



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118715010 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 27

(21) 申请号 202380024479.X

(22) 申请日 2023.03.01

(30) 优先权数据

22159408.8 2022.03.01 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/055160 2023.03.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/166045 EN 2023.09.07

(71) 申请人 莫达戈有限公司

地址 德国文德尔斯海姆

(72) 发明人 阿米尼·吉斯 约翰内斯·莱文

埃马努埃拉·德尔韦斯科

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 凌翠 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

权利要求书2页 说明书37页 附图9页

(54) 发明名称

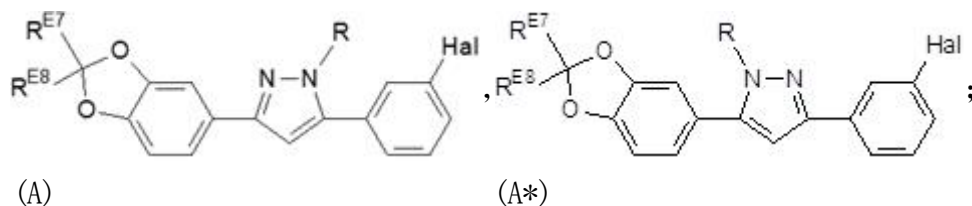
包含二苯基二唑衍生物的药物组合物及其使用方法

(57) 摘要

本文提供了包含通式 (A) 或 (A*) 的二苯基二唑化合物的药物组合物和使用其用于治疗神经退行性疾病、特别是 α -突触核蛋白病的方法。

1. 一种药物组合物,包含:

至少一种具有通式 (A) 或 (A*) 的化合物



或其立体异构体、外消旋体、水合物或溶剂化物,

其中

R选自氢; C_{1-4} 烷基;和 $-C_{1-4}$ 亚烷基-卤素;

Hal选自F、Cl、Br和I;并且

R^{E7} 和 R^{E8} 独立地是H或F;

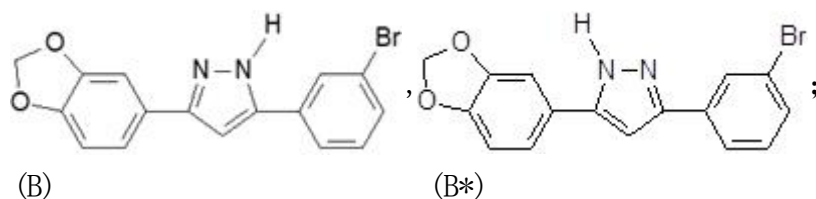
以及药学上可接受的赋形剂,其中所述赋形剂包含脂肪酸和聚乙二醇的至少一种单酯和/或脂肪酸和聚乙二醇的至少一种二酯,

其中

所述脂肪酸独立地选自 C_8 - C_{22} 脂肪酸;并且

所述聚乙二醇独立地选自包含约20个至约40个氧化乙烯单元的聚乙二醇。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含具有通式 (B)、(B*) 的化合物



或其混合物。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述赋形剂还包含脂肪酸的甘油单酯、脂肪酸的甘油二酯和/或脂肪酸的甘油三酯,其中所述脂肪酸独立地选自 C_8 - C_{22} 脂肪酸,优选地 C_8 - C_{18} 脂肪酸。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述聚乙二醇包含约32个氧化乙烯单元。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的药物组合物,其中所述赋形剂还包含含有约20个至约40个氧化乙烯单元、优选地约32个氧化乙烯单元的聚乙二醇。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述脂肪酸包含月桂酸,优选地其中所述脂肪酸包含基于脂肪酸的总重量30wt%至50wt%的月桂酸。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中所述赋形剂包含脂肪酸和聚乙二醇的单酯和/或脂肪酸和聚乙二醇的二酯的混合物,其中所述脂肪酸衍生自椰子油和/或氢化椰子油。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的药物组合物,其中所述赋形剂包含脂肪酸和聚乙二醇的单酯和/或脂肪酸和聚乙二醇的二酯的混合物,其中所述脂肪酸包含:

高达15wt%的辛酸 (C8),

高达12wt%的癸酸(C10),
30wt%至50wt%的月桂酸(C12),
5wt%至25wt%的肉豆蔻酸(C14),
4wt%至25wt%的棕榈酸(C16),和
5wt%至35wt%的硬脂酸(C18)。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的药物组合物,其中所述赋形剂包含约50wt%至约80wt%、优选地约60wt%至约75wt%、更优选地约72wt%的脂肪酸和聚乙二醇的至少一种单酯和/或脂肪酸和聚乙二醇的至少一种二酯。

10. 根据权利要求3至9中任一项所述的药物组合物,其中所述赋形剂包含约10wt%至约30wt%、优选地约15wt%至约25wt%、更优选地约20wt%的所述脂肪酸的甘油单酯、所述脂肪酸的甘油二酯和/或所述脂肪酸的甘油三酯。

11. 根据权利要求5至10中任一项所述的药物组合物,其中所述赋形剂包含约5wt%至约20wt%、优选地约5wt%至约10wt%、更优选地约8wt%的包含约20个至约40个氧化乙烯单元的聚乙二醇。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的药物组合物,其中所述赋形剂通过所述聚乙二醇和所述脂肪酸的甘油三酯之间的醇解反应获得。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的药物组合物,其中所述赋形剂具有在约33°C至约64°C、优选地约35°C至约55°C,更优选地约42.5°C至约47.5°C、甚至更优选地约44°C的范围内的熔融范围。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的药物组合物,其中所述赋形剂具有约1至约16、优选地从约7至约14、约11或约14的亲水亲脂平衡(HLB)。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含基于100wt%的总药物组合物约3wt%至约5wt%的具有通式(A)或(A*)的所述化合物和约95wt%至约97wt%的所述赋形剂。

16. 一种口服剂型,包含根据权利要求1-15中任一项所述的药物组合物,所述剂型包含约1mg至约100mg的所述化合物,或约5mg至约50mg的所述化合物,优选地约10mg或约30mg的所述化合物。

17. 根据权利要求16所述的口服剂型,呈胶囊的形式。

18. 根据权利要求1至15中任一项所述的药物组合物或根据权利要求16或17所述的口服剂型,用于治疗或预防与蛋白质聚集相关的疾病和/或神经退行性疾病。

19. 根据权利要求18所述的用于使用的药物组合物或用于使用的口服剂型,其中所述疾病是 α -突触核蛋白病。

20. 根据权利要求19所述的用于使用的药物组合物或用于使用的口服剂型,其中所述突触核蛋白病是多系统萎缩(MSA)、帕金森病(PD)或路易体痴呆(DLB),优选地多系统萎缩(MSA)。

21. 根据权利要求18至20中任一项所述的用于使用的药物组合物,其中所述药物组合物将被口服施用并且将被施用至受试者而不考虑食物摄入。

包含二苯基二唑衍生物的药物组合物及其使用方法

发明领域

[0001] 本文提供了包含至少一种具有通式 (A) 或 (A*) 的化合物的药物组合物及使用其用于治疗神经退行性疾病、特别是 α -突触核蛋白病的方法。

背景

[0002] 已知大量神经和神经退行性疾病,其中许多目前是无法治愈的。神经退行性疾病包括亨廷顿氏病 (HD)、哈勒沃登-斯帕茨氏病 (Hallervorden-Spatz disease)、阿尔茨海默病 (AD)、老年性痴呆、克雅病 (CJD)、动脉硬化性痴呆、帕金森病 (PD)、脑血栓闭塞性脉管炎 (伯格氏病) 和许多其他疾病。

[0003] 一类神经退行性疾病,即 α -突触核蛋白病,通过主要包含 α -突触核蛋白的蛋白质聚集体、寡聚物、原纤丝 (protofibril) 和纤丝的细胞内积聚来表征。 α -突触核蛋白病的实例是帕金森病 (PD)、路易体痴呆 (DLB) 和多系统萎缩 (MSA)。

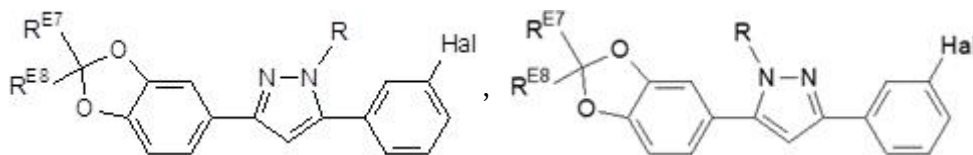
[0004] 疾病表型取决于病理变化的定位,病理变化可以主要影响自主神经系统、黑质-纹状体系统、脑桥-小脑系统和皮质系统。MSA患者表现为自主神经功能障碍合并主导性的帕金森综合征 (MSA-P) 或小脑共济失调 (MSA-C) (Gilman, 2008)。PD患者主要表现为运动功能减退-僵硬表型 (Berg, 2018),而患有DLB的患者表现为认知障碍和运动障碍的混合 (McKeith, 2017)。没有减缓疾病进展的有效疗法 (Levin, 2016)。抑制 α -突触核蛋白聚集是针对 α -突触核蛋白病的关键病理生理过程的合理治疗干预 (Wong, 2017; Meissner, 2019)。

[0005] 据信, α -突触核蛋白病对神经细胞的病理影响是由 α -突触核蛋白 (寡聚物) 的小聚集体的形成和随后的膜孔形成诱导的。 α -突触核蛋白寡聚物已经被显示是最相关的神经毒性物质,并且被国际专利申请号PCT/EP2009/004144中公开的化合物所靶向。一种特定的化合物anle138b,一种小分子化合物,在 α -突触核蛋白病的动物模型中显示出强烈的疾病改善作用。在那些研究中,anle138b显示出高口服生物利用度和血脑屏障渗透,导致脑中anle138b的水平比血浆中高5倍 (Wagner, 2013)。在一系列不同的小鼠模型中,anle138b在体内强烈抑制寡聚物积累、神经元变性和疾病进展 (Wagner, 2013; Martinez Hernandez, 2018; Wagner, 2015; Brendel, 2019; Levin, 2014; Heras-Garvin, 2019; Wegrzynowicz, 2019)。

[0006] Anle138b是一种高度亲脂性分子,这可以解释其穿过血脑屏障并进入靶细胞的能力,然而这是制剂开发的挑战。具有低进食/禁食效应的可用于人类施用的口服药物组合物将是有益的。

发明概述

[0007] 本文提供了一种药物组合物,包含:
至少一种具有通式 (A) 或 (A*) 的化合物



[0008] (A) (A*)

或其立体异构体、外消旋体、水合物或溶剂化物，

其中

R选自氢；C₁₋₄烷基；和-C₁₋₄亚烷基-卤素；

Hal选自F、Cl、Br和I；并且

R^{E7}和R^{E8}独立地是H或F；

和药学上可接受的赋形剂，其中所述赋形剂包含脂肪酸和聚乙二醇的至少一种单酯和/或脂肪酸和聚乙二醇的至少一种二酯，

其中

脂肪酸独立地选自C₈-C₂₂脂肪酸；并且

聚乙二醇独立地选自包含约20个至约40个氧化乙烯单元的聚乙二醇。在一些实施方案中，PEG包含约32个氧化乙烯单元。在一些实施方案中，脂肪酸独立地选自C₈-C₁₈脂肪酸。

[0009] 在特定实施方案中，药物组合物包含化合物，其中R、R^{E7}和R^{E8}中的每一个是H并且Hal是Br，所述化合物具有通式(B)、(B*)



[0010] (B) (B*)

或其混合物。

[0011] 赋形剂还可以包含脂肪酸的甘油单酯、脂肪酸的甘油二酯和/或脂肪酸的甘油三酯，其中脂肪酸独立地选自C₈-C₂₂脂肪酸。赋形剂还可以包含聚乙二醇(PEG)，其包含约20个至约40个氧化乙烯单元，并且在具体实施方案中包含约32个氧化乙烯单元。在一些实施方案中，脂肪酸独立地选自C₈-C₁₈脂肪酸。

[0012] 在一些实施方案中，赋形剂包含脂肪酸和聚乙二醇的单酯和/或脂肪酸和聚乙二醇的二酯的混合物，其中脂肪酸可以衍生自天然来源，例如包括椰子油和/或氢化椰子油的植物来源。在特定实施方案中，赋形剂包含脂肪酸和聚乙二醇的单酯和/或脂肪酸和聚乙二醇的二酯的混合物，其中脂肪酸包含高达15wt%的辛酸(C8)、高达12wt%的癸酸(C10)、30wt%至50wt%的月桂酸(C12)、5wt%至25wt%的肉豆蔻酸(C14)、4wt%至25wt%的棕榈酸(C16)和5wt%至35wt%的硬脂酸(C18)。

[0013] 在一些实施方案中，赋形剂包含约50wt%至约80wt%、优选地约60wt%至约75wt%、更优选地约72wt%的脂肪酸和聚乙二醇的至少一种单酯和/或脂肪酸和聚乙二醇的至少一种二酯。在一些实施方案中，赋形剂还包含约10wt%至约30wt%、优选地约15wt%至约25wt%、更优选地约20wt%的脂肪酸的甘油单酯、脂肪酸的甘油二酯和/或脂肪酸的甘油三酯。在一些

实施方案中,赋形剂还包含约5wt%至约20wt%、优选地约5wt%至约10wt%、更优选地约8wt%的包含约20个至约40个氧化乙烯单元或约32个氧化乙烯单元的聚乙二醇。

[0014] 赋形剂可以具有在约33℃至约64℃、优选地约35℃至约55℃、更优选地约42.5℃至约47.5℃、甚至更优选地约44℃的范围内的熔融范围。在一些实施方案中,赋形剂具有约1至约16、优选地从约7至约14、约11或约14的亲水亲脂平衡 (HLB)。

[0015] 获得赋形剂的工艺不受限制。赋形剂可以通过例如聚乙二醇和脂肪酸的甘油三酯之间的醇解反应或通过氢化植物油 (例如氢化椰子油) 与PEG或棕榈仁油与PEG (例如PEG-32) 的聚乙二醇解 (polyglycolysis) 获得。

[0016] 在一些实施方案中,药物组合物包含基于100wt%的总药物组合物约3wt%至约5wt%的具有通式 (A) 或 (A*) 的化合物或其混合物和约95wt%至约97wt%的赋形剂。在特定实施方案中,药物组合物包含基于100wt%的总药物组合物约3wt%至约5wt%的具有通式 (B) 或 (B*) 的化合物或其混合物和约95wt%至约97wt%的赋形剂。

[0017] 还提供了包含本文所描述的药物的口服剂型。口服剂型可以呈胶囊的形式,所述胶囊例如HPMC胶囊或明胶胶囊。在一些实施方案中,口服剂型包含从约1mg至约100mg的化合物,即式 (A)、式 (A*) 或其混合物或式 (B)、式 (B*) 或其混合物的化合物,从约5mg至约50mg的化合物,或从约10mg至约30mg的化合物。

[0018] 本文还提供了治疗或预防与蛋白质聚集相关的疾病和/或神经退行性疾病例如 α -突触核蛋白病的方法,其中将治疗有效量的本文公开的药物组合物或口服剂型施用于有相应需要的患者。还提供了用于治疗或预防与蛋白质聚集相关的疾病和/或神经退行性疾病、例如用于治疗或预防 α -突触核蛋白病的药物组合物或口服剂型。此外,提供了选自式 (A)、式 (A*) 或其混合物或式 (B)、式 (B*) 或其混合物的化合物,以及包含脂肪酸和聚乙二醇的至少一种单酯和/或脂肪酸和聚乙二醇的至少一种二酯的药学上可接受的赋形剂,

[0019] 其中脂肪酸独立地选自C₈-C₂₂脂肪酸;并且

聚乙二醇独立地选自包含约20个至约40个氧化乙烯单元的聚乙二醇,

用于制备用于治疗或预防与蛋白质聚集相关的疾病和/或神经退行性疾病的药物,例如用于治疗或预防 α -突触核蛋白病的药物。 α -突触核蛋白病可以选自多系统萎缩 (MSA)、帕金森病 (PD) 或路易体痴呆 (DLB),优选地多系统萎缩 (MSA)。药物组合物或药物可以口服施用,并且在不考虑食物摄入的情况下被施用于受试者。

[0020] 还提供了根据以下条款中任一项的药物组合物、单位剂型和方法:

1. 一种药物组合物,包含式 (A)、式 (A*) 的化合物或其混合物以及赋形剂,所述赋形剂包含月桂酰基聚氧基-32甘油酯,所述月桂酰基聚氧基-32甘油酯包含甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯、PEG脂肪酸单酯和/或PEG脂肪酸二酯以及游离PEG的混合物。

[0021] 2. 根据条款1所述的药物组合物,包含式 (B)、式 (B*) 的化合物或其混合物以及赋形剂,所述赋形剂包含月桂酰基聚氧基-32甘油酯,所述月桂酰基聚氧基-32甘油酯包含甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯、PEG脂肪酸单酯和/或PEG脂肪酸二酯以及游离PEG的混合物。

[0022] 3. 根据条款2所述的药物组合物,包含约50mg至约300mg的式 (B)、式 (B*) 的化合物或其混合物。

[0023] 4. 一种口服剂型,包含根据条款1-3,特别是根据条款2或3中任一项所述的药物组合物。

[0024] 5. 根据条款4所述的口服剂型,其中在单剂量施用于禁食健康受试者时,包含50mg化合物的口服剂型提供约54.3 ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max},包含100mg化合物的口服剂型提供约156ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max},包含200mg化合物的口服剂型提供约458ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max},或包含300mg化合物的口服剂型提供约704ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max}。

[0025] 6. 根据条款4或条款5所述的口服剂型,其中在单剂量施用于禁食健康受试者时,包含50mg化合物的口服剂型提供约113ng*h/mL的anle138b的几何平均血浆AUC(0-24),包含100mg化合物的口服剂型提供约366ng*h/mL的anle138b的几何平均血浆AUC(0-24),包含200mg化合物的口服剂型提供约1090ng*h/mL的anle138b的几何平均血浆AUC(0-24),或包含300mg化合物的口服剂型提供约1650ng*h/mL的anle138b的几何平均血浆AUC(0-24)。

