



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107595836 A

(43)申请公布日 2018.01.19

(21)申请号 201711077144.7

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

(22)申请日 2011.10.31

代理人 张宇腾 万雪松

(30)优先权数据

61/408622 2010.10.31 US

61/409335 2010.11.02 US

61/416249 2010.11.22 US

61/434379 2011.01.19 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/353(2006.01)

A61P 1/12(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

(62)分案原申请数据

201180063739.1 2011.10.31

(71)申请人 纳珀制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 W.福布斯 E.博尔泰 S.金

P.查图维迪

权利要求书2页 说明书41页 附图3页

(54)发明名称

用于治疗HIV相关性腹泻的方法和组合物

(57)摘要

本发明涉及一种用于治疗HIV相关性腹泻的方法和组合物。本文公开了通过以足以治疗腹泻的量向需要其的患者给药氯离子转运抑制剂来治疗腹泻的方法。腹泻的治疗包括腹泻和疼痛、腹部不适以及与腹泻相关的其它症状的治疗。在一个实施方案中,氯离子转运抑制剂是 Crofelemer。

1. Crofelemer在制备用于治疗HIV阳性受试者中的HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗相关性腹泻的药物中的用途,其中所述药物包含用于二次/日向所述受试者给药的以125 mg的量配制的crofelemer,

以治疗HIV阳性受试者中的HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗相关性腹泻。

2. Crofelemer在制备用于治疗或改善HIV阳性受试者中的粪便硬度的药物中的用途,其中所述药物包含用于二次/日向所述受试者给药的以125 mg的量配制的crofelemer,

以治疗或改善HIV阳性受试者中的粪便硬度。

3. Crofelemer在制备用于缓解HIV阳性受试者中的水泻的药物中的用途,其中所述药物包含用于二次/日向所述受试者给药的以125 mg的量配制的crofelemer,

以缓解HIV阳性受试者中的水泻粪便硬度。

4. Crofelemer在制备用于减少HIV阳性受试者中的每日排便次数的药物中的用途,其中所述药物包含用于二次/日向所述受试者给药的以125 mg的量配制的crofelemer,

以减少HIV阳性受试者中的每日排便次数。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途,其中给药时间是1个月至6个月。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途,其中给药时间是3天至6个月。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途,其中症状的改善开始于第3天。

8. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途,其中在第3天后随着给药持续时间的延长症状的改善增加。

9. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途,其中所述受试者为高加索人或西班牙人血统。

10. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途,其中所述药物的给药进行至少8天。

11. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途,其中所述药物的给药在8天至24周之间进行。

12. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途,其中所述药物的给药持续6个月。

13. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途,其中所述药物的给药持续6个月或更长。

14. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途,其中所述药物的给药持续HIV感染的持续时间。

15. 根据权利要求1至4、11和14中任一项所述的用途,其中在所述药物的给药后对治疗的反应增加长于4个月。

16. 根据权利要求1所述的用途,其中如果受试者显示以下情况中的一种或多种,则认为所述受试者得到了治疗:

每日排便次数的减少;

每日水样排便次数的减少;

每日腹部疼痛或不适评分的改善;

每日粪便硬度评分的改善;

导致从水样便形成成形便的粪便硬度;

每周受试者经历紧急情况的天数的减少;

每周受试者经历大便失禁的天数的减少;

或者由于腹泻显著恶化导致的临时就诊的次数的减少。

17. 根据权利要求2所述的用途, 其中如果受试者显示每日粪便硬度评分的改善则认为所述受试者得到了治疗。

18. 根据权利要求2所述的用途, 其中如果受试者显示粪便硬度的下降则认为所述受试者得到了治疗。

19. 根据权利要求3所述的用途, 其中如果受试者显示每日水样排便次数的减少则认为所述受试者得到了治疗。

20. 根据权利要求4所述的用途, 其中如果受试者显示每日排便次数的减少则认为所述受试者得到了治疗。

21. 根据权利要求16至20中任一项所述的用途, 其中从基线来测量加重或减轻的症状。

22. Crofelemer在制备用于减少每周受试者经历与HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗相关性腹泻相关的大便失禁的天数的药物中的用途, 其中所述药物包含用于二次/日向所述受试者给药的以125 mg的量配制的crofelemer,

以减少每周受试者经历与HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗相关性腹泻相关的大便失禁的天数。

23. Crofelemer在制备用于治疗男性HIV阳性受试者中的 HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗相关性腹泻的药物中的用途, 其中所述药物包含用于二次/日向所述受试者给药的以125 mg的量配制的crofelemer,

以治疗男性HIV阳性受试者中的 HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗相关性腹泻。

24. 根据权利要求1、5至16或23中任一项所述的用途, 其中所述HIV阳性受试者以前使用过蛋白酶抑制剂。

用于治疗HIV相关性腹泻的方法和组合物

[0001] 本申请是申请号为201180063739.1,申请日为2011年10月31日,发明名称为“用于治疗HIV相关性腹泻的方法和组合物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

本申请要求2010年10月31日提交的美国临时申请第61/408,622号、2010年11月2日提交的美国临时申请第61/409,335号、2010年11月22日提交的美国临时申请第61/416,249号、以及2011年1月19日提交的美国临时申请第61/434,379号的权益。这些申请的各申请的全部内容以参考的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及一种预防、减轻和/或治疗腹泻,特别是HIV相关性腹泻和高效抗逆转录病毒治疗(HAART)相关性腹泻的方法和组合物。

背景技术

[0004] 尽管广泛使用止泻药,在高效抗逆转录病毒治疗(HAART)时代腹泻仍然是HIV感染受试者的重要问题,会对生活质量产生负面影响。腹泻的原因有许多,包括HIV肠病、不常见微生物的过度生长、常见肠道病原体恶化、以及HAART治疗自身的不良反应(Kartalija, 1999年)。

[0005] 虽然报道的定义和方法有所不同,但据估计大约有一半的HIV-AIDS受试者将在其患病期间的一些时间点患有腹泻。尽管在引入HAART期间腹泻的发病率没有变化,但随着非传染性原因的增加和机会性感染原因的减少,腹泻的病因有显著变化。

[0006] 控制腹泻将有助于提高抗病毒药物治疗的总体疗效和生活质量,以及控制HIV阳性受试者的体重减轻。腹泻可导致抗逆转录病毒药的顺应性下降和/或需要转换ARV方案。腹泻也与抗逆转录病毒药物的水平降低有关,提示充分治疗将改善ARV药物的吸收。在群体范围的基础上,遵守药物治疗方案和维持充分的ARV水平对于使病毒耐药株形成最小化而言是重要的。因此,HIV阳性受试者中的药物相关性腹泻代表了重要的且尚未得到满足的临床需要,因而需要更有效地加以控制。目前开出的治疗只是部分有效,或者受到不可接受副作用(例如便秘)和成瘾可能性的影响。对于用于治疗HIV相关性腹泻的具有较低的药物-药物相互作用可能性、对药物代谢的影响、或滥用可能性的药物的开发,将会为HIV感染受试者提供重要的益处。

发明内容

[0007] 本文中公开了预防、减轻和/或治疗腹泻的方法。在一个实施方案中,本文中提供的方法预防、减轻或治疗HIV相关性腹泻和高效抗逆转录病毒治疗(HAART)相关性腹泻。

[0008] 在一个方面,本文中提供治疗HIV阳性受试者中HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗(HAART)相关性腹泻的方法,该方法包括:向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约

250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0009] 在一个方面,本文中提供治疗HIV阳性受试者中粪便硬度的方法,该方法包括:向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0010] 在一个方面,本文中提供改善HIV阳性受试者中粪便硬度的方法,该方法包括:向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0011] 在一个方面,本文中提供缓解HIV阳性受试者中水泻的方法,该方法包括:向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0012] 在一个方面,本文中提供减少HIV阳性受试者中每日排便次数的方法,该方法包括:向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0013] 在一个实施方案中,给药时间是在大约1个月和大约5个月之间。在一个实施方案中,给药时间是在大约1个月和大约6个月之间。在一个实施方案中,给药时间包含大约6个月。在另一个实施方案中,给药时间包含6个月或更长。

[0014] 在一个实施方案中,给药时间是在大约3天和5个月之间。在一个实施方案中,给药时间是在大约3天和6个月之间。

[0015] 在一个实施方案中,症状的改善开始于第3天。

[0016] 在一个实施方案中,症状的改善随着第3天后更长的给药持续时间而增加。

[0017] 在一个实施方案中,受试者为高加索人或西班牙人血统。

[0018] 在一个实施方案中,Crofelemer的给药时间为至少8天。

[0019] 在一个实施方案中,Crofelemer的给药时间是在8天和24周或者8天和26周之间。

[0020] 在一个实施方案中,如果受试者显示以下情况中的一种或多种,则认为受试者得到了治疗:每日排便次数的减少、每日水样排便次数的减少、每日腹部疼痛或不适评分的改善、每日粪便硬度评分的改善、粪便硬度评分下降(从水样到成形)、每周受试者经历紧急情况(urgency)的天数的减少、每周受试者经历大便失禁的天数的减小、或者由于腹泻显著恶化导致的临时就诊的减少。

[0021] 在一个实施方案中,如果受试者显示每日粪便硬度评分的改善则认为受试者得到了治疗。

[0022] 在一个实施方案中,如果受试者显示粪便硬度的下降则认为受试者得到了治疗。

[0023] 在一个实施方案中,如果受试者显示每日水样排便次数的减少则认为受试者得到了治疗。

[0024] 在一个实施方案中,如果受试者显示每日排便次数的减少则认为受试者得到了治疗。

[0025] 在一个实施方案中,从基线来测量加重或减轻的症状。

[0026] 在一个实施方案中,给药时间为大约5个月。在另一个实施方案中,给药时间为大约6个月。

[0027] 在一个实施方案中,给药时间为大约5个月或更长。在另一个实施方案中,给药时间为大约6个月或更长。

[0028] 在一个实施方案中,给药时间为HIV感染的持续时间。

[0029] 在一个实施方案中,对治疗的反应在Crofelemer的给药时间长于4个月之后增加。

[0030] 在下文中公开了其它实施方案。

附图说明

[0031] 图1示出了在向安全性群体的无安慰剂期的跨越中具有临床反应的受试者。

[0032] 图2示出了在向安全性群体的无安慰剂期的跨越中具有粪便硬度反应的受试者。

[0033] 图3示出了显示以反应者的百分比 (Crofelemer 125 mg 二次/日相对于安慰剂) 以及相关置信区间和p值表示的治疗差异的亚组分析。

具体实施方式

[0034] 本文中所公开的方法涉及向具有例如HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗(HAART)相关性腹泻的受试者给药有效量的原花色素聚合物(例如Crofelemer)。

[0035] 原花色素类是一组缩合的单宁类。从药用植物例如安哥拉丛花树(*Pycanthus angolensis*)和非洲小叶紫檀(*Baphia nitida*)中获得的粗提物在动物试验中已显示抗腹泻特性(Onwukaeme和Anuforo, 1993, *Discovery and Innovation*, 5:317; Onwukaeme和Lot, 1991, *Phytotherapy Res.*, 5:254)。含有单宁类的粗提物,尤其是从角豆荚(carob pods)和甜栗木(sweet chestnut wood)中获得的提取物已被建议作为治疗剂或预防剂(美国专利第5,043,160号;欧洲专利第481,396号)。

[0036] 原花色素类是由至少2种或更多种可具有相同或不同单体结构的单体单元所构成。这些单体单元(一般称为“无色花色素”)通常是单体的黄酮类,其包括儿茶素类、表儿茶素类、没食子儿茶素类、表没食子儿茶素类、黄烷醇类、黄酮醇类、黄烷-3,4-二醇类、白矢车菊苷配基类和花色素类。因此,聚合物链是基于不同的结构单元,这些结构单元形成广泛变化的聚合原花色素类和大量可能的异构体(Hemingway等人, 1982, *J.C.S. Perkin*, 1:1217)。类黄酮3-醇单元的较大聚合物在大部分植物中占优势,发现其具有超过2,000道尔顿的平均分子量并且含有6个或更多的单元(Newman等人, 1987年, *Mag. Res. Chem.*, 25:118)。

[0037] 原花色素聚合物发现于种类广泛的植物中,尤其是具有木本生长习性的植物(例如,巴豆属(*Croton*)物种和海棠木属(*Calophyllum*)物种)。在南非洲发现了许多不同的巴豆树物种,包括*Croton sakutaris*、*Croton gossypifolius*、*Croton palanostima*、*Croton lechleri*、*Croton erythrochilus*和*Croton draconoides*,产生红色粘稠胶乳树液,其称为“Sangre de Drago”或“龙血(Dragon's Blood)”。美国专利第5,211,944号首次描述了从巴豆属物种中分离出水溶性原花色素聚合物组合物,并且将该组合物用作抗病毒药(也参见Ubillas等人, 1994年, *Phytomedicine*, 1:77)。该原花色素聚合物组合物显示具有针对多种病毒,包括呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒和疱疹病毒的抗病毒活性。美国专利第5,211,944号也公开了从琼崖海棠(*Calophyllum inophyllum*)中分离出水溶性原花色素聚

合物组合物并且将此组合物用作抗病毒剂。

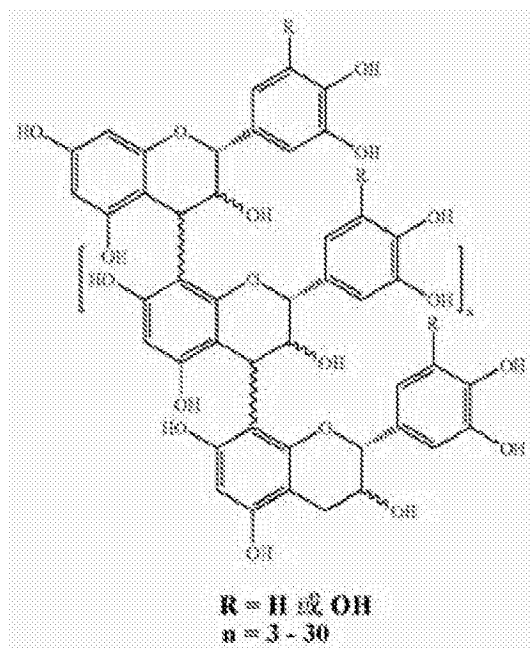
[0038] 可用于本文中所提供方法的示例性原花色素聚合物组合物优选地是利用本领域的任何已知方法从巴豆属物种或者从海棠木属物种中分离。例如,可利用美国专利第5,211,944号或者Ubillas等人,1994, *Phytomedicine* 1:77-106中揭示的方法从巴豆属物种或海棠木属物种中分离出原花色素聚合物组合物。

[0039] 可用于本文中所提供方法的原花色素聚合物组合物也可在体外利用合成技术制备。

[0040] 在一个具体实施方案中,可用于本文中所提供方法的原花色素聚合物组合物是Crofelemer。

[0041] Crofelemer是一种从大戟科植物龙血巴豆的红色粘稠胶乳中提取和纯化的低聚原花色素。该植物广泛分布于整个热带中美洲和南美洲,民族植物学家和当地医治者广泛认可其药物特性 (McRae 1988),包括对腹泻的治疗。据信Crofelemer是通过对CFTR(囊性纤维化跨膜通道调节因子)氯离子(Cl^-)通道的内腔阻断而发挥其抗腹泻效果。Crofelemer已显示针对由霍乱毒素、毛喉素、大肠杆菌LT和STa毒素介导的 Cl^- 分泌的体外活性,且在CT治疗的小鼠中通过其对CFTR通道的作用而使电解质和液体积聚正常化 (Gabriel 1999年, Fischer 2004, Adam 2005)。Crofelemer也显著改善由于产肠毒素大肠杆菌所引起的人分泌型腹泻 (DiCesare 2002),产肠毒素大肠杆菌也被认为通过CFTR的活化而引发分泌型腹泻 (Kunzelmann 2002)。可以预期对CFTR通道的阻断对人产生负面影响,甚至模仿囊性纤维化。然而,Crofelemer在人体中实际上没有全身生物利用度。当进行研究时,这些结果表明几乎没有或者没有Crofelemer从胃肠道吸收,并且正常男性受试者对Crofelemer的耐受性良好。因此,Crofelemer的作用部位是在胃肠道中的局部。

