



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115192575 A

(43) 申请公布日 2022. 10. 18

(21) 申请号 202210746238.3

A61K 31/19 (2006.01)

(22) 申请日 2016.08.24

A61K 31/5513 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 45/06 (2006.01)

62/209,090 2015.08.24 US

A61P 25/08 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201680049517.7 2016.08.24

(71) 申请人 周格尼克斯国际有限公司

地址 英国伯克郡

(72) 发明人 S·J·法尔 B·S·加勒

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

司 31100

专利代理师 陈扬扬 陶家蓉

(51) Int.Cl.

A61K 31/4458 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

权利要求书2页 说明书15页 附图2页

(54) 发明名称

使用芬氟拉明治疗Lennox-Gastaut综合征的方法

(57) 摘要

本申请涉及使用芬氟拉明治疗Lennox-Gastaut综合征的方法。一种在患者(例如先前诊断为患有Lennox综合征的患者)中治疗和/或预防Lennox-Gastaut综合征(LGS)症状(也被称为Lennox综合征)的方法,通过向该患者给予有效剂量的芬氟拉明或其药学上可接受的盐。以小于约2.0至约0.01mg/kg/天的优选剂量治疗Lennox综合症患者。

试验流程图

过程	随访 1	随访 2	随访 3	随访 4	随访 5	随访 6	随访
周数	0	4	8	12	16		
知情同意	起始	起始附加				研究结束	每3个月
基线人口统计学	X						
临床诊断确认	X						
癫痫发作计数(基线前)	X						
同时治疗持续	X	X	X	X	X	X	X
分配至基线组	X	X	X	X	X	X	X
癫痫发作日记	X	X	X	X	X	X	X
MOCBP中的妊娠检测	X	X	X	X	X	X	X
不良事件	X	X	X	X	X	X	X
安全血液样品收集 ¹	X					X	X ¹
血液AEO水平	X					X	X ¹
心脏评价 ¹	X					X	X ¹
睡眠质量	X	X	X	X	X	X	X
通用临床评价法	X	X	X	X	X	X	X

¹在随访2-5和跟踪期间PI判断时
针对随访中持续的癫痫

1. 芬氟拉明或其药学上可接受的盐在制备用于治疗, 预防和/或改善诊断患有Lennox-Gastaut综合征的患者的癫痫发作的药物中的用途, 其中芬氟拉明与药学上可接受的运载体一起配制并且有效剂量小于10.0mg/kg/天至0.01mg/kg/天。

2. 如权利要求1所述的用途, 其中所述有效剂量选自120mg或更少, 60mg或更少, 和30mg或更少, 并且其中所述有效剂量以选自以下的剂型形式给予: 用于口服, 注射, 透皮, 吸入, 鼻腔, 直肠, 阴道和肠胃外递送的形式。

3. 如权利要求1-2中任一项所述的用途, 其中芬氟拉明是给予患者的唯一活性成分。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的用途, 其中所述有效剂量的芬氟拉明或其药学上可接受的盐与一种或多种共治疗剂共同给予, 所述共治疗剂选自卡马西平, 乙琥胺, 磷苯妥英, 拉莫三嗪, 左乙拉西坦, 苯巴比妥, 托吡酯, 司替戊醇, 丙戊酸, 丙戊酸盐, 维拉帕米和苯二氮卓类, 如氯巴扎, 氯硝西泮, 地西泮, 劳拉西泮, 和咪达唑仑及其药学上可接受的盐或碱。

5. 如权利要求4所述的用途, 其中所述共治疗剂是选自下组的一种或多种治疗剂: 氯巴扎, 司替戊醇和丙戊酸盐。

6. 如权利要求5所述的用途, 其中所述共治疗剂是氯巴扎。

7. 如权利要求5所述的用途, 其中所述共治疗剂是丙戊酸盐。

8. 如权利要求5所述的用途, 其中所述共治疗剂是司替戊醇。

9. 如权利要求5所述的用途, 其中所述癫痫发作是强直阵挛性癫痫发作。

10. 如权利要求5所述的用途, 其中所述癫痫发作是全身性强直阵挛性癫痫发作。

11. 如权利要求1所述的用途, 其中所述有效剂量为0.2-0.8mg/kg/天BID多至30mg最大剂量。

12. 如权利要求1所述的用途, 其中所述有效剂量口服给药。

13. 如权利要求4所述的用途, 其用途与一种或多种共治疗剂组合, 所述一种或多种共治疗剂为抗惊厥药。

14. 芬氟拉明或其药学上可接受的盐在制备用于治疗, 预防和/或改善差别地诊断患有Lennox-Gastaut综合征的患者的强直阵挛性癫痫发作的药物中的用途, 其中芬氟拉明与药学上可接受的运载体一起配制并且有效剂量为0.2-0.8mg/kg/天BID多至30mg最大剂量。

15. 如权利要求14所述的用途, 其中芬氟拉明是给予患者的唯一活性成分。

16. 如权利要求14所述的用途, 其中所述有效剂量的芬氟拉明或其药学上可接受的盐与一种或多种共治疗剂共同给予, 所述共治疗剂选自卡马西平, 乙琥胺, 磷苯妥英, 拉莫三嗪, 左乙拉西坦, 苯巴比妥, 托吡酯, 司替戊醇, 丙戊酸, 丙戊酸盐, 维拉帕米和苯二氮卓类, 如氯巴扎, 氯硝西泮, 地西泮, 劳拉西泮, 和咪达唑仑及其药学上可接受的盐或碱。

17. 如权利要求16所述的用途, 其中所述共治疗剂是选自下组的一种或多种治疗剂: 氯巴扎, 司替戊醇和丙戊酸盐。

18. 如权利要求17所述的用途, 其中所述共治疗剂是氯巴扎。

19. 如权利要求17所述的用途, 其中所述共治疗剂是丙戊酸盐。

20. 如权利要求17所述的用途, 其中所述共治疗剂是司替戊醇。

21. 如权利要求14-20中任一项所述的用途, 其中所述有效剂量口服给药。

22. 一种治疗确定性诊断患有Lennox-Gastaut综合征 (LGS) 的患者中的LGS症状的试剂

盒,包括:

容器,其包含多个剂量的制剂,所述制剂包含药学上可接受的运载体和包含芬氟拉明的活性成分;

通过从容器中抽出制剂,并将所述制剂给予患者来治疗被诊断患有LGS的患者的说明书。

23. 如权利要求22所述的试剂盒,其中:

所述制剂是在液体溶液中含有芬氟拉明的口服溶液;并且

所述说明书指示基于患者体重和给予的口服溶液的体积对患者给药。

24. 如权利要求22所述的试剂盒,其中所述制剂是选自以下的固体口服制剂:片剂,崩解片剂,胶囊剂,锭剂,和药囊。

25. 如权利要求22所述的试剂盒,其中所述制剂以用于每日两次给药的口服溶液提供。

26. 芬氟拉明或其药学上可接受的盐在制备用于治疗,预防和/或改善诊断患有Lennox-Gastaut综合征的患者的强直阵挛性癫痫发作的药物中的用途,其中所述诊断为国际抗癫痫联盟(ILAE)认为明确的不同诊断,其中芬氟拉明与药学上可接受的运载体一起配制并且有效剂量为0.2-0.8mg/kg/天BID多至30mg最大剂量。

27. 芬氟拉明或其药学上可接受的盐在制备用于治疗,预防和/或改善确定性诊断患有Lennox-Gastaut综合征的患者的强直阵挛性癫痫发作的药物中的用途,其中芬氟拉明与药学上可接受的运载体一起配制并且有效剂量为0.2-0.8mg/kg/天BID多至30mg最大剂量。

28. 芬氟拉明或其药学上可接受的盐在制备用于改善确定性诊断患有Lennox-Gastaut综合征的患者的强直阵挛性癫痫发作的药物中的用途,其中芬氟拉明与药学上可接受的运载体一起配制并且有效剂量为0.2-0.8mg/kg/天BID多至30mg最大剂量。

