



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111065394 B

(45) 授权公告日 2023. 03. 31

(21) 申请号 201880055307.8	(73) 专利权人 武田药品工业株式会社
(22) 申请日 2018.08.30	地址 日本大阪府
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 111065394 A	(72) 发明人 西俊哉 近藤伸一
(43) 申请公布日 2020.04.24	(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494 专利代理师 封新琴
(30) 优先权数据 62/553,070 2017.08.31 US	(51) Int.Cl. A61K 31/444 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2020.02.25	审查员 孟晋东
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/JP2018/032949 2018.08.30	
(87) PCT国际申请的公布数据 W02019/045121 EN 2019.03.07	

权利要求书2页 说明书14页

(54) 发明名称
中枢神经系统病症的治疗

(57) 摘要
本发明的方面涉及治疗有需要的哺乳动物的癫痫性脑病的方法,其包括:将包含有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐的组合物给予所述哺乳动物。

1. (4-苄基-4-羟基哌啶-1-基) (2,4'-联吡啶-3-基) 甲酮或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癫痫性脑病的药物中的用途。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物用于口服给予。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述癫痫性脑病选自:Dravet综合征,早期肌阵挛性脑病,除Landau-Kleffner综合征以外的慢波睡眠中持续性棘波癫痫,婴儿期移行性局灶性癫痫,下丘脑癫痫,Landau-Kleffner综合征,Lennox-Gastaut综合征,Doose综合征,非进展性脑病的肌阵挛状态,大田原综合征或婴儿早期癫痫性脑病,West综合征,甘氨酸脑病,15q重复综合征和结节性硬化综合征和与CHD2、周期蛋白依赖性激酶样5、SCN1A、SCN2A、SCN8A、ARX、KCNA1、KCNA2、KCNT1、KCNQ2、HCN1、PCDH19、GRIN1、GRIN2A和GRIN2B突变相关的癫痫发作。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述癫痫性脑病选自:Dravet综合征,Lennox-Gastaut综合征,结节性硬化综合征和与CHD2、周期蛋白依赖性激酶样5、SCN1A、SCN2A、SCN8A、ARX、KCNA1、KCNA2、KCNT1、KCNQ2、HCN1、PCDH19、GRIN1、GRIN2A和GRIN2B突变相关的癫痫发作。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中所述癫痫性脑病为Dravet综合征。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中所述癫痫性脑病为Lennox-Gastaut综合征。

7. 根据权利要求1所述的用途,其中所述癫痫性脑病为15q重复综合征。

8. 根据权利要求1所述的用途,其中所述癫痫性脑病为与周期蛋白依赖性激酶样5突变相关的癫痫发作。

9. 根据权利要求1所述的用途,其中(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基) (2,4'-联吡啶-3-基) 甲酮或其药学上可接受的盐作为单一单位剂量口服给予。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述单一单位剂量为100mg以上,且800mg以下。

11. 根据权利要求9所述的用途,其中所述单一单位剂量选自:100mg,150mg,200mg,300mg,400mg,600mg,和800mg。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述药物每天口服给予两次或每天口服给予一次。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中所述药物每天口服给予两次。

14. 根据权利要求1所述的用途,其中(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基) (2,4'-联吡啶-3-基) 甲酮以100mg以上、且800mg以下的每日剂量每天口服给予两次。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基) (2,4'-联吡啶-3-基) 甲酮根据选自以下的给药方案给予:每天两次且每次50mg,每天两次且每次100mg,每天两次且每次200mg,每天两次且每次300mg,和每天两次且每次400mg。

16. 根据权利要求14所述的用途,其中(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基) (2,4'-联吡啶-3-基) 甲酮根据以下给药方案给予:每天两次且每次400mg。

17. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物用于人类。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中人类是成人、青少年、儿童、或婴儿。

19. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述药物与包含另外的抗癫痫药的另外的组合物一并给予。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述另外的抗癫痫药选自:乙酰唑胺,布瓦西坦,

溴化物,大麻二酚,卡马西平,氯巴占,氯硝西洋,地西洋,醋酸艾司利卡西平,乙琥胺,非氨酯,磷苯妥英钠,加巴喷丁,拉科酰胺,拉莫三嗪,左乙拉西坦,劳拉西洋,美芬妥英,甲苯比妥, methosuximide, 硝西洋,奥卡西平,吡仑帕奈,吡拉西坦,苯巴比妥,苯妥英,普瑞巴林,扑痫酮,瑞替加滨,卢非酰胺,丙戊酸钠,司替戊醇,噻加宾,托吡酯,芬氟拉明,氨己烯酸,和唑尼沙胺。

21. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物进一步包含另外的抗癫痫药和药学上可接受的载体中的一种或多种。

22. 根据权利要求21所述的用途,其中所述另外的抗癫痫药选自:乙酰唑胺,布瓦西坦,溴化物,大麻二酚,卡马西平,氯巴占,氯硝西洋,地西洋,醋酸艾司利卡西平,乙琥胺,非氨酯,磷苯妥英钠,加巴喷丁,拉科酰胺,拉莫三嗪,左乙拉西坦,劳拉西洋,美芬妥英,甲苯比妥, methosuximide, 硝西洋,奥卡西平,吡仑帕奈,吡拉西坦,苯巴比妥,苯妥英,普瑞巴林,扑痫酮,瑞替加滨,卢非酰胺,丙戊酸钠,司替戊醇,噻加宾,托吡酯,氨己烯酸,和唑尼沙胺。

23. 根据权利要求21所述的用途,其中所述药学上可接受的载体包括低取代羟丙基纤维素和羟丙基纤维素。

24. 根据权利要求21所述的用途,其中所述药学上可接受的载体包括微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素和硬脂酸镁。

25. 根据权利要求2所述的用途,其中所述药物为糖衣片剂形式或膜包衣片剂形式。

中枢神经系统病症的治疗

技术领域

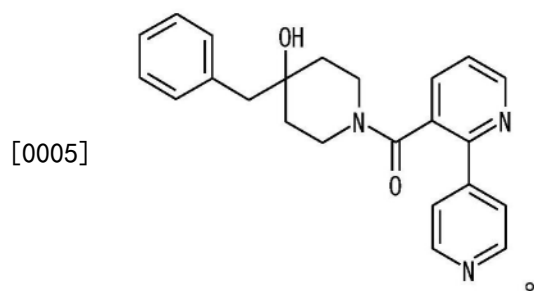
[0001] 本发明涉及治疗有需要的哺乳动物的癫痫性脑病的方法,其包括将包含有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐的组合物给予哺乳动物。

