(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116585316 A
(43)申请公布日 2023.08.15

(21)申请号 202310559688.6

(22)申请日 2018.05.30

(30)优先权数据
62/513,690 2017.06.01 US

(62)分案原申请数据
201880027744.9 2018.05.30

(71)申请人 卫材R&D管理有限公司
地址 日本东京都

(72)发明人 E·舒克 R·赖
I·萨万特 兰德里 B·雷格
宫本舞 小谷定治 堀江勘太

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 杨宏军

(51)Int.Cl.
A61K 31/4745(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

权利要求书2页 说明书33页

(54)发明名称

包含PDE9抑制剂的药物组合物

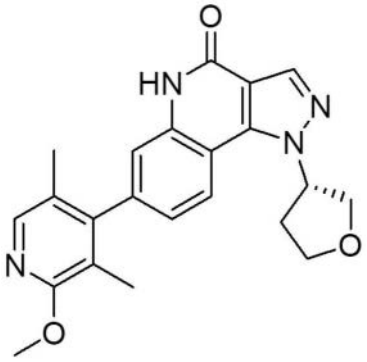
(57)摘要

本发明提供了包含PDE9抑制剂的药物组合物。具体地,该PDE9抑制剂是(S)-7-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮或其药学上可接受的盐。

CN 116585316 A

1.一种口服剂型，该口服剂型包含治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和交聚维酮，其中所述治疗有效量是给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax的单次每日剂量，并且所述化合物A是由式(1)表示的(S)-7-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮

[化学式1]



式(1)。

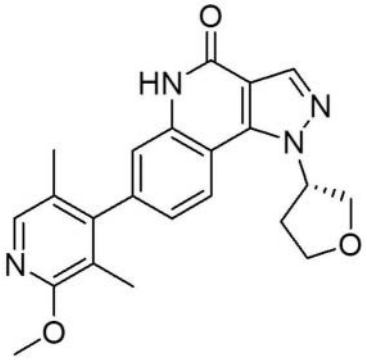
2.根据权利要求1所述的口服剂型，其中，所述单次每日剂量在从约25mg至约400mg的范围内。

3.根据权利要求1所述的口服剂型，其中，所述治疗有效量是给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约72.6至约217.0ng*hr/mL的平均AUC(0-inf)的单次每日剂量。

4.根据权利要求1所述的口服剂型，其中，所述治疗有效量是给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约71.0至约210.0ng*hr/mL的平均AUC(0-t)的单次每日剂量。

5.一种口服剂型，该口服剂型包含约25mg至约400mg的化合物A或其药学上可接受的盐和交聚维酮，并且所述化合物A是由式(1)表示的(S)-7-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮

[化学式2]



式(1)。

6.根据权利要求5所述的口服剂型，其中，所述化合物A或其药学上可接受的盐在以单次每日剂量给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax。

7.据权利要求5所述的口服剂型,其中,所述化合物A或其药学上可接受的盐在以单次每日剂量给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约72.6至约217.0ng*hr/mL的平均AUC(0-inf)。

8.据权利要求5所述的口服剂型,其中,所述化合物A或其药学上可接受的盐在以单次每日剂量给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约71.0至约210.0ng*hr/mL的平均AUC(0-t)。

9.根据权利要求1或5所述的口服剂型,其中,所述口服剂型用于治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆。

包含PDE9抑制剂的药物组合物

[0001] 本申请是申请日为2018年5月30日、发明名称为“包含PDE9抑制剂的药物组合物”的中国发明专利申请No.201880027744.9(PCT申请号为PCT/JP2018/020643)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明针对包含PDE9抑制剂的药物组合物。

背景技术

[0003] 已知在细胞内起第二信使作用的环磷酸鸟苷(在下文中被称为cGMP)在不同的生理机能(包括学习和记忆行为)中起重要作用。

[0004] 在脑神经回路的突触后位点,由一氧化氮合酶生物合成的一氧化氮(在下文中被称为NO)活化鸟苷酸环化酶,鸟苷酸环化酶为cGMP合酶。该活化的鸟苷酸环化酶由鸟苷三磷酸生物合成cGMP。该cGMP活化依赖于cGMP的蛋白激酶(在下文中被称为PKG)以磷酸化参与突触可塑性的不同蛋白。已知NO/cGMP/PKG级联的激活参与海马体(已知其为用于学习和记忆行为的神经基质)的突触可塑性(长时程增强;在下文中被称为LTP)的诱导(例如,参见Domek-Lopacinska等人,“Cyclic GMP metabolism and its role in brain physiology[环GMP代谢和它在脑生理学中的作用]”,J Physiol Pharmacol.[生理学药学期刊],第56卷,增刊第2期:第15-34页,2005)。已知激活该级联信号传递的药物改善海马体的LTP以及动物的学习行为,而已知抑制该级联的药物显示相反的作用(Wang X.,“Cyclic GMP-dependent protein kinase and cellular signaling in the nervous system[环GMP-依赖性蛋白激酶和在神经系统中的细胞信号传递]”,J.Neurochem.[神经化学杂志],第68卷,第443-456页,1997)。因此,从这些发现中预期脑中cGMP的增加将导致学习和记忆行为的改善。

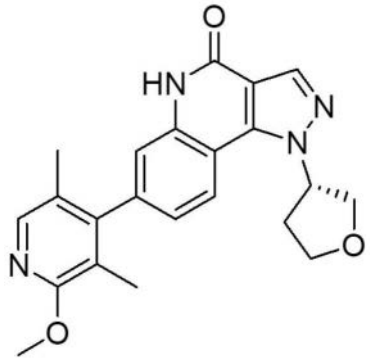
[0005] cGMP被代谢成5’-GMP,不具有通过磷酸二酯酶(在下文中被称为PDE)进行的PKG激活反应。已知PDE具有11个家族,并且已知PDE9特异地代谢cGMP,并且在脑、脾、小肠等中表达(例如,参见Fisher等人,“Isolation and characterization of PDE9A,a novel human cGMP-specific phosphodiesterase[一种新颖的人cGMP特异性磷酸二酯酶PDE9A的分离和表征]”,J.Biol.Chem.[生物化学杂志],第273卷,第15559-15564页,1998)。即,预期抑制PDE9将增加脑中的cGMP。据报道,PDE9抑制剂实际上增强海马体LTP,并且改善动物在新颖物体识别测试/被动型躲避学习测试等中的学习和记忆行为(van der Staay等人,“The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691improves learning and memory in rodents[新颖的选择性PDE9抑制剂BAY 73-6691改善啮齿动物的学习和记忆]”,Neuropharmacology[神经药理学],第55卷,第908-918页,2008)。在临床上,鸟苷酸环化酶活性降低,且在阿尔茨海默病患者的颞上皮层中显示出cGMP水平降低的可能性(Bonkale等人,“Reduced nitric oxide responsive soluble guanylyl cyclase activity in the superior temporal cortex of patients with Alzheimer’s disease[减少的氧化氮响应的在阿尔茨海默病患者的颞上皮层中可溶性鸟苷酸环化酶活性]”,Neurosci.Lett.[神

经科学通讯],第187卷,第5-8页,1995)。因此,PDE9可能具有与神经退行性疾病和精神疾病病理学的多种密切关系,特别是与阿尔茨海默病中认知功能障碍等的病理学,例如亚历山大病、阿尔珀斯病、阿尔茨海默病、肌萎缩性脊髓侧索硬化(ALS;称为卢伽雷氏病或运动神经元病)、共济失调毛细血管扩张、巴登氏病(Batten's disease)(也称为斯皮尔梅伊尔-沃格特-斯耶格仑-巴登氏病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten's disease))、宾斯万格氏痴呆(Binswanger's dementia)(皮层下血管硬化脑病)、双相障碍、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病、化疗诱导痴呆、科凯恩综合征、皮层基底节变性、克雅氏病、抑郁症、唐氏综合征、额颞叶型失智症(包括额颞叶痴呆、词义性痴呆以及进行性非流畅性失语)、吉斯特曼-斯召斯列氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker's disease)、青光眼、亨廷顿氏病(舞蹈病)、HIV相关的痴呆、运动过度、甘乃迪氏症、科尔萨科夫综合征(失忆性虚构综合征)、克腊比氏病、路易体痴呆、进行性少词型失语、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph'sdisease)(脊髓小脑性共济失调3型)、多发性硬化症、多萎缩(橄榄桥脑小脑萎缩)、重症肌无力、帕金森氏病、佩-梅氏病(Pelizaeus-Merzbacher's disease)、皮克氏病、老年前期痴呆(轻度认知缺损)、原发性侧索硬化、原发性进行性失语、辐射诱发性痴呆、雷弗素姆氏病(植烷酸贮积病)、桑德霍夫病、谢耳德氏病、精神分裂症、词义性痴呆、老年性痴呆、希一德二氏综合征、脊髓小脑性共济失调、脊髓性肌肉萎縮症、进行性核上性眼肌瘫痪(Steele-Richardson-Olszewski's disease)(进行性核上性麻痹)、以及血管淀粉样变性和血管性痴呆(多发性梗塞性痴呆)。

[0006] 已知由式(1)表示的(S)-7-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮(简称为"化合物A")具有PDE9抑制活性。预期化合物A或其药学上可接受的盐可用于治疗神经退行性疾病或精神疾病(WO2013/051369,WO2014/163147)。

[0007] [化学式1]

[0008]



式(1)

[0009] 然而,化合物A在人受试者中的药代动力学(在下文中被称为"PK")、其预期的治疗有效量和其体内试验结果之间的关系尚不清楚。

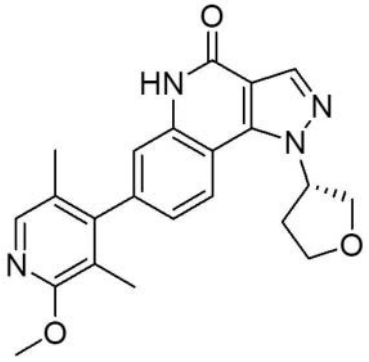
发明内容

[0010] 本发明的目的是提供一种药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐。

[0011] 本发明涉及以下<1>至<13>。

[0012] <1>口服剂型，该口服剂型包含治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax，并且所述化合物A是由式(1)表示的(S)-7-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮。

[0013] [化学式2]

[0014] 

式(1)

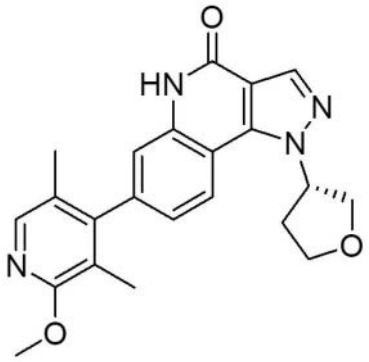
[0015] <2>根据<1>所述的口服剂型，其中所述单次每日剂量在从约50mg至约400mg的范围内。

[0016] <3>根据<1>所述的口服剂型，其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约72.6至约217.0ng*hr/mL的平均AUC(0-inf)。

[0017] <4>根据<1>所述的口服剂型，其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约71.0至约210.0ng*hr/mL的平均AUC(0-t)。

[0018] <5>口服剂型，该口服剂型包含约25mg至约400mg的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂，并且所述化合物A是由式(1)表示的(S)-7-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮。

[0019] [化学式3]

[0020] 

式(1)

[0021] <6>根据<5>所述的口服剂型，其中所述化合物A或其药学上可接受的盐在以单次

每日剂量给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax。

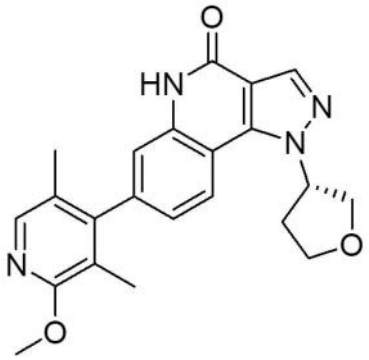
[0022] <7>根据<5>所述的口服剂型，其中所述化合物A或其药学上可接受的盐在以单次每日剂量给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约72.6至约217.0ng*hr/mL的平均AUC(0-inf)。

[0023] <8>根据<5>所述的口服剂型，其中所述化合物A或其药学上可接受的盐在以单次每日剂量给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约71.0至约210.0ng*hr/mL的平均AUC(0-t)。

[0024] <9>根据<1>或<5>所述的口服剂型，其中所述口服剂型用于治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆。

[0025] <10>一种治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的方法，该方法包括口服给予有需要的人受试者具有治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐的剂型，其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax，并且所述化合物A是由式(1)表示的(S)-7-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮。

[0026] [化学式4]

[0027] 

式(1)

[0028] <11>根据<10>所述的方法，其中所述单次每日剂量在从约25mg至约400mg的范围内。

[0029] <12>根据<10>所述的方法，其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约72.6至约217.0ng*hr/mL的平均AUC(0-inf)。