29. 芬氟拉明或其药学上可接受的盐和司替戊醇在制备用于改善诊断患有Lennox-Gastaut综合征的患者的强直阵挛性癫痫发作的药物中的用途,其中芬氟拉明与药学上可接受的运载体一起配制并且有效剂量为0.2-0.8mg/kg/天BID多至30mg最大剂量。

30. 如权利要求1、14、26、27、28和29中任一项所述的用途,其中所述诊断患有Lennox-Gastaut综合征的患者显示多种癫痫发作类型和具有发作间期缓慢棘波放电的异常EEG。

使用芬氟拉明治疗Lennox-Gastaut综合征的方法

[0001] 本申请是中国专利申请号201680049517.7的分案申请。

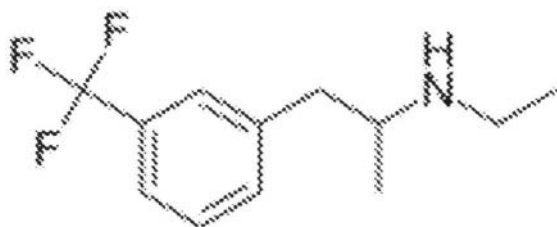
发明领域

[0002] 本发明一般涉及治疗方法领域,特别涉及治疗人类患者的方法,更具体地涉及治疗诊断为Lennox-Gastaut综合征的人类患者。

背景技术

[0003] 本发明涉及使用安非他明衍生物,特别是芬氟拉明治疗Lennox-Gastaut综合征(“LGS”,有时称为“Lennox综合征”)的症状。

[0004] 芬氟拉明,即3-三氟甲基-N-乙基安非他明,是具有以下结构的安非他明衍生物:



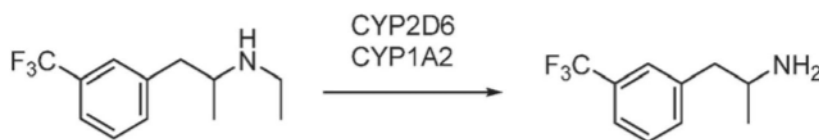
[0005]

系统(IUPAC)名称

[0006] (RS)-N-乙基-1-[3-(三氟甲基)苯基]丙-2-胺

[0007] 芬氟拉明于1973年首次在美国上市,并与芬特明联合给药用于预防和治疗肥胖症。然而,在1997年,它被撤出美国 and 全球市场,因为它的使用与心脏瓣膜纤维化和肺动脉高压的发生有关。随后,该药在全球范围内撤出销售,并且不再被指定用于任何治疗领域。不受理论约束,与使用芬氟拉明作为厌食剂相关的不利作用被认为可归因于芬氟拉明的主要代谢物诺芬氟拉明和与心脏瓣膜肥大相关的5-HT_{2B}受体的相互作用。

[0008] 芬氟拉明通过肝脏中的细胞色素P450酶在体内代谢为诺芬氟拉明。细胞色素P450酶如CYP2D6和CYP1A2主要负责在人体内从芬氟拉明产生诺芬氟拉明。这种代谢包括裂解N-乙基以产生如下所示的诺芬氟拉明。



[0009]

芬氟拉明

诺芬氟拉明

[0010] 尽管过去有将高剂量芬氟拉明用于治疗成人肥胖时产生的心血管安全性担心,但已尝试确定该产品的其他治疗用途,同时权衡已知的芬氟拉明心血管风险与潜在治疗益处。急需新的治疗选项的一种疾病是癫痫,特别是用已知治疗难治的癫痫综合征。癫痫是以复发性癫痫发作敏感性为特点的大脑的状况。癫痫有许多原因,包括但不限于出生创伤,围产期感染,缺氧,感染性疾病,摄入毒素,脑肿瘤,遗传性疾病或退行性疾病,头部损伤或创伤,代谢紊乱,脑血管意外事件和戒酒。

[0011] 在本发明人的工作之前,芬氟拉明在癫痫患者中的效力的研究虽然显示出一些初步的希望,但是远远没有确定性,并且有一个共同的模式,即芬氟拉明的主要作用是针对引起或诱导癫痫发作的行为,而不是治疗或预防癫痫发作本身。

[0012] 例如,Aicardi和Gastaut (New England Journal of Medicine (1985), 313:1419和 Archives of Neurology (1988) 45:923-925) 报道了4例自我诱导的光敏性癫痫发作,即由患者故意凝视明亮的光线或阳光引起的癫痫发作,对芬氟拉明的治疗有反应。

[0013] Clemens在Epilepsy Research (1988) 2:340-343中报道了一个病例研究,其中用芬氟拉明治疗患有对抗惊厥治疗有抗性的模式敏感性癫痫发作的男孩以遏制患者的强迫性癫痫发作行为。据报道芬氟拉明成功地终止了这些自我诱导的癫痫发作,作者认为这是因为芬氟拉明阻断了对癫痫发作敏感的触发机制,即不是通过治疗癫痫本身。

[0014] 在Neuropædiatrics, (1996) ;27 (4) :171-173中,Boel和Casaer报道了芬氟拉明对难治性癫痫患儿的效果,所有患儿均表现出强迫性癫痫发作行为。他们观察到,当以0.5至1mg/kg/天的剂量给予芬氟拉明时,这导致患者经历的癫痫发作次数减少,并且得出结论:“该药物在选择的一组患有特发性或症状性全身性癫痫的年轻患者,即患有自我诱导的癫痫发作的儿童中可能具有显著的抗癫痫活性。”作者指出,“芬氟拉明可能没有直接抗癫痫活性,但通过其对诱导癫痫发作的强迫的影响而起作用。”因此,作者似乎认为芬氟拉明影响行为而不是癫痫本身。

[0015] 在发表在该期刊 (Epilepsia, 43 (2) :205-206, 2002) 的一封致癫痫病的一封信中,Boel和Casaer评论道芬氟拉明似乎对顽固性癫痫和自我诱导的癫痫发作患者有治疗益处。然而,作者并未将芬氟拉明的功效归因于广义的抗癫痫发作活性。

[0016] 已经表征了大量癫痫亚型,各自具有其独特的临床症状,体征和表型,潜在的病理生理学以及对不同治疗的不同反应。最新的版本以及本领域中广泛接受的版本是国际抗癫痫联盟 (“ILAE”) 分类和术语委员会采纳的版本 [参见例如Berg等,“癫痫发作的组织概念和修订术语 (Revised terminology and concepts for organization of seizures)”, Epilepsia, 51 (4) :676-685 (2010)]:

[0017] I. 电化学综合征 (由发生年龄排列):

[0018] A. 新生儿期

[0019] 1. 良性家族性新生儿癫痫 (BFNE)

[0020] 2. 早期肌阵挛性脑病 (EME)

[0021] 3. 大田原综合征

[0022] B. 婴儿期

[0023] 1. 婴儿癫痫伴游走性局灶性发作

[0024] 2. 韦斯特综合征

[0025] 3. 婴儿肌阵挛性癫痫 (MEI)

