комpleксы включения, содержащие или включающие один или более нейроактивных

стериоидов, могут быть образованы с использованием любой подходящей молекулы- или молекул-“хозяина”. Например, растворимость в воде нейроактивных стериоидов можно увеличить путем образования комплексов включения с циклодекстринами. Комpleксы стероид-циклодекстрин известны в данной области. Смотреть, например, патент США №7569557, Backensfeld, et al., и опубликованную патентную заявку США № US 2006/0058262, Zoppetti, et al.

Декстраны представляют собой растворимые полисахариды, получаемые из бактерий и дрожжей. Они характеризуются преобладанием (>95) $\alpha(1\text{-}6)$ связей в основной цепи и наличием в различных соотношениях $\alpha(1\text{-}2)$, $\alpha(1\text{-}3)$ и $\alpha(1\text{-}4)$ связей, обычно в точках ветвления 1, 2. Декстрины представляют собой частично гидролизованные гомополимеры глюкозы, состоящие исключительно из (1-4) линейных связей.

Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, содержащие или включающие шесть (α -циклодекстрин), семь (β -циклодекстрин), восемь (γ -циклодекстрин), или более α -(1,4)- связанных остатков глюкозы. Гидроксильные группы циклодекстринов ориентированы на внешнюю сторону кольца, тогда как гликозидный кислород и два кольца из незаменяемых атомов водорода направлены в сторону полости кармана. В результате, циклодекстрины имеют внутреннюю гидрофобную полость в сочетании с гидрофильной внешней областью, которая обеспечивает растворимость в воде. В результате объединения с гидрофобным лекарственным средством, таким как нейроактивный стероид, нейроактивный стероид (т.е. “гость”) вводится во внутреннюю гидрофобную часть циклодекстрина (т.е. “хозяина”). Комплекс “хозяин-гость” сохраняет растворимость в воде, благодаря гидрофильной внешней области кольца циклодекстрина.

Комплексы нейроактивный стероид-циклодекстрин могут быть включены, насколько позволяет растворимость, в любой из препаратов для парентерального или непарентерального введения, описанных ниже. При необходимости, растворимость в воде твердых комплексов нейроактивный стероид-циклодекстрин можно дополнительно увеличить путем выделения комплекса нейроактивный стероид-циклодекстрин в виде твердого вещества с помощью лиофилизации и/или с помощью микронизации твердого комплекса нейроактивный стероид-циклодекстрин.



Указанная циклическая ориентация обеспечивает структуру усеченного конуса, который является гидрофильным снаружи и липофильным внутри. Циклодекстриновые комплексы образуются, когда молекула “гость” частично или полностью содержится во внутренней полости. Исходные α -, β -, и γ -циклодекстрины (в особенности β) имеют ограниченную растворимость в воде и проявляют токсичность при парентеральном введении. Таким образом, структура исходного циклодекстрина может быть химически модифицирована для получения безопасного при парентеральном введении CD-производного. Модификации обычно производят с одним или более гидроксилами в

положениях 2, 3, или 6.

Комплексы нейроактивный стероид-циклогексстрин создают предпочтительно из циклогексстрина, выбранного из группы, состоящей из α -циклогексстрина, β -циклогексстрин, γ -циклогексстрин и их производных. Циклогексстрин может быть химически модифицированным, так что некоторые или все первичные или вторичные гидроксильные группы макрощела, или и те и другие группы, замещаются пендантной группой. Подходящие пендантные группы включают, но без ограничения сульфинил, сульфонил, фосфат, ацил, и C_1-C_{12} алкильные группы, необязательно замещенные одной или более (например, 1, 2, 3, или 4) гидрокси, карбокси, карбонил, ацил, окси, оксо группами; или их комбинацией. Способы модификации указанных спиртовых остатков известны в данной области, и многие производные циклогексстринов представлены на рынке, в том числе сульфобутиловый эфир β -циклогексстринов доступен под торговым названием CAPTISOL® от Ligand Pharmaceuticals (La Jolla, CA).

Примеры циклогексстринов, подходящих для использования в композициях

нейроактивного стероида, например, аллопрегнанолона, могут включать циклогексстрины, описанные в патентах США №5874418; №6046177; и №7635733, которые включены в описание посредством ссылки. Другие примеры подходящих циклогексстринов для использования в препаратах нейроактивного стероида включают без исключения α -циклогексстрин; β -циклогексстрин; γ -циклогексстрин; метил- α -циклогексстрин; метил- β -циклогексстрин; метил- γ -циклогексстрин; этил- β -циклогексстрин; бутил- α -циклогексстрин; бутил- β -циклогексстрин; бутил- γ -циклогексстрин; пентил- γ -циклогексстрин; гидроксиэтил- β -циклогексстрин; гидроксиэтил- γ -циклогексстрин; 2-гидроксипропил- α -циклогексстрин; 2-гидроксипропил- β -циклогексстрин; 2-гидроксипропил- γ -циклогексстрин; 2-гидроксибутил- β -циклогексстрин; ацетил- α -циклогексстрин; ацетил- β -циклогексстрин; ацетил- γ -циклогексстрин; пропионил- β -циклогексстрин; бутирил- β -циклогексстрин; сукцинил- α -циклогексстрин; сукцинил- β -циклогексстрин; сукцинил- γ -циклогексстрин; бензоил- β -циклогексстрин; пальмитил- β -циклогексстрин; толуолсульфонил- β -циклогексстрин; ацетиметил- β -циклогексстрин; ацетилбутил- β -циклогексстрин; гликозил- α -циклогексстрин; гликозил- β -циклогексстрин; гликозил- γ -циклогексстрин; мальтозил- α -циклогексстрин; мальтозил- β -циклогексстрин; мальтозил- γ -циклогексстрин; карбоксиметиловый эфир α -циклогексстра; карбоксиметиловый эфир β -циклогексстра; карбоксиметиловый эфир γ -циклогексстра; карбоксиметилэтан β -циклогексстрин; фосфатный эфир α -циклогексстра; фосфатный эфир β -циклогексстра; фосфатный эфир γ -циклогексстра; 3-триметиламмоний-2-гидроксипропил- β -циклогексстрин; сульфобутиловый эфир β -циклогексстра; карбоксиметил- α -циклогексстрин; карбоксиметил- β -циклогексстрин; карбоксиметил- γ -циклогексстрин, и их комбинации.

Предпочтительные циклогексстрины включают, но без ограничения алкил-циклогексстрины, гидроксиалкил-циклогексстрины, такие как гидроксипропил- β -циклогексстрин, карбоксиалкил-циклогексстрины и сульфоалкиловый эфир циклогексстринов, такие как сульфобутиловый эфир β -циклогексстра.

В конкретных вариантах осуществления циклогексстрин представляет собой альфа, бета, или гамма циклогексстрин, имеющий несколько зарядов (например, положительных или отрицательных) на поверхности. В более конкретных вариантах осуществления циклогексстрин представляет собой β -циклогексстрин, содержащий или включающий несколько функциональных групп которые отрицательно заряжены при физиологических значениях pH. Примеры таких функциональных групп включают, но без ограничения

группы карбоновой кислоты (карбоксилат), сульфонат (RSO_3^-), фосфонатные группы, фосфинатные группы и аминокислоты, которые отрицательно заряжены при физиологических значениях рН. Заряженные функциональные группы могут быть связаны непосредственно с циклодекстринами или могут быть присоединены с помощью спейсера, такого как алкиленовая цепь. Число атомов углерода в алкиленовой цепи может варьировать, но обычно составляет приблизительно от 1 до 10 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода, более предпочтительно 1-4 атомов углерода. Высокосульфатированные циклодекстрины описаны в патенте США №6316613.

В одном варианте осуществления циклодекстрины представляют собой β -циклодекстрин, функционализированный несколькими группами сульфобутилового эфира. Такой циклодекстрин продается под торговым названием CAPTISOL®.

CAPTISOL® представляет собой полиационное производное бета-циклодекстрина с солью сульфоната натрия, отделенной от липофильной полости спейсерной группой бутилового эфира или сульфобутиловым эфиром (SBE).

CAPTISOL® не является отдельным химическим веществом, но включает большое количество полимерных структур различной степени замещенности и изомеров с позиционными/региональными различиями, предписываемыми и контролируемыми для единого образца с помощью патентованного процесса производства, последовательно применяемого на практике и улучшаемого для контроля примесей.

CAPTISOL® содержит от шести до семи групп сульфобутилового эфира на молекулу циклодекстрина.

