



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118647381 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 13

(21) 申请号 202280085857.0

(22) 申请日 2022.10.31

(30) 优先权数据

63/274,389 2021.11.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/048401 2022.10.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/076665 EN 2023.05.04

(71) 申请人 安布里亚制药公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 J·帕特尔 P·钱伯林

(74) 专利代理机构 深圳市六加知识产权代理有限公司 44372

专利代理师 刘慧

(51) Int.Cl.

A61K 31/4458 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书61页 附图67页

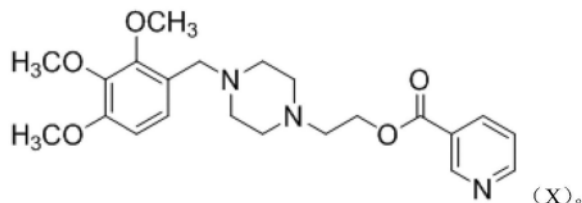
(54) 发明名称

治疗心血管病状的方法和提高心脏代谢效率的方法

(57) 摘要

本发明提供了治疗心血管病状的方法和提高心脏代谢效率的方法。

1. 一种治疗受试者的心脏脂肪变性或与心脏脂肪变性相关的病症的方法,所述方法包括向患有或有风险患上心脏脂肪变性或与心脏脂肪变性相关的病症的受试者提供包括式(X)化合物或其药学上可接受的盐的组合物:



2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述组合物是口服提供的。
 3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述组合物以每天至少一个剂量提供。
 4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述组合物以合适的间隔以每天多个剂量提供。
 5. 根据权利要求3所述的方法,其中所述至少一个剂量每天提供,持续至少两周。
 6. 根据权利要求3所述的方法,其中所述至少一个剂量包括约25mg至约1000mg的所述式(X)化合物。

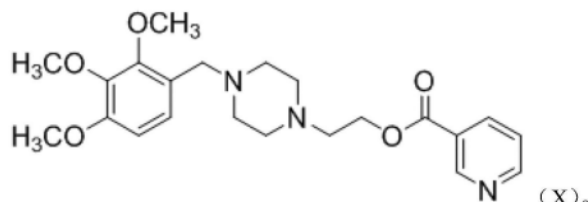
7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述至少一个剂量包括约50mg至约600mg的所述式(X)化合物。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述至少一个剂量包括约100mg至约400mg的所述式(X)化合物。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述至少一个剂量包括约200mg的所述式(X)化合物。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述组合物包括调释调配物。

11. 一种降低受试者的心肌甘油三酯的方法,所述方法包括向患有或有风险患上心肌疾病的受试者提供包括式(X)化合物或其药学上可接受的盐的组合物:



12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述组合物是口服提供的。
 13. 根据权利要求11所述的方法,其中所述组合物以每天至少一个剂量提供。
 14. 根据权利要求11所述的方法,其中所述组合物以合适的间隔以每天多个剂量提供。
 15. 根据权利要求13所述的方法,其中所述至少一个剂量每天提供,持续至少两周。
 16. 根据权利要求13所述的方法,其中所述至少一个剂量包括约25mg至约1000mg的所述式(X)化合物。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述至少一个剂量包括约50mg至约600mg的所述式(X)化合物。

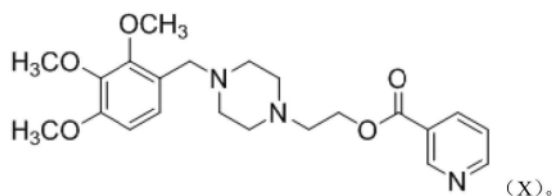
18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述至少一个剂量包括约100mg至约400mg的所述式(X)化合物。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述至少一个剂量包括约200mg的所述式(X)化合物。

20. 根据权利要求11所述的方法, 其中所述组合物包括调释调配物。

21. 根据权利要求11所述的方法, 其中所述心血管病状选自由以下组成的组: 急性冠状动脉综合征; 动脉瘤; 心绞痛; 动脉粥样硬化; 心脏脂肪过多或脂肪变性, 包含如主动脉瓣狭窄、HIV/ART相关心肌脂肪变性、高血压性心脏病、肺动脉高压、冠状动脉微血管功能障碍和全身性脂肪代谢障碍等病状; 心肌缺血-再灌注损伤; 心肌病 (遗传性或获得性, 包含梗阻性肥厚形式、非梗阻性肥厚形式、扩张性形式和限制性形式); 心脏保护 (包含在使用心肺转流进行心脏外科手术期间); 脑血管疾病; 慢性冠状动脉综合征; 先天性心脏病; 冠状动脉疾病; 冠心病; 冠状动脉微血管功能障碍; 糖尿病性心肌病 (包含无症状显性前期心力衰竭); 心脏病发作; 心脏疾病; 心力衰竭 (所有阶段, 并且伴随射血分数降低、轻度降低或保留); 糖尿病患者心脏移植术后心力衰竭; 高血压; 高血压性心脏病; 缺血性心脏病; 局部缺血伴无阻塞性冠状动脉疾病; 脂毒性心肌病; 代谢综合征; 微血管性心绞痛; 线粒体心肌病; 心肌梗塞; 肥胖性心肌病; 心包疾病; 心包 (或心外膜) 脂肪积聚; 外周动脉疾病; 肺动脉高压; 右心室衰竭; 风湿性心脏病; 中风; 短暂性脑缺血发作; 瓣膜性心脏病 (包含瓣膜修复或置换前和/或瓣膜修复或置换后的药物治疗); 以及血管痉挛性心绞痛。

22. 一种降低受试者的脂毒性的方法, 所述方法包括向患有或有风险患上脂毒性的受试者提供包括式 (X) 化合物或其药学上可接受的盐的组合物:



23. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述组合物是口服提供的。

24. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述组合物以每天至少一个剂量提供。

25. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述组合物以合适的间隔以每天多个剂量提供。

26. 根据权利要求24所述的方法, 其中所述至少一个剂量每天提供, 持续至少两周。

27. 根据权利要求24所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约25mg至约1000mg的所述式 (X) 化合物。

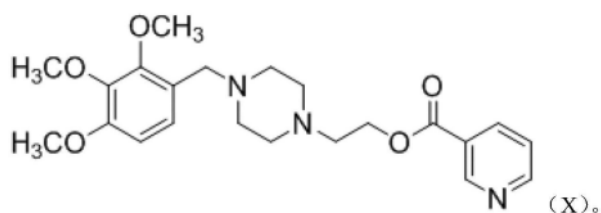
28. 根据权利要求27所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约50mg至约600mg的所述式 (X) 化合物。

29. 根据权利要求28所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约100mg至约400mg的所述式 (X) 化合物。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约200mg的所述式 (X) 化合物。

31. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述组合物包括调释调配物。

32. 一种诱导受试者的体重减轻的方法, 所述方法包括向受试者提供包括式 (X) 化合物或其药学上可接受的盐的组合物:



33. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述组合物是口服提供的。
34. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述组合物以每天至少一个剂量提供。
35. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述组合物以合适的间隔以每天多个剂量提供。
36. 根据权利要求34所述的方法, 其中所述至少一个剂量每天提供, 持续至少两周。
37. 根据权利要求34所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约25mg至约1000mg的所述式(X)化合物。

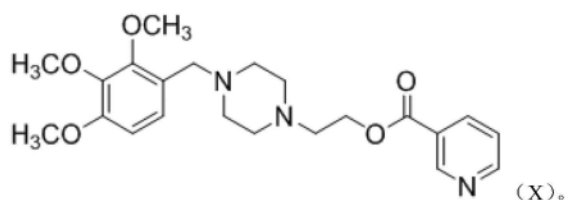
38. 根据权利要求37所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约50mg至约600mg的所述式(X)化合物。

39. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约100mg至约400mg的所述式(X)化合物。

40. 根据权利要求39所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约200mg的所述式(X)化合物。

41. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述组合物包括调释调配物。

42. 一种治疗受试者的心脏功能障碍的方法, 所述方法包括每天向HbA1c水平升高的受试者提供至少一个剂量的包括式(X)化合物或其药学上可接受的盐的组合物:



43. 根据权利要求42所述的方法, 其进一步包括监测所述受试者的所述HbA1c水平的步骤。

44. 根据权利要求42所述的方法, 其中所述至少一个剂量是口服提供的。
45. 根据权利要求42所述的方法, 其中所述组合物以每天多个剂量提供。
46. 根据权利要求45所述的方法, 其中所述每天多个剂量以合适的间隔提供。
47. 根据权利要求42所述的方法, 其中所述至少一个剂量每天提供, 持续至少两周。
48. 根据权利要求42所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约25mg至约1000mg的所述式(X)化合物。

49. 根据权利要求48所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约50mg至约600mg的所述式(X)化合物。

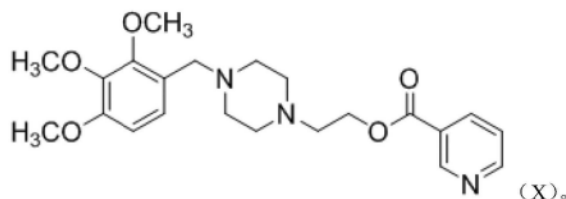
50. 根据权利要求49所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约100mg至约400mg的所述式(X)化合物。

51. 根据权利要求50所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约200mg的所述式(X)化合物。

52. 根据权利要求42所述的方法, 其中所述组合物包括调释调配物。

53. 根据权利要求42所述的方法, 其中所述HbA1c水平升高大于6.0%、6.5%或7%。

54. 一种治疗受试者的糖尿病性心肌病的方法, 所述方法包括向患有或有风险患上糖尿病性心肌病或与糖尿病性心肌病相关的病症的受试者提供包括式(X)化合物的组合物:



55. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述组合物是口服提供的。

56. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述组合物以每天至少一个剂量提供。

57. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述组合物以合适的间隔以每天多个剂量提供。

58. 根据权利要求56所述的方法, 其中所述至少一个剂量每天提供, 持续至少两周。

59. 根据权利要求56所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约25mg至约1000mg的所述式(X)化合物。

60. 根据权利要求59所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约50mg至约600mg的所述式(X)化合物。

61. 根据权利要求60所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约100mg至约400mg的所述式(X)化合物。

62. 根据权利要求61所述的方法, 其中所述至少一个剂量包括约200mg的所述式(X)化合物。

63. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述组合物包括调释调配物。

治疗心血管病状的方法和提高心脏代谢效率的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及治疗心血管病状的方法和提高心脏代谢效率的方法。

背景技术

[0002] 心脏病是全球造成死亡的主要原因,2015年在全球范围内有1500万人死于心脏病。在最常见的心血管疾病冠状动脉疾病(CAD)中,由于心脏动脉中斑块的积聚,流向心肌的血液减少。随着时间的推移,CAD可能会使心肌变弱,从而引起心力衰竭。心力衰竭是一种慢性渐进性病状,其中心脏无法泵送足够的血液来满足身体的需要。可能导致心力衰竭的病状包含心肌的疾病,如肥厚型心肌病,其中心脏的两个底部室之间的肌肉壁变得异常厚,从而阻碍血液流出心脏。糖尿病或糖尿病前期等病状会增加患上冠状动脉疾病(CAD)、心力衰竭和心肌病的风险。

[0003] 在心力衰竭、缺血性心脏病和糖尿病性心脏病中,心脏效率的降低由线粒体能量代谢的变化引起。线粒体是源自葡萄糖和脂肪酸的代谢物被氧化以产生高能分子的亚细胞隔室。增加心脏中的脂肪酸氧化会减少葡萄糖氧化,并且反之亦然。葡萄糖氧化是更高效的能源,但在某些类型的心脏病(如心力衰竭、缺血性心脏病和糖尿病性心肌病)中,脂肪酸氧化在心脏线粒体中占主导。因此,心脏的泵血能力降低。

[0004] 现有的用于治疗心血管疾病的疗法是有问题的。若干种专注于恢复血液流动的方法需要危险的外科手术干预。例如,冠状动脉旁路移植是于各种并发症相关的重大外科手术。梗阻性肥厚型心肌病的治疗包含室间隔心肌切除术(septal myectomy)、乙醇消融或植入式心脏复律除颤器,所有这些都有相关的并发症风险。

[0005] 如降胆固醇药物、 β 阻断剂和钙通道阻断剂等许多类药物都无法纠正心脏能量代谢的变化。修复心肌线粒体中的葡萄糖氧化与脂肪酸氧化之间平衡的这些现有药物存在严重不足之处。其中最重要的是,此类药物只能解决问题的一部分:对脂肪酸氧化而不是葡萄糖氧化的依赖会使能量产生效率降低10%,但是心脏病患者的心脏效率通常降低高达30%。因此,通过改变线粒体代谢来改善心脏功能的现有方法不令人满意。因此,无法恢复心脏中的葡萄糖氧化的药物的疗效有限,使得由于没有安全有效的疗法,每年仍有数百万人死于心脏病。

发明内容

[0006] 本发明涉及治疗心血管病状的方法和提高心脏代谢效率的方法。具体地,本发明利用了含有改善心脏线粒体功能的化合物的组合物用于治疗心脏病状的出乎意料的发现。该组合物含有在体内代谢为多种产物的化合物,这些产物通过独立但协同的机制改善心脏线粒体代谢。可能包含曲美他嗪(trimetazidine)和其衍生物的一组代谢产物将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化。另一组中的代谢产物充当用于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)的合成的前体,从而促进线粒体呼吸。这些组合物可以口服递送,不需要专门的设备或人员。这些方法可用于治疗本文所描述的多种心血管病状。

[0007] 本发明的方法涉及由式 (VII) 或 (VIII) 表示的化合物的用途：

A-C (VII) 或 A-L-C (VIII) ,

其中A是将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的化合物,L是接头,并且C是NAD⁺前体分子。A可以共价连接到C或L,并且L可以共价连接到C。

