(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115697308 A
(43)申请公布日 2023.02.03

(21)申请号 202180042114.0
(22)申请日 2021.06.10
(30)优先权数据
20179277.7 2020.06.10 EP
20179279.3 2020.06.10 EP
20179239.7 2020.06.10 EP
20180706.2 2020.06.18 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/065705 2021.06.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/250204 EN 2021.12.16
(71)申请人 赛克松公司
地址 瑞典马尔默
(72)发明人 U·布乔科伦德
(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003
专利代理师 于磊
(51)Int.Cl.
A61K 9/48(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61K 31/4985(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书30页

(54)发明名称

包含结晶形式的RABEXIMOD的口服制剂

(57)摘要

本发明涉及一种固体口服组合物，其包含Rabeximod或其药学上可接受的盐的结晶形式以及任选的药学上可接受的添加剂。

CN 115697308 A

1.一种固体口服组合物,其包含结晶形式的9-氯-2,3-二甲基-6-(N,N-二甲基氨基乙基氨基-2-氧代乙基)-6H-吲哚并-[2,3-b]喹喔啉(Rabeximod)或其药学上可接受的盐以及任选的药学上可接受的添加剂。

2.根据权利要求1所述的组合物,其中rabeximod是熔点为259-261℃的结晶游离碱。

3.根据权利要求1-2中任一项所述的组合物,其中rabeximod由干粉组成。

4.根据权利要求3所述的组合物,其中所述干粉的特征在于,当使用激光衍射法测量时,D10在0.5-1.0μm的范围内,D50在1.5-3.5μm的范围内,和/或D90在5.5-9.9μm的范围内。

5.根据权利要求1-5中任一项所述的组合物,其是速释组合物。

6.根据权利要求8所述的组合物,其中在标准化的体外溶出试验中,至少70%的rabeximod,例如至少90%,在45分钟内溶出。

7.根据权利要求9所述的组合物,其中在标准化的体外溶出试验中,至少90%的rabeximod在15分钟内溶出。

8.根据权利要求1-10中任一项所述的组合物,其中所述组合物是胶囊剂或片剂。

9.一种固体口服组合物,其包含结晶形式的Rabeximod或其药学上可接受的盐以及任选的药学上可接受的添加剂,其用在用于治疗人类受试者的类风湿性关节炎的方法中。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的组合物,其用在用于治疗类风湿性关节炎例如中度至重度类风湿性关节炎的方法中。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的组合物,其用在用于任选地与类风湿性关节炎相关的疼痛、关节肿胀和/或晨僵的方法中。

12.根据权利要求1-11中任一项所述用途的组合物,其中每日施用所述口服固体组合物。

13.根据权利要求12所述用途的组合物,其中每日剂量是6-600mg rabeximod。

14.根据权利要求12所述用途的组合物,其中每日一次施用每日剂量,例如每日一次施用15mg rabeximod。

15.一种固体口服单位剂型,例如胶囊剂或片剂,其在每个单位剂量中包含量为6-50mg,例如6.25mg、12.5mg、15mg、25mg、37.5mg或50mg的rabeximod。

包含结晶形式的RABEXIMOD的口服制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种固体口服组合物,其包含结晶形式的9-氯-2,3-二甲基-6-(N,N-二甲基氨基乙基氨基-2-氧代乙基)-6H-吲哚并-[2,3-b]喹喔啉(rabeximod)。

背景技术

[0002] 化合物rabeximod已被描述在欧洲专利申请公开EP1756111A1及其美国同族US 2005/288296中。在这些专利出版物中作为化合物E对rabeximod的制备进行了具体描述。所描述的方法是小规模方法,没有任何关于如何使方法可用于GMP和放大的描述。化合物rabeximod并未分离为固体。

[0003] EP1756111和US 2005/288296描述了在类风湿性关节炎和多发性硬化的动物模型中对rabeximod(化合物E)的初步测试。

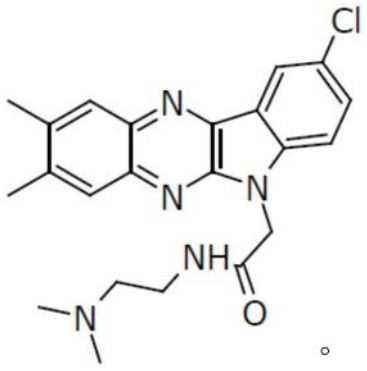
[0004] 本发明的目的是提供可适合用于在治疗有需要的人类受试者的方法中施用治疗有效剂量的rabeximod的制剂。

发明内容

[0005] 总体而言,本发明涉及含有rabeximod的新的和改进的制剂。这些制剂、治疗和剂量方案的具体目标和优点将从以下描述和权利要求中显现。

[0006] 发明描述

[0007] 在INN下被称为'rabeximod'的化合物具有的IUPAC名称为9-氯-2,3-二甲基-6-(N,N-二甲基氨基乙基氨基-2-氧代乙基)-6H-吲哚并-[2,3b]喹喔啉,并具有以下分子结构。

[0008] 

。

[0009] Rabeximod的制备描述在EP1756111A1和US2005/288296中。在本申请通篇中,术语"Rabeximod"、"rabeximod"和"9-氯-2,3-二甲基-6-(N,N-二甲基氨基乙基氨基-2-氧代乙基)-6H-吲哚并-[2,3-b]喹喔啉"可互换使用,并意指任何固体形式或液体形式的该化合物,除非在给定情况下另有说明或暗示。

[0010] 在第一方面,本发明涉及一种固体口服组合物,其包含结晶形式的9-氯-2,3-二甲基-6-(N,N-二甲基氨基乙基氨基-2-氧代乙基)-6H-吲哚并-[2,3-b]喹喔啉(Rabeximod)或其药学上可接受的盐和任选的药学上可接受的添加剂。

[0011] 药学上可接受的添加剂通常存在并且选自填料、助流剂和润滑剂中的一种或多种，只要添加剂不影响rabeximod的稳定性即可。典型的填料是微晶纤维素(Avicel PH-102)或(Avicel PH-200)。典型的助流剂是无水胶体二氧化硅(Aerosil 200)。典型的润滑剂是硬脂酸镁。

[0012] 在进一步的实施方案中，rabeximod是结晶游离碱。优选地，rabeximod是熔点为259-261℃的结晶游离碱。

[0013] 在还进一步的实施方案中，组合物包含干粉(例如微粉化粉末)形式的rabeximod。粒径分布可以通过激光衍射法测定。在一个优选的实施方案中，使用Malvern Instruments Mastersizer来测定粒径分布。使用Malvern Mastersizer设备，通常会报告基于体积的粒径分布参数，例如以D10、D50和D90值的形式。平均粒径(D50值)也被表示为积分体积分布(integral volume distribution)的D50值，在本发明的上下文中被定义为这样的颗粒直径粒径：此时50体积％的颗粒的直径小于对应于D50值的直径。同样，50体积％的颗粒的直径大于D50值。类似地，积分体积分布的D90值被定义为这样的颗粒直径：此时90体积％的颗粒的直径小于对应于D90值的直径。相应地，积分体积分布的D10值被定义这样的颗粒直径：此时10体积％的颗粒的直径小于对应于D10值的直径。通常，根据本发明，Rabeximod(微粉化)干粉的粒径的特征在于，当使用激光衍射法测量时，D10在0.5-1.0μm的范围内，D50在1.5-3.5μm的范围内和/或D90在5.5-9.9μm的范围内。

