



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104039148 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 10

(21) 申请号 201280034661. 5

安德鲁 . A. 沃尔夫

(22) 申请日 2012. 07. 12

(72) 发明人 杰西 . 锡达鲍姆 约翰 . 毛

(30) 优先权数据

法迪 . 马利克 安德鲁 . A. 沃尔夫

61/507, 381 2011. 07. 13 US

61/544, 533 2011. 10. 07 US

61/637, 770 2012. 04. 24 US

61/637, 759 2012. 04. 24 US

61/646, 699 2012. 05. 14 US

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 史悦

(51) Int. Cl.

A01N 43/78 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 01. 13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/046523 2012. 07. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/010015 EN 2013. 01. 17

(71) 申请人 赛特凯恩蒂克公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 杰西 . 锡达鲍姆

约翰 . 毛

法迪 . 马利克

权利要求书1页 说明书12页 附图4页

(54) 发明名称

组合 ALS 疗法

(57) 摘要

提供了用于治疗受试者中 ALS 的方法, 其包括向所述受试者施用治疗有效量的利鲁唑和治疗有效量的 CK-2017357。还提供了用于减少受试者中利鲁唑暴露 (例如  $C_{max}$  和 / 或  $AUC_{24h}$ ) 的方法, 用于减少两个或更多个受试者之间利鲁唑暴露 (例如  $C_{max}$  和 / 或  $AUC_{24h}$ ) 的差异的方法, 用于减少受试者中利鲁唑的总每日剂量的方法, 增加受试者中利鲁唑的半寿期的方法, 用于减少受试者中利鲁唑给药频率的方法, 和用于在用利鲁唑治疗的受试者中减少不利事件的发生率和 / 或严重程度的方法。

1. 一种用于治疗受试者中 ALS 的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的利鲁唑 (riluzole) 和治疗有效量的 CK-2017357。
2. 权利要求 1 的方法,其中与 CK-2017357 组合施用的利鲁唑的治疗有效量是与当单独使用时利鲁唑的治疗有效量相比较小的剂量。
3. 一种用于减少受试者中利鲁唑暴露差异的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。
4. 一种用于减少受试者中利鲁唑的总每日剂量的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。
5. 一种增加受试者中利鲁唑的半寿期的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。
6. 一种用于减少受试者中利鲁唑给药频率的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。
7. 权利要求 6 的方法,其中所述利鲁唑给药频率从每日两次或更多次剂量变为每日一次剂量。
8. 一种用于在用利鲁唑治疗的受试者中减少不利事件的发生率和 / 或严重程度的方法,其包括向所述用利鲁唑治疗的受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。
9. 权利要求 8 的方法,其中所述不利事件是 CNS 相关的不利事件。
10. 权利要求 1-9 任一项的方法,其中所述利鲁唑 QD 施用。
11. 权利要求 10 的方法,其中所述 CK-2017357QD 施用。
12. 权利要求 10 的方法,其中所述 CK-2017357BID 施用。
13. 权利要求 1-9 任一项的方法,其中所述利鲁唑 BID 施用。
14. 权利要求 13 的方法,其中所述 CK-2017357QD 施用。
15. 权利要求 13 的方法,其中所述 CK-2017357BID 施用。
16. 权利要求 1-15 任一项的方法,其中利鲁唑的总每日剂量选自 25mg 和 50mg。
17. 权利要求 1-15 任一项的方法,其中 CK-2017357 的总每日剂量选自 125mg、250mg、375mg、和 500mg。
18. 权利要求 1-17 任一项的方法,其中所述利鲁唑经口施用。
19. 权利要求 1-18 任一项的方法,其中所述 CK-2017357 经口施用。
20. 权利要求 1-19 任一项的方法,其中所述利鲁唑和 CK-2017357 在不同的药物组合物中施用。
21. 权利要求 1-19 任一项的方法,其中所述利鲁唑和 CK-2017357 在单个药物组合物中施用。
22. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的利鲁唑和治疗有效量的 CK-2017357。
23. 一种用于治疗患者中肌萎缩侧索硬化的方法,其包括向所述患者施用至少每日两次剂量的 CK-2017357。
24. 权利要求 23 的方法,其中所述总每日剂量为至少约 250mg。
25. 权利要求 23 的方法,其中至少一个所述剂量等于或大于约 250mg。
26. 权利要求 25 的方法,其中至少两个所述剂量等于或大于约 250mg。

## 组合 ALS 疗法

[0001] 本申请要求 2011 年 7 月 13 日提交的美国申请号 61/507,381,2012 年 4 月 24 日提交的 61/637,770,2011 年 10 月 7 日提交的 61/544,533,2012 年 5 月 14 日提交的 61/646,699,和 2012 年 4 月 24 日提交的 61/637,759 的优先权的权益,其每一个均就所有目的通过提述并入本文。

[0002] 肌萎缩侧索硬化 (ALS) 是神经系统的退行性和进行性病征。ALS 表征为脊髓和 / 或运动皮质的侧柱中的运动神经元的进行性丧失。随着运动神经元的进行性丧失,对骨骼肌的神经支配丧失,这导致无法行走 (ambulate),进行日常活动,并影响吞咽和呼吸。ALS 是罕见并通常是致命的疾病;其进行可有所差异,但平均起来患者最终在诊断 3 年之内死亡。多数患者死于呼吸衰竭,其中支气管肺炎和肺炎为主要死因。治疗是支持性的,因为不存在治愈性疗法 (curative treatment)。

[0003] 利鲁唑 (riluzole) 目前是唯一批准用于治疗 ALS 的药物。尽管尚未知晓利鲁唑的准确作用机制,但相信其通过抑制中枢神经系统中谷氨酸和其它神经递质的过载造成的有害作用而起作用 (参见,例如 Couratier 等, NeuroReport (1994), 5(8):1012-14; Estevez 等, Eur. J. Pharmacol. (1995), 280(1):47-53; Rothstein 等, J. Neurochem. (1995), 65(2):643-51)。研究已经显示利鲁唑的血清和血浆浓度因人而有很大差异 (参见,例如 Groeneveld 等, J. Neurol. Sci. (2001), 191:310-13)。此种差异可在确定治疗有效剂量并将其递送至患者中导致困难,并可影响不利事件的发生率 (incidence) 和严重程度 (参见,例如 Groeneveld 等, Neurology (2003), 61:1141-43)。

[0004] 6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮 (6-Ethynyl-1-(pentan-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2(3H)-one) (亦称作 CK-2017357 或 CK-357) 是快速骨骼肌肌钙蛋白复合物的选择性活化剂,其使快速骨骼肌对钙致敏,并导致对神经递质输入的应答的扩增,肌力 (muscle power) 的增加,和肌肉疲劳的减少 (参见,例如美国专利号 7,598,248)。正在研究将 CK-2017357 用于治疗罹患 ALS 的患者。通过增加快速骨骼肌纤维应答任何水平的神经元输入而产生的收缩力,用 CK-2017357 进行的治疗可改善日常生活的活动 (例如行走,呼吸和进食),减少入院,并可能延长罹患 ALS 的患者的存活。