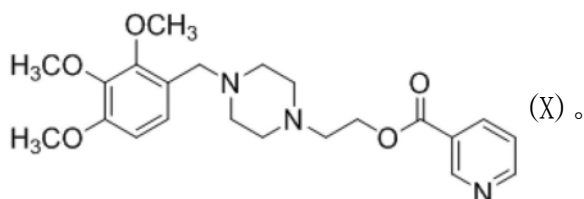
[0008] 将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的该化合物可以是曲美他嗪、乙莫克舍(etomoxir)、羟苯甘氨酸(oxfenicine)、哌克昔林(perhexiline)、PPAR激动剂、丙二酰CoA脱羧酶抑制剂或二氯乙酸盐。

[0009] 该NAD⁺前体分子可以是烟酸、烟酰胺、烟酰胺单核苷酸(NMN)或烟酰胺核糖。

[0010] 该式 (VII) 或 (VIII) 化合物可以用乙二醇部分PEG化。该乙二醇部分可以连接到A、L和C中的一者或多者。L可以是或包含乙二醇部分。该化合物可以具有多个乙二醇部分,如一个、两个、三个、四个、五个或更多个乙二醇部分。该乙二醇部分可以由(CH₂CH₂O)_x表示,其中x = 1-15。该乙二醇部分可以在将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的该化合物与该NAD⁺前体分子之间形成共价键。该乙二醇部分可以与将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的该化合物与该NAD⁺前体分子之间的共价键分离。将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的该化合物可以是曲美他嗪的PEG化形式。

[0011] 该式 (VII) 化合物或式 (VIII) 化合物可以包含共价连接到曲美他嗪的PEG化形式的烟酸。该烟酸可以通过PEG化部分(即,通过乙二醇键)共价连接。该烟酸可以通过曲美他嗪部分共价连接。

[0012] 该式 (VII) 化合物或式 (VIII) 化合物可以具有由式 (X) 表示的结构:



[0013] 这些化合物和组合物可以以剂量形式提供,并且剂量可以通过任何合适的施用途径或方式提供。该剂量可以口服、静脉内、肠内、非肠道、皮肤、经颊、局部、经皮、通过注射、皮下、鼻内、经肺或用可植入医疗装置(例如,支架或药物洗脱支架或球囊等效物)或在其上提供。

[0014] 该组合物可以以每天一个剂量提供。该组合物可以以每天多个剂量提供。该组合物可以以每天两个、三个、四个、五个、六个、八个或更多个剂量提供。

[0015] 该剂量可以含有约10 mg至约2000 mg、约10 mg至约1000 mg、约10 mg至约800 mg、约10 mg至约600 mg、约10 mg至约400 mg、约10 mg至约300 mg、约10 mg至约200 mg、约25 mg至约2000 mg、约25 mg至约1000 mg、约25 mg至约800 mg、约25 mg至约600 mg、约25 mg至约400 mg、约25 mg至约300 mg、约25 mg至约200 mg、约50 mg至约2000 mg、约50 mg至约1000 mg、约50 mg至约800 mg、约50 mg至约600 mg、约50 mg至约400 mg、约50 mg至约300 mg、约50 mg至约200 mg、约100 mg至约2000 mg、约100 mg至约1000 mg、约100 mg至约800 mg、约100 mg至约600 mg、约100 mg至约400 mg、约100 mg至约300 mg、约100 mg至约200 mg、约200 mg至约2000 mg、约200 mg至约1000 mg、约200 mg至约800 mg、约200 mg至约600 mg、约200 mg至约400 mg、约200 mg至约300 mg、约300 mg至约2000 mg、约300 mg至约1000 mg、约300 mg至约800 mg、约300 mg至约600 mg或约300 mg至约400 mg的该化合

物。该剂量可以含有约10 mg、约25 mg、约50 mg、约100 mg、约200 mg、约300 mg或约400 mg的该化合物。

[0016] 该一个或多个剂量可以在限定的时段内提供。可以每天提供该一个或多个剂量,持续至少一周、至少两周、至少三周、至少四周、至少六周、至少八周、至少十周、至少十二周或更长时间。

[0017] 在某些方面,本发明提供了治疗受试者的心脏脂肪变性或与心脏脂肪变性相关的病症的方法。该方法包含向患有或有风险患上心脏脂肪变性或与心脏脂肪变性相关的病症的受试者提供具有由式(X)表示的结构的化合物的组合物。在该方法中,该组合物可以口服提供。该组合物可以以每天至少一个剂量提供,或者可以以合适的间隔以每天多个剂量提供。例如,该组合物可以以每天至少一个剂量提供,持续至少两周。式(X)化合物的该剂量可以为约25 mg至约1000 mg、约50 mg至约600 mg和约100 mg至约400 mg。优选地,该剂量可以是约200 mg。该组合物可以是调释调配物。

[0018] 另一方面,本发明提供了一种通过向患有或有风险患上心肌疾病的受试者提供具有由式(X)表示的结构的化合物的组合物来降低受试者的心肌甘油三酯的方法。在该方法中,该组合物可以口服提供。该组合物可以以每天至少一个剂量提供,或者可以以合适的间隔以每天多个剂量提供。例如,该组合物可以以每天至少一个剂量提供,持续至少两周。式(X)化合物的该剂量可以为约25 mg至约1000 mg、约50 mg至约600 mg和约100 mg至约400 mg。优选地,该剂量可以是约200 mg。该组合物可以是调释调配物。

[0019] 该心血管病状可以包含:急性冠状动脉综合征;动脉瘤;心绞痛;动脉粥样硬化;心脏脂肪过多或脂肪变性,包含如主动脉瓣狭窄、HIV/ART相关心肌脂肪变性、高血压性心脏病、肺动脉高压、冠状动脉微血管功能障碍和全身性脂肪代谢障碍等病状;心肌缺血-再灌注损伤;心肌病(遗传性或获得性,包含梗阻性肥厚形式、非梗阻性肥厚形式、扩张性形式和限制性形式);心脏保护(包含在使用心肺转流进行心脏外科手术期间);脑血管疾病;慢性冠状动脉综合征;先天性心脏病;冠状动脉疾病;冠心病;冠状动脉微血管功能障碍;糖尿病性心肌病(包含无症状显性前期心力衰竭);心脏病发作;心脏疾病;心力衰竭(所有阶段,并且伴随射血分数降低、轻度降低或保留);糖尿病患者心脏移植术后心力衰竭;高血压;高血压性心脏病;缺血性心脏病;局部缺血伴无阻塞性冠状动脉疾病;脂毒性心肌病;代谢综合征;微血管性心绞痛;线粒体心肌病;心肌梗塞;肥胖性心肌病;心包疾病;心包(或心外膜)脂肪积聚;外周动脉疾病;肺动脉高压;右心室衰竭;风湿性心脏病;中风;短暂性脑缺血发作;瓣膜性心脏病(包含瓣膜修复或置换前和/或瓣膜修复或置换后的药物治疗);以及血管痉挛性心绞痛。

[0020] 以下文献中讨论了主动脉瓣狭窄:Mahmod M, Bull S, Suttie JJ, Pal N, Holloway C, Dass S, Myerson SG, Schneider JE, De Silva R, Petrou M, Sayeed R, Westaby S, Clelland C, Francis JM, Ashrafian H, Karamitsos TD, Neubauer S. 患有严重主动脉瓣狭窄的患者的心肌脂肪变性和左心室收缩功能障碍(Myocardial steatosis and left ventricular contractile dysfunction in patients with severe aortic stenosis). 《循环心血管成像(Circ Cardiovasc Imaging)》. 2013年9月;6(5):808-16. doi: 10.1161/circimaging.113.000559. 电子版2013年7月5日. PMID: 23833283,该文献的全部内容通过引用并入本文。

[0021] 以下文献中讨论了HIV/ART相关心肌脂肪变性:Neilan TG, Nguyen KL, Zaha VG, Chew KW, Morrison L, Ntusi NAB, Toribio M, Awadalla M, Drobni ZD, Nelson MD, Burdo TH, Van Schalkwyk M, Sax PE, Skiest DJ, Tashima K, Landovitz RJ, Daar E, Wurcel AG, Robbins GK, Bolan RK, Fitch KV, Currier JS, Bloomfield GS, Desvigne-Nickens P, Douglas PS, Hoffmann U, Grinspoon SK, Ribaud H, Dawson R, Goetz MB, Jain MK, Warner A, Szczepaniak LS, Zanni MV. 参与REPRIVE试验的具有人免疫缺陷病毒的经抗逆转录病毒治疗的患者的心肌脂肪变性(Myocardial Steatosis Among Antiretroviral Therapy-Treated People With Human Immunodeficiency Virus Participating in the REPRIEVE Trial).《传染病杂志(J Infect Dis)》. 2020年7月9日;222(增刊1):S63-S69. doi: 10.1093/infdis/jiaa245. PMID: 32645158; PMCID: PMC7347082,以及Holloway CJ, Ntusi N, Suttie J, Mahmood M, Wainwright E, Clutton G, Hancock G, Beak P, Tajar A, Piechnik SK, Schneider JE, Angus B, Clarke K, Dorrell L, Neubauer S. 综合心脏磁共振成像和光谱法揭示HIV患者心肌疾病负担高(Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging and spectroscopy reveal a high burden of myocardial disease in HIV patients).《循环(Circulation)》. 2013年8月20日;128(8):814-22. doi: 10.1161/circulationaha.113.001719. 电子版2013年7月1日. PMID: 23817574,这些文献的全部内容通过引用并入本文。

[0022] 以下文献中讨论了高血压性心脏病:Sai E, Shimada K, Yokoyama T, Hiki M, Sato S, Hamasaki N, Maruyama M, Morimoto R, Miyazaki T, Fujimoto S, Tamura Y, Aoki S, Watada H, Kawamori R, Daida H. 患有左心室肥厚的患者的心肌甘油三酯含量:高血压性心脏病与肥厚型心肌病的比较(Myocardial triglyceride content in patients with left ventricular hypertrophy: comparison between hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy).《心脏与血管(Heart Vessels)》. 2017年2月;32(2):166-174. doi: 10.1007/s00380-016-0844-8. 电子版2016年5月3日. PMID: 27142065,该文献的全部内容通过引用并入本文。

[0023] 以下文献中讨论了肺动脉高压:Brittain EL, Talati M, Fessel JP, Zhu H, Penner N, Calcutt MW, West JD, Funke M, Lewis GD, Gerszten RE, Hamid R, Pugh ME, Austin ED, Newman JH, Hemnes AR. 人肺动脉高压的脂肪酸代谢缺陷和右心室脂毒性(Fatty Acid Metabolic Defects and Right Ventricular Lipotoxicity in Human Pulmonary Arterial Hypertension).《循环》. 2016年5月17日;133(20):1936-44. doi: 10.1161/circulationaha.115.019351. 电子版2016年3月22日. PMID: 27006481; PMCID: PMC4870107,该文献的全部内容通过引用并入本文。

[0024] 以下文献中讨论了冠状动脉微血管功能障碍:Wei J, Nelson MD, Szczepaniak EW, Smith L, Mehta PK, Thomson LE, Berman DS, Li D, Bairey Merz CN, Szczepaniak LS. 心肌脂肪变性可能是女性舒张功能障碍和冠状动脉微血管功能障碍之间的机制联系(Myocardial steatosis as a possible mechanistic link between diastolic dysfunction and coronary microvascular dysfunction in women).《美国生理学杂志:心脏与循环生理学(Am J Physiol Heart Circ Physiol)》. 2016年1月1日;

310(1):H14-9. doi: 10.1152/ajpheart.00612.2015. 电子版2015年10月30日. PMID: 26519031; PMCID: PMC4865076,该文献的全部内容通过引用并入本文。

[0025] 以下文献中讨论了全身性脂肪代谢障碍:Nelson MD, Victor RG, Szczepaniak EW, Simha V, Garg A, Szczepaniak LS. 通过磁共振光谱法和成像技术测定的全身性脂肪代谢障碍患者的心脏脂肪变性和左心室肥大(Cardiac steatosis and left ventricular hypertrophy in patients with generalized lipodystrophy as determined by magnetic resonance spectroscopy and imaging).《美国心脏病杂志(Am J Cardiol)》. 2013年10月1日;112(7):1019-24. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.036. 电子版2013年6月22日. PMID: 23800548; PMCID: PMC3779507,该文献的全部内容通过引用并入本文。

[0026] 以下文献中讨论了糖尿病患者心脏移植术后心力衰竭:Marfella R, Amarelli C, Cacciatore F, Balestrieri ML, Mansueto G, D'Onofrio N, Esposito S, Mattucci I, Salerno G, De Feo M, D'Amico M, Golino P, Maiello C, Paolisso G, Napoli C. 从非糖尿病供体移植到糖尿病受体的心脏中的脂质积聚(Lipid Accumulation in Hearts Transplanted From Nondiabetic Donors to Diabetic Recipients).《美国心脏病学会杂志(J Am Coll Cardiol)》. 2020年3月24日;75(11):1249-1262. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.018. PMID: 32192650,该文献的全部内容通过引用并入本文。

[0027] 另一方面,本发明提供了一种通过向患有或有风险患上脂毒性,包含心脏脂毒性的受试者提供具有由式(X)表示的结构的化合物的组合物来降低受试者的脂毒性的方法。在该方法中,该组合物可以口服提供。该组合物可以以每天至少一个剂量提供,或者可以以合适的间隔以每天多个剂量提供。例如,该组合物可以以每天至少一个剂量提供,持续至少两周。式(X)化合物的该剂量可以为约25 mg至约1000 mg、约50 mg至约600 mg和约100 mg至约400 mg。优选地,该剂量可以是约200 mg。该组合物可以是调释调配物。

[0028] 另一方面,本发明提供了一种通过向患有或有风险患上糖尿病性心肌病的受试者提供具有由式(X)表示的结构的化合物的组合物来治疗受试者的糖尿病性心肌病的方法。在该方法中,该组合物可以口服提供。该组合物可以以每天至少一个剂量提供,或者可以以合适的间隔以每天多个剂量提供。例如,该组合物可以以每天至少一个剂量提供,持续至少两周。式(X)化合物的该剂量可以为约25 mg至约1000 mg、约50 mg至约600 mg和约100 mg至约400 mg。优选地,该剂量可以是约200 mg。该组合物可以是调释调配物。

