



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월14일

(11) 등록번호 10-2385665

(24) 등록일자 2022년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4184 (2013.01)

A61K 31/137 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7026528

(22) 출원일자(국제) 2016년02월24일

심사청구일자 2020년02월10일

(85) 번역문제출일자 2017년09월20일

(65) 공개번호 10-2017-0118870

(43) 공개일자 2017년10월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/019368

(87) 국제공개번호 WO 2016/138138

국제공개일자 2016년09월01일

(30) 우선권주장

62/120,726 2015년02월25일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

CNS Neuroscience & Therapeutics, vol.20,
no.7, pp.651-661(2014.06.17.) 1부.*

(뒷면에 계속)

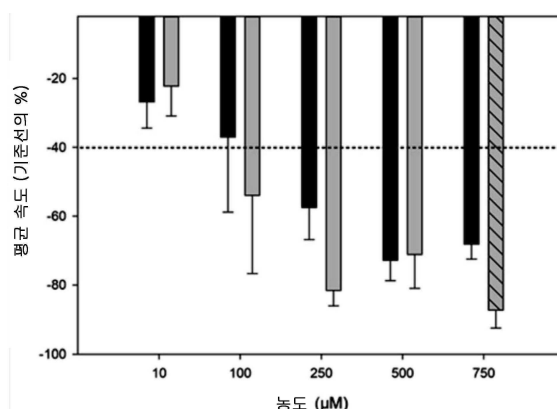
전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 질환을 치료하기 위한 5HT 작용제

(57) 요약

본 발명은, 특히, 5HT 수용체 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하여 뇌전증을 치료하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도12a

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/7048 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

Pharmacologyonline, vol.3,
pp.214-221(2011.01.01.) 1부.*

US20050215589 A1

US20110052536 A1

W02008133884 A2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

뇌전증의 치료를 필요로 하는 대상체의 뇌전증을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 치료적 유효량의 5HT 수용체 작용제(agonist), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 상기 5HT 수용체 작용제는 트라조돈 또는 로르카세린이며, 상기 뇌전증은 드라베 증후군(Dravet Syndrome)인 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제가 5HT_{2A} 수용체 작용제 또는 5HT_{2B} 수용체 작용제인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 세로토닌 재흡수 억제제가 아닌 것인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제가, 5HT_{2B} 수용체에 대한 결합에 비해, 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₆, 5HT₇, NPY Y1 수용체, L형 Ca 채널, N형 Ca 채널, SK-Ca 채널, GABA 개폐성 C1 채널, GABA 수송체, GABA-A1 수용체, GABA-B1b 수용체, Na 채널, 5HT 수송체, CB1 수용체, CB2 수용체, BZD 또는 에스트로겐 ER 알파 중 적어도 하나에 대해 10배, 또는 20배, 또는 50배, 또는 60배, 또는 70배, 또는 80배, 또는 90배, 또는 100배 낮은 결합을 나타내는 것인 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제가 트라조돈인 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제가 로르카세린인 약학 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 대상체가 심혈관 질환을 갖는 것인 약학 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 대상체가 세로토닌 재흡수 억제제를 이용한 치료에 내성이 있는 것인 약학 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 대상체가, 세로토닌 재흡수 억제제가 투여될 때의 부작용에 민감한 것인 약학 조성물.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 세로토닌 재흡수 억제제가 펜플루라민인 약학 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 대상체가 케톤생성 식이요법을 하고 있는 것인 약학 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제가 간질 대상체, 알츠하이머병 대상체, 자폐증 대상체, 또는 파킨슨병 대상체에서 강박 행동 또는 뇌파상 발작을 억제하는 것인 약학 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제가 상기 5HT 수용체 작용제의 부재 시와 비교하여 상기 대상체에서 비유발성 발작의 발생률을 감소시키는 것인 약학 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제가, 5HT 수용체 작용제의 부재 시와 비교하여 상기 대상체에서 근간대성 발작(myoclonus seizure) 또는 간질 지속증(status epilepticus)을 감소시키거나 예방하는 것인 약학 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제가 체중 1 kg당 0.1 mg 내지 1000 mg의 양으로 포함되는 것인 약학 조성물.

청구항 18

제15항에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제가 체중 1 kg당 0.1 mg 내지 1000 mg의 1일 용량으로 포함되는 것인 약학 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 항간질약(AED)과 공동 투여하기 위한 것인 약학 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 항간질약(AED)과 병용되는 보조 요법을 위한 것인 약학 조성물.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 AED가 아세타졸라마이드, 벤조디아제핀, 카바마제핀, 클로바잠, 클로나제팜, 에슬리카바제핀 아세테이트, 에토숙시마이드, 에토토인, 펠바메이트, 펜플루라민, 포스페니토인, 가바펜틴, 가낙솔론, 후퍼진 A, 라코사마이드, 라모트리진, 레벤티라세탐, 니트라제팜, 옥스카바제핀, 페람파넬, 피라세탐, 페노바비탈, 페니토인, 브롬화칼륨, 프레가발린, 프리미돈, 레티가빈, 루피나마이드, 발프로산, 발프로산나트륨, 스티리펜톨, 티아가빈, 토피라메이트, 비가바트린, 또는 조니사마이드인 약학 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 AED가 발프로산, 발프로산나트륨, 클로나제팜, 에토숙시마이드, 펠바메이트, 가바펜틴, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 라모트리진, 레벤티라세탐, 벤조디아제핀, 페노바비탈, 프레가발린, 프리미돈, 티아가빈, 토피라메이트, 브롬화칼륨, 페니토인, 스티리펜톨, 비가바트린, 또는 조니사마이드인 약학 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 AED가 발프로산, 발프로산나트륨, 가바펜틴, 토피라메이트, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 또는 비가바트린인 약학 조성물.

청구항 24

제19항에 있어서, 상기 AED가 펜플루라민 또는 토피라메이트가 아닌 것인 약학 조성물.

청구항 25

제19항에 있어서, 상기 AED와 동시에 또는 상기 AED에 순차로 투여하기 위한 것인 약학 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

뇌전증의 치료를 필요로 하는 대상체의 뇌전증을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 치료적 유효량의 5HT 수용체 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 상기 5HT 수용체 작용제는 트라조돈이고, 상기 뇌전증은 드라베 증후군인 약학 조성물.

청구항 49

뇌전증의 치료를 필요로 하는 대상체의 뇌전증을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 치료적 유효량의 5HT 수용체 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 상기 5HT 수용체 작용제는 로르카세린이고, 상기 뇌전증은 드라베 증후군인 약학 조성물.

청구항 50

뇌전증의 치료를 필요로 하는 대상체의 뇌전증을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 치료적 유효량의 5HT 수용체 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 항간질약(AED)을 포함하고, 상기 5HT 수용체 작용제는 트라조돈이고, 상기 뇌전증은 드라베 증후군인 약학 조성물.

청구항 51

뇌전증의 치료를 필요로 하는 대상체의 뇌전증을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 치료적 유효량의 5HT 수용체 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 항간질약(AED)을 포함하고, 상기 5HT 수용체 작용제는 로르카세린이고, 상기 뇌전증은 드라베 증후군인 약학 조성물.

청구항 52

뇌전증의 치료를 필요로 하는 대상체의 뇌전증을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 치료적 유효량의 5HT 수용체 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 상기 5HT 수용체 작용제는 로르카세린이고, 상기 뇌전증은 레녹스-가스토 증후군인 약학 조성물.

청구항 53

뇌전증의 치료를 필요로 하는 대상체의 뇌전증을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 치료적 유효량의 5HT 수용체 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 항간질약(AED)을 포함하고, 상기 5HT 수용체 작용제는 로르카세린이고, 상기 뇌전증은 레녹스-가스토 증후군인 약학 조성물.

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] [관련 출원에 대한 상호 참조]

[0002] 본 출원은 2015년 2월 25일에 출원된 미국 출원 제62/120,726호의 우선권을 주장하며, 그 개시내용은 그 전체가 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0003] [연방정부 후원 연구 및 개발 하에 이루어진 발명의 권리에 대한 진술]

[0004] 본 발명은 미국 국립 보건원(National Institutes of Health)이 수여한 허가 번호 R01 NS079214 03 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 특정 권리를 갖는다.

[0005] [기술분야]

[0006] 본 발명은 5HT 수용체 작용제(agonist), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하여 뇌전증을 치료하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0007] 드라베 증후군(Dravet syndrome; DS)은 심각한 지적 장애, 사회적 발달 장애 및 지속적인 약물 내성 발작(seizure)을 갖는 치명적인 소아 간질이다. 이의 주요 원인 중 하나는 전압 개폐성(voltage-gated) 나트륨 채널 인 Nav1.1(SCN1A)의 돌연변이이다. DS 및 다른 뇌전증을 가진 사람이 경험하는 발작은 이용 가능한 항간질약

(AED)을 사용하여 적절하게 관리되지 못하고 있으며, DS를 갖는 어린이는 신경외과적 절제술을 위한 후보로 좋지 못하다. 따라서, 간질 치료 옵션, 특히 DS 및 관련된 치명적인 소아 간질에 대한 간질 치료 옵션이 당업계에 필요하다. 당업계의 이러한 문제 및 다른 문제에 대한 해결책이 본원에 제공된다.

문헌 [Gokul CG et al., "A study on effect of trazadone, amoxapine and venlafaxine on MES (maximal electroshock) induced seizures in albino rats", Pharmacologyonline, Universita Degli Studi Di Salerno, IT, vol.3, 2011.1.1, p.214-221]에서는 트라조돈 및 벤라팍신이 알비노 랫트에서 MES 유도된 발작에 대해 보호 효과를 가짐을 공개하고 있다.

문헌 [Kinga K. Borowicz et al., "Trazodone reduces the anticonvulsant action of certain classical antiepileptics in the mouse maximal electoshock model", Pharmacological Reports, vol.64, no.5, 2012.9.1, p.1135-1145]에서는 마우스에서 MES 시험으로 트라조돈의 급성 및 만성 치료법의 효과를 공개하고 있다.

문헌 [Gergely Orban et al., "Role(s) of the 5-HT_{2C} Receptor in the Development of Maximal Dentate Activation in the Hippocampus of Anesthetized Rats", CNS Neuroscience & Therapeutics, vol.20, no.7, 2014.6.17, p.651-661]은 로르카세린 및 mCCP가 측두엽간질 랫트 모델에서 항경련제임을 공개하고 있다.

문헌 [Thomsen William J et al., "Lorcaserin, a novel selective human 5-Hydroxytryptamine (2C) agonist: In vitro and in vivo pharmacological characterization", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol.325, no.2, 2008.5.1, p.577-587]은 로르카세린이 5HT_{2C} 수용체의 작용제이고 비만의 치료에 유용함을 공개하고 있다.

문헌 [Database World Patent Index Vol.2015, no.49, AN2015-38134E] 및 WO 2015/096119는 로르카세린 염의 결정형 및 뇌전증을 비롯한 다양한 질병의 치료에 있어 이의 용도에 대해 공개하고 있다.

발명의 내용

- [0008] 본원은, 특히, 5HT 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하여 뇌전증을 치료하는 방법을 제공한다. 일 양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 5HT 작용제, 5HT 작용제 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 5HT 작용제, 5HT 작용제 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 뇌전증을 치료하기 위한 약학 조성물이 본원에 추가로 제공된다.
- [0009] 본 발명의 일 양태에 따르면, 뇌전증을 치료하는 방법은 치료적 유효량의 5HT 수용체 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 뇌전증을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0010] 예시적인 구현예에서, 5HT 작용제는 5HT_{2A} 수용체 작용제 또는 5HT_{2B} 수용체 작용제일 수 있다. 일부 예시적인 구현예에서, 5HT 작용제는 ACP-104, ACP-106, AR-116081, AR-116082, ATHX-105, 에르고타민 타르타르산염(ergotamine tartrate)과 조합된 벨라도나(belladonna), BW 723C86, 시사프리드(Cisapride), 시자-MPS(Ciza-MPS), 시잡(Cizap), 시잡-Mps, CSC-500 시리즈, DOI 또는 이의 염(예컨대, HCl), 에르고타민 타르타르산염 및 카페인, 에소리드(Esorid) MPS, 플리반세린(flibanserin), 이카란(Ikaran) L.P., 마노탁 플러스(Manotac Plus), 미그릴(Migril), 미르타자피나 리마파르(Mirtazapina Rimafar), 미르타자핀(mirtazapine), 나라트립탄(Naratriptan), 넬로탄세린(nelotanserin), 노르펜플루라민(norfenfluramine), 노르마구트 탭(Normagut Tab), 네파조돈 염산염(nefazodone hydrochloride), OSU-6162, 프리도핀(Pridofin), 센시플루(Sensiflu), PRX-00933, RP-5063, 염증성 질환을 위해 5-HT_{2A}를 작동시키는 작은 분자, 조현병 및 비만을 위해 5-HT_{2C}를 작동시키는 작은 분자, 비만을 위해 5-HT_{2C} 수용체를 작동시키는 작은 분자, 조현병을 위해 5-HT_{2C} 및 5-HT₆ 수용체를 표적화하는 작은 분자, CNS 및 대사 장애를 위해 5HT₂를 조절하는 작은 분자, TGBA-01AD, 트라조돈 염산염(trazodone hydrochloride), 테마노그렐 염산염(temanogrel hydrochloride), 바비카세린 염산염(vabicaserin hydrochloride), 비르텍스(Virdex), VR-1065, 지프라시돈 염산염(ziprasidone hydrochloride), 및/또는 지프라시돈-시길라타(Sigillata) 중 어느 하나 이상일 수 있는 것으로 고려된다.
- [0011] 일부 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 클레미졸(clemizole) 또는 펜플루라민(fenfluramine)이 아닌 것으로 고려된다. 일부 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 아세타졸라마이드(acetazolamide), 벤조디아

제핀(benzodiazepine)(디아제팜(diazepam); 클로바잠(clobazam)), 칸나바디올(cannabidiol), 카바마제핀(carbamazepine), 클레미졸(clemizole), 에토숙시마이드(ethosuximide), 펠바메이트(felbamate), 펜플루라민(fenfluramine), 플루옥세틴(fluxetine), 가바펜틴(gabapentin), 가낙솔론(ganaxolone), 라코사마이드(lacosamide), 라모트리진(lamotrigine), 레벤티라세탐(levetiracetam), 니트라제팜(nitrazepam), 옥스카바제핀(oxcarbazepine), 페람페넬(perampenel), 페니토인(phenytoin), 페노바비탈(phenobarbital), 피라세탐(piracetam), 브롬화칼륨, 프레가발린(pregabalin), 프리미돈(primidone), 레티가빈(retigabine), 루피나마이드(rufinamide), 스티리펜톨(stiripentol), 티아가빈(tiagabine), 토피라메이트(topiramate), 발프로산(valproic acid), 베라파밀(verapamil), 비가바트린(vigabatrin), 밋/또는 조니사마이드(zonisamide)가 아닌 것으로 추가로 고려된다.

- [0012] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체에 직접 결합한다. 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체를 특이적으로 활성화시킨다.
- [0013] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는, 5HT_{2C} 수용체를 통해 매개되는 동등하거나 감소된 활성과 함께, 5HT_{2A} 수용체 또는 5HT_{2B} 수용체에 의해 매개되는 증가된 활성을 제공한다.
- [0014] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 이중 5HT_{2A} 수용체 및 5HT_{2B} 수용체 작용제이다.
- [0015] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 세로토닌 재흡수 억제제가 아니다.
- [0016] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₄(예컨대, 5HT_{4e}), 5HT₆, 5HT₇, NPY Y1 수용체, L형 Ca 채널, N형 Ca 채널, SK-Ca 채널, GABA 개폐성 Cl 채널, GABA 수송체, GABA-A1 수용체, GABA-B1b 수용체, Na 채널, 5HT 수송체, CB1 수용체, CB2 수용체, BZD 또는 에스트로겐 ER 알파 중 적어도 하나에 유의적으로 결합하거나 그 활성을 유의적으로 조절하지 않는다.
- [0017] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 플리반세린, 2,5-디메톡시-4-아이오도아미페타민 일염산염(DOI HCl), 노르펜플루라민 또는 BW 723C86 중 어느 하나 이상이다.
- [0018] 예시적인 구현예에서, 뇌전증은 드라베 증후군(Dravet Syndrome), 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut Syndrome), 영아 연축(infantile spasm), 또는 오타하라 증후군(Ohtahara Syndrome)이다. 예시적인 구현예에서, 뇌전증은 드라베 증후군이다. 예시적인 구현예에서, 뇌전증은 소아 뇌전증이다.
- [0019] 예시적인 구현예에서, 대상은 심혈관 질환을 갖는다.
- [0020] 예시적인 구현예에서, 대상은 세로토닌 재흡수 억제제를 이용한 치료에 내성이다.
- [0021] 예시적인 구현예에서, 대상은 세로토닌 재흡수 억제제가 투여될 때 부작용에 민감하다. 예시적인 구현예에서, 세로토닌 재흡수 억제제는 펜플루라민이다.
- [0022] 예시적인 구현예에서, 대상은 케톤생성 식이요법(ketogenic diet)을 갖는다.
- [0023] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 간질 대상체, 알츠하이머병 대상체, 자폐증 대상체, 또는 파킨슨병 대상체에서 강박 행동(compulsive behavior) 또는 뇌파상 발작(electrographic seizure)을 억제한다.
- [0024] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체 작용제의 부재와 비교하여 대상체에서 비유발성 발작(unprovoked seizure)의 발생률을 감소시킨다.
- [0025] 예시적인 구현예에서, 상기 5HT 수용체 작용제의 투여는 5HT 수용체 작용제의 부재와 비교하여 대상체에서 근간 대성 발작(myoclonus seizure) 또는 간질 지속증(status epilepticus)을 감소시키거나 예방한다.
- [0026] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg의 양으로 대상체에게 투여된다.
- [0027] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 대상의 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg의 1일 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0028] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 항간질약(AED)과 공동 투여된다. 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 항간질약(AED)과 병용되는 보조 요법제이다. 예시적인 구현예에서, AED는 아세타졸라마이드, 벤조디아제핀, 칸나바디올, 카바마제핀, 클로바잠, 클로나제팜, 에슬리카바제핀 아세테이트(eslicarbazepine acetate), 에토숙시마이드, 에토토인, 펠바메이트, 펜플루라민, 포스페니토인(fosphenytoin), 가바펜틴, 가낙솔론, 후퍼진

A(huperzine A), 라코사마이드, 라모트리진, 레벤티라세탐, 니트라제팜, 옥스카바제핀, 페람파넬, 피라세탐, 페노바비탈, 페니토인, 브롬화칼륨, 프레가발린, 프리미돈, 레티가빈, 루피나마이드, 발프로산, 발프로산나트륨, 스티리펜톨, 티아가빈, 토피라메이트, 비가바트린, 또는 조니사마이드가다. 예시적인 구현예에서, AED는 발프로산, 발프로산나트륨, 클로나제팜, 에토숙시마이드, 펠바메이트, 가바펜틴, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 라모트리진, 레벤티라세탐, 벤조디아제핀, 페노바비탈, 프레가발린, 프리미돈, 티아가빈, 토피라메이트, 브롬화칼륨, 페니토인, 스티리펜톨, 비가바트린, 또는 조니사마이드가다. 예시적인 구현예에서, AED는 발프로산, 발프로산나트륨, 가바펜틴, 토피라메이트, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 또는 비가바트린이다.

[0029] 예시적인 구현예에서, AED는 토피라메이트가 아니다.

[0030] 예시적인 구현예에서, AED는 펜플루라민이 아니다.

[0031] 예시적인 구현예에서, AED는 상기 5HT 수용체 작용제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0032] 또 다른 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 5HT 수용체 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 뇌전증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 대상체는 심혈관 질환을 갖거나, 세로토닌 재흡수 억제제를 이용한 치료에 내성이 있거나, 또는 세로토닌 재흡수 억제제가 투여될 때 부작용에 민감하다.

[0033] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT_{2A} 수용체 작용제 또는 5HT_{2B} 수용체 작용제이다. 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 클레미졸, 클레미졸 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 예시적인 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 클레미졸 HCl이다.

[0034] 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 수마트립탄(sumatriptan), 나라트립탄(naratriptan), 리자트립탄(rizatriptan), 졸미트립탄(zolmitriptan), 우라피딜(urapidil), BRL-54443(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-5-올), 로르카세린(lorcaserin), 부스피론(buspirone), 지프라스돈(ziprasidone), TCB-2((4-브로모-3,6-디메톡시벤조사이클로부텐-1-일)메틸아민 하이드로브로마이드), BRL-15572(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-1,1-디페닐-2-프로판올), 트라조돈(trazodone), BMY 7378(8-(2-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐]에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온), 아토목세틴(atomoxetine), 및 벤라팍신(venlafaxine)이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 수마트립탄이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 나라트립탄이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 리자트립탄이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 졸미트립탄이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 우라피딜이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 BRL-54443(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-5-올)이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 로르카세린이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 부스피론이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 지프라스돈이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 TCB-2((4-브로모-3,6-디메톡시벤조사이클로부텐-1-일)메틸아민 하이드로브로마이드)이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 BRL-15572(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-1,1-디페닐-2-프로판올)이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 트라조돈이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 BMY 7378(8-(2-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐]에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온)이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 아토목세틴이다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 벤라팍신이다.

[0035] 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0036] 예시적인 구현예에서, 클레미졸, 상기 클레미졸 유사체, 또는 상기 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약학 조성물의 일부를 형성한다. 예시적인 구현예에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 약학 조성물은 치료적 유효량의 클레미졸, 상기 클레미졸 유사체, 또는 상기 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0037] 예시적인 구현예에서, 약학 조성물은 항간질약(AED)과 공동 투여된다. 예시적인 구현예에서, 약학 조성물은 클레미졸, 상기 클레미졸 유사체, 또는 상기 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 AED를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 펜플루라민이 아니다. 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체에 직접 결합한다.

[0038] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체를 특이적으로 활성화시킨다. 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는, 5HT_{2C} 수용체를 통해 매개되는 동등하거나 감소된 활성과 함께, 5HT_{2A} 수용체 또는 5HT_{2B} 수용체에 의해 매개되는 증가된 활성을 제공한다. 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 이중 5HT_{2A} 수용체 및

5HT_{2B} 수용체 작용제이다.

- [0039] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 세로토닌 재흡수 억제제가 아니다.
- [0040] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₄(예컨대, 5HT_{4e}), 5HT₆, 5HT₇, NPY Y1 수용체, L형 Ca 채널, N형 Ca 채널, SK-Ca 채널, GABA 개폐성 C1 채널, GABA 수송체, GABA-A1 수용체, GABA-B1b 수용체, Na 채널, 5HT 수송체, CB1 수용체, CB2 수용체, BZD 또는 에스트로겐 ER 알파 중 적어도 하나에 유의적으로 결합하지 않는다.
- [0041] 또 다른 양태에서, 본 발명은 5HT 수용체를 클레미줄, 클레미줄 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 5HT 수용체의 활성을 조절하는 방법을 제공한다.
- [0042] 예시적인 구현예에서, 상기 조절하는 것은 활성화시키는 것이다.
- [0043] 예시적인 구현예에서, 5HT 수용체는 5HT_{2A} 수용체 또는 5HT_{2B} 수용체이다.
- [0044] 또 다른 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 클레미줄, 클레미줄 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0045] 예시적인 구현예에서, 질병 또는 질환이 간질이 아니다.
- [0046] 예시적인 구현예에서, 질병 또는 질환이 드라베 증후군이 아니다.
- [0047] 예시적인 구현예에서, 질병 또는 질환이 편두통(migraine), 취약 X 증후군(Fragile X syndrome), 프라더 윌리 증후군(Prader-Willi syndrome), 조현병(schizophrenia), 우울증(depression), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 자폐증(autism), 신경병증성 통통(neuropathic pain), 파킨슨병(Parkinson's disease), 과민성 대장 장애(irritable bowel disorder), 및 치매(dementia)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0048] 일 양태에서 뇌에서의 세로토닌의 결핍 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 클레미줄, 클레미줄 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0049] 상기 양태의 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT₃, 5HT_{4e}, GABAA1, GABAB_(1b), BZD, CB₁, CB₂, GABA 개폐성 C1 채널, SK-Ca 채널 또는 GABA 수송체 중 적어도 하나에 유의적으로 결합하거나 또는 그 활성을 유의적으로 조절(예컨대, 억제)하지 않는다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT₃, 5HT_{4e}, GABAA1, GABAB_(1b), BZD, CB₁, CB₂, GABA 개폐성 C1 채널, SK-Ca 채널 및 GABA 수송체에 유의적으로 결합하거나 또는 그 활성을 유의적으로 조절(예컨대, 억제)하지 않는다.
- [0050] 상기 양태의 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 참조 조절제(예컨대, 당업계에서 통상적으로 사용되는 천연 또는 공지된 조절제) 대비 약 50% 미만으로 표적을 조절한다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 참조 조절제(예컨대, 당업계에서 통상적으로 사용되는 천연 또는 공지된 조절제) 대비 약 40% 미만으로 표적을 조절한다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 참조 조절제(예컨대, 당업계에서 통상적으로 사용되는 천연 또는 공지된 조절제) 대비 약 30% 미만으로 표적을 조절한다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 참조 조절제(예컨대, 당업계에서 통상적으로 사용되는 천연 또는 공지된 조절제) 대비 약 20% 미만으로 표적을 조절한다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 참조 조절제(예컨대, 당업계에서 통상적으로 사용되는 천연 또는 공지된 조절제) 대비 약 10% 미만으로 표적을 조절한다.
- [0051] 상기 양태의 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체 작용제가 참조 억제제(예컨대, 당업계에서 통상적으로 사용되는 천연 또는 공지된 억제제) 대비 약 50% 미만으로 표적을 조절(예컨대, 억제)하지 못하는 경우 활성을 유의적으로 조절하지 않는다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체 작용제가 참조 억제제(예컨대, 당업계에서 통상적으로 사용되는 천연 또는 공지된 억제제) 대비 약 40% 미만으로 표적을 조절(예컨대, 억제)하지 못하는 경우 활성을 유의적으로 조절하지 않는다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체 작용제가 참조 억제제(예컨대, 당업계에서 통상적으로 사용되는 천연 또는 공지된 억제제) 대비 약 30% 미만으로 표적을 조절(예컨대, 억제)하지 못하는 경우 활성을 유의적으로 조절하지 않는다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체 작용제가 참조 억제제(예컨대, 당업계에서 통상적으로 사용되는 천연 또는 공지된 억제제) 대비 약 20% 미만으로 표적을 조절(예컨대, 억제)하지 못하는 경우 활성을 유의적으로 조절하지 않는다. 구현예에서, 5HT 수

용체 작용제는 5HT 수용체 작용제가 참조 억제제(예컨대, 당업계에서 통상적으로 사용되는 천연 또는 공지된 억제제) 대비 약 10% 미만으로 표적을 조절(예컨대, 억제)하지 못하는 경우 활성을 유의적으로 조절하지 않는다. 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체 작용제가 참조 억제제(예컨대, 당업계에서 통상적으로 사용되는 천연 또는 공지된 억제제) 대비 약 5% 미만으로 표적을 조절(예컨대, 억제)하지 못하는 경우 활성을 유의적으로 조절하지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0052]

도 1. *scn1Lab* 제브라피쉬 돌연변이체의 분자적 특성규명. (A) 시퀀싱은 *scn1Lab* 돌연변이체 cDNA에서 T에서 G로의 돌연변이를 확인시켜 주었다. (B) qPCR을 사용하여 3, 5 및 7 dpf에서 시블링 대조군(sibling control)과 비교하여 *scn1Lab* 돌연변이체에서의 감소된 발현의 확인. 데이터는 평균 \pm S.E.M으로 나타내었고; *유의성은 $p < 0.05$ 스튜던트 t-검정으로 취하였다. 데이터를 내부 참조 유전자 β -액틴에 대해 정규화하였다. 값은 3개의 발달 단계 각각에 대한 5개의 독립적인 생물학적 샘플(1 샘플 = 10개의 수집된 유충)로부터의 평균을 나타낸다. 데이터는 평균 \pm S.E.M으로 나타내었고; *유의성은 $p < 0.05$ 스튜던트 t-검정으로 취하였다. (C) 5 dpf에서 $Na_v1.1$ 돌연변이체($n = 5$) 및 시블링 대조군($n = 5$)에서의 *scn8aa* 및 *scn8ab*의 상대적 발현. 데이터를 B에서와 같이 나타내었다. (D) 3, 5 및 7 dpf에서 유충 제브라피쉬에서의 *scn1Lab*에 대한 전체 원위치 혼성화(Whole-mount in situ hybridization). 야생형 유충이 측면도로 나타나 있고; 발현이 어두운 보라색으로 표시되어 있다. 비교를 위해 3 dpf에서의 *Scn1Laa* 발현이 나타나 있다. 심장은 5 및 7 dpf 패널에서 화살표로 표시되어 있다. (E) 3 dpf에서 *scb1Laa* 발현의 전면도(dorsal view); 유충 제브라피쉬 CNS에 해당하는 영역에서의 두드러진 발현에 주목한다. 약어: Tel, 종뇌(telencephalon); TeO, 시각 덮개(optic tectum); Cb, 소뇌(cerebellum). 축척 막대 = D에서 0.35 mm, E에서 0.2 mm.

도 2. *scn1Lab* 제브라피쉬 돌연변이체의 마이크로어레이 분석. (A) 5 dpf에서 *scn1Lab* 돌연변이체 및 시블링 대조군 유충 사이에 차등하게 발현된 유전자의 발현을 묘사하는 열 지도(heat map). 행은 개별 유전자를 나타낸다. 열은 상이한 유충을 나타낸다. 대조군 대비 *scn1Lab* 돌연변이체에서 높게 발현되는 유전자는 나타낸 바와 같다. (B) 모든 44,000개 유전자에 대한 정규화된 마이크로어레이 데이터의 MA 플롯. 로그 비 M 및 평균 형광 강도 A를 모든 반복실험에 대한 평균으로서 계산하였다. (C) *scn1Lab* 돌연변이체 및 시블링 대조군 사이에 가장 큰 발현 차이를 나타내는 상위 30개의 유전자의 목록.