Вследствие очень низкого значения рKa групп сульфоновой кислоты, CAPTISOL® имеет многочисленные отрицательные заряды при физиологических значениях рН. Цепь из четырех бутиловых углеродов в сочетании с отталкиванием отрицательных зарядов концевых групп создает возможность для "вытягивания" полости циклодекстрина. В результате обеспечивается более сильное связывание с лекарствами-кандидатами, чем связывание, которое можно достичь при использовании других модифицированных циклодекстринов. Также создается возможность ионных взаимодействий между циклодекстрином и положительно заряженной молекулой лекарства. Кроме того, указанные производные придают молекуле улучшенную растворимость и безопасность при парентеральном введении. По сравнению с бета-циклодекстрином, CAPTISOL® обеспечивает более высокие характеристики взаимодействия и превосходную растворимость в воде выше 100 грамм/100 мл, что составляет 50-кратное увеличение.

В других вариантах осуществления циклодекстрины имеют несколько функциональных групп, которые заряжены отрицательно при физиологических значениях рН. Подходящие положительно заряженные группы включают, но без ограничения группы четвертичного аммония. Показательные циклодекстрины включают, но без ограничения моно-6(A)-бутиламмоний-6(A)-деокси-бета-циклодекстрин тозилат (BuAM-бета-CD) и амин- и гуанидин-дериватизированный β -циклодекстрин (PCD).

Предпочтительно, циклодекстрин представлен в количестве приблизительно от 0,1% до 40% масс./масс. общей композиции, предпочтительно приблизительно от 5% до 40% масс./масс., более предпочтительно приблизительно от 10% до 40% масс./масс., более предпочтительно приблизительно от 10% до 35% масс./масс. В определенных вариантах осуществления концентрация циклодекстринов составляет приблизительно от 15% до 35% масс./масс., предпочтительно приблизительно от 20% до 35% масс./масс., более предпочтительно приблизительно от 30% до 35% масс./масс. В одном варианте

осуществления композиция содержит приблизительно от 1 до 2, предпочтительно приблизительно 1,5 мг нейроактивного стероида (например, аллопрегнанолона) на мл циклодекстрина, например, CAPTISOL®.

Ионообменные смолы

- 5 Ионообменные смолы (IER) представляют собой высокомолекулярные водонерастворимые полимеры, содержащие или включающие фиксированные положительно или отрицательно заряженные функциональные группы в матрице, которые обладают сродством к противоположно заряженным противоионам. IER представляют собой твердые нерастворимые высокомолекулярные полиэлектролиты,
- 10 которые могут обмениваться ионами с окружающей средой обратимо и стехиометрически. IER представляют собой сополимер стирола (дивинилбензол), содержащий или включающий
- кислотные группы: карбоновые или сульфокислоты карбоксильные или сульфоновые в случае катионных E.R.

- 15 -основные группы: четвертичный аммоний в случае анионных E.R.

Исходя из природы ионных частиц, которые участвуют в обмене, процесс IE называют либо катионным обменом (CE), либо анионным обменом (AE). Процесс IE по характеру является конкурентным. На практике, лекарственное средство в ионной форме (как правило, раствор) смешивают с соответствующей IER с образованием комплекса,

- 20 называемого “резинат”.

Активность резинатов определяется несколькими факторами, такими как:

1. pH и температура раствора лекарственного средства;
2. Молекулярная масса и плотность заряда лекарственного средства и IER;
3. Геометрия;
- 25 4. Скорость перемешивания;
5. Ионная сила раствора лекарственного средства;
6. Степень сшивки и размер частиц IER;
7. Характер растворителя; и; и
8. Время контактирования между частицами лекарственного средства и IER.

- 30 Как правило, IER состоит из сферических шариков диаметром приблизительно 0,5-1,2 мм. Наиболее распространенным типом являются непрозрачные шарики желтого цвета, хотя описаны шарики другого цвета. Строение каждой сферической частицы IER сходно со строением частиц, входящих в состав гомогенного геля. Сжатие или расширение сферического объема, которое имеет место, соответствует ионному окружению, в котором находится IER.

- 35 Основным недостатком систем с контролируемым или пролонгированным высвобождением является демпинг дозы, что приводит к увеличению риска токсического воздействия. Ионообменные смолы обладают улучшенными свойствами удержания лекарственного средства и предотвращения демпинга дозы. Полимерные (физические) и ионные (химические) свойства ионообменной смолы обеспечивают более равномерное высвобождение лекарств, чем высвобождение из простых матриц (поскольку они обладают только физическими свойствами). Лекарство, заключенное в сильные резинаты IER, является самой простой формой системы доставки с контролируемым или замедленным высвобождением. Резинаты могут быть помещены непосредственно в капсулу, суспендированы в жидкости, суспендированы в матрицах или спрессованы в таблетки. Лекарство будет медленно высвобождаться за счет эффекта ионного обмена и абсорбироваться.

40 Микроинкапсулирование резинатов обеспечивает лучший контроль высвобождения

лекарства при пероральном применении или при высвобождении из депо. Абсорбция лекарства из покрытых оболочкой резинатов является следствием поступления противоионов в покрытые оболочкой резинаты и высвобождения ионов лекарства из комплекса лекарство-смола в результате процесса ионного обмена и диффузии ионов

5 лекарства через мембрану в среду растворения. Предусмотренная скорость высвобождения на необходимом уровне может быть получена путем оптимизации толщины покрытия. Микроинкапсулирование резинатов может быть достигнуто с помощью воздушно-сuspензионного метода нанесения оболочки (процесс Вюрстера), полимеризации на границе раздела фаз, упаривания летучего растворителя или

10 дражирования.

Модификация процесса нанесения оболочки на препараты резинатов, например, путем предварительной обработки полиэтиленгликолем 400, может быть использована для поддержания геометрии и улучшения процесса нанесения оболочки. Предварительно обработанные резинаты затем покрывают этилцеллюлозой или любым другим

15 нерастворимым в воде полимером. Полиэтиленгликоль помогает контролировать скорость набухания матрицы в воде, тогда как внешнее покрытие из этилцеллюлозы изменяет картину диффузии ионов в систему или из нее. Основным недостатком систем с контролируемым или пролонгированным высвобождением является демпинг дозы, что приводит к увеличению риска токсического воздействия. Ионообменные смолы 20 обладают улучшенными свойствами удержания лекарственного средства и предотвращения демпинга дозы. Полимерные (физические) и ионные (химические) свойства ионообменной смолы обеспечивают более равномерное высвобождение лекарств, чем высвобождение из простых матриц (поскольку они обладают только физическими свойствами).

25 Лекарство, заключенное в сильные резинаты IER, является самой простой формой системы доставки с контролируемым или замедленным высвобождением. Резинаты могут быть помещены непосредственно в капсулу, суспендированы в жидкости, суспендированы в матрицах или спрессованы в таблетки. Лекарство будет медленно высвобождаться за счет эффекта ионного обмена и абсорбироваться.

30 Существует несколько ионообменных смол, подходящих для внутривенного введения лекарства. Например, Shimada, et al., in Jpn J. Antibiot. 1985 Sep;38(9): 2496-502, описывает клиническое исследование немодифицированной сухой ионнобменной смолы для внутривенного применения, обработанной нормальным иммуноглобулином человека, SM-4300, которое показало эффективность препарата в отсутствии жаропонижающего 35 действия, опсонического эффекта или ухудшения заживления.

Липидные носители

Для облегчения применения нейроактивных стероидов, обладающих слабой растворимостью в воде, можно использовать различные липидные носители.

Липидные эмульсии

40 Нейроактивные стероиды могут быть объединены, суспендированы или растворены с использованием липидной эмульсии. Липидные эмульсии известны в данной области. Смотреть, например, патент США №6361792, Long, et. al.; патент США №7550155, Zhang, et al, и опубликованную патентную заявку США № US 2006/0067952. Препараты на основе липидных эмульсий обычно включают один или несколько нейроактивных 45 стероидов, масляный компонент, эмульгатор и воду.

Масляный компонент может представлять собой моноглицерид, диглицерид, триглицерид или их комбинации. В некоторых случаях масляный компонент включает сложный эфир, образованный одной или несколькими жирными кислотами и спиртом,

кроме глицерина. Масляный компонент может представлять собой, например, растительные масла, такие как миндальное масло, масло бурачника, масло семян черной смородины, кукурузное масло, сафлоровое масло, соевое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, оливковое масло, рапсовое масло, кокосовое масло, пальмовое масло, каноловое масло, или их комбинации. Растительные масла, как правило, представляют собой триглицерины с длинной цепью, полученные из C₁₄-C₂₂ жирных кислот. Масляный компонент может также включать триглицерины со средней длиной цепи, образованные из C₈-C₁₂ жирных кислот, например, масло Miglyol 812, Crodamol® GTCC-PN, или Neobees M-5.