[0029] 在仍另一方面,本发明提供了一种通过向受试者提供具有由式(X)表示的结构的化合物的组合物来诱导受试者的体重减轻的方法。在该方法中,该组合物可以口服提供。该组合物可以以每天至少一个剂量提供,或者可以以合适的间隔以每天多个剂量提供。例如,该组合物可以以每天至少一个剂量提供,持续至少两周。式(X)化合物的该剂量可以为约25 mg至约1000 mg、约50 mg至约600 mg和约100 mg至约400 mg。优选地,该剂量可以是约200 mg。该组合物可以是调释调配物。

[0030] 另一方面,本发明提供了一种通过向HbA1c水平升高的受试者(即,糖尿病患者或糖尿病前期患者)每天提供至少一个剂量的具有由式(X)表示的结构的化合物的组合物来预防或治疗受试者的心脏功能障碍(亚临床的或症状性)和/或改善受试者心脏能量的方法。该HbA1c水平升高可以大于6.0%、6.5%或7%。式(X)化合物的该剂量可以是口服提供的至

少一个剂量。例如,该式(X)化合物可以以每天至少一个剂量提供,或者可以以合适的间隔以每天多个剂量提供。该组合物可以以每天至少一个剂量提供,持续至少两周。式(X)化合物的该剂量可以为约25 mg至约1000 mg、约50 mg至约600 mg和约100 mg至约400 mg。优选地,该剂量可以是约200 mg。该组合物可以是调释调配物。

附图说明

- [0031] 图1示出了用于测试IMB-1018972的安全性和有效性的研究设计的示意图。
- [0032] 图2是IMB-1018972的FIH研究的受试者的处置的表。
- [0033] 图3是IMB-1018972的FIH研究的SAD部分第A5组的评估计划表。
- [0034] 图4是IMB-1018972的FIH研究的SAD部分(和综合FE小组)第A1组至A4的评估表。
- [0035] 图5是IMB-1018972的FIH研究的MAD部分的评估表。
- [0036] 图6是IMB-1018972的FIH研究的IMB-1018972的每剂量水平的SAD部分(和综合FE小组)的分析数据集和总分析数据集的表。
- [0037] 图7是IMB-1018972的FIH研究的IMB-1018972的每剂量水平的MAD部分的分析数据集和总分析数据集的表。
- [0038] 图8是人口统计学特征汇总-SAD部分(和综合FE小组)(IMB-1018972的FIH研究的安全性集)的表。
- [0039] 图9是IMB-1018972的FIH研究的人口统计学特征汇总-MAD部分(安全性集)的表。
- [0040] 图10是IMB-1018972的FIH研究的暴露程度-SAD部分(和综合FE小组)(安全性集)的表。
- [0041] 图11是IMB-1018972的FIH研究的暴露程度-MAD部分的表。
- [0042] 图12是IMB-1018972的FIH研究的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(线性)-SAD部分(PK集)的图。
- [0043] 图13是IMB-1018972的FIH研究的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(半对数)-SAD部分(PK集)的图。
- [0044] 图14是IMB-1018972的FIH研究的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-SAD部分(PK集)的图。
- [0045] 图15是IMB-1018972的FIH研究的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数)-SAD部分(PK集)的图。
- [0046] 图16是IMB-1018972的FIH研究的几何平均IMB-1028814 + 曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数)-SAD部分(PK集)的图。
- [0047] 图17是IMB-1018972的FIH研究的几何平均IMB-1028814 + 曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数)-SAD部分(PK集)的图。
- [0048] 图18是IMB-1018972的FIH研究的IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814 + 曲美他嗪血浆药代动力学参数-SAD部分(PK集)的汇总统计(几何平均值[范围])的表。
- [0049] 图19是IMB-1018972的FIH研究的在更快条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内IMB-1028814和曲美他嗪的剂量比例性的探索性分析-SAD部分(PK集)的表。
- [0050] 图20是IMB-1018972的FIH研究的在禁食条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内组合的个体和几何平均剂量归一化的IMB-1028814 C_{max} -SAD部分(PK集)的图表

的图。

[0051] 图21是IMB-1018972的FIH研究的在禁食条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内组合的个体和几何平均剂量归一化的IMB-1028814 AUC_{0-t} -SAD部分(PK集)的图表的图。

[0052] 图22是IMB-1018972的FIH研究的在禁食条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内组合的个体和几何平均剂量归一化的IMB-1028814 AUC_{0-inf} -SAD部分(PK集)的图表的图。

[0053] 图23是IMB-1018972的FIH研究的在禁食条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内组合的个体和几何平均剂量归一化的曲美他嗪 C_{max} -SAD部分(PK集)的图表的图。

[0054] 图24是IMB-1018972的FIH研究的在禁食条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内组合的个体和几何平均剂量归一化的曲美他嗪 AUC_{0-t} -SAD部分(PK集)的图表的图。

[0055] 图25是IMB-1018972的FIH研究的在禁食条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内组合的个体和几何平均剂量归一化的曲美他嗪 AUC_{0-inf} -SAD部分(PK集)的图表的图。

[0056] 图26是IMB-1018972的FIH研究的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(线性)-SAD部分的FE小组(PK集)的图。

[0057] 图27是IMB-1018972的FIH研究的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-SAD部分的FE小组(PK集)的图。

[0058] 图28是IMB-1018972的FIH研究的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-SAD部分的FE小组(PK集)的图。

[0059] 图29是IMB-1018972的FIH研究的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-SAD部分的FE小组(PK集)的图。

[0060] 图30是IMB-1018972的FIH研究的几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-SAD部分的FE小组(PK集)的图。

[0061] 图31是IMB-1018972的FIH研究的几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-SAD部分的FE小组(PK集)的图。

[0062] 图32是IMB-1018972的FIH研究的IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-128814 +曲美他嗪以及IMB-1028814 +曲美他嗪血浆药代动力学参数-SAD部分的FE小组(PK集)的汇总统计(几何平均值[范围])的表。

[0063] 图33是IMB-1018972的FIH研究的施用150 mg IMB-1018972之后IMB-1028814和曲美他嗪的食物效应的探索性分析-SAD部分的FE小组(PK集)的表。

[0064] 图34是IMB-1018972的FIH研究的IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814 +曲美他嗪的尿液药代动力学参数的汇总统计(算术平均值[SD]) -SAD部分(PK集)的表。

[0065] 图35是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第14天的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(线性)-MAD部分(PK集)的图。

[0066] 图36是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第14天的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-MAD部分(PK集)的图。

[0067] 图37是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第14天的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-MAD部分(PK集)的图。

[0068] 图38是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第14天的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-MAD部分(PK集)的图。

[0069] 图39是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第14天的几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-MAD部分(PK集)的图。

[0070] 图40是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第14天的几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-MAD部分(PK集)的图。

[0071] 图41是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第14天的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(线性)-MAD部分(PK集)的图。

[0072] 图42是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第14天的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-MAD部分(PK集)的图。

[0073] 图43是IMB-1018972的FIH研究的在第1天到第14天的给药后的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-MAD部分(PK集)的图。

[0074] 图44是IMB-1018972的FIH研究的在第1天到第14天的给药后的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-MAD部分(PK集)的图。

[0075] 图45是IMB-1018972的FIH研究的在第1天到第14天的给药后的几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-MAD部分(PK集)的图。

[0076] 图46是IMB-1018972的FIH研究的在第1天到第14天的给药后的几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-MAD部分(PK集)的图。

[0077] 图47是IMB-1018972的FIH研究的IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814 +曲美他嗪血浆药代动力学参数-MAD部分(PK集)的汇总统计(几何平均值[范围])的表。

[0078] 图48A和图48B是IMB-1018972的FIH研究的按系统器官类别、优选术语和治疗的所有TEAE的汇总-SAD部分(和综合FE小组)(安全性集)的表并附有以下备注:。

[0079] 图49A和图49B是IMB-1018972的FIH研究的按系统器官类别、优选术语和治疗的所有TEAE的汇总-MAD部分(安全性集)的表。

[0080] 图50是IMB-1018972的FIH研究的按治疗、关系和严重程度的所有TEAE的汇总-SAD部分(和综合FE小组)(安全性集)的表。

[0081] 图51是IMB-1018972的FIH研究的按治疗、关系和严重程度的所有TEAE的汇总-MAD部分(安全性集)的表。

[0082] 图52是用于评估式(X)对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的随机分配的参与者的基线特性。

[0083] 图53是用于评估式(X)对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的完成者的基线特性,包含治疗4周的参与者的基线心脏成像结果。

[0084] 图54是用于评估式(X)对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的截至截止日期2021年9月20日的数据的不良作用。

[0085] 图55是用于评估式(X)对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的静息心肌PCr/ATP组合的4周和8周群组的图。

[0086] 图56是用于评估式(X)对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学

研究的心肌甘油三酯 (MTG) 组合的4周和8周群组的图。

[0087] 图57是用于评估式 (X) 对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的体重组合的4周和8周群组的图。

[0088] 图58是用于评估式 (X) 对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的PCr/ATP的变化与基线HbA1c和基线空腹葡萄糖的相关性分析数据和图表。

[0089] 图59是用于评估式 (X) 对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的PCr/ATP的变化与心肌甘油三酯的变化和基线心肌甘油三酯的相关性分析数据和图表。

[0090] 图60是用于评估式 (X) 对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的体重的变化与基线HbA1c以及PCr/ATP的变化的相关分析数据和图表。

[0091] 图61是用于评估式 (X) 对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的心肌甘油三酯的变化和基线心肌甘油三酯以及基线HbA1c的相关分析数据和图表。

[0092] 图62是用于评估式 (X) 对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的体重的变化与心肌甘油三酯的变化的相关性分析数据和图表。

[0093] 图63是用于评估式 (X) 对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的PCr/ATP的变化与心肌甘油三酯的变化 (变化绝对值和变化%) 的相关性分析数据和图表。

[0094] 图64是用于评估式 (X) 对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的去除异常值后的PCr/ATP的变化与心肌甘油三酯的变化 (变化绝对值和变化%) 的相关性分析和图表。

[0095] 图65是用于评估式 (X) 对2型糖尿病的心肌能量和代谢的影响的实例3药效动力学研究的基线心肌甘油三酯与HbA1c (%) 的相关性分析数据和图表以及其它相关比较图表。

具体实施方式

[0096] 本发明提供了用于施用含有改善心脏线粒体功能的化合物的组合物以治疗心脏病状的方法。在一些实施例中,这些方法包含每天一次或多次向受试者提供此类组合物。因为这些组合物可以被调配用于口服施用,所以这些方法简单并且可以由患者在没有直接医疗监督的情况下进行。这些方法可以用于治疗如本文所描述的心血管病状。

[0097] 在许多类型的心脏病中,通过心脏线粒体进行的能量产生的整体效率降低。在某种程度上,这是由于在许多类型的心脏病中,对脂肪酸氧化的依赖性相比对葡萄糖氧化的依赖性增加。这方面的典型实例包含糖尿病性心肌病和肥胖性心肌病。相比于脂肪酸氧化 (P/O~2.3) 和酮体 β -羟基丁酸酯 (P/O~2.5),葡萄糖氧化是更高效能量产生途径,如通过每消耗一个 O_2 分子产生的ATP分子的数量测量的 (P/O~2.58)。观察到心脏比任何其他器官利用更多的氧气/组织克数,这突出了这一点的重要性。葡萄糖氧化消耗的 NAD^+ 也比长链脂肪酸棕榈酸的氧化消耗更少 (分别为10和31),因此向葡萄糖氧化的改变预计会增加心肌细胞 NAD^+ 池和 $NAD^+/NADH$ 比率,并且这可以通过同时使用如烟酸等 NAD^+ 前体来进一步增强。心脏 NAD^+ 和 $NAD^+/NADH$ 比率在心力衰竭、心脏压力超负荷和糖尿病性心肌病等病理中降低。然而,其它代谢变化导致心脏病患者的心脏效率降低。例如,在心力衰竭中,整体线粒体氧化代谢可能受损,并且在缺血性心脏病中,能量产生增加的由于在休息时或在心肌氧需求增

加的条件下(如运动引起的局部缺血)氧气供应有限而减少。按照推论,刺激心肌葡萄糖氧化将改善缺血后的恢复以及缺血再灌注一定时段后的心脏效率。除了线粒体氧化能力的降低外,衰竭的心脏的特征在于与葡萄糖氧化解偶联的糖酵解增加,能量产生减少(与如果来自糖酵解的丙酮酸被氧化则每葡萄糖分子31个ATP分子相比为2),并且产生乳酸,导致细胞内 H^+ 累积,从而损害细胞功能和细胞内 Ca^{2+} 稳态。

[0098] 心肌对脂肪酸依赖的增加通过其它机制(包含线粒体解偶联蛋白的激活(使ATP产生与氧化代谢解偶联))并且通过脂肪酸中间体的无效循环降低了心脏效率,导致ATP消耗用于非收缩目的。

[0099] 考虑到心脏持续的高能量需求以满足收缩性的要求(如果不更换,心脏将在约2-10秒内耗尽其ATP含量),心脏能量产生效率的降低和随之而来的能量不足会产生深远的不良后果。按照推论,能量损伤(可以通过磷酸肌酸/ATP比率进行非侵入性测量)是大多数形式的心脏病的主要特征和促成因素。

[0100] 葡萄糖氧化和脂肪酸氧化是相互竞争底物的能量产生性代谢途径。在葡萄糖氧化中,葡萄糖在细胞的胞质溶胶中通过糖酵解分解为丙酮酸盐。然后,丙酮酸盐进入线粒体,在线粒体中,丙酮酸盐被转化成乙酰辅酶A(乙酰CoA)。在线粒体中发生的脂肪酸的 β 氧化中,来自长链脂肪酸的两个碳单元按顺序转化为乙酰CoA。