도 3. *scn1Lab* 제브라피쉬 돌연변이체의 정량적 RT-PCR 분석. (A) 마이크로어레이 분석(어레이) 및 실시간 qPCR 분석에서 얻어진 유전자 발현 배수 변화의 비교. y축은 5 dpf에서 제브라피쉬로부터의 각 유전자의 유전자 발현의 평균 배수 변화를 나타낸다. x축은 상이한 유전자를 나타낸다. (B) 간질 발생(epileptogenesis)과 관련된 3개의 유전자의 qPCR 분석. 상대적 유전자 발현이 가장 양이 적은 전사인자에 대한 \log_2 비($\log_2 \Delta \Delta ct$)로서 나타나 있다. 데이터를 내부 참조 유전자 β -액틴에 대해 정규화하였다. 값은 5개의 독립적인 생물학적 샘플(1 샘플 10개의 수집된 유충)로부터의 평균을 나타낸다. 막대는 S.E.M을 나타내고; * $p < 0.05$ t-검정이다. (C) 5 dpf에서 *scn1Lab* 돌연변이체에서 검출된 차등하게 발현된 유전자의 유전자 온톨로지 분류(gene ontology classification)($p < 0.05$ ANOVA 일원(one-way) 및 배수 변화 > 1.5). 적어도 하나의 카테고리에서 적어도 5개의 유전자 주석(annotation)을 나타내는 생물학적 과정이 표시되어 있다.

도 4. *scn1Lab* 제브라피쉬 돌연변이체에서 자발적 발작(spontaneous seizure). (A) 고정화되고 한천 포매된(agar-embedded) 제브라피쉬 유충이 나타나 있다. 5 dpf에서 시블링 대조군(A, 좌측) 및 *scn1Lab* 돌연변이체(A, 중간) 유충에서 전뇌 전기생리학적 기록 동안 올림푸스(Olympus) 정립 현미경 상에서 4x 대물렌즈 및 2x 확대경을 사용하여 이미지를 얻었다. 돌연변이체의 경우 진한 색소침착을 주목한다. 기록 전극은 패널 A1-2에서 볼 수 있으며, 전뇌에서 기록 전극 팁의 대략적인 부위(적색 원)는 A, 우측에 대표적인 HuC:GFP 표지된 유충을 사용하여 나타나 있다. 축척 막대: 100 μ m. (B) 5 dpf에서 시블링 대조군(B, 좌측) 및 *scn1Lab* 돌연변이체(B, 우측) 유충에 대한 샘플 운동 추적 플롯. (C) 3 내지 7 dpf에서 마비되고, 고정화되고, 한천 포매된 *scn1Lab* 돌연변이체 유충의 전뇌에서 얻어진 대표적인 10분 기록 구간. 작고 큰 진폭의 자발적인 버스트(burst) 방출의 존재; 발작 활성의 부가적인 시간적 확장에 주목한다. 5 dpf에서 동일한 기록 조건하에 시블링 대조군 유충으로부터의 대표적인 기록이 또한 나타나 있다. 축척 막대: 2 mV; 30초.

도 5. *scn1Lab* 제브라피쉬 돌연변이체의 약리학적 검증. (A) 9개의 상이한 AED에 대한 반응을 나타내는 열 지도. 각 열은 하나의 개별적인 제브라피쉬 돌연변이체에 대한 빈도의 백분율 변화(기준선 - 약물/기준선 $\times 100$)를 나타낸다. 발작 사건을 억제하는 약물은 진한 청색으로 표시되어 있다. 모든 약물을 1 mM의 농도에서 시

험하였다. 일부 시험에서 카바마제핀 및 비가바트린이 초기 기준선 수준보다 버스트 빈도를 증가시켰다는 것에 주목한다. (B) 열 지도에 나타난 데이터에 대한 버스트 빈도의 평균 변화 및 표준 오차의 플롯. 정규성 검정(normality test)에 실패한 데이터에 대한 쌍체(paired) t-검정 또는 윌콕슨 부호 순위합 검정(Wilcoxon signed rank sum test)은 하기와 같은 유의성을 나타내었다: 디아제팜($p = 0.002$; $n = 7$), 브롬화칼륨($p = 0.016$; $n = 7$), 스티리펜톨($p = 0.024$; $n = 7$), 및 발프로에이트($p = 0.004$; $n = 7$). (C) 모든 시험에 대한 버스트 지속시간의 플롯이 A에 나타나 있다. 데이터는 기준선(검정색 막대) 및 약물 노출 후(흰색 막대)에 뇌파상 발작 사건에 대해 평균 \pm S.E.M으로 나타나 있다. 삽도(inset)는 스티리펜톨 시험 동안 대표적인 2분 기록을 나타낸다; 축척 막대: 큰 선(trace) 1 mV, 1 sec; 작은 선, 1 mV, 100 msec. (D) A에 나타난 모든 시험에 대해 발작에 소비한 시간 분율(fractional time spent seizing)의 플롯. 데이터는 기준선(검정색 막대) 및 약물 노출 후(흰색 막대)에 뇌파상 발작 사건에 대해 평균 \pm S.E.M으로 나타나 있다. 정규성 검정에 실패한 데이터에 대한 스튜던트 t-검정 또는 만-휘트니-순위합 검정(Mann-Whitney-Rank sum test)은 하기와 같은 유의성을 나타내었다: 디아제팜($p = 0.001$; $n = 7$); 브롬화칼륨($p = 0.043$; $n = 7$); 스티리펜톨($p = 0.007$; $n = 7$) 및 발프로에이트($p = 0.007$; $n = 7$) (E) 배아 배지(상부 열) 또는 48시간 동안 케톤생성 식이요법에서 자란 10마리의 개별적인 돌연변이체 유충에 대한 운동 추적 플롯. 플롯은 더 어두운 색이 더 빠른 속도를 나타내는 수영 속도 및 운동 추적을 나타내며; 10분 시험이 나타나 있다. (F) E에 나타난 동일한 물고기로부터의 대표적인 10분 세포의 기록; 대표적인 예는 운동 플롯에 *로 표시되어 있다. 축척 막대: 1 mV, 30 sec. 삽도는 더 높은 시간 해상도(#로 표시됨)에서의 버스트를 나타낸다; 축척 막대: 1 mV, 100 msec.

도 6. *scn1Lab* 돌연변이체 간질 표현형을 구제하는 약물을 확인하기 위한 스크리닝. (A) 배아 배지에서 돌연변이체 유충의 2개의 연속 기록에 대한 평균 속도(mm/초)의 박스 플롯. 먼저 배아 배지에서 돌연변이체 유충을 넣고 기준선 운동 반응을 얻음으로써 실험을 수행하고, 이후 배아 배지를 새로운 배아 배지로 대체하고(시험 화합물에 사용된 절차를 모방하기 위해), 제2 운동 반응을 얻었다. 기준선(기록 #1) 대 실험(기록 #2)으로부터의 속도의 백분율 변화가 나타나 있다. 박스플롯에서, 박스의 하부 및 상부는 각각 25번째 백분위수 및 75번째 백분위수를 나타낸다. 박스를 가로지르는 선은 중앙값을 나타내고, 수직선은 값의 전체 범위를 포함한다. 이 플롯은 약물 투여의 부재하에 추적 활성의 정상적인 변화를 나타낸다. (B) 5 dpf에서 *scn1Lab* 돌연변이체에서 11개의 공지된 항간질약의 운동 발작 행동에 대한 효과의 플롯. 표현형 기반 분석을 96웰 포맷으로 수행하였다(예를 들어, 패널 5C1 참조). 막대는 돌연변이체 발작 활성의 기준선 기록을 약물 적용 후 동일한 돌연변이체와 비교하는 평균 속도의 백분율 변화를 나타낸다. 모든 약물 연구의 경우, 6-12마리의 물고기를 실험마다 사용하였다. 약물을 1 mM의 농도로 시험하였고; 디아제팜(Dzp; $p < 0.001$), 카바마제핀(Carb, $p = 0.024$), 가나솔론(Gan; $p = 0.003$), 스티리펜톨(Stp; $p = 0.001$), 발프로에이트(Vpa, $p = 0.026$) 및 케톤생성 식이요법에 대한 48시간 노출(KD; $p = 0.003$)은 속도 변화로서 측정된 발작 활성을 34% 넘게 감소시켰다(B에서 점선; 대조군 기록에서 표준 편차보다 큰 배수 변화를 나타냄). 아세트아조라마이드(Acet, $p < 0.001$) 및 에토숙시마이드(Etx; $p = 0.250$)는 발작 행동을 증가시켰고; 레벤티라세탐(Lev; $p = 0.243$), 및 라모트리진(Ltg; $p = 0.058$)은 효과가 없었다. (C) 320개의 시험된 화합물에 대해 5 dpf에서 *scn1Laab* 돌연변이체에 대한 운동 발작 행동의 플롯. 색을 띠는 원은 양성 결과(positive hit)를 나타내고; 활성을 100%까지 감소시킨 화합물은 일반적으로 독성이 있었다; 시험당 6-12마리의 물고기. 화살촉은 첫 번째 클레미줄 시험을 나타낸다. 일부 화합물이 예상대로 발작 활성을 증가시켰다는 것에 주목한다. (D) 5 dpf에서 *scn1Lab* 돌연변이체의 개별 집단에 대한 약물 제시시험의 플롯; 약물당 100 μ M; 시험당 10마리의 물고기. 약어: Clem, 클레미줄; Clem + PTZ, 클레미줄 + 15 mM PTZ; Clorg, 클로르질린; Tolp, 톨페리손; Zox, 족사졸라민. PTZ 유도 발작 행동에 대한 급성 클레미줄의 효과가 야생형 유충에 대해 나타나 있다. 막대는 평균 \pm S.E.M을 나타낸다. 패널 B 및 D의 경우: $p = 0.01(*)$ 또는 $p < 0.001(**)$ 로 설정된 유의성을 갖는 스튜던트의 쌍체 t-검정 또는 만-휘트니 순위합 검정. (E) 운동 분석에서 클레미줄에 처음 노출되고(패널 D), 이후 전뇌 세포의 기록 전극(상부 선; 삽도에 나타난 발작 유사 버스트)을 사용하여 모니터링된 *scn1Lab* 돌연변이체로부터의 샘플 전기생리학 기록. 유사한 선이 처리되지 않은 Na_v1.1 돌연변이체(중간 선) 및 족사졸라민으로 처리된 돌연변이체(하부 선)에 대해 나타나 있다. 처리되지 않은 돌연변이체($n = 3$)에 대한 버스트의 분석: 버스트 빈도 = 1.5 ± 0.3 버스트/분; 버스트 지속시간 = 926 ± 414 msec; 발작에 소비한 시간 분율(fractional time spent seizing) = $0.73 \pm 0.17\%$ 대 클레미줄 처리된 돌연변이체($n = 7$): 버스트 빈도 = 0.2 ± 0.01 버스트/분; 버스트 지속시간 = 154 ± 127 msec; 발작에 소비한 시간 분율 = $0.03 \pm 0.02\%$; 모든 비교의 경우 $p = 0.001$, 던(Dunn) 쌍별 다중 비교 검정을 이용한 크루스칼-윌리스 ANOVA(Kruskal-Wallis ANOVA)). 축척 막대: 큰 선 0.5 mV, 10 s; 삽도 0.5 mV, 100 msec.

도 7: *scn1Laa* 돌연변이체에서 클레미줄 활성의 확인. (A) 6 dpf에서 마비되고, 고정화되고, 한천 포매된 *scn1Laa* 돌연변이체 유충의 전뇌에서 얻은 대표적인 10분 기록 구간. 작고 큰 진폭의 자발적인 버스트 방출의

존재에 주목한다. (B) 10마리의 개별적인 돌연변이체 및 야생형 시블링 유충에 대한 운동 추적 플롯. 플롯은 더 진한 색상이 더 높은 속도를 나타내는 수영 속도 및 운동 추적을 나타내며; 10분 시험이 나타나 있다. 발작을 문헌[Baraban et al. (Neuroscience 2005)]에 기재된 병기 체계(staging system)로 점수를 매겼다. S0, 수영 활동이 거의 또는 전혀 없음; S1, 증가된 운동; S2 소용돌이와 같은 수영 활동 및 S3; 빠른 수영 사건 및 자세 무너짐(loss of posture)을 갖는 전신 경련. (C) 상기 기재된 발작 단계에 기초하여 추정적인 *scn1Laa* 및 시블링 대조군 집단으로 분류된 물고기를 갖는 96마리의 제브라피쉬에 대한 평균 속도(mm/초)의 박스 플롯. 실험은 먼저 돌연변이체 유충을 배아 배지에 넣고 기준선 운동 반응을 얻음으로써 수행하였고, 이후 배아 배지를 새로운 배지로 대체하고, 두 번째 운동 반응을 얻었다. 기준선(기록 #1) 대 실험(기록 #2)로부터의 속도의 백분율 변화가 나타나 있다. 박스플롯에서, 박스의 하부 및 상부는 각각 25번째 백분위수 및 75번째 백분위수를 나타낸다. 박스를 가로지르는 선은 중앙값을 나타내고, 수직선은 값의 전체 범위를 포함한다. 이 플롯은 약물 투여의 부재하에 추적 활성의 정상적인 변화를 나타낸다. 플롯은 모든 96마리의 물고기(좌측), 추정적인 *scn1Laa* 제브라피쉬(중간) 및 시블링 대조군(좌측)에 대해 나타나 있다. 후속 PCR 분석을 수행하여 돌연변이체 및 대조군 집단을 확인하였다. (D) 5 dpf에서 *scn1Laa* 돌연변이체에서 운동 발작 행동에 대한 스티리펜톨(Stp), 디아제팜(Dzp), 클레미졸(Clem) 및 라모트리진(Ltg)의 효과의 플롯. 평균 속도가 약물의 적용 전과 후에 나타나 있다. 약물당 N = 7마리의 물고기. 막대는 평균 \pm S.E.M을 나타낸다. $p = 0.01(*)$ 또는 $p < 0.001(**)$ 로 설정된 유의성을 갖는 스튜던트 쌍체 t-검정 또는 만-휘트니 순위합 검정.

도 8: 항히스타민제는 *scn1Lab* 돌연변이체에서 항간질 특성이 없다. 5 dpf에서 *scn1Lab* 돌연변이체를 사용한 운동 발작 분석에서 다양한 히스타민제의 효과의 플롯. 평균 속도가 약물의 적용 전과 후에 나타나 있다. 약물당 N = 7마리의 물고기. 부가적인 화합물이 우측에 열거되어 있다. 막대는 평균 \pm S.E.M을 나타낸다. $p = 0.01(*)$ 또는 $p < 0.001(**)$ 로 설정된 유의성을 갖는 스튜던트 쌍체 t-검정 또는 만-휘트니 순위합 검정. 일부 항히스타민제는 이 분석에서 발작 활성을 증가시켰다는 것에 주목한다.

도 9: *scn1Lab*에서 클레미졸 농도-반응 연구. 기준선 값으로부터 평균 속도의 백분율 억제율 나타내는 2개의 상이한 농도-반응 연구로부터의 플롯. 농도당 N = 7마리의 물고기 및 시험은 돌연변이체 유충의 별개의 집단에 대해 수행되었다.

도 10: 항히스타민 특성을 갖는 34개의 상이한 화합물을 이용하여 셸프 스크리닝(shelf screen)을 수행하였다. 나타낸 모든 화합물을 5 dpf에서 *scn1Lab* 유충에서 자발적인 발작에 대해 시험하였다; 약물당 6-10마리의 물고기. 결과가 운동 추적 데이터 플롯으로부터 평균 속도의 변화로서 나타나 있다. 화합물을 0.1 내지 1 mM의 농도에서 시험하였다. 양성 결과에 대한 역치가 점선으로 표시되어 있다. 3개의 화합물이 이 역치에 도달하였지만, 3개 모두 독성인 것으로 확인되었다(화살표).

도 11: 5HT 라이브러리 스크리닝(library screen). 62개의 시험된 화합물에 대한 5dpf에서 *scn1Lab* 돌연변이체의 운동 발작 행동의 플롯. 발작 활성의 억제(양성 결과)에 대한 역치를 $\geq 38\%$ 인 평균 수영 속도의 감소로서 설정하였고; 전경련(proconvulsant) 또는 과흥분(hyperexcitable) 효과에 대한 역치를 $\geq 44\%$ 인 평균 수영 속도의 증가로서 설정하였다(녹색 점선). 화합물을 250 μ M의 농도 및 약물당 6마리의 물고기에서 시험하였다. 화합물 목록이 하기에 나타나 있으며, 양성 결과가 회색(차트 상에) 또는 검정색 원(플롯 내에)으로 표시되어 있다.

도 12a-12b: 도 12a. 30분(검정색 막대) 또는 90(회색 막대) 약물 노출 기간 동안 상이한 농도의 트라조돈에 노출된 5 dpf에서 *scn1Lab* 돌연변이체의 평균 속도 변화의 플롯. 발작 활성의 억제(양성 결과)에 대한 역치를 $\geq 40\%$ 인 평균 수영 속도의 감소로서 설정하였다. 트라조돈은 750 μ M에서 독성이었다(해시(hashed) 선). 화합물을 약물당 6마리의 물고기에서 시험하였다. 도 12b. 트라조돈(간질성 발작 사건의 억제) 또는 대조군 약물인 MK-801(간질성 사건의 억제 없음)에 노출된 *scn1Lab* 돌연변이체 유충에 대한 샘플 EEG 선.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053]

"5HT 수용체" 또는 "5-하이드록시트립타민 수용체"는 중추 신경계(CNS) 및 말초 신경계(PNS)에서 발견되며 일반적으로 세로토닌 수용체의 그룹에 속하는 G 단백질 결합된 수용체(GPCR) 및 리간드 개폐성 이온 채널(LGIC)의 그룹을 의미한다. 5HT 수용체는 5HT₁(예컨대, G_i/G_o-단백질 결합된 수용체), 5HT₂(예컨대, G_q/G₁₁-단백질 결합된 수용체), 5HT₃(예컨대, 리간드 개폐성 Na⁺ 및 K⁺ 양이온 채널), 5HT₄(예컨대, G_s-단백질 결합된 수용체), 5HT₅(예컨대, G_i/G_o-단백질 결합된 수용체), 5HT₆(예컨대, G_s-단백질 결합된 수용체), 및 5HT₇(예컨대, G_s-단백질 결합된

수용체)를 포함하는 7개의 수용체 부류로 분류될 수 있다. 또한, 5HT 수용체의 7개의 부류는 많은 하위부류로 더 세분화될 수 있다. 예를 들어, 5HT₁ 부류는 또한 하기 하위부류를 포함한다: 5HT_{1A}(예컨대, 혈관 및 CNS에서 기능하는 것으로 알려져 있고, 중독, 공격성, 불안, 식욕, 자가수용체, 혈압, 심혈관 기능, 구토(emesis), 심박수, 충동성, 기억, 기분, 구역질(nausea), 통각수용(nociception), 음경 발기, 동공 확대, 호흡, 성적 행동, 수면, 사고성, 체온조절, 및 혈관수축에 관여할 수 있음), 5HT_{1B}(예컨대, 혈관 및 CNS에서 기능하는 것으로 알려져 있고, 중독, 공격성, 불안, 자가수용체, 학습, 운동, 기억, 기분, 음경 발기, 성적 행동, 및 혈관수축에 관여할 수 있음), 5HT_{1D}(예컨대, 혈관 및 CNS에서 기능하는 것으로 알려져 있고, 불안, 자가수용체, 운동, 및 혈관수축에 관여할 수 있음), 5HT_{1E}(예컨대, CNS에서 기능하는 것으로 알려져 있고, 편두통에 관여할 수 있음). 또 다른 예로서, 5HT₂ 부류는 하기 하위부류로 분류될 수 있다: 5HT_{2A}(예컨대, 혈관, CNS, 위장관, 혈소판, PNS, 및 평활근에서 기능하는 것으로 알려져 있고, 중독, 불안, 식욕, 인지, 상상력, 학습, 기억, 기분, 지각, 성적 행동, 수면, 체온조절, 및 혈관수축에 관여할 수 있음), 5HT_{2B}(예컨대, 혈관, CNS, 위장관, 혈소판, PNS, 및 평활근에서 기능하는 것으로 알려져 있고, 불안, 식욕, 심혈관 기능, 위장관 운동, 수면, 및 혈관수축에 관여할 수 있음), 및 5HT_{2C}(예컨대, 혈관, CNS, 위장관, 혈소판, PNS, 및 평활근에서 기능하는 것으로 알려져 있고, 중독, 불안, 식욕, 위장관 운동, 운동, 기분, 음경 발기, 성적 행동, 수면, 체온조절, 및 혈관수축에 관여할 수 있음). 또한, 5HT₅ 부류는 하기 하위부류로 추가로 분류될 수 있다: 5HT_{5A}(예컨대, CNS에서 기능할 수 있고, 운동 및 수면에서 역할을 할 뿐만 아니라 자가수용체로서 기능할 수 있음) 및 5HT_{5B}(예컨대, 설치류에서 기능할 수 있으며, 인간에서 유사유전자(pseudogene)인 것으로 보임).

[0054] "5HT 수용체 작용제"는 5HT 수용체 작용제의 부재 대비 또는 세로토닌과 유사한 방식으로 5HT 수용체를 활성화시키는 임의의 제제를 의미한다. 예시적인 5HT 수용체 작용제는, 비제한적으로, 하기 중 어느 하나 이상을 포함한다: ACP-104, ACP-106, AR-116081, AR-116082, ATHX-105, 에르고타민 타르타르산염과 조합된 벨라도나, BW 723C86, 시사프리드, 시자-MPS, 시잡, 시잡-Mps, CSC-500 시리즈, DOI 또는 이의 염, 에르고타민 타르타르산염 및 카페인, 에소리드 MPS, 플리반세린, 이카란 L.P., 마노탁 플러스, 미그릴, 미르타자피나 리마파르, 미르타자핀, 나라트립탄, 넬로탄세린, 노르펜플루라민, 노르마구트 탭, 네파조돈 염산염, OSU-6162, 프리도핀, 센시플루, PRX-00933, RP-5063, 염증성 질환을 위해 5-HT_{2A}를 작동시키는 작은 분자, 조현병 및 비만을 위해 5-HT_{2C}를 작동시키는 작은 분자, 비만을 위해 5-HT_{2C} 수용체를 작동시키는 작은 분자, 조현병을 위해 5-HT_{2C} 및 5-HT₆ 수용체를 표적화하는 작은 분자, CNS 및 대사 장애를 위해 5HT₂를 조절하는 작은 분자, TGBA-01AD, 트라조돈 염산염, 테마노그렐 염산염, 바비카세린 염산염, 비르텍스, VR-1065, 지프라시돈 염산염, 및 지프라시돈-시글라타.

[0055] 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 수마트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄, 우라피딜, BRL-54443(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-5-올), 로르카세린, 부스피론, 지프라시돈, TCB-2((4-브로모-3,6-디메톡시벤조사이클로부텐-1-일)메틸아민 하이드로브로마이드), BRL-15572(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-1,1-디페닐-2-프로판올), 트라조돈, BMY 7378(8-(2-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐]에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온), 아토목세틴, 또는 벤라팍신이다.

[0056] 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 트라조돈이다.

[0057] 일부 구현예에서, 5HT 수용체 작용제는 하기 중 하나 이상 또는 모두를 포함하지 않는다는 것이 본 발명의 범위 내에서 추가로 고려된다: 아세타졸라마이드, 벤조디아제핀(디아제팜; 클로바잠), 칸나바디올, 카바마제핀, 클레미줄, 에토숙시마이드, 펠바메이트, 펜플루라민, 플루옥세틴, 가바펜틴, 가낙솔론, 라코사마이드, 라모트리진, 레벤티라세탐, 니트라제팜, 옥스카바제핀, 페람페넬, 페니토인, 페노바비탈, 피라세탐, 브롬화갈륨, 프레가발린, 프리미돈, 레티가빈, 루피나마이드, 스티리펜톨, 티아가빈, 토피라메이트, 발프로산, 베라파밀, 비가바트린, 및 조니사마이드.

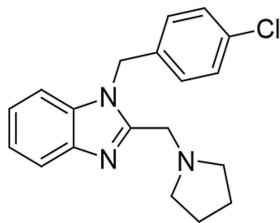
[0058] "제제"는 임의의 작은 분자 화학적 화합물, 항체, 핵산 분자, 또는 폴리펩타이드, 또는 이의 단편을 의미한다.

[0059] "심장 병태"는, 비제한적으로, 관상 동맥 심장 질환(CHD), 심근증, 심혈관 질환(CVD), 허혈성 심장 질환, 심부전, 고혈압성 심장 질환, 염증성 심장 질환, 판막성(valvular) 심장 질환, 아테롬성 동맥경화증, 및 심장 비대(cardiac hypertrophy)를 포함하는 관련 질환을 의미한다. 심장 병태는 심장, 뇌, 대부분의 주요 장기, 및 사지에 영향을 미칠 수 있는 전신성 질환일 수 있다. "관상 동맥 심장 질환(CHD)"은 심장 근육 및 주변 조직에

충분한 순환을 제공하지 못하는 관상 동맥 순환의 부전을 유발하는 질환을 의미한다. "심혈관 질환(CVD)"은 심장 자체 또는 혈관 시스템, 특히 심근 조직뿐만 아니라 심장을 오가는 정맥 및 동맥에 영향을 미치는 많은 특정 질환 중 어느 것을 의미한다. 예를 들어, CVD는, 비제한적으로, 급성 관상 동맥 증후군, 부정맥, 아테롬성 동맥 경화증, 심부전, 심근 경색, 신내막 과증식(neointimal hyperplasia), 폐 고혈압, 뇌졸중, 판막성 질환, 또는 심장 비대를 포함할 수 있다. 심장 질환은 당업계에 공지된 다양한 방법 중 어느 것에 의해 진단될 수 있다. 예를 들어, 이러한 방법은 운동 불내성(exercise intolerance), 부종(edema), 심계 항진(palpitation), 현기증, 의식 상실, 또는 기침과 같이, 당업계에 공지된 많은 증상 중 어느 것으로서 나타날 수 있는, 호흡곤란(dyspnea), 기좌호흡(orthopnea), 발작성 야간 호흡곤란(paroxysmal nocturnal dyspnea), 파행(claudication), 협심증(angina), 흉통에 대해 대상을 평가하는 단계를 포함할 수 있고; 심장 질환은 혈액 화학 분석에 의해 진단될 수 있다. 전술한 바와 같이 그리고 본원에 사용된 바와 같이, "심장 질환"은 심장 자체 또는 순환계에 영향을 미치는 장애에 관한 것이다.

[0060] "유사체(analog 또는 analogue)"는 화학 및 생물학 내에서 그의 보통의 일반적인 의미에 따라 사용되며, 이는 또 다른 화합물(즉, 이른바 "참조" 화합물)과 구조적으로 유사하지만 조성, 예컨대, 상이한 원소의 원자에 의한 하나의 원자의 대체, 또는 특정 작용기의 존재, 또는 또 다른 작용기에 의한 하나의 작용기의 대체, 또는 참조 화합물의 하나 이상의 키랄 중심의 절대 입체화학이 상이한 화학적 화합물을 지칭한다. 따라서, 유사체는 참조 화합물과 기능 및 외관은 유사하거나 동등하나 구조 또는 기원은 그렇지 않은 화합물이다.

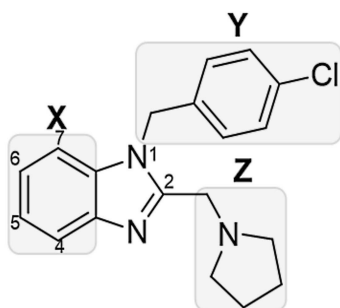
[0061] "클레미졸"은 하기 식을 갖는 화합물을 지칭한다:



[0062]

[0063] 클레미졸은 본원에 기재된 바와 같은 클레미졸의 약학적으로 허용 가능한 염 및 제형(예컨대, "클레미졸 염")을 포함한다. 예시적인 클레미졸 염은 비제한적으로 클레미졸-HCl, 클레미졸페니실린(clemizolpenicillin), 클레미졸-황산염, 또는 클레미졸-운데실산염(undecylate)을 포함한다.

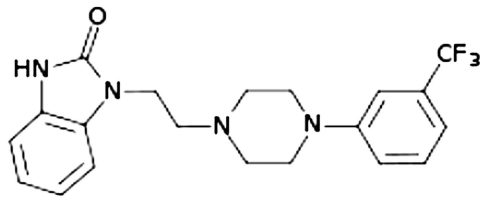
[0064] 본원에 제시된 바와 같은 "클레미졸 유사체"는 유사한 구조의 화합물을 지칭한다. 이러한 화합물은, 예를 들어, 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있는 제PCT/US2008/076804호, 및 미국 특허 제4,011,322호에 제시된 화합물을 포함한다. 추가적인 예시적인 클레미졸 유사체는, 예를 들어 미국 제2012/0232062호; PCT 공보 제2009/038248호; 미국 제2010/107739호; 미국 제2010/107742호, WO 제2002/089731호에 제시되어 있다. WO 제2005/032329호, WO 제2009/039248호, WO 제2010/039195호, WO 제2010/107739호, 및 WO 제2010/107742호 각각은 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다. 본원에 기재된 클레미졸 유사체(상기 참고문헌에 기재된 화합물 포함)는 식 (I)에서 하기에 제시된 바와 같은 1 또는 2 위치에서 치환(즉, 변형)될 수 있다(박스 Y 및 Z). 클레미졸 유사체는 식 (I)에서 박스 X에 의해 표시된 바와 같은 4, 5, 6, 또는 7에서 치환(즉, 변형)될 수 있다.



(I)

[0065]

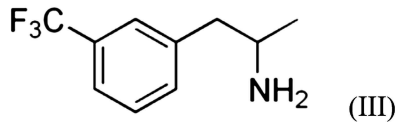
[0066] "플리반세린"은 하기 식 (II)를 갖는 화합물을 지칭한다:



(II)

플리반세린은 플리반세린의 약학적으로 허용 가능한 염 및 제형(예컨대, "플리반세린 염")을 포함한다.

