(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119730857 A
(43)申请公布日 2025.03.28

(21)申请号 202380052989.8
(22)申请日 2023.07.12
(30)优先权数据
63/388,470 2022.07.12 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.10
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/027508 2023.07.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/015453 EN 2024.01.18
(71)申请人 优西比生物科学股份有限公司
地址 美国
(72)发明人 A·米特
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 袁志明
(51)Int.Cl.
A61K 31/7068(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)

权利要求书2页 说明书19页 附图6页

(54)发明名称

提高核苷类药物物质的生物利用度的方法

(57)摘要

本发明提供了用于治疗线粒体耗竭综合征的提高核苷药物的生物利用度的方法。具体而言,该方法涉及通过与食物一起施用治疗有效量的脱氧胞苷和脱氧胸苷来提高脱氧胞苷和脱氧胸苷的生物利用度。

CN 119730857 A

1.提高接受线粒体耗竭综合征(MDS)治疗的患者的脱氧胞苷(dC)和脱氧胸苷(dT)的口服生物利用度的方法,该方法包括向有此需要的患者与食物一起施用治疗有效量的dC和dT,或指导患者照顾者与食物一起施用治疗有效量的dC和dT。

2.增加患者身体吸收的脱氧胞苷(dC)的量的方法,该方法包括施用dC和脱氧胸苷(dT)的组合重量为约100毫克/千克至约200毫克/千克的剂量,其含有等份的dC和dT,其中所述施用是与食物一起施用。

3.权利要求2所述的方法,其中dC和dT的组合重量为约100毫克/千克至约200毫克/千克的剂量一天施用三次。

4.权利要求1所述的方法,其中组合重量的dC和dT的治疗有效量在约200毫克/千克/天至约800毫克/千克/天之间。

5.权利要求1或4所述的方法,其中组合重量的dC和dT的治疗有效量为800毫克/千克/天。

6.权利要求1或2所述的方法,其中dC和dT作为固定剂量组合药物组合物施用。

7.权利要求1或2所述的方法,其中在将两种药物组合物以等重量份合并之后施用dC和dT,其中一种药物组合物包含dC,一种药物组合物包含dT。

8.权利要求1或2所述的方法,其中dC和dT的吸收速率增加。

9.权利要求1或2所述的方法,其中dC和dT的吸收程度增加。

10.权利要求1或2所述的方法,其中dC和dT的循环半衰期增加。

11.权利要求1或2所述的方法,其中在口服食物的同时至口服食物后约30分钟施用dC和dT。

12.权利要求1或2所述的方法,其中所述食物是高脂肪、高热量膳食。

13.权利要求1或2所述的方法,其中dC和dT剂量每天施用一次至三次,并且所述剂量的一个或多个与食物一起施用。

14.权利要求1或2所述的方法,其中与禁食条件下施用dC和dT时相比,当dC和dT与食物一起施用时,有此需要的受试者的脱氧胞苷和脱氧胸苷的平均最大血浆浓度(Cmax)和血浆浓度时间曲线下面积(AUC_{0-t})增加。

15.权利要求14所述的方法,其中dC的Cmax增加至少约79%。

16.权利要求14所述的方法,其中dC的AUC_{0-t}增加至少约137%。

17.权利要求14所述的方法,其中dT的Cmax增加至少约27%。

18.权利要求14所述的方法,其中dT的AUC_{0-t}增加至少约74%。

19.权利要求2所述的方法,其中所述患者患有线粒体耗竭综合征(MDS)。

20.权利要求1或19所述的方法,其中MDS是TK2缺乏症或POLG缺乏症。

21.治疗线粒体耗竭综合征患者的方法,该方法包括给该患者施用治疗有效量的脱氧胞苷(dC)和治疗有效量的脱氧胸苷(dT),并指导患者与食物一起服用dC和dT。

22.权利要求21所述的方法,其中所述对患者的施用基本上与食用食物同时进行。

23.权利要求21所述的方法,其中所述对患者的施用发生在食用食物前约30分钟至食用食物后约2小时之间。

24.权利要求21所述的方法,其中在食用食物后立即至食用食物后1小时对患者进行所述施用。

25.权利要求21所述的方法,其中dC和dT是用于在水或果汁中重构的粉末组合物的形式。

26.权利要求25所述的方法,其中所述粉末为dC和dT的固定剂量组合药物组合物的形式。

27.权利要求1所述的方法,其中dC和dT是组合物的形式,并配有容器,该容器装有印刷标签,该标签建议与不和食物一起施用时相比,与食物一起施用导致最大血浆浓度(Cmax)和吸收程度(AUC(last))增加,以及该组合物应与食物一起施用。

提高核苷类药物物质的生物利用度的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年7月12日提交的美国临时专利申请No.63/388,470的优先权,该临时专利申请通过引用整体并入本申请。

发明领域

[0003] 本发明涉及线粒体疾病领域。在某些方面,本发明涉及提高核苷类药物物质脱氧胞苷和脱氧胸苷在治疗线粒体耗竭综合征中的生物利用度的方法。

[0004] 本公开的背景

[0005] 线粒体疾病是临床上异质性疾病,由线粒体呼吸链(RC)和氧化磷酸化(即,将电子中的能量转化为三磷酸腺苷(ATP)的生化途径)的缺陷引起。呼吸链由四种多亚基酶(复合物I-IV)组成,它们转移电子以跨线粒体内膜产生质子梯度,质子通过复合物V流动驱动ATP合成(DiMauro和Schon 2003;DiMauro和Hirano 2005)。辅酶Q10(CoQ10)是将电子从复合物I和II运送到复合物III的必需分子。呼吸链在真核生物(例如,哺乳动物)细胞中是独特的,因为它受两个基因组(线粒体DNA(mtDNA)和核DNA(nDNA))控制。因此,任何一个基因组的突变都可能导致线粒体疾病。大多数线粒体疾病影响多个身体器官,在病患最严重的患者中死亡率非常高,且在早期发作的患者中病程进展迅速。对于线粒体疾病尚无经批准的治疗,只有支持疗法,例如施用CoQ10及其类似物来增强呼吸链活性并解毒活性氧类别(ROS),活性氧类别是功能失调的呼吸链酶的有毒副产物。

[0006] 线粒体疾病可分类为线粒体耗竭综合征和线粒体DNA缺失综合征。有些线粒体疾病中同时发生mtDNA耗竭和缺失。

[0007] 线粒体DNA耗竭综合征(MDS)是一组在临床和遗传上具有异质性的临床独特综合征,其通常为隐性遗传疾病,发病早或青少年时期发病,特征为线粒体DNA含量严重减少。

[0008] 线粒体DNA缺失综合征最通常由自发性(从头)基因缺失引起,并且不是遗传性的,但是,参与线粒体DNA复制的核基因的从头突变也会导致mtDNA缺失。

[0009] 耗竭综合征和缺失综合征都会导致线粒体能量产生低,症状表现在高能量需求器官和组织,例如大脑、肝脏和肌肉中。根据受影响的组织和那些组织的mtDNA含量,MDS的临床表现可分为三种主要表型形式:脑肌病型、肌病型和肝脑病型。

[0010] MDS是严重儿童脑肌病的常见病因,其特征是组织中线粒体DNA(mtDNA)拷贝数减少和线粒体RC复合物合成不足(Hirano等人,2001)。线粒体基因组包含37个基因,该基因编码两种rRNA、22种tRNA和13种蛋白质亚基,全部都参与氧化磷酸化过程,该过程充当动物和植物细胞的“发电厂”。

[0011] 相反,许多参与保持足够水平的功能性线粒体DNA的复制和维持蛋白质都在核DNA中编码。在线粒体维持DNA合成所需的核苷酸池中起作用的核基因是,非限制性示例,TK2、SUCLA2、SUCLG1、RRM2B、DGUOK和TYMP,而在mtDNA复制中起作用的核基因是,非限制性示例,POLG和C10orf2。例如,一个基因是胸苷激酶2(TK2),它是一种核基因产物。TK2缺乏症(TK2d)由胸苷激酶2基因的常染色体隐性遗传缺陷引起,并导致极为罕见的线粒体DNA耗竭

和缺失综合征。[Domínguez-González C等人,Orphanet J Rare Dis.2019;14(1):100;Hirano M等人。Essays Biochem.2018;62(3):467-481.]

[0012] 正常情况下,TK2翻译的表达产物定位于线粒体中,该蛋白质在此催化脱氧胸苷和某种程度上的脱氧胞苷的磷酸化,以形成相应的单磷酸酯。[Saada A等人,Nat Genet.2001;29(3):342-344]。因此,该基因的突变损害这些单磷酸酯前体形成线粒体DNA复制所必需的最终脱氧核糖核苷酸三磷酸(dNTP)成分的可用性。

[0013] TK2d的临床表现的特征在于大多数患者出现进行性近端肌肉无力、呼吸功能不全和过早死亡。[Garone 2018natl hx/p2para5;Wang 2018natl hx/p5para3-4]TK2d患者及其护理人员报告,活动能力、呼吸功能和住院治疗是最显著的健康有关的影响,而疲劳对生活质量的影响最显著。[J ensen MP等人于2021年9月20-24日在世界肌肉协会会议上展示的海报https://zogenix-pharmawrite.ipostersessions.com/Default.aspx?s=C5-40-1F-93-C3-22-F7-19-E2-D1-D2-97-D7-33-58-7A]。目前尚无获得监管部门批准的疾病特异性疗法,因此治疗是支持性治疗或实验性治疗。

[0014] 已发表了关于使用化学级嘧啶脱氧核苷酸(即,非GMP级(未按照现行良好生产规范生产))以及后来的脱氧核苷根据同情用药方案治疗TK2d患者的报告。[Domínguez-González C等人,Orphanet J Rare Dis.2019;14(1):100]。最初,患者接受脱氧核苷酸脱氧胸苷单磷酸和脱氧胞苷单磷酸(dCMP/dTMP)治疗,以努力绕过有缺陷的TK2酶并为线粒体直接补充脱氧胸苷单磷酸和脱氧胞苷单磷酸。参见,例如,US10,292,996。后来,使用脱氧胞苷和脱氧胸苷的脱氧核苷组合获得了意想不到的更好的结果。参见,例如,US10,471,087,其描述了使用这些嘧啶核苷类治疗TK2缺乏症。联合核苷给药很重要,因为不平衡的核苷池可能导致mtDNA复制保真度的丧失,可能引入有害突变。

[0015] 一种被称为MT1621的正在开发的研究产品是脱氧胞苷和脱氧胸苷的组合。MT1621是一种固定剂量药物产品,包含等重量的dC和dT(下称“固定剂量产品”),被配制成粉末,通过在水或果汁中重构进行口服给药。MT1621提供等重量比dC和dT的核苷疗法,以通过两种机制恢复dNTP池。[Blázquez-Bermejo C等人,与年龄相关的代谢变化限制了基于脱氧核苷的疗法对胸苷激酶2缺乏症小鼠的疗效(Age-related metabolic changes limit efficacy of deoxynucleoside-based therapy in thymidine kinase 2-deficient mice).EbioMedicine.2019;46:342-355;Lopez-Gomez C等人,胸苷激酶2缺乏症的脱氧胞苷和脱氧胸苷治疗(Deoxycytidine and Deoxythymidine Treatment for Thymidine Kinase 2Deficiency).Annals of Neurology.2017;81(5):641-652,Lopez-Gomez C等人,生物利用度和细胞溶质激酶调节TK2缺乏症对脱氧核苷治疗的反应(Bioavailability and cytosolic kinases modulate response to deoxynucleoside therapy in TK2 deficiency).EbioMedicine.2019;46:356-367]。第一种机制是添加核苷补充以最大化线粒体中残留的TK2活性并恢复mtDNA复制。第二,MT1621利用细胞溶质中的胸苷激酶1(TK1)/脱氧胞苷激酶(dCK)挽救途径来恢复dNTP池。外源性dT和dC通过TK1/dCK介导的dT和dC磷酸化驱动脱氧核苷酸dCMP和dTMP的形成,它们可以通过膜转运蛋白进入线粒体,从而通过绕过TK2酶的机制恢复mtDNA复制。