[0042] Crofelemer (CAS148465-45-6)是从大戟科的龙血巴豆中获得的一种具有变化链长度的低聚原花色素。Crofelemer具有在大约1500道尔顿和大约2900道尔顿之间的平均分子量。构成Crofelemer的单体包括儿茶素、表儿茶素、没食子儿茶素和表没食子儿茶素。Crofelemer的链长度是在大约3至大约30个单位的范围内,平均链长度为大约8个单位。下面示出了Crofelemer的结构。



[0043] 其中n平均值=6。

[0044] 用于分离Crofelemer的另一方法可以在美国专利公开第2005/0019389号中找到，其内容以明确的方式并入本文中。

[0045] 在其它实施方案中，从巴豆属物种或海棠木属物种中获得的粗胶乳、或者从巴豆属物种或海棠木属物种中获得的提取物可用于本文中所提供的方法。示例性的提取物描述于Persinos等人(1979), J. Pharma. Sci. 68:124以及Sethi, 1977, Canadian J. Pharm. Sci. 12:7。

[0046] “减轻”、“缓减”、“改善”等是指例如与在受试者或至少在少数(例如在至少大约2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、100%或者大约在这些值的任意两个值之间的范围内)受试者中出现的改善相一致的可检测的改善或可检测的变化。与不用Crofelemer治疗的受试者相比，在经治疗的受试者中可观察到这种改善或变化，其中未经治疗的受试者具有或者正在发展相同或类似的疾病、病情、症状等。疾病、病情、症状或者测定参数的减轻可主观地或客观地例如由受试者(诸受试者)的自我评估、通过临床医生的评估、或者通过执行合适的测定或测量而确定。减轻可以是短暂的、长期的或永久的，或者可以是在将Crofelemer给药于受试者或者用于本文或引用的参考文献中所述测定或其它方法期间或之后在相关时间(例如在下文中所描述的时间范围内，或者在给药或使用Crofelemer后大约1小时至大约7天、2周、28天内，或者在受试者(诸受试者)接受这种治疗后的1、3、6、9个月之内或更久)的变量。

[0047] 对例如症状、分子的水平或生物活性等的“调节”是指例如症状或活性等可检测地增加或减小。与不用Crofelemer治疗的受试者相比，可以在治疗的受试者中观察到这种增加或减小，其中未治疗的受试者具有或者正在发展相同或类似的疾病、病情、症状等。这种增加或减小可以是至少大约2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、100%、150%、200%、250%、300%、400%、500%、1000%或更大或者在这些值的任意两个值之间的任意范围内。调节可以主观地或客观地确定。调节可以是短暂的、长期的或永久的，或者可以是在将Crofelemer给药于受试者或者用于本文或引用的参考文献中

所述测定或其它方法期间或之后在相关时间(例如在下文中所描述的时间内,或者在给药或使用Crofelemer后大约1小时至受试者(诸受试者)接受Crofelemer后大约2周、28天、3、6、9个月之内或更久)的变量。

[0048] 术语化合物的“预防有效量”是指对受试者单剂量或多剂量给药后有效预防或治疗腹泻(例如HIV相关性腹泻)的Crofelemer的量。

[0049] 本文中使用的“受试者”包括能够遭受HIV相关性腹泻或HAART相关性腹泻或者可以得益于Crofelemer给药(如本文中所述)的生物,例如人和非人动物。术语“非人动物”包括具有患HIV相关性腹泻或HAART相关性腹泻风险的所有脊椎动物,例如哺乳动物(例如非人灵长目动物)、其它哺乳动物(例如啮齿类、以及绵羊、狗和牛)。具有患HIV相关性腹泻或HAART相关性腹泻风险的受试者意图包括具有发展或接触HIV感染的风险的受试者。

[0050] 术语化合物的“预防有效量”是指对受试者单剂量或多剂量给药后有效预防或治疗腹泻的Crofelemer的量。

[0051] 术语“给药”包括将Crofelemer引入受试者以发挥预期功效的途径。可采用的给药途径的例子包括:注射、口服、吸入、阴道、直肠和经皮给药。可通过适合于各给药途径的形式来提供药物制剂。例如,这些制剂是以片剂或胶囊剂;通过注射、吸入、软膏、或栓剂而给药。给药也可以:通过注射、输液或吸入给药;利用洗剂或软膏而局部给药;利用栓剂而直肠给药。优选的是口服给药。根据给药途径,可以利用所选材料将Crofelemer包衣或者将Crofelemer置于所选材料内,以使Crofelemer与会对其发挥预期功能的能力产生不利影响的自然条件相分离。Crofelemer可以单独给药,或者与另一种或多种上述药剂或药学上可接受的载体或者两者联合使用。示例性的Crofelemer肠溶包衣形式描述于例如美国专利7,556,831。

[0052] 与一种或多种其它治疗剂“联合”给药包括同步(同时)的给药、以及按任何顺序的序贯给药。

[0053] 正如本领域技术人员将容易地理解的是,待给药的有用的体内剂量和特定给药方式可根据年龄、重量和治疗的哺乳动物物种、所采用的特定化合物、和/或这些化合物的具体用途而变化。对有效剂量水平(是获得期望结果所必需的剂量水平)的决定,可以由本领域技术人员利用常规药理学方法并参考本文中给出的数据而完成。对于Crofelemer,如果期望在1周内较少的水样便,那么可能有利的是给药125 mg Crofelemer二次/日以治疗水泻。如果期望改善粪便硬度,也有利的是以500 mg二次/日进行治疗。

[0054] 如“获得Crofelemer”中的术语“获得”意指包括购买、合成、分离、提取、或者以其它方式获取Crofelemer。

[0055] 术语“预防有效量”的化合物是指当对受试者单剂量或多剂量给药后有效地预防或治疗适应症的Crofelemer的量。在一个实施方案中,该适应症是HIV相关性腹泻。

[0056] 治疗的方法

本文中提供治疗、预防或缓解腹泻或者由HIV感染或HIV感染的HAART治疗所引起的症状的方法,该方法包括:向需要其的受试者给药有效量的Crofelemer。可以利用本文中所提供方法治疗或预防的示例性的腹泻包括:HIV相关性腹泻、或者高效抗逆转录病毒治疗(HAART)相关性腹泻。

[0057] 在一个实施方案中,治疗HIV相关性腹泻包括HIV相关性腹泻或HAART相关性腹泻

的以下症状的改善,其包括例如:每日排便次数(频率)减少、每日水样排便次数减少、症状频率(紧急情况、大便失禁)下降、症状严重程度(腹部疼痛或不适)下降、每日粪便硬度评分(水样到成形)减小、或者粪便硬度降低(导致从水样便形成成形便)。

[0058] 在一个具体实施方案中,治疗被定义为每周2次以下的水样排便。更具体地,治疗被定义为在用Crofelemer进行4周治疗的至少2周期间每周2次以下的水样排便。

[0059] 在其它具体实施方案中,治疗也可以包括:例如,以下的一项或多项:每日排便次数减少、每日水样排便次数的减少、每日腹部疼痛或不适评分的改善、每日粪便硬度评分的改善、每周受试者经历紧急情况的天数减少、每周受试者经历大便失禁的天数减少、或者由于腹泻显著恶化导致的临时就诊的减少。

[0060] 在一个方面,本文中提供的是治疗HIV阳性受试者中HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗(HAART)相关性腹泻的方法。腹泻的治疗可以包括,例如,以下的一项或多项:每日排便次数减少、每日水样排便次数减少、每日腹部疼痛或不适评分的改善、每日粪便硬度的评分的改善、粪便硬度的下降、每周受试者经历紧急情况的天数减少、每周受试者经历大便失禁的天数减少、或者由于腹泻显著恶化导致的临时就诊的减少。

[0061] 在一个方面,本文中提供的是治疗HIV阳性受试者中粪便硬度的方法,其中如果存在在一天或数天或者数周的整个期间内测量的每日粪便硬度评分的改善和/或粪便硬度评分的下降则认为受试者得到了治疗。可基于基线测量这种下降。可以在用Crofelemer治疗前的数天至一周确定基线。治疗包括:向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0062] 在一个方面,本文中提供的是改善HIV阳性受试者中粪便硬度的方法,其中如果在一天或数天或者数周的整个期间内存在粪便硬度改善和/或粪便硬度下降,则认为受试者得到了治疗。可基于基线测量此改善。可以在用Crofelemer治疗前的数天至一周确定基线。治疗包括向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、1000 mg/日、大约125 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0063] 在一个方面,本文中提供的是缓解HIV阳性受试者中水泻的方法,其中如果在Crofelemer给药的每天和/或数天、一周或数周内受试者经历水样排便次数的减少,则认为受试者得到了治疗。可基于基线来测量此减少。可在用Crofelemer治疗前的数天至一周确定基线。治疗包括:向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、1000 mg/日、大约125 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0064] 在一个方面,本文中提供减小每日排便次数的方法,其中如果存在每日排便次数减少(基于基线测量),则认为受试者得到了治疗。可以在用Crofelemer治疗前数天至一周确定基线。治疗包括:向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、1000 mg/日、大约125 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0065] Crofelemer的给药可以为例如每日一次、每日二次、每日三次、或每日四次、或者必要时每日更多次。Crofelemer的给药剂量可以是例如在大约25 mg二次/日至大约3000 mg三次/日之间的范围内,优选地Crofelemer的给药剂量是在大约125 mg至大约1000 mg/日之间。在另一个实施方案中,根据症状以在125 mg二次/日至大约500 mg二次/日之间给药Crofelemer。在另一个实施方案中,以125 mg二次/日给药Crofelemer。在另一个实施方

案中,以500 mg二次/日给药Crofelemer。Crofelemer可以例如以片剂形式、散剂形式、液体形式或胶囊口服给药。

[0066] 在示例性实施方案中,向受试者给药250、500或1000 mg/日的 Crofelemer。

[0067] 在具体实施方案中,向受试者给药125、250或500 mg p.o. b.i.d (口服,每日二次)。用于所述方法的其它合适的剂量可以由保健专业人员或受试者决定。可基于受试者的体重、年龄、健康状况、性别或医疗状况来增加或减少Crofelemer的每日给药量。本领域技术人员将能够基于本公开和下面的实施例中给出的数据来决定受试者的合适剂量。

[0068] 在其它实施方案中,用Crofelemer治疗受试者达2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24周或更多的周,或者26周或更多的周。在一个实施方案中,向受试者给药Crofelemer达疾病的整个持续时间。治疗的时间长度可根据疾病的类型和时间长度而变化,且治疗的合适的时间长度可以由本领域技术人员(具有本公开的优点)容易地确定。治疗可以是在感染前、在感染期间、或者在怀疑感染之后,并且长达由医学专业人员建议的时间段,以减轻或消除腹泻。

[0069] 需要其的受试者包括具有HIV相关性腹泻或HAART相关性腹泻或者对其易感或患有其的受试者。

[0070] 本文中使用的治疗有效量表示当对人或非人受试者给药时有效地提供疗效(例如症状的减轻)的量,例如有效减轻HIV相关性腹泻症状的量。

[0071] 根据某些实施方案,Crofelemer可与其它化合物,包括例如抗腹泻剂或抗HIV药(包括例如抗逆转录病毒药)联合给药。

[0072] 根据一个方面,本文中提供的是治疗以前使用过蛋白酶抑制剂的HIV阳性受试者中HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗(HAART)相关性腹泻的方法,该方法包括:向需要其的男性受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。本文中使用的“以前使用的”包括例如,在Crofelemer治疗之前已使用过蛋白酶抑制剂(PI)或者与Crofelemer治疗重叠地使用蛋白酶抑制剂但蛋白酶抑制剂的使用开始于Crofelemer治疗的第一次剂量之前的受试者。

[0073] 药物制剂

本文中还提供药物组合物,该药物组合物包含有效量的本文中描述的Crofelemer和药学上可接受的载体。在另一个实施方案中,有效量是指有效治疗HIV相关性腹泻和/或HAART相关性腹泻的量。

[0074] Crofelemer的制备和使用的例子描述于美国专利7,556,831、美国专利公开20070254050和美国专利公开20080031984,所有这些专利的全部内容以参考的方式并入本文中。

[0075] 一个实施方案包括药物组合物,该组合物包含Crofelemer和药学上可接受的载体。

[0076] 本文中所述的药物组合物还可以包含赋形剂,例如稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂或者甜味剂中的一种或多种。组合物可配制成所选择的包衣片和未包衣片、硬和软明胶胶囊、糖包衣丸剂、锭剂、干糊片、在密封包装中的小药丸和散剂。例如,组合物可以配制成用于局部使用的制剂,例如软膏剂、发膏、乳膏、凝胶剂和洗剂。

[0077] 在某些实施方案中,这些药物组合物适于向受试者局部或口服给药。在其它实施方案中,如下面详细的描述,这些药物组合物可以是特别地配制成为以固体或液体形式给药,包括适于以下的那些:(1)口服,例如灌服液(水性或非水性的溶液或悬浮液)、片剂、大丸剂、散剂、颗粒剂、糊剂;(2)胃肠外给药,例如皮下注射、肌内注射或静脉注射,例如作为无菌的溶液或悬浮液;(3)局部应用,例如作为应用于皮肤上的乳膏、软膏或喷雾剂;(4)阴道内或直肠内给药,例如作为阴道栓、乳膏或泡沫;或者(5)气雾剂,例如作为含有该化合物的水性气雾剂、脂质体制剂或者固体颗粒。

[0078] 词组“药学上可接受的”是指在合理医学判断的范围内的适用于与人类和动物的组织接触且无过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症并且与合理的利益/风险比相称的如本文中所述的Crofelemer、含有Crofelemer的组合物、和/或剂型。

[0079] 词组“药学上可接受的载体”包括涉及到将主体化学物从一个器官或身体的一部分携带或转运至另一个器官或身体的另一部分的药学上可接受的材料、组合物或媒介物(例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包囊材料)。从与制剂的其它成分相容并且对患者无伤害的意义上讲,各载体必须是“可接受的”。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些例子包括:(1)糖类,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉类,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)西黄蓍胶粉;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;(9)油类,例如花生油、棉籽油、红花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇类,例如丙二醇;(11)多元醇类,例如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;以及(21)其它药物制剂中所使用的无毒相容性物质。

[0080] 润湿剂、乳化剂和润滑剂(例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁)、以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于该组合物中。

[0081] 药学上可接受的抗氧化剂的例子包括:(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,例如棕榈酸抗坏血酸酯、丁基羟基茴香醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;以及(3)金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0082] 含有Crofelemer的组合物包括适于口服给药、鼻腔给药、局部给药(包括含服给药和舌下给药)、直肠给药、阴道给药、经气雾剂和/或胃肠外给药的那些。这些组合物可方便地存在于单位剂型中并且可以利用药学领域中的任何已知方法而制备。可以与载体材料相结合以制造单一剂型的活性成分的量将根据被治疗的宿主、特定给药方式而变化。可以与载体材料相结合以制造单一剂型的活性成分的量,通常是产生治疗效果的化合物的量。一般来说,基于100%,此量将在大约0.01%至大约99%的活性成分的范围内(例如大约5%到大约70%、或者大约10%到大约30%的范围内)。

[0083] 用于Crofelemer口服或直肠给药的液体剂型可包括:例如,药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性成分外,该液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或者其它溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(特别地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽

油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇、去水山梨糖醇的脂肪酸酯、及其混合物。

[0084] 悬浮液中除了Crofelemer外还可含有助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和去水山梨糖醇酯、微晶纤维素、氢氧化铝氧化物(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂、西黄蓍胶、及其混合物。用于Crofelemer局部给药或经皮给药的剂型可以包括例如:散剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。除了Crofelemer外,软膏、糊剂、乳膏和凝胶剂中可含有赋形剂,例如动物脂肪和植物脂肪、油类、蜡类、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌、或者它们的混合物。除Crofelemer外,散剂和喷雾剂中可以含有赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末、或者这些物质的混合物。喷雾剂可以额外地含有常用的抛射剂,例如氟氯烃类以及挥发性未取代的烃类(例如丁烷和丙烷)。