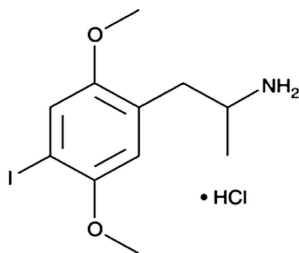
"노르펜플루라민"은 하기 식 (III)을 갖는 화합물을 지칭한다:



(III)

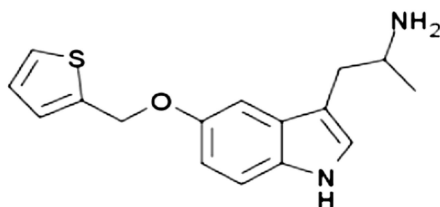
노르펜플루라민은 노르펜플루라민의 약학적으로 허용 가능한 염 및 제형(예컨대, "노르펜플루라민 염")을 포함한다.

"DOI"는 2,5-디메톡시-4-아이오도아미페타민을 지칭한다. DOI는 DOI의 약학적으로 허용 가능한 염 및 제형을 포함한다. 예시적인 DOI 염은 비제한적으로 하기 식 (IV)를 갖는 2,5-디메톡시-4-아이오도아미페타민 일염산염(DOI HCl)을 포함한다:



(IV)

"BW 723C86"은 5HT_{2B} 수용체 작용제로서 작용하고 하기 식 (V)을 갖는 트립타민 유도체 약물을 지칭한다:



(V)

BW 723C86은 BW 723C86의 약학적으로 허용 가능한 염 및 제형(예컨대, "BW 723C86 염")을 포함한다.

용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은, 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환체에 따라, 상대적으로 무독성의 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 5-HT 작용제가 상대적으로 산성인 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 5-HT 작용제가 상대적으로 염기성인 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 원하는 산과 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염의 예는 염산, 브롬산, 질산, 탄산, 일수소탄산(monohydrogencarbonic), 인산, 일수소인산(monohydrogenphosphoric), 이수소인산(dihydrogenphosphoric), 황산, 일수소황산(monohydrogensulfuric), 요오드산, 또는 아인산(phosphorous acid) 등과 같은 무기산으로부터 유래된 것뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 젯산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 구연산, 타르타르산, 옥살산, 메탄설폰산 등과 같은 상대적으로 무독성인 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염

이 포함된다(예를 들어, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19 참고). 5-HT 작용제는 염기 또는 산 부가 염으로의 전환을 허용하는 염기성 및 산성 작용기 모두를 함유할 수 있다.

[0078] 따라서, 5-HT 작용제는 염, 예컨대 약학적으로 허용 가능한 산을 갖는 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 염을 포함한다. 이러한 염의 비제한적인 예는 염산염, 브롬화수소산염, 인산염, 황산염, 메탄설폰산염, 질산염, 말레산염, 아세트산염, 구연산염, 푸마르산염, 프로피온산염, 타르타르산염(예컨대, (+)-타르타르산염, (-)-타르타르산염, 또는 라세미 혼합물을 포함하는 이의 혼합물), 숙신산염, 벤조산염, 및 글루탐산과 같은 아미노산을 갖는 염, 및 4차 암모늄 염(예컨대, 요오드화 메틸, 요오드화 에틸 등)을 포함한다. 이러한 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0079] 5-HT 작용제의 중성 형태는 바람직하게는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 통상적인 방식으로 모 화합물을 단리함으로써 생성된다. 화합물의 모 형태는 특정 물리적 특성, 예컨대 극성 용매에서의 용해도에서 다양한 염 형태와 상이할 수 있다.

[0080] 염 형태 이외에도, 5-HT 작용제는 전구약물 형태로 제공될 수 있다. 전구약물은 생리학적 조건하에 쉽게 화학적으로 변화되어 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 5-HT 작용제의 전구약물은 투여 후에 생체 내에서 전환될 수 있다. 또한, 5-HT 작용제의 전구약물은 예를 들어, 적합한 효소 또는 화학적 시약과 접촉될 때와 같은 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 활성 화합물로 전환될 수 있다.

[0081] 5-HT 작용제는 비용매화된 형태뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하며, 본 발명의 범위에 포함된다. 5-HT 작용제는 다수의 결정형 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려된 용도에 대해 동등하며 본 발명의 범위에 속하는 것으로 의도된다.

[0082] "유효량"은 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)가 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)의 부재 대비 언급된 목적을 달성하는 데(예컨대, 그것이 투여되는 효과를 달성하거나, 질환을 치료하거나, 단백질/효소 활성을 감소시키거나, 단백질/효소 활성을 증가시키거나, 신호전달 경로를 감소시키거나, 또는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 감소시키는데) 충분한 양이다. "유효량"의 예는 질환의 증상 또는 증상들의 치료, 예방, 또는 감소에 기여하는 데 충분한 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)의 양이며, 이는 "치료적 유효량"으로도 지칭될 수 있다. 증상 또는 증상들의 "감소"(및 이 문구의 문법적 등가물)는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)(예컨대, 발작)의 제거를 의미한다. 약물의 "예방적 유효량"은 대상체에게 투여될 때, 의도된 예방 효과, 예컨대, 손상, 질환, 병리학 또는 병태의 발병(또는 재발)의 예방 또는 지연, 또는 손상, 질환, 병리학, 또는 병태, 또는 이들의 증상(예컨대, 발작)의 발병(또는 재발) 가능성의 감소를 갖는 약물의 양이다. 완전한 예방 효과는 반드시 하나의 용량을 투여함으로써 발생하는 것은 아니며, 일련의 용량의 투여 후에만 발생할 수 있다. 따라서, 예방적 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다. 정확한 양은 치료의 목적에 따라 달라질 것이며, 이는 공지된 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인될 것이다(예컨대, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); and *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins 참고).

[0083] 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)의 치료적 유효량은 세포 배양 분석으로부터 초기에 결정될 수 있다. 표적 농도는 본원에 기재된 방법 또는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 측정된 바와 같이, 본원에 기재된 방법을 달성할 수 있는 활성 화합물(들)의 농도일 것이다.

[0084] 당업계에 널리 공지된 바와 같이, 인간에서 사용하기 위한 치료적 유효량은 또한 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 용량은 동물에서 효과적인 것으로 나타난 농도를 달성하기 위해 제형화될 수 있다. 인간에서의 투여량은 화합물 효과를 모니터링하고, 상기 기재된 바와 같이 투여량을 위아래로 조절함으로써 조절될 수 있다. 상기 기재된 방법 및 다른 방법에 기초하여 인간에서 최대 효능을 달성하기 위해 용량을 조절하는 것은 통상의 기술을 가진 숙련자의 능력에 속한다.

[0085] 투여량은 환자 및 사용되는 화합물의 요건에 따라 다양할 수 있다. 본 발명의 문맥에서, 환자에게 투여되는 용량은 시간이 경과함에 따라 환자에게 유익한 치료 반응을 일으키기에 충분해야 한다. 용량의 크기는 또한 임의의 부작용의 존재, 특성, 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정 상황에 대한 적절한 투여량의 결정은 의사의 기

술에 속한다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량 미만의 더 적은 투여량으로 개시된다. 이후, 투여량은 상황 하에 최적의 효과에 도달할 때까지 조금씩 증가된다.

- [0086] 투여량 및 투여 간격은 치료되는 특정 임상 징후에 효과적인 투여된 화합물의 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조절될 수 있다. 이것은 개인의 질환 상태의 중증도에 맞는 치료 요법을 제공할 것이다.
- [0087] 본원에 제공된 교시를 이용하여, 실질적인 독성을 일으키지 않지만 특정 환자에 의해 입증된 임상 증상을 치료하는 데 효과적인 예방 또는 치료 요법이 계획될 수 있다. 이 계획은 화합물 효능, 상대적 생체이용률, 환자 체중, 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식 및 선택된 제제의 독성 프로파일과 같은 요소를 고려함으로써 활성 화합물을 주의깊게 선택하는 것을 포함해야 한다.
- [0088] "대조군" 또는 "대조군 실험"은 그의 보통의 일반적인 의미에 따라 사용되며, 실험의 절차, 시약, 또는 변수의 생략을 제외하고 실험의 대상 또는 시약이 병행 실험에서와 같이 처리되는 실험을 지칭한다. 일부 경우에, 대조군은 실험 효과를 평가할 비교 기준으로서 사용된다. 일부 구현예에서, 대조군은 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)의 부재하에 5-HT 작용제의 활성의 측정이다.
- [0089] 본원에 사용된 바와 같이 "시험 화합물"은 특별한 생물학적 표적 또는 경로, 예를 들어 5-HT 수용체의 활성, 비활성, 또는 다른 조절을 확인하기 위해 스크리닝 과정에서 사용되는 실험 화합물을 지칭한다. 시험 화합물은 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 본원에 기재된 5-HT 작용제일 수 있다.
- [0090] 용어 "조절", "조절하다", 또는 "조절제"는 이들의 보통의 일반적인 의미에 따라 사용되며, 하나 이상의 특성을 변화시키거나 바꾸는 행위를 지칭한다. "조절제"는 표적 분자의 수준 또는 표적 분자의 기능 또는 분자의 표적의 물리적 상태를 증가시키거나 감소시키는 조성물 또는 화합물을 지칭한다. "조절"은 하나 이상의 특성을 변화시키거나 바꾸는 과정을 지칭한다. 예를 들어, 생물학적 표적에 대한 조절제의 효과에 적용되는 바와 같이, 조절하는 것은 생물학적 표적의 특성 또는 기능 또는 생물학적 표적(예컨대, 5-HT 수용체)의 양을 증가시키거나 감소시킴으로써 변화시키는 것을 의미한다.
- [0091] 본원에 정의된 바와 같이, 단백질-억제제 상호작용과 관련하여 용어 "억제", "억제하다", "억제하는 것" 등은 억제제의 부재하의 단백질의 활성 또는 기능에 비해 단백질의 활성 또는 기능에 부정적으로 영향을 미치는 것(예컨대, 감소시키는 것)을 의미한다. 일부 구현예에서, 억제는 질환 또는 질환의 증상의 감소를 지칭한다. 일부 구현예에서, 억제는 특정 단백질 또는 핵산 표적의 활성의 감소를 지칭한다. 따라서, 억제는, 적어도 부분적으로, 부분적으로 또는 완전히 자극을 차단하는 것, 활성화를 감소, 방지, 또는 지연시키는 것, 또는 신호 전달 또는 단백질/효소 활성 또는 단백질의 양을 불활성화, 탈감작, 또는 하향조절하는 것을 포함한다.
- [0092] 단백질-화합물 상호작용과 관련하여 용어 "활성화" 또는 "활성화시키는 것" 등은 활성제 화합물의 부재하의 단백질의 활성 또는 기능에 비해 단백질의 활성 또는 기능에 긍정적으로 영향을 미치는(예컨대, 증가시키는 것) 것을 의미한다. 활성화는 특정 단백질 표적의 향상된 활성을 지칭할 수 있다. 활성화는 돌연변이된 단백질 표적의 기능 상실의 회복을 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 활성화는 하나 이상의 5-HT 수용체의 활성화를 지칭할 수 있다.
- [0093] "접촉시키는 것"은 그의 보통의 일반적인 의미에 따라 사용되며, 적어도 2개의 구별되는 종(예컨대, 생체분자 또는 세포를 포함하는 화학적 화합물)이 반응하거나, 상호작용하거나 물리적으로 접촉하도록 충분히 근접하게 되도록 하는 공정을 지칭한다. 그러나, 생성된 반응 생성물은 첨가된 시약들 사이의 반응으로부터 또는 반응 혼합물에서 생산될 수 있는 하나 이상의 첨가된 시약으로부터의 중간체로부터 직접 생산될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0094] 용어 "접촉시키는 것"은 2개의 종이 반응하거나, 상호작용하거나, 또는 물리적으로 접촉하게 하는 것을 포함할 수 있고, 상기 2개의 종은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 단백질 또는 효소일 수 있다. 일부 구현예에서 접촉시키는 것은 본원에 기재된 화합물이 수용체, 예컨대, 5-HT 수용체와 상호작용하게 하는 것을 포함한다.
- [0095] 물질 또는 질환과 관련된 물질 활성 또는 기능의 문맥에서 용어 "관련된" 또는 "와 관련된"은 질환이 (전체적으로 또는 부분적으로) 상기 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 유발되거나 질환의 증상이 (전체적으로 또는 부분적으로) 상기 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 유발되는 것을 의미한다.
- [0096] 용어 "환자" 또는 "이를 필요로 하는 대상"은 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 겪고 있거나 걸리기 쉬운 살아있는 유기체를 지칭한다. 비제한적인 예는 인간, 다른 포유동물, 소, 랫트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 암소, 사슴, 및 다른 비-포유동물, 예컨대 제브라피쉬를 포

함한다. 환자는 인간일 수 있다.

[0097] 용어 "질환" 또는 "병태"는 본원에 제공된 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 환자 또는 대상의 상태 또는 건강 상태를 지칭한다.

[0098] 용어 "간질성 장애," "뇌전증," "발작 장애," 또는 "간질"은 본원에서 가장 흔히 비유발성 발작의 존재를 특징으로 하는 광범위한 만성 신경 장애를 지칭한다. 예컨대, 문헌[Noebels et. al., Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, 4th edition, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012]을 참고한다. 본원에 사용된 바와 같이 간질은 뇌에 대한 손상(예컨대, 정신적 외상, 뇌졸중, 또는 암으로부터) 또는 유전적 돌연변이를 지칭할 수 있다. 뇌전증의 증상은 뇌에서 뉴런 사이에 비정상적인 전기화학적 신호전달로부터 비롯될 수 있다. 둘 이상의 비유발성 발작을 경험하는 환자는 간질을 가지고 있는 것으로 간주될 수 있다.

[0099] 뇌전증의 유형은, 예를 들어, 양성 롤란딕 간질(benign Rolandic epilepsy), 전두엽 간질(frontal lobe epilepsy), 영아 연축(infantile spasm), 유년기 근간대성 간질(juvenile myoclonic epilepsy; JME), 유년기 결신 간질(juvenile absence epilepsy), 소아기 결신 간질(childhood absence epilepsy, 예컨대, 신속소간질(pyknolepsy)), 열성 발작(febrile seizure), 라포라의 진행성 간대성 간질(progressive myoclonus epilepsy of Lafora), 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome), 란다우-클레프너 증후군(Landau-Kleffner syndrome), 드라베 증후군(DS), 열성 발작을 동반한 전신 간질(GEFS+), 영아의 중증 근간대성 간질(Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy; SMEI), 양성 신생아 가족성 경련(Benign Neonatal Familial Convulsion; BFNC), 웨스트 증후군(West Syndrome), 오타하라 증후군(Ohtahara Syndrome), 초기 근간대성 뇌병증(early myoclonic encephalopathy), 이주성 부분 간질(migrating partial epilepsy), 영아 간질성 뇌병증(infantile epileptic encephalopathy), 결절성 경화증(Tuberous Sclerosis Complex; TSC), 국소 피질 이형성증(focal cortical dysplasia), I형 뇌회결손(Type I Lissencephaly), 밀러-디커 증후군(Miller-Dieker Syndrome), 엔젤만 증후군(Angelman's syndrome), 취약 X 증후군(Fragile X syndrome), 자폐증 범주성 장애에서의 간질, 피질밑 띠 이소증(subcortical band heterotopia), 워커-워버그 증후군(Walker-Warburg syndrome), 알츠하이머병, 외상후 간질(posttraumatic epilepsy), 진행성 간대성 간질(progressive myoclonus epilepsy), 반사성 간질(reflex epilepsy), 라스무센 증후군(Rasmussen's syndrome), 측두엽 간질(temporal lobe epilepsy), 변연 간질(limbic epilepsy), 간질 지속증(status epilepticus), 복부 간질(abdominal epilepsy), 거대 양측성 간대성(massive bilateral myoclonus), 월경성 간질(catamenial epilepsy), 잭슨 발작 장애(Jacksonian seizure disorder), 운베리히트-룬드보그 질환(Unverricht-Lundborg disease), 또는 광과민성 간질(photosensitive epilepsy)을 포함한다.

[0100] "약학적으로 허용 가능한 부형제" 및 "약학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "담체 모이어티"는 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)의 대상에의 투여 및 대상에 의한 흡수를 돕는 물질을 지칭하고, 이는 환자에게 심각한 부정적인 독성학적 효과를 유발하지 않으면서 조성물 내에 포함될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제의 비제한적인 예는 물, NaCl, 정상 식염수 용액, 젖산화 링거액, 정상 수크로스, 정상 글루코스, 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅제, 감미제, 풍미제, 염 용액(예컨대, 링거액), 알콜, 오일, 젤라틴, 탄수화물, 예컨대 락토오스, 아밀로스 또는 전분, 지방산 에스테르, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 및 착색제 등을 포함한다. 이러한 제제는 멸균될 수 있고, 원하는 경우 본 발명의 화합물과 유해하게 반응하지 않는 보조제, 예컨대, 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치기 위한 염, 완충제, 착색제, 및/또는 방향 물질 등과 혼합될 수 있다. 본 기술분야의 숙련자는 다른 약학적으로 허용 가능한 부형제가 본 발명에서 유용하다는 것을 인식할 것이다.

[0101] 용어 "제제"는 다른 담체를 갖는 또는 다른 담체가 없는 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸여 이와 결합된 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)의 제형을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카세제(cachet) 및 로젠지(lozenge)가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 카세제, 및 로젠지가 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.

[0102] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "투여하는"은 경구 투여, 좌제로서의 투여, 국소 접촉, 정맥내, 복강내, 근육내, 병변내, 척추강내, 비강내 또는 피하 투여, 또는 서방 장치, 예컨대, 미니 삼투 펌프의 대상에의 이식을 의미한다. 투여는 비경구 및 경점막(예컨대, 구강, 설하, 구개, 치은, 비강, 질, 직장, 또는 경피)을 포함하는 임의의 경로에 의한다. 비경구 투여는, 예컨대, 정맥내, 근육내, 세동맥내, 피내, 피하, 복강내, 심실내, 및 두개내를 포함한다. 전달의 다른 방식은, 비제한적으로, 리포솜 제형, 정맥내 주입, 경피 패치 등의 사용을 포

함한다.

[0103] 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 및 이의 약학 조성물은 경피로, 국소 경로에 의해 전달되거나, 또는 면봉(applicator stick), 용액, 현탁액, 유화액, 겔, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말, 및 에어로졸로서 제형화되어 전달될 수 있다. 경구 제제는 환자에 의한 섭취에 적합한 정제, 환제, 분말, 드라제, 캡슐, 액체, 로젠지, 카세제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등을 포함한다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카세제, 좌제, 및 분산성 과립을 포함한다. 액체 형태 제제는 용액, 현탁액, 및 유화액, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 지속 방출 및/또는 편안함을 제공하는 성분을 부가적으로 포함할 수 있다. 이러한 성분은 고분자량, 음이온성 뮤코미메틱(mucomimetic) 중합체, 겔화 다당류 및 미분된 약물 담체 기질을 포함한다. 이러한 성분들은 미국 특허 제 4,911,920호; 제5,403,841호; 제5,212,162호; 및 제4,861,760호에 더 상세하게 논의된다. 이들 특허의 전체 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다. 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 또한 체내에서 서방을 위해 미소구체(microsphere)로서 전달될 수 있다. 예를 들어, 미소구체는 피하로 느리게 방출하는 약물 함유 미소구체의 피내 주사를 통해(Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995 참고); 생분해가능하고 주사 가능한 겔 제형으로서(예컨대, Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995 참고); 또는 경구 투여를 위한 미소구체로서(예컨대, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997 참고) 투여될 수 있다. 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)의 조성물의 제형은 세포막과 융합되거나 또는 세포내이입되는 리포솜의 사용에 의해, 즉 세포내이입을 야기하는 세포의 표면막 단백질 수용체에 결합하는, 리포솜에 부착된 수용체 리간드를 이용함으로써 전달될 수 있다. 리포솜을 사용함으로써, 특히 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 수용체 리간드를 갖거나, 또는 특정 장기에 우선적으로 향하는 경우, 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)의 조성물을 생체내에서 표적 세포로 전달하는 데 초점을 맞출 수 있다(예컨대, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989 참고). 상기 조성물은 또한 나노입자로서 전달될 수 있다.

[0104] "공동 투여하다"는 본원에 기재된 조성물이 하나 이상의 부가적인 요법의 투여와 동시에, 직전에, 또는 직후에 투여되는 것을 의미한다. 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 환자에게 단독으로 투여될 수 있거나 또는 공동 투여될 수 있다. 공동 투여는 개별적으로 또는 조합하여(하나를 초과하는 화합물) 화합물의 동시 또는 순차적 투여를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 제제는 또한 원하는 경우 다른 활성 물질(예컨대, 대사 분해를 감소시키기 위해)과 조합될 수 있다. 5-HT 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 경피로, 국소 경로에 의해 전달될 수 있거나, 또는 면봉, 용액, 현탁액, 유화액, 겔, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말, 및 에어로졸로서 제형화될 수 있다.

[0105] 용어 "부가적 요법(add on therapy 또는 add-on therapy)", "보조 요법(adjunct therapy 또는 adjunctive therapy)"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 간질을 치료하기 위해 5-HT 작용제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 또 다른 항경련제와 조합하는 것을 지칭한다.

[0106] "항발작 약물", "항간질약", "AED" 또는 "항경련제"는 본원에서 그리고 이들의 일반적인 통상적인 의미에 따라 상호교환적으로 사용되고, 발작을 감소시키거나 제거하기 위한 조성물을 포함한다. 항경련제는, 비제한적으로 아세타졸라미드, 벤조디아제핀, 카나바디올, 카바마제핀, 클로바잠, 클로나제팜, 에슬리카바제핀 아세테이트, 에토숙시마이드, 에토토인, 펠바메이트, 펜플루라민, 포스페니토인, 가바펜틴, 가낙솔론, 후퍼진 A, 라코사마이드, 라모트리진, 레벤티라세탐, 니트라제팜, 옥스카바제핀, 페람파넬, 피라세탐, 페노바비탈, 페니토인, 브롬화칼륨, 프레가발린, 프리미돈, 레티가빈, 루피나마이드, 발프로산, 발프로산나트륨, 스티리펜톨, 티아가빈, 토피라메이트, 비가바트린, 또는 조니사마이드를 포함한다.

[0107] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "내성"은 제제 또는 약물의 효과의 감소를 지칭한다. 예를 들어, 세로토닌 재흡수 억제제(예컨대, 펜플루라민)를 이용한 치료에 "내성"인 대상은 대상이 세로토닌 재흡수 억제제로 최초로 치료되었을 때 관찰된 반응에 비해 감소된 반응을 나타낸다.

[0108] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유의적으로 결합하지 않는다"는 본 발명의 5HT 수용체 작용제가 또 다른 막관통 단백질, 예를 들어, 5HT 수용체, NPY YP 수용체, Ca^{+} 채널, C1 채널, GABA 수용체 또는 GABA-A1 수용체, Na 채널, 5HT 수용체, 및/또는 CB1 또는 CB2 수용체에 대해 10배, 또는 20배 또는 50배 또는 60배 또는 70배 또는 80배 또는 90배 또는 100배 낮은 결합을 나타낸다는 것을 의미하는 것으로 간주될 것이다. 이러한 감소된 결합 수준은 ELISA 또는 바이오센서 분석(예컨대, 비아코어(Biacore))에 의해 측정될 수 있다. 한 가지 예에서, 본 발명의 5HT 수용체 작용제는 ELISA 또는 비아코어 또는 웨스턴 블롯 또는 FACS에 의해 측정된 바와 같이, 5HT_{1A},

5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₆, 5HT₇, NPY Y1 수용체, L형 Ca 채널, Ca 채널(N형), SK-Ca 채널, GABA 개폐성 C1 채널, GABA 수용체, GABA-A1 수용체, GABA-B1b 수용체, Na 채널, 5HT 수용체, CB1 수용체, CB2 수용체, BZD 또는 에스트로겐 ER 알파에 검출가능하게 결합하지 않는다. 이와 관련하여, "검출가능하게 결합하지 않는다"는 결합 수준이 배경보다 유의적으로 더 크지 않다는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 예시적인 구현예에서, 5-HT 작용제는 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₆, 5HT₇, NPY Y1 수용체, L형 Ca 채널, N형 Ca 채널, SK-Ca 채널, GABA 개폐성 C1 채널, GABA 수용체, GABA-A1 수용체, GABA-B1b 수용체, Na 채널, 5HT 수용체, CB1 수용체, CB2 수용체, BZD 또는 에스트로겐 ER 알파 중 적어도 하나의 활성을 유의적으로 조절하지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "활성을 유의적으로 조절하지 않는다"는 본 발명의 5HT 수용체 작용제가 활성화 또는 억제성 리간드가 없는 그의 활성과 실질적으로 유사한 수용체 매개된 생물학적 반응을 유발한다는 것을 의미하는 것으로 간주될 것이다.

[0109] 치료 방법

[0110] 뇌전증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일 양태에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 뇌전증을 치료하는 방법이다. 또 다른 양태에서, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 약학 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 뇌전증을 치료하는 방법으로서, 상기 약학적 조성은 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 대상은 케톤생성 식이요법을 가질 수 있다(예컨대, 케톤생성 식이요법에 따라 음식을 먹을 수 있다). 대상은 심혈관 질환을 가질 수 있다. 대상은 세로토닌 재흡수 억제제를 이용한 치료에 내성일 수 있다. 대상은 세로토닌 재흡수 억제제가 투여될 때 부작용에 민감할 수 있다. 대상은 어린이(예컨대, 소아 간질 병태를 갖는 대상)일 수 있다.

[0111] 뇌전증은 양성 롤란딕 간질, 전두엽 간질, 영아 연축, 유년기 근간대성 간질(JME), 유년기 결신 간질, 소아기 결신 간질(예컨대, 신속소간질), 열성 발작, 라포라의 진행성 간대성 간질, 레녹스-가스토 증후군, 란다우-클레프너 증후군, 드라베 증후군, 열성 발작을 동반한 전신 간질(GEFS+), 영아의 중증 근간대성 간질(SMEI), 양성 신생아 가족성 경련(BFNC), 웨스트 증후군, 오타하라 증후군, 조기 근간대성 뇌병증, 이주성 부분 간질, 영아 간질성 뇌병증, 결절성 경화증(TSC), 국소 피질 이형성증, I형 뇌회결손, 밀러-디커 증후군, 엔젤만 증후군, 취약 X 증후군, 자폐증 범주성 장애에서의 간질, 피질밑 띠 이소증, 워커-워버그 증후군, 알츠하이머병, 외상후 간질, 진행성 간대성 간질, 반사성 간질, 라스무센 증후군, 측두엽 간질, 변연 간질, 간질 지속증, 복부 간질, 거대 양측성 간대성, 월경성 간질, 잭슨 발작 장애, 운베리히트-룬드보그 질환, 또는 광과민성 간질일 수 있다. 간질은 전신 발작 또는 부분(즉, 국소) 발작을 포함할 수 있다.

[0112] 뇌전증은 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 영아 연축, 또는 오타하라 증후군일 수 있다. 뇌전증은 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 영아 연축, 또는 오타하라 증후군, 또는 소아 뇌전증일 수 있다. 소아 뇌전증은 양성 소아기 간질, 양성 신생아 가족성 경련(BFNC), 열성 발작, 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 영아 연축, 오타하라 증후군, 유년기 근간대성 간질, 유년기 결신 간질, 소아기 결신 간질(예컨대, 신속소간질), 영아 연축일 수 있다. 뇌전증은 드라베 증후군일 수 있다.

[0113] 소아 뇌전증은 양성 소아기 간질일 수 있다. 소아 뇌전증은 양성 신생아 가족성 경련(BFNC) 일 수 있다. 소아 뇌전증은 열성 발작일 수 있다. 소아 뇌전증은 드라베 증후군일 수 있다. 소아 뇌전증은 레녹스-가스토 증후군 일 수 있다. 소아 뇌전증은 영아 연축일 수 있다. 소아 뇌전증은 오타하라 증후군일 수 있다. 소아 뇌전증은 유년기 근간대성 간질일 수 있다. 소아 뇌전증은 유년기 결신 간질일 수 있다. 소아 뇌전증은 소아기 결신 간질(예컨대, 신속소간질)일 수 있다. 소아 뇌전증은 영아 연축일 수 있다.

[0114] 뇌전증은 신경 질환 또는 손상, 예를 들어, 뇌염(encephalitis), 대뇌염(cerebritis), 농양(abscess), 뇌졸중, 종양, 외상, 유전적, 결절성 경화증(tuberous sclerosis), 대뇌 발달이상(cerebral dysgenesis), 또는 저산소-허혈성 뇌병증(hypoxic-ischemic encephalopathy)의 결과일 수 있다. 뇌전증은 퇴행성신경 질환, 예를 들어, 알츠하이머병 또는 파킨슨병과 관련될 수 있다. 뇌전증은 자폐증과 관련될 수 있다. 뇌전증은 단일 유전자 돌연변이와 관련될 수 있다. 뇌전증은 강박 행동 또는 뇌파상 발작과 관련될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적 허용 가능한 염의 투여는 뇌전증에서, 알츠하이머병 대상(예컨대, 알츠하이머병을 겪고 있는 대상)에서, 자폐증 대상(예컨대, 자폐증을 가진 대상), 또는 파킨슨병 대상(예컨대, 파킨슨병을 겪고 있는 대상)에서 강박 행동 또는 뇌파상 발작을 억제할 수 있다. 따라서, 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적 허용 가능한 염은 뇌전증에서 강박 행동 또는 뇌파상 발작을 억제할 수 있다. 5-HT 작용제 또는 이의 약학적 허용 가능한 염은 알츠하이머병 대상체에서 강박 행동 또는 뇌파상 발작을 억제할 수 있다. 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적

허용 가능한 염은 자폐증 대상체에서 강박 행동 또는 뇌파상 발작을 억제할 수 있다. 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적 허용 가능한 염은 파킨슨병 대상체에서 강박 행동 또는 뇌파상 발작을 억제할 수 있다.