背景技术

[0002] 术语癫痫性脑病描述一组不同类型的癫痫综合征,其中癫痫活动本身可能会导致严重的认知和行为障碍,其超出仅由潜在病理学所预期的范围(例如,皮质畸形),并且随着时间的推移会恶化。这些疾病通常在儿童和青少年时期被诊断出,其病因、癫痫发作类型、脑电图模式、认知缺陷和预后各不相同,同时对神经系统发育具有一致而重要的影响。

[0003] 专利文件1描述了如以下式(I)所示的化合物(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮,其具有较好的CH24H抑制作用:

[0004] 式(I)



[0006] 文献列表

[0007] 专利文献

[0008] [专利文献1]:美国专利号8,648,079

发明内容

[0009] 本发明要解决的技术问题

[0010] 本发明的目的是提供较佳的治疗有需要的哺乳动物的癫痫性脑病的方法,其包括:将包含有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐的组合物给予哺乳动物。

[0011] 解决技术问题的手段

[0012] 本发明人已经进行了深入研究以试图解决上述技术问题并发现了一种新型的治疗有需要的哺乳动物的癫痫性脑病的方法,其包括:将包含有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐给予哺乳动物,从而完成本发明。

[0013] 因此,本发明提供以下:

[0014] [1]治疗有需要的哺乳动物的癫痫性脑病的方法,其包括:将包含有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐的组合物给予哺乳动物。

[0015] [2]上述[1]所述的方法,其中癫痫性脑病选自:Dravet综合征(DS),早期肌阵挛性脑病,慢波睡眠中持续性棘波癫痫(除Landau-Kleffner综合征以外),婴儿期移行性局灶性癫痫,下丘脑癫痫,Landau-Kleffner综合征,Lennox-Gastaut综合征(LGS),Doose综合征(肌阵挛-站立不能性癫痫),非进展性脑病的肌阵挛状态,大田原综合征或婴儿早期癫痫性脑病,West综合征,甘氨酸脑病,15q重复综合征(Dup 15q)和结节性硬化综合征(TSC)和与CHD2、周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL5)、SCN1A、SCN2A、SCN8A、ARX、KCNA1、KCNA2、KCNT1、KCNQ2、HCN1、PCDH19、GRIN1、GRIN2A和GRIN2B突变相关的癫痫发作。

[0016] [3]上述[1]的方法,其中癫痫性脑病选自:Dravet综合征(DS),Lennox-Gastaut综合征(LGS),结节性硬化综合征(TSC)和与CHD2、周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL5)、SCN1A、SCN2A、SCN8A、ARX、KCNA1、KCNA2、KCNT1、KCNQ2、HCN1、PCDH19、GRIN1、GRIN2A和GRIN2B突变相关的癫痫发作。

[0017] [4]上述[1]至[3]任一项的方法,其中给予有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐导致:(i)哺乳动物癫痫发作的频率减小和/或(ii)哺乳动物血浆24HC水平降低。

[0018] [5]上述[1]至[4]任一项的方法,其中口服给予有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐。

[0019] [6]上述[1]至[5]任一项的方法,其中有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐作为单一单位剂量给予。

[0020] [7]上述[6]的方法,其中所述单一单位剂量为至少约0.8mg/kg。

[0021] [8]上述[6]或[7]的方法,其中所述单一单位剂量为约2mg/kg至约12mg/kg。

[0022] [9]上述[6]至[8]任一项的方法,其中所述单一单位剂量选自:约0.8mg/kg,约2mg/kg,约3mg/kg,约3.33mg/kg,约4mg/kg,约5mg/kg,约6mg/kg,约10mg/kg,和约12mg/kg。

[0023] [10]上述[1]至[9]任一项的方法,其中有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐根据每天给药两次(BID)或每天给药一次(QD)的给药方案给予。

[0024] [11]上述[1]至[10]任一项的方法,其中哺乳动物是人类。

[0025] [12]上述[11]的方法,其中人类为成人(18岁或以上),青少年(12岁至17岁之间,包括端点),儿童(2岁至11岁之间,包括端点),婴儿(1月龄至1岁之间,包括端点)。

[0026] [13]上述[11]或[12]的方法,其中有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐作为单一单位剂量给予。

[0027] [14]上述[13]的方法,其中所述单一单位剂量小于约1350mg。

[0028] [15]上述[13]或[14]的方法,其中所述单一单位剂量为约50mg至约800mg。

[0029] [16]上述[13]至[15]任一项的方法,其中所述单一单位剂量为约100mg至约800mg。

[0030] [17]上述[13]至[16]任一项的方法,其中所述单一单位剂量选自:约100mg,约150mg,约200mg,约300mg,约400mg,约600mg,和约800mg。

[0031] [18]上述[11]的方法,其中有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐每天给予两次。

[0032] [19]上述[18]的方法,其中(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮

以约100mg至约800mg的每日剂量给予。

[0033] [20]上述[18]或[19]的方法,其中(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮根据选自以下的给药方案给予:每天两次且每次约50mg,每天两次且每次约100mg,每天两次且每次约200mg,每天两次且每次约300mg,和每天两次且每次约400mg。

[0034] [21]上述[18]至[20]任一项的方法,其中(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮根据以下给药方案给予:每天两次且每次约400mg。

[0035] [22]上述[1]至[21]任一项的方法,其进一步包括给予包含有效量的另外的抗癫痫药的另外的组合物。

[0036] [23]上述[22]的方法,其中另外的抗癫痫药选自:乙酰唑胺,布瓦西坦,溴化物,大麻二酚,卡马西平,氯巴占,氯硝西泮,地西泮,醋酸艾司利卡西平,乙琥胺,非氨酯,磷苯妥英钠,加巴喷丁,拉科酰胺,拉莫三嗪,左乙拉西坦,劳拉西泮,美芬妥英,甲苯比妥, methosuximide,硝西泮,奥卡西平,吡仑帕奈,吡拉西坦,苯巴比妥,苯妥英,普瑞巴林,扑痫酮,瑞替加滨,卢非酰胺,丙戊酸钠,司替戊醇,噻加宾,托吡酯,芬氟拉明,氨己烯酸,和唑尼沙胺。

