



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115768431 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 07

(21) 申请号 202180042179.5

(72) 发明人 U·布乔科伦德

(22) 申请日 2021.06.10

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003

(30) 优先权数据

专利代理师 于磊

20179239.7 2020.06.10 EP

20179277.7 2020.06.10 EP

20179279.3 2020.06.10 EP

20180706.2 2020.06.18 EP

(51) Int.Cl.

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

(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/EP2021/065697 2021.06.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/250199 EN 2021.12.16

(71) 申请人 赛克松公司

地址 瑞典马尔默

权利要求书1页 说明书21页 附图1页

(54) 发明名称

治疗类风湿性关节炎中的RABEXIMOD

(57) 摘要

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-吡啶并-[2,3-b]喹啉的组合物在治疗患有类风湿性关节炎的人类受试者中的治疗用途。

1. 一种组合物,其包含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-吡啶并-[2,3-b]喹啉(Rabeximod)或其盐,其用在治疗患有和/或被诊断患有类风湿性关节炎的人类受试者的方法中,所述方法包括向所述受试者口服施用包含Rabeximod或其药学上可接受的盐的所述组合物。

2. 根据权利要求1所述用途的组合物,其中所述方法包括以1-500mg范围内的日剂量施用rabeximod,或者以等同的日剂量施用rabeximod的盐。

3. 根据权利要求1-2中任一项所述用途的组合物,其中所述方法包括以5-25mg范围内的日剂量施用rabeximod,或者以等同的日剂量施用rabeximod的盐。

4. 根据前述权利要求中任一项所述用途的组合物,其中所述方法包括以在整个给药间隔期间导致稳态下的rabeximod血浆水平在25-150ng/ml的范围内的剂量方案施用rabeximod或其盐。

5. 根据前述权利要求中任一项所述用途的组合物,其中包含rabeximod的组合物是适合用于口服施用的固体单位剂型,优选为填充胶囊,其包含微粉化形式的rabeximod。

6. 根据前述权利要求中任一项所述用途的组合物,其中所述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。

7. 根据前述权利要求中任一项所述用途的组合物,其中所述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。

8. 根据权利要求7所述用途的组合物,其中所述症状选自压痛、发热和/或肿胀关节;关节僵硬,尤其是在早晨和一段时间不活动后。

9. 根据前述权利要求中任一项所述用途的组合物,其中所述受试者是对用甲氨蝶呤治疗的低响应者。

10. 根据前述权利要求中任一项所述用途的组合物,其中待治疗的受试者是患有II、III或IV级、优选III或IV级整体功能状态的类风湿性关节炎的人类受试者。

11. 根据前述权利要求中任一项所述用途的组合物,其中所述方法实现ACR20响应、晨僵持续时间的减少和平均肿胀以及压痛和肿胀关节计数66/68的减少中的一种或多种。

12. 根据权利要求11所述用途的组合物,其中所述方法在14-18周的时间段内实现ACR20响应、晨僵持续时间的减少和平均肿胀以及压痛和肿胀关节计数66/68的减少中的一种或多种。

13. 根据前述权利要求中任一项所述用途的组合物,其中所述方法包括在至少12周、优选至少16周的时间段期间重复施用含有rabeximod或其盐的组合物。

14. 根据前述权利要求中任一项所述用途的组合物,其中所述方法还包括用甲氨蝶呤治疗所述受试者。

15. 治疗患有和/或被诊断患有类风湿性关节炎的人类受试者的方法,所述方法包括向所述受试者口服施用包含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-吡啶并-[2,3-b]喹啉(Rabeximod)或其盐的组合物。

治疗类风湿性关节炎中的RABEXIMOD

技术领域

[0001] 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-吡啶并-[2,3-b]喹喔啉(rabeximod)的组合物在治疗类风湿性关节炎中的治疗用途。本发明还涉及特别适合用于这些治疗中的包含结晶形式的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-吡啶并-[2,3-b]喹喔啉(rabeximod)的口服组合物。

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患有类风湿性关节炎的受试者的有效治疗。本发明的另一个目的是提供可以适合用于在这些(和其他)治疗方法中施用治疗有效剂量的rabeximod的制剂。

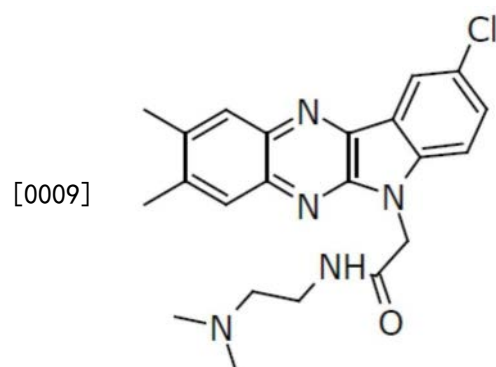
发明内容

[0005] 总体而言,本发明涉及含有rabeximod或其盐的新的和改进的制剂以及类风湿性关节炎治疗领域中使用rabeximod的新的治疗和剂量方案。

[0006] 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。

[0007] 发明描述

[0008] 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-吡啶并-[2,3-b]喹喔啉,并具有以下分子结构。



[0010] 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-吡啶并-[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不。

[0011] 组合物

[0012] 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-吡啶并-[2,3-b]喹啉(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。

[0013] 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。

[0014] 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。

[0015] 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: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,Rabeximod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。

[0016] 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粉末。

[0017] 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的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的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的15分钟内溶出。

[0018] 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,其具有如下组成: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。

[0019] 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。

[0020] 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。

[0021] 治疗方法

[0022] 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。

[0023] 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。

[0024] 在一个实施方案中,待治疗的受试者是根据美国类风湿性关节炎学会制定的标准患有I、II或III级的整体功能状态(global functional status)的类风湿性关节炎的人类受试者。在一个实施方案中,待治疗的受试者是患有II、III或IV级,特别是III或IV级整体功能状态的类风湿性关节炎的人类受试者。

