



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202131908 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：110106933

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 22 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/137 (2006.01)**A61K31/36 (2006.01)**A61K31/551 (2006.01)**A61P25/08 (2006.01)*

(30)優先權：2016/08/24 美國

62/379,183

2017/06/05 美國

62/515,383

(71)申請人：英商佐捷尼斯國際有限公司 (英國) ZOGENIX INTERNATIONAL LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：法爾 史蒂芬 FARR, STEPHEN J. (US)；博德 布魯克斯 BOYD, BROOKS (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：7 共 43 頁

(54)名稱

抑制 5-HT_{2B} 激動劑形成之調配物及使用其之方法

(57)摘要

本案係揭示藥物組合及其等之用途。第一種藥物係與第二種藥物組合給藥。該第一種藥物例如芬氟拉明(fenfluramine)之特徵在於形成包括 5-HT_{2B} 激動劑，例如具有已知不良副作用之非芬氟拉明的代謝產物。該第二種藥物係以 CYP 抑制劑之形式例如大麻二酚，其係向下調節代謝產物之形成，從而使第一種藥物更安全。

Drug combinations and their use are disclosed. A first drug is administered in combination with a second drug. The first drug such as fenfluramine is characterized by the formation of a metabolite including 5-HT_{2B} agonists such as norfenfluramine with known adverse side effects. The second drug is in the form of a CYP inhibitor such as cannabidiol which modulates the formation of metabolite down thereby making the first drug safer.

指定代表圖：

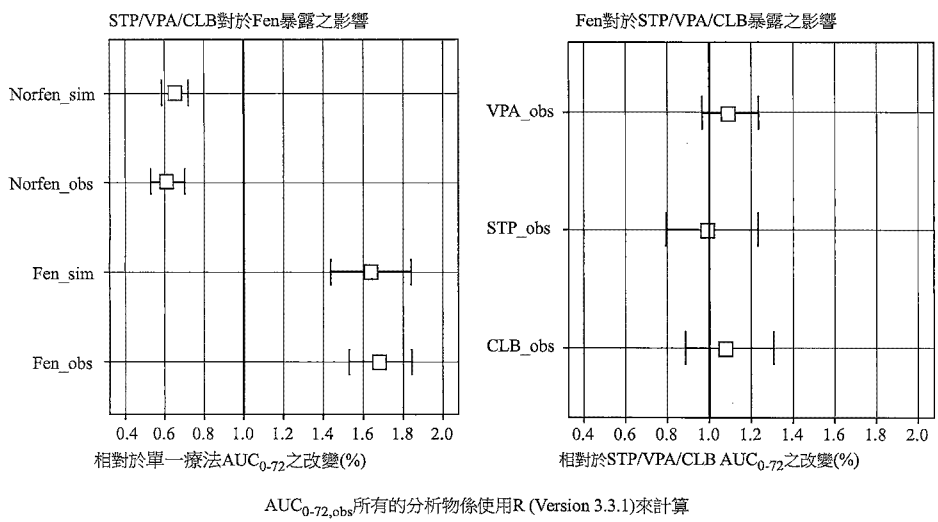


圖2

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

抑制5-HT_{2B}激動劑形成之調配物及使用其之方法

FORMULATION FOR INHIBITING FORMATION OF 5-HT_{2B} AGONISTS
AND METHODS OF USING SAME

【中文】

本案係揭示藥物組合及其等之用途。第一種藥物係與第二種藥物組合給藥。該第一種藥物例如芬氟拉明(fenfluramine)之特徵在於形成包括5-HT_{2B}激動劑，例如具有已知不良副作用之非芬氟拉明的代謝產物。該第二種藥物係以CYP抑制劑之形式例如大麻二酚，其係向下調節代謝產物之形成，從而使第一種藥物更安全。

【英文】

Drug combinations and their use are disclosed. A first drug is administered in combination with a second drug. The first drug such as fenfluramine is characterized by the formation of a metabolite including 5-HT_{2B} agonists such as norfenfluramine with known adverse side effects. The second drug is in the form of a CYP inhibitor such as cannabidiol which modulates the formation of metabolite down thereby making the first drug safer.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖2

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

抑制5-HT_{2B}激動劑形成之調配物及使用其之方法

FORMULATION FOR INHIBITING FORMATION OF 5-HT_{2B}

AGONISTS AND METHODS OF USING SAME

【技術領域】

【0001】 本發明通常係關於醫藥化學領域且更特別係關於可抑制作用於5-HT_{2B}受體之代謝產物形成之藥物組合物，且從而降低不利的副作用；且更特別的是芬氟拉明與可抑制非芬氟拉明生成之藥物的組合物。

【先前技術】

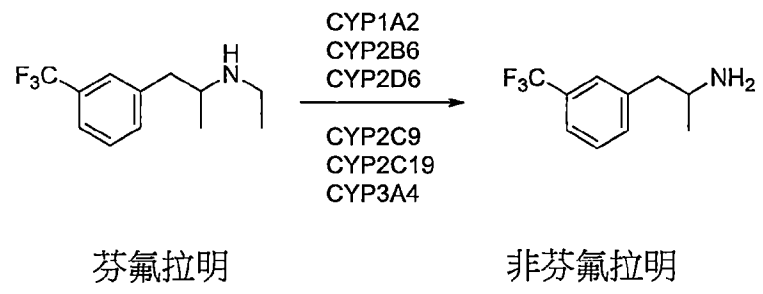
【0002】 確認可有效對抗難治性癲癇之抗癲癇藥物的藥物發現為一艱鉅的挑戰。潛在的病因是多樣化的且知之甚少。許多抗癲癇藥(「AEDs」)為無效，甚至為禁忌，因為它們會加劇症狀。通常其等之作用機制可能很複雜且往往特徵不完整。因此，難以預測新藥物之功效，即便是那些在結構上與已知藥物相關之藥物。其他困難是參加臨床試驗的患者常常接受多種藥物治療，雖然未消除癲癇發作，但保持其等相對穩定。修改其等治療之能力受到大幅限制，係由於其病情之惡化及嚴重的風險，往往會導致危及生命的症狀。

【0003】 然而，已經有突破。重點之一為芬氟拉明(fenfluramine)，其證明在治療難治性癲癇包括Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群、Doose症候群及West症候群時非常有效。Dravet症候群或嬰幼兒嚴重肌痙攣性癲癇，是罕見及惡性癲癇症候群。此型式之癲癇係在之前健康的兒童上早期發病，且對大部份傳統的AED而言是難治性的。同樣的，Lennox-Gastaut症

候群、Doose症候群及West症候群都是嚴重的疾病，其等於習用治療上係類似地難處理。在芬氟拉明之前，對於任何該等狀況，只有一些可靠有效的治療選項，且沒有一個可以長時間的完全消除癲癇發作。

【0004】 芬氟拉明，亦已知為3-三氟甲基-N-乙基安非他明，為兩個鏡像異構物，右芬氟拉明及左芬氟拉明，之消旋混合物。雖然其減少癲癇發作的機制尚未完全瞭解，芬氟拉明提高了血清素之含量，其為調節心情，胃口及其他功能之神經傳遞素。其藉由干擾神經遞質之囊泡儲存，並逆轉血清素轉運功能而造成血清素之釋放。其亦已知可直接作用於5HT受體上，特別為5HT1D、5HT2A、5HT2C及5HT7。其對於5-HT2B受體沒有顯著的激動作用。

【0005】 芬氟拉明係藉由腎臟排泄而從血漿中清除並於肝臟中經由肝臟代謝藉由細胞色素P450酶而成為非芬氟拉明，主要為CYP1A2、CYP2B6及CYP2D6，但CYP2C9、CYP2C19及CYP3A4亦有助於芬氟拉明之廓清。參見圖7A。如下所示，此等代謝包括藉由CYP450酶將N-乙基基團裂解而生成去乙基化非芬氟拉明(norfenfluramine)代謝產物例如非芬氟拉明。



【0006】 芬氟拉明最初係以品牌名稱Pondimin、Ponderax及Adifax作為厭食劑來銷售，但在心臟瓣膜疾病及肺動脈高血壓，包括已知為心臟纖維化之病症，被報導後，於1997年從美國市場撤出。其隨即從世界各地之其他市場撤出。芬氟拉明所觀察到之獨特瓣膜異常係小葉及腱索的增厚。

【0007】 一種用於解釋這種現象之機制涉及心臟瓣膜血清素受體，其

被認為有助於調節生長。5-HT_{2B}受體富含於人體心臟瓣膜。由於芬氟拉明及其活性代謝產物非芬氟拉明刺激血清素受體，且非芬氟拉明係一種特別有效的5-HT_{2B}激動劑，此可能導致於使用芬氟拉明之患者中所發現之瓣膜異常。支持這一想法的事實是此種瓣膜異常亦發生在使用其他作用於5-HT_{2B}受體之藥物的患者中。

【0008】 更一般地，很多高效藥物，如芬氟拉明，由於活性代謝產物具有毒性作用，而與重大風險有關。該等風險之性質及嚴重性，嚴重地影響藥物作為治療劑的可行性，以及其市場性，且有許多高效藥物由於安全考量而被撤回的例子。

【0009】 因此，本領域中需要使用芬氟拉明來治療對芬氟拉明反應之疾病及狀況的方法，其降低患者曝露至有害代謝產物同時維持芬氟拉明治療有效含量。本領域尚需安全且有效的難治性兒童癲癇症候群的新療法。

【發明內容】

【0010】 本發明係提供用於減少患者曝露至用來治療該患者之藥物之有害代謝產物的組成物及方法。例如，本揭示內容係提供方法及組成物以減少曝露至由5-HT_{2B}受體所媒介之藥物代謝產物之潛在的有害活性。

【0011】 於一方面，本揭示內容係提供於一用藥物(其係代謝成為一種或多種有害代謝產物)治療之個體中提供抑制有害代謝產物生成之方法，其中該藥物係與一種或多種代謝抑制劑共同給藥。

【0012】 於一個具體例中，該藥物為芬氟拉明或其醫藥上可接受之鹽，且係與代謝抑制劑例如大麻二酚(cannabidiol)共同給藥。

【0013】 於替代具體例中，該藥物，例如芬氟拉明，係與一種或多種選自下列組成的群組之一種或多種代謝酶之抑制劑的代謝抑制劑共同給藥：CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4。

【0014】 於此方面之替代具體例中，芬氟拉明或其醫藥上可接受之鹽係與一種或多種選自包含下列之藥劑共同給藥：司替戊醇(stiripentol)、氯巴佔(clobazam)及大麻二酚。

【0015】 於替代之例示性具體例中，芬氟拉明或其醫藥上可接受之鹽係與司替戊醇或與大麻二酚或與氯巴佔共同給藥。

【0016】 於替代之例示性具體例中，該芬氟拉明或其醫藥上可接受之鹽係與大麻二酚及司替戊醇、或與大麻二酚及氯巴佔或與司替戊醇及氯巴佔共同給藥。

【0017】 於一個例示性具體例中，芬氟拉明活性劑係與司替戊醇、大麻二酚及氯巴佔全部共同給藥。

【0018】 於另一方面，本揭示內容係提供治療癲癇或神經系統相關疾病之方法，其係藉由將芬氟拉明或其醫藥上可接受之鹽合併有效量之一種或多種代謝抑制劑共同給藥至一個體。