[0016] 核苷补充治疗对许多TK2d患者提出了挑战,因为每天需要服用数克量的核苷并不总是可行的,因为提供足够剂量的核苷可能会受到可能发生的剂量限制性副作用(如腹泻

和胃肠不适)的限制。避免副作用的一种策略是每天给药三次,因此每次给药的量较低。仍然需要改进给药,例如,以减少副作用。

[0017] 本公开的概述

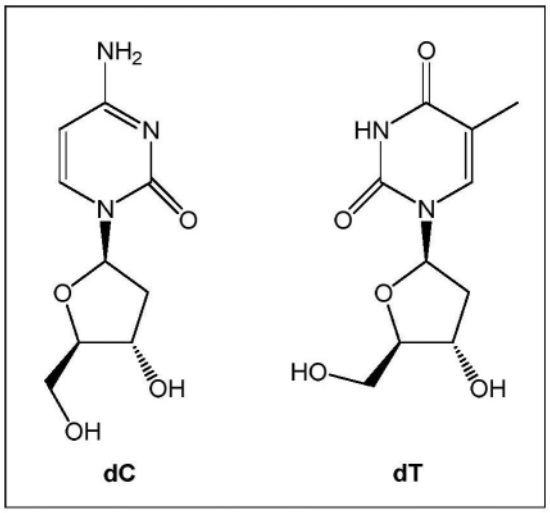
[0018] 本申请中描述的本发明的某些方面提供了增加药物吸收和减少剂量限制性副作用的改进方法。

[0019] 在一些方面,本公开提供了减少脱氧胞苷(dC)和脱氧胸苷(dT)的给药量的方法。

[0020] 在一些方面,本公开提供了通过为患者提供脱氧胞苷(dC)或脱氧胸苷(dT)或这两种核苷,以及对患者在餐前、餐中或餐后不久摄取该药物组合的用法说明来增加dC和dT的吸收和耐受性的方法。

[0021] 2'-脱氧胞苷(β-D-2'-脱氧胞苷)和2'-脱氧胸苷(β-D-2'-脱氧胸苷)的结构如下所示。内源性核苷(例如(β-D-2'-脱氧胞苷)被称为正则核苷,它们与非内源性核苷(例如(β-L-2'-脱氧胞苷)具有相同的分子式和相反的立体化学结构。

[0022]



[0023] 附图简要说明

[0024] 图1显示了本申请中所述四种治疗方案的dT和dC吸收程度(以AUC_{0-t}测量)图(另见表2)。虚线=脱氧胸苷(ng*h/mL)暴露;实线=每个治疗组的脱氧胞苷暴露(ng*h/mL)。

[0025] 图2显示了本申请中所述四种治疗方案的dT和dC吸收程度(以AUC_{0-inf}测量)图(另见表3)。虚线=脱氧胸苷(ng*h/mL)暴露;实线=每个治疗组的脱氧胞苷暴露(ng*h/mL)。

[0026] 图3以线性比例显示了在禁食下施用单剂量133.3毫克/千克MT1621(即,133.3毫克/千克dC和133.3毫克/千克dT)或进食下施用单剂量133.3毫克/千克MT1621(即,133.3毫克/千克dC和133.3毫克/千克dT)后,基线调整的算术平均血浆dC浓度-时间曲线图。

[0027] 图4以线性比例显示了在禁食下施用单剂量43.3毫克/千克MT1621(即,43.3毫克/千克dC和43.3毫克/千克dT)、禁食下施用86.7毫克/千克MT1621(即,86.7毫克/千克dC和86.7毫克/千克dT)、禁食下施用133.3毫克/千克MT1621(即,133.3毫克/千克dC和133.3毫克/千克dT)、进食下施用133.3毫克/千克MT1621(即,133.3毫克/千克dC和133.3毫克/千克dT)后,基线调整的算术平均血浆dT浓度-时间曲线图。

[0028] 图5显示了如实施例2中所述在TK2缺乏的受试者中测量的给药后标称时间(小时)与脱氧胞苷(dC)的血浆浓度(ng/mL)的关系图。

[0029] 图6显示了如实施例2中所述在TK2缺乏的受试者中测量的给药后标称时间(小时)

与脱氧胸苷(dT)的血浆浓度(ng/mL)的关系图。

[0030] 发明详述

[0031] 本发明的某些方面基于以下令人惊奇的发现:脱氧胸苷和脱氧胞苷在与食物一起服用时,显著改变吸收速率和血浆暴露的药物动力学测量值。脱氧胸苷的国际非专利名称(INN)和美国采用的名称(USAN)为多西替明(doxribtimine),脱氧胞苷的INN和USAN为多西替丁(doxecitine)。

[0032] 定义

[0033] 本说明书中使用的术语通常具有其在本领域中、本发明的上下文中以及使用每个术语的特定上下文中的普通含义。下文或本说明书的其他地方讨论了某些术语,以向从业者提供额外的指导,以描述本发明的方法及如何使用这些方法。此外,应认识到,同一件事可以用多种方式表达。

[0034] 因此,对于本申请中讨论的任何一个或多个术语都可以使用替代语言和同义词,也不对本申请中是否详细阐述或讨论某个术语赋予任何特殊意义。提供了某些术语的同义词。一个或多个同义词的叙述并不排除其他同义词的使用。本说明书中任何地方使用的示例(包括本申请中讨论的任何术语的示例)仅是说明性的,绝不限制本发明或任何示例术语的范围和含义。同样,本发明不限于其优选实施方案。

[0035] 剂量研究中计算的药物动力学参数的缩写和本申请所用的描述它们的简短定义是:

[0036] “Tmax”是指体液(如血浆)中达到最大浓度的时间。

[0037] “Cmax”是指在体液(例如血浆)中观察到的最大浓度。

[0038] “Kel”是指血浆浓度/时间曲线的终端线性部分的斜率。

[0039] “T1/2”是指药物物质在体液(例如血浆)中的半衰期。

[0040] “AUC(0-t)”或“AUC_{0-t}”是指从时间0到最后可测量浓度测得的AUC。

[0041] “AUC(last)”或AUC_{last}是指最后可量化浓度的曲线下面积。

[0042] “AUC(0-inf)”、“AUC_{0-inf}”或“AUC(0-无穷大)”是指外推至无穷大的AUC值。

[0043] 短语“曲线下面积”或“AUC”是指用于描述体液(例如血浆)或组织中对药物的总暴露的药物动力学统计数据。更具体地说,它是所分析体液(例如血浆、血液或血清)中循环的药物的时间平均浓度。AUC的标准计算涉及使用非房室技术来计算从时间0到最后可测量浓度)的AUC($AUC_{0.t}$,并表示观察到的对药物的总暴露。

[0044] 本申请中使用的短语“健康受试者”是指没有线粒体耗竭综合征的人。

[0045] 短语“治疗有效量”是指被施用于受试者用于治疗疾病时足以在一定程度上缓解所治疗疾病的一种或多种症状或导致该疾病进展受到抑制或至少部分逆转的化合物的量。“治疗有效量”可以根据化合物、疾病及其严重程度以及被治疗受试者的年龄、体重等而变化。

[0046] 术语“生物利用度”是指被系统吸收并因此可用于产生生物效应的药物的吸收程度。

[0047] 口服生物利用度分数为$F_{口服}=F_{ABS} \times F_G \times F_H$,其为以活性、未改变形式进入血液循环的口服剂量的分数。$F_{口服}$低于口服剂量中活性成分的100%,原因有三:药物不通过胃肠道吸收且在粪便中消除;药物被肠细胞生物转化(为无活性的代谢物);或者药物被肝细胞消

除,通过生物转化和/或转运到胆汁中。因此,“口服生物利用度”是被吸收的口服剂量的分数(F_{ABS})、成功到达胃肠道血液侧的吸收剂量的分数(F_G)和到达肝脏的心脏侧的胃肠道血液供应中药物的分数(F_H)的乘积。

[0048] 短语“食物效应”是指一种不可预测的现象,其中食物或某些类型的食物会影响口服给药后药物从胃肠道的吸收。在某些方面,本申请中所用的食物效应是指当活性物质或其制剂(例如片剂或胶囊)与食物同时口服给予人类受试者时,或换言之在进食状态下与在禁食状态下施用相同制剂时相比,所述活性物质的AUC(曲线下面积)、Cmax(最大血浆浓度)和/或Tmax(最大浓度时间)的至少为20%相对差异。美国食品药品管理局和欧洲药品管理局的规范和指南规定施用约850-1000千卡的大热量摄取,以检查所研究药物的口服生物利用度的禁食-进食变异性。这种餐提供约150千卡蛋白质、250千卡碳水化合物和约500-600千卡脂肪。参见Rangaraj,N.等人,Pharmaceutics 14(9):1807(2022)。

[0049] 当吸收降低时,可以将食物效应指定为负面效应,或当吸收增加并表现为口服生物利用度增加(由总暴露反映)时,可以将食物效应指定为正面效应。

[0050] 或者,食物效应可以指最大浓度或达到最大浓度的时间的变化,与总体吸收无关。因此,推荐一些药物在禁食或进食状况下服用以达到最佳效果。例如,可以指导患者在用餐时、餐前(例如餐前一小时)或餐后(例如餐后两小时)服药。许多药物的药物动力学不受食物影响,它们可以在禁食或进食状况下服用,对药物动力学参数(如吸收速率和程度以及暴露例如AUC、Cmax、Tmax和T1/2的测量值)没有明显影响。

[0051] 本申请中所用的术语“禁食”是指在餐后至少4小时给药。此外,禁食状态还要求给药后继续禁食至少2小时。

[0052] 本申请所用的术语“高脂肪”是指摄入提供至少500千卡脂肪的食物。

[0053] 短语“与食物一起”是指食用具有足够体积和脂肪含量且不会在胃中迅速溶解和吸收的固体食物的状况。在一些实施方案中,食物是一餐饭,例如早餐、午餐或晚餐。

[0054] 基于之前报告的替比夫定的研究,预期嘧啶核苷类无食物影响。替比夫定是β-L-2-脱氧胸苷,是脱氧胸苷(β-D-2'-脱氧胸苷)的非天然对映体;它已获得FDA和EMA批准用于治疗乙型肝炎病毒感染。研究出版物报告,在进食状况和禁食条件下服用替比夫定(600毫克口服剂量)时,Cmax、Tmax和AUC值相当,并且以Cmax、Tmax、AUC(0-t)和AUC(0-无穷大)测量的替比夫定吸收没有因口服给药前立即进食而发生改变。[Zhou XJ等人,J Clin Pharmacol.2006年3月;46(3):275-81]。

[0055] 在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当脱氧胞苷和脱氧胸苷与食物一起施用时,dC的Cmax增加约50%至约100%。在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当脱氧胞苷和脱氧胸苷与食物一起施用时,dC的Cmax增加约50%至约100%、约50%至约90%、约50%至约80%、约50%至约70%、约50%至约60%、约60%至约100%、约60%至约90%、约60%至约80%、约60%至约70%、约70%至约100%、约70%至约90%、约70%至约80%、约80%至约100%、约80%至约90%或约90%至100%。在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当与食物一起施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时,dC的Cmax增加至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或至少约100%。在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当与食物一起施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时,dC的Cmax增加至少