[0025] 在一个实施方案中,待治疗的受试者是患有类风湿性关节炎并且具有至少1.5mg/dL的中央实验室C-反应蛋白(CRP)水平的人类受试者。

[0026] 在本发明的一些优选实施方案中,受试者是对其他药理学疗法如用甲氨蝶呤治疗的低响应者或无响应者。在一些实施方案中,受试者已接受甲氨蝶呤治疗至少5、至少10、至少15或至少20周的时间段,而没有对所述治疗显示出显著和/或足够的响应,或没有对所述治疗显示出任何反应。

[0027] 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。

[0028] 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。

[0029] 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(warm)和/或肿胀关节;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。

[0030] 在特别优选的实施方案中,该方法实现ACR20响应。如本文所用,缩写“ACR”是指美国风湿病学会(ACR)疾病活动度指标的核心集。ACR20响应被定义为压痛关节计数和肿胀关节计数均至少改善20%,并且以下核心指标集中的3项至少改善20%:医生对疾病活动度的评估、患者对疾病活动度的评估、患者对疼痛的评估、患者对身体功能的评估以及急性期反应物的水平(C-反应蛋白[CRP]水平或红细胞沉降率[ESR])。在一个特别优选的实施方案中,该方法在例如治疗10-24周内、在治疗12-20周内或在治疗14-18周内实现了ACR20响应。

[0031] 在一个特别优选的实施方案中,该方法实现了ACR50响应。在一个特别优选的实施方案中,该方法在例如治疗10-24周内、在治疗12-20周内或在治疗14-18周内实现了ACR50响应。

[0032] 在一个特别优选的实施方案中,该方法实现了ACR70响应。在一个特别优选的实施方案中,该方法在例如治疗10-24周内、在治疗12-20周内或在治疗14-18周内实现了ACR70响应。

[0033] 在一个特别优选的实施方案中,该方法实现了DAS28评分相对于基线的降低。DAS28是类风湿性关节炎(RA)疾病活动度的量度。DAS代表“疾病活动度评分”,数字28指的是该评估中检查的28个关节。在临床实践中,通常通过计算肿胀关节数(28个中)、计算压痛关节数(28个中)、采血以测量红细胞沉降率(ESR)或C反应蛋白(CRP)、使用调查问卷(例如评估功能的HAQ)和/或要求患者进行“整体健康评估”(通过在非常好和非常差之间划10cm的线来表示)来评估DAS28评分。然后将这些结果输入到标准化的数学公式中以产生总体疾病活动度评分。DAS28评分大于5.1表示活动性疾病,小于3.2暗示疾病活动度低,小于2.6暗示缓解。在一个优选实施方案中,本发明的方法实现了DAS28评分相对于基线降低至少1.0,例如至少1.05、至少1.1、至少1.15或至少1.2。在一个特别优选的实施方案中,该方法在例如治疗10-24周内、在治疗12-20周内或在治疗14-18周内实现了所述减少。

[0034] 在一个特别优选的实施方案中,该方法实现了晨僵持续时间的减少。优选在例如治疗10-24周内、在治疗12-20周内或在治疗14-18周内实现了所述减少。

[0035] 在另一个特别优选的实施方案中,该方法实现了平均肿胀以及压痛和肿胀关节计数66/68的减少。66/68关节计数评价66个关节的肿胀和68个关节的压痛和活动疼痛。总评分由基于关节疼痛和/或肿胀的存在的分数组成。优选在例如治疗10-24周内、在治疗12-20周内或在治疗14-18周内实现了所述减少。

[0036] 在另一个特别优选的实施方案中,该方法实现了28关节计数的减少。28关节计数是另一种标准化评价,涉及检查28个特定关节的肿胀。优选在例如治疗10-24周内、在治疗12-20周内或在治疗14-18周内实现所述28关节计数的减少。

[0037] 在另一个特别优选的实施方案中,该方法实现了受试者和医师整体评估、通过视觉模拟量表(VAS)评估的疼痛和自我评估身体残疾(self-assessed physical disability) (mHAQ) 中的一个或多个的改善。优选在例如治疗10-24周内、在治疗12-20周内或在治疗14-18周内实现了所述改善。

[0038] 本发明的方法优选包括通过口服(或肠内)施用途向受试者施用包含rabeximod或其盐的组合物,例如如本文别处所定义的组合物。

[0039] 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。

[0040] 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。

[0041] 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。

[0042] 在本发明特别优选的实施方案中,该方法包括以导致稳态下最小rabeximod血浆水平的剂量方案施用rabeximod或其盐,该最小rabeximod血浆水平在25-150ng/ml的范围内,优选在30-125ng/ml的范围内,或在40-100ng/ml的范围内。在本发明特别优选的实施方案中,该方法包括以在整个给药间隔期间导致稳态下的rabeximod血浆水平基本上在25-150ng/ml的范围内、优选在30-125ng/ml的范围内、或在40-100ng/ml的范围内剂量方案施用rabeximod或其盐。在本发明特别优选的实施方案中,该方法包括以在整个给药间隔期间导致稳态下的rabeximod血浆水平在25-150ng/ml的范围内、优选在30-125ng/ml的范围内、或在40-100ng/ml的范围内剂量方案施用rabeximod或其盐。

[0043] 在本发明特别优选的实施方案中,治疗包括在至少8周、至少12周、至少14周、至少16周、至少六个月、至少九个月、至少一年、至少两年、至少三年、至少五年或至少10年的时间

段期间,优选根据上文所定义的方案,重复施用含有rabeximod或其盐、水合物或溶剂化物的组合物。没有特别的上限;只要被认为对受试者的整体健康和福祉有益(可由具有适当资格的医疗保健专业人员确定),治疗就可以继续,例如在受试者的余生中。

[0044] 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。

[0045] 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-吡啶并-[2,3-b]喹啉(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。