[0005] 已显示 CK-2017357 在体外是人 CYP1A2 的基于机制的抑制剂,具有  $1.9 \mu\text{M}$  的  $K_i$  (失活常数) 和  $0.031 \text{min}^{-1}$  的  $k_{\text{inact}}$  (对于失活的最大速率常数)。在人体中,利鲁唑主要由 CYP1A2 代谢 (参见,例如 Sanderink 等, J. Pharmacol. & Exp. Ther. (1997), 282(3):1465-72)。已评估了许多其它药物在体外抑制人肝微粒体代谢利鲁唑的能力,尽管在某些情况下已观察到抑制 (例如阿米替林 (amitriptyline)、双氯芬酸 (diclofenac)、尼麦角林 (nicergoline)、氯米帕明 (clomipramine)、丙米嗪 (imipramine)), 抑制所需的高浓度使得这些药物在临床环境中与利鲁唑组合使用时,不太可能改变利鲁唑浓度 (参见 Bensimon 等, Expert Opin. Drug Saf. (2004), 3(6):525-34)。

[0006] 提供了用于治疗受试者中 ALS 的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的利鲁唑和治疗有效量的 CK-2017357。

[0007] 还提供了用于减少受试者中利鲁唑暴露 (riluzole exposure) (例如  $C_{\text{max}}$  和 / 或

AUC<sub>24h</sub>) 的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。

[0008] 还提供了用于减少两个或更多个受试者之间利鲁唑暴露 (例如 C<sub>max</sub> 和 / 或 AUC<sub>24h</sub>) 的差异的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。

[0009] 还提供了增加受试者中利鲁唑暴露 (例如 C<sub>max</sub> 和 / 或 AUC<sub>24h</sub>) 的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。

[0010] 还提供了增加受试者中利鲁唑的半寿期的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。

[0011] 还提供了用于减少受试者中利鲁唑给药频率的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。

[0012] 还提供了用于减少受试者中利鲁唑的总每日剂量的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。

[0013] 还提供了用于在用利鲁唑治疗的受试者中减少不利事件的发生率和 / 或严重程度方法,其包括向所述用利鲁唑治疗的受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。

[0014] 还提供了药物组合物,其包含治疗有效量的利鲁唑和治疗有效量的 CK-2017357。

[0015] 还提供了用于治疗受试者中的 ALS 的方法,其包括向所述受试者每日施用至少两剂的 CK-2017357。

#### 附图说明

[0016] 图 1 提供了在健康受试者中,对于仅利鲁唑 (50mg 单剂) 以及利鲁唑 (50mg 单剂) 和 CK-2017357 (每日 250mg x11 日),平均利鲁唑血浆浓度作为时间的函数。

[0017] 图 2 说明了在健康受试者中,稳态 CK-2017357 对利鲁唑药动力学的作用。小图 A 提供了对于仅利鲁唑 (50mg 单剂) 以及利鲁唑 (50mg 单剂)+CK-2017357 (每日 250mg 进行 11 日) 的 C<sub>max</sub>。小图 2 提供了对于仅利鲁唑 (50mg 单剂) 以及利鲁唑 (50mg 单剂)+CK-2017357 (每日 250mg 进行 11 日) 的 AUC<sub>inf</sub>。该图显示在健康受试者中,利鲁唑 C<sub>max</sub> 的受试者间差异已通过共 - 施用 CK-2017357 而减少。

[0018] 图 3 提供了在 ALS 患者中,对于 BID 施用的 50mg 利鲁唑和以 250mg 或 500mg 单剂使用的 CK-2017357,平均利鲁唑血浆浓度作为时间的函数。

[0019] 图 4 显示对于调查在罹患 ALS 的患者中 CK-2017357 的每日两次剂量调整方案 (dose titration regimen) 的临床研究的研究流程图。

#### 发明内容

[0020] 如用于本文中,下述缩写、词语和短语一般旨在具有下文所示的含意,除非其所使用的语境指示其它含意。

[0021] 如用于本文中,AUC<sub>24h</sub> 为从 0 小时至最后可测量的血浆浓度时 (例如 24 小时) 血浆浓度 - 时间曲线下的面积,其通过线性梯形规则 (linear trapezoidal rule) 计算。

[0022] 如用于本文中,ALS 或肌萎缩侧索硬化指通常称作 Lou Gehrig 氏病的运动神经元疾病,且在一些实施方案中,指具有早期延髓涉及的肌萎缩侧索硬化或该疾病的延髓形式,且在一些实施方案中,指“肢体发作 (limb-onset)”ALS。

[0023] 如用于本文中,QD 指每日一次。

- [0024] 如用于本文中, BID 指每日两次。
- [0025] 如用于本文中,  $C_{\max}$  指最大血浆浓度。
- [0026] 如用于本文中,  $f_m$  指代谢的级分。
- [0027] 提供了用于治疗受试者中 ALS 的方法, 其包括向所述受试者施用治疗有效量的利鲁唑和治疗有效量的 CK-2017357。
- [0028] 在一些实施方案中, 将利鲁唑与 CK-2017357 组合施用延长了存活和 / 或至气管造口术的时间。
- [0029] 在一些实施方案中, 与 CK-2017357 组合施用的利鲁唑的治疗有效量是与当单独使用时 (即无 CK-2017357 处理) 利鲁唑的治疗有效量相比较小的剂量。在一些实施方案中, 当组合施用, 利鲁唑的治疗有效量和 CK-2017357 的治疗有效量两者与各自单独使用时利鲁唑的治疗有效量和 CK-2017357 的治疗有效量相比均为较小的剂量。
- [0030] 在一些实施方案中, 利鲁唑的施用是 BID。在一些实施方案中, 利鲁唑的施用是 QD。
- [0031] 在一些实施方案中, CK-2017357 的施用是 BID。在一些实施方案中, 其施用是 QD。
- [0032] 在一些实施方案中, 利鲁唑的施用是 QD 而 CK-2017357 的施用是 BID。在一些实施方案中, 利鲁唑的施用是 BID 而 CK-2017357 的施用是 BID。
- [0033] 在一些实施方案中, 利鲁唑的施用是 QD 而 CK-2017357 的施用是 QD。在一些实施方案中, 利鲁唑的施用是 BID 而 CK-2017357 的施用是 QD。
- [0034] 在一些实施方案中, CK-2017357 在不同时间以两个或更多个剂量施用 (例如, 在早晨一次和在晚上一次)。在一些实施方案中, CK-2017357 以两个或更多个相等剂量施用。在一些实施方案中, CK-2017357 以两个或更多个不同剂量施用。在一些实施方案中, 将 CK-2107357 的剂量随时间调整 (titrate) 至不同的 (例如更高的) 每日剂量水平。
- [0035] 在一些实施方案中, 将 50mg 利鲁唑的每日一次剂量与治疗有效量的 CK-2017357 组合施用。在一些实施方案中, 将 50mg 利鲁唑的每日一次剂量与 125mg 至 2000mg 的 CK-2017357 的总每日剂量组合施用。在一些实施方案中, 将 50mg 利鲁唑的每日一次剂量与 125、250、375 或 500mg 的 CK-2017357 的总每日剂量组合施用。
- [0036] 在一些实施方案中, 将 25mg 利鲁唑的每日两次剂量与治疗有效量的 CK-2017357 组合施用。在一些实施方案中, 将 25mg 利鲁唑的每日两次剂量与 125mg 至 2000mg 的 CK-2017357 的总每日剂量组合施用。在一些实施方案中, 将 25mg 利鲁唑的每日两次剂量与 125、250、375 或 500mg 的 CK-2017357 的总每日剂量组合施用。
- [0037] 在一些实施方案中, 将 25mg 利鲁唑的每日一次剂量与治疗有效量的 CK-2017357 组合施用。在一些实施方案中, 将 25mg 利鲁唑的每日一次剂量与 125mg 至 2000mg 的 CK-2017357 的总每日剂量组合施用。在一些实施方案中, 将 25mg 利鲁唑的每日一次剂量与 125、250、375 或 500mg 的 CK-2017357 的总每日剂量组合施用。
- [0038] 在一些实施方案中, 将 12.5mg 利鲁唑的每日两次剂量与治疗有效量的 CK-2017357 组合施用。在一些实施方案中, 将 12.5mg 利鲁唑的每日两次剂量与 125mg 至 2000mg 的 CK-2017357 的总每日剂量组合施用。在一些实施方案中, 将 12.5mg 利鲁唑的每日两次剂量与 125、250、375 或 500mg 的 CK-2017357 的总每日剂量组合施用。
- [0039] 还公开了增加受试者中利鲁唑的半寿期的方法, 其包括向所述受试者施用治疗有