[0026] 7. 根据条款4-6中任一项所述的口服剂型,其中在单剂量施用于禁食健康受试者时,包含50mg化合物的口服剂型提供约3.94小时的anle138b的几何平均血浆T_{1/2},包含100mg口服剂型的组合物提供约10.79小时的anle138b的几何平均血浆T_{1/2},包含200mg化合物的口服剂型提供约12.76小时的anle138b的几何平均血浆T_{1/2},或包含300mg化合物的口服剂型提供约16.22小时的anle138b的几何平均血浆T_{1/2}。

[0027] 8. 根据条款4所述的口服剂型,其中在持续至少7天每天一次施用于禁食健康受试者时,包含100mg化合物的口服剂型在第1天提供约135ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max},并且在第7天提供约70.9 ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max},包含200mg化合物的口服剂型在第1天提供约447ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max},并且在第7天提供约128ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max},或包含300mg化合物的口服剂型在第1天提供约910ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max},并且在第7天提供约307ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max}。

[0028] 9. 根据条款4或条款8所述的口服剂型,其中在持续至少7天每天一次施用于禁食健康受试者后,包含100mg化合物的口服剂型在第1天提供约261ng*h/mL的anle138b的几何平均血浆AUC(0-tau),并且在第7天提供约141ng*h/mL的anle138b的几何平均血浆AUC(0-tau),包含200mg化合物的口服剂型在第1天提供约905ng*h/mL的anle138b的几何平均血浆AUC(0-tau),并且在第7天提供约308ng*h/mL的anle138b的几何平均血浆AUC(0-tau),或包含300mg化合物的口服剂型在第1天提供约2210ng*h/mL的anle138b的几何平均血浆AUC(0-tau),并且在第7天提供约633ng*h/mL的anle138b的几何平均血浆AUC(0-tau)。

[0029] 10. 根据条款4或条款8-9中任一项所述的口服剂型,其中在持续至少7天每天一次施用于禁食健康受试者后,包含100mg化合物的口服剂型在第7天提供约4.23小时的anle138b的几何平均血浆T_{1/2},包含200mg化合物的口服剂型在第7天提供约9.48小时的anle138b的几何平均血浆T_{1/2},或包含300mg化合物的口服剂型在第7天提供约6.07小时的anle138b的几何平均血浆T_{1/2}。

[0030] 11. 根据条款4所述的口服剂型,其中在禁食条件下单剂量施用于健康受试者后,包含150mg化合物的口服剂型提供约442ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max}和/或约896ng*h/mL的anle138b的几何平均血浆AUC(0-24)和/或约11.3小时的anle138b的几何平均血浆T_{1/2}。

[0031] 12. 根据条款4所述的口服剂型,其中在进食条件下单剂量施用于健康受试者后,

包含150mg化合物的口服剂型提供约196ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max}和/或约641ng*h/mL的anle138b的几何平均血浆AUC (0-24) 和/或约15.22小时的anle138b的几何平均血浆T_{1/2}。

[0032] 13. 根据条款4所述的口服剂型,其中在进食条件下持续连续7天每天一次向患者施用包含150mg化合物的组合物后,在第1天提供约462ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max}和/或约1040ng*h/mL的anle138b的AUC (0-24)。

[0033] 14. 根据条款4所述的口服剂型,其中在进食条件下持续连续7天每天一次向患者施用包含150mg化合物的口服剂型后,在第7天提供约160ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max}和/或约388ng*h/mL的anle138b的AUC (0-24) 和/或约11.7 h的anle138b的T_{1/2}。

[0034] 15. 根据条款4所述的口服剂型,其中在进食条件下持续连续7天每天一次向患者施用包含300mg化合物的组合物后,在第1天提供约933ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max}和/或约2500ng*h/mL的anle138b的AUC (0-24)。

[0035] 16. 根据条款4所述的口服剂型,其中在进食条件下持续连续7天每天一次向患者施用包含300mg化合物的组合物后,在第7天提供约365ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max}和/或约722ng*h/mL的anle138b的AUC (0-24) 和/或约12.1 h的anle138b的T_{1/2}。

[0036] 17. 根据条款4所述的口服剂型,其中在禁食条件下持续连续7天每天两次向患者施用包含150mg化合物的组合物后,在第1天提供约546ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max}和/或约993ng*h/mL的anle138b的AUC (0-24)。

[0037] 18. 根据条款4所述的口服剂型,其中在禁食条件下持续连续7天每天两次向患者施用包含150mg化合物的组合物后,在第7天提供约182ng/mL的anle138b的几何平均血浆C_{max}和/或约297ng*h/mL的anle138b的AUC (0-24) 和/或约14.2小时的anle138b的T_{1/2}。

[0038] 19. 根据条款1-3中任一项所述的药物组合物或根据条款4-18中任一项所述的口服剂型,用于治疗或预防与蛋白质聚集相关的疾病和/或神经退行性疾病。

[0039] 20. 根据条款19所述的用于使用的药物组合物或用于使用的口服剂型,其中所述疾病是 α -突触核蛋白病,例如其中所述突触核蛋白病是多系统萎缩(MSA)、帕金森病(PD)或路易体痴呆(DLB),优选地多系统萎缩(MSA)。

[0040] 21. 一种治疗或预防与蛋白质聚集相关的疾病和/或神经退行性疾病的方法,所述方法包括向有相应需要的受试者施用治疗有效量的根据条款1-3中任一项所述的药物组合物或根据条款4-18中任一项所述的口服剂型。

[0041] 22. 根据条款21所述的方法,其中所述疾病是 α -突触核蛋白病,例如其中所述突触核蛋白病是多系统萎缩(MSA)、帕金森病(PD)或路易体痴呆(DLB),优选地多系统萎缩(MSA)。

[0042] 口服剂型可以以一个或更多个单位施用,其中每个单位包含约10mg至约50mg、或约10mg、或30mg的式(B)、式(B*)的化合物或其混合物。

附图说明

[0043] 图1是显示纳米研磨的anle138b的粒度分布的图。Y轴是体积(%),x轴是以对数标度的粒度(μ m)。

[0044] 图2A-图2D是示出了实施例1.2中描述的大鼠制剂研究中每组3只大鼠中的每一只

的PK C_{max}概况的图。

[0045] 图3是在健康志愿者中单剂量DP后anle138b的血浆浓度的对数图。

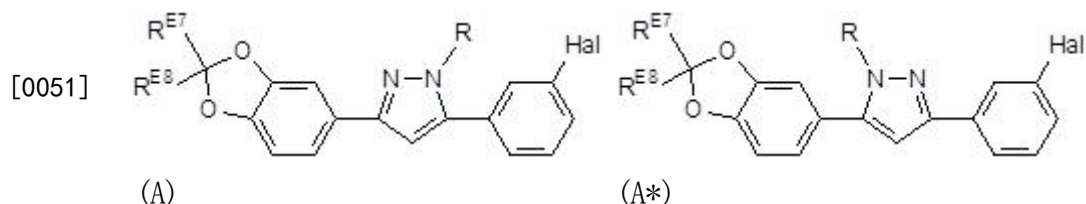
[0046] 图4A和图4B是健康志愿者中第1天(4A)和第7天(4B)的anle138b DP的多剂量血浆浓度的对数图。

[0047] 图5是食物对anle138b DP的单剂量血浆浓度的影响的对数图。

[0048] 本公开内容涉及一种药物组合物,包含至少一种具有通式(A)或(A*)的化合物,和药学上可接受的赋形剂,其中所述赋形剂包含脂肪酸和聚乙二醇的至少一种单酯和/或脂肪酸和聚乙二醇的至少一种二酯。

[0049] 根据本公开内容的组合物具有有利的性质,包括安全性、良好的生物利用度和/或食物摄入对生物利用度的影响很小或没有影响,特别是如通过AUC测量的。

[0050] 本文公开的药物组合物包括作为活性药物成分(API)的在PCT/EP2009/004144中公开的具有通式(A)或(A*)的双环化合物。



或其立体异构体、外消旋体、水合物或溶剂化物,

其中

R选自氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄亚烷基-卤素;

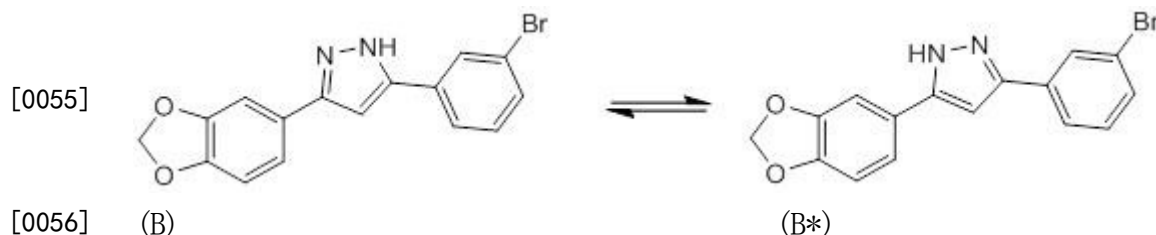
Hal是F、Cl、I或Br;并且

R^{E7}和R^{E8}中的每一个独立地是H或F。

[0052] 在一些实施方案中,R^{E7}、R^{E8}和R中的每一个是氢(H)。

[0053] 在一些实施方案中,Hal是Br。

[0054] 在一些实施方案中,API是anle138b。如本文所用,“anle138b”是通式(A)和通式(A*)的二苯基-吡唑子类。它的化学名称是3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-5-(3-溴苯基)-1H-吡唑,并且它作为具有下式(B)和(B*)的互变异构体存在



Anle138b代表了一种一流的化合物,其基于与沿着淀粉样蛋白生成途径错误折叠相关的结构表位的高亲和力结合来调节毒性寡聚物。已经表明,结合使毒性寡聚物不稳定,阻止膜中寡聚物孔的形成,并且阻断 α -突触核蛋白聚集的朊病毒样传播(Wagner;2013; Martinez Hernandez;2018;Camilleri;2020;Ghio, 2019)。Anle138b显示出与病理聚集体的结构依赖性结合,并且在体外和体内强烈抑制 α -突触核蛋白以及其他疾病相关淀粉样蛋白诸如朊病毒蛋白、A β (淀粉样蛋白 β ,A β)和tau的病理性寡聚物的形成(Wagner, 2013; Martinez Hernandez, 2018;Camilleri, 2020;Ghio, 2019;Deeg, 2015;Reiner, 2018;

Wagner, 2015)。还通过以多微秒时间标度的全原子分子动力学模拟研究了anle138b的分子作用模式。这项工作提供了对anle138b结合机制的深入了解。anle138b显示出结合至小的寡聚物及其在肽聚集体形成过程期间直接调节这些结构的能力。重要的是,anle138b不与单体结合,并且因此不干扰其生理功能。不希望受理论束缚,anle138b显示出减少寡聚物中分子间氢键的总数,不利于聚集状态的采样,并且重塑小寡聚物肽聚集体内的构象分布(Matthes, 2017)。

[0057] 原则上,至少一种具有通式(A)或(A*)的化合物或其任何立体异构体、外消旋体、水合物或溶剂化物可以用于制备本文公开的药物组合物。

[0058] 应当理解,至少一种具有通式(A)或(A*)的化合物的任何互变异构体、结晶形式或无定形形式可以用于制备本文公开的药物组合物。

[0059] 在优选的实施方案中,anle138b(式(B)、式(B*)或混合物)用于制备本文公开的药物组合物。

[0060] 根据本发明,术语“制剂”和“药物组合物”可以互换使用,并且涉及用于施用于受试者,优选地人类患者的组合物。“药学上可接受的赋形剂”意指无毒的固体、半固体或液体载体或稀释剂。在一些实施方案中,相对于未配制的化合物而言,赋形剂赋予组合物增强的生物利用度。本文公开的药物组合物包含至少一种具有通式(A)、(A*)的化合物或其混合物和药学上可接受的赋形剂,其中所述赋形剂包含脂肪酸和聚乙二醇(PEG)的至少一种单酯和/或脂肪酸和聚乙二醇(PEG)的至少一种二酯。另外,赋形剂还可以包含甘油酯,诸如脂肪酸的甘油单酯、脂肪酸的甘油二酯、脂肪酸的甘油三酯或其混合物。此外,赋形剂还可以包含不与脂肪酸反应的聚乙二醇(PEG)(即,“游离聚乙二醇”或“游离PEG”)。

[0061] 在一种实施方案中,赋形剂包含聚乙二醇(PEG)脂肪酸酯(特别是脂肪酸和聚乙二醇的至少一种单酯以及脂肪酸和聚乙二醇的至少一种二酯)、甘油酯(特别是脂肪酸的甘油单酯、脂肪酸的甘油二酯和脂肪酸的甘油三酯)和游离聚乙二醇。

[0062] 分别存在于脂肪酸和聚乙二醇的单酯和/或二酯、甘油酯和游离聚乙二醇中的聚乙二醇和脂肪酸可以相同或不同。为了易于制造,分别存在于PEG脂肪酸酯、甘油酯和游离聚乙二醇中的聚乙二醇和脂肪酸是相同的。

[0063] 赋形剂中脂肪酸和PEG的至少一种单酯和/或二酯的量没有特别限制,并且优选地在从约50wt%至约80wt%、更优选地约60wt%至约75wt%的范围内、甚至更优选地约72wt%。在优选的实施方案中,赋形剂包含约10wt%至约30wt%、更优选地约15wt%至约25wt%、甚至更优选地约20wt%的甘油酯。优选地,赋形剂包含约5wt%至约20wt%、更优选地约5wt%至约10wt%、甚至更优选地约8wt%的游离聚乙二醇,例如PEG 1500。在一些实施方案中,赋形剂包含约72wt%的脂肪酸和PEG的至少一种单酯和/或二酯、约20wt%的甘油酯和约8wt%的游离PEG。

[0064] 本发明的药物组合物中的脂肪酸和PEG的至少一种单酯和/或二酯、甘油酯和游离聚乙二醇的全部被认为是赋形剂的一部分,并且在确定上述量时被考虑。

[0065] 脂肪酸是具有脂族链的单羧酸。脂族链可以是支链的或直链的,并且通常是直链的。在一种实施方案中,脂族链可以包含羟基基团取代基。可以使用单一类型的脂肪酸或脂肪酸混合物作为本发明中的脂肪酸。由于容易获得,因此可以选择脂肪酸的混合物。

[0066] 脂肪酸可以是不饱和的(即包含碳-碳双键)或饱和的,通常是饱和的。如果使用脂肪酸的混合物,则脂肪酸将优选地主要是饱和的,例如,混合物将包含至少75wt%的饱和脂

肪酸,更优选地至少80wt%的饱和脂肪酸。

[0067] 脂肪酸的组成尤其通过其脂族链的长度来鉴定。脂肪酸通常具有长度为8个至22个碳(C₈-C₂₂)并且在某些实施方案中长度为8个至18个碳(C₈-C₁₈)的脂族链。合适的脂肪酸的实例包括辛酸(C8:0)、癩酸(C10:0)、月桂酸(C12:0)、肉豆蔻酸(C14:0)、棕榈酸(C16:0)、硬脂酸(C18:0)、油酸(C18:1)、亚油酸(C18:2)、 γ -亚油酸(C18:3)、蓖麻油酸(C18:1, (OH))、花生酸(C20:0)和/或山嵛酸(C22:0)。优选地,脂肪酸包括月桂酸(C12:0)。更优选地,脂肪酸包括月桂酸(C12:0)与肉豆蔻酸(C14:0)、棕榈酸(C16:0)和/或硬脂酸(C18:0)组合,并且任选地与辛酸(C8:0)和/或癩酸(C10:0)组合。甚至更优选地,脂肪酸包括月桂酸(C12:0)、肉豆蔻酸(C14:0)、棕榈酸(C16:0)和硬脂酸(C18:0)以及任选地辛酸(C8:0)和/或癩酸(C10:0)。另外优选地,脂肪酸包括辛酸(C8:0)、癩酸(C10:0)、月桂酸(C12:0)、肉豆蔻酸(C14:0)、棕榈酸(C16:0)和硬脂酸(C18:0)。(C_x:y)是用于脂肪酸的符号,其中x是指脂肪酸链中的碳原子的数量,并且y是指脂肪酸链中的不饱和碳键的数量。

[0068] 在下文中,重量百分比是基于脂肪酸的总重量。

[0069] 辛酸可以不存在。在优选的实施方案中,脂肪酸包括辛酸,优选地以至少0.5wt%、更优选地至少1wt%、甚至更优选地至少3wt%的量。优选地,脂肪酸包括至多20wt%、更优选地至多15wt%、甚至更优选地至多10wt%的辛酸。脂肪酸优选地包含至多15wt%的辛酸。

[0070] 癩酸可以不存在。在优选的实施方案中,脂肪酸包括癩酸,优选地以至少0.5wt%、更优选地至少1wt%、甚至更优选地至少3wt%的量。优选地,脂肪酸包括至多20wt%、更优选地至多15wt%、甚至更优选地至多10wt%的癩酸。脂肪酸优选地包含至多12wt%的癩酸。

[0071] 在优选的实施方案中,脂肪酸包括月桂酸,优选地以至少20wt%、更优选地至少30wt%、甚至更优选地至少40wt%的量。优选地,脂肪酸包括至多60wt%月桂酸、更优选地至多50wt%的月桂酸。脂肪酸优选地包含30wt%至50wt%的月桂酸。

[0072] 在优选的实施方案中,脂肪酸包括肉豆蔻酸,优选地以至少1wt%、更优选地至少5wt%、甚至更优选地至少10wt%的量。优选地,脂肪酸包括至多40wt%、更优选地至多30wt%、甚至更优选地至多25wt%的肉豆蔻酸。脂肪酸优选地包含5wt%至25wt%的肉豆蔻酸。

[0073] 在优选的实施方案中,脂肪酸包括棕榈酸,优选地以至少1wt%、更优选地至少4wt%、甚至更优选地至少5wt%、进一步优选地至少10wt%的量。优选地,脂肪酸包括至多40wt%、更优选地至多30wt%、甚至更优选地至多25wt%的棕榈酸。脂肪酸优选地包含4wt%至25wt%的棕榈酸。