[0085] 可以用于药物组合物的合适的水性和非水性载体的例子可以包括例如:水、乙醇、多元醇类(例如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇等)、以及其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)、可注射有机酯(例如油酸乙酯)。例如,可以通过使用包衣材料(例如卵磷脂),在分散体的情况下通过维持所需的粒径、以及通过使用表面活性剂,而维持合适的流动性。

[0086] 在一个实施方案中,对Crofelemer进行肠溶包衣以便防止它被胃的酸性条件所分解和/或与蛋白(例如存在于胃中的胃蛋白酶)相互作用,例如,肠溶包衣保护制剂。在一个具体实施方案中,Crofelemer是采用片剂形式。在另一个实施方案中,例如用Eudragit®对片剂进行肠溶包衣。在一个实施方案中,将Crofelemer配制成肠溶包衣珠或者肠溶包衣胶囊壳内的颗粒。在另一个实施方案中,将Crofelemer配制在迟释组合物中。

[0087] 在某些实施方案中,将组合物与中和胃酸的一种或多种化合物配制在一起。可替换地,含有该组合物的药物组合物是在中和胃酸的药物组合物的给药的同时、随后或者之后而给药。化合物,例如可用于中和胃酸的抗酸药包括但不限于:碳酸铝、氢氧化铝、次硝酸铋、次水杨酸铋、碳酸钙、碳酸二羟铝钠、氢氧化镁铝、碳酸镁、氢氧化镁、氧化镁、以及它们的混合物。能够减少胃酸分泌和/或能够降低胃液酸性的化合物是本领域众所周知的,包括但不限于:抗酸剂(氢氧化铝、碳酸铝、甘氨酸铝、氧化镁、氢氧化镁、碳酸镁、碳酸钙、碳酸氢钠)、胃酸阻断剂、以及前述的任意组合。一般来说,根据本文中提供的方法,已被相关政府部门许可销售并且能够减少胃酸产生和/或降低胃液酸性的任何药物都可以与抑制剂分子(例如Crofelemer)联合使用。

[0088] 在一个不对Crofelemer进行肠溶包衣的具体实施方案中,将Crofelemer与能够减少胃酸分泌和/或能够降低胃液酸性一种或多种化合物配制在一起。在一个示例性实施方案中,将Crofelemer配制在控释(迟释)组合物中,例如Merck GEM、Alza OROS、蜡基质(释放最初被延迟,直到该制剂从胃进入肠道后)。

[0089] 本文中还提供Crofelemer的药物制剂,该制剂以治疗HIV相关性腹泻或者HAART相关性腹泻而言治疗有效的剂量包含该组合物以及药学上可接受的媒介物。在一个实施方案中,将压制成片剂的可直接压缩的Crofelemer(例如,可以无需赋形剂而直接压制成具有药学上可接受的硬度和脆碎度的片剂)(任选地与润滑剂(例如但不限于硬脂酸镁)一起)进行肠溶包衣。这些制剂可以利用本领域的已知方法制备,参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Alfonso R.Gennaro编辑,Mack Publishing Co.,

Easton, Pa., 1990中所描述的方法。

[0090] 在一个具体实施方案中,原花色素聚合物组合物包含Crofelemer (CAS148465-45-6)。

[0091] 在另一个实施方案中,对组合物进行肠溶包衣。肠溶包衣是在胃中保持完好但一旦达小肠将溶解和释放出剂型内容物的那些包衣。大量的肠溶包衣是用具有酸性基团的成分配制,使得在胃中非常低的pH值(即pH=1.5至2.5)下酸性基团不被离子化且包衣仍然处于未解离的不溶形式。在较高的pH水平下(例如在肠道环境中),肠溶包衣转化成离子化形式,从而可以溶解以释放出抑制剂分子。其它肠溶包衣保持完好,直到它们被小肠中的酶分解;且其它包衣在确定的暴露于水分后解体,以便直到进入小肠之前包衣保持完整。

[0092] 可用于制备肠溶包衣的聚合物包括但不限于:虫胶、淀粉和邻苯二甲酸乙酸直链淀粉、苯乙烯-马来酸共聚物、琥珀酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)、聚酯酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HP-50和HP-55等级)、乙基纤维素、脂肪、硬脂酸丁酯、和具有酸可离子化基团的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物。在一个实施方案中,药物组合物含有聚合的原花色素组合物以及肠溶包衣聚合物 Eudragit® L 30D(平均分子量为250,000道尔顿的甲基丙烯酸与丙烯酸甲酯的阴离子共聚物)。在另一个实施方案中,肠溶包衣聚合物是Eudragit® L 30D-55。可以利用本领域已知的用于施加肠溶包衣的任何方法,将肠溶包衣施加于Crofelemer组合物上。例如但不限于,可以利用含有5至10% w/w的用于喷雾施用的聚合物和最高达30% w/w的用于锅包衣的聚合物的基于有机溶剂的溶液来施加肠溶聚合物。常用的溶剂包括但不限于:丙酮、丙酮/乙酸乙酯混合物、二氯甲烷/甲醇混合物、以及含有这些溶剂的三元混合物。使用水作为分散剂,可以施加一些肠溶聚合物(例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物)。必须调整溶剂系统的挥发性,以防止由于粘性所造成的粘附以及防止由于提前的喷雾干燥或归因于溶剂蒸发的聚合物沉淀所造成的包衣的高孔隙率。

[0093] 在另一个实施方案中,将包含Crofelemer的药物组合物配制成提供在硬壳明胶胶囊内或悬浮于用于儿科给药的口服溶液中的肠溶包衣颗粒或粉末(具有300-5001直径的微粒)。也可将肠溶包衣粉末或颗粒与食物混合(尤其是用于儿科给药)。

[0094] 这些颗粒和粉末可以利用本领域的任何已知方法而制备,例如但不限于结晶、喷雾干燥、或者任何粉碎方法(例如利用高速搅拌机/制粒机)。示例性的制剂可以发现于例如以下的美国专利以及申请:美国专利第7,341,744号;USSN11/510,152;和USSN12/175,131。

[0095] 无论选择何种给药途径,均可利用本领域技术人员已知的方法将Crofelemer配制成药学上可接受的剂型。

[0096] 在联合治疗中,利用本领域中的已知方法将化合物和其它药剂(诸药剂)给药于哺乳动物(例如,人,男性或女性)。这些药剂可以以单一剂型或者以分离的剂型给药。其它治疗剂的有效量对于本领域技术人员是众所周知的。然而,确定其它治疗剂的最佳有效量范围属于本领域技术人员能力范围内。在向动物给药另一种治疗剂的一个实施方案中,化合物的有效量小于其在不给药其它治疗剂情况下的有效量。在另一个实施方案中,该药剂的有效量小于其在不给药所述化合物的情况下的有效量。这样,可以使与高剂量的任一药物相关的不希望有的不良反应最小化。其它潜在优点(包括但不限于改进的给药方案和/或降低的用药成本)对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0097] 在各种实施方案中,以小于5分钟的间隔、小于30分钟的间隔、1小时的间隔、大约1小时的间隔、大约1至大约2小时的间隔、大约2小时至大约3小时的间隔、大约3小时至大约4小时的间隔、大约4小时至大约5小时的间隔、大约5小时至大约6小时的间隔、大约6小时至大约7小时的间隔、大约7小时至大约8小时的间隔、大约8小时至大约9小时的间隔、大约9小时至大约10小时的间隔、大约10小时至大约11小时的间隔、大约11小时至大约12小时的间隔、大约12小时至18小时的间隔、18小时至24小时的间隔、24小时至36小时的间隔、36小时至48小时的间隔、48小时至52小时的间隔、52小时至60小时的间隔、60小时至72小时的间隔、72小时至84小时的间隔、84小时至96小时的间隔、或者96小时至120小时的间隔给药这些治疗(例如,预防剂或治疗剂)。在一个或多个实施方案中,在相同患者的就诊期间内给药两种或更多种的治疗。

[0098] 试剂盒

本文中还提供试剂盒,例如用于治疗受试者的腹泻(例如HIV相关性腹泻)的试剂盒。该试剂盒可包含例如Crofelemer或含Crofelemer和使用说明书的药物组合物。使用说明书可包含处方信息、剂量信息、贮存信息等。

[0099] 标签说明书包括例如服用Crofelemer至少3日以治疗HIV相关性或HAART相关性腹泻的指导。这些指导也可以包含,例如服用在125 mg二次/日至500 mg二次/日之间的Crofelemer,直到症状消失,或者达24周以用于治疗或HIV相关性腹泻。这些指导也可以包含,例如服用125 mg二次/日的Crofelemer,直到症状消失,或者达24周以用于治疗或HIV相关性腹泻。这些指导也可以包含,例如服用500 mg二次/日的Crofelemer,直到症状消失,或者达24周以用于治疗或HIV相关性腹泻。

[0100] 标签说明书还可以或者可替换地包括,例如服用在125 mg二次/日至500 mg二次/日之间的Crofelemer,直到症状消失,或者达26周以用于治疗或HIV相关性腹泻的指导。这些指导也可以包含,例如服用125 mg二次/日的Crofelemer,直到症状消失,或者达26周以用于治疗或HIV相关性腹泻。这些指导也可以包含,例如服用250 mg二次/日的Crofelemer,直到症状消失,或者达26周以用于治疗或HIV相关性腹泻。这些指导也可以包含,例如服用500 mg二次/日的Crofelemer,直到症状消失,或者达26周以用于治疗或HIV相关性腹泻。

[0101] 方案

本发明还涉及以下技术方案:

1. 一种治疗HIV阳性受试者中的HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗(HAART)相关性腹泻的方法,包括:

向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0102] 2. 一种治疗HIV阳性受试者中的粪便硬度的方法,包括:

向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0103] 3. 一种改善HIV阳性受试者中的粪便硬度的方法,包括:

向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/

日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0104] 4. 一种缓解HIV阳性受试者中的水泻的方法,包括:

向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0105] 5. 一种减少HIV阳性受试者中的每日排便次数的方法,包括:

向需要其的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0106] 6. 如方案1至5中任一项所述的方法,其中给药时间是在大约1个月至大约6个月之间。

[0107] 7. 如方案1至5中任一项所述的方法,其中给药时间是在大约3天至6个月之间。

[0108] 8. 如方案1至5中任一项所述的方法,其中症状的改善开始于第3天。

[0109] 9. 如方案1至5中任一项所述的方法,其中在第3天后随着给药持续时间的延长症状的改善增加。

[0110] 10. 如方案1至5中任一项所述的方法,其中所述受试者为高加索人或西班牙人血统。

[0111] 11. 如方案1至5中任一项所述的方法,其中Crofelemer的给药时间为至少8天。

[0112] 12. 如方案1至5中任一项所述的方法,其中Crofelemer的给药时间是在8天至24周之间。

[0113] 13. 如方案1至5中任一项所述的方法,其中给药时间为大约6个月。

[0114] 14. 如方案1至5中任一项所述的方法,其中给药时间为大约6个月或更长。

[0115] 15. 如方案1至5中任一项所述的方法,其中给药时间为HIV感染的持续时间。

[0116] 16. 如方案1至5、12和15中任一项所述的方法,其中在Crofelemer的给药时间长于4个月后对治疗的反应增加。

[0117] 17. 如方案1所述的方法,其中如果受试者显示以下情况中的一种或多种,则认为受试者得到了治疗:每日排便次数的减少、每日水样排便次数的减少、每日腹部疼痛或不适评分的改善、每日粪便硬度评分的改善、粪便硬度的降低、每周受试者经历紧急情况的天数的减少、每周受试者经历大便失禁的天数的减少、或者由于腹泻显著恶化导致的临时就诊的减少。

[0118] 18. 如方案2所述的方法,其中如果受试者显示每日粪便硬度评分的改善则认为受试者得到了治疗。

[0119] 19. 如方案3所述的方法,其中如果受试者显示粪便硬度的下降则认为受试者得到了治疗。

[0120] 20. 如方案4所述的方法,其中如果受试者显示每日水样排便次数的减少则认为受试者得到了治疗。

[0121] 21. 如方案5所述的方法,其中如果受试者显示每日排便次数的减少则认为受试者得到了治疗。

- [0122] 22. 如方案17至21中任一项所述的方法,其中从基线来测量加重或减轻的症状。
- [0123] 23. 一种减少每周受试者经历与HIV相关性腹泻或HAART相关性腹泻相关的大便失禁的天数的方法,包括:向经历与HIV或HAART相关的大便失禁的受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。
- [0124] 24. 一种治疗男性HIV阳性受试者中的 HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗(HAART)相关性腹泻的方法,包括:向需要其的男性受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。
- [0125] 25. 一种治疗以前使用过蛋白酶抑制剂的HIV阳性受试者中的HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗(HAART)相关性腹泻的方法,包括:向以前使用过蛋白酶抑制剂的男性受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。
- [0126] 26. 一种治疗与d-IBS相关的异常粪便硬度的方法,包括向受试者给药125 mg Crofelemer二次/日达至少1个月。
- [0127] 27. 如方案26所述的方法,其中Crofelemer的给药时间是在1个月至2个月之间。
- [0128] 28. 如方案26所述的方法,其中Crofelemer的给药时间是在大约1个月至大约3个月之间或更长。
- [0129] 29. 如方案26中任一项所述的方法,其中所述受试者是女性。
- [0130] 30. 一种治疗与d-IBS相关的腹部疼痛的方法,包括向受试者给药125 mg Crofelemer二次/日达至少1个月。
- [0131] 31. 如方案30所述的方法,其中Crofelemer的给药时间是在1个月至2个月之间。
- [0132] 32. 如方案30所述的方法,其中 Crofelemer的给药时间是在大约1个月至大约3个月之间或更长。
- [0133] 33. 如方案30中任一项所述的方法,其中所述受试者是女性。

实施例

[0134] 应该认识到的是,本发明不应被理解成局限于现在所描述的实施例;相反本发明应当被理解成包括本文中提供的任何和所有应用以及所有普通技术人员能力范围内的等效的变体。

[0135] 实施例1:大鼠中口服给药Crofelemer的肺部影响

分别以60、200和600 mg/kg的剂量水平,向三组8只雄性大鼠的治疗组给药Crofelemer。将另一组8只雄性大鼠作为对照动物,并给药媒介物(纯化水)。以10 mL/kg剂量体积给药Crofelemer和媒介物。另一组8只雄性大鼠以100 mg/kg的剂量水平和15 mL/kg的剂量体积接受阳性对照品巴氯芬(baclofen)。通过口服强饲法向所有组给药Crofelemer、阳性对照品和媒介物。

[0136] 对于所有动物,对死亡率、发病率、损伤、以及对食物和水的可获得性进行至少二次/日的观察。在给药前、给药后大约1小时、以及肺监测期完成后(给药后大约4小时)执行临床观察。在给药前测量并记录体重(第1日)。在给药前监测大约1小时的肺功能(呼吸频

率、潮气量、和每分钟流量)以建立基线,并且在给药后监测大约4小时的肺功能。在肺监测期后,使所有动物安乐死并且将尸体舍弃不做进一步评价。

[0137] 在研究的过程中,以60、200和600 mg/kg的剂量向雄性大鼠口服给药Crofelemer对死亡率或者任何定量呼吸终点不产生任何影响。就在此研究中所评价的基本呼吸终点而言,在最高达且包括60 mg/kg的剂量下,在大鼠中口服给药Crofelemer不产生不良反应。