[0026] 4. 良性婴儿癫痫

[0027] 5. 良性家族性婴儿癫痫

[0028] 6. Dravet综合征

[0029] 7. 非进展性疾病中的肌阵挛性脑病

[0030] C. 儿童期

- [0031] 1.热性惊厥附加症 (FS+) (可能在婴儿中开始)
- [0032] 2.早发型良性儿童枕叶癫痫 (Panayiotopoulos综合征)
- [0033] 3.肌阵挛-站立不能性癫痫
- [0034] 4.良性癫痫伴中央颞区棘波 (BECTS)
- [0035] 5.常染色体显性遗传夜间额叶癫痫 (ADNFLE)
- [0036] 6.晚发型儿童枕叶癫痫 (Gastaut型)
- [0037] 7.肌阵挛失神性癫痫
- [0038] 8.Lennox-Gastaut综合征
- [0039] 9.伴睡眠中持续棘慢波的癫痫性脑病 (CSWS),也称为慢波睡眠中癫痫性电持续状态 (ESES)
- [0040] 10.Landau-Kleffner综合征 (LKS)
- [0041] 11.儿童失神性癫痫 (CAE)
- [0042] D.青少年-成年
- [0043] 1.少年失神性癫痫 (JAE)
- [0044] 2.少年肌阵挛性癫痫 (JME)
- [0045] 3.全身强直阵挛性癫痫发作
- [0046] 4.进行性肌阵挛性癫痫 (PME)
- [0047] 5.伴听觉特征的常染色体显性癫痫 (ADEAF)
- [0048] 6.其他家族性颞叶癫痫
- [0049] E.较少特定年龄关系
- [0050] 1.伴可变起源灶的家族性局灶性癫痫 (儿童至成年)
- [0051] 2.反射性癫痫
- [0052] II.不同类别
- [0053] A.伴海马硬化的颞叶正中性癫痫 (伴HS的MTLE)
- [0054] B.Rasmussen综合征
- [0055] C.下丘脑错构瘤伴痴笑发作
- [0056] D.HHE综合征
- [0057] E.不符合这些诊断类型中的任一个的癫痫,基于以下区分
- [0058] 1.假定病因 (存在或不存在已知的结构或代谢病症)
- [0059] 2.癫痫发作的主要模式 (全身对比局部)
- [0060] III.归因于结构-代谢病因并由其组织的癫痫
- [0061] A.皮质发育畸形 (巨脑回,异位等)
- [0062] B.神经皮肤综合征 (结节性硬化症,Sturge-Weber等)
- [0063] C.肿瘤
- [0064] D.感染
- [0065] E.外伤
- [0066] IV.血管瘤
- [0067] A.围产期损伤
- [0068] B.中风

[0069] C.其他病因

[0070] V.未知病因的癫痫

[0071] VI.伴常规不诊断为癫痫形式本身的癫痫性发作的病症

[0072] A.良性新生儿惊厥 (BNS)

[0073] B.热性惊厥 (FS)

[0074] ILAE分类方案的第五部分强调了这样一个事实,即名单远未完整,并且仍然存在尚未完全表征或作为不同综合征而未被认识的癫痫亚型。

[0075] 本领域技术人员将认识到,不同亚型的癫痫是由不同的刺激引起的,由不同的生物学途径控制,具有不同的原因,无论是遗传原因还是环境原因,和/或由于疾病或脑损伤。换言之,本领域技术人员将认识到,与一种癫痫亚型有关的教导通常不一定适用于任何其他亚型。特别重要的是有大量用于治疗不同类型癫痫的化合物,并且不同癫痫亚型对不同抗惊厥药物的反应不同。也就是说,虽然特定药物可能对一种形式的癫痫有效,但对其他形式可能完全无效,甚至由于症状恶化(如恶化癫痫发作的频率和严重程度)而被禁忌。结果,特定药物对特定类型癫痫的疗效是完全不可预测的,并且几乎总是令人惊讶的发现特定药物可有效治疗一种以前不知道该药物对其有效的癫痫类型,即使在已知该药对另一种癫痫类型有效的情况下。

[0076] Lennox-Gastaut综合征 (LGS) 于1960年首次描述,并以神经科学家William G.Lennox(美国波士顿)和Henri Gastaut(法国马赛)命名。这是一种难以治疗的儿童期癫痫症,最常出现在生命的第二年和第六年,尽管它可能发生在更早或更晚的年龄。LGS的特征是频繁癫痫发作和不同的癫痫发作类型;它通常伴随着发育迟缓以及心理和行为问题。在儿童中,LGS的常见原因包括围产期脑损伤,脑部畸形如脑结节性硬化症或皮质发育不良,脑中枢神经系统 (CNS) 感染,以及神经系统退化或代谢紊乱。

[0077] 在LGS中,每日多次不同类型的癫痫发作是典型的。可能发生的大范围癫痫发作也是典型的。最常见的癫痫发作类型是强直性,无力性和失神性癫痫发作,但任何LGS患者也可发生肌阵挛性,全身性强直性阵挛性和局灶性癫痫发作。无力性,非典型失神性,强直性,局灶性和强直阵挛性癫痫发作也很常见。此外,许多LGS患者会有癫痫持续状态,通常是非惊厥型,其特征是头晕,冷漠和无反应。此外,大多数患者具有无力性癫痫发作,也称为跌倒癫痫发作,其导致他们的肌肉跛行并导致患者突然和意外地倒在地面上,经常造成显著的损伤,这就是为什么患者经常戴头盔以防止头部伤害。

[0078] 除了每日多次各种类型的癫痫发作之外,LGS儿童还经常有停滞/减缓的心理运动发育和行为障碍。

[0079] 该综合征的特征还在于脑电图 (EEG) 上的特定发现,特别是睡眠期间的快速活动和发作间期(即癫痫发作之间)缓慢棘波复合波。

[0080] 诊断

[0081] LGS是一种综合征,因此其诊断是基于实验室检查,体征和特定临床症状的存在。LGS通常由一系列特征来识别,包括多种类型的癫痫发作,智力迟钝或退化,以及具有广泛缓慢棘波放电的异常EEG。医生使用EEG协助诊断LGS。在初始症状出现时诊断可能比较困难,因为与LGS相关的特征的三联特征(如强直性发作)可能未完全建立,并且需要睡眠期间的EEG来确认病症。因此,尽管临床表现可能与其他癫痫相重叠,FDA和国际抗癫痫联盟

(ILAE) (被认为是世界领先的癫痫专家医学会) 都同意LGS是一种明确的不同诊断。

[0082] 当患者频繁且多样化癫痫发作, 具有脑电图 (EEG) 上的典型模式, 即使用棘波形减慢节律, 或1.5-2.5Hz下多病灶和广义尖慢棘波放电时, LGS的诊断更为明显。在睡眠期间, 通常可以看到强直模式 (快速活动)。

[0083] 一般医学调查通常揭示LGS儿童的发育迟缓和认知缺陷。这些可能发生在癫痫发作之前, 或者在癫痫发作开始后需要两年才能变得明显。

[0084] LGS可能有多种病因, 包括遗传, 结构, 代谢或未知病因。大约四分之一在LGS症状发作之前没有癫痫, 神经系统异常或发育迟缓病史。引起LGS的内在病理可能包括脑炎和/或脑膜炎, 脑部畸形 (例如皮质发育不良), 产伤, 缺氧缺血性损伤, 额叶损伤, 和外伤。

[0085] 一种重要的区别性诊断是“假性Lennox综合征”, 也称为儿童非典型良性部分性癫痫, 其与LGS不同, 因为没有强直性癫痫发作; 睡眠EEG为区分两者提供了最佳基础。此外, “假性Lennox综合征”的病因和预后与LGS完全不同。

[0086] 治疗

[0087] Lennox-Gastaut综合征的最佳治疗尚未建立。目前许多不同的治疗方法都用于治疗这种疾病, 并且过去也已经尝试过许多不同的治疗方法, 通常很少取得成功。

[0088] 目前在LGS中使用了多种治疗方法, 包括常规抗癫痫药物, 饮食和手术, 但支持这些疗法的证据并不健全, 并且治疗通常无效。几种常见一线治疗的使用是基于临床经验或传统观点; 示例包括广谱抗惊厥药物, 如丙戊酸和苯二氮卓类药物, 最常见的是氯硝西泮和氯巴扎。通过双盲安慰剂对照研究, 一些药物已被证明对某些癫痫发作类型的患者有效; 示例包括氯巴扎, 拉莫三嗪, 托吡酯, 非尔胺酯和卢非酰胺, 尽管大多数患者即使在服用这些药物时也继续有明显癫痫发作。目前正在使用的二线药物, 如唑尼沙胺, 是根据一些开放标签无对照研究的结果而处方的。类固醇饮食可能对一些药物难治性LGS患者有用。LGS的外科手术选项包括胼胝体切开术 (用于跌倒发作), 迷走神经刺激, 和局灶性皮质切除术 (存在单一可切除病灶)。但是, 应该指出的是, 单独或联合使用这些疗法的任一种的显著改善是罕见的。