Эмульгатор служит для стабилизации липидной эмульсии, предотвращая разделение эмульсии на отдельные масляную и водную фазы. Подходящие эмульгаторы включают, но без ограничения моно- и ди- эфиры жирных кислот и пропиленгликоля, полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и жирной кислоты, полиоксиэтиленовые эфиры жирной кислоты, сополимеры и блок-сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена, соли сульфатов жирных спиртов, эфиров сорбита и жирной кислоты, сложные эфиры полиэтиленгликоля и эфиров глицерина, эмульсификаторы на основе масел и восков, глицеролмоностеарат, глицериновые эфиры сорбита и жирной кислоты и фосфолипиды. В некоторых случаях эмульгатор представляет собой фосфолипид.

В некоторых случаях эмульгатор представляет собой производное витамина Е. Подходящие производные витамина Е, включают, но без ограничения α-токоферил оксалат, α-токоферил малонат, α-токоферил сукцинат, α-токоферил глутарат, α-токоферил адипинат, α-токоферил пимелат, α-токоферил суберат, α-токоферил азелаинат, и D-α-токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (витамин Е TPGS).

Типичные фосфолипиды включают фосфатидилхолин, лецитин (смесь эфира холина и фосфорилированного диацилглицерина), фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерин, фосфатидную кислоту, содержащую приблизительно от 4 до 22 атомов углерода, и чаще приблизительно от 10 до 18 атомов углерода и различной степени насыщения. Предпочтительно, фосфолипид является фосфолипидом природного происхождения. Природные фосфолипиды включают соевый лецитин, яичный лецитин, гидрированный соевый лецитин, гидрированный яичный лецитин, сфингозин, ганглиозиды и фитосфингозин и их комбинации.

Подходящие липидные эмульсии обычно содержат приблизительно от 1% до 40% масс./об. масляного компонента и приблизительно от 0,1% до 7,5% масс./об. эмульгатора. Подходящие коммерчески доступные липидные эмульсии включают липидные эмульсии, содержащие или состоящие из соевого масла, такие как Intralipid® 10%, Intralipid® 20%, и Intralipid® 30%, а также липидные эмульсии, содержащие или состоящие из смеси соевого масла и сафлорового масла, такие как Liposyn® II 10% и Liposyn® II 20%.

Липидные эмульсии могут содержать в некоторых случаях один или более дополнительных компонентов. Например, липидные композиции могут содержать один или более неводных совместимых сорасторителей, таких как спирт или гликоль. В некоторых предпочтительных композициях глицерин и/или пропиленгликоль присутствует в качестве сорасторителя.

Многие липидные эмульсии способны поддерживать рост бактерий. Соответственно, в некоторых случаях один или более компонентов могут быть добавлены к композиции липидной эмульсии, чтобы предотвратить или замедлить рост бактерий, например, динатрия эдетат, лимонная кислота, метабисульфат, бензиловый спирт, один или более парабенов, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота, или тимеросал.

Кроме того, липидные эмульсии могут содержать один или более веществ, используемых для изменения или стабилизации pH раствора, в том числе фосфатные буферы, ацетатные буферы и цитратные буферы.

В одном варианте осуществления композиция представляет собой эмульсию типа

5 масло-в-воде, содержащую или состоящую из терапевтически эффективного количества одного или более нейроактивных стероидов, растворенных в растворе, содержащем или состоящем из приблизительно от 1% масс./об. до 25% масс./об. соевого масла, приблизительно от 0,5% масс./об. до 7,5% масс./об. фосфолипида яичного желтка, и приблизительно от 0,5% масс./об. до 5% масс./об. совместимого сорасторовителя.

10 В другом варианте осуществления композиция представляет собой эмульсию масло-в-воде, содержащую или состоящую из терапевтически эффективного количества одного или более нейроактивных стероидов, растворенных в растворе, содержащем или состоящем из приблизительно от 1% масс./об. до 15% масс./об. соевого масла, приблизительно от 1% масс./об. до 15% масс./об. сафлорового масла, приблизительно 15 от 0,5% масс./об. до 7,5% масс./об. фосфолипида яичного желтка, и приблизительно от 0,5% масс./об. до 5% масс./об. совместимого сорасторовителя.

Липидные эмульсии можно применять, как описано выше, или можно включать в препараты для парентерального введения, описанные ниже.

Липосомы

20 Один или несколько нейроактивных стероидов могут быть включены в липосомы. Как известно в данной области, липосомы обычно получают из фосфолипидов или других липидных веществ. Смотреть, например, "Remington: The science and practice of pharmacy", 20th Edition, Jennaro et. al., (Phila, Lippencott, Williams, and Wilkens, 2000).

25 Липосомы получают из одно- или многослойных гидратированных жидких кристаллов, которые диспергированы в водной среде. Можно использовать любой нетоксичный, физиологически приемлемый и метаболизируемый липид, способный образовывать липосомы. Описанные композиции в форме липосом могут содержать, в дополнение к одному или нескольким нейроактивным стероидам, стабилизаторы, консерванты, наполнители и другие подходящие вспомогательные вещества.

30 Примерами подходящих липидов являются фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины), как природные, так и синтетические. Способы создания липосом известны в данной области. Смотреть, например, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York p. 33 et seq., 1976. Липосомы могут представлять собой катионные липосомы (например, на основе DOTMA, DOPE, DC-cholesterol) или анионные 35 липосомы. При необходимости липосомы могут дополнительно содержать белки для обеспечения воздействия на определенную клетку. Композицию, содержащую соединение и катионную липосому, можно ввести в кровь, притекающую к органу-мишени, или ингалировать в дыхательные пути для воздействия на клетки дыхательных путей.

40 Один или более нейроактивных стероидов могут быть включены в состав с использованием коммерчески доступных препаратов липосом, таких как LIPOFECTIN®, LIPOFECTAMIE® (GIBCO-BRL, Inc., Gaithersburg, Md.), SUPERFECT® (Qiagen, Inc. Hilden, Germany) и TRANSFECTAM® (Promega Biotec, Inc., Madison, Wis.), а также других липосом, полученных согласно методам, общепринятым в данной области. Липосомы также могут быть использованы, в тех случаях, когда диффузия соединения или доставка 45 соединения из липосомы рассчитана на определенную скорость или дозу.

Один или более нейроактивных стероидов могут быть включены в состав с использованием ниосом. Ниосомы представляют собой многослойные или однослойные частицы, полученные с использованием неионных поверхностно-активных веществ.

Водный раствор растворенного вещества окружают бислоем, возникающим вследствие организации макромолекул поверхностно-активного вещества. Аналогично липосомам, нисосомы используются для направленной доставки, например, противораковых лекарственных средств, в том числе метотрексата, доксорубицина и иммуноадъювантов.

- 5 В целом, считают, что они отличаются от трансферосом, частиц полученных из амфи菲尔ного углевода и аминогруппы, содержащих или включающих полимеры, например, хитозан.

Один или более нейроактивных стероидов также могут быть доставлены с использованием наноэритросом.

- 10 Наноэритросомы представляют собой наночастицы, полученные из эритроцитов путем диализа через фильтры с определенным размером пор. Указанные частицы могут содержать один или более нейроактивные стероиды.

Липидные наноэмulsionии

- Также могут быть использованы липидные наноэмulsionии. Липидные наноэмulsionии известны в данной области. Смотреть, например, опубликованную патентную заявку США № US 2007/0207173, Chen, et al, и U.S. опубликованную патентную заявку США № US 2001/0045050, Elbayoumi, et al. Липидные наноэмulsionии можно получить путем микроэмulsionации любой из липидных эмульсий, описанных выше, с использованием, например, гомогенизатора высокого давления или с помощью метода температурной 20 инверсии фаз (РГТ).

В предпочтительные липидные наноэмulsionии, содержащие или включающие нейроактивные стероиды, включают в качестве эмульсификаторов сукцинат витамина Е и/или ТПГС витамина Е.

- При необходимости липидная наноэмulsionия может быть дополнительно 25 лиофилизована. Смотреть, например, публикацию патента США № US 2011/0015266.

Липидные наноэмulsionии могут быть применены, как описано выше, или включены в композиции для парентерального или непарентерального введения, описанные ниже.

- Преконцентрат включает масляную фазу, которая имеет в своем составе по меньшей мере одно масло, содержащее жирную кислоту. Масла, содержащие жирную кислоту, 30 по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одну полиненасыщенную жирную кислоту. Термин "полиненасыщенные жирные кислоты" относится к жирным кислотам, содержащим по меньшей мере 50 процентов по массе или больше полиненасыщенных жирных кислот. Полиненасыщенный жир содержится в зерновых продуктах, рыбе и морепродуктах (сельдь, лосось, скумбрия, палтус), соевых бобах, и 35 рыбьем жире. Полиненасыщенные жирные кислоты включают омега-3 жирные кислоты и омега-6 жирные кислоты. Полиненасыщенные жирные кислоты включают линолевую кислоту и линоленовую кислоту.