[0138] 实施例2:向小鼠给药Crofelemer的13周的口服毒性研究

分别以40、400和1200 mg/kg/日的剂量水平,向三组15只雄性和15只雌性小鼠的治疗组给药Crofelemer。将15只动物/性别的另一组作为对照,并接受媒介物(纯化水)。以10 mL/kg的剂量体积将媒介物或Crofelemer给药于所有组。另外,将四组的8只或39只动物/性别/组作为毒物代谢动力学(TK)动物,并以与主要研究组相同的方式分别以0、40、400或1200 mg/kg/日的剂量水平接受对照品或Crofelemer。由于死亡,分别向1200 mg/kg/日的主要研究动物和TK动物给药Crofelemer最长达55或56天。

[0139] 对于所有动物,对发病率、死亡率、损伤、以及对食物和水的可获得性执行二次/日的观察。每周对所有主要研究动物执行详细的临床体征的临床观察。对于所有动物,每周测量并记录体重。对于全部的主要研究动物,每周测量并记录摄食量。在测试前和所有主要研究动物的尸检前执行检眼镜检查。在濒死和结束时,从主要研究动物采集用于临床病理学评价的血样。于第1日、第56日和第91日,在指定的时间点从指定的TK动物中采集用于确定Crofelemer血浆浓度的血样。在采血后,除1200 mg/kg/日的指定动物外,对TK动物实施安乐死并舍弃尸体。从测试物种中的浓度时间数据确定Crofelemer的毒物代谢动力学参数。在研究结束时,对于全部的1200 mg/kg/日的主要研究动物和指定的TK动物,执行尸体剖检并记录器官重量。对于0、400和1200 mg/kg/日的主要研究动物,执行组织的显微镜检查。开始于第7日,在确定死亡原因的努力中,对任何安乐死的TK动物(濒死或发现死亡)执行有限的总的尸体剖检。采集组织并加以保护,以便用于对从40 mg/kg/日的主要研究动物到1200 mg/kg/日的指定TK动物进行可能的将来检查。

[0140] 在小鼠中以0、40或400 mg/kg/日进行二次/日口服强饲法给药Crofelemer达13周、或者以1200 mg/kg/日进行二次/日口服强饲法给药Crofelemer达8周,仅在40 mg/kg/日的雌性中得到了耐受。在40 mg/kg/日的单一雄性以及400和1200 mg/kg/日的两性中明显发现Crofelemer相关性死亡。在 ≥ 400 mg/kg/日的两性中明显发现Crofelemer相关性体重影响,在40 mg/kg/日的雌性和 ≥ 400 mg/kg/日的两性中明显发现摄食量影响。在1200 mg/kg/日的两性中,观察到对临床病理学、器官重量和肉眼可见的影响。由于在40 mg/kg/日的死亡,因此在雄性中没有未观察到的不良反应水平(NOEL);然而,雌性中的NOEL被确定为40 mg/kg/日。

[0141] 实施例3:大鼠中口服给药Crofelemer的神经行为评价

分别以60、200和600 mg/kg的剂量水平,向3组6只雄性大鼠的治疗组给药Crofelemer。将6只雄性大鼠的另一组作为对照,并接受媒介物(纯化水)。另一组6只雄性大鼠以20 mg/kg的剂量水平接受阳性对照品盐酸氯丙嗪。通过口服强饲法以10 mL/kg的剂量体积,向所有组给药Crofelemer、阳性对照品或媒介物一次。

[0142] 对于所有动物,对发病率、死亡率、损伤、以及对食物和水的可获得性执行至少二次/日的观察。在各功能性观察试验组合(functional observational battery, FOB)检查

后执行临床观察。在给药前和给药后大约1小时和24小时,执行FOB评价。在第1天给药前,测量并记录体重。在研究结束时,对所有动物实施安乐死并舍弃尸体不作进一步评价。

[0143] 以60、200和600 mg/kg的剂量向雄性大鼠口服给药Crofelemer,不对死亡率、临床观察、体重、或者任何测试的神经行为测量值产生任何影响。因此,就在此研究中评价的基本神经行为终点而言,在最高达且包括600 mg/kg的剂量下,Crofelemer口服给药在大鼠中不产生影响。

[0144] 实施例4:口服给药Crofelemer对大鼠中肠道运动功能的影响

分别以60、200和600 mg/kg的剂量水平,向三组8只雄性大鼠的治疗组给药Crofelemer。另一组8只雄性大鼠以20 mg/kg的剂量水平接受阳性对照品(吗啡)。将另一组8只雄性大鼠作为对照,并接受媒介物(纯化水)。在研究的第1天以10 mL/kg的剂量体积,通过口服强饲法向所有组给药媒介物、阳性对照品或Crofelemer。在给药大约1小时后,通过口服强饲法以10 mL/kg的剂量体积将试验餐(在10%阿拉伯胶于去离子水中的溶液中的5%炭悬浮液)给药于所有动物。

[0145] 对于所有动物,对发病率、死亡率、损伤、以及对食物(除禁食期期间外)和水的可获得性进行至少二次/日的观察。在给药前和结束前,执行临床观察。于第1天,在给药前测量并记录体重。在试验餐给药大约30分钟后,对所有动物实施安乐死,经手术取出小肠,并测量总肠道长度和炭的进行距离。将这些尸体舍弃不做进一步评价。

[0146] 以60、200或者600 mg/kg的剂量向雄性大鼠口服给药Crofelemer不产生死亡或者任何临床观察。在所有Crofelemer治疗组,注意到胃肠推进运动的Crofelemer相关的剂量依赖性下降;然而仅在200和600 mg/kg的剂量给药后注意到统计学显著性下降。由于低回收值,在60和200 mg/kg组中实际给药于动物的剂量水平分别为51和169 mg/kg。

[0147] 实施例5:比格犬中口服给药Crofelemer的心血管影响

根据改进的拉丁方设计,向相同的四只雄性比格犬给药对照品、在12号明胶Torpac密封圈明胶胶囊中的安慰剂片(0 mg/kg)、和Crofelemer(大约60、200和600 mg/kg的剂量水平),其中在每一周的一只动物/性别/治疗给药后,接着是在各给药之间至少7天的清除期,直到每只动物接受了所有治疗。经由明胶胶囊,向所有动物口服给药对照品和Crofelemer。

[0148] 先前通过手术给动物安装无线电发报机,用以测量体温、血压、心率、和心电图(ECG)。从给药前至少2小时直到给药后至少20小时,连续监测体温、收缩压、舒张压、平均动脉血压、心率和ECG参数(QRS持续时间以及RR、PR和QT间期)。在第一次给药的9天前,对未治疗动物的心血管终点进行至少22小时的连续监测。在整个研究期间,将这些数据用于校正QT间期的计算。

[0149] 对于所有动物,对发病率、死亡率、损伤、以及对食物和水的可获得性执行至少二次/日的观察。临床观察是在给药前以及心血管监测期结束后进行。在各次给药的当天,于给药前测量并记录体重。在研究结束时,将动物转移至动物聚居处。

[0150] 在整个研究的过程中,以60、200和600 mg/kg的剂量向雄性狗口服给药Crofelemer不产生死亡或者不对ECG产生任何作用。在以200和600 mg/kg的剂量给药测试品后,产生以下临床观察结果:红色、黑色或棕色便;软、水样和/或粘液状粪便;和/或在动物笼下方的黑色或棕色物(粪便物)。因此,就所有作为此心血管研究一部分的评价的生理学参数而言,建立了600 mg/kg的无可观察到的不良反应水平(NOEL)。

[0151] 实施例6: Crofelemer对Hek-293细胞中Herg K⁺电流的影响

hERG通道在HEK-293细胞系的亚克隆(HEK-293/hERG)中被稳定表达。测量了Crofelemer对尾电流的最大振幅的影响。此参数是利用全细胞构造中的膜片钳技术从电压钳制下的HEK-293/hERG细胞获得的电流跟踪而确定。

[0152] 在第一组实验中在5种浓度下对Crofelemer进行测试: 0.001 μ M、0.01 μ M、0.1 μ M、1.0 μ M和10.0 μ M并且在第二组实验中在6种浓度下进行测试: 0.1 μ M、0.3 μ M、1 μ M、3 μ M、10 μ M、和30 μ M。在10 μ M下对阳性对照品进行测试。阴性对照品是去离子水。

[0153] Crofelemer以剂量依赖性方式抑制hERG尾电流。第一组实验的估计的IC₅₀值为1.79 μ M, 第二组实验的估计的IC₅₀值为1.75 μ M。在第一和第二组实验中, 西沙必利(阳性对照, 10 μ M) 分别以平均99.67%和100.47%抑制hERG尾电流, 这与其已知的药理作用是一致的。

[0154] 实施例7: 食物对Crofelemer 500 mg的PK的影响

总共28名受试者参与此项研究。于第1天以1:1 比率的将受试者随机分配入组1(禁食然后喂食)或组2(喂食然后禁食)。通过性别对随机化进行层化(stratified)。各受试者接受单剂量的Crofelemer 500 mg(口服给药, 作为2 $\times$ 250 mg片剂)(与高脂肪餐一起(喂食的Crofelemer)和在禁食后(禁食的Crofelemer))。禁食/喂食研究期之间间隔7天。通过在第1天的随机化, 确定第1天和第8天的禁食/喂食或者喂食/禁食给药的顺序。

[0155] 在给药前以及给药后(在禁食和喂食单剂量治疗给药后)最长达48小时, 采集用于Crofelemer PK分析的血样。

[0156] 在食物作用研究期期间, 在高脂肪早餐给药(喂食的Crofelemer)前使受试者禁食过夜(禁食大约9.5小时), 或者在研究药物的单剂量给药(禁食的Crofelemer)前禁食过夜达10小时。

[0157] 治疗方案对Crofelemer相对生物利用度的评估是基于各研究期期间Crofelemer血浆浓度的比较。在以下时间抽取全血样品(在来源/eCRF中记录实际采血次数): 第1天和第8天: 给药前(给药前大约1小时)以及在给药后0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、24、30、36、42、和48小时。

[0158] 意图利用具有配对的ECG和Crofelemer血浆浓度的所有受试者来执行药代动力学/药效动力学(PK/PD)分析。由于不充分的药代动力学PK数据, 因而未进行PK/PD药代动力学-药效动力学分析。

[0159] 此分析也被设计用来评价Crofelemer浓度与QTcF之间的关系。然而, 发现仅3个样品具有超过 50 ng/mL的LLOQ的浓度, 因此不能评价Crofelemer浓度与QTcF的关系。

[0160] 对于Crofelemer禁食和喂食, 在4小时时, 平均基线校正的心率变化分别显示-1.1 bpm和-1.0 bpm的心率下降。对于Crofelemer禁食和喂食, 在12小时时, 平均基线校正的心率变化分别显示3.5 bpm和1.6 bpm的心率增加。心率变化不具有临床显著性。对于Crofelemer禁食或喂食, 没有心动过速或心动过缓离群值。

[0161] 实施例8: 用于治疗HIV相关性腹泻的Crofelemer的疗效和安全性

通过执行此项研究来确定在HIV相关性腹泻的受试者中, 与安慰剂相比, 用Crofelemer 125 mg、250 mg和500 mg口服(p.o.) 二次/日治疗是否改善排便的频率、硬度和紧急情况。具有HIV-1感染的年龄 $\geq$ 18岁的男性或女性受试者, 是通过标准血清学试验

和/或病毒载量以及至少1个月持续时间的腹泻史来确定。

[0162] 该研究是随机、双盲、平行组、安慰剂对照、多中心的研究。该研究是在2个阶段中进行。这两个阶段均由如下组成：10+4天的单盲、安慰剂筛选期；接着是随机化和31天的双盲、安慰剂对照的治疗期；最后是20周的无安慰剂延长期。在阶段I（剂量选择阶段），双盲期具有4只臂：三个剂量的Crofelemer（125 mg二次/日、250 mg二次/日、和500 mg二次/日）以及安慰剂二次/日。接受Crofelemer或安慰剂的机会为3:1（1:1:1:1比率）。转换至延长期的Crofelemer受试者仍然保持其相同的剂量，或者如果是安慰剂受试者则被重新随机分配至三种前述剂量中的一种剂量。在阶段I完成后，执行中期分析，并且选择似乎比其它工作地更好、更安全、和/或耐受性更好的Crofelemer的剂量，将其广泛地用于阶段II。阶段II在双盲、安慰剂对照的治疗期将仅具有两个臂：所选剂量的Crofelemer（Crofelemer 125 mg）和安慰剂。接受Crofelemer或安慰剂的机会将为1:1。转换至阶段II中的20周无安慰剂延长期的所有受试者被分配以前所选剂量的Crofelemer。在阶段I和阶段II期间，受试者将首先进入持续10+4天的单盲安慰剂筛选期，其中对时间排便频率、硬度和紧急情况进行测量。从筛选前第4周起至安慰剂对照的治疗期，抗逆转录病毒治疗和相关病情的治疗（包括卡氏肺囊虫（PCP）或感染的预防性抗生素治疗）必须保持在恒定的水平。研究中任何点期间的抗逆转录病毒治疗中的任何变化必须报告给站点并且记录在受试者的病例报告形式。

[0163] 关键疗效分析是基于来自安慰剂对照的治疗期的4周效力评估期的数据。主要终点的分析是基于意向治疗（ITT）群体，并且将对安慰剂组中的反应者比例与Crofelemer 125 mg组中的反应者比例进行比较。主要效力终点是临床反应，其被定义为在ITT群体的4周效力评估期的4周中的至少2周期间每周二次或更少的水样排便。在ITT 群体中的4周效力评估期期间的次要效力变量是：

每日排便次数；

每日水样排便次数；

每日腹部疼痛或不适的评分；

每日粪便硬度的评分；

每周受试者经历紧急情况的天数；

每周受试者经历大便失禁的天数；以及

在4周效力评估期期间经历由于腹泻的显著恶化或临床上显著加重导致的临时就诊的受试者的比例。

[0164] 此项研究是由剂量选择阶段、中期分析期和剂量评估阶段所组成。

[0165] 阶段I：剂量选择阶段

每个治疗组中大约50名受试者，以1:1:1:1将受试者随机分组：Crofelemer 125 mg p.o. b.i.d；Crofelemer 250 mg p.o. b.i.d；Crofelemer 500 mg p.o. b.i.d；以及安慰剂 p.o. b.i.d。

[0166] 至少在早餐和晚餐前半小时，以片剂形式将Crofelemer 125 mg、250 mg和500 mg或者匹配的安慰剂与流体一同给药（口服，两次/日）。

[0167] 双盲、安慰剂对照的治疗期由下述组成：最初3天的磨合期（第-3天至第-1天）、接着是4周的效力评估期（第1天至第28天）。磨合期保证在开始4周效力评估期前确立研究药物的作用。

[0168] 完成安慰剂对照的治疗阶段的受试者进入20周的无安慰剂延长期。在整个无安慰剂治疗期期间,Crofelemer125 mg p.o. b.i.d、Crofelemer 250 mg p.o. b.i.d或者Crofelemer500 mg p.o. b.i.d组中的受试者继续接受这些治疗;接受安慰剂的受试者被重新随机分配为接受Crofelemer125 mg p.o. b.i.d、Crofelemer 250 mg p.o. b.i.d或者500 mg p.o. b.i.d(1:1:1)之一。在20周的延长期期间没有安慰剂的风险,且受试者被允许随意(prn)使用ADM。

[0169] 当把大约50名受试者随机分组至4个治疗组中的各治疗组时,阶段I结束。在每个治疗组大约有50名受试者时停止登记加入,直到中期分析和阶段II的决策完成。

[0170] 中期分析

当把大约50受试者(实际的总数在下面的表中)随机分组至4个治疗组中的各个组中并且结束安慰剂对照的治疗期或者终止该研究(在任一种情况下不包括为不良反应评估而做的给药后14天的电话随访)时,执行中期分析。基于对效力和安全性的评估,对受试者加以选择,以便继续接受进入阶段II的Crofelemer剂量中的一种剂量以及安慰剂。