【0019】 於替代具體例中，該神經系統相關疾病為Dravet症候群、或為Lennox Gastaut症候群、或為Doose症候群、或為West症候群。

【0020】 於另一方面，本揭示內容係提供於一個體中抑制食慾之方法，其係藉由將芬氟拉明或其醫藥上可接受之鹽合併有效量之一種或多種代謝抑制劑共同給藥至一個體。

【0021】 亦提供用來實施本案之方法的醫藥組成物。

【0022】 本發明之一方面係為用來抑制第一種藥物代謝之調配物，該第一種藥物之特徵在於形成具有不良影響之代謝產物，該調配物包含：

第一種藥物及CYP450酶抑制劑型式之第二種藥物，

從而該CYP450酶抑制劑向下調節該第一種藥物之代謝產物的生成。

【0023】 本發明之另一方面係為用來治療患者之調配物，該調配物包

含：

第一種藥物，該第一種藥物之特徵在於作用在5-HT受體，且進一步特徵在於形成作用在5-HT_{2B}受體之具有已知不良影響之代謝產物；及CYP450酶抑制劑型式之第二種藥物，從而該CYP抑制劑向下調節該第一種藥物之代謝產物的生成。

【0024】 本發明之另一方面係於在經診斷患有神經系統疾病之患者上用來預防、減少或改善癲癇之調配物，該調配物包含：

第一種藥物，其中第一種藥物之特徵在於作用於5-HT受體，並形成作用在5-HT_{2B}受體之具有不良影響之代謝產物；及CYP抑制劑型式之第二種藥物，從而該CYP抑制劑向下調節該第一種藥物之代謝產物的生成。

【0025】 本發明之另一方面係如上所述而使用之調配物，其中該患者係經診斷為難治性癲癇型式。

【0026】 本發明之另一方面係如上所述而使用之調配物，其中該難治性癲癇型式係選自下列組成之群組：Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群、Doose症候群及West症候群。

【0027】 本發明之一方面為用於一個體中抑制食慾之調配物，該調配物包含：

第一種藥物，該第一種藥物之特徵在於作用在5-HT受體，且形成作用在5-HT_{2B}受體之具有不良影響之代謝產物；及型式為CYP抑制劑之第二種藥物，從而該CYP抑制劑向下調節該第一種藥物之代謝產物的生成。

【0028】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該第一種藥物為芬氟拉明且該有害代謝產物為非芬氟拉明。

【0029】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該一種或多種代謝抑制劑為CYP450抑制劑。

【0030】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該CYP450抑制劑係選自下列組成之群組：CYP1A2抑制劑、CYP2B6抑制劑、CYP2C9抑制劑、CYP2C19抑制劑、CYP2D6抑制劑及CYP3A4抑制劑。

【0031】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該一種或多種代謝抑制劑係選自下列組成之群組：司替戊醇、氯巴佔及大麻二酚。

【0032】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中之CYP抑制劑為大麻二酚。

【0033】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，進一步包含將有效量之選自下列組成的群組之共同治療劑共同給藥：乙醯唑胺(acetazolamide)、巴比沙隆(barbexaclone)、貝克拉胺(beclamide)、布立西坦(brivaracetam)、安非他酮(bupropion)、西那卡塞(cinaclet)、氯巴佔(clobazam)、氯硝西洋(clonazepam)、氯氮卓(clorazepate)、地西洋(diazepam)、雙丙戊酸鈉(divaloprex)、醋酸艾塞利平(eslicarbazepine acetate)、依沙雙酮(ethadione)、乙苯妥英(ethotoin)、非爾氨酯(felbamate)、加巴噴丁(gabapentin)、拉科醯胺(lacosamide)、勞拉西洋(lorazepam)、美芬妥英(mephenytoin)、醋甲唑胺(methazolamide)、甲琥胺(methsuximide)、甲基苯巴比妥(methylphenobarbitol)、咪達唑崙(midazolam)、硝甲西洋(nimetazepam)、硝西洋(nitrazepam)、奧凱西平(oxcarbazepine)、甲乙雙酮(paramethadione)、吡叻帕奈(perampanel)、吡拉西坦(piracetam)、苯乙醯脲(phenacemide)、苯丁醯脲(pheneturide)、苯琥胺(phensuximide)、苯妥英鈉(phenytoin)、溴化鉀、普瑞巴林(pregabalin)、撲癇酮(primidone)、瑞替加濱(retigabine)、盧非醯胺(rufinamide)、希出西坦(selectracetam)、丙戊酸鈉、司

替戊醇、舒嚙美(sultiame)、替馬西洋(temazepam)、嚙加賓(tiagabine)、托吡酯(topiramate)、三甲雙酮(trimethadione)、甲乙基戊醯胺(valnoctamide)、丙戊醯胺(valpromide)、赦癲易(vigabatrin)、唑尼沙胺(zonisamide)及其醫藥上可接受之鹽類。

【0034】 本發明之一方面為用來抑制芬氟拉明代謝之調配物，其特徵在於形成非芬氟拉明，該調配物包含：

芬氟拉明及CYP450酶抑制劑，

從而該CYP450酶抑制劑向下調節非芬氟拉明的生成。

【0035】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該患者係診斷為難治性癲癇型式。

【0036】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該難治性癲癇之型式係選自下列組成之群組：Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群、Doose症候群及West症候群。

【0037】 本發明之一方面為用於抑制個體食慾之調配物，該調配物包含：

治療有效量之芬氟拉明；及

CYP抑制劑；

從而該CYP抑制劑向下調節非芬氟拉明的生成。

【0038】 本發明另一方面為如上所述而使用之調配物，其中，該CYP抑制劑為CYP450抑制劑。

【0039】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該CYP450抑制劑係選自下列組成之群組：CYP1A2抑制劑、CYP2B6抑制劑、CYP2C9抑制劑、CYP2C19抑制劑、CYP2D6抑制劑及CYP3A4抑制劑。

【0040】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該抑制

劑係選自下列組成之群組：司替戊醇、氯巴佔及大麻二酚。

【0041】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該CYP抑制劑為大麻二酚。

【0042】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，進一步包含有效量的選自下列組成的群組之其他試劑：乙醯唑胺、巴比沙隆、貝克拉胺、布立西坦、安非他酮、西那卡塞、氯巴佔、氯硝西洋、氯氮卓、地西洋、雙丙戊酸鈉、醋酸艾塞利平、依沙雙酮、乙苯妥英、非爾氨酯、加巴噴丁、拉科醯胺、勞拉西洋、美芬妥英、醋甲唑胺、甲琥胺、甲基苯巴比妥、咪達唑崙、硝甲西洋、硝西洋、奧凱西平、甲乙雙酮、吡侖帕奈、吡拉西坦、苯乙醯脲、苯丁醯脲、苯琥胺、苯妥英鈉、溴化鉀、普瑞巴林、撲痛酮、瑞替加濱、盧非醯胺、希出西坦、丙戊酸鈉、司替戊醇、舒嚙美、替馬西洋、嚙加賓、托吡酯、三甲雙酮、甲乙基戊醯胺、丙戊醯胺、赦癲易、唑尼沙胺及其醫藥上可接受之鹽類。

【0043】 本發明一方面為用來減少氟苯丙胺(fenfluramine)治療劑量之調配物，該調配物包括含：

氟苯丙胺；及

大麻二酚，

從而氟苯丙胺之使用量較治療患者將治療之適應症所需治療劑量小至少20%。

【0044】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中芬氟拉明之使用量為小至少30%。

【0045】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中芬氟拉明之使用量為小至少40%。

【0046】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中芬氟拉

明之使用量為小至少50%。

【0047】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中芬氟拉明之使用量為小至少60%。

【0048】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中芬氟拉明之使用量為小至少70%。

【0049】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中芬氟拉明之給藥量為小至少80%。

【0050】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中芬氟拉明之給藥量為小至少90%。

【0051】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中欲治療之適應症為食慾抑制。

【0052】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中欲治療之適應症為難治性癲癇。

【0053】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該難治性癲癇係選自下列組成之群組：Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群及Dooze症候群。

【0054】 本發明之一方面係用來減少第一種藥物之治療劑量之調配物，該調配物包含：

第一種藥物；及

第二種藥物，其為CYP450酶抑制劑，

從而該第一種藥物之給藥量較用於將治療之適應症所需治療劑量小至少20%。

【0055】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該第一種藥物之使用量為小至少30%。

【0056】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該第一種藥物之使用量為小至少40%。

【0057】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該第一種藥物之使用量為小至少50%。

【0058】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該第一種藥物之使用量為小至少60%。

【0059】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該第一種藥物之使用量為小至少70%。

【0060】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該第一種藥物之使用量為小至少80%。

【0061】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該第一種藥物之使用量為小至少90%。

【0062】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該第一種藥物為芬氟拉明且欲治療之適應症為食慾抑制。

【0063】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該CYP450酶抑制劑為大麻二酚且欲治療之適應症為難治性癲癇。

【0064】 本發明之另一方面為如上所述而使用之調配物，其中該難治性癲癇係選自下列組成之群組：Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群及Doose症候群。

【0065】 本發明之此等及其他目的、優點及特徵，於對於精於本領域者在閱讀治療癲癇或神經系統疾病的細節，藉由將芬氟拉明或其醫藥上等同鹽與一種或多種代謝抑制劑共同給藥時將變得明顯，如更完整地描述如下。

定義

【0066】 如本文中所使用，「個體」之詞係指哺乳類。哺乳類之實例包括，但非侷限於，人類、家畜 (如，狗、貓等)、農場動物(如，牛、羊、豬、馬等)或實驗動物(如，猴、大鼠、老鼠、兔、天竺鼠等)。於特定具體例中，該個體為人類。

【0067】 如本文中所使用，「治療」，「治」等詞，係指得到想要的藥理及/或生理功效。在完全或部分預防疾病方面，該效果可為預防性的及/或在部分或完全治療一疾病及/或對於疾病之不利功效方面，可為治療性的。如本文中所使用，「治」，「治療」，「醫療」或「療法」之詞未必意味著完全治癒或除去疾病或病情，且包括抑制可能之有害藥物代謝產物的生成。在任何程度上，疾病或狀況之任何不想要之跡象或症狀在任何程度上均可視為治療及/或療法。再者，治療可包括可能使患者整體感覺健康或外觀惡化的行為。如本文中所使用之「治療」，涵蓋哺乳類，特別是人類之任何疾病的治療，且包括：(a)預防疾病發生在可能傾向於該疾病但尚未被診斷出患有該疾病之個體；(b)抑制該疾病，即阻止其發展；及(c)緩解該疾病，即導致疾病消退。