[0014] 根据本发明的多个方面，组合物优选以单位剂型的形式提供。术语“单位剂型”是指物理上离散的单位，适合作为用于人类受试者的单位剂量，每个单位含有与任何合适的药物载体和/或赋形剂结合的预定量的活性物质，该量经计算可产生期望的治疗效果。示例性的非限制性单位剂型包括片剂(例如，咀嚼片)、囊片、胶囊剂(例如，硬胶囊或软胶囊)等。根据本发明，单位剂型是适合口服施用的单位剂型。最优选地，它是固体单位剂型，例如片剂或胶囊剂，最优选胶囊剂，例如标准明胶胶囊，其填充有如本文所定义的微粉化粉末。

[0015] 优选本发明的固体口服组合物是速释(IR)组合物。甚至更优选在本发明的IR组合物中至少70％的rabeximod在哺乳动物受试者例如人中在45分钟内溶出。更优选至少90％的rabeximod在哺乳动物受试者例如人中在45分钟内溶出。最佳地，至少90％的rabeximod在哺乳动物受试者例如人中在15分钟内溶出。甚至更优选在本发明的IR组合物中至少70％的rabeximod在标准化的体外溶出试验中在45分钟内溶出。更优选至少90％的rabeximod在标准化的体外溶出试验中在45分钟内溶出。最佳地，至少90％的rabeximod在标准化的体外溶出试验中在15分钟内溶出。除非在本文件中另有规定，否则固体口服组合物的体外溶出试验是在所谓的USP溶出度仪II中在37℃的温度和50至75RPM的桨转速下进行的。为了研究释放曲线，使用模拟胃液，通常用量为500至900ml，其使用的成分如下：十二烷基硫酸钠2.5g；氯化钠2.0g；0.01-0.05N盐酸水溶液1000ml。溶出介质中活性成分的浓度可以通过任何合适的分析方法测定，如紫外吸收或HPLC分析。

[0016] 在另一方面，本发明涉及一种固体口服单位剂型，例如如本文所定义的胶囊剂或片剂，其包含至少1mg、更优选至少2mg、至少4mg、至少6mg、至少8mg、至少10mg、至少12mg、至少13mg、至少14mg或至少15mg的量和/或500mg或更少、更优选250mg或更少、100mg或更少、75mg或更少、50mg或更少、40mg或更少、30mg或更少、25mg或更少或者20mg或更少的量的rabeximod；或者等效剂量的rabeximod的盐。如本文所用，术语“等效(equipotent)”是指具

有同等效力或同等地能够产生一定强度的药理作用。例如，如果组合物包含rabeximod的盐，则通常需要考虑游离碱和盐形式之间的分子量差异来调整待施用的所述盐的量。在本领域中还常见的是指给定化合物的量“等同(equivalent)”于参考化合物的指定量。例如，在包含也可以以游离碱形式使用的活性化合物的盐形式的授权药品的标签和/或产品信息中表达剂量时，通常的做法是指明盐的剂量相当于的游离碱的剂量。在这种情况下，术语“等效”被视为与术语“等同”同义。在优选的实施方案中，提供如本文所定义的固体口服单位剂型，其包含在5-25mg、10-20mg、12-18mg、13-17mg或14-16mg范围内的量，例如约15mg的量的rabeximod；或等效/等同量的rabeximod的盐。在某些优选的实施方案中，提供如本文所定义的固体口服单位剂型，其包含10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg的量的rabeximod；或等效/等同量的rabeximod的盐。在一个实施方案中，固体口服单位剂型是包含选自6.25mg、12.5mg、15mg、25mg、37.5mg或50mg中任一个的剂量的胶囊剂。优选地，胶囊剂包含剂量为15mg的rabeximod。这些包含rabeximod的单位剂型中的任何一种可以每天给药以治疗人类受试者的类风湿性关节炎，例如每单位剂量包含15mg的rabeximod的固体口服单位剂型，优选将其每天施用一次。

[0017] 在广义的方面，本发明还涉及治疗有此需要的受试者，特别是患有和/或被诊断患有类风湿性关节炎或相关状况的受试者的方法，所述方法包括向所述受试者施用组合物，所述组合物包含rabeximod或其药学上可接受的盐，优选如上文所定义的固体口服组合物。

[0018] 在本发明的优选实施方案中，待治疗的受试者是人类受试者，优选患有类风湿性关节炎、优选中度类风湿性关节炎、重度类风湿性关节炎或中度至重度类风湿性关节炎的人类受试者。

[0019] 在一些实施方案中，受试者是被认为具有增加的发展类风湿性关节炎的风险(例如因为遗传倾向)的人类受试者。在一些实施方案中，受试者是具有一种或多种指示发展类风湿性关节炎的风险增加的遗传标记的人类受试者。在一些实施方案中，受试者是具有指示发展类风湿性关节炎的风险增加的生物标志物谱(biomarker profile)的人类受试者。在某些实施方案中，本发明的方法包括鉴定处于增加的发展类风湿性关节炎风险中的受试者的步骤。在某些实施方案中，本发明的方法包括诊断或确定受试者是否处于增加的发展关节炎的风险中的步骤。

[0020] 在优选实施方案中，本发明的方法是治疗类风湿性关节炎、延缓类风湿性关节炎的进展、停止或预防类风湿性关节炎的进展、促使类风湿性关节炎的缓解、延缓类风湿性关节炎的发作或预防类风湿性关节炎的发作的方法。

[0021] 在进一步优选的实施方案中，本发明的方法是治疗类风湿性关节炎的症状、延缓类风湿性关节炎症状的进展、停止或预防类风湿性关节炎症状的进展、促使类风湿性关节炎症状的缓解、延缓类风湿性关节炎症状的发作或预防类风湿性关节炎症状的发作的方法。所述症状优选地选自压痛、发热和/或肿胀的关节；关节僵硬，尤其是在早上和一段时间不活动后；以及不涉及关节的症状，例如疲劳和涉及皮肤、眼睛、肺、心脏、肾脏、唾液腺、神经组织、骨髓和血管中任一种的症状。在特别优选的实施方案中，所述症状是涉及关节的症状，特别是将手指与手连接的关节、将脚趾与脚连接的关节、手腕、脚踝、肘部、臀部和/或肩部。

[0022] 本发明的方法优选包括通过口服(或肠内)施用途径向受试者施用包含rabeximod

或其盐的组合物,例如如本文别处所定义的组合物。

[0023] 在本发明特别优选的实施方案中,治疗包括以至少每两天一次或至少每天一次的频率重复口服施用包含rabeximod或其盐的组合物,例如如本文所定义的口服固体组合物。在本发明的优选实施方案中,治疗包括每天早晨口服或肠内施用含有rabeximod或其盐的组合物,例如如本文所定义的口服固体组合物。