- [0115] 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적 허용 가능한 염의 투여는 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적 허용 가능한 염의 부제와 비교하여 대상체에서 비유발성 발작의 발생률(예컨대, 발병의 수)을 감소시킬 수 있다. 따라서, 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적 허용 가능한 염의 투여에 대한 환자의 반응은 본원에 기재된 화합물의 투여전 시간(예컨대, 대조군 또는 대조군 시간)과 비교하여 점진적으로 모니터링될 수 있다.
- [0116] 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적 허용 가능한 염의 투여는 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적 허용 가능한 염의 부제와 비교하여 대상체에서 근간대성 발작 또는 간질 지속증을 감소시키거나 예방할 수 있다. 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적 허용 가능한 염의 투여는 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적 허용 가능한 염의 부제와 비교하여 대상체에서 간질 지속증을 감소시키거나 예방할 수 있다. 따라서, 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적 허용 가능한 염의 투여에 대한 환자의 반응은 본원에 기재된 화합물의 투여전 시간(예컨대, 대조군 또는 대조군 시간)과 비교하여 점진적으로 모니터링될 수 있다.
- [0117] 뇌전증은 항간질약(AED)을 이용한 치료에 비반응성인 뇌전증일 수 있다. 대상은 케톤생성 식이요법을 먹을 수 있다. 뇌전증은 성인(예컨대, 약 16세 초과)에서의 뇌전증일 수 있다.
- [0118] 뇌전증은 어린이에서의 뇌전증일 수 있다. 따라서, 뇌전증은 소아 뇌전증일 수 있다. 어린이는 약 1주령 미만일 수 있다. 어린이는 약 1개월령 미만일 수 있다. 어린이는 약 6개월령 미만일 수 있다. 어린이는 약 12 개월령 미만일 수 있다. 어린이는 약 2세 미만일 수 있다. 어린이는 약 3세 미만일 수 있다. 어린이는 약 4세 미만일 수 있다. 어린이는 약 5세 미만일 수 있다. 어린이는 약 6세 미만일 수 있다. 어린이는 약 7세 미만일 수 있다. 어린이는 약 8세 미만일 수 있다. 어린이는 약 9세 미만일 수 있다. 어린이는 약 10세 미만일 수 있다. 어린이는 약 12세 미만일 수 있다.
- [0119] 어린이는 약 1주령 초과일 수 있다. 어린이는 약 1개월령 초과일 수 있다. 어린이는 약 6개월령 초과일 수 있다. 어린이는 약 12개월령 초과일 수 있다. 어린이는 약 2세 초과일 수 있다. 어린이는 약 3세 초과일 수 있다. 어린이는 약 4세 초과일 수 있다. 어린이는 약 5세 초과일 수 있다. 어린이는 약 5세 초과일 수 있다. 어린이는 약 6세 초과일 수 있다. 어린이는 약 7세 초과일 수 있다. 어린이는 약 8세 초과일 수 있다. 어린이는 약 9세 초과일 수 있다. 어린이는 약 10세 초과일 수 있다. 어린이는 약 11세 초과일 수 있다. 어린이는 약 12세 초과일 수 있다.
- [0120] 어린이는 본원에 기재된 바와 같은 AED를 투여함으로써 치료되는 뇌전증을 가질 수 있다. 따라서, 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 이러한 어린이에게 투여될 수 있다(예컨대, 부가적 요법).
- [0121] 또 다른 양태에서, 드라베 증후군을 치료하는 방법이 제공된다. 드라베 증후군을 치료하는 방법은 치료적 유효량의 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 드라베 증후군을 치료하는 방법은 본원에 기재된 바와 같은 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약학 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 본원에 기재된 바와 같은 AED과 함께 이를 필요로 하는 대상체에게 공동 투여될 수 있다.
- [0122] 본원에 기재된 방법에서, 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 항간질약(AED)과 공동 투여될 수 있다. AED는 아세타졸라마이드, 벤조디아제핀, 칸나바디올, 카바마제핀, 클로바잠, 클로나제팜, 에슬리카바제핀 아세테이트, 에토숙시마이드, 에토토인, 펠바메이트, 펜플루라민, 포스페니토인, 가바펜틴, 가낙솔론, 후퍼진 A, 라코사마이드, 라모트리진, 레베티라세탐, 니트라제팜, 옥스카바제핀, 페람파넬, 피라세탐, 페노바비탈, 페니토인, 브롬화칼륨, 프레가발린, 프리미돈, 레티가빈, 루피나마이드, 발프로산, 발프로산나트륨, 스티리펜톨, 티아가빈, 토피라메이트, 비가바트린, 또는 조니사마이드일 수 있다. AED는 발프로산, 발프로산나트륨, 클로나제팜, 에토숙시마이드, 펠바메이트, 가바펜틴, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 라모트리진, 레베티라세탐, 벤조디아제핀, 페노바비탈, 프레가발린, 프리미돈, 티아가빈, 토피라메이트, 브롬화칼륨, 페니토인, 스티리펜톨, 비가바트린, 또는 조니사마이드일 수 있다. AED는 발프로산, 발프로산나트륨, 가바펜틴, 토피라메이트, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 또는 비가바트린일 수 있다.
- [0123] AED는 아세타졸라마이드일 수 있다. AED는 벤조디아제핀일 수 있다. AED는 칸나바디올일 수 있다. AED는 카바마

제편일 수 있다. AED는 클로바잠일 수 있다. AED는 클로나제팜일 수 있다. AED는 에슬리카바제핀 아세테이트일 수 있다. AED는 에토숙시마이드일 수 있다. AED는 에토토인일 수 있다. AED는 펠바메이트일 수 있다. AED는 펜플루라민일 수 있다. AED는 포스페니토인일 수 있다. AED는 가바펜틴일 수 있다. AED는 가낙솔론일 수 있다. AED는 후퍼진 A일 수 있다. AED는 라코사마이드일 수 있다. AED는 라모트리진일 수 있다. AED는 레벤티라세탐일 수 있다. AED는 니트라제팜일 수 있다. AED는 옥스카바제핀일 수 있다. AED는 페람파닐일 수 있다. AED는 피라세탐일 수 있다. AED는 페노바비탈일 수 있다. AED는 페니토인일 수 있다. AED는 브롬화칼륨일 수 있다. AED는 프레가발린일 수 있다. AED는 프리미돈일 수 있다. AED는 레티가빈일 수 있다. AED는 루피나마이드일 수 있다. AED는 발프로산일 수 있다. AED는 발프로산나트륨일 수 있다. AED는 스티리펜톨일 수 있다. AED는 티아가빈일 수 있다. AED는 토피라메이트일 수 있다. AED는 비가바트린일 수 있다. AED는 조니사마이드일 수 있다. 클레미졸 또는 클레미졸 유사체(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 클레미졸 또는 클레미졸 유사체의 약화 조성물은 본원에 기재된 AED 중 하나 이상에 대한 보조 요법으로서 투여될 수 있다.

[0124] 따라서, 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 기재된 뇌전증과 관련된 발작을 포함하는 발작을 치료하기 위한 부가적(예컨대, 이와 함께) AED 약물로서 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 기재된 뇌전증과 관련된 발작을 포함하는 발작을 치료하기 위한 보조 요법(예컨대, 이와 함께) AED 약물로서 투여될 수 있다.

[0125] 뇌전증은 부분 발작 또는 전신 발작을 특징으로 할 수 있다. 뇌전증은 부분 발작을 특징으로 할 수 있다. 뇌전증은 전신 발작을 특징으로 할 수 있다. 부분 발작은 단순 국소 발작, 복합 국소 발작, 또는 이차 일반화를 갖는 부분 국소 발작일 수 있다. 전신 발작은 전신성 강직-간대(tonic-clonic) 발작, 결신 발작(즉 소발작(petit mal)), 근간대성 발작, 간대 발작, 강직 발작, 또는 무긴장 발작(atonic seizure)일 수 있다.

[0126] 본원에 기재된 AED와 공동 투여될 때, 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 및 AED는 동시에 투여될 수 있다. 동시에 투여될 때, 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 AED(즉, 단일 투여량 단위로)와 함께 제형화될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)은 AED로부터의 별도의 투여를 위해 제형화될 수 있지만 동시에 투여될 수 있다. 본원에 기재된 AED와 함께 공동 투여될 때, 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 AED의 투여와 순차적으로(예컨대, 전 또는 후) 투여될 수 있다. 본원에 제시된 바와 같이, 본 기술분야의 숙련자는 투여의 순차적인 순서를 용이하게 결정할 수 있다.

[0127] 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 10 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 10 mg/kg 내지 약 600 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 25 mg/kg 내지 약 500 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 25 mg/kg 내지 약 400 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 25 mg/kg 내지 약 350 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 25 mg/kg 내지 약 300 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 25 mg/kg 내지 약 250 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 25 mg/kg 내지 약 200 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 25 mg/kg 내지 약 150 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 25 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 25 mg/kg 내지 약 75 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 25 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 "mg/kg"은 대상의 체중 kg당 mg을 지칭한다. 본원에 기재된 투여량은 단일 치료 활성제로서의 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)의 투여 또는 본원에 기재된 AED와 조합된 치료 활성제(본원에 기재된 바와 같음)로서 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)의 투여를 포함한다.

[0128] 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 1 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 20 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 25 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로

허용 가능한 염 포함)는 약 30 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 40 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 50 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 75 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 100 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0129] 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 125 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 150 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 175 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 200 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 225 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 250 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 275 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0130] 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 300 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 325 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 350 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 375 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 400 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 425 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 450 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 475 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 500 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0131] 5-HT 수용체 작용제 유사체(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 600 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 700 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 800 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 900 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 약 1000 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0132] 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 하루에 적어도 1회(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12시간마다 1회) 본원에 기재된 투여량으로 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 본원에 기재된 투여량으로 매일 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 본원에 기재된 투여량으로 일주일에 적어도 2회 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 본원에 기재된 바와 같이 일주일에 적어도 3회 투여될 수 있다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 본원에 기재된 바와 같이 1개월마다 투여될 수 있다.

[0133] 치료적 유효량의 클레미줄, 클레미줄 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환이 편두통일 수 있다. 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환이 취약 X 증후군일 수 있다. 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환이 프라더 윌리 증후군일 수 있다. 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환이 조현병일 수 있다. 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환이 우울증일 수 있다. 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환이 알츠하이머병일 수 있다. 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환이 자폐증일 수 있다. 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환이 신경병증성 동통일 수 있다. 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환이 파킨슨병일 수 있다. 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환이 과민성 대장 장애일 수 있다. 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상

의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환이 치매일 수 있다.

- [0134] 5HT 수용체를 클레미줄, 클레미줄 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 5HT 수용체의 활성을 조절하는 방법이 본원에 추가로 제공된다.
- [0135] 클레미줄의 유사체는 본원에 기재된 식 (I)의 화합물을 포함할 수 있고, 예를 들어, 그 전체가 참조로 본원에 포함된 제PCT/US2008/076804호, 제W010107739호, 제W02009039248호, 또는 미국 특허 제4,011,322호에 제시된 바와 같이 유사한 구조의 화합물을 포함할 수 있다.
- [0136] 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 트라자돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 간질 또는 드라베 증후군을 치료하는 방법을 제공한다. 구현예에서, 치료적 유효량은 약 10 mg/일 내지 약 600 mg/일이다. 구현예에서, 상기 방법은 간질을 치료하기 위한 것이다. 구현예에서, 간질은 소아 간질이다. 구현예에서, 상기 방법은 드라베 증후군을 치료하기 위한 것이다.
- [0137] 약학 조성물
- [0138] 전술한 질환 및 장애를 치료하는 데 유용한 5-HT 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 약학 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 정제, 분말, 캡슐, 환제, 카세제, 또는 로젠지로 제형화될 수 있다. 약학 조성물은 경구 투여를 위한 정제, 캡슐, 환제, 카세제, 또는 카세제로 제형화될 수 있다. 약학 조성물은, 예를 들어, 정맥내 투여와 같은 기술에 의해 투여하기 위한 용액 내로의 용해를 위해 제형화될 수 있다. 약학 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 경구 투여, 좌제 투여, 국소 투여, 정맥내 투여, 복강내 투여, 근육내 투여, 병변내 투여, 척추강내 투여, 비강내 투여, 피하 투여, 이식, 경피 투여, 또는 경점막 투여를 위해 제형화될 수 있다.
- [0139] 약학 조성물로서 투여될 때, 약학 조성물은 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 아형, 다형체, 수화물, 용매화물 또는 생성물, 또는 5-HT 수용체 작용제의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 약학 조성물에 포함되는 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 본원에 기재된 바와 같이, 담체 모이어티에 공유적으로 부착될 수 있다. 대안적으로, 약학 조성물에 포함되는 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 담체 모이어티에 공유적으로 연결되지 않는다.
- [0140] 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 단독으로 투여되거나 본원에 기재된 바와 같은 AED와 함께 이를 필요로 하는 대상체에게 공동 투여될 수 있다. 공동 투여는 5-HT 수용체 작용제를 개별적으로 또는 조합하여(예컨대, 하나를 초과하는 화합물 - 예컨대, 본원에 기재된 AED) 본원에 기재된 바와 같이 동시 투여 또는 순차적 투여하는 것을 포함하는 것을 의미한다. 제제는 또한 원하는 경우 다른 활성 물질(예컨대, 발작을 예방하기 위한)과 조합될 수 있다.
- [0141] 제형
- [0142] 본원에 기재된 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 약학 조성물은 다양한 경구, 비경구, 및 국소 투여량 형태로 제조 및 투여될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 약학 조성물은 주사에 의해(예컨대, 정맥내로, 근육내로, 피부내로, 피하로, 십이지장내로, 또는 복강내로) 투여될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 약학 조성물은 흡입에 의해, 예를 들어, 비강내로 투여될 수 있다. 또한, 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 약학 조성물은 경피로 투여될 수 있다. 또한, 다수의 투여 경로(예컨대, 근육내, 경구, 경피)가 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 데 사용될 수 있음이 구상된다. 본원에 기재된 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제 및 하나 이상의 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)를 포함한다. 본원에 기재된 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제, 하나 이상의 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 및 하나 이상의 본원에 기재된 바와 같은 AED를 포함할 수 있다.
- [0143] 제제는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카세제, 좌제, 및 분산가능한 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 붕미제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제, 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.
- [0144] 분말에서, 담체는 미분된 활성 성분을 갖는 혼합물 내의 미분된 고체일 수 있다. 정제에서, 활성 성분은 필요할 결합 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고 원하는 모양 및 크기로 압축될 수 있다.

- [0145] 분말 및 정제는 바람직하게는 5% 내지 70%의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 담체는 탄산 마그네슘, 스테아린산 마그네슘, 탈크, 당, 락토오스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는 다른 담체를 갖는 또는 다른 담체가 없는 활성 성분이 담체에 둘러싸여 이와 결합된 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카세제 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 카세제, 및 로젠지가 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.
- [0146] 적합한 고체 부형제는, 비제한적으로, 탄산 마그네슘; 스테아린산 마그네슘; 탈크; 펙틴; 텍스트린; 전분; 트라가칸트; 저융점 왁스; 코코아 버터; 탄수화물; 비제한적으로, 락토오스, 수크로스, 만니톨, 또는 솔비톨을 포함하는 당, 옥수수, 밀, 쌀, 감자, 또는 다른 식물로부터의 전분; 셀룰로오스, 예컨대 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 또는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스; 및 아라빅 및 트라가칸트를 포함하는 검; 뿐만 아니라, 비제한적으로, 젤라틴 및 콜라겐을 포함하는 단백질질을 포함한다. 원하는 경우, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 알긴산, 또는 이의 염, 예컨대 알긴산 나트륨과 같은 붕해제 또는 가용화제가 첨가될 수 있다.
- [0147] 드라제 코어는 농축 설탕 용액과 같은 적합한 코팅과 함께 제공되며, 이는 또한 검 아라빅, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커(lacquer) 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 색소는 제품 확인을 위해 또는 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 약학 조성물(즉, 투여량)의 양을 규명하기 위해 정제 또는 드라제 코팅에 첨가될 수 있다. 본원에 기재된 약학적 제제는 또한, 예를 들어, 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 코팅제, 예컨대 글리세롤 또는 솔비톨로 만들어진 연질의 밀봉된 캡슐을 사용하여 경구로 사용될 수 있다.
- [0148] 좌제를 제조하기 위해, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물이 먼저 용융되고, 활성 성분이 교반에 의해 그 안에 균일하게 분산된다. 그리고 나서, 상기 용융된 균질한 혼합물은 편리한 크기의 금형에 부어지고, 냉각되고, 이에 의해 응고된다.
- [0149] 액체 형태 제제는 용액, 현탁액, 및 유화액, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 비경구 주사의 경우, 액체 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중에서의 용액으로 제형화될 수 있다.
- [0150] 비경구 적용이 필요하거나 이를 원하는 경우, 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이를 포함하는 약학 조성물을 위한 특히 적합한 혼합물은 주사제, 멸균 용액, 바람직하게는 유성 용액 또는 수용액, 뿐만 아니라 현탁액, 유화액, 또는 이식물이며, 이는 좌제를 포함한다. 특히, 비경구 투여를 위한 담체는 텍스트로스의 수용액, 염수, 순수한 물, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 땅콩유, 참기름, 폴리옥시에틸렌-블록 공중합체 등의 수용액을 포함한다. 앰플은 편리한 단위 투여량이다. 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 또한 리포솜 내로 혼입될 수 있거나 경피 펌프 또는 패치를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용하기에 적합한 약학적 혼합물은, 예를 들어, 문헌[Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA)] 및 제WO 96/05309호에 기재된 것을 포함하며, 이의 교시내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.
- [0151] 경구 사용에 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고 원하는 경우 적합한 착색제, 풍미제, 안정화제, 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검류, 수지, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아, 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 자연적으로 존재하는 포스포티드(예컨대, 레시틴), 산화 알킬렌과 지방산(예컨대, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트)과의 축합 생성물, 산화 에틸렌과 장쇄 지방족 알콜(예컨대, 헵타데카에틸렌 옥시세탄올)과의 축합 생성물, 지방산 및 헥시톨(예컨대, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 모노-올레에이트)로부터 유래된 부분적 에스테르와 산화에틸렌과의 축합 생성물, 또는 지방산 및 헥시톨 무수물(예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레에이트)로부터 유래된 부분적 에스테르와 산화에틸렌과의 축합 생성물과 함께 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조산염, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 풍미제 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스, 아스파탐 또는 사카린을 함유할 수 있다. 제형은 삼투압을 위해 조절될 수 있다.
- [0152] 사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되는 것으로 의도되는 고체 형태 제제가 또한 본원에 포함된다. 이러한 액체 형태는 용액, 현탁액, 및 유화액을 포함한다. 이러한 제제는 활성 성분 외에도, 착색제, 풍

미제, 안정화제, 완충제, 합성 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 안정화제 등을 함유할 수 있다.

- [0153] 오일 현탁액은 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 글리세롤, 솔비톨 또는 수크로스와 같은 감미제가 맛있는 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이러한 제형은 아스코브산과 같은 항산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다. 주사 가능한 오일 비히클의 예로서, 문헌[Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997]을 참고한다. 본원에 기재된 약학적 제형은 또한 수중유 유화액의 형태일 수 있다. 오일상은 상기 기재된 바와 같은 식물성 기름 또는 광물유, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연적으로 존재하는 감, 예컨대 감 아카시아 및 감 트라가칸트, 자연적으로 존재하는 포스파티드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산으로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르 및 헥시톨 무수물, 예컨대 소르비탄 모노-올레에이트, 및 이러한 부분적 에스테르와 산화에틸렌의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레에이트와의 축합 생성물을 포함한다. 유화액은 또한 시럽 및 엘릭서의 제형에서와 같이, 감미제 및 풍미제를 함유할 수 있다. 이러한 제형은 또한 완화제(demulcent), 보존제, 또는 착색제를 함유할 수 있다.
- [0154] 약학적 제제는 바람직하게는 단위 투여량 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여량 형태는 포장된 제제일 수 있으며, 상기 포장은 패킷화된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내의 분말과 같은 분리된 양의 제제를 함유한다. 또한, 단위 투여량 형태는 캡슐, 정제, 카세제, 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 또는 그것은 포장된 형태의 이들 중 어느 것의 적절한 수일 수 있다.
- [0155] 단위 용량 제제 내의 활성 성분의 양은 특정 적용 및 활성 성분의 효능에 따라 0.1 mg 내지 10000 mg으로 달라지거나 조절될 수 있다. 조성물은, 원하는 경우, 또한 다른 양립가능한 치료제를 함유할 수 있다.
- [0156] 제형은 조성물 내에 계면활성제 또는 다른 적절한 공용매를 포함할 수 있다. 이러한 공용매는 폴리소르베이트 20, 60, 및 80; 플루로닉 F-68, F-84, 및 P-103; 사이클로텍스트린; 및 폴리옥실 35 피마자유를 포함한다. 이러한 공용매는 전형적으로 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 수준으로 이용된다. 단순한 수용액의 점도보다 큰 점도가 제형 분산의 가변성을 감소시키고, 제형의 현탁액 또는 유화액의 성분의 물리적 분리를 감소시키고/거나 제형을 개선하는 데 바람직할 수 있다. 이러한 점도 증강제는, 예를 들어, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 셀룰로오스, 콘드로이틴 황산염 및 이의 염, 히알루론산 및 이의 염, 및 전술한 것들의 조합을 포함한다. 이러한 제제는 전형적으로 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 수준으로 이용된다.
- [0157] 단순한 수용액의 점도보다 큰 점도가 제형 분산의 가변성을 감소시키고, 제형의 현탁액 또는 유화액의 성분의 물리적 분리를 감소시키고/거나 제형을 개선하는 데 바람직할 수 있다. 이러한 점도 증강제는, 예를 들어, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 셀룰로오스, 콘드로이틴 황산염 및 이의 염, 히알루론산 및 이의 염, 전술한 것들의 조합, 및 본 기술분야의 숙련자에게 공지된 다른 제제를 포함한다. 이러한 제제는 전형적으로 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 수준으로 이용된다. 상기 보조제 중 어느 것의 허용 가능한 양의 결정은 본 기술분야의 숙련자에 의해 용이하게 확인된다.
- [0158] 약학 조성물은 서방 및/또는 편안함을 제공하기 위한 성분을 부가적으로 포함할 수 있다. 이러한 성분은 고분자량, 음이온성 뮤코미메틱(mucomimetic) 중합체, 젤화 다당류 및 미분된 약물 담체 기질을 포함한다. 이러한 성분은 미국 특허 제4,911,920호; 제5,403,841호; 제5,212,162호; 및 제4,861,760호에 더 상세하게 논의된다. 이들 특허의 전체 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.
- [0159] 약학 조성물은 정맥내 사용을 위한 것일 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제는 정맥내 사용을 위해 pH를 바람직한 범위로 조절하는 완충제를 포함할 수 있다. 인산염, 붕산염, 및 황산염과 같은 무기산의 염을 포함하는 많은 완충제는 공지되어 있다.
- [0160] 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이의 약학 조성물은 본원에 기재된 뇌전증을 치료하기 위해 경피로 전달될 수 있거나, 국소 경로에 의해 전달될 수 있거나, 또는 면봉(applicator stick), 용액, 현탁액, 유화액, 젤, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말, 및 에어로졸로 제형화될 수 있다.
- [0161] 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)는 본원에 기재된 약학 조성물에서 염으로 제공될 수 있고 비제한적으로 염산, 황산, 아세트산, 젖산, 타르타르산, 말산, 숙신산 등을 포함하는 많은 산을 이용하여 형성될 수 있다. 염은 상응하는 유리 염기 형태인 수성 또는 다른 양성자성 용매에서 더 가용성인 경향이 있다.
- [0162] 본원에 기재된 뇌전증을 치료하기 위해 투여되는 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이의 약학 조성물은 비경구 투여, 예컨대 정맥내(IV) 투여 또는 체강(body cavity) 또는 장기의 내강(lumen)

내로의 투여를 통해 투여될 수 있다. 투여를 위한 제형은 일반적으로 약학적으로 허용 가능한 담체에 용해된 본 발명의 조성물의 용액을 포함할 것이다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는, 물 및 등장성 염화나트륨인 링거액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 이용될 수 있다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 블랜드(bland) 고정유가 이용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산도 유사하게 주사제의 제조에 사용될 수 있다. 이러한 용액은 멸균이며 일반적으로 바람직하지 않은 물질이 없다. 이러한 제형은 통상적인 널리 공지된 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있다. 제형은 pH 조절 및 완충제, 독성 조절제, 예컨대, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 젖산나트륨 등과 같이 생리학적 조건을 근사화하는 데 필요한 약학적으로 허용 가능한 보조 물질을 함유할 수 있다. 이들 제형에서 본 발명의 조성물의 농도는 광범위하게 달라질 수 있으며, 선택된 특정 투여 방식 및 환자의 요구에 따라, 주로 유체 부피, 점도, 체중 등에 기초하여 선택될 것이다. IV 투여를 위해, 제형은 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액과 같은 멸균 주사 가능한 제제일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 분야에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한 1,3-부탄디올의 용액과 같은 비독성 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다.

[0163] 뇌전증을 치료하기 위한 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)의 약학적 제형은 세포막과 융합되거나 또는 세포내이입되는 리포솜의 사용에 의해, 즉 세포내이입을 야기하는 세포의 표면막 단백질 수용체에 결합하는, 리포솜에 부착된 수용체 리간드를 이용함으로써 전달될 수 있다. 리포솜을 사용함으로써, 특히 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 수용체 리간드를 갖거나, 또는 특정 장기에 우선적으로 향하는 경우, 본 발명의 조성물을 생체내에서 표적 세포로 전달하는 데 초점을 맞출 수 있다(예컨대, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989 참고). 상기 조성물은 또한 나노입자로서 전달될 수 있다.

[0164] 공동 투여는 제2 활성제(예컨대, 항경련제)의 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 또는 24시간 이내에 하나의 활성제(예컨대, 클레미줄 또는 클레미줄 유사체(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함))를 투여하는 것을 포함한다. 공동 투여는 제2 활성제의 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 또는 24시간 이내에 하나의 활성제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 공동 투여는 2개의 활성제를 동시에, 거의 동시에(예컨대, 서로 약 1, 5, 10, 15, 20, 또는 30분 이내에), 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 공동 투여는 공동 제형화(co-formulation), 즉, 두 가지 활성제를 포함하는 단일 약학 조성물을 제조함으로써 달성될 수 있다. 다른 구현예에서, 활성제는 별도로 제형화될 수 있다. 활성 및/또는 보조제는 서로 연결되거나 접합될 수 있다.

[0165] 공동 투여는 또한 식이 요건 또는 식이 변화와 같은 뇌전증을 위한 치료와의 조합을 포함한다. 따라서, 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이의 약학 조성물은 비제한적으로, 케톤생성 식이요법(예컨대, 고지방, 적절한 단백질, 저탄수화물 식이요법)을 포함하는 특수한 식이요법으로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0166] 유효 투여량

[0167] 약학 조성물은 치료적 유효량, 즉, 그의 의도된 목적을 달성하는 데 효과적인 양으로 함유된 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)를 포함할 수 있다. 특정 적용에 효과적인 실제적인 양은 그 중에서도 치료되는 병태에 좌우될 것이다. 예를 들어, 뇌전증(예컨대, 드라베 증후군)를 치료하기 위한 방법으로 투여되는 경우, 이러한 조성물은 원하는 결과(예컨대, 발작 억제)를 달성하는 데 효과적인 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이의 약학 조성물의 양을 함유할 것이다.

[0168] 투여된 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이의 약학 조성물의 투여량 및 빈도(단일 또는 다중 용량)는 투여 경로; 크기, 연령, 성별, 건강, 체중, 신체 질량 지수, 수령자의 식이; 치료되고 있는 질환의 증상의 특성 및 정도; 다른 질환 또는 다른 건강 관련 문제의 존재; 병행 치료의 종류; 및 임의의 질환 또는 치료 요법으로부터의 합병증을 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. 다른 치료 요법 또는 제제가 본원에 기재된 방법과 함께 사용될 수 있다.

[0169] 본원에 기재된 뇌전증을 치료하기 위한 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이의 약학 조성물의 치료적 유효량은 초기에 세포 배양 분석으로부터 결정될 수 있다. 표적 농도는 환자가 경험하는 발작을 억제하거나 감소시킬 수 있는 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이의 약학 조성물의 농도일 것이다.

[0170] 인간에서 사용하기 위한 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이의 약학 조성물의

치료적 유효량은 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 용량은 동물에서 효과적인 것으로 확인된 농도를 달성하도록 공식화될 수 있다. 인간에서의 투여량은 상기에 기재된 바와 같이, 치료에 대한 환자의 반응을 모니터링하고 투여량을 위아래로 조절함으로써 조절될 수 있다.

[0171] 투여량은 대상 및 사용되는 화합물의 요건에 따라 달라질 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물의 문맥에서, 대상체에게 투여되는 용량은 시간이 경과함에 따라 대상체에게 유익한 치료 반응을 일으키는데 충분해야 한다. 용량의 크기는 또한 부작용의 존재, 특성, 및 정도에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량 미만의 더 적은 투여량으로 시작된다. 이후, 투여량은 상황 하에 최적의 효과에 도달할 때까지 조금씩 증가된다.

[0172] 투여량 양 및 간격은 치료되는 특정 뇌전증에 효과적인 투여된 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이의 약학 조성물의 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조절될 수 있다. 이것은 개인의 질환 상태의 중증도에 맞는 치료 요법을 제공할 것이다.

[0173] 본원에 제공된 교시를 이용하여, 실질적인 독성을 일으키지 않지만 특정 환자에 의해 입증된 임상 증상을 치료하는 데 전적으로 효과적인 예방 또는 치료 요법이 계획될 수 있다. 이러한 계획은 효능, 상대적 생체이용률, 환자 체중, 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식, 및 선택된 제제의 독성 프로파일과 같은 요소를 고려함으로써 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함) 또는 이의 약학 조성물을 주의깊게 선택하는 것을 포함해야 한다.

[0174] 독성

[0175] 특정 화합물에 대한 독성 및 치료 효과 간의 비는 그의 치료 지수이며, 이는 LD₅₀(집단의 50%에서 치사적인 화합물의 양) 및 ED₅₀(집단의 50%에서 효과적인 화합물의 양) 간의 비로서 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 분석 및/또는 동물 연구로부터 얻은 치료 지수 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량의 범위를 공식화하는 데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 또는 전혀 없는 ED₅₀을 포함하는 혈장 농도의 범위 내이다. 투여량은 이용된 투여 형태 및 이용된 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 달라질 수 있다. 예컨대, 문헌[Fingl *et al.*, *In: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS*, Ch.1, p.1, 1975]을 참고한다. 정확한 제형, 투여 경로, 및 투여량은 환자의 병태 및 화합물이 사용되는 특정 방식에 비추어 개별 의사에 의해 선택될 수 있다.