【0068】 如本文中所使用， pK_a 之詞係指酸的酸解離常數 (K_a) 的負對數(p)，且係等於pH值，其中相等濃度的酸及其共軛鹼形式係存在於溶液中。

【0069】 如本文中所使用，「芬氟拉明活性劑」之詞係指一試劑，其至少部分為芬氟拉明之功能等同物。於一些情況中，該芬氟拉明活性試劑為芬氟拉明本身，或其醫藥上可接受之鹽。於一些情況中，該芬氟拉明活性劑為芬氟拉明之結構衍生物。「結構衍生物」意指由類似化合物藉由化學反應而衍生之化合物。於一些情況中，該芬氟拉明活性劑為芬氟拉明之結構類似物，即，如果一個原子或一原子團被另一個原子或原子團取代，則

理論上一化合物可以由另一種化合物產生，無論該化合物是否已經或可以使用現有方法合成。於一些情況中，該芬氟拉明活性劑可為芬氟拉明之結構類似物，其中一個或多個原子係經同位素例如氘、 ^{15}N 及 ^{13}C 所取代。

【0070】 如本文中所使用，「代謝酶」之詞係指將分子轉化為另一個分子之任何酶或生化途徑，無論藉由化學修飾，構象變化，或與另一種化學物質非共價結合。由代謝酶作用所產生之分子被稱為「代謝產物」。很多代謝酶及酶系已知於本領域中，包括但非侷限於在肝臟中發現之細胞色素P450或CYP450酶系，以及在細胞溶質中發現的葡萄糖醛酸轉移酶。

【0071】 如本文中所使用，「芬氟拉明代謝酶」之詞係指任何內源性酶，其係於生體內作用於芬氟拉明或芬氟拉明類似基質而生成非芬氟拉明或去烷基化非芬氟拉明型代謝產物。任何此等代謝酶之習用抑制劑可使用於本案方法及組成物中以阻斷芬氟拉明活性劑之代謝。

【0072】 如本文中所使用，例如「不需要的代謝產物」、「不想要的代謝產物」等詞係指因任何理由都不想要的代謝產物。「有害代謝產物」為合併有一種或多種不利效果之代謝產物。舉例說明之有害代謝產物為去烷基化之芬氟拉明代謝產物例如非芬氟拉明，其可活化5-HT_{2B}受體且與心臟瓣膜肥大有關。通常，有害代謝產物可經由任意數量之途徑作動且與任意數量之不利效果有關。

【0073】 如本文中所使用之「廓清」係指從身體除去分子之過程，且包括但非侷限於生化途徑，其係將分子轉化為其代謝產物，及腎臟廓清。

本發明之詳細說明

【0074】 於說明本發明之方法及組成物之前，應瞭解本發明並非侷限於所說明之特定方法及組成物，這當然是可以改變的。亦應瞭解的是本文中所使用之術語僅係為了說明特定具體例，且非旨在限制，因為本發明之

範圍將僅由後附申請專利範圍來限制。

【0075】 當提供一值範圍時，應瞭解各個介入值，除非內文中明確規定，至下限單位之十分之一，在該範圍之上限及下限之間亦被特別的揭示。於該指定範圍內之任何指定值或中間值之間的各個較小範圍以及該指定範圍內的任何其他所指或中間值係包含在本發明內。這些較小範圍之上限及下限可獨立地包括或排除在該範圍內，且各範圍，無論是兩者任一，兩者都沒有或兩者都有限制亦被包括在較小的範圍內，係包含於本發明中，受制於指定範圍內任何特定排除之限制。雖然所指範圍包括一種或兩種限制，不包括任一或兩個該等所包括之限制的範圍亦包含於本發明內。

【0076】 除非另有定義，本文中所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬之此領域中一般技術人員通常所理解者相同的含義。儘管與本文中所說明者類似或等同的任何方法及物質可用來實施本發明或測試，現說明一些有潛力及優選的方法及物質。本文中所提及之所有出版品係合併於本文中作為參考以揭示並說明與所引用出版品有關之方法及/或物質。應瞭解的是，只要有矛盾，本揭示內容取代合併出版品之任何揭示內容至內文中。

【0077】 必須指出的是，除非內文中詳細指明，如本文及後附申請專利範圍中所使用，該「一」、「一種」及「該」之單數形式包括複數形式。因此，例如，至於「化合物」包括多種此等化合物，且至於「該方法」包括一種或多種方法及已知於此領域技藝之等同物等。

【0078】 本文中所討論之出版品僅在本申請案之申請日之前揭露而提供。本文中之任何內容均不得視為允諾，蓋本發明無權憑藉先前之發明來提前此等公開。再者，所提供之公開日期可與確實之公開日期相異，這可能需要獨立地確認。

概述

【0079】 本發明背後的基本概念係提供調配物及使用含特定藥物之組合來治療之方法，其中具有已知利益之第一種藥物係代謝成為具有不利效果之代謝產物，其中該第一種藥物係與可抑制該第一種藥物代謝成為具有不利效果之代謝產物的第二種藥物一起給藥。

【0080】 本發明係基於令人驚訝的發現，當代謝產物具有不利效果之特定的第一種藥物與特定的第二種藥物共同給藥時，暴露至有毒代謝產物之患者減少，而暴露至該第一種藥物仍維持於治療含量。於一個舉例說明之組合中，該第一種藥物為芬氟拉明活性劑，且該第二種藥物為大麻二酚。當芬氟拉明係與大麻二酚合併給藥時，非芬氟拉明之生成被向下調節，然而芬氟拉明之血漿濃度維持在治療含量。除了包含芬氟拉明及大麻二酚之多藥物組合，有考慮到其他具體例且於此揭示。

【0081】 藥物組合之整體目的為使用該第一種藥物以治療患者一系列不同的疾病和病症，同時避免該第一種藥物之代謝產物之不利的副作用。另外之目的係提供合併療法，其中，該第二種藥物可促進該第一種藥物之治療功效。另外之目的係提供合併療法，其中，除了該第一種藥物所提供之治療功效，該第二種藥物係提供治療利益。

【0082】 本發明所提供之方法及多藥物組合及本文所揭示者代表相對於先前技術之改進，因為與僅使用該第一種藥物的方法及組成物相較，其等提供改善患者安全性的優點。再者，本發明所提供之方法及組成物的特定具體例允許減少該第一種藥物的劑量、同時維持功效相當於作為單一療法施用時由該第一種藥物的較高劑量所提供之功效。再者，本發明所提供之方法及組合的特定具體例允許提高該第一種藥物的劑量而未提高與單一療法一起給藥時，該較低劑量的安全隱患。再者，本發明所提供之方法

及組成物的特定具體例，相對於僅使用該第一種藥物之方法及組成物，顯示出改良之功效。最後，本發明可提供之方法及組成物之特定具體例除了該第一種藥物之治療效果外，還提供另外之治療效果。

多藥物組合

【0083】 本揭示內容所提供之本發明方面包括多藥物組合，其中第一種藥物具有已知治療效益且其係代謝成為具有不利功效之代謝產物，係與可抑制該代謝產物生成之第二種藥物一起給藥。

【0084】 可使用於本發明多藥物組合中之治療劑包括芬氟拉明活性劑，包括但非侷限於芬氟拉明及其醫藥上可接受之鹽類。其他治療劑，包括但非侷限於芬氟拉明結構類似物，亦包括在內。

【0085】 如上所述，且不受理論束縛，芬氟拉明係藉由細胞色素P450酶，包括但非侷限於CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4予以代謝，成為非芬氟拉明。如上所述，且不受理論束縛，非芬氟拉明為5-HT_{2B}激動劑且可能合併該藥物而可能需負不利心臟及肺部作用之責。該等功效可藉由將芬氟拉明與選擇之可抑制芬氟拉明代謝成為非芬氟拉明之第二種藥物合併給藥而降低或消除，其係向下調節非芬氟拉明的產量。最終結果為以一方式提高芬氟拉明：非芬氟拉明之比例AUC₀₋₇₂ 值而顯著降低患者暴露至非芬氟拉明同時維持芬氟拉明於治療程度。特定酶在這些化合物之整體廓清中的貢獻，係呈現在圖7A及7B。

【0086】 因此，在一方面，本揭示內容係提供一多藥物組合，其中芬氟拉明係與藉由一種或多種CYP450酶代謝而抑制芬氟拉明成為非芬氟拉明之第二種藥物共同給藥。於各種具體例中，該第二種藥物為一種或多種CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4之抑制劑。於各種具體例中，該第二種藥物為CYP1A2之抑制劑。於各種具

體例中，該第二種藥物為CYP2B6之抑制劑。於各種具體例中，該第二種藥物為CYP2C9之抑制劑。於各種具體例中，該第二種藥物為CYP2C19之抑制劑。於各種具體例中，該第二種藥物為CYP2D6之抑制劑。於各種具體例中，該第二種藥物為CYP3A4之抑制劑。

【0087】 多種抗癲癇藥為代謝途徑之抑制劑及誘導劑。所選擇試劑之功效係呈現在圖7C至7F。司替戊醇及氯巴佔是最常用來治療Dravet症候群的抗癲癇藥物。司替戊醇強烈抑制CYP1A2及CYP3A4，亦可抑制CYP2C9及CYP2C19，儘管不太強烈。參見圖7C，根據the European Medicines Agency European public assessment report review of Stiripentol (於July 1, 2009首先公開) Tran等，Clin Pharmacol Ther. 1997 Nov；62(5)：490-504,及Moreland等，Drug Metab Dispos. 1986 Nov-Dec；14(6)：654-62。氯巴佔為CYP3A4之弱誘導劑。參見FDA Approved Labeling Text for Onfi (氯巴佔) Tablets for oral use (October 21, 2011)。再者，有證據顯示氯巴佔強烈抑制CYP2D6。參見圖7D。

【0088】 實例1係說明一臨床試驗，其中，芬氟拉明及抗癲癇藥司替戊醇、氯巴佔及丙戊酸鹽之間的藥物-藥物交互作用係以健康志願者來研究。結果顯示，將芬氟拉明與這三種藥物共同給藥時可降低患者暴露至非芬氟拉明達接近30%，同時提高芬氟拉明之暴露達1.67倍。參見圖2。這些結果證明，藉由將芬氟拉明與代謝抑制劑共同給藥可顯著的降低暴露至非芬氟拉明之患者，而芬氟拉明係維持在正常範圍內。

【0089】 因此，本揭示內容係提供一多藥物組合，其中，芬氟拉明係與司替戊醇、氯巴佔及丙戊酸鹽一起給藥。

【0090】 實例2係說明基於生理學之藥代動力學(「PBPK」)模式之發展及認定以定量化芬氟拉明及司替戊醇、氯巴佔及丙戊酸鹽之間的藥物-藥

物交互作用。參見圖3及4。由模擬模式之結果顯示芬氟拉明單獨與司替戊醇、單獨與氯巴佔，及與司替戊醇和氯巴佔兩者共同給藥時，顯著的減少患者暴露至非芬氟拉明。參見圖6。