[0030] <13>根据<10>所述的方法，其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约71.0至约210.0ng*hr/mL的平均AUC(0-t)。

具体实施方式

[0031] I.定义

[0032] 为了能够更充分地理解本文所述的发明，为了本披露的目的而提供以下定义：

[0033] 术语“有效量”是指能够在有需要的人受试者中实现治疗作用的药物化合物A的量。

[0034] 术语“人受试者”应意指正常健康的男性或女性志愿者，和/或表现出阿尔茨海默

病或路易体痴呆的临床体征或症状的任何个体。

[0035] 表述“生物等效的”或“生物等效性”是本领域的术语，并且旨在根据由U.S Department of Health and Human Services[美国卫生和人类服务部]出版的第34版Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations[具有治疗等效性评估的经批准药物产品](通常被称为“橙皮书”)来定义。相同药品的不同配制品的生物等效性涉及药物吸收的速率和程度的等效性。将测试配制品的吸收程度和速率与参考配制品进行比较，以便确定两种配制品是否是生物等效的。标准生物等效性研究以交叉方式通过广泛测试进行，包括给予多个志愿者(通常为12至24个健康正常成人)单次剂量的测试药物和参考药物，然后随时间测量药物的血液或血浆水平。用于建立具有参考配制品的生物等效性的配制品的详细指南已由FDA Office of Generic Drugs[美国食品药品管理局通用药品办事处]的Division of Bioequivalence[生物等效性部门]出版。

[0036] 其PK参数(例如Cmax、AUC或tmax)相差-20%/+25%或更小的两种配制品通常被认为是“生物等效的”。另一种平均生物等效性的方法涉及测试产品和参考产品的测量值的平均值(群体几何平均值)比率的90%置信区间的计算。为了建立生物等效性，计算的置信区间通常应该在产品平均值比率的80%-125%之间。除了这种一般方法，其他方法包括(1)药代动力学数据的对数转化，(2)评估序列效应的方法和(3)评估异常值数据的方法，可能有助于建立生物等效性。例如，在上述(1)中，置信区间通常应该在对数转化的PK参数的平均值的差的80%-125%之间。

[0037] 术语“一种或多种剂型”应意指给予药物物质(活性药物成分(API))的手段，或者促进药物向患者和其他哺乳动物给药、给予和递送的手段。剂型根据给予途径和施用部位进行分类，包括例如口服、局部、直肠、阴道、静脉内、皮下、肌内、眼部、鼻部、耳部和吸入给予。可替代地，剂型根据物理形式进行分类，例如固体、半固体或液体。此外，剂型根据它们的形式、功能和特征进行细分，包括但不限于片剂、胶囊剂或注射剂，如在Japanese Pharmacopoeia 16edition[日本药典16版](JP16)或U.S.Pharmacopoeia-NF(37)[美国药典-NF(37)](USP37)中的General Chapter<1151>Pharmaceutical Dosage Forms[通则<1151>药物剂型]的专论中所述。

[0038] 术语“赋形剂”应意指典型地非活性成份，其用作载体(例如水、胶囊壳等)、稀释剂或构成剂型或药物组合物(包含药物例如治疗剂)的组分。该术语还涵盖典型地非活性成份，其赋予组合物凝聚功能(即粘合剂)、崩解功能(即崩解剂)、润滑功能(润滑剂)和/或其他功能(即溶剂、表面活性剂等)。

[0039] 术语“平均值”是指几何平均值。药代动力学参数例如“平均Cmax”或“平均AUC”是指Cmax或AUC的几何平均值。

[0040] 如果化合物A是药学上可接受的盐的形式，“对于每1mg的化合物A的平均Cmax”或“对于每1mg的化合物A的平均AUC”应意指对于每1mg的以游离形式的化合物A的平均Cmax或平均AUC。

[0041] 如果化合物A是药学上可接受的盐的形式，则化合物A的药学上可接受的盐的单次每日剂量应描述为本申请中以游离形式的化合物A计的值。此外，如果化合物A是药学上可接受的盐的形式，则口服剂型中含有的化合物A的药学上可接受的盐的量应描述为本申请中以游离形式的化合物A计的值。

[0042] 本申请中使用的术语的缩写和定义的列表如下。

[0043] Ae(0-96h):给药后长达96小时内尿中排泄的药物的累积量Amax:与基线相比在给药后30小时内单个时间点处的脑脊髓液(CSF)环磷酸鸟苷(cGMP)浓度的最大变化(%)

[0044] AUAC(0-30h):给药后从零时间至30小时的浓度-时间曲线下面积

[0045] ΔAUAC(0-30h):针对CSF cGMP,给药后经30小时的平均AUAC相对于给药前经3小时的平均基线AUAC的变化(%)(即AUAC(0-30h)/30-AUAC(-3-0h)/3)/(AUAC(-3-0h)/3)

[0046] AUC:血浆浓度-时间曲线下面积

[0047] AUC(0-24h):给药后从时间零时间至24小时的血浆浓度-时间曲线下面积

[0048] AUC(0-30h):给药后从时间零时间至30小时的血浆浓度-时间曲线下面积

[0049] AUC(0-72h):给药后从时间零时间至72小时的血浆浓度-时间曲线下面积

[0050] AUC(0-t):从时间零至最后可计量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下面积

[0051] AUC(0-inf):从时间零至无穷大时间的血浆浓度-时间曲线下面积

[0052] cGMP:环磷酸鸟苷

[0053] CL/F:血管外(例如,口服)给予后的表观总清除率

[0054] CLR:肾脏清除率

[0055] Cmax:观察的最大浓度

[0056] CSF:脑脊髓液

[0057] %CV:sqrt(exp[对数转化数据的SD**2]-1)*100

[0058] Fe(0-96h):在给药后长达96小时尿中排泄的剂量的分数

[0059] GM:几何平均值

[0060] QTcF:使用Fridericia's公式校正的QT间隔

[0061] ΔQTcF:从基线QTcF的平均变化

[0062] Δ ΔQTcF:安慰剂校正的ΔQTcF

[0063] SD:标准差

[0064] TAmax:针对CSF cGMP发生Amax的时间

[0065] t1/2:终端消除半衰期

[0066] tlag:吸收滞后时间

[0067] tmax:给予药物后达到最大(峰值)浓度的时间

[0068] Vz/F:终端阶段的表观分布体积

[0069] II.实施例的描述

[0070] 在一个实施例中,本发明提供口服剂型,该口服剂型包含治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述治疗有效量是单次每日剂量,以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax。

[0071] 在一个实施例中,本发明提供口服剂型,该口服剂型包含治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述治疗有效量是单次每日剂量,以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax,并且其中所述单次每日剂量在从约25mg至约400mg的范围内。

[0072] 在一个实施例中,本发明提供口服剂型,该口服剂型包含治疗有效量的化合物A或

其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax，并且其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约72.6至约217.0ng*hr/mL的平均AUC(0-inf)。

[0073] 在一个实施例中，本发明提供口服剂型，该口服剂型包含治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax，并且其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约71.0至约210.0ng*hr/mL的平均AUC(0-t)。

[0074] 在另外的实施例中，本发明提供用于治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的口服剂型，该口服剂型包含治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax。

[0075] 在另外的实施例中，本发明提供用于治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的口服剂型，该口服剂型包含治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax，并且其中所述单次每日剂量在从约25mg至约400mg的范围内。

[0076] 在另外的实施例中，本发明提供用于治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的口服剂型，该口服剂型包含治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax，并且其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约72.6至约217.0ng*hr/mL的平均AUC(0-inf)。

[0077] 在另外的实施例中，本发明提供用于治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的口服剂型，该口服剂型包含治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax，并且其中所述治疗有效量是单次每日剂量，以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约71.0至约210.0ng*hr/mL的平均AUC(0-t)。

[0078] 在另一个实施例中，本发明提供口服剂型，该口服剂型包含约25mg至约400mg的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0079] 在另一个实施例中，本发明提供口服剂型，该口服剂型包含约25mg至约400mg的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中所述化合物A或其药学上可接受的盐是以单次每日剂量，在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax。

[0080] 在另一个实施例中，本发明提供口服剂型，该口服剂型包含约25mg至约400mg的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中所述化合物A或其药学上可接受的盐是以单次每日剂量，在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约72.6

至约217.0ng*hr/mL的平均AUC(0-inf)。

[0081] 在另一个实施例中,本发明提供口服剂型,该口服剂型包含约25mg至约400mg的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述化合物A或其药学上可接受的盐是以单次每日剂量,在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约71.0至约210.0ng*hr/mL的平均AUC(0-t)。

[0082] 在另外的实施例中,本发明提供用于治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的口服剂型,该口服剂型包含约25mg至约400mg的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0083] 在另外的实施例中,本发明提供用于治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的口服剂型,该口服剂型包含约25mg至约400mg的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述化合物A或其药学上可接受的盐是以单次每日剂量,在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax。

[0084] 在另外的实施例中,本发明提供用于治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的口服剂型,该口服剂型包含约25mg至约400mg的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述化合物A或其药学上可接受的盐是以单次每日剂量,在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约72.6至约217.0ng*hr/mL的平均AUC(0-inf)。

[0085] 在另外的实施例中,本发明提供用于治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的口服剂型,该口服剂型包含约25mg至约400mg的化合物A或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述化合物A或其药学上可接受的盐是以单次每日剂量,在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约71.0至约210.0ng*hr/mL的平均AUC(0-t)。

[0086] 在又另一个实施例中,本发明提供了一种治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的方法,该方法包括口服给予有需要的人受试者具有治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐的剂型,其中所述治疗有效量是单次每日剂量,以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax。

[0087] 在又另一个实施例中,本发明提供了一种治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的方法,该方法包括口服给予有需要的人受试者具有治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐的剂型,并且其中所述单次每日剂量在从约25mg至约400mg的范围内。

[0088] 在又另一个实施例中,本发明提供了一种治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的方法,该方法包括口服给予有需要的人受试者具有治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐的剂型,其中所述治疗有效量是单次每日剂量,以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax,并且其中所述治疗有效量是单次每日剂量,以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约72.6至约217.0ng*hr/mL的平均AUC(0-inf)。

[0089] 在又另一个实施例中,本发明提供了一种治疗阿尔茨海默病或路易体痴呆的方法,该方法包括口服给予有需要的人受试者具有治疗有效量的化合物A或其药学上可接受的盐的剂型,其中所述治疗有效量是单次每日剂量,以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约1.8ng/mL至约7.6ng/mL的平均Cmax,并且其中所述治疗有效量是单次每日剂量,以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约71.0至约210.0ng*hr/mL的平均AUC(0-t)。

[0090] 在本发明中,优选的单次每日剂量的化合物A或其药学上可接受的盐的范围为从约25mg至约200mg、从约50mg至约200mg、从约75mg至约400mg、从约75mg至约200mg、从约100mg至约400mg或从约100mg至约200mg。

[0091] 在本发明中,优选的治疗有效量是单次每日剂量,以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约2.2ng/mL至约4.7ng/mL的平均Cmax。

[0092] 在本发明中,优选的治疗有效量是单次每日剂量,以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约89.6至约187.5ng*hr/mL的平均AUC(0-inf)。

[0093] 在本发明中,优选的治疗有效量是单次每日剂量,以在给予人受试者后对于每1mg的化合物A达到从约88.0至约185.0ng*hr/mL的平均AUC(0-t)。

[0094] 在本发明中,化合物A可以处于游离形式、药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、多晶型物或前述的任何组合。

[0095] 药学上可接受的盐可包括但不限于无机酸盐;有机羧酸盐;有机磺酸盐;氨基酸盐;季胺盐;碱金属盐;和碱土金属盐。优选的药学上可接受的盐包括马来酸盐。

[0096] 本发明的口服剂型包括胶囊剂、颗粒剂、锭剂、微丸、丸剂、粉剂、悬浮液、片剂,优选地包括胶囊剂、颗粒剂、微丸、丸剂、片剂。

[0097] 可以使用本领域通常已知的标准技术和制造方法来制备本发明的口服剂型。参见例如16版日本药典(Japanese Pharmacopoeia)或美国药典-NF(U.S.Pharmacopoeia-NF)(37)中的通则(General Chapter)<1151>药物剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)的专论。

[0098] 实例

[0099] 以下实例说明本发明的各个方面。这些实例不应被解释为以任何方式限制权利要求。

[0100] 根据WO2014/163147中描述的方法合成化合物A单马来酸盐。

[0101] 体内测试

[0102] (在大鼠新颖物体识别测试中化合物A单马来酸盐对东莨菪碱诱导的记忆缺损的作用)