[0037] [24]上述[1]至[21]任一项的方法,其中所述组合物进一步包含另外的抗癫痫药和药学上可接受的载体中的一种或多种。

[0038] [25]上述[24]的方法,其中另外的抗癫痫药选自:乙酰唑胺,布瓦西坦,溴化物,大麻二酚,卡马西平,氯巴占,氯硝西泮,地西泮,醋酸艾司利卡西平,乙琥胺,非氨酯,磷苯妥英钠,加巴喷丁,拉科酰胺,拉莫三嗪,左乙拉西坦,劳拉西泮,美芬妥英,甲苯比妥, methosuximide,硝西泮,奥卡西平,吡仑帕奈,吡拉西坦,苯巴比妥,苯妥英,普瑞巴林,扑痫酮,瑞替加滨,卢非酰胺,丙戊酸钠,司替戊醇,噻加宾,托吡酯,氨己烯酸,和唑尼沙胺。

[0039] [26]一种药物组合物,其包含(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐,其用于治疗癫痫性脑病。

[0040] [27](4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐,其用于治疗癫痫性脑病。

[0041] 本发明的技术效果

[0042] 包含有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐的药物组合物用于癫痫性脑病的预防或治疗。根据本发明,可以提供较佳的治疗有需要的哺乳动物的癫痫性脑病的方法,其包括:将包含有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐的组合物给予哺乳动物。

具体实施方式

[0043] 以下将详述本发明。

[0044] 本发明的方面涉及治疗有需要的哺乳动物的癫痫性脑病的方法,其包括将包含有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐的组合物给予哺乳动物。

[0045] 在一些实施方式中,癫痫性脑病选自:Dravet综合征(DS,婴儿严重肌阵挛癫痫),早期肌阵挛性脑病,慢波睡眠中持续性棘波癫痫(除Landau-Kleffner综合征以外),婴儿期移行性局灶性癫痫,下丘脑性(痴笑性)癫痫,Landau-Kleffner综合征,Lennox-Gastaut综

综合征 (LGS), Doose 综合征 (肌阵挛-站立不能性癫痫), 非进展性脑病的肌阵挛状态, 大田原综合征或婴儿早期癫痫性脑病, West 综合征, 甘氨酸脑病, 15q 重复综合征 (Dup15q) 和结节性硬化综合征 (TSC) 和与 CHD2、周期蛋白依赖性激酶样 5 (CDKL5)、SCN1A、SCN2A、SCN8A、ARX、KCNA1、KCNA2、KCNT1、KCNQ2、HCN1、PCDH19、GRIN1、GRIN2A、GRIN2B、GRIN2D、CACNA1A、GABABRA1、GABRB1、GABRB2、GABRB3、GABRG2、ATP1A2、SLC2A1、SLC6A1、STXBP1 和 SYNGAP1 突变相关的癫痫发作。

[0046] 在一些实施方式中, 癫痫性脑病选自: Dravet 综合征 (DS), Lennox-Gastaut 综合征 (LGS), 和结节性硬化综合征 (TSC)。

[0047] 在一些实施方式中, 给予有效量的 (4-苄基-4-羟基哌啶-1-基) (2,4'-联吡啶-3-基) 甲酮或其药学上可接受的盐导致: (i) 哺乳动物癫痫发作的频率减小和/或 (ii) 哺乳动物血浆 24HC 水平降低。

[0048] 在一些实施方式中, 口服给予有效量的 (4-苄基-4-羟基哌啶-1-基) (2,4'-联吡啶-3-基) 甲酮或其药学上可接受的盐。

[0049] 在一些实施方式中, 有效量的 (4-苄基-4-羟基哌啶-1-基) (2,4'-联吡啶-3-基) 甲酮或其药学上可接受的盐作为单一单位剂量给予, 其任选为: 至少约 0.8mg/kg, 约 2mg/kg 至约 12mg/kg, 约 2mg/kg, 约 3mg/kg, 约 3.33mg/kg, 约 4mg/kg, 约 5mg/kg, 约 6mg/kg, 约 10mg/kg, 或约 12mg/kg。

[0050] 在一些实施方式中, 有效量的 (4-苄基-4-羟基哌啶-1-基) (2,4'-联吡啶-3-基) 甲酮或其药学上可接受的盐作为每日剂量给予, 为每日两次 (BID) 且每次约 50mg, 约 100mg BID, 约 200mg BID 或约 300mg BID。

[0051] 在一些实施方式中, 有效量的 (4-苄基-4-羟基哌啶-1-基) (2,4'-联吡啶-3-基) 甲酮或其药学上可接受的盐根据每天给药两次 (BID) 或每天给药一次 (QD) 的给药方案给予。

[0052] 在一些实施方式中, 哺乳动物是人类, 任选为, 成人 (18 岁或以上), 青少年 (12 岁至 17 岁之间, 包括端点), 儿童 (2 岁至 11 岁之间, 包括端点), 婴儿 (1 月龄至 1 岁之间, 包括端点)。在进一步的实施方式中, 有效量的 (4-苄基-4-羟基哌啶-1-基) (2,4'-联吡啶-3-基) 甲酮或其药学上可接受的盐作为单一单位剂量给予, 所述单一单位剂量任选为小于约 1350mg、约 50mg 至约 800mg (优选为约 100mg 至约 800mg)、约 50mg、约 100mg、约 150mg、约 200mg、约 300mg、约 400mg、约 600mg 或约 800mg。

[0053] 在一些实施方式中, 哺乳动物为人类, 人类任选为成人 (18 岁或以上)、青少年 (12 岁至 17 岁之间, 包括端点)、儿童 (2 岁至 11 岁之间, 包括端点)、或婴儿 (1 月龄至 1 岁之间, 包括端点)。在进一步的实施方式中, 有效量的 (4-苄基-4-羟基哌啶-1-基) (2,4'-联吡啶-3-基) 甲酮或其药学上可接受的盐每天给予两次, 任选为约 50mg BID、100mg BID、200mg BID、300mg BID、或 400mg BID (优选为 300mg BID 或 400mg BID)。