【0091】 因此，本揭示內容係提供多藥物組合，其中，芬氟拉明係與選自下列之第二種藥物一起給藥：司替戊醇、氯巴佔，及司替戊醇及氯巴佔之組合。於一個舉例說明之具體例中，該多藥物組合係包含將芬氟拉明與司替戊醇共同給藥。於一個舉例說明之具體例中，該多藥物組合包含將芬氟拉明與氯巴佔共同給藥。於一個舉例說明之具體例中，該多藥物組合包含將芬氟拉明與司替戊醇及氯巴佔共同給藥。

【0092】 近來，大麻二酚已顯示對於數種CYP450酶發揮抑制功效。其為對於CYP1A2 (時間依賴效應)、CYP2B6及CYP3A4之有效的抑制劑，且亦對於CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及CYP2D6有抑制功效。參見圖7F。

【0093】 實例3係詳述實例2中說明之PBPK模式的精萃以提供模擬芬氟拉明與大麻二酚(單獨或合併其他藥物)共同給藥對於芬氟拉明及非芬氟拉明暴露至該等藥物所共同給藥之患者之影響的能力。該模式係藉由比較模式所預測之芬氟拉明及非芬氟拉明暴露與以健康志願者所觀察到之變化而適格化。

【0094】 因此，本揭示內容係提供多藥物組合，其中，第一種藥物(其為芬氟拉明)係與第二種藥物(其為大麻二酚)共同給藥。

【0095】 文中所揭示之多藥物組合除了該第一個及第二種藥物，可再包含一種或多種其他藥物。該第三或更多藥物可為一代謝抑制劑，其可進一步抑制該有害代謝產物由該第一種藥物(治療劑)生成，無論是藉由與二者相同或不同之代謝酶或途徑，或提供進一步治療效益之試劑，如，藉由加強該第一種藥物之功效或提供其他的治療效益，或一同時為代謝抑制劑

並提供其他效益之試劑。在這方面感興趣的藥物包括，但非侷限於乙醯唑胺、巴比沙隆、貝克拉胺、布立西坦、安非他酮、西那卡塞、氯巴佔、氯硝西洋、氯氮卓、地西洋、雙丙戊酸鈉、醋酸艾塞利平、依沙雙酮、乙苯妥英、非爾氨酯、加巴噴丁、拉科醯胺、勞拉西洋、美芬妥英、醋甲唑胺、甲琥胺、甲基苯巴比妥、咪達唑崙、硝甲西洋、硝西洋、奧凱西平、甲乙雙酮、吡侖帕奈、吡拉西坦、苯乙醯脲、苯丁醯脲、苯琥胺、苯妥英鈉、溴化鉀、普瑞巴林、撲癇酮、瑞替加濱、盧非醯胺、希出西坦、丙戊酸鈉、司替戊醇、舒嚙美、替馬西洋、嚙加賓、托吡酯、三甲雙酮、甲乙基戊醯胺、丙戊醯胺、赦癲易、唑尼沙胺及其醫藥上可接受之鹽類。

方法

【0096】 本揭示內容係提供方法，其中，具有已知益處之第一種藥物係代謝成為具有不利效果之代謝產物，其中，該第一種藥物係與可抑制該代謝產物生成之第二種藥物一起給藥。於實施本發明時有用藥物之實例係說明如上。

【0097】 於一方面，本揭示內容係提供將芬氟拉明活性劑給藥至需要其之個體的方法，如，以治療罹患可用芬氟拉明活性劑來治療之疾病或病症之宿主(如本文中更詳細地描述)。本方法之其他方面為芬氟拉明活性劑係與可抑制非芬氟拉明生成之第二種藥物一起給藥。

【0098】 於一方面，本文中所提供之多藥物組合可用來治療罹患或被診斷為一疾病或疾患之患者，或經歷需要被治療之症狀者，例如患者曾經被診斷患有小兒癲癇性腦病，包括但非侷限於Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群、Doose症候群及West症候群，或患者經歷小兒難治性癲癇，或患者易猝死於癲癇(SUDEP)，或患者被診斷罹患老年癡呆疾病，及肥胖。於一方面，本文中所提供之多藥物組合可用來治療、減輕或改善與此等疾病或疾

患關連之症狀的頻率及/或嚴重性。

【0099】 藉由「合併」或「結合」，係指代謝酶抑制劑之量係在芬氟拉明活性劑給藥之前，或之後同時至約1小時或更長的時間內給藥，如，約2小時或更長、約3小時或更長、約4小時或更長、約5小時或更長、約6小時或更長、約7小時或更長、約8小時或更長、約9小時或更長、約10小時或更長、約11小時或更長、或約12小時或更長、約13小時或更長、約14小時或更長、約15小時或更長、約16小時或更長、約17小時或更長、約18小時或更長、約19小時或更長、約20小時或更長、約21小時或更長、約22小時或更長、約23小時或更長、約24小時或更長。也就是說，於特定具體例中，該芬氟拉明活性劑及代謝酶抑制劑係依序給藥，如，其中該芬氟拉明活性劑係於代謝酶抑制劑之前或之後給藥。於其他具體例中，該芬氟拉明活性劑及代謝酶抑制劑係同時給藥，如，其中該芬氟拉明活性劑及代謝酶抑制劑係同時以兩個分開之調配物給藥，或合併成為單一組成物給藥至個體。不管芬氟拉明活性劑及代謝酶抑制劑是否依序或同時給藥，如上所闡示，或其任何有效的變化，為了本發明之目的，該試劑被認為是一起或合併給藥。兩種試劑之給藥途徑可以變化，其中代表性之給藥途徑係在下文中更詳細地說明。

【0100】 於本發明之具體例中，該代謝酶抑制劑可採用任何該代謝酶抑制劑量。特定代謝抑制劑之劑量通常係在特定範圍，但會根據包括但非侷限於患者之年齡、體重、CYP2C19代謝活性以及肝損害之存在和程度之因數而有所不同。此等劑量係少於造成不想要之副作用的代謝酶抑制劑之每日劑量。

【0101】 因此，對於大麻二酚，可以採用約0.5 mg/kg/day至約25 mg/kg/day的劑量，例如少於約0.5 mg/kg/day、約0.6 mg/kg/day、約0.7

mg/kg/day、約0.75 mg/kg/day、約0.8 mg/kg/day、約0.9 mg/kg/day、約1 mg/kg/day、約2 mg/kg/day、約3 mg/kg/day、約4 mg/kg/day、約5 mg/kg/day、約6mg/kg/day、約7 mg/kg/day、約8 mg/kg/day、約9 mg/kg/day、約10 mg/kg/day、約11 mg/kg/day、約12 mg/kg/day、約13 mg/kg/day、約14 mg/kg/day、約15 mg/kg/day、約16 mg/kg/day、約17 mg/kg/day、約18 mg/kg/day、約19 mg/kg/day、約20 mg/kg/day、約21 mg/kg/day、約22 mg/kg/day、約23 mg/kg/day、約24 mg/kg/day、至約25 mg/kg/day。

【0102】 對於氯巴佔，劑量係根據FDA指南、起始劑量、劑量滴定及最大劑量，依據患者之體重、耐受性及回應。因此，對於氯巴佔，可以採用約5 mg/day至約40 mg/day之劑量，例如約5 mg/day、約7.5 mg/day、約10 mg/day、約12.5 mg/day、約15 mg/day、約17.5 mg/day、約20 mg/day、約22.5 mg/day、約25 mg/day、約27.5 mg/day、約30 mg/day、約32.5 mg/day、約35 mg/day、約37.5 mg/day、至約40 mg/day。

【0103】 對於司替戊醇，劑量係根據FDA指南、起始劑量、劑量滴定及最大劑量，依據患者之耐受性及回應。因此，對於司替戊醇，可以採用約20 mg/kg/day至約50 mg/kg/day之劑量，例如約20 mg/kg/day、21 mg/kg/day、約22 mg/kg/day、約23 mg/kg/day、約24 mg/kg/day、約25 mg/kg/day、約26 mg/kg/day、約27 mg/kg/day、約28 mg/kg/day、約29 mg/kg/day、約30 mg/kg/day、約31 mg/kg/day、約32 mg/kg/day、約33 mg/kg/day、約34 mg/kg/day、約35 mg/kg/day、約36 mg/kg/day、約37 mg/kg/day、約38 mg/kg/day、約39 mg/kg/day、約40 mg/kg/day、約41 mg/kg/day、約42 mg/kg/day、約43 mg/kg/day、約44 mg/kg/day、約45 mg/kg/day、約46 mg/kg/day、約47 mg/kg/day、約48 mg/kg/day、約49 mg/kg/day、至約50 mg/kg/day。

【0104】 如上所指明，該代謝酶抑制劑之給藥量可依據患者體重或為可隨抑制劑變化之預設量，例如以 $\mu\text{g/day}$ 、 mg/day 或 g/day 表示或以較為頻繁或較不頻繁之劑量給藥來表示。通常，患者應使用芬氟拉明活性劑代謝之最小有效抑制劑量。

【0105】 通常，已知之抑制劑有推薦之給藥量。該等推薦之給藥量係提供於Physician's Desk Reference (PDR)之最新版本或<http://emedicine.medscape.com/>，此二者係合併於本文中作為參考，特別是關於任何抑制劑且更特別是關於該等抑制劑藥物之推薦的給藥量。

【0106】 至於本發明，該抑制劑可依推薦之給藥量來使用或可於由約1/100至約100倍，或由約1/10至約10倍，或由約1/5至約5倍，或由約1/2至約兩倍推薦之給藥量範圍來使用，或在這些範圍之間的任何1/10量的增量。芬氟拉明劑量於一些情況中可相對於與其一起施用之共同治療劑的劑量來確定，使得患者對於芬氟拉明之暴露仍然在治療範圍內，而該共同治療劑之劑量不超過推薦的程度及/或最小值，或預防與該共同治療劑有關之不需要的已知副作用。例如，芬氟拉明劑量可根據芬氟拉明與共同治療劑的莫爾或重量比來計算。當芬氟拉明與共同治療劑一起給藥時，芬氟拉明劑量可根據提供患者暴露在治療含量之最低劑量來設定。芬氟拉明的劑量可以根據提供患者暴露在非芬氟拉明之最高劑量來設定，其不超過FDA所設定之範圍或其導致患者經歷一種或多種嚴重不利效應之風險增加。

【0107】 至於本發明，芬氟拉明可在沒有共同治療劑時施用芬氟拉明所推薦的劑量來使用，或可由約1/100至約100倍，或由約10至約100倍，或由約1/10至約10倍，或由約1/5至約5倍，或由約1/2至約兩倍推薦之給藥量範圍來使用，或在這些範圍之間的任何1/10量的增量。

【0108】 換言之且更具體地說，芬氟拉明可被用來治療患者。例如，

芬氟拉明可被用來治療癲癇型式之患者，例如Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群、Doose症候群或其他難治性癲癇且亦可用來抑制食慾。然而，在任何使用芬氟拉明的情況下，其可合併酶抑制劑例如大麻二酚來使用且從而降低必要芬氟拉明之劑量以便得到有效的治療結果，且重要的是減少來自芬氟拉明之不利的副作用。

