(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120241681 A
(43)申请公布日 2025.07.04

(21)申请号 202510282017.9

(22)申请日 2017.08.02

(30)优先权数据
62/379,183 2016.08.24 US
62/515,383 2017.06.05 US

(62)分案原申请数据
201780051892.X 2017.08.02

(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 斯蒂芬·J·法尔
布鲁克斯·博伊德

(74)专利代理机构 北京中博世达专利商标代理有限公司 11274
专利代理师 张瑾

(51)Int.Cl.
A61K 31/137(2006.01)
A61K 31/36(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)

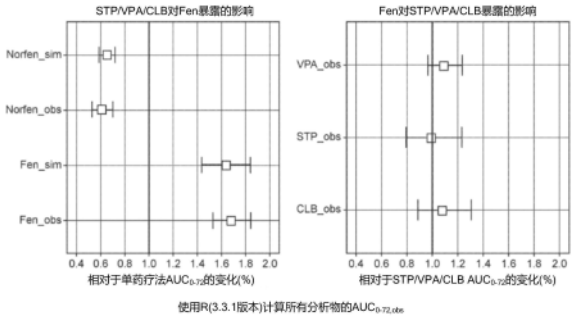
权利要求书1页 说明书17页 附图11页

(54)发明名称

用于抑制5-HT_{2B}激动剂的形成的制剂及其使用方法

(57)摘要

公开了药物组合物及其用途。第一药物与第二药物组合施用。第一药物如芬氟拉明的特征在于具有已知不良副作用的、包括如去乙芬氟拉明的5-HT_{2B}激动剂的代谢物形成。第二药物为如大麻二酚的CYP抑制剂的形式,其向下调节代谢物的形成,从而使第一药物更安全。



CN 120241681 A

1.一种药物组合物用于制备治疗患有癫痫性脑病的患者的药物制剂中的用途,所述药物组合物包括芬氟拉明或其药学上可接受的盐,其中,所述药物组合物与司替戊醇组合施用,其中,与不含司替戊醇的芬氟拉明的施用相比,所施用的芬氟拉明或其药学上可接受的盐的剂量减少。

2.根据权利要求1所述的用途,其中,与不含司替戊醇的芬氟拉明的施用相比,所施用的芬氟拉明或其药学上可接受的盐的剂量减少了30%至60%。

3.根据权利要求1所述的用途,其中,与患者暴露于不含司替戊醇的芬氟拉明的施用相比,患者暴露于去乙芬氟拉明的量减少。

4.根据权利要求1所述的用途,其中,所述芬氟拉明的剂量范围为0.2mg/kg/天至0.8mg/kg/天。

5.根据权利要求1所述的用途,其中,所述司替戊醇的剂量范围为20mg/kg/天至50mg/kg/天。

6.根据权利要求1所述的用途,其中,所述癫痫性脑病选自由德拉韦综合征、伦诺克斯-加斯托综合征和多泽综合征组成的组。

7.根据权利要求6所述的用途,其中所述癫痫性脑病是德拉韦综合征。

用于抑制5-HT_{2B}激动剂的形成的制剂及其使用方法

[0001] 本申请是申请日为2017年08月02日、申请号为201780051892.X、发明名称为“用于抑制5-HT_{2B}激动剂的形成的制剂及其使用方法”的申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明一般涉及药物化学领域,更具体涉及抑制作用于5-HT_{2B}受体的代谢物的形成,并从而减少不良副作用的药物组合物;且尤其涉及芬氟拉明(fenfluramine)与抑制去乙芬氟拉明(norfenfluramine)的形成的药物的组合物。

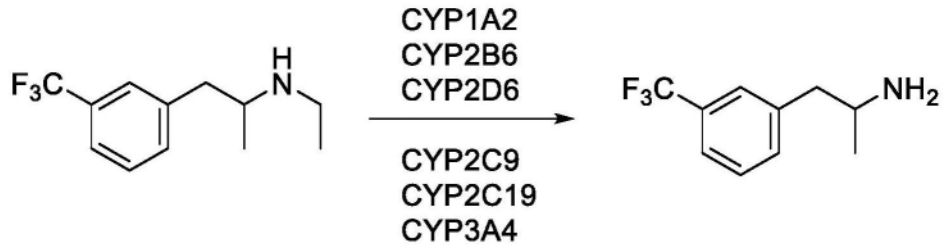
背景技术

[0003] 用于鉴定对难治性癫痫有效的抗癫痫药物的药物发现是一项艰巨的挑战。潜在的病因多种多样且对其知之甚少。许多抗癫痫药物(“AEDs”)无效,甚至是禁忌的,因它们会加剧症状。通常它们的作用机制可以很复杂且通常没有完整表征。因此,很难预测新药的功效,即使那些与已知有效的药物结构相关的新药也是如此。另一个困难在于参加临床试验的患者通常接受多种药物治疗,这些药物虽然不能消除癫痫发作,但使他们保持相对稳定。修改他们的治疗的能力极为有限,因为他们的病情会恶化且变得严重,通常危及生命的症状会再次出现。

[0004] 尽管如此,还是取得了突破。一个重要的突破是芬氟拉明,芬氟拉明证明在治疗包括德拉韦(Dravet)综合征、伦诺克斯-加斯托(Lennox-Gastaut)综合征、多泽(Doose)综合征以及韦斯特(West)综合征的难治性癫痫中被是非常有效的。德拉韦综合征或婴儿期严重肌阵挛性癫痫,是一种罕见的恶性癫痫综合征。该类型的癫痫在以前健康的儿童中具有早发性,且对于大多数常规抗癫痫药物是难治性的。类似地,伦诺克斯-加斯托综合征、多泽综合征以及韦斯特综合征对于常规治疗都是同样难治性的严重疾病。在芬氟拉明之前,对于任何那些病症几乎没有可靠有效的治疗方案,也没有能够长期完全消除癫痫发作的治疗方案。

[0005] 芬氟拉明,也被称为3-三氟甲基-N-乙基苯丙胺,是两种对映体,右芬氟拉明和左芬氟拉明的外消旋混合物。虽然其减少癫痫发作的机制尚未被充分理解,但芬氟拉明增加了5-羟色胺(serotonin)的水平,5-羟色胺是调节情绪、食欲和其他功能的神经递质。其通过破坏神经递质的囊泡储存以及逆转5-羟色胺转运体功能来引起5-羟色胺的释放。还已知其直接作用于5HT受体、特别是5HT1D、5HT2A、5HT2C和5HT7。它对5HT2B受体没有显著的激动作用。

[0006] 通过肾脏排泄从血浆中清除芬氟拉明,并通过肝脏中的细胞色素P450酶通过肝脏代谢到去乙芬氟拉明中,主要是CYP1A2、CYP2B6和CYP2D6,但CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4也有助于芬氟拉明清除。参见图7A。这种代谢包括通过CYP450酶的N-乙基的分裂来产生去乙基化的去乙芬氟拉明代谢物,例如,如下所示的去乙芬氟拉明。

[0007] 

芬氟拉明 去乙芬氟拉明

[0008] 芬氟拉明最初以商品名Pondimin、Ponderax和Adifax作为食欲抑制剂销售,但在包括称为心肌纤维化的病症的心脏瓣膜病和肺动脉高血压的报告后,于1997年从美国市场撤出。随后它从世界各地的其他市场中撤出。芬氟拉明所见的独特瓣膜异常是小叶和腱索(chordae tendineae)的增厚。

[0009] 用于解释这种现象的一种机制涉及心脏瓣膜5-羟色胺受体,其被认为有助于调节生长。5-HT2B受体在人类心脏瓣膜中很多。由于去乙芬氟拉明作为一种特别有效的5-HT2B激动剂,芬氟拉明及其活性代谢物去乙芬氟拉明刺激5-羟色胺受体,因此这可能导致在使用芬氟拉明的患者中发现瓣膜异常。支持这一观点的事实是,这种瓣膜异常也发生在使用其他作用在5-HT2B受体上的药物的患者中。

[0010] 更一般地,很多高效药物,如芬氟拉明,由于具有毒性效应的活性代谢物而与重大风险相关。这些风险的性质和严重程度强烈地影响着药物作为治疗剂的可行性及其市场性,并且有很多由于安全考虑而被撤回的高效药的例子。

[0011] 因此,本领域需要使用芬氟拉明来治疗对芬氟拉明有反应的疾病和病症的方法,其在维持芬氟拉明的治疗有效水平的同时,减少患者对有害代谢物的暴露。本领域也需要安全且有效的难治性小儿癫痫综合征的新疗法。

发明内容

[0012] 本文提供了用于减少患者对用于治疗该患者的药物的有害代谢物的暴露的组合物和方法。例如,本公开提供了用于减少对具有由5-HT2B受体介导的潜在有害活性的药物代谢物的暴露的方法和组合物。

[0013] 一方面,本公开提供了在用代谢成一种或多种有害代谢物的药物治疗的受试者中抑制有害代谢物的产生的方法,其中,所述药物与一种或多种代谢抑制剂共同施用。

[0014] 在一个实施方案中,所述药物为芬氟拉明或其药学可接受盐,且与例如大麻二酚(cannabidiol)的代谢抑制剂共同施用。

[0015] 在可选的实施方案中,所述药物,例如芬氟拉明,与一种或多种代谢抑制剂共同施用,所述一种或多种代谢抑制剂选自一种或多种代谢酶的抑制剂,所述一种或多种代谢酶选自由CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4组成的组。

[0016] 在该方面的可选实施方案中,芬氟拉明或其药学可接受盐与一种或多种选自包括司替戊醇(stiripentol)、氧异安定(clobazam)和大麻二酚的组的药剂共同施用。

[0017] 在可选的示例性实施方案中,芬氟拉明或其药学可接受盐与司替戊醇、或与大麻二酚、或与氧异安定共同施用。

[0018] 在可选的示例性实施方案中,芬氟拉明或其药学可接受盐与大麻二酚和司替戊

醇、或大麻二酚和氧异安定、或司替戊醇和氧异安定共同施用。

[0019] 在一个示例性实施方案中,芬氟拉明活性剂与所有的司替戊醇、大麻二酚和氧异安定共同施用。

[0020] 另一方面,本公开提供了通过向受试者共同施用与有效量的一种或多种代谢抑制剂组合的芬氟拉明或其药学可接受盐来治疗癫痫或神经相关疾病的方法。

[0021] 在可选的实施方案中,所述神经相关疾病为德拉韦综合征,或为伦诺克斯-加斯托综合征,或为多泽综合征,或为韦斯特综合征。

[0022] 又一方面,本公开提供了通过给受试者共同施用与有效量的一种或多种代谢抑制剂组合的芬氟拉明或其药学可接受盐来抑制受试者食欲的方法。

[0023] 还提供了用于实施主题方法的药物组合物。

[0024] 本发明的一方面为用于抑制第一药物的代谢的制剂,该第一药物的代谢的特征在于具有不良反应的代谢物的形成,所述制剂包括:

[0025] 所述第一药物和CYP450酶抑制剂形式的第二药物,

[0026] 其中,所述CYP450酶抑制剂下调所述第一药物的所述代谢物的形成。

[0027] 本发明的另一方面为用于治疗患者的制剂,所述制剂包括:

[0028] 第一药物,所述第一药物的特征在于作用于5-HT受体,并进一步在于作用于5-HT2B受体的具有已知不良反应的代谢物的形成;和

[0029] CYP450酶抑制剂形式的第二药物,

[0030] 其中,所述CYP抑制剂下调所述第一药物的所述代谢物的形成。

[0031] 本发明的又一方面为用于预防、减轻或改善被诊断患有神经性疾病的患者的癫痫发作的制剂,所述制剂包括:

[0032] 第一药物,所述第一药物的特征在于作用于5-HT受体,以及作用于5-HT2B受体的具有已知不良反应的代谢物的形成;和

[0033] CYP抑制剂形式的第二药物,

[0034] 其中,所述CYP抑制剂下调所述第一药物的所述代谢物的形成。

[0035] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述患者被诊断患有难治性癫痫的形式。

[0036] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中所述难治性癫痫的形式选自由德拉韦综合征、伦诺克斯-加斯托综合征、多泽综合征和韦斯特综合征组成的组。