[0054] 在一些实施方式中, 该方法进一步包括: 给予包含有效量的另外的抗癫痫药的另外的组合物, 所述另外的抗癫痫药任选为乙酰唑胺, 布瓦西坦, 溴化物, 大麻二酚, 卡马西平, 氯巴占, 氯硝西泮, 地西泮, 醋酸艾司利卡西平, 乙琥胺, 非氨酯, 磷苯妥英钠, 加巴喷丁, 拉科酰胺, 拉莫三嗪, 左乙拉西坦, 劳拉西泮, 美芬妥英, 甲苯比妥, methosuximide, 硝西泮, 奥卡西平, 吡仑帕奈, 吡拉西坦, 苯巴比妥, 苯妥英, 普瑞巴林, 扑痫酮, 瑞替加滨, 卢非酰胺, 丙戊酸钠, 司替戊醇, 噻加宾, 托吡酯, 氨己烯酸, 唑尼沙胺, 依维莫司, 异孕烷醇酮

(allopregalone), Cenobamate, 盐酸芬氟拉明, 加奈索酮, 免疫球蛋白(人), ADX-71149, 阿普唑仑, 阿塔鲁伦(ataluren), 盐酸丁螺环酮, 次大麻二酚, DP-VPA, 盐酸纳鲁佐坦(naluzotan hydrochloride), PF-06372865, BM-MSCs(自体), CPP-115, E-2730, 石杉碱甲(huperzine A), radiprodil, SAGE-217, SAGE-516, [11C]UCB-J, AN2/AVex-73, AVL-5189, α 1-24促肾上腺皮质激素, CUR-1916, LY-3130481, MP-101, 盐酸二甲双胍, SAGE-689, SF-0034或TRP-005。

[0055] 在一些实施方式中, 组合物进一步包含另外的抗癫痫药和药学上可接受的载体中的一种或多种, 所述另外的抗癫痫药任选为: 乙酰唑胺, 布瓦西坦, 溴化物, 大麻二酚, 卡马西平, 氯巴占, 氯硝西洋, 地西洋, 醋酸艾司利卡西平, 乙琥胺, 非氨酯, 磷苯妥英钠, 加巴喷丁, 拉科酰胺, 拉莫三嗪, 左乙拉西坦, 劳拉西洋, 美芬妥英, 甲苯比妥, methosuximide, 硝西洋, 奥卡西平, 吡仑帕奈, 吡拉西坦, 苯巴比妥, 苯妥英, 普瑞巴林, 扑痫酮, 瑞替加滨, 卢非酰胺, 丙戊酸钠, 司替戊醇, 噻加宾, 托吡酯, 氨己烯酸, 或唑尼沙胺; 所述药学上可接受的载体任选为: 赋形剂, 润滑剂, 粘合剂, 崩解剂, 溶剂, 增溶剂, 悬浮剂, 等渗剂, 缓冲剂, 安抚剂, 防腐剂, 抗氧化剂, 着色剂, 和甜味剂。

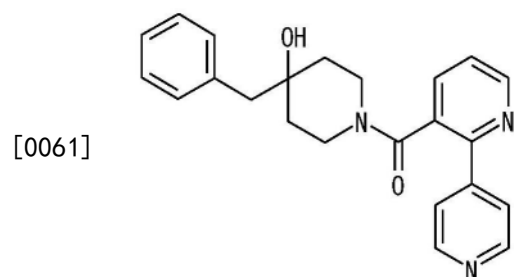
[0056] 胆固醇代谢异常与癫痫病/综合征有关。在大脑中, 胆固醇由胆固醇24-羟化酶(CH24H)代谢, 该胆固醇在神经元中特异性和固有性表达为24S-羟基胆固醇(24HC)。24HC通过脂蛋白离开大脑, 并在胆汁中排泄。

[0057] 在正常状态下, 细胞外谷氨酸被相邻星形胶质细胞上的谷氨酸转运体隔离, 谷氨酸转运体需要足够的胆固醇水平以有效维持星形胶质细胞质膜中的脂筏结构。当发生中枢神经系统(CNS)损伤时, 在反应性星形胶质细胞和小胶质细胞中诱导产生CH24H。这导致星形细胞谷氨酸稳态的破坏和细胞外谷氨酸水平的较大增加。随着CH24H酶将对质膜脂筏的完整性至关重要的胆固醇转化为24HC, 24HC的循环水平增加, 并可能进一步促进潜在的病理生理过程。认为过量的细胞外谷氨酸和24HC水平或通过N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体通道的持续激活或作为正向别构调节剂在兴奋毒性中起主要作用。这些过程在促进在癫痫病中观察到的增强的谷氨酸能活性方面可能是同等重要的。

[0058] 儿童的神经化学过程(例如基因的差异表达和/或神经可塑性的变化)的发生率与成人不同。这种变化率可能代表遗传上易患癫痫发作的儿童的附加和非特异性风险。例如, 小童的24HC的水平可能是成人的24HC的水平的高达3倍; 因此, 儿童脑中24HC的增加了的水平与在罕见的癫痫综合征中观察到的更严重的抽搐有关。

[0059] 以下如式(I)所示的化合物(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮描述于美国专利号8,648,079:

[0060] 式(I)



[0062] 式(I)化合物是CH24H抑制剂。

[0063] 本申请的方面涉及治疗有需要的哺乳动物(例如,人类,牛,马,狗,猫,猴,小鼠,大鼠;优选为人类)的癫痫性脑病的方法,其包括:将包含有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐的组合物给予哺乳动物。

[0064] 在一些实施方式中,癫痫性脑病选自:Dravet综合征(DS,婴儿严重肌阵挛癫痫),早期肌阵挛性脑病(Doos综合征),慢波睡眠中持续性棘波癫痫(除Landau-Kleffner综合征以外),婴儿期移行性局灶性癫痫,下丘脑性(痴笑性)癫痫,Landau-Kleffner综合征,Lennox-Gastaut综合征(LGS),Doos综合征(肌阵挛-站立不能性癫痫),非进展性脑病的肌阵挛状态,大田原综合征或婴儿早期癫痫性脑病,West综合征,甘氨酸脑病,15q重复综合征(Dup15q)和结节性硬化综合征(TSC)和与CHD2、周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL5)、SCN1A、SCN2A、SCN8A、ARX、KCNA1、KCNA2、KCNT1、KCNQ2、HCN1、PCDH19、GRIN1、GRIN2A和GRIN2B突变相关的癫痫发作。