约79％。

[0056] 在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当脱氧胞苷和脱氧胸苷与食物一起施用时,dC的AUC_{0-t}增加约110％至约160％。在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当脱氧胞苷和脱氧胸苷与食物一起给予时,dC的AUC0-t增加约110％至约160％、约110％至约150％、约110％至约140％、约110％至约130％、约110％至约120％、约120％至约160％、约120％至约150％、约120％至约140％、约120％至约130％、约130％至约160％、约130％至约150％、约130％至约140％、约140％至约160％、约140％至约150％或约150％至160％。在一些实施方案中,与在禁食条件下给药脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当脱氧胞苷和脱氧胸苷与食物一起给药时,dC的AUC_{0-t}增加至少约110％、至少约120％、至少约130％、至少约140％、至少约150％或至少约160％。在一些实施方案中,与在禁食条件下给药脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当脱氧胞苷和脱氧胸苷与食物一起给药时,dC的AUC_{0-t}增加至少约137％。

[0057] 在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当脱氧胞苷和脱氧胸苷与食物一起施用时,dT的Cmax增加约10％至约60％。在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当脱氧胞苷和脱氧胸苷与食物一起施用时,dC的AUC_{0-t}增加约10％至约60％、约10％至约50％、约10％至约40％、约10％至约30％、约10％至约20％、约20％至约60％、约20％至约50％、约20％至约40％、约20％至约30％、约30％至约60％、约30％至约50％、约30％至约40％、约40％至约60％、约40％至约50％或约50％至60％。在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当与食物一起施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时,dT的Cmax增加至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％或至少约60％。在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当与食物一起施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时,dT的Cmax增加至少约27％。

[0058] 在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当脱氧胞苷和脱氧胸苷与食物一起施用时,dT的AUC_{0-t}增加约50％至约100％。在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当脱氧胞苷和脱氧胸苷与食物一起施用时,dT的AUC_{0-t}增加约50％至约100％、约50％至约90％、约50％至约80％、约50％至约70％、约50％至约60％、约60％至约100％、约60％至约90％、约60％至约80％、约60％至约70％、约70％至约100％、约70％至约90％、约70％至约80％、约80％至约100％、约80％至约90％或约90％至约100％。在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当脱氧胞苷和脱氧胸苷与食物一起施用时,dT的AUC_{0-t}增加至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或至少约100％。在一些实施方案中,与在禁食条件下施用脱氧胞苷和脱氧胸苷时相比,当脱氧胞苷和脱氧胸苷与食物一起施用时,dT的AUC_{0-t}增加至少约74％。

[0059] 本发明的一方面是在核苷组合与食物一起施用时,增加接受脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法的人类患者中脱氧胞苷的生物利用度的方法。在一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法与进餐基本同时施用。在另一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法在进餐前30分钟内施用。在某些方面,对患者的给药在食物食用一起进行或在食物食用前30分钟或更短时间内(例如,在30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、8、7、6、5、4、3、2或1分钟内)进行。在另一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法在进

餐后2小时内施用。在某些方面,对患者的给药发生在食用食物前约1小时和食用食物后约2小时之间、食用食物前约1小时和食用食物后约1.5小时之间、食用食物前约1小时和食用食物后约1小时之间、食用食物前约1小时和食用食物后约30分钟之间、食用食物前约30分钟和食用食物后约2小时之间、食用食物前约30分钟和食用食物后约1.5小时之间、食用食物前约30分钟和食用食物后约1小时之间、或食用食物前约30分钟和食用食物后约30分钟之间。在某些方面,对患者的给药发生在食物食用时或食物食用后立即,直至所述食用后1小时(例如,0分钟至1小时)。

[0060] 本发明的另一方面是在核苷组合与食物一起施用时,增加接受脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法的人类患者中脱氧胞苷吸收速率的方法。在一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法与进餐基本同时施用。在另一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法在进餐前30分钟内施用。在另一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法在进餐后2小时内施用。在一个实施方案中,所述餐是高脂肪、高热量餐。在另一个实施方案中,所述餐适应个体患者的消化健康,旨在提供尽可能多的脂肪和热量含量。

[0061] 本发明的另一方面是在核苷组合与食物一起施用时,增加接受脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法的人类患者中脱氧胸苷的生物利用度的方法。在一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法与进餐基本同时施用。在另一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法在进餐前30分钟内施用。在另一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法在进餐后2小时内施用。

[0062] 本发明的另一方面是提供一种增加经由口服剂量接受药物的患者的以随时间推移在血流中获得的药物浓度测量的吸收速率和程度的方法,该方法包括与食物一起向该患者施用治疗有效量的脱氧胞苷。

[0063] 本发明的另一方面是提供一种用脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法治疗患者并通过与食物一起施用该疗法来减少或消除胃肠道副作用的方法。在一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法与进餐基本同时施用。在另一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法在进餐前30分钟内施用。在另一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法在进餐后2小时内施用。在另一个实施方案中,胃肠道副作用是恶心、呕吐和腹泻中的一种或多种。

[0064] 在另一方面,与食物一起给药的剂量范围为约50毫克/千克/天(即,约50毫克/千克/天dC和约50毫克/千克/天dT)至约500毫克/千克/天(即,约500毫克/千克/天dC和500毫克/千克/天dT)。可以调整剂量以使受试者中的效果最佳。例如,所述脱氧核苷可以以100毫克/千克/天开始给药,然后以30毫克/千克/天随时间增加至200毫克/千克/天、400毫克/千克/天、800毫克/千克/天、直至1000毫克/千克/天,这取决于受试者的反应和耐受性。在一个实施方案中,脱氧核苷可以以约200毫克/千克/天至600毫克/千克/天给药。在本发明的一个实施方案中,日剂量最高可达目标剂量或维持剂量400毫克/千克/天的dC和dT的基本上等量混合物(重量对重量),与食物一起施用,并任选地基于患者对剂量的耐受性减少日剂量。在另一个实施方案中,将剂量分成优选日剂量的约三分之一,并与食物一起每日施用三次(TID)。还可以监测受试者的任何不良反应,例如胃肠不耐受,例如腹泻,并且当治疗与食物一起施用时监测改善情况。在一些实施方案中,每天与食物一起施用一个或多个剂量。在一些实施方案中,每天与食物一起施用两个或更多个剂量。在一些实施方案中,每天与食物一起施用三个剂量。在一些实施方案中,当每天施用三个剂量时,至少一个剂量与食物一起施用。在一些实施方案中,当每天施用三个剂量时,至少两个剂量与食物一起施用。在一

些实施方案中,当每天施用三个剂量时,与食物一起施用三个剂量。在一些实施方案中,每天与食物一起施用一个剂量。在一些实施方案中,每天与食物一起施用两个剂量。在一些实施方案中,每天与食物一起施用三个剂量。

[0065] 在一些实施方案中,dC和dT的总日剂量包含等重量份的dC和dT。在一些实施方案中,含有等重量份的dC和dT的组合重量的dC和dT的总日剂量为约50毫克/千克至约1000毫克/千克、约50毫克/千克至约800毫克/千克、约50毫克/千克至约600毫克/千克、约50毫克/千克至约500毫克/千克、约50毫克/千克至约400毫克/千克、约50毫克/千克至约200毫克/千克、约50毫克/千克至约100毫克/千克、约100毫克/千克至约1000毫克/千克、约100毫克/千克至约800毫克/千克、约100毫克/千克至约600毫克/千克、约100毫克/千克至约500毫克/千克、约100毫克/千克至约400毫克/千克、约100毫克/千克至约200毫克/千克、约200毫克/千克至约1000毫克/千克、约200毫克/千克至约800毫克/千克、约200毫克/千克至约600毫克/千克、约200毫克/千克至约500毫克/千克、约200毫克/千克至约400毫克/千克、约400毫克/千克至约1000毫克/千克、约400毫克/千克至约800毫克/千克、约400毫克/千克至约600毫克/千克、约400毫克/千克至约500毫克/千克、约500毫克/千克至约1000毫克/千克、约500毫克/千克至约800毫克/千克、约500毫克/千克至约600毫克/千克、约600毫克/千克至约1000毫克/千克之间、约600毫克/千克至约800毫克/千克或约800毫克/千克至约1000毫克/千克。

[0066] 在一些实施方案中,将所述总日剂量均等地分成三个单独的dC和dT剂量,其中每个剂量的dC和dT在24小时内单独给药。在一些实施方案中,每个单独的剂量含有等重量份的dC和dT,并且dC和dT单独但基本同时给药。在一些实施方案中,每个剂量含有等重量份的dC和dT,并且dC和dT在给药前合并。在一些实施方案中,每个剂量含有等重量份的dC和dT,并且dC和dT合并为单个包装中的固定剂量组合药物组合物。

[0067] 在一些实施方案中,所述总日剂量包括三个单独剂量的dC和dT,每个剂量在24小时期间在不同时间施用,其中每个剂量含有等重量份的dC和dT。在一些实施方案中,每个剂量含有组合重量形式的dC和dT,其中dC和dT是等重量份,介于约15毫克/千克和约330毫克/千克之间、介于约15毫克/千克和约260毫克/千克之间、介于约15毫克/千克和约200毫克/千克之间、介于约15毫克/千克和约160毫克/千克之间、介于约15毫克/千克和约133毫克/千克之间、介于约15毫克/千克和约70毫克/千克之间、介于约15毫克/千克和约33毫克/千克之间、介于约33毫克/千克和约330毫克/千克之间、介于约33毫克/千克和约260毫克/千克之间、介于约33毫克/千克和约200毫克/千克之间、介于约33毫克/千克和约160毫克/千克之间、介于约33毫克/千克和约133毫克/千克之间、介于约33毫克/千克和约70毫克/千克之间、介于约70毫克/千克和约330毫克/千克之间、介于约70毫克/千克和约260毫克/千克之间、介于约70毫克/千克和约200毫克/千克之间、介于约70毫克/千克和约160毫克/千克之间、介于约70毫克/千克和约133毫克/千克之间、介于约133毫克/千克和约330毫克/千克之间、介于约133毫克/千克和约260毫克/千克之间、介于约133毫克/千克和约200毫克/千克之间、介于约133毫克/千克和约160毫克/千克之间、介于约160毫克/千克和约330毫克/千克之间、介于约160毫克/千克和约260毫克/千克之间、介于约160毫克/千克和约200毫克/千克之间、介于约200毫克/千克和约330毫克/千克之间、介于约200毫克/千克和约260毫克/千克之间或介于约260毫克/千克和约330毫克/千克之间,其中在24小时期间施用三

个剂量。在一些实施方案中,每个剂量含有组合重量形式的dC和dT,其中dC和dT为等重量份,约330毫克/千克、约260毫克/千克、约200毫克/千克、约160毫克/千克、约133毫克/千克、约70毫克/千克、约33毫克/千克或约15毫克/千克,其中在24小时期间施用三个剂量。

[0068] 在一方面,通过与食物一起施用目标日剂量的dC和dT,提高对MDS患者的治疗功效。

[0069] 在另一方面,可以减少所述核苷的每一种的剂量范围,以考虑与食物一起服用时所述脱氧核苷的生物利用度增加。在一个实施方案中,降低所述脱氧核苷的日剂量减少胃肠不耐受。在另一方面,可以减少所述核苷的每一种的给药量,以考虑到与食物一起服用时所述脱氧核苷的生物利用度增加。