[0074] 在优选的实施方案中,脂肪酸包括硬脂酸,优选地以至少1wt%、更优选地至少5wt%、甚至更优选地至少10wt%的量。优选地,脂肪酸包括至多40wt%、更优选地至多35wt%、甚至更优选地至多30wt%、进一步优选地至多25wt%的硬脂酸。脂肪酸优选地包含5wt%至35wt%的硬脂酸。

[0075] 还设想了一种或更多种上述脂肪酸的混合物。

[0076] 典型组合物中的脂肪酸的混合物可以举例说明(以重量百分比,wt%计,基于脂肪酸的总重量)如下:

高达15wt%的辛酸、

高达12wt%的癩酸、

30wt%至50wt%的月桂酸,

5wt%至25wt%的肉豆蔻酸,
4wt%至25wt%的棕榈酸,和
5wt%至35wt%的硬脂酸。

[0077] 脂肪酸可以是天然或合成来源的,优选地天然来源的。一些脂肪酸在植物脂肪和动物脂肪中是丰富的。非限制性的实例包括椰子油、棕榈仁油、向日葵油、米糠油、红花油、芝麻油、花生油、棕榈油、橄榄油、大豆油、葡萄籽油、亚麻籽油、大豆油、牛油、妥尔油、豆类油、可可脂、乳木果油及其混合物。优选地,脂肪酸是椰子油、棕榈仁油或其混合物,更优选地椰子油。还可以使用氢化脂肪酸,诸如氢化椰子油或氢化棕榈仁油,优选地氢化椰子油。

[0078] 聚乙二醇(PEG)是具有式 $H-(O-CH_2CH_2)_n-OH$ 的化合物。它还被称作聚氧化乙烯或Macrogol。氧化乙烯重复单元的平均数(n)可以变化并且可以在例如从约6至约200、优选地约6至约100、更优选地约6至约40、甚至更优选地约20至40的范围内。在一些实施方案中,PEG具有平均约32个乙二醇单元(即PEG-32)。脂肪酸和PEG的单酯和/或二酯的PEG可以包括不同长度的PEG链,即不同量的乙二醇(氧化乙烯,EO)单元。本文公开的脂肪酸和PEG的单酯和/或二酯可以具有分子量为从约300 g/mol(Da)至约2000 g/mol(Da)的PEG。在一些实施方案中,PEG具有约260 g/mol至约10,000 g/mol、优选地约260 g/mol至约4,400 g/mol、更优选地约260 g/mol至约1,800 g/mol、甚至更优选地约880至1,800 g/mol的分子量。在一些实施方案中,PEG具有约1500g/mol的分子量。

[0079] 在一些实施方案中,赋形剂包含脂肪酸和PEG的单酯和二酯,各自具有如上文定义的脂肪酸和具有约32个乙二醇单元的PEG。脂肪酸可以是辛酸(C_8)、癸酸(C_{10})、月桂酸(C_{12})、肉豆蔻酸(C_{14})、棕榈酸(C_{16})和/或硬脂酸(C_{18})。在一些实施方案中,优选的脂肪酸包括月桂酸(C_{12})。在一些实施方案中,甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯包含甘油和脂肪酸组分,所述脂肪酸组分包括辛酸(C_8)、癸酸(C_{10})、月桂酸(C_{12})、肉豆蔻酸(C_{14})、棕榈酸(C_{16})和/或硬脂酸(C_{18}),优选地包括月桂酸(C_{12})。

[0080] 赋形剂通常是非水性的。它可以呈在性质上为两亲性的半固体蜡质材料的形式。由于其结构,赋形剂是表面活性的。

[0081] 赋形剂通常是混合物,使得存在其熔融的范围而不是特定的熔点。赋形剂的熔融范围可以在约33℃至约64℃、优选地约35℃至约55℃、更优选地约42.5℃至约47.5℃、甚至更优选地约44℃的范围内。如果赋形剂包含化合物的混合物,则它通常将表现出熔融范围而不是限定的熔点。在一些实施方案中,本文公开的赋形剂包含混合物,例如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯以及PEG脂肪酸酯,并且表现出具有约38℃的起始熔融温度和约43℃的峰值熔融温度的熔融范围。

[0082] 赋形剂还可以通过其HLB值(亲水-亲脂平衡)来表征。例如,HLB值可以在从约1至约16、优选地从约7至约14、更优选地约11至约14、或11或14的范围内。

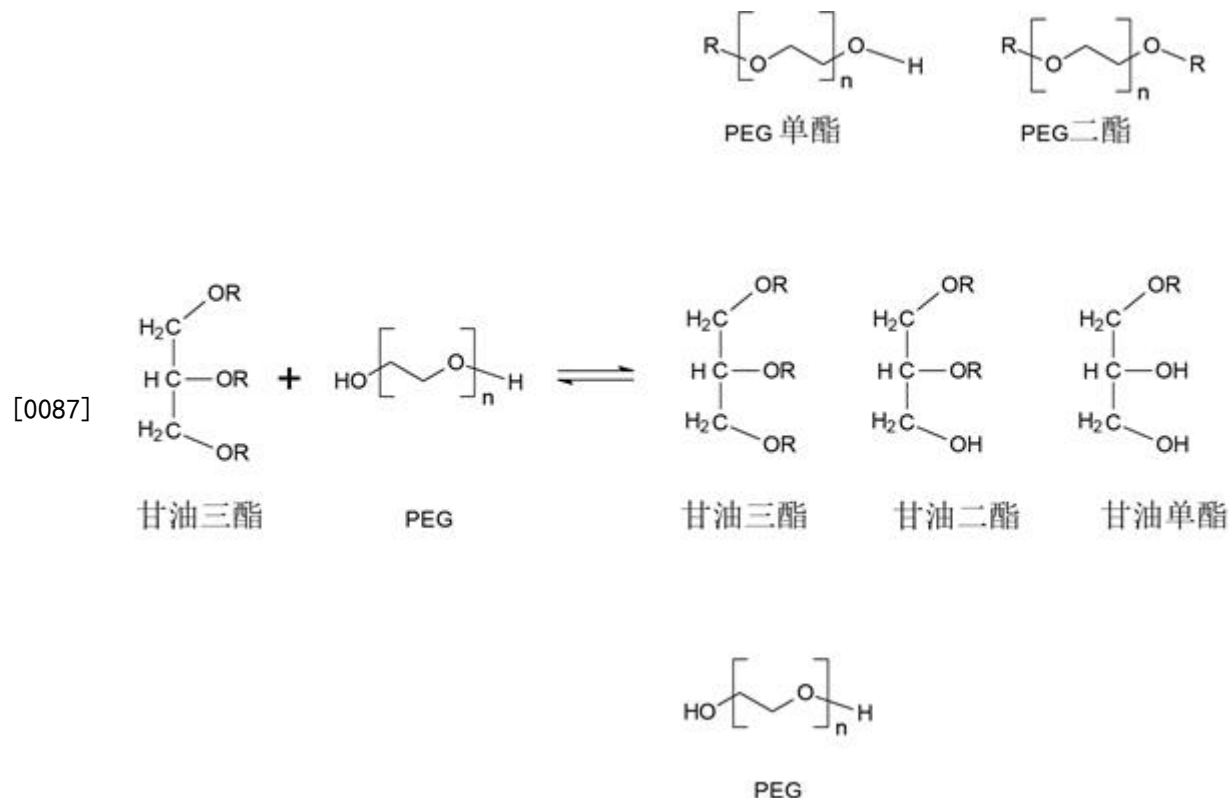
[0083] 技术人员可以通过选择适当的熔点和HLB来改变递送性质(例如,立即释放、持续释放)。在特定实施方案中,赋形剂和API在体温作为乳液存在。

[0084] 优选的赋形剂类型是聚氧甘油酯(polyoxylglyceride)。聚氧甘油酯例如以商品名Gelucire®诸如Gelucire® 43/01(脂肪酸的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯(C_8 至 C_{18} USP“硬脂肪”))、Gelucire® 44/14(月桂酰基聚氧基-32甘油酯)、Gelucire® 48/16(聚乙二醇单硬脂酸酯)、Gelucire® 50/13(硬脂酰基聚氧基-32甘油酯)和Gelucire® 59/14(月桂酰基聚

氧基-32甘油酯和PEG 6000的混合物)可获得。在优选的实施方案中,赋形剂是Gelucire® 44/14。

[0085] 关于月桂酰基聚氧甘油酯和其他相关聚合物的信息可以在例如Panigrahi, 2017, Jannin, 2009和Strickley, 2004中找到。

[0086] 赋形剂可以通过任何合适的方法合成。在一种实施方案中,赋形剂可以通过脂肪酸甘油酯和聚乙二醇之间的部分醇解,例如任选地氢化的椰子油和/或任选地氢化的棕榈仁油和聚乙二醇诸如PEG-32之间的部分醇解来制备。可能的反应如以下方案所示:



[0088] “PEG单酯” 脂肪酸和聚乙二醇的单酯

“PEG二酯” 脂肪酸和聚乙二醇的二酯

“甘油三酯” 脂肪酸的甘油三酯

“甘油二酯” 脂肪酸的甘油二酯

“甘油单酯” 脂肪酸的甘油单酯

“PEG” 聚乙二醇

在方案中,R表示至少一种脂肪酸的残基(即-C(O)-R*,其中R*是任选地被羟基基团取代的脂肪酸的脂族链),并且n表示PEG中重复的氧化乙烯单元的数量。脂肪酸HO-C(O)-R*如上文所定义。

[0089] 在特定实施方案中,赋形剂通过氢化植物油与PEG例如任选地氢化的椰子油或任选地氢化的棕榈仁油与聚乙二醇诸如PEG-32的聚乙二醇解来获得。在另一种实施方案中,赋形剂可以通过多元醇与脂肪酸的酯化来获得。例如,甘油与脂肪酸的酯化、聚乙二醇(PEG)与脂肪酸的酯化和混合。游离PEG可以存在于赋形剂中。如果需要,可以添加另外的游离聚乙二醇。

[0090] 药物组合物中具有通式(A)和/或(A*)的化合物和赋形剂的量没有特别限制。药物

组合物可以例如包含约2wt%至约10wt%、优选地约3wt%至约5wt%的具有通式(A)和/或(A*)的化合物。药物组合物可以包含基于100wt%的总药物组合物约90wt%至约98wt%(优选地约95wt%至约97wt%)的赋形剂。

[0091] 在一些实施方案中,药物组合物包含约90wt%至约98wt%、优选地约95wt%至约97wt%的赋形剂(其为月桂酰基聚氧基-32甘油酯)和约2wt%至约10wt%、优选地约3wt%至约5wt%的具有通式(A)和/或(A*)的化合物。在特定实施方案中,药物组合物包含约90wt%至约98wt%、优选地约95wt%至约97wt%的赋形剂(其为月桂酰基聚氧基-32甘油酯)和约2wt%至约10wt%、优选地约3wt%至约5wt%的具有通式(B)和/或(B*)的化合物。

[0092] 考虑到个体患者的临床状况、药物组合物的递送部位、施用的方法、施用的时间表和从业人员已知的其他因素,药物组合物以与良好医疗实践一致的方式被配制和给药。因此,用于本文目的的药物组合物的“有效量”由这样的考虑因素确定。

[0093] 本文公开的药物组合物优选地被配制用于口服施用,并且可以是以呈片剂、胶囊、囊片及类似物、优选地胶囊的单位剂量。

[0094] 在一种实施方案中,单位剂型包含从5mg至100mg、或从10mg至75mg、或从10mg至50mg、或10mg或30mg的具有通式(A)、(A*)的化合物或其混合物。在特定实施方案中,单位剂型包含从5mg至100mg、或从10mg至75mg、或从10mg至50mg、或10mg或30mg的具有通式(B)、(B*)的化合物或其混合物。

[0095] 本发明的药物组合物用于医学。特别地,本发明的药物组合物用于治疗或预防与蛋白质聚集相关的疾病和/或神经退行性疾病。

[0096] 具有通式(A)和/或(A*)的化合物可以用于制备本发明的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗或预防与蛋白质聚集相关的疾病和/或神经退行性疾病。在特定实施方案中,具有通式(B)和/或(B*)的化合物用于制备本发明的药物组合物。

[0097] 在另一种实施方案中,本发明涉及一种治疗或预防与蛋白质聚集相关的疾病和/或神经退行性疾病的方法,所述方法包括向有相应需要的患者施用治疗有效量的本发明的药物组合物。在特定实施方案中,所述方法包括施用包含具有通式(B)和/或(B*)的化合物的药物组合物。

[0098] 与蛋白质聚集相关的疾病通过存在至少一种蛋白质或其片段或衍生物的聚集形式来表征,其中所述蛋白质选自 α -突触核蛋白、朊病毒蛋白、 $A\beta$ (淀粉样蛋白 β , $A\beta$)、tau、淀粉样蛋白前体蛋白(APP)、超氧化物歧化酶、免疫球蛋白、淀粉样蛋白-A、甲状腺素运载蛋白、 β 2-微球蛋白、胱抑素C、载脂蛋白A1、TDP-43、胰岛淀粉样蛋白多肽、ANF、凝溶胶蛋白、胰岛素、溶菌酶、纤维蛋白原、亨廷顿蛋白和共济失调蛋白以及其他具有poly-Q延伸的蛋白质组成的组。优选地 α -突触核蛋白、朊病毒蛋白、 $A\beta$ (淀粉样蛋白 β , $A\beta$)和tau,更优选地 α -突触核蛋白。

[0099] 疾病的实例包括但不限于帕金森病、多系统萎缩、路易体痴呆(DLB)、朊病毒病、阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、脊髓小脑共济失调和其他poly-Q疾病、遗传性脑淀粉样血管病、家族性淀粉样多发性神经病、原发性系统性淀粉样变性(AL淀粉样变性)、反应性系统性淀粉样变性(AA淀粉样变性)、II型糖尿病、注射定位的淀粉样变性、 β -2微球蛋白淀粉样变性、遗传性非神经性淀粉样变性和芬兰遗传性系统性淀粉样变性。优选地,所述疾病是帕金森病、多系统萎缩(MSA)或路易体痴呆(DLB)。

[0100] 如本文所用,术语“治疗”和“治疗方法”以及其不同形式包括预防性(preventative)(例如,预防性(prophylactic))、治愈性或姑息性的治疗。如本文所用,术语“治疗”包括减轻或减少状况、疾病或紊乱的至少一种不利或负面作用或症状。该状况、疾病或紊乱可以是神经退行性疾病,包括 α -突触核蛋白病,例如MSA、PD、DLB及类似物。

[0101] 术语“施用”意指向患者提供本发明的药物组合物或单位剂量。

[0102] 术语“治疗有效量”是指化合物,例如具有通式(A)和/或(A*)或通式(B)和/或(B*)的化合物的量,该量在施用时足以引发临床医生正寻求的细胞、组织、系统、动物或人的生物学应答或医学应答。

[0103] 术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用,例如,指哺乳动物受试者,优选地人类或人类患者。

[0104] 除非另有特别说明,否则单数形式“一(a)”、“一(an)”和“该”可以指复数冠词。

[0105] 术语“wt%”是指药物组合物的总重量,例如总重量的重量百分比。在一些实施方案中,单位剂量包含基于100wt%的单位剂量的总药物组合物约2wt%至约10wt%的本文公开的化合物。在具体实施方案中,药物组合物包含基于100wt%的总药物组合物约3wt%至约5wt%的本文公开的化合物和约95wt%至约97wt%的赋形剂。

[0106] 如本文所用,在胶囊的情况下,提及剂型的总重量是指胶囊内容物的总重量,不包括胶囊本身的重量。胶囊的类型不是限制性的,并且可以由天然材料或合成材料制造,包括明胶或羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0107] 如本文所用,术语“每日一次”和“QD”是指每天一次剂量施用,约每24小时一次。如本文所用,术语“每日两次”和“BID”是指每天两次剂量施用,通常在早上一次和在晚上一次。

[0108] 如本文所用,术语“约”意图限定它修饰的数值,将这样的值表示为在误差边际内的变量。当没有叙述特定的误差边际诸如图表或数据表中给出的平均值的标准偏差时,术语“约”应当被理解为意指将涵盖所叙述的值的范围和考虑到有效数字也将通过向上或向下舍入到该数字而包括的范围。

[0109] 术语“组合疗法”是指施用两种或更多种治疗剂以治疗本文所描述的治疗性紊乱。这样的施用涵盖以大体上同时的方式共施用这些治疗剂,诸如以具有固定比率的活性成分的单个剂型或以针对每种活性成分的多个单独的剂型。此外,这样的施用还涵盖以依次方式使用每一种类型的治疗剂。在任一情况下,治疗方案将提供药物组合在治疗本文描述的紊乱中的有益效果。非限制性实例是在帕金森病的治疗中,其中具有通式(A)和/或(A*)或通式(B)和/或(B*)的化合物可以与例如增加脑中多巴胺相关活性的多巴胺能活性药物成分(API)或抗帕金森病API组合施用。这样的API可以选自例如多巴胺前体、多巴胺激动剂、多巴胺和/或多巴胺激动剂的降解抑制剂、多巴脱羧酶抑制剂和其他API(Cacabelos, 2017)。可以与具有通式(A)或(A*)的化合物一起施用的治疗性化合物包括左旋DOPA、卡比多巴、奥匹卡朋、雷沙吉兰及类似物。

[0110] 药代动力学(PK)术语“T_{max}”、“C_{max}”、“T_{1/2}”、“AUC_{0-t}”、“AUC₀₋₂₄”和“AUC_{0-inf}”是本领域已知的术语。T_{max}是指观察到最大浓度的时间,C_{max}是指最大观察浓度,T_{1/2}是指C_{max}降至一半所需的时间,AUC_{0-t}是从时间零到设定时间t的血浆浓度相对于时间曲线下的面积;AUC₀₋₂₄是从时间0到24小时的血浆浓度相对于时间曲线下的面积,以及AUC_{0-inf}是从时间零