[0171] 阶段II:剂量评估阶段

一旦中期分析结束,恢复登记加入。基于阶段I中的标准对受试者进行筛选,以符合随机化的要求。进入阶段II中的双盲、安慰剂对照的治疗期的受试者被随机分组至2个治疗组中的1个治疗组:Crofelemer125 mg p.o. b.i.d或者安慰剂 p.o. b.i.d。

[0172] 至少在早餐和晚餐前半小时,以片剂形式将Crofelemer125 mg、250 mg和500 mg或者匹配的安慰剂与流体一同给药(口服,两次/日)。

[0173] 剂量评估阶段的目的是确定在安慰剂对照的治疗期期间,Crofelemer125 mg p.o. b.i.d与安慰剂p.o. b.i.d相比的经历腹泻缓解的HIV阳性受试者的比率。其它目的是评价相对于安慰剂,Crofelemer125 mg p.o. bid对以下指标的作用:

- i. 每日排便次数(频率)
- ii. 每日水样排便次数
- iii. 症状频率(紧急情况、大便失禁)
- iv. 症状严重程度(腹部疼痛或不适);以及
- v. 每日粪便硬度评分。

[0174] 随机分配至Crofelemer125 mg p.o. b.i.d或者安慰剂p.o. b.i.d的比率为 1:1。完成双盲治疗期的受试者参与20周的无安慰剂延长期并且接受Crofelemer125 mg p.o. b.i.d。登记加入阶段I的以及接受Crofelemer125 mg p.o. b.i.d、250 mg p.o. b.i.d或者500 mg p.o. b.i.d之一的受试者仍然保持他们以前的指定剂量。然而,如果从研究者的观点来看,对他们的目前剂量的反应或耐受性是不足的,则受试者被重新指定到Crofelemer125 mg p.o.b.i.d。在此治疗期期间治疗仍然保持盲化,包括将受试者转换至他们最初曾服用的相同剂量的可能性。

[0175] 在阶段I中执行的所有研究程序除此之外均与阶段II相同。

[0176] 将在阶段I和II中被随机分配的受试者合并并且包含在效力和安全性的样本容量计算和分析中。

[0177] 以下标准是用于收集数据以评价Crofelemer对HIV相关性腹泻的效力。

[0178] 研究日志(IVRS)定义

腹泻,包括频繁的松散或水样排便。

[0179] 排便的定义是轻快地跑到洗手间并且排泄粪便;排便次数表示轻快地跑到洗手间并且排泄粪便的次数。

[0180] 水样排便的定义是可以被倾泻出的粪便;

松散排便的定义是不具有形状和形态的软便团;

成形排便的定义是像软香肠样的粪便;

硬排便的定义是像硬的或充满块状物的香肠样的粪便;

非常硬排便的定义是太硬而难以排出的硬块或坚硬物。

[0181] 紧急情况的规定是不得不跑向洗手间以进行排便。大便失禁的定义是在不希望的时间的泄漏或排出粪便(2茶匙或更多的粪便)。

[0182] 腹部疼痛或不适的定义是疼痛、腹部绞痛或者气胀,其是不舒服的和/或妨碍正常活动。

[0183] 粪便样品

按如下方式对采集的各样品进行分析:

就诊0

艰难梭菌毒素;

肠道病原体、O&P检查;

通过EIA检测贾第虫属特异性抗原;

用于隐孢子虫属、环孢子虫属和等孢子球虫属的改良抗酸染色;

乳铁蛋白(定性);以及

潜血。

[0184] 就诊3

艰难梭菌毒素;

肠道病原体、O&P检查;

通过EIA检测贾第虫属特异性抗原;以及

用于隐孢子虫属、环孢子虫属和等孢子球虫属的改良抗酸染色。

[0185] 就诊4、5、6、7和8

艰难梭菌毒素;

肠道病原体、O&P检查;

通过EIA检测贾第虫属特异性抗原;

用于隐孢子虫属、环孢子虫属和等孢子球虫属的改良抗酸染色

主要效力变量的分析

主要效力终点是临床反应;如果在4周的安慰剂对照的治疗期的效力评估期中的至少2周期间报告每周2次或更少的水样排便,则将受试者分类为反应者。

[0186] 次要效力变量的分析

对于每个受试者,将计算下列变量的平均值基线、第1周至第4周的平均值、以及相对于基线的变化:

每日排便次数;

每日水样排便次数;

每日腹部疼痛或不适评分；
 每日粪便硬度评分；
 每周受试者经历紧急情况的天数；以及
 每周受试者经历大便失禁的天数。

[0187] 将对各次要连续变量进行分析(以相对于基线的变化百分比表示)。

[0188] 以如下方式,给每日腹部疼痛或不适评分指定评分:

无=0、轻度=1、中度=2、重度=3,亦即评分值越大疼痛或不适越严重。以如下方式,给粪便硬度指定评分:对于各排便,1=非常硬、2=硬、3=成形、4=松散、5=水样。

[0189] 每天基于这些评分的平均值而计算粪便硬度评分。

[0190] 下面的表1示出了安慰剂对照的治疗期的基线特征,包括:腹泻的诊断原因、CD4细胞计数和CD4细胞类型。此表显示各组中的受试者是相似的。

表1: 安慰剂对照的治疗期中的基线特征

基线疾病特征	安慰剂 (N=138)	Crofelemer 125 mg* (N=138)	Crofelemer 250 mg (N=54)	Crofelemer 500 mg (N=47)	所有的 Crofelemer (N=239)
腹泻的原因					
抗逆转录病毒治疗	104(75.4%)	104(75.4%)	37(68.5%)	30(63.8%)	171(71.5%)
肠道的HIV感染	33(23.9%)	32(23.2%)	15(27.8%)	15(31.9%)	62(25.9%)
其它	1(0.7%)	2(1.4%)	2(3.7%)	2(4.3%)	6(2.5%)
CD4细胞计数					
n	138	137	54	46	237
平均值	530.5	497.8	425.2	481.7	478.1
SD	244.79	230.88	226.13	275.18	239.81
中位值	518.5	479.0	374.0	421.5	429.0
Min	76	111	100	149	100
Max	1298	1183	1095	1734	1734
CD4细胞类型					
<404	39(28.3%)	55(39.9%)	29(53.7%)	21(44.7%)	105(39.9%)
≥404	99(71.7%)	82(59.4%)	25(46.3%)	25(53.2%)	132(55.2%)

[1]基线是来自随机化研究药物第一次给药日前7天的每日数据的平均值。

[2]基线是来自随机化研究药物第一次给药日前7天的每日粪便硬度评分的平均值。
 每日评分=(1*非常硬粪便的#+2*硬粪便的#+3*成形粪便的#+4*松散粪便的#+5*水样粪便的#)/(总排便的#)。

[3]基线是来自随机化研究药物第一次给药日前7天的每日评分的平均值,无=0、轻度=1、中度=2、重度=3。

[4]基线=7*A/B, A=在随机化研究药物第一次给药日前7天期间内具有事件的天数的#, B=具有无遗失评估的天数的#。

[0191] 下面的表2示出了安慰剂对照的治疗期的其它基线特征,包括在研究期间抗生素的使用。

表 2: 安慰剂对照的治疗期的基线特征

基线疾病特征	安慰剂 (N=138)	Crofelemer 25 mg ^a (N=138)	Crofelemer 250 mg (N=54)	Crofelemer 500 mg (N=47)	全部的 Crofelemer (N=239)
在安慰剂对照的治疗期期间使用新的抗生素治疗方案					
是	14(10.1%)	9(6.5%)	2(3.7%)	1(2.1%)	12(5.0%)
否	124(89.9%)	129(92.5%)	52(96.3%)	46(97.9%)	227(95.0%)

[0192] 下面的表3和表3a分别示出了具有临床反应(例如:在安慰剂对照的治疗期中水泻的改善、以及作为时间的函数的相对于基线的反应的变化)的受试者的百分比。从表3中可见,来自阶段I的所有三个治疗组以及两个阶段中给药125 mg的受试者的合并的组在水泻治疗方面具有统计学显著意义。表3a描述的数据表明,无论在任何治疗组中,通过始终与在症状评分变化研究中收集的其它每日评估相关联,主要终点(临床反应)显示出反应性。在研究过程期间的各周,反应者,即具有每周≤2次的水样便的受试者,在每日症状严重程度评分上比非反应者具有显著更大的改善。

表3: 主要效力终点: 在安慰剂对照的治疗期中具有临床反应的受试者的百分比

	安慰剂 (N=138)	Crofelemer 125 mg ^a (N=136)	Crofelemer 250 mg (N=54)	Crofelemer 500 mg (N=46)
阶段 I				
反应者-n/Ni(%)	1/50(2.0%)	9/44(20.5%)	5/54(9.3%)	9/46(19.6%)
治疗差异(相对于安慰剂)		18.5%	7.3%	17.6%
单侧 97.5% CI(1)		(6.0%, ⁰⁰)	(-1.7%, ⁰⁰)	(5.3, ⁰⁰)
单侧 p 值(相对于安慰剂)[1]		0.0019	0.0563	0.0024
合并的				
反应者-n/Ni(%)	11/138 (8.0%)	24/136 (17.6%)		
治疗差异(相对于安慰剂)		9.6%		
单侧 97.5% CI(1)		(1.2%, ⁰⁰)		
单侧 p 值(相对于安慰剂)[1]		0.0096		

表 3a: 主要终点(临床反应)的反应性

周 每日问题	临床反应 ^a : 每周反应者	临床反应 ^a : 每周非反应者	差异	p 值
	相对于基线的 平均值变化 (±SD)	相对于基线的 平均值变化 (±SD)	反应者-非反应者	
第 1 周				
每日水样便	-1.75(0.901)	-0.51(1.296)	-1.24	< 0.0001
每日粪便硬度 ^b	-1.08(0.589)	-0.19(0.381)	-0.90	< 0.0001
每日腹部疼痛 ^c	-0.41(0.651)	-0.11(0.493)	-0.30	0.0217
紧急情况 ^d	-2.97(2.299)	-0.75(1.908)	-2.22	< 0.0001
大便失禁 ^e	-1.48(2.007)	-0.43(1.867)	-1.06	0.0144
每日排便频率	-1.13(1.299)	-0.31(1.810)	-0.83	< 0.0001
第 2 周				
每日水样便	-2.03(1.184)	-0.53(1.392)	-1.50	< 0.0001
每日粪便硬度 ^b	-1.14(0.672)	-0.17(0.379)	-0.97	< 0.0001
每日腹部疼痛 ^c	-0.61(0.701)	-0.12(0.494)	-0.49	< 0.0001
紧急情况 ^d	-2.79(2.418)	-0.79(2.014)	-2.00	< 0.0001
大便失禁 ^e	-1.71(2.071)	-0.44(1.982)	-1.27	< 0.0001
每日排便频率	-1.18(1.331)	-0.34(1.851)	-0.83	< 0.0001
第 3 周				
每日水样便	-2.00(1.280)	-0.65(1.408)	-1.35	< 0.0001
每日粪便硬度 ^b	-1.20(0.734)	-0.22(0.382)	-0.98	< 0.0001
每日腹部疼痛 ^c	-0.51(0.668)	-0.17(0.517)	-0.34	0.0016
紧急情况 ^d	-3.41(2.215)	-0.98(2.253)	-2.43	< 0.0001
大便失禁 ^e	-1.65(2.228)	-0.64(2.121)	-1.01	0.0015
每日排便频率	-1.20(1.314)	-0.41(1.992)	-0.79	< 0.0001
第 4 周				
每日水样便	-1.89(1.058)	-0.68(1.430)	-1.21	< 0.0001
每日粪便硬度 ^b	-1.07(0.645)	-0.24(0.410)	-0.83	< 0.0001
每日腹部疼痛 ^c	-0.48(0.658)	-0.19(0.533)	-0.28	0.0058
紧急情况 ^d	-3.11(2.411)	-0.99(2.166)	-2.12	< 0.0001
大便失禁 ^e	-1.75(2.140)	-0.57(2.085)	-1.18	< 0.0001
每日排便频率	-1.07(1.086)	-0.43(2.039)	-0.64	< 0.0001

^a 一周中的临床反应的定义是在给定的一周期间内水样便 ≤ 2 次。

^b 粪便硬度反应的定义是在给定的一周期间内每日粪便硬度评分 < 4 。

^c 腹部疼痛和不适评分: 0=无、1=轻度、2=中度、3=重度。

^d 每周具有紧急情况的天数 $= 7 \times A/B$, 其中 A= 这周内具有紧急情况的天数的#, B=这周内进行评估的天数的#。

^e 每周具有大便失禁的天数 $= 7 \times A/B$, 其中 A= 这周内具有大便失禁的天数的#, B= 这周内进行评估的天数的#。

^f 由 Wilcoxon 秩和检验获得 p 值, 用于将反应者组与非反应者组进行比较。

[0193] 下面的表4示出了在该研究中受试者临床反应的周数。如下所示,以500 mg二次/日给药的受试者具有更多的对治疗的反应的周数。

表 4: 在安慰剂对照的治疗期具有临床反应的周数

反应的周数	安慰剂 (N=138)	Crofelemer 125 mg ^s (N=136)	Crofelemer 250 mg (N=54)	Crofelemer 500 mg (N=46)
阶段I				
受试者的数量	N=50	N=44	N=54	N=46
0周	43(86.0%)	32(72.7%)	41(75.9%)	25(60.9%)
1周	6(12.0%)	2(4.5%)	8(14.8%)	9(19.6%)
2周		2(4.5%)	2(3.7%)	4(8.7%)
3周		4(9.1%)	2(3.7%)	4(8.7%)
4周	1(2.0%)	3(6.8%)	1(1.9%)	1(2.2%)
Crofelemer相对于 安慰剂[1]				
优势比		2.41	2.02	4.21
95% CI		(0.84,6.87)	(0.74,5.56)	(1.56,11.33)
p值		0.1011	0.1727	0.0045

[0194] 下面的表5示出了按月统计的具有临床反应的受试者。从表中所见,给药受试者Crofelemer的时间越长响应的受试者和反应率越增加。

表5: 在无安慰剂延长期中按月统计的具有每月临床反应的受试者

无安慰剂 延长期中的 反应者	Crofelemer 125 mg ^s (N=219) n(%)	Crofelemer 250 mg (N=68) n(%)	Crofelemer 500 mg (N=50) n(%)	全部的 Crofelemer (N=337) n(%)
第1个月	87/218(39.9%)	19/68(27.9%)	14/50(28.0%)	120/336(35.7%)
第2个月	99/208(47.6%)	31/60(51.7%)	19/48(39.6%)	149/316(47.2%)
第3个月	111/198(56.1%)	30/58(51.7%)	17/47(36.2%)	158/303(52.1%)
第4个月	99/178(55.6%)	27/54(50.0%)	20/44(45.5%)	146/276(52.9%)
第5个月	90/155(58.1%)	30/53(56.6%)	17/42(40.5%)	137/250(54.8%)

[0195] 下面的表6示出了具有对Crofelemer的粪便硬度反应的受试者的百分比。从表6中可见,与125 mg二次/日或250 mg二次/日相比,给药500 mg和250 mg二次/日的受试者产生更好的反应。

表6: 在安慰剂对照的治疗期具有粪便硬度反应的受试者的百分比

	安慰剂 (N=138)	Crofelemer 125 mg* (N=136)	Crofelemer 250 mg (N=54)	Crofelemer 500 mg (N=46)
阶段I				
反应者-n/Ni(%)	11/50 (22.0%)	14/44 (31.8%)	20/54 (37.0%)	23/46 (50.0%)
治疗差异(相对于 安慰剂)		9.8%	15.0%	28.0%
单侧97.5% CI [I]		(-8.1%, ⁰⁰)	(-2.6%, ⁰⁰)	(-8.8%, ⁰⁰)
单侧p值(相对于安 慰剂)[I]		0.1412	0.0470	0.0021
合并的				
反应者- n/Ni(%)	49/186 (35.5%)	53/136 (39.0%)		
治疗差异(相对于 安慰剂)		3.5%		
单侧97.5% CI [I]		[-5.0%, ⁰⁰)		
单侧p值(相对于安 慰剂)[I]		0.1428		