[0070] 给药途径

[0071] 在一个实施方案中,经口施用所述脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法。在另一个实施方案中,将所述脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法溶解在水或果汁中以提供用于口服给药的溶液。在一个实施方案中,溶液通过分配装置给药,该分配装置可以是注射器或刻度移液器,其可用于测量不同剂量并输送药物产品溶液的剂量。在一个实施方案中,分配装置用作定量给药装置,其能够分配固定体积的药物产品溶液。在一个实施方案中,脱氧胞苷和脱氧胸苷疗法通过饲管给药。在一些实施方案中,饲管是鼻胃饲管或肠饲管。

[0072] 剂型/给药频率

[0073] 在MT1621临床开发计划中,考虑了两种制剂。第一种制剂由在不同的包装中供应的dC和dT组成,在给药前将其混合。第二种制剂,即其中提供MT1621疗法用于临床研究的制剂,由在一个包装中供应的固定剂量组合的dC和dT组成。临床开发计划中的药物动力学(PK)考虑因素包括每天分3次给药的给药频率、dC和dT的吸收速率和程度、食物对PK和耐受性的影响、两种制剂的剂量比例以及肾清除率。

[0074] 实施例1.设计评估MT1621的安全性、耐受性、PK和食物效应的健康成年受试者的开放标签、固定序列、单次递增剂量研究

[0075] 以健康成年受试者中开放标签、固定序列、单次递增剂量研究的形式进行了1期研究,设计该研究以评估MT1621(dC和dT)的安全性、耐受性、药物动力学(PK)和食物效应。为了评估MT1621的药物动力学,以三个不同的剂量施用所述组合。治疗A是禁食条件下健康男性和女性受试者中43.3毫克/千克剂量的MT1621(即,43.3毫克/千克剂量的dC和43.3毫克/千克剂量的dT(各自约相当于每日分3次[TID]服用的1个剂量的130毫克/千克日剂量);治疗B为禁食条件下健康男性和女性受试者中86.7毫克/千克剂量的MT1621(即,86.7毫克/千克剂量的dC和86.7毫克/千克剂量的dT(各自约相当于每天分三次服用的1个剂量的260毫克/千克日剂量));以及治疗C为禁食条件下健康男性和女性受试者中133.3毫克/千克剂量的MT1621(即,133.3毫克/千克剂量的dC和133.3毫克/千克剂量的dT(各自约相当于每天分三次服用的400毫克/千克日剂量))。此外,治疗D为进食条件下健康男性和女性受试者中133.3毫克/千克剂量的MT1621(即,133.3毫克/千克剂量的dC和133.3毫克/千克剂量的dT(各自约相当于每天分三次服用的400毫克/千克日剂量),以确定高脂膳食对MT1621的单剂量PK的影响。

[0076] 开放标签、1期、固定序列、单剂量、剂量递增和食物影响研究的方法。招募了十四(14)名健康成年男性和女性受试者,男性和女性受试者的分布大致相等(每种性别至少

40%)。

[0077] 受试者的筛选在首次服药前28天内进行。

[0078] 在每个阶段的第1天,受试者在禁食条件下接受3个剂量水平的MT1621中的1个,作为A部分的3个阶段中的逐渐增加单剂量(分别为第1、2和3阶段的治疗A、B和C),并在B部分中在进食条件下接受最高剂量(第4阶段的治疗D)。完成A部分(第1至3阶段)的14名受试者中有4名在最初的限制期间无法完成B部分(第4阶段的治疗D)。这些受试者随后返回至临床单位并继续该研究以完成B部分(第4阶段的治疗D);4名受试者中有2名完成了B部分。

[0079] 通过在服药前和服药后直到48小时采集血液和尿液PK样品用于确定血浆和尿液PK中的dC和dT以及可能未来分析血液的PD生物标志物,评估了每种治疗。

[0080] 直到确定关于先前的剂量水平已证实足够的安全性和耐受性以允许继续进入下一个剂量水平,剂量才会增加到下一个剂量水平(即,下一个阶段)。

[0081] 维持了每次治疗给药之间至少2天不用药物的洗净期。14名受试者参加了这项研究,且12名受试者完成了该研究。14名受试者的数据被纳入第1、2和3阶段的PK分析,且12名受试者的数据被纳入第4阶段的PK分析。

[0082] 实施例1中所施用的研究药物为溶液用的0.5g dC和0.5g dT粉末,并在果汁或水中进行了重构。

[0083] 在固定量的水或果汁中重构后,经由定量体积施用溶液,以提供研究A、B、C和D中指定的量。

[0084] 正在开发的药物产品中的活性成分和赋形剂如表1中所示。

[0085] 每天一次将提供目标日剂量的药包溶解在水或果汁中,且取出与分剂量所需的毫克/千克相对应的体积,以进行多剂量给药。

[0086] 表1

[0087]

成分		(毫克/混合药囊)	组成
2'-脱氧胞苷	药物物质	2000.00	48.25
2'-脱氧胸苷	药物物质	2000.00	48.25
无水二氧化硅乳胶(Aerosil 200)	助流剂	124.352	3.00
硬脂酸镁	润滑剂	20.725	0.50
总计:		4145.08	100.0

[0088] 对于治疗A、B和C,禁食过夜后在第一天第0小时口服给予MT1621,对于治疗D,在食用标准化高脂肪早餐(包括鸡蛋、培根和涂黄油的吐司)的5分钟内口服给予MT1621。

[0089] 药物动力学:

[0090] 在每个阶段的第1天给药前(0小时)以及研究药物施用后0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24和48小时采集用于测定血浆dC和dT浓度的血液样品。在第4阶段,采集血液用于48小时PK样品;对于第1至第3阶段,48小时PK样品与下一阶段的给药前PK样品同时采集,因此这两个PK时间点仅采集1个样品。应该指出的是,第1-3阶段使用长达24小时的PK采样,

而第4阶段使用完整的48小时曲线。

[0091] 在服药前(服药前最多2小时)和服药后0-4小时、4-8小时、8-12小时、12-24小时和24-48小时收集尿液样品,用于测定dC和dT浓度。

[0092] 确定了血浆dC和dT的以下非房室PK参数:从零时间到最后观察/测量的非零浓度的曲线下面积(AUC_{0-t})、从零时间外推到无穷大的浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-inf})、给药间隔期间的浓度-时间曲线下面积(AUC_{tau})、最大观察到的浓度(C_{max})、达到C_{max}的时间(T_{max})、代表每单位时间消除的药物分数的表观终末消除速率常数(Kel)、血浆中药物的表观终末消除半衰期(t1/2)、血管外给药后的表观总血浆清除率(CL/F)以及血管外给药后终末消除期的表观分布容积(Vz/F)。

[0093] 提供了dC和dT的尿液PK参数:尿液收集间隔期间尿液中的药物浓度(Cur)、整个尿液收集间隔期间收集的尿液体积(Vur)、尿液中排出的未改变药物的量(Ae)、尿液中排出的未改变药物的累积量(Ae,Cum)、排泄到尿液中的剂量的分数(百分比)(fe),以及以尿液中排出的累积量与血浆曲线下面积之比计算的肾清除率(CLr)。

[0094] 为了计算PK参数,如果大多数受试者显示可测量的给药前(内源性基线)浓度,则将低于定量限(BLQ)的原始(未调整)血浆dC和dT浓度设置为整个PK曲线中测定法定量限(LOQ)的1/2。由于所有受试者都具有可测量的给药前(内源性基线)浓度,因此未调整数据的Kel和相关PK参数未计算。

[0095] 血浆药物动力学参数基线调整的方法

[0096] 每个剂量水平(每个治疗阶段)的给药前血样用作确认剂量水平之间的足够洗净,也用于确定内源性dC和dT的量。每个受试者都有3个给药前样品(-2、-1和-0.25[-0.583]小时)。所有受试者均进行了基线调整,无论其给药前值的大小如何。鉴于dC和dT的预期短T1/2,预计在这项单剂量研究中不会产生外源性MT1621给药的残留效应。

[0097] 在计算调整后的PK参数之前,通过从每个给药后血浆dC和dT浓度中减去每个受试者在治疗阶段的算术平均基线(所有3个给药前浓度的平均值),进行了基线调整。这是基于每个受试者和每个阶段。基线调整后的所有负值均设置为零。

[0098] 生物分析程序

[0099] 血浆:使用经过验证的高效液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)方法对dC和dT进行了定量。通过单固相萃取程序从血浆样品中提取dC和dT。对于dC使用Syneos Health高效液相色谱(HPLC)方法TM.2541注射一次所述提取物,对于dT使用Syneos Health HPLC方法TM.2547再次注射所述提取物。根据关于生物分析方法验证的2018年FDA指南和2011年EMA指南对用于测定人血浆中dC和dT的这2种方法进行了验证。通过液相色谱电喷雾电离串联质谱法(LC/ESI/MS/MS)在正离子模式下分别使用[15N3]-脱氧胞苷和[D3]-脱氧胸苷作为内标(IS),所述方法对于在0.200mL四氢尿苷和柠檬酸钠稳定的乙二胺四乙酸二钾(K_2EDTA)处理的人体血浆中对每次分析在0.500至200ng/mL的范围内定量dC和dT(定量下限[LLOQ]为0.5ng/mL)证实了可接受的灵敏度、选择性、精确度和准确度。

[0100] 统计方法:

[0101] 按治疗和时间点列出并总结了PK人群组中所有受试者的血浆和尿液dC和dT浓度。计算了所有标称浓度时间点和PK参数的概括统计数据,包括样本大小(N)、算术平均值(Mean)、标准差(SD)、变异系数(CV%)、最小值(Min)、中位数、最大值(Max)、几何平均值

(GM)和几何CV％(GMCV[％])。

[0102] 仅对完成了该研究或具有足够数据进行成对比较的受试者的数据进行了食物效应评估。

[0103] 对于原始和经基线调整的血浆dC和dT浓度,用自然对数(ln)变换的血浆PK参数AUC_{0-t}和Cmax进行了方差分析(ANOVA)。

[0104] 该ANOVA模型包括饮食条件(禁食、进食)作为固定效应和受试者作为随机效应。每个ANOVA都包括计算最小二乘均数(LSM)、方案LSM之间的差异以及与此差异相关的标准误差。

[0105] 由对转换为禁食条件的自然对数的分析使用LSM的取幂,计算了LSM的比率。

[0106] 评估了单剂量给药(禁食治疗A、B和C)后原始和经基线调整的血浆dC和dT、AUC_{0-inf}、AUC_{0-t}和Cmax参数的剂量比例关系。

[0107] AUC_{0-t}和Cmax。这些比率以相对于禁食条件的百分比表示(即,治疗D/治疗C)。

[0108] 与双单侧检验一致,通过对ln转换的AUC_{0-t}和Cmax的分析得出的方案LSM之间的差异获得的CI进行取幂,得到比率的90％置信区间(CI)。CI以相对于禁食条件的百分比表示。

[0109] 评估了单剂量给药(禁食治疗A、B和C)后原始和经基线调整的血浆dC和dT AUC_{0-inf}、AUC_{0-t}和Cmax参数的剂量比例关系。

[0110] 食物影响评估

[0111] 仅对完成了该研究或具有足够数据进行成对比较的受试者的数据进行了食物效应评估。

[0112] 对基线校正的自然对数(ln)转换血浆PK参数AUC_{0-t}和Cmax进行了方差分析(ANOVA)。ANOVA模型包括饮食方案(禁食、进食)作为固定效应,受试者作为随机效应。每个ANOVA包括最小二乘均数(“LSM”)、方案LSM之间的差异以及与此差异相关的标准误差的计算。