到无穷大的浓度一时间曲线下的面积。在特定实施方案中,在血浆中测量通式 (B) 和/或 (B*) 的化合物 (即anle138b), 并且本文公开的PK参数是指anle138b的测量。

[0111] 术语“生物利用度”或缩写为“BA”是指药物 (即具有通式 (A) 或 (A*) 的化合物) 在体内吸收并具有药学作用的量。例如,生物利用度可以指在进食状态或禁食状态下施用于受试者或患者后在体循环中的药物的分数。

[0112] 在药物制剂领域中熟知的是,一些组合物的药代动力学 (PK) 性能受胃肠 (GI) 系统中食物的存在或不存在的影响。通常进行“食物效应研究”以观察进食治疗和禁食治疗之间食物对药物生物利用度 (BA) 的影响。因此,表现出食物效应的口服剂型的施用可以优选地在“禁食”条件下进行,例如在膳食之前1小时或在膳食之后2小时。如本文所用,术语“不考虑食物”或“不考虑膳食”是指人类暴露于药物基本上不受食物的影响,并且药物产品即本发明的药物组合物可以被施用,而与人类受试者的进食状态无关。在一些实施方案中,其中向健康受试者施用单剂量的式 (B)、式 (B*) 的化合物或其混合物,anle138b的禁食AUC (0-24) 与进食AUC (0-24) 的比率小于1.5,优选地小于1.4。

[0113] 美国FDA对食物效应研究的要求以及禁食状态和“进食状态”的定义可以在 <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2001-D-0040-0003> (2020年7月22日) 找到,其全部内容通过引用并入本文。

[0114] 对于前述实施方案,本文公开的每种实施方案均预期适用于其他公开的实施方案中的每一种。例如,在组合物实施方案中叙述的特征可以用于本文所描述的用途实施方案中,并且反之亦然。

[0115] 已经关于某些优选的实施方案描述了本公开内容,通过考虑本说明书,其他实施方案对于本领域技术人员而言将变得明显。本公开内容通过参考详细地描述本公开内容的组合物的制备和使用方法的以下实施例来进一步说明。对于本领域技术人员将明显的是,对材料和方法两者的许多修改可以在不脱离本公开内容的范围的情况下实施。

[0116] 实施例

实施例1.1:anle138b制剂研究

Anle138b是亲脂性化合物。进行研究以评估用于制剂开发的增加anle138b的溶解度的方法。

[0117] 将制剂制备为明胶胶囊,并测试其药物负载量、在生物相关溶出介质0.1 N HCl、模拟的胃液 (SGF) 和禁食状态模拟的肠液 (FaSSIF) 中的体外溶出以及体内 (在大鼠中的PK)。

[0118] 在初始赋形剂筛选中,制备了其中anle138b表现出溶解度的三种制剂。制剂的组成和来自0.1N HCl溶液的溶出数据在表1中提供。

[0119] 表1:anle138b测试制剂

媒介物#	制剂(每种成分%)	负 载 量 (mg)	0h* %	2h* %	4h* %
1	PEG400+Kolliphor® RH40+TPGS+ 乙 醇 (42:42:7:9)	25	94.7	92.5	84.1
1	PEG400+Kolliphor® RH40+TPGS+ 乙 醇 (42:42:7:9)	50	91.0	43.8	12.3
2	Transcutol+Solutol HS+TPGS (20: 60: 20)	25	93.2	90.2	87.9
2	Transcutol+Solutol HS+TPGS (20: 60: 20)	50	91.0	76.6	41.4
3	PEG400 + Caprylol® 90 + Kolliphor® RH40 (35:20:45)	50	94.5	94.2	47.5

[0120] *anle138b在0.1N HCl溶出溶液中从制剂中释放的百分比,h=小时

Caprylol® 90 =丙二醇单辛酸酯(II型);

Kolliphor® RH40=PEG-40氢化蓖麻油;

Solutol=聚乙二醇(15)-羟基硬脂酸酯;

TPGS=维生素E,D- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯;

Transcutol=二甘醇单乙醚。

[0121] 媒介物1、2和3被选择为具有良好的溶解度,并且进一步测试在0.1 N HCl介质中的溶出。溶出数据显示,媒介物1在25mg剂量表现出缓慢的溶出,并且在50mg剂量表现出过快的溶出。媒介物2在25mg剂量表现出缓慢的溶出,并且在50mg剂量表现出过快的溶出。媒介物3对于50mg剂量表现出良好的溶出概况,并且在模拟的胃液(SGF)和禁食状态模拟的肠液(FaSSIF)中进一步测试。在两种介质中,样品开始表现出随时间增加的大薄片,并且可能是在60分钟之后观察到的快速释放概况的原因。

[0122] 表2A和表2B分别提供了作为三个样品在SGF和FaSSIF中的平均值的具有媒介物3的制剂的溶出速率。

[0123] 表2A:anle138b媒介物3制剂在SGF中的溶出

在媒介物 3 中的 50mg/mL anle138b。在 SGF 中的释放%					
时间(min)	容器 1	容器 2	容器 3	平均值	RSD%
5	29.293	43.893	66.454	46.547	40.222
15	59.634	59.182	70.950	63.255	10.541
30	84.425	79.404	84.882	82.904	3.666
45	72.357	93.465	41.047	68.956	38.247
60	72.765	86.934	58.712	72.804	19.382
90	47.701	50.821	49.848	49.457	3.228
120	51.712	49.143	39.873	46.909	13.276
无限	45.141	49.329	35.425	40.238	12.298

[0124] 表2B:anle138b媒介物3制剂在FaSSIF中的溶出

在媒介物 3 中的 50mg/mL anle138b。在 FaSSIF 中的释放%					
时间(min)	容器 1	容器 2	容器 3	平均值	RSD%
5	94.030	114.596	108.047	105.557	9.954
15	106.864	111.794	101.109	106.589	5.017
30	107.077	112.012	95.475	104.855	8.096
45	73.405	91.249	56.471	73.708	23.594
60	51.508	87.395	47.848	62.250	35.105
90	66.738	76.173	41.934	61.615	28.703
120	40.946	44.224	31.375	38.848	17.185
无限	37.827	40.422	31.784	36.677	12.084

[0125] 在两种介质 (SGF和FaSSIF) 中的目视观察:样品开始改变外观,从细小的悬浮液至大的薄片/团块,在溶出运行45-60分钟之后,随着时间的推移,薄片/团块增大。这与在该时间点之后所看到的溶解化合物的量的下降(平均%释放)一致。

[0126] 在第二种方法中,测试了通过纳米研磨API增加溶解度。通过将1%w/v的HPMC Pharmacoat 603(Shin-Etsu)和0.25%w/v月桂基硫酸钠(SLS)溶解在纯水中来制备媒介物;

添加anle138b,并使悬浮液经历3个连续的研磨(用Retsch Mill MM200使用0.6 mm直径的钨钴珠进行)循环(每个循环99分钟),之后回收所得的悬浮液并保持在恒定磁力搅拌下直到剂量施用。纳米研磨的样品的平均粒度分布(PSD)如下:D(10)0.07 μm 、D(50)0.156 μm 和D(90)1.57 μm 。图1示出了两批纳米研磨的制剂的粒度分布图。

[0127] 表3A和表3B分别提供了作为三个样品在SGF和FaSSIF中的平均值的纳米研磨的制剂的溶出速率。

[0128] 表3A:anle138b纳米研磨的制剂在SGF中的溶出

50mg/mL anle138b 纳米研磨的制剂在 SGF 中的释放					
时间(min)	容器 1	容器 2	容器 3	平均值	RSD%
5	1.195	1.950	1.928	1.931	0.916
15	1.1663	1.581	1.650	1.631	2.702
30	1.226	1.288	1.284	1.631	2.702
45	1.105	0.925	0.955	0.955	9.692
60	0.907	0.319	0.928	0.718	48.148
90	0.705	0.514	0.610	0.610	15.664
120	0.637	0.599	0.516	0.584	10.596
无限	0.884	0.469	0.431	0.595	42.257

[0129] 表3B:anle138b纳米研磨的制剂在FaSSIF中的溶出

在媒介物 3 中的 50mg/mL anle138b。在 FaSSIF 中的释放%					
时间(min)	容器 1	容器 2	容器 3	平均值	RSD%
5	8.656	8.607	8.843	8.702	1.433
15	8.826	8.848	8.665	8.779	1.138
30	8.972	9.240	9.031	9.081	1.550
45	9.027	8.980	8.911	8.973	0.653
60	9.040	8.818	9.000	8.953	1.321
90	9.593	9.371	9.388	9.451	1.308
120	9.201	9.334	9.370	9.302	0.957
无限	9.287	9.242	9.399	9.310	0.868

[0130] 纳米研磨的制剂表现出缓慢且稳定的释放概况,在2h之后释放少于10%的API。这被认为是不可接受的释放概况。在整个溶出运行中,药物产品表现为细的悬浮液。

[0131] 在第三种方法中,anle138b被配制在单一增溶剂月桂酰基聚氧基-32甘油酯(还以其商品名Gelucire® 44/14已知)中,月桂酰基聚氧基-32甘油酯是脂肪酸的一种单酯和/或二酯、脂肪酸的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯以及游离PEG的混合物。

[0132] 表4A和表4B分别提供了作为三个样品在SGF和FaSSIF中的平均值的anle138b月桂酰基聚氧基-32甘油酯制剂在胶囊中的溶出速率。

[0133] 表4A:anle138b月桂酰基聚氧基-32甘油酯在SGF中的溶出

在 SGF 中的 50 mg/mL anle138b 月桂酰基聚氧基-32 甘油酯					
时间(min)	容器 1	容器 2	容器 3	平均值	RSD%
5	6.335	6.987	11.501	8.274	34.001
15	35.601	54.012	46.824	45.479	20.401
30	71.137	93.224	72.555	78.972	15.655
45	91.814	109.075	71.892	90.927	20.464
60	98.409	111.684	81.575	97.223	15.521
90	99.598	108.475	85.179	97.751	12.028
120	93.646	99.305	80.709	92.422	12.065
无限	88.403	99.305	79.128	88.945	11.355

[0134] 表4B:anle138b月桂酰基聚氧基-32甘油酯在FaSSIF中的溶出

在 FaSSIF 中的 50 mg/mL anle138b 月桂酰基聚氧基-32 甘油酯					
时间(min)	容器 1	容器 2	容器 3	平均值	RSD%
5	8.853	8.059	9.341	8.751	7.392
15	58.037	63.880	60.453	60.790	4.830
30	96.011	104.515	102.318	100.948	4.373
45	107.572	113.679	113.458	111.570	3.105
60	111.606	113.454	113.458	112.872	0.973
90	112.110	113.409	113.194	112.904	0.617
120	111.288	112.338	111.845	111.823	0.470
无限	112.159	110.403	111.572	111.378	0.803

[0135] 表4A和表4B示出了,胶囊在溶出运行约15分钟至30分钟之后溶解,并且在生物学相关的模拟流体(模拟的胃液(SGF)和禁食状态肠液(FaSSIF))中提供稳定的释放概况,并

且被认为适合于临床使用。

[0136] 选择包含月桂酰基聚氧基-32甘油酯 (“Gelucir[®] 44/14”) 的制剂用于进一步的临床前开发和临床开发。这些研究导致鉴定了这样的制剂, 该制剂由00号胶囊壳中的半固体胶囊制剂 (2种剂量规格, 每胶囊分别为10mg anle138b和30mg anle138b, 以及1种安慰剂) 与作为赋形剂的月桂酰基聚氧基-32甘油酯 (Gelucire[®] 44/14) 组成。

[0137] 实施例1.2 在大鼠中的制剂研究

进行大鼠研究以评估在单次口服施用anle138b的不同制剂后在雄性Sprague Dawley大鼠 (n=3/组) 中anle138b的药代动力学, 如下表5中所示。

[0138] 表5: 在大鼠研究中使用的anle138b制剂

制剂	Anle138(10 mg/kg; 2 mL/kg)	组合物
A		PEG400 (35%) (Sigma) Capryol [®] 90 (20%) (Gattefosse) Kolliphor [®] RH40 (45%) (Sigma)
B	纳米研磨的	在 HPMC Pharmaccoat 603(1%w/v)(Shin-Etsu)中的悬浮液
C		PEG400 (Sigma)
D		月桂酰基聚氧基-32甘油酯 (Gattefosse)

[0139] Capryol[®] 90 =丙二醇单辛酸酯 (II型);

Kolliphor[®] RH40=PEG-40氢化蓖麻油。

[0140] 制剂A的制备: 通过称量Kolliphor[®] RH40 (Sigma Aldrich; 最终体积的45%); PEG400 (Sigma Aldrich; 最终体积的35%) 和Capryol 90 (Gattefosse; 最终体积的20%) 来制备媒介物。将混合物搅拌并温热至约50°C (使用恒温控制浴) 持续约15分钟, 直到获得澄清液体。将anle138b加入到在50°C在连续搅动下保持的媒介物。将混合物搅拌持续另外的15分钟并超声处理持续10分钟, 直到获得视觉上澄清的溶液。

[0141] 给药制剂B的制备: 通过将1%w/v的HPMC Pharmaccoat 603 (Shin-Etsu) 和0.25%w/v月桂基硫酸钠 (SLS) 溶解在纯水中来制备媒介物; 添加anle138b, 并使悬浮液经历3个连续的研磨 (用Retsch Mill MM200使用0.6 mm直径的钨钴珠进行) 循环, 之后回收所得的悬浮液并保持在恒定磁力搅拌下直到给药施用。纳米研磨的样品的平均粒度分布 (PSD) 如下: D (10) 0.07 μ m、D (50) 0.156 μ m和D (90) 1.57 μ m。

[0142] 给药制剂C的制备: 在恒定磁力搅拌下将anle138b加入到PEG400 (Sigma Aldrich) 中, 直到获得测试材料的完全溶解。

[0143] 给药制剂D的制备: 将媒介物 (Gattefosse; 月桂酰基聚氧基-32甘油酯) 温热至高于其熔点至少20°C, 并在恒定磁力搅拌下加入anle138b。制剂在恒温控制的水浴中保持在

40℃,并且在给药前也预先组装和温热在治疗室中的注射器和插管。

[0144] Anle138b在给药当天配制,除了制剂C是提前一天制备的。

[0145] 将来自意大利Charles River的雄性Sprague Dawley (SD) 大鼠 (n=3/制剂) 保持持续5天的驯化。喂养方案是随意的,除了在给药当天,当在给药后4小时供应食物时,已经在前一天晚上移除食物。动物被口服给药如上配制的anle138b (10 mg/kg)。在给药之后24小时的时间段内从每只动物抽取个体连续血浆概况。

[0146] 在给药施用当天记录实际体重。考虑在给药施用时动物的体重来调整给药体积。

[0147] 经由胃管饲 (2ml/kg) 口服施用给药制剂;丢弃在给药之后的任何剩余制剂。

[0148] 在口服施用之后,在详细的时间点从每只大鼠的尾静脉采集血液样品:给药前、在给药之后0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时和24小时。

[0149] 将约150 μ L血液收集到包含抗凝剂 (K3 EDTA) 的管中,置于碎湿冰上,并且然后尽快离心 (2000g,在+4℃,持续10分钟),并且在任何情况下在1小时内离心。将所得的血浆与红细胞沉淀物 (pellet) 分离,并且然后转移到独特标记的透明聚丙烯管中,并立即在固体二氧化碳上或在标称-20℃的冷冻柜中冷冻。

[0150] 使用Phoenix™ WinNonlin通过非房室分析进行PK分析。所有计算均使用标称采样时间。在可行的情况下,通过使用线性对数梯形规则计算从给药开始到最后一个可定量时间点 (AUC0-t, t=8h) 的血浆浓度时间曲线下面积 (AUC) 来确定对anle138b的全身暴露。通过检查所观察到的数据来确定观察到的最大峰值血浆浓度 (C_{max}) 和所观察的时间 (T_{max})。

[0151] 通过比较全身暴露 (AUC0-t) 来计算给药制剂之间anle138b的相对生物利用度 (游离%),并且被报告为四舍五入到至少2个有效数字。所有剂量水平、血浆浓度和药代动力学参数均以母体化合物anle138b给出。

[0152] 结果:在向雄性大鼠单次口服施用anle138B 10mg/kg后,在给药之后长达8小时,在所有动物的血浆中anle138b是可定量的。T_{max}发生在给药后2小时和8小时之间。在所评估的四种制剂之间观察到对anle138b的全身暴露 (作为平均C_{max}和AUC0-t) 的显著差异。PK值 (平均值和范围) 在表6中提供。

[0153] 表6:来自大鼠制剂研究的PK日期

制剂	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
	平均值/范围	平均值/范围	平均值/范围
A	3440	673	4.00
	2820-3810	567-751	2.00-4.00
B	861	244	2.00
	791-947	224-279	2.00-2.00
C	1700	417	6.00
	476-2770	221-647	4.00-8.00
D	4800	1050	4.00
	3850-5390	902-1160	4.00-4.00

[0154] AUC_{0-t}=从给药开始(0)至最后一个可定量时间点(t)(其为8小时)的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)。

[0155] 在四种制剂之间观察到对anle138b的全身暴露的差异,作为平均C_{max}和AUC_{0-8h}。制剂A和制剂D在AUC和C_{max}方面表现最好,在施用制剂D的情况下,导致anle138平均AUC_{0-8h}比在将制剂B、制剂C和制剂A给药之后获得的值分别高约5.6倍、3倍和1.4倍。

[0156] 使用制剂A作为参考点,配制为B的anle138b的相对生物利用度(Fre1%)相对于A(ref)为约25%,C相对于A(ref)为约49%,并且D相对于A(ref)为约140%。PK大鼠数据显示,在单次施用后,制剂A和制剂D表现出比纳米研磨的anle138b或anle138b在PEG400中的悬浮液更好的AUC和更高的C_{max}。制剂D(Gelucire 44/14)总体上表现出更有利的AUC和T_{max},并被选择用于进一步开发和测试。