- Предпочтительные полиненасыщенные жирные кислоты включают 40 эйкозапентаеновую кислоту, соли эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновую кислоту, соли докозагексаеновой кислоты, триглицериды эйкозапентаеновой кислоты, триглицериды докозагексаеновой кислоты, этиловые эфиры эйкозапентаеновой кислоты или этиловые эфиры докозагексаеновой кислоты.

- Полиненасыщенные жирные кислоты включают масла, содержащие омега-3 жирные кислоты и триглицериды со средней длиной углеродной цепи (МСТ). Триглицерид со 45 средней длиной углеродной цепи содержит приблизительно от 6 до 14 атомов углерода, предпочтительно приблизительно от 8 до 12 атомов углерода. Предпочтительный триглицерид со средней длиной углеродной цепи включает, например, триглицерид каприловой/каприновой кислоты, такой как "Migriol 810", "Migriol 812" (оба торговых

названия, производства Huls Co., Ltd., доступны в Mitsuba Trading Co., Ltd.), трикаприлат глицерина (трикаприлин), такой как "Panasate 800" (торговое название, производства NOF Corporation, Japan).

Преконцентрат включает компонент эмульгатора. Компонент эмульгатора имеет

- 5 в составе один или более поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активные вещества включают любую молекулу, имеющую полярную головку, которая энергетически предпочитает сольватацию водой, и гидрофобный хвост, который не сольватируется водой. Отношение масляной фазы к компоненту эмульгатора является важным для токсичности наноэмulsionи, полученной из преконцентрата. Поверхностно-
- 10 активные вещества, подходящие для использования с преконцентратом и эмульсией, включают ряд анионных и неионных поверхностно-активных веществ, а также других эмульгирующих соединений, которые способны вызвать образование эмульсий масло-в-воде; при условии, что они входят в перечень GRAS (общепризнанные безопасными) и одобрены для потребления человеком, такие как лецитин, солютол HS-15
- 15 (полиоксиэтиленовые эфиры 12-гидроксистеариновой кислоты), полисорбат 80 или Кремофор EL (полиэтиоксилированное касторовое масло). Смотреть McCutcheon's Volume 1: Emulsifiers and Detergents North American Edition, 1996 (включенный в описание посредством ссылки).

Препараты для парентерального введения

- 20 Соединения (например, аллопрегнанолон), описанные в настоящем документе, могут быть включены в состав для парентерального введения. Предпочтительные дозы, лекарственные формы, или способы введения представляют собой дозы, лекарственные формы и способы для парентерального введения, например, интраназального, буккального, внутривенного, внутримышечного, подкожного, интраперитониального,
- 25 мукозальное, сублингвального, внутриглазного, и топического введения (например, внутривенного или внутримышечного введения). В другом варианте осуществления информационный материал может включать инструкции по применению соединения, описанного в настоящем документе у соответствующего индивида, например, человека, например, человека, уже имеющего нарушение, или имеющего повышенный риск
- 30 развития нарушения, описанного в настоящем документе. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере одно из указанного, нейроактивный стероид и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство, включают в состав для парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления как нейроактивный стероид, так и бензодиазепин или анестезирующее/
- 35 седативное средство включены в состав для парентерального введения.

- Препараты для парентерального введения могут быть получены в виде водных композиций с использованием способов, известных в данной области. Как правило, такие композиции могут быть получены в виде препаратов для инъекций, например, растворов или супензий; твердых форм, подходящих для использования для
- 40 приготовления растворов или супензий при добавлении растворителя перед инъекцией; эмульсий, таких как эмульсии вода-в-масле (в/м), эмульсии масло-в-воде (м/в), и их микроэмulsionи, липосом или эмульсом.

- В некоторых вариантах осуществления препараты для парентерального введения получают в виде препарата для инъекций, например, для внутривенного введения. В
- 45 некоторых вариантах осуществления препарат для парентерального введения содержит соединение (например, нейростероид, который описан в настоящем документе, например, аллопрегнанолон), и циклодекстрин, например, β -циклодекстрин, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, например, CAPTISOL®). В некоторых

вариантах осуществления препарата для парентерального введения содержит аллопрегнанолон и сульфобутиловый эфир β -циклогексстраина, например, CAPTISOL®.

Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей или состоящей из, например, воды (например, воды для инъекций, USP), этанола, одного или более полиолов (например, глицерина, пропиленгликоля и жидкого полиэтиленгликоля), масел, таких как растительные масла (например, арахисовое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и т.д.), и их комбинаций.

Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и/или путем использования поверхностно-активных веществ. Во многих случаях предпочтительно включать в состав изотонические вещества, например сахара или хлорид натрия.

Растворы и дисперсии активных соединений в виде свободной кислоты или основания, или их фармакологически приемлемых солей могут быть получены в воде или другом растворителе или в диспергирующей среде, смешанных соответствующим образом с одним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями, включая, но не ограничиваясь ими, поверхностно-активные вещества, диспергаторы, эмульгаторы, вещества, модифицирующие pH, и их комбинации.

Подходящие поверхностно-активные вещества могут быть анионными, катионными, амфотерными или неионными поверхностно-активными веществами. Подходящие анионные поверхностно-активные вещества включают, но без ограничения поверхностно-активные вещества, которые содержат или включают карбоксилатные, сульфонатные и сульфатные ионы. Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают длинноцепочечные алкилсульфонаты натрия, калия, аммония и алкиларилсульфонаты, такие как додецилбензольсульфонат натрия; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как додецилбензольсульфонат натрия; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как натрий бис-(2-этоксиокси)-сульфосукцинат; и алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия. Катионные поверхностно-активные вещества включают, но без ограничения соединения четвертичного аммония, такие как хлоридベンзалкония, хлоридベンзетония, бромидцетримония, хлоридстеарилдиметилбензиламмония, полиоксиэтилен и амин, получаемый из жирных кислот кокосового масла. Примеры неионных поверхностно-активных веществ включают этиленгликольмоностеарат, пропиленгликольмиристат, глицерилмоностеарат, глицерилстеарат, полиглицерил-4-олеат, сорбитанацетат, ацетат сахарозы, ПЭГ-150лаурат, ПЭГ-400 монолаурат, полиоксиэтиленмонолаурат, полисорбаты, октилфениловый эфир полиоксиэтилена, ПЭГ-1000 цетиловый эфир, тридекиловый эфир полиоксиэтилена, бутиловый эфир полипропиленгликоля, Poloxamer® 401, стеароилмоноизопропаноламид, и полиоксиэтиленовые производные амидов жирных кислот гидрогенизированного сала. Примеры амфотерных поверхностно-активных веществ включают натрий N-додецил- β -аланин, натрий N-лаурил- β -иминодиприонат, миристоамфоацетат, лаурилбетаин и лаурилсульфобетаин.

Препарат может содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются ими, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и тимеросал. Композиция может также содержать антиоксидант, для предотвращения разложения активного вещества (в).

Обычно в препарате создают значения pH 3-8 для парентерального введения после разведения. Подходящие буферы включают, но не ограничиваются ими, фосфатные буферы, ацетатные буферы и цитратные буферы.

Водорастворимые полимеры часто используются в препаратах для парентерального введения. Подходящие водорастворимые полимеры включают, но не ограничиваются ими, поливинилпирролидон, декстран, карбоксиметилцеллюлозу и полиэтиленгликоль.

Стерильные инъекционные растворы могут быть получены путем внесения активных соединений в необходимом количестве в соответствующий растворитель или дисперсионную среду с одним или более вспомогательными веществами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из числа перечисленных выше ингредиентов. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами приготовления являются сушка в вакууме и лиофилизация, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желательный ингредиент из раствора, предварительно стерилизованного фильтрацией. Порошки могут быть изготовлены таким образом, что частицы являются пористыми по природе, что может увеличить растворение частиц. Способы получения пористых частиц, хорошо известны в данной области.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из указанного, нейроактивный стероид или бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство, включают в состав для интраназального, буккального, внутримышечного или внутривенного введения (например, внутримышечного или внутривенного введения). В некоторых вариантах осуществления как нейроактивный стероид, так и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство включают в состав для интраназального, буккального, внутримышечного или внутривенного введения (например, внутримышечного или внутривенного введения).

Препараты для парентерального введения, описанные в настоящем документе, могут быть созданы для контролируемого высвобождения, включая немедленное высвобождение, отсроченное высвобождение, пролонгированное высвобождение, пульсирующее высвобождение, а также их комбинаций.

Нано- и микрокапсулы

Для парентерального введения, соединения и, необязательно, один или более дополнительные активные вещества могут быть включены в микрочастицы, наночастицы, или их комбинации, которые обеспечивают контролируемое высвобождение. В вариантах осуществления, где композиции содержат два или более лекарств, лекарства могут быть получены для одного и того же типа контролируемого высвобождения (например, отсроченное, пролонгированное, немедленное, или пульсирующее высвобождение) или лекарства могут быть независимо получены для различных типов высвобождения (например, немедленное и отсроченное, немедленное и пролонгированное, отсроченное и пролонгированное, отсроченное и пульсирующее высвобождение, и т.д.).