[0113] 使用来自对ln转换的AUC_{0-t}和Cmax的分析的LSM取幂计算了LSM的比率。将这些比率表示为相对于禁食条件的百分比(即,治疗D/治疗C)。

[0114] 与双单侧检验一致,通过对ln转换的AUC_{0-t}和Cmax的分析得出的方案LSM之间的差异获得的CI进行取幂,得到比率的90％置信区间(CI)。以相对于禁食条件的百分比(即,治疗D/治疗C)表示该CI。

[0115] 如果基线调整合适(即,大多数受试者的给药前dC和dT浓度可测量),则也对经基线调整的PK参数AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}和Cmax进行了该分析。

[0116] 剂量比例关系分析

[0117] 评估了单剂量给药(禁食治疗A、B和C)后原始和经基线校正的血浆dC和dT AUC_{0-t}和Cmax参数的剂量-比例关系。为了评估剂量比例关系,使用了线性回归和幂模型方法。

[0118] 首先,使用包含线性(β1)和二次(β2)效应项的回归拟合了PK参数AUC_{0-t}和Cmax与剂量之间的线性关系:

[0119] $Y=\alpha+\beta1*剂量+\beta2*剂量2+\varepsilon$,

[0120] 其中Y代表PK参数AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}和Cmax的自然对数,ε表示独立变量的测量误差。如果β2或α偏离零,则不声称剂量比例关系。如果β2与零无显著差异,则线性回归简化为:

[0121] $Y=\alpha+\beta*剂量+\varepsilon$

[0122] 斜率β测量剂量与剂量依赖性PK参数之间的剂量比例关系。剂量比例关系要求β＝1。

[0123] 因此,第二步,计算了对应于ln转换的PK参数的斜率β的95％ CI。如果95％ CI包含剂量依赖性参数(AUC_{0-t}和Cmax)的值1,则剂量比例关系成立。

[0124] 由于进行了基线调整(即,大多数受试者中给药前dC和dT浓度是可测量的),然后对经基线调整的PK参数AUC_{0-t}和Cmax也进行了该分析。

[0125] 表2.单剂量给予43.3毫克/千克MT1621,禁食(A);86.7毫克/千克MT1621,禁食(B);133.3毫克/千克MT1621,禁食(C);以及133.3毫克/千克MT1621,进食(D)后基线调整的血浆dC药物动力学参数总结-第2部分(PK可评估群体)

[0126]

药物动力学参数	A	B	C	D
AUC0-4 (ng*hr/mL)	7.840 (78.5) [n=14]	10.31 (60.6) [n=14]	17.15 (73.3) [n=14]	31.66 (68.8) [n=14]
AUC0-6 (ng*hr/mL)	9.580 (86.8) [n=14]	12.79 (60.0) [n=14]	21.10 (78.0) [n=14]	48.16 (73.0) [n=14]
AUC0-t (ng*hr/mL)	13.49 (94.1) [n=14]	23.23 (66.7) [n=14]	30.79 (76.5) [n=14]	73.03 (71.7) [n=14]
AUC0-48 (ng*hr/mL)	19.57 (82.2) [n=6]	29.43 (51.7) [n=9]	53.14 (61.1) [n=5]	55.80 (57.6) [n=9]
AUC0-inf (ng*hr/mL)	48.38 (73.8) [n=3]	26.62 (94.0) [n=5]	22.52 (34.6) [n=4]	137.9 (57.7) [n=2]
AUC%外推(%)	11.36±8.5281 [n=3]	12.46±13.194 [n=5]	1.152±1.0948 [n=4]	3.567±5.0087 [n=2]
Cmax (ng/mL)	3.527 (83.1) [n=14]	4.675 (65.9) [n=14]	7.168 (73.0) [n=14]	12.82 (77.9) [n=14]
Tmax (hr)	1.249 (0.25，3.00) [n=14]	1.510 (0.26，4.00) [n=14]	1.257 (0.50，3.00) [n=14]	2.016 (0.51，6.00) [n=14]
Kel (l/hr)	0.1280±0.12759 [n=3]	0.2030±0.19382 [n=5]	0.4884 ± 0.45579 [n=4]	0.7971±0.38688 [n=2]
t½ (hr)	10.278±8.1960 [n=3]	8.624±8.6836 [n=5]	2.671±1.9783 [n=4]	0.986±0.4784 [n=2]
CL/F (L/hr/kg)	1033±669.41 [n=3]	4184±3366.0 [n=5]	6167±1978.3 [n=4]	1037±530.76 [n=2]
Vz/F (L/kg)	10330±3402.8 [n=3]	38260±32282 [n=5]	19790±11151 [n=4]	1657±1470.4 [n=2]

[0127] 治疗A:(43.3毫克/千克剂量),第1天第0小时,过夜禁食后

[0128] 治疗B:(86.7毫克/千克剂量),第1天第0小时,过夜禁食后

[0129] 治疗C:(剂量133.3毫克/千克),第1天第0小时,过夜禁食后

[0130] 治疗D:(133.3毫克/千克)剂量,在食用标准高脂肪早餐的5分钟内,在第1天第0小时

[0131] AUC和Cmax以几何平均值表示(几何变异系数％(CV％))

[0132] Tmax以中位数表示(最小值,最大值)

[0133] 其他参数以算术平均值±SD表示

[0134] 表3.单剂量给予43.3毫克/千克MT1621,禁食(A);86.7毫克/千克MT1621,禁食

(B);133.3毫克/千克MT1621,禁食(C);以及133.3毫克/千克MT1621,进食(D)后经基线调整的血浆dT药物动力学参数总结第2部分(PK可评估群体)

[0135]

药物动力学参数	A	B	C	D
AUC0-4 (ng*hr/mL)	8.780(142.5) [n=13]	21.03(172.1) [n=14]	53.13(168.0) [n=14]	74.39(124.0) [n=14]
AUC0-6 (ng*hr/mL)	11.12(122.2) [n=12]	23.15(159.9) [n=14]	60.59(166.3) [n=14]	118.7(126.8) [n=14]
AUC0-t (ng*hr/mL)	12.56(124.9) [n=13]	31.71(126.6) [n=14]	91.15(94.1) [n=14]	158.9(101.4) [n=14]
AUC0-48 (ng*hr/mL)	18.19(102.9) [n=7]	82.09(46.5) [n=2]	113.5(31.4) [n=2]	140.8(72.6) [n=5]
AUC0-inf (ng*hr/mL)	3.556 (NC) [n=1]	67.15(51.2) [n=3]	144.1(6.9) [n=3]	149.4(135.7) [n=5]
AUC%外推(%)	46.24±NC [n=1]	6.481±5.9830 [n=3]	1.954±1.6169 [n=3]	1.244 ± 1.1349 [n=5]
Cmax (ng/mL)	6.190(107.8) [n=13]	14.18(156.9) [n=14]	31.50(119.6) [n=14]	40.13(102.9) [n=14]
Tmax (hr)	0.516(0.50，2.00) [n=13]	1.059(0.26，2.05) [n=14]	1.255(1.00，12.02) [n=14]	4.001(1.50，8.00) [n=14]
Kel (l/hr)	0.1569 ± NC [n=1]	0.09320±0.072046 [n=3]	0.09785 ± 0.060940 [n=3]	0.2445 ± 0.28626 [n=5]
t½ (hr)	4.417 ± NC [n=1]	10.420±5.9502 [n=3]	8.755±4.0359 [n=3]	5.349 ± 3.1148 [n=5]
CL/F (L/hr/kg)	12180±NC [n=1]	1384±562.78 [n=3]	926.5±63.855 [n=3]	1390±1575.7 [n=5]
Vz/F (L/kg)	77600±NC [n=1]	23970±18329 [n=3]	11920±5975.6 [n=3]	6222±2876.0 [n=5]

[0136] 治疗A:(43.3毫克/千克剂量),第1天第0小时,过夜禁食后

[0137] 治疗B:(86.7毫克/千克剂量),第1天第0小时,过夜禁食后

[0138] 治疗C:(133.3毫克/千克剂量),第1天第0小时,过夜禁食后

[0139] 治疗D:133.3毫克/千克剂量),在食用标准高脂肪早餐的5分钟内,第1天第0小时

[0140] NC＝未计算

[0141] AUC和Cmax以几何平均值表示(几何变异系数％(CV％))

[0142] Tmax以中位数表示(最小值,最大值)

[0143] 其他参数以算术平均值±SD表示

[0144] 表4.经基线调整的血浆dC药物动力学参数的统计比较:133.3毫克/千克MT1621,进食对比133.3毫克/千克MT1621,禁食-第2部分(PK群体)

[0145]

	133.3 毫克/千克 MT1621，进食（测试）		133.3 毫克/千克 MT1621，禁食（参考）				
参数	几何 LSM	n	几何 LSM	n	GMR (%)	90% 置信区间	受试者内 CV%
AUC0-t (ng*hr/mL)	73.03	14	30.79	14	237.18	182.93-307.51	42.5
Cmax (ng/mL)	12.82	14	7.168	14	178.88	142.21-224.99	37.2

[0146] 治疗D:133.3毫克/千克剂量的MT1621,在食用标准高脂肪早餐的5分钟内,第1天第0小时(测试)

[0147] 治疗C:133.3毫克/千克剂量的MT1621,在第1天第0小时,过夜禁食后(参考)

[0148] 分析之前对参数进行了ln变换。

[0149] 通过对ANOVA的LSM取幂计算几何最小二乘均数(LSM)。

[0150] 几何平均比(GMR)＝100*(测试/参考)

[0151] 受试者内部CV％计算为100*平方根(exp[MSE]-1),其中MSE＝ANOVA的残差方差。

[0152] 表5.经基线调整的血浆dT药物动力学参数的统计比较:133.3毫克/千克MT1621,进食对比133.3毫克/千克MT1621,禁食-第2部分(PK群体)

[0153]

	133.3 毫克/千克 MT1621，进食（测试）		133.3 毫克/千克 MT1621，禁食（参考）				
参数	几何 LSM	n	几何 LSM	n	GMR (%)	90% 置信区间	受试者内 CV%
AUC0-t (ng*hr/mL)	158.9	14	91.15	14	174.38	135.73-224.03	40.9
Cmax (ng/mL)	40.13	14	31.50	14	127.39	99.16-163.65	40.9

[0154] 治疗D:133.3毫克/千克剂量的MT1621,在食用标准高脂肪早餐的5分钟内,第1天第0小时(测试)

[0155] 治疗C:133.3毫克/千克剂量的MT1621,在第1天第0小时,过夜禁食后(参考)参数在分析前进行了ln变换。

[0156] 通过对ANOVA的LSM取幂计算几何最小二乘均数(LSM)。

[0157] 几何平均比(GMR)＝100*(测试/参考)

[0158] 受试者内CV％计算为100*平方根exp[MSE]-1),其中MSE＝ANOVA的残差方差。

[0159] 这项研究的药物动力学结果表明,MT1621被吸收进入体循环;更具体地说,在禁食条件下,在中位数为1.0至1.25小时(Tmax)和1.0小时(Tmax)达到最大dC和dT血浆浓度(Cmax),而在进食条件下,则在1.0和3.0。在43.3毫克/千克、86.7毫克/千克和133.3毫克/千克剂量水平下,dC的几何平均消除半衰期值分别为2.16小时、1.44小时和3.01小时。PK变异性高,dC和dT均>30％。在3个禁食剂量水平中,经基线校正的dC Cmax以较不剂量-比例的