[0065] 在一些实施方式中,癫痫性脑病也表示发育性和癫痫性脑病。

[0066] 在一些实施方式中,癫痫性脑病选自:Dravet综合征(DS),Lennox-Gastaut综合征(LGS),和结节性硬化综合征(TSC)。

[0067] 本申请使用的术语“治疗”包括预防、减少和/或完全解决与目标适应症相关的症状或目标适应症的原因和/或减轻病症的严重程度。

[0068] 本申请使用的术语“有效量”意指有效以成功地达到特定的生物学效应的量。在本案中,有效量是有效以治疗癫痫性脑病的量。适宜的有效量可以根本领域公知的确定单一单位剂量和/或给药方案的方法确定。

[0069] 在一些实施方式中,(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐在本发明组合物中的含量可以为约10%(w/w)至约100%(w/w)。因此,本发明组合物可以为(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐本身。

[0070] 在一些实施方式中,给予有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐导致:(i)哺乳动物癫痫发作的频率减小和/或(ii)哺乳动物血浆24HC水平降低。

[0071] 在一些实施方式中,有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐根据每天给药两次(BID)或每天给药一次(QD)的给药方案给予。

[0072] 本文中的术语“单一单位剂量”是指在单一给予中提供的有效量。用于请求保护的方法的适宜单一单位剂量的非限制性实例包括:至少约0.8mg/kg,约2mg/kg至约12mg/kg,约2mg/kg,约3mg/kg,约3.33mg/kg,约4mg/kg,约5mg/kg,约6mg/kg,约10mg/kg,或约12mg/kg。

[0073] 本文中的术语“给药方案”是指在指定的持续时间内在固定的给予数目内提供的有效量。

[0074] 在一些实施方式中,哺乳动物为人类,人类任选为成人(18岁或以上)、青少年(12岁至17岁之间,包括端点)、儿童(2岁至11岁之间,包括端点)、婴儿(1月龄至1岁之间,包括端点)。应该知道,单一单位剂量可以根据待治疗的哺乳动物定制。例如,对于人类,非限制性示例性单一单位剂量包括:小于约1350mg,约50mg至约800mg(优选为约100mg至约800mg),约100mg,约150mg,约200mg,约300mg,约400mg,约600mg或约800mg。

[0075] 适宜的给药途径和剂量以及适于其的制剂是本领域已知的。与本申请请求保护的方法相关的给药途径的非限制性实例包括口服和肠胃外(例如,局部、直肠、或静脉)途径。适于特定的给药途径的剂型的实例包括口服制剂例如片剂(包括糖衣片、薄膜包衣片、舌下片剂、口腔崩解片)、胶囊(包括软胶囊、微囊)、颗粒、粉末、含片、糖浆、乳剂、悬浮剂、膜剂(如口腔崩解膜剂)及其类似物;和肠胃外制剂如注射液(如皮下注射液、静脉注射液、肌肉注射液、腹膜内注射液、滴注液)、外用制剂(如皮肤制剂、软膏)、栓剂(如直肠栓剂、阴道栓剂)、丸剂、鼻制剂、肺制剂(吸入剂)、滴眼液及其类似物。任选地,这些制剂可以是控释制剂(例如,缓释微囊)例如速释制剂或缓释制剂。

[0076] 在一些实施方式中,口服给予有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐。

[0077] 在一些实施方式中,该方法进一步包括给予包含有效量的另外的抗癫痫药的另外的组合物。在其它实施方式中,包含有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐的组合物进一步包含一种或多种另外的抗癫痫药。

[0078] 另外的抗癫痫药的非限制性实例包括乙酰唑胺,布瓦西坦,溴化物,大麻二酚,卡马西平,氯巴占,氯硝西洋,地西洋,醋酸艾司利卡西平,乙琥胺,非氨酯,磷苯妥英钠,加巴喷丁,拉科酰胺,拉莫三嗪,左乙拉西坦,劳拉西洋,美芬妥英,甲苯比妥, methosuximide, 硝西洋,奥卡西平,吡仑帕奈,吡拉西坦,苯巴比妥,苯妥英,普瑞巴林,扑痫酮,瑞替加滨,卢非酰胺,丙戊酸钠,司替戊醇,噻加宾,托吡酯,氨己烯酸,和唑尼沙胺。

[0079] 在一些实施方式中,包含有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐的组合物进一步包含药学上可接受的载体。

[0080] 本申请使用的术语“药学上可接受的载体”意指常规用于药物组合物的制剂中的一种或多种有机载体物质或无机载体物质。

[0081] 适宜的药学上可接受的载体可以通过本领域公知的方法确定,例如赋形剂,润滑剂,粘合剂和崩解剂;溶剂,增溶剂,悬浮剂,等渗剂,缓冲剂,和安抚剂;和/或制剂添加剂例如防腐剂,抗氧化剂,着色剂,和甜味剂。

[0082] 在一些实施方式中,药学上可接受的载体是赋形剂,润滑剂,粘合剂,崩解剂,溶剂,增溶剂,悬浮剂,等渗剂,缓冲剂,安抚剂,防腐剂,抗氧化剂,着色剂,和甜味剂。

[0083] 这样适宜的药学上可接受的载体的非限制性实例包括:

[0084] 对于赋形剂:乳糖、蔗糖、D-甘露醇、D-山梨醇、淀粉、糊化淀粉、糊精、结晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、阿拉伯树胶、支链淀粉、轻质无水硅酸、合成硅酸铝和偏硅酸铝镁;

[0085] 对于润滑剂:硬脂酸镁,硬脂酸钙,滑石和胶体氧化硅;