[0037] 本发明的一方面为用于抑制受试者食欲的制剂,所述制剂包括:

[0038] 第一药物,所述第一药物的特征在于作用于5-HT受体,以及作用于5-HT2B受体的具有已知不良反应的代谢物的形成;和

[0039] CYP抑制剂形式的第二药物,

[0040] 其中,所述CYP抑制剂下调所述第一药物的所述代谢物的形成。

[0041] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述第一药物为芬氟拉明且所述有害代谢物为去乙芬氟拉明。

[0042] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述一种或多种代谢抑制剂为CYP450抑制剂。

[0043] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述CYP450抑制剂选自由

CYP1A2抑制剂、CYP2B6抑制剂、CYP2C9抑制剂、CYP2C19抑制剂、CYP2D6抑制剂和CYP3A4抑制剂组成的组。

[0044] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述一种或多种代谢抑制剂选自由司替戊醇、氧异安定和大麻二酚组成的组。

[0045] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述CYP抑制剂为大麻二酚。

[0046] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,所述制剂还包括,向受试者共同施用有效量的共治疗剂,所述共治疗剂选自由乙酰唑胺(acetazolamide)、巴比沙隆(barbexaclone)、贝克拉胺(beclamide)、布瓦西坦(brivaracetam)、安非他酮(buproprion)、西那普兰(cinacalet)、氧异安定、氯硝西泮(clonazepam)、氯拉卓酸(clorazepate)、地西泮(diazepam)、双丙戊酸(divaloproex)、醋酸艾司利卡西平(eslicarbazepine acetate)、乙噁二酮(ethadione)、乙妥英(ethotoin)、非氨酯(felbamate)、加巴喷丁(gabapentin)、拉科酰胺(lacosamide)、劳拉西泮(lorazepam)、美芬妥因(mephenytoin)、醋甲唑胺(methazolamide)、甲琥胺(methsuximide)、甲基苯巴比妥(methylphenobarbitol)、咪达唑仑(midazolam)、尼美西泮(nimetazepam)、硝西泮(nitrazepam)、奥卡西平(oxcarbazepine)、甲乙双酮(paramethadione)、吡仑帕奈(perampanel)、吡拉西坦(piracetam)、苯乙酰脲(phenacemide)、苯丁酰脲(pheneturide)、苯琥胺(phensuximide)、苯妥英(phenytoin)、溴化钾(potassium bromide)、普瑞巴林(pregabalin)、普里米酮(primidone)、瑞替加滨(retigabine)、卢非酰胺(rufinamide)、塞曲西坦(seletracetam)、丙戊酸钠(sodium valproate)、司替戊醇、舒噻嗪(sultiame)、替马西泮(temazepam)、噻加宾(tiagabine)、托吡酯(topiramate)、三甲双酮(trimethadione)、戊诺酰胺(valnoctamide)、丙戊酰胺(valpromide)、氨已烯酸(vigabatrin)、唑尼沙胺(zonisamide)及其药学可接受盐组成的组。

[0047] 本发明的一方面为用于抑制芬氟拉明的代谢的制剂,其特征在于,去乙芬氟拉明的形成,所述制剂包括:

[0048] 芬氟拉明和CYP450酶抑制剂,

[0049] 其中,所述CYP450酶抑制剂下调去乙芬氟拉明的形成。

[0050] 本发明的另一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述患者被诊断患有难治性癫痫的形式。

[0051] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中所述难治性癫痫的形式选自由德拉韦综合征、伦诺克斯-加斯托综合征、多泽综合征和韦斯特综合征组成的组。

[0052] 本发明的一方面为用于抑制受试者食欲的制剂,所述制剂包括:

[0053] 治疗有效量的芬氟拉明;和

[0054] CYP抑制剂;

[0055] 其中,所述CYP抑制剂下调去乙芬氟拉明的形成。

[0056] 本发明的又方面为用于上述用途的制剂,其中,所述CYP抑制剂为CYP450抑制剂。

[0057] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述CYP450抑制剂选自由CYP1A2抑制剂、CYP2B6抑制剂、CYP2C9抑制剂、CYP2C19抑制剂、CYP2D6抑制剂和CYP3A4抑制剂组成的组。

[0058] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述抑制剂选自由司替戊醇、氧

异安定和大麻二酚组成的组。

[0059] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述CYP抑制剂为大麻二酚。

[0060] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,所述制剂还包括有效量的附加药剂,所述附加药剂选自由乙酰胺胍、巴比沙隆、贝克拉胺、布瓦西坦、安非他酮、西那普兰、氧异安定、氯硝西泮、氯拉卓酸、地西泮、双丙戊酸、醋酸艾司利卡西平、乙噁二酮、乙妥英、非氨酯、加巴喷丁、拉科酰胺、劳拉西泮、美芬妥因、醋甲唑胺、甲琥胺、甲基苯巴比妥、咪达唑仑、尼美西泮、硝西泮、奥卡西平、甲乙双酮、吡仑帕奈、吡拉西坦、苯乙酰脲、苯丁酰脲、苯琥胺、苯妥英、溴化钾、普瑞巴林、普里米酮、瑞替加滨、卢非酰胺、塞曲西坦、丙戊酸钠、司替戊醇、舒噻嗪、替马西泮、噻加宾、托吡酯、三甲双酮、戊诺酰胺、丙戊酰胺、氨己烯酸、唑尼沙胺及其药学可接受盐组成的组。

[0061] 本发明的一方面为用于减少芬氟拉明的治疗剂量的制剂,所述制剂包括:

[0062] 芬氟拉明;和

[0063] 大麻二酚,

[0064] 其中,所述芬氟拉明以比治疗针对被治疗的适应症的患者时所需的治疗剂量低至少20%的量使用。

[0065] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所使用的芬氟拉明的量至少减少30%。

[0066] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所使用的芬氟拉明的量至少减少40%。

[0067] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所使用的芬氟拉明的量至少减少50%。

[0068] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所使用的芬氟拉明的量至少减少60%。

[0069] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所使用的芬氟拉明的量至少减少70%。

[0070] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所施用的芬氟拉明的量至少减少80%。

[0071] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所施用的芬氟拉明的量至少减少90%。

[0072] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述治疗的适应症为食欲抑制。

[0073] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述治疗的适应症为难治性癫痫。

[0074] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中所述难治性癫痫选自由德拉韦综合征、伦诺克斯-加斯托综合征和多泽综合征组成的组。

[0075] 本发明的一方面为用于减少第一药物的治疗剂量的制剂,所述制剂包括:

[0076] 第一药物;和

[0077] 第二药物,其为CYP450酶抑制剂,

[0078] 其中,所述第一药物以比用于被治疗的适应症时所需的治疗剂量低至少20%的量施用。

[0079] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所使用的所述第一药物的量至少减少30%。

[0080] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所使用的所述第一药物的量至少减少40%。

[0081] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所使用的所述第一药物的量至少减少50%。

[0082] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所使用的所述第一药物的量至少减少60%。

[0083] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所使用的所述第一药物的量至少减少70%。

[0084] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所使用的所述第一药物的量至少减少80%。

[0085] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所使用的所述第一药物的量至少减少90%。

[0086] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述第一药物为芬氟拉明且所述治疗的适应症为食欲抑制。

[0087] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中,所述CYP450酶抑制剂为大麻二酚且所述治疗的适应症为难治性癫痫。

[0088] 本发明的又一方面为用于上述用途的制剂,其中所述难治性癫痫选自由德拉韦综合征、伦诺克斯-加斯托综合征和多泽综合征组成的组。

[0089] 如下面更全面的描述,根据阅读通过共同施用芬氟拉明或其药学等同的盐与一种或多种代谢抑制剂来治疗癫痫或神经性病症的详细说明,本发明的这些和其他目的、优点及特征对于本领域的技术人员将变得显而易见。

附图说明

[0090] 当结合附图阅读时,从以下详细描述中可以最好地理解本发明。强调的是,根据惯例,附图的各种特征不是按比例的。相反,为了清楚起见,各种特征的尺寸被任意扩大或缩小。附图中包括以下图片。

[0091] 图1为详述了在实施例1中详述的临床试验期间,在三个研究周期中的每一个之上的评估和血浆取样的表格形式的流程图。

[0092] 图2由显示了如实施例1所描述的共同施用芬氟拉明与司替戊醇、丙戊酸盐和氧异安定对芬氟拉明和去乙芬氟拉明在健康患者中的血浆水平的影响的两个条形图组成。

[0093] 图3为图解表示了实施例2中所描述的基于生理学的药代动力学药物-药物相互作用(PBPK DDI)模型的发展的流程图。

[0094] 图4为实施例2中所描述的基于生理学的药代动力学药物-药物相互作用(PBPK DDI)模型的示意图。

[0095] 图5A至5E为显示了对单独或组合施用以下药物的患者的分析物的血浆水平的变化的时序图:芬氟拉明(0.8mg/kg)、司替戊醇(2500mg)、氧异安定(20mg)、或丙戊酸(25mg/kg至最大1500mg)。图5A是用0.8mg/kg芬氟拉明治疗的受试者的血浆芬氟拉明和去乙芬氟

拉明的变化的时序图。图5B是显示了用0.8mg芬氟拉明组合3500mg司替戊醇、20mg氧异安定和25mg/kg(至最大值1500mg)丙戊酸治疗的受试者中观察到的芬氟拉明和去乙芬氟拉明的血浆水平的变化的时序图。在图5A和5B中,来自实施例1中的研究的观察到的数据点叠加在表示通过运行实施例2中所描述的PBPK DDI模型产生的预测的芬氟拉明和去乙芬氟拉明暴露水平的曲线上。图5C为显示了单独或与芬氟拉明组合给予氧异安定的受试者中观察到的氧异安定的血浆水平的变化的时序图。图5D为显示了单独或与芬氟拉明组合给予司替戊醇的受试者中观察到的司替戊醇的血浆水平的变化的时序图。图5E为显示了单独或与芬氟拉明组合给予丙戊酸的受试者中观察到的丙戊酸的血浆水平的变化的时间曲线图。在所有图5C、5D和5E中,来自实施例1中的研究的观察到的数据点叠加在分别表示由实施例2中所描述的PBPK DDI模型产生的预测的氧异安定、司替戊醇或丙戊酸水平的曲线上。

[0096] 图6比较了与司替戊醇、丙戊酸和氧异安定共同施用芬氟拉明对司替戊醇、丙戊酸和氧异安定的血浆水平的观察到的影响(STP/VPA/CLB AUC_{0-72}的百分比变化)和通过实施例2中所描述的PBPK DDI模型预测的对每种药物的影响。

[0097] 图7A至图7F由图表7A、7B、7C、7D、7E和7F组成,各图表显示了考虑肾脏排泄和肝脏代谢的特定CYP450酶的清除值,并显示基于文献报道和使用人肝微粒体的培育研究的对总清除率的相对贡献。清除值按如下方式衡量:空白表示无贡献,+表示最小贡献,且++表示部分贡献。基于文献报道和从体外研究结果以及发明人提供的FDA基本和机械静态模型(FDA Basic and Mechanistic Static Models)获得的数据,抑制和诱导值反映了药剂对酶活性的相对强度。抑制和诱导值按如下方式衡量:空白表示无作用,1表示弱作用,而2表示强作用。

[0098] 定义

[0099] 如本文所用,术语“受试者”是指哺乳动物。示例性哺乳动物包括但不限于人类、家畜(例如,狗或猫等)、农场动物(例如,牛、羊、猪或马等)或实验室动物(例如,猴、大鼠、小鼠、兔子或豚鼠等)。在某些实施方案中,受试者为人类。