Например, соединения и/или один или более дополнительных активных реагентов могут быть включены в полимерные микрочастицы, которые обеспечивают контролируемое высвобождение лекарства(в). Высвобождение лекарства(в) контролируется диффузией лекарства(в) из микрочастиц и/или деградацией полимерных частиц под действием гидролиза и/или ферментативного разрушения. Подходящие полимеры включают этилцеллюлозу и другие природные или синтетические производные целлюлозы.

Полимеры, которые медленно растворяются и образуют гель в водной среде, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза или полиэтиленоксид, также могут использоваться в качестве материалов для лекарственного средства, содержащего или включающего микрочастицы. Другие полимеры включают, но без ограничения полиангидриды, поли (сложный эфир ангидрида), полигидроксикислоты, такие как полилактид (PLA), полигликолид (PGA), полиглактид-ко-гликоген (PLGA), поли-3-гидроксибутират (PHB) и их сополимеры, поли-4-гидроксибутират (P4HB) и его сополимеры, поликапролактон и его сополимеры, и их комбинации.

Альтернативно лекарство(ва) может быть включено в микрочастицы, которые

изготовлены из материалов, которые нерастворимы в водном растворе или слабо растворимы в водном растворе, но могут разрушаться в ЖКТ под действием средств, включающих ферментативное расщепление, поверхностно-активное действие желчных кислот, и/или механическую эрозию. В данном контексте термин "слаборастворимый в воде" относится к материалам, которые не растворяются в воде в течение 30 минут.

Предпочтительные примеры включают жиры, жировые вещества, воски, воскообразные вещества и их смеси. Подходящие жиры и жировые вещества включают жирные спирты (такие как лауриловый, миристиловый, цетиловый стеариловый или цетостеариловый спирт), жирные кислоты и производные, включая, но не ограничиваясь этим, сложные эфиры жирных кислот, глицериды жирных кислот (моно-, ди- и триглицериды) и

гидрогенизованные жиры. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются ими, гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное хлопковое масло, гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизованные масла, доступные под торговой маркой Sterotex®, стеариновую кислоту, масло какао и стеариловый спирт. Подходящие воски и воскообразные вещества включают природные или синтетические воски, углеводороды, и обычные воски. Конкретные примеры восков включают пчелиный воск, Glycowax®, гидрированное касторовое масло, карнаубский воск, парафины и канделильский воск. В данном контексте воскообразное вещество определяют как любое вещество, которое обычно является твердым при комнатной температуре и имеет температуру плавления приблизительно от 30 до 300°C.

В некоторых случаях может быть желательным изменить скорость проникновения воды в микрочастицы. С этой целью, регулирующие скорость (капиллярные) вещества могут быть включены в состав наряду с жировыми веществами или восками, перечисленными выше. Примеры веществ, регулирующих скорость, включают некоторые производные крахмала (например, мальтодекстрин, полученный из крахмала

восковой кукурузы, и кукурузный крахмал, высущенный на барабанной сушилке), производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу), альгиновую кислоту, лактозу и тальк. Кроме того, фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество (например, лецитин), может быть добавлено для облегчения

разрушения таких микрочастиц.

Белки, которые нерастворимы в воде, такие как зеин, также могут быть использованы в качестве веществ, подходящих для создания лекарственного средства, содержащего или включающего микрочастицы. Кроме того, белки, полисахариды и их комбинации, которые растворимы в воде, могут быть объединены с лекарственным средством в

микрочастицах и затем поперечно сшиты с образованием нерастворимой решетки. Например, циклодекстрины могут быть включены в комплексы с отдельными молекулами лекарства и затем поперечно сшиты.

Инкапсулирование или включение лекарства в вещества-носители с получением

микрочастиц, содержащих или включающих лекарство, может быть достигнуто с помощью известных способов получения лекарственных препаратов. В случае получения составов с жировыми веществами, восками или воскообразными веществами, вещественно-носитель, как правило, нагревают выше его температуры плавления и добавляют

- 5 лекарственное средство с образованием смеси, содержащей частицы лекарства, супспендированные в веществе-носителе, лекарство, растворенное в веществе-носителе, или их смесь. Затем микрочастицы могут быть получены несколькими способами, включающими, но без ограничения способы отверждения, экструзии, охлаждения распылением или образования водной дисперсии. В предпочтительном способе воск
- 10 нагревают выше его температуры плавления, добавляют лекарство, и расплавленную смесь воск-лекарство охлаждают при постоянном помешивании, в то время как смесь остывает. Альтернативно расплавленную смесь воск-лекарство можно экструдировать и сферонизировать с образованием пеллет или шариков. Подробное описание указанных способов можно найти в "Remington: The science and practice of pharmacy", 20th Edition,
- 15 Jennaro et. al., (Phila, Lippencott, Williams, and Wilkens, 2000).

Для некоторых веществ-носителей может быть желательным использование метода испарения растворителя для получения микрокапсул, содержащих или включающих лекарство. В таком случае лекарство и вещество-носитель растворяют совместно в общем растворителе, и затем микрокапсулы могут быть получены несколькими способами, включающими, но без ограничения образование эмульсии в воде или в других подходящих средах, высушивание распылением или выпаривание растворителя из нерасфасованного раствора и измельчения полученного материала.

В некоторых вариантах осуществления лекарство в форме частиц равномерно диспергируют в нерастворимом в воде или плохо растворимом в воде веществе. Для уменьшения до минимальных значений размера частиц лекарства в композиции, порошок лекарства можно измельчить для получения тонкодисперсных частиц перед включением в состав. С этой целью можно использовать способ размола на струйной мельнице. В некоторых вариантах осуществления лекарство в форме частиц равномерно диспергируют в воске или в воскообразном веществе путем нагревания воска или воскообразного вещества выше его температуры плавления и добавления частиц лекарства при перемешивании смеси. В таком случае фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество можно добавить к смеси для облегчения дисперсии частиц лекарства.

Частицы также могут быть покрыты одной или более оболочками, модифицирующими высвобождение. Твердые эфиры жирных кислот, которые гидролизуются липазами, могут быть нанесены распылением на микрочастицы или частицы лекарства. Зеин представляет собой пример природного водонерастворимого белка. Он может быть нанесен на микрочастицы, содержащие или включающие лекарство, или на частицы лекарства методом напыления или методом влажного гранулирования. Наряду с природными водонерастворимыми веществами, некоторые субстраты пищеварительных ферментов могут быть подвергнуты процедурам сшивания, что приводит к образованию нерастворимой сетки. Описано много методов сшивания белков, инициируемых физическими и химическими средствами. Одним из наиболее распространенных методов получения сшивания является использование химических сшивающих агентов. Примеры химических сшивающих агентов включают альдегиды (глутаровый альдегид и формальдегид), эпоксидные соединения, карбодиимиды и генипин. Наряду с указанными сшивающими агентами, окисленные и очищенные сахара используют для сшивания желатина (Cortesi, R., et al., Biomaterials 19 (1998) 1641-1649).

Сшивание также может быть осуществлено с использованием ферментативных средств; например, трансглутаминаза была одобрена в качестве вещества GRAS для сшивания морепродуктов. В заключение, сшивание может быть инициировано физическими средствами, такими как термическая обработка, УФ-облучение и гамма-облучение.

- 5 Для получения покрывающего слоя из сшитого белка, который окружает микрочастицы, содержащие или включающие лекарство, или частицы лекарства, водорастворимый белок можно нанести распылением на микрочастицы и затем сшить одним из способов, описанных выше. Альтернативно микрочастицы, содержащие или включающие лекарство, можно микроинкапсулировать в белке с помощью коацервации 10 - разделения фаз (например, путем добавления солей) и последующего сшивания. Некоторые белки, подходящие в этом отношении, включают желатин, альбумин, казеин и глютен.

Полисахариды могут также можно сшить для получения сетки, нерастворимой в воде. В случае многих полисахаридов сшивание можно осуществить путем реакции с 15 солями кальция или многовалентными катионами, которые сшивают главные цепи полимеров. Пектин, альгинат, декстроза, амилоза и гуаровой камеди могут быть сшиты в присутствии многовалентных катионов. Также могут быть созданы комплексы на основе противоположно заряженных полисахаридов; пектин и хитозан, например, могут образовывать комплексы за счет электростатических взаимодействий.