[0086] 对于粘合剂:糊化淀粉、蔗糖、明胶、阿拉伯树胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、结晶纤维素、蔗糖、D-甘露醇、海藻糖、糊精、支链淀粉、羟丙基纤维素、羟基丙甲基纤维素和聚乙烯基吡咯烷酮;

[0087] 对于崩解剂:乳糖、蔗糖、淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、轻质无水硅酸和低取代羟丙基纤维素;

[0088] 对于溶剂:水、生理盐水、林格氏溶液、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄榄油和棉籽油;

[0089] 对于增溶剂:聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、海藻糖、苯甲酸苄基酯、乙醇、三氨基甲烷、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠、水杨酸钠和乙酸钠;

[0090] 对于悬浮剂:表面活性剂如硬脂酰三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、氨基丙酸十二烷基酯、卵磷脂、苯扎氯铵、苄索氯铵、和单硬脂酸甘油酯;亲水聚合物如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素及其类似物;聚山梨醇酯类;和聚氧乙烯氢化蓖麻油;

[0091] 对于等渗剂:氯化钠,甘油、D-甘露醇、D-山梨醇和葡萄糖;

[0092] 对于缓冲剂:磷酸盐、乙酸盐、碳酸盐、和柠檬酸盐;

[0093] 对于安抚剂:苄基醇;

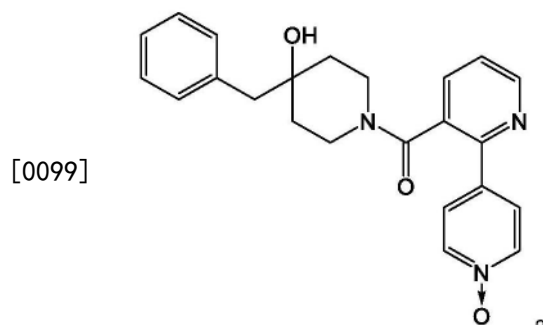
[0094] 对于防腐剂:对氧基苯甲酸酯、氯丁醇、苄基醇、苯乙醇、脱氢乙酸和山梨酸;

[0095] 对于抗氧化剂:亚硫酸盐和抗坏血酸盐;

[0096] 对于着色剂:水溶性食物焦油着色剂水溶液(如食物着色剂如食品颜色红2号和3号、食品颜色黄4号和5号、食品颜色蓝1号和2号及类似食物着色剂),水不溶性色淀染料(如前述水溶性食物焦油着色剂的铝盐)和天然染料(如 β -胡萝卜素、叶绿素、氧化铁红);和

[0097] 对于甜味剂:糖精钠,甘草酸二钾,阿斯巴甜,和甜叶菊。

[0098] (4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮的代谢产物的实例包括以下所示的化合物:



[0100] 本发明进一步通过以下实施例说明,但不以任何方式限于以下实施例。

[0101] 实施例

[0102] 实施例1:安全性和有效性研究

[0103] 进行四项临床研究,包括单剂量递增(single-rising dose) (SRD) 首次人体研究,单剂量正电子发射断层扫描(PET) 目标占有率研究,多剂量递增(multiple-rising dose) (MRD) 研究,以及单剂量相对生物利用度(BA) 和食品效应研究。

[0104] 在这些研究中表征(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮的药代动力学(PK) 和药效动力学(PD)。

[0105] PET研究的结果提供了血浆24HC浓度的剂量依赖性降低和PET占用率测量的临床证据,它们具有剂量依赖性和时间依赖性、并且与24HC的循环水平相关。表1-1和表1-2显示安全性评价的结果。

[0106] [表1-1]报告组(期限30天)

[0107]

队列 1-6: 安慰剂	安慰剂匹配溶液, 口服, 一次, 在第 1 天。
队列 1: 15 mg 的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮	(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮 15 mg 溶液, 口服, 一次, 在第 1 天。
队列 2: 50 mg 的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮	(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮 50 mg 溶液, 口服, 一次, 在第 1 天。
队列 3: 200 mg 的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮	(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮 200 mg 溶液, 口服, 一次, 在第 1 天。
队列 4: 600 mg 的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮	(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮 600 mg 溶液, 口服, 一次, 在第 1 天。
队列 5: 900 mg 的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮	(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮 900 mg 溶液, 口服, 一次, 在第 1 天。
队列 6: 1350 mg 的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮	(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮 1350 mg 溶液, 口服, 一次, 在第 1 天。

[0108] [表1-2]严重不良事件

[0109]

	总计, 严重不良事件 #受影响/有风险的参与者
队列 1-6: 安慰剂	0/12 (0.00%)
队列 1: 15 mg	0/6 (0.00%)
队列 2: 50 mg	0/6 (0.00%)

[0110]

队列 3: 200 mg	0/6 (0.00%)
队列 4: 600 mg	0/6 (0.00%)
队列 5: 900 mg	0/6 (0.00%)
队列 6: 1350 mg	0/6 (0.00%)

[0111] 没有报告严重治疗前事件或严重治疗后不良事件。

[0112] 来自这些研究的安全性结果表明, 多至1350mg单一剂量的剂量通常是安全的并且在男性和女性健康受试者中耐受性良好(表1-1和表1-2)。

[0113] 正在进行进一步的安全性和耐受性研究以检验(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮作为患有癫痫性脑病的人类受试者中辅助疗法的安全性、耐受性、药代动力学(PK)、和药效动力学(PD)。

[0114] 研究检验年龄在18至65岁之间患有癫痫性脑病(包括但不限于Dravet综合征(DS), Lennox-Gastaut综合征(LGS), 和结节性硬化综合征(TSC))的成人受试者, 表现出可计数的运动性癫痫发作(即, 在过去的3个月中每个月 ≥ 2 例)。

[0115] 该研究招募20名受试者。该研究检验在患有癫痫性脑病的患者中, 100mg、200mg和

300mg BID剂量相对于安慰剂的安全性和耐受性。在该研究中也收集效力(由使用患者或其护理者完成的每日癫痫发作日志来计算癫痫发作计数)、PK和24HC水平。

[0116] 在筛选访问中,从受试者和/或受试者的法定代理人获得知情同意书和/或同意书(如果适用)。受试者接受筛选程序以根据进入研究的标准评估研究资格。在该筛选访问中和在随后的访问中,为受试者和/或受试者的护理者提供癫痫发作日志,并指示他们从基线开始和整个研究期间每天记录癫痫发作数据。在4周时间段期间收集的癫痫发作数据用作基线癫痫发作数据进行终点分析。在筛查访问时也进行了PD血液样本采集以测量基线血浆24HC水平。在签署知情同意书后,即可开始进行为期4周的基线期癫痫发作日志记录。在为期4周的基线期结束时并在确认资格后,受试者将在部分1的第1天返回诊所进行随机分组。如果受试者在筛选/基线期期间不符合资格标准,则该受试者将在该研究中终止。