[0157] 图2A-图2D是显示每组中3只动物中的每只动物的PK C_{max}概况的图。图2A表示使用制剂A的PK结果,图2B表示使用制剂B的PK结果,图2C表示使用制剂C的PK结果,图2D表示使用制剂D的PK结果。

[0158] 实施例1.3 1期药物产品(DP)

表7提供了anle138b I期DP成分

表7:10 mg和30 mg药物产品成分。

[0159]

成分		10 mg	30 mg
Anle138b	API	10.0 mg	30.0 mg
月桂酰基聚氧基-32甘油酯	Ph. Eur.	250.0 mg	750.0 mg
总计		260.0 mg	780.0 mg
硬明胶胶囊, 00号	Ph. Eur.	1 ea	1 ea
明胶	Ph. Eur.	q.s.	q.s.
纯化水*	Ph. Eur.	N/A	N/A

[0160] *水在胶囊带干燥期间蒸发

将DP填充到用防揭换盖 (tamper evident cap) 封闭的白色高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶中。

[0161] 在月桂酰基聚氧基-32甘油酯中的溶解度的评估: 在55℃评估API在熔融的月桂酰基聚氧基-32甘油酯中的目视溶解度。制备六种不同浓度 (直到饱和) 的溶液, 并且然后冷却至室温。50mg (API) /g 月桂酰基聚氧基-32-甘油酯的浓度被认为是参考起点。

[0162] 胶囊的制备和应激稳定性研究: 选择两种API剂量 (10mg和30mg), 并制备API在熔融的月桂酰基聚氧基-32甘油酯中的相应溶液以填充到胶囊中。将这些胶囊原型捆扎, 并且然后在40℃/75%RH和50℃/环境RH条件储存, 并在15天和30天之后测试测定和杂质, 以检查任何不相容性 (RH: 相对湿度)。

[0163] 利用技术批次制造扩大规模: 半固体胶囊制剂 (两种剂量规格) 的制造按比例放大至代表临床制造的批量 (1000-3000个单位)。还制备了安慰剂批次。

[0164] 溶液的制备: 通过在55℃熔融月桂酰基聚氧基-32甘油酯来制备媒介物。然后加入API并混合直到完全溶解。

[0165] 胶囊的制备: 通过HIBAR-P0450机器以适当的填充重量将溶液 (用于安慰剂的纯熔融的媒介物) 填充到胶囊中, 并且然后使用Bonapace-BD3000捆扎机使用明胶在水中的适当溶液对胶囊进行捆扎。在捆扎之后, 丢弃视觉上受损和/或不适当密封的胶囊。

[0166] 让胶囊干燥持续至少24h, 并且然后检查外壳和捆扎的完整性以及在真空中可能的泄漏 (T=55℃和P<100毫巴; Heraeus VT6130M)。丢弃显示材料泄漏的胶囊。

[0167] 对技术批次的正式稳定性研究: 如下表8中所示的时间表中所详述的, 对包装在典型一次包装 (即含干燥剂的HDPE瓶包装) 中的两个活性物批次和一个安慰剂批次进行稳定性测试。

[0168] 表8: DP的稳定性测试

储存条件	时间(月)								
	0	1	3	6	9	12	18	24	36
5℃	T*	-	-	(T)	-	(T)	-	(T)	
25℃/60%RH		T	T	T	(T)	(T)	(T)	(T)	T
30℃/65%RH		(T)	(T)	(T)	(T)	(T)	-	(T)	
40℃/75%RH		T	T	T	-	-	-	-	

[0169] 关键:T=测试外观和药物相关的杂质(通过单一HPLC方法)、溶出度和通过KF滴定法的水含量。

[0170] (T)=任选的测试(即仅储存)。T*=假设QC释放测试结果用于首字母缩略词(即稳定性研究在QC释放测试的30天内登记下来)。

[0171] anle138b胶囊(DP测试和安慰剂)在长期条件(在25℃/60% RH)下在36个月长的ICH顺应性稳定性研究中进行研究,并且在加速条件(在40℃/75% RH)下在6个月长的ICH顺应性稳定性研究中进行研究。使用包括含量均匀度、杂质、外观、水含量、溶出度在内的标准测定来测试药物产品稳定性。

[0172] 如本文所描述的anle138b DP在25℃/60%RH稳定持续至少18个月,优选地持续至少24个月,并且更优选地持续至少36个月。

[0173] 对于随后的临床试验,用羟丙基甲基纤维素(HPMC)胶囊代替明胶胶囊,如上文所描述制造了使用HPMC胶囊的药物产品。

[0174] 实施例2:人体研究

实施例2.1 1期:anle138b的安全性、耐受性和药代动力学:一项首次人体(FIH)随机化的、双盲、安慰剂对照1期试验。

[0175] 在健康受试者中在单中心、双盲、随机化的、安慰剂对照的单递增剂量(SAD)和多递增剂量(MAD)研究中对Anle138b进行研究。符合条件的参与者分别被随机分配(对于哨点受试者为1:1,并且对于主要组为1:5)安慰剂或anle138b(剂量在从50 mg/天至300 mg/天的范围内)。此外,在150mg/天的剂量检查食物对健康受试者中anle138b的药代动力学(PK)的影响(FES,食物效应研究)。参与者被随机分配治疗顺序(进食→禁食)或(禁食→进食)。研究的SAD组、MAD组和FES组的治疗以硬明胶胶囊口服施用,所述硬明胶胶囊包含10mg或30mg的anle138b与赋形剂(即,月桂酰基聚氧基-32甘油酯)或仅赋形剂。主要终点为安全性和耐受性,次要终点为药代动力学。评估了来自所有随机化个体的数据。[Clinicaltrials.gov-标识符:NCT04208152. EudraCT编号:2019-004218-33]。

[0176] 调查结果:筛选了196名健康志愿者,并且招募了68名参与者。其中,所有人均按照协议完成了研究。该健康志愿者试验中的不良事件大多为轻度,并且均完全恢复或消退。在任何系统器官类别中均未观察到异常趋势。研究药物在所有剂量水平均是安全的并且耐受

性良好,并且在人体内所达到的血浆水平显著高于在MI2小鼠(一种最近建立的 α -突触核蛋白病啮齿动物模型)中达到完全治疗功效所需的血浆水平(Wegrzynowicz,2019;Levin 2022)。

[0177] 方法

研究设计:在健康受试者中的anle138b的单中心、双盲、随机化的、安慰剂对照的单递增剂量(SAD)和多递增剂量(MAD)研究,剂量高达300mg每天。使用150mg的剂量检查食物(FES)对健康受试者中anle138b的PK的影响。参与者从Quotient Sciences (“CR0”, Nottingham, UK) 志愿者数据库中招募。获得了来自伦理审查委员会以及来自药品和保健品监管局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) (英国)的批准。本研究按照协议和以下法规进行:国际协调委员会良好临床规范(international Council for Harmonisation Good Clinical Practice) (GCP)的更新版本,包括综合附录E6、包括第1928、2984和941号修正案的用于人类用途的药品(临床试验)法规。此外,该研究是根据世界医学协会赫尔辛基宣言(World Medical Association Declaration of Helsinki)及其修正案中概述的伦理原则进行的。监测了研究数据。任命了独立的研究监测员,以验证研究是按照现行GCP、监管要求、协议进行的,以及数据是真实、准确和完整的。

[0178] 参与者为18岁至55岁的健康志愿者,并且能够了解研究的性质和参与所涉及的任何风险。他们需要愿意合作并遵守协议限制和要求,并且能够并愿意给予书面知情同意。该研究包括健康的男性志愿者和没有生育潜力的健康女性志愿者。符合条件的参与者在筛选时需要具有 18.5 kg/m^2 至 30.0 kg/m^2 的身体质量指数(BMI)。为了参与食物效应研究,受试者必须能够吃90%的美国食品和药物管理局(FDA)批准的高脂肪早餐,包括培根。

[0179] 随机化和掩蔽:在研究的SAD和MAD部分,每个给药队列登记8名参与者。参与者被随机分配安慰剂(N=2)或anle138b(N=6)。分别地,对于安慰剂或anle138b,哨点受试者以1:1随机化,并且主要组以1:5随机化。使用计算机生成的随机化时间表。所有参与者和与参与者直接互动的研究人员对治疗分配不知情。药物试剂盒以连续的方式编号。

[0180] 在FES中,参与者(N=12)对治疗非盲,因为该队列不包括安慰剂,但在双向交叉设计中以1:1的比随机分配到治疗顺序。因此,6名志愿者被随机分配到首先进食并且然后禁食的进餐状态的治疗顺序,其余6名志愿者被随机分配到首先禁食并且然后进食的状态。

[0181] 安全起始剂量和暴露限值理由:该试验遵循EMA(欧洲药品管理局)(EMA/CHMP/SWP/28367/07修订版1;2017年7月20日)和FDA(食品药品监督管理局)(行业指南:在成年健康志愿者中评估治疗剂的初始临床试验中的最大安全起始剂量。美国卫生与公众服务部食品和药物管理局药物评估和研究中心(CDER) 2005年7月)关于首次人体研究中的剂量探索(dose finding)的建议。安全起始剂量是基于动物的毒性研究设定的。在大鼠中的28天的毒性研究中,未观察到的不良作用水平(NOEL)被确定为 50 mg/kg//天 (人类当量剂量为 8.1 mg/kg)。当前试验的剂量范围被设计为以 50 mg 开始。剂量之间的递增被计划为根据新出现的结果是灵活的,但不超过2倍的增量。

[0182] 程序:试验药物由意大利Aptuit生产。如上文实施例1.3中所描述制备呈胶囊的Anle138b。

[0183] 受试者在给药之前长达28天被筛选用于登记在研究中,在给药之前一天(第-1天)早上入住临床研究中心,并在研究中心停留直到最后一次给药后48小时。在最后一次给药

后5天至7天进行研究后随访,用于安全性和健康状况监测。志愿者的筛选包括全面体格检查、询问医疗史和审查医疗报告、检查体重和身高以计算身体质量指数(BMI)、安全程序,诸如安全血液(血液学、临床化学和病毒学、血清妊娠测试)、12导联ECG、生命体征(血压、心率和口腔温度)、一氧化碳呼气测试、滥用药物的药物筛查、酒精呼气测试和尿液分析。

[0184] 在SAD中,受试者在给药前在禁食所有食物和饮料(除了水以外)持续最少8h之后接受单剂量的anle138b或安慰剂。四个SAD队列中的剂量分别为50mg、100mg、200mg和300mg的游离anle138b当量,QD,队列A、队列B、队列C和队列D。在MAD部分中,参与者在给药前在禁食所有食物和饮料(除了水以外)持续最少8h后之后每天一次(QD)接受anle138b或安慰剂,持续7天。三个MAD队列中的剂量分别为100mg、200mg和300mg的游离anle138b当量,队列A_M、B_M和C_M。给药后进行口腔和手部检查,以确保胶囊被吞咽。研究中的决定由包括主要研究者、申办方的医学监测员和PK专家的安全咨询委员会(SAC)做出。为了继续进行剂量递增,需要从每个队列最少6名受试者获得数据,并在给药之后长达48h完成符合方案的安全性评估和PK评估,以确保至少4名受试者接受了活性IMP。基于安全性、耐受性和施用后48h的可用PK数据,决定进行下一个更高剂量水平。分析了以下数据:不良事件、生命体征、安全性实验室检查、ECG、体格检查、anle138b的血浆浓度以及中期PK参数评估(T_{max}、C_{max}、AUC₀₋₂₄、AUC_{0-tau}、AUC_{0-last}和T_{1/2},如果适用的话)。根据CRO关于中期剂量决策和剂量递增的标准操作程序(SOP)向SAC提供数据。

[0185] 在食物效应研究(FES)中,使用单剂量的150mg anle138b探索了食物对anle138b的PK的影响,该剂量水平先前被认为在SAD和MAD队列中是安全的并且耐受性良好。该剂量 i) 在标准FDA批准的高脂肪早餐之后或 ii) 在禁食状态下施用,所述禁食状态即在给药前禁食所有食物和饮料(除了水以外)持续最少8h。总共,一个队列的12名受试者以1:1的比随机分配到2个治疗顺序(进食→禁食)或(禁食→进食)。确保每次给药之间anle138b的至少5个半衰期的最小清除。

[0186] 结果度量:主要目的是评估单剂量递增(SAD)和多剂量递增(MAD)的anle138b对禁食状态下的健康受试者的安全性和耐受性,并且评估单剂量的anle138b在禁食状态和进食状态(FES)两者下的安全性和耐受性。为此,记录不良事件(AE)、临床实验室测试、生命体征、心电图(ECG)、使用Fridericia公式校正心率的QT间期(QTcF)和体格检查结果。指导参与者立即向现场人员报告所有潜在AE,并在每次剂量的研究药物之前由医生进行评估。此外,如果受试者报告任何新症状或AE,则对相关身体系统进行体格检查。按照方案中描述的标准准则定义AE。详细的PK参数在下表9-表10中提供。这些评估中的任何具有临床意义的异常,包括从基线的变化,都需要报告为AE。

[0187] 次要结果度量是在禁食状态下单递增剂量(SAD)和多递增剂量(MAD)的anle138b的口服PK以及与食物共同施用对anle138b的PK的影响。为此,在给药前第1天(并且对于MAD第7天)和施用后0.5 h、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、16 h和20 h,仅在给药前(MAD)第2天至6天以及最终给药后24 h、30 h、36 h和48 h采集PK血液样品。在Aptuit进行血浆中anle138b的分析。观察到末次可定量数据的时间点如下随剂量的增加而增加: SAD:从50 mg剂量(受试者在8-24h之间的范围内)到300 mg剂量(受试者在36-48 h之间的范围内)。MAD:从100 mg剂量(受试者在8-36 h之间的范围内)到300 mg剂量(受试者在20-48 h之间的范围内)。在FES中,受试者在24-48 h之间的范围内。

[0188] 数据管理由CRO使用经验证的电子病例报告表(eCRF)数据库系统来进行,并经受数据一致性和验证检查。数据查询由数据管理人员在研究eCRF数据库中提出,并在临床人员的协助下解决。

[0189] 使用监管活动医学词典(MedDRA)(v22•1)对AE和药物进行编码。在数据科技部门(Data Sciences department)内进行独立的编码审查。临床化学和血液学数据(以及其他安全性实验室数据)由中心实验室(医生实验室)收集,并以电子方式传输至CRO。将所有人口统计学细节和样品日期与研究数据库中的对应数据进行交叉引用。数据由外部实体(Wirral Clinical Consultancy Ltd,Heswall,UK)监测。监测包括进行现场启动访视、中期监测访视和结束访视。在解决所有查询之后,数据库被关闭。

[0190] 统计学分析:这项研究是探索性的,并且没有进行正式的样本量计算。基于来自对类似设计的先前研究的经验,对于第1部分(SAD)和第2部分(MAD)每个队列登记8名受试者,并且对于第3部分(FES)登记总共12名受试者。在数据库锁定之后,使用在报告和分析计划中定义的准则来确定人群和分析集的安全性和PK数据。SAD和MAD的安全性人群和安全性分析集在数据库锁定之后但在研究揭盲前定义。使用统计包SAS(v9•4)对如在本研究中所要求的所有安全性数据(AE、生命体征、ECG和安全性实验室评估)进行统计学分析并生成汇总表、图表和列表,包括从基线的变化。提供了PK相关数据的另外的统计学,包括变异系数(CV%)、几何平均值、几何CV%和几何n(即,在自然对数转换中包括的具有观察结果的受试者的数量)。在SAD和MAD中,评估了剂量比例。对SAD(第1天)的对数转换的PK参数 AUC_{0-last} 、 AUC_{0-inf} 和 C_{max} 以及对MAD(第1天和第7天)的 AUC_{0-tau} 和 C_{max} 进行正式统计学分析,以使用以下功耗模型评估剂量比例:

$$[0191] \log_e(AUC或C_{max}) = \mu + \beta x \log_e(剂量)$$

PK参数(y)和剂量之间的关系定义如下:

$y = \alpha * 剂量^\beta$, 其中y是AUC或 C_{max} 。

[0192] 剂量比例要求,对于剂量依赖性参数, $\beta=1$ 。这在对数转换之后变成线性关系:

$$[0193] \log(y) = \mu + \beta * \log(剂量)$$

其中 $\mu = \log(\alpha)$ 是截距,并且 β 是来自线性模型的斜率。使用该模型,可以估算 β (剂量比例的度量)并获得 β 的90%置信区间(CI)(Gough,1995;Smith,2000)。 β 的估算值及其90%CI(β_l, β_u)一起用于量化非比例度。在MAD中,对PK参数 AUC_{0-tau} 和 C_{max} 进行了正式统计学分析以评估剂量积累。对数转换的 AUC_{0-tau} 和 C_{max} 经历以治疗(剂量水平)、天(第1天或第7天)和每日治疗相互作用作为固定效应(fixed effect)并且以受试者作为随机效应(random effect)的混合效应模型。从模型中获得的调整的平均值,包括感兴趣的每种比较的差异和相关的90%CI,在对数标度上反向转换,以获得调整的几何平均值、调整的几何平均值比率(GMR)和比率的90%CI。提供了每种治疗和整体(即,第7天/第1天)的GMR和90%CI。在FES中,对PK参数 C_{max} 、 AUC_{0-last} 和 AUC_{0-24} 进行了正式统计学分析以评估食物对anle138b的影响。PK参数经历自然对数转换,并且使用关于以治疗(即进餐状态)、周期和顺序作为固定效应并且以内嵌于顺序内的受试者作为随机效应的混合效应模型进行分析。提供了用于在进食状态和禁食状态之间进行比较的调整的GMR和调整的GMR的90%CI,其中比率被定义为进食/禁食。

[0194] 针对合格而评估的196名个体的结果,89名筛选失败,39名作为储备受试者,并且

68名被纳入研究。在纳入的参与者中,32名受试者(4个给药组,每组8名)被纳入SAD部分中,24名受试者(3个给药组,每组8名)被纳入MAD部分中,并且12名受试者被纳入FES中。在SAD部分中,8名参与者接受安慰剂。在MAD部分中,6名参与者接受安慰剂。所有参与者均按方案计划完成研究。没有人中途退出或提前中断。对于所有队列和组,在基线处的研究人群的人口统计学特性是相似的。在SAD部分中的32名参与者中,3名(9%)为女性,所有其他参与者(包括在MAD部分和FES中的参与者)均为男性。在所有组中均按计划服用100%的研究药物。