[0100] 如本文所用,术语“治疗”和“治疗”等是指获得期望的药理学和/或生理学作用。就完全或部分预防疾病或其症状而言,该作用可以是预防性的,和/或就对于疾病和/或由该疾病引起的不良反应的部分或完全治愈而言可以是治疗性的。如本文所用,术语“治疗”、“治疗”、“治疗”或“治疗”不一定意味着完全治愈或消除疾病或病症,且包括抑制潜在有害药物代谢物的形成。在任何程度上减轻任何不希望的疾病或病症的体征或症状都可以被认为是治疗和/或治疗。此外,治疗可包括可能使患者的健康或外表的整体感觉恶化的行为。如本文所用,“治疗”覆盖哺乳动物,尤其是人类中疾病的任何治疗,且包括:(a)防止该疾病发生在可易患该疾病但尚未诊断患病的受试者中;(b)抑制该疾病,即阻止其发展;以及(c)缓解该疾病,即引起该疾病的消退。

[0101] 如本文所用,术语pKa是指酸的酸解离常数(Ka)的负对数(p),且等于在溶液中存在相等浓度的酸及其共轭碱形式的pH值。

[0102] 如本文所用,术语“芬氟拉明活性剂”是指至少部分是芬氟拉明的功能等同物的药剂。在一些情况下,芬氟拉明活性剂是芬氟拉明本身、或其药学可接受盐。在一些情况下,芬氟拉明活性剂是芬氟拉明的结构衍生物。“结构衍生物”是指通过化学反应衍生自类似化合物的化合物。在一些情况下,芬氟拉明活性剂为芬氟拉明的结构类似物,即,如果一个原子

或原子团被另一个原子或原子团取代,理论上能够从另一种化合物产生的化合物,无论该化合物是否已经合成或能够用现有方法合成。在一些情况下,芬氟拉明活性剂可以是芬氟拉明的结构类似物,其中,一个或多个原子被同位素例如氘、^{15}N和^{13}C取代。

[0103] 如本文所用,术语“代谢酶”是指无论通过化学修饰、构象变化,或与另外的化学物质的非公价结合,将一种分子转化为另一种分子的任何酶或生化途径。由代谢酶的作用产生的分子被称为“代谢物”。许多代谢酶和酶系统是本领域中已知的,包括但不限于在肺中发现的细胞色素P450或CYP450酶系统,以及在胞质溶质中发现的葡糖醛酸基转移酶。

[0104] 如本文所用,术语“芬氟拉明代谢酶”是指在体内作用于芬氟拉明或芬氟拉明类似物底物以产生去乙芬氟拉明或去烷基化的(de-alkylated)芬氟拉明型代谢物的任何内源酶。可在主题方法和组合物中利用这些代谢酶的任何合适的抑制剂以阻断芬氟拉明活性剂的代谢。

[0105] 如本文所用,例如“不需要的代谢物”和“不期望的代谢物”等术语是指由于任何原因不期望的代谢物。“有害代谢物”是与一种或多种不良反应相关联的代谢物。有害代谢物的说明性实施例是去烷基化的芬氟拉明代谢物例如去乙芬氟拉明,其活化5HT-2B受体且与心脏瓣膜肥大相关联。通常,有害代谢物可通过任何数量的途径起作用,且可与任何数量的不良反应相关联。

[0106] 本文中使用的“清除”是指从身体移除分子的过程,且包括但不限于将该分子转化为其代谢物的生化途径、以及肾清除。

具体实施方式

[0107] 在描述本发明的方法和组合物之前,应当理解本发明不限于所述的特定方法和组合物,当然,这样的可以改变。也应理解本文中使用的术语仅为了描述特定实施方案的目的,而不是限制性的,因为本发明的范围将仅受所附权利要求的限制。

[0108] 在提供一系列值的情况下,应当理解,除非上下文另有明确规定,否则还具体公开了该范围的上限和下限之间的各中间值,至该下限的单位的十分之一。在规定范围中的任何规定值或中间值(intervening value)和该规定范围中的任何其他规定或中间值之间的各个较小范围都包含在本发明内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括或排除在该范围内,且上下限的任一者、两者都不或两者都包括在这些较小范围中的各范围也包含在本发明内,受限于该规定范围中任何特别排除的限制。在规定范围包括一个或两个限制的情况下,排除那些包括的限制之一或两者的范围也包括在本发明中。

[0109] 除非已经定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。尽管与本文描述的那些类似或等同的任何方法和材料可用于本发明的实践或测试,但现在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并入本文,以公开和描述与所引用的出版物相关的方法和/或材料。应当理解,本公开在有矛盾的程度上取代所结合的出版物的任何公开内容。

[0110] 必须注意的是,如本文和所附权利要求中所使用的,除非上下文另有明确说明,否则单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数参照对象,。因此,例如,提及“化合物”包括多种这样的化合物,并且提及“该方法”包括提及一种或多种方法及本领域技术人员已知的其等同物,等等。

[0111] 本文讨论的出版物仅仅是为了它们在本申请的提交日之前的公开内容而提供的。本文中的任何内容均不应被解释为承认本发明无权凭借在先发明而先于这些出版物。此外,提供的出版日期可与实际出版日期不同,该试剂出版日期可能需要单独确认。

[0112] 概述

[0113] 本发明背后的基本概念是提供使用某些药物的组合物的治疗的制剂和方法,其中,具有已知益处的第一药物代谢成具有不良反应的代谢物,其中该第一药物与抑制该第一药物变为具有不良作用的代谢物的代谢的第二药物一起施用。

[0114] 本发明是基于当具有不良作用的代谢物的某些第一药物与某些第二药物共同施用时,减少了患者对毒性代谢物的暴露,而对该第一药物的暴露保持在治疗水平内的意外发现。在一个示例性组合中,该第一药物为芬氟拉明活性剂,并且该第二药物为大麻二酚。当芬氟拉明与大麻二酚组合施用时,去乙芬氟拉明的形成被下调,而芬氟拉明的血浆浓度保持在治疗水平内。除了包括芬氟拉明和大麻二酚的多药物组合外,还考虑并在本文中公开了其他实施方案。

[0115] 药物组合物的总体目的是使得使用第一药物治疗患者的一系列不同的疾病和病症,同时避免该第一药物的代谢物的不良副作用成为可能。进一步的目的是提供组合物疗法,其中第二药物增强第一药物的治疗功效。进一步的目的是提供组合疗法,其中第二药物除了由第一药物提供的治疗作用外还提供治疗益处。

[0116] 本发明提供的以及本文公开的方法和多药物组合物代表了对在现有技术之上的改进,与仅使用第一药物的方法和组合物相比,它们提供了改进的患者安全性的优点。进一步地,本发明提供的方法和组合物的某些实施方案允许在减少第一药物的剂量,同时保持与当作为单药疗法使用时,由较高剂量的第一药物提供的功效相等的功效。进一步地,本发明提供的方法和组合物的某些实施方案允许增加的第一药物的剂量而不增加当作为单药疗法时,与较低剂量的第一药物相关联的安全风险。进一步地,本发明提供的方法和组合物的某些实施方案相对于仅使用第一药物的方法和组合物显示出改进的功效。最后,本发明提供的方法和组合物的某些实施方案提供了除第一药物的治疗作用外的治疗作用。

[0117] 多药物组合物

[0118] 本公开提供的发明的方面包括多药物组合物,其中,具有已知治疗益处且代谢成具有不良反应的代谢物的第一药物,与抑制该代谢物的形成的第二药物一起施用。

[0119] 在本发明的多药物组合物中有用的治疗剂包括芬氟拉明活性剂,该芬氟拉明活性剂包括但不限于芬氟拉明及其药学可接受盐。还考虑了包括但不限于芬氟拉明结构类似物的其他治疗剂。

[0120] 如上讨论且不受理论束缚,芬氟拉明被细胞色素P450酶代谢成去乙芬氟拉明,该细胞色素P450酶包括但不限于CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4,。如上讨论且不受理论束缚,去乙芬氟拉明为5HT2B激动剂,且可能是与药物相关联的不良心脏和肺部反应的原因。通过与选择的第二药物组合施用芬氟拉明可减少或消除这些影响,该第二药物抑制芬氟拉明变为去乙芬氟拉明的代谢,这下调了去乙芬氟拉明的产生。最终结果是以将芬氟拉明保持在治疗水平内的同时显著降低患者对去乙芬氟拉明的暴露的方式,增加芬氟拉明与去乙芬氟拉明AUC_{0-72}值的比例。图7A和图7B呈现了在这些化合物的总清除中的特定酶的贡献。

[0121] 因此,在一方面,本公开提供了多药物组合物,其中芬氟拉明与抑制芬氟拉明通过一种或多种CYP450酶变为去乙芬氟拉明的代谢的第二药物共同施用。在不同的实施方案中,第二药物为一种或多种的CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4抑制剂。在不同的实施方案中,第二药物为CYP1A2的抑制剂。在不同的实施方案中,第二药物为CYP2B6的抑制剂。在不同的实施方案中,第二药物为CYP2C9的抑制剂。在不同的实施方案中,第二药物为CYP2C19的抑制剂。在不同的实施方案中,第二药物为CYP2D6的抑制剂。在不同的实施方案中,第二药物为CYP3A4的抑制剂。

[0122] 多种抗癫痫药物是代谢途径的抑制剂和诱导剂。所选药剂的效果在图7C至7F中呈现。在抗癫痫药物中,司替戊醇和氧异安定最常用于治疗德拉韦综合征。司替戊醇强烈抑制CYP1A2和CYP3A4,也抑制CYP2C9和CYP2C19,尽管强度较低。参见图7C,基于欧洲药品管理局欧洲公众评估报告对司替戊醇的审查(2009年7月1日首次发表),Tran et al.,Clin Pharmacol Ther.1997 Nov;62(5):490-504,and Moreland et al.,Drug Metab Dispos.1986 Nov-Dec;14(6):654-62.氧异安定是CYP3A4的弱抑制剂。参见有关口服使用的Onfi(氧异安定)片剂的FDA批准标签文本(2011年10月21日)。进一步地,有证据表明氧异安定强烈抑制CYP2D6。参见图7D。

[0123] 实施例1描述了在健康志愿者中研究芬氟拉明与抗癫痫药物司替戊醇、氧异安定和丙戊酸盐之间的药物-药物相互作用的临床试验。结果显示,共同施用芬氟拉明和这三种药物使患者对去乙芬氟拉明的暴露降低近30%,而使芬氟拉明暴露增加1.67倍。参见图2。这些结果表明,通过共同施用芬氟拉明和代谢抑制剂能够显著降低患者对去乙芬氟拉明的暴露,而将芬氟拉明维持在正常范围内。

[0124] 因此,本公开提供了多药物组合物,其中,芬氟拉明与司替戊醇、氧异安定和丙戊酸盐一起施用。

[0125] 实施例2描述了用于量化芬氟拉明和司替戊醇、氧异安定和丙戊酸盐之间的药物-药物相互作用的基于生理学的药代动力学(“PBPK”)模型的开发和评估。参见图3和4。模型模拟的结果显示,将芬氟拉明与单独的司替戊醇、与单独的氧异安定、以及与司替戊醇和氧异安定一起共同施用,显著地降低了患者对去乙芬氟拉明的暴露。参见图6。

[0126] 因此,本公开提供了多药物组合物,其中,芬氟拉明与选自司替戊醇、氧异安定以及司替戊醇和氧异安定的组合物的第二药物施用。在一个示例性实施方案中,多药物组合物包括与司替戊醇共同施用的芬氟拉明。在一个示例性实施方案中,多药物组合物包括与氧异安定共同施用的芬氟拉明。在一个示例性实施方案中,多药物组合物包括与司替戊醇和氧异安定共同施用的芬氟拉明。

[0127] 最近,已显示大麻二酚对几种CYP450酶发挥抑制作用。它是CYP1A2(时间依赖性效应)、CYP2B6和CYP3A4的强力抑制剂,且对CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6也具有抑制作用。参见图7F。

[0128] 实施例3详述了实施例2中描述的PBPK模型的细化,以提供对模拟共同施用芬氟拉明与单独或与其他药物组合的大麻二酚(对共同施用那些药物的患者中芬氟拉明和去乙芬氟拉明暴露的影响的能力。通过比较由模型预测的芬氟拉明和去乙芬氟拉明暴露量的变化和健康志愿者中观察的那些变化来评估该模型。