效量的 CK-2017357。

[0040] 还公开了用于减少受试者中利鲁唑给药频率（例如，从每日两次至每日一次）或减少向受试者施用的利鲁唑的剂量（例如从每日 200mg 至每日 100mg，或从每日 100mg 至每日 50mg，或从每日 50mg 至每日 25mg）的方法。

[0041] 还公开了用于减少两个或更多个受试者之间的受试者间利鲁唑暴露（例如  $C_{max}$  和 / 或  $AUC_{24h}$ ）的差异的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。

[0042] 还公开了用于减少受试者内利鲁唑暴露（例如  $C_{max}$  和 / 或  $AUC_{24h}$ ）的差异的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。

[0043] 还公开了用于在用利鲁唑治疗的受试者中减少不利事件的发生率和 / 或严重程度的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的 CK-2017357。在一些实施方案中，所述不利事件是 CNS 相关的不利事件（参见，例如 Mashiro 等, *Anesthesia&Analgesia*(2007), 104 :1415-21)。

[0044] 在一些实施方案中，将 CK-2017357 施用于受试者与利鲁唑施用是并存的，即将 CK-2017357 和利鲁唑同时，基本上同时，或在相同治疗方案内施用。在一些并行施用的情况下，CK-2017357 和利鲁唑的施用同时开始和结束（即，在同一日或在相同治疗方案内）。在并行施用的另一些情况下，仅 CK-2017357 和利鲁唑之一在第一时间期间施用，接着在第二时间期间，将 CK-2017357 和利鲁唑共施用。例如，受试者可在第一时间期间接受利鲁唑，然后在第二时间期间接受 CK-2017357 和利鲁唑两者。然后可在第三时间期间继续施用 CK-2017357 或利鲁唑之一。在另一个实例中，受试者可在第一时间期间接受 CK-2017357，然后在第二时间期间接受 CK-2017357 和利鲁唑两者。然后可在第三时间期间继续施用 CK-2017357 或利鲁唑之一。在并行施用的其它情况下，将 CK-2017357 和利鲁唑在第一时间期间共同施用，接着在第二时间期间仅施用 CK-2017357 和利鲁唑之一。例如，受试者可在第一时间期间接受 CK-2017357 和利鲁唑两者，然后在第二时间期间接受 CK-2017357。在另一个实例中，受试者可在第一时间期间接受 CK-2017357 和利鲁唑两者，然后在第二时间期间接受利鲁唑。在所有情况下，可在单个治疗规程中重复交替施用。治疗规程中每种疗法的施用顺序和施用重复次数的确定对于有技艺的医师而言，在评估了患者的状况之后，是可知晓的。

[0045] 在一些实施方案中，将利鲁唑和 CK-2017357 顺序施用。在顺序施用的一些情况下，在利鲁唑施用结束之后向受试者施用 CK-2017357。CK-2017357 的施用的起始可紧接着利鲁唑施用的终止，或利鲁唑施用结束到 CK-2017357 施用开始之间可存在时间间隔（例如一日、一周、一个月、六个月、一年等）。在顺序施用的其它情况下，在 CK-2017357 施用结束之后向受试者施用利鲁唑。利鲁唑的施用的起始可紧接着 CK-2017357 施用的终止，或 CK-2017357 施用结束到利鲁唑施用开始之间可存在时间间隔（例如一日、一周、一个月、六个月、一年等）。在所有情况下，可在单个治疗规程中重复交替施用。治疗规程中每种疗法的施用顺序和施用重复次数的确定对于有技艺的医师而言，在评估了患者的状况之后，是可知晓的。

[0046] 在一些情况下，将 CK-2017357 和利鲁唑在单个药物组合物中施用。所述单个药物组合物可通过任何公认的对于治疗剂的给药模式施用，其包括但不限于经口、舌下、皮下、静脉内、鼻内、局部、经皮、腹膜内、肌肉内、肺内、阴道、直肠、或眼内。在一些实施方案中，所

述单个药物组合物经口施用。在一些实施方案中,所述单个药物组合物配制为在相同时间或以相同速率施用 CK-2017357 和利鲁唑两者。在一些实施方案中,所述单个药物组合物配制为在不同时间或以不同速率施用 CK-2017357 和利鲁唑两者。例如,所述单个药物组合物可以以比 CK-2017357 更慢的速率递送利鲁唑,或以比利鲁唑更慢的速率递送 CK-2017357。在另一个实例中,所述单个药物组合物可首先递送 CK-2017357,接着递送利鲁唑(即,利鲁唑的延迟释放),或首先递送利鲁唑,接着递送 CK-2017357(即,CK-2017357 的延迟释放)。

[0047] 在一些实施方案中,将 CK-2017357 和利鲁唑在不同药物组合物中施用。每种药剂,可因为不同的物理和化学特性,而通过不同的途径施用。例如,一种药剂可经口施用,而另一种静脉内施用。或者,每种药剂可通过相同途径施用。例如,CK-2017357 和利鲁唑两者均可经口施用(即,以两个不同的丸剂或胶囊的形式)。施用模式和在相同药物组合物(若可能)中施用的可取性的确定,是有技艺的临床医师可知晓的。起始的施用可依照本领域中已知的公认方案进行,然后,基于观察到的效果,剂量、施用模式和施用时间可由有技艺的临床医师来修改。

[0048] 还提供了用于治疗 ALS 的方法,即每日向患者施用至少两剂的 CK-2017357。在一些实施方案中,两剂的 CK-2017357 在不同时间施用(例如早晨一次和晚上一次)。在一些实施方案中,总每日剂量为至少约 250mg,或至少约 300mg,或至少约 350mg,或至少约 400mg,或至少约 450mg,或至少约 500mg。在一些实施方案中,至少一个剂量等于或大于约 125mg,或等于或大于约 150mg,或等于或大于约 200mg,或等于或大于约 250mg。在一些实施方案中,至少两个剂量等于或大于约 125mg,或等于或大于约 150mg,或等于或大于约 200mg,或等于或大于约 250mg。在一些实施方案中,将 CK-2017357 以两个或更多个相等剂量(例如,两个 125mg 的相等剂量或两个 250mg 的相等剂量)施用。在一些实施方案中,将 CK-2017357 以两个或更多个不同剂量(例如,125mg/250mg 或 250mg/125mg)施用。在一些实施方案中,将 CK-2107357 的剂量随时间调整至不同的(例如更高的)每日剂量水平。