[0195] 本试验的主要读数是安全性和耐受性。在研究的任何部分中均不存在严重不良事件(SAE)并且不存在导致研究药物停药的AE。在治疗组和安慰剂组中以相当的数量报告了治疗突发AE。关于AE报告不存在剂量依赖性。所有AE完全恢复。总之,每日口服施用anle138b显示出安全且耐受性良好,高达最高值,即每名受试者日剂量300mg,施用持续长达连续7天。次要读数为PK。

[0196] 研究anle138b-P1-01部分1 (SAD)

表9显示了在单剂量口服施用anle138b DP后在健康志愿者中的anle138b的关键药代动力学参数的几何平均值(CV%)。对于 T_{max} ,显示了中值(范围)。缩写: T_{max} :达到最大峰值的时间; C_{max} :最大浓度;AUC:曲线下面积(=暴露); $T_{1/2}$:血浆半衰期;h:小时;ng:纳克;ml:毫升;NA:不适用。在施用后0.5小时和2小时之间达到最大浓度(在施用后1小时至1.5小时的中值 T_{max})。

[0197] 表9:在单次口服施用anle138b DP后在禁食的健康志愿者中anle138b的关键药代动力学参数的几何平均值(CV%)

治疗	T_{max}^* (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng.h/mL)	AUC _(0-last) (ng.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
队列 A	1.00	54.3	113	109	3.942
50 mg	0.50/2.00	(58.5)	(66.0)	(68.4)	(201.3)
队列 B	1.50	156	366	372	10.799
100 mg	0.50/2.00	(30.5)	(23.4)	(26.6)	(57.6)
队列 C	1.50	458	1090	1130	12.761
200 mg	1.00/2.00	(56.3)	(55.8)	(57.2)	(30.9)
队列 D	1.50	704	1650	1720	16.221
300 mg	1.50/2.00	(49.5)	(48.6)	(47.1)	(32.3)

[0198] *中值(范围)

总体而言,PK数据显示,药物在口服施用后全身可利用,具有快速吸收和双相消除。实际终末消除半衰期为~12 h。潜在治疗暴露量(基于非临床体内模型)在单次100mg剂量的anle138b之后已经实现。在200 mg或300 mg的增加的剂量的情况下,治疗暴露量相应地增加,而没有任何相关的安全性问题。

[0199] 在口服施用DP后,在所有受试者中,anle138b的血浆浓度在施用后0.5小时变得可定量,并且在最低剂量组中在施用后多达24小时保持可定量,并且在最高剂量组中在施用后多达48小时保持可定量。anle138b的单剂量血浆浓度(图3,对数图)。

[0200] C_{max} 值在50 mg至200 mg剂量范围内超比例地增加,并且在从200mg至300 mg成比例地增加。从50 mg至100 mg的2倍剂量增加导致 C_{max} 增加约2.9倍和AUC增加3.3倍。从100 mg至200 mg的另一种2倍剂量增加导致 C_{max} 增加约2.9倍和AUC增加3.0倍。从200 mg至300 mg的1.5倍剂量增加导致 C_{max} 增加约1.5倍和AUC增加1.5倍。

[0201] anle138b的消除半衰期是可变的。 $T_{1/2}$ 在50 mg队列中为3.9小时,并且在100 mg队列和200 mg队列中分别为10.8 h和12.8 h。 $T_{1/2}$ 在300 mg组中增加到16.2 h。 $T_{1/2}$ 的可变性怀疑是由于在受试者之间末次可定量浓度的时间差异,导致真实终末消除期的特征不准确,尤其是在50 mg队列中。随剂量的变化还可能归因于药物对其代谢途径诸如CYP1A2的自身抑制。

[0202] 研究anle138b-P1-01部分2 (MAD)

在口服施用呈胶囊形式的anle138b后,在所有受试者中,anle138b的血浆浓度在施用后0.5小时变得可定量,并且在所有剂量组中在施用后长达24小时内保持可定量。这在第1天和第7天都可以看到(分别为图4A和图4B)。

[0203] T_{max} 似乎相对不受多次给药的影响。在施用后1.0小时和2.0小时之间达到最大浓度(施用后1小时至1.5小时的中值 T_{max})。第1天, C_{max} 值在100 mg至300 mg剂量范围内超比例地增加。从100 mg至200 mg的2倍剂量增加导致 C_{max} 增加3.3倍和AUC增加3.5倍。从200 mg至300 mg的1.5倍剂量增加导致 C_{max} 增加2.0倍和AUC增加2.4倍(表10)。在禁食状态下重复施用anle138b胶囊导致 C_{max} 和AUC暴露减小。因此,与第1天相比,在100 mg组中的 C_{max} 和AUC降低约53%,在200 mg组中的 C_{max} 和AUC降低约70%,并且在300 mg组中的 C_{max} 和AUC降低66%和71%。因此,每个队列的积累比率低于0.54。第7天的个体 C_{max} 和AUC值随着剂量的增加大致剂量成比例地增加。

[0204] 与在研究的第1部分中的单递增剂量相比,多次给药还倾向于导致半衰期下降,除了在200 mg组中的 $T_{1/2}$ 以外,其为约10小时,并且因此在MAD中和在SAD中基本上相似。这种表现可能与药物对其代谢途径的自动诱导有关。

[0205] 表10: 多次口服施用呈胶囊形式的anle138b后,在禁食的健康志愿者中anle138b的关键药代动力学参数的几何平均值(CV%)

治疗		T_{max}^* (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24h)}$ (ng.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
队列 A _M 100 mg	第 1 天	1.00 (1.00–1.50)	135 (38.9)	261 (42.5)	NA
	第 7 天	1.25 (1.00–1.50)	70.9 (55.4)	141 (40.7)	4.231 (119.6)
队列 B _M 200 mg	第 1 天	1.50 (1.00–2.02)	447 (58.0)	905 (60.7)	NA
	第 7 天	1.00 (1.00–1.50)	128 (55.5)	308 (34.1)	9.484 (78.8)
队列 C _M 300 mg	第 1 天	1.50 (1.50–2.00)	910 (94.9)	2210 (81.1)	NA
	第 7 天	1.50 (1.00–1.50)	307 (55.9)	633 (37.3)	6.068 (0.1)

[0206] *中值 (范围) ;NA=不适用

总体而言,每日重复给药导致anle138b的 C_{max} 和AUC降低~50%至~70%。多次给药的这些降低与在重复给药动物研究中观察到的结果一致。减少的暴露量可能是代谢酶诸如CYP1A2(氧化代谢)的诱导的结果。对于谷值(即给药前)水平,也观察到anle138b水平的降低。值得注意的是,根据谷值水平,似乎到第5天达到稳态暴露。

[0207] 总之,PK数据显示,研究药物在所有剂量水平均是安全的且耐受性良好。实际消除半衰期为~12 h。单次施用anle138b后的 C_{max} 和AUC随剂量增加。在100 mg剂量的情况下获得潜在治疗暴露水平($AUC_{(0-24)} > 300 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$)。在施用后0.5小时和2小时之间达到最大浓度(施用后1小时至1.5小时的中值 T_{max})。终末消除半衰期为~12 h。研究的MAD部分总体上证实了 T_{max} 。每日给药7天后的 C_{max} 和AUC值降低约50%至~70%,可能是由于代谢CYP酶,特别是CYP1A2的诱导。

[0208] 总体而言,在单次100mg剂量之后实现了基于非临床体内模型的潜在治疗暴露。在200mg或300 mg的增加的剂量的情况下,暴露水平相应地增加,而没有任何安全性问题。

[0209] 研究部分3:食物效应

在禁食条件和进食条件两者下口服施用anle138b后,anle138b的血浆浓度在施用后0.5小时和1.0小时之间变得可定量,并且在施用后长达24小时至48小时保持可定量(图5)

在禁食状态下在施用后1小时和2小时之间达到最大浓度(施用后1.25小时的中值 T_{max})并且在进食状态下在施用后1.5小时和3小时之间达到最大浓度(施用后3.00小时的中值 T_{max}) (表10)。从禁食到进食的进食状态的变化导致与禁食状态相比约74% (90%CI:61%,

84%)的剂量在进食状态下是生物可利用的。 C_{max} 在食物的情况下降低约一半(进食平均 C_{max} 196 ng/ml(范围110-479),禁食平均 C_{max} 442 ng/ml(范围225-1420)),与 T_{max} 的延迟一致。在与食物一起施用后,总暴露量受影响较小(禁食平均 AUC_{0-24} 896 ng*h/mL(范围433-2720),进食平均 AUC_{0-24} 641 ng*h/mL(范围378-1920))。与暴露量相关的受试者间可变性(C_{max} 和 AUC)在两种方案中均为中度。总体而言,对于进食给药和禁食给药,所观察到的暴露的范围是重叠的。

[0210] 在禁食方案和进食方案中施用后,anle138b的消除半衰期仅在进餐状态下略微较高,其中几何平均值分别为11.3小时和15.2小时。

[0211] 表11:在禁食状态和进食状态下单次口服施用anle138b后,在健康志愿者中anle138b的关键药代动力学参数的几何平均值(CV%)

治疗	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng.h/mL)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
队列 A 150 mg 禁食	1.25 (1.00–2.00)	442 (58.7)	896 (54.7)	888 (55.8)	11.341 (17.4)
队列 B 150 mg 进食	3.00 (1.50–3.08)	196 (48.6)	641 (49.0)	668 (50.0)	15.218 (28.3)

[0212] 总体而言,PK数据显示,研究药物在禁食条件和进食条件两者下是安全的且耐受性良好。在进食条件下的治疗导致达到最大浓度的时间延迟,这可以基于与空腹相比饱腹时IMP摄取的改变的动力学来预期。在食物的情况下 C_{max} 降低约一半,与 T_{max} 的延迟一致。

[0213] 与食物一起施用anle138b导致总暴露量的略微降低,但不认为该降低与给药具有临床相关性,因为对于进食给药和禁食给药,观察到暴露水平在很大程度上的重叠范围。

[0214] 实施例2.2 PD患者中的I期临床研究

研究标题:评估anle138b的多递增口服剂量的安全性、耐受性、药代动力学和药效学并且表征在患有轻度至中度帕金森病的患者中食物对anle138b的药代动力学的影响的单个部分研究。

[0215] 这是双中心、双盲、随机化的、安慰剂对照研究,其在队列(即方案)A-C中登记了二十二(22)名参与者。所有参与者均按照方案完成了研究。在完成队列A至队列C之后,决定增加24名受试者的队列D和队列E。队列D扩大了先前给药方案150mg和300mg QD的样本量,并且队列E在非禁食条件下施用anle138b 300mg持续28天。

[0216] 所使用的药物产品在上文第1.3节中描述,安慰剂为在胶囊中的媒介物。受试者的年龄在50岁和80岁之间,诊断为如通过运动障碍协会标准定义的特发性PD(满足“临床确定的PD”或“临床可能的PD”的标准)。他们必须呈现出Hoehn和Yahr的I-III期(即能够独立行走),并在纳入前1个月内服用稳定的PD药物,并在研究期间进行预期。受试者被随机分配以接受以下三种药物方案A、B或C中的一种:

[0217] 方案A-150mg (5 × 30mg) anle138b口服胶囊或匹配的安慰剂QD,在禁食状态下持续连续7天,随后在第9天在进食状态下单次施用150mg anle138b口服胶囊或匹配的安慰

剂,

方案B-300 mg (10 x 30 mg) anle138b口服胶囊或匹配的安慰剂QD,在禁食状态下持续连续7天,随后在第9天在进食状态下单次施用300 mg anle138b口服胶囊 (10 x 30 mg胶囊) 或匹配的安慰剂,

方案C-150 mg (5 x 30 mg) anle138b口服胶囊或匹配的安慰剂BID(每日总计300 mg),在禁食状态下持续连续7天。

[0218] 方案E中的受试者被随机分配为在非禁食状态下接受QD剂量的300 mg (10 x 30 mg) anle138b口服胶囊或匹配的安慰剂,持续连续28天。

[0219] 在标准尺寸早餐的情况下,进食状态被认为是中度的;包括24%脂肪的570千卡。

[0220] 主要终点通过评估以下项提供了测试产品的安全性和耐受性信息:AE、生命体征、ECG、体格检查和实验室安全性测试,并通过评估以下项针对还在进食状态下服用的测试产品提供另外的安全性和耐受性信息:AE、生命体征、ECG、体格检查和实验室安全性测试。

[0221] 次要终点通过评估在禁食条件和进食条件下的血浆暴露量,提供了PD患者中测试产品的PK信息。

[0222] 药效学评估包括运动障碍协会赞助的统一PD评定量表 (MDS-UPDRS) 修订版。在每个队列之后进行中期数据审查,以同意下一个队列的进展和剂量水平。

[0223] 为了允许与在第一人体 (FIH) 研究中所测试的最高剂量 (即300mg) 相比的另外的安全性系数2,选择150mg剂量的anle138b用于研究的第一给药队列 (参见上文实施例2.1)。

[0224] 结果:数据显示,在测试的条件下,高达300mg剂量的anle138b是安全的且耐受性良好的。此外,PK数据与在FIH健康志愿者研究中获得的PK数据相似。表12提供了在多次口服施用呈胶囊形式的anle138b后第1天和第7天在禁食状态下患者中anle138b的关键药代动力学参数的几何平均值 (CV%)。

[0225] 300mg的anle138b的28天给药具有与7天给药后观察到的相当的PK趋势。预期浓度在相似的范围内。因此,预期功效响应不会受到损害,具有总体良好耐受的安全性概况。

[0226] 表12:在多次口服施用呈胶囊形式的anle138b后第1天和第7天在禁食状态下患者中anle138b的关键PK参数的几何平均值 (CV%)。

[0227]

	天	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Ctau ^{ab} (ng/mL)	AUC(0-tau) ^{ab} (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)	AR Cmax	AR AUC ^{ab}
方案 A	1	1.25 (1.00-1.50)	462 (66.4)	3.76 (44.3)	1040 (54.6)	N/A	N/A	N/A
[n=6 活性 物] 150 mg, 进 食, QD	7	1.00 (1.00-2.00)	160 (43.5)	1.86 (53.0)	388 (40.7)	16.25, 17.10 ^c [n = 2]	0.346 (62.8)	0.371 (39.8)
方案 B	1	1.50 (1.00-4.00)	933 (70.3)	6.81 (29.6%) [n = 5]	2080 (29.4%) [n = 5]	N/A	N/A	N/A
[n=6 活性 物]300mg, 进食, QD	7	1.6 (1.00-2.00) [n = 5]	323 (46.2%) [n = 5]	3.19 (21.3%) [n = 5]	729 (22.9%) [n = 5]	11.815 (26.6%) [n = 4]	0.428 (80.7) [n = 5]	0.351 (50.7%) [n = 5]
方案 C	1	1.00 (1.00-2.00)	546 (47.5)	7.41 (88.6%)	993 (56.0)	N/A	N/A	N/A
[n=5 活性 物]150mg, 禁食, BID	7	1.00 (1.00-1.50)	182 (56.0)	4.05 (55.2)	297 (31.7)	14.1 (45.7)	0.333 (53.9)	0.299 (37.4)

[0228] *中值(范围), a:基于在QD给药时24h的tau, b:基于在BID给药时12h的tau, N/A-不适用; ^c个体受试者值

表13显示了在第9天在进食状态下在单次口服施用呈胶囊形式的anle138b后, 患者中anle138b的关键药代动力学参数的几何平均值(CV%)。

[0229] 表13: 在第9天在进食状态下单次口服施用呈胶囊形式的anle138b后, 患者中anle138b的关键PK参数的几何平均值(CV%)

	Tmax* (h)	Cmax (ng/mL)	C24 (ng/mL)	AUC(0-24 (ng.h/mL)	AUC(0-las t) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)	^a Frel Cmax (%)	^a Frel AUC(0-24) (%)
方 案 A 150 mg [n=6 活性 物]	3.00 (1.50 - 4.00)	167 (43.2)	1.87 (41.6)	513 (30.9)	542 (31.8)	599 (15.7%) [n = 3]	15.9 (26.8 %) [n = 3]	104 (38.9)	132 (16.8)
方案 B 300 mg [n=6 活性 物]	3.00 (3.00- 4.00) [n = 5]	231 (26.1%) [n = 5]	2.88 (40.5%) [n = 5]	795 (30.3%) [n = 5]	831 (30.9%) [n = 5]	826 (33.1%) [n = 4]	13.0 (14.4 %) [n = 4]	71.4 (34.3) [n = 5]	109 (12.9) [n = 5]

[0230] *中值(范围) ^aFrel:比较进食第9天相对于禁食QD第7天。注释:仅在方案A和方案B中研究了第9天进食给药

[0231] 在禁食状态下在第1天单次口服施用150mg (方案A[QD]和方案C[BID])和300mg (方案B(QD))的呈胶囊形式的anle138b后,anle138b的峰值血浆浓度(Cmax)分别出现在施用后1.00小时-1.50小时(h)之间、施用后1.00 h-4.00 h之间和施用后1.00 h-2.00 h之间,并且对于方案A、方案B和方案C,中值Tmax分别出现在施用后1.25 h、1.50 h和1.00 h。

[0232] 在每日一次口服施用150mg (方案A[QD]和方案C[BID])和300mg (方案B[QD])的呈胶囊形式的anle138b持续7天后,anle138b的峰值血浆浓度分别出现在施用后1.00 h - 2.00 h之间、施用后1.00 h-2.00 h之间和施用后1.00 h-1.50 h之间,并且对于方案A、方案B和方案C,中值Tmax分别出现在施用后1.00 h、1.50 h和1.00 h。

[0233] 在每日一次和每日两次口服施用持续7天后,在所有三种方案中全身暴露量似乎均降低,其中对于方案A、方案B和方案C,在第7天Cmax的几何平均累积比率分别为0.346、0.428和0.333,并且AUC(0-tau)分别为0.371、0.351和0.299的值。对于方案B和方案C,几何平均T_{1/2}值分别为11.8 h和14.1 h。QD施用150mg anle138b 持续7天(方案A)后的个体终末半衰期为16.25 h和17.10 h。

[0234] 在第9天在进食状态下单次口服施用150 mg和300 mg的DP后,anle138b的峰值血浆浓度(Cmax)分别出现在给药后1.50 h-4.00 h之间和施用后3.00 h-4.00 h之间。中值Tmax出现在两种方案给药后的施用后3.00 h。几何平均终末T_{1/2}在150 mg和300 mg剂量水平分别为15.9 h和13.0 h。

[0235] 在150mg和300mg剂量水平,当在第9天单次给药后在存在食物的情况下施用,相对于在第7天禁食时,anle138b的几何平均相对生物利用度基于Cmax分别为104%和71.4%,并且基于AUC(0-24)分别为132%和109%。

[0236] 在禁食状态下在第1天单次口服施用150 mg (方案A-QD和方案C-BID)和300 mg (方

案B-QD)的呈胶囊形式的anle138b后,对于方案A、方案B和方案C,最大个体C_{max}和AUC(0-24)值分别为在方案中概述的anle138b的暴露限值的约24.9%和6.19%、75.8%和8.4%以及26.4%和4.94%。(应当注意,对于方案C,该给药时机的AUC(0-tau)等同于AUC(0-12),其中暴露限值基于AUC(0-24))。

[0237] 在禁食状态下对患有轻度至中度PD的男性患者和女性患者多次QD口服给药300 mg anle138b后,在第5天给药后3 h,CSF anle138b浓度的几何平均值(几何CV%)为0.3186 ng/mL(108.1%),并且血浆anle138b浓度的几何平均值(几何CV%)为132.593 ng/mL(58.5%)。CSF/血浆anle138b浓度比率的几何平均值(几何CV%)为0.00240(45.0%)。

[0238] 参考文献

Berg D, et al. Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33(10): 1643-6.