[0176] 비경구 적용이 필요하거나 이를 원하는 경우, 약학 조성물에 포함된 5-HT 수용체 작용제(이의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)를 위한 특히 적합한 혼합물은 주사제, 멸균 용액, 유성 용액 또는 수용액뿐만 아니라 현탁액, 유화액, 또는 이식물이며, 이는 좌제를 포함한다. 특히, 비경구 투여를 위한 담체는 텍스트로스의 수용액, 염수, 순수한 물, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 땅콩유, 참기름, 폴리옥시에틸렌-블록 공중합체 등을 포함한다. 앰플은 편리한 단위 투여량이다. 본원에 제공된 약학 조성물에서 사용하는 데 적합한 약학적 혼합물은, 예를 들어, 문헌[Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA)] 및 제WO 96/05309호에 기재된 것을 포함하며, 이의 교시내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

[0177] 실시예

[0178] 실시예 1

[0179] 간질은 뇌 손상 또는 유전적 돌연변이의 결과로서 획득될 수 있다. 유전적 간질 중에서, 650개를 초과하는 변이체가 SCN1A 유전자에서 확인되었다(Harkin, L.A. *et al.* The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* **130**, 843-852 (2007); Mulley J. C., *et al.*, SCN1A mutations and epilepsy. *Hum. Mutat.* **25**, 535-542 (2005)). 이 유전자 내의 미스센스(missense) 또는 프레임-이동(frame-shift) 돌연변이는 열성 발작을 동반한 전신 간질(GEFS+)(Ceulemans, B. P., *et al.*, Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatric Neurol.* **30**, 236-243 (2004))뿐만 아니라 드라베 증후군으로서 알려진 더 심각한 장애와 관련이 있다. DS를 갖는 어린이는 초기에는 정상적인 발달을 보이나 생후 1년 이내에 열성 발작 사건을 종종 경험하고 궁극적으로 심각한 자발적 재발성 발작, 지적 장애, 운동 실조, 및 정신운동 기능장애로 진행된다. 발작은 이용 가능한 항간질약(AED)을 사용하여 적절하게 관리되지 못하고 있으며, 이러한 어린이는 신경외과적 절제술을 위한 후보로 좋지 못하다(Bender, A. C., *et al.*, SCN1A mutations in Dravet syndrome: Impact of interneuron dysfunction on neural networks and cognitive outcome. *Epilepsy Beh.* **23**, 177-186 (2012)).

- [0180] 포유동물 뇌에는 전압 개폐성(voltage-gated) 나트륨 채널 알파 하위단위의 4개의 주요 하위유형이 있다: 각각 유전자 *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, 및 *SCN8A*에 의해 코딩된 $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$ 및 $Na_v1.6$. 이 채널을 여는 것은 나트륨 전도도 및 빠른 세포막 탈분극, 예컨대, 활동 전위 개시에 필수적인 특징을 생성한다(Catterall, W. A., *et al.*, $Na_v1.1$ channels and epilepsy. *J. Physiol.* **588**, 1849-1859 (2010)). 마우스에서, $Na_v1.1$ 은 파브알부민-양성 해마 연합뉴런(interneuron) 및 흥분성 주요 세포의 축삭 초기 분절을 포함하는 중추 신경계에서 광범위하게 발현된다(Kim, D. Y., *et al.*, Reduced sodium channel $Na(v)1.1$ levels in BACE1-null mice. *J. Biol. Chem.* **286**, 8106-8116 (2011); Chen, C., *et al.*, Mice lacking sodium channel $\beta 1$ subunits display defects in neuronal excitability, sodium channel expression, and nodal architecture. *J. Neurosci.* **24**, 4030-4042 (2004)). 마우스에서 $Na_v1.1$ 의 이형접합성 결실은 급속하게 해리된 빠른 스파이킹(fast-spiking) 연합뉴런의 발화능(firing capability)의 감소를 야기한다(Yu, F. H., *et al.*, Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat. Neurosci.* **9**, 1142-1149 (2006)). $Na_v1.1$ 의 전체적 또는 연합뉴런 특이적 이형접합성 결실을 갖는 마우스는 온도 유도 발작 및 자발적 발작, 경미한 운동 실조, 자폐증 유사 행동 및 조기 사망을 나타낸다(Yu, F. H., *et al.*, Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat. Neurosci.* **9**, 1142-1149 (2006); Oakley, J. C., *et al.*, Temperature- and age-dependent seizures in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 3994-3999 (2009); Cheah, C. S., *et al.*, Specific deletion of $Na_v1.1$ sodium channels in inhibitory interneurons causes seizures and premature death in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **109**, 14646-14651 (2012)). $Na_v1.1$ 채널의 도메인 III에 조기 종결 코돈(premature stop codon)을 갖는 넉인(knock-in) 마우스는 또한 연장된 연합뉴런 발화 동안 스파이크 진폭의 감소 및 온도 유도 발작에 대한 민감성 증가를 나타낸다(Ogiwara, I., *et al.*, $Na_v1.1$ localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an *Scn1a* gene mutation. *J. Neurosci.* **27**, 5903-5914 (2007)).
- [0181] 유효한 동물 모델의 생성 및 특성규명은 DS의 병리생리학을 이해하고 새로운 요법의 확인을 돕는 노력에 중요하다. 마우스에서 *SCN1A* 돌연변이를 모델링하는 데 상당한 관심이 집중되었지만, 이러한 동물은 번식하기 어려운 것으로 입증되었고 간질 표현형은 배경 균주 유전학에 크게 영향을 받는다. 유도된 다능성 줄기 세포는 DS 환자로부터 생성될 수 있지만 개별 뉴런은 생체내 발작 생성에 필요한 네트워크를 재현하지 않는다. 단순한 척추동물 중인 다니오 레리오(*Danio rerio*; 제브라피쉬)는 유전 조작, 비용 효율적인 번식 및 생체내 약물 발견에 상당한 이점을 갖는 대안적인 모델 시스템을 제공한다(Lessman, C. A., The developing zebrafish (*Danio rerio*): a vertebrate model for high-throughput screening of chemical libraries. *Birth Defects Res. C. Embryo Today* **93**, 268-280 (2011); Delvecchio, C., *et al.*, The zebrafish: a powerful platform for *in vivo*, HTS drug discovery. *Assay Drug Dev. Technol.* **9**, 354-361 (2011); Rinkwitz, S., *et al.*, Zebrafish: an integrative system for neurogenomics and neurosciences. *Prog. Neurobiol.* **93**, 231-243 (2011)). 이상적으로, 동물 모델은 질환의 공지된 유전적 원인(*SCN1A* 돌연변이)을 기반으로 해야 하고, 질환(간질)의 주요 특징을 정확하게 재현하고, 질환을 가진 환자에서 일반적으로 사용되는 요법에 반응하거나 반응하지 않아야 한다(약리학적 확인). 성공적인 경우, 이러한 모델은 질환 과정의 이해를 알리고 새로운 요법에 대한 탐구를 촉진할 수 있다.
- [0182] 제브라피쉬에서, 전압 개폐성 나트륨 채널 부류는 중복 유전자의 4개의 세트에 구성된다: *scn1Laa* & *scn1Lab*, *scn4aa* & *scn4ab*, *scn5Laa* & *scn5Lab*, 및 *scn8aa* & *scn8ab*(Novak, A. E., *et al.*, Embryonic and larval expression of zebrafish voltage-gated sodium channel α -subunit genes. *Dev. Dyn.* **235**, 1962-1973 (2006)). 제브라피쉬 *scn1Lab* 유전자는 인간 *SCN1A*와 77% 동일성을 공유하며 중추 신경계에서 발현된다. 이 유전자에 대한 동형접합 제브라피쉬 돌연변이체(원래 *didy*^{s552}로 불림)는 분석으로서 시운동성 반응(optokinetic response)을 사용하는 화학적 돌연변이생성에서 발견되었다(Schoonheim, P. J., Arrenberg, A. B., Del Bene, F., & Baier H., Optogenetic localization and genetic perturbation of saccade-generating neurons in zebrafish. *J. Neurosci.* **30**, 7111-7120 (2010)). 이러한 유형의 스크리닝은 알킬화제 *N*-에틸-*N*-니트로소우레아(ENU)를 사용한 무작위 점 돌연변이를 유도하는 데 기초하며, 생성되는 돌연변이는 전형적으로 기능 상실 및 열성이다. 이것은 동형접합 돌연변이지만, *scn1Lab* 제브라피쉬 돌연변이체는 제브라피쉬에서 계통 중복 및 부가

적인 $Na_v1.1$ 상동체(*scn1Laa*)의 존재를 고려할 때 상염색체 우성 인간 드라베 증후군과 관련이 있다. *scn1Lab* 돌연변이체는 분자 및 행동 수준에서 규명되었고, 이는 돌연변이체가 자발적인 약물 내성 발작을 나타낸다는 것을 입증하였으며, 이후, 이들을 간질 표현형을 개선하는 화합물을 확인하기 위한 새로운 고효율 스크리닝 프로그램에서 사용하였다. 표현형 기반의 스크리닝은 FDA 승인된 화합물인 클레미졸을 이들 돌연변이체에서 자발적 경련성 행동 및 뇌파상 발작의 효과적인 억제체로서 확인하였다.

[0183]

돌연변이체 제브라피쉬의 *scn1Lab* 발현 및 특성규명. 전압 개폐성 나트륨 채널의 도메인 III에 돌연변이를 갖는 제브라피쉬는 화학적 돌연변이생성 스크리닝 동안 헤르위그 베이어(Herwig Baier) 박사에게 의해 확인되었다(Schoonheim, P. J., Arrenberg, A. B., Del Bene, F., & Baier H., Optogenetic localization and genetic perturbation of saccade-generating neurons in zebrafish. *J. Neurosci.* 30, 7111-7120 (2010)). 원래의 *scn1Lab* 돌연변이체를 7-10세대 동안 튜펠 롱(Tupfel long; TL) 배경으로 역교배하였고 콜로니에서 메티오닌(M)에서 아르기닌(R)으로의 돌연변이를 확인하였다(도 1a). 역전사효소(RT) 및 정량적(q) PCR은 수정 후 3, 5 및 7일(dpf)에 돌연변이체 유충에서 *scn1Lab*에 대한 mRNA 발현의 감소를 밝혀내었고(도 1b); 제브라피쉬에서 이 단백질을 인식하는 항체는 이용가능하지 않다. 예상대로(Novak, A. E., et al., Embryonic and larval expression of zebrafish voltage-gated sodium channel alpha-subunit genes. *Dev. Dyn.* 235, 1962-1973 (2006)), *scn1Lab*은 유충 발달의 초기 단계 동안(도 1b) 및 특히 3dpf에 중추 신경계에서 두드러지게 발현된다(도 1d, e). 전체 원위치 혼성화(whole-mount in situ hybridization)는 전뇌(중뇌(telencephalon)), 시각 덩개(optic tectum) 및 소뇌(cerebellum)에 해당하는 뇌 영역에서 분산되었으나 두드러진 발현을 밝혀내었다. 유사한 발현 패턴이 3dpf에 *scn1Laa*에 대해 관찰되었다. 5 및 7 dpf에서, CNS 발현은 두드러진 상태로 남아있었고, 희미한 *scn1Lab* 신호가 또한 심장에서 나타났다(도 1d). *scn8aa* 또는 *scn8ab*($Na_v1.6$), 예컨대, DS의 유전적 변형자로서 작용하는 것으로 생각되는 하위단위의 상대적 발현(Martin, M. S., et al., The voltage-gated sodium channel *Scn8a* is a genetic modifier of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum. Mol. Gen.* 16, 2892-2899 (2007))은 5 dpf에 돌연변이체 및 시블링 대조군 사이의 발현에서 유의한 차이를 나타내지 못하였다(도 1c). 유사하게, 5 dpf에서의 마이크로어레이 분석은 또한 다른 상동체(*scn1Laa*)를 포함하는 13개의 상이한 제브라피쉬 *scn* 하위단위의 mRNA 발현의 보상적 변화를 검출하지 못하였다(표 I). 이러한 결과는 초기 발달 동안 CNS에서 발현된 제브라피쉬 $Na_v1.1$ 유전자의 선택적 결함을 입증한다.

[0184]

***scn1Lab* 돌연변이체의 대규모 전사체학 분석.** 전압 개폐성 이온 채널의 유전적 장애가 간질의 원인으로 인식되고 있지만, 어느 간질 관련 채널병증(channelopathy)에 대해 전사 변화의 연구가 보고되지 않았다. 편견이 없는 방식으로 유전자 발현의 차이를 검출하기 위해, ~44,000 프로브를 포함하는 애질런트 다니오 레리오 칩(도 2a, b)을 사용하였다. 계층적 군집화(Hierarchical clustering) 분석은 이들 프로브 중 ~2.5%(1099)가 5 dpf에서 돌연변이체 및 시블링 대조군 사이에서 차등적으로 발현되었음을 보여주었고($p \leq 0.01$, t 검정; 674개는 상향 조절되고 425개는 하향조절됨); 405개는 "미지의 기능" 범주에 할당되었다. 가장 큰 발현 차이를 나타내는 30개의 하향 및 상향조절된 공지된 유전자의 목록이 도 2c에 나타나 있다. 확인된 유전자의 90%(990/1099)가 0.8 내지 2.0의 배수 변화를 나타내었기 때문에 이러한 차이는 그다지 크지 않았다. *Mecp2* 단일 유전자 돌연변이체 마우스의 마이크로어레이 분석과 유사하게(Jordan, C., et al., Cerebellar gene expression profiles of mouse models for Rett syndrome reveal novel MeCP2 targets. *BMC Med. Genet.* 8, 36 (2007)), 확인된 많은 유전자는 명백한 CNS 관련 기능 및/또는 발현이 없었다.

[0185]

가장 큰 배수 변화된 2개의 유전자인 소마토락틴 β 및 Na, K-ATPase는 발현이 주로 뇌하수체(*smt1b*)(Lopez, M., et al., Expression of the somatolactin β gene during zebrafish embryonic development. *Gene Expr. Patterns* 6, 156-161 (2006)) 또는 귀, 장 구부(bulb) 및 앞콩팥관(pronephric duct)(*atpl1a.5*)에 한정되었다(Blasiolo, B., et al., Cloning, mapping, and developmental expression of a sixth zebrafish Na, K-ATPase alpha subunit gene (*atpl1a.5*). *Mech. Dev.* 119, Suppl 1:S211-S214 (2002)). 세포자멸사(apoptosis)와 관련된 몇 가지 유전자(*casp8*, *casp8b* 및 *casp3b*)에 대한 프로브는 마이크로어레이 연구에서 임의의 통계학적으로 유의한 변화를 나타내지 않았다. *scn1Lab* 돌연변이체에서 변경된 발현을 갖는 유전자 중에서, 6개, 예컨대, *pcdh19*(영아 간질성 뇌병증), *cyfip1* 및 *fxr2*(취약 X 증후군), *ocr1*(로우 증후군(Lowe syndrome)), *ubap2l*(파킨슨병) 및 *oca2*(엔젤만 증후군)는 이전에 신경 장애에 연루되었다. 마이크로어레이 기반의 유전자 발현 측정을 qPCR을 사용한 14개의 무작위로 선택된 유전자에 대해 검증하였다(도 3a).

[0186]

생물학적 기능을 유전자 온톨로지(GO) 주석(annotation)을 사용하여 모든 유전자에게 할당하였고, 적어도 1.5-배수의 발현 변화 및 p 값 < 0.01 을 나타내는 482개의 유전자를 추가로 분류하였다(도 3c). 칼슘이온 결합 유전

자는 아렉신(A1c, A1b 및 2a, 스펙트린(spectrin) $\alpha 2$, 뉴렉신(neurexin) 2a, 칼신텐닌(calsyntenin) 1 및 파브 알부민 3을 포함한다. 갭 연결(gap junction) 채널(*cx43*), 축삭 초기 분절에서 전압 개폐성 나트륨 채널의 군집화에 관여하는 유전자(*spna2*) 및 GABA 수용체의 유비퀴틴(ubiquitin) 도메인(*map11c3b*)에서 유의한 변화가 또한 나타났다. 마이크로어레이 상에서 발견되지 않은 3개의 부가적인 유전자를 qPCR 분석을 위해 선택하였다(도 3b): 데이터 마이닝을 사용하여 *SCN1A*와 상호관련되고 몇 가지 발작 모델에서 하향조절되는 것으로 나타난 유전자인 *hcn1*(Noam, Y., et al., Towards an integrated view of HCN channel role in epilepsy. *Curr. Opin. Neurobiol.* 21, 873-879 (2011))은 시블링 대조군과 비교하여 *scn1Lab* 돌연변이체에서 유의적으로 감소되었다($p < 0.05$ 양측 스튜던트 t-검정). 그러나, *homer* 및 *bdnf*, 예컨대, 재발성 흥분성 시냅스 및 간질의 형성과 관련된 시냅스생성(synaptogenesis)에 관여하는 유전자(Avedissian, M., et al., Hippocampal gene expression analysis using the ORESTES methodology shows that homer 1a mRNA is upregulated in the acute period of the pilocarpine epilepsy model. *Hippocampus* 17, 130-136 (2007); Tongiorgi, E., et al., Brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein are targeted to discrete dendritic laminae by events that trigger epileptogenesis. *J. Neurosci.* 24, 6842-6852 (2004))는 변하지 않았다.

[0187] ***scn1Lab* 돌연변이체 제브라피쉬에서의 자발적 발작.** *scn1Lab* 돌연변이체를 3 dpf, 예컨대 간질과(epileptiform discharge)가 검출될 수 있는 초기 유충 단계에서 시작하는 자발적 뇌파상 발작의 증거를 모니터링하였다(Baraban, S.C., et al., A large-scale mutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish. *Epilepsia* 48, 1151-1157 (2007); Hortopan, G. A., et al., Spontaneous seizures and altered gene expression in GABA signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish. *J. Neurosci.* 30, 13718-13728 (2010); Hunt, R. F., Hortopan, G. A., Gillespie, A., & Baraban, S. C., A novel zebrafish model of hyperthermia-induced seizures reveals a role for TRPV4 channels and NMDA-type glutamate receptors. *Exp. Neurol.* 237, 199-206 (2012); Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylentetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. *Neuroscience* 131, 759-768 (2005); Chege, S. W., Hortopan, G. A., Dinday, M. T., & Baraban, S.C., Expression and function of KCNQ channels in larval zebrafish. *Dev. Neurobiol.* 72, 186-198 (2012)). Mutant larvae were identified by their "black" appearance (Fig. 4A), which is indicative of a defect in pigment aggregation and die prematurely between 10 and 12 dpf, as reported previously (Novak, A. E., et al., Embryonic and larval expression of zebrafish voltage-gated sodium channel alpha-subunit genes. *Dev. Dyn.* 235, 1962-1973 (2006)). 마비되고 한천 고정화된 *scn1Lab* 돌연변이체로부터의 전뇌 세포외 필드(field) 기록은 3 dpf($n = 4$)에 시작하여 점진적으로 4 내지 7 dpf($n = 132$)에서 더욱 두드러지게 되는 빈번한 짧은 발작간 유사 버스트(interictal-like burst) 및 큰 진폭 긴 지속시간 발작 유사 사건을 특징으로 하였다(도 2c). 이러한 사건은 3 dpf에서 돌연변이체의 100%, 4 dpf에서 100%, 5 dpf에서 97%, 6 dpf에서 98% 및 7 dpf에서 100%에서 확인되었다.

[0188] 비정상적인 전기적 사건은 어느 발달 단계에 있는 연령이 일치된 시블링 대조군($n = 36$)에서 관찰되지 않았다. 고체온 유도 발작(Hunt, R. F., Hortopan, G. A., Gillespie, A., & Baraban, S. C., A novel zebrafish model of hyperthermia-induced seizures reveals a role for TRPV4 channels and NMDA-type glutamate receptors. *Exp. Neurol.* 237, 199-206 (2012))은 명백하게 유사한 온도 역치에서 5 dpf *scn1Lab* 돌연변이체 및 대조군에서 유발될 수 있었다(돌연변이체: 26.9 ± 0.5 °C; $n = 14$; 대조군: 25.9 ± 0.5 °C; $n = 14$; $p = 0.164$ t-검정). 그러나, 이러한 측정은 높은 빈도의 자발적 간질과의 동시 발생에 의해 돌연변이체에서 복잡해졌다. 돌연변이체는 높은 수준의 수영 활동을 가지고 있었고 4 dpf에 시작하는 전신 경련 및 빠른 무방향성 움직임으로 이루어진 비유발성 발작 유사 행동을 나타내었다($n = 36$). 과잉행동 및 경련성 행동을 나타내는 *scn1Lab* 돌연변이체의 대표적인 운동 추적 플롯이 도 4b에 나타나 있다. 이 행동은 펜틸렌테트라졸에 노출된 유충에서 단계 III 발작으로서 분류된 것과 유사하다(Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylentetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. *Neuroscience* 131, 759-768 (2005)). 발작 행동은 어느 발달 단계에서도 대조군에서 전혀 관찰되지 않았다($n = 36$). 돌연변이체 및 시블링 대조군 유충의 집단에서, *scn1Lab* 돌연변이체는 페트리 디쉬의 측면에 가깝게 머무르며, 이는 물고기에서 접촉주성(thigmotaxis)의 한 형태로 간주된다(Ellis, L. D., Seibert, J., & Soanes, K. H., Distinct modes of induced hyperactivity in zebrafish larvae. *Brain Res.* 1449, 46-59 (2012)). 이러한 결과는 *scn1Lab* 돌연변이체 제브라피쉬에서 두드러진 간질 표현형을 밝힌다.

[0189] ***scn1Lab* 돌연변이체 제브라피쉬의 약리학적 평가.** *SCN1A* 돌연변이와 관련된 발작은 대부분의 AED에 대해 잘 반응하지 않는다. 약물민감도(pharmaco-sensitivity)를 평가하기 위해, 자발적 뇌파상 발작을 기준 조건 하에 한

천 포매된 *scn1Lab* 돌연변이체(5-6 dpf)에서 기록하고, 상업적으로 이용 가능한 AED의 적용 후에 다시 기록하였다. 모든 약물을 1 mM의 농도로 용기에 적용하였고; 7마리의 물고기를 각 약물에 대해 시험하였다. *scn1Lab* 돌연변이체에서 간질 사건(발작간 유사 및 발작 유사과 포함) 및 발작에 소비한 시간 분율(fractional time spent seizing)은 발프로에이트, 디아제팜, 브롬화칼륨 및 스티리펜톨에 의해 감소하였다(도 5a, b, d). 버스트 지속 시간은 이들 약물 노출 중 어느 것에 대해서 유의적으로 변하지 않았다(도 5c).

[0190] 예상대로, 대부분의 AED는 효과가 없었고 간질 활성은 카바마제핀(7마리의 물고기 중 2마리), 에토수시마이드(7마리의 물고기 중 4마리) 또는 비가바트린(7마리의 물고기 중 6마리)에 노출 후 더 빈번해졌다. DS 어린이는 종종 케톤생성 식이요법(KD)에 반응하기 때문에(Dravet, C., *et al.*, Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv. Neurol.* **95**, 71-102 (2005)), *scn1Lab* 돌연변이체를 노출시키고, 시블링 및 WT를 4 dpf에 시작하는 48시간 동안의 식이요법의 한 형태에 노출시켰다. 6 dpf에서 KD 노출된 유충에 대한 운동 추적 데이터는 10마리의 돌연변이체 중 7마리에서 수준을 제어하는 발작 유사 행동의 감소를 확인시켜 준다(도 E; 평균 속도, 처리된 돌연변이체 = 0.43 ± 0.09 mm/sec, $n = 16$; 처리되지 않은 돌연변이체 = 0.81 ± 0.05 mm/sec, $n = 28$; $p < 0.05$ 던(Dunn) 쌍별 다중 비교 검정을 이용한 크루스칼-월리스 ANOVA (Kruskal-Wallis ANOVA)). 6 dpf에서 처리되지 않은 WT 유충(평균 속도 = 0.62 ± 0.07 mm/sec; $n = 20$)과 비교하여 KD로 처리된 시블링 대조군(평균 속도 = 0.63 ± 0.05 mm/sec, $n = 20$)에서 수영 행동의 유의한 차이가 나타나지 않았다. 식이 요법에 대한 급성 노출(20분)은 운동 분석에서 돌연변이체 발작 행동에 영향을 미치지 않았다($n = 14$; 평균 속도 변화 $< 34\%$). 운동 분석에서 사용된 동일한 제브라피쉬로부터 수득된 후속 전뇌 필드(field) 기록(도 5f, 상부 선)은 배아 배지에 노출된 *scn1Lab* 돌연변이체에 대한 자발적 간질과의 발생 및 48시간 동안 KD에 노출된 돌연변이체에서의 버스트 활성의 억제를 확인시켜 주었다(도 5f, 하부 선). 이러한 결과는 *scn1Lab* 돌연변이체의 약리학적 프로파일이 DS를 갖는 어린이에서 관찰된 것과 유사하다는 것을 입증한다.

[0191] ***scn1Lab* 돌연변이체에서 대규모 약물 스크리닝.** 행동 발작 활성은 운동 추적 포맷을 사용하여 쉽고 빠르게 모니터링되기 때문에(Baraban, S.C., *et al.*, A large-scale mutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish. *Epilepsia* **48**, 1151-157 (2007); Hortopan, G. A., *et al.*, Spontaneous seizures and altered gene expression in GABA signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish. *J. Neurosci.* **30**, 13718-13728 (2010); Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylentetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. *Neuroscience* **131**, 759-768 (2005); Chege, S. W., Hortopan, G. A., Dinday, M. T., & Baraban, S.C., Expression and function of KCNQ channels in larval zebrafish. *Dev. Neurobiol.* **72**, 186-198 (2012); Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. *Epilepsy Res.* **75**, 18-28 (2007); Baxendale, S., *et al.*, Identification of compounds with anti-convulsant properties in a zebrafish model of epileptic seizures. *Dis. Model. Mech.* **5**, 773-774 (2012); Cario, C. L., Farrell, T. C., Milanese, C., & Burton, E. A., Automated measurement of zebrafish larval movement. *J. Physiol.* **589**, 3703-3708 (2011); Winter, M. J., *et al.*, Validation of a larval zebrafish locomotor assay for assessing the seizure liability of early-stage development drugs. *J. Pharm. Tox. Methods* **5**, 176-187 (2008); Orellana-Paucar, A. M., *et al.*, Anticonvulsant activity of bisabolene sesquiterpenoids of *Curcuma longa* in zebrafish and mouse seizure models. *Epilepsy Beh.* **24**, 14-22 (2012)(도 4b 및 5b1).

[0192] 대규모 표현형 기반의 전략은 돌연변이체 행동을 단계 0(매우 적은 수영 활동) 또는 단계 I(증가되었으나, 비경련성의 수영 활동), 예컨대, 정상 WT 돌연변이체에서 관찰되는 것과 동등한 행동으로 감소시키는 화합물에 대해 화학적 라이브러리를 스크리닝하도록 설계되었다. 유충 활동의 자동 측정을 에토비전(EthoVision) 추적 소프트웨어(Noldus Information Technology) 및 고속 카메라를 사용하여 달성하였다. 이전 연구는 ≥ 20 mm/초의 고속 움직임이 발작성 발작 유사 경련(단계 III)에 해당한다는 것을 확인시켜 주었다(Winter, M. J., *et al.*, Validation of a larval zebrafish locomotor assay for assessing the seizure liability of early-stage development drugs. *J. Pharm. Tox. Methods* **5**, 176-187 (2008); Orellana-Paucar, A. M., *et al.*, Anticonvulsant activity of bisabolene sesquiterpenoids of *Curcuma longa* in zebrafish and mouse seizure models. *Epilepsy Beh.* **24**, 14-22 (2012)).

[0193] 96웰 포맷을 사용하여, 기준선에서 돌연변이체 수영 활동을 자동으로 추적한 다음, 시험 화합물(100 μ l)의 첨가 후에 다시 자동으로 추적하였고; 각 화합물을 5 dpf에서 6 내지 12마리의 유충에 대해 시험하였다. 배아 배지에서 2개의 연속적인 기록 구간 사이에 돌연변이체 수영 활동의 변화를 기준선으로서 취하였고, 이는 도 6a에

나타나 있다($n = 28$). 단지 용액 교환과 관련된 기준선 기록의 17.3의 표준 편차를 기준으로, 움직임(평균 속도의 변화로서 측정됨)을 $\geq 34\%$ 까지 억제한 화합물을 스크리닝하였다. 이 접근법을 검증하기 위해, 이 분석을 사용하여 11개의 AED 및 KD를 먼저 스크리닝하였다. 전기생리학적 분석(도 5)으로부터 예상된 바와 같이, 디아제팜, 브롬화칼륨, 스티리펜톨, 발프로에이트 및 KD에 대한 48시간 노출은 운동 기반 분석에서 발작 행동을 효과적으로 억제하였고(도 6b); 알로프레그날론(allopregnanolone)과 관련된 신경활성 스테로이드인 가낙솔론 역시 효과적이었다. 다음으로, 미국 식품 의약청(FDA)에 의해 승인되고 독성학이 시험된 약물을 포함한 라이브러리로부터 시험 화합물을 $667 \mu\text{M}$ 의 초기 농도에서 스크리닝하였다.