[0129] 因此,本公开提供了多药物组合物,其中,第一药物为芬氟拉明,该第一要务与第

二药物共同施用,该第二药物为大麻二酚。

[0130] 本文公开的多药物组合物还可包括除第一和第二药物外的一种或多种附加药物。第三或更多药物可以是代谢抑制剂,该代谢抑制剂通过与第二种相同或不同代谢酶或途径进一步抑制来自第一药物(治疗剂)的有害代谢物的形成;或者该第三或更多药物可以为提供进一步治疗益处的药剂,例如通过增强第一药物的功效或提供附加的治疗益处;或者该第三或更多药物可以为既是代谢抑制剂也是提供进一步治疗益处的药剂的。在这方面有利益性的药物包括但不限于乙酰脞胺、巴比沙隆、贝克拉胺、布瓦西坦、安非他酮、西那普兰、氧异安定、氯硝西泮、氯拉卓酸、地西泮、双丙戊酸、醋酸艾司利卡西平、乙噁二酮、乙妥英、非氨酯、加巴喷丁、拉科酰胺、劳拉西泮、美芬妥因、醋甲唑胺、甲琥胺、甲基苯巴比妥、咪达唑仑、尼美西泮、硝西泮、奥卡西平、甲乙双酮、吡仑帕奈、吡拉西坦、苯乙酰脲、苯丁酰脲、苯琥胺、苯妥英、溴化钾、普瑞巴林、普里米酮、瑞替加滨、卢非酰胺、塞曲西泮、丙戊酸钠、司替戊醇、舒噻嗪、替马西泮、噻加宾、托吡酯、三甲双酮、戊诺酰胺、丙戊酰胺、氨己烯酸、唑尼沙胺及其药学可接受盐。

[0131] 方法

[0132] 本公开提供了方法,其中具有已知益处的第一药物被代谢成具有不良反应的代谢物,其中第一药物与抑制代谢物的形成的第二药物一起施用。以上描述了在实践本发明中有用的药物的实施例。

[0133] 一方面,本公开提供了向有芬氟拉明活性剂需要的受试者施用芬氟拉明活性剂的方法,例如,用于患有可通过芬氟拉明活性剂可治疗的疾病或病症的宿主的治疗(如本文更详细所述)。本发明方法的另一方面是将芬氟拉明活性剂与抑制去乙芬氟拉明的形成的第二药物组合施用给受试者。

[0134] 一方面,本文提供的多药物组合物可用于治疗患有或已被诊断为患有疾病或紊乱的患者,或经历他们需要治疗的症状的患者,例如已被诊断为患有包括但不限于德拉韦综合征、伦诺克斯-加斯托综合征、多泽综合征以及韦斯特综合征的小儿癫痫性脑病的患者,或经历小儿难治性癫痫的患者,或易患癫痫猝死症(SUDEP)的患者,或被诊断为患有阿尔兹海默病和肥胖的患者。一方面,本文提供的多药物组合物可用于治疗、降低或改善与此类疾病或紊乱相关的症状的频率和/或严重性。

[0135] “与...组合”或“与...结合”是指在芬氟拉明活性剂的同时至约1小时或更长时间,例如,约2小时或更长、约3小时或更长、约4小时或更长、约5小时或更长、约6小时或更长、约7小时或更长、约8小时或更长、约9小时或更长、约10小时或更长、约11小时或更长、约12小时或更长、约13小时或更长、约14小时或更长、约15小时或更长、约16小时或更长、约17小时或更长、约18小时或更长、约19小时或更长、约20小时或更长、约21小时或更长、约22小时或更长、约23小时或更长、约或24小时或更长,之前或之后的任何地方施用一定量的代谢酶抑制剂。也就是说,在某些实施方案中,依次施用芬氟拉明活性剂和代谢酶抑制剂,例如,在代谢酶抑制剂之前或之后施用芬氟拉明活性剂。在其他实施方案中,同时施用芬氟拉明活性剂和代谢酶抑制剂,例如,芬氟拉明活性剂和代谢酶抑制剂作为两种单独的制剂、或组合成施用给受试者的单一组合物同时施用。无论如上所述依次或同时施用芬氟拉明活性剂和代谢酶抑制剂,或其任何有效的变化,为了本发明的目的,认为药剂一起或组合施用。两种药剂的施用途径可以变化,其中施用的代表性途径在下面更详细地描述。

[0136] 在本发明的实施方案中,可以使用抑制代谢酶抑制剂的剂量的任何代谢酶。特定代谢抑制剂的剂量通常在特定范围内,但将根据包括但不限于患者的年龄、体重、CYP2C19代谢活性以及肝损伤的存在度(presence)和程度的因素而变化。这种剂量小于导致不期望的副作用的代谢酶抑制剂的日剂量。

[0137] 因此,对于大麻二酚,可以使用约0.5mg/kg/天至约25mg/kg/天的剂量,例如小于约0.5mg/kg/天、约0.6mg/kg/天、约0.7mg/kg/天、约0.75mg/kg/天、约0.8mg/kg/天、约0.9mg/kg/天、约1mg/kg/天、约2mg/kg/天、约3mg/kg/天、约4mg/kg/天、约5mg/kg/天、约6mg/kg/天、约7mg/kg/天、约8mg/kg/天、约9mg/kg/天、约10mg/kg/天、约1mg/kg/天、约12mg/kg/天、约13mg/kg/天、约14mg/kg/天、约15mg/kg/天、约16mg/kg/天、约17mg/kg/天、约18mg/kg/天、约19mg/kg/天、约20mg/kg/天、约21mg/kg/天、约22mg/kg/天、约23mg/kg/天、约24mg/kg/天、至约25mg/kg/天。

[0138] 对于氧异安定,根据FDA指南,根据取决于患者的体重、耐受性和反应的起始剂量、剂量调整(dose titration)和最大剂量给药。因此,对于氧异安定,可以使用约5mg/kg/天至约40mg/kg/天的剂量,例如约5mg/天、约7.5mg/天、约10mg/天、约12.5mg/天、约15mg/天、约17.5mg/天、约20mg/天、约22.5mg/天、约25mg/天、约27.5mg/天、约30mg/天、约32.5mg/天、约35mg/天、约37.5mg/天、至约40mg/天。

[0139] 对于司替戊醇,根据FDA指南,根据取决于患者的体重、耐受性和反应的起始剂量、剂量滴定和最大剂量给药。因此,对于司替戊醇,可以使用约20mg/kg/天至约50mg/kg/天的剂量,例如约20mg/kg/天、约21mg/kg/天、约22mg/kg/天、约23mg/kg/天、约24mg/kg/天、约25mg/kg/天、约26mg/kg/天、约27mg/kg/天、约28mg/kg/天、约29mg/kg/天、约30mg/kg/天、约31mg/kg/天、约32mg/kg/天、约33mg/kg/天、约34mg/kg/天、约35mg/kg/天、约36mg/kg/天、约37mg/kg/天、约38mg/kg/天、约39mg/kg/天、约40mg/kg/天、约41mg/kg/天、约42mg/kg/天、约43mg/kg/天、约44mg/kg/天、约45mg/kg/天、约46mg/kg/天、约47mg/kg/天、约48mg/kg/天、约49mg/kg/天、至约50mg/kg/天。

[0140] 如上所指出的,代谢酶抑制剂的给药量可基于患者的体重或可预设为将随着抑制剂变化的量,例如以微克/天、mg/天或g/天表示或作为更频繁或更不频繁施用的剂量表示。通常,应当为患者使用在抑制芬氟拉明活性剂的代谢上有效的最小剂量。

[0141] 通常,已知的抑制剂具有推荐的给药量。在最新版本的医师案头参考(Physician's Desk Reference,PDR)或http://emedicine.medscape.com/中提供了这些推荐的给药量,二者通过引用并入本文,特别是关于任何抑制剂,更特别是关于为这些抑制剂药物推荐的给药量。

[0142] 关于本发明,抑制剂可以以推荐给药量使用或可在推荐的给药量的约1/100至100倍、或从1/10至约10倍、或从约1/5至约5倍、或从约1/2至约2倍的范围内使用,或在这些范围之间的任何增量1/10的量。

[0143] 在一些情况下,芬氟拉明剂量可相对于与其一起施用的共治疗剂的剂量来确定,使得患者对芬氟拉明的暴露保持在治疗范围内,而共治疗剂的剂量不超过推荐的水平和/或最小化或防止已知与共治疗剂相关联的不需要的副作用。例如,可基于芬氟拉明与共治疗剂的摩尔比或重量比来计算芬氟拉明剂量。当芬氟拉明与共治疗剂一起施用时,可根据在治疗水平内提供患者暴露的最低剂量,设定芬氟拉明剂量。芬氟拉明剂量可根据提供患

者对去乙芬氟拉明的暴露的最高剂量设定,该最高剂量不超过由FDA设定的限值,或该最高剂量导致患者将经历一种或多种严重不良反应的增加的风险。

[0144] 关于本发明,芬氟拉明可以在不存在共治疗剂的情况下以推荐用于芬氟拉明的剂量使用,或者可以在从1/100至100倍的范围内、或从1/10至约10倍、或从约1/5至约5倍、或从约1/2至约2倍的范围内使用,或在这些范围之间的任何增量1/10的量。

[0145] 换言之且更具体地说,芬氟拉明可用于患者的治疗。例如,芬氟拉明可用于患有如德拉韦综合征、伦诺克斯-加斯托综合征、多泽综合征或其他难治性癫痫的癫痫形式的患者的治疗中,也可用于食欲抑制。然而,在使用芬氟拉明的任何情况下,它可以与如大麻二酚的酶抑制剂组合使用,从而减少必需的芬氟拉明的剂量以便获得治疗有效的结果,并且大量地减来自少芬氟拉明的不良副作用。

[0146] 当于大麻二酚组合时,芬氟拉明的治疗有效剂量降低。获得期望的治疗效果所需的完全治疗剂量的量的降低预期为约40%±5%。然而,当芬氟拉明与大麻二酚组合(各±5%)时,该降低可为10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。

[0147] 使用芬氟拉明和大麻二酚的组合物治疗患者的这一发现使显著地减少芬氟拉明的剂量变为可能,从而使得用芬氟拉明治疗更广范围的患者的更广范围的适应症而无不良反应。以这种特殊组合,大麻二酚的内含物(inclusion)使减少患者暴露于去乙芬氟拉明(其为芬氟拉明的代谢物)的量成为可能,从而减少副作用。

[0148] 药物制剂

[0149] 还提供了药物制剂。如本文所用,药物制剂是指包括存在于药学可接受媒介物中的一种或多种化合物(单独或在一种或多种附加活性剂的存在下)的组合物。术语“药学可接受的”是指由联邦或州政府的管理机构批准,或者在美国药典或其他用于哺乳动物如人类的公认的药典中列出的。术语“媒介物(vehicle)”是指稀释剂、佐剂、赋形剂或载体,本发明的化合物与媒介物配制用于向哺乳动物施用。

[0150] 赋形剂的选择将部分取决于活性成分,以及用于施用组合物的特定方法。因此,存在多种适合的本发明的药物组合物的制剂。

[0151] 一方面,本公开提供了药物制剂,其中活性剂是芬氟拉明活性剂,即芬氟拉明或其药学可接受盐。用于本发明的方法中的芬氟拉明活性剂的剂型可以通过以药物制剂领域的技术人员已知的方式将芬氟拉明活性剂与一种或多种药学可接受稀释剂、载体和佐剂等组合来制备。用于本发明的方法中的代谢酶抑制剂的剂型可以通过以药物制剂领域的技术人员已知的方式将酶抑制剂与一种或多种药学可接受稀释剂、载体和佐剂等组合来制备。在一些情况下,芬氟拉明活性剂的剂型和代谢酶抑制剂的剂型组合在单一组合物中。