Brendel M, et al. Late-stage Anle138b treatment ameliorates tau pathology and metabolic decline in a mouse model of human Alzheimer's disease tau. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11(1): 67.

Cacabelos R., Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci*. 2017, 18(3):551

Camilleri A, et al. Tau-induced mitochondrial membrane perturbation is dependent upon cardiolipin. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2020; 1862(2): 183064.

Deeg AA, et al. Anle138b and related compounds are aggregation specific fluorescence markers and reveal high affinity binding to alpha-synuclein aggregates. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1850(9): 1884-90.

Ghio S, et al. Cardiolipin Promotes Pore-Forming Activity of Alpha-Synuclein Oligomers in Mitochondrial Membranes. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10(8): 3815-29.

Gilman S, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71(9): 670-6.

Gough et al., "Assessment of Dose Proportionality: Report from the Statisticians in the Pharmaceutical Industry/Pharmacokinetics UK Joint Working Party", *Drug Information Journal*, 1995, 29: 1039-1048.

[0239]

Heras-Garvin A, et al. Anle138b modulates alpha-synuclein oligomerization and prevents motor decline and neurodegeneration in a mouse model of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2019; 34(2): 255-63.

Jannin, V. Lauroyl polyoxylglycerides, functionalized coconut oil, enhancing the bioavailability of poorly soluble active substances. *OCL J*. 2009. 16:4, 267-272.

Levin J, et al. The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started after disease onset. *Acta Neuropathol* 2014; 127(5): 779-80.

Levin J, et al. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(5): 61-9.

Levin J, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the oligomer modulator anle138b with exposure levels sufficient for therapeutic efficacy in a murine Parkinson model: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1a trial. *EBioMedicine*. 2022; 80: 104021; doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104021.

Martinez Hernandez A, et al. The diphenylpyrazole compound anle138b blocks Abeta channels and rescues disease phenotypes in a mouse model for amyloid pathology. *EMBO Mol Med* 2018; 10(1): 32-47.

Matthes D, et al. Resolving the Atomistic Modes of Anle138b Inhibitory Action on Peptide Oligomer Formation. *ACS Chem Neurosci* 2017; 8(12): 2791-808.

McKeith IG, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89(1): 88-100.

Meissner WG, et al. Multiple System Atrophy: Recent Developments and Future Perspectives. *Mov Disord* 2019; 34(11): 1629-42.

Panigrahi KC et al. Gelucire: a versatile polymer for modified release drug delivery system. *Future J Pharma Sci* 2018. 4:102-108.

Reiner AM, et al. Photophysics of diphenyl-pyrazole compounds in solutions and α -synuclein aggregates. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2018; 1862(4): 800-7.

[0240] Smith, B. et al., "Confidence Interval Criteria for Assessment of Dose Proportionality", *Pharmaceutical Research*, 2000 17(10): 1278-1283.

Strickley, RG. Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations. *Pharma Res*, 2004. 21(2):201-230.

Wagner J, et al. Reducing tau aggregates with anle138b delays disease progression in a mouse model of tauopathies. *Acta Neuropathol* 2015; 130(5): 619-31.

Wagner J, et al. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2013; 125(6): 795-813.

Wegrzynowicz M, et al. Depopulation of dense α -synuclein aggregates is associated with rescue of dopamine neuron dysfunction and death in a new Parkinson's disease model. *Acta Neuropathol* 2019; 138(4): 575-95.

Wong YC, and D. Krainc. α -Synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nat Med* 2017; 23(2): 1-13.

[0241] 本文公开的所有专利文献和出版物通过引用并入本文,其程度与每个单独的出版物通过引用具体地且单独地并入相同。

[0242] 本文说明性地描述的本发明可以在不存在本文未具体公开的任何要素的情况下适当地实施。因此,例如,在本文的每种情况下,术语“包括”和“由……组成”中的任一个可以用其他两个术语中的任一个替代。

[0243] 对于前述实施方案,本文公开的每种实施方案均预期适用于其他公开的实施方案中的每一种。例如,组合物实施方案中列举的要素可以用于本文所描述的用途实施方案中,

并且反之亦然。已经采用的术语和表达被用作描述而不是限制的术语,并且在使用这类术语和表达时不意图排除所示出和描述的特征或其部分的任何等同物,但是应当认识到,在所要求保护的本发明的范围内,多种修改是可能的。因此,应当理解,尽管已经通过优选的实施方案和任选的特征具体公开了本发明,但是本领域技术人员可以预期本文公开的概念的修改和变化,并且这样的修改和变化被认为在如由所附权利要求限定的本发明的范围内。