[0024] 在本发明特别优选的实施方案中,治疗包括每天一次施用组合物。因此,在本发明特别优选的实施方案中,该方法包括以至少1mg、更优选至少2mg、至少4mg、至少6mg、至少8mg、至少10mg、至少12mg、至少13mg、至少14mg或至少15mg的日剂量施用rabeximod;或以等效日剂量施用rabeximod的盐。根据本发明的多个方面,该方法包括以500mg或更少、更优选250mg或更少、100mg或更少、75mg或更少、50mg或更少、40mg或更少、30mg或更少、25mg或更少或者20mg或更少的日剂量施用rabeximod;或以等效剂量施用rabeximod的盐。在本发明特别优选的实施方案中,该方法包括以在5-25mg、10-20mg、12-18mg、13-17mg或14-16mg范围内,例如约15mg的日剂量施用rabeximod;或以等效剂量施用rabeximod的盐。在某些优选的实施方案中,该方法包括以10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg的日剂量施用rabeximod;或以等效日剂量施用rabeximod的盐。

[0025] 在本发明的某些优选实施方案中,本发明的方法包括用另一种用于治疗类风湿性关节炎的药物进行治疗。在优选的实施方案中,此类其他药物是甲氨蝶呤,例如口服或肠胃外施用。在某些优选的实施方案中,提供了如本文所定义的方法,其进一步包括用甲氨蝶呤治疗,优选地包括施用稳定剂量的甲氨蝶呤,例如15-20mg的周剂量。可以在施用甲氨蝶呤之前、同时或之后施用包含rabeximod或其盐的组合物。

[0026] 在进一步的方面,本发明涉及包含9-氯-2,3-二甲基-6-(N,N-二甲基氨基乙基氨基-2-氧代乙基)-6H-吲哚并-[2,3-b]喹喔啉(Rabeximod)或其药学上可接受的盐的组合物,优选如本文所定义的口服固体组合物,用于如上文所定义的任何方法。

[0027] 在又进一步的方面,本发明涉及包含9-氯-2,3-二甲基-6-(N,N-二甲基氨基乙基氨基-2-氧代乙基)-6H-吲哚并-[2,3-b]喹喔啉(Rabeximod)或其药学上可接受的盐的组合物,优选如本文所定义的口服固体组合物,用于制造用于如上文所定义的任何方法的药物的用途。

[0028] 在本文的实验部分中描述了该方法的其他实施方案,并且每个单独的方法以及每种起始材料构成可以形成实施方案的一部分的实施方案。

[0029] 如本文所用的术语“治疗(treatment和treating)”是指为了对抗诸如疾病或病症等状况的目的而对患者进行的管理和护理。该术语旨在包括针对患者所患的给定状况的全谱治疗,例如施用活性化合物以减轻症状或并发症,以延缓疾病、病症或状况的进展,减轻或缓解症状和并发症,和/或治愈或消除疾病、病症或状况以及预防状况,其中预防应被理解为为了对抗疾病、状况或病症的目的而对患者进行管理和护理,并包括施用活性化合物以预防症状或并发症的发作。治疗可以以急性或慢性方式进行。待治疗的患者优选是哺乳动物;特别是人,但也可以包括动物,例如狗、猫、牛、羊和猪。

[0030] 本文所用的术语“和/或”旨在表示两个备选方案以及单独的备选方案中的每一个。例如,表达式“xxx和/或yyy”意指“xxx和yyy”;“xxx”;或“yyy”,所有三个备选方案都受制于个别实施方案。

[0031] 如本文所用，“药学上可接受的添加剂”旨在包括但不限于技术人员在配制rabeximod以制备药物组合物时会考虑使用的载体、赋形剂、稀释剂、助剂、着色剂、芳香剂、防腐剂等。

[0032] 可用于本发明组合物的助剂、稀释剂、赋形剂和/或载体在与rabeximod和药物组合物的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上必须是药学上可接受的。优选的是组合物不应含有任何可能引起不良反应如过敏反应的物质。可用于本发明的药物组合物的助剂、稀释剂、赋形剂和载体是本领域技术人员众所周知的。

[0033] 上述实施方案应被视为是指本文描述的任何一个方面(例如“包含结晶形式的Rabeximod的固体口服组合物”和/或“固体口服单位剂型，例如胶囊剂或片剂”)以及本文描述的任何一个实施方案，除非指明实施方案涉及本发明的某个方面或某些方面。

[0034] 本文引用的所有参考文献，包括出版物、专利申请和专利，均以引用的方式并入本文，其程度与每篇参考文献均单独且具体指明以引用方式并入并在本文中完整阐述的程度相同。

[0035] 本文使用的所有标题和副标题只是为了方便，而不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0036] 除非本文另有说明或与上下文明显矛盾，否则本发明涵盖上述要素的所有可能变体的任何组合。

[0037] 在描述本发明的上下文中使用的术语“一(a和an)”和“该(the)”以及类似的指示物应被解释为涵盖单数和复数，除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。

[0038] 除非本文另有说明，否则本文数值范围的列举仅旨在用作单独指代落入该范围内的每个单独值的速记方法，并且每个单独的值都被并入说明书中，如同其在本文中被单独列举一样。

[0039] 除非另有说明，否则本文提供的所有精确值均表示相应的近似值(例如，针对特定因素或测量值提供的所有精确示例性值可以被视为也提供相应的近似值，在适当的地方由“约”修饰)。

[0040] 除非本文另有说明或与上下文明显矛盾，否则本文描述的所有方法可以任何合适的顺序进行。

[0041] 除非另有说明，否则本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如，“例如”)的使用仅旨在更好地阐明本发明并且不对本发明的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应被解释为表明任何元素对于本发明的实践是必要的，除非有明确说明。

[0042] 此处引用和并入专利文件仅为方便起见，并不反映此类专利文件的有效性、可专利性和/或可执行性的任何观点。

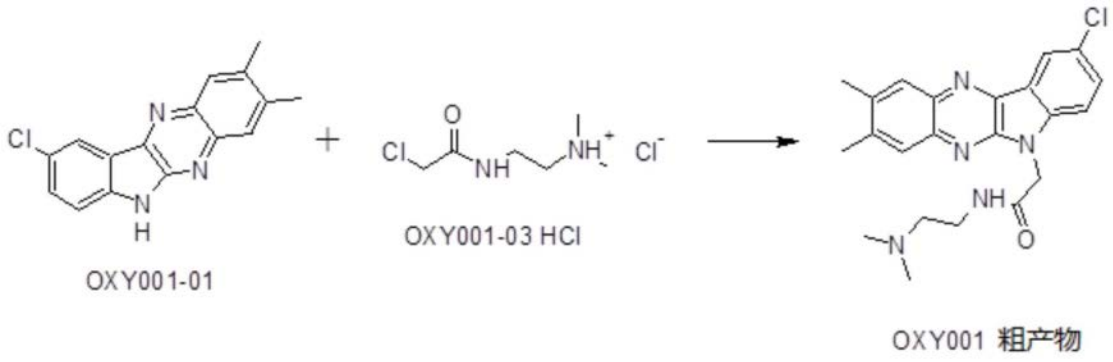
[0043] 本文在提及一个或多个要素时使用诸如“包含”、“具有”、“包括”或“含有”等术语对本发明的任何方面或实施方案的描述旨在为本发明的“由该特定一个或多个要素组成”、“基本上由其组成”或“基本上包含其”的类似方面或实施方案提供支持，除非另有说明或与上下文明显矛盾(例如，本文描述为包含特定元素的组合物应被理解为还描述由该元素组成的组合物，除非另有说明或与上下文明显矛盾)。