[0196] 下面的表7示出了研究中受试者对Crofelemer的临床反应的月数。表7再次表明治疗时间越长对治疗的反应越好。

表7: 在无安慰剂延长期中具有临床反应的月数

反应的周数	Crofelemer 125 mg* (N=219)	Crofelemer 250 mg (N=66)	Crofelemer 500 mg (N=50)
0月	69(31.5%)	25(36.8%)	25(50.0%)
1个月	31(14.2%)	6(8.8%)	4(8.0%)
2个月	19(8.7%)	10(14.7%)	4(8.0%)
3个月	29(13.2%)	7(10.3%)	3(6.0%)
4个月	25(11.4%)	10(14.7%)	4(8.0%)
5个月	46(21.0%)	10(14.7%)	10(20.0%)

[0197] 下面的表8示出了高加索人和西班牙人受试者以及具有临床反应的所有其它人种的百分比。此表表明接受Crofelemer的高加索人和西班牙人群体对治疗的反应良好。

表8：在安慰剂对照的治疗期中按人种统计的具有临床反应的受试者的百分比

人种：白人/西班牙人	安慰剂 (N=83)	Crofelemer 125 mg ^a (N=84)	Crofelemer 250 mg (N=44)	Crofelemer 500 mg (N=38)
阶段I				
反应者-n/Ni(%)	0/36(0.0%)	7/31(22.6%)	3/44(6.8%)	8/38(21.1%)
治疗差异(相对于安慰剂)		22.6%	6.5%	21.1%
[95% CI]		[7.9%, 37.3%]	[-0.6%, 14.3%]	[8.14%, 34.0%]
p值(相对于安慰剂)[1]		0.0030	0.2481	0.0053
合并的				
反应者-n/Ni(%)	6/83(7.2%)	19/84(22.6%)		
治疗差异(相对于安慰剂)		15.4%		
[95% CI]		[4.9%, 25.9%]		
p值(相对于安慰剂)[1]		0.0083		
人种：其它	安慰剂 (N=55)	Crofelemer 125 mg ^a (N=52)	Crofelemer 250 mg (N=10)	Crofelemer 500 mg (N=8)
阶段I				
反应者-n/Ni(%)	1/14(7.1%)	2/13(15.4%)	2/10(20.0%)	1/8(12.5%)
治疗差异(相对于安慰剂)		8.2%	12.9%	5.4%
[95% CI]		[-15.6%, 32.0%]	[-15.4%, 41.1%]	[-21.2%, 32.0%]
p值(相对于安慰剂)[1]		0.5956	0.5504	1.0000
合并的				
反应者-n/Ni(%)	5/55(9.1%)	5/52(9.6%)		
治疗差异(相对于安慰剂)		0.5%		
[95% CI]		[-10.5%, 11.6%]		
p值(相对于安慰剂)[1]		1.0000		

注：临床反应的定义是在4个效力评估周中的至少2周内每周水样便≤2次。

注：百分比是基于Ni(进入该阶段或者组合的受试者数)。

[0198] 在另一研究中，在住院情况下对400名慢性HIV相关性腹泻的受试者用Crofelemer或安慰剂治疗7天。与匹配的安慰剂相比，以250 mg和500 mg肠溶包衣片或500 mg肠溶包衣珠4次/日的剂量给药Crofelemer。对治疗有反应的受试者继续进入三周的盲化门诊期。根据主要效力分析，接受Crofelemer的受试者和接受安慰剂的受试者之间粪便重量减小的差异不具有统计学显著意义。

[0199] 然而，对这些数据的再分析表明在进入研究时研究群体中大约50%不具有水泻。对具有水泻和紧急情况的群体的基线处的评价表明通过治疗在排便频率和重量方面有统计学显著的改善($p < 0.05$)。异常(水样和松散)粪便的变化甚至更大，第7天所观察的异常排便重量和频率具有显著的($p < 0.015$)改善。需要大约3天时间使Crofelemer的抗腹泻效果稳定。

化。

[0200] 下面的表9示出了证明Crofelemer 125 mg、250 mg和500 mg有效治疗HIV相关性腹泻的其它支持性数据。

表 9. 主要效力终点

具有临床反应的受试者的百分比*

	安慰剂 (N=138)	Crofelemer 125 mg (N=136)	Crofelemer 250 mg (N=54)	Crofelemer 500 mg (N=46)
阶段 1				
反应者	1/50(2.0%)	9/44(20.5%)	5/54(9.3%)	9/46(19.6%)
治疗差异		18.50%	7.30%	17.60%
阶段 2				
反应者	10/88(11.4%)	15/92(16.3%)		
治疗差异		4.90%		
合并的				
反应者	11/138(8.0%)	24/136(17.6%)		
治疗差异		9.60%		
单侧 97.5% CI		[1.2%, ∞)		
单侧 p 值(相对于安慰剂)		0.0096		

*在 4 周安慰剂对照期的 4 周中的 ≥2 周期间内每周水样 BM ≤2 次

[0201] 下面的表10表明Crofelemer在治疗HIV相关性腹泻的男性中尤其有效。其它的亚组分析示于图1。在由人口统计数据和基线特征所限定的各亚组中对主要终点进行分析,以评价治效效果的一致性。图1提供对这些亚组分析的各分析的总结,用反应者的百分比(Crofelemer 125 mg 二次/日相对于安慰剂)以及相关的置信区间和p值来显示治疗差异。如图中所示,在各亚组中观察到一致的效力;在所有分析的亚组中,与安慰剂相比,有较高百分比的用Crofelemer 125 mg 二次/日治疗的受试者经历临床反应。

表 10.跨越人口统计学和基线特征的作用-性别*

	安慰剂 (N=138)	Crofelemer 125 mg(N=136)
性别：男性		
反应者-n/Ni(%)	9/116(7.8%)	22/115(19.1%)
治疗差异(相对于安慰剂)		11.40%
[95% CI]		[2.7%, 20.1%]
p 值(相对于安慰剂)		0.0124
性别：女性		
反应者-n/Ni(%)	2/22(9.1%)	2/21(9.5%)
治疗差异(相对于安慰剂)		0.40%
[95% CI]		[-16.9%, 17.8%]
p 值(相对于安慰剂)		1
* 临床反应的定义是在 4 个效力评估周中的至少 2 周期间内每周水样便次数 ≤2。意向治疗群体。		

[0202] 根据一个方面,本文中所提供的是治疗男性HIV阳性受试者中HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗(HAART)相关性腹泻的方法,该方法包括:向需要其的男性受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。

[0203] 下面的表11显示服用蛋白酶抑制剂的受试者对Crofelemer治疗尤其产生良好的反应。

表 11.跨越人口统计学和基线特征的作用-之前使用蛋白酶抑制剂*

	安慰剂(N=138)	Crofelemer 125 mg (N=136)
在筛选中使用 PI-是:		
反应者-n/Ni(%)	6/97(6.2%)	15/86(17.4%)
治疗差异(相对于安慰剂)		11.30%
[95% CI]		[1.9%, 20.6%]
p 值(相对于安慰剂)		0.0204
在筛选中使用 PI-否:		
反应者-n/Ni(%)	5/41(12.2%)	9/50(18.0%)
治疗差异(相对于安慰剂)		5.80%
[95%CI]		[-8.8%, 20.4%]
p 值(相对于安慰剂)		0.5638

* 临床反应的定义是在 4 个效力评估周中的至少 2 周期间内每周水样便次数 ≤ 2 。意向治疗群体。

[0204] 根据一个方面,本文中提供的是治疗以前使用过蛋白酶抑制剂的HIV阳性受试者中HIV相关性腹泻或高效抗逆转录病毒治疗(HAART)相关性腹泻的方法,该方法包括:向需要其的男性受试者给药大约250 mg至大约1000 mg/日、大约250 mg/日、大约500 mg/日、大约1000 mg/日、大约125 mg二次/日、大约250 mg二次/日、或者大约500 mg二次/日的Crofelemer。本文中使用的“以前使用过”包括例如在Crofelemer治疗之前已使用过蛋白酶抑制剂(PI)或者与Crofelemer治疗重叠使用蛋白酶抑制剂但蛋白酶抑制剂的使用开始于Crofelemer治疗的第一次给药前的受试者。

表 12.次要效力终点

意向治疗群体

水样 BM/日

- 在 125 mg 与安慰剂之间无治疗差异
- 阶段 1: 数值上大于 500 mg(相对于安慰剂)
- (-0.91/日,相对于-0.62/日; $p=0.0713$)

粪便硬度评分

- 125 mg 相对于安慰剂有显著改善(-0.35 相对于-0.25; $p=0.0168$)

每日腹部疼痛/不适

- 在 125 mg 与安慰剂之间无治疗差异
- 阶段 1: 125 mg 相对于安慰剂(-0.35 相对于-0.13; $p=0.0170$)

每周具有紧急情况的天数

- 在 125 mg 与安慰剂之间无治疗差异

每周具有大便失禁的天数

- 125 mg 相对于安慰剂有数值上的差异 (-0.96 相对于-0.55; $p=0.0643$)

BM/日

- 在 125 mg 与安慰剂之间无治疗差异

[0205] 图1和表13显示在向安全性群体的无安慰剂期的跨越中具有临床反应的受试者。PC=安慰剂对照期,PF=无安慰剂期。此数据表明以前使用安慰剂的受试者当跨越至125 mgCrofelemer中时具有效力的剧增。此数据也表明Crofelemer的效力随使用时间的延长而持续增加。

表 13. 在向安全群体的无安慰剂期的跨越中具有临床反应的受试者

月份	统计 ¹	安慰剂 (N=126)	Crofelemer 125 mg (N=99)	Crofelemer 250 mg (N=15)	Crofelemer 500 mg (N=12)
第 1 月	反应者-n/Ni(%)	11/126 (8.7%)	36/99 (36.4%)	3/15 (20.0%)	2/12 (16.7%)
	优势比(95%CI)		0.17 (0.09, 0.32)		
	P 值(相对于在 PC 中的安慰剂)		<.0001		
第 2 月	反应者-n/Ni(%)		42/95 (44.2%)	8/15 (53.3%)	2/12 (16.7%)
	优势比(95%CI)		0.12 (0.06, 0.24)		
	P 值(相对于在 PC 中的安慰剂)		<.0001		
第 3 月	反应者-n/Ni(%)		48/89 (53.9%)	5/14 (35.7%)	2/11 (18.2%)
	优势比(95%CI)		0.07 (0.03, 0.15)		
	p 值(相对于在 PC 中的安慰剂)		<.0001		
第 4 月	反应者-n/Ni(%)		43/77 (55.8%)	5/13 (38.5%)	2/9 (22.2%)
	优势比(95%CI)		0.07 (0.03, 0.15)		
	p 值(相对于在 PC 中的安慰剂)		<.0001		
第 5 月	反应者-n/Ni(%)		37/67 (55.2%)	6/13 (46.2%)	1/8 (12.5%)
	优势比(95%CI)		0.07 (0.03, 0.16)		
	p 值(相对于在 PC 中的安慰剂)		<.0001		

¹ 反应者的比率和 p 值由采用治疗作用和区域的参数估计获得。

表 14. 具有粪便硬度反应的受试者*

意向治疗群体	安慰剂 (N=138)	Crofelemer 125 mg (N=136)	Crofelemer 250 mg (N=54)	Crofelemer 500 mg (N=46)
阶段 1 反应者	11/50(22.0%)	13/44(31.8%)	20/54(37.0%)	23/46(50.0%)
治疗差异		9.80%	15.00%	28.00%
阶段 2 反应者	38/88(43.2%)	39/92(42.4%)		
治疗差异		-0.80%		
合并的 反应者	49/138(35.5%)	53/136(39.0%)		
治疗差异		3.50%		

* 4 个效力评估周中的至少 2 周的粪便硬度评分<4。

[0206] 图2和表14示出了在向安全性群体中的无安慰剂期的跨越中具有粪便硬度反应的受试者。PC=安慰剂对照期,PF=无安慰剂期。此数据显示以前使用安慰剂的受试者当跨越至125 mgCrofelemer中时具有效力的剧增。此数据也表明Crofelemer的效力随使用时间的延长而持续增加。

表 15. 具有异常 ECG 结果的受试者

安全性群体特征, n(%)	安慰剂 (N=137)	Crofelemer 125 mg (N=130)	Crofelemer 250 mg (N=54)	Crofelemer 500 mg (N=42)	所有的 Crofelemer (N=226)
基线后异常 ECG 研究结果 ¹	35(25.5%)	34(26.2%)	18(33.3%)	13(31.0%)	65(28.8%)
QT 间期(毫秒)					
>450, 基线 ≤450	2(1.5%)	4(3.1%)	1(1.9%)	0	5(2.2%)
>480, 基线 ≤480	1(0.7%)	0	1(1.9%)	0	1(0.4%)
>500, 基线 ≤500	0	0	1(1.9%)	0	1(0.4%)
相对于基线的变化 30-60	9(6.6%)	4(3.1%)	6(11.1%)	3(7.1%)	13(5.8%)
相对于基线的变化 >60	4(2.9%)	1(0.8%)	2(3.7%)	0	3(1.3%)
QT 间期线性回归校正(毫秒)					
>450, 基线 ≤450	2(1.5%)	4(3.1%)	1(1.9%)	0	5(2.2%)
>480, 基线 ≤480	1(0.7%)	0	1(1.9%)	0	1(0.4%)
>500, 基线 ≤500	0	0	1(1.9%)	0	1(0.4%)
相对于基线的变化 30-60	7(5.1%)	4(3.1%)	6(11.1%)	3(7.1%)	13(5.8%)
相对于基线的变化 >60	4(2.9%)	1(0.8%)	2(3.7%)	0	3(1.3%)
QT 间期的 Fridericias 氏校正(毫秒)					
>450, 基线 ≤450	6(4.4%)	1(0.8%)	2(3.7%)	0	3(1.3%)
>480, 基线 ≤480	1(0.7%)	1(0.8%)	0	0	1(0.4%)
>500, 基线 ≤500	1(0.7%)	0	0	0	0
相对于基线的变化 30-60	3(2.2%)	5(3.8%)	2(3.7%)	1(2.4%)	8(3.5%)
相对于基线的变化 >60	4(2.9%)	0	1(1.9%)	0	1(0.4%)
QT 间期 Bazett 氏校正(毫秒)					
>450, 基线 ≤450	8(5.8%)	4(3.1%)	2(3.7%)	0	6(2.7%)
>480, 基线 ≤480	2(1.5%)	2(1.5%)	1(1.9%)	0	3(1.3%)
>500, 基线 ≤500	2(1.5%)	0	0	0	0
相对于基线的变化 30-60	7(5.1%)	8(6.2%)	3(5.6%)	1(2.4%)	12(5.3%)
相对于基线的变化 >60	3(2.2%)	1(0.8%)	1(1.9%)	0	2(0.9%)

[0207] 表15显示Crofelemer给药对于受试者是安全的并且没有与使用相关的QT间期问题。这是令人惊奇的并且优于用于治疗腹泻和IBS的其它分子(已知其与QT问题有关)。

[0208] 基于上述数据和附图,已显示在Crofelemer125 mg组中临床反应者的比例显著高于安慰剂($p=0.0096$;合并的数据)。在安慰剂对照期结束后从安慰剂转换至Crofelemer的受试者在5个月的无安慰剂期中的每个月获得在36.4%至55.8%之间的临床反应率($p<0.0001$;就在锁定(lock)前收集的数据而言)。与安慰剂相比,接受125 mg Crofelemer的受试者的粪便硬度评分得到显著改善($p=0.0168$;合并的数据)。与安慰剂相比,接受125 mg Crofelemer的受试者的每周受试者经历大便失禁的天数减少($p=0.0643$;合并的数据)。也显示Crofelemer的耐受性良好,并且显示与安慰剂相当的安全性特征,并且在安全性评估中没有临床上重要的差异被确认。