方式增加。dC的总暴露程度(以AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}测量)以较不剂量-比例方式增加。

[0160] 与内源性(基线)浓度相比,服用MT1621后dC和dT的血浆暴露在所有3个剂量水平下均持续较高。该研究证实了单剂量MT1621后dC和dT的系统暴露显著增加。

[0161] 与禁食条件下相比,进食条件下给予133.3毫克/千克MT1621使血浆dC的经基线调整的Cmax和AUC分别增加79％和137％,血浆dT的经基线调整的Cmax和AUC分别增加27％和74％,这表明食物对MT1621有显著影响。

[0162] 血浆dC的剂量比例关系分析表明,虽然AUC似乎与剂量成比例(斜率[b]的95％ CI包含1),但Cmax却并非如此。血浆dT的剂量比例关系分析结果表明,AUC和Cmax均不与剂量成比例。

[0163] 实施例2.患有TK2缺乏症的研究参加者中MT1621的开放标签安全性和有效性研究

[0164] 在患有TK2缺乏症的参加者中以开放标签MT1621治疗继续的形式进行了2期研究,旨在评估MT1621(在单个包装中供应的dC和dT固定剂量组合)的安全性、耐受性和PK。该研究招募了四十七(47)名参加者。入组后,参加者从目前的化学级2'-脱氧胞苷单磷酸/2'-脱氧胸苷单磷酸(dCMP/dTMP)转换为脱氧胞苷和脱氧胸苷,或继续使用脱氧胞苷和脱氧胸苷。入组时,依据400毫克/千克/天稳定维持剂量的参加者每天三次(TID)用相同剂量的脱氧胞苷和脱氧胸苷进行治疗。依据总剂量<400毫克/千克/天的研究参加者被转换为260毫克/千克/天(130毫克/千克/天脱氧胞苷和130毫克/千克/天脱氧胸苷)TID、520毫克/千克/天(260毫克/千克/天脱氧胞苷和260毫克/千克/天脱氧胸苷)TID或800毫克/千克/天(400毫克/千克/天脱氧胞苷和400毫克/千克/天脱氧胸苷)TID,取决于哪个剂量最接近参加者之前的剂量。

[0165] 基线时参加者的关键协变量的概括统计数据:

[0166] 年龄(岁);N＝47;平均值(SD)＝18.4(18.7);中位数(最小值,最大值)＝9.90(0.90,75.6);

[0167] 体重(kg):N＝47;平均值(SD)＝37.0(22.6);中位数(最小值,最大值)＝31.5(6.00,99.5);

[0168] 绝对eGFR(mL/min):N＝46;平均值(SD)＝285(124);中位数(最小值,最大值)＝248(111,606);

[0169] 肌酐清除率(mL/min):N＝47;平均值(SD)＝203(120);中位数(最小值,最大值)＝173(42.9,561);

[0170] 性别:男性＝27人(57.4％);女性＝20人(42.6％);

[0171] 种族:未知＝0(0％);拉丁美洲裔或拉丁裔＝14(29.8％);非拉丁美洲裔或拉丁裔＝33(70.2％)。

[0172] 脱氧胞苷和脱氧胸苷给药的早期方案是让参加者服用该药物产品而不考虑食物。此外,研究没有仔细记录参加者在他们服用其日剂量时和PK取样当天的食物状况。在该计划的后期,当注意到食物对PK的令人意外的影响时,修改了方案以指示参加者与食物一起服用药物。到那时,在参加者的大多数中已经采集了所计划的PK样品。在研究第1天后,从每位个体采集了总共3个血液样品,以测量dC血浆浓度。根据以下时间表进行了稀疏PK血液采样和PD终点采集:在第1个月,在服药后0.5、1、2或3小时采样;以及在第3个月,在服药后8、10、12或14小时采样。在采样期间,记录了从服药前1小时至服药后2小时是否食用了食物。

并且,dC和dT二者的定量下限(LLOQ)均为0.5ng/mL。

[0173] 为了计算PK参数,将低于定量限(BLQ)的原始(未调整)血浆dC和dT浓度设置为测定法的定量限(LOQ)的1/2。由于研究未采集服药前血浆样品,因此无法根据基线调整参加者的血浆浓度。由于所有参加者具有可测量的服药前浓度,因此未计算未调整数据的Ke1和相关PK参数。

[0174] 分析汇集自五(5)项研究(包括实施例1和实施2中所述的研究)的PK数据,包括三(3)项健康志愿者(HV)的1期研究和两(2)项开放标签2期研究,该研究包括患有TK2d的成人和儿童研究参加者。共纳入119名研究参加者,其由44名健康研究参加者、16名肾功能受损(中度或重度)的研究参加者和59名患有TK2d的参加者,其包括年龄从0.9岁到75.6岁的参加者。

[0175] 汇总群体PK分析确证,进食状态是dC的PK的统计学显著协变量,包括TK2缺乏的参加者。表6反映了所有dC PK数据的分析,包括TK2缺乏的参加者的数据。食物对dC的口服生物利用度的积极影响强度为1.44,或144%的增加。这是估计食物对dC暴露影响的相关值。它表明,一般而言进食状态与dC的生物利用度增加有关,包括对于TK2缺乏的参加者。食物对dC吸收速率的降低(表6中的参数Ka)被认为是由进食状态下胃/肠运动较慢造成的。很可能食物对患有TK2缺乏症的参加者的dT浓度的影响被高变异性和有限的PK采样掩盖。

[0176] 表6.dC最终药物动力学模型的群体参数估计值和自展法结果

[0177]

参数(单位)	描述	NONMEM 估计值 (%RSE)	自展中位数[c] [2.5 – 97.5 百分比]
dC BSL (ng/mL)	dC 内源性基线水平	3.45 (3.29%)	3.45 (3.21, 3.65)
Ka (h^{-1}) 食物对 Ka 的影[a]	吸收速率常数	0.466 (11.5%) -0.441 (14.1%)	0.465 (0.361, 0.638) -0.438 (-0.549, -0.260)
F 食物对 F 的影[b]	相对生物利用度	1 (固定的) 1.44 (16.3%)	NA 1.40 (1.01, 1.89)

[0178]

CL/F (L/h)	表观清除率	392000 (11.0%)	392000 (318000, 492000)
V/F (L)	表观分布容积	284000 (19.9%)	278000 (193000, 461000)
关于 BSL 的 IIV (CV%) [收缩]		27.3% (15.0%) [12.4%]	26.9% (19.4%, 35.3%)
关于 Ka 的 IIV (CV%) [收缩]		65.9% (13.6%) [23.9%]	62.6% (36.1%, 81.8%)
关于 F 的 IIV (CV%) [收缩]		75.1% (19.8%) [26.0%]	73.3% (37.8%, 102%)
关于 CL/F 的 IIV (CV%) [收缩]		61.6% (18.0%) [35.1%]	60.3% (36.2%, 82.3%)
关于 V/F 的 IIV (CV%) [收缩]		77.3% (18.0%) [44.5%]	77.9% (39.3%, 107%)
关于 F 的 IOV (CV%)		31.5% (8.01%)	31.4% (26.3%, 37.9%)
比例 RUV (%)		17.5% (3.76%)	17.4% (16.1%, 18.8%)

[0179] BSL=基线;Ka=吸收速率常数;F=相对生物利用度;CL/F=表观口服清除率;V/F

＝表观口服分布容积;RUV＝残留无法解释的变异性

[0180] IIV＝个体间变异性;IOV＝场合间变异性;%RSE＝以百分比表示的相对标准误差,计算为(标准误差)/(估计值)*100;IIV和IOV均以CV%表示,计算为sqrt(ω^2)*100。

[0181] 清除率和容积术语分别采用固定指数0.75和1进行了异速缩放,体重以70千克为中心。

[0182] [a]:Ka_{Fed}＝Ka*(1+食物对Ka的影响)

[0183] [b]:F_{Fed}＝F*(1+食物对F的影响)

[0184] [c]:来自1000次成功最小化的自展的734次的总结。

[0185] 通过具有一级吸收和一级消除的一室模型描述了dC PK,并发现:

[0186] • 内源性dC基线在各研究和群体中相同;

[0187] • 发现体重与表观口服清除率(CL/F)和表观口服分布容积(V/F)正相关,分别使用固定异速指数0.75和1;

[0188] • 未确定年龄为显著性的协变量;

[0189] • 伴随食物摄入(标准或高脂肪膳食)相对生物利用度(F)增加~150%;

[0190] • 伴随食物摄入(标准或高脂肪膳食)吸收速率常数(Ka)下降~44%;

[0191] • 未确定拉丁裔/拉丁美洲裔种族为显著性的协变量;以及

[0192] • 在HV和TK2缺乏的参加者中未检测到F值的差异。

[0193] 通过具有2个平行一级吸收(具有滞后时间)和一级消去的一室模型描述了dT PK,并发现:

[0194] • 内源性dT基线在各研究中不同(范围从0.220至1.14ng/mL);

[0195] • 未发现体重是CL/F的显著协变量,也未发现体重是V/F的显著协变量;

[0196] • 未确定年龄是显著性的协变量;

[0197] • 约83%的相对生物利用度(F)归因于第一个储库隔室;

[0198] • 伴随高脂肪含量膳食F增加~120%;

[0199] • 相对于健康研究参加者中剂量133.3毫克/千克的F值,在剂量43.3毫克/千克时F降低了~0.4倍,在剂量86.6毫克/千克时F降低了~0.7倍;之前在HV中的1期研究的单独分析表明,在此剂量范围内单递增剂量后dT的暴露以超过剂量比例方式增加;

[0200] • 高脂肪含量膳食使来自第一个输入隔室(K12)的吸收速率常数和来自第二个输入隔室(ALAG3)的滞后时间均减少了~80%;

[0201] • 拉丁裔/拉丁美洲裔群体中F降低了~50%;以及

[0202] • 健康志愿者的F值低于TK2缺乏的参加者(70%对比90%)。

[0203] dC模型能够以良好的精度描述dC的PK,偏差有限或没有偏差。群体PK模型对所观察到的数据提供了稳健的拟合,具有稳定的PK参数估计值,伴有高精确度。dC模型被认为适合描述患有TK2d的患者的dC暴露,用于进一步的药物动力学/药效学或暴露-反应分析。

[0204] dT模型能够合理地描述HV、肾功能受损的研究参加者和患有TK2d的参加者中dT的PK,具有良好的精确度和有限的偏差。然而,该模型中高残留未解释的变异性表明,虽然它可能适用于当前数据集,但模型的预测效用有限。因此,应谨慎解读由该模型得出的TK2缺乏的参加者的dT暴露。

[0205] 总之,标准化高脂肪、高热量膳食引起的PK变化反映了对胃肠生理学的最大影响。

对药物口服生物利用度产生的最大影响可推广至所有受试者,包括健康受试者和患有TK2缺乏症的受试者。法规规定,优选在足够样本大小的健康成年参加者中,在受控条件下以密集/丰富的PK采样,用标准化高脂肪膳食评估食物对药物PK的影响。据我们所知,没有生理基础预期与健康受试者相比,潜在疾病(TK2缺乏症)会导致食物对dC和dT的生物利用度产生不同的影响。因此,对健康受试者的专门研究的结果(实施例1)提供了关于食物对dC和dT的口服PK的影响的明确且可靠的发现,这些发现完全适用于目标患者群体。群体PK模型独立地将食物(对于健康和TK2缺乏的参加者中的dC)和高脂肪膳食(对于健康参加者中的dT)鉴定为PK的显著协变量的能力提供了额外的支持。