[0044] 本发明包括在可适用的法律允许的最大范围内在本文中提出的方面或权利要求中列举的主题的所有修改和等同物。

[0045] 本发明通过以下实施例进一步说明，然而，这些实施例不应被解释为限制保护范围。在前面的描述和下面的实施例中公开的特征，无论是单独的还是以它们的任何组合，对于以不同形式实现本发明都可能是关键的。

[0046] 实验部分

[0047] 制备Rabeximod的方法

[0048] 

[0049] 起始材料：OXY001-01的CAS号为49764-31-0，OXY001-03 HCl的CAS号为4584-46-7。

[0050] 起始材料：OXY001-01和OXY001-03 HCl

[0051] 表A：所需原材料和量的概述

[0052]

项目描述	MW	Mol	所需的量	当量
OXY001-01	281.74	46.3	13.0kg	1.0
OXY001-03 HCl	201.09	92.5	18.6kg	2.0[a]
50％NaOH水溶液	40.00	370.1	29.6kg	8.0[a]
碘化钾，KI	166.00	37.5	6.2kg	0.81[a]
四氢呋喃，THF	-	-	705L	54.2[c]
饮用水	-	-	395L	30.4[c]

[0053] a)mol//mol OXY001-01；b)kg/kg OXY001-01；c)L/kg OXY001-01

[0054] 表B：原材料/中间材料的规范

[0055]

项目描述	参数	方法	规范
OXY001-01	外观	目检	黄色至橙色/棕色固体
	ID	NMR	符合结构
	纯度	HPLC	≥ 80%
	使用测试	HPLC	OXY001 为≥ 98%
OXY001-03 HCl	外观	目检	白色至灰白色固体
	ID	NMR	符合结构
	残留 EtOAc	NMR	待报告

[0056]

	纯度	GC	≥90%
50% NaOH 水溶液	外观	目检	无色液体
	ID	25°C 下的 pH	12-14
	含量测定	-	根据 CoA 为> 31 w/w%
碘化钾，KI	外观	目检	无色至白色固体
	ID	EP	符合
	通过滴定的含量测定	-	根据 CoA 为≥ 95%
四氢呋喃，THF	外观	目检	无色液体
	ID	NMR	符合参考
	纯度	GC	≥99%

[0057] 所得产物:OXY001粗产物(rabeximod粗品)

[0058] 批量大小:11.38kg OXY001粗产物

[0059] 方法描述:在反应器(反应器在大气压力、氮气下运行)中将OXY001-01(1.0当量)溶解在四氢呋喃(15.4体积)和50%NaOH水溶液(相对于OXY001-01为8.0当量)中,并在+55至+60℃混合直至大约1小时,直到形成澄清的深红色溶液。在剧烈搅拌下添加碘化钾(0.81当量)并在+55至+60℃混合10至30分钟。将OXY001-03 HCl(2.0当量)添加到溶液中并在+55至+60℃混合至少2小时。反应完成后,将混合物用水(15.4体积)淬灭并通过减压蒸发除去四氢呋喃(15.4体积)。将浆液冷却到+20至+25℃并搅拌1小时,并使用Nutch过滤器使用聚酰胺过滤布(25μm)或类似物作为过滤介质进行过滤。将所得滤饼用水洗涤3次(3×5体积),直至滤液的pH值介于8-7之间,并在+40至+45℃通过空气抽吸在过滤器上干燥至少12小时,另外在真空盘式干燥器中在+40℃干燥1 2小时。然后将所得材料在+45至+50℃悬浮在四氢呋喃(25体积)中至少1小时。通过使用Nutch过滤器使用聚酰胺滤布(25μm)或类似物作为过滤介质进行过滤来分离OXY001粗产物,并将其在过滤器上用四氢呋喃洗涤2次(2×7体积)。将所得滤饼在+40至+45℃下在过滤器上干燥至少12小时,并另外在+40℃下在真空盘式干燥器中干燥12小时。

[0060] 理论产量:18.96kg

[0061] 产率:60±5%(11.38±0.95kg)

[0062] 最大体积:500L

[0063] Rabeximod粗品的纯化:

[0064] 将OXY001粗产物(1.0当量)溶解在四氢呋喃(10体积)、水(3体积)和2M HCl(1.4体积)的混合物中。将溶液澄清过滤并加热到+50℃。通过添加2M NaOH(1.3体积)将混合物的pH调节到10-12。将形成的浆液冷却到+20至+25℃,并用水(12体积)稀释。

[0065] 搅拌至少12小时后,将浆液在+20至+25℃下过滤,并在过滤器上用四氢呋喃:水(5:2)的混合物洗涤(2×3体积)。Rabeximod的分子量为409.92g/mol,被分离为结晶游离碱,其熔点为259-261℃。

[0066] 方法描述

[0067] 微粉化操作使用标准气流粉碎机(jet-mill)进行。粒径的设定点是不少于90％的颗粒应当小于10μm。在过程期间使用Malvern Mastersizer抽取和分析过程中的样品，以验证是否已实现足够的尺寸减小(Malvern Mastersizer2000仪器，配备有Scirocco 2000(A)分散单元和Micro Tray，在2.5bar下运行，进料速率为60％，测量时间为5秒和背景时间为5秒；符合欧洲药典方法2.9.31)。

[0068] 表1中提供了Rabeximod药物物质批次的微粉化步骤在粒径方面的结果。

[0069] 表1：Rabeximod药物物质批次的微粉化之后的粒径结果

[0070]

批号	批量	进料颗粒	微粉化之后的结果			
		% <10 μm	D(0.1)	D(0.5)	D(0.9)	% <10 μm
146-32	20 g	41.9%	0.7 μm	2.2 μm	8.2 μm	98.1%
149	5902 g	30.9%	0.6 μm	2.0 μm	5.9 μm	99.1%
153	1015 g	32.7%	0.6 μm	1.9 μm	5.7 μm	99.1%

[0071]

262-1[1]	3430 g	29.0%	0.7 μm	2.2 μm	8.4 μm	94.5%
262-2[1]	3640 g	32.6%	0.7 μm	2.2 μm	7.6 μm	92.6%

[0072] [1]整个批次被分成两个单独的微粉化运行。

[0073] Rabeximod药物产品

[0074] 表2描述了不同规格(strength)的批次配方。

[0075] 表2：以下规格6.25、12.5、15、25或50mg的Rabeximod药物产品的组成

[0076]

成分名称	量(mg)					功能	参考标准
	6.25 mg	12.5 mg	15 mg	25 mg[2]	50 mg[2]		
活性物质							
Rabeximod[1]	6.25	12.5	15	25	50	活性物质	内部规范
赋形剂							
微晶纤维素(Avicel PH-102)	211.55	205.3	202.8	-	-	填料	欧洲药典
微晶纤维素(Avicel PH-200)	-	-		165	140	填料	欧洲药典
无水胶体二氧化硅(Aerosil 200)	-	-		6	6	助流剂	欧洲药典
硬脂酸镁	2.2	2.2	2.2	4	4	润滑剂	欧洲药典
胶囊							
明胶胶囊1号尺寸瑞典橙	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1ea	-	内部