[0049] CK-2017357 的施用可通过任何公认的对于治疗剂的给药模式施用,其包括但不限于经口、舌下、皮下、静脉内、鼻内、局部、经皮、腹膜内、肌肉内、肺内、阴道、直肠、或眼内。在一些实施方案中,CK-2017357 经口施用。在其他实施方案中,CK-2017357 静脉内施用。仍在其它实施方案中,将 CK-2017357 通过吸入或喷雾包含 CK-2017357 的干粉、悬液、溶液或气雾剂而施用入肺中。

[0050] 药学上可接受的组合物包括固体、半固体、液体和气溶胶剂型,如例如片剂、胶囊剂、粉剂、液体、悬液、栓剂、气雾剂等。亦可将 CK-2017357 以持续释放或受控释放的剂型施用,包括储库注入(depot injection)、渗透泵、丸剂、透皮(包括电转运)贴片等,以供延长施用和/或以预定速率的定时、脉冲施用。在某些实施方案中,所述组合物以适于精确剂量的单次施用的单位剂型提供。

[0051] CK-2017357 可单独施用或与常规的药物载体、赋形剂等(例如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠(sodium crosscarmellose)、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁等)组合施用。若需要,所述药物组合物亦可含有少量无毒的辅助物质如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH 缓冲剂等(例如乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、山梨坦单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯(盐)、三乙醇胺油酸酯(盐)等)。一般地,取决于意欲的施用模式,所述药物组合物会含有按重量计约 0.005% 至 95%,或在某些实施方案中,

约 0.5% 至 50% 的 CK-2017357。用于制备此类剂型的实际方法对于本领域技术人员是已知的,或会是明显的,例如,参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania。

[0052] 在某些实施方案中,所述组合物会采用丸剂或片剂的形式,并因此所述组合物可在除了活性成分之外还含有稀释剂如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂如硬脂酸镁等;和粘合剂如淀粉、阿拉伯胶(gum acacia)、聚乙烯基吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在固体剂型的某些实施方案中,将散剂、marume(丸)、溶液或悬液(例如于碳酸丙烯(propylene carbonate)、植物油或甘油三酯)包囊于明胶胶囊中。

[0053] 药学上可施用的液体组合物可例如通过将活性成分和任选的药学佐剂溶解、分散(或其它)于载体(例如水、盐水、水性右旋糖、甘油、乙二醇(glycol)、乙醇等)中以形成溶液或悬液来制备。注射剂可以以常规形式,作为液体溶液或悬液,作为乳剂,或以适于在注射之前溶解或悬于液体的固体形式制备。在此种肠胃外组合物中含有的 CK-2017357 百分比取决于所述化合物的特性,以及 CK-2017357 的活性和受试者的需求。在一些实施方案中,可使用溶液中 0.01% 至 10% 的活性成分的百分比,且这可更高,如果组合物是固体并需要随后稀释。

[0054] CK-2017357 的药物组合物亦可作为气雾剂或溶液用于喷雾器,或的微精细粉末以供吹入,自身或与惰性载体如乳糖组合而施用于呼吸道。在一些实施方案中,药物组合物的颗粒可具有少于 50 微米的直径,在一些实施方案中,少于 10 微米。

[0055] 实施例 1:在健康受试者中,每日多次剂量的 CK-2017357 对单剂的利鲁唑的 PK 的作用

[0056] 本研究的主要目的是为了评估在健康受试者中,每日多次剂量的 CK-2017357 对单剂的利鲁唑的药动学(PK)的作用。在第 1 日,12 位受试者(7 位男性和 5 位女性)接受单个 50mg 口服剂量的利鲁唑。在第 6 日,所有受试者开始 11 日的用 250mg CK-2017357QD 的经口给药(直至第 16 日)。在第 13 日,12 位受试者中的 11 位接受了另一个单次 50mg 口服剂量的利鲁唑。在利鲁唑的每次给药之后,在给药前、给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、72 和 96 小时收集血浆样品。利鲁唑的血浆浓度使用具有 5.00 至 2,000ng/ml 的定量范围、经验证的 HPLC/MS/MS 方法确定。样品使用 50.0  $\mu$ L 等分试样体积和蛋白沉淀提取步骤,继以 HPLC/MS/MS 来进行分析。利鲁唑浓度用  $1/x^2$  线性回归在 5.00 至 2,000 的浓度范围上使用利鲁唑- $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}_2$  作为内标来计算。此外,在第 11、12 和 13 日在 CK-2017357 给药前收集另一组血浆样品。这些血浆样品使用针对峰谷(trough)CK-2017357 水平、经验证的 LC/MS/MS 方法进行分析以确定达到了 CK-2017357 的稳态药动学。

[0057] 利鲁唑的血浆浓度数据通过非隔室模型方法(non-compartmental method)分析以确定利鲁唑的药动学参数。描述性药动学参数如  $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、AUC、 $t_{1/2}$ 、 $Cl/F$ 、和  $V/F$  使用 Phoenix WinNonlin 6.1 (Pharsight, Mountain View, CA) 计算。为了计算描述性统计数据和非隔室模型分析的目的,所有  $<LLQ$  的浓度设为零。利鲁唑的 PK 参数总结示于下表 1A 和 1B。

[0058] 表 1A:在健康受试者中利鲁唑的药动学参数总结

[0059]

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/ml)</b>	<b>T<sub>max</sub></b> <b>(hr)</b>	<b>AUC<sub>last</sub></b> <b>(hr*ng/ml)</b>	<b>AUC<sub>inf</sub></b> <b>(hr*ng/ml)</b>	<b>t<sub>1/2</sub></b> <b>(hr)</b>	<b>CL/F</b> <b>(ml/hr)</b>
<b>N</b>	12	12	12	12	12	12
<b>平均值</b>	190	1.1	766	845	8.0	86258
<b>SD</b>	113	0.5	416	440	2.5	75198
<b>最小值</b>	49	0.5	138	163	2.6	29859
<b>中值</b>	202	1.3	633	722	8.0	70415
<b>最大值</b>	416	2.0	1534	1675	11.0	307213
<b>CV%</b>	59.6	46.9	54.4	52.1	31.7	87.2

[0060] 表 1B :在健康受试者中利鲁唑 +CK2017357 (250mg QD) 的药动力学参数总结

[0061]

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/ml)</b>	<b>T<sub>max</sub></b> <b>(hr)</b>	<b>AUC<sub>last</sub></b> <b>(hr*ng/ml)</b>	<b>AUC<sub>inf</sub></b> <b>(hr*ng/ml)</b>	<b>t<sub>1/2</sub></b> <b>(hr)</b>	<b>CL/F</b> <b>(ml/hr)</b>
<b>N</b>	11	11	11	11	11	11
<b>平均值</b>	323	1.2	2761	2929	15.5	20696
<b>SD</b>	87	0.6	1534	1601	5.0	8321
<b>最小值</b>	191	0.5	1309	1412	9.6	7124
<b>中值</b>	324	1.0	2443	2559	14.9	19535
<b>最大值</b>	482	2.0	6613	7019	23.2	35410
<b>CV%</b>	27.0	46.0	55.6	54.7	32.2	40.2