[0101] 由葡萄糖的葡萄糖氧化和脂肪酸氧化产生能量的其余步骤对这两个途径共用。乙酰CoA通过柠檬酸循环氧化成二氧化碳(CO_2),这导致烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)转化成其还原形式NADH。NADH进而驱动线粒体电子传递链。电子传递链包括一系列四个线粒体膜结合复合物,这些复合物通过氧化还原反应转移电子。在这样做的过程中,复合物跨膜泵送质子,以产生质子梯度。电子传递链的氧化还原反应需要分子氧(O_2)。在线粒体能量产生的最后步骤中,质子梯度使另一膜结合酶复合物能够形成高能ATP分子,这些ATP分子是大多数细胞反应的能源。

[0102] 本发明的方法通过使用多种机制改变线粒体代谢来提高心脏效率。在某些实施例中,这些方法需要提供在体内代谢成具有不同效果的多种产物的化合物。第一代谢产物或第一组代谢产物将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化,并且第二产物或第二组产物调节 NAD^+ /NADH氧化还原对并促进线粒体呼吸。因此,施用此类化合物会触发用于产生能量的途径的变化,并且同时改善整体线粒体氧化功能。因此,本发明的方法在恢复患有心脏疾病的患者的心脏容量方面比针对单一代谢缺陷的其它方法更加有效。此外,此类方法避免了使用可能导致严重并发症的危险外科手术程序。

[0103] 给药方法

在某些实施例中,本发明的方法包含向受试者提供含有改善心脏线粒体功能的化合物的组合物。

[0104] 剂量可以通过任何合适的施用途径或模式提供。该剂量可以口服、静脉内、肠内、非肠道、皮肤、经颊、局部、经皮、通过注射、皮下、鼻内、经肺或用可植入医疗装置(例如,支架或药物洗脱支架或球囊等效物)或在其上提供。

[0105] 可以以任何合适的间隔提供剂量。例如但不限于,可以每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每天八次、每48小时一次、每36小时一次、每24小时一次、每12小时一次、每8小时一次、每6小时一次、每4小时一次、每3小时一次、每两天一次、每

三天一次、每四天一次、每五天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次或每周五次提供剂量。

[0106] 该剂量可以含有一定量的改善心脏线粒体功能的化合物。例如但不限于,该剂量可以含有约10 mg至约2000 mg、约10 mg至约1000 mg、约10 mg至约800 mg、约10 mg至约600 mg、约10 mg至约400 mg、约10 mg至约300 mg、约10 mg至约200 mg、约25 mg至约2000 mg、约25 mg至约1000 mg、约25 mg至约800 mg、约25 mg至约600 mg、约25 mg至约400 mg、约25 mg至约300 mg、约25 mg至约200 mg、约50 mg至约2000 mg、约50 mg至约1000 mg、约50 mg至约800 mg、约50 mg至约600 mg、约50 mg至约400 mg、约50 mg至约300 mg、约50 mg至约200 mg、约100 mg至约2000 mg、约100 mg至约1000 mg、约100 mg至约800 mg、约100 mg至约600 mg、约100 mg至约400 mg、约100 mg至约300 mg、约100 mg至约200 mg、约200 mg至约2000 mg、约200 mg至约1000 mg、约200 mg至约800 mg、约200 mg至约600 mg、约200 mg至约400 mg、约200 mg至约300 mg、约300 mg至约2000 mg、约300 mg至约1000 mg、约300 mg至约800 mg、约300 mg至约600 mg或约300 mg至约400 mg的该化合物。该剂量可以含有约10 mg、约25 mg、约50 mg、约100 mg、约200 mg、约300 mg或约400 mg的该化合物。

[0107] 该剂量可以以单个剂量提供,即,该剂量可以提供为单个片剂、胶囊、丸剂等。可替代地,该剂量可以以分开的剂量提供,即,该剂量可以提供为多个片剂、胶囊、丸剂等。

[0108] 给药可以持续限定的时段。例如但不限于,可以提供剂量持续至少一周、至少两周、至少三周、至少四周、至少六周、至少八周、至少十周、至少十二周或更长时间。

[0109] 该受试者可以是人。该受试者可以是患有心血管病状(如上文所描述的心血管病状之一)的人。该受试者可以是有风险患上心血管病状(如上文所描述的心血管病状之一)的人。如果受试者不符合病状诊断的既定标准,但具有表明该受试者未来可能符合该病状的诊断标准的一种或多种症状、标志物或其它因素,则该受试者可能有风险患上该病状。该受试者可以是小儿、新生儿、婴儿、幼儿、儿童、青少年、小少年、青年、成人或老年受试者。该受试者可以处于急救护理、重症监护、新生儿重症监护、小儿重症监护、冠心病监护、心胸监护、外科重症监护、医学重症监护、长期重症监护、手术室、救护车、野战医院、院外现场环境(例如门诊或社区环境)中。

[0110] 化合物

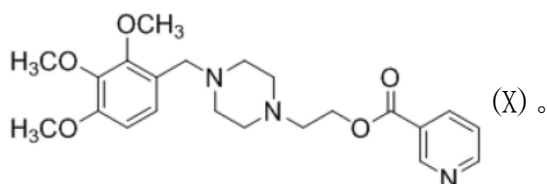
本发明的某些实施例包含向受试者提供含有由式(VII)或(VIII)表示的化合物的组合物:

A-C(VII)或A-L-C(VIII),

其中A是将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的化合物,L是接头,并且C是 NAD^+ 前体。下面详细地描述每种组分的实例。A可以共价连接到C或L,并且L可以共价连接到C。

[0111] 该式(VII)化合物可以包含共价连接到曲美他嗪的PEG化形式的烟酸。该烟酸可以通过PEG化部分(即,通过乙二醇键)共价连接。该烟酸可以通过曲美他嗪部分共价连接。

[0112] 该式(VII)化合物或式(VIII)化合物可以具有由式(X)表示的结构:



[0113] 式(VII)、(VIII)和(X)化合物描述于例如国际专利公开第W0 2018/236745号中,该国际专利公开的内容通过引用并入本文。

[0114] 将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的化合物

组分A可以是将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的任何合适的化合物。此类化合物可以基于其作用机制分类。参见Fillmore, N., 等人,《心脏衰竭、缺血性心脏病和糖尿病性心肌病中的线粒体脂肪酸氧化改变(Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischemic heart disease and diabetic cardiomyopathy)》,《英国药理学杂志(Brit. J. Pharmacol.)》171:2080-2090 (2014),该文献的内容通过引用并入本文。

[0115] 一类葡萄糖改变性化合物包含直接抑制脂肪酸氧化的化合物。这类化合物包含丙二酰CoA脱羧酶(MCD)、肉毒碱棕榈酰转移酶1(CPT-1)或线粒体脂肪酸氧化的抑制剂。线粒体脂肪酸氧化抑制剂包含曲美他嗪和在国际专利公开第W0 2002/064576号中描述的其它化合物,该文献的内容通过引用并入本文。曲美他嗪结合到线粒体内膜和线粒体外膜上的不同位点,并且影响线粒体的离子渗透性和代谢功能两者。Morin, D., 等人,《有证据表明存在参与调节线粒体通透性转换孔的 $[^3\text{H}]$ -曲美他嗪结合位点(Evidence for the existence of $[^3\text{H}]$ -trimetazidine binding sites involved in the regulation of the mitochondrial permeability transition pore)》,《英国药理学杂志》123:1385-1394 (1998),该文献的内容通过引用并入本文。MCD抑制剂包含CBM-301106、CBM-300864、CBM-301940、5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙烷-2-基)-4,5-二氢异噻唑-3-甲酰氨基、5-(N-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙烷-2-基)苯基)吗啉-4-甲酰氨基)戊酸甲酯以及描述于以下文献中的其它化合物:Chung, J.F., 等人,《发现作为心脏保护剂的有效且可口服的丙二酰CoA脱羧酶抑制剂(Discovery of Potent and Orally Available Malonyl-CoA Decarboxylase Inhibitors as Cardioprotective Agents)》,《药物化学杂志(J. Med. Chem.)》49:4055-4058 (2006);Cheng J.F. 等人,《小分子丙二酰CoA脱羧酶抑制剂的合成与构效关系(Synthesis and structure-activity relationship of small-molecule malonyl coenzyme A decarboxylase inhibitors)》,《药物化学杂志》49:1517-1525 (2006);美国专利公开第2004/0082564号;以及国际专利公开第W0 2002/058698号,这些文献中的每一个文献的内容通过引用并入本文。CPT-1抑制剂包含羟苯甘氨酸、哌克昔林、乙莫克舍和国际专利公开第W0 2015/018660号、第W0 2008/109991号、第W0 2009/015485号和第W0 2009/156479号以及美国专利公开第2011/0212072号中描述的其它化合物,这些文献中的每一个的内容通过引用并入本文。

[0116] 另一类葡萄糖改变性化合物包含直接刺激葡萄糖氧化的化合物。此类化合物的实例描述于美国专利公开第2003/0191182号、国际专利公开第W0 2006/117686号、美国专利第8,202,901号中,这些文献中的每一个的内容通过引用并入本文。

[0117] 另一类葡萄糖改变性化合物包含降低对心脏进行供给的循环脂肪酸的水平化的

合物。此类化合物的实例包含PPAR α 和PPAR γ 的激动剂,这些激动剂包含:贝特类药物,如氯贝特(clofibrate)、吉非罗齐(gemfibrozil)、环丙贝特(ciprofibrate)、苯扎贝特(bezafibrate)和非诺贝特(fenofibrate);以及噻唑烷二酮类GW-9662;以及描述于美国专利第9,096,538号中的其它化合物,该文献的内容通过引用并入本文。

[0118] 接头

组分L可以是任何合适的接头。优选地,该接头可以在体内切割以释放组分A和B。该接头可以是烷氧基。该接头可以是任何长度的聚乙二醇。该接头可以由 $(CH_2CH_2O)_x$ 表示,其中 $x = 1-15$,或由 $(CH_2CH_2O)_x$ 表示,其中 $x = 1-3$ 。其它合适的接头包含1,3-丙二醇、重氮化合物接头、亚磷酰胺接头、二硫化物接头、可切割肽、亚氨基二乙酸接头、硫醚接头以及描述于以下文献中的其它接头:Leriche, G.等人,《化学生物学中的可切割接头(Cleavable linkers in chemical biology)》,《生物有机与药物化学(Bioorg. Med. Chem.)》20: 571-582 (2012);国际专利公开第W0 1995000165号和美国专利第8,461,117号,这些文献中的每一个文献的内容通过引用并入本文中。

[0119] NAD^+ 前体分子

组分C可以是任何可以在体内充当 NAD^+ 的前体的分子。 NAD^+ 是重要的氧化剂,其在柠檬酸循环的多个反应以及糖酵解中并且在丙酮酸盐脱氢酶(PDH)将丙酮酸盐转化为乙酰CoA中充当辅酶。在这些反应中, NAD^+ 被还原为NADH。相反,当NADH向线粒体电子传递链供给电子时,NADH被氧化回 NAD^+ 。在人体中, NAD^+ 可以由色氨酸重新合成,但量不足以满足对 NAD^+ 的持续性细胞需求。因此, NAD^+ 还通过补救途径合成,该补救途径使用必须从饮食中供应的前体。由该补救途径用于 NAD^+ 合成的前体包括烟酸(通过Preiss-Handler途径)、烟酰胺和烟酰胺核糖,后两者产生烟酰胺单核苷酸(NMN)。通过提供 NAD^+ 前体,如烟酸、烟酰胺、NMN或烟酰胺核糖,该化合物促进 NAD^+ 合成、稳定和/或细胞内 NAD^+ 池的扩展,并反映出 NAD^+ 在中间代谢中作为主要氢化物受体的作用,支持胞质溶胶和线粒体中的细胞能量产生代谢途径。这种方法还将支持利用 NAD^+ 作为共底物(例如,ADP核糖转移酶和去乙酰化酶(sirtuins)(NAD^+ 依赖性蛋白脱乙酰酶))的信号通路,从而调节DNA修复和翻译后蛋白质修饰。 NAD^+ 氧化还原失衡与一系列心血管、代谢、衰老和退行性病状(包含糖尿病性心肌病和心力衰竭)的发病机制有关。

[0120] 在本发明的化合物中包含 NAD^+ 前体允许化合物以多种方式刺激心脏线粒体中的能量产生。组分A将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为固有地具有更高效率的葡萄糖氧化。 NAD^+ 前体提供必需的辅酶,该辅酶在氧化形式与还原形式之间循环以促进呼吸。在氧化形式中, NAD^+ 驱动柠檬酸循环的反应。在还原形式中,NADH促进电子传递以产生能够实现ATP合成的质子梯度。因此,由乙酰CoA的氧化产生的化学势被高效地转化为可以用于各种细胞功能的ATP。

[0121] NAD^+ 前体分子可以以任何合适的方式共价连接到该化合物。例如,其可以连接到A或L,并且其可以直接连接或通过另一个接头进行连接。优选地,其通过可以在体内切割的接头进行连接。 NAD^+ 前体分子可以通过1,3-丙二醇键进行连接。

[0122] PEG化

该化合物可以共价连接到聚乙二醇(PEG)的一个或多个分子,即,该化合物可以被PEG化。在许多情况下,分子的PEG化降低其免疫原性,这阻止这些分子从体内清除并且允许

其在循环中保持更长时间。乙二醇部分可以充当接头,如上文关于组分L所描述的,或者其可以仅连接到化合物的一个组分,例如,组分A、L或C。该乙二醇部分可以与将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的该化合物与该 NAD^+ 前体分子之间的共价键分离。