[0077] [1]如果API(rabeximod)纯度低于98.0％，则相应地校正主配方单位(对于API和微晶纤维素)。

[0078] [2]为了改善这两个高剂量的流动特性，增加了润滑剂和硬脂酸镁的浓度并添加了胶体二氧化硅。

[0079] 方法描述

[0080] 称取所需量的微晶纤维素并将其分成两等份。使第一份微晶纤维素随后是全部量的Rabeximod药物物质通过标称1000μm筛并直接转移到适当大小的混合仓内，该混合仓的容量使得(总)粉末填充量在混合仓体积的33％和66％之间。使第二份微晶纤维素(和胶体二氧化硅，如果适用的话)通过标称1000μm筛并直接转移到同一个混合仓内。将混合物以适当的速度和时间混合以形成均匀分布，例如在以下室内条件+15至+25℃和35至65％RH(相对湿度)下以每分钟17转(RPM)混合约20分钟。任选地在15和20分钟后取样以评估混合均匀性。使所述量的硬脂酸镁通过700μm标称筛进入混合仓。将混合物以适当的速度和时间混合以形成均匀分布，例如17RPM至少3分钟，然后取样(10个样品：3×顶部、4×中间和3×底部)以确定混合均匀性(验收标准：10个样品的含量平均值在标签声明(label claim)的95.0-105.0％之间，RSD≤5.0％)。将混合后的混合物转移到硬质高密度聚乙烯(HDPE)容器中的双层聚乙烯袋中。在达到可接受的混合含量均匀性后，将混合物在胶囊填充设备中进一步加工，目标重量为每粒胶囊220mg(或者对于25/50mg规格为200mg)。此后，从接受的胶囊中取出所需的样品进行释放测试、稳定性和保留，并随后在包装前储存在硬质HDPE塑料容器中的双层聚乙烯袋中(当前配置是泡罩，以前是HDPE瓶)。

[0081] 当前的包装配置是合适的泡罩包装，例如不透明的白色250μm聚氯乙烯(PVC)与40克/平方米(gsm)聚偏二氯乙烯(PVdC)(Duplex)层压板热密封到20μm铝箔。每个泡罩包装含有多粒胶囊，例如18粒胶囊。

[0082] 表3和表4分别提供了用于2期和1期临床研究的批次的批次释放结果。

[0083] 药物物质几乎立即从制剂中释放出来，45分钟后释放>90％。在为临床阶段研究开发含有12.5mg、25mg和50mg的制剂的过程中，表明对于所有三种规格，超过90％的药物物质在15分钟后已经释放。总之，胶囊满足欧洲药典对常规释放剂型的要求和USP对速释剂型的要求。

[0084]

表 3：2 期临床研究中使用的 Rabeximod 药物产品批次的批次释放结果

胶囊规格 批次的用途		**6.25 mg II 期临床**	**12.5 mg II 期临床**	**15 mg II 期临床**	**25 mg II 期临床**
测试	**规范**	**结果**			
外观	黄色粉末，包含在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中	符合	符合	符合	符合
含量测定(高效液相色谱法(HPLC))	标签规格(LS)的 90.0 – 110.0%	101.1%	100.3%	101.9%	99.1%
鉴定(HPLC)	样品色谱图中的主要峰的保留时间对应于标准品色谱图中主要峰的保留时间	符合	符合	符合	符合
相关物质(HPLC) 最大杂质 > 0.05% w/w 的杂质的数目 >0.1% w/w 的杂质的总量	 ≤ 1.0 % w/w 待报告 相对保留时间(RRT) ≤ 2.0 % w/w	 符合 RRT % w/w 1.16 0.06 1.36 0.08 总量 = 0.14 % w/w 无> 0.1% w/w 的杂质	 符合 RRT % w/w 1.16 0.06 1.35 0.09 总量 = 0.15% w/w 无 > 0.1% w/w 的杂质	 符合 RRT % w/w 1.16 0.07 1.36 0.08 总量 = 0.15% w/w 无 > 0.1% w/w 的杂质	 符合 RRT % w/w 1.16 0.07 1.35 0.09 总量 = 0.16% w/w 无 > 0.1% w/w 的杂质
溶出	在 45 min 时不少于 70 %	96.6%	99.3%	98.7%	97.2%
含量均匀性 阶段 1 接受值(AV) 阶段 2 接受值(AV)	 ≤ *L*1 (15.0) ≤ *L*2 (25.0)并且剂量单位中 Rabeximod 的单个含量均不少于(1-*L*2 × 0.01)*M* 也不多于(1+ L2 × 0.01)*M*	 $AV_{(10)}$ = 5.1	 $AV_{(10)}$: 1.6	 $AV_{(10)}$ = 1.9	 $AV_{(10)}$: 4.3
微生物限度检查	总细菌不多于 1000 菌落形成单位	25 CFU/g	<10 CFU/g	< 10 CFU/g.	<10 CFU/g

[0085]

胶囊规格 批次的用途		6.25 mg II 期临床	12.5 mg II 期临床	15 mg II 期临床	25 mg II 期临床
测试	规范	结果			
活需氧菌总数 不存在大肠杆菌 (Escherichia-coli)	(CFU)/g， 总真菌不多于 100 CFU/g 证实不存在大肠杆菌	10 CFU/g 证实不存在	< 10 CFU/g 证实不存在	< 10 CFU/g 证实不存在	< 10 CFU/g 证实不存在

[0086]

表 4：1 期临床研究中使用的批次的批次释放结果

胶囊规格 批次		12.5 mg 1 期临床			50 mg 1 期临床	
测试	**规范**					
外观	含有黄色粉末的白色/不透明白色明胶胶囊	符合			符合	
含量测定(HPLC)	LS 的 90.0 – 110.0%	98.5%			96.2%	
鉴定(HPLC)	符合标准品色谱图	符合			符合	
相关物质(HPLC)	读取并记录	RRT	% w/w		RRT	% w/w
		0.85	0.05		0.85	0.05
		0.91	0.10		0.90	0.09
		0.92	< LOQ[1]		0.92	< LOQ
		0.93	0.05		0.94	0.05
		0.97	< LOQ		0.97	< LOQ
		1.09	< LOQ		1.08	< LOQ
		1.11	0.06		1.11	0.07
		总量	0.26		总量	0.26
溶出(HPLC)	45 min 时不少于标签规格的 70%	45 min 时 98.0%			45 min 时 97.0%	
含量均匀性(HPLC)	标签规格的 85 – 115% [%RSD ≤ 6%]	97.5% [%RSD_{10} = 2.8%]			95.2% [%RSD_{10} = 2.1%]	

[1] 定量限

[0087] 对2期和1期临床研究中使用的批次进行了稳定性评估。

[0088] 对2期批次(见表5)进行稳定性研究,以研究泡罩包装中的Rabeximod药物产品

6.25和25mg胶囊的加速和长期测试。通过所采用的括号法(bracketing approach)测试6.25mg和25mg规格,12.5mg和15mg胶囊规格的稳定性被认为是被这些研究验证了。结果提供在表7、表8、表9和表10中。