【0109】 當與大麻二酚合併時，芬氟拉明之治療有效劑量降低。獲得所想要之治療效果所需的全部治療劑量的降低預計為大約40% ±5%。然而，當芬氟拉明係與大麻二酚(各±5%)合併時，可降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。

【0110】 以芬氟拉明與大麻二酚之組合來治療患者的發現，使芬氟拉明之劑量大幅減少，且從而使其能夠用芬氟拉明治療更大範圍之患者，而適用於更廣泛的適應症無不利功效。有此特殊組合，加入大麻二酚使其可降低患者所暴露之非芬氟拉明(其為芬氟拉明之代謝產物)的量，從而減少副作用。

醫藥製劑

【0111】 本案亦提供醫藥製劑。如本文中所使用，醫藥製劑意指組成物，其包括一種或多種化合物(無論單獨或於一種或多種其他活性劑存在之下)存在於醫藥上可接受之媒劑中。「醫藥上可接受」之詞意指由聯邦或州政府的管理機構批准或列於the U. S. Pharmacopeia或其他一般公認藥典而可用於哺乳類，例如人類。「媒劑」之詞係指稀釋劑、佐劑、賦形劑、或載劑，本發明化合物係與其調配而給藥至哺乳類。

【0112】 賦形劑之選擇部分係藉由活性組成分，以及藉由使用來投予該組成物之特定方法來決定。因此，本發明之醫藥組成物有各種合適的調配物。

【0113】 於一方面，本揭示內容係提供醫藥製劑，其中該活性劑為芬氟拉明活性劑，即，芬氟拉明或其醫藥上可接受之鹽。該於本發明方法中使用之芬氟拉明活性劑之劑量型式可藉由將芬氟拉明活性劑與一種或多種醫藥上可接受之稀釋劑，載劑，佐劑等以已知於醫藥調配物領域技藝之方法合併而製備。該使用於本發明方法中之代謝酶抑制劑之劑量型式可藉由將該酶抑制劑與一種或多種醫藥上可接受之稀釋劑，載劑，佐劑等以已知於醫藥調配物領域技藝之方法合併而製備。於一些情況中，該芬氟拉明活性劑之劑量型式及代謝酶抑制劑之劑量型式係合併於單一組成物中。

【0114】 舉例說明，該芬氟拉明活性劑及/或該代謝酶抑制劑可與習用醫藥上可接受之載劑及賦形劑(即，媒劑)摻合且以水溶液、油、油-或水-基乳化液、錠劑、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、乾膠片、散粒等之型式來使用。此醫藥組成物含有，於特定具體例中，由約0.1%至約90重量%之芬氟拉明活性劑及/或該代謝酶抑制劑，且更一般地由約1%至約30重量%之芬氟拉明活性劑及/或該代謝酶抑制劑。該醫藥組成物可含有適合於芬氟拉明活性劑或與芬氟拉明共同給藥之藥物的一般載劑及賦形劑，包括適用於水溶性藥物之載劑，例如玉米澱粉或明膠、乳糖、葡萄糖、蔗糖、微晶纖維素、高嶺土、甘露糖醇、磷酸二鈣、氯化鈉及海藻酸及載劑，及適用於不易混溶或不混溶於水之藥物的賦形劑，例如有機溶劑、聚合物及其他者。於本發明調配物中所使用之崩解劑一般包括交聯羧甲基纖維素、微晶纖維素、玉米澱粉、澱粉羥基乙酸鈉及海藻酸。

【0115】 本文中揭示之多藥物組合的特定調配物係為液態型式。該液體可為一溶液、乳化液、膠體或懸浮液，例如一口服溶液、乳化液或糖漿。於一個舉例說明之具體例中，該口服溶液、乳化液、膠體或糖漿係包裝於一含有移吸管之瓶中，其係根據在給定體積之溶液中將得到的毫克量來分

級。該液態劑量型式使其能夠為小孩調整溶液，其可在任何地方以由0.1 mL至50 mL，以及以十分之一毫升為增量之任何量，且因此以0.1、0.2、0.3、0.4 mL等給藥。

【0116】 一液態組成物通常為一懸浮液、懸浮液或溶液，其係含有芬氟拉明活性劑及/或該代謝酶抑制劑或醫藥上可接受之鹽於一適當液態載劑，例如，乙醇、甘油，山梨糖醇、非水性溶劑，例如聚乙二醇、油或水中、及懸浮劑、防腐劑、表面活性劑、潤濕劑、調味劑或著色劑。或者，液體調配物可由重構之粉末製備。

【0117】 本發明特定之調配物係固態型式。

【0118】 本發明特定之調配物為透皮貼布型式。

【圖式簡單說明】

【0119】 從閱讀詳細說明並結合附圖可以很好地理解本發明。需強調的是，根據慣例，圖式的各種特徵並非按照比例。反之，為了清楚起見，各種特徵的尺寸可被任意地擴大或縮小。附圖中包括以下圖式：

圖1係在詳述於實例 1之臨床試驗中的三個研究期間的每一個詳細評估及血漿取樣之表格形式的流程圖。

圖2包括兩個條形圖，其係顯示芬氟拉明與司替戊醇、丙戊酸鹽(valproate)及氯巴佔共同給藥時對於在健康個體之芬氟拉明及非芬氟拉明之血漿含量的影響，如說明於實例1。

圖3係以生理為基礎之藥物動力學藥物-藥物相互作用(PBPK DDI)模式發展之流程圖表，如說明於實例2。

圖4係以生理為基礎之藥物動力學藥物-藥物相互作用(PBPK DDI)模式之概略圖，如說明於實例2。

圖5A至5E為時間過程圖，其係顯示將下列藥物單獨或於組合中給藥至

患者時，血漿中分析物的變化：芬氟拉明(0.8mg/kg)，司替戊醇(2500 mg)，氯巴佔(20 mg)，或丙戊酸(25 mg/kg至最大1500 mg)。圖5A係用0.8mg/kg芬氟拉明治癒之個體中血漿芬氟拉明及非芬氟拉明變化的時程曲線圖。圖5B為時間過程圖，其係顯示用0.8 mg芬氟拉明合併3500 mg 司替戊醇，20 mg 氯巴佔，及25 mg/kg (至最大1500 mg)丙戊酸治癒之個體中觀察到變化之芬氟拉明及非芬氟拉明的血漿含量。於圖5A及5B兩者中，於實例1之研究中所觀察到之數據點係疊加在表現藉由運作PBPK DDI模式所產生之預測芬氟拉明及非芬氟拉明暴露含量的曲線上，如說明於實例2。圖5C為時間過程圖，其係顯示，氯巴佔單獨或合併芬氟拉明給藥時，在個體中所觀察到氯巴佔血漿含量之改變。圖5D為時間過程圖，其係顯示，司替戊醇單獨或合併芬氟拉明給藥時，在個體中所觀察到司替戊醇血漿含量之改變。圖5E為時間過程圖，其係顯示，丙戊酸單獨或合併芬氟拉明給藥時，在個體中所觀察到丙戊酸血漿含量之改變。於所有圖5C、5D及5E中，於實例1之研究中所觀察到之數據點係疊加在表現藉由PBPK DDI模式所分別產生之預測氯巴佔、司替戊醇或丙戊酸之含量的曲線上，如說明於實例2。

圖6係將芬氟拉明與司替戊醇、丙戊酸及氯巴佔共同給藥時(相對於STP/VPA/CLB AUC₀₋₇₂之%變化)對於司替戊醇、丙戊酸及氯巴佔之血漿含量所觀察到之影響，與於各個藥物藉由如說明於實例2之PBPK DDI模式所預測之影響相較。

圖7包括圖表7A、7B、7C、7D、7E及7F，其中每個係顯示對於慮及腎臟排泄及肝臟代謝兩者之特定CYP450酶的廓清值，並指出對整體廓清之相對貢獻，根據文獻報告及培育研究，使用人肝微粒體。廓清值係按比例縮放如下：空白意指沒有貢獻，+意指最小貢獻，而++意指部份貢獻。抑制及誘導值反映出一藥劑對於酶活性的相對強度，根據生體外研究結果以及

FDA Basic and Mechanistic Static Models所獲得之文獻報告及數據，由發明人提供。抑制性及感應值如下所述：空白意指無功效，1 意指弱功效，且2意指強功效。

【實施方式】

實例

【0120】 下列實例係提出來以提供那些本領域之一般技術人員製作及使用本發明之完整內容及說明，且非旨在限制發明人以其為發明範圍，且並非意在以下列實驗代表全部或唯一的實驗。已作出努力確保所用數字之準確性(如量，溫度等)但應考慮一些實驗誤差及偏差。除非另有指明，份指重量份，分子量是重量平均分子量，溫度是攝氏度數，且壓力係處於或接近大氣壓。

實例1

藥物-藥物交互作用研究：將芬氟拉明與司替戊醇、氯巴佔及丙戊酸鹽共同給藥對於芬氟拉明及非芬氟拉明之血漿含量的功效

【0121】 三-藥物共同給藥方案對於芬氟拉明代謝及芬氟拉明及其代謝產物非芬氟拉明所產生的血漿含量的功效係於臨床實驗中於健康志願者上評估。中期結果係報告如下。

A. 試驗目標及設計

【0122】 一項隨機，開放標籤，單次劑量的3路交叉研究係設計來檢驗芬氟拉明與含有司替戊醇，氯巴佔及丙戊酸鹽三-藥物之雞尾酒共同給藥之功效。將各患者依序用三種治療方案處理，各個係單獨給藥，根據六種不同的治療順序隨機分配。

試劑	劑量	方案 A	方案 B (司替戊醇方案)	方案 C
芬氟拉明	0.8 mg/kg	X	X	
司替戊醇	3,500 mg		X	X
氯巴佔	20 mg		X	X
丙戊酸鹽	25 mg/kg ($<1,500$ mg)		X	X

治療順序	期間 1	期間 2	期間 3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B
4	C	B	A
5	A	C	B
6	B	A	C

B. 個體之選擇

【0123】 個體係從現有之志願群中招募或係經由廣告直接招募。在給藥前三個月內參與研究的人選被排除在可能參與者之外。由各個體之初級保健醫生獲得前12個月的完整病史並進行評估。然後將患者根據下示入選及排除標準來評估。被選作研究參與者的人在參與重新評估並確認符合這些標準之前接受篩選訪問。