[0123] 该化合物可以含有任何尺寸的PEG聚合物。例如,PEG聚合物可以具有1-500个 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$ 单元。该乙二醇部分可以由 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x$ 表示,其中 $x = 1-15$ 。PEG聚合物可以具有任何合适的几何形状,如直链、支链、星形构型或梳状构型。该化合物可以在任何位点处被PEG化。例如,该化合物可以在组分A、组分L(如果存在的话)或 NAD^+ 前体上被PEG化。该化合物可以在多个位点处被PEG化。对于在多个位点处PEG化的化合物,各种PEG聚合物可以具有相同或不同的尺寸以及相同或不同的构型。

[0124] 将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的该化合物可以用乙二醇部分PEG化。将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的该化合物可以具有多个乙二醇部分,如一个、两个、三个、四个、五个或更多个乙二醇部分。该乙二醇部分可以由 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x$ 表示,其中 $x = 1-15$ 。该乙二醇部分可以在将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的该化合物与该 NAD^+ 前体分子之间形成共价键。该乙二醇部分可以与将心脏代谢从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化的该化合物与该 NAD^+ 前体分子之间的共价键分离。

[0125] 该式(VII)化合物可以包含共价连接到曲美他嗪的PEG化形式的烟酸。该烟酸可以通过PEG化部分(即,通过乙二醇键)共价连接。该烟酸可以通过曲美他嗪部分共价连接。

[0126] 同位素地富集的化合物

这些化合物可以包含针对同位素富集的一个或多个原子。例如,这些化合物可以具有被氘和氚代替的一个或多个氢原子。同位素取代或富集可以在碳、硫、磷或其它原子处发生。化合物可以在化合物内的一个或多个位置处被同位素地取代或针对给定原子富集,或化合物可以在化合物内的给定原子的所有实例处被同位素地取代或富集。

[0127] 组合物

在某些实施例中,本发明的方法包含提供含有上述化合物中的一种或多种化合物的药物组合物。含有化合物的药物组合物可以呈适合于口服使用的形式,例如作为片剂、糖锭剂、锭剂、速溶剂、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬胶囊或软胶囊、糖浆或酏剂。旨在用于口服使用的组合物可以根据本领域已知的任何用于制备药物组合物的方法制备,并且此类组合物可以含有选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的一种或多种药剂,以提供药学上雅致且可口的制剂。片剂含有与适合于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的化合物。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;粒化剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯树胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。美国专利第6,214,841号和美国专利公开第2003/0232877号中讨论了化合物的制备和施用,这些美国专利和美国专利公开中的每一个的内容通过引用并入本文。

[0128] 用于口服使用的调配物还可以硬明胶胶囊的形式呈现,其中化合物与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合;或以软明胶胶囊的形式呈现,其中化合物与水或油状介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0129] 水性悬浮液可以含有与适合于制备水性悬浮液的赋形剂混合的化合物。此类赋形剂是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯

烷酮、黄耆胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂，如天然存在的磷脂（例如，卵磷脂）、或烯烃氧化物与脂肪酸的缩合产物（例如，聚氧乙烯硬脂酸酯）、或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物（例如，十七亚乙基氧基鲸蜡醇）、或环氧乙烷与源自脂肪酸和己糖醇的偏酯（如具有源自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的聚氧乙烯）的缩合产物（例如，聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯）。水性混悬剂还可以含有一种或多种防腐剂（例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯）、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂（如蔗糖或糖精）。

[0130] 油性悬浮液可以通过将化合物悬浮在植物油（例如，花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或矿物油（例如，液体石蜡）中来调配。油性悬浮液可以含有增稠剂，例如，蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加如上文阐述的甜味剂等甜味剂和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过添加如抗坏血酸等抗氧化剂来保存。

[0131] 适合于通过添加水制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供化合物与分散剂或润湿剂、悬浮剂以及一种或多种防腐剂的混合物。例示了合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂，还可以存在例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0132] 本发明的方法中使用的这些药物组合物也可以呈水包油型乳剂的形式。油相可以是植物油（例如，橄榄油或花生油）或矿物油（例如，液体石蜡）或这些油的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的胶（例如，阿拉伯胶或黄耆胶）、天然存在的磷脂（例如，大豆、卵磷脂和源自脂肪酸的酯或偏酯）和己糖醇酐（例如，山梨醇单油酸酯和该偏酯与环氧乙烷的缩合产物（例如，聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯））。乳剂还可以含有甜味剂和调味剂。

[0133] 糖浆和酏剂可以用甜味剂（如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖）调配。此类调配物还可以含有缓和剂、防腐剂和调味剂和/或着色剂。药物组合物可以呈无菌可注射水性或油性悬浮液的形式。这种悬浮液可以根据本领域已知的使用上面已经提及的那些适当的分散剂或润湿剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以呈无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液的形式，例如呈1,3-丁二醇中的溶液的形式。可以采用的可接受的媒剂和溶剂中有水、林格氏溶液（Ringer's solution）和等渗氯化钠溶液。另外，无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。出于此目的，可以采用任何温和的不挥发性油，包含合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。

[0134] 提高心脏效率

本发明的化合物可用于提高心脏效率。医学文献中存在心脏效率的各种定义。参见例如，Schipke, J.D. 《心脏效率(Cardiac efficiency)》，《心脏病学基础研究(Basic Res. Cardiol.)》89:207-40 (1994)；以及Gibbs, C.L.和Barclay, C.J. 《心脏效率》，《心血管研究(Cardiovasc. Res.)》30:627-634 (1995)，这些文献通过引用并入本文。心脏机械效率的一种定义是外部心脏功率与左心室的能量消耗的比率。参见Lopaschuk G.D.等人，《健康和患病人群中的心肌脂肪酸代谢(Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease)》，《物理评论(Phys. Rev.)》90:207-258 (2010)，该文献通过引用并入本文。另一种定义是搏功与耗氧量之间的比率，在正常人心脏中，该比率的范围为20%到25%。Visser, F., 测量心脏效率：有用吗？(Measuring cardiac efficiency: is it useful?)《心脏与代谢(Hear Metab.)》39:3-4 (2008)，该文献通过引用并入本文。另一种定义是搏出量与平均动脉血压的比率。心脏效率的任何合适的定义都可以用于测量本发明的化合物的效果。

[0135] 治疗心脏脂肪变性和降低心肌甘油三酯

本发明的方法可用于治疗心脏脂肪变性或与心脏脂肪变性相关的病症。心脏脂肪变性是心脏内的脂质的异位沉积和异常滞留。其在组织学上被可视化为肌膜内的脂肪酸液滴,并且可以使用用¹H核磁共振光谱法(MRS)进行的心肌甘油三酯(MTG)的非侵入性成像来量化,如以下文献中所讨论的:Szczepaniak LS, Victor RG, Orci L, Unger RH. 被遗忘但未消失:美国最常见的未被识别的疾病脂肪心脏的重新发现(Forgotten but not gone: the rediscovery of fatty heart, the most common unrecognized disease in America).《循环研究(Circ Res)》.2007年10月12日;101(8):759-67. doi: 10.1161/circresaha.107.160457. PMID: 17932333,该文献的全部内容通过引用并入本文。心脏脂肪变性通常与糖尿病和/或肥胖相关,认为这反映了过量的游离脂肪酸递送到心脏。这种过度异位脂质沉积(脂肪变性)的过程也可能影响其它非脂肪器官(例如,肝脏(导致非酒精性脂肪性肝病或肝脂肪变性)、胰腺)以及心外膜和心包。在人体中,葡萄糖耐量受损伴有心脏脂肪变性,这先于2型糖尿病和左心室收缩功能障碍的发作。人心肌细胞中的脂质过量储存是2型糖尿病发病机制的早期表现,并且在没有心力衰竭的情况下表现明显。Jonathan M. McGavock.《循环》. 糖尿病中的心脏脂肪变性(Cardiac Steatosis in Diabetes, Mellitus), 第116卷, 第10期, 第1170-1175页, DOI:(10.1161/circulationaha.106.645614)。心脏脂肪变性反映了甘油三酯脂肪的合成和消除的正常过程受损。过量心肌胞质甘油三酯储存的水解扩大了细胞游离脂肪酸池,为有害的细胞脂肪酸途径提供了底物,如神经酰胺,神经酰胺可能会诱导心肌细胞(和胰腺β细胞)凋亡并促进胰岛素抵抗。这些继发于脂质代谢的副产物(如神经酰胺或其它脂肪酸衍生物)的不良信号传导级联反应的激活导致细胞死亡,被称为脂毒性,如以下文献中所讨论的:McGavock JM, Victor RG, Unger RH, Szczepaniak LS; 美国医师学会和美国生理学会(American College of Physicians and the American Physiological Society). 心脏脂肪过多,重新审视(Adiposity of the heart, revisited).《内科医学年鉴(Ann Intern Med)》. 2006年4月4日;144(7):517-24. doi: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00011. PMID: 16585666,该文献的全部内容通过引用并入本文。对患有糖尿病的患者的心脏的移植的来自非糖尿病个体的心脏的检查表明,在糖尿病环境和移植后48周供体心脏功能恶化的情况下,心肌细胞脂质积聚(包含甘油三酯和神经酰胺)是早期并且进行性的病理事件,如以下文献中所讨论的:Marfella R, Amarelli C, Cacciatore F, Balestrieri ML, Mansueto G, D'Onofrio N, Esposito S, Mattucci I, Salerno G, De Feo M, D'Amico M, Golino P, Maiello C, Paolisso G, Napoli C. 从非糖尿病供体移植到糖尿病受体的心脏中的脂质积聚(Lipid Accumulation in Hearts Transplanted From Nondiabetic Donors to Diabetic Recipients).《美国心脏病学会杂志》. 2020年3月24日;75(11):1249-1262. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.018. PMID: 32192650,该文献的全部内容通过引用并入本文。在2型糖尿病中,心肌甘油三酯含量独立地与左心室舒张功能受损独立相关(Rijzewijk等人, JACC 2008),并且与右心室和左心室应变的更大损伤相关。(Ng等人,《循环》2010)。

[0136] 评估200 mg BID式(X)化合物的组合物对患有2型糖尿病的肥胖个体的静息心肌能量学(PCr/ATP)的影响的药效动力学研究的结果在图52-65中示出。该研究的关键终点是

评估代谢应答,尤其是使用超极化¹³C-丙酮酸盐MRS评估对PDH流量的影响,作为该化合物促进葡萄糖氧化和用糖酵解重新偶联葡萄糖氧化的能力的衡量标准。还评估了通过心脏核磁共振(CMR)和经胸超声心动图(TTE)测量的对心脏收缩和舒张功能的影响,以及使用¹H-MRS测量对心脏脂肪变性的影响。

[0137] 本发明的方法提供了对心肌脂肪变性的稳健且快速的影响,即减少心肌脂质过载,以支持肥胖和/或糖尿病心肌的更好功能。该方法包含向患有或有风险患上心脏脂肪变性或与心脏脂肪变性相关的病症的受试者提供具有由式(X)表示的结构的化合物的组合物。在该方法中,该组合物可以口服提供。该组合物可以以每天至少一个剂量提供,或者可以以合适的间隔以每天多个剂量提供。例如,该组合物可以以每天至少一个剂量提供,持续至少两周。式(X)化合物的该剂量可以为约25 mg至约1000 mg、约50 mg至约600 mg和约100 mg至约400 mg。优选地,该剂量可以是约200 mg。该组合物可以是调释调配物。

[0138] 本发明的方法可用于降低受试者的心肌甘油三酯。该方法包含向患有或有风险患上心肌衰弱的受试者提供具有由式(X)表示的结构的化合物的组合物。在该方法中,该组合物可以口服提供。该组合物可以以每天至少一个剂量提供,或者可以以合适的间隔以每天多个剂量提供。例如,该组合物可以以每天至少一个剂量提供,持续至少两周。式(X)化合物的该剂量可以为约25 mg至约1000 mg、约50 mg至约600 mg和约100 mg至约400 mg。优选地,该剂量可以是约200 mg。该组合物可以是调释调配物。

[0139] 降低脂毒性

细胞内甘油三酯可能在被称为脂毒性的过程中代谢为毒性副产物(例如二酰基甘油和神经酰胺)。心脏脂毒性不仅涉及肌细胞内甘油三酯(TG)在心脏中的过度积累,还涉及脂质类别和其脂肪酸谱的变化。该方法包含向患有或有风险患上脂毒性的受试者提供具有由式(X)表示的结构的化合物的组合物。在该方法中,该组合物可以口服提供。该组合物可以以每天至少一个剂量提供,或者可以以合适的间隔以每天多个剂量提供。例如,该组合物可以以每天至少一个剂量提供,持续至少两周。式(X)化合物的该剂量可以为约25 mg至约1000 mg、约50 mg至约600 mg和约100 mg至约400 mg。优选地,该剂量可以是约200 mg。该组合物可以是调释调配物。

[0140] 诱导体重减轻

即使是短期施用式(X)也会产生有意义且快速的全身代谢作用。参见实例3。研究中的大多数受试者体重减轻,而基线HbA1c较高的受试者的体重减轻更多。群组中的平均空腹葡萄糖也显著降低。

[0141] 作为心脏能量应答的预测因子

本发明的方法可用于治疗心脏功能障碍。基线HbA1c和使用本发明的方法的HbA1c的减少与PCr/ATP的增加呈正相关。该方法包含每天向HbA1c水平升高的受试者提供至少一个剂量的具有由式(X)表示的结构的化合物。大于6.0%、6.5%或7%的截止基线HbA1c可以用作PCr/ATP应答的预测因子。

[0142] 实例

实例1

简要研究设计

一项1期首次人体随机双盲安慰剂对照单次递增剂量和多次递增剂量研究,旨在

研究IMB-1018972在健康受试者中的安全性、耐受性和药代动力学(包含食物效应)。

[0143] 目的

主要目的是评估单次和多次口服递增剂量IMB-1018972以及单次口服剂量的曲美他嗪的安全性和耐受性。

[0144] 次要目的包含:评估单次和多次口服递增剂量的IMB-1018972以及单次口服剂量的曲美他嗪的药代动力学(PK)特征;评估健康受试者单次口服IMB-1018972剂量后,食物对IMB-1018972的吸收和PK谱的影响;评估健康受试者单次口服IMB-1018972剂量后,食物对IMB-1018972的安全性和耐受性的影响。