表 16. 对 d-IBS 的治疗的剂量范围研究：所有随机分配的受试者

设计：	P2、R、DB、PC、对 d-IBS 的治疗的剂量范围研究	
治疗：	125、250、500 mg Crofelemer 二次/日或者安慰剂，持续 12 周	
N：	125 mg: 62, 250 mg: 60, 250 mg: 62, 安慰剂: 61	
主要终点	每日粪便硬度	
结果：	ROME 基础定义¹ 治疗 _Δ ，125 mg 剂量 全部的 3 个月：优势比 FDA 定义² 治疗 _Δ ，125 mg 剂量 全部 3 个月：优势比	
		第 1 月=2.6% 第 2 月=9.0% 第 3 月=10.7% 1.51(0.78, 2.92) 第 1 月=0.6% 第 2 月=2.2% 第 3 月=-4.4% 1.09(0.54, 2.20)

¹ ROME 基础粪便硬度每周反应者：在给定周内松散或水样便的天数<25%的受试者。特别地基于表 1.1。

² FDA 粪便硬度每周反应者：每周平均粪便硬度评分<4 的受试者(4= 松散粪便)

[0209] 表16表明Crofelemer是d-IBS的有效治疗。也表明Crofelemer是用于治疗与d-IBS相关的异常粪便硬度的有效治疗。

[0210] 在一个实施方案中，给药Crofelemer达至少1个月以治疗与d-IBS相关的异常粪便硬度。

[0211] 在一个实施方案中，给药Crofelemer达1个月至2个月之间或更长以治疗与d-IBS相关的异常粪便硬度。在一个实施方案中，给药Crofelemer达大约1个月至大约3个月之间或更长以治疗与d-IBS相关的异常粪便硬度。

[0212] 在一个实施方案中，以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达至少1个月以治疗与d-IBS相关的异常粪便硬度。在一个实施方案中，以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达1个月至2个月之间或更长以治疗与d-IBS相关的异常粪便硬度。在一个实施方案中，以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达1个月至3个月之间或更长以治疗与d-IBS相关的异常粪便硬度。

表 17.对 d-IBS 的治疗的剂量范围研究-所有随机分配的女性受试者

设计:	P2、R、DB、PC、对 d-IBS 的治疗的剂量范围研究	
治疗:	125、250、500 mg Crofelemerb.i.d 或者安慰剂, 持续 12 周	
N(125 mg 女性):	125 mg: 46, 安慰剂: 46	
主要终点	每日粪便硬度	
结果:	ROME 基础定义 ¹	第 1 月=6.5%
	治疗 Δ , 125 mg 剂量	第 2 月=10.8%
		第 3 月=10.8%
	全部 3 个月: 优势比	1.88(0.87, 4.06)
	FDA 定义 ²	第 1 月=-2.1%
	治疗 Δ , 125 mg 剂量	第 2 月=2.2%
		第 3 月=-4.4%
	全部 3 个月: 优势比	1.20(0.52, 2.75)

1 ROME 基础粪便硬度每周反应者: 在给定周内松散或水样便的天数<25%的受试者。特别地基于表 1.1

2 FDA 粪便硬度每周反应者: 每周平均粪便硬度评分<4 的受试者(4=松散粪便)

[0213] 表17表明Crofelemer是治疗d-IBS,特别是治疗女性中的d-IBS的有效治疗。表17还表明Crofelemer是用于治疗与d-IBS相关的异常粪便硬度、特别是治疗女性中与d-IBS相关的异常粪便硬度的有效治疗。

[0214] 在一个实施方案中,以125mg二次/日给药Crofelemer达至少1个月以治疗女性中与d-IBS相关的异常粪便硬度。在一个实施方案中,以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达1个月至2个月之间以治疗女性中与d-IBS相关的异常粪便硬度。在一个实施方案中,以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达1个月至3个月之间或更长以治疗女性中与d-IBS相关的异常粪便硬度。

表 18.对女性中的 d-IBS 的治疗的剂量范围研究-所有随机分配的受试者

设计:	P2、R、DB、PC、对女性中的 d-IBS 的治疗的剂量范围研究		
治疗:	125mgCrofelemer b.i.d 或者安慰剂, 持续 12 周		
N:	125 mg: 120, 安慰剂: 120		
主要终点	每日腹部疼痛 ¹		
结果:	安慰剂(N=120)	125 mg(N=120)	p 值
第 1 月	66(55.0%)	75(62.5%)	0.2316
第 2 月	61(50.8%)	82(68.3%)	0.0059
第 3 月	65(54.2%)	79(65.8%)	0.0662
全部 3 个月	优势比: 1.67(1.03, 2.70); p=0.0357		

¹ 腹部疼痛每周反应者的定义是在给定的周中与基线腹部疼痛评分相比有至少 30%改善的受试者

[0215] 表18表明Crofelemer是治疗d-IBS,特别是治疗女性中的d-IBS的有效治疗。还表明Crofelemer是用于治疗与d-IBS相关的腹部疼痛、特别是治疗女性中与d-IBS相关的腹部疼痛的有效治疗。

[0216] 在一个实施方案中,给药Crofelemer达至少1个月以治疗d-IBS。

[0217] 在一个实施方案中,给药Crofelemer达1个月至2个月之间或更长以治疗d-IBS。在一个实施方案中,给药Crofelemer达大约1个月至大约3个月之间或更长以治疗d-IBS。

[0218] 在一个实施方案中,以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达至少1个月以治疗d-IBS。在一个实施方案中,以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达1个月至2个月之间或更长以治疗d-IBS。在一个实施方案中,以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达1个月至3个月之间或更长以治疗d-IBS。

[0219] 在一个实施方案中,以125 mg二次/日给药Crofelemer达至少1个月以治疗女性中的d-IBS。在一个实施方案中,以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达1个月至2个月之间以治疗女性中的d-IBS。在一个实施方案中,以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达1个月至3个月之间或更长以治疗女性中的d-IBS。

[0220] 在一个实施方案中,给药Crofelemer达至少1个月以治疗与d-IBS相关的腹部疼痛。

[0221] 在一个实施方案中,给药Crofelemer达1个月至2个月之间或更长以治疗与d-IBS相关的腹部疼痛。在一个实施方案中,给药Crofelemer达大约1个月至大约3个月之间或更长以治疗与d-IBS相关的腹部疼痛。

[0222] 在一个实施方案中,以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达至少1个月以治疗与d-IBS相关的腹部疼痛。在一个实施方案中,以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达1个月至2个月之间或更长以治疗与d-IBS相关的腹部疼痛。在一个实施方案中,以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达1个月至3个月之间或更长以治疗与d-IBS相关的腹部疼痛。

[0223] 在一个实施方案中,以125 mg二次/日给药Crofelemer达至少1个月以治疗女性中的与d-IBS相关的腹部疼痛。在一个实施方案中,以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达1个月至2个月之间以治疗女性中的与d-IBS相关的腹部疼痛。在一个实施方案中,以大约125 mg二次/日给药Crofelemer达1个月至3个月之间或更长以治疗女性中的与d-IBS相关的腹部疼痛。

[0224] 实施例10:用于评价口服给药的Crofelemer对于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者中腹泻的对症治疗的安全性和效力的双盲、随机、安慰剂对照的II期研究

此研究是随机、双盲、多中心(2个研究站点)、安慰剂对照的平行组研究,该研究被设计为用来评价Crofelemer 500 mg 珠在HIV-相关性腹泻的受试者中的效力和安全性。

[0225] 该研究的主要目的是评价口服给药Crofelemer达96小时对于AIDS患者中腹泻的对症治疗的安全性和效力。次要目的是(1)表征患有腹泻的AIDS患者中粪便氯离子浓度和每日粪便氯离子排泄量,(2)对用Crofelemer或安慰剂治疗的患有腹泻的AIDS患者中粪便氯离子浓度与每日粪便氯离子排泄量进行比较,以及(3)评价用Crofelemer或安慰剂治疗的患有腹泻的AIDS患者中的粪便硬度。

[0226] 在该研究期间存在3个评估期:(1)24小时住院筛选期,用以确保受试者符合所有研究标准,在此期间对基线粪便重量进行评价;(2)4天住院治疗期,在此期间所有受试者接受他们的指定治疗4次/日(第1天-第4天);如果在临床上稳定,则治疗96小时后令受试者出院);以及(3)出院后随访7-9天。在研究期间不允许使用ADM。

[0227] 效力测量包括:对粪便重量和频率、异常排便频率、DGIS、MORE、体重、到腹泻复发所花的时间和早期退出(在4天的治疗完成前)人数的评估。

[0228] 此研究中的效力终点如下:

此研究中的主要效力终点是在治疗期期间总每日粪便重量的变化。此研究的次要效力终点是异常排便频率,定义为水样便或软粪便(每日异常排便频率的变化)、排便频率(每日排便频率的变化)、DGIS(各天[第1天至第4天]DGIS相对于基线的变化)、粪便氯离子浓度(mg氯化物/g粪便重量;每日粪便氯离子浓度的变化)以及缓解评分的测量,其中 MORE是以下中的最大值:(a)从治疗期开始到第一次异常粪便的时间、(b)异常粪便之间的最大时间、或者(c)最后一次异常粪便到治疗期结束之间的时间。

[0229] DGIS是每日4次评分的7种症状(恶心、呕吐、腹部疼痛和/或腹部绞痛、气体过量、紧急情况、里急后重和失禁)中的每种的平均症状评分的每日总和。将症状在4分等级(从0=无到3=重度)上进行分等。

[0230] 总共有85位受试者登记加入在2个研究站点的研究。2个治疗组中的各组中有两位受试者在住院治疗期结束前退出。

[0231] 所有随机分配的受试者(n=85)接受至少1个剂量的研究药物并且被包括在效力分析中。

表 19: 人口统计数据:

特征 类型或统计	安慰剂 (n=42)	Crofelemer 500 mg 珠 (n=43)
年龄(岁)		
平均值(± SD)	38.9(7.6)	41.0(8.8)
中位值	36	40
最小值, 最大值	27, 55	21, 60
性别, n(%)		
男性	41(97.6)	42(97.7)
女性	1(2.4)	1(2.3)
人种, n(%)		
高加索人	26(61.9)	32(74.4)
西班牙人	7(16.7)	6(14.0)
非裔美国人	7(16.7)	5(11.6)
其它	2(5.0)	0

缩写: ITT=意向治疗; Max=最大值; Min=最小值, SD=标准差。

[0232] 表中给出了在基线处(筛选[第0天])以及在基线前一周内的不成形(即,软或水样)粪便次数/日以及疾病严重程度。在基线处,安慰剂组的平均不成形粪便次数(±SD)/日为5.5(3.3),且在Crofelemer组中为4.6(2.6)。在基线处大部分受试者具有轻度(3-4次排便/日)或者中度(5-8次排便/日)的疾病严重程度。Crofelemer组中的5名受试者和安慰剂组中的4名受试者具有严重腹泻(>9次排便/日)。

表 20: 基线腹泻评估(ITT 群体)

特征 类型或统计	安慰剂 (n=42)	Crofelemer 500 mg 珠 (n=43)
在研究药物的第一次给药前 24 小时内(筛选[第 0 天])的不成形便, 排便次数/日		
平均值(±SD)	5.6(2.9)	4.6(2.5)
中位值	5	4
Min, Max	1, 6	0, 10
在研究药物的第一次给药前一周内(筛选[第 0 天])的不成形便, 排便次数/日		
平均值(±SD)	5.5(2.9)	5.1(2.3)
中位值	6	5
Min, Max	1, 15	2, 10
腹泻严重程度, n(%)		
轻度(3-4 次排便/日)	10(40.0)	15(57.1)
中度(5-8 次排便/日)	13(52.0)	8(30.8)
重度(>9 次排便/日)	2(8.0)	3(11.5)

缩写: ITT=意向治疗; Max=最大值; Min=最小值, SD=标准差。

[0233] 伴随的抗逆转录病毒药物被大部分受试者(85位中的71位)所接受:在安慰剂组中的42位中的36位(85.7%)以及在Crofelemer组中的43位中的35位(81.4%)。69.4%的受试者服用蛋白酶抑制剂。抗逆转录病毒药物(包括蛋白酶抑制剂)的伴随使用在各组之间平衡。

[0234] 主要效力分析是4天住院治疗期内总每日粪便重量的变化。由于这些患者所经历的腹泻中的高水含量,粪便重量减小的主要终点是具有HIV相关性腹泻的患者中水泻程度的合适的量度。

[0235] 如表21中所示,在ITT群体中,从基线到第4天(最后治疗日),与安慰剂相比,Crofelemer组中存在显著更大的粪便重量减小($p=0.0335$,利用广义线性模型)。与安慰剂相比,Crofelemer组在4日治疗期过程中纵向数据的重复测量分析不显示显著改善;总粪便重量变化的 $p=0.4108$ 。

表 21: 粪便重量的变化

住院期	安慰剂 (n=42)	Crofelemer 500 mg 珠 (n=43)	p 值 (相对于安慰剂) ^a
在基线处的粪便重量(g)			
平均值(±SD)	730.9(720.14)	861.3(604.67)	0.3832
中位值	547.0	707.7	
Min, Max	206, 4701	220, 3407	
在基线处的粪便重量的类型, n(%)			
低(≤740 g)	28(66.7)	24(55.8)	0.2725
高(>740 g)	14(33.3)	19(44.2)	
粪便重量的变化: 从基线到第4天(g)			
平均值(±SD)	-192.4(381.57)	-401.3(531.65)	0.0335
中位值	-232.8	-267.5	
Min, Max	-1319, 683	-1815, 854	

缩写: ITT=意向治疗; Max=最大值; Min=最小值; SD=标准差。

a 基线平均值比较的p值是来自于广义线性模型(分析中心作为协变量)。基线百分比比较的p值是来自于CMH检验(分析中心作为协变量)。这些估计值和p值是来自于相对于基线结果的变化了的广义线性模型,并具有独立的变量:治疗、分析中心、基线类型(值=低(≤740 g)和高(>740 g)(粪便重量)),以及治疗与基线类型之间的相互作用(如果p值>0.15,则不包括相互作用术语)。

[0236] 与基线粪便重量≤740 g的受试者相比,在基线粪便重量>740 g的受试者的亚组中,Crofelemer减小粪便重量的作用更加明显(相对于安慰剂的差异的p值为0.0202[>740 g的亚组],相对于0.6820[≤740 g的亚组])。

[0237] 与安慰剂相比,在Crofelemer组中,在第3天存在粪便重量的相对于基线的显著更大的减小($p=0.0128$)。

[0238] 次要效力结果

在ITT群体中,从基线到第4天,与安慰剂相比,在Crofelemer组中观察到显著更大的异常粪便(即,水样便或软粪便)频率的下降($p=0.0069$,利用广义线性模型)。与安慰剂相比,Crofelemer组在治疗期过程中纵向数据的重复测量分析也指示显著更大的下降;异常排便频率的变化的 $p=0.0330$ 。另外,与安慰剂组中的受试者相比,Crofelemer组中的受试

者从基线到第2天 ($p=0.0454$) 以及从基线到第3天 ($p=0.0064$) 具有显著更大的异常排便频率的下降。

表22: 异常排便频率

住院期	安慰剂 (n=42)	Crofelemer 500 mg 珠 (n=43)	p 值(相对于 安慰剂)*
在基线处的异常粪便(软粪便或水样便)频率: 异常粪便次数/日			
平均值(±SD)	4.8(2.12)	4.9(2.58)	0.9933
中位值	4.0	4.0	
Min, Max	3,12	2,14	
在基线处的异常排便频率的类型, n(%)			
低(≤5 次/日)	30(71.4)	32(74.4)	0.7847
高(>5 次/日)	12(28.6)	11(25.6)	
异常排便频率的变化: 从基线到第4天: 异常粪便次数/日			
平均值(SD)	-2.1(1.94)	-2.8(2.23)	0.0069
中位值	-2.0	-3.0	
Min, Max	-6, 4	-11, 2	