1. 入選標準

【0124】 1. 健康男性。

【0125】 2. 未懷孕，非哺乳期之健康女性。

【0126】 3. 年齡為18至50歲，包括。

【0127】 4. 體重指數在19.0至31.0 kg/mg²範圍內且最小體重為50.0 kg，包括，在篩選時，或者如超出範圍，研究者認為臨床

上不重要者。

- 【0128】 5. 身體健康，無顯著需排除參與研究之臨床症狀，在研究者看來，例如顯著的腎內分泌、心臟、精神、胃腸、肺或代謝疾病。個體應無肝功能障礙。
- 【0129】 6. 在臨床實驗室態樣無顯著需排除參與研究之臨床異常情況，在研究者看來，包括肝功能檢查超出正常範圍。
- 【0130】 7. 至少3個月不吸煙者(這包括電子香煙及尼古丁替代產品)並在篩選及入選時進行呼吸一氧化碳測試測得陰性(<10 ppm)。
- 【0131】 8. 必須同意使用適當的避孕方法。
- 【0132】 9. 非具生育潛力之女性受試者必須為經手術不孕(如，輸卵管閉塞、子宮切除術、雙側輸卵管切除術，由個體之病史確定)或先天不孕，或至少絕經期後2年。具生育潛力的女性必須使用適當的避孕方法。
- 【0133】 10. 能夠充分說，讀及理解英語，以完成所有的研究評估。
- 【0134】 11. 個體必須自願提供書面知情同意書。
- 【0135】 12. 個體，依調查員的意見，必須能夠完成研究程式。
- 【0136】 13. 必須願意遵守研究的要求和限制。
- 【0137】 上述選納標準2及7在入選/給藥前要重新評估。

2. 排除標準

- 【0138】 1. 懷孕或哺乳之育齡婦女。
- 【0139】 2. 伴侶懷孕之男性個體。
- 【0140】 3. 血壓(BP)無法控制，即，於篩選或入選時，個體仰臥收縮壓BP >160 mmHg或<90 mmHg，及/或仰臥舒張壓BP >100

mmHg或<40 mmHg。

【0141】 4. 在室內空氣之氧飽和度<92%。

【0142】 5. 對於芬氟拉明、司替戊醇、氯巴佔或丙戊酸具有過敏或特異反應。

C. 評估

【0143】 研究過程之概述係提供於圖1所呈現之試驗流程圖表中。

D. 結果

【0144】 藥物-藥物(DDI)研究之中期結果係顯示圖2。AUC₀₋₇₂值係根據芬氟拉明及非芬氟拉明含量之血漿含量來計算。暴露影響係以接受組合治療之患者所測的之AUC₀₋₇₂值，與僅接受芬氟拉明之患者所測得之AUC₀₋₇₂值的比率來表示。該等結果顯示暴露至芬氟拉明之患者以1.66之因數提高而暴露至非芬氟拉明則係以0.59之因數降低，當芬氟拉明與司替戊醇，氯巴佔，及丙戊酸合併給藥時。

實例2

預測藥物-藥物交互作用之基於生理學的藥代動力學(「PBPK」)模式的開發與驗證

【0145】 將可量化潛在的藥物-藥物交互作用(DDI)並促進芬氟拉明(FEN)臨床試驗之劑量合理性之基於生理學的藥代動力學(PBPK)模式予以開發，適格化，且然後用來預測將一種或多種抗癲癇藥物(AED)，特定之司替戊醇(STP)、丙戊酸(VPA)及氯巴佔(CLB)共同給藥時的影響。

A. 模式開發

【0146】 參見圖3及4。該伴隨藥物療法之PBPK模式係藉由精化來自文獻之公開之PBPK模式而開發；芬氟拉明之模式係從頭開始使用分子的基本性質（未結合的部分，pKa等）而開發。藥物相互作用係藉由調整在每個

模擬時間點的模擬代謝酶效率而估算，根據當時在肝臟中伴隨的藥物療法濃度。PBPK模式係說明年齡依賴因數，例如血流量、組織體積、腎小球濾過率、CYP活化、肝臟固有廓清及生物利用度。每個模式係由10個灌注限制之組織組成。

【0147】 FEN之組織-對-血漿係數及其代謝產物非芬氟拉明(norFEN)係藉由將物化及生體外特性予以積分化而計算，例如LogP、pKa及 f_{up} ；參見Xenobiotica (2013) 43：839。FEN係藉由腎臟排泄及肝臟代謝而消除；76%肝臟固有廓清 (CL_{int})可轉化為norFEN。參見Arch Int Pharmacodyn Ther，(1982) 258：15，及 J Pharmacy Pharmacol (1967) 19：49S。

【0148】 該STP PBPK模式係藉由公開之PBPK模式的精化而開發，其中，STP係完全經由肝臟代謝而消除。參見 Pharm Res (2015) 32：144。精化涉及將腎臟廓清之二級消除途徑併入系統中。CLB及VPA PBPK兩種模式係藉由改良先前公開模式而開發。參見Pharm Res (2015) 32：144及Eur J Pharm Sci (2014) 63：45。

【0149】 至於藥物-藥物之交互作用，該司替戊醇及氯巴佔對於FEN消除之抑制效果係藉由可逆性抑制CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19及CYP2D6-所媒介之肝臟代謝來說明，其係基於伴隨之藥物治療的肝臟濃度。模式開發係於Berkeley Madonna (v 8. 3. 18)進行。

【0150】 於組合中(CL_{int} ，DDI)，FEN之肝臟固有廓清可計算如下：

$$\frac{CL_{int,DDI}}{CL_{int}} = \frac{f_{m,CYP1A2}}{1 + \frac{C_{STP,lin}}{K_{I,1A2}}} + \frac{f_{m,CYP2D6}}{1 + \frac{C_{CLB,lin}}{K_{I,2D6}}} + \frac{f_{m,other}}{1 + \frac{C_{STP,lin}}{K_{I,other}}} + f_{m,CYP2B6}$$

其中 $f_{m,other}$ 包括 $f_{m,CYP3A4}$ 及 $f_{m,CYP2C19}$ 。

B. 模式條件

【0151】 該模式係藉由比較於上述實例1中說明之研究所觀察到之芬氟拉明及非芬氟拉明暴露、與藉由模式所預測之功效的差異而適格。圖5A至5E係顯示芬氟拉明、非芬氟拉明、司替戊醇、氯巴佔及丙戊酸血漿含量之預期改變與在健康志願者身上所觀察到的變化密切相符，從而證實了該模式之穩固性。

C. 芬氟拉明與一種或兩種氯巴佔及司替戊醇共同給藥時對於芬氟拉明及非芬氟拉明之血漿含量的預期功效

【0152】 該PBPK DDI模式係用來預估芬氟拉明與一種或兩種司替戊醇及氯巴佔共同給藥時的影響。結果呈現於圖6。

實例3

PBPK模式之外推及精化以包括大麻二酚對於芬氟拉明暴露之功效

【0153】 將如實例2說明開發之模式進一步精化以提供性能以模擬FEN與大麻二酚(CBD)共同給藥，單獨或與其他藥物合併，對於芬氟拉明及非芬氟拉明暴露之影響。特別的，該於實例2中說明之模式係修正而說明大麻二酚對於代謝芬氟拉明之代謝酶，即CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4之抑制功效，及CBD之時間關連對於CYP1A2之抑制功效。

實例4

PBPK模式之外推及精化以包括大麻二酚對於芬氟拉明暴露之功效

【0154】 兩種藥物方案包括芬氟拉明及大麻二酚共同給藥時對於芬氟拉明代謝及所產生之芬氟拉明及其代謝產物非芬氟拉明之血漿含量的功效係於一臨床試驗中使用健康自願者根據說明於實例1之方案進行評估，不同之處在於司替戊醇及氯巴佔係用大麻二酚代替，給藥之劑量分別為10 mg/day及25 mg/day。接受芬氟拉明之患者係以0.2mg/kg/day或0.8mg/kg/day

之劑量給藥。

【0155】 前述者僅闡釋本發明之原理。應瞭解精於本領域者將可衍生出多種排列，即便本文中無明確說明或展示，其體現了本發明之原理且涵蓋於其精神及範圍中。再者，本文中引述之所有實例及條件運算元 (conditional language) 主要係有助於讀者瞭解本發明之原理及發明人所提出之概念以推動此技藝，並被解釋為未侷限於此等特定列舉之實例和狀態。此外，於本文中本發明之所有暢議之原理，各方面，及具體例以及其特定實例之陳述，旨在涵蓋其結構及功能性等同物兩者。此外，其意為此等等同物包括現今已知之等同物及未來將開發之等同物兩者，即，開發的任何元素執行相同的功能，無論結構如何。因此，本發明之範圍絕非意欲侷限至所示及於本文中說明之舉例說明之具體例。而是，本發明之範圍及精神係由後附申請專利範圍來體現。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