[0089] 尽管LGS综合征的严重程度及其发生的频率 (高达所有儿童期癫痫的10%), 但目前还没有以证据为基础的针对该疾病的标准治疗方法。文献综述 [见Hancock EC和Cross JH, Lennox-Gastaut综合征治疗 (Treatment of Lennox-Gastaut syndrome) (综述), 出版于The Cochrane Library 2013, 第2期] 发现只有9项评估了该综合征的药物治疗的随机对照试验。作者的结论是缺乏研究, “... 迄今为止没有任何单一治疗显示在该综合征中非常有效。”同上, 第12页。作者进一步总结道: “LGS的最佳治疗仍然不确定, 并且迄今为止没有研究表明任何一种药物是非常有效的。”同上, 第12页。

[0090] 因此, 急需且长期需要提供治疗或预防和/或改善Lennox-Gastaut综合征患者所经历的癫痫发作的改进方法。

发明内容

[0091] 根据本发明的第一方面, 提供了治疗和/或预防患者中的一种或多种Lennox-Gastaut综合征症状的方法, 其包括向患者单独给予有效剂量的芬氟拉明或与一种或多种本文所述的药物一起给予有效剂量的芬氟拉明。

[0092] 根据本发明的另一方面,提供了治疗、预防和/或改善诊断为Lennox-Gastaut综合征的患者中癫痫发作的方法,其包括向患者单独给予有效剂量的芬氟拉明或与一种或多种本文所述的药物一起给予有效剂量的芬氟拉明。

[0093] 根据本发明的另一方面,提供通过向患者给予有效剂量的芬氟拉明治疗该患者的方法,该患者在选自SCN1A,SCN1B,SCN2A,SCN3A,SCN9A,GABRG2,GABRD和PCDH19的一个或多个基因中显示突变。

[0094] 本发明的另一方面涉及通过向患者给予有效剂量的芬氟拉明或其药学上可接受的盐来刺激该患者脑中的一种或多种5-HT受体的方法。示例性的一种或多种5-HT受体选自5-HT₁、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1C}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F}、5-HT₂、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT_{5A}、5-HT_{5B}、5-HT₆和5-HT₇。另外,脑中可能存在非5-HT结合,包括Sigma,M1毒蕈碱,B-肾上腺素能。

[0095] 本发明的又一方面考虑共同给予有效剂量的一种或多种共治疗剂与芬氟拉明,其中共治疗剂可以选自卡马西平,乙琥胺,磷苯妥英,拉莫三嗪,左乙拉西坦,苯巴比妥,普罗加比,托吡酯,司替戊醇,丙戊酸,丙戊酸盐,维拉帕米,和苯二氮卓类,如氯巴扎,氯硝西泮,地西泮,洛索西汀乙酯,劳拉西泮,咪达唑仑。也考虑使用共治疗剂的药学上可接受的盐或碱。

[0096] 本发明的一个方面是治疗或预防患有LGS的患者中的Lennox-Gastaut综合征(LGS)的症状的方法,其包括向患者给予有效剂量的芬氟拉明或其药学上可接受的盐,其中所述剂量以在10.0mg/kg/天至约0.01mg/kg/天的范围内给予,或以120mg或更少的量给予;或60mg或更少或30mg或更少,并且可以在不给予任何其他药物活性化合物的情况下给予。

[0097] 在本发明的另一方面,实施该方法,其中有效剂量以选自口服,注射,透皮,口腔,吸入,鼻腔,直肠,阴道或胃肠外的形式给药,并且其中制剂是口服的,该制剂可以是液体,其可以是可存在于容器内的溶液或悬浮液,所述容器被盖子封闭,所述盖子连接到注射器刻度以确定从所述容器中提取的体积,其中所提取的体积与制剂的给定液体体积中芬氟拉明的量相关,例如,1毫米的制剂含有2.5mg芬氟拉明。在本发明的另一方面,该方法以片剂,胶囊,锭剂或药囊形式的固体口服制剂给予。

[0098] 该方法可以作为与不同的药物活性化合物的共治疗进行。该方法可以在首先对患者进行一系列测试以确认LGS的诊断的过程中进行。

[0099] 本发明的另一个方面是一种用于治疗诊断为Lennox-Gastaut综合征(LGS)的患者中LGS的试剂盒,其中所述试剂盒包含制剂,所述制剂包含药学上可接受的运载体和包含芬氟拉明的活性成分以及用于通过将制剂给予患者来治疗患有LGS的患者的说明书。在又一方面,其中芬氟拉明处于口服液体或固体口服剂型或透皮贴剂中;并且所述试剂盒还包含用于通过将该制剂给予患者来治疗被诊断为患有LGS的患者的说明书。

[0100] 在本发明的另一方面,试剂盒由容器中的口服液体制剂和具有说明书的注射器组成,其中液体中芬氟拉明的浓度基于注射器上的刻度来校正并包括这样的校准,其中1毫升溶液等同于已知量的芬氟拉明(如0.1mg,0.2mg等至1.0mg)。

[0101] 在本发明的另一方面,试剂盒包括基于患者体重和溶液体积(基于芬氟拉明在溶液中的浓度)给予患者剂量的说明书。

[0102] 本发明的另一方面是芬氟拉明组合物在治疗和/或预防Lennox-Gastaut综合征

(LGS) 和诊断为LGS的患者的症状中的用途,该用途可包括将芬氟拉明置于液体溶液中并且将该液体溶液抽入带刻度注射器。

[0103] 阅读以下更完整描述的治疗Lennox-Gastaut综合征症状的方法的细节,本领域技术人员将明白本发明的这些和其他目的、优点和特征。

[0104] 附图的简要说明

[0105] 结合附图,通过以下详述更好地理解本发明。附图部分包括如下的附图。

[0106] 图1是总结实施例1中描述的临床试验过程中进行的每次患者随访过程中所遵循的程序的表格。

[0107] 图2是说明在临床试验过程中对非响应患者增加芬氟拉明剂量的方式的流程图。

[0108] 发明详述

[0109] 在描述本方法,试剂盒和制剂之前,应理解,本发明不限于所述的具体实施方式,因为它们当然可能变化。还应理解,本文所用术语的目的仅是描述具体实施方式,不用来构成限制,因为本发明的范围仅受所附权利要求书的限制。

[0110] 提供数值范围时,也应视作具体公开了该范围的上限和下限之间以下限单位十分之一为间隔的各中间数值,除非上下文另有明确说明。本发明还包括设定范围内任何设定数值或中间数值和该设定范围内任何其它设定数值或中间数值之间的各较小范围。所述范围可独立地包含或排除这些较小范围的上限、下限,本发明也包括这些较小范围不包含限值、包含任一或两个限值的各范围,以设定范围内任何限值的明确排除为准。设定范围包含一个或两个限值时,本发明也包括排除所述限值之一或两个的范围。

[0111] 除非另有说明,本文所用的所有科技术语与本发明所属领域普通技术人员所理解的通常含义相同。虽然也可采用与本文所述类似或等同的任何方法和材料实施或测试本发明,但在此描述一些潜在和优选的方法和材料。本文提及的所有出版物均通过引用纳入本文,与所引用出版物相关联来公开和描述这些方法和/或材料。应理解,出现抵触时,用本发明公开内容代替任何本文所纳出版物的公开内容。

[0112] 必须注意到,本文和所附权利要求书所用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数含义,除非上下文另有明确说明。因此,例如,提到“癫痫发作”包括多次这样的癫痫发作,提到“所述制剂”包括本领域技术人员已知的一种或多种制剂及其等同物,等等。

[0113] 提供本文讨论的出版物仅针对其在本申请提交日之前的公开。本文中所有内容均不应解释为承认本发明不能凭借在先发明而先于这些出版物。此外,所提供的出版日期可能与实际公开日期不同,这可能需要单独确认。