[0046] 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-吡啶并-[2,3-b]喹啉(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。

[0047] 定义/其他

[0048] 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。

[0049] 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。

[0050] 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。

[0051] 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。

[0052] 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。

[0053] 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。

[0054] 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。

[0055] 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。

[0056] 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。

[0057] 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。

[0058] 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。

[0059] 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)。

[0060] 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。

[0061] 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。

[0062] 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。

[0063] 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)。

[0064] 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。

[0065] 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。

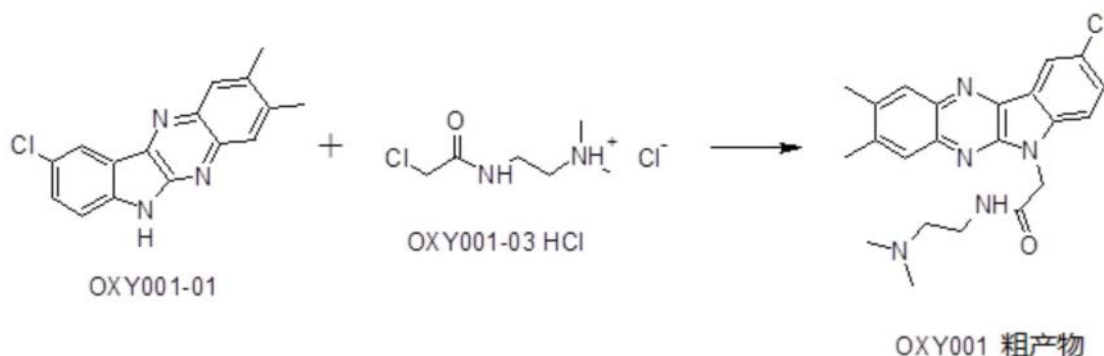
[0066] 附图简要说明

[0067] 图1:在重复每天一次口服施用Rabeximod(与稳定剂量的甲氨蝶呤组合)之后第12周,在患有中度和重度类风湿性关节炎的患者中Rabeximod的平均血浆浓度(ng/mL)。

[0068] 实验部分

[0069] 制备Rabeximod的方法

[0070]



[0071] 起始材料:OXY001-01的CAS号为49764-31-0,OXY001-03HCl的CAS号为4584-46-7。

[0072] 起始材料:OXY001-01和OXY001-03HCl

[0073] 表A:所需原材料和量的概述

[0074]

项目描述	MW	Mo1	所需的量	当量
OXY001-01	281.74	46.3	13.0kg	1.0
OXY001-03HCl	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

[0075] a) mol//mol OXY001-01;b) kg/kg OXY001-01;c) L/kg OXY001-01

[0076] 表B:原材料/中间材料规范

[0077]

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
	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

[0078]		ID	EP	符合
		通过滴定的含量测定	-	根据 CoA 为 $\geq 95\%$
	四氢呋喃, THF	外观	目检	无色液体
		ID	NMR	符合参考
		纯度	GC	$\geq 99\%$

[0079] 所得产物: OXY001粗产物 (rabeximod粗品)

[0080] 批量大小: 11.38kg OXY001粗产物

[0081] 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°C 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°C 混合 10 至 30 分钟。将 OXY001-03HCl (2.0当量) 添加到溶液中并在 +55 至 +60°C 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°C 并搅拌 1 小时, 并使用 Nutch 过滤器使用聚酰胺过滤布 (25 μ m) 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 $\times$ 5 体积), 直至滤液的 pH 值介于 8-7 之间, 并在 +40 至 +45°C 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°C 干燥 12 小时。然后将所得材料在 +45 至 +50°C 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 (25 μ m) 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 $\times$ 7 体积)。将所得滤饼在 +40 至 +45°C 下在过滤器上干燥至少 12 小时, 并另外在 +40°C 下在真空盘式干燥器中干燥 12 小时。

[0082] 理论产量: 18.96kg

[0083] 产率: 60 $\pm$ 5% (11.38 $\pm$ 0.95kg)

[0084] 最大体积: 500L

[0085] Rabeximod 粗品的纯化:

[0086] 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°C。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°C, 并用水 (12 体积) 稀释。

[0087] 搅拌至少 12 小时后, 将浆液在 +20 至 +25°C 下过滤, 并在过滤器上用四氢呋喃: 水 (5:2) 的混合物洗涤 (2 $\times$ 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°C。

[0088] 方法描述

[0089] 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 10 μ m。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 Mastersizer 2000 仪器, 配备有 Scirocco 2000 (A) 分散单元和 Micro Tray, 在 2.5bar 的空气压力下运行, 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)。

[0090] 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。

[0091] 表1:Rabeximod药物物质批次的微粉化之后的粒径结果

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)
146-32	20 g	41.9%		0.7 μm	2.2 μm	8.2 μm
[0092] 149	5902 g	30.9%		0.6 μm	2.0 μm	5.9 μm
153	1015 g	32.7%		0.6 μm	1.9 μm	5.7 μm
262-1 ¹	3430 g	29.0%		0.7 μm	2.2 μm	8.4 μm
262-2 ¹	3640 g	32.6%		0.7 μm	2.2 μm	7.6 μm

[0093] ¹整个批次被分成两个单独的微粉化运行。

[0094] Rabeximod药物产品

[0095] 表2描述了不同规格(strengths)的批次配方。

[0096] 表2:以下规格6.25、12.5、15、25或50mg的Rabeximod药物产品的组成

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
[0097] 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

[0098] 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)。

[0099] 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。

[0100] 方法描述

[0101] 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1000 μ m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 $^{\circ}$ C和35至65%RH(相对湿度)下以17转/分钟(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700 μ m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 $\times$ 顶部、4 $\times$ 中间和3 $\times$ 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 $\leq$ 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)。