[0089] 表5:2期临床研究中使用的Rabeximod药物产品批次(6.25和25mg胶囊)的稳定性概述

[0090]

规格	储存条件	包装	测试间隔(周)
6.25 mg	25ºC / 60%RH	Alu/PVC/PVdC泡罩(填充量：18 ea)	0、4、13、26、52、75、104
	40ºC / 75%RH		0、4、13、26
25 mg	25ºC / 60%RH		0、4、13、26、52、75、104
	40ºC / 75%RH		0、4、13、26

[0091] 对1期批次(见表6)进行稳定性研究,以研究泡罩包装中的Rabeximod12.5和50mg胶囊的加速和长期测试。结果提供在表11、表12、表13和表14中。

[0092] 表6:1期临床研究中使用的Rabeximod药物产品批次(12.5和50mg胶囊)的稳定性概述

[0093]

规格	储存条件	包装	测试间隔(周)
12.5 mg	25ºC / 60%RH	具有 T/E 盖的HDPE 白色瓶(填充量：20 ea)	0、4、8、14、26、52、104
	40ºC / 75% RH		0、4、8、14、26
50 mg	25ºC / 60%RH		0、4、8、14、26、52、104
	40ºC / 75% RH		0、4、8、14、26

[0094] 在所有研究中,评估了产品的外观、含量测定(assay)、相关物质和溶出曲线。产品外观无变化,并且对于含量测定未观察到下降趋势。相关物质的水平在每个时间点保持一致,表明在长期储存条件下没有发生降解。在整个研究中,溶出度也保持一致,在长期和加速储存条件下,＞90％的活性成分在45分钟内释放。

[0095]

表 7：Rabeximod 药物产品 6.25 mg 胶囊在长期条件下的稳定性(2 期)

产品：	Rabeximod，6.25mg，1 号尺寸，瑞典橙明胶胶囊													
批号	254449													
包装	泡罩包装													
条件：	25°C/60% RH													
验收标准	**时间(周)**													
测试	**限值**	**0**		**4**		**13**		**26**		**52**		**75**		**104**	
外观	在 1 号尺寸瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末	在1号尺寸瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末	
含量测定	LS 的 90.0 – 110.0%	100.9 %		101.4 %		98.6 %		100.2 %		100.5 %		99.8 %		100.3 %	
相关物质	最大杂质：NMT[2] 1.0 % w/w。	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w
	> 0.05%的杂质的数目：待报告。	0.80	<LOQ[1]	0.81	<LOQ	0.80	<LOQ	0.81	<LOQ	0.80	<LOQ	0.80	<LOQ	0.80	<LOQ
		0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	0.85	<LOQ
	> 0.1% w/w 的杂质的总量：NMT	0.88	<LOQ			0.88	<LOQ					0.88	<LOQ	0.88	<LOQ
		0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	0.90	0.05

[0096]

2.0%																								
	0.98	<LOQ	0.98	<LOQ	0.98	<LOQ	0.98	<LOQ	0.98	<LOQ	0.98	<LOQ	0.98	<LOQ	0.92	<LOQ	0.92	<LOQ
	1.10	0.06	1.10	<LOQ	1.10	0.06	1.10	<LOQ	1.10	<LOQ	1.10	0.10	0.98	<LOQ	0.98	<LOQ	0.98	<LOQ
	1.16	0.06	1.16	0.07	1.16	0.06	1.16	0.07	1.16	0.07	1.16	0.08	1.16	0.09	1.16	0.09	1.10	<LOQ
	1.36	0.06	1.35	0.07	1.36	0.06	1.35	0.07	1.35	0.07	1.35	0.07	1.35	0.08	1.36	0.08	1.16	0.10
	1.47	<LOQ	1.46	<LOQ	1.47	<LOQ	1.46	<LOQ					1.46	<LOQ	1.47	<LOQ	1.36	0.10
																	1.47	<LOQ
		0.18		0.14		0.18		0.14		0.25		0.25		0.17		0.17		0.25
溶出	在 45 min 时为 NLT[3] LS 的 70%																	
	100.8 % (98.2 – 103.0)		101.2 % (98.8-103.9)		102.2 % (100.9-104.1)		100.0 % (98.7 – 101.5)		102.0 % (100.1 – 103.5)		108.2 % (106.0 – 110.1)		101.8 % (100.4 – 103.3)					

1 定量限

2 不多于

3 不少于

[0097]

表 8：Rabeximod 药物产品 6.25 mg 胶囊在加速条件下的稳定性(2 期)。

产品：		Rabeximod，6.25mg，1 号尺寸，泡罩中的瑞典橙明胶胶囊								
包装		泡罩包装								
条件：		40°C/75% RH								
验收标准		**时间(周)**								
测试	**限值**	**0**		**4**		**13**		**26**		
外观	在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末	在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		
含量测定	LS 的 90.0 – 110.0%	100.9 %		100.1 %		100.0 %		100.1 %		
相关物质	最大杂质： NMT[2] 1.0% w/w。	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	
		0.80	< LOQ[1]	0.81	< LOQ	0.80	< LOQ	0.80	< LOQ	
	> 0.05%的杂质的数目：待报告。	0.85	< LOQ	0.85	< LOQ	0.85	< LOQ	0.85	< LOQ	
		0.88	< LOQ							
	> 0.1% w/w 的杂质的总量：NMT 2.0%	0.90	< LOQ	0.90	< LOQ	0.90	< LOQ	0.90	< LOQ	
		0.98	< LOQ	0.98	< LOQ	0.98	< LOQ	0.98	< LOQ	
		1.10	0.06	1.10	< LOQ	1.10	< LOQ	1.10	< LOQ	
		1.16	0.06	1.16	0.07	1.16	0.08	1.16	0.08	

[0098]

		1.36 1.47	0.06 < LOQ	1.35 1.46	0.07 < LOQ	1.36 1.48	0.08 0.12	1.36	0.14		
	总量		0.18		0.14		0.28				0.22
溶出	在 45 min 时为 NLT[3] LS 的 70%	100.8 % (98.2 – 103.0)		99.6 % (95.7 – 102.6)		98.9 % (95.8 – 100.6)		98.6 % (96.7 -101.0)			

1 定量限

2 不多于

3 不少于

[0099]

表 9：Rabeximod 药物产品 25 mg 胶囊在长期条件下的稳定性(批号 241742，2 期)。

产品：		Rabeximod，25 mg，1 号尺寸，瑞典橙明胶胶囊																	
包装		泡罩包装																	
条件：		25°C/60% RH																	
验收标准		时间(周)																	
测试	**限值**	**0**		**4**		**13**		**26**		**52**		**75**		**104**					
外观	在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末	在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末					
含量测定	LS 的 90.0 – 110.0%	100.4%		98.5%		98.8%		97.5%		95.5%		95.1%		98.2%					
相关物质	最大杂质：NMT[2] 1.0% w/w。	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w				
		0.45	<LOQ[1]	0.81	<LOQ	0.80	<LOQ	0.80	<LOQ	0.80	<LOQ	0.71	<LOQ	0.77	<LOQ				
	> 0.05%的杂质的数目：待报告。	0.80	<LOQ									0.80	<LOQ	0.80	<LOQ				
		0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	0.85	<LOQ				
		0.88	<LOQ	0.88	<LOQ							0.88	<LOQ	0.88	<LOQ				
	> 0.1% w/w 的杂	0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	0.90	0.06				