[0152] 举例来说,芬氟拉明活性剂和/或代谢酶抑制剂可以与常规的药学可接受载体和赋形剂(即媒介物)混合,并以水溶液、油、油基或液基乳液、片剂、胶囊、酏剂(elixirs)、混悬剂(suspension)、糖浆剂、圆片剂及散剂等形式使用。在某些实施方案中,此类药物组合物含有约0.1%至约90%重量的芬氟拉明活性剂和/或代谢酶抑制剂,更通常含有约1%至约30%重量的芬氟拉明活性剂和/或代谢酶抑制剂。药物组合物可含有适用于芬氟拉明活性剂或与芬氟拉明剂共同施用的药物的常用载体和赋形剂,其包括:适于与水溶性药物一起使用的载体,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、氯化钠和海藻酸,以及适于与水混溶性差或不混溶的药物一起使用的载体和赋形

剂,如有机溶剂、聚合物等。通常用于本发明的制剂的崩解剂包括交联羧甲基纤维素、微晶纤维素、玉米淀粉、羟基乙酸淀粉钠和海藻酸。

[0153] 本文公开的多药物组合物的特定制剂为液体形式。液体可以为溶液、乳液、胶体或混悬液,例如口服溶液、乳液或糖浆。在一个示例性实施方案中,口服溶液、乳液、胶体或糖浆包括在具有移液管的瓶子中,该移液管以将在给定体积的溶液中获得毫克量标有刻度。液体剂型使调节针对小儿的溶液成为可能,其可施用从0.1mL至50mL的任何地方以及在十分之一毫升增量之间的任何量,因此以0.1、0.2、0.3、0.4mL等施用。

[0154] 液体组合物将通常由芬氟拉明活性剂和/或代谢酶抑制剂或药学可接受盐在具有悬浮剂、防腐剂、表面活性剂、润湿剂、调味剂或着色剂的合适的例如乙醇,丙三醇,山梨糖醇,如聚乙二醇、油或水的非水性溶剂的液体载体中的混悬液、混悬液或溶液组成。可选地,液体制剂可由可重构的粉末制备。

[0155] 本发明的特定制剂为固体形式。

[0156] 本发明的特定制剂为皮肤药贴的形式。

[0157] 实施例

[0158] 提出以下实施例以便向本领域普通技术人员提供如何制备和使用本发明的完整公开和描述,并且不旨在限制发明人认为其发明的范围,也不旨在表示以下实验是全部或仅进行的实验。已经努力确保关于所使用的数字(例如量、温度等)的准确性,但是应该考虑一些实验误差和偏差。除非另有说明,否则份数是重量份,分子量是重均分子量,温度是摄氏度,且压力是大气压或接近大气压。

[0159] 实施例1

[0160] 药物-药物相互作用研究:芬氟拉明与司替戊醇、氧异安定和丙戊酸共同施用对芬氟拉明和去乙芬氟拉明的血浆水平的影响

[0161] 在健康志愿者中使用的临床试验中评估了三药联合方案的共同施用对芬氟拉明代谢以及由此产生的芬氟拉明及其代谢物去乙芬氟拉明的血浆水平的影响。中期结果报告如下。

[0162] A.试验目的和设计

[0163] 设计了随机、非盲(open-label)、单剂量、三向交叉的研究以检验共同施用芬氟拉明与由司替戊醇、氧异安定和丙戊酸组成的三种药物混合物的效果。根据随机分配的六种不同治疗顺序,每个患者依次用三种治疗方案治疗,各治疗方案单独施用。

[0164]

药剂	剂量	给药方案A	给药方案B(司替戊醇给药方案)	给药方案C
芬氟拉明	0.8mg/kg	X	X	
司替戊醇	3,500mg		X	X
氧异安定	20mg		X	X
丙戊酸	25mg/kg (≤1,500mg)		X	X

[0165]

[0166]

治疗顺序	周期1	周期2	周期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

[0167] B.受试者的选择

[0168] 受试者从现有的志愿者库中或通过直接广告招募,在给药前三个月内参与过研究的潜在受试者(prospects)被排除在潜在参与者的库之外。从每个受试者的初级保健医生处获得前12个月的完整病史并进行评估。然后根据下面显示的入选和排除标准评估患者。被选为研究参与者的人员在参与之前进行了筛选访问,以重新评估并确认符合这些标准。

[0169] 1.入选标准

[0170] 1.健康男性。

[0171] 2.非妊娠、非哺乳期的健康女性。

[0172] 3.年龄18至50岁,包括18和50岁在内。

[0173] 4.身体质量指数在19.0至31.0kg/mg^{2}的范围内,且最小体重为50.0kg(包括50kg),筛选时、或超出范围时,研究者认为不具有临床意义。

[0174] 5.在医学上是健康的,没有研究者认为的将排除研究参与的临床显著病症,例如显著的肾内分泌、心脏、精神、胃肠道、肺部或代谢紊乱。受试者应该没有肝功能障碍。

[0175] 6.在他们的临床实验室概况中没有研究者认为的将排除研究参与的临床显著的异常,包括在正常范围之外的肝功能测试。

[0176] 7.至少3个月的非吸烟者(包括电子香烟和尼古丁替代产品),且在筛查和入院时的一氧化碳呼吸测试中测试为阴性(<10ppm)。

[0177] 8.必须同意使用适当的避孕方法。

[0178] 9.非生育潜力的女性受试者必须是手术不育的(例如,由受试者病史确定的输卵管阻塞、子宫切除术、双侧输卵管切除术)或先天性不育的,或绝经后至少2年。有生育潜力的女性必须使用适当的避孕措施。

[0179] 10.能够充分说话、阅读和理解英语,以完成所有研究评估。

[0180] 11.受试者必须自愿提供书面知情同意书。

[0181] 12.研究者认为,受试者必须能够完成研究程序。

[0182] 13.必须愿意遵守研究的要求和限制。

[0183] 在入院/给药前重新评估上述列表中的入选标准2和7。

[0184] 2.排除标准

[0185] 1.怀孕或哺乳期间有生育潜力的女性。

[0186] 2.有怀孕伴侣的男性受试者。

[0187] 3.具有不受控制的血压(BP),即受试者在筛选或入院时具有大于160mmHg或小于90mmHg的仰卧收缩血压和/或大于100mmHg或小于40mmHg的仰卧舒张血压。

[0188] 4.室内空气中的氧饱和度<92%。

[0189] 5.对芬氟拉明、司替戊醇、氧异安定或丙戊酸有过敏反应或特异反应。

[0190] C.评估

[0191] 在图1中呈现的试验流程图表中提供了研究程序的概览。

[0192] D.结果

[0193] 药物-药物(DDI)研究的中期结果如图2所示。基于芬氟拉明和去乙芬氟拉明水平的血浆水平计算AUC_{0-72}值。暴露影响表示为接受组合治疗的患者确定的AUC_{0-72}值与单独接受芬氟拉明的患者确定的AUC_{0-72}值之比。这些结果显示,当芬氟拉明与司替戊醇、氧异安定和丙戊酸的组合共同施用时,患者对芬氟拉明的暴露增加了1.66倍,并且对去乙芬氟拉明的暴露降低了0.59倍。

[0194] 实施例2

[0195] 用于预测药物-药物相互作用的基于生理学的药代动力学("PBPK")模型的开发和评估

[0196] 开发、评估了能够量化潜在的药物-药物相互作用(DDI)并促进芬氟拉明(FEN)的临床试验的剂量合理性的基于生理学的药代动力学(PBPK)模型,然后用于预测共同施用一种或多种抗癫痫药物(AED)、特别是司替戊醇(STP)、丙戊酸(VPA)和氧异安定(CLB)的影响。

[0197] A.模型开发

[0198] 参见图3和4。通过细化来自文献中公布的PBPK模型开发了用于伴随药物(concomitant medications)的PBPK模型;使用分子的基本性质(非结合部分、pKa等)从头开发芬氟拉明模型的。通过在各模拟时间点根据在那个时间点肝脏中伴随药物浓度调整模拟的代谢酶效率来解释药物相互作用。PBPK模型考虑了年龄依赖性因素,例如血流量、组织容量(tissue volume)、肾小球滤过率、CYP成熟度、肝脏内在清除率和生物有效性(bioavailability)。各模型由10个灌注限制组织(perfusion-limited tissues)组成。

[0199] 通过整合生理化特征和体外特性如LogP、pKa和fup来计算FEN及其代谢物去乙芬氟拉明(norFEN)的组织-血浆系数;参见Xenobiotica(2013)43:839。肾脏排泄和肝脏代谢消除了FEN;76%的肝脏内在清除率(CL_{int})转化为norFEN。参见Arch Int Pharmacodyn Ther,(1982)258:15和J Pharmacy Pharmacol(1967)19:49S。

[0200] STP PBPK模型通过已发表的PBPK模型的细化开发,在PBPK模型中,STP仅通过肝脏代谢消除。参见Pharm Res(2015)32:144。细化包含将肾清除的二级消除途径结合到系统中。CLB和VPA PBPK模型均通过之前发表的模型的细化开发。参见Pharm Res(2015)32:144和Eur J Pharm Sci(2014)63:45。

[0201] 对于药物-药物相互作用,通过基于伴随药物的肝脏浓度可逆地抑制CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6介导的肝代谢,描述了司替戊醇和氧异安定对FEN消除的抑制作用。模型开发在Berkeley Madonna进行(第8.3.18节)。

[0202] 组合物中的FEN的肝脏内在清除率(CLint,DDI)可以计算为

[0203] $$\frac{CLint,_{DDI}}{CLint}=\frac{fm,_{CYP1A2}}{1+\frac{C_{STP\,liv}}{K_{I\,1A2}'}}+\frac{fm,_{CYP2D6}}{1+\frac{C_{CLB\,liv}}{K_{I\,2D6}'}}+\frac{fm,_{其他}}{1+\frac{C_{STP\,liv}}{Ki_{其他}'}}+fm,_{CYP2B6}$$

[0204] 其中,$fm,_{其他}$包括$fm,_{CYP3A4}$和$fm,_{CYP2C19}$

[0205] B.模型评估

[0206] 通过比较上述实施例1中描述的研究中观察到的芬氟拉明和去乙芬氟拉明暴露的变化与模型预测的效果来评估该模型。图5A至5E显示了芬氟拉明、去乙芬氟拉明、司替戊醇、氧异安定和丙戊酸的血浆水平的预测的变化与在健康的志愿者中观察到的变化相差很小,从而证明了模型的稳健性。