[0194] 생체내에서 스크리닝된 320개의 화합물 중에서, 18개는 *scn1Lab* 돌연변이체에서의 자발적 발작을 단계 0 또는 단계 I 행동과 대등한 수준까지 유의적으로 억제하고/하거나 평균 수영 속도를 감소시키는 것으로 나타났다(도 6c에서 적색 원). 이후, 이 18개의 화합물을 667 , 67 및 $6.7 \mu\text{M}$ 의 농도로 *scn1Lab* 돌연변이체의 개별 집단에 대해 재시험하였다. 초기 스크리닝에서, 81개의 화합물이 치사적인 것으로 확인되었고, 즉, 30분 노출 후 접촉에 대한 반응으로 가시적인 심장 박동 또는 움직임이 없었고, 1:100의 희석으로 재평가하였으며; 이들 중 어느 것도 더 발전하지 못하였다. 상기 약물 라이브러리는 또한 $667 \mu\text{M}$ 에서 96웰 운동 분석에서 효과가 없었던 추정상의 항경련제 특성을 갖는 많은 부가적인 화합물(베클라미드, 아미노하이드록시부티르산, 및 틸레타민(tiletamine))을 포함하였다. 재시험된 화합물 중 14개는 *scn1Lab* 돌연변이체의 두 번째 집단에서 발작 행동을 성공적으로 억제하지 못하거나 가장 높은 약물 농도에서만 행동을 억제하였다. 다음으로, 추가 시험을 위해 3개의 모든 약물 농도에서 발작 유도 수영 활동 및 평균 속도를 감소시키는데 효과적이었던 4개(18개 중)의 화합물을 선택하였다: 족사졸라민, 클레미졸 HCl, 클로르질린 HCl 및 톨페리손 HCl(도 6d). 이들 화합물 각각을 $100 \mu\text{M}$ 의 농도로 운동 분석에서 3회 평가한 후, 전뇌 뇌파상 활성을 모니터링하였다. 클로르질린(모노아민 산화효소 A 억제제) 및 근육 이완제 족사졸라민(Hadra, R. & Millichap J. G., Quantitative assessment of motor function in cerebral palsy: evaluation of zoxazolamine (flexin), a new muscular relaxant agent. *Neurology* **6**, 843-852 (1956)) 및 톨페리손(Sakitama, K., The effects of centrally acting muscle relaxants on the intrathecal noradrenaline-induced facilitation of the flexor reflex mediated by group II afferent fibers in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **63**, 369-736 (1993))은 이 농도에서 수영 활동을 감소시켰으나 동일한 돌연변이체가 한천에 포매되었을 때 뇌파상 발작 사건이 여전히 관찰되었기 때문에 "위양성"으로 확인되었다(도 6e 참고).

[0195] 하나의 화합물 클레미졸(항히스타민 및 NS4B RNA 결합 억제제)(Finkelstein, M., Kromer, C. M., Sweeney, S. A., & Delahunt C. S., Some aspects of the pharmacology of clemizole hydrochloride. *J. Am. Pharm. Assoc. Am. Pharm. Assoc.* **49**, 18-22 (1960); Einav, S., Sobol, H. D., Gehrig, E., & Glenn J. S., Discovery of a hepatitis C target and its pharmacological inhibitors by microfluidic affinity analysis. *Nat. Biotechnol.* **26**, 1019-1027 (2008))만이 두 가지 분석에서 자발적 발작 활성을 저해하는 데 효과적이었다(도 6d-e). 클레미졸은 6.25 내지 $50 \mu\text{M}$ 의 농도에서 운동 분석에서 발작 행동에 유의한 영향을 미치지 않았다($n = 33$). 급성 클레미졸 치료의 치료 잠재성의 부가적인 평가로서, $100 \mu\text{M}$ 클레미졸은 GABA 수용체 길항작용에 기초한 급성 발작의 모델인 15 mM 펜틸렌테트라졸에 노출된 WT 제브라피쉬에서 발작 행동을 감소시키는데 효과적인 것으로 입증되었다(도 6d; $n = 10$). 이러한 결과는 *scn1Lab* 돌연변이체가 드라베 증후군에 대한 잠재적인 선도 화합물을 확인하는 대규모 스크리닝에서 사용될 수 있다는 것을 시사한다.

[0196] 여기에 기재된 *scn1Lab* 제브라피쉬 돌연변이체는 어린이에서 약물 내성 간질의 치명적인 형태인 드라베 증후군의 특징을 재현하는 나트륨 채널 돌연변이의 최초의 간단한 척추동물 모델이다. 이러한 돌연변이체는 경련성 행동, 자발적 뇌파상 발작, 단축된 수명 및 인간 병태와 유사한 약리학적 프로파일을 포함하는 과잉행동을 나타낸다. *scn1Lab* 돌연변이체의 추가적인 분자 분석은 전반적인 유전자 발현의 총 변화의 부재 및 다른 전압 개폐성 Na^+ 채널 하위단위에 의한 RNA 수준에서 보상 부족을 시사한다. *SCN1A* 돌연변이와 관련된 간질 표현형을 개선할 잠재성이 있는 선도 화합물을 확인하기 위한 2단계 표현형 기반 약물 스크리닝 전략은 1개의 FDA 승인된 약물(클레미졸)을 확인하였다.

[0197] 뇌파(Electroencephalographic; EEG) 활동은 1세 내지 9세 사이에 비정상적인 발작성 및 다극서파(polyspike) 활성으로 발전된 DS 환자에 대해 생후 첫 해에는 전형적으로 정상이다. 이러한 연령 의존적 패턴은 *scn1a* 발현이 유의한 연령대의 발달하는 제브라피쉬 유충에서 모방되었다. 매우 어린 유충(3 dpf)에서의 전뇌 세포의 기록은 다극서파 활성의 가끔의 작은 버스트와 함께 대체로 정상으로 보였다. 큰 진폭의 다극서파 버스트 방출을 갖는 빈번한 짧은 발작간 유사 활성은 유충이 나이가 들어감에 따라 더 두드러졌다. 이러한 전기적 사건의 구조는 펜틸렌테트라졸(Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylentetrazole induced

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

[0198] 뇌과상 발작 활성의 출현은 과잉행동, 관련된 고속 수영 활동을 갖는 전신 경련 및 자유롭게 행동하는 돌연변이체의 짧은 자세 무너짐(loss-of-posture)과 일치한다. 이러한 유형의 자발적 행동은 야생형 유충에서는 관찰되지 않으며, 경련성 약물에 노출되는 동안에만 이전에 관찰된 것과 유사하다. 이러한 행동은 발작 활성의 간접적인 지표이며 자동 운동 추적 소프트웨어를 사용한 다중-웰 포맷에서 약물 치료 및 치사의 빠른 생체내 평가에 사용될 수 있다(Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. *Epilepsy Res.* 75, 18-28 (2007); Baxendale, S., *et al.*, Identification of compounds with anti-convulsant properties in a zebrafish model of epileptic seizures. *Dis. Model. Mech.* 5, 773-774 (2012); Winter, M. J., *et al.*, Validation of a larval zebrafish locomotor assay for assessing the seizure liability of early-stage development drugs. *J. Pharm. Tox. Methods* 5, 176-187 (2008)). *scn1Lab* 제브라피쉬 돌연변이체에서의 발작은 DS 환자에게 임상적으로 처방된 케톤생성 식이요법 및 4개의 AED(에킨대, 발프로에이트, 벤조디아제핀, 브롬화칼륨 및 스티리펜톨)에 대해 반응하였다.

[0199] 흥미롭게도, *scn1Lab* 돌연변이체에서 뇌과상 발작 사건은 상업적으로 이용 가능한 몇 개의 AED에 대한 반응으로 변하지 않은 상태를 유지하였다(또는 아마도 악화됨). 전기 사건을 폐지하기 위해 1 mM보다 높은 약물 농도가 요구될 가능성이 있지만, 이는 높고 잠재적으로 비선택적인 농도로 간주될 것이다. 유충 제브라피쉬에서 급성 PTZ 유도 발작 모델을 사용한 약물 시험에서(Baraban, S.C., *et al.*, A large-scale mutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish. *Epilepsia* 48, 1151-157 (2007); Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. *Epilepsy Res.* 75, 18-28 (2007); Baxendale, S., *et al.*, Identification of compounds with anti-convulsant properties in a zebrafish model of epileptic seizures. *Dis. Model. Mech.* 5, 773-774 (2012); Afrikanova, T., *et al.*, Validation of the zebrafish pentylenetetrazol seizure model: locomotor versus electrographic responses to antiepileptic drugs. *PLoS One* 8, e54166 (2013)), 1 mM 이하의 AED 농도는 항간질 활성을 평가하는 데 종종 충분하였다. 7개의 상이한 AED에 반응하지 않는 경우, 이 모델은 약물 내성 간질의 임상적 정의에 부합한다(de Toffol, B., *et al.*, ESPERA study: Applicability of the new ILAE criteria for antiepileptic drug resistance of focal epilepsies in current clinical practice. *Epilepsy Beh* 25, 166-169 (2012)).

[0200] 거의 40년 동안, 새로운 AED의 발견 및 확인은 거의 전적으로 설치류에서 후천성 또는 급성 발작의 전임상 동물 모델에 기초하였다(Loscher, W. & Schmidt, D., Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 52, 657-658 (2011)). 이러한 접근은 인간에서 전신성 강직-간대(tonic-clonic) 발작을 차단하는 약물을 성공적으로 확인하였으나(Bialer, M. & White H. S., Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 9, 10-19 (2012)), 시간이 오래 걸리고 자원 집약적이며, 비용이 많이 들고, 힘든 상태로 남아 있다. 제브라피쉬 유충에서 PTZ 또는 다른 유형의 후천성 발작에 대해 시험하는 것이 설치류에서의 유사한 분석보다 더 효율적일 수 있지만(Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. *Epilepsy Res.* 75, 18-28 (2007); Baxendale, S., *et al.*, Identification of compounds with anti-convulsant properties in a zebrafish model of epileptic seizures. *Dis. Model. Mech.* 5, 773-774 (2012) Afrikanova, T., *et al.*, Validation of the zebrafish pentylenetetrazol seizure model: locomotor versus electrographic responses to antiepileptic drugs. *PLoS One* 8, e54166 (2013)), 이들은 궁극적으로 동일한 부류의 화합물을 확인해야 한다.

[0201] 대조적으로, 공지된 인간 유전적 장애를 모방하는 돌연변이체 물고기에서 신속한 자동 행동 모니터링을 위한 96

웰 포맷 후 자연 뇌파상 발작 활성의 민감한 전기생리학적 분석을 사용한 대안적인 스크리닝 전략이 기재되어 있다. 이러한 생체내 전략은 치사율을 동시에 모니터링하고 *SCN1A*에 국한되지는 않지만, 임의의 뇌전증에 적용될 수 있다. 실제로, 이러한 표현형 기반의 접근법은 약물 발견에 대한 유전적 정보 또는 "개인화된" 접근법의 기초를 형성할 수 있다. 공지된 *SCN1A* 돌연변이를 모방하고 간질을 나타내는 유전적으로 변형된 마우스가 개발되었지만, 번식이 복잡할 수 있고, 배경 군주가 발작 표현형을 변형시킬 수 있으며, AED가 이들 동물에서 거의 시험되지 않는다. 예를 들어, *Scn1a*^{RX/+} 돌연변이체 마우스에서, 스티리펜톨 및 클로마잠은 고체온 유도 발작 역치에 대한 효과만이 평가되었다(Cao, D., *et al.*, Efficacy of stiripentol in hyperthermia-induced seizures in a mouse model of Dravet syndrome. *Epilepsia* **53**, 1140-1145 (2012)). GABA-A 수용체의 알로스테릭 조절제인 클로나제팜을 이용한 *Scn1a*^{+/-} 돌연변이체 마우스의 치료는 자폐 유사 행동의 일부를 구제하였지만 항간질제로서 평가되지는 않았다(de Toffol, B., *et al.*, ESPERA study: Applicability of the new ILAE criteria for antiepileptic drug resistance of focal epilepsies in current clinical practice. *Epilepsy Beh* **25**, 166-169 (2012)).

[0202] 출산 또는 후-간질 지속증(post-status epilepticus)으로부터 선택된 야생형 랫트의 하위 그룹과 같은 약물 내성 설치류 간질 모델이 기술된 경우(Han, S., *et al.*, Autistic-like behaviour in *Scn1a*^{+/-} mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission. *Nature* **489**, 385-390 (2012)), 이들은 잘 규명되지 않은 상태로 남아 있으며, 약물 스크리닝의 초기 고효율 단계에 적합하지 않다. 반면, 인간 나트륨 채널 돌연변이에 대해 75%를 초과하는 서열 동일성을 갖는 제브라피쉬 *scn1Lab* 돌연변이체를 사용하여, 44,000개가 넘는 프로브의 대규모 전사체학 프로파일링이 완료되었고, *scn1Lab* 채널 발현 및 간질성 표현형의 발달 진행을 입증하였으며, 이용 가능한 항간질 요법의 효과를 분석하였고, 자발적 비유발성 발작에 대한 320개의 화합물 화학적 라이브러리를 스크리닝하였다. 이러한 첫 번째 원리 증명(proof-of-principle) 스크리닝이 웬당 한 마리의 물고기, 시험당 6 내지 12마리의 물고기 및 1주일당 1회 시험으로 달성되었지만, 1주일당 수 백 내지 수 천 마리의 유충을 연구하기 위해 제브라피쉬가 상향 조정(특히, 상업적 환경에서)될 수 있다는 것은 이것을 빠른 대규모 1단계 생체내 약물 발견 프로그램을 위한 매력적인 시스템으로 만든다. 선도 화합물을 벤치에서 병원으로 이동시키는데 있어서 가장 큰 실패 원인 중 하나인 독성의 동시 생체내 평가는 이용 가능한 기관형적(organotypic) 해마 배양 기반 또는 인 실리카 기반 스크리닝 전략에 비해 이 접근법의 중요한 이점이다.

[0203] 임의의 동물 모델 약물 발견 데이터는 조심스럽게 처리되어야 하지만, H1 길항제 및 NS4B RNA 억제 특성을 갖는 화합물인 클레미줄은 이 스크리닝으로부터 나온 안전한 독성학 프로파일을 갖는 FDA 승인된 약물이며 추가 연구를 위한 흥미로운 출발점을 제공한다. 예를 들어, 항히스타민제가 신생아 랫트에서 유도 발작을 억제한다는 것이 최근에 인식되었지만(Yamada, K., Takizawa, F., Tamura, T., & Kanda T., The effect of antihistamines on seizures induced by increasing-current electroshocks: ketotifen, but not olopatadine, promotes the seizures in infant rats. *Biol. Pharm. Bull.* **35**, 693-697 (2012)), 어떤 특별한 이론에 구속됨이 없이, 이는 여기에서 작용 기전이 아닐 가능성이 있다. 본 발명자들은 4개의 다른 H1 항히스타민제(피메티센 말리에이트, 클로로피라민 HCl, 메브하이드롤린 나프탈렌설포네이트 및 이프로헵틴)가 *scn1Lab* 돌연변이체에서 경련성 행동을 억제하지 못하였음을 입증하였다. 또한, 증거는 어린이에서 발작을 부정적으로 변형시키는 H1 항히스타민의 잠재성을 시사하며(Miyata, I., Saegusa, H., & Sakurai, M., Seizure-modifying potential of histamine H1 antagonists: a clinical observation. *Pediatr. Int.* **53**, 706-708 (2011)), 이는 작용 기전을 확인하기 위해 보다 상세한 분석이 필요할 것임을 나타낸다. 클레미줄이 또한 메트라줄 시험의 제브라피쉬 버전에서 효과적이었다는 것을 고려할 때, 유타 대학의 NIH 후원 항경련제 약물 개발 프로그램에서 부가적인 전임상 시험을 수행하는 것은 가치가 있을 수 있다. 가장 중요하게도, 이러한 연구는 *scn1Lab* 돌연변이체 제브라피쉬의 생체내 약물 스크리닝 및 실험 분석이 드라베 증후군의 이해(및 치료)에 매우 중요하다는 것을 입증할 수 있음을 시사한다.

[0204] 동물. *Scn1Lab*(*didy*^{s552}) 제브라피쉬 배아는 헤르위그 베이어(Herwig Baier)로부터 제공받았다. 성인 HuC:GFP 제브라피쉬는 스테픈 엑커(Stephen Ekker)로부터 제공받았다. 제브라피쉬는 캘리포니아 대학(San Francisco)의 동물의 사용 및 관리 위원회의 지침에 따라 생성 및 유지시켰다. 제브라피쉬 유충은 살진균제로서 0.002% 메틸렌블루를 함유하는 탈이온수 중의 0.03% 인스턴트 오션(Aquarium Systems, Inc., Mentor, OH, U.S.A.)으로 구성된 "배아 배지"에 유지시켰다. 유충 제브라피쉬 집단은 적어도 7세대 동안 TL 야생형 또는 HuC:GFP 제브라피쉬로 역교배된 *scn1Lab* 이형접합 동물로부터 번식시켰다. 동형접합 돌연변이체(색소침착에 기초하여 분류됨) 및 연령이 일치하는 시블링 유충을 사용하였다. 피부 색소침착 문제의 원인이 되는 정확한 유전적 결함은 알려져

있지 않지만, 멜라노코틴(melanocortin) 5a 수용체를 코딩하는 유전자의 1.5배 상향조절이 마이크로어레이 데이터에서 나타났다는 것은 흥미롭다.

- [0205] **발작 모니터링.** 운동 추적 및 전기생리학을 위한 절차가 기재되었다(Baraban, S.C., *et al.*, A large-scale mutagenesis screen to identify seizure-resistant zebrafish. *Epilepsia* 48, 1151-157 (2007); Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylentetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. *Neuroscience* 131, 759-768 (2005)). 과일렛 실험에서, HuC:GFP 제브라피쉬를 전기생리학 실험에서 사용하여 기록 전극의 위치를 추정하였다. 운동 플롯을 EthoVision XT 소프트웨어(Noldus Information Technology; Leesburg, VA)를 작동시키는 DanioVision 시스템을 사용하여 10분의 기록 구간에서 웰당 한 마리의 물고기에 대해 수득하였다. 발작 점수를 기재된 바와 같이 매겼다(Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylentetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. *Neuroscience* 131, 759-768 (2005)). 운동 플롯을 이동 거리(mm) 및 평균 속도(mm/sec)에 대해 분석하였다. 간질 사건을 pClamp(Molecular Devices; Sunnyvale, CA)에서 분석하였고, 2x 기준선 노이즈 수준을 초과하는 상향 또는 하향 막 편향으로서 정의하였으며, 발작간 유사(100 내지 300초 지속시간) 또는 발작 유사(1000 내지 5000 msec 지속시간)로 분류하였다. 버스트 빈도를 10분 기록 구간 동안 분당 간질 사건의 수를 세어 결정하였다. 버스트 지속시간을 동일한 구간 동안 모든 사건에 대한 온셋-투-오프셋(onset-to-offset) 간격을 측정하여 결정하였다.
- [0206] 약물을 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)로부터 얻어 배아 배지에 용해시켰다. 스톱 용액을 1 mM의 배아 배지에서 제조하고 pH를 ~7.5로 조정하였다. 가낙솔론을 바이오크레아 지엠비에이취(BioCrea GmbH; Radebeul, Germany)로부터 제공받았다. 약물 스크리닝을 위한 화합물을 마이크로소스 디스커버리 시스템즈사(MicroSource Discovery Systems, Inc.; International Drug Collection; Gaylordsville, CT)로부터 구입하고 10 mM DMSO 용액으로서 제공하였다. 시험 화합물을 배아 배지에 용해시키고 6.7 내지 667 μ M의 농도에서 시험하였고; 최종 DMSO 농도는 ~7%였다. 자유롭게 수영하는 물고기의 행동 연구를 위해 667 μ M의 초기 스크리닝 농도를 선택하였는데, 이는 유충 제브라피쉬에서 PTZ(10-20 mM) 유도 발작에 대해 효과적인 것으로 이전에 보고된 AED 농도의 낮은 범위에 해당하고(0.1 내지 25 mM)(Baraban, S. C., Taylor, M. R., Castro, P. A., & Baier H., Pentylentetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression. *Neuroscience* 131, 759-768 (2005); Berghmans, S., Hunt, J., Roach, A., & Goldsmith, P., Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. *Epilepsy Res.* 75, 18-28 (2007); Afrikanova, T., *et al.*, Validation of the zebrafish pentylentetrazol seizure model: locomotor versus electrographic responses to antiepileptic drugs. *PLoS One* 8, e54166 (2013)), 마이크로소스 디스커버리 시스템즈 사에 의해 제공된 소량의 스톱 용액(250 μ L)의 가장 효율적인 사용이었기 때문이다. 한천을 통한 확산과 관련된 임의의 잠재적인 합병증을 설명하기 위해 도 5 및 6에서 초기 AED 검증 분석을 위해 약간 더 높은 농도(1 mM)를 선택하였다. DMSO를 야생형 유충(n = 농도당 12마리의 물고기)를 사용하여 0.01 내지 100%의 희석에서 독성에 대해 평가하였고; > 25%의 DMSO가 치명적이었다.
- [0207] 모든 약물 스크리닝 연구에서, 화합물을 암호화하고 화합물의 특성을 알지 못하는 조사자에 의해 실험을 수행하였다. 발작 활성의 기준선 기록을 배아 배지에 적신 돌연변이체로부터 수득하였고; 그 후 용액을 시험 화합물로 바꾼 후에 두 번째 플롯을 수득하였다. 운동 분석에서 "양성 결과(positive hit)"로 분류된 각 시험 화합물은 접촉 및 가시적인 심장 박동에 반응하는 움직임에 기초하여 살아있는 것으로 시각적으로 확인되었다. WT 물고기는 이러한 10분 기록 구간 동안 자발적인 수형 활동을 거의 또는 전혀 나타내지 않으며(도 3b 참고), 약물 발견 분석에 사용되지 않았다.
- [0208] 마이크로어레이, 정량적 PCR 및 전체 원위치 혼성화(Whole-mount in situ hybridization)를 위한 절차가 기술되었다(Hortopan, G. A., *et al.*, Spontaneous seizures and altered gene expression in GABA signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish. *J. Neurosci.* 30, 13718-13728 (2010)).
- [0209] 데이터는 달리 언급하지 않는 한 평균 및 SEM으로 표시된다. 쌍별 통계적 유의성은 달리 언급하지 않는 한 적절한 스튜던트 양측 비쌍체 t-검정 또는 만-휘트니-순위합 검정으로 결정되었다. 결과는 달리 나타내지 않는 한 $P < 0.05$ 에서 유의한 것으로 간주되었다.
- [0210] 실시예 2
- [0211] 본 발명자들의 이전 논의 및 마우스에서 정성적 MES 스크리닝에서 100 및 300 mg/kg 용량에서 관찰된 일부 활성에 기초하여, 본 발명자들은 MES/scMET/Tox 마우스 모델에서 정량적 시험을 진행하여 ED50/TD50을 결정하였다.

MES 모델에서 TPE의 결정 동안, 300 mg/kg 출발 용량에서 활성이 관찰되지 않았다. 그러나, 0.25분에서 보호된 2/4 동물 및 30분에 보호된 4/4 동물을 사용한 500 mg/kg 용량에서 활성이 관찰되었다. 시험된 임의의 다른 용량 또는 시점에서 활성 또는 독성(로토로드(rotorod))를 잡을 수 없음은 관찰되지 않았다. scMET 모델에서 활성이 관찰되지 않았다. MES 모델의 데이터는 ED50 < 400 mg/kg을 갖는 이 마우스 모델에서 ASP469016이 유의한 활성/보호가 있음을 보여준다.

[0212]

항정련제 스크리닝 결과 - 마우스 IP 정량

ASP ID: 469016	*	스크리닝 ID: 1	후원자 ID: 642	후원자 클래스: ASP/CM 후원자
용매 코드: MC		용매 제조: M&P, TW		
동물 체중: - g				
시작일: 2014 년 5 월 6 일		완료일: 2014 년 5 월 9 일		
참고: 503:294,297.509:3.4.				

ED50 값

시험	시간(시)	ED50	95% 신뢰 구간	기울기	표준 오차	PI 값
MES	0.5	<400.0	-			
SCMET	0.5	>250.0	-			
TOX	0.5	>500.0	-			

[0213]

ED50 생물학적 반응

시험	시간 (시)	용량 (mg/kg)	사망	N/F C
MES	0.5	350		0 / 8
MES	0.5	400		7 / 8
MES	0.5	500		4 / 4
SCMET	0.5	200		0 / 8
SCMET	0.5	250		0 / 4
TOX	0.5	500		0 / 4

주석: 별표 (*)의 존재는 다수의 코멘트 코드가 있다는 것을 가리킴.

시간 대 피크 효과

시간(시)				0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0	24	3.0
시험	용량		사망	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C
MES	300			0 / 4	0 / 4	0 / 4	0 / 4	0 / 4	/	/	/	/
MES	500			2 / 4	4 / 4	0 / 4	0 / 4	0 / 4	/	/	/	/
TOX	400			0 / 8	0 / 8	/	/	/	/	/	/	/
TOX	500			0 / 4	0 / 4	0 / 4	/	/	/	/	/	/

주석: N/F = 시험된 수 대비 활동적이거나 독성인 동물의 수

C = 코멘트 코드. 별표 (*)의 존재는 다수의 코멘트 코드가 있다는 것을 가리킨다.

[0214]

[0215]

NIH에 대한 코멘트:

[0216]

공급업체에 대한 코멘트: MES 용량 350 mg/kg 및 400 mg/kg 및 Scmet 용량 200 mg/kg은 Ori 배치로 수행되었고, 모든 다른 용량은 A 배치로 수행되었다. 추가 시험을 계속하기 위한 불충분한 물질.

[0217]

실시예 3

[0218]

ASP469016을 30, 100, 및 300 mg/kg로 초기 T31(MES/scMET/Tox) 스크리닝에서 시험하였다. 각 조건에 대한 데이터는 N/F로 표시되며, 여기서 N은 보호된 동물의 수이고, F는 시험된 동물의 수이다. 독성(TOX) 시험의 경우, N은 독성 효과를 나타내는 동물의 수이고, F는 시험된 동물의 수이다. C열의 코드는 실험을 수행하는 기술자로

부터의 코멘트를 가리키고 필요한 경우 코멘트 섹션에 정의되어 있다. 모든 사망이 기록된다. 6Hz(32mA) 모델에 나타난 바와 같이, 1/4 동물만이 30분에 100 mg/kg에서 보호되었다. MES-유도된 발작 모델에서, 1/4 동물만이 30분에 100 및 300 mg/kg에서 보호되었다. 시험된 임의의 다른 용량 또는 시점에 독성(로토로드를 잡지 못함) 또는 활성이 검출되지 않았다.

[0219]

항경련제 스크리닝 결과 - 마우스 MES 및 6Hz 확인

ASP ID: 469016	U	스크리닝 ID: 1	후원자 ID: 642	후원자 클래스: ASP/CM 후원자
용매 코드: MC		용매 제조: M&P, TW	경로 코드: IP	
동물 체중: - g			6Hz 32	
시작일: 2014년 2월 11일		완료일: 2014년 2월 11일	전류 (mA):	
참고: 503:153.				

반응

시간(시)				0.5	2.0	0.25	1.0	4.0	6.0	3.0	8.0	24
시험	용량	형태	사망	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C	N/F C
6HZ	30			0/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
6HZ	100			1/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
6HZ	300			0/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
MES	30			0/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
MES	100			1/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
MES	300			1/4	0/4	/	/	/	/	/	/	/
TOX	30	SUS		0/8	0/8	/	/	/	/	/	/	/
TOX	100	SUS		0/8	0/8	/	/	/	/	/	/	/
TOX	300	SUS		0/8	0/8	/	/	/	/	/	/	/

주석: N/F = 시험된 수 대비 활동적이거나 독성인 동물의 수
C = 코멘트 코드. 별표 (*)의 존재는 다수의 코멘트 코드가 있다는 것을 가리킨다.

[0220]

실시예 4

[0221]

[0222]

클레미줄(149934-L6)을 139개의 상이한 시험관내 수용체 결합 및 효소 분석의 패널인 CEREP 바이오프린트 프로파일(BioPrint Profile)에서 시험하였다. 초기 바이오프린트 스크리닝을 위해, 10 μ M(1.0E-5 M)의 유리 화합물 농도를 사용하였다. 화합물 결합을 각 표적에 특이적인 방사성 표지된 리간드의 결합의 % 억제로서 계산하였다. 화합물 효소 억제 효과를 대조군 효소 활성의 % 억제로서 계산하였다. 각 실험에서, 각각의 참조 화합물을 클레미줄(149934-L6)과 동시에 시험하였고, 데이터를 CEREP에서 결정된 과거 값(historical value)과 비교하였다. 상기 실험은 CEREP의 검증 표준 작업 절차에 따라 승인되었다. 50%보다 높은 억제(또는 기본 조건에서 수행된 분석에 대한 자극)를 나타내는 결과는 시험 화합물의 유의한 효과를 나타내는 것으로 간주된다. 이들 결과의 요약이 하기에 나타나 있다:

분석	1.0E-05 M
5-HT _{2A} (h) (작용제 방사성리간드)	86%
5-HT _{2B} (h) (작용제 방사성리간드)	82.5%
5-HT _{1A} (h) (작용제 방사성리간드)	19.5%
5-HT _{1B} (h) (작용제 방사성리간드)	4.4%
5-HT _{1D} (h) (작용제 방사성리간드)	22.7%
5-HT ₃ (h) (작용제 방사성리간드)	9.8%
5-HT _{4e} (h) (작용제 방사성리간드)	-1.0%
GABA _{A1} (h) (작용제 방사성리간드)	-9.6%
GABA _{B(1b)} (h) (작용제 방사성리간드)	-5.9%
BZD (central) (작용제 방사성리간드)	-19.6%
CB ₁ (h) (작용제 방사성리간드)	17.9%
CB ₂ (h) (작용제 방사성리간드)	28.4%
GABA 개폐성 Cl 채널	24.9%
SK-Ca 채널	-0.2%
GABA 수송체	-5.9%

[0223]

[0224]

실시예 5

[0225]

클레미줄은 항-히스타민성 작용 기전을 통해 항간질 활성을 나타내지 않는다. 32개의 상이한 항히스타민 화합물 (도 10)을 *scn1Lab* 제브라피쉬 분석에서 스크리닝하였고, 상기 화합물 중 어느 것도 클레미줄의 항간질 작용을 모방하지 않았다. 상기 화합물 중 3개는 독성이 있었고, 항히스타민제가 소아 간질 환자에서 발작을 악화시킬 수 있다는 임상 보고와 일치하게도, 5개의 화합물은 발작 행동을 증가시켰다.