[0103] 检查了在大鼠新颖物体识别测试中口服给予化合物A单马来酸盐对东莨菪碱诱导的记忆缺损的作用。

[0104] 东莨菪碱模型可用作阿尔茨海默病、路易体痴呆和帕金森病痴呆的动物模型。在阿尔茨海默病、路易体痴呆和帕金森病痴呆中,观察到乙酰胆碱神经系统功能障碍(Whitehouse等人,“Alzheimer'sdisease and senile dementia:loss of neurons in the basal forebrain[阿尔茨海默病和老年性痴呆:基底前脑神经元损失].”,Science[科学],第215卷(1982),第1237-9页;Shimada等人,“Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET[通过PET的路易体病中的脑乙酰胆碱酯酶改变的作图]”,Neurology[神经学],第73卷(2009),第273-8页;Tiraboschi等人,“Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies[路易体病的胆碱能功能障碍]”,Neurology[神经学],第54卷,(2000)第407-411页;Perry等人,“Neocortical cholinergic activaties differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disesase[新皮层胆碱能活性分化路易体痴呆与经典阿尔茨海默

病]",NeuroReport[神经报告],第5卷(1994),第747-9页)。东莨菪碱是一种毒蕈碱性受体拮抗剂,并且阻断乙酰胆碱神经系统的传递。乙酰胆碱神经系统参与记忆和注意力等。给予东莨菪碱的健康受试者和动物显示痴呆样健忘症,并且东莨菪碱诱导的健忘症症状通过用于治疗阿尔茨海默病和路易体病的认知缺损的化合物得到改善(Snyder等人,"Reversal of scopolamine-induced deficits with a single dose of donepezil,an acetylcholinesterase inhibitor[用户单个剂量多奈哌齐(一种乙酰胆碱酯酶抑制剂)逆转东莨菪碱诱导的缺陷]",Alzheimer's&Dementia 1(2005)第126-135页;Sambeth等人,"Cholinergic drugs affect novel object recognition in rats:Relation with hippocampal EEG?[胆碱能药物影响大鼠新颖物体识别:与海马体EEG的关系?]",European Journal of Pharmacology[欧洲药理学杂志],第572卷(2007)第151-159页)。一种新颖的物体识别测试是基于在啮齿动物中观察到的与熟悉的物体相比较的新颖物体的更大的自发探索(Ennaceur和Delacour,"A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats[一项针对大鼠记忆神经生物学研究的新一次测试].1:Behavioral data[1:行为数据]",Behavioural Brain Research[行为脑研究],31(1988)第47-59页)。该测试被认为是识别记忆的模型,并且不涉及欲求或厌恶增强。因此,它被认为相似于人临床测试中使用的识别记忆测试。

[0105] 材料和方法:

[0106] 在该研究中使用6周龄雄性Long-Evans大鼠(动物繁殖研究所)。在测试日之前,将大鼠每天一次置于每个实验装置中,连续两天使大鼠习惯于测试室。每个习惯阶段,包括暴露于空的测试场地(40cm×30cm×45cm高)3分钟,随后在旁边场地(13cm×30cm×45cm高)暴露大约1分钟,并且在测试场地中另外暴露5分钟。在每天首次暴露3分钟之前给予动物口服载体和腹膜内盐水。

[0107] 在测试日,随机化(每组n=8)后口服给予大鼠化合物A单马来酸盐或载体(0.5%甲基纤维素中的0.01mol/L-HCl,10mL/kg)。1.5小时后,腹膜内给予东莨菪碱(0.7mg/kg,瓦科纯化工公司(Wako Pure Chemical Industries))或盐水(1mL/kg)。在给予东莨菪碱后30分钟进行采集试验(T1)。在T1中,在大鼠习惯于空测试场地3分钟后,将大鼠置于旁边场地中,并且将两个相同的物体放入试验场地。然后将大鼠放回每个场地并允许自由探索两个相同的物体5分钟。这次探索后,它们被放回居住笼一次。

[0108] 在2小时的试验间间隔后,进行保留试验(T2)。在空测试场地习惯3分钟后,将大鼠放入旁边场地,并且将T1试验中使用的一个物体("熟悉的"物体)和T1试验中未使用的一个物体("新颖"物体)放入测试场地。将大鼠再次放回放置这些物体的每个测试场地,并允许自由探索物体3分钟。在试验之间用含有水和乙醇的湿巾清洁所有物体以去除嗅觉痕迹。用数字摄影机记录T1和T2的动物表现,并通过手动秒表测量探索每个物体所花费的时间。探索定义为大鼠将鼻子靠近物体2cm内并且鼻子指向物体的行为。将该实验重复两次。

[0109] 在新颖物体识别测试中,T2中的以下新物体探测比率被认为是反映熟悉物体和新颖物体之间的区别的遗忘指数。这些指数根据以下公式计算:

[0110] [数学1]

[0111] $$新颖物体探索比率(\%)=\frac{N}{(N+F)}\times 100$$

[0112] F:熟悉物体探索时间(s)

[0113] N:新颖物体探索时间(s)

[0114] 从数据分析中排除以下大鼠:在T1或T2中探索物体总计小于10秒的大鼠,或在T1中探索两个相同物体中的一个超过70%或小于30%的大鼠。

[0115] 数据表示为平均值±SEM。使用非配对t检验分析非东莨菪碱处理的对照和东莨菪碱处理的对照组之间的差异。通过单向方差分析(ANOVA)并且然后通过邓尼特多重比较测试分析化合物A单马来酸盐对T2中新颖物体探索比率的影响。P<0.05(双侧)的值被认为是统计学上显著的。使用GraphPad Prism版本5.04(GraphPad Software公司)进行统计学分析。将结果示出于表1中。

[0116] 根据WO2013/051639中描述的方法测量每个样品中脑脊髓液中的cGMP(在下文中被称为"CSF cGMP")升高。将结果显示于表2中。

[0117] 结果

[0118] 在T2中,载体和盐水处理的大鼠花费相对更多的时间来探索新颖物体。在大鼠新颖物体识别测试中,与熟悉物体相比,探索新颖物体所花费的时间量的相对增加被认为反映了对熟悉物体的记忆保留。

[0119] 用东莨菪碱处理的大鼠显示出比用盐水处理的大鼠显著更低的新颖物体探索比率。这些发现表明东莨菪碱诱导的大鼠记忆缺损。

[0120] 在大鼠3.3mg/kg和10mg/kg两者时观察到口服给予的化合物A单马来酸盐对东莨菪碱诱导的记忆缺损的显著记忆改善作用。该结果表明化合物A单马来酸盐被期望增强认知功能。

[0121] [表1]

[0122]

	盐水/载体	东莨菪碱/载体	东莨菪碱/化合物A (3.3 mg/kg)	东莨菪碱/化合物A (10 mg/kg)
新颖物体探索比率(%)	73.8±3.0	53.3±2.2*	68.5±2.0#	68.5±1.6#

[0123] 在表1中,数据表示T2中的新颖物体探索比率的平均值±SEM值(N=15或16)(在T2中探索新颖物体所花费的时间除以T2中的总物体探索)。在每项研究中使用非东莨菪碱处理的对照组(盐水/载体)和东莨菪碱处理的对照组(东莨菪碱/载体)用于比较。*P<0.05:相对于盐水/载体(非配对t检验)。#P<0.05:相对于东莨菪碱/载体(单向ANOVA,随后是邓尼特多重比较测试)。

[0124] [表2]

[0125]

	盐水/载体	东莨菪碱/载体	东莨菪碱/化合物A (3.3 mg/kg)	东莨菪碱/化合物A (10 mg/kg)
CSF cGMP浓度(nM)(相对于载体对照的CSF cGMP增加%)	1.94±0.297 (-)	2.012±0.154 (4)	3.694±0.65 (90)	4.889±0.538 (152)

[0126] 根据测试结果,认为约200%的CSF cGMP升高改善了认知效果。因此,预期人受试者中约200%的CSF cGMP升高在人受试者中实现治疗效果。

[0127] 临床试验

[0128] 含有化合物A单马来酸盐的胶囊的制备

[0129] 将387g的化合物A单马来酸盐、378g的无水乳糖(DFE制药公司(DFE Pharma Corp.))、150g的低取代羟丙基纤维素(LH21型,信越化学工业株式会社(Shinetsu Chemical Co.,Ltd.))、50.0g的羟丙基纤维素(L型,日本曹达株式会社(Nippon Soda Co., Ltd.))和30.0g的交聚维酮(XL-10,DSP五协食品&化学品株式会社(DSP Gokyo Food& Chemical Co.,Ltd.))在高剪切混合器中混合。将5.0g的硬脂酸镁添加至混合器中,并且然后混合。通过使用碾压机将所得物理混合物压制成带。使用配备有具有1mm开口的筛的筛分机按尺寸将带分类。使用封装机将16.666mg或166.66mg的所得颗粒填充到胶囊壳中。

[0130] 在以下实例和表中,化合物A的剂量被描述为以游离形式的化合物A而言的值。

[0131] 目的

[0132] 主要目的

[0133] 1.为了评估健康成人受试者中单次递增口服剂量的化合物A的安全性、耐受性和药代动力学(PK)

[0134] 2.为了评估健康老年受试者中单次口服剂量的化合物A的安全性、耐受性和PK

[0135] 3.为了评估单次口服剂量的化合物A对脑脊髓液(CSF)中环磷酸鸟苷(cGMP)的药效学(PD)影响,以及健康成人受试者的PK/PD关系

[0136] 4.为了评估在以3种剂量水平的单次口服给药的给予后日本人受试者中化合物A的安全性、耐受性和PK

[0137] 次要目的

[0138] 1.为了评估高脂肪膳食对健康成人受试者中单次口服剂量的化合物A的PK的影响

[0139] 2.为了比较日本人受试者和非日本人受试者之间化合物A的PK

[0140] 方法学

[0141] 这是健康受试者的单中心、单次剂量、随机、双盲、安慰剂对照研究。它由4个部分组成:A、B、C和D部分。四个研究部分中的每一个都有2个阶段:预随机化阶段和随机化阶段。预随机化阶段持续长达30天,并且由筛选期和基线期组成,在此期间确定每个受试者的研究资格并进行基线评估。

[0142] 对于未参与食物效应评估的受试者(A、C和D部分),随机化阶段由治疗期和随访期组成。在治疗期间,受试者随机接受单次口服剂量的化合物A或匹配的安慰剂。受试者在第2天进入诊所进行基线评估并且在第5天出院。他们在第6天和第7天作为门诊病人返回诊所进行研究评估。在第10天进行了随访。

[0143] 对于参与食物效应评估的受试者(B部分),随机化阶段由治疗期1、基线期2和治疗期2组成。在治疗周期1期间,受试者被随机分配以在过夜禁食后接受单次口服剂量的化合物A或匹配的安慰剂。受试者在第2天(基线周期1)进入诊所进行基线评估并且在第5天(治疗周期1)出院。他们在第6、7天和第10天(治疗周期1)作为门诊病人返回诊所进行研究评估。在至少13天的清除期后(或化合物A的5个半衰期,以较长者为准),在基线周期2(周期2的第1天)期间,他们再次进入临床以进行基线评估。在治疗周期2的第1天期间,在过夜禁食至少10小时后,在给予研究药物前30分钟受试者开始消费高脂肪(大约占膳食总卡路里含量的50%)和高卡路里(大约800至1000卡路里)膳食。在膳食开始30分钟后,给予受试者研究药物和240mL的水,无论在该点消费了多少膳食。除了给药前和给药后1小时外,按所希望

的加水。受试者在治疗周期2的第5天出院，并且在第6天(治疗周期2)和第7天(治疗周期2)作为门诊病人返回诊所进行研究评估。在第10天(治疗周期2)进行随访。研究结束时是最后一个受试者的最后一次随访的日期。

[0144] A部分

[0145] 在A部分中，有8个顺序的健康成人受试者组群(18-50岁)。受试者以6:2的比率分别随机分配至化合物A或安慰剂。化合物A组群中的受试者用10、25、50、100、200、400、800或1200mg的单次递增剂量治疗。

[0146] 筛选期后，受试者在第2天返回诊所进行基线程序。在过夜禁食后的第1天早晨用研究药物治疗受试者。在预定的时间点收集血液和尿PK样品。还进行了安全性评估。

[0147] A部分的剂量升级仅在与主办者进行正式沟通后才会发生。在决定是否升级到下一剂量之前，需要整个受试者组群的数据。如果可用数据支持增加到下一剂量，则仅发生升级至下一较高剂量水平。确定每个组群的剂量进展中在主办者检查期间，每个完成的组群的数据在仍然是盲的。A部分的受试者没有参与PD或食物效应的评估，并且具有1个治疗周期，其中在第10天进行了随访。