[0207] C.共同施用芬氟拉明与氧异安定和司替戊醇中的一种或两种对芬氟拉明和去乙芬氟拉明的血浆水平的预测的影响

[0208] PBPK DDI模型用于预测共同施用芬氟拉明与司替戊醇和氧异安定中的一种或两种的影响。结果呈现于图6中。

[0209] 实施例3

[0210] PBPK模型的外推和细化以包括大麻二酚对芬氟拉明暴露的影响

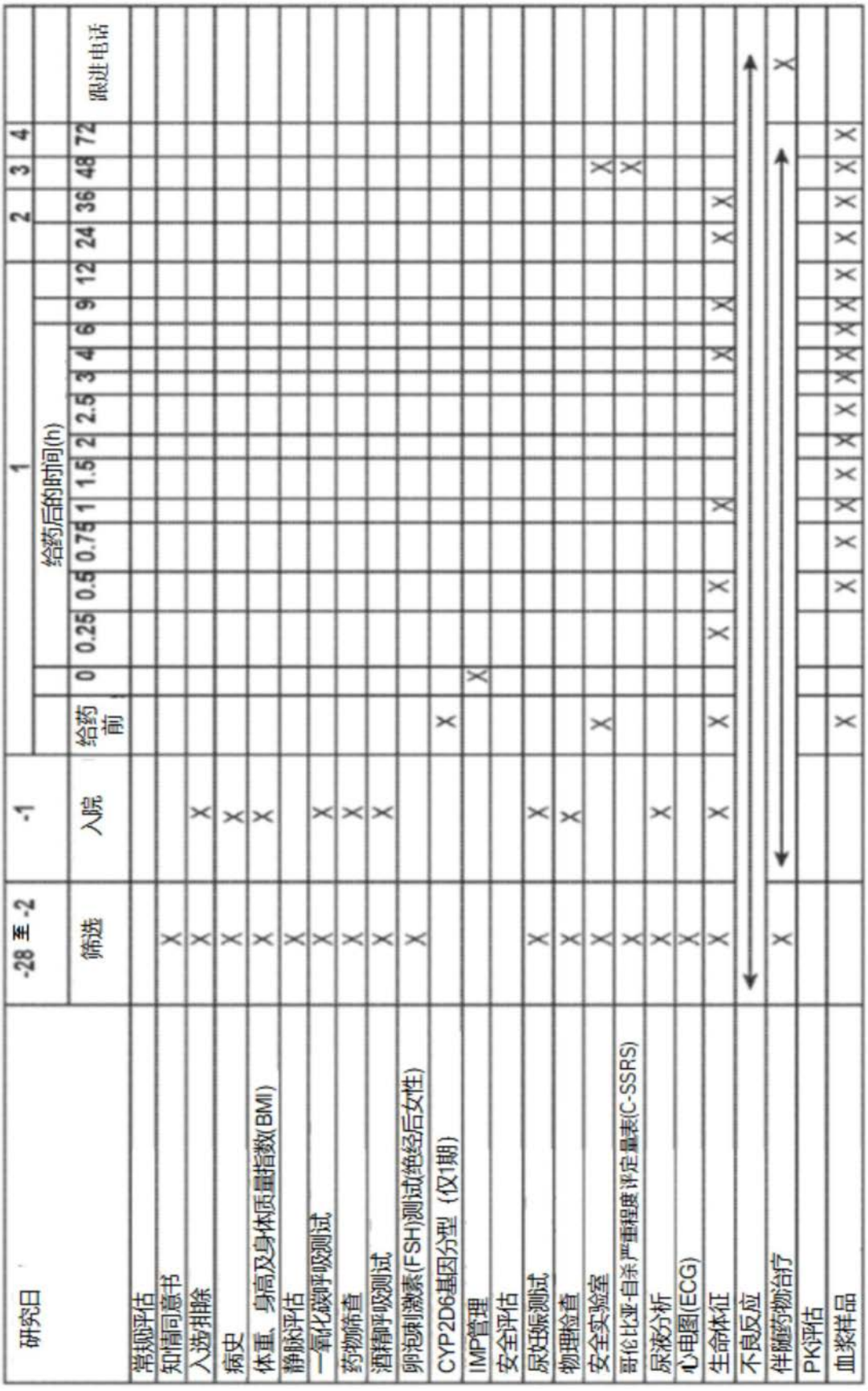
[0211] 进一步细化如实施例2中所描述的开发的模型以提供模拟单独或与其他药物组合共同施用FEN和大麻二酚(CBD)对芬氟拉明和去乙芬氟拉明暴露的影响的能力。特别地,修改实施例2中描述的模型以解释大麻二酚对代谢芬氟拉明的代谢酶,即CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4的抑制作用,以及CBD对CYP1A2的抑制作用的时间依赖性。

[0212] 实施例4

[0213] PBPK模型的外推和细化以包括大麻二酚对芬氟拉明暴露的影响

[0214] 除了用大麻二酚取代司替戊醇和氧异安定、分别以10mg/天和25mg/天的剂量施用外,根据实施例1中描述的方案,在使用健康志愿者的临床试验中评估了包括芬氟拉明和大麻二酚的双药联合方案的共同施用对芬氟拉明代谢物和由此产生的芬氟拉明及其代谢物去乙芬氟拉明的血浆水平的影响。接收芬氟拉明的患者以0.2mg/kg/天或0.8mg/kg/天给药。

[0215] 前面仅说明了本发明的原理。应当领会,虽然未在本文中明确描述或示出,但是本领域的技术人员将能够设计出体现本发明的原理并包括在其精神和范围内各种布置。此外,本文所叙述的所有实施例和条件语言主要旨在帮助读者理解本发明的原理和发明人为促进本领域所贡献的概念,并且应被解释为不限于这些特定叙述的实施例和条件。此外,本文叙述本发明的原理、方面和实施方案以及其具体实施例的所有陈述旨在涵盖其结构和功能等同物。另外,这些等同物旨在包括当前已知的等同物和将来开发的等同物,即,执行相同功能的开发的任何元素,而不管结构如何。因此,本发明的范围不旨在限于本文所示出和描述的示例性实施方案。相反,本发明的范围和精神由所附权利要求体现。



研究日	-28 至 -2	-1	1																			2	3	4	
	筛选	入院	给药前	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	6	9	12	24	36	48	72	跟进电话
				给药后的时间(h)																	
常规评估																					
知情同意书	X																				
入选/排除	X	X																			
病史	X	X																			
体重、身高及身体质量指数(BMI)	X	X																			
静脉评估	X																				
一氧化碳呼吸测试	X	X																			
药物筛查	X	X																			
酒精呼吸测试	X	X																			
卵泡刺激素(FSH)测试(绝经后女性)	X																				
CYP2D6基因分型（仅1期）			X																		
IMP管理				X																	
安全评估			X																		
尿妊娠测试	X	X																			
物理检查	X	X																			
安全实验室	X		X																X		
哥伦比亚-自杀严重程度评定量表(C-SSRS)	X																		X		
尿液分析	X	X																			
心电图(ECG)	X																				
生命体征	X	X	X		X	X		X					X		X		X	X			
不良反应	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→
伴随药物治疗	X	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	X
PK评估																					
血浆样品			X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

图1

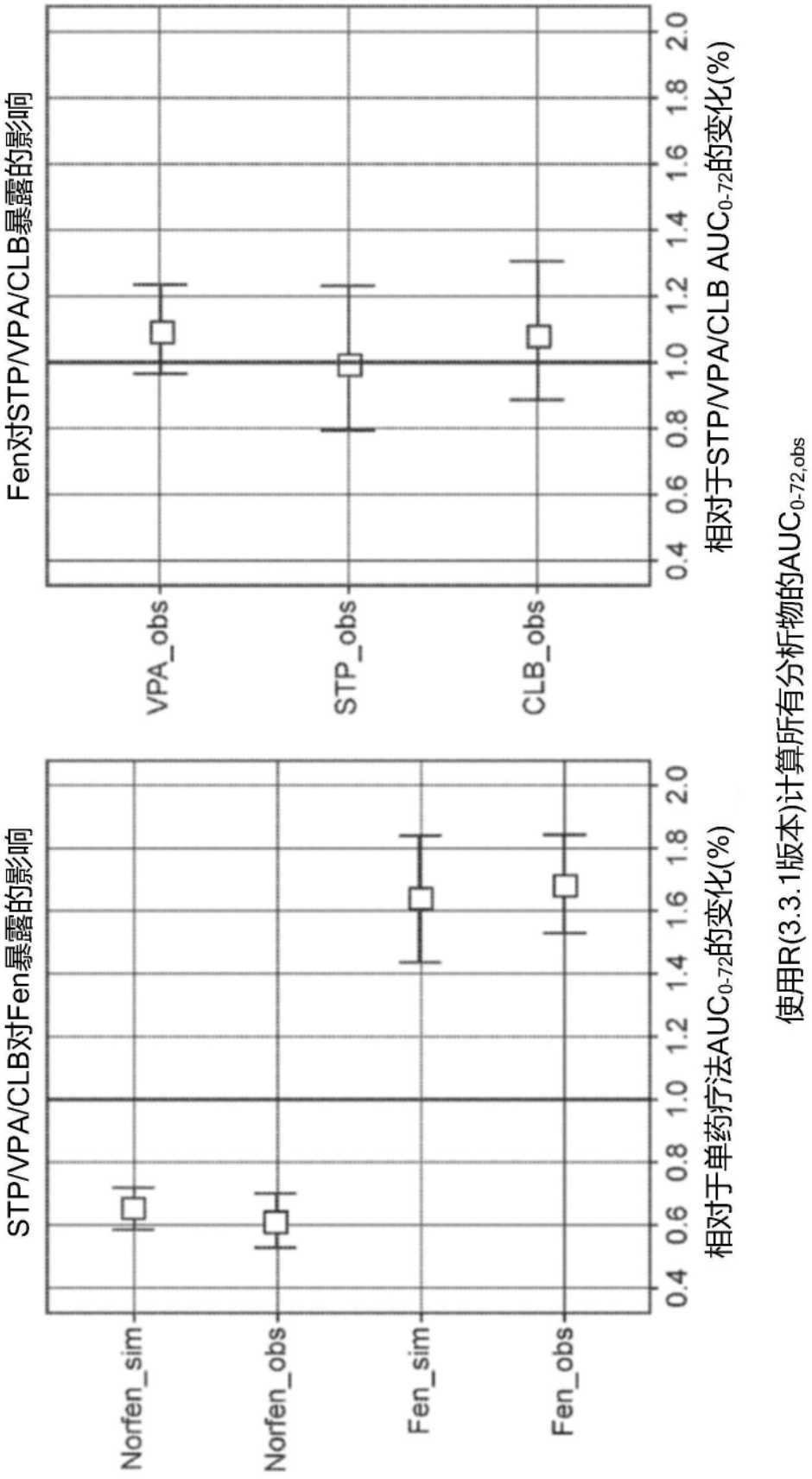

Fen对STP/VPA/CLB暴露的影响
VPA_obs
STP_obs
CLB_obs
0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4 1.6 1.8 2.0
相对于STP/VPA/CLB AUC0-72的变化(%)
STP/VPA/CLB对Fen暴露的影响
Norfen_sim
Norfen_obs
Fen_sim
Fen_obs
0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4 1.6 1.8 2.0
相对于单药疗法AUC0-72的变化(%)
使用R(3.3.1版本)计算所有分析物的AUC0-72,obs

图2

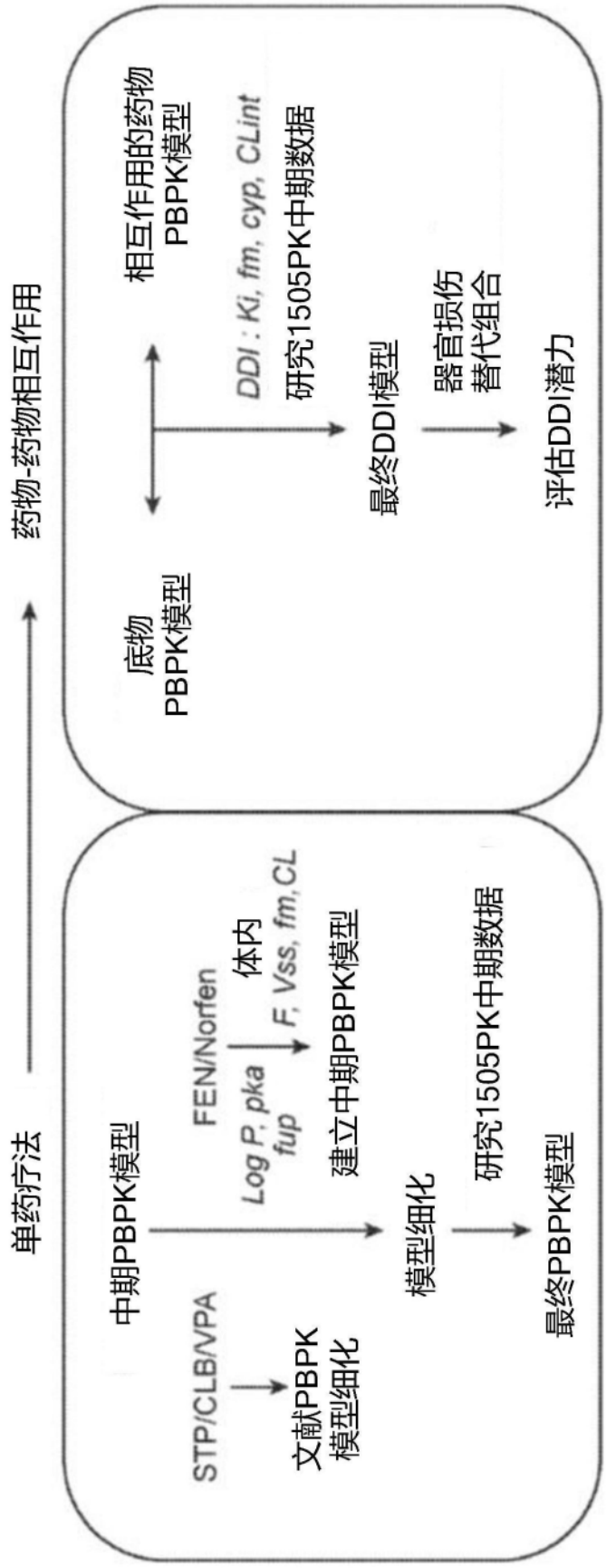

单药疗法
药物-药物相互作用
中期PBPK模型
STP/CLB/VPA
文献PBPK
模型细化
FEN/Norfen
Log P, pka
fup
体内
F, Vss, fm, CL
建立中期PBPK模型
模型细化
研究1505PK中期数据
最终PBPK模型
底物
PBPK模型
相互作用的药物
PBPK模型
DDI : Ki, fm, cyp, CLint
研究1505PK中期数据
最终DDI模型
器官损伤
替代组合
评估DDI潜力