[0102] 当前的包装配置是合适的泡罩包装,例如不透明的白色250 μ m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20 μ m铝箔。每个泡罩包装含有多粒胶囊,例如18粒胶囊。

[0103] 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。

[0104] 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。

[0105]

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 的杂质的数量	≤ 1.0 % w/w 待报告 相对保留时间(RRT)	符合	符合	符合	符合
		RRT 1.16 1.36 总量 = 0.14 % w/w	RRT 1.16 1.35 总量 = 0.15% w/w	RRT 1.16 1.36 总量 = 0.15% w/w	RRT 1.16 1.35 总量 = 0.16% w/w
>0.1% w/w 的杂质的总量	≤ 2.0 % w/w	无 > 0.1% w/w 的杂质	无 > 0.1% w/w 的杂质	无 > 0.1% w/w 的杂质	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)	≤ L1 (15.0) ≤ L2 (25.0)并且剂量单位中 Rabeximod 的单个含量均不少于(1-L2 × 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 活需氧菌总计数	总细菌不多于 1000 菌落形成单位 (CFU)/g。	25 CFU/g 10 CFU/g	<10 CFU/g < 10 CFU/g	< 10 CFU/g. < 10 CFU/g	<10 CFU/g < 10 CFU/g

[0106]

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			
不存在大肠杆菌 (Escherichia-coli)	总真菌不多于 100 CFU/g 证实不存在大肠杆菌	证实不存在	证实不存在	证实不存在	证实不存在

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 批次的用途		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	<u>RRT</u>	<u>RRT</u>	<u>% w/w</u>	
		0.85	0.85	0.05	
		0.91	0.90	0.09	
		0.92	0.92	< LOQ	
		0.93	0.94	0.05	
		0.97	0.97	< LOQ	
		1.09	1.08	< LOQ	
		1.11	1.11	0.07	
		总量	总量	0.26	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

- [0107] 1期临床试验
- [0108] 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 (在胶

囊制剂中)的安全性、耐受性、药代动力学和药效学。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。

[0109] 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。

[0110] II期临床试验

[0111] II期研究是一项在对甲氨蝶呤响应不足的患有中度或重度活动性RA的患者中进行的随机、平行组、双盲、剂量范围、安慰剂对照的Rabeximod研究。该研究的目的是评价与甲氨蝶呤联合的Rabeximod以6.25、15和37.25mg的剂量每天一次口服施用12周的疗效和安全性。

[0112] 研究目标

[0113] 该研究的主要目标是评价与稳定剂量的甲氨蝶呤联合的Rabeximod每天一次口服施用12周在患有中度或重度活动性类风湿性关节炎的患者中的疗效(美国风湿病学会20)。在治疗12周后,由美国风湿病学会20(66/68关节计数)评价疗效。

[0114] 次要目标是:

[0115] • 在治疗4、8和12周后评价Rabeximod的其他疗效参数。

[0116] • 评价与稳定剂量的甲氨蝶呤联合的Rabeximod每天一次口服施用12周在患有中度或重度活动性类风湿性关节炎的患者中的安全性。

[0117] • 使用改良健康评估问卷(modified Health Assessment Questionnaire)评价患者的功能性残疾状态。

[0118] • 评价与稳定剂量的甲氨蝶呤一起施用Rabeximod的药代动力学。

[0119] • 在第12周评价血浆浓度和效果之间的相关性。

[0120] • 评价与稳定剂量的甲氨蝶呤一起施用Rabeximod的药效学作用。

[0121] 本研究的主要终点是在用研究药物治疗12周后测量的美国风湿病学会(ACR20)20改善。ACR20是一个综合评分,其被定义为肿胀和压痛关节数改善20%及以下5项中的3项改善20%:

[0122] • 患者通过改良健康评估问卷(mHAQ)自我评估的残疾

[0123] • 医师整体评估

[0124] • 受试者整体评估

[0125] • 患者疼痛评估

[0126] • 急性期反应物(C-反应蛋白[CRP])

[0127] 次要疗效终点如下:

[0128] • 治疗4周和8周后测得的ACR20改善

[0129] • 被纳入的基线CRP>1.5mg/dL的患者的ACR20结果的亚组分析。

[0130] • 在4、8和12周后测得的ACR50/70改善

[0131] • 原始疾病活动度评分(DAS)相对于基线的变化(根据欧洲抗风湿病联盟[European League Against Rheumatism,EULAR]响应标准)。注:原始DAS被DAS28替代。

[0132] • 以下方面相对于基线的变化:肿胀/压痛关节的数目、晨僵持续时间。受试者和

医师整体评估、通过视觉模拟量表 (VAS) 评估的疼痛、自我评估身体残疾 (mHAQ)、红细胞沉降率 (ESR) 和CRP

[0133] • 随时间评价药代动力学 (PK) 和药效学 (PD) 高敏CRP、TNF- α 、白细胞介素-6 [IL-6] 和抗环瓜氨酸肽抗体 [anti-CCP])

[0134] 研究设计

[0135] 这是一项在总共225名被纳入的患有中度或重度活动性RA的患者中进行的口服施用Rabeximod的多中心、多国、剂量范围、随机、双盲、多剂量、安慰剂对照、平行组研究。所有患者必须已经每周接受甲氨蝶呤治疗持续至少16周 (剂量不变持续至少8周), 直至研究的第0天。

[0136] RA的诊断是基于美国风湿病协会 (ARA) 1987年修订的标准, ACR整体功能等级为1至3, 稳定的甲氨蝶呤剂量至少为每周15mg, 且研究进入时中央实验室CRP水平至少为1.5mg/dL, 并具有活动性疾病的临床表现 (触诊时至少有6个肿胀关节和6个压痛关节)。研究中的个体患者持续时间大约为126天 (14天筛选期、84天治疗期 [12周] 和28天 [4周] 随访期)。

[0137] 在满足纳入和排除标准并提供知情同意后, 患者被随机分配 (1:1:1:1比例) 接受以下治疗之一:

[0138] • 6.25mg Rabeximod

[0139] • 15mg Rabeximod

[0140] • 37.5mg Rabeximod

[0141] • 安慰剂

[0142] 在研究过程中总共进行了9次访视 (筛选、随机化 [第0天, 基线]、第1天和第2、4、6、8、12和16周)。对于在指定的研究中心选择的也参与研究的PK/PD方面的36名患者的亚组 (PK/PD亚组), 包括第1天的访视。研究中的个体患者持续时间大约为126天 (14天筛选期、84天治疗期 [12周] 和28天 [4周] 随访期)。

[0143] 疗效评估包括肿胀和压痛关节计数 (66/68关节计数)、晨僵、受试者和医师整体评估、疼痛评估、自我评估身体残疾、ESR、CRP测量和mHAQ。安全性评估包括AE、生命体征、体重、身体检查、12导联ECG和安全性实验室测试 (血清化学、血液学和尿液分析)。

[0144] 除了标准的疗效和安全性评估外, 计划在研究开始 (第1天) 和研究结束 (第12周) 在选定的研究中心对40名患者抽血, 以评估Rabeximod的PK。参与研究的PK方面的实际患者人数为36人。ACR20、ACR50和ACR70是RA改善的评估。mHAQ是一种经过验证的工具, 用于评估患者对日常生活活动的满意度。计划使用原始DAS作为结果指标, 但这被替换为DAS28, 因为它在治疗研究中更频繁地使用, 已在许多RA研究中使用。

[0145] 研究人群

[0146] 符合以下所有标准的男性或女性患者有资格参与研究:

[0147] 1. >18岁。

[0148] 2. 在研究登记第0天前至少16周根据ARA 1987年修订的标准被诊断为患有RA。

[0149] 3. ACR整体功能状态等级为1到3。

[0150] 4. 活动性疾病, 其被定义为在44个关节检查中存在6个肿胀关节和6个压痛关节。

[0151] 5. 筛选时的C-反应蛋白水平为1.5mg/dL。

[0152] 6. 曾服用口服或肠胃外甲氨蝶呤 (每周15mg或以上), 已使用甲氨蝶呤至少16周 (直至第0天), 且服用稳定的剂量已至少8周, 直至第0天 (如果在使用较高的剂量时记录到不可接受的毒性, 则可以考虑纳入使用10至15mg甲氨蝶呤的患者)。

[0153] 7. 稳定的任选的RA药物:

[0154] a. 叶酸补充剂, 如果已经在使用的

[0155] b. 非甾体抗炎药, 包括环氧化酶2 (Cox-2) 抑制剂-剂量必须在采用研究药物的研究纳入 (第0天) 前稳定4周且与标签建议一致

[0156] c. 允许低剂量乙酰水杨酸作为心血管预防

[0157] d. 口服糖皮质激素; 在采用研究药物的研究纳入 (第0天) 前每日剂量高达10mg (含) 的泼尼松龙或等价物, 持续4周

[0158] e. 允许按照常规说明使用止痛药 (单独或组合的对乙酰氨基酚、曲马多 (Tramadol) 和类似物), 风湿病学评价前24小时除外。

[0159] 8. 使用适当形式的节育措施的情况-定义为2种节育方法 (例如, 避孕药和单屏障方法)。绝经后>1年或手术绝育 (包括子宫切除术) 的患者不需要节育。

[0160] 9. 患者必须能够在阅读和理解患者信息表后给予知情同意, 并愿意遵守所有研究程序, 包括完成所有问卷调查。

[0161] 符合以下任何一项标准的患者不包括在研究中:

[0162] 1. 在16岁之前关节炎发作。

[0163] 2. 任何以下感染:

[0164] a. 可能影响CRP水平的已知感染或急性感染

[0165] b. 活动性肺结核

[0166] c. 已知慢性感染有人类免疫缺陷病毒 (HIV)、丙型肝炎病毒 (HCV) 或乙型肝炎病毒 (HBV), 包括阳性血清学。

[0167] 3. 可能干扰研究中计划的临床或实验室测试结果的正在进行的全身炎症状况 (例如, 系统性红斑狼疮或除RA以外的任何其他全身性风湿性疾病)。

[0168] 4. 导致以下异常实验室值的任何具有临床意义的并发医疗状况:

[0169] a. 肝脏的

[0170] i. 天门冬氨酸转氨酶 (AST) $> 2 \times$ 正常上限 (ULN)