- 20 В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из указанного, нейроактивный стероид и/или бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство, включают в состав для интраназального, буккального, внутримышечного или внутривенного введения (например, внутримышечного или внутривенного введения). В некоторых вариантах осуществления как нейроактивный стероид, так и бензодиазепин 25 или анестезирующее/седативное средство включают в состав для интраназального, буккального, внутримышечного или внутривенного введения (например, внутримышечного или внутривенного введения).

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть включены в состав инъекции веществ замедленного всасывания. В инъекции веществ замедленного 30 всасывания активное вещество включают в состав с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, которые обеспечивают постепенное высвобождение активного агента в течение периода продолжительностью несколько часов или дней после инъекции. Депо-препарат можно вводить любым подходящим способом; однако депо-препарат обычно вводят путем подкожной или внутримышечной 35 инъекции.

- Различные носители могут быть включены в депо-препарат для обеспечения контролируемого высвобождения активного вещества. В некоторых случаях депо-препараты содержат один или более биоразлагаемых полимерных или олигомерных носителей. Подходящие полимерные носители включают, но не ограничиваются ими, 40 поли(молочную кислоту) (PLA), поли(молочную кислоту)-ко-(гликоловую кислоту) (PLGA), блок-сополимеры поли(молочной кислоты) и полиэтиленгликоля (PLA-PEG), полиангидриды, поли(сложный эфир ангидрида), полигликолид (PGA), поли-3-гидроксибутир (PHB) и их сополимеры, поли-4-гидроксибутир (P4HB), поликапролактон, целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, а также 45 их смеси, производные, сополимеры и комбинации.

В депо-препаратах, содержащих или включающих полимерный или олигомерный носитель, носитель и активное вещество могут быть включены в состав в виде раствора эмульсии или суспензии. Один или более нейроактивных стероидов, и, необязательно,

один или более дополнительных активных веществ также могут быть включены в полимерные или олигомерные микрочастицы, наночастицы, или их комбинации.

В некоторых случаях препарат представляет собой жидкость и предназначен для отверждения или образования геля (т.е. образования гидрогеля или органогеля) после инъекции. Отверждение или образование геля может происходить в результате изменения растворимости композиции после инъекции, или например, при введении преполимера, смешанного с инициатором и/или сшивющим агентом. Полимерная матрица, раствор полимера или полимерные частицы захватывают активное вещество в месте инъекции. По мере того как полимерный носитель постепенно разрушается, активное вещество высвобождается, за счет диффузии вещества из матрицы и/или разрушения матрицы, поскольку она абсорбируется. Скоростью высвобождения активного вещества из места инъекции может управлять путем изменения, например, химического состава, молекулярной массы, плотности сшивки, и концентрации полимерного носителя. Примеры таких систем включают системы, описанные в патентах США №4938763, №5480656 и №6113943.

Депо-препараты также можно получить путем использования других вспомогательных веществ, регулирующих скорость высвобождения, включающих гидрофобные вещества, в том числе подходящие масла (например, арахисовое масло, кукурузное масло, кунжутное масло, хлопковое масло и т.д.) и фосфолипиды,

ионообменные смолы, и умеренно растворимые носители.

Депо-препарат может дополнительно содержать растворитель или дисперсионную среду, содержащую или включающую, например, воду, этанол, один или более полиолов (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), масла, такие как растительные масла (например, арахисовое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и т.д.), а также их комбинации. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и/или путем использования поверхностно-активных веществ. Во многих случаях предпочтительно вводить в состав изотонические вещества, например, сахара или хлорид натрия.

Растворы и дисперсии нейроактивного стероида или бензодиазепина или анестезирующего/седативного средства в виде свободной кислоты или основания или их фармакологически приемлемых солей могут быть получены в воде или другом растворителе или в дисперсионной среде, смешанной соответствующим образом с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, включая, но без ограничения поверхностью-активные вещества, диспергаторы, эмульгаторы, модификаторы pH и их комбинации.

Подходящие поверхностью-активные вещества могут быть анионными, катионными, амфотерными или неионными поверхностью-активными веществами. Подходящие анионные поверхностью-активные вещества включают, но без ограничения поверхностью-активные вещества, которые содержат или включают карбоксилатные, сульфонатные и сульфатные ионы. Примеры анионных поверхностью-активных веществ включают длинноцепочечные алкилсульфонаты натрия, калия, аммония и алкиларилсульфонаты, такие как додецилбензолсульфонат натрия; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как додецилбензолсульфонат натрия; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как натрий бис-(2-этилтиоксил)сульфосукцинат; и алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия. Катионные поверхностью-активные вещества включают, но без ограничения соединения четвертичного аммония, такие как хлоридベンзалкония, хлоридベンзетония, бромидцетримония, хлорид

стеарилдиметилбензил аммония, полиоксиэтилен и амин, получаемый из жирных кислот кокосового масла. Примеры неионных поверхностно-активных веществ включают этиленгликольмоностеарат, пропиленгликольмиристат, глицерилмоностеарат, глицерилстеарат, полиглицерил-4-олеат, сорбитанацетат, ацетат сахарозы, ПЭГ-150 лаурат, ПЭГ-400 монолаурат, полиоксиэтиленмонолаурат, полисорбаты, полиоксиэтилен, октилфениловый эфир полиоксиэтилена, ПЭГ-1000 цетиловый эфир, тридециловый эфир полиоксиэтилена, бутиловый эфир полипропиленгликоля, Poloxamer® 401, стеароилмоноизопропаноламид, и полиоксиэтиленовые амиды гидрированного таллового масла. Примеры амфотерных поверхностно-активных веществ включают натрий N-додецил-β-аланин, натрий N-лаурил-β-иминодиацилонат, миристоамфоацетат, лаурилбетаин и лаурилсульфобетаин.

Препарат может содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются ими, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и тимеросал. Композиция может также 15 содержать антиоксидант, для предотвращения разложения активного вещества (в).

Обычно в препарате создают значения pH 3-8 для парентерального введения после разведения. Подходящие буферы включают, но не ограничиваются ими, фосфатные буферы, ацетатные буферы и цитратные буферы.

Водорастворимые полимеры часто используются в препаратах для парентерального 20 введения. Подходящие водорастворимые полимеры включают, но не ограничиваются ими, поливинилпирролидон, декстран, карбоксиметилцеллюлозу и полиэтиленгликоль.

Стерильные инъекционные растворы могут быть получены путем внесения активных соединений в необходимом количестве в соответствующий растворитель или дисперсионную среду с одним или более вспомогательными веществами, 25 перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из числа перечисленных выше ингредиентов. В случае стерильных порошков для приготовления 30 стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами приготовления являются сушка в вакууме и лиофилизация, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желательный ингредиент из раствора, предварительно стерилизованного фильтрацией. Порошки могут быть изготовлены таким образом, что частицы являются пористыми по природе, что может 35 увеличить растворение частиц. Способы получения пористых частиц, хорошо известны в данной области.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из указанного, нейроактивный стероид и/или бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство, включают в состав для интраназального, буккального, внутримышечного или 40 внутривенного введения (например, внутримышечного или внутривенного введения). В некоторых вариантах осуществления как нейроактивный стероид, так и бензодиазепин или анестезирующее/седативное средство включают в состав для интраназального, буккального, внутримышечного или внутривенного введения (например, внутримышечного или внутривенного введения).

45 Комбинации активных соединений

Композицию, описанную в настоящем документе, можно вводить дополнительно с другими активными соединениями, такими как анестезирующие средства или седативные средства, например, бензодиазепин, например, мидазолам, пропофол, пентобарбитал,

и кетамин.

Способы использования

Композицию, описанную в настоящем документе, можно вводить индивиду, который в этом нуждается, для лечения нарушения, описанного в настоящем документе. Примеры 5 нарушений включают эпилепсию, например, судорожный эпилептический статус, например, начальный эпилептический статус, развернутый эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, супер-рефрактерный эпилептический статус; несудорожный эпилептический статус, например, генерализованный эпилептический статус, сложный парциальный эпилептический статус; судорожный припадок, например, 10 острые повторные припадки, кластеры припадков.

В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в настоящем документе, (например, композицию, содержащую аллопрегнанолон), вводят индивиду под общим наркозом.

Припадки и нарушения, связанные с припадками

15 Припадки, описанные в настоящем документе, могут включать эпилептические припадки; острые повторные припадки; кластеры припадков; постоянные припадки; непрерывные припадки; длительные припадки; рекуррентные припадки; эпилептический статус припадков, например, рефрактерный судорожный эпилептический статус, эпилептический статус несудорожных припадков; рефрактерные припадки; 20 миоклонические припадки; тонические припадки; тонико-клонические припадки; простые парциальные припадки; сложные парциальные припадки; вторично генерализованные припадки; атипичные абсансы припадки; абсансы припадки; атонические припадки; доброкачественные роландические припадки; фебрильные припадки; припадки, связанные с эмоциями; фокальные припадки; геластические 25 припадки; первично генерализованные припадки; младенческие судороги; джексоновские припадки; массивные билатеральные миоклонические припадки; мультифокальные припадки; припадки с дебютом в неонатальном периоде; ночные припадки; припадки при затылочно-долевой эпилепсии; посттравматические припадки; слабо выраженные припадки; доброкачественные эпилептические припадки детского возраста; зрительные 30 рефлекторные эпилептические припадки; или припадки, вызванные отменой лекарственного препарата.