[0145] 设计和治疗

这是一项双盲、随机、安慰剂对照研究,由具有综合食物效应(FE)小组的单次递增剂量(SAD)部分、多次递增剂量(MAD)部分组成,用于评估递增的单次和多次口服剂量的IMB-1018972(SAD和MAD部分中的立即释放[IR]调配物)的安全性、耐受性和PK。这项研究从SAD部分开始。

[0146] SAD部分(和综合FE小组)

在SAD部分中,包含5组各8名健康受试者(在第A1组、第A2组、第A3组和第A4组中,6名受试者服用活性药物并且2名受试者服用安慰剂,并且在第A5组中,8名受试者服用活性药物)。在第A1组、第A2组、第A3组和第A4组中,受试者在禁食条件下(至少10小时的过夜禁食)接受单次口服剂量的IMB-1018972的IR调配物或安慰剂。在第A5组中,所有受试者在禁食条件下(至少10小时的过夜禁食)接受单次口服剂量的曲美他嗪的MR调配物。每名受试者在研究期间仅参与1个组。

[0147] 被分配到第A4组的受试者也参与了FE小组,并在SAD部分的禁食条件下的药物施用后至少1周的第二时段中,在进食条件下(美国食品药品监督管理局[FDA]定义的至少10小时的过夜禁食后的高脂肪早餐)接受相同单个剂量的IMB-1018972或安慰剂。

[0148] 在禁食条件下在SAD部分中施用以下治疗:

第A1组:在第1天单次口服剂量50 mg IMB-1018972的IR调配物($n = 6$)或匹配的安慰剂($n = 2$)

第A2组:在第1天单次口服剂量150 mg IMB-1018972的IR调配物($n = 6$)或匹配的安慰剂($n = 2$)

第A3组:在第1天单次口服剂量400 mg IMB-1018972的IR调配物($n = 6$)或匹配的安慰剂($n = 2$)

第A4组:在第1天单次口服剂量150 mg IMB-1018972的IR调配物($n = 6$)或匹配的安慰剂($n = 2$)(FE组)

第A5组:在第1天单次口服剂量35 mg 曲美他嗪的MR调配物(万爽力(Vastarel), $n = 8$)

在进食条件下(FDA定义的高脂肪早餐),对FE小组施用以下治疗:

第A4组:在第1天单次口服剂量150 mg IMB-1018972的IR调配物($n = 5$)或匹配的安慰剂($n = 2$)(与SAD部分相同的剂量)

IMB-1018972剂量升级基于前一组中至少5名被给药的受试者的可用安全性、耐受性和PK结果。研究者和主办方之间举行剂量升级会议。进一步地,在每个剂量水平完成后,

研究者向独立伦理委员会 (IEC) 提供剂量升级报告 (DER)。只有当未达到任何停止标准且前一组中至少5名被给药的受试者的可用安全性、耐受性和PK结果 (给药后至多48小时的结果) 为研究者和主办方所接受并且IEC对DER无异议声明后,才可升级至下一个更高剂量。

[0149] 在这项首次人体 (FIH) 研究中,根据前哨 (sentinel) 给药设计对以最低剂量水平参与的受试者 (第A1组的受试者) 给药,以确保最佳安全性。这意味着最初对2名受试者给药:1名受试者用IMB-1018972,并且1名受试者用安慰剂。由于最初2名受试者给药后前24小时的安全性和耐受性结果为研究者所接受,因此也对其它6名最低剂量水平的受试者给药 (5名活性药物和1名安慰剂)。

[0150] MAD部分

在MAD部分中,包含2组各12名健康受试者 (每个组中,9名受试者服用活性药物,并且3名受试者服用安慰剂)。受试者接受多次口服剂量的IMB-1018972的IR调配物或安慰剂,每12小时 (q12h) 一次,持续连续的14天。每名受试者在研究期间仅参与1个组。

[0151] 在进食条件下施用以下治疗,如基于FE小组中基于第A4组的结果所确定的。基于来自SAD部分的安全性、耐受性和PK数据选择剂量:

第B1组多次口服剂量的150 mg IMB-1018972的IR调配物 (n = 9) 或匹配的安慰剂 (n = 3),每天两次 (q12h),持续14天;在第14天,仅施用单次早晨剂量

第B2组:多次口服剂量的50 mg IMB-1018972的IR调配物 (n = 9) 或匹配的安慰剂 (n = 3),q12h,持续14天;在第14天,仅施用单次早晨剂量

IMB-1018972剂量升级基于前一组中至少8名被给药的受试者的可用安全性、耐受性和PK结果。研究者和主办方之间举行剂量升级会议。进一步地,在每个剂量水平完成后,研究者向IEC提供DER。只有当未达到任何停止标准且前一组中至少8名被给药的受试者的可用安全性、耐受性和PK结果 (第14天的最后早晨剂量后至多48小时的结果) 为研究者和主办方所接受并且IEC对DER无异议声明后,才可升级至下一个更高剂量。

[0152] 研究进度表

筛选:第-35天至第-1天 (入院)

限制时段:SAD部分:从第-1天 (入院) 到研究药物施用后大约48小时 (第3天) 的在门诊部中的1个时段;例外的是,第A4组也参与了FE小组,其中受试者在门诊部中持续2个时段,每个时段为从第-1天 (入院) 到研究药物施用后大约48小时 (第3天);MAD部分:从第-1天 (入院) 到在第14天最后的研究药物施用后大约48小时 (第16天) 的在门诊部中的1个时段;

随访:SAD部分:最后的PK血液样品后7至14天 (第10天至第17天);FE小组:第二时段 (第10天至第17天) 中的最后的PK血液样品后7至14天;MAD部分:最后的PK血液样品后7至14天 (第23天至第30天);

受试者

SAD部分:40名健康男性或女性受试者 (这包含8名同样参与FE小组的受试者);从第A4组开始,尽一切努力使每组的男性和女性受试者的比例达到50:50,但最低限度是每组对每种性别至少3名受试者给药

MAD部分:24名健康男性或女性受试者;对于每一组,尽一切努力使男性和女性受试者的比例达到50:50,但最低限度是每组对每种性别至少4名受试者给药

主要纳入标准

年龄:在筛选时为18岁至65岁(包括端值)

身体质量指数(BMI):18.0 kg/m²至32.0 kg/m²(包括端值)

状态:健康受试者

研究药物

活性药物

药物产品:IMB-1018972

活性:脂肪酸氧化抑制剂

正在开发用于:缺血性心血管疾病

强度:25 mg、100 mg和200 mg IR调配物(基于游离碱)

剂型:用于SAD和MAD部分的口服IR胶囊

制造商:PRA公司(PRA)的药房

批号:2479-1810-00441(药物物质)

IMB-1018972安慰剂(视觉上匹配活性药物)

活性物质:不适用

活性:不适用

强度:不适用

剂型:口服胶囊

制造商:PRA公司的药房

批号:不适用

活性药物

药物产品:万爽力MR(盐酸曲美他嗪)

活性:脂肪酸氧化抑制剂

正在开发用于:心绞痛

强度:35 mg

剂型:口服调释片剂

制造商:施维雅研究与制药(巴基斯坦)(私人)有限公司(Servier Research & Pharmaceuticals (Pakistan) (Pvt.) Ltd.)

批号:273782(药物产品)

可变因素

安全性:不良事件、临床实验室、生命体征、12导联心电图、连续心脏监测(遥测)和体检

药代动力学:IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的血浆浓度、IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的尿液浓度、(仅SAD部分)血浆PK参数酌情使用非隔室分析来估计。SAD部分,综合FE小组: C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 $AUC_{extra}\%$ 、 k_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F (仅IMB-1028814)和 V_z/F (仅IMB-1028814)。MAD部分的第1天: C_{max} 、 t_{max} 和 AUC_{0-T} 。MAD部分的第14天: C_{max} 、 t_{max} 、 C_{min} 、 k_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-T} 、 CL_{ss}/F (仅IMB-1028814)、 V_z/F (仅IMB-1028814)和 R_{ac} 尿液PK参数酌情使用非隔室分析来估计: $Ae_{尿液}$ 、 $Fe_{尿液}$ 和 CL_R

统计方法

样品大小计算:对于这项FIH研究,没有进行统计幂的前瞻性计算。选择样品大小

是为了提供单个剂量和多个剂量的IMB-1018972、单个剂量的曲美他嗪后的安全性、耐受性和PK信息,这对于FIH研究来说是典型的。根据统计分析计划计算的任何p值都是从本研究的探索性角度进行解释的。

[0153] 安全性参数:描述性统计

PK参数:所有相关PK参数的描述性统计:n、平均值、SD、最小值、中值、最大值、几何平均值和变异系数; C_{max} 和AUC参数的方差分析,用于确定剂量比例和FE

结果

受试者处置

在220名接受筛选的受试者中,88名受试者被纳入研究并接受了研究药物。六十六名受试者接受了IMB-1018972的剂量,8名接受了曲美他嗪,并且14名接受了安慰剂。88名受试者中有八十五名完成了该研究。FE小组第A4组的一名受试者在进食条件下接受150 mg IMB-1018972的单次口服剂量后,于第二时段的第1天撤回了同意。FE小组第A4组的另一名受试者在第一时段中因流感样疾病(中等严重程度并且不太可能相关)的严重不良事件(SAE)而退出研究,并且在第二时段中在禁食条件下仅接受了150 mg IMB-1018972的单次口服剂量,而未接受进食剂量。这些中断的受试者均未被替换。所有88名受试者均纳入PK和安全性集。

[0154] 表1:受试者的处置

	受试者数量
经筛选的志愿者	220
筛选失效	78
已批准但未接受研究药物	54
保留	24
组已满	9
个人原因	9
组已取消	8
在门诊部中被拒绝	3
志愿者生病	1
接受至少1个剂量的研究药物的受试者	88
任何剂量的IMB-1018972	66
安慰剂剂量	14
曲美他嗪剂量	8
中止的受试者	
不良事件	2
受试者退出	1
已完成的受试者	85

人口统计

SAD部分(和综合FE小组)

IMB-10108972和安慰剂

包含三十二名受试者,其中23名是女性,并且9名是男性。包含安慰剂在内的所有

治疗的平均年龄的范围是29至46岁,并且平均BMI的范围是23.0至26.6 kg/m²。个体年龄的范围是18至65岁,并且个体BMI的范围是19.5至30.3 kg/m²。二十九名受试者是白色人种,1名受试者是亚洲人,1名受试者是黑色人种或非裔美国人,并且1名受试者是夏威夷原住民或其它太平洋岛民。

[0155] 曲美他嗪组

包含八名受试者,其中5名是女性,并且3名是男性。平均年龄是32岁,并且平均BMI是23.7 kg/m²。个体年龄的范围是20至65岁,并且个体BMI的范围是19.4至26.7 kg/m²。七名受试者是白色人种,并且1名受试者是多人种的。

[0156] MAD部分

包含二十四名受试者,其中12名是女性,并且12名是男性。包含安慰剂在内的所有治疗的平均年龄的范围是38至44岁,并且平均BMI的范围是25.2至26.7 kg/m²。个体年龄的范围是18至64岁,并且个体BMI的范围是19.1至30.9 kg/m²。十八名受试者是白色人种,2名受试者是多人种的,2名受试者是美洲印第安人或阿拉斯加原住民,1名受试者是亚洲人,并且1名受试者是黑色人种或非裔美国人。

[0157] 安全性

在SAD部分中,健康男性和女性受试者对禁食条件下50 mg、150 mg和400 mg IMB-1018972的单次口服剂量的治疗、进食条件下150 mg IMB-1018972的单次口服剂量的治疗以及35 mg曲美他嗪的单次口服剂量的治疗耐受良好。在SAD部分期间,最常见的AE是6例潮红TEAE(报告术语为‘烟碱酸潮红’和‘潮红颈’),其中5例TEAE是中等严重程度,并且1例TEAE是轻微严重程度。四名受试者报告在禁食条件下单个剂量的400 mg IMB-1018972后出现潮红,并且FE小组的2名受试者报告在禁食条件下单个剂量的150 mg IMB-1018972后出现潮红。研究者认为这些TEAE均与研究药物有关。没有受试者因潮红而退出,并且潮红不被视为安全性问题。身体检查、生命体征、临床实验室或ECG结果没有临床重要趋势。基于IMB-1028814和曲美他嗪的PK暴露水平超过400 mg组中的目标暴露水平以及该剂量的潮红的结果,没有按计划进行超过400 mg IMB-1018972 IR的剂量升级。预定义的目标暴露水平是大约3至4‘曲美他嗪当量’,即,IMB-1018972的活性代谢物的组合暴露与在已发表的文献中所见的35 mg MR曲美他嗪的单次口服剂量的比率。

[0158] 在MAD部分中,健康男性和女性受试者对进食条件下50 mg和150 mg IMB-1018972的口服q12h剂量的14天治疗耐受良好。最常见的AE是6名接受150 mg IMB-1018972 q12h的受试者中出现7次偶发性轻度潮红TEAE。这6名受试者中有五名在14天给药时段期间仅报告了一次潮红TEAE。一名受试者在第2天和第14天报告两次潮红。在施用50 mg IMB-1018972 q12h后,没有报告潮红TEAE。没有受试者因潮红TEAE而退出并且也无需修改剂量。

[0159] 总体上,在研究期间没有报告死亡。所报告的TEAE中的大多数是短暂的,并且随访时消退且无后遗症。大多数TEAE是轻微严重程度,并且在研究期间未报告严重TEAE。中等严重程度的TEAE是上文提到的5例潮红TEAE以及烦躁不安、背痛、恶心、扁桃体炎、术后出血、ALT升高和流感样疾病TEAE各1例。流感样疾病的中等TEAE被认为是SAE,并且由SAD部分中的受试者报告,该受试者在SAD部分中在禁食条件下接受了单个剂量的150 mg IMB-1018972。该受试者因此SAE而退出研究。研究者认为该SAE不太可能与研究药物有关。