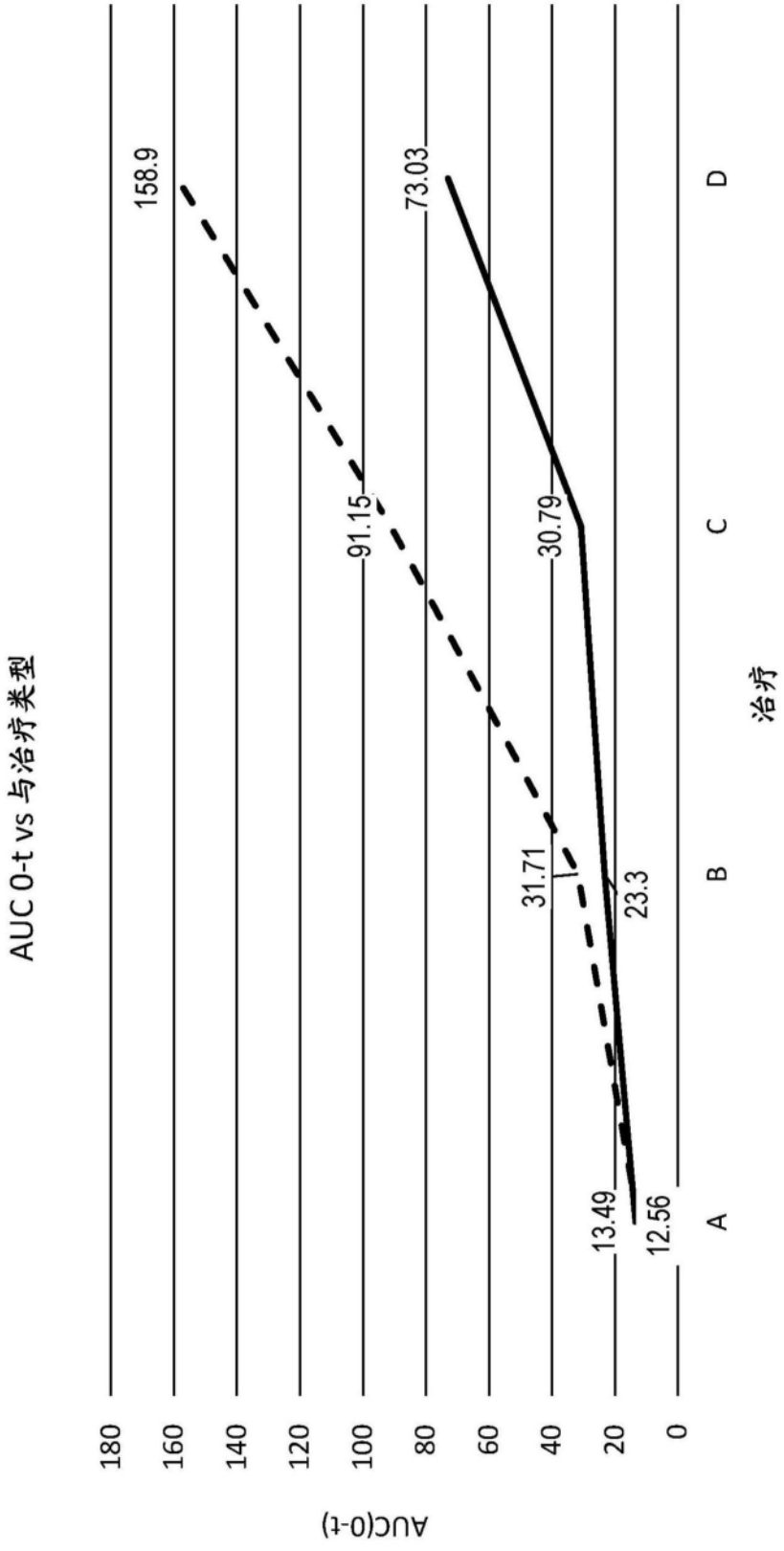

AUC O-t vs 与治疗类型
AUC(0-t)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
158.9
91.15
73.03
30.79
31.71
23.3
13.49
12.56
A
B
C
D
治疗

图1

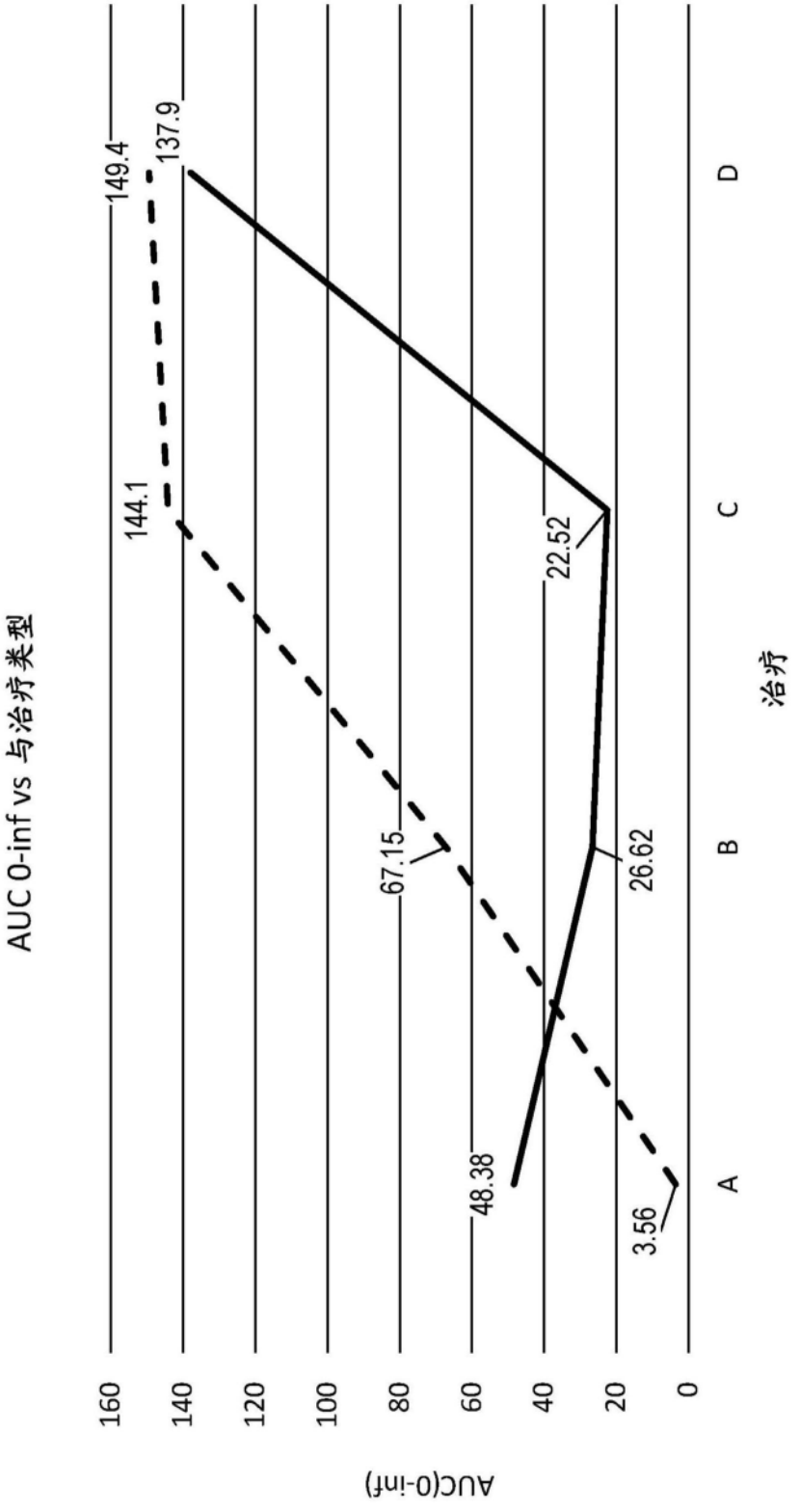

AUC 0-inf vs 与治疗类型
AUC(0-inf)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
149.4
137.9
144.1
67.15
48.38
22.52
26.62
3.56
A
B
C
D
治疗

图2

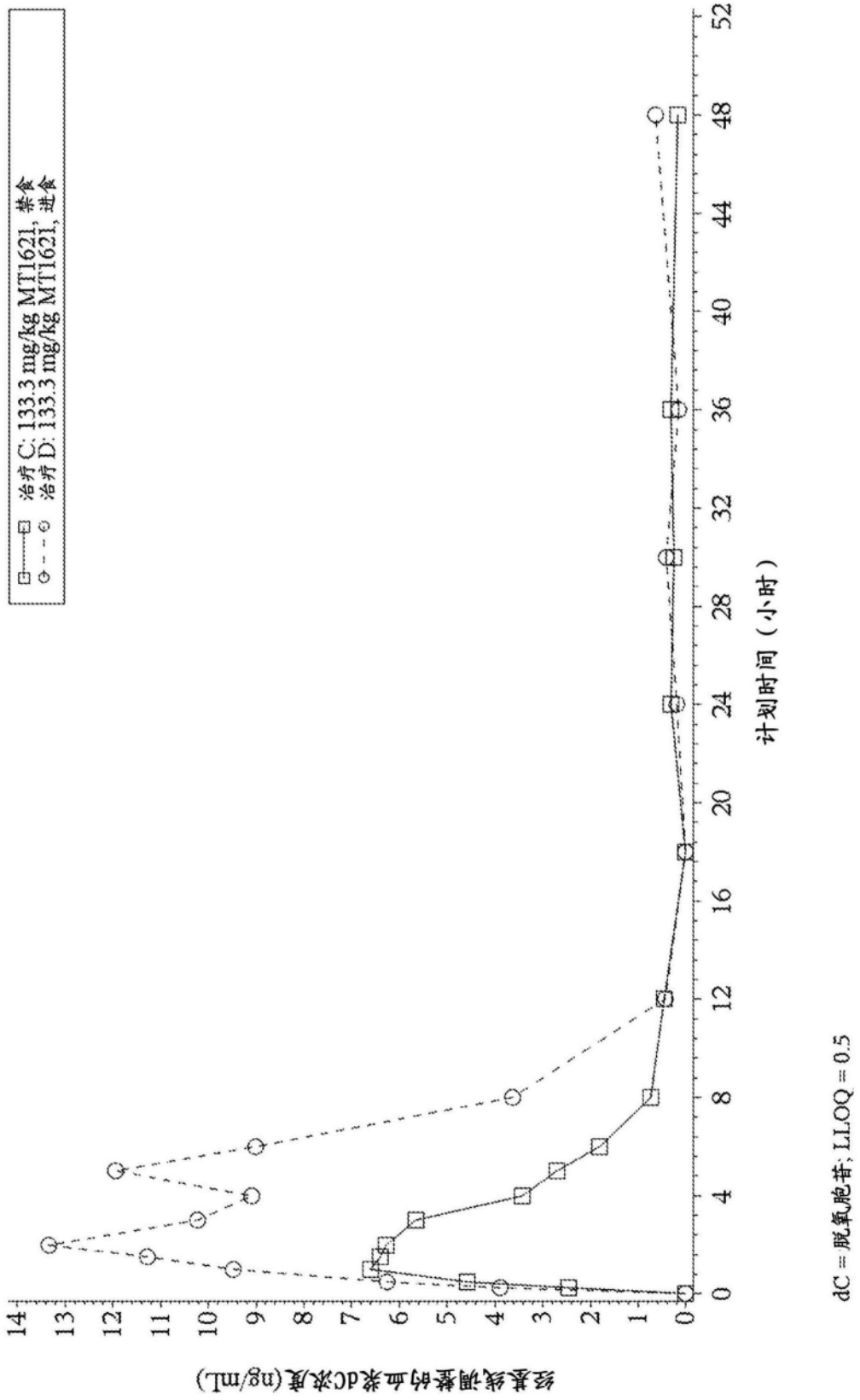

治疗C: 133.3 mg/kg MT1621, 禁食
治疗D: 133.3 mg/kg MT1621, 进食
经基线调整的血浆dC浓度(ng/mL)
计划时间（小时）
dC = 脱氧肥苷; LLOQ = 0.5