Публикации, цитируемые в настоящем документе, и материалы, для которых они цитируются, специально включены посредством ссылки.

Эпилептический статус (SE)

35 Эпилептический статус (SE) охватывает группу расстройств, включающих постоянные или повторяющиеся припадки. Стандарт лечения в Соединенных Штатах Америки (США) как правило, включает на начальном этапе лечение эпилептического статуса бензодиазепином, в качестве препарата первой линии при "начальном" SE. Недавнее исследование показало, что 26,6% пациентов не реагировало на лечение препаратом 40 первой линии мидазоламом при внутримышечном введении (в/м), и 36,6% пациентов не реагировало на лоразепам при внутривенном введении (в/в) (Silbergelit et al, 2012).

Если у пациентов продолжаются припадки после применения бензодиазепина, их лечат антиэпилептическим препаратом второй линии для "развернутого" SE, которым в США обычно является фосфенитоин в/в или фенитоин в/в. Если у пациентов 45 продолжаются припадки после применения лекарственных препаратов первой и второй линии, то считают, что они вошли в стадию "рефрактерного" SE (RSE).

Общепризнанным направлением лечения пациентов в состоянии RSE является общий наркоз (GA), вызываемый препаратом, таким как мидазолам, пропофол, пентобарбитал,

или кетамин. Не существует одобренного препарата для лечения RSE, и клинические данные о сравнительной эффективности часто используемых препаратов являются недостаточными (Shorvon, 2011). Цель лечения указанными препаратами для GA заключается в индукции электроэнцефалографического состояния "вспышка-

- 5 подавление", в попытке блокировать эксайтотокическое повреждение мозга, которое, по-видимому, происходит в результате непрерывной судорожной активности в мозге. "Вспышка-подавление" представляет собой электроэнцефалографический паттерн, состоящий из чередующихся периодов медленных волн с высокой амплитудой (вспышка) и периодов плоской электроэнцефалограммы (ЭЭГ) (подавление); паттерн связан с
- 10 коматозными состояниями различной этиологии и с состоянием наркоза (Amzica & Kroeger, 2011). Цель лечения заключается в том, после выведения пациента из состояния общего наркоза, у пациента не будет клинических или электроэнцефалографических проявлений параксизмальной активности. ЭЭГ и терминология ЭЭГ описаны в публикации Hirsch et al., J. Clin. Neurophysiol. 2013; 30: 1-27, которая включена
- 15 посредством ссылки во всей полноте.

Пациенты, которые находятся в состоянии супер-рефрактерного SE (SRSE) или супер-рефрактерного генерализованного SE, представляют собой подгруппу пациентов с RSE, у которых наблюдают продолжающиеся или повторяющиеся припадки в течение 24 часов или больше после начала терапии анестезиирующими средствами; указанное

- 20 состояние часто наблюдают в виде возвращения параксизмальной активности в тот момент, когда пациенту прекращают терапию анестезиирующими средствами.

Установлено, что у ~15% пациентов, поступивших в больницу с SE, развивается супер-рефрактерное состояние (Shorvon & Ferlisi, 2011).

- SE может включать, например, судорожный эпилептический статус, например,
- 25 начальный эпилептический статус, развернутый эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, супер-рефрактерный эпилептический статус; несудорожный эпилептический статус, например, генерализованный эпилептический статус, сложный парциальный эпилептический статус; генерализованные периодические эпилептиформные разряды; и периодические латерализованные эпилептиформные
 - 30 разряды. Судорожный эпилептический статус характеризуется наличием эпилептического статуса судорожных припадков, и может включать начальный эпилептический статус, развернутый эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, супер-рефрактерный эпилептический статус. Начальный эпилептический статус лечат препаратами первой линии. Развернутый эпилептический
 - 35 статус характеризуется эпилептическим статусом припадков, которые продолжаются, несмотря на лечение препаратами первой линии, и вводят препараты второй линии. Рефрактерный эпилептический статус характеризуется эпилептическим статусом припадков, которые продолжаются, несмотря на лечение препаратами первой линии и препаратами второй линии, и обычно применяют общий наркоз. Супер-рефрактерный
 - 40 эпилептический статус характеризуется эпилептическим статусом припадков, которые продолжаются, несмотря на лечение препаратами первой линии и препаратами второй линии, и общим наркозом в течение 24 часов или больше.

- Несудорожный эпилептический статус может включать, например, фокальный несудорожный эпилептический статус, например, сложный парциальный несудорожный
- 45 эпилептический статус, простой парциальный несудорожный эпилептический статус, нетипичный несудорожный эпилептический статус; генерализованный несудорожный эпилептический статус, например, несудорожный эпилептический статус с поздним дебютом абсансов, несудорожный эпилептический статус нетипичных абсансов, или

несудорожный эпилептический статус типичных абсансов.

Композиции, описанные в настоящем документе, также можно вводить в качестве профилактического средства индивиду, имеющему нарушение ЦНС, например, травматическое повреждение мозга, эпилептический статус, например, судорожный

- 5 эпилептический статус, например, начальный эпилептический статус, развернутый эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, супер-рефрактерный эпилептический статус; несудорожный эпилептический статус, например, генерализованный эпилептический статус, сложный парциальный эпилептический статус; генерализованные периодические эпилептиформные разряды; и периодические

- 10 латерализованные эпилептиформные разряды; до начала эпилептического припадка.

Эпилепсия

Эпилепсия представляет собой нарушение мозговой деятельности, характеризующееся повторяющимися припадками. Типы эпилепсии могут включать, но без ограничения генерализованную эпилепсию, например, детскую абсановую эпилепсию, ювенильную

- 15 миоклоническую эпилепсию, эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении, синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто, парциальную эпилепсию, например, височную эпилепсию, лобную эпилепсию, доброкачественную фокальную эпилепсию детского возраста.

ПРИМЕРЫ

- 20 Пример 1. Композиция ALLO в каптизole

Создавали четыре прототипа аллопрегнанолона в каптизole: 5 мг/мл, 7,5 мг/мл, 9 мг/мл, и 10 мг/мл аллопрегнанолона в 25% каптизole.

- 25 Все композиции перемешивали в мешалке с большим сдвиговым усилием в течение 1 часа, затем помещали на платформу магнитной мешалки для перемешивания в течение 24 часов.

5 мг/мл - раствор выглядел прозрачным бесцветным приблизительно через 30 мин перемешивания в мешалке с большим сдвиговым усилием. Раствор был прозрачным, бесцветным, без частиц, видимых невооруженным глазом.

- 7,5 мг/мл - раствор выглядел прозрачным бесцветным во время перемешивания в 30 мешалке с большим сдвиговым усилием. После окончания перемешивания раствора в течение 1 часа в мешалке с большим сдвиговым усилием, его помещали на темный фон и наблюдали видимую невооруженным глазом мелкодисперсную взвесь. После перемешивания на магнитной мешалке в течение ночи, взвесь по-прежнему оставалась видимой.

- 35 9 мг/мл - раствор был мутным даже после окончания перемешивания в мешалке с большим сдвиговым усилием в течение 1 часа. Мутность была по-прежнему заметна после 19 часов перемешивания.

- 10 мг/мл - раствор был мутным даже после окончания перемешивания в мешалке с большим сдвиговым усилием в течение 1 часа. Мутность была по-прежнему заметна 40 после 16 часов перемешивания.

Мутность появляется в виде "градиента" концентрации ALLO.

Таблица 1

Описание физических свойств композиций ALLO с каптизолом

Композиции	Физические свойства
5,0 мг/мл ALLO, 25% каптизол	прозрачный раствор
7,5 мг/мл ALLO, 25% каптизол	очень незначительное помутнение
9,0 мг/мл ALLO, 25% каптизол	слегка мутный раствор
10,0 мг/мл ALLO, 25% каптизол	мутный раствор

Пример 2. Исследование действия инъекции ALLO в лечении супер-рефрактерного эпилептического статуса.

Врач Центральной больницы штата Массачусетс, Бостон, лечил пациента в состоянии SRSE аллопрегнанолоном в препарате гидроксипропил-бета-циклодекстрина. Пациентом был 23-летний, ранее здоровый мужчина, выпускник колледжа, который начал получать аллопрегнанолон на 92-й день SRSE. До начала лечения аллопрегнанолоном пациент проходил обширное обследование, включавшее биопсию мозга, для выяснения причин SE; обследование не дало результатов, и причина параксизмальной активности не была установлена.