[0062] 药物 - 药物相互作用的程度通过将来自期间 1 (仅利鲁唑) 的 AUC<sub>inf</sub> 值与来自期间 2 (利鲁唑 +CK-2017357) 的值相比较来评价。该研究的结果呈现于下表 2。平均血浆浓度 - 时间概貌在图 1 中以图像形式呈现,且对于期间 1 和 2 的 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>inf</sub> 数据在图 2 中呈现。

[0063] 表 2 :在健康受试者中在稳态 CK-2015375 (250mg) 存在下的利鲁唑的 AUC<sub>inf</sub> - 倍数增加的个体和总结

[0064]

患者	AUC <sub>inf</sub> 期间 1 (hr*ng/ml)	AUC <sub>inf</sub> 期间 2 (hr*ng/ml)	倍数增加
1	1335.38		
2	813.03	1622.66	2.00
3	619.77	1931.23	3.12
4	162.75	1951.67	11.99
5	883.12	2608.46	2.95
6	1189.32	4361.09	3.67
7	1674.53	3577.29	2.14
8	1263.88	7018.50	5.55
9	630.27	2635.93	4.18
10	573.21	2559.42	4.47
11	378.92	1412.02	3.73
12	612.18	2540.58	4.15
N	12	11	11
平均值	844.70	2929.00	4.36
SD	440.32	1600.93	2.73
最小值	162.75	1412.02	2.00
中值	721.65	2559.42	3.73
最大值	1674.53	7018.50	11.99
CV%	52.1	54.7	62.7

[0065] 该研究显示稳态 CK-2017357 (250mg) 增加利鲁唑的平均  $C_{max}$  为大约 1.7 倍, 且其平均  $AUC_{inf}$  与仅利鲁唑相比为大约 4.4 倍。利鲁唑的平均  $t_{1/2}$  在稳态 CK-2017357 的存在下从 8.0 小时增加至 15.5 小时。如图 2 中所示, CK-2017357 的共施用在这些健康受试者中一般地减少了利鲁唑药动学的受试者间差异。

[0066] 实施例 2: 在 ALS 患者中利鲁唑和 CK-2017357 之间的药物 - 药物相互作用 (DDI)

[0067] 这是一个以安慰剂对照的三期间交叉研究。每个患者以随机顺序接受 50mg 利鲁唑 BID 和单剂的安慰剂, 250mg CK-2017357, 和 500mg CK-2017357, 之间相隔 6-10 日。在该临床研究中, 从每个患者收集一式两份 PK 样品, 使用经验证的 LC/MS/MS 方法对一组就 CK-2017357 进行分析, 而对另一组就利鲁唑进行分析。对每个患者和每个 CK-2015357 处理 (安慰剂, 250mg 和 500mg) 计算利鲁唑暴露 ( $AUC_{24h}$ )。相对于 CK-2017357 安慰剂期间的利鲁唑 AUC- 倍数增加用于评价药物 - 药物相互作用的程度。

[0068] 利鲁唑的血浆浓度使用具有 5.00 至 2,000ng/mL 的定量范围、经验证的 HPLC/MS/MS 方法确定。样品使用 50.0  $\mu$ L 等分试样体积和蛋白沉淀提取步骤, 继以 HPLC/MS/MS 来进行分析。利鲁唑浓度用  $1/x^2$  线性回归在 5.00 至 2,000 的浓度范围上使用利鲁唑  $^{-13}C, ^{15}N_2$  作为内标来计算。描述性药动学参数如  $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、AUC、 $t_{1/2}$ 、Cl/F、和 V/F 使用 Phoenix WinNonlin6.1 (Pharsight, Mountain View, CA) 计算。为了计算描述性数据和非隔室模型

分析的目的,所有 <LLOQ 的浓度设为零。因为未记录利鲁唑的给药时间,经历的时间是基于 CK-2017357 的名义时点计算的,并用于计算利鲁唑  $AUC_{24h}$ 。

[0069] 该实验的结果总结于下表 3,且平均血浆浓度 - 时间概貌呈现于图 3。

[0070] 表 3:在 50mg b. i. d. 口服利鲁唑之后利鲁唑  $AUC_{24h}$  和  $AUC_{24h}$  - 倍数增加的个体和总结

[0071]

患者	CK357=0 mg (hr*ng/ml)	CK357=250 mg (hr*ng/ml)	CK357=500 mg (hr*ng/ml)	$AUC_{24hr}$ -倍数增加 (CK-357 = 250mg)	$AUC_{24hr}$ -倍数增加 (CK357 = 500mg)
1	2831.49	4453.07	4062.97	1.57	1.43
2	1093.68	2457.77	2346.72	2.25	2.15
3			4778.27		
4	2492.82	3767.26	4082.12	1.51	1.64
5	307.49				

[0072]

6	829.77	5034.99	4510.3	6.07	5.44
7	747.85	1828.87	2623.22	2.45	3.51
8	2540.48	1841.12	5652.57	0.72	2.23
9	945.95	1761.84	4024.18	1.86	4.25
10	1400.63	2509.68	7921.64	1.79	5.66
11	1263.74	4464.6		3.53	
12	992.23	2194.64	3132.45	2.21	3.16
13	2172.04	4805.42	5410.5	2.21	2.49
14	2220.49	3939.67	5655.82	1.77	2.55
15	2647.84	1850.43	2055.75	0.70	0.78
16	1125.41	2947.04	3972.68	2.62	3.53
17	1837.04	1564.05	5600.95	0.85	3.05
18	3047.02	7371.82	7084.32	2.42	2.33
19	1155.09	4366.21	3438.4	3.78	2.98
20	2699.12	3939.62	4753.02	1.46	1.76
21	683.16	4034.31	4295.43	5.91	6.29
22	1511.98	4806.32	2986.23	3.18	1.98
23	2087.11	3828.63	2197.83	1.83	1.05
24	1384.24				
25	2003.85	2644.38	2773.55	1.32	1.38
26	1477.45	2971.36	3945.65	2.01	2.67
27	4116.82	4620.8	5254.25	1.12	1.28
28	1460.67	2136.77	3992.31	1.46	2.73
29	2344.66	2437.78	3888.27	1.04	1.66
30	2083.63	1598.71	5707.86	0.77	2.74
31	996.99	1250.21	830.83	1.25	0.83
32	2569.22	3265.26	4360.36	1.27	1.70
33		4171.45	3685.49		
34	4841.83	5862.48	9116.2	1.21	1.88
35	1163.34	4568.86	3138.61	3.93	2.70
36	838.09	2295.37	3604.97	2.74	4.30
37	2812.13	4350.55	4292.15	1.55	1.53
38	1438.58	3730.11	4386.6	2.59	3.05
39			3547.69		
40	1158.27	1575.61	1817.17	1.36	1.57
41	1387.18	887.4	3869.44	0.64	2.79
42	536.67	1448.56	849.78	2.70	1.58
43			1379.36		
N	39	38	40	37	36
平均值	1775.54	3252.18	4025.65	2.10	2.57