[0171] ii. 丙氨酸转氨酶 (ALT) $> 2 \times$ ULN

[0172] iii. 碱性磷酸酶 $> 2.5 \times$ ULN

[0173] iv. 总胆红素 $> \text{ULN}$ 。

[0174] b. 肾脏的

[0175] i. 血清肌酐 $> 1.5 \times \text{ULN}$

[0176] ii. 尿素 $> 1.5 \times \text{ULN}$

[0177] iii. 显著蛋白尿 (尿液试纸测试为2+)。

[0178] c. 血液学

[0179] i. 血红蛋白 (HGB) $< 9 \text{g/dL}$

[0180] ii. 白细胞 $< 3.5 \times 10^6/\text{dL}$

[0181] iii. 中性粒细胞绝对计数 (ANC) $< 1.5 \times 10^6/\text{L}$

- [0182] iv. 血小板 $<100 \times 10^9/L$ 。
- [0183] 5. 目前或既往恶性肿瘤, 但已治愈的鳞状或基底皮肤细胞癌病史除外。
- [0184] 6. 不受控制的糖尿病。
- [0185] 7. 根据研究者的判断, 会使患者因参与研究而处于不可接受的风险中的任何医疗状况。
- [0186] 8. 需要以下一种或几种药物:
- [0187] a. 麻醉药(曲马多除外) 或除了NSAID、Cox-2抑制剂、用于控制疼痛和关节炎的对乙酰氨基酚/扑热息痛、或阿司匹林(用于心血管预防除外) 以外的任何用于治疗RA的药物
- [0188] b. 当前或既往使用生物抗炎或免疫调节疗法治疗RA(例如, 抗IL-1和抗B细胞治疗)
- [0189] c. 在研究纳入(第0天) 前4个月内当前或既往使用过DMARD(例如, 柳氮磺胺吡啶、抗疟药等), 甲氨蝶呤除外
- [0190] d. 研究纳入(第0天) 前2个月抗肿瘤坏死因子[抗TNF]
- [0191] e. 研究纳入(第0天) 前4周内关节内、肌肉内(i.m.) 或静脉内(i.v.) 糖皮质激素。
- [0192] 9. 在过去30天内参加过研究性研究或预计将在本研究期间接受研究性产品治疗。
- [0193] 10. 当前或近期(筛选后12个月内) 药物或物质滥用史, 包括酒精。
- [0194] 11. 怀孕或哺乳的女性。
- [0195] 12. 提示严重不稳定的医疗状况的身体检查、实验室测试、生命体征或12导联ECG的任何临床显著异常。
- [0196] 13. 研究者认为可能会干扰患者参与研究的任何其他情况。
- [0197] 测试药物制剂
- [0198] Rabeximod以1号尺寸的瑞典橙明胶胶囊供应, 在微晶纤维素和硬脂酸镁中, 其根据上文所述的方法生产。安慰剂以1号尺寸的瑞典橙明胶胶囊供应, 在微晶纤维素和硬脂酸镁中, 不含活性成分Rabeximod。安慰剂胶囊在外观上与测试药物制剂相同。用于所有治疗组的胶囊都以在外观相同的泡罩中供应。
- [0199] 每位患者的剂量选择和时间安排
- [0200] 每个患者的剂量选择(6.25mg Rabeximod、15mg Rabeximod、37.5mg Rabeximod或安慰剂) 通过随机分配确定。从第1天开始, 每天早晨大约在相同时间服用研究药物。对于PK/PD亚组, 在安排PK/PD采样的当天, 将在第一次血液采样后服用研究药物。治疗阶段的研究设计是双盲的。包括安慰剂在内的所有研究药物在大小、形状、颜色和味道上都相同, 因此可以维持双盲条件。所有研究人员和患者都对药物治疗分配不知情。指示自行施用所有剂量研究药物的患者在预定访视时将所有剩余的、未使用的和空的包装物归还给诊所。如果给药依从性没有维持在80%和120%之间, 那么患者将退出研究。PK/PD亚组患者将在第1天和第12周在诊所服用研究药物。通过药物问责制监测依从性。研究者或被指派者维护有关接收、分配、施用和返还的研究药物的库存记录, 以向主办者保证研究药物不会被分配给任何在协议中规定的条款和条件下不是患者的人。根据项目负责人确定的标准, 确定具有临床意义的方案偏差是临床相关的。在CRF上报告了偏差。此外, 在研究完成后, 通过使用SAS®编程确定了某些偏差(例如, 访视窗口偏差)。
- [0201] 药代动力学

[0202] 研究期间在36名患者的亚组中进行了Rabeximod的PK评估。

[0203] 测定了单次施用(第1天)和重复施用(第12周)Rabeximod后血浆Rabeximod的浓度-时间曲线。结果总结于下表5中。

[0204] 表5:通过访视确定的药代动力学参数汇总(PK人群)

[0205]

	6.35 mg (N=9) ²	15 mg (N=11)	37.5 mg (N=8)
C_{max} (µg/mL)			
第 1 天, n	8	10	8
中间值	7.05	16.0	41.8
min, max	4.41, 21.8	12.5, 37.5	25.3, 66.3
几何平均值 ¹	7.92	18.3	41.7
第 12 周, n	7	11	4
中间值	37.5	91.6	238.0
min, max	11.0, 95.1	44.3, 134	140.0, 314.0
几何平均值 ¹	31.0	79.7	218.0
T_{max} (小时)			
第 1 天, n	8	10	8
中间值	8.03	6.04	5.03
min, max	5.92, 24.0	1.98, 24.0	2.0, 8.0
第 12 周, n	7	11	4
中间值	2.17	4.0	3.99
min, max	0.0, 48.1	0.0, 12.0	3.95, 4.08
AUC_{0-t} (hr*ng/mL)			
第 12 周, n	7	11	4

[0206]

中间值	2810.0	5590.0	17500.0
min, max	631.0, 10100.0	2140.0, 10300.0	8460.0, 25400.0
几何平均值 ¹	2530	4970.0	15900.0
AUC_{0-T} (hr*ng/mL)			
第 1 天³, n	8	10	9
中间值	107.0	254.0	697.0
min, max	77.3, 197.0	161.0, 547.0	374.0, 1070.0
几何平均值 ¹	112.0	282.0	689.0
第 12 周, n	7	7	4
中间值	710.0	1480.0	4540.0
min, max	178.0, 2090.0	795.0, 2530.0	2230.0, 5990.0
几何平均值 ¹	587.0	1530.0	4040.0
T_{1/2} (小时)			
第 12 周, n	7	11	4
中间值	86.6	77.6	107.0
min, max	49.4, 199.0	37.1, 154.0	83.5, 154.0
几何平均值 ¹	81.5	77.1	111.0
MTX: 甲氨蝶呤; C_{max}: 观察到的最大血浆浓度; SD: 标准偏差; T_{max}: 发生 C_{max} 的时间; AUC_{0-T}: 给药间隔内浓度-时间曲线下面积; AUC_{0-t}: 到最后可测量时间点的浓度-时间曲线下面积; T_{1/2}: 表观终末半衰期; min: 最小值; max: 最大值 ¹ 几何变异系数 = (sqrt(exp(SDln²)-1))*100 ² 患者 21-018 被错误地认为已接受安慰剂; 结果是对 Rob 803 没有分析样品。 ³ 在第 1 天, AUC_{0-T} 等同于 AUC_{0-t}。			