При прохождении курса лечения в больнице пациент ранее получал пропофол, мидазолам, лакозамид, фенитоин, фенобарбитал, кетамин, клоназепам, леветирацетам, вальпроат, пентобарбитал, топирамат, стероиды, пиридоксин, соq-10, лидокаин, электрошоковую терапию (ECT), бромиды, терапевтическую гипотермию, кетогенную диету и иглорефлексотерапию. Хотя достигали паттерна “вспышка-подавление” с помощью анестезирующих средств, все попытки отменить их прием вызывали у пациента возобновление генерализованной параксизмальной; включая попытку отмены препарата за 1 неделю до начала приема аллопрегнанолона.

Во время начала применения аллопрегнанолона, пациент по-прежнему находился в коме, вызванной пентобарбиталом, а также получал лакозамид, фенобарбитал, клоназепам, и леветирацетам. Пациенту сначала вводили аллопрегнанолон с постоянной скоростью инфузии 86 мкг/кг/ч в течение 5 дней, после чего дозу аллопрегнанолона быстро снизили и отменили в течение 24-часового периода времени. Образцы плазмы получали через 5 часов, 29 часов, 53 часа, 77 часов, 101 час, 125 часов, 149 часов, и 173 часа после начала приема и соответствующие результаты представлены на фиг. 2.

Уровень препарата в плазме увеличивался, и ко 2-му дню достигал заданного значения 150 нмоль/л. Применение пентобарбитала постепенно снижали и отменяли в течение первых 36 часов терапии аллопрегнанолоном. В момент времени 36 часа, когда пациенту полностью отменили пентобарбитал, и он получал аллопрегнанолон, отмечали начало нормализации ЭЭГ. Продолжалось улучшение ЭЭГ, и через 72 часа пациент проснулся и выполнял простые команды. Состояние пациента продолжало улучшаться, и он был доступен речевому контакту, шутил, и он был переведен в реабилитационный центр в апреле 2013. У пациента не наблюдали нежелательных явлений, приписываемых аллопрегнанолону.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения индивида, имеющего супер-рефрактерный эпилептический статус (SRSE), включающий:

введение указанному индивиду эффективного количества аллопрегнанолона, в котором одновременно с указанным введением указанный индивид находится под действием общего наркоза, благодаря чему происходит лечение указанного индивида.

2. Способ по п. 1, включающий:

введение первой дозы аллопрегнанолона;
введение второй дозы аллопрегнанолона, которая ниже, чем указанная первая доза;

и

введение третьей дозы аллопрегнанолона,
указанные дозы аллопрегнанолона являются достаточными для лечения указанного индивида.

3. Способ по п. 2, в котором вторую дозу вводят в течение периода времени,

продолжительность которого по меньшей мере в 60, 65, 70, 80, 90, 100, 110, или 120 раз больше, чем продолжительность периода времени, в течение которого вводят указанную первую дозу.

4. Способ по п. 2, в котором вторую дозу вводят в течение периода времени,

5 продолжительность которого не более чем в 80, 90, 100, 110, 120, 130, или 140 раз больше, чем продолжительность периода времени, в течение которого вводят указанную первую дозу.

5. Способ по п. 2, в котором вторую дозу вводят в течение периода времени, продолжительность которого по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6 раз больше, чем

10 продолжительность периода времени, в течение которого вводят указанную третью дозу.

6. Способ по п. 2, в котором вторую дозу вводят в течение периода времени, продолжительность которого не более чем в 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз больше, чем продолжительность периода времени, в течение которого вводят указанную третью

15 дозу.

7. Способ по п. 2, в котором количество аллопрегнанолона, доставленное за единицу времени во второй дозе, которое измеряют в мкг/кг/час, является по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, или 6 раз меньше, чем количество, доставленное в первой дозе.

8. Способ по п. 2, в котором одну, две или все указанные дозы вводят с помощью

20 инъекции.

9. Способ по п. 2, дополнительно включающий период “отучения”, во время которого указанного индивида “отучают” от указанного общего наркоза.

10. Способ по п. 9, в котором указанный период “отучения” начинается во время введения указанной второй дозы.

25 11. Способ по п. 2, в котором указанную первую дозу вводят в течение периода времени, который составляет не более 6, 5, 4, 3, 2 или 1 ч.

12. Способ по п. 2, в котором указанную первую дозу вводят в течение периода времени, продолжительность которого составляет от 30 до 120 мин, от 45 до 100 мин или от 50 до 70 мин.

30 13. Способ по п. 2, в котором введение указанной второй дозы начинают в заранее выбранный период времени, где указанный период времени начинается с: введения указанного анестезирующего средства; индукции общего наркоза; начала введения первой дозы; окончания введения первой дозы; или достижения заранее установленного уровня аллопрегнанолона в плазме.

35 14. Способ по п. 13, в котором указанный период времени начинается с окончанием введения первой дозы.

15. Способ по п. 2 в котором введение второй дозы начинается спустя от 50 до 70, от 55 до 65 или 60 мин после начала или окончания введения первой дозы.

16. Способ по п. 2, в котором введение первой дозы и начало введения второй дозы

40 осуществляют с помощью одного и того же устройства для доставки.

17. Способ по п. 2, в котором указанную вторую дозу вводят в течение периода времени, который составляет от 48 до 192 ч, от 60 до 144 ч, от 60 до 120 ч, от 80 до 110 ч и от 90 до 100 ч.

18. Способ по п. 2, в котором указанную вторую дозу вводят в течение 95+/-5 ч.

45 19. Способ по п. 2, в котором указанную вторую дозу вводят в одном и том же количестве аллопрегнанолона за единицу времени на протяжении введения всей второй дозы.

20. Способ по п. 2, в котором введение указанной третьей дозы включает введение

постоянно снижающегося количества аллопрегнанолона.

21. Способ по п. 2, в котором введение указанной третьей дозы включает введение доз нескольких ступеней, где доза каждой последующей ступени ниже, чем доза ступени, предшествующей ей.

⁵ 22. Способ по п. 21, где указанная третья доза включает введение дозы первой, второй и третьей ступени.

23. Способ по п. 22, в котором:

количество аллопрегнанолона, доставленное за единицу времени в указанной дозе первой ступени, составляет от 60 до 90% количества аллопрегнанолона, доставленного ¹⁰ за единицу времени в указанной второй дозе;

количество аллопрегнанолона, доставленного за единицу времени в указанной дозе второй ступени, составляет от 40 до 70% количества аллопрегнанолона, доставленного за единицу времени в указанной второй дозе; и

¹⁵ 24. Способ по п. 22, в котором количество аллопрегнанолона, доставленное за единицу времени в указанной дозе третьей ступени, составляет от 10 до 40% количества аллопрегнанолона, доставленного за единицу времени в указанной второй дозе.

25. Способ по п. 22, в котором после завершения введения указанной дозы третьей ступени, аллопрегнанолон не вводят индивиду (например, человеческому индивиду) в течение по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50 или 60 дней, или до наступления у пациента ²⁰ следующего эпизода SRSE.

26. Способ по п. 22, в котором введение третьей дозы начинают не позднее чем через 90, 80, 70, 60 или 30 мин после начала введения или окончания введения второй дозы.

27. Способ по п. 22, в котором введение второй дозы и начало введения третьей дозы осуществляют с помощью одного и того же устройства для доставки.

²⁵ 28. Способ по п. 2, в котором аллопрегнанолон представлен в композиции, содержащей циклодекстрин.

29. Способ по п. 2, в котором аллопрегнанолон предоставлен в концентрации от 0,1 до 10 мг/мл аллопрегнанолона.

³⁰ 30. Способ по п. 27, в котором циклодекстрин представлен в композиции 1-30% по массе циклодекстрина на объем композиции.

31. Способ по п. 1, дополнительно включающий оценку состояния индивида, где оценка включает проведение ЭЭГ.

32. Способ по п. 2, в котором введение первой дозы и введение анестезирующего средства начинают в одно и то же время.

³⁵ 33. Способ по п. 2, в котором введение первой дозы и введение анестезирующего средства начинают в пределах 5, 10, 60, 120, 180, 240 или 300 мин друг от друга.

34. Способ по п. 27, в котором циклодекстрин представляет собой β -циклодекстрин.

35. Способ по п. 27, в котором циклодекстрин представляет собой сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина.

⁴⁰ 36. Способ по п. 27, в котором циклодекстрин представляет собой CAPTISOL.

523185

1/2

ФИГ.1



5.0 МГ/МЛ

7.5 МГ/МЛ

9.0 МГ/МЛ

10.0 МГ/МЛ ALLO

2/2

ФИГ.2

Значения Аллопрегнанолона в плазме в исследовании пациента с SE