[0148] B部分

[0149] 在B部分中，有健康成人受试者的4个组群(18-50岁)。在组群1中有8个受试者，6个受试者被随机分配接受单次剂量的化合物A(400mg)以及2个受试者随机分配接受安慰剂。在组群2和组群3中有7个受试者，每个组群中6个受试者被随机分配接受单次剂量的化合物A(分别地100和200mg)以及1个受试者随机分配接受安慰剂。在组群2中选择的100mg剂量基于组群1数据的初步分析；当给予至稳定状态时，从PK/PD建模预测该剂量以实现相对于基线的大约200％的持续CSF cGMP增加，并且从而提供潜在的治疗剂量用于未来研究中的进一步评估。在组群4中有7个受试者，6个受试者被随机分配接受单次剂量的化合物A(50mg[n＝3]或75mg[n＝3])以及1个受试者随机分配接受安慰剂。基于组群1和2中数据的PK/PD建模选择组群3和4的剂量。

[0150] 筛选期后，受试者在第2天返回诊所进行基线程序。受试者在第1天插入腰导管。经由腰导管的连续CSF取样在过夜禁食后第1天开始。在第1天，在给药前3小时的时间段内收集CSF样品。然后给予受试者研究药物，并且进行给药后30小时的连续CSF取样以确定CSF cGMP和CSF化合物A浓度。在与CSF取样相同的时间点收集血浆化合物A PK的血液样品。还进行了安全性评估。

[0151] 在禁食条件下(第1治疗周期)接受100mg化合物A或安慰剂的组群2中的受试者也参与了对化合物A的PK的食物效应的评估(第2治疗周期)。在至少13天的清除期后(或化合物A的5个半衰期，以较长者为准)，受试者进入诊所进行基线评估(第2基线周期)，并且然后在30分钟内消费高脂肪和高卡路里的膳食后接受单次剂量的相同治疗(100mg化合物A或安慰剂)。在预定的时间点收集血液PK样品。还评估了安全性评估。在第2治疗周期期间未收集用于PD评估的CSF。在治疗周期2的第10天发生随访。

[0152] C部分

[0153] 在C部分中，有1个组群的8个健康老年受试者(65至85岁)以6:2的比率分别随机分配以接受单次剂量的100mg化合物A或安慰剂。

[0154] 筛选期后，受试者在第2天返回诊所进行基线程序。在过夜禁食后的第1天早晨给

予受试者研究药物。在预定的时间点收集该血液和尿PK样品。还进行了安全性评估。C部分的受试者没有参与PD或食物效应的评估，并且具有1个治疗周期，其中在第10天进行了随访。

[0155] D部分

[0156] 在D部分中，3个组群的健康成人日本人受试者被平行随机化。每个组群中有7个受试者，并且受试者以6:1的比率分别随机分配以接受单次剂量的化合物A(25、100或400mg)或安慰剂。

[0157] 每个组群中的受试者在年龄上(加或减10年)与A部分相应剂量组群中的受试者相匹配。每个日本人组群中的性别分布也大约与A部分中的相应剂量组群相匹配。

[0158] 筛选期后，受试者在第-2天返回诊所进行基线程序。在过夜禁食后的第1天早晨给予他们研究药物。在预定的时间点收集血液PK样品。还进行了安全性评估。D部分的受试者没有参与PD或食物效应的评估，并且具有1个治疗周期，其中在第10天进行了随访。

[0159] 受试者的数量(计划的和纳入的)

[0160] A部分：计划多达64个健康成人受试者；纳入了64个受试者

[0161] B部分：计划多达29个健康成人受试者；纳入了29个受试者

[0162] C部分：计划并纳入了8个健康老年受试者

[0163] D部分：计划并纳入了21个健康日本人成人受试者

[0164] 对于包含的诊断和主要标准

[0165] 仅A和B部分

[0166] 1.在知情同意时，不吸烟的男性或女性受试者年龄大于或等于18岁并且小于或等于50岁

[0167] 仅C部分

[0168] 1.在知情同意时，不吸烟的男性或女性受试者年龄大于或等于65岁并且小于或等于85岁

[0169] A、B、C和D部分

[0170] 1.筛选时体重指数(BMI)大于或等于18并且小于或等于30kg/m^2

[0171] 仅D部分

[0172] 1.在知情同意时，不吸烟的男性或女性受试者年龄大于或等于20岁并且小于或等于50岁

[0173] 2.出生于日本，日本人父母具有日本血统的祖父母

[0174] 3.在日本以外居住少于5年

[0175] 4.自从离开日本，包括饮食的生活方式没有显著变化

[0176] 对于排除的诊断和主要标准

[0177] 1.需要在8周内医疗治疗的临床上显著的疾病，或者需要在给药4周内医疗治疗的临床上显著的感染

[0178] 2.在给药前4周内可能影响研究结果的疾病证据；例如，精神障碍和胃肠道、肝、肾、呼吸系统、内分泌系统、血液系统、神经系统或心血管系统的障碍，或具有先天性代谢异常的受试者

[0179] 3.在筛选或基线时可能影响化合物A的PK曲线的任何腹部手术史(例如，肝切除

术、肾切除术、消化器官切除术)

[0180] 4.在筛选或基线时在ECG上证明延长的QT/QTc间隔(QTc大于450ms);尖端扭转型室性心动过速的风险因素(例如心力衰竭、低钾血症或长QT间隔综合征家族史)史或使用延长的QT/QTc间隔的伴随药物史

[0181] 5.左束支传导阻滞

[0182] 6.心肌梗塞或活动性缺血性心脏病史

[0183] 7.临床上显著的心律失常或不受控制的心律失常史

[0184] 8.在筛选或基线时持续收缩血压(BP)大于130mmHg或舒张BP大于85mmHg(部分A、B和D)

[0185] 9.在筛选或基线时持续收缩BP大于140mmHg或舒张BP大于90mmHg(部分C)

[0186] 10.在筛选或基线时心率小于50或超过100次/min

[0187] 11.在筛选或基线时已知的临床显著的药物过敏史

[0188] 12.在筛选或基线时已知的食物过敏史或经历显著的季节性或常年性过敏史

[0189] 13.在给药前72小时内摄入含咖啡因的饮料或食物

[0190] 14.在给药前1周内摄入可能影响各种药物代谢酶和转运蛋白的营养补充剂、果汁和草药制剂或其他食物或饮料(如酒精、葡萄柚、葡萄柚汁、含有葡萄柚的饮料、苹果汁或橙汁、来自芥菜家族的蔬菜[例如饲用甘蓝、西兰花、豆瓣菜、羽衣甘蓝、球茎甘蓝、球芽甘蓝或芥菜]和碳烤肉)

[0191] 15.在给药前4周内摄入含有圣约翰草(St.John's Wort)的草药制剂

[0192] 16.在给药前4周内使用处方药

[0193] 17.在给药前2周内摄入非处方(OTC)药

[0194] 18.在登记前2周内进行剧烈运动(例如,马拉松运动员,举重者)

[0195] 19.经由留置腰导管连续CSF取样的任何禁忌症(仅B部分)

[0196] 测试治疗、剂量、给予模式以及一个或多个批号

[0197] 测试治疗:在大小为2号的含有5mg或50mg的化合物A的羟丙基甲基纤维素(HPMC)胶囊中,以10、25、50、100、200、400、800和1200mg口服给予化合物A。

[0198] 参考疗法、剂量、给予模式以及一个或多个批号

[0199] 比较药物:匹配的安慰剂胶囊(制造批号:P49001ZZ,标记的批号:P4A05)以大小为2号的含有甘露醇的HPMC胶囊口服给予。

[0200] 治疗的持续时间

[0201] A、C和D部分:在第1天单次剂量

[0202] B部分(所有组群):在第1天单次剂量

[0203] B部分(100mg组群):治疗周期1的第1天和治疗周期2的第1天的单次剂量

[0204] 药代动力学

[0205] 对A、C和D部分的药代动力学评估-血浆

[0206] 从给药前至给药后216小时收集用于确定血浆化合物A浓度的血液样品。在第1天,在给药前和给药后0.5(30分钟)、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12和18小时收集血液PK样品。此后,在第2天(给药后24和36小时)、第3天(给药后48小时)、第4天(给药后72小时)、第5天(给药后96小时)、第6天(给药后120小时)、第7天(给药后144小时)和第10天(给药后216小时)收

集样品。

[0207] 对B部分的药代动力学评估-血浆

[0208] 从给药前至给药后216小时收集用于确定血浆化合物A浓度的血液样品。对于所有组群，在第1天，在给药前和给药后0.5(30分钟)、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12和18小时收集血液PK样品。此后，在第2天(给药后24、30和36小时)、第3天(给药后48小时)、第4天(给药后72小时)、第5天(给药后96小时)、第6天(给药后120小时)、第7天(给药后144小时)和第10天(给药后216小时)收集样品。对于仅B部分的群组2中的受试者，除了治疗周期1的第1天至第10天之外，还在治疗周期2的后几天收集血液PK样品：在第1天，在给药前和给药后0.5(30分钟)、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12和18小时。此后，在第2天(给药后24、30和36小时)、第3天(给药后48小时)、第4天(给药后72小时)、第5天(给药后96小时)、第6天(给药后120小时)、第7天(给药后144小时)和第10天(给药后216小时)收集样品。

[0209] 对B部分的药代动力学评估-脑脊髓液

[0210] 在给药前和给药后1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、18、24和30小时收集的连续CSF样品中分析CSF中化合物A的浓度。

[0211] 对A和C部分的药代动力学评估-尿

[0212] 在给药前和给药后长达96小时分析尿化合物A的浓度。

[0213] 对B部分的药效学评估-脑脊髓液

[0214] 从腰导管收集连续CSF样品，用于分析环磷酸鸟苷(cGMP)在给药前(0小时)-3、-2、-1小时和给药后1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、18、24和30的浓度。

[0215] 安全性评估

[0216] 安全性评估由监测和记录所有不良事件(AE)和严重不良事件(SAE)；血液学、血液化学和尿值的实验室评估；生命体征(包括血压[BP]和心率[HR]的直立变化)的定期测量和心电图(ECG)；以及体格检查的表现组成。

[0217] 此外，在第-1天和第1天期间，在A、C和D部分中进行了使用霍尔特(Holter)ECG记录的高精度QTcF分析，以允许更加严格地评估QTcF间隔的可能变化。使用中心ECG实验室以从霍尔特(Holter)装置提取ECG记录。

[0218] 生物分析方法

[0219] 使用经验证的液体色谱-质谱/质谱(LC MS/MS)测定方法测量化合物A的血浆、尿和CSF浓度。使用经验证的LC MS/MS测定方法测量cGMP的CSF浓度。

[0220] 统计方法

[0221] 分析集

[0222] 安全性分析集是接受至少1个剂量的研究药物并且具有至少1个给药后安全性评估的受试者组。

[0223] PK分析集是具有足够的PK数据以导出至少1个PK参数的受试者组。

[0224] PD分析集是具有足够的PD数据以导出至少1个PD参数的受试者组。

[0225] 将纳入的受试者的总数制成表格。此外，治疗组将受试者的数量和百分比通过安全性分析集、PK分析集和PD分析集制成表格。

[0226] 药代动力学分析-血浆

[0227] 使用血浆化合物A浓度通过非房室分析得到以下PK参数：

[0228] Cmax:观察的最大浓度

[0229] tmax:发生最高药物浓度的时间

[0230] AUC(0-24h):给药后从零时间至24小时的浓度-时间曲线下面积

[0231] AUC(0-30h):给药后从零时间至30小时的浓度-时间曲线下面积(仅B部分)

[0232] AUC(0-72h):给药后从零时间至72小时的浓度-时间曲线下面积

[0233] AUC(0-t):从零时间至最后可计量浓度时间的浓度-时间曲线下面积

[0234] AUC(0-inf):从零时间外推至无穷大时间的浓度-时间曲线下面积

[0235] t1/2:终端消除阶段半衰期

[0236] CL/F:血管外(例如,口服)给予后的表观总清除率

[0237] Vz/F:终端阶段的表观分布体积

[0238] 药代动力学分析-CSF(仅B部分)

[0239] 使用CSF化合物A浓度通过非房室分析得到以下PK参数:

[0240] Cmax:最大药物浓度

[0241] tmax:给予药物后达到最大(峰值)浓度的时间

[0242] AUC(0-24h):给药后从零时间至24小时的浓度-时间曲线下面积

[0243] AUC(0-30h):给药后从零时间至30小时的浓度-时间曲线下面积

[0244] AUC(0-t):从零时间至最后可计量浓度时间的浓度-时间曲线下面积

[0245] t1/2:最后剂量后的终端消除半衰期

[0246] CSF:血浆AUC比率:针对CSF比血浆的AUC(0-t)比率(或AUC(0-30h),这是对CSF收集的最后一个时间点)