[0114] 经过广泛研究后,意外地发现芬氟拉明可用于治疗或至少使Lennox-Gastaut综合征的影响最小化。

[0115] 为避免疑义,术语“预防”癫痫发作意味着完全或部分预防(抑制)癫痫发作。理想地,本发明的方法导致完全预防癫痫发作。然而,本发明还包括这样的方法,其中癫痫发作情况的频率降低至少40%,至少50%,至少55%,至少60%,至少65%,至少70%,至少75%,至少80%,至少85%,或至少90%。此外,本发明还包括这样的方法,其中癫痫发作情况的持续时间或严重性降低至少40%,至少50%,至少55%,至少60%,至少65%,至少70%,至少75%,至少80%,至少85%,或至少90%。

[0116] 不受理论束缚,已知芬氟拉明由于破坏其囊泡储存并抑制5-羟色胺再摄取而引发

脑中5-羟色胺(5-HT)的释放。然而,直到本发明完成之前,还不知道芬氟拉明适用于治疗Lennox-Gastaut综合征(LGS)的作用机制。实际上,没有科学出版物证明甚至假设5-HT异常是LGS可能的潜在病理生理学原因或者与这种特定癫痫症状中相关的癫痫发作有因果关系。此外,由于没有关于LGS中5-羟色胺异常的科学假说,在医学文献中没有研究甚至个别病例报道描述使用与5-羟色胺相互作用的药物治疗LGS的尝试。文献中缺乏关于使用芬氟拉明或5-羟色胺能药物一般地治疗LGS的数据或甚至推测,这强烈支持了本发明的意想不到性:鉴于LGS是具有破坏性的难治性癫痫症状和受影响的人数,研究人员将有强烈的动机去研究他们认为有任何疗效潜力的治疗。

[0117] 因此,根据本发明的另一方面,提供了通过向所述患者给予有效剂量的芬氟拉明来刺激患者脑中的一种或多种5-HT受体的方法,所述一种或多种5-HT受体选自以下的一种或多种:5-HT₁,5-HT_{1A},5-HT_{1B},5-HT_{1C},5-HT_{1D},5-HT_{1E},5-HT_{1F},5-HT₂,5-HT_{2A},5-HT_{2B},5-HT_{2C},5-HT₃,5-HT₄,5-HT₅,5-HT_{5A},5-HT_{5B},5-HT₆,和5-HT₇等。在本发明该方面的某些实施方式中,患者已被诊断患有Lennox-Gastaut综合征。

[0118] 在本发明的实施方式中,可以使用任何有效剂量的芬氟拉明。然而,本发明人发现令人惊讶的低剂量的芬氟拉明是有效的,特别是对于抑制或消除Lennox-Gastaut综合征患者的癫痫发作。

[0119] 基于体重的剂量(mg/kg/天)

[0120] 因此,在一些情况下,在本发明的优选实施方式中,使用每日剂量小于约10mg/kg/天,如小于约10mg/kg/天,小于约9mg/kg/天,小于约8mg/kg/天,小于约7mg/kg/天,小于约6mg/kg/天,小于约5mg/kg/天,小于约4mg/kg/天,约3.0mg/kg/天,小于约2.5mg/kg/天,小于约2.0mg/kg/天,小于约1.5mg/kg/天,小于约1.0mg/kg/天,例如,约1.0mg/kg/天,约0.95mg/kg/天,约0.9mg/kg/天,约0.85mg/kg/天,约0.85mg/kg/天,约0.8mg/kg/天,约0.75mg/kg/天,约0.7mg/kg/天,约0.65mg/kg/天,约0.6mg/kg/天,约0.55mg/kg/天,约0.5mg/kg/天,约0.45mg/kg/天,约0.4mg/kg/天,约0.350mg/kg/天,约0.3mg/kg/天,约0.25mg/kg/天,约0.2mg/kg/天,约0.15mg/kg/天至约0.1mg/kg/天,约0.075mg/kg/天,约0.05mg/kg/天,约0.025mg/kg/天,约0.0225mg/kg/天,约0.02mg/kg/天,约0.0175mg/kg/天,约0.015mg/kg/天,约0.0125mg/kg/天,或约0.01mg/kg/天。

[0121] 换言之,优选的剂量小于约10至约0.01mg/kg/天。在一些情况下,剂量小于约10.0mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,例如小于约5.0mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,小于约4.5mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,小于约4.0mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,小于约3.5mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,小于约3.0mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,小于约2.5mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,小于约2.0mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,小于约1.5mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,或小于约1.0mg/kg/天至0.01mg/kg/天,如小于约0.9mg/kg/天,小于约0.8mg/kg/天,小于约0.7mg/kg/天,小于约0.6mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,小于约0.5mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,小于约0.4mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,小于约0.3mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,或小于约0.2mg/kg/天至约0.01mg/kg/天。

[0122] 如上所述,给药是基于患者的体重。然而,为了方便起见,剂量可以是,例如1.0mg,2.5mg,5mg,10mg,15mg,20mg,30mg,40mg或50mg的量。在某些情况下,剂量可以是,例如约0.25mg至约5mg,例如约0.25mg,约0.5mg,约0.75mg,约1.0mg,约1.25mg,约1.5mg,约

1.75mg, 约2.0mg, 约2.25mg, 约2.5mg, 约2.75mg, 约3.0mg, 约3.25mg, 约3.5mg, 约3.75mg, 约4.0mg, 约4.25mg, 约4.5mg, 约4.75mg, 或约5.0mg的量。

[0123] 一般而言, 对特定患者应该使用有效的最小剂量。

[0124] 本文所述的给药量可以每天给药一次或多次以提供每日给药量, 例如, 每日一次, 每日两次, 每日三次, 或每日四次或更多次等。

[0125] 在某些实施方式中, 每天给药量为每天30mg或更少, 例如30mg, 约29mg, 约28mg, 约27mg, 约26mg, 约25mg, 约24mg, 约23mg, 约22mg, 约21mg, 约20mg, 约19mg, 约18mg, 约17mg, 约16mg, 约15mg, 约14mg, 约13mg, 约12mg, 约11mg, 约10mg, 约9mg, 约8mg, 约7mg, 约6mg, 约5mg, 约4mg, 约3mg, 约2mg或约1mg。一般而言, 对特定患者应该使用有效的最小剂量。在某些情况下, 剂量通常远低于体重减轻中所用的剂量。

[0126] 给药途径

[0127] 根据本发明的方法给予的芬氟拉明的剂量可以全身或局部给予。给药方法可以包括通过肠内途径, 例如口服, 口腔, 舌下和直肠给药; 局部给药, 例如透皮和皮内; 和肠胃外给药。合适的肠胃外途径包括通过皮下注射针或导管注射, 例如静脉内, 肌肉内, 皮下, 皮内, 腹膜内, 动脉内, 心室内, 鞘内和眼前腔内注射和非注射途径, 如阴道内直肠给药或鼻腔给药。在某些实施方式中, 可能需要将一种或多种本发明化合物局部给予需要治疗的区域。这可以例如通过在局部给药期间局部输注, 通过导管注射, 借助于栓剂, 或通过植入物来实现, 所述植入物是多孔的, 非孔的或凝胶状材料, 包括膜, 如硅橡胶膜或纤维。

[0128] 剂型/给药途径

[0129] 在本发明的方法中给予的芬氟拉明的剂量可以配制成任何药学上可接受的剂型, 包括但不限于 (a) 口服剂型, 例如片剂, 包括口腔崩解片剂, 胶囊和锭剂, 口服溶液或糖浆剂, 口服乳液, 口服凝胶, 口服膜, 口腔液, 粉末 (如用于悬液), 等; (b) 可注射剂型; (c) 透皮剂型, 如透皮贴剂, 软膏, 乳膏; (c) 吸入剂型; 和/或 (e) 鼻内, (f) 直肠, (g) 阴道给药剂型。