[0117] 该研究由2部分组成:

[0118] 1. 部分1是随机双盲部分,由3个阶段组成:筛选/基线期(4-6周),滴定期(20天),和维持期(10天)。在20-天滴定期后达到300mg BID的目标最终剂量。

[0119] 2. 部分2是开放标签延续部分,由4个阶段组成:滴定期(10天),维持期(44天),降级期(3-6天)和随访期(30天)。

[0120] 该研究的部分1设计为以双盲方式调研在患有进展性和/或癫痫性脑病的成人受试者中的安全性、耐受性、PK、和PD。以探索性方式调研(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮对癫痫发作频率的效力。对于总共20位在为期4周的基线期表现出 ≥ 1 次双侧运动性癫痫发作(跌落性癫痫发作,强直性-阵挛性发作,强直性发作,双侧阵挛性发作,失张力性发作,肌阵挛性-失张力性发作,肌阵挛性-强直性-阵挛性发作,具有双侧亢进性运动特征的局灶性发作)的成人受试者,将其在第1天随机分配以在双盲治疗期期间口服接受(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮($n=16$)或匹配安慰剂($n=4$)每天两次(BID),共计30天。受试者启动IP(试验用药品);从第1天至第10天以100mg BID服用(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或安慰剂。将无法耐受100mg BID给药量的受试者从该研究中撤出。在第11天,受试者返回诊所并将IP剂量增加至200mg BID;该剂量水平从第11天维持到第20天,但是根据调研者的判断并与受试者的护理者协商当适用时可将无法耐受200mg BID剂量或表现出安全问题的受试者的剂量降至100mg BID。在第21天,受试者返回诊所;在这次访问中,调研者查看受试者的安全性数据并在将剂量从200mg BID增至300mg BID之前与受试者或受试者的法定代理人讨论收益风险评估,且该剂量水平从第21天维持至第30天。如上讨论,可以将无法耐受300mg BID剂量或表现出安全问题的受试者的剂量降至200mg BID。对于剂量降至较低剂量水平的患者,一直保持该剂量水平,直至双盲治疗期结束。

[0121] 每次调高剂量或降级剂量后三天,通过电话联系受试者以监测研究药物依从性、伴随用药和不良事件。剂量的任何变化都记录在受试者的临床图表中,建议受试者的护理者注意给药卡中的该变化。

[0122] 在第1天,在监测研究药物的剂量之前,将收集PK、PD、抗癫痫药、和任选的PGx血液样品。也在第1天的早晨给药之后的1小时、3小时、和5小时收集PK和PD血液样品。在第11天和第21天,收集PK和PD血液样品(在早晨给药之前和早晨给药之后的约1小时)、抗癫痫药血液样品(在早晨给药之前)、和癫痫发作日志数据。

[0123] 不愿意继续进入研究的部分2的受试者直接进行最终访问(视情况而定包括剂量降级),然后是为期30天的随访期。

[0124] 该研究的部分2设计为以开放标签方式调研在患有癫痫性脑病的成人受试者中(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮的安全性、耐受性、PK、和PD。完成部分1中双盲治疗期的所有受试者可以选择继续直接进入部分2中的开放标签治疗期。因为一些受试者在接受安慰剂和至多300mg BID的其它(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮之后可以进入部分2并且为了保持研究是盲测,所有受试者在部分2开始时均以(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮200mg BID开始。在第31天,受试者返回诊所并从第31天到第40天接受(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮200mg BID,但是根据调研者的判断并与受试者的护理者协商当适用时可将无法耐受200mg BID剂量或表现出安全问题的受试者的剂量降至100mg BID。根据调研者的判断并与受试者的护理者协商,无法耐受100mg BID剂量或表现出安全问题的受试者退出该研究。在第41天,受试者返回诊所;在该次访问中,调研者查看受试者的安全性数据并在将剂量从200mg BID增至300mg BID之前与受试者或受试者的法定代理人讨论收益风险评估,且维持该剂量水平直到最终访问以进行剂量降级期。受试者的剂量可以基于临床病症(即,癫痫发作增加)和调研者判断在第41天之前增加或减少。如上所述,在无法耐受300mg BID剂量或表现出安全问题的受试者中,该剂量可以降至200mg BID。剂量降至较低剂量水平的受试者保持在该剂量水平,直到最终访问以进行剂量降级期。每次调高剂量或降级剂量后三天,通过电话联系受试者以监测研究药物依从性、伴随用药和不良事件。剂量的任何变化都记录在受试者的临床图表中,建议受试者的护理者注意给药卡中的该变化。

[0125] 在第31天,在研究药物的早晨给药之前收集PK、PD、抗癫痫药、和PGx(如果在第1天收集)血液样品,也收集癫痫发作数据。在第41天,在研究药物的早晨给药之前收集PK、PD、和抗癫痫药血液样品,也收集癫痫发作数据。

[0126] 在第85天,受试者返回诊所进行最终访问并进入为期3天或6天的降级期。在该次访问中,在研究药物的早晨给药之前收集PK、PD、和抗癫痫药血液样品,也收集癫痫发作数据。受试者然后进入剂量降级期,指示受试者遵循以下概述的可适用的降级给药时间表:

[0127] • 对于在维持期期间接受300mg BID的受试者,剂量降级至200mg BID并保持3天(第85-87天),然后降级至100mg BID并保持3天(第88-90天)。

[0128] • 对于在维持期期间接受200mg BID的受试者,剂量降级至100mg BID并保持3天(第85-87天)。

[0129] • 对于在维持期期间接受100mg BID的受试者,没有降级,该剂量在第85天停止。

[0130] 最后剂量之后立即是为期30天的随访期,其包括在第91天的随访电话和在第121天的随访访问。在随访期访问时,受试者返回诊所进行包括PD和AED血液样品收集的研究过程。