[0247] CSF:血浆Cmax比率:针对CSF比血浆的Cmax比率(以百分比报告)

[0248] 药代动力学分析-尿(A和C部分)

[0249] 计算化合物A的以下PK参数:

[0250] Ae(0-96h):给药后长达96小时的尿中排泄的药物的累积量

[0251] Fe(0-96h):在给药后长达96小时的尿中排泄的剂量的分数CLR:肾脏清除率

[0252] 药效学分析(仅B部分)

[0253] 安全性分析集用于PD浓度列表。PD分析集用于PD浓度的总结和PD参数的衍生和总结。

[0254] 主要的PD测量是CSF cGMP。报告了对CSF cGMP的以下PD参数:

[0255] Amax:与基线相比在给药后30小时内单个时间点处的CSF cGMP浓度的最大变化(%)

[0256] TAmax:针对CSF cGMP发生Amax的时间

[0257] AUAC(-3-0h):从时间-3至0小时的CSF cGMP浓度×时间曲线下面积

[0258] AUAC(0-24h):从时间0至24小时的CSF cGMP浓度×时间曲线下面积

[0259] AUAC(0-30h):从时间0至30小时的CSF cGMP浓度×时间曲线下面积

[0260] ΔAUAC(0-24h):相对于针对CSF cGMP给药前经3小时的平均基线AUAC,给药后经24小时的平均AUAC的变化(%):

[0261] (AUAC(0-24h)/24-AUAC(-3-0h)/3)/(AUAC(-3-0h)/3)

[0262] ΔAUAC(0-30h):相对于针对CSF cGMP给药前平均超过3小时的基线AUAC,给药后

平均超过30小时的AUAC的变化(%)：

[0263] (AUAC(0-30h)/30-AUAC(-3-0h)/3)/(AUAC(-3-0h)/3)

[0264] 群体药代动力学/药效学

[0265] 使用非线性混合效应模型对从所有研究组群中汇集的血浆化合物A浓度进行群体PK分析。探索了协变量，如基线人口统计学/特征(例如，体重、年龄、性别、种族等)对化合物A的PK的影响。然后使用PK参数的个体后验估算以产生化合物A的个体PK曲线，其用于随后的CSF cGMP浓度相对于基线的百分比变化的PK/PD分析。

[0266] 安全性分析

[0267] 所有安全性分析均在安全性分析集上进行。

[0268] 评估的安全性数据包括AE、临床实验室结果、生命体征和ECG。通过呈现对每个组群和剂量组的AE的发生率来总结治疗紧急不良事件(TEAE)。对于任何治疗期所有组群中的实验室、生命体征和ECG数据，基线是在该治疗期间用研究药物给药之前立即记录的值。

[0269] 期中分析

[0270] 在本研究期间未进行非盲期中分析，并且在完成A、B或C部分后未对安全性、PK和PD数据进行正式的期中分析。然而，在每个组群完成情况下使用盲检受试者ID进行PK和PD分析。

[0271] 此外，对来自B部分中的组群1和2的PK和PD数据进行盲检分析以评估PK/PD关系并且确定在组群3和4中给予的最佳剂量。还进行了来自B部分中的组群3的盲检数据的分析以评估PK/PD关系以确定组群4中的剂量。

[0272] 样品数目基本原理

[0273] 在A和C部分中，每个组群8个受试者(6个受试者被随机化至化合物A，并且2个受试者被随机化至安慰剂)被认为足以评估健康受试者中的初始安全性和PK，并且支持剂量递增决定。在PF 04447943(40mg)的辉瑞(Pfizer)研究中，在健康受试者中证明了CSF cGMP升高，并且该研究使用相似的样品数目(5个受试者使用40mg的PF 04447943，并且2个使用安慰剂)。因此，在B部分中，每个组群7个或8个受试者(在所有B部分组群中6个受试者被随机化至化合物A)被认为足以评估化合物A对CSF cGMP的PD作用。

[0274] 在D部分中，3个组群的每一个中的7个受试者(6个受试者被随机化至化合物A，并且1个受试者被随机化至安慰剂)被认为足以在健康的日本人受试者中提供桥接安全性和PK数据。

[0275] 结果

[0276] 受试者分布/分析集

[0277] 总体而言，筛选了352个受试者进入该研究。在这352个受试者中，230个筛选失败，并且122个被随机化至该研究。在230个筛选失败中，151个(42.9%)受试者未达到入选或排除标准，1个(0.3%)受试者经历不良事件(预治疗)，19个(5.4%)受试者撤销同意，59个(16.8%)受试者因其他原因被排除。

[0278] 在A部分中，64个(100%)健康成人受试者被随机分配至化合物A或安慰剂治疗；48个受试者接受化合物A，并且16个受试者接受安慰剂。化合物A组中的47个(97.9%)受试者和安慰剂组中的16个受试者完成了该研究。由于“其他”类别，800mg化合物A组中的一个受试者退出研究；在随访期间，该受试者不服从并且被闻到酒精味。

[0279] 在B部分中,29个(100%)健康成人受试者被随机分配至化合物A或安慰剂治疗;24个受试者接受化合物A,并且5个受试者接受安慰剂。所有29个受试者完成了研究。100mg组群中的六个受试者和安慰剂组群中的1个受试者在禁食和进食条件下接受两个单次剂量的研究药物。

[0280] 在C部分中,8个(100%)健康老年受试者被随机分配至化合物A或安慰剂治疗;6个受试者接受100mg化合物A,并且2个受试者接受安慰剂。所有8个受试者完成了研究。健康老年受试者组中的2个安慰剂受试者被包括入总结表中的16个健康年轻成人受试者,使得在A和C部分中总共18个安慰剂受试者。

[0281] 在D部分中,总共21个(100%)健康日本人成人受试者被随机分配至化合物A或安慰剂治疗;18个受试者接受化合物A,并且3个受试者接受安慰剂。化合物A组中的所有18个受试者完成了该研究。由于"其他"类别,安慰剂组中的一个(33.3%)受试者退出研究;这个受试者没有返回进行第10天的随访。

[0282] 药代动力学、药效学、药物基因组学

[0283] 血浆化合物A药代动力学

[0284] 将在相同剂量水平(即,50、100、200或400mg化合物A)的禁食条件下处理的A和B部分中的健康成人受试者的数据汇集在一起用于血浆化合物A总结统计和PK分析。

[0285] 健康成人受试者:

[0286] 对于给予单次口服剂量(10、25、50、75、100、200、400、800或1200mg)研究药物的健康成人受试者(组合的A和B部分)的关键血浆化合物A PK结果总结于表3。在10至1200mg的单次剂量后,化合物A被快速吸收,大多数受试者在给药后0.5小时内具有可定量的血浆化合物A浓度。在所有剂量中,中值tmax在给药后从2至4小时范围内,并且化合物A在tmax后显示吸收曲线的双相分布。在初始阶段期间,血浆化合物A浓度下降直至给药后大约12小时,并且然后到给药后24小时保持相对稳定。在所有剂量水平,有受试者在给药后的最初24小时期间显示出多个次级峰。在给药后24小时和之后,化合物A在终端消除阶段期间显示出一级动力学。所有剂量(10至1200mg)的平均t1/2值范围为从26.8至33.6小时,随着剂量增加没有增加t1/2值的趋势。总体而言,几何平均值(GM)Cmax值随着从10至1200mg剂量的增加而次比例地增加,但800mg的GM Cmax略高于总体趋势的预期,这可能是由于群组之间变异性所致。几何平均AUC(0-inf)值随着从10至1200mg的每个增加剂量次比例地增加。几何平均CL/F值随剂量增加而增加。

[0287] [表3]

[0288] 表3A和B部分中的健康成人受试者血浆化合物A药代动力学参数的总结

[0289]

参数	化合物 A								
	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=9)	75 mg (N=3)	100 mg (N=12)	200 mg (N=12)	400 mg (N=12)	800 mg (N=6)	1200 mg (N=6)
Cmax (ng/mL) GM (%CV)	60.2 (47.5)	152 (29.0)	225 (21.2)	222 (36.9)	373 (19.8)	539 (29.8)	880 (27.3)	2570 (21.8)	1780 (18.7)
tmax (h) 中值 (Min, Max)	2.27 (1.03, 4.05)	2.65 (2.02, 4.08)	4.00 (1.52, 5.00)	3.00 (2.97, 7.98)	2.99 (0.93, 8.03)	2.00 (1.00, 12.10)	2.50 (0.95, 18.02)	3.55 (1.45, 4.20)	3.02 (1.50, 24.00)
tlag (h) 中值 (Min, Max)	0.50 (0.00, 0.53)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.52)	0.00 (0.00, 0.50)	0.00 (0.00, 0.50)	0.00 (0.00, 0.50)	0.00 (0.00, 0.48)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)
AUC(0-24h) (h×ng/mL) GM (%CV)	719 (24.7)	1850 (17.9)	3370 (23.8)	3650 (25.3)	5730 (13.2)	7800 (25.2)	12500 (18.5)	29200 (12.5)	28500 (18.2)
AUC(0-30h) (h×ng/mL) GM (%CV)	863 (21.8)	2200 (16.4)	4010 (23.6)	4460 (23.1)	6890 (13.3)	9440 (24.7)	15200 (18.0)	34500 (13.3)	34800 (19.6)
AUC(0-72h) (h×ng/mL) GM (%CV)	1430 (16.1)	3570 (12.9)	6490 (21.3)	7880 (14.1)	11900 (14.0)	16800 (29.5)	27000 (14.1)	54700 (15.8)	60600 (22.8)
AUC(0-t) (h×ng/mL) GM (%CV)	1700 (16.8)	4200 (16.6)	7720 (24.8)	9520 (6.52)	14800 (19.6)	22000 (41.8)	35500 (21.3)	64300 (19.9)	78400 (32.2)
AUC(0-inf) (h×ng/mL) GM (%CV)	1840 (15.5)	4340 (18.5)	7900 (25.3)	9880 (4.64)	15000 (20.0)	22400 (42.5)	36300 (22.9)	65000 (20.2)	79700 (33.2)
t1/2 (h) 平均 (SD)	33.6 (8.49)	26.8 (6.95)	26.9 (9.40)	28.9 (7.48)	28.6 (6.73)	30.9 (8.37)	33.2 (13.8)	25.2 (5.36)	31.9 (9.54)
CL/F (L/h) GM (%CV)	5.41 (15.5)	5.76 (18.5)	6.33 (25.1)	7.57 (4.86)	6.66 (20.1)	8.93 (42.5)	11.0 (22.8)	12.3 (20.1)	15.1 (33.1)
Vz/F (L) GM (%CV)	255 (27.4)	216 (22.1)	233 (27.1)	308 (32.3)	268 (14.6)	384 (23.5)	493 (25.2)	438 (15.6)	666 (20.2)

[0290] 将在禁食和进食条件下给予单次100mg口服剂量的研究药物的健康成人受试者(B部分)的关键血浆化合物A PK结果总结于表4。在禁食和进食条件下给予的100mg化合物A的血浆化合物A浓度曲线均显示出快速吸收,峰值血浆化合物A浓度在相似时间发生(中值tmax:禁食=2.99小时;进食=3.49小时)。在此之后,化合物A在禁食和进食条件下显示出相似的双相吸收曲线,如上文对禁食组群所述的。与禁食状态相比,进食状态下较高的血浆化合物A浓度在给药后从tmax至12小时的时间段期间最明显。

[0291] [表4]

[0292] 表4:B部分(100mg组群)中的血浆化合物A药代动力学参数的总结

[0293]

参数	化合物 A	
	100 mg 禁食 (N=6)	100 mg 喂养 (N=6)
Cmax (ng/mL) GM (%CV)	371 (16.0)	536 (25.5)
tmax (h) 中值 (Min, Max)	2.99 (1.50, 8.03)	3.49 (1.95, 5.97)
tlag (h) 中值 (Min, Max)	0 (0.00, 0.00)	0.49 (0.00, 0.88)
AUC(0-24h) (h×ng/mL) GM (%CV)	6140 (13.9)	7610 (23.8)
AUC(0-30h) (h×ng/mL) GM (%CV)	7360 (15.3)	8980 (23.0)
AUC(0-72h) (h×ng/mL) GM (%CV)	12200 (18.9)	14500 (26.6)
AUC(0-t) (h×ng/mL) GM (%CV)	14400 (23.5)	17100 (31.6)
AUC(0-inf) (h×ng/mL) GM (%CV)	14500 (23.6)	17300 (31.0)
t1/2 (h) 平均 (SD)	25.7 (4.90)	26.0 (5.58)
CL/F (L/h) GM (%CV)	6.89 (23.7)	5.78 (31.0)
Vz/F(L) GM (%CV)	252 (15.8)	212 (26.4)