[0073]

<b>SD</b>	969.09	1462.15	1721.25	1.27	1.32
<b>最小值</b>	307.49	887.4	830.83	0.64	0.78
<b>中值</b>	1460.67	3118.31	3982.49	1.79	2.41
<b>最大值</b>	4841.83	7371.82	9116.2	6.07	6.29
<b>CV%</b>	54.6	45	42.8	60.5	51.1

[0074] 在 50mg BID 之后对利鲁唑 AUC<sub>24h</sub> 的分析显示在 CK-2017357 活性期间利鲁唑浓度增加的一般趋势 (250 和 500mg 对 0mg)。与 CK-2017357 安慰剂期间相比较,对于 250- 和 500-mg CK-2017357 剂量,平均利鲁唑 AUC<sub>24h</sub> 分别增加为大约 2.1 和 2.6 倍。如图 3 中所示,在 CK-2017357 的稳态浓度存在下,平均利鲁唑 C<sub>max</sub> 大致倍增。

[0075] 实施例 3 :快速骨骼肌活化剂 CK-2017357 和利鲁唑的药动力学和交互作用

[0076] 本研究的目的在于确定在利鲁唑存在和不存在下,重复剂量的 CK-2017357 的药动力学,和确定 CK-2017357 在不同剂量下对血浆利鲁唑血清水平的作用。

[0077] 在此研究中,处理了 49 位罹患 ALS 的患者,24 位患者未摄取利鲁唑,而剩余者摄取了稳定但减少剂量的利鲁唑 (每日 50mg)。患者 (n= 未摄取利鲁唑者 / 摄取利鲁唑者) 接受单次每日剂量的安慰剂 (n=6/7), 125、250、或 375mg 的 CK-357 (对于所有 3 个 CK-2017357 组, n=6/6) 达 14 日。在第 1、2、8 和 15 日测量 CK-2017357 和利鲁唑水平。

[0078] 在第 8 日时, CK-2017357 的血浆水平达到稳态 ;在第 8 日给药之后四小时的水平比在第一天第一次给药之后 4 小时高大约 70%。CK-2017357C<sub>max</sub> 随剂量成比例增加,而利鲁唑无明显作用,如表 4 中所示。

[0079] 表 4 :在利鲁唑存在和不存在下的 CK-2017357C<sub>max</sub> 水平

		CK-2017357 C <sub>max</sub> (mcg/mL)	
CK-2017357 每日剂量		无利鲁唑	摄取利鲁唑
[0080]	125	4.1	6.0
	250	7.4	8.4
	375	12.7	13.5

[0081] 如下表 5 中所示,在所有剂量组中, CK-2017357 大约使得利鲁唑水平倍增。在任何剂量的 CK-2017357 下,利鲁唑的存在并未改变不利事件的频率。

[0082] 表 5 :在不同剂量的 CK-2017357 下的利鲁唑 C<sub>max</sub> 水平

剂量组		C <sub>max</sub> (ng/mL) 中值 ± SD	AUC <sub>last</sub> (hr*µg/mL) 中值 ± SD
[0083]	安慰剂	120 ± 40	20.0 ± 8.3
	每日一次 125 mg	243 ± 89	42.6 ± 14.8
	每日一次 250 mg	143 ± 125	30.0 ± 21.7
	每日一次 375 mg	228 ± 169	46.3 ± 18.2

[0084] CK-2017357 在本研究中使用的重复剂量具有可预测的线性动力学,在 1 周内达到稳态。CK-2017357 血浆水平不受利鲁唑存在的影响。利鲁唑水平由 CK-2017357 增加,其中

血浆水平在 CK-2017357 的所有剂量水平下增加为大约 2 倍。然而,在每日利鲁唑剂量减少至每日 50mg 的情况下,在该研究中,并未报道任何可归于更高利鲁唑水平的不利事件。这些结果表明 CK-2017357 和利鲁唑可安全地组合给药。

[0085] 实施例 4 :在罹患 ALS 的患者中对 CK-2017357 的每日两次剂量调整方案的调查

[0086] 在之前的临床实验中,1-(乙基丙基)-6-(乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇(CK-2017357) 每日在早晨施用一次。尽管在这些研究中已观察到患者和调查者全局评估,肌肉易疲劳性和肺功能方面有所改善,但在健康的志愿者和罹患 ALS 的患者中,眩晕均是剂量限制性的不利事件。本实施例检查了可否通过将每日剂量分为两部分(早晨和晚上),并以低剂量起始治疗而向上调整至每日两次 250mg 的目标来增加 CK-2017357 的最大可耐受总每日剂量。

[0087] 将参加该临床研究的患者随机化、双盲化并用安慰剂对照。对于利鲁唑,在 50mg QD 的减少剂量有 7 日稳定期。然后将患者 3:1 随机分至 CK-2017357 或安慰剂达 14 日。

[0088] CK-2017357 剂量调整方案如下所述:给药起始以每日两次 125mg 达 7 日(总每日剂量为 250mg);在第 8 日,上调至早晨 125mg 和晚上 250mg(总每日剂量为 375mg);在第 15 日,上调至每日两次 250mg(总每日剂量为 500mg),继续进行至第 22 日的早晨剂量。无法耐受剂量上升的患者回到之前耐受的剂量水平,并保持在该剂量水平以完成本研究。接受安慰剂的患者进行类似的虚拟(dummy)剂量调整以保持为盲的。图 4 展示了本研究设计。

[0089] 在该研究中处理了二十七位患者。随机分至安慰剂的全部六位患者完成了三周的给药。在随机分至用 CK-2017357 处理的 21 位患者中,14 位上升至 500mg 的最高的总每日剂量并完成了三周的给药。最常报道的处理出现的不利事件是眩晕,这在 12 位其发生的患者中的 10 位中是轻的,在其它两位中仅是中度的。在 12 位发生眩晕的患者的 6 位中,眩晕是自身限制的。对于 CK-2017357 相对于安慰剂,观察到了 ALSFRS-R 评分和 MVV 中趋向增加的令人鼓舞的趋势。因此,本研究表明以每日两次、剂量调整的方案施用的 CK-2017357 是安全并耐受良好的。

[0090] 尽管本发明已经针对本文中所述的具体实施方案进行了描述,本领域技术人员应理解可进行多种改变,且可替代等同物,而不偏离本发明的真正精神和范围。此外,可进行修饰以使得特定的情况、材料、物质的组成和/或工艺适应于本发明的目的、精神和范围。所有此类修饰意欲在所附的权利要求的范围内。