缩写: ITT=意向治疗; Max=最大值; Min=最小值, SD=标准差。

^a 基线平均值比较的p值是来自于广义线性模型(分析中心作为协变量)。基线百分比比较的p值是来自于CMH检验(分析中心作为协变量)。这些估计值和p值是来自于相对于基线结果的变化广义线性模型,并具有独立的变量: 治疗、分析中心、基线类型(值=低(≤ 5 次/日)和高(> 5 次/日)(异常排便频率)), 以及治疗与基线类型之间的相互作用(如果p值 > 0.15 , 则不包括相互作用术语)。

[0239] 与在基线处具有低异常粪便计数的亚组(≤ 5 次/日)相比,在在基线处具有高异常粪便计数的亚组(> 5 次/日)中,Crofelemer在减小异常排便频率中的作用更加显著(相对于安慰剂的差异的p值为0.0041 [> 5 次/日的亚组]相对于0.8184 [≤ 5 次/日的亚组])。

[0240] 在ITT群体中,从基线到第4天,与安慰剂相比,在Crofelemer组中观察到显著更大的排便频率(即,成形粪便、水样粪便和软粪便)的下降(表23)。与安慰剂相比,Crofelemer组在治疗期过程中纵向数据的重复测量分析也指示显著更大的下降;排便频率的变化的p=0.0236。

[0241] 与在基线处具有低排便计数的亚组(≤ 5 次/日)相比,在在基线处具有高排便计数的亚组(> 5 次/日)中,Crofelemer在减少排便频率中的作用更加显著(相对于安慰剂的差异的p值为0.0019 [> 5 次/日的亚组]相对于0.7912 [≤ 5 次/日的亚组])。

表 23: 排便频率

	安慰剂 (n=42)	Crofelemer 500 mg 珠 (n=43)	p 值(相对于 安慰剂) ^a
住院期			
在基线处的排便频率: 排便/日			
平均值(±SD)	5.1(2.22)	5.0(2.46)	0.8442
中位值	4.0	4.0	
Min, Max	3, 12	2, 14	
在基线处的排便频率的类型, n(%)			
低(≤5 次/日)	27(64.3)	32(74.4)	0.2850
高(>5 次/日)	15(35.7)	11(25.6)	
排便频率的变化: 从基线到第 4 天: 排便次数/日			
平均值(±SD)	-1.7(1.92)	-2.5(2.45)	0.0116
中位值	-2.0	-2.5	
Min, Max	-5, 5	-10, 2	

缩写: ITT=意向治疗; Max=最大值; Min=最小值, SD=标准差。

a 基线平均值比较的 p 值是来自于广义线性模型(分析中心作为协变量)。基线百分比比较的 p 值是来自于 CMH 检验(分析中心作为协变量)。这些估计值和 p 值是来自于相对于基线结果的变化了的广义线性模型, 并具有独立的变量: 治疗、分析中心、基线类型(值=低(≤5 次/日)和高(>5 次/日)(排便频率)), 以及治疗与基线类型之间的相互作用(如果 p 值>0.15, 则不包括相互作用术语)。

[0242] 与安慰剂相比, 从基线到第2天 (p=0.0223) 以及从基线到第3天 (p=0.0140), Crofelemer组具有显著更大的排便频率的减小。

[0243] 每日胃肠道症状评分

在住院期过程中的纵向数据的重复测量分析(即, 在第1天至第4天期间的各天的相对于基线的变化)中, 统计学趋势表明与安慰剂相比在Crofelemer组中观察到的DGIS评分有更大的改善 (p=0.0559)。

[0244] 粪便氯离子浓度

在此研究中测量粪便氯离子浓度, 因为Crofelemer的抗分泌、抗腹泻作用可能是由于对GI腔中的CFTR通道以及CACC的抑制; 此抑制阻断腔Cl⁻分泌和伴随的分泌性腹泻中的高体积水损失 (Fischer 2004; Tradtrantip 2010); 因此腔Cl⁻分泌的减小应导致较低的粪便氯离子浓度。在具有粪便氯离子数据的受试者 (安慰剂n=25, Crofelemer n=26) 中, 当与安慰剂相比时, Crofelemer组中的受试者具有显著更大的从基线到第4天的粪便氯离子浓度的下降 (p= 0.0024, 利用广义线性模型)。在安慰剂组中从基线到第4天的平均值 (±SD) 变化为0.123 (0.7138) mg/g, 在Crofelemer组中的变化为-0.245 (0.5556) mg/g。

[0245] 本文中引用的所有出版物、专利和专利申请的全部内容以参考的方式并入本文中。

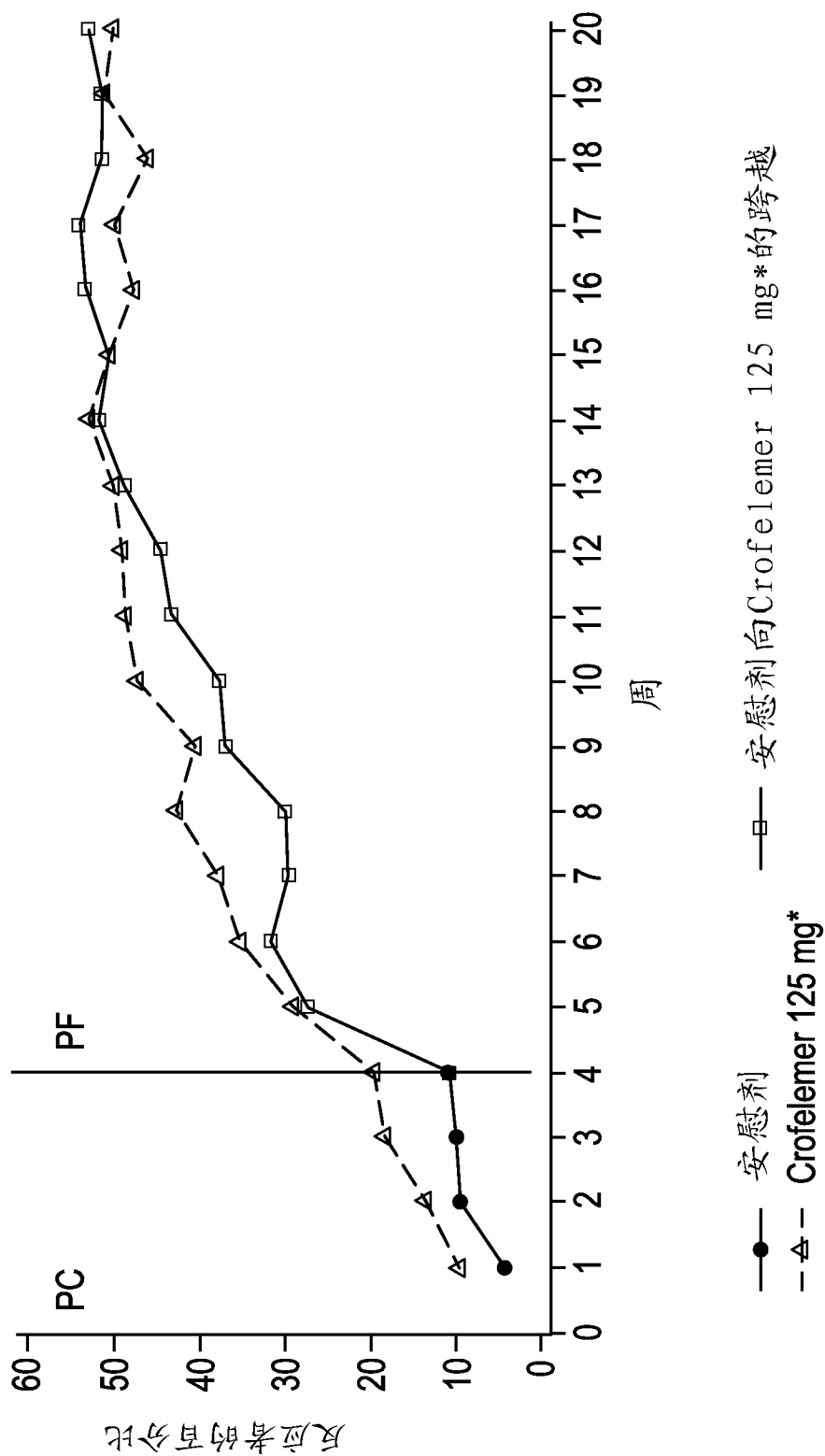


图 1

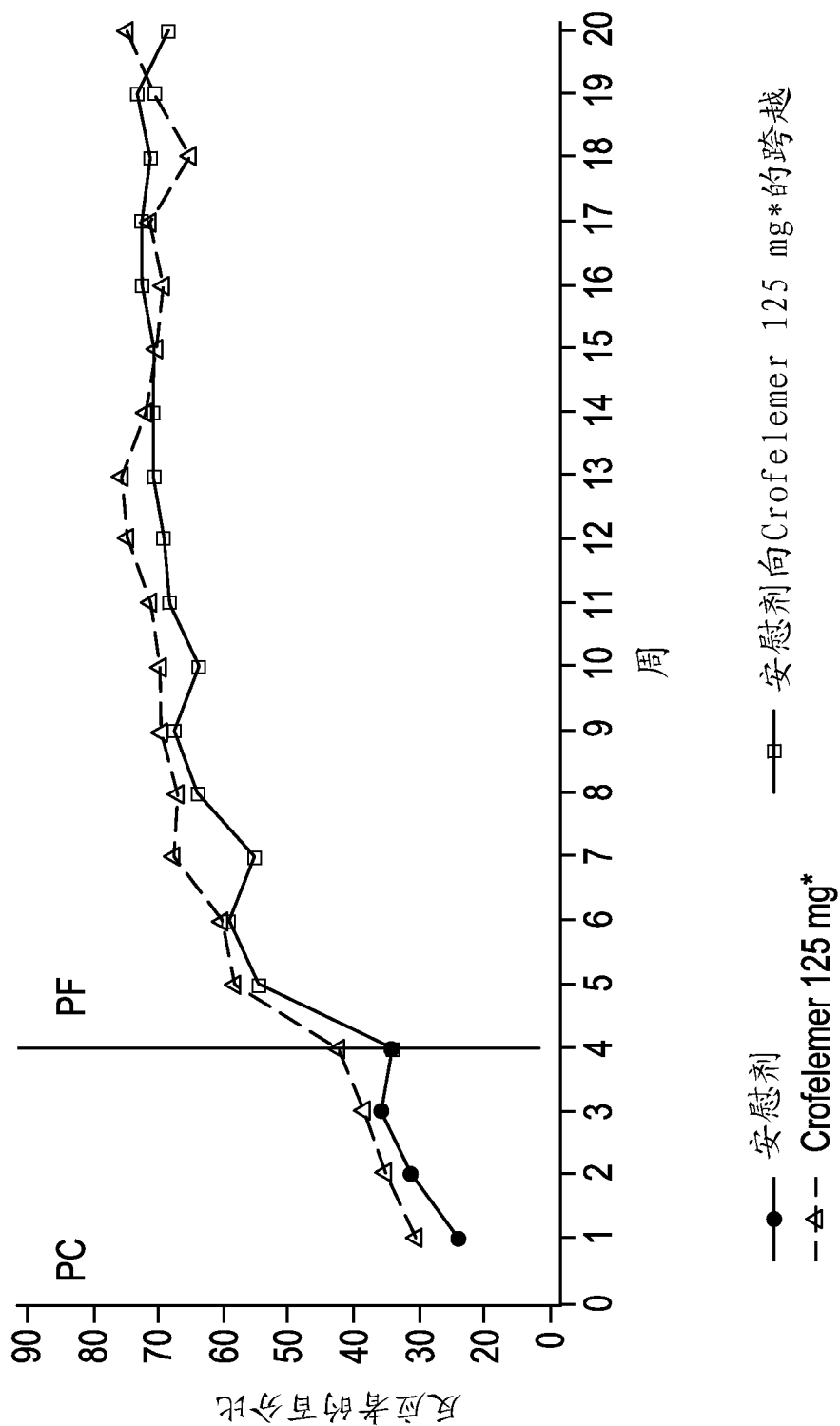
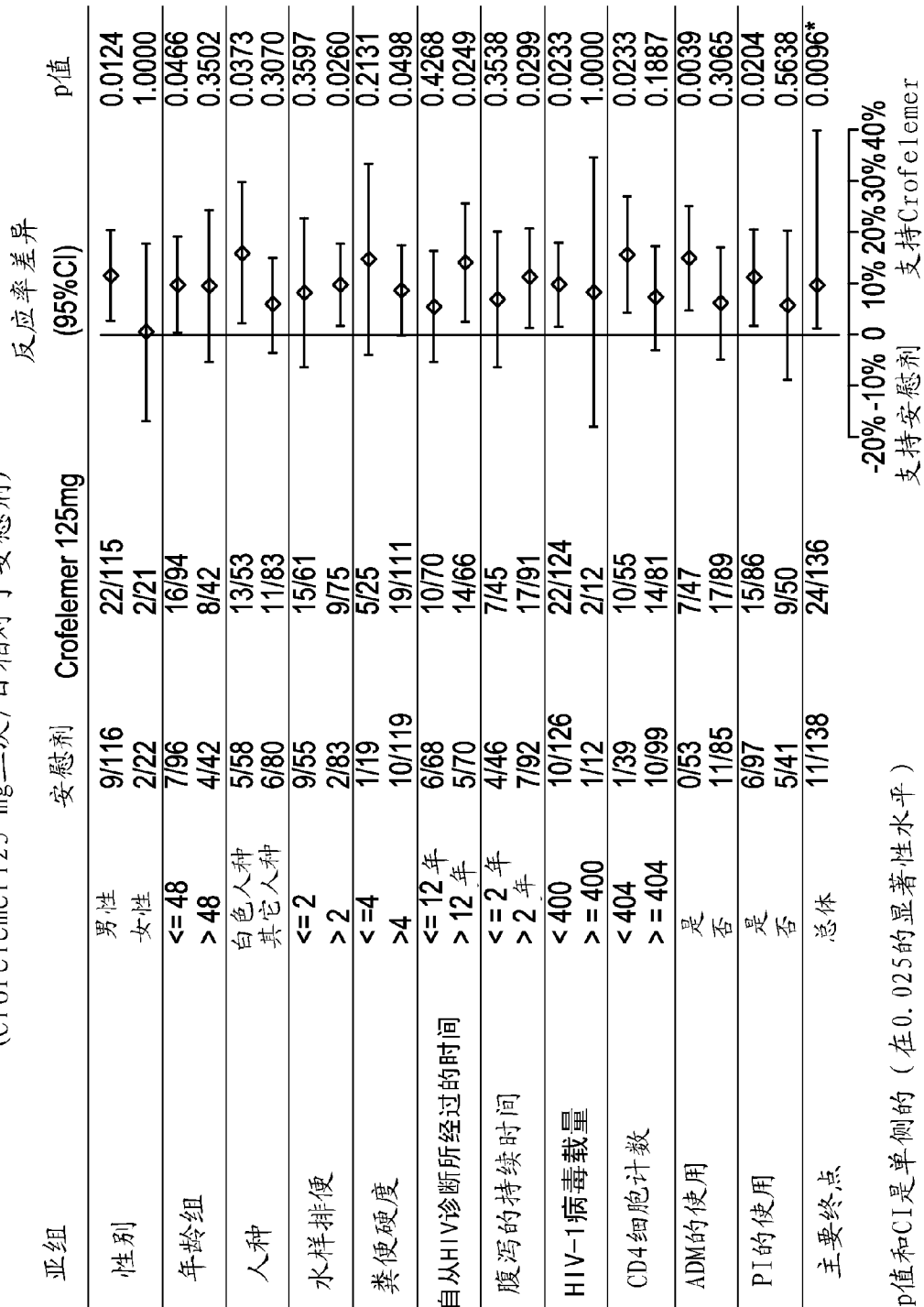


图 2

亚组分析-主要终点: 具有临床反应的受试者的百分比
(Crofelemer125 mg二次/日相对于安慰剂)



* p值和CI是单侧的 (在0.025的显著性水平)

图 3