[0226]

실시예 6

[0227]

출원인은 세로토닌 신호전달 경로에 작용하는 62개의 약물을 함유하는 셀렉 맞춤형 라이브러리(Selleck Customized Library)를 스크리닝하였다. 이들 화합물은 제브라피쉬 운동 분석에서 초기에 스크리닝되었고 15개의 화합물은 1차 통과 운동 분석(first-pass locomotion assay)(분석의 세부 사항은 문헌[Baraban et al. Nat. Comm. 2013 and Dinday 및 Baraban, eNeuro 2015]에서 확인될 수 있음)에서 양성 결과로서 확인되었고, 도 11에서 관찰될 수 있다. 이러한 연구는 5HT 신호전달, 특히 시냅스후(postsynaptic) 5HT 수용체의 활성화의 조절이 잠재적인 항간질 활성을 갖는다는 것을 시사한다.

[0228]

1차 통과 운동 분석에서 확인된 5HT 화합물 모두에 대한 농도-반응 제시법 연구. 트라조돈 결과(Desryl, Oleptro)가 대표적인 예로서 나타나 있다. 100 내지 750 μ M의 농도에서의 운동 분석에서 자발적 발작 행동의 강력한 억제를 나타내는 것 외에도(도 12a), 트라조돈은 또한 250 내지 500 μ M의 농도에서 *scn1Lab* 돌연변이체(n = 15)(도 12b) 및 약물 제거(washout)를 갖는 별도의 시험(n = 12)에서 EEG 활성을 효과적으로 저해하였다. 양성 결과를 갖는 화합물은 수마트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄, 우라피딜, BRL-54443(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-5-올), 로르카세린, 부스피론, 지프라시돈, TCB-2((4-브로모-3,6-디메톡시벤조사이클로부텐-1-일)메틸아민 하이드로브로마이드), BRL-15572(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-1,1-디페닐-2-프로판올), 트라조돈, BMY 7378(8-(2-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐]에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온), 아토목세틴, 및 벤라팍신을 포함한다.

[0229]

부가적인 구현예

[0230]

구현예 1. 치료적 유효량의 5HT 수용체 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 뇌전증을 치료하는 방법.

[0231]

구현예 2. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 5HT_{2A} 수용체 작용제 또는 5HT_{2B} 수용체 작용제인 방법.

[0232]

구현예 3. 구현예 2에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 이중 5HT_{2A} 수용체 및 5HT_{2B} 수용체 작용제인 방법.

[0233]

구현예 4. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 클레미줄 또는 펜플루라민이 아닌 방법.

- [0234] 구현예 5. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체에 직접 결합하는 방법.
- [0235] 구현예 6. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체를 특이적으로 활성화시키는 방법.
- [0236] 구현예 7. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는, 5HT_{2C} 수용체 수용체를 통해 매개되는 동등하거나 감소된 활성화와 함께, 5HT_{2A} 수용체 또는 5HT_{2B} 수용체에 의해 매개되는 활성화의 증가를 제공하는 방법.
- [0237] 구현예 8. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 세로토닌 재흡수 억제제가 아닌 방법.
- [0238] 구현예 9. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₆, 5HT₇, NPY Y1 수용체, L형 Ca 채널, N형 Ca 채널, SK-Ca 채널, GABA 개폐성 C1 채널, GABA 수용체, GABA-A1 수용체, GABA-B1b 수용체, Na 채널, 5HT 수용체, CB1 수용체, CB2 수용체, BZD 또는 에스트로겐 ER 알파 중 적어도 하나에 유의적으로 결합하지 않거나 그 활성을 유의적으로 조절하지 않는 방법.
- [0239] 구현예 10. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 플리반세린, DOI HCl, 노르펜플루라민 또는 BW 723C86인 방법.
- [0240] 구현예 11. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 수마트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄, 우라피딜, BRL-54443(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-5-올), 로르카세린, 부스피론, 지프라스돈, TCB-2((4-브로모-3,6-디메톡시벤조사이클로부텐-1-일)메틸아민 하이드로브로마이드), BRL-15572(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-1,1-디페닐-2-프로판올), 트라조돈, BMJ 7378(8-(2-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐]에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온), 아토목세틴, 또는 벤라팍신인 방법.
- [0241] 구현예 12. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 방법. 구현예에서, 트라조돈의 약학적으로 허용 가능한 염은 염산염, 브롬화수소산염, 인산염, 황산염, 메탄설폰산염, 질산염, 말레산염, 아세트산염, 구연산염, 푸마르산염, 프로피온산염, 타르타르산염, 숙신산염, 벤조산염, 글루탐산염, 또는 4차 암모늄 염이다.
- [0242] 구현예 13. 구현예 1에 있어서, 상기 뇌전증은 드라베 증후군(Dravet Syndrome), 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut Syndrome), 영아 연축(infantile spasm), 또는 오타하라 증후군(Ohtahara Syndrome)인 방법.
- [0243] 구현예 14. 구현예 13에 있어서, 상기 뇌전증은 드라베 증후군인 방법.
- [0244] 구현예 15. 구현예 1에 있어서, 상기 뇌전증은 소아 뇌전증인 방법.
- [0245] 구현예 16. 구현예 1에 있어서, 상기 대상체는 심혈관 질환을 갖는 방법.
- [0246] 구현예 17. 구현예 1에 있어서, 상기 대상체는 세로토닌 재흡수 억제제를 이용한 치료에 내성인 방법.
- [0247] 구현예 18. 구현예 1에 있어서, 상기 대상체는 세로토닌 재흡수 억제제가 투여될 때 부작용에 민감한 방법.
- [0248] 구현예 19. 구현예 17 또는 18에 있어서, 상기 세로토닌 재흡수 억제제는 펜플루라민인 방법.
- [0249] 구현예 20. 구현예 1에 있어서, 상기 대상체는 케톤생성 식이요법을 갖는 방법.
- [0250] 구현예 21. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 간질 대상체, 알츠하이머병 대상체, 자폐증 대상체, 또는 파킨슨병 대상체에서 강박 행동 또는 뇌과상 발작을 억제하는 방법.
- [0251] 구현예 22. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체 작용제의 부제와 비교하여 대상체에서 비유발성 발작의 발생률을 감소시키는 방법.
- [0252] 구현예 23. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제의 투여는 5HT 수용체 작용제의 부제와 비교하여 대상체에서 간대성 발작(myoclonus seizure) 또는 간질 지속증(status epilepticus)을 감소시키거나 예방하는 방법.
- [0253] 구현예 24. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg의 양으로 대상체에게 투여되는 방법.
- [0254] 구현예 25. 구현예 22에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 대상체에게 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg의 1일 용량으로 대상체에게 투여되는 방법.
- [0255] 구현예 26. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 항간질약(AED)과 공동 투여되는 방법.
- [0256] 구현예 27. 구현예 1에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 항간질약(AED)과 병용되는 보조 요법제인 방법.

- [0257] 구현예 28. 구현예 26 또는 27에 있어서, 상기 AED는 아세타졸라마이드, 벤조디아제핀, 칸나바디올, 카바마제핀, 클로바잠, 클로나제팜, 에슬리카바제핀 아세테이트, 에토숙시마이드, 에토토인, 펠바메이트, 펜플루라민, 포스페니토인, 가바펜틴, 가낙솔론, 후퍼진 A, 라코사마이드, 라모트리진, 레벤티라세탐, 니트라제팜, 옥스카바제핀, 페람파넬, 피라세탐, 페노바비탈, 페니토인, 브롬화칼륨, 프레가발린, 프리미돈, 레티가빈, 루피나마이드, 발프로산, 발프로산나트륨, 스티리펜톨, 티아가빈, 토피라메이트, 비가바트린, 또는 조니사마이드인 방법.
- [0258] 구현예 29. 구현예 28에 있어서, 상기 AED는 발프로산, 발프로산나트륨, 클로나제팜, 에토숙시마이드, 펠바메이트, 가바펜틴, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 라모트리진, 레벤티라세탐, 벤조디아제핀, 페노바비탈, 프레가발린, 프리미돈, 티아가빈, 토피라메이트, 브롬화칼륨, 페니토인, 스티리펜톨, 비가바트린, 또는 조니사마이드인 방법.
- [0259] 구현예 30. 구현예 29에 있어서, 상기 AED는 발프로산, 발프로산나트륨, 가바펜틴, 토피라메이트, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 또는 비가바트린인 방법.
- [0260] 구현예 31. 구현예 26에 있어서, 상기 AED는 펜플루라민 또는 토피라메이트가 아닌 방법.
- [0261] 구현예 32. 구현예 26에 있어서, 상기 AED는 5HT 수용체 작용제와 동시에 또는 순차적으로 투여되는 방법.
- [0262] 구현예 33. 치료적 유효량의 5HT 수용체 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 뇌전증을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체는 심혈관 질환을 갖거나, 세로토닌 재흡수 억제제를 이용한 치료에 내성이 있거나, 또는 세로토닌 재흡수 억제제가 투여될 때 부작용에 민감한 방법.
- [0263] 구현예 34. 구현예 33에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 5HT_{2A} 수용체 작용제 또는 5HT_{2B} 수용체 작용제인 방법.
- [0264] 구현예 35. 구현예 32에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 이중 5HT_{2A} 수용체 및 5HT_{2B} 수용체 작용제인 방법.
- [0265] 구현예 36. 구현예 33에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 클레미졸, 클레미졸 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 방법.
- [0266] 구현예 37. 구현예 36에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 클레미졸 HCl인 방법.
- [0267] 구현예 38. 구현예 36에 있어서, 상기 클레미졸, 클레미졸 유사체, 또는 이의 약학적 허용 가능한 염은 약학 조성물의 일부를 형성하는 방법.
- [0268] 구현예 39. 구현예 38에 있어서, 상기 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는 방법.
- [0269] 구현예 40. 구현예 38에 있어서, 상기 약학 조성물은 치료적 유효량의 클레미졸, 클레미졸 유사체, 또는 이의 약학적 허용 가능한 염을 포함하는 방법.
- [0270] 구현예 41. 구현예 40에 있어서, 상기 약학 조성물은 항간질약(AED)과 공동 투여되는 방법.
- [0271] 구현예 42. 구현예 41에 있어서, 상기 약학 조성물은 클레미졸, 클레미졸 유사체, 또는 이의 약학적 허용 가능한 염 및 AED를 포함하는 방법.
- [0272] 구현예 43. 구현예 33에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 펜플루라민이 아닌 방법.
- [0273] 구현예 44. 구현예 33에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체에 직접 결합하는 방법.
- [0274] 구현예 45. 구현예 33에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 5HT 수용체를 특이적으로 활성화시키는 방법.
- [0275] 구현예 46. 구현예 33에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는, 5HT_{2C} 수용체 수용체를 통해 매개되는 동등하거나 감소된 활성화와 함께, 5HT_{2A} 수용체 또는 5HT_{2B} 수용체에 의해 매개되는 활성화의 증가를 제공하는 방법.
- [0276] 구현예 47. 구현예 33에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 세로토닌 재흡수 억제제가 아닌 방법.
- [0277] 구현예 48. 구현예 33에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₆, 5HT₇, NPY Y1 수용체, L형 Ca 채널, N형 Ca 채널, SK-Ca 채널, GABA 개폐성 C1 채널, GABA 수용체, GABA-A1 수용체, GABA-B1b 수용체, Na 채널, 5HT 수용체, CB1 수용체, CB2 수용체, BZD 또는 에스트로겐 ER 알파 중 적어도 하나에 유의적으로 결합하지 않거나 그 활성을 유의적으로 조절하지 않는 방법.

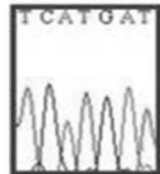
- [0278] 구현예 49. 구현예 33에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 수마트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 줄미트립탄, 우라피딜, BRL-54443(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-5-올), 로르카세린, 부스피론, 지프라시돈, TCB-2((4-브로모-3,6-디메톡시벤조사이클로부텐-1-일)메틸아민 하이드로브로마이드), BRL-15572(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-1,1-디페닐-2-프로판올), 트라조돈, BMY 7378(8-(2-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐]에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온), 아토목세틴, 또는 벤라팍신인 방법.
- [0279] 구현예 50. 구현예 33에 있어서, 상기 5HT 수용체 작용제는 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 방법.
- [0280] 구현예 51. 5HT 수용체를 클레미줄, 클레미줄 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 5HT 수용체의 활성을 조절하는 방법.
- [0281] 구현예 52. 구현예 51에 있어서, 상기 조절하는 것은 활성화시키는 것인 방법.
- [0282] 구현예 53. 구현예 51에 있어서, 상기 5HT 수용체는 5HT2A 수용체 또는 5HT2B 수용체인 방법.
- [0283] 구현예 54. 치료적 유효량의 클레미줄, 클레미줄 유사체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 뇌에서의 세로토닌의 결핍에 의해 또는 하나 이상의 5HT 수용체의 활성 저하에 의해 유발되는 질병 또는 질환을 치료하는 방법.
- [0284] 구현예 55. 구현예 54에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 간질이 아닌 방법.
- [0285] 구현예 56. 구현예 54에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 드라베 증후군이 아닌 방법.
- [0286] 구현예 57. 구현예 51에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 편두통, 취약 X 증후군, 프라더 윌리 증후군, 조현병, 우울증, 알츠하이머병, 자폐증, 신경병증성 동통, 파킨슨병, 파킨성 대장 장애, 및 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0287] 구현예 58. 구현예 50에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 클레미줄 HCl인 방법.