[0207] 与稳定剂量的甲氨蝶呤联合,以6.25、15和37.5mg单次施用Rabeximod后,对于所有剂量水平,在给药后大约5至8小时达到Rabeximod的C_{max} (T_{max}) (中间值估计)。然而,在第12周重复施用后,更早在给药后大约2至4小时达到C_{max} (中间值估计)。Rabeximod的血浆浓度在第12周期间下降(图1),其中在Rabeximod 6.25、15和37.5mg施用后的几何平均表观终末半衰期(t_{1/2})分别为81.5、77.1和111小时。

[0208] 以6.25、15和37.5mg施用后,Rabeximod终末半衰期分别为81.5、77.1和111小时。当与稳定剂量的甲氨蝶呤联合施用时,观察到的AUC_{0-T}、AUC_{0-t}和C_{max}的几何平均值在6.25至37.5mg的剂量范围内以近似剂量比例方式增加。

[0209] 甲氨蝶呤似乎对Rabeximod的动力学没有影响

[0210] 疗效

[0211] 根据ACR响应标准对压痛和肿胀的关节进行评估。待就疾病活动度评估(使用ACR 66/68关节计数)进行评价的关节包括以下:每侧的颞下颌关节、胸锁关节、肩锁关节、肩关节、肘关节、腕关节、所有5个掌指关节、4个近端指间关节、4个远端指间关节、拇指指间关节、髌关节(仅用于压痛)、膝关节、踝关节、跗关节、5个跖趾关节、4个近端趾间关节和足拇趾趾间关节。根据该方案,在可能的情况下,一位独立的关节检查员进行风湿病学检查。如果没有独立的关节检查员,则同一名检查员在整个研究期间为一个患者进行所有风湿病学检查。

[0212] 使用mHAQ评估患者在进行日常生活活动中的满意度。mHAQ包括关于患者在各种日常生活活动中的感知到的满意度的问题:起床、穿衣和梳洗、吃饭、行走、卫生、伸展、抓握和3种特定的日常活动(跑腿、进出汽车、做杂务)。此外,还获取了执行任何所述活动所使用的辅助工具或设备以及所需的其他人的帮助。患者按难度级别对活动进行评分,范围从“没有任何困难地”完成活动的能力到“无法进行”特定活动。数字越高表示进行活动越困难。患者自我评估身体残疾被计算为残疾指数(DI)。

[0213] 医师对总体疾病活动度的整体评估如事件时间表(表1)中所示地发生。医师通过在100mm VAS上做标记来评估每位患者的总体疾病活动度。量表的低端表示“无症状”,高端表示“非常严重”。医师被要求根据以下指示对VAS进行标记:“在表明您对患者的总体疾病活动度的评估的线上做标记”。该评估是在关节评估后完成的。

[0214] 受试者对其关节炎的影响的整体评估如事件时间表(表1)中所示地发生。患者通过在100mm VAS上做标记来评估他们的关节炎的影响。量表的低端表示“没有影响”,高端表示“非常显著的影响”。患者被要求根据以下问题对VAS进行标记:“考虑您的关节炎影响您的所有方式,在量表上标记‘x’代表您的表现”。该VAS值也用于计算DAS28和ACR20/50/70。

[0215] 患者疼痛评估如事件时间表(表1)中所示地发生。患者通过在100mm VAS上做标记来评估与他们的关节炎相关的疼痛。量表的低端表示“无疼痛”,高端表示“非常剧烈的疼痛”。患者被要求根据以下问题对VAS进行标记:“过去一周您因您的疾病而感到的疼痛程度”。

[0216] 抽血以如事件时间表(表1)中所示地评价ESR和CRP。将含有抗凝血的ESR管竖直放置在管状用于目的的架中。C-反应蛋白由中央实验室使用高灵敏度方法测量。

[0217] 如事件时间表(表1)中所示地评估原始DAS;协议中提供了有关原始DAS的更多信息。然而,由于DAS28是治疗性研究中更频繁使用的结果指标。原始DAS被替换为DAS28。DAS28-ESR是基于RA疾病活动度的外部标准以及来自肿胀/压痛的28关节计数、ESR和VAS上的一般健康(GH)评估的综合信息。对于28关节计数,评估了以下关节:每侧的肩关节、肘关节、腕关节、掌指关节、近端指间关节和膝关节。此外,还获得了患者在100mm VAS上测量的GH(两者均可用于此目的)。DAS28具有从0到10的连续量表。疾病活动性水平可以被解释为低($DAS28 < 3.2$)、中($3.2 < DAS28 < 5.1$)或高($DAS28 > 5.1$)。如果患者的DAS28低于2.6,则认为该患者处于缓解期。

[0218] 通过让患者回答以下问题来评估晨僵:“平均而言,您的晨僵需要多长时间才能消退?”以分钟数记录答案。

[0219] 与接受安慰剂(加甲氨蝶呤)的患者相比,接受Rabeximod(加甲氨蝶呤)的患者在首次给药后至少8-12周开始经历发作症状的更大改善,并在随访期间(第16周)注意到进一步改善。在第12周,与安慰剂组患者相比,Rabeximod组中更大比例的患者达到了ACR20。在第16周时,Rabeximod组中达到ACR20的患者比例继续增加,其中Rabeximod 15mg组的结果最好。

[0220] 对于ACR50观察到类似的结果。在周时,与安慰剂组相比,Rabeximod 6.25、15和37.5mg组中分别有更高百分比的患者达到ACR50响应,其中Rabeximod 15mg组的结果最好。在第16周,达到ACR50的患者比例增加更大。