图3

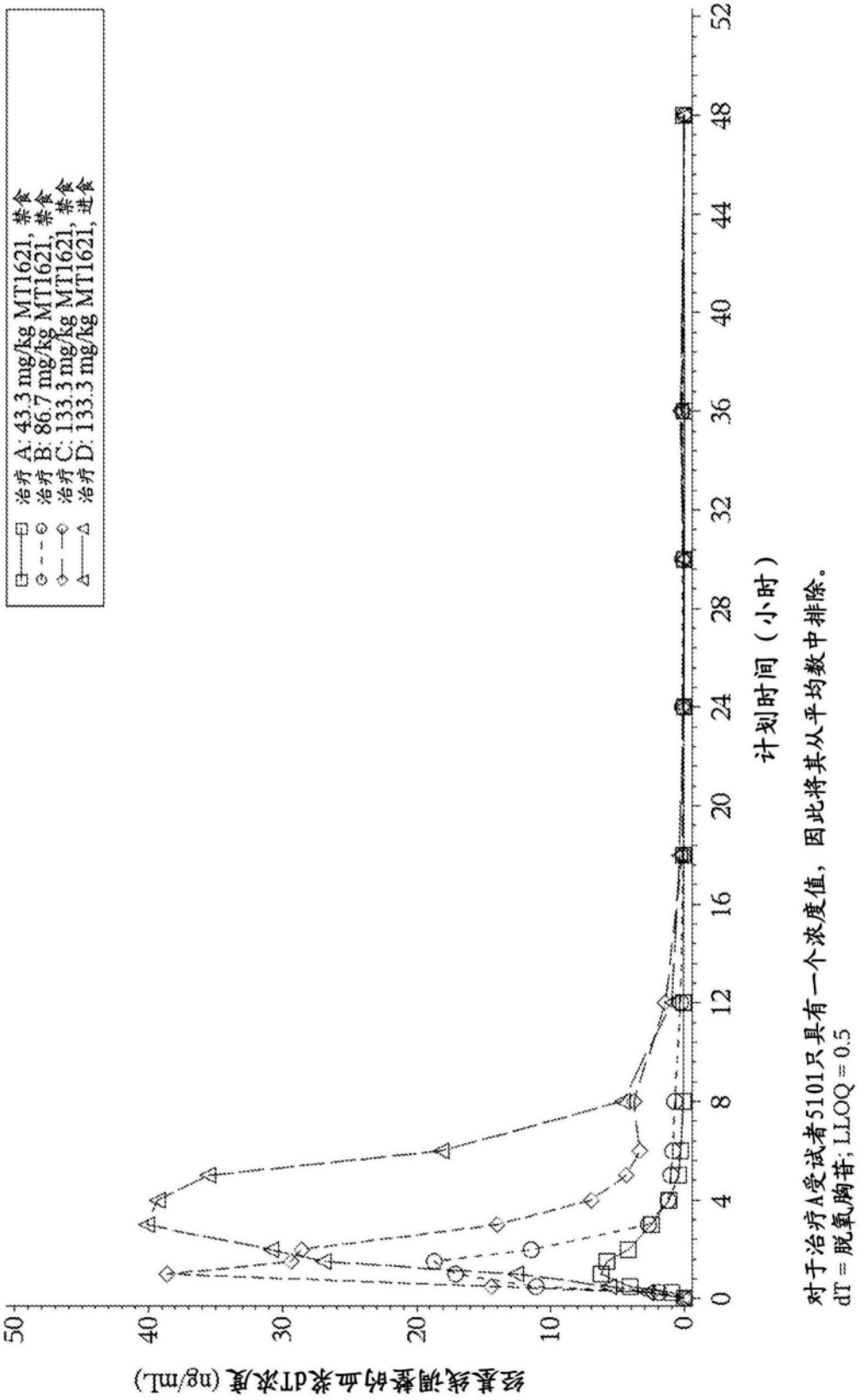

治疗 A: 43.3 mg/kg MT1621, 禁食
治疗 B: 86.7 mg/kg MT1621, 禁食
治疗 C: 133.3 mg/kg MT1621, 禁食
治疗 D: 133.3 mg/kg MT1621, 进食
经基线调整的血浆dT浓度 (ng/mL)
计划时间（小时）
对于治疗A受试者5101只具有一个浓度值，因此将其从平均数中排除。
dT = 脱氧胸苷; LLOQ = 0.5

图4

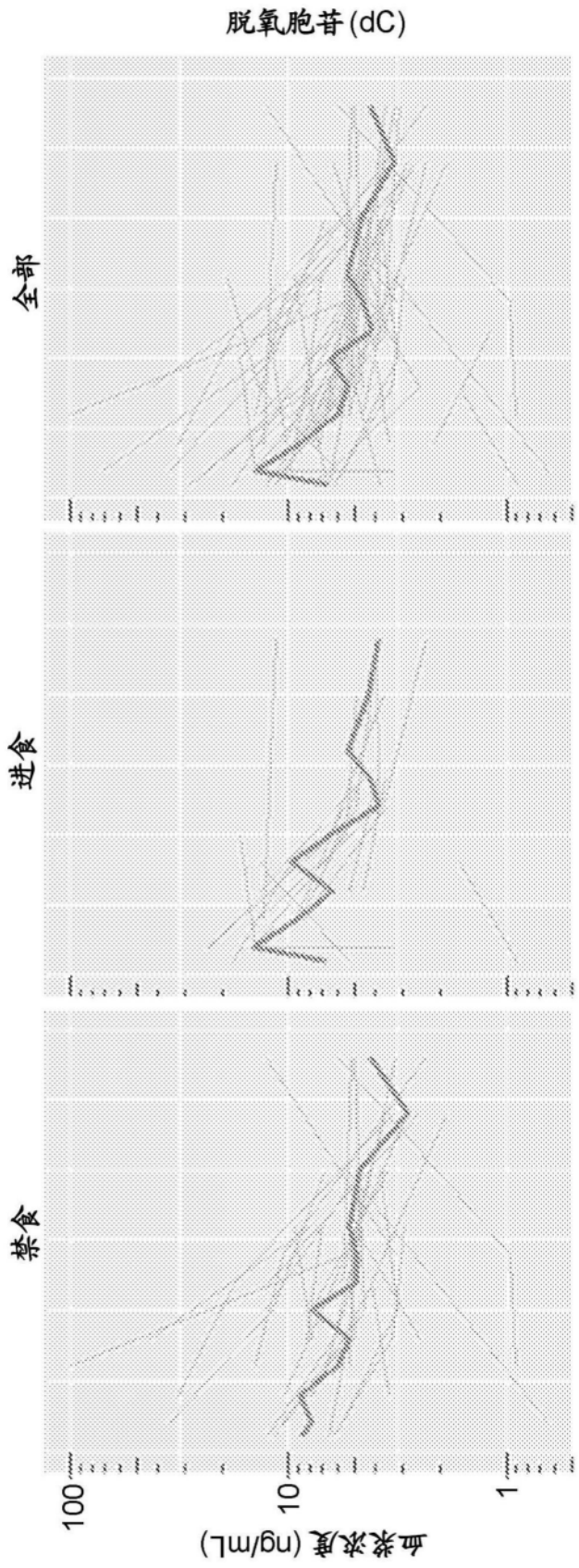


图5

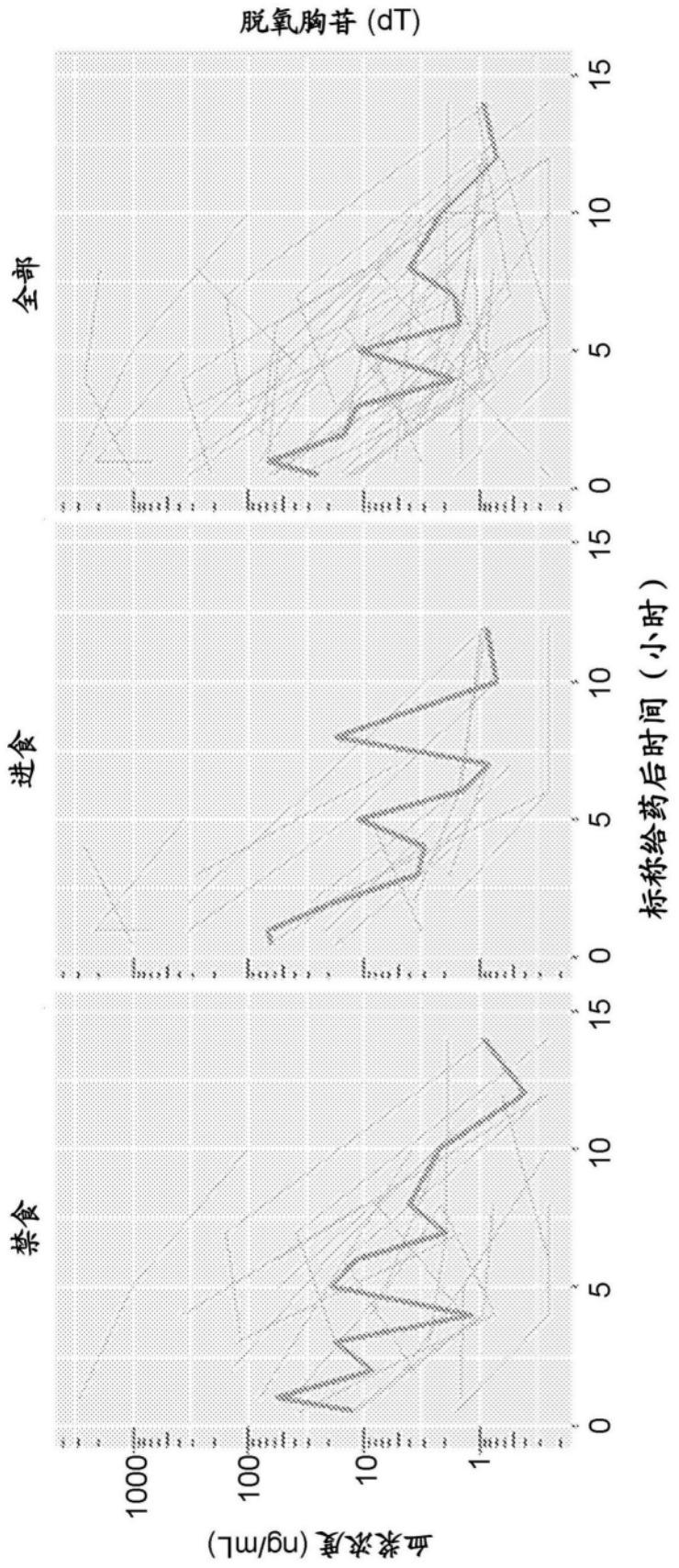


图6