도면

도면1a

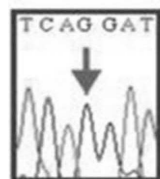
WT 시퀀싱

F M I L L
TTCATGATTTTACTC

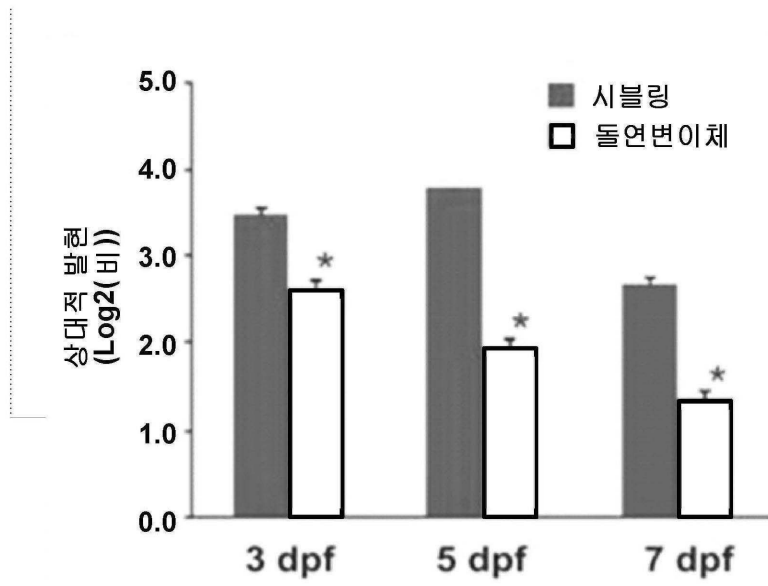


scn1Lab 돌연변이체

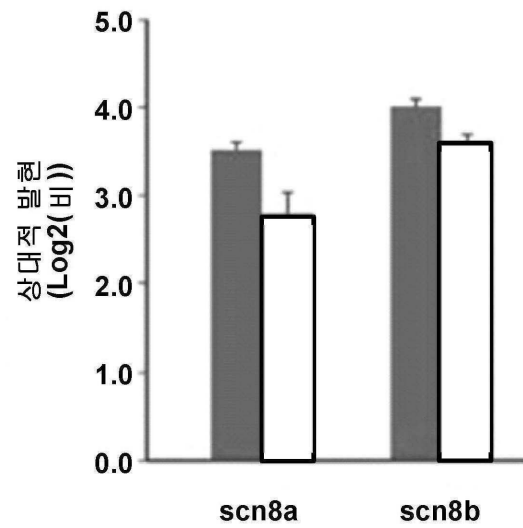
F R I L L
TTCAGGATTTTACTC



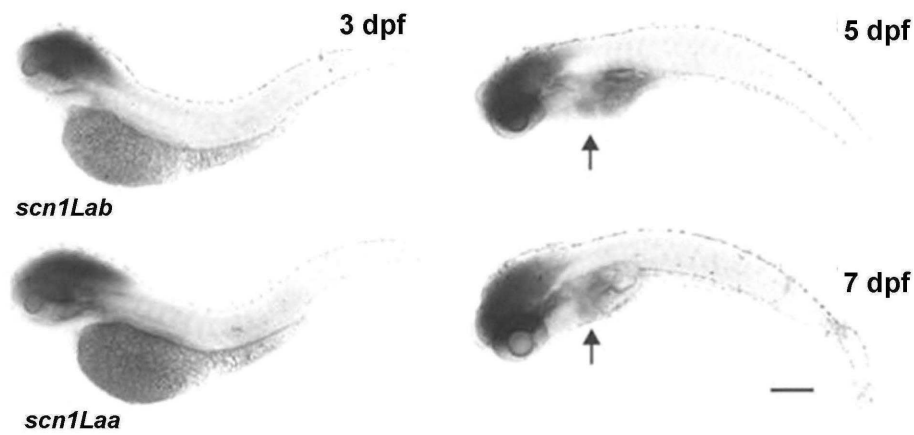
도면1b



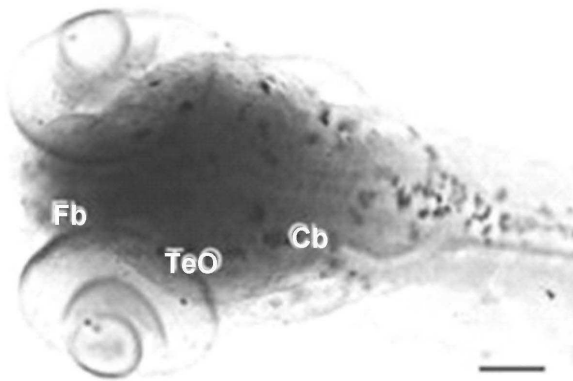
도면1c



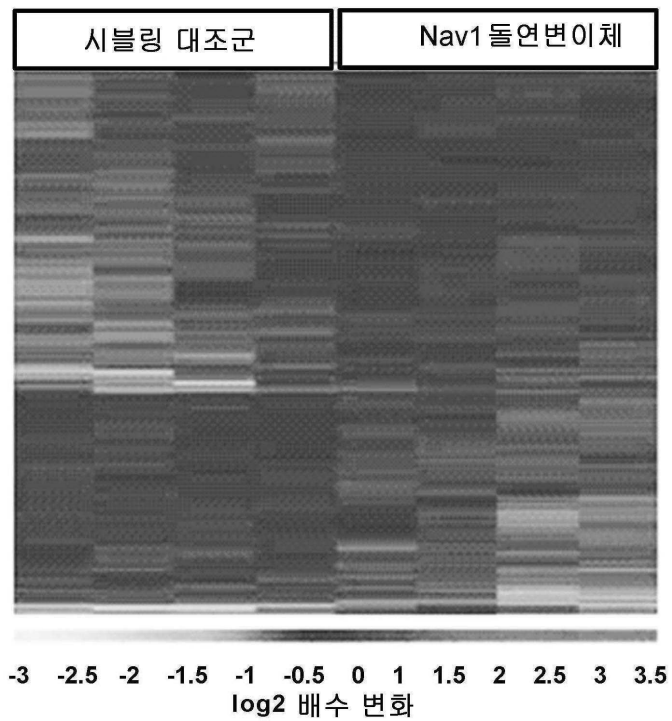
도면1d



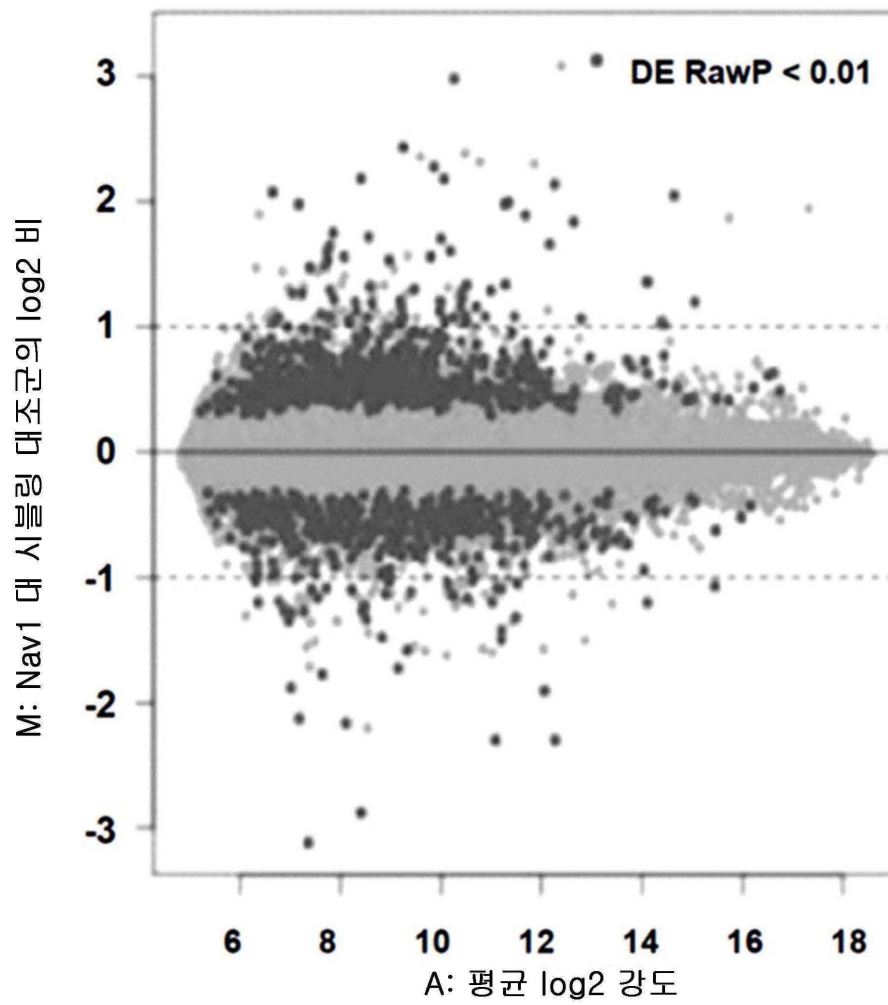
도면 1e



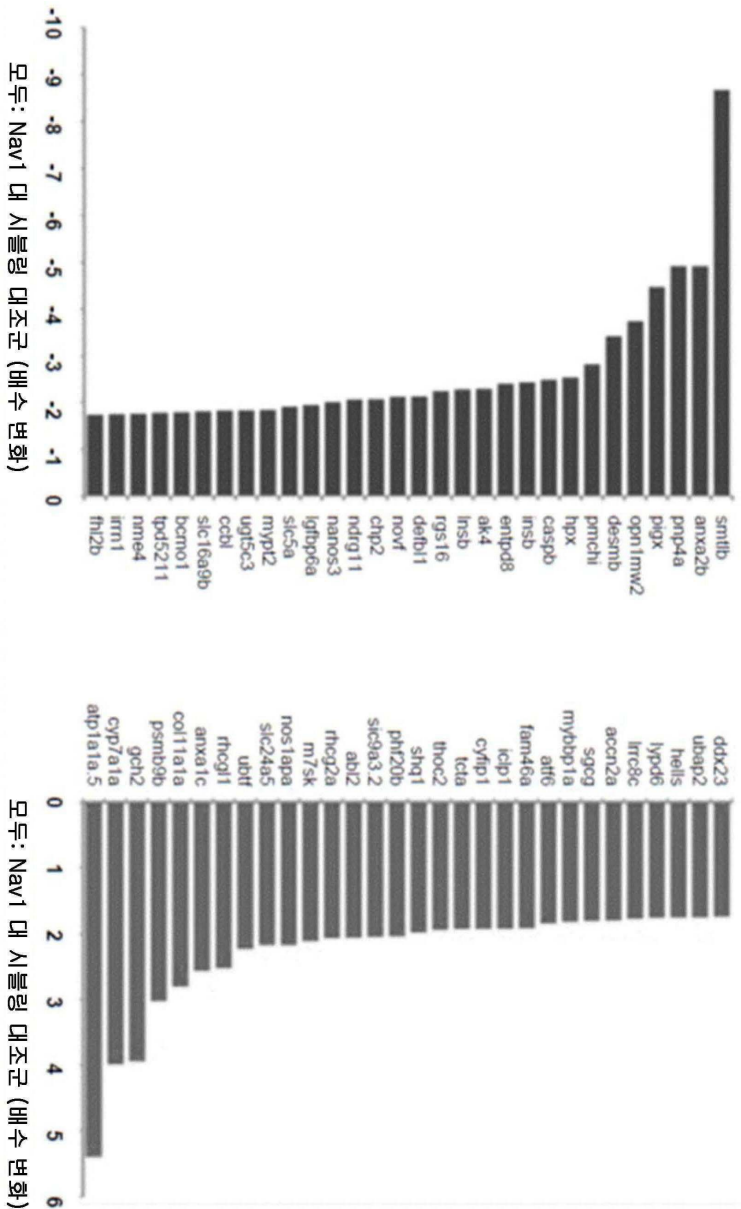
도면 2a



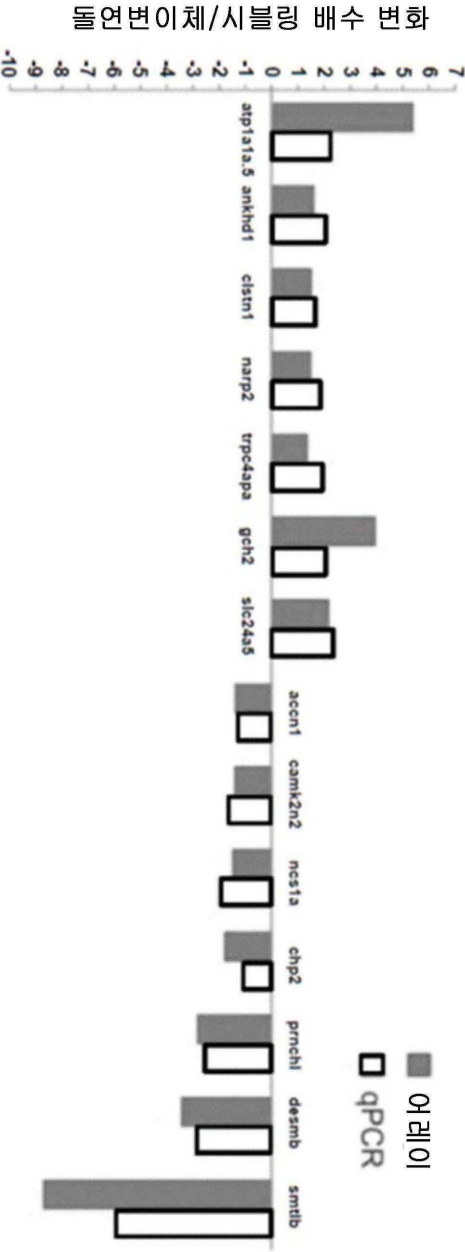
도면2b



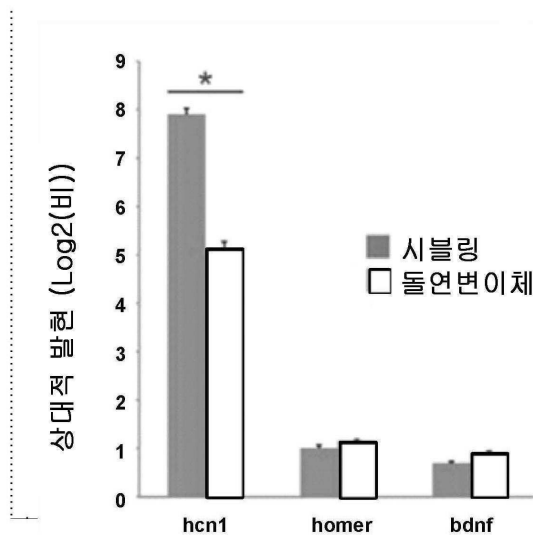
도면2c



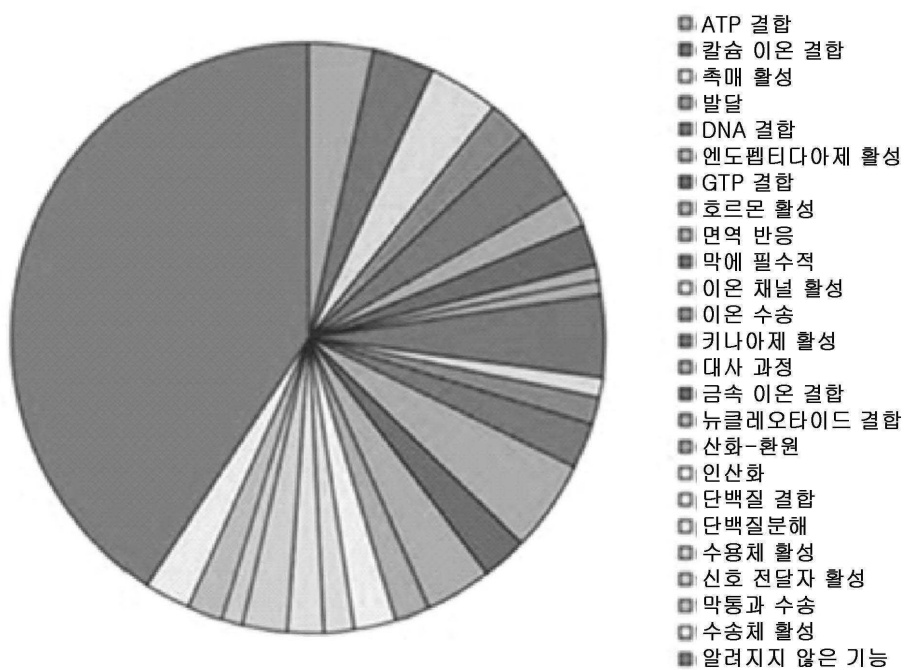
도면3a



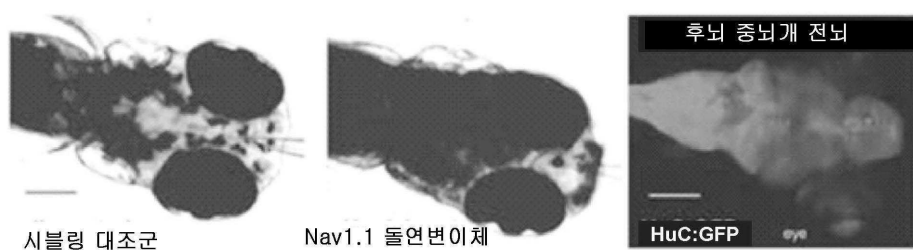
도면3b



도면3c



도면4a



도면4b

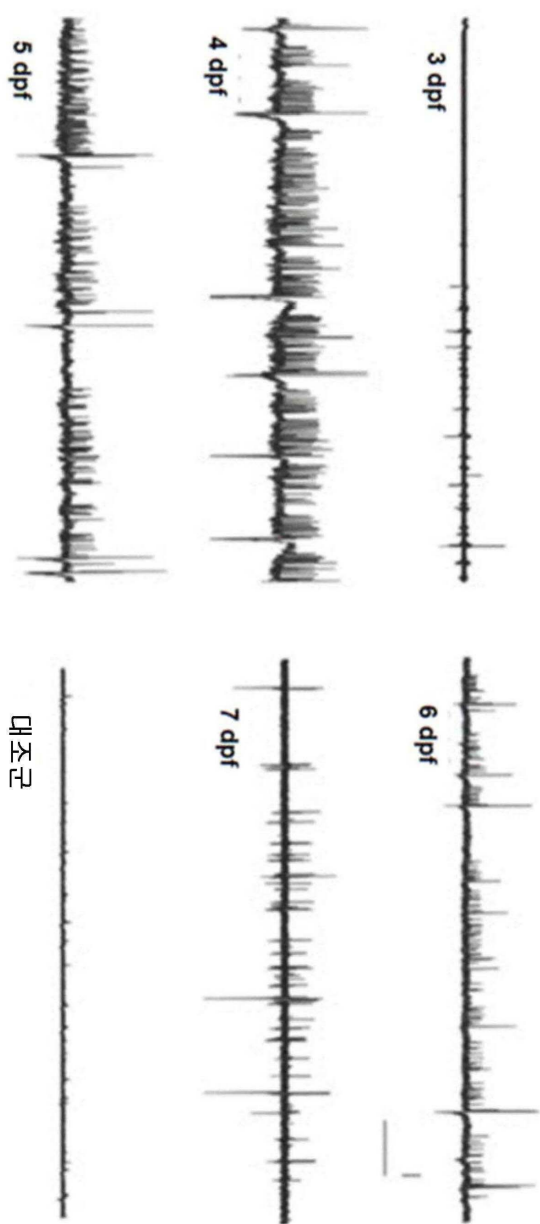


시블링 대조군

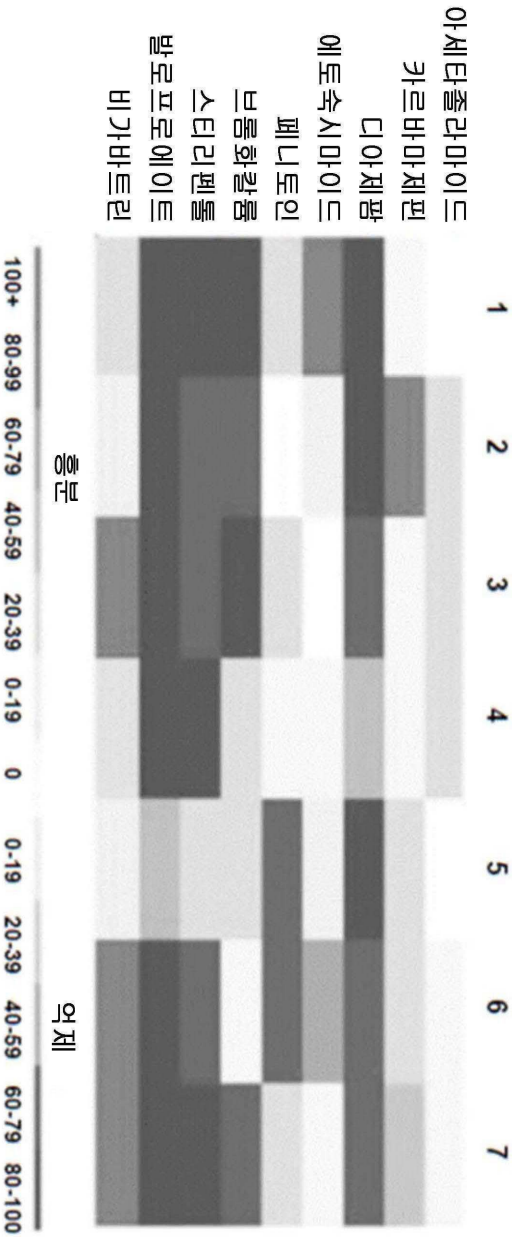


Nav1.1 돌연변이체

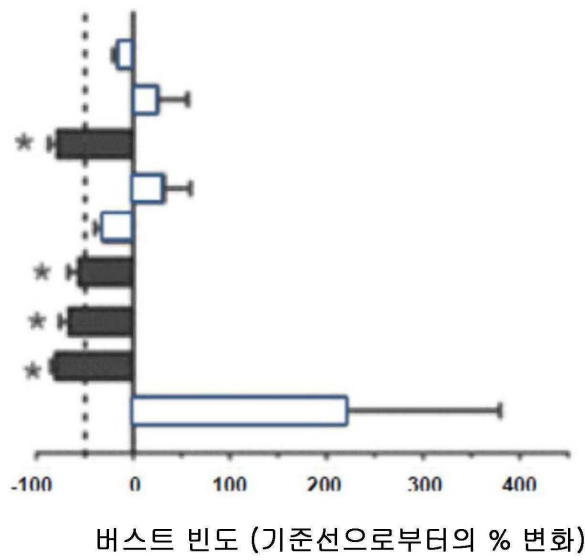
도면4c



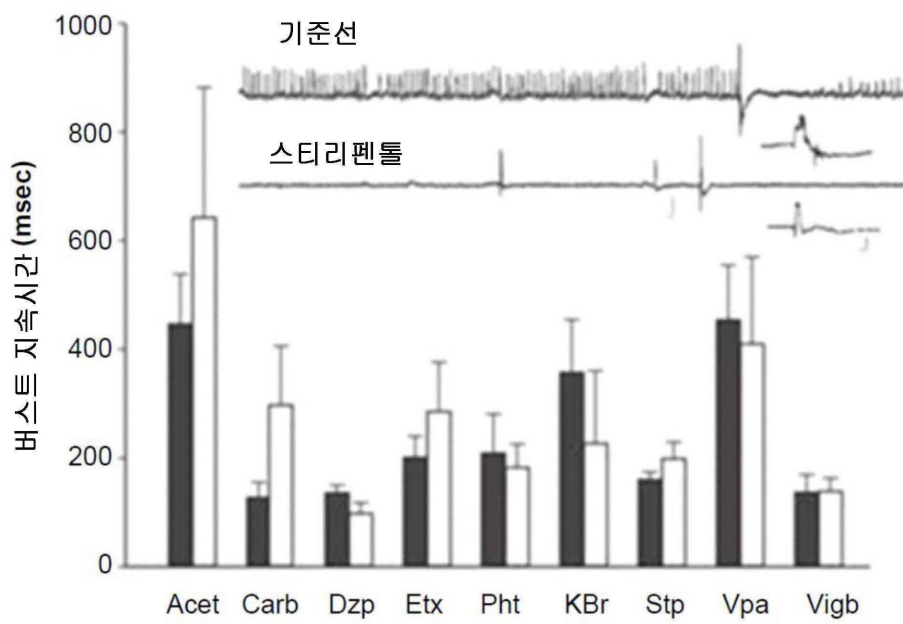
도면5a



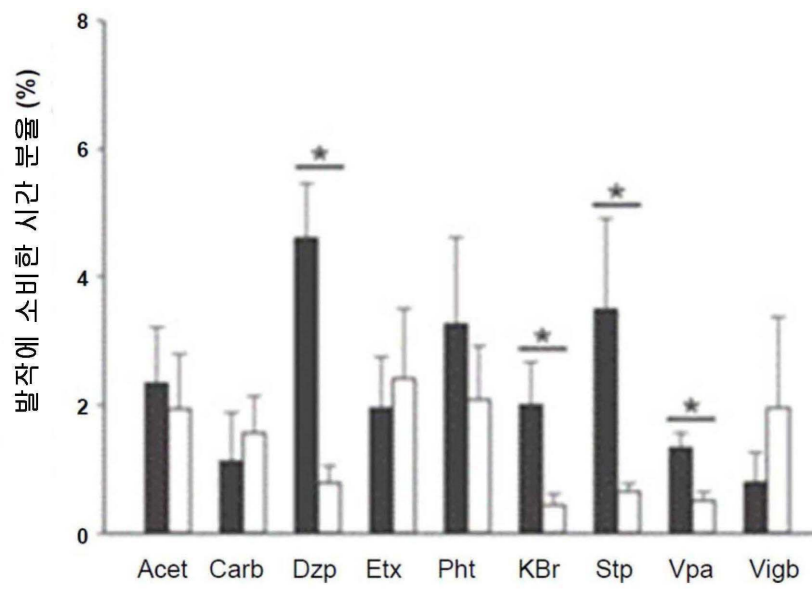
도면5b



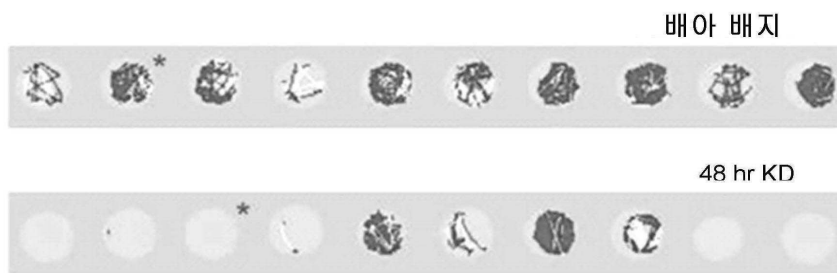
도면5c



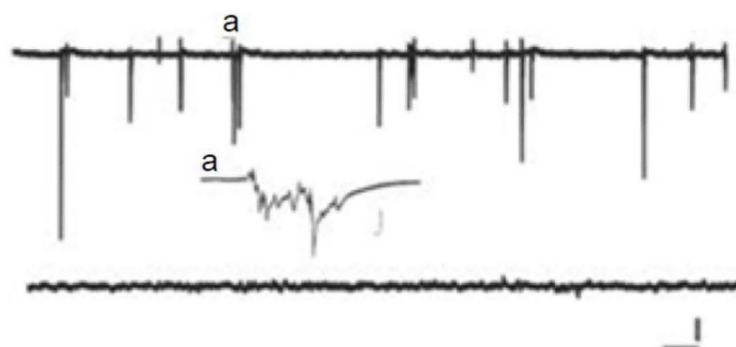
도면5d



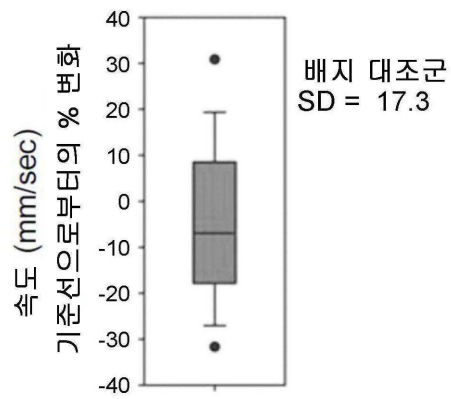
도면5e



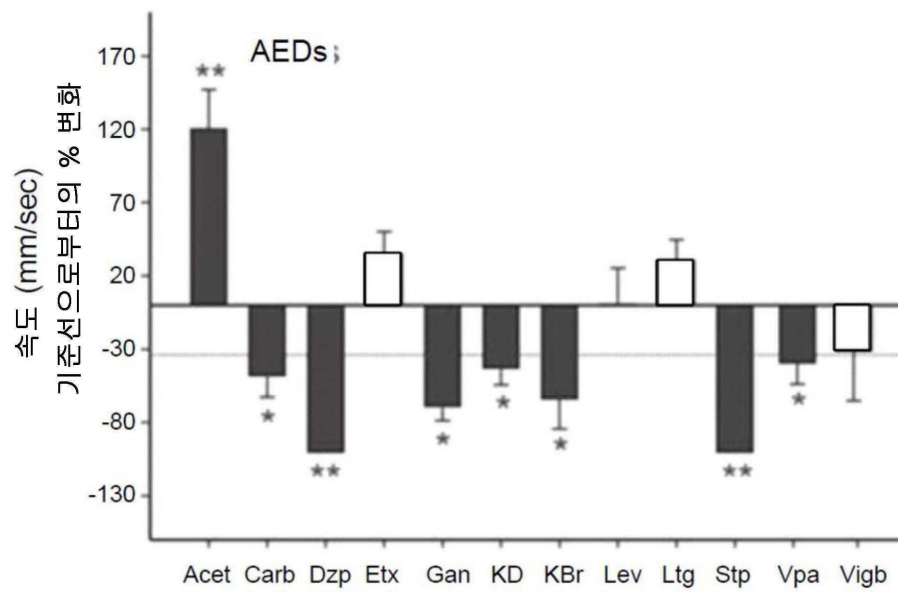
도면5f



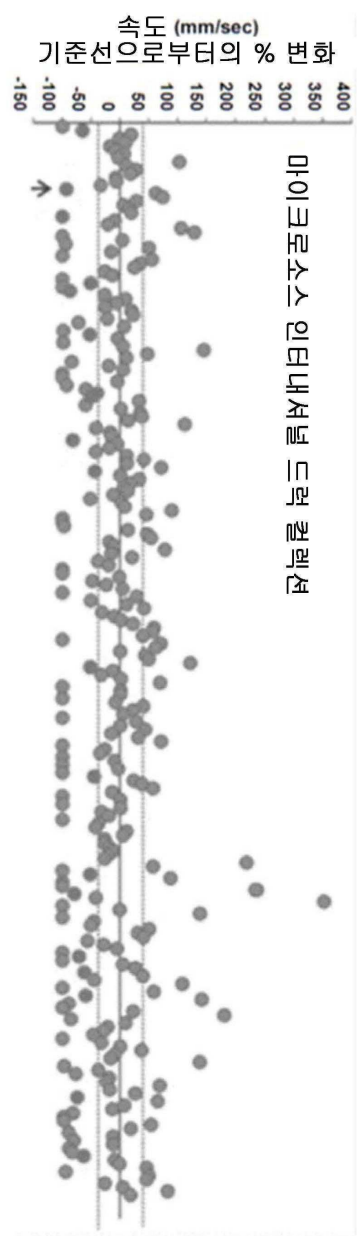
도면6a



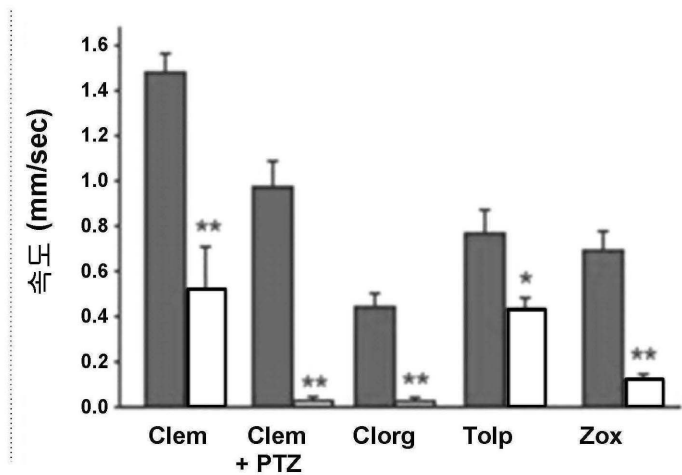
도면6b



도면6c

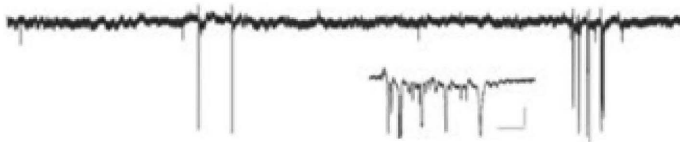


도면6d



도면6e

scn1Lab 돌연변이체 (미처리)



scn1Lab 돌연변이체 (클레미졸)



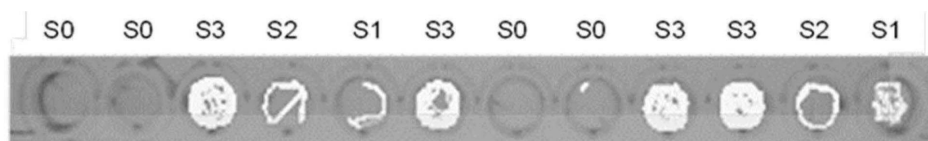
scn1Lab 돌연변이체 (족사졸라민)



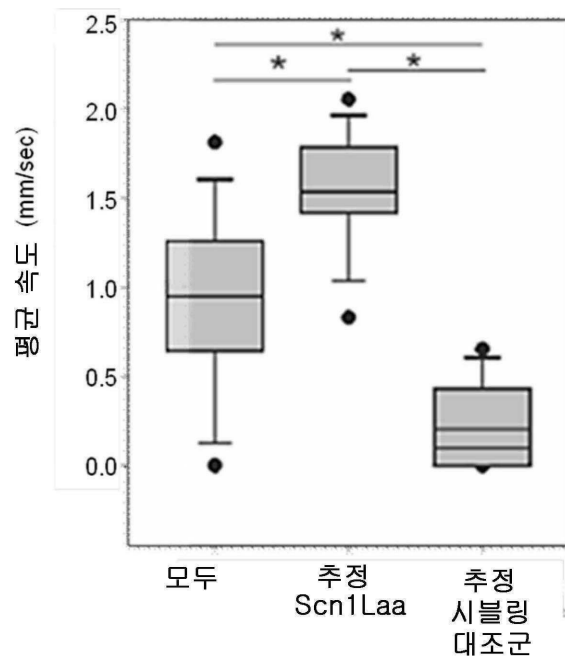
도면7a



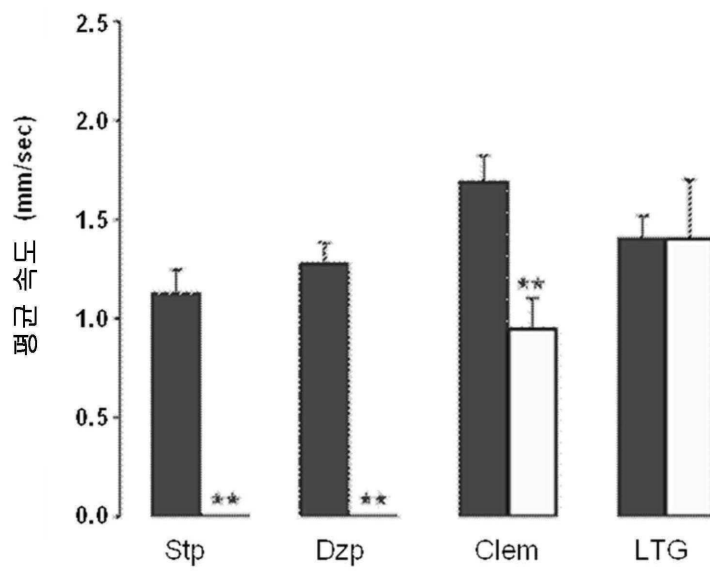
도면7b



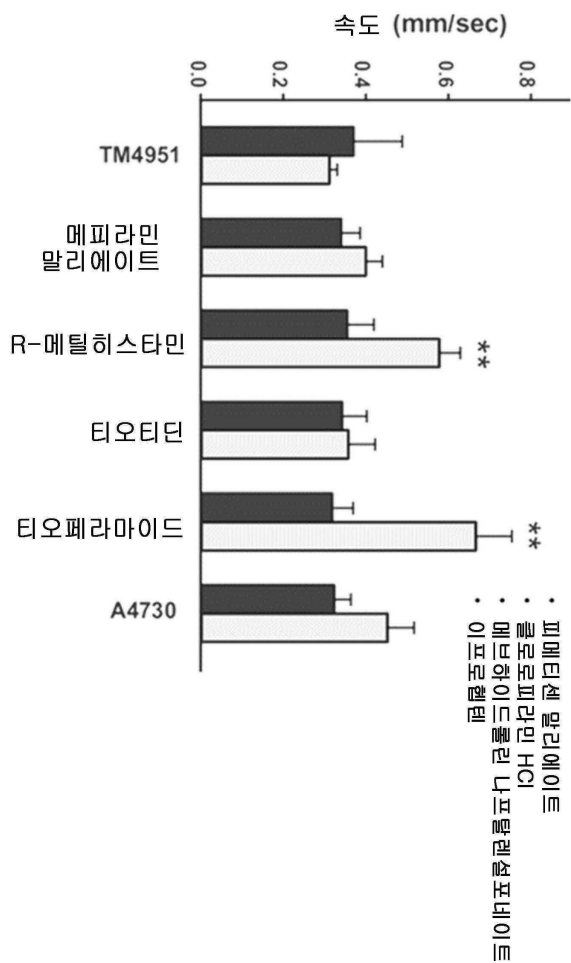
도면7c



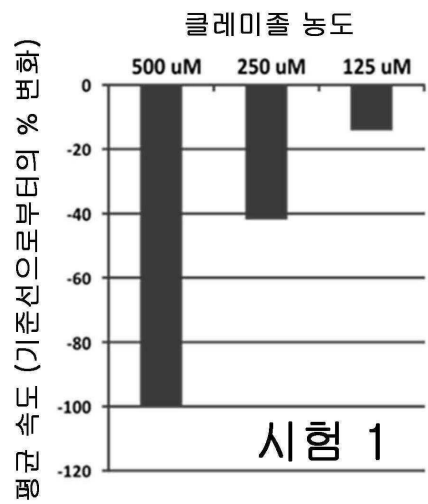
도면7d



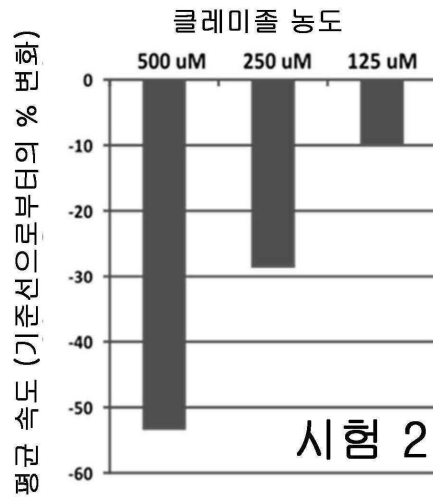
도면8



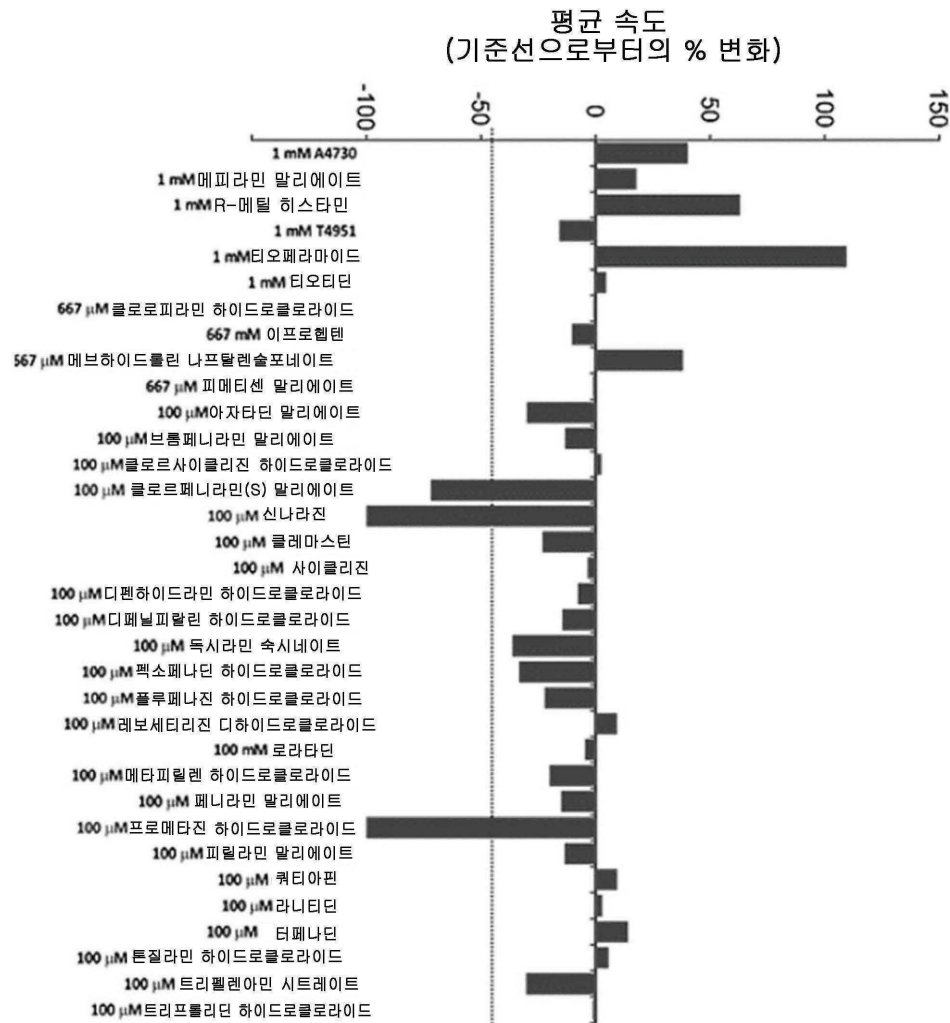
도면9a



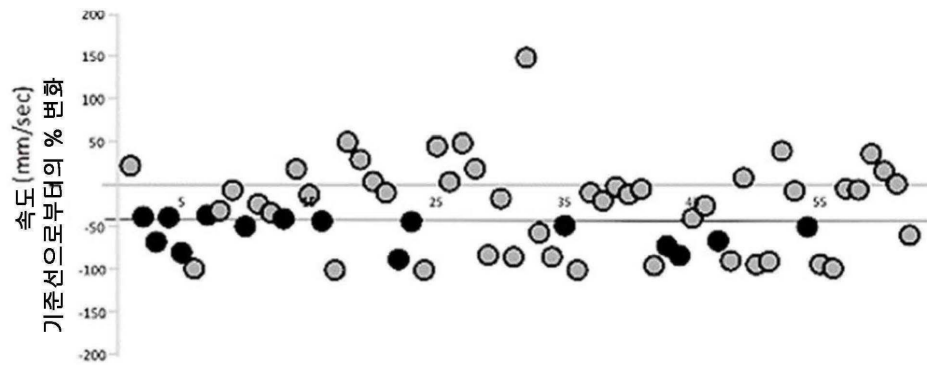
도면9b



도면10

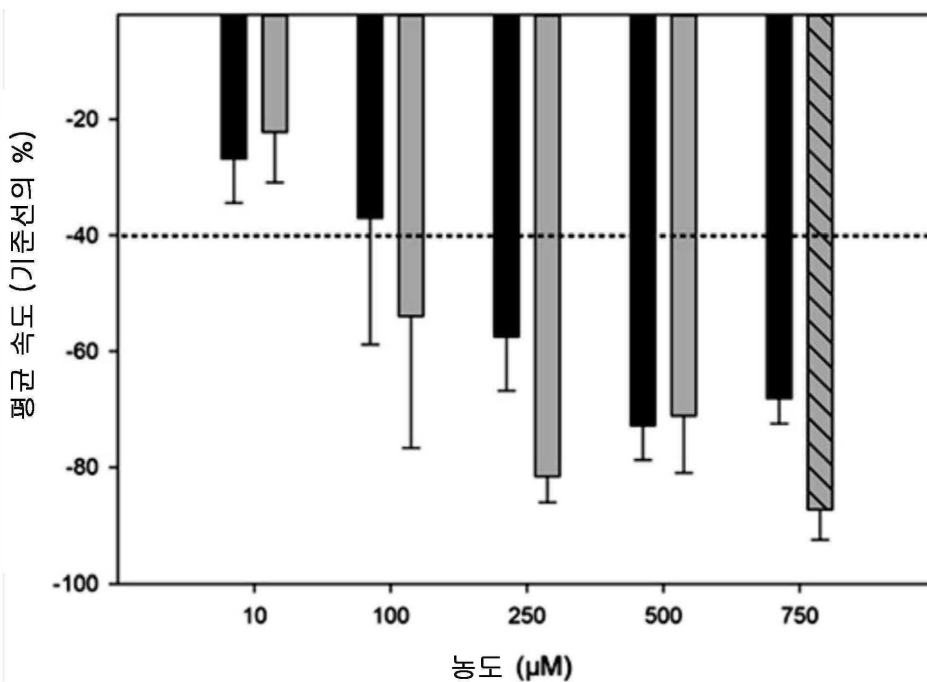


도면11



모사프라이드 시트레이트	지프라시돈 HCl	PRX-08066 말레산
수마트립탄 숙시네이트	TCB-2	트라조돈 HCl
나트라립탄	일로페리돈	BMV 7378
리자트립탄 벤조에이트	리스페리돈	라모트리진
졸미트립탄	트로피세론 HCl	아토멕세틴 HCl
아리피프라졸	온단세론	아미트립틸린 HCl
우라피딜 HCl	아자세론 HCl	록사핀 숙시네이트
알모트립탄 HCl	블로난세린	보르티옥세틴(Lu AA21004) HBr
WAY-100635 말리에이트	케탄세린	티아네피딘 나트륨
BRL-54443	클로자핀	플루옥세틴 HCl
프루칼로프라이드	올란자핀	플루복사민 말리에이트
엘레트립탄 HBr	클로미프라민 HCl	벤라팍신
로카세린 HCl	LY310762	다록세틴 HCl
세로토닌 HCl	BRL-15572	미르타자핀
프루칼로프라이드 숙시네이트	RS-127445	둘록세틴 HCl
부스피론 HCl	SB269970 HCl	파록세틴 HCl
아고렐라틴	SB271046	에스시탈로프람 옥살레이트
라트레피르딘	VUF 10166	데스벤라팍신 숙시네이트
아세나핀	SB742457	데스벤라팍신
그라니세론 HCl	팔로노세론 HCl	빌라조돈 HCl
온단세론 HCl	설프랄린 HCl	

도면12a



도면12b