图3

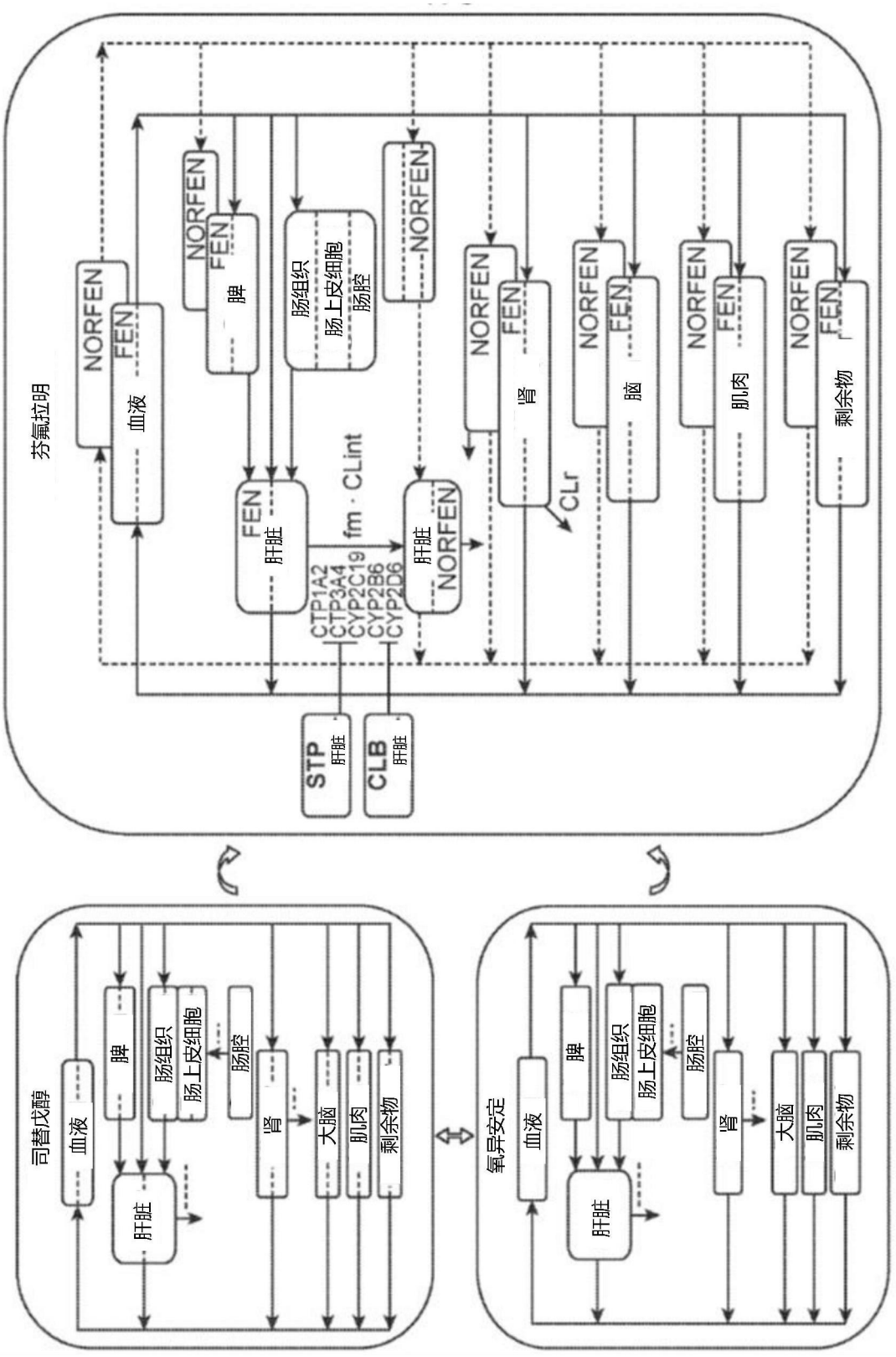

芬氟拉明
NORFEN
FEN
血液
NORFEN
FEN
脾
肠组织
肠上皮细胞
肠腔
NORFEN
FEN
肝脏
fm · CLint
CYP1A2
CYP3A4
CYP2C19
CYP2B6
CYP2D6
肝脏
NORFEN
NORFEN
FEN
肾
CLr
NORFEN
FEN
脑
NORFEN
FEN
肌肉
NORFEN
FEN
剩余物
STP
肝脏
CLB
肝脏
司替戊醇
血液
脾
肠组织
肠上皮细胞
肠腔
肾
大脑
肌肉
剩余物
肝脏
氧异安定
血液
脾
肠组织
肠上皮细胞
肠腔
肾
大脑
肌肉
剩余物
肝脏

图4

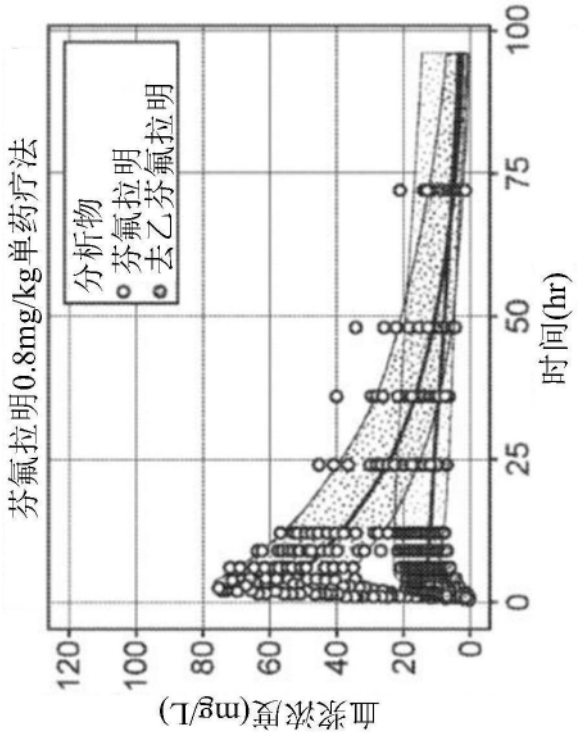

芬氟拉明0.8mg/kg单药疗法
分析物
芬氟拉明
去乙芬氟拉明
血浆浓度(mg/L)
时间(hr)
0
20
40
60
80
100
120
0
25
50
75
100

图5A

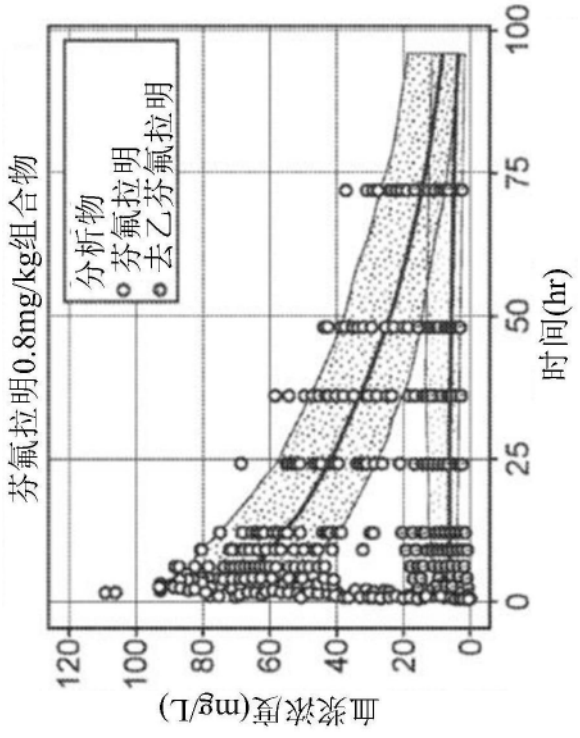

芬氟拉明0.8mg/kg组合物
分析物
芬氟拉明
去乙芬氟拉明
血浆浓度(mg/L)
时间(hr)
0
20
40
60
80
100
120
0
25
50
75
100