[0221] 每个治疗组的DAS28平均基线得分都非常高,表明研究人群的疾病活动度很高。对于Rabeximod组,研究期间的平均DAS28评分相对于基线逐渐降低(改善),并且与安慰剂相比,在第12周和第16周观察到更好的响应;在第12周,Rabeximod 6.25、15和37.5mg组的平均DAS28评分变化分别为-1.063、-1.214和-1.204点,与之相比,安慰剂组为-0.983点。

[0222] 在研究期间,达到良好或中等EULAR响应率的患者百分比逐渐增加,在16周时,Rabeximod 6.5、15和37.5mg组分别达到37.8%、67.7%和55.8%,与之相比,安慰剂组为38.5%。

[0223] 对于Rabeximod组,ACR响应的每个独立分量均相对于基线显著降低(改善):平均肿胀以及压痛和肿胀关节计数66/68、受试者和医师对疾病活动度的整体评估(VAS)、关节疼痛、HAQ-DI、急性期反应物(CRP和ESR)。

[0224] 在大多数时间点,与安慰剂组相比,Rabeximod组的晨僵持续时间有更大程度的减少(改善),其中在Rabeximod 15mg组中观察到最好的结果,尤其是在第16周时。在第1周,关节疼痛相对于基线的百分比平均减少是显著的,其中在Rabeximod 15mg组中观察到最好的结果。在第16周,观察到肿胀(66)和压痛(68)关节计数、医师和受试者对疾病活动度的整体评估相对于基线的百分比平均减少的显著改善,其中在Rabeximod 15mg组中观察到最好的结果。

[0225] 安全性

[0226] 本研究的安全性测量包括AE、临床实验室测试、身体检查、生命体征和静息12导联ECG。

[0227] 在服用甲氨蝶呤的RA患者中,以6.25、15和37.5mg每天施用一次的Rabeximod耐受性良好。研究期间没有发生死亡。总体而言,96名患者(42.7%)在研究期间经历了至少1次TEAE,其中65名(28.9%)经历了至少1次被认为与研究药物相关的TEAE。Rabeximod组中经历研究药物相关的AE的患者比例(34.5%;汇总)高于安慰剂组(11.1%),其中这些事件中的大多数发生在Rabeximod 37.5mg组(32名患者[58.2%])中。总体而言,大多数事件的严重程度为轻度或中度。

[0228] 研究期间发生的大多数身体检查变化是皮肤异常,所有这些都发生在Rabeximod组,其中大部分被报告为AE。这些事件清楚地表明了剂量响应,因为大多数事件被报告在Rabeximod 37.5mg组中,其次是Rabeximod 15mg组,然后是Rabeximod 6.25mg组。

[0229] 总体而言,在整个研究过程中,生命体征和12导联ECG没有明显变化。

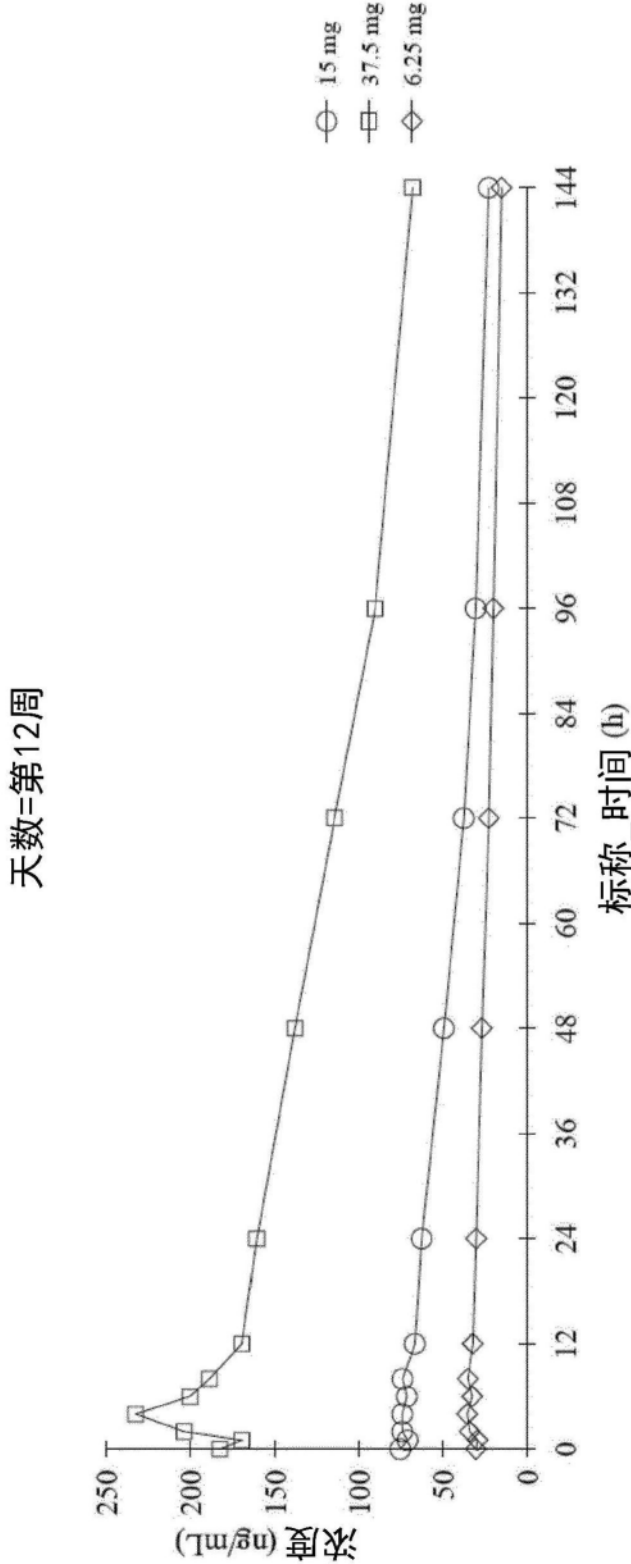


图1