[0130] 剂型/给药频率

[0131] 这种剂型可以配制用于每天一次给药, 或者每天多次给药 (例如, 每天给药2, 3或4次)。或者, 为了方便起见, 可以配制剂型用于较低频率的给药 (例如, 每月, 每两周, 每周, 每四天, 每三天或每隔一天), 并且促进延长释放的制剂在本领域中是已知的。

[0132] 剂型/制备, 组分

[0133] 用于本发明方法中的芬氟拉明的剂型可以通过将芬氟拉明或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的稀释剂, 运载体, 佐剂等以药物制剂领域技术人员已知的方式组合来制备。

[0134] 口服剂型/合适的制剂类型及其组分

[0135] 在一些实施方式中, 适用于口服给药的制剂可以包括 (a) 液体溶液, 例如溶于稀释剂如水或盐水中的有效量的化合物; (b) 胶囊, 药囊或片剂, 各自含有预定量的固体或颗粒的活性成分 (芬氟拉明); (c) 适当的液体中的悬液; 和 (d) 合适的乳剂。片剂形式能包含一种或多种乳糖、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸和其他赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、调味剂和药学相容性赋形剂。锭剂形式能包含调味料 (通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶) 中的活性成分, 以及含有惰性基料 (如明胶和甘油) 或蔗糖中活性成分的软锭剂,

和阿拉伯胶、乳液、凝胶等,其除活性成分以外还含有本文所述的赋形剂。

[0136] 口服剂型/赋形剂

[0137] 对于口服固体药物制剂,合适的赋形剂包括药物等级的运载体如甘露糖醇,乳糖,葡萄糖,蔗糖,淀粉,纤维素,明胶,硬脂酸镁,糖精钠,和/或碳酸镁。为了用于口服液体制剂,可将组合物制备成溶液,悬液,乳液或糖浆,以固体或液体形式提供,所述固体或液体形式适于在水性运载体中水合,例如盐水,含水右旋糖,甘油或乙醇,优选水或生理盐水。如果需要,该组合物还可以含有少量的无毒辅助物质,如润湿剂,乳化剂或缓冲剂。

[0138] 作为说明,芬氟拉明组合物可以与常规的药学上可接受的运载体和赋形剂(即,载剂)混合并以水溶液,片剂,胶囊剂,酏剂,混悬剂,糖浆剂,薄膜剂等形式使用。在某些实施方式中,所述药物组合物包含约0.1-约90重量%的活性化合物,且更通常地,约1-约30重量%的活性化合物。所述药物组合物可包含常用运载体和赋形剂,例如,玉米淀粉或明胶、乳糖、右旋糖、蔗糖、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、磷酸二钙、氯化钠,和藻酸。常用于本发明制剂的分裂剂包括交联羧甲纤维素、微晶纤维素、玉米淀粉、羟乙酸淀粉钠和藻酸。

[0139] 适合局部给药的制剂可制成乳膏、凝胶、糊剂或泡沫剂,其除了活性成分以外还包含,例如合适的运载体。在一些实施方式中,局部制剂含有选自结构剂,增稠剂或胶凝剂和润肤剂或润滑剂的一种或多种组分。常用的结构剂包括长链醇,如硬脂醇,和甘油醚或酯和低聚(氧化乙烯)醚或其酯。增稠剂和胶凝剂包括,例如,丙烯酸或甲基丙烯酸及其酯的聚合物,聚丙烯酰胺,和天然存在的增稠剂如琼脂,角叉菜胶,明胶和瓜尔豆胶。润肤剂的例子包括甘油三酯,脂肪酸酯和酰胺,蜡如蜂蜡,鲸蜡或巴西棕榈蜡,磷脂如卵磷脂,以及甾醇及其脂肪酸酯。局部制剂还可以包含其它组分,例如收敛剂,香料,色素,皮肤渗透增强剂,遮光剂(例如防晒剂)等。

[0140] 本发明的特定制剂为口服液体形式。液体可以是溶液或悬液,并且可以是口服溶液或糖浆,其包含在具有注射器刻度的瓶中,以毫克量计量,其将在给定体积的溶液中获得。液体溶液可以调整溶液的体积以适合小孩的给药量,小孩可以以1.25mg-30mg以及以0.25mg增量的任何量给予芬氟拉明,因此给药量为1.25mg,1.5mg,1.75mg,2.0mg等。

[0141] 本发明的一个具体方面是通过仅给予芬氟拉明来进行治疗以缓解Lennox-Gastaut的症状。然而,芬氟拉明可以与其它已知药物例如选自卡马西平,乙琥胺,磷苯妥英,拉莫三嗪,左乙拉西坦,苯巴比妥,普罗加比,托吡酯,司替戊醇,丙戊酸,丙戊酸盐,维拉帕米和苯二氮卓类,例如氯巴扎,氯硝西泮,地西泮,洛沙西汀乙酯,劳拉西泮,咪达唑仑及其药学上可接受的盐或碱的共治疗剂一起给予。

[0142] 共治疗剂具有推荐的剂量。那些推荐的给药量在医师案头参考(PDR)或<http://emedicine.medscape.com/>的最新版本中提供,这两者通过引用特别针对上面列出的共同治疗剂,以及更具体地针对这些药物推荐的给药量并入本文。

[0143] 关于本发明,共治疗剂可以以推荐剂量使用,或者可以以推荐剂量的1/100至100倍,1/10至10倍,1/5至5倍,1/2至两倍的范围内或者这些范围之间的任何增量1/10量使用。

[0144] 作为共治疗剂与芬氟拉明的组合的具体实例,共治疗剂可以是司替戊醇,氯巴扎和丙戊酸盐中的任何一种或全部三种。芬氟拉明可以以0.8mg/kg患者体重的量给药,并与3500mg的司替戊醇,20mg的氯巴扎,和25mg/kg的丙戊酸盐共同给药。这些量中的每一个可增加到该量的两倍,三倍,五倍或十倍或减少10%,50%或75%。

[0145] 本发明的一个方面包括用于治疗 and/或预防患有LGS的患者中的LGS症状的试剂盒,所述试剂盒包括:

[0146] 盛放芬氟拉明液体制剂的容器;

[0147] 分配装置,所述分配装置连接到容器并且设置成从容器中抽出液体制剂;

[0148] 用于将液体制剂给予患者以治疗LGS的说明书。

[0149] 在替代实施方式中,分配装置可以是用于递送不同剂量的芬氟拉明液体的注射器或刻度移液管。在另一个实施方式中,分配装置是能够分配固定体积的芬氟拉明液体的计量配量装置。在一个示例性实施方式中,由计量配量装置递送的剂量是可调整的。

[0150] 制剂可以是溶液或悬液,并且制备成使给定体积的制剂含有已知量的活性芬氟拉明。

[0151] 例如,在该方面的一个实施方式中,分配装置是以1毫米增量刻度的注射器并且液体芬氟拉明制剂的特征在于制剂体积中的一毫米包含恰好1毫克的芬氟拉明。以这种方式,基于口服给予患者的液体制剂的体积,可以正确给药患者所需的毫克剂量的芬氟拉明。

[0152] 在替代实施例中,分配器是连接到容器并且被配置为从容器中抽出液体制剂的注射器,其中注射器被标记有指示抽出的制剂体积的刻度水平,或者用于给所述患者输送预定体积的计量剂量分配器,或者经校准以递送预定体积的液体,允许方便、一致且准确给予剂量的计量分配装置。

[0153] 在本发明的方法中,芬氟拉明可以用作治疗Lennox-Gastaut综合征的单一疗法。或者,可以将芬氟拉明与一种或多种药学活性剂共同给药,所述药学活性剂可以与芬氟拉明一起以单一剂量制剂形式提供,或分开地以一种或多种分开的药物剂量制剂形式提供。在使用分开的剂量制剂的情况下,目标组合物和一种或多种另外的药剂可以同时给药,或者在分开的交错时间给药,即依次给药。