[0294] 在禁食和进食条件下给予100mg化合物A的健康成人受试者中对数转化的血浆化合物A PK参数的分析总结于表5。在治疗前30分钟消费标准化的高脂肪和高卡路里膳食后，给予单次剂量的100mg化合物A导致几何LS平均Cmax增加44.4％(90％ CI:1.210,1.723)和几何LS平均AUC(0-inf)增加19.2％(90％ CI:1.003,1.418)。

[0295] [表5]

[0296] 表5:在B部分(100mg组群)中在禁食和喂养条件下给予100mg化合物A的健康成人受试者中对数转化的血浆化合物A药代动力学参数的分析

[0297]

治疗对比（测试:参考）	参数	测试 (n)	参考 (n)	几何 LS 平均值测试	几何 LS 平均值参考	几何 LS 平均值比率（90% CI）
喂养:禁食	Cmax (ng/mL)	6	6	535.97	371.16	1.444 (1.210, 1.723)
	AUC(0-t) (h×ng/mL)	6	6	17,070.80	14,394.84	1.186 (0.992, 1.418)
	AUC(0-inf) (h×ng/mL)	6	6	17,315.01	14,522.85	1.192 (1.003, 1.418)

[0298] 使用混合效应模型拟合对数转化的药代动力学参数，其中治疗作为固定效应，并且受试者作为随机效应。几何LS平均值和几何LS平均比率是反向转化的最小二乘方平均值和治疗平均差。

[0299] 健康老年受试者：

[0300] 将给予单次100mg口服剂量的研究药物的健康老年受试者(C部分)的关键血浆化合物A PK结果总结于表6;给予相同剂量的健康年轻成人受试者(组合的A和B部分)的结果也示出用于参考。在单次剂量的100mg化合物A后，老年受试者在给药后2.60小时具有中值tmax，相似于健康年轻成人的2.99小时。总体而言，与年轻成人相比，老年受试者的暴露和半

衰期更高。对健康老年受试者相对于健康年轻成人受试者(给予100mg化合物A)的对数转化的血浆化合物A PK参数的分析总结于表7。

[0301] [表6]

[0302] 表6:在健康老年受试者(C部分)和健康年轻成人受试者(A和B部分)中的血浆化合物A药代动力学参数的总结

[0303]

参数	化合物 A	
	健康年轻成人受试者 100 mg (N=12)	健康老年受试者 100 mg (N=6)
Cmax (ng/mL) GM (%CV)	373 (19.8)	543 (27.6)
tmax (h) 中值 (Min, Max)	2.99 (0.93, 8.03)	2.60 (1.50, 4.02)
AUC(0-inf) (h×ng/mL) GM (%CV)	15000 (20.0)	21300 (26.6)
t1/2 (h) 平均 (SD)	28.6 (6.73)	38.1 (8.38)
CL/F (L/h) GM (%CV)	6.66 (20.1)	4.71 (26.5)
Vz/F(L) GM (%CV)	268 (14.6)	253 (23.9)

[0304] [表7]

[0305] 表7:在给予单次口服剂量的100mg化合物A的健康老年和健康年轻成人受试者中的对数转化的药代动力学参数的

[0306]

治疗对比(测试:参考)	参数	测试 (n)	参考 (n)	几何 LS 平均值测试	几何 LS 平均值参考	几何 LS 平均值比率 (90% CI)
老年:年轻成人	Cmax (ng/mL)	6	12	543.03	373.32	1.455 (1.198, 1.766)
	AUC(0-inf) (h×ng/mL)	6	12	21250.1	15017.18	1.415 (1.168, 1.715)

[0307] 参考是A和B部分中的健康成人受试者。使用具有年龄类别作为因子的一般线性模型拟合对数转化的药代动力学参数。几何LS平均值和几何LS平均比率是反向转化的最小二乘方平均值和年龄类别平均差。

[0308] 健康日本人成人受试者:

[0309] 对于给予单次口服剂量(25、100或400mg)研究药物的健康日本人成人受试者(D部分)的关键血浆化合物A PK参数总结于表8;对于给予相同剂量的非日本人受试者(组合的A和B部分,但不包括那些自我鉴定为亚洲人的受试者)的结果也示出用于参考。给予25、100和400mg化合物A的健康日本人受试者中的血浆化合物A暴露与健康成人非日本人受试者中的血浆化合物A暴露相似。在健康的日本人受试者中,GM Cmax和AUC(0-inf)值随着剂量的增加而次比例地增加。

[0310] [表8]

[0311] 表8:在健康日本人(D部分)和非日本人受试者(A和B部分,不包括那些自我鉴定为亚洲人的受试者)中的血浆化合物A药代动力学参数的总结

[0312]

参数	化合物 A					
	非日本人受试者[a]			日本人受试者		
	25 mg (N=6)	100 mg (N=12)	400 mg (N=9)	25 mg (N=6)	100 mg (N=6)	400 mg (N=6)
Cmax (ng/mL) GM (%CV)	152 (29.0)	373 (19.8)	827 (25.8)	212 (9.96)	492 (8.53)	1180 (32.9)
tmax (h) 中值 (Min, Max)	2.65 (2.02, 4.08)	2.99 (0.93, 8.03)	3.00 (0.98, 18.02)	2.08 (1.50, 3.05)	2.52 (1.00, 5.00)	2.25 (1.00, 4.07)
AUC(0-inf) (h×ng/mL) GM (%CV)	4340 (18.5)	15,000 (20.0)	35,800 (26.6)	4580 (23.8)	14,200 (16.6)	46,500 (32.9)
t1/2(h) 平均(SD)	26.8 (6.95)	28.6 (6.73)	34.5 (15.8)	21.5 (5.40)	23.9 (4.04)	30.0 (7.21)
CL/F (L/h) GM (%CV)	5.76 (18.5)	6.66 (20.1)	11.2 (26.5)	5.45 (23.8)	7.05 (16.5)	8.61 (32.9)
Vz/F(L) GM (%CV)	216 (22.1)	268 (14.6)	511 (26.9)	165 (7.55)	240 (18.9)	364 (13.1)

[0313] a:分析中不包括那些自我鉴定为亚洲人的受试者

[0314] 对于健康日本人成人受试者(D部分)和非日本人受试者(组合的A和B部分,但不包括那些自我鉴定为亚洲人的受试者)(给予单次口服剂量(25、100或400mg)研究药物)的血浆化合物A PK结果的比较总结于表9。以体重作为协变量,给予单次剂量25、100和400mg化合物A的健康日本人受试者的几何LS平均Cmax值分别地比那些给予相同剂量的非日本人参考受试者高35.6%、30.0%和40.4%。该效果似乎不是剂量依赖性的。在没有重量作为协变量的情况下进行的Cmax分析中观察到相似的结果。

[0315] 几何LS平均AUC(0-inf)值在健康日本人受试者和非日本人参考受试者(在25和100mg(两种都在有和没有重量作为协变量的情况下)下给予相同剂量)之间是相当的。然而,基于以重量作为协变量的分析,在给予400mg化合物A的日本人受试者中观察到比在给予相同剂量的非日本参照受试者中高27.9%的几何LS平均AUC(0-inf)。在没有重量作为协变量的情况下进行的在400mg组群中AUC(0-inf)的分析中观察到相似的结果。

[0316] 回顾日本人和非日本人参考受试者的Cmax和AUC(0-inf)的散点图表明,大多数日本人受试者的Cmax和AUC(0-inf)的分布与非日本人参考受试者的相似。因此,认为在日本人受试者中观察到的较高Cmax(25、100和400mg组群)和AUC(0-inf)(400mg组群)值对于大多数受试者而言在临床上不显著。

[0317] [表9]

[0318] 表9:在给予单次口服剂量的25、100或400mg化合物A的健康日本人受试者(D部分)和非日本人受试者(A和B部分)中的对数转化的药代动力学参数的分析

[0319]

治疗对比（测试:参考）	参数	化合物A治疗(mg)	测试(n)	参考(n)	几何LS平均值测试	几何LS平均值参考	几何LS平均值比率（90% CI）
以体重作为协变量分析							
日本人:非日本人	Cmax (ng/mL)	25	6	6	206.6	152.4	1.356 (1.082, 1.699)
		100	6	12	491.01	377.76	1.300 (1.074, 1.573)
		400	6	9	1169.59	833.33	1.404 (1.145, 1.721)
	AUC(0-inf) (h× ng/mL)	25	6	6	4499.68	4348.37	1.035 (0.819, 1.308)
		100	6	12	14166.07	15151.67	0.935 (0.767, 1.140)
		400	6	9	46025.41	35980.16	1.279 (1.035, 1.580)
不以体重作为协变量分析							
日本人:非日本人	Cmax (ng/mL)	25	6	6	211.81	151.91	1.394 (1.122, 1.732)
		100	6	12	491.66	373.32	1.317 (1.091, 1.589)
		400	6	9	1184.74	826.58	1.433 (1.176, 1.747)
	AUC(0-inf) (h× ng/mL)	25	6	6	4584.8	4337.82	1.057 (0.845, 1.323)
		100	6	12	14180.36	15017.18	0.944 (0.778, 1.147)
		400	6	9	46473.56	35760.66	1.300 (1.059, 1.595)

[0320] 使用日本人(是/否)作为因子以及基线重量作为协变量的一般线性模型拟合对数转化的药代动力学参数。几何LS平均值和几何LS平均比率是反向转化的最小二乘方平均值和平均差。以与D部分中给予的相同的剂量治疗的A和B部分的非日本人受试者是参考组,并且日本人受试者是测试组。自我鉴定为亚洲人的A和B部分的非日本人受试者未包括在参考组中。

[0321] CSF化合物A药代动力学

[0322] 对于给予单次口服剂量(50、75、100、200或400mg)研究药物的健康成人受试者(B部分)的CSF化合物A PK结果总结于表10。在50至400mg剂量中,中值CSF tmax值发生在给药后4.37至6.87小时(除了50mg剂量,其中中值CSF tmax为11.90小时),晚于给药后2至4小时的中值血浆tmax值(表3)。在此之后,CSF化合物A浓度在给药后长达18小时保持相对稳定,然后下降。

[0323] 受试者在给药后长达30小时内经受连续CSF取样;因此,不可能表征在CSF中化合物A的终端消除阶段,并且不能得到CSF化合物A的半衰期。同样,无法确定AUC(0-inf)的值,并且AUC(0-t)的值限于给药后30小时。CSF化合物A Cmax和AUC(0-30h)值均以次比例的方式随剂量增加而增加。这与血浆化合物A Cmax和AUC(0-inf)中观察到的次比例的增加一致。在从50至400mg的各种化合物A剂量中,CSF Cmax与血浆Cmax的GM比率跨各剂量地相似,范围为从2%至2.77%。相似地,CSF AUC(0-t)与血浆AUC(0-t)的GM比率跨各剂量地相似,范围为从2.41%至2.80%。

[0324] [表10]

[0325] 表10:在健康成人受试者(B部分)中的CSF化合物A药代动力学参数的总结

[0326]

参数	化合物 A [a]				
	50 mg (N=1)	75 mg (N=2)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	400 mg (N=6)
Cmax (ng/mL) n GM (%CV)	 1 6.27 (0.00)	 2 6.66 (4.78)	 6 7.20 (31.9)	 6 12.8(51.8)	 6 15.3 (19.4)
tmax (小时) n 中值 (Min, Max)	 1 11.90 (1.90, 11.90)	 2 5.37 (4.87, 5.87)	 6 6.87 (4.87, 17.90)	 6 4.37 (1.87, 17.90)	 6 5.37 (2.87, 17.90)
AUC(0-30h) (h×ng/mL) n GM (%CV)	 0	 0	 3 221 (12.0)	 6 257 (27.9)	 5 378 (23.0)
AUC(0 t) (h×ng/mL) n GM (%CV)	 1 74.8 (.00)	 2 96.8 (41.1)	 6 81.7 (492)	 6 257 (27.9)	 6 334 (38.2)
CSF:血浆 Cmax 比率（表示为%） n GM (%CV)	 1 2.00 (0.00)	 2 2.64 (46.5)	 6 1.94 (33.7)	 6 2.14 (45.2)	 6 2.03 (21.5)
CSF:血浆 AUC 比率 [b]（表示为%） n GM (%CV)	 0	 1 2.64 (0.00)	 4 2.66 (18.9)	 6 2.38 (15.5)	 5 2.79 (10.7)

[0327] a:在该分析中对所有治疗组在禁食条件下给予化合物A

[0328] b:从AUC(0-t)(或AUC(0-30h)(这是对CSF收集的最后一个时间点)而不是AUC(0-inf)确定比率,因为不能估算CSF中的化合物A的AUC(0-inf)