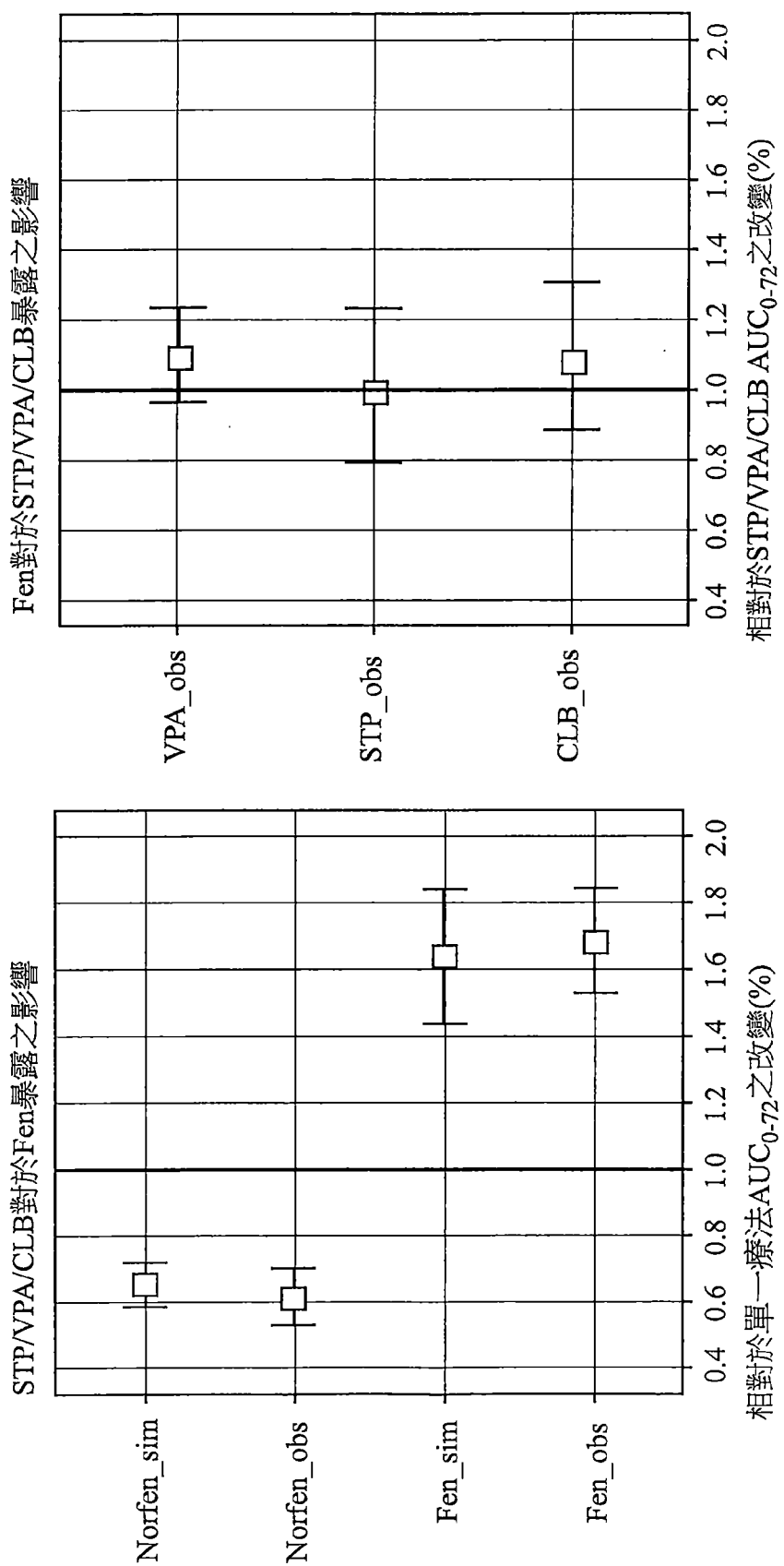
【序列表】 (請換頁單獨記載) 無

申請專利範圍

1. 一種芬氟拉明(fenfluramine)調配物與司替戊醇(stiripentol)組合用來製造在患者中治療難治性癲癇之藥物的用途，
其中該芬氟拉明調配物係以較0.8 mg/kg/day之有效量至少小30%至至少小40%之減少劑量給藥，
且其中該減少劑量係維持芬氟拉明的功效且降低該患者暴露至非芬氟拉明(norfenfluramine)。
2. 如請求項1之用途，其中該難治性癲癇係選自Dravet症候群、Lennox Gastaut症候群、Doose症候群及West症候群組成之群組。
3. 如請求項1之用途，其中氯巴占(clobazam)係與該芬氟拉明調配物與司替戊醇共同給藥。
4. 如請求項1之用途，其中該芬氟拉明之減少劑量係介於0.48 mg/kg/day與0.56 mg/kg/day之間。

研究日	-28至-2	-1	1																2	3	4	電話追蹤																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
			給藥後之時間(h)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
			前-劑量	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	6	9	12	24	36					48	72																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
一般評估	篩選	入選																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										

圖 1



AUC_{0-72,obs}所有的分析物係使用R (Version 3.3.1)來計算

圖2

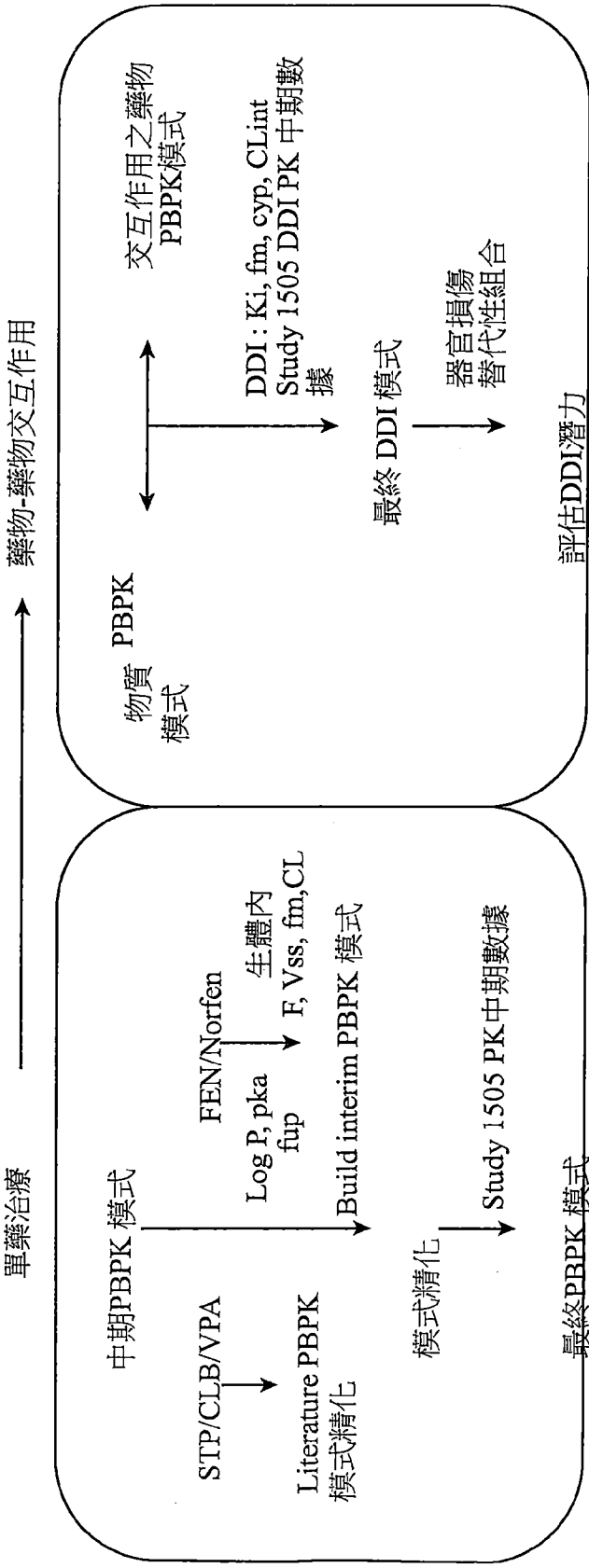
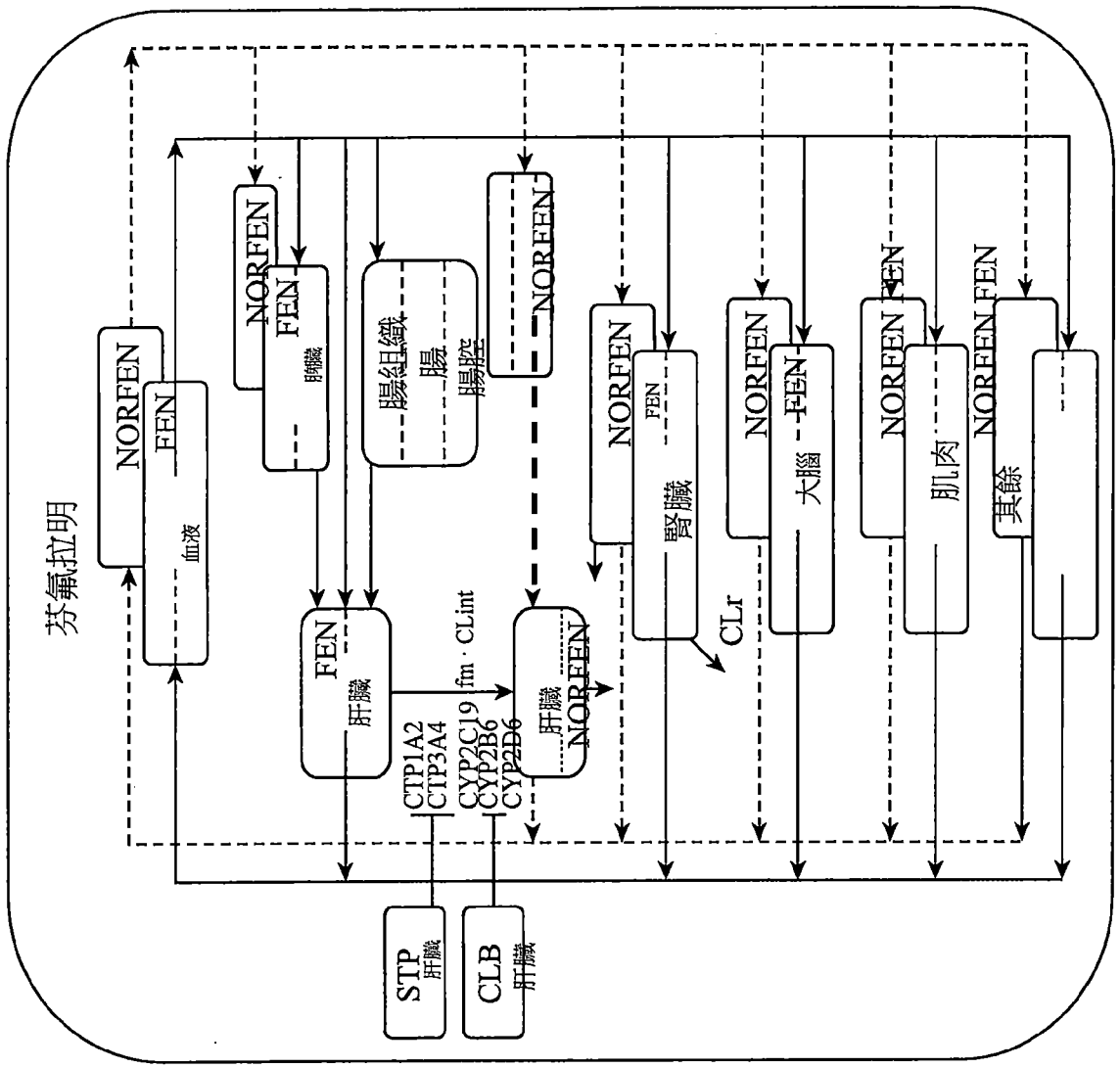