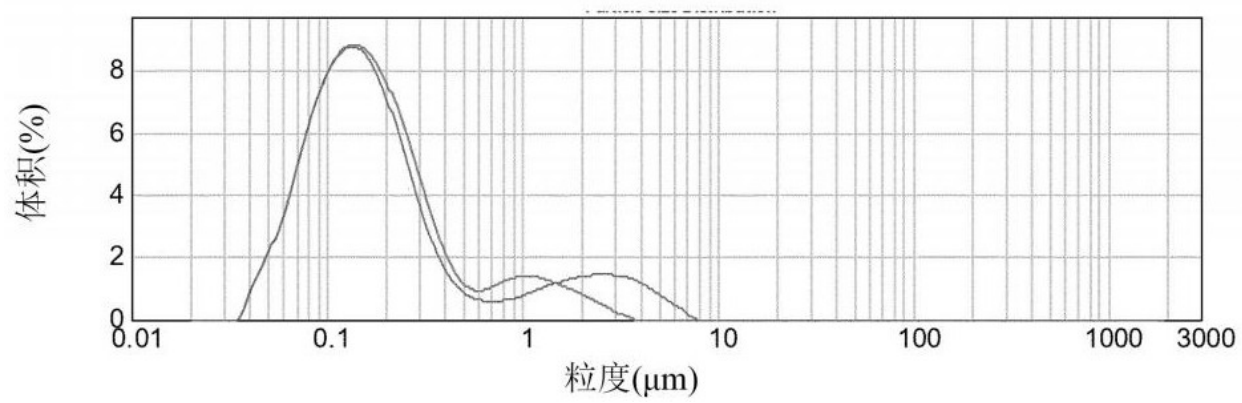


图1

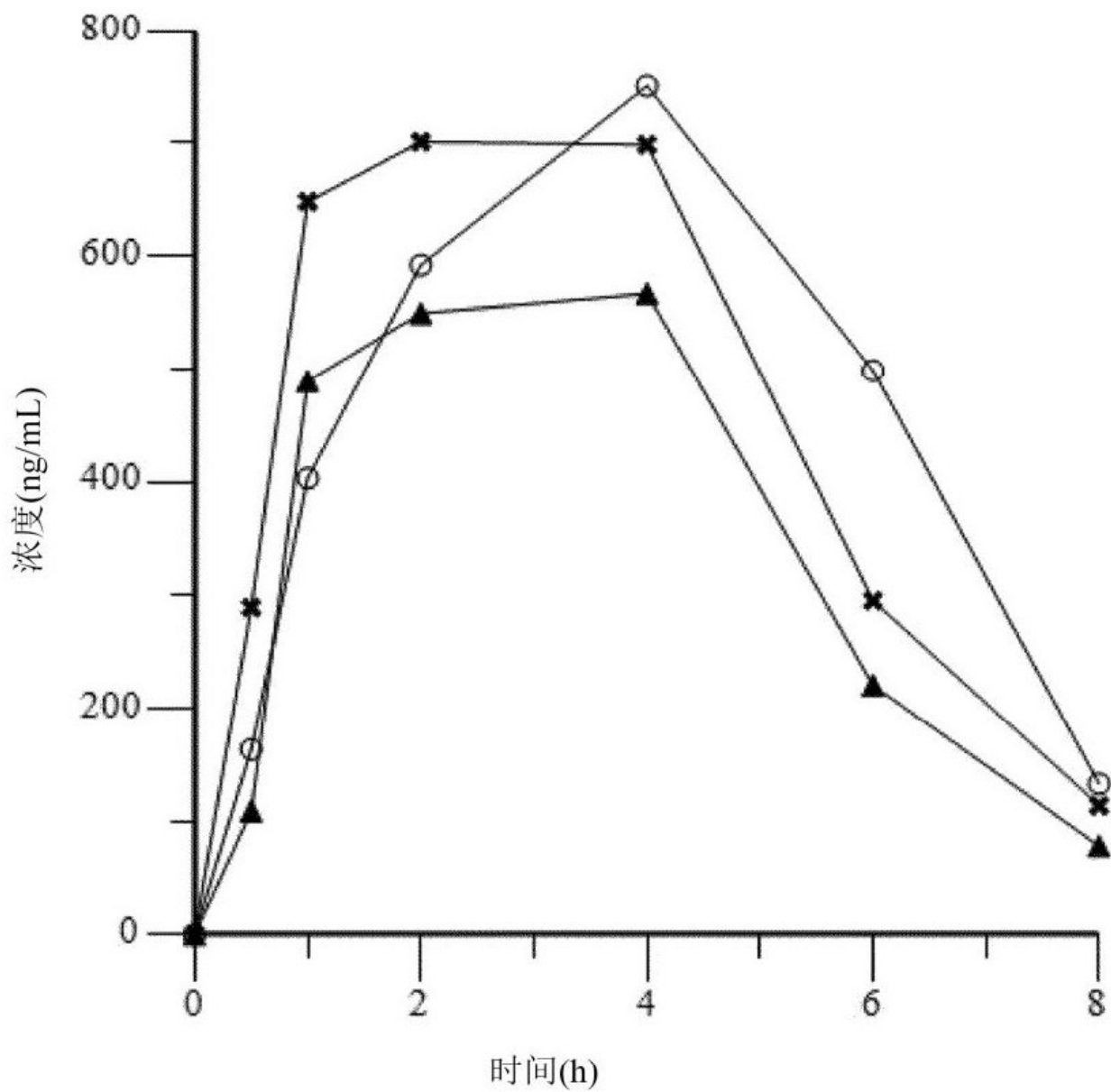


图2A

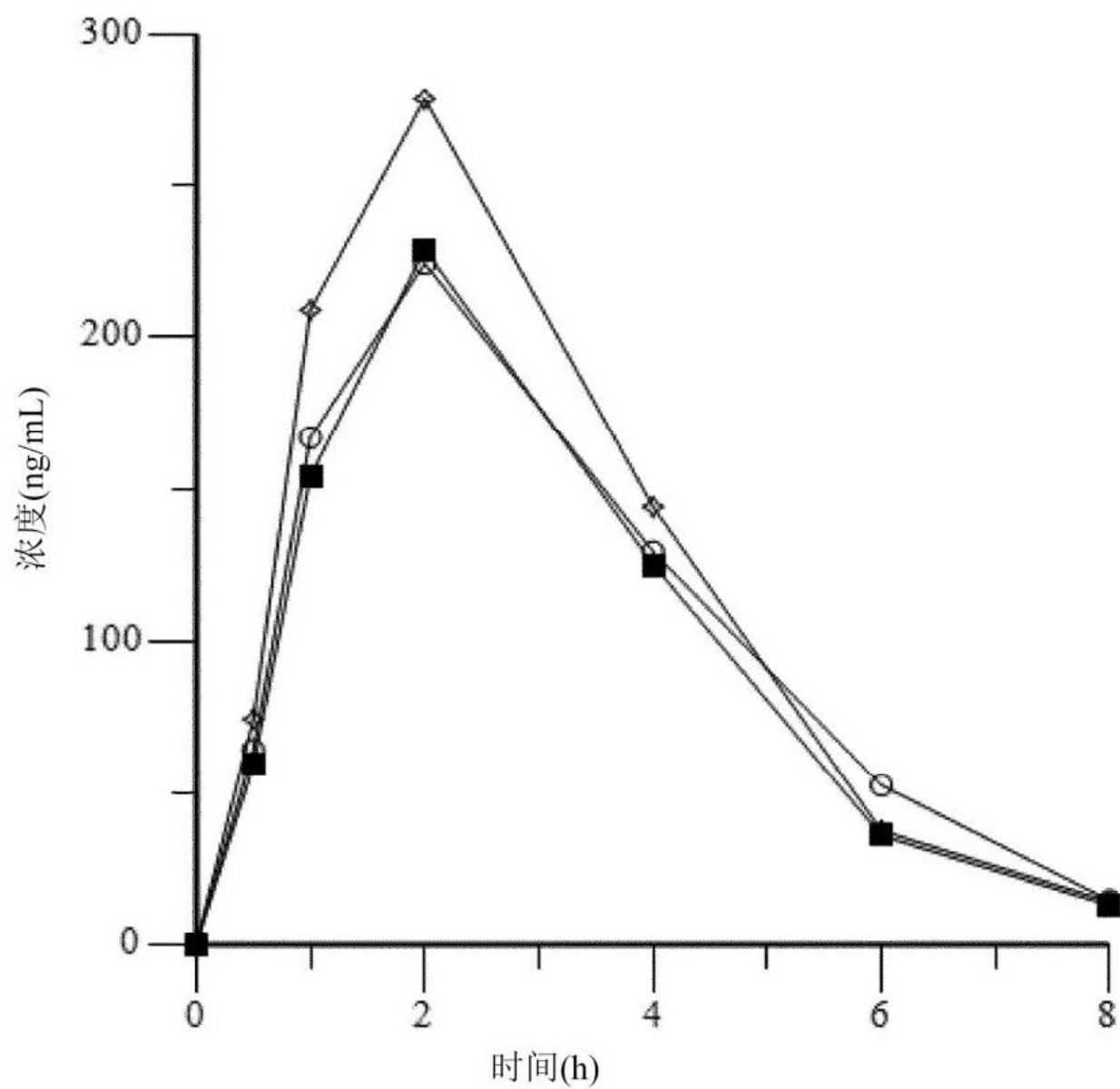


图2B

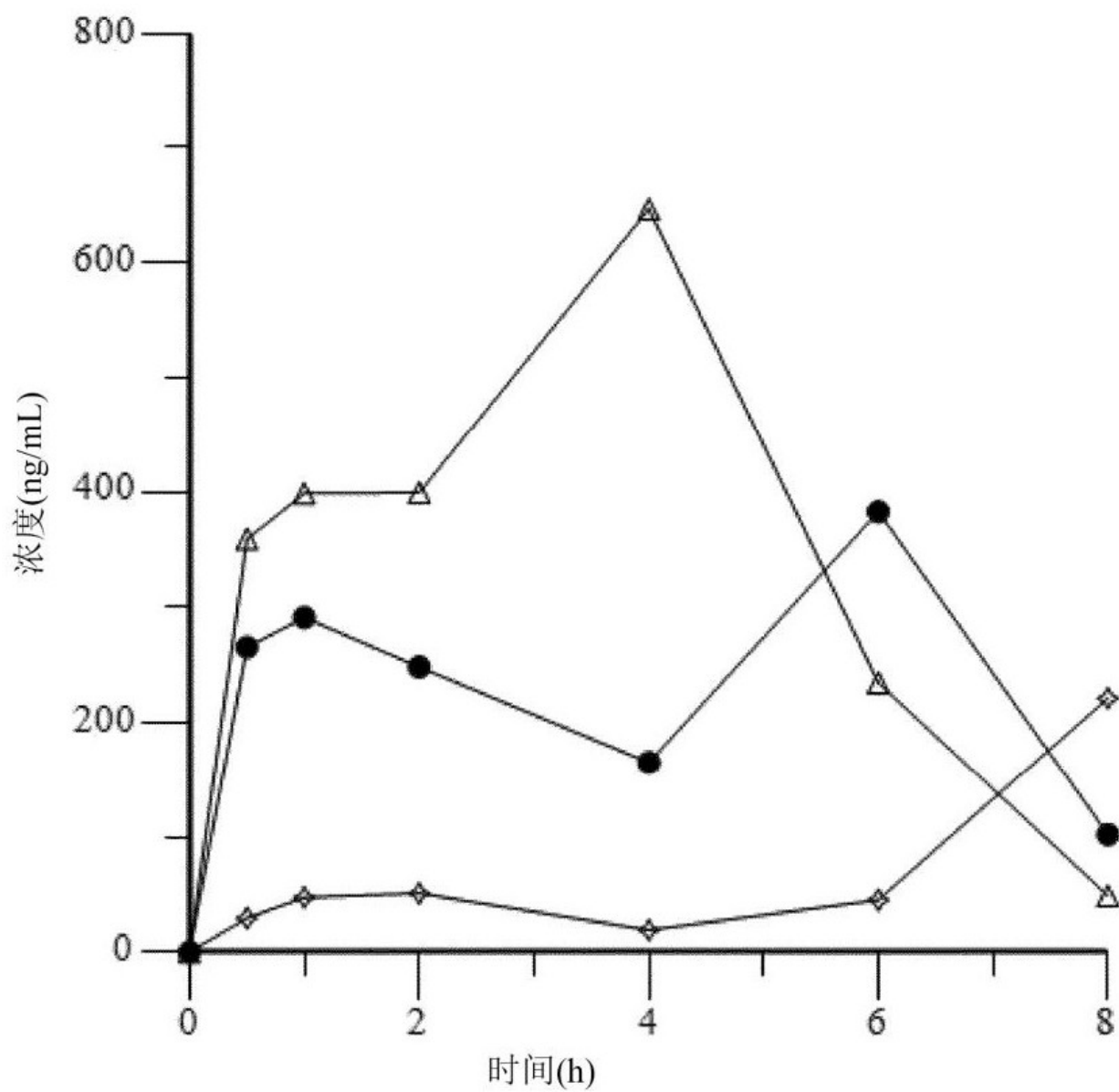


图2C

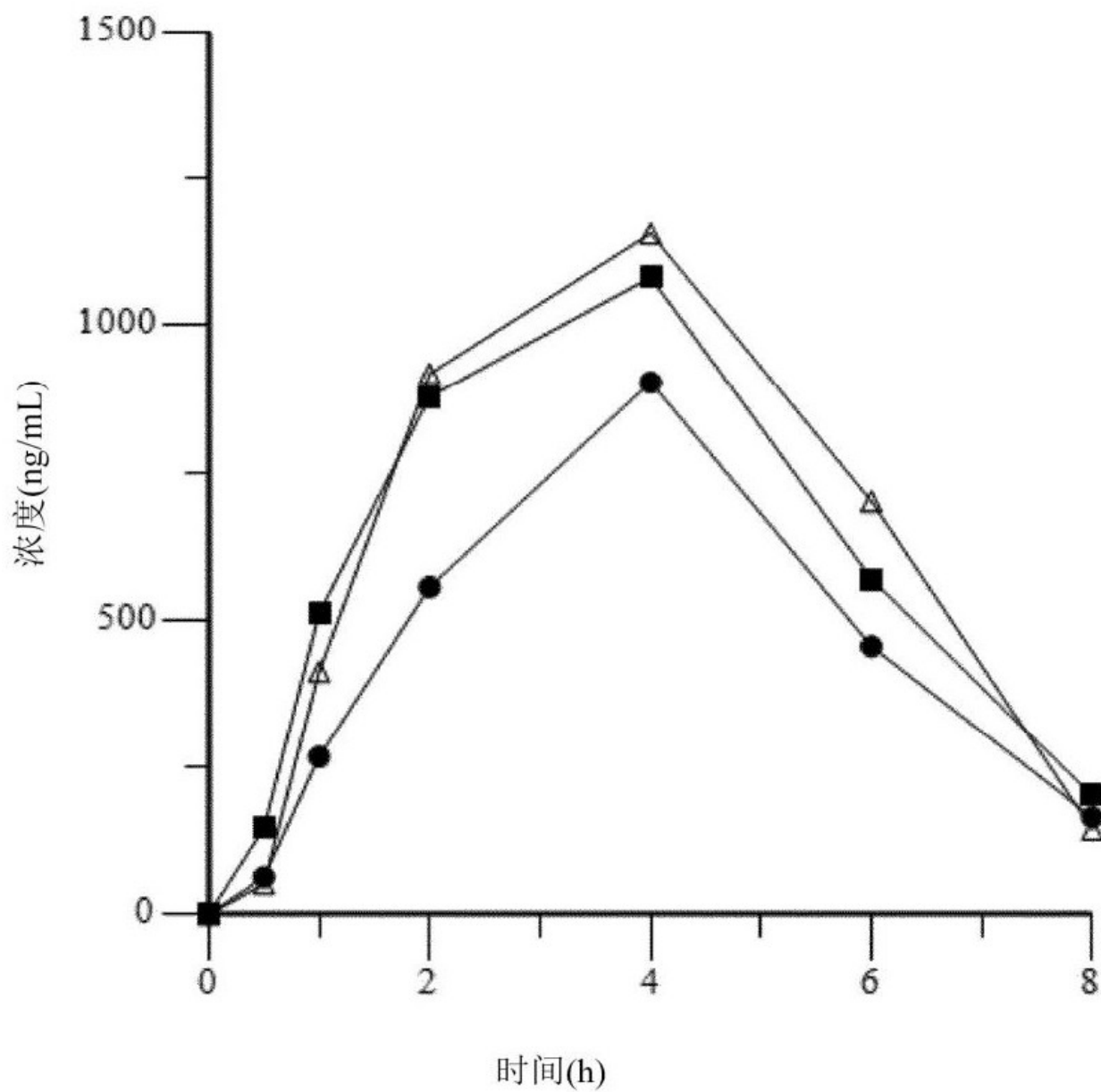


图2D

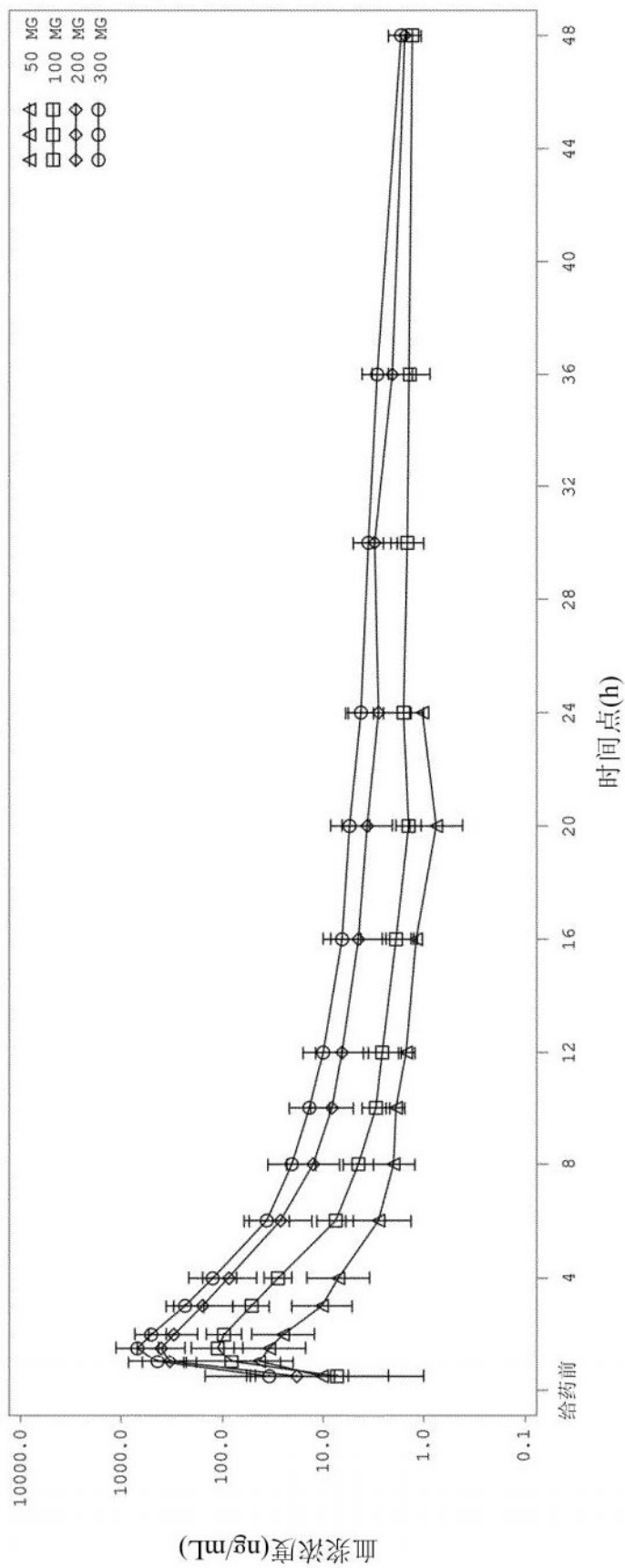


图3

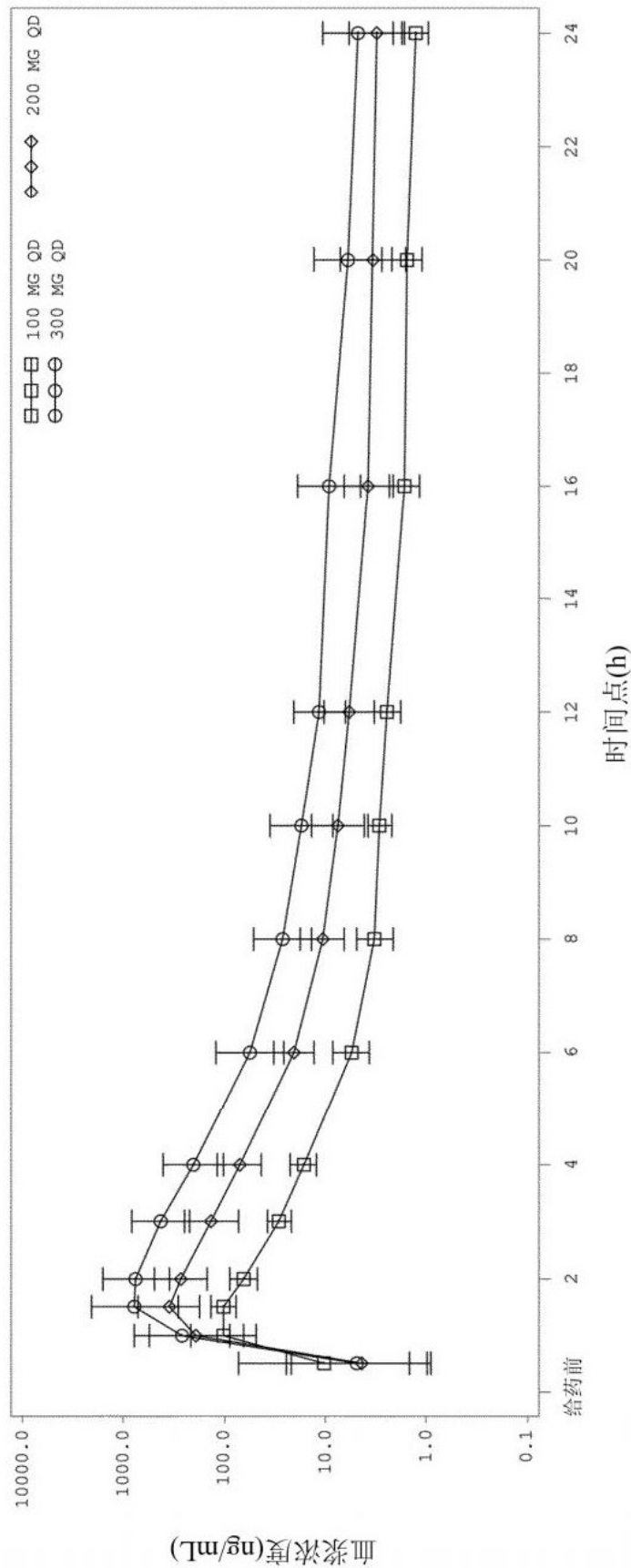


图4A

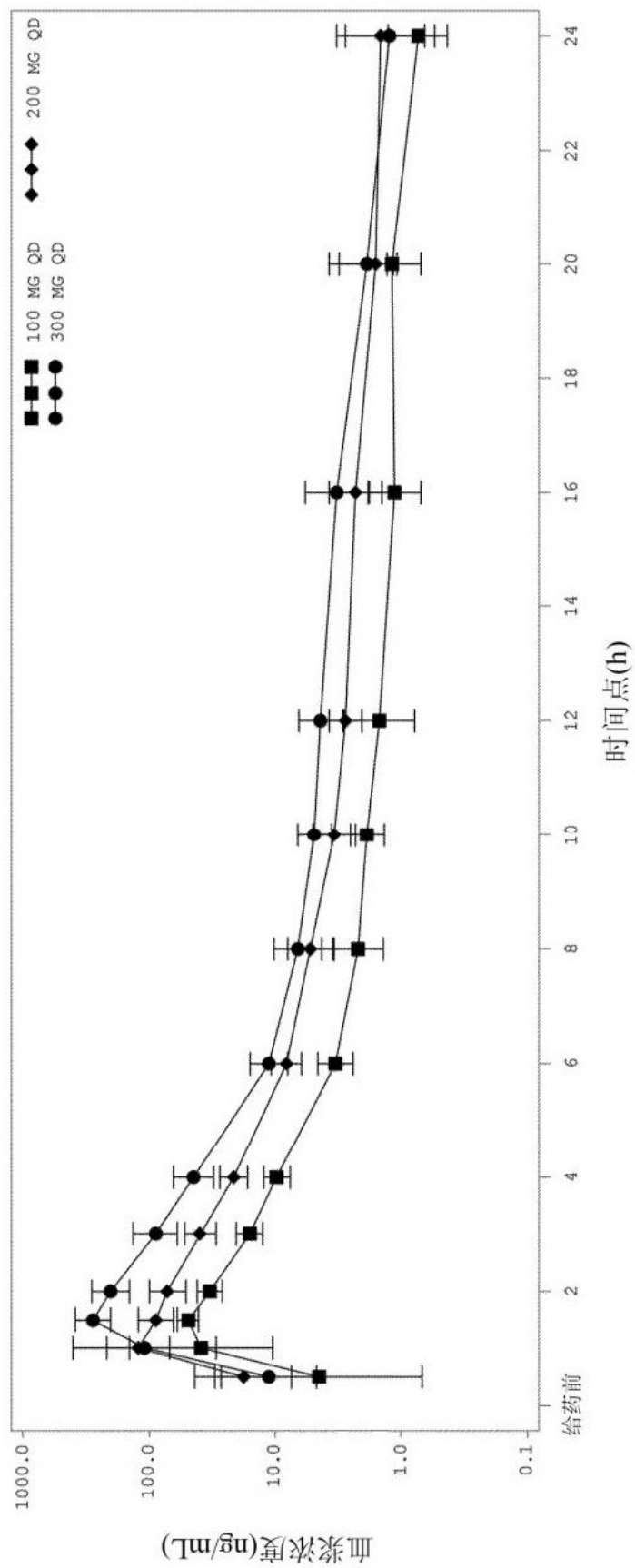


图4B

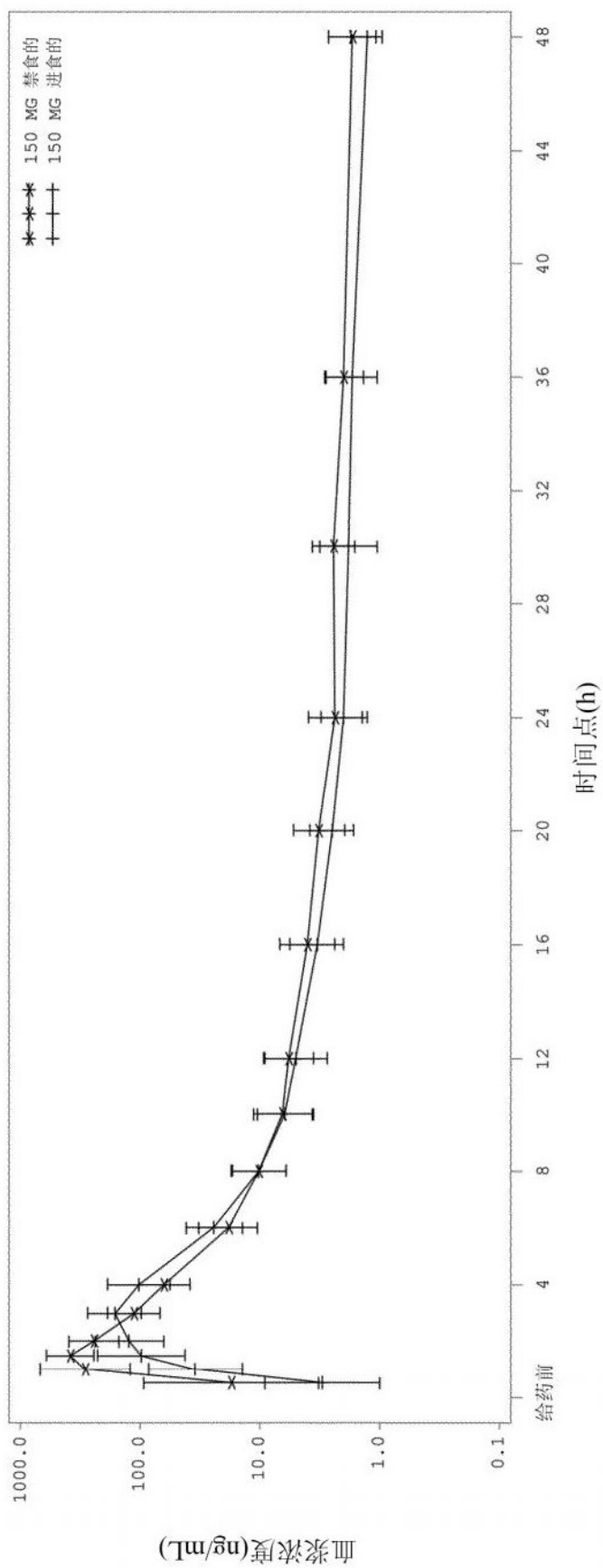


图5