[0160] 在SAD部分和MAD部分两者中,TEAE的数量和发生率都没有明确的剂量依赖性。在

SAD部分的FE小组中,在进食条件下给药似乎减少了TEAE的数量和发生率。

[0161] 研究期间最常报告的TEAE是系统器官类血管病症(主要是潮红TEAE)、一般病症和施用部位病状、神经系统病症、胃肠道病症以及肌肉骨骼和结缔组织病症。

[0162] 研究者认为该研究期间报告的大多数TEAE与研究药物无关。

[0163] 在临床实验室、生命体征、12导联ECG、连续心脏监测(遥测)或身体检查方面,没有与临床相关的发现。

[0164] 药代动力学

在此研究中,对接受IMB-1018972的受试者的所有血液样品进行了血浆中的IMB-1018972的分析,但仅可在少数血浆样品中测量出IMB-1018972。因此,本临床研究报告仅列出了IMB-1018972浓度,并且没有呈现描述性统计数据或浓度-时间曲线。此外,未计算出血浆IMB-1018972的PK参数。因此,没有分析尿液样品的IMB-1018972浓度。

[0165] 由于IMB-1028814和曲美他嗪的药效动力学效益相同,因此分别提供了IMB-1028814和曲美他嗪的数据,以及IMB-1028814和曲美他嗪浓度之和的数据。

[0166] SAD部分(和综合FE小组)

在禁食条件下施用IMB-1018972后血浆中的PK

IMB-1018972最初水解为IMB-1028814并且随后IMB-1028814的系统生物利用度相对较快,其中在禁食条件下在所研究的50 mg至400 mg IMB-1018972单剂量范围内,IMB-1028814的中值 $t_{\max}$ 出现在给药后约1小时,并且曲美他嗪的中值 $t_{\max}$ 出现在给药后1.5小时与2小时之间。中值 $t_{\max}$ 不随IMB-1018972剂量的增加而增加。

[0167] 在禁食条件下在所研究的50 mg至400 mg IMB-1018972单剂量范围内,几何平均 $C_{\max}$ 随剂量增加,并且对于IMB-1028814,范围为104 ng/mL与870 ng/mL之间,对于曲美他嗪,范围为36.9 ng/mL与274 ng/mL之间,并且对于IMB-1028814 +曲美他嗪,范围为516 nmol/L与3,839 nmol/L之间(以摩尔为单位以考虑分子量的差异)。类似地,在禁食条件下在所研究的50 mg至400 mg IMB-1018972单剂量范围内,几何平均 AUC_{0-t} 随剂量增加,并且对于IMB-1028814,范围为290纳克·小时/毫升与2,795纳克·小时/毫升之间,对于曲美他嗪,范围为424纳克·小时/毫升与3,305纳克·小时/毫升之间,并且对于IMB-1028814 +曲美他嗪,范围为2,970纳摩尔·小时/升与22,365纳摩尔·小时/升之间。在SAD部分期间,任何受试者均未达到男性为417,733纳克·小时/毫升并且女性为652,849纳克·小时/毫升的IMB-1028814血浆暴露的预定停止标准。

[0168] 研究了IMB-1028814和曲美他嗪的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} 的剂量比例。对于IMB-1028814和曲美他嗪两者,所有3个暴露参数的斜率的95% CI均为1,这指示在禁食条件下在50至400 mg的IMB-1018972单剂量范围内,没有证据表明IMB-1028814和曲美他嗪的剂量比例存在偏差。

[0169] 在禁食条件下在IMB-1018972单剂量范围内,IMB-1028814的几何平均 $t_{1/2}$ 相对较短,范围为2.6小时与3小时之间。对于代谢物曲美他嗪,在禁食条件下在IMB-1018972单剂量范围内,几何平均 $t_{1/2}$ 较长,范围为6.76小时与8小时之间。IMB-1028814和曲美他嗪的几何平均 $t_{1/2}$ 没有随着IMB-1018972剂量的增加而增加,这指示这2个部分的PK是线性的。

[0170] 施用曲美他嗪后血浆中的PK

在施用单次口服剂量的35 mg曲美他嗪后,中值曲美他嗪 $t_{\max}$ 为5小时,并且对于

C_{max} ,几何平均值为68.6 ng/mL,对于 AUC_{0-t} ,为912纳克·小时/毫升,并且对于 AUC_{0-inf} ,为929纳克·小时/毫升。曲美他嗪的几何平均 $t_{1/2}$ 为7.49小时。

[0171] 食物的影响

通过比较在FDA定义的高脂肪早餐后和在禁食条件下施用单次口服剂量的150 mg IMB-1018972,探讨了食物对IMB-1028814和曲美他嗪的PK的可能影响。

[0172] 相对于在禁食条件下的给药后1小时,在进食条件下,在给药后2小时达到血浆中值IMB-1028814 t_{max} 。相对于在禁食条件下的给药后1.5小时,在进食条件下,在给药后4小时达到血浆中值曲美他嗪 t_{max} 。

[0173] 针对 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} ,研究了IMB-1028814和曲美他嗪的食物影响。没有从IMB-1028814暴露参数 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} (两者的估计值均为1.12,并且90% CI的范围为1.02至1.23)中观察到食物影响的证据。然而,相对于在禁食条件下施用,在FDA定义的高脂肪早餐后施用单个剂量的150 mg IMB-1018972后, C_{max} 降低大约36%(估计值为0.64;90% CI的范围为0.39至1.04)。

[0174] 在施用单个剂量的150 mg IMB-1018972后,没有从曲美他嗪暴露参数 C_{max} (估计值为0.91;90% CI的范围为0.85至0.98)以及 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} (两者的估计值均为1.04,并且90% CI的范围为0.98至1.10)中观察到食物影响的证据。

[0175] 尿液中的PK

在所研究的50 mg至400 mg的剂量范围内,在单次口服IMB-1018972剂量后48小时内,对于IMB-1028814,尿液中的排泄剂量的算术平均百分比的范围为3.99%与5.74%之间,并且对于曲美他嗪,范围为23.11%与32.55%之间。在施用单次口服剂量的35 mg曲美他嗪后48小时内,尿液中排泄出的曲美他嗪的算术平均值为54.47%。这些结果指示,代谢是IMB-1028814的主要清除机制,而肾排泄是曲美他嗪的主要清除机制。

[0176] 在所研究的50 mg至400 mg IMB-1018972的单剂量范围内,对于IMB-1028814,几何平均肾清除率(CLR)范围为3.76升/小时与5.37升/小时之间,并且对于曲美他嗪,几何平均肾清除率范围为18.1升/小时与20.8升/小时之间。施用单次口服剂量的35 mg曲美他嗪后,曲美他嗪的几何平均CLR为20.4升/小时。曲美他嗪的肾清除率大于肾小球滤过率(125毫升/分钟或7.5升/小时),这指示曲美他嗪经历净肾小管分泌。

[0177] MAD部分

在2个多剂量水平上,对于第1天的IMB-1028814,中值 t_{max} 的范围为给药后0.5小时与1小时之间,并且对于第1天的曲美他嗪,为给药后3小时。在第14天,对于IMB-1028814,中值 t_{max} 为给药后0.5小时,并且对于曲美他嗪,为给药后2小时。

[0178] 第1天的暴露参数

没有进行剂量-比例分析,因为在MAD部分中仅有2个IMB-1018972剂量水平:在进食条件下,多次口服剂量的50 mg或150 mg,q12h,持续14天。

[0179] 对于IMB-1028814(C_{max} 和 AUC_{0-T} 分别高297%和336%)、曲美他嗪(C_{max} 和 AUC_{0-T} 分别高154%和163%)和IMB-1028814 +曲美他嗪(C_{max} 和 AUC_{0-T} 分别高257%和239%),150 mg进食后比50 mg进食后的几何平均 C_{max} 和 AUC_{0-T} 更高。

[0180] 当比较MAD和SAD部分时,对于IMB-1028814,在MAD部分中第1天150 mg进食后的几何平均 C_{max} 比在SAD部分中单个剂量150 mg进食后高97%。然而对于曲美他嗪,在MAD部分中

第1天150 mg进食后的几何平均 $C_{\max}$ 比在SAD部分中单个剂量150 mg进食后低32%。

[0181] 重复q12h给药后第14天的暴露参数

对于IMB-1028814 ($C_{\max}$ 和 AUC_{0-T} 分别高377%和367%)、曲美他嗪 ($C_{\max}$ 和 AUC_{0-T} 分别高127%和126%) 和IMB-1028814 +曲美他嗪 ($C_{\max}$ 和 AUC_{0-T} 分别高286%和211%), 150 mg进食后比50 mg进食后的几何平均 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-T} 更高。

[0182] 在MAD部分期间,任何受试者均未达到男性为417,733纳克·小时/毫升并且女性为652,849纳克·小时/毫升的IMB-1028814血浆暴露的预定停止标准。

[0183] 重复q12h给药后的谷浓度

基于几何平均血浆浓度-时间曲线和几何平均谷浓度的目视检查,可以得出结论,对于150 mg进食和50 mg进食两者,第14天的IMB-1018972剂量是在IMB-1028814和曲美他嗪浓度的稳态条件下施用的。

[0184] 重复q12h给药后的累积

对于50 mg和150 mg进食剂量水平,相对于第1天,第14天的IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814 +曲美他嗪的几何平均 AUC_{0-T} 值更高。在150 mg进食剂量和50 mg进食剂量后,IMB-1028814的几何平均Rac分别为1.18和1.10,指示IMB-1028814在血浆中的累积最小。在150 mg进食剂量和50 mg进食剂量后,曲美他嗪的几何平均Rac分别为1.63和1.89,指示曲美他嗪在血浆中的累积适中。在150 mg进食剂量和50 mg进食剂量后,IMB-1028814 +曲美他嗪的几何平均Rac分别为1.39和1.52,指示IMB-1028814 +曲美他嗪在血浆中的累积适中。

[0185] 重复q12h给药后的终末消除半衰期

对于IMB-1028814,150 mg进食后4.48小时比50 mg进食后2.79小时的几何平均 $t_{1/2}$ 更长。对于曲美他嗪,150 mg进食后9.36小时与50 mg进食后9.32小时的几何平均 $t_{1/2}$ 相似。对于IMB-1028814 +曲美他嗪,150 mg进食后8.90小时比50 mg进食后9.08小时的IMB-1028814的几何平均 $t_{1/2}$ 更长。

[0186] 结论

安全性

●总体上,健康男性和女性受试者通常对单次口服IMB-1018972剂量和多次口服IMB-1018972剂量的IR调配物的耐受性良好。在临床实验室、生命体征、12导联ECG、连续心脏监测(遥测)或身体检查方面,没有与临床相关的发现。值得注意的是,在施用IMB-1018972作为IR后,没有发现血液动力学变化,也没有发现QTc间期变化。

[0187] ●在SAD部分期间,最常见的AE是6例潮红TEAE(报告术语为‘烟碱酸潮红’和‘潮红颈’),其中5例TEAE是中等严重程度,并且1例TEAE是轻微严重程度。四名受试者报告在禁食条件下单个剂量的400 mg IMB-1018972后出现潮红,并且FE小组的2名受试者报告在禁食条件下单个剂量的150 mg IMB-1018972后出现潮红。研究者认为这些TEAE均与研究药物有关。没有受试者因潮红而退出,并且潮红不被视为安全性问题。基于IMB-1028814和曲美他嗪的PK暴露水平超过400 mg组中的目标暴露水平以及该剂量的潮红的结果,没有按计划进行超过400 mg IMB-1018972 IR的剂量升级。预定义的目标暴露水平是大约3至4‘曲美他嗪当量’,即,IMB-1018972的活性代谢物的组合暴露与在已发表的文献中所见的35 mg MR曲美他嗪的单次口服剂量的比率。

[0188] ●该研究期间没有报告死亡。大多数TEAE是轻微严重程度,并且在研究期间未报告严重TEAE。总体上,总共181例TEAE中有12例为中等严重程度。

[0189] ●两名受试者退出该研究:1名受试者由于流感样疾病的中等SAE(不太可能相关),并且1名由于ALT增加的中度TEAE(可能相关)。

[0190] ●总体上,TEAE的数量和发生率都没有明确的剂量依赖性。

[0191] ●在进食条件下给药似乎减少了SAD部分的FE小组中TEAE的数量和发生率。

[0192] 药代动力学

●仅可在此研究期间采集的少数血浆样品中测量出IMB-1018972。

[0193] ●当将禁食和进食条件下的单个和多个IMB-1018972剂量结果组合时,IMB-1018972初始水解为IMB-1028814以及随后的IMB-1028814的全身性生物利用度相对较快,其中对于IMB-1028814,中值 t_{max} 的范围为给药后0.5小时与5小时之间,并且对于曲美他嗪,中值 t_{max} 的范围为给药后1.5小时与8小时之间。中值 t_{max} 不随IMB-1018972剂量的增加而增加。

[0194] ●在SAD部分或MAD部分期间,任何受试者均未达到男性为417,733纳克·小时/毫升并且女性为652,849纳克·小时/毫升的IMB-1028814血浆暴露的预定停止标准。

[0195] ●在禁食条件下,单次口服50至400 mg范围内的IMB-1018972剂量后,IMB-1028814和曲美他嗪的全身暴露与 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} 成剂量比例。

[0196] ●施用单个剂量的150 mg IMB-1018972后,没有从IMB-1028814暴露参数 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} 中观察到食物影响的证据。然而,相对于在禁食条件下施用,在进食条件下施用单个剂量的150 mg IMB-1018972后, C_{max} 降低大约36%。

[0197] ●施用单个剂量的150 mg IMB-1018972后,没有从曲美他嗪暴露参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} 中观察到食物影响的证据。