圖3



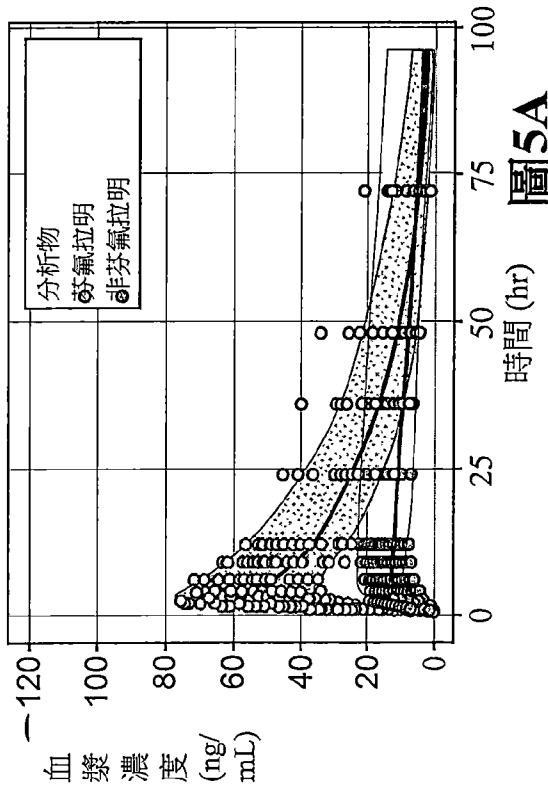
芬氟拉明

司替戊醇

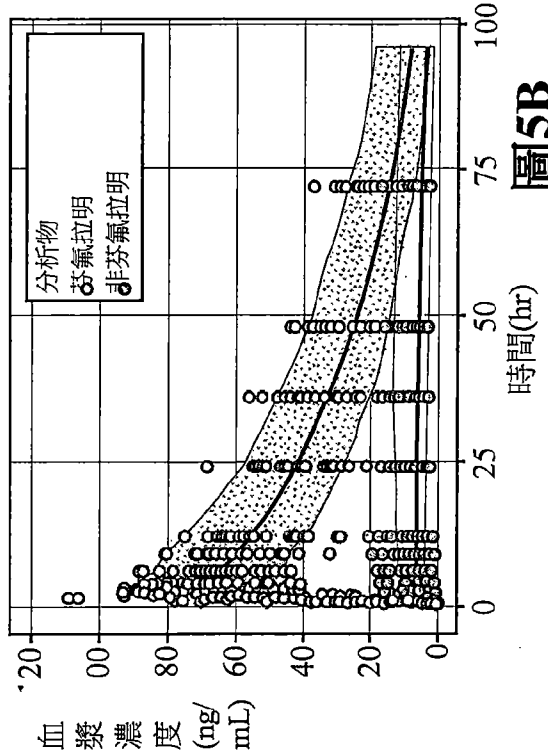
氯巴佔

圖4

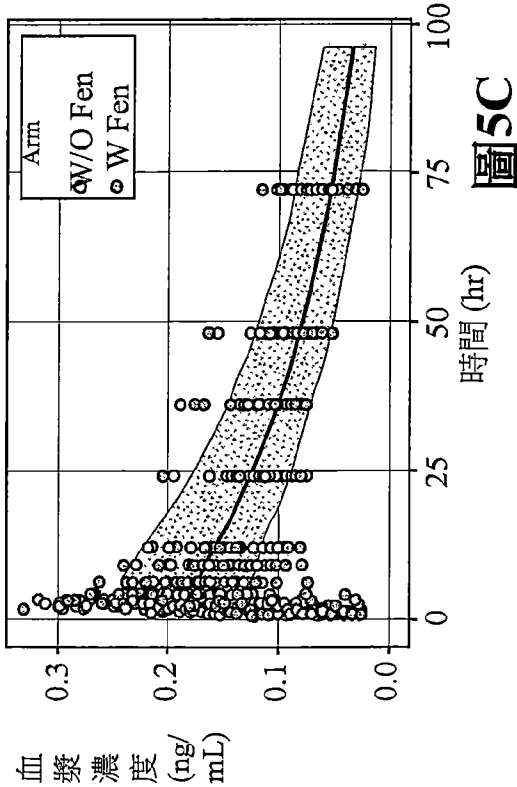
芬氟拉明 0.8 mg/kg 單藥治療



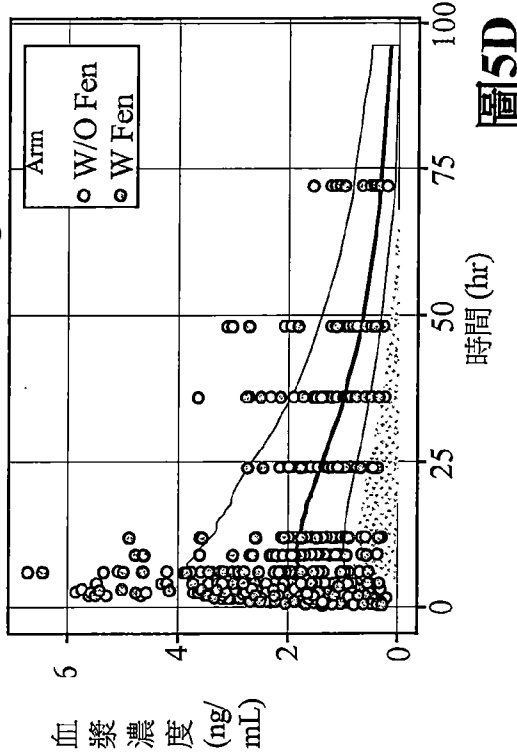
芬氟拉明 0.8 mg/kg 組合



氯巴占 20 mg



司替戊醇 3500 mg



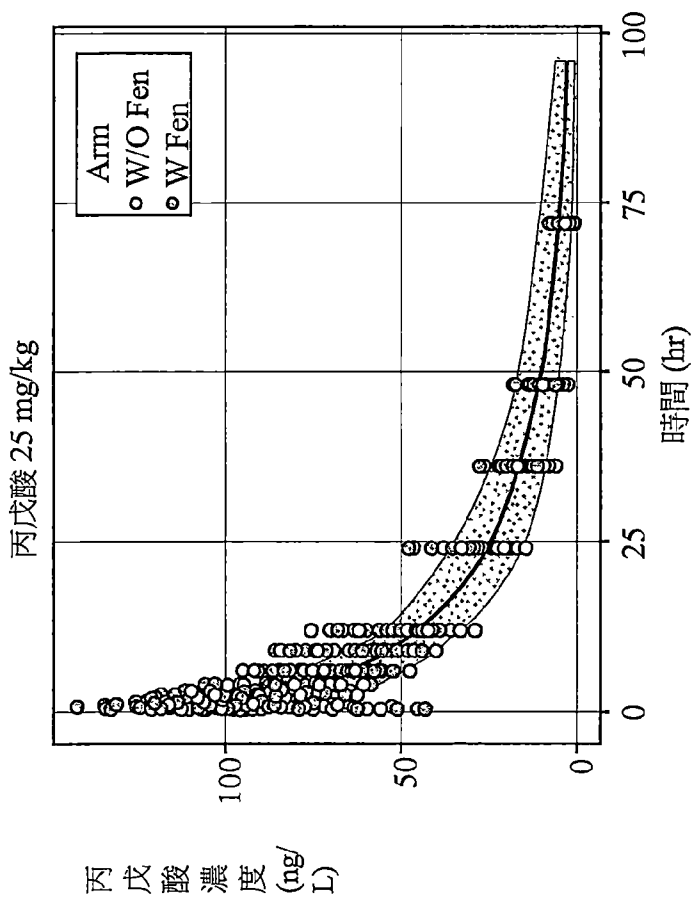


圖 5E

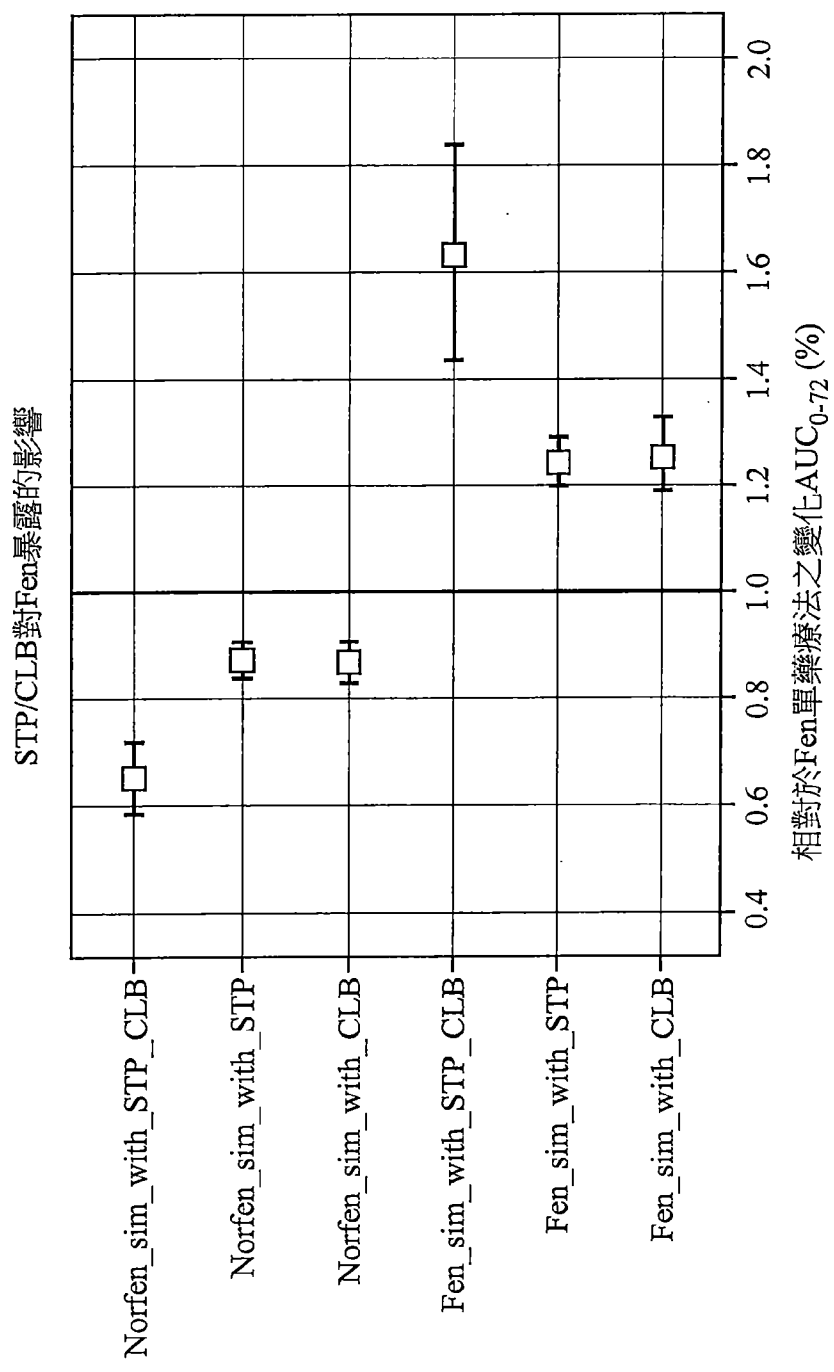


圖6

芬氟拉明

途徑	廓清	抑制	感應
CYP1A2	++		
CYP2B6	++		1
CYP2C9	+		
CYP2C19	+		
CYP2D6	++	1	
CYP3A4	+		1
腎臟	++		

圖7A

非芬氟拉明

途徑	廓清	抑制	感應
CYP2B6			1
CYP2D6		1	
CYP3A4			1

圖7B

司替戊醇廓清途徑 態樣

途徑	廓清	抑制	感應
CYP1A2	+	2	未知
CYP2B6		2	
CYP2C9		1	
CYP2C19	+(生體內)	1	
CYP2D6		2	
CYP3A4		2	1
腎臟及 葡萄糖醛酸苷	++ (生體內)		

圖7C

氯巴佔

途徑	廓清	抑制	感應
CYP2B6	+		
CYP2C19	+		
CYP2D6		2	
CYP3A4	++		1
腎臟	++		

圖7D

N-去甲基氯巴佔

途徑	廓清	抑制	感應
CYP2C9		1	
CYP2C19	++		
CYP3A4			1
UGT1A4		1	
UGT1A6		1	
UGT2B4		1	
腎臟	++		

圖7E

大麻二醇廓清途徑態樣

途徑	廓清	抑制	感應
CYP1A2		2 (時間依賴)	無 (至多 1 μM)
CYP2B6		2	
CYP2C8		1	
CYP2C9	+	1	
CYP2C19	+	1	
CYP2D6		1	
CYP3A4	++	2	

圖7F