[0100]

	质的总量：NMT 2.0%																				
		0.98	<LOQ		0.98	<LOQ		0.98	<LOQ		0.98	<LOQ		0.98	<LOQ		0.92	<LOQ	0.92	<LOQ
		1.10	0.05		1.10	<LOQ		1.10	<LOQ		1.10	<LOQ		1.10	0.09		0.98	<LOQ	0.98	<LOQ
		1.16	0.07		1.16	0.07		1.16	0.08		1.16	0.06		1.16	0.08		1.16	0.09	1.10	<LOQ
					1.34	<LOQ													1.16	0.10
		1.36	0.070		1.35	0.06		1.36	0.07		1.36	0.06		1.35	0.06		1.35	0.08	1.36	0.10
		1.47	<LOQ		1.46	<LOQ		1.48	0.13								1.46	<LOQ	1.47	<LOQ
																			1.49	<LOQ
	总量		0.19			0.13			0.28			0.12			0.23			0.17		0.26
溶出	在 45 min 时为 NLT[3] LS 的 70%	93.6 (92.0-94.7)			94.7 (89.1-99.7)			95.5 (93.9-98.9)			94.6 (90.3-97.4)			96.5 (94.3-99.0)			101.9 (98.0-110.9)		98.3 (96.3-102.6)	

1 定量限

2 不多于

3 不少于

[0101]

表 10：Rabeximod 药物产品 25 mg 胶囊在加速条件下的稳定性(2 期)。

产品：		Rabeximod，25 mg，1 号尺寸，泡罩中的瑞典橙明胶胶囊								
包装		泡罩包装								
条件：		40°C/75% RH								
验收标准		时间(周)								
测试	限值	0		4		13		26		
外观	在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末	在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		在 1 号尺寸的瑞典橙硬明胶胶囊中的黄色粉末		
含量测定	LS 的 90.0 – 110.0%	100.4%		98.5 %		98.8 %		97.5 %		
相关物质	最大杂质： NMT[2] 1.0% w/w。 > 0.05%的杂质的数目： 待报告。 > 0.1% w/w 的杂质的总量： NMT 2.0%	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	
		0.45	<LOQ[1]							
		0.80	<LOQ	0.81	<LOQ	0.80	<LOQ	0.80	<LOQ	
		0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	0.85	<LOQ	
		0.88	<LOQ	0.88	<LOQ					
		0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	0.90	<LOQ	
		0.98	<LOQ	0.98	<LOQ	0.98	<LOQ	0.98	<LOQ	
		1.10	0.05	1.10	<LOQ	1.10	<LOQ	1.10	<LOQ	

[0102]

		1.16	0.07	1.16	0.07	1.16	0.08	1.16	0.06			
				1.34	<LOQ							
		1.36	0.07	1.35	0.06	1.36	0.07	1.36	0.06			
		1.47	<LOQ	1.46	<LOQ	1.48	0.13					
	总量		0.19		0.14		0.28		0.12			
溶出	在 45 min 时为 NLT[3] LS 的 70%	93.6 (92.0-94.7)		94.7 % (89.1 – 99.7)		95.5 % (93.9 – 98.9)		94.6 % (90.3 – 97.4)				

[1] 定量限

[2] 不多于

[3] 不少于

[0103]

表 11：Rabeximod 药物产品 12.5 mg 白色胶囊在长期条件下的稳定性(1 期)

容器： **HDPE 瓶**

储存条件： **25°C / 60%RH**

验收标准		时间(周)													
测试	**规范**	**0**		**4**		**8**		**14**		**26**		**52**		**104**	
外观	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中		黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中		黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中		黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中		黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中		黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中		黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	
含量测定	LS 的 90.0 – 110.0%	98.5%		98.7%		96.0%		96.9%		97.0%		95.7%		98.0%	
相关物质	读取并记录 (RRT 和%w/w)	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w
		0.85	0.05	0.85	0.05	0.85	0.05	0.85	0.05	0.86	<LOQ	0.73	<LOQ	0.89	0.06
		0.91	0.10	0.90	0.11	0.90	0.10	0.90	0.09	0.92	<LOQ	0.87	0.05	0.92	<LOQ
		0.92	<LOQ[1]	0.92	<LOQ	0.92	<LOQ	0.92	<LOQ	0.92	0.12	0.92	<LOQ	0.93	0.05
		0.93	0.05	0.93	0.05	0.94	<LOQ	0.93	0.05	0.93	0.05	0.93	0.13	0.94	<LOQ

[0104]

		0.97	<LOQ	<LOQ	0.97	<LOQ	<LOQ	0.97	<LOQ	<LOQ	0.97	<LOQ	<LOQ	0.97	<LOQ	<LOQ	0.95	0.09
		1.09	<LOQ	0.07	1.08	<LOQ	0.06	1.08	<LOQ	0.07	1.06	<LOQ	0.06	1.07	<LOQ	0.06	0.97	0.05
		1.11	0.06		1.10	0.06		1.11	0.07		1.10	<LOQ	0.05	1.11	<LOQ	0.05	1.09	0.05
											1.13	0.06	<LOQ	1.14	0.06	<LOQ	1.13	<LOQ
											1.14	<LOQ	<LOQ	1.54	<LOQ	<LOQ	1.16	<LOQ
		总量	0.26	0.28	总量	0.21	0.26	总量	0.23	0.24	总量	0.30		总量	0.30		总量	0.30
溶出	45 min 时 NLT[2] 70% (6 个的平均值)	98.0%			96.6%			97.4%			91.2%			97.7%			96.6%			97.4%	

1 定量限

2 不少于

[0105]

表 12：Rabeximod 药物产品 12.5 mg 白色胶囊在加速条件下的稳定性(1 期)。

容器：HDPE 瓶

储存条件：40°C / 75%RH

验收标准		时间(周)				
测试	**规范**	**0**	**4**	**8**	**14**	**26**
外观	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中
含量测定	LS 的 90.0 – 110.0%	98.5%	98.4%	98.0%	97.0%	98.3%
相关物质	读取并记录(RRT 和%w/w)	RRT %w/w	RRT %w/w	RRT %w/w	RRT %w/w	RRT %w/w
		0.85 0.05	0.85 0.05	0.85 0.05	0.85 0.05	0.86 0.05
		0.91 0.10	0.90 0.11	0.90 0.11	0.90 0.11	0.92 <LOQ
		0.92 <LOQ[1]	0.92 <LOQ	0.92 <LOQ	0.92 <LOQ	0.92 0.13
		0.93 0.05	10.93 0.05	0.94 <LOQ	0.93 0.05	0.93 0.05
		0.97 <LOQ	0.97 <LOQ	0.97 <LOQ	0.97 <LOQ	50.97 <LOQ
		1.09 <LOQ	1.10 0.06	1.08 <LOQ	1.08 <LOQ	1.00 Rabeximod
		1.11 0.06	1.48 <LOQ	1.10 0.06	1.11 0.06	1.06 0.06

[0106]