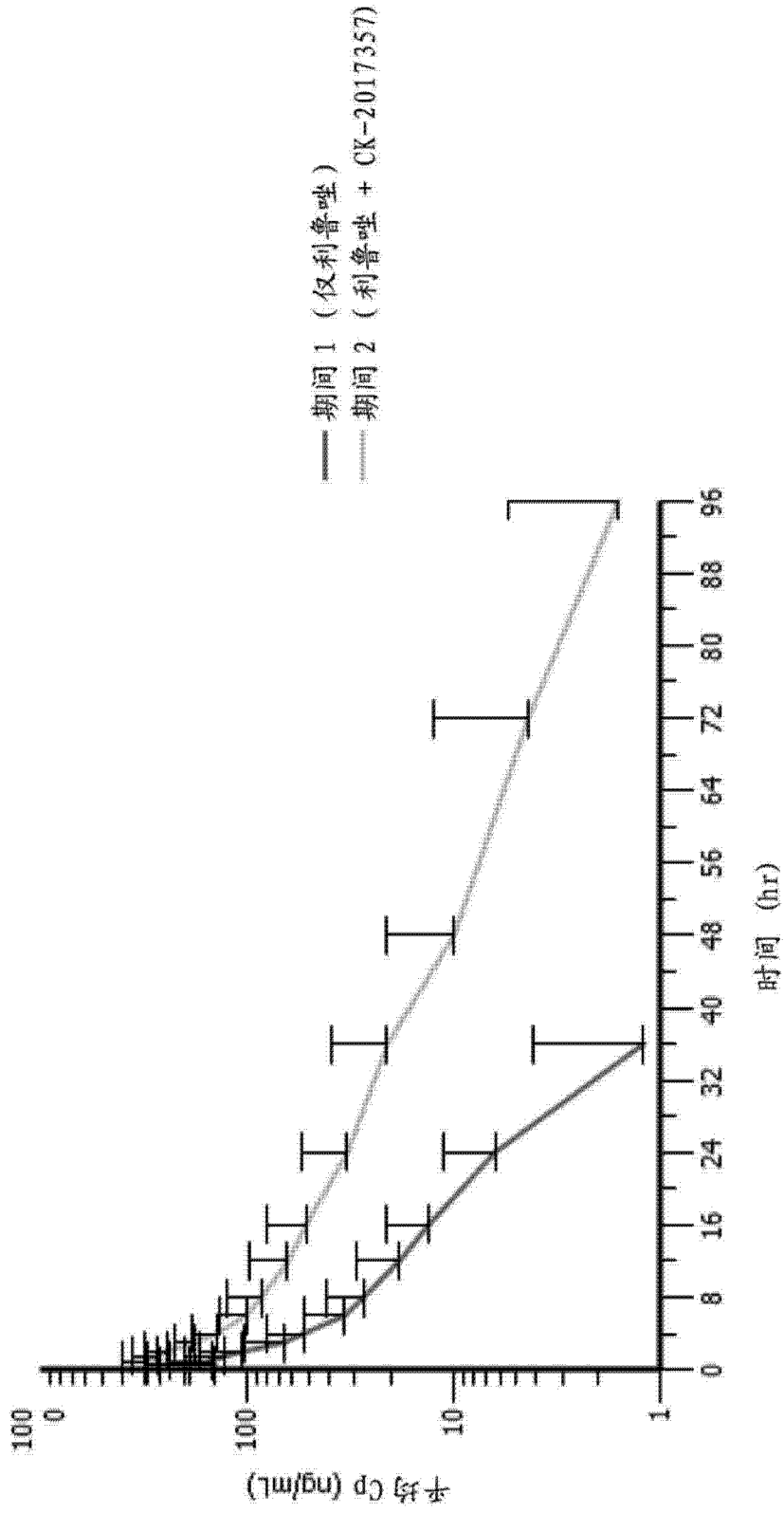


图 1

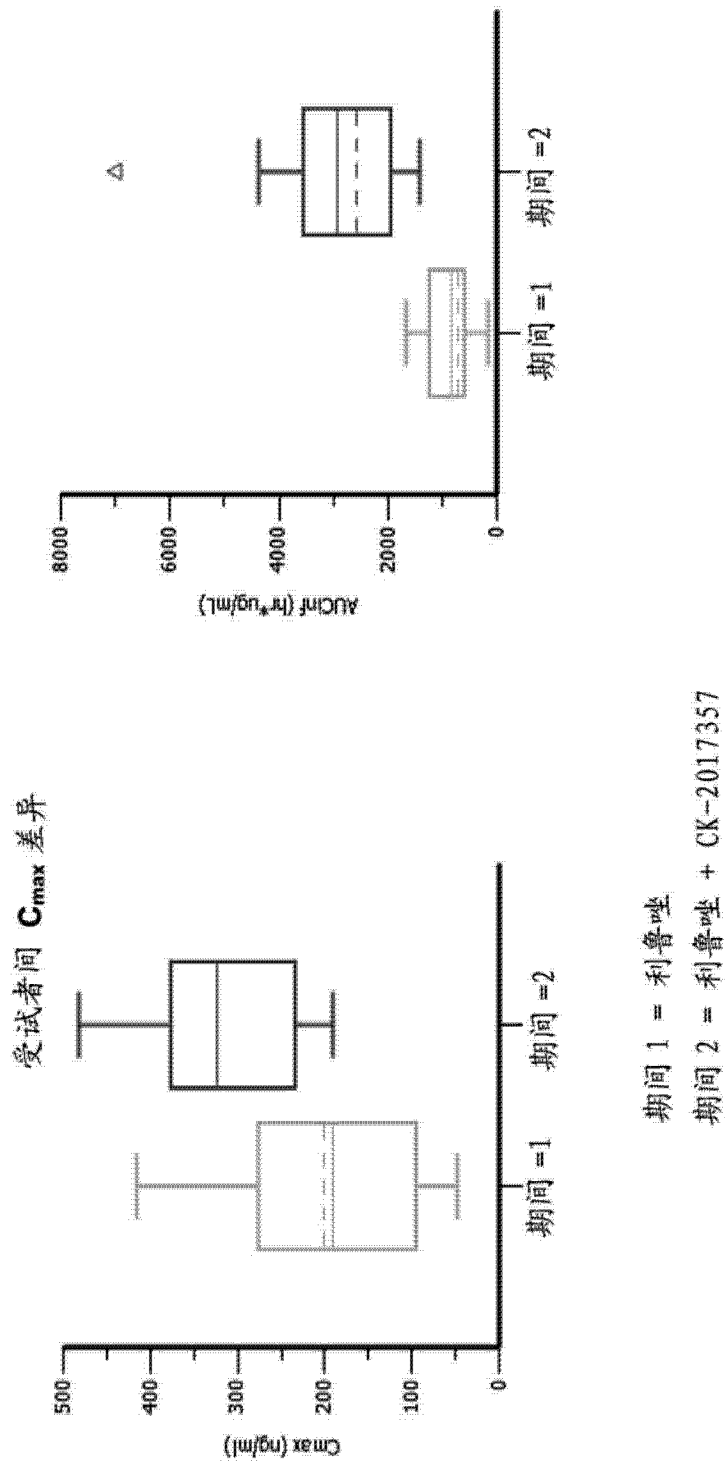


图 2

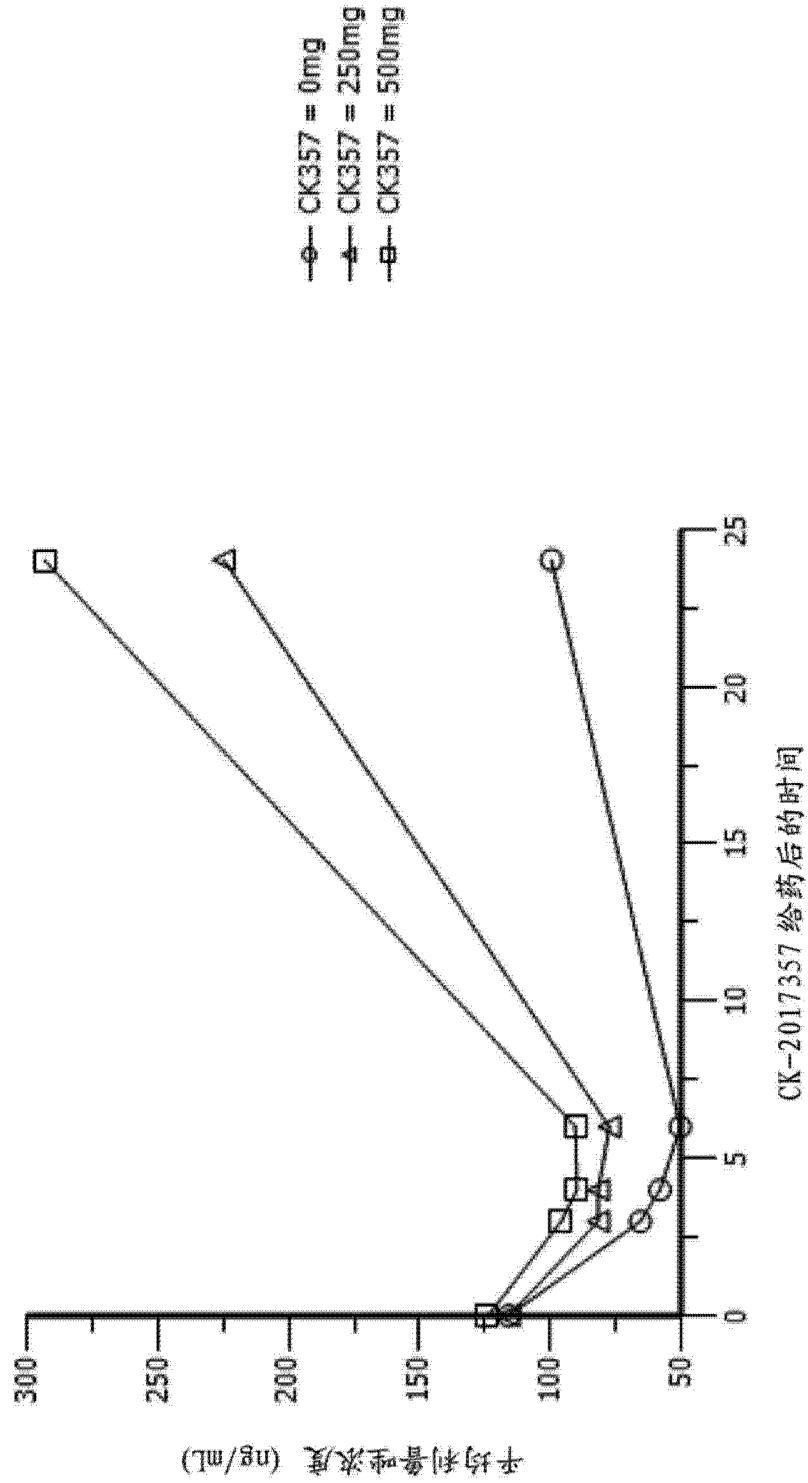
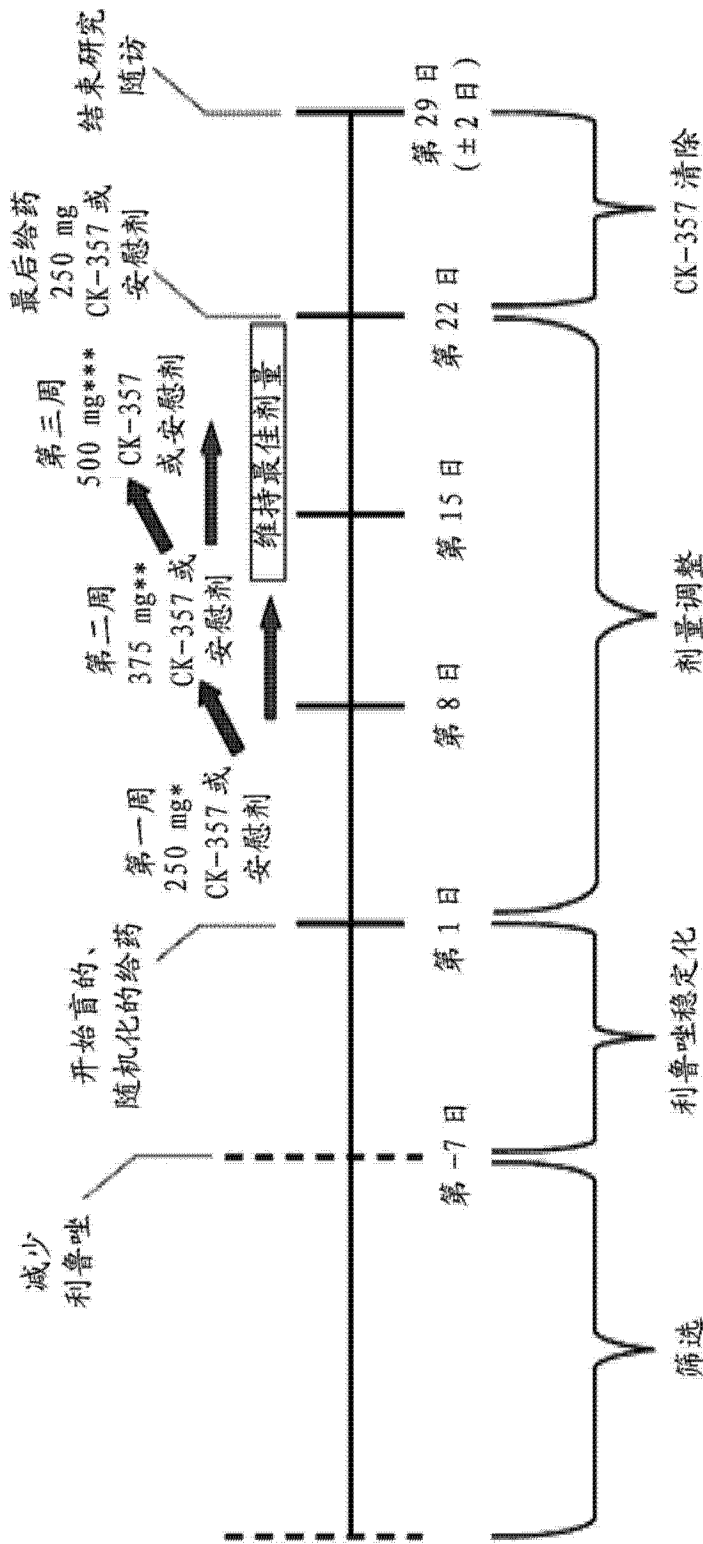


图 3

研究流程图



\* 250 mg 总每日剂量, 作为 125 mg BID 施用  
 \*\* 375 mg 总每日剂量, 作为 125 mg AM 和 250 mg PM 施用  
 \*\*\* 500 mg 总每日剂量, 作为 250 mg BID 施用

图 4