[0329] 尿化合物A药代动力学

[0330] 对于给予单次口服剂量(10、25、50、75、100、200、400、800或1200mg)研究药物的健康成人受试者(A部分)和给予单次口服100mg剂量研究药物的健康老年受试者的尿化合物A PK结果总结于表11。在10至1200mg的化合物A剂量范围内,尿中消除了少于1%的未改变的化合物A,表明肾脏排泄不是化合物A在人中的重要消除途径。GM CLR值在健康老年和年轻成人受试者(给予单次口服剂量的100mg化合物A)中相似。

[0331] [表11]

[0332] 表11:在健康成人受试者(A部分)和老年受试者(C部分)中的尿化合物A药代动力学参数

[0333]

参数	化合物 A								
	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	老年 100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	400 mg (N=6)	800 mg (N=6)	1200 mg (N=6)
Ae(0-96h) (mg) GM (%CV)	0.0218 (34.0)	0.0476 (27.0)	0.104 (36.2)	0.295 (78.4)	0.228 (32.7)	0.177 (79.3)	0.615 (55.9)	0.762 (22.6)	1.18 (47.9)
Fe(0-96h) (%) GM (%CV)	0.218 (34.0)	0.190 (27.1)	0.208 (36.1)	0.295 (78.4)	0.228 (32.7)	0.0885 (79.3)	0.154 (56.0)	0.0953 (22.8)	0.0979 (47.9)
CLR (L/h) GM (%CV)	0.0137 (38.8)	0.0121 (33.3)	0.0161 (42.0)	0.0222 (81.4)	0.0132 (35.4)	0.0102 (97.5)	0.0202 (71.5)	0.0127 (35.5)	0.0172 (56.0)

[0334] 药效学

[0335] 对于给予单次口服剂量的安慰剂或化合物A(50、75、100、200或400mg)的健康成人受试者(B部分)的关键CSF cGMP结果总结于表12。在从50至400mg的化合物A剂量中,平均最大%CSF cGMP(Amax)相对于基线增加的范围为从293%至461%,并且高于安慰剂治疗的受试者(76%)。然而,随着化合物A剂量的增加,没有剂量依赖性的Amax值增加的趋势,并且基于对这些结果的散点图的视觉检查,在Amax与Cmax之间没有明显的相关性。在50至400mg的化合物A剂量范围内,Amax似乎接近饱和。

[0336] 在没有剂量相关趋势的情况下,在测试的化合物A剂量中达到Amax(tAmax)的中值时间范围为从5.37至12.9小时。平均ΔAUAC(0-30h)表示在给药后经30小时相对于基线的平均CSF cGMP增加,在所有化合物A治疗组中均高于安慰剂组。给予400mg化合物A的受试者的ΔAUAC(0-30h)高于给予较低剂量的受试者的ΔAUAC(0-30h)。该观察结果与CSF cGMP的浓度-时间曲线的视觉印象一致,其中400mg化合物A的PD效果在开始下降之前在给药后持续长达24小时,而在50至200mg的较低剂量下,CSF cGMP似乎在给药后从8至24小时的时间下降。

[0337] [表12]

[0338] 表12:CSF cGMP药代动力学参数(B部分)的总结

[0339]

参数	化合物 A[a]					
	安慰剂 (N=5)	50 mg (N=3)	75 mg (N=3)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	400 mg (N=6)
Amax (%)						
n	5	3	3	6	6	6
平均 (SD)	76.3 (18.8)	367 (92.6)	461 (86.3)	293 (67.8)	424(127)	420 (123)
TAmax (小时)						
n	5	3	3	6	6	6
中值	7.87	7.87	5.87	5.87	5.37	12.9
(min, max)	(4.87, 17.9)	(4.87, 7.87)	(3.87, 13.9)	(2.87, 9.87)	(2.87, 17.9)	(3.87, 23.9)
ΔAUAC(0-30h) (%)						
n	4	3	3	5	6	5
平均 (SD)	-9.83 (13.7)	117 (51.7)	166 (9.61)	87.0 (33.9)	176 (89.5)	214 (82.3)

[0340] a:在该分析中对所有治疗组在禁食条件下给予化合物A

[0341] 安全性

[0342] A和C部分:

[0343] 在A部分(健康成人受试者)中,单次口服剂量的从10至1200mg的化合物A具有良好的耐受性。在C部分(健康老年受试者)中,单次剂量的100mg化合物A也具有良好的耐受性。在A和C部分中,没有死亡或SAE,并且没有受试者因TEAE而退出研究。在A部分和C部分的所有剂量的化合物A中,与用安慰剂治疗的3个受试者(16.7%)相比,23个(42.6%)受试者经历至少1个TEAE。在C部分(用100mg化合物A治疗的健康老年受试者)中,1个(16.7%)受试者经历至少1个TEAE,并且这与用安慰剂治疗的A和C部分的受试者的发生率相似。在用化合物A治疗的受试者中发生的A和C部分中最常见的TEAE(报告超过1个受试者)是头痛(11.6%)、体位性心动过速(5.6%)、头晕(5.6%),失眠(5.6%)、直立性心率反应增加(3.7%)和感觉异常(3.7%)。头痛在安慰剂组的受试者中似乎具有更高的发病率。在用化合物A治疗的受试者中,有3个(5.6%)受试者具有体位性心动过速综合征的TEAE,与在安慰剂组的受试者具有相似的发病率(1个[5.6%]受试者受影响)。从仰卧位到站立位,这些受试者的心率增

加超过每分钟30次，站立时心率大于每分钟100次。该TEAE发生在25和50mg但不是其他剂量的化合物A的健康成人受试者中，并且没有剂量相关趋势。在用50mg化合物A治疗的受试者中，有2个(3.7%)受试者具有增加的直立性心率反应的TEAE。在高于50mg化合物A的剂量的受试者中或在给予100mg化合物A的健康老年受试者中未发生直立性心率反应的增加。平均临床实验室值、生命体征或ECG结果的临床意义随着时间没有变化。

[0344] B部分

[0345] 在B部分中，单次口服剂量从50至400mg的化合物A在健康成人受试者中耐受良好，这些受试者在禁食状态下的第一个治疗周期期间经由留置腰导管经受连续CSF取样，并且在进食状态下的第二个治疗周期期间，在100mg组群(没有连续CSF取样)中耐受良好。没有死亡，并且没有受试者因TEAE而退出研究。一个安慰剂治疗的受试者经历了由研究者评估为与研究药物无关的硬脊膜穿刺后头痛的SAE。在两个治疗周期和所有化合物A剂量中，20个(83.3%)受试者经历至少1个TEAE，这与安慰剂治疗的受试者(4个[80%]受试者)的发生率相似。在100mg组群中，在禁食状态(4个[66.7%]受试者)和进食状态(3个[50%]受试者)中任何TEAE的发生率是相当的。在化合物A治疗的受试者中报告的最常见的TEAE(报告超过1个受试者)是腰穿刺后综合征(37.5%)、头痛(29.2%)、呕吐(20.8%)、肌肉骨骼僵硬(20.8%)、背痛(20.8%)、头晕(16.7%)、恶心(12.5%)、四肢疼痛(8.3%)、程序性呕吐(8.3%)和程序性恶心(8.3%)。这些TEAE可能与连续CSF采样程序相关，并且在化合物A治疗和安慰剂治疗的受试者中具有相似的发生率。化合物A治疗的受试者中其他TEAE的发生率与安慰剂治疗的受试者中的发生率相似或更低。各种TEAE中没有剂量相关的趋势表明随着化合物A剂量的增加发生率增加。在用100mg化合物A治疗的受试者中，在禁食和进食治疗条件下期间，未经研究者评估的与CSF采样程序相关的TEAE发生率较低且相似。平均临床实验室值、生命体征或ECG结果的临床意义随着时间没有变化。

[0346] D部分

[0347] 在D部分(健康日本人成人受试者)中，单次口服剂量的从25至400mg的化合物A具有良好的耐受性。在所有剂量的化合物A中，7个(38.9%)受试者经历至少1个TEAE，而没有安慰剂治疗的受试者报告的TEAE。在化合物A治疗的受试者中发生的最常见的TEAE(报告多于1个受试者)是头痛(3个[16.7%]受试者)。化合物A治疗的受试者中各种TEAE的发生率低(通常仅报告1个受试者)并且通常与安慰剂治疗的受试者相似。各种TEAE中没有剂量相关的趋势表明随着化合物A剂量的增加发生率增加。在相同剂量的化合物A治疗的日本人受试者(D部分)和非日本人受试者(A部分)中各种TEAE的发生率相似。平均临床实验室值、生命体征或ECG结果的临床意义随着时间没有变化。

[0348] 结论

[0349] 药代动力学

[0350] 健康成人受试者

[0351] 1)口服给予10至1200mg的单次剂量后，化合物A被快速吸收，大多数受试者在给药后0.5小时内具有可定量的血浆浓度，同时中值tmax发生在给药后2至4小时。在此之后，化合物A在其PK曲线中显示出双相分布。在初始分布阶段期间，血浆化合物A浓度下降直至给药后大约12小时，并且然后直到给药后24小时保持相对稳定。从给药后24小时，化合物A在终端消除阶段期间显示出一级动力学，平均半衰期值范围为从26.8至33.6小时，该值在剂

量之间是相当的。

[0352] 2)总体而言,随着化合物A剂量从10mg增加至1200mg,GM Cmax和AUC(0-inf)值次比例地增加。在50至400mg的剂量范围内(该范围表示用于临床开发的潜在靶标剂量范围),剂量标准化的Cmax和AUC(0-inf)值随剂量增加而降低。

[0353] 3)当高脂肪和高卡路里膳食后在进食状态下给予100mg化合物A时,几何LS平均Cmax增加44.4%,并且几何LS平均AUC(0-inf)增加19.2%,而在喂养和进食状态下,中值tmax和平均半衰期相似。Cmax和AUC(0-inf)的小幅增加不被认为是临床上显著的,并且化合物A可以在有或没有食物的情况下给予。

[0354] 4)在单次剂量的100至400mg化合物A后,化合物A在CSF中的分布略微延迟,中值CSF tmax在从给药后4.37至6.87小时范围内,这发生晚于中值血浆tmax。在此之后,CSF浓度在给药后长达18小时内保持相对稳定,然后下降。在从50至400mg的各种剂量中,化合物A Cmax或AUC(0-t)的平均CSF:血浆比率(表示为百分比)是相似的,范围为从2%至3%。基于体外蛋白质结合,血浆中游离化合物A(非蛋白质结合)浓度为总血浆化合物A浓度的2.7%至3.4%。因此,CSF化合物A浓度相似于血浆中游离化合物A的浓度。

[0355] 5)小于的化合物A剂量未改变地排泄在尿中,表明肾脏排泄不是化合物A在人中的重要消除途径。

[0356] 健康老年受试者

[0357] 1)在给予100mg化合物A的健康老年受试者中,与年轻健康成人受试者比,几何LS平均Cmax高大约45.5%并且几何LS平均AUC(0-inf)高大约41.5%。健康老年受试者的平均终端半衰期比年轻健康成人受试者长大约10小时。

[0358] 健康日本人成人受试者

[0359] 1)在健康日本人受试者中,在3种化合物A剂量中,几何LS平均Cmax比非日本人受试者高35.2%,并且该效果似乎不是剂量依赖性的。在健康的日本人受试者中,几何LS平均AUC(0-inf)在25和100mg剂量下与非日本人受试者相当,但在400mg时比非日本人受试者高27.9%。在所有剂量水平下,日本人和非日本人受试者之间的平均半衰期似乎相似,但日本人的GM CL/F似乎高于非日本人受试者(给予400mg化合物A)。

[0360] 2)在健康的日本人受试者中,GM Cmax和AUC(0-inf)值随着化合物A剂量的增加而次比例地增加,正如非日本人受试者中那样。。

[0361] 3)认为日本人受试者和非日本人受试者之间的Cmax或AUC(0-inf)没有临床显著差异。当给予日本人受试者化合物A时,不需要化合物A剂量调整。

[0362] 药效学

[0363] 1)单次剂量的50至400mg化合物A导致在给药后的最初4小时期间CSF cGMP相对于基线升高。然后CSF cGMP浓度保持相对稳定至少另外4小时,然后开始下降,但在给药后30小时仍然保持在基线以上。

[0364] 2)在从50至400mg的化合物A剂量中,平均最大%CSF cGMP(Amax)相对于基线增加的范围为从293%至461%,并且高于安慰剂治疗的受试者(76%)。然而,随着化合物A剂量的增加,没有剂量依赖性增加的Amax的趋势,并且Amax似乎在所研究的剂量范围内(50至400mg化合物A)接近饱和。与较低剂量相比,在给予400mg化合物A的受试者中,CSF cGMP PD效应似乎持续更长时间段。血浆化合物A PK参数(如Cmax和AUC(0-inf))和CSF cGMP PD参