		总量 0.26	总量 0.27	总量 0.22	总量 0.27	1.10 <LOQ 1.13 0.05 1.14 <LOQ 总量 0.34
溶出	在 45 min 时 NLT[2] 70%	98.0%	95.3%	98.5%	89.9%	97.3%

[1] 定量限

[2] 不少于

[0107]

表 13：Rabeximod 药物产品 50.0 mg 白色胶囊在长期条件下的稳定性(1 期)。

容器：　　HDPE 瓶

储存条件：　　25°C / 60%RH

验收标准		时间(周)													
测试	**规范**	**0**		**4**		**8**		**14**		**26**		**52**		**104**	
外观	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中		黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中		黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中		黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中		黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中		黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中		黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	
含量测定	LS 的 90.0 – 110.0%	96.2%		95.5%		96.2%		95.9%		96.9%		96.3%		94.5%	
相关物质	读取并记录 (RRT 和%w/w)	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w	RRT	%w/w
		0.85	0.05	0.85	0.05	0.85	0.05	0.85	0.05	0.73	<LOQ	0.87	0.05	0.89	0.06
		0.90	0.09	0.90	0.12	0.90	0.10	0.90	0.10	0.87	0.06	0.92	<LOQ	0.92	<LOQ
		0.92	<LOQ[1]	0.92	<LOQ	0.92	<LOQ	0.92	<LOQ	0.92	0.05	0.93	0.13	0.93	0.05
		0.94	0.05	0.93	<LOQ	0.94	<LOQ	0.93	0.05	0.92	0.12	0.97	<LOQ	0.94	<LOQ
		0.97	<LOQ	0.97	<LOQ	0.97	<LOQ	0.97	<LOQ	0.93	<LOQ	1.07	<LOQ	0.95	0.08

[0108]

		1.08	<LOQ		1.10	0.05		1.08	<LOQ		1.08	<LOQ		0.97	<LOQ		1.11	<LOQ		0.97	<LOQ
		1.11	0.07					1.10	0.05		1.11	0.06		1.06	<LOQ		1.14	0.06		1.09	0.05
														1.09	<LOQ		1.54	<LOQ		1.13	<LOQ
														1.10	<LOQ					1.16	<LOQ
														1.13	0.06						
														1.52	0.05						
		总量	0.26		总量	0.22		总量	0.20		总量	0.26		总量	0.34		总量	0.24		总量	0.22
	溶出	在 45 min 时 NLT[2] 70%	97.0%		96.1%			97.0%			92.8%			96.5%			96.1%			95.3%	

1 定量限

2 不少于

[0109]

表 14：Rabeximod 药物产品 50.0 mg 白色胶囊在加速条件下的稳定性(1 期)。

容器：　　HDPE 瓶

储存条件：　　40°C / 75%RH

验收标准		时间(周)				
测试	**规范**	**0**	**4**	**8**	**14**	**26**
外观	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中	黄色粉末，包含在不透明白色尺寸#1 明胶胶囊中
含量测定	LS 的 90.0 – 110.0%	96.2%	95.7%	96.3%	96.8%	95.6%
相关物质	读取并记录 (RRT 和%w/w)	RRT %w/w 0.85 0.05 0.90 0.09 0.92 <LOQ[1] 0.94 0.05 0.97 <LOQ 1.08 <LOQ	RRT %w/w 0.85 0.05 0.90 0.12 0.92 <LOQ 0.93 0.05 0.97 <LOQ 1.10 <LOQ	RRT %w/w 0.85 0.05 0.90 0.11 0.92 <LOQ 0.94 <LOQ 0.97 <LOQ 1.08 <LOQ	RRT %w/w 0.85 0.05 0.90 0.11 0.93 0.05 0.97 <LOQ 1.08 <LOQ 1.11 0.06	RRT %w/w 0.73 <LOQ 0.86 0.05 0.92 <LOQ 0.92 0.12 0.93 <LOQ 0.97 <LOQ

[0110]

		1.11 0.07 总量 0.26	1.10 0.05 总量 0.22	总量 0.21	1.06 <LOQ 1.10 <LOQ 1.13 0.05 1.14 <LOQ 1.53 <LOQ 总量 0.22
溶出	在 45 min 时 NLT[2] 70%	97.0%	96.0%	94.8%	92.0%	94.4%

[1] 定量限

[2] 不少于

[0111] 1期临床试验

[0112] 1期研究在健康男性志愿者中评估了单次和多次口服增加剂量的Rabeximod(在如

前面章节中描述的胶囊制剂中)的安全性、耐受性、药代动力学和药效动力学。该研究还包括一个开放标签、随机、两周期交叉部分,其被设计为研究食物对Rabeximod的药代动力学的影响。总共有87名健康男性受试者被纳入研究中。

[0113] 结果表明,Rabeximod在高达400mg的单剂量下具有良好的耐受性。对于高达200mg负荷剂量随后50mg维持剂量的多次口服剂量也具有良好的耐受性。对于更高的剂量:600mg的单剂量和600mg负荷随后100mg的多剂量,由于光毒性反应而耐受性较差。在研究药物制剂重复每天一次施用后,受试者持续暴露于Rabeximod,在重复给药(第14天)后平均长达给药后168小时,血浆浓度是可测量的。在整个研究中,在给药后大约5.5至8.0小时达到观察到的最大血浆浓度(C_{max})。此后,血浆Rabeximod浓度下降,平均表观终末半衰期为大约53至132小时。在以12.5mg至600mg单次施用Rabeximod后,全身暴露于Rabeximod的程度,如通过AUC_{0-t}测量的,似乎以近似剂量比例的方式增加。在重复每天一次施用后也注意到这种趋势。

[0114] II期临床试验

[0115] 总共225名根据美国风湿病协会(ARA)修订标准诊断为患有活动性RA的患者随机接受以下治疗之一:

[0116] -6.25mg Rabeximod(每日)

[0117] -15mg Rabeximod(每日)

[0118] -37.5mg Rabeximod(每日)

[0119] -安慰剂

[0120] 如前面的章节中所述,研究药物以包含微粉化rabeximod的胶囊的形式提供。安慰剂以外观与研究药物制剂相同的胶囊的形式提供。在所有治疗组中,都要求患者继续服用稳定剂量的甲氨蝶呤。超过200名患者完成了研究。在研究期间,通过适当的测试评估了研究药物制剂的安全性、疗效和药代动力学/药效动力学性质。

[0121] 在向患者单次和重复口服施用研究药物制剂(与稳定剂量的甲氨蝶呤组合)后,AUC_{0-T}、AUC_{0-t}和C_{max}的指数值范围为0.93(95%CI:0.69,1.16)至1.085(95%CI:0.67,1.49),表明在6.25至37.5mg的剂量范围内,全身暴露程度呈近似剂量比例的关系。根据幂模型,对于在6.25至37.5mg剂量范围内加倍的Rabeximod剂量,预计患有中度或重度RA的患者的AUC_{0-t}和C_{max}值平均增加2倍。血浆中的累积程度与血浆中测得的半衰期($t_{1/2}$)一致,表明动力学与时间呈线性关系。

[0122] 研究药物制剂获得的药代动力学性质和血浆谱与关键次要治疗终点的治疗上有意义的和统计学上显著的($p<0.05$)效果相关。根据疗效和安全性结果,15mg Rabeximod治疗似乎是最佳的。