图5B

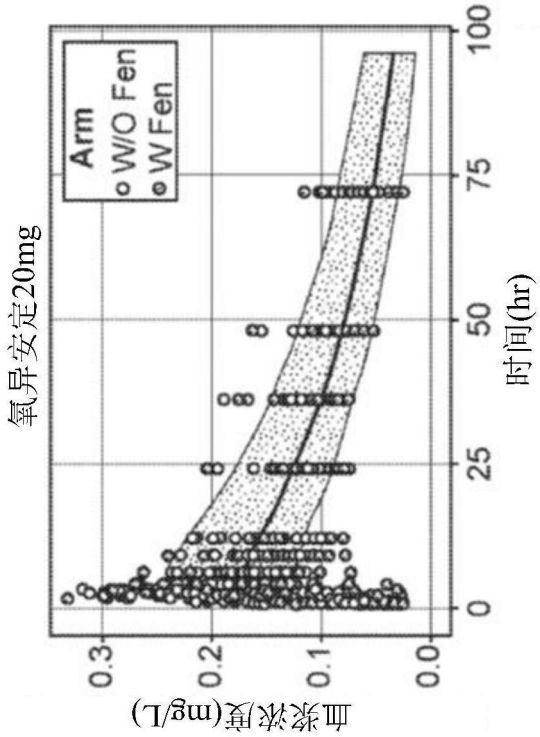

氧异安定20mg
血浆浓度(mg/L)
时间(hr)
Arm
W/O Fen
W Fen
0.0
0.1
0.2
0.3
0
25
50
75
100

图5C

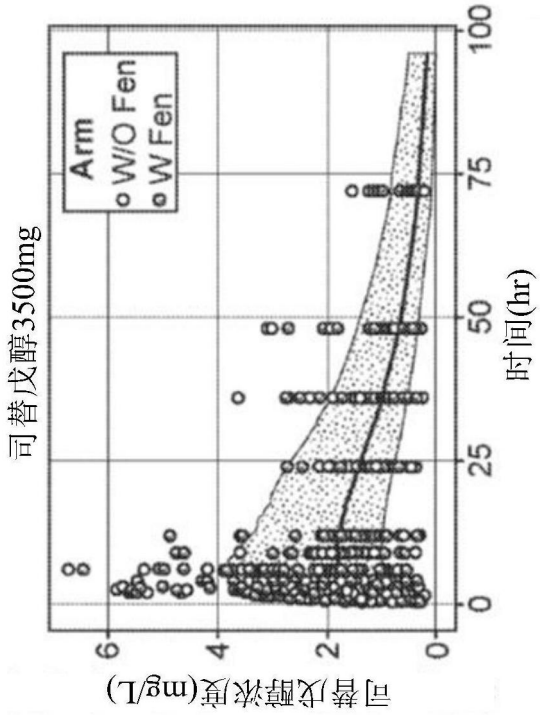

司替戊醇3500mg
司替戊醇浓度(mg/L)
时间(hr)
Arm
W/O Fen
W Fen
0
2
4
6
0
25
50
75
100

图5D

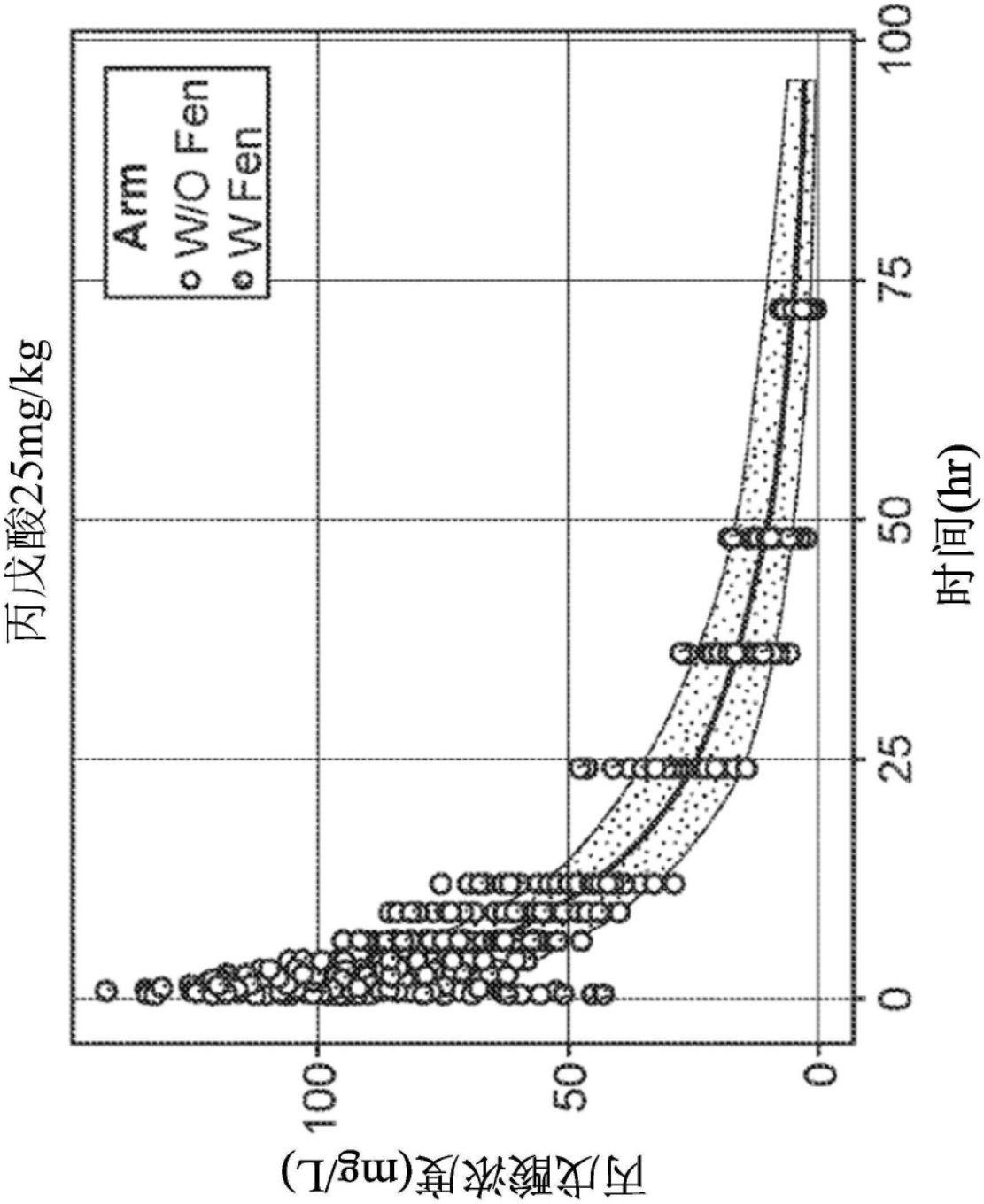


图5E

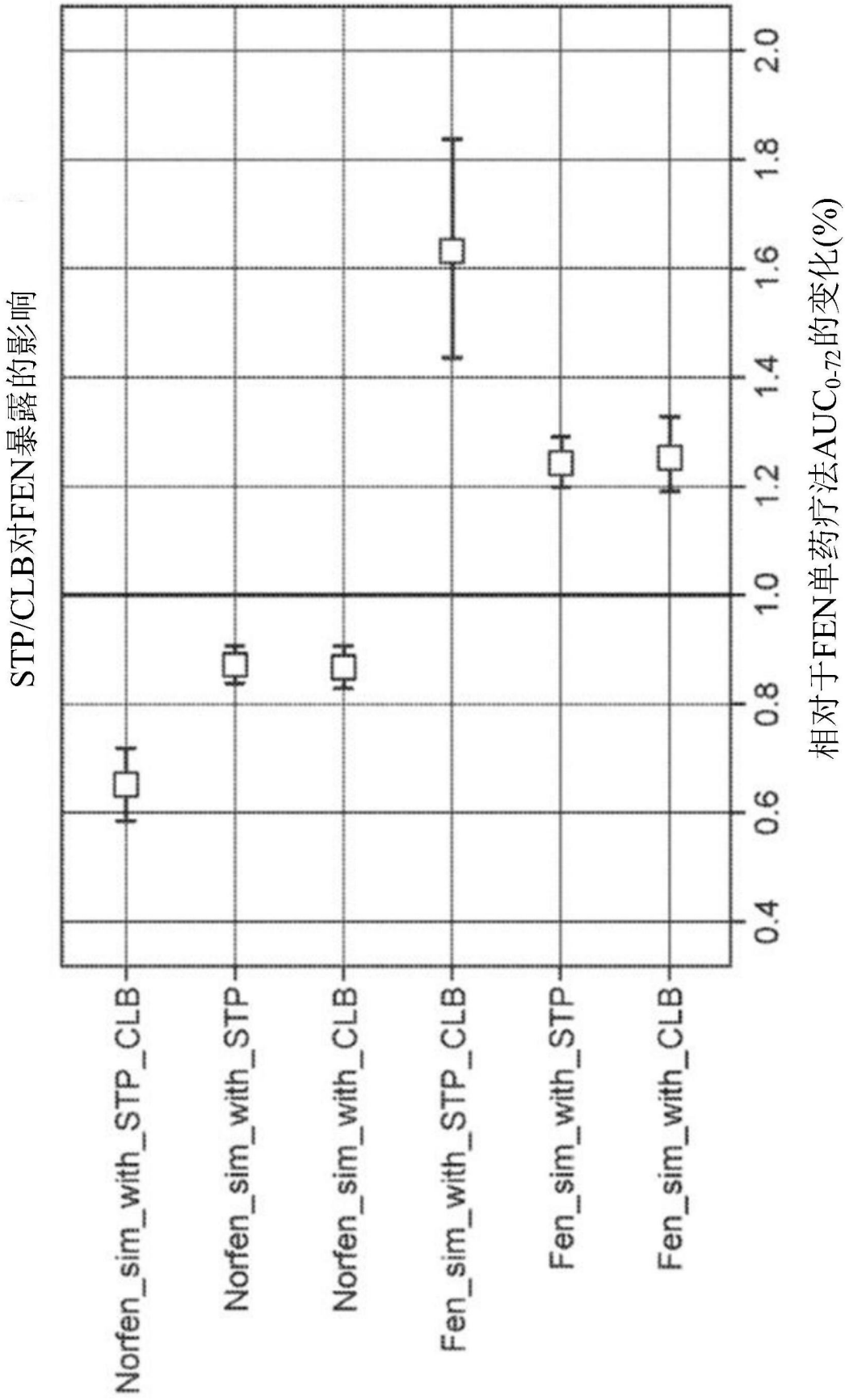
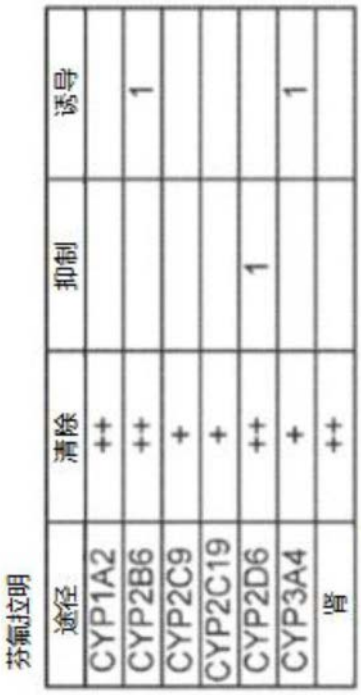

STP/CLB对FEN暴露的影响
Norfen_sim_with_STP_CLB
Norfen_sim_with_STP
Norfen_sim_with_CLB
Fen_sim_with_STP_CLB
Fen_sim_with_STP
Fen_sim_with_CLB
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
相对于FEN单药疗法AUC0-72的变化(%)

图6



芬氟拉明

途径	清除	抑制	诱导
CYP1A2	++		
CYP2B6	++		1
CYP2C9	+		
CYP2C19	+		
CYP2D6	++	1	
CYP3A4	+		1
肾	++		

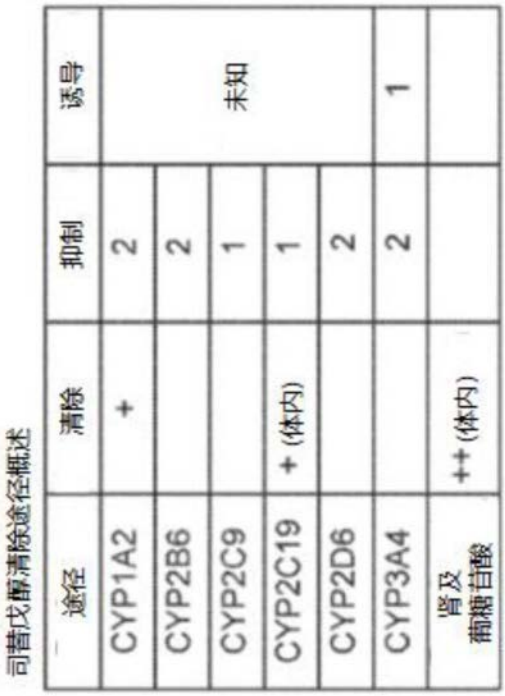
图7A



去乙芬氟拉明

途径	清除	抑制	诱导
CYP2B6			1
CYP2D6		1	
CYP3A4			1

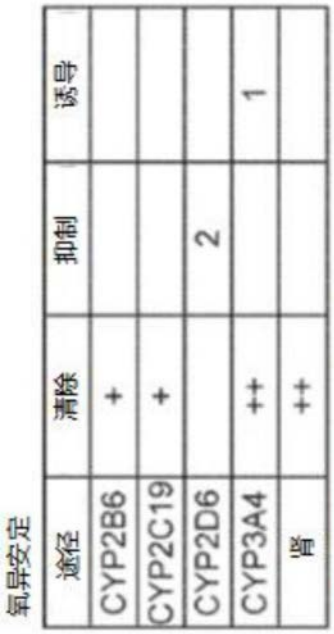
图7B



司替戊醇清除途径概述

途径	清除	抑制	诱导
CYP1A2	+	2	未知
CYP2B6		2	
CYP2C9		1	
CYP2C19	+ (体内)	1	
CYP2D6		2	
CYP3A4		2	1
肾及葡糖苷酸	++ (体内)		

图7C



氧异安定

途径	清除	抑制	诱导
CYP2B6	+		
CYP2C19	+		
CYP2D6		2	
CYP3A4	++		1
肾	++		

图7D

去甲基的氧异安定(N-desmethylclobazem)

途径	清除	抑制	诱导
CYP2C9		1	
CYP2C19	++		
CYP3A4			1
UGT1A4		1	
UGT1A6		1	
UGT2B4		1	
肾	++		

图7E

大麻二酚清除途径概述

途径	清除	抑制	诱导
CYP1A2		2 (时间依赖性)	无 (至1μM)
CYP2B6		2	
CYP2C8		1	
CYP2C9	+	1	
CYP2C19	+	1	
CYP2D6		1	
CYP3A4	++	2	

图7F