数(如Amax和ΔAUAC(0-30h))之间没有相关性。

[0365] 安全性

[0366] 1)化合物A在10至1200mg剂量范围中给予单次口服剂量的化合物A的健康成人受试者中耐受良好,并且在增加化合物A剂量的120倍范围内未达到最大耐受剂量。

[0367] 2)各种TEAE的发生率没有化合物A剂量相关的趋势。大多数TEAE具有较轻严重程度。

[0368] 3)在10至1200mg时,与化合物A相关的血液学,生物化学和尿分析值没有临床显著变化。

[0369] 4)在10至1200mg时,与化合物A相关的血压、心率、呼吸速率和体温没有临床显著变化。

[0370] 5)化合物A对ECG形态学、心率、PR间隔和QRS间隔没有影响。ΔΔQTcF的暴露-反应关系显示即使在800至1200mg最高剂量的Cmax下,健康受试者中ΔΔQTcF的上90% CI小于10ms。

[0371] 6)单次口服剂量的100mg化合物A在健康老年受试者中耐受良好。健康老年受试者中化合物A的安全性曲线与健康年轻成人受试者相似。

[0372] 7)单次口服剂量的25,100和400mg化合物A在健康日本人成人受试者中耐受良好。健康日本人成人受试者中化合物A的安全性曲线与非日本人受试者相似,包括暴露-QTcF关系。

[0373] 一项评估化合物A在健康受试者中的药代动力学和药效学的研究

[0374] 组

[0375] 实验:化合物A

[0376] 用多个递增剂量的化合物A治疗四个连续的健康参与者组群(≧50岁并且≦85岁)直至最大耐受剂量(MTD)。每组群总共6个参与者随机化至化合物A。化合物A的建议剂量为:

[0377] A部分

[0378] 组群1:50mg(1×50mg胶囊)

[0379] 组群2:100mg(2×50mg胶囊)

[0380] 组群3:200mg(4×50mg胶囊)

[0381] 组群4:400mg(8×50mg胶囊)

[0382] 组群6:25mg(5×5mg胶囊)

[0383] B部分

[0384] 组群5:400mg(8×50mg胶囊)

[0385] C部分

[0386] 组群7:50mg(1×50mg胶囊)

[0387] D部分

[0388] 组群8:5mg(1×5mg胶囊)

[0389] 组群9:10mg(2×5mg胶囊)

[0390] 安慰剂比较:安慰剂

[0391] 用多个递增剂量的化合物A匹配的安慰剂治疗四个连续的健康参与者组群(≧50岁并且≦85岁)直至MTD。每组群总共2个参与者随机化至化合物A匹配的安慰剂。

[0392] 干预/治疗

[0393] 药物:化合物A

[0394] 参与者在过夜禁食至少10小时后第1至14天每天口服一次(QD)化合物A胶囊。口服给予化合物A和240毫升(mL)(8液盎司)的水。

[0395] 药物:化合物A匹配的安慰剂

[0396] 参与者在过夜禁食至少10小时后第1至14天每天口服一次(QD)化合物A匹配的安慰剂胶囊。口服给予化合物A匹配的安慰剂和240mL(8液盎司)的水。

[0397] 结果测量

[0398] 1)最大药物浓度(Cmax)[时间范围:第1天和第14天]

[0399] 在第1天,在给药前和给药后0.5(30分钟)、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12和18小时;第14天(在给药前和给药后0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12和18小时);和第15天(从第14天给药后24小时)收集血液样品。

[0400] 2)达到最大(峰值)药物浓度的平均时间(tmax)[时间范围:第1天和第14天]

[0401] 在第1天,在给药前和给药后0.5(30分钟)、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、18和24小时;第14天(在给药前和给药后0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12和18小时);和第15天(从第14天给药后24小时)收集血液样品。

[0402] 3)给药后从零时间至24小时的浓度-时间曲线下平均面积(AUC(0-24h))[时间范围:第1天和第14天]

[0403] 在第1天,在给药前和给药后0.5(30分钟)、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、18和24小时;第14天(在给药前和给药后0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12和18小时);和第15天(从第14天给药后24小时)收集血液样品。

[0404] 4)从零时间外推到无穷时间的浓度-时间曲线下平均面积(AUC(0-inf))[时间范围:第14天]

[0405] 在第14天(在给药前和给药后0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12和18小时)和第15天(从第14天给药后24小时)收集血液样品。

[0406] 5)脑脊髓液(CSF):血浆浓度的平均比率[时间范围:第-2天(与第13天腰穿刺[LP]时间匹配)和第13天(给药前)]

[0407] 6)药效学测量中相对于基线的百分比变化[时间范围:第-2天(没有药物的基线)至第13天(有药物)]

[0408] 结果总结在下表13至18。

[0409] [表13]

[0410] 表13:在第1天A、B和D部分化合物A的血浆药代动力学参数的总结

[0411]

参数	化合物 A							
	5 mg (N=5)	10 mg (N=5)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	400 mg 非日本人 (N=6)	400 mg 日本人 (N=6)
Cmax (ng/mL)								
平均 (SD)	27.4 (8.14)	66.2(11.5)	129 (30.9)	237 (115)	373 (87.1)	740 (257)	1100 (142)	1520 (236)
中值	26.6	65.8	136	226	344	813	1140	1510
Min, Max	14.8, 34.7	53.0, 83.8	76.1, 160	117, 414	296, 533	283, 955	866, 1290	1270, 1840
GM (%CV)	26.3 (35.8)	65.5(17.1)	125 (28.0)	214 (54.1)	366 (21.7)	687 (49.0)	1100 (13.6)	1510 (15.6)
tmax (h)								
中值	4.00	2.00	3.01	3.53	2.53	2.01	1.76	2.00
Min, Max	2.00, 4.00	1.50, 4.00	2.00, 5.00	2.00, 4.02	1.50, 6.00	1.03, 23.65	1.03, 3.00	1.00, 5.00
AUC(0-24h) (h×ng/mL)			1670 (244)				14600 (1820)	
平均 (SD)	352 (84.7)	784 (77.8)	1700	3110 (993)	5250 (511)	9050 (2600)	14700	18400 (1790)
中值	340	735	1320, 1940	3060	5180	10400	12700,	18900
Min, Max	246, 451	721, 895	1650	1880, 4340	4730, 6210	4560, 11000	17700	15800, 20700
GM (%CV)	344 (25.2)	781 (9.72)	(15.1)	2970 (34.3)	5230 (9.33)	8650 (36.2)	14500 (12.2)	18300 (9.93)

[0412] [表14]

[0413] 表14:在第14天A、B和D部分化合物A的血浆药代动力学参数的总结

[0414]

参数	化合物 A							
	5 mg (N=5)	10 mg (N=5)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	400 mg 非日本人 (N=6)	400 mg 日本人 (N=6)
Cmax (ng/mL)								
平均 (SD)	61.7 (22.6)	137 (27.4)	336 (59.6)	788 (133)	1020 (177)	1730 (437)	2820 (689)	3100 (400)
中值	49.4	144	318	807	1030	1950	3050	3250
Min, Max	41.7, 93.6	98.4, 165	266, 414	581, 935	715, 1190	1090, 2080	1900, 3610	2580, 3560
GM (%CV)	58.6 (36.3)	135 (21.5)	332 (17.6)	778 (18.2)	1010 (19.0)	1680 (28.7)	2740 (26.7)	3080 (13.3)
tmax (h)								
中值	4.00	1.50	3.00	1.50	2.56	2.00	1.79	1.50
Min, Max	1.00, 5.00	1.00, 3.03	2.03, 4.02	1.47, 2.07	1.07, 5.00	1.00, 5.03	1.52, 4.00	1.50, 2.02
AUC(0-24h) (h×ng/mL)								
平均 (SD)	864 (214)	1940 (401)	5210 (948)	11800 (2780)	16900 (2980)	23100 (4720)	40300 (9870)	42900 (4640)
中值	773	1980	4760	10900	16800	21300	43900	43200
Min, Max	668, 1150	1410, 2500	4300, 6490	8410, 15800	12700, 21400	18000, 29300	26400, 50000	36800, 48500
GM (%CV)	844 (24.5)	1900 (21.3)	5140 (17.7)	11500 (23.9)	16600 (18.0)	22800 (20.4)	39200 (27.2)	42700 (11.0)
AUC(0-inf) (h×ng/mL)			16200 (6060)				135000	125000
平均 (SD)	2480 (766)	5260 (1490)	14000	40700 (14200)	58600 (16000)	72200 (18900)	(66200)	(26600)
中值	2510	5360	11100,	38100	62700	61900	141000	120000
Min, Max	1610, 3530	3700, 7410	26700	22500, 59000	30600, 74000	57300, 103000	59300, 239000	99000, 165000
GM (%CV)	2380 (32.3)	5100 (28.6)	15400 (35.5)	38600 (38.7)	56400 (33.7)	70500 (24.5)	121000 (56.8)	122000 (21.1)

[0415] [表15]

[0416] 表15:C部分化合物A的血浆药代动力学参数的总结

[0417]

参数	化合物 A 50 mg (N=10)
Cmax (ng/mL) 平均 (SD) 中值 Min, Max GM (%CV)	 608 (142) 590 388, 920 594 (22.9)
tmax (h) 中值 Min, Max	 1.98 1.02, 4.02
AUC(0-24h) (h×ng/mL) 平均 (SD) 中值 Min, Max GM (%CV)	 10800 (2390) 10600 6920, 15400 10500 (22.7)

[0418] [表16]

[0419] 表16:CSF cGMP(ug/L)-A和D部分通过时间点相对于基线的平均值、平均值变化、平均值%变化

[0420]

随访	安慰剂 (N=10)	化合物 A 5 mg (N=5)	10 mg (N=5)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	400 mg 非日本人 (N=6)
第 13 天 平均 Std 中值 Min, Max CV	 1.490 0.3265 1.430 1.06, 1.90 21.91	 1.964 0.6381 1.730 1.24, 2.82 32.49	 2.704 0.6871 2.620 2.04, 3.85 25.41	 3.283 0.8799 3.225 1.91, 4.46 26.80	 5.778 2.3494 4.870 4.25, 9.95 40.66	 6.066 2.0510 5.420 3.56, 9.00 33.81	 5.702 1.4554 5.640 3.89, 7.41 25.53	 4.945 1.5090 4.370 3.44, 7.58 30.52
相对于基线的变化 平均 Std 中值 Min, Max CV	 -0.041 0.2373 0.030 -0.41, 0.22 -578.72	 0.491 0.2207 0.350 0.32, 0.80 44.98	 1.276 0.2516 1.390 0.87, 1.49 19.71	 2.058 0.7641 1.979 0.79, 2.91 37.13	 3.750 1.5919 3.260 2.62, 6.51 42.45	 4.352 1.5263 3.960 2.28, 6.11 35.07	 3.810 1.2518 3.755 2.45, 5.49 32.85	 3.302 1.3389 2.920 2.02, 5.67 40.55
%相对于基线的变化 平均 Sid 中值 Min, Max CV	 0.154 14.6640 2.055 -22.36, 16.67 9496.49	 33.162 10.0747 29.954 25.36, 49.69 30.38	 94.222 23.9898 104.348 63.14, 116.26 25.46	 170.369 63.5721 183.494 70.54, 246.90 37.31	191.445 51.7750 189.244 117.49, 262.77 27.04	260.350 77.6555 258.784 178.13, 382.19 29.83	201.165 58.8963 192.932 131.38, 306.70 29.28	 198.283 61.6483 191.646 133.71, 296.86 31.09

[0421] [表17]

[0422] 表17CSF cGMP(ug/L)-C部分通过时间点相对于基线的平均值、平均值变化、平均值%变化

[0423]

随访	化合物 A 50 mg (N=10)
第 13 天	
平均	4.620
Std	1.0762
中值	4.265
Min, Max	3.11, 6.27
CV	23.29
相对于基线的变化	
平均	3.206
Std	0.9055
中值	3.065
Min, Max	1.91, 4.51
CV	28.25
%相对于基线的变化	
平均	229.107
Std	60.5077
中值	218.491
Min, Max	152.47, 350.81
CV	26.41

[0424] [表18]

[0425] 表18 CSF cGMP(ug/L)-C部分通过时间点相对于基线的平均值、平均值变化、平均值%变化

[0426]

随访	化合物 A 50 mg (N=10)
第 41 天	
平均	4.511
Std	1.3698
中值	4.650
Min, Max	2.72, 6.56
CV	30.37
相对于基线的变化	
平均	3.097
Std	1.2607
中值	2.975
Min, Max	1.52, 5.32
CV	40.71
%相对于基线的变化	
平均	222.283
Std	96.7637
中值	182.044
Min, Max	126.67, 429.03
CV	43.53