[0154] 在一个实施方式中,所述药剂是共治疗剂,例如抗惊厥剂。优选的共治疗剂可以选自卡马西平,乙琥胺,磷苯妥英,拉莫三嗪,左乙拉西坦,苯巴比妥,普罗加比,托吡酯,司替戊醇,丙戊酸,丙戊酸盐,维拉帕米和苯二氮卓类,例如氯巴扎,氯硝西泮,地西泮,洛沙西汀乙酯,劳拉西泮,咪达唑仑。也考虑使用共治疗剂的药学上可接受的盐。

[0155] 芬氟拉明可以以游离碱的形式或以药学上可接受的盐的形式给药,例如选自盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,马来酸盐,硫酸盐,酒石酸盐,乙酸盐,柠檬酸盐,甲苯磺酸盐,琥珀酸盐,甲磺酸盐和苯磺酸盐。其他示例性的药学上可接受的盐可见于Berge等,J.Pharm Sci. (1977) 68(1):1-19。

[0156] 用于本发明方法的芬氟拉明可根据本领域技术人员已知的任何药学上可接受的方法来生产。在以下文献中提供了合成芬氟拉明的方法的示例:GB1413070,GB1413078和EP441160。

[0157] 用于本发明方法中的芬氟拉明的剂量可以以试剂盒的形式提供,包括使用在本发明的一种或多种方法中的剂量的说明书。在某些实施方式中,试剂盒可另外包含含有一种或多种共治疗剂的剂型。

[0158] 本发明的方法可以在任何适当诊断的患者上实施。在本发明的替代示例性实施方式中,患者年龄为约18或更小,约16或更小,约14或更小,约12或更小,约10或更小,约8或更小,约6或更小或约4或小至约0个月或更大,约1个月或更大,约2个月或更大,约4个月或更

大,约6个月或更大或约1年或更大。因此,在该实施方式中,诊断的患者在治疗时为约一个月至约18岁。

[0159] 以下实施例中进一步说明本发明。

[0160] 实施例1

[0161] 在Lennox-Gastaut中用低剂量芬氟拉明 (FFA) 的附加治疗

[0162] 在2期临床试验中研究了芬氟拉明在Lennox-Gastaut患者中作为附加治疗的功效。本文显示了该研究方案描述和初步结果。

[0163] 试验目标 and 设计

[0164] 设计了一项开放标签、非安慰剂对照的附加研究,旨在评估在一系列芬氟拉明剂量(0.2,0.4,0.8mg/kg/天,至30mg/天的最高剂量)下,低剂量附加芬氟拉明的功效和安全性。该试验进行了20周的时间,应答者有资格接受后续治疗,随访时间间隔为3个月。

[0165] 纳入和排除标准

[0166] 患者从比利时鲁汶和安特卫普的儿童癫痫诊所招募,根据包括年龄,身体和心理特征以及常规疗法治疗抗性的标准选择纳入研究。下面提供了选择标准的细节。

[0167]	最低要求: 与 Lennox-Gastaut 综合征相容的电-临床癫痫综合征	多种癫痫发作类型; 在所有病例中存在强直性发作
		EEG显示慢脊保留和异常背景
		异常认知能力发展
		与Lennox-Gastaut癫痫相容的MRI(包括非进行性疾病)
	耐药性癫痫发作	患者在纳入前的4周期间接受至少两种抗癫痫药物(AED),包括VNS
		合格的发作类型 <ul style="list-style-type: none"> • 强直阵挛性(GTC)–要求的 • 强直性(TS) • 无力性(AS) 可明确识别的病灶(FS)
		在纳入前4周期间至少4次记载的发作
		在至少2个分开的周中最少4次发作
	年龄	3至18岁

[0168] 一旦招募,在严重不良事件,不遵从,或缺乏功效的情况下,将研究对象从研究中

移除。与主要研究者讨论后,癫痫发作的严重程度和频率增加;与主要研究者讨论后,心脏异常(特别是瓣膜问题)和/或不良事件(特别是SAE,SAR或SUSAR),也会停止治疗。患者也可以自愿退出。退出后,进行安全性检查(即血液采样和心脏超声波检查),芬氟拉明的使用在最终剂量的50%处逐渐减少一周,然后完全退出。

[0169] 试验方案

[0170] 研究持续时间为20周,在包含20位患者后的第20周结束,即在第20位患者入选后20周。对治疗作出应答的患者参加后续研究并持续进行评估。

[0171] 在6个临床随访期间(V1到V6)对患者进行检查,时间间隔为4周,结束于20周时的V6。此后,应答者继续进行随访研究,每3个月进行一次随访。在每次随访时,评估终点和安全标准,并根据需要调整剂量。

[0172] 在研究期间,患者禁止接受某些药物和食物:(1)禁止非氨酯用作伴随用药,除非满足以下标准:患者在筛查前至少治疗了18个月;具有稳定的肝功能和血液学实验室检测,并且在整个研究中剂量预计保持不变;(2)与中枢5-羟色胺相互作用的药物,包括丙咪嗪,单胺氧化酶抑制剂,SSRI,SNRI或沃替西汀;和(3)可能通过CYP-2D6,CYPD-3A4和/或CYP-2B6途径与芬氟拉明发生相互作用的药物或食品,但在医疗需要的情况下经预先批准的短期使用除外。在研究期间以及后续的芬氟拉明治疗期间,还需要进行妊娠试验,使用节育措施和限制母乳喂养。

[0173] 表1中显示了一个缩略的试验流程图,如图1所示。在V1中,评估纳入和排除标准,确认临床诊断,并收集以下信息:基线人口统计学,基线前癫痫发作计数,当前治疗方案(AED和VNS),和睡眠质量。此外,收集安全血液样本,确定抗癫痫药物(“AED”)的血液水平,并且使用超声成像和EKG痕迹评估心脏功能。对女性受试者的生育潜力也进行尿妊娠试验,并通过临床全局印象(父母和医师)和睡眠质量评估患者的生活质量。招募符合入选标准的患者并开始预期的基线期。

[0174] 附加治疗从V2开始。参与者接受的初始芬氟拉明剂量为0.2mg/kg/天。评估终点和安全标准(癫痫发作计数,不良反应,妊娠检测和生活质量指标(CGI,睡眠量表))。额外的安全血液样本,AED血液浓度和心脏评估只有在临床指示时才能完成。分发药物和癫痫发作日记。

[0175] 在V3-V5中的每一个,再次评估终点和安全标准。根据试验方案调整无应答者的剂量。剂量增加的模式如图2所示。

[0176] 在V6,再次评估终点和安全标准。重复安全血液样本、AED血液水平和心脏评估。应答者可以进入后续研究。非应答者开始FFA逐渐减量,持续1周接受最终剂量的50%,然后停止治疗。

[0177] 跟踪研究:20周的应答者继续进行随访研究,每3个月进行一次随访。患者接受的起始剂量等于第20周接受的剂量。在每次随访时,评估终点和安全标准(癫痫发作计数,当前治疗,不良反应,生活质量指标(CGI,睡眠量表)),进行妊娠测试,收集安全血液样本,确定血液AED水平,并使用EKG和心脏超声评估心脏功能。必要时可增加剂量,最高可达30mg/天。当芬氟拉明成为常规治疗时或者在选择患者和/或治疗医师时,如果发生严重副作用和/或药物不再有效,则结束跟踪。

[0178] 材料和方法

[0179] 伦理和监管批准:试验符合最新版本的赫尔辛基宣言原则,GCP原则,并符合所有适用的监管要求。研究协议和相关文件由所有必要的机构进行伦理审查。参与者在招募前必须事先征得书面知情同意,并参与遵守所有适用的法律,法规和伦理准则,并根据所有适用的监管机构和法律将ICF留在参与试验场所。与研究相关并向参与场所和/或研究人员披露的所有信息和数据均被视为机密信息,不会向第三方透露或用于研究以外的任何目的。个人数据的收集,处理和披露须遵守适用的个人数据保护和个人数据处理要求。