[0131] 在部分1和部分2中,指示受试者在排定的研究访问的当天不服用他们的早晨剂量的研究药物或伴随抗癫痫药,从而有助于收集给药前PK、PD、抗癫痫药、和任选的PGx血液样品。在收集实验室样品之后,在这些研究当天在诊所给予早晨剂量的研究药物和伴随抗癫痫药。

[0132] 对于无法在早晨时段来到诊所的受试者,应该指示他们像往常一样服用其早晨剂

量,并在下午时段来到研究地点,如果对于受试者可行的话。在诊所期间,如果可以,该地点应试图获得2个PK样品,其中间隔1-2小时。在收集PK样品后,必须在eCRF中记录自最后剂量的研究药物以来的小时数。

[0133] 在整个筛选/基线期由每位受试者和/或受试者的护理者每天在癫痫发作日志中记录癫痫发作数据,一直到在第121天的随访访问,并在每次访问时从日志收集所述数据。

[0134] 实施例2:临床前癫痫发作模型数据

[0135] 以下实施例提供了来自Dravet综合征、进展性癫痫性脑病亚型的Scn1a小鼠模型(Scn1a+/-小鼠)的杂合缺失的数据。观察到肌阵挛性和全面性强直性-阵挛性癫痫发作,这与人类的症状相关。因此,在Scn1a+/-小鼠中测试(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮,以检验其对癫痫发作的潜在影响。在出生后17-18天,使小鼠断奶,并开始用对照食物或包含(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮0.02%(w/w)的食物治疗2周。连续监测自发性癫痫发作。在对照组的研究期间,无癫痫发作率为23.9%。相比之下,对于用(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮治疗的组,在研究期间的无癫痫发作率为91.7%。这些结果支持使用(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮来治疗癫痫性脑病。

[0136] 实施例3:患有Dravet综合征和Lennox Gastaut综合征的儿科患者(年龄≥2岁且≤17岁)中的研究

[0137] 这是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究,针对患有Dravet综合征和Lennox Gastaut综合征的儿科患者(年龄≥2岁且≤17岁),显示在即将筛选前的3个月期间每个月有≥3次惊厥性癫痫发作或≥4次跌落性癫痫发作(基于历史信息),以及在预期基线期内的最少4周期间有≥3次惊厥性癫痫发作或≥4次跌落性癫痫发作(基于癫痫发作日志记录)。惊厥性癫痫发作包括全面性强直性-阵挛性发作,意识受损的局灶扩展至双侧强直性-阵挛性发作,偏侧阵挛性发作和同时双侧阵挛性(全身性阵挛性)发作。跌落性癫痫发作定义为包括根据患者在癫痫发作或发作时的位置导致跌倒、受伤、跌落在椅子上、或头部撞到表面、或可能已经导致跌倒或受伤的整个身体、躯干或头部。引起跌落的癫痫发作的实例包括但不限于失张力性发作、阵挛性发作和强直性发作。

[0138] 约126名患者将被随机分配以确保有112名可评估患者。随机分配分层为2类:患有Dravet综合征与惊厥性癫痫发作的患者;和患有Lennox Gastaut综合征(LGS)与跌落性癫痫发作的患者。将进行分层法以确保各阶层内的治疗的平衡。

[0139] 该研究将以基于年龄的分阶段招募开始。在该研究的开放招募之前,首先招募年龄≥9岁的患者,用于评估安全性。在为年龄≥9岁的患者推荐治疗之前,独立数据监控委员会(iDMC)将查看完成治疗的第一批20名年龄≥9岁的患者的不良事件(AE)概况。

[0140] 该研究由2个主要阶段组成:

[0141] • 为期4周至6周的筛选/基线期

[0142] • 为期14周的治疗期

[0143] -为期2周的滴定期

[0144] -为期12周的维持期

[0145] 治疗期由滴定期和维持期组成。

[0146] 以下患者将有资格进入该研究:在即将筛选前的3个月期间每个月平均有≥3次惊

厥性癫痫发作的Dravet综合征患者或每个月平均有 ≥ 4 次跌落性癫痫发作的LGS患者(基于历史信息);以及在基线期内的最少4周期间 ≥ 3 次惊厥性癫痫发作的Dravet综合征患者或 ≥ 4 次跌落性癫痫发作的LGS患者(基于每天记录的癫痫发作日志)。

[0147] 将符合进入标准的患者按1:1比率随机分配,以用(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或匹配安慰剂进行为期14周的治疗期(为期2周的滴定期和为期12周的维持期)的双盲治疗。

[0148] 制剂实施例

[0149] 对于(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮,制剂(薄膜包衣片剂)根据以下规格(表2)制备。

[0150] [表2]

	组分	每片剂的量(mg)
		20 mg
核心片剂 (内部颗粒)	(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮	20
	微晶纤维素(PH101)	1.5
	低取代羟丙基纤维素(L-HPC 21)	1.25
	羟丙基纤维素	0.75
(外部颗粒)	低取代羟丙基纤维素(L-HPC 21)	1.25
	硬脂酸镁	0.25
包衣溶液	(OPADRY Red 03F45081)	0.508
	(OPADRY Yellow 03F42240)	0.508
	羟丙甲纤维素 2910 ¹⁾	(0.75)
	聚乙二醇 8000 ¹⁾	(0.167)
	二氧化钛 ¹⁾	(0.083)
	氧化铁, 红 ¹⁾	(0.008)
	氧化铁, 黄 ¹⁾	(0.008)
	总计	26.016

[0152] ¹⁾ 这些成分是OPADRY (注册商标) Red 03F45081和OPADRY (注册商标) Yellow 03F42240 (预混合的包衣材料)的组分。

[0153] 工业实用性

[0154] 根据本发明,可以提供治疗有需要的哺乳动物的癫痫性脑病的有效方法,其包括将包含有效量的(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)(2,4'-联吡啶-3-基)甲酮或其药学上可接受的盐的组合物给予哺乳动物。

[0155] 本申请基于2017年8月31日在美国提交的专利申请号62/553,070,其内容完全并

入本申请以作参考。