[0180] 芬氟拉明:口服芬氟拉明溶液(2.5mg/ml或5mg/ml)由Zogenix制药公司(Zogenix Pharma)提供。起始剂量为0.2mg/kg/天BID;第二步为0.4mg/kg/天BID;最大剂量为0.8mg/kg/天BID或30mg/天BID,以较少者为准。该药物由Zogenix制药公司分配。将含有口服芬氟拉明混悬液的标记瓶子给予患者并在每次随访时进行控制。瓶子标签保存在个体病人档案中。在试验结束时,计算瓶数量和标签控制。通过在每次随访时控制口服溶液量和通过药物摄入量收集癫痫发作日记来评估患者依从性。

[0181] 伴随治疗:参与该研究的Lennox-Gastaut患者接受与治疗该病症常用的两种或更多种抗癫痫药物的伴随治疗。基线期间(V1至V2期间)和完整试验期间(V2至V6)的药物方案不变。

[0182] 实验室检查:在UZ Leuven中心实验室进行血液分析和尿液妊娠试验。测试安全血液样品的血象,电解质,肝功能(SGOT,SGPT,LDH,PT)和肾功能(尿素,肌酐)。AED血液浓度测定仅限于苯妥英钠,苯巴比妥,卡马西平和丙戊酸盐。

[0183] 安全性评估:使用体检,血液检查,心脏评估,和不良事件报告的组合来评估治疗安全性。对于不良事件报告,对于预期的AE、适度的体重减轻和食欲下降、没有明显的体重减轻(<P3),不需要报告。

[0184] 数据处理和统计分析:根据研究协议的条款和知情同意书的规定,数据经过编码,并且保护免于研究团队之外的泄露。对象的姓名或其他标识符必须与他们的研究数据分开存储(“网站文件”),并用唯一代码替换以为对象创建新的标识。编码数据不是匿名的。数据以标准化的CRF收集。

[0185] 没有关于可能的疗效的先验数据。样本量设置为20。该研究没有随机化。在第8,12,16和20周完成结果参数的描述性分析。计算所有纳入的对象用于分析。记录退出的原因。

[0186] 临时结果

[0187] 在报告结果时,共招募了13名患者并入选了12名患者。9名患者正在接受治疗;另有3人在基线期内(V1至V2)。

[0188] 9名接受芬氟拉明的患者中没有一人报告有严重的副作用。接受0.2mg/kg/天的3名患者显示总癫痫发作频率显著降低。

[0189] 早期临床数据表明,低剂量芬氟拉明作为附加治疗可有效降低Lennox-Gastaut患者的癫痫发作频率。

[0190] 前述内容只是说明本发明的原理。应理解,本领域技术人员能够设计各种安排,虽然本文没有明确描述或显示这些安排,但它们均体现本发明的原理并包含在本发明构思和范围内。而且,本文所述的所有实施例和条件语言主要旨在辅助读者理解本发明的原理和本发明对发展现有技术作出的贡献,且不对这些具体引用的实施例和条件构成限制。而且,

本文有关本发明原理、方面、实施方式以及具体实施例的所有陈述都应包括其结构和功能等同物。此外,这些等同物应包括目前已知的等同物和将来开发的等同物,即新开发的具有相同功能的任何成员,无论其是何种结构。因此,本发明的范围不限于本文所示和所述的示例性实施方式。适当的是,本发明的范围和构思由所附权利要求书限定。

试验流程图

过程	随访 1	随访 2	随访 3	随访 4	随访 5	随访 6	跟进
周数	0	4	8	12	16		
	起始 预期基线	起始附加				研究结束	每3个月
知情同意	X						
基线人口统计学	X						
临床诊断确认	X						
癫痫发作计数（基线前）	X						
同时治疗持续	X	X	X	X	X	X	X
分配芬氟拉明		X	X	X	X	X ²	X
癫痫发作日记		X	X	X	X	X	X
WOCBP中的妊娠检测	X	X	X	X	X	X	X
不良事件		X	X	X	X	X	X
安全血液样品收集 ¹	X					X	X ¹
血液AED水平 ¹	X					X	X ¹
心脏评价 ¹	X					X	X ¹
睡眠质量	X	X	X	X	X	X	X
通用临床评价法	X	X	X	X	X	X	X
¹ 在随访2-5和跟踪期间PI判断时							
² 针对随访中持续的那些							

图1

剂量递增方案

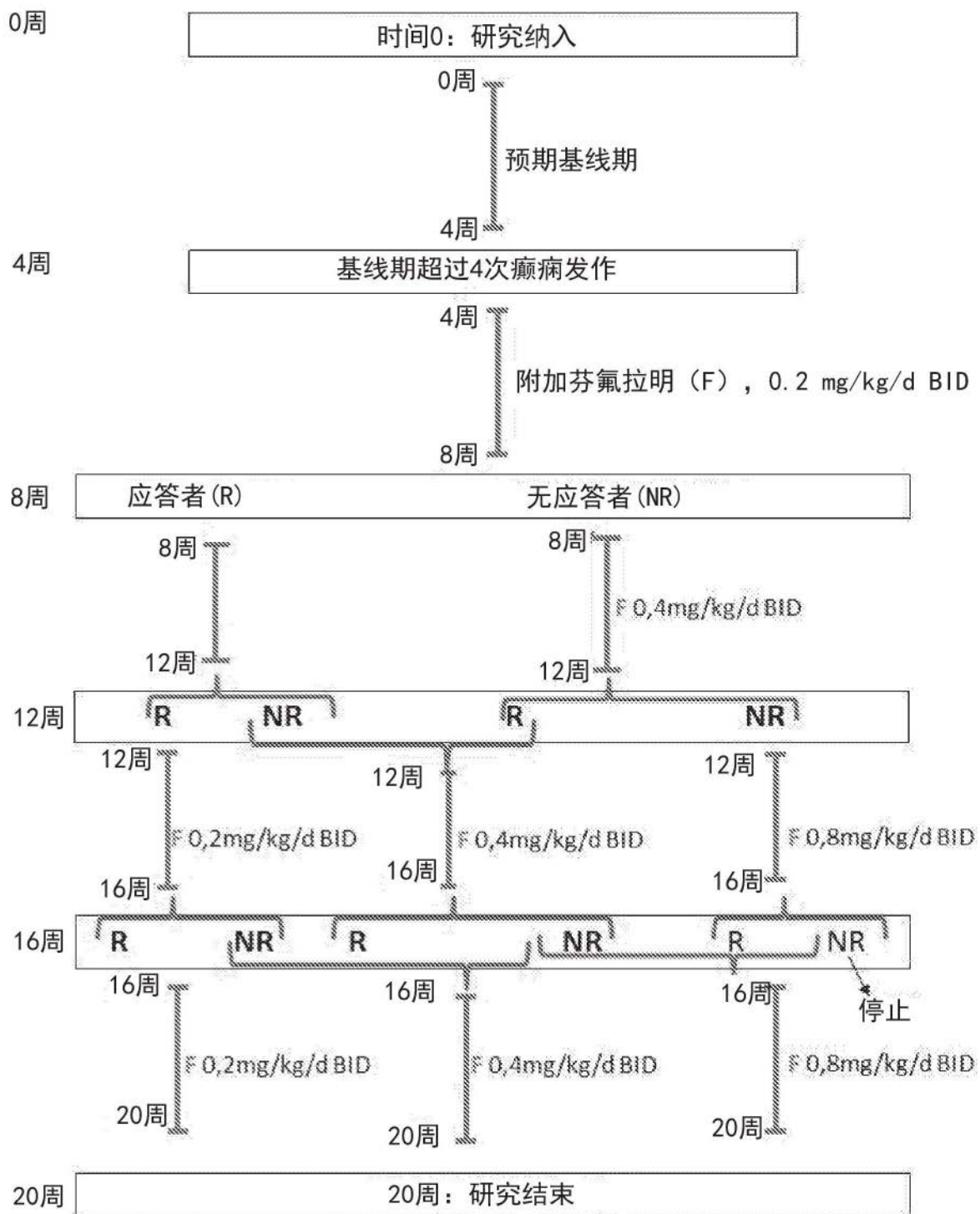


图2