[0198] ●当将禁食和进食条件下的单个和多个IMB-1018972剂量结果组合时,对于IMB-1028814,几何平均 $t_{1/2}$ 的范围为2.5小时与4.5小时之间,并且对于曲美他嗪,范围为6.5小时与9.5小时之间。几何平均 $t_{1/2}$ 不随IMB-1018972剂量的增加而增加。

[0199] ●在施用50 mg至400 mg范围内的单次口服剂量的IMB-1018972后48小时内,该剂量的平均3.99%至5.74%作为IMB-1028814通过尿液排泄出,并且该剂量的平均23.11%至32.55%作为曲美他嗪排泄出。

[0200] ●在施用单次口服剂量的35 mg曲美他嗪后48小时内,该剂量的平均54.47%作为曲美他嗪从尿液中排泄出。

[0201] ●在进食条件下每天两次给药150 mg和50 mg IMB-1018972持续14天后,没有观察到IMB-1028814的相关累积(150 mg和50 mg的Rac分别为1.18和1.10),并且曲美他嗪的累积适中(150 mg和50 mg的Rac分别为1.63和1.89)。

[0202] 总体

鉴于IMB-1018972代谢物IMB-1028814和曲美他嗪在此单剂量和多剂量FIH研究中的阳性风险/收益概况以及观察到的PK特性,有必要对IMB-1018972进行进一步的临床开发。

[0203] 详细的研究设计

简介

IMB-1018972是一种口服施用的小分子,其正在被开发用于治疗缺血性心血管疾病和相关的异常细胞能量。潜在的适应症包含心绞痛、心力衰竭和外周血管疾病。IMB-1018972是药物类部分脂肪酸氧化 (pFOX) 抑制剂的一种新的化学实体 (NCE),其作用是在暴露于缺氧或缺血的细胞中保存或增强能量代谢。其它pFOX抑制剂包含雷诺嗪 (ranolazine/Ranexa)、哌克昔林和曲美他嗪。与脂肪酸氧化相比,葡萄糖氧化是消耗的每氧分子三磷酸腺苷的更有效生产者。

[0204] IMB-1018972在施用后经历水解,并且水解产物是烟酸(也被称为烟碱酸或维生素B3)和名为IMB-1028814的3-酮酰基CoA硫醇酶(3-KAT)的抑制剂。除了IMB-1018972,IMB-1028814也在非临床研究中得到了广泛的研究和表征。IMB-1028814经历进一步的代谢,并且1种代谢物是曲美他嗪,这是一种自1987年起在欧洲上市的用于治疗心绞痛的药物。

[0205] IMB-1028814的主要作用机制被认为是3-KAT的竞争性抑制,其导致心肌中底物利用从脂肪酸氧化改变为葡萄糖氧化。烟酸的递送可以用于另外地增强细胞能量。

[0206] 在CSP最终确定时收集的非临床药理学和毒理学数据支持进行临床研究,该临床研究施用IMB-1018972,持续4周,以评估其在人体中的安全性、耐受性、PK和药效动力学。

[0207] 此研究中使用的曲美他嗪是一种自1978年起在欧洲上市的用于治疗心绞痛的药物。

[0208] 研究原理

在此CSR中描述的研究之前,没有对IMB-1018972进行任何临床研究。因此,进行了这项首次人体研究(FIH),其中采用单剂量和多剂量升级设计(单次递增剂量[SAD]部分和多次递增剂量[MAD]部分)以及单剂量食物效应(FE)研究,以评估在施用作为立即释放(IR)调配物的IMB-1018972的单次和多次递增剂量后其安全性、耐受性和PK。

[0209] 在研究期间,在SAD部分中添加一组以测试单次35-mg调释(MR)剂量的曲美他嗪(万爽力)。添加该组的主要原因是用当前研究中使用的相同分析测定来研究可商购获得的曲美他嗪的PK特征,这将使得能够直接比较由万爽力产生的万爽力和由IMB-1028814的代谢产生的曲美他嗪的PK特征。这些分析测定包含检测主要排泄途径血液和尿液中的曲美他嗪。这些数据以及MAD部分产生的数据将有助于主办方选择用于患有难治性心绞痛的患者的2期概念验证研究中的进一步调查的剂量。

[0210] 研究目的

主要

评估单次和多次口服递增剂量IMB-1018972、单次口服剂量的曲美他嗪的安全性和耐受性。

[0211] 次要

●评估单次和多次口服递增剂量IMB-1018972、单次口服剂量的曲美他嗪的PK特征。

[0212] ●评估健康受试者单次口服IMB-1018972剂量后,食物对IMB-1018972的吸收和PK特征的影响。

[0213] ●评估健康受试者单次口服IMB-1018972剂量后,食物对IMB-1018972的安全性和耐受性的影响。

[0214] 调查计划

总体研究设计和计划

研究类型

这是一项双盲、随机、安慰剂对照研究,由具有综合FE小组的SAD部分、MAD部分组成,用于评估递增的单次和多次口服剂量的IMB-1018972 (SAD和MAD部分中的IR调配物)以及单次口服剂量的曲美他嗪的MR调配物的安全性、耐受性和PK。这项研究从SAD部分开始。

[0215] SAD部分 (和综合FE小组)

在SAD部分中,包含5组各8名健康受试者 (在第A1组、第A2组、第A3组和第A4组中,6名受试者服用活性药物并且2名受试者服用安慰剂,并且在第A5组中,8名受试者服用活性药物)。在第A1组、第A2组、第A3组和第A4组中,受试者在禁食条件下 (至少10小时的过夜禁食) 接受单次口服剂量的IMB-1018972的IR调配物或安慰剂。在第A5组中,所有受试者在禁食条件下 (至少10小时的过夜禁食) 接受单次口服剂量的曲美他嗪的MR调配物。每名受试者在研究期间仅参与1个组

被分配到第A4组的受试者也参与了FE小组,并在SAD部分的禁食条件下的药物施用后至少1周的第二时段中,在进食条件下 (美国食品药品监督管理局[FDA]定义的至少10小时的过夜禁食后的高脂肪早餐) 接受相同单个剂量的IMB-1018972或安慰剂。

[0216] 在这项首次人体 (FIH) 研究中,根据前哨 (sentinel) 给药设计对以最低剂量水平参与的受试者 (第A1组的受试者) 给药,以确保最佳安全性。这意味着最初对2名受试者给药:1名受试者用IMB-1018972,并且1名受试者用安慰剂。由于最初2名受试者给药后前24小时的安全性和耐受性结果为研究者所接受,因此也对其它6名最低剂量水平的受试者给药 (5名活性药物和1名安慰剂)。取决于新出现的安全性数据,本来可以决定对其它组也实施这种前哨给药设计;然而,这并没有完成。

[0217] SAD部分由以下组成:

- 至多35天的资格筛选时段
- 涉及施用单个剂量的IMB-1018972或安慰剂 (或第A5组中的曲美他嗪) 的一个研究时段;这是针对第A4组中的同样参与FE小组的受试者的2个时段
- 给药前至药物施用后至多48小时的用于PK目的的安全性评估和血液采样
- 研究药物施用后48小时出院 (在每个时段对于第A4组中的同样参与FE小组的受试者)
- 最后的PK血液样品采集后7至14天进行随访;对于对于第A4组中的同样参与FE小组的受试者,这是在第二时段中的最后的PK血液样品采集后7至14天

MAD部分

在MAD部分中,包含2组各12名健康受试者 (每个组中,9名受试者服用活性药物,并且3名受试者服用安慰剂)。受试者接受多次口服剂量的IMB-1018972的IR调配物或安慰剂, q12h一次,持续连续的14天。每名受试者在研究期间仅参与1个组。

[0218] 研究药物施用是在进食条件下进行的,如基于FE小组中的第A4组的结果确定的。

[0219] MAD部分由以下组成:

- 至多35天的资格筛选时段
- 涉及连续14天施用多个剂量的IMB-1018972或安慰剂的一个研究期
- 给药前至最后的研究药物施用后至多48小时的用于PK目的的安全性评估和血

液采样

- 最后的研究药物施用后48小时出院
- 最后的PK血液样品采集后7至14天进行随访

筛选时段

受试者在(第一次)研究药物施用前5周内向医疗筛选机构报告进行资格筛选。

[0220] 受试者在任何特定于研究的筛选程序之前签署特定于研究的ICF。所有受试者都获得了书面知情同意书,无论其是否有资格参加研究。签署的ICF在PRA公司处保留并存档,并且向受试者提供一份副本。

[0221] 治疗时段

受试者在门诊部中持续1个治疗时段(对于第A4组中同样参与FE小组的受试者,为2个治疗时段)。受试者在第-1天下午准许进入临床研究中心。第1天是(第一次)药物施用的日子。

[0222] SAD部分的受试者在完成评估后的第3天(研究药物施用后48小时)出院;对于第A4组中的同样参与FE小组的受试者,在每个时段的第3天出院。MAD部分的受试者在完成评估后的第16天(第14天的最后研究药物施用后48小时)出院。

[0223] 随访

对于SAD部分,在最后的PK血液样品采集(第10天与第17天之间)后7至14天进行随访评估。对于FE小组,在第二时段中的最后的PK血液样品采集后7至14天(第10天与第17天之间)进行随访评估。对于MAD部分,在最后的PK血液样品采集后7至14天(第23天与第30天之间)进行随访评估。

[0224] 研究设计讨论

研究部分内的剂量升级

为SAD和MAD部分选择了递增剂量研究设计,以便在评估前一组的可用的安全性、耐受性和PK结果后,谨慎增加IMB-1018972剂量。

[0225] 研究者和主办方之间举行剂量升级会议。进一步地,在每个剂量水平完成后,研究者向IEC提供剂量升级报告(DER)。只有当未达到任何停止标准且前一组的可用安全性、耐受性和PK结果为研究者和主办方所接受并且IEC对DER无异议声明后,才可升级至下一个更高剂量。对于SAD部分,安全性、耐受性和PK结果必须在给药后至多48小时内提供,并且对于MAD部分,在第14天的最后的早晨剂量后的至多48小时内提供。此外,这些结果必须来自SAD部分中的前一组的至少5名被给药的受试者和MAD部分中的前一组的至少8名被给药的受试者。

[0226] 要施用的计划的剂量水平可以基于先前组的安全性、耐受性和血浆PK结果进行更改。

[0227] MAD部分中的剂量水平不能超过SAD部分中的耐受良好的剂量水平。

[0228] 从一个剂量水平到下一个剂量水平的增加不能超过3倍。

[0229] 尽管这是一项递增剂量研究,但如果出现安全性或耐受性问题,则可以在接下来的组中施用较低剂量。同样,可以在2个组中测试相同剂量,或者可以测试中间剂量以获得更多关于安全性、耐受性和/或PK的信息。

[0230] 剂量升级的停止规则

如果出现以下情况中的1种,则在任何时候停止某个组内的给药以及向下一个组的剂量升级:

●1名受试者出现与药物相关的严重不良反应(即,被认为至少可能与研究药物施用有关的严重不良事件[SAE])。

[0231] ●同一组中2名受试者或前哨组或某个组中1名受试者出现与药物相关的严重不良反应(即,被认为至少可能与研究药物施用有关的严重的不良事件[AE])。

[0232] ●研究者和/或主办方的医疗监督员自行决定的其它发现指示必须停止进一步给药。

[0233] 当满足某个组的停止规则时,对符合这些停止规则的受试者的随机分配代码进行揭盲。如果揭盲后得出结论,服用活性药物的受试者符合停止规则,则停止该组的给药,并且不进行进一步的剂量升级。如果随后对现有数据进行的综合分析得出结论,认为有必要进一步谨慎升级,则在继续该研究之前需要进行实质性修正。如果出现以下情况,则永久停止研究部分(SAD、MAD)的剂量升级:

●盲法PK数据指示,剂量升级后,预计个体受试者将超过IMB-1028814的 $AUC_{0-8 \times 2}$ 的预定义的最大暴露水平,男性和女性分别为417,733和652,849纳克·小时/毫升。

[0234] 前哨给药

IMB-1018972处于临床开发的早期阶段,该研究的SAD部分是该化合物首次施用于人类。在这项FIH研究中,根据前哨给药设计对以SAD部分的最低剂量水平参与的受试者(第A1组的受试者)给药,以确保最佳安全性。这意味着最初对2名受试者给药。这些受试者中的一名受试者接受了活性药物IMB-1018972,并且另一名受试者接受了安慰剂。研究者在药物施用后的前24小时密切观察这些受试者。在此期间监测研究药物的总体耐受性,并且检查心电图(ECG)和生命体征记录。研究者的评价中还考虑了任何报告的AE。如果最初2名受试者的给药后前24小时的安全性和耐受性结果为研究者所接受,则最低剂量水平的其它受试者可以以安慰剂对照随机分配方式给药(5名活性药物受试者和1名安慰剂受试者)。取决于新出现的安全性数据,可以已经决定对其它SAD组也实施这种前哨给药设计(FE小组中的第A4组的第二时段以及第A5组除外;这2个组的所有受试者都可以在同一天给药)。

[0235] 食物的影响

来自SAD部分的第A4组的受试者被分配到综合FE小组。在SAD部分中向禁食受试者施用药物后,FE小组使用相同的受试者和实验程序。例外的是,受试者在给药前食用FDA定义的高脂肪早餐,以评估食物对IMB-1018972的PK的可能影响。这允许在禁食和进食条件下对IMB-1018972的血浆PK和施用后的耐受性进行受试者内比较。

[0236] 继续研究的MAD部分

MAD部分可以在FE小组的结果可用后开始。当总结先前SAD组的安全性和可用PK数据的DER的结论是第一MAD组中暴露量达到/高于预期的稳态暴露量的单剂量的耐受性良好时,可以开始MAD部分的第一组。

[0237] 在MAD部分中,受试者每天两次接受给药,这是考虑到预期的较短人类半衰期和不存在延长的作用时间的预期临床给药方案。以q12h给予剂量。在MAD部分中,给药持续14天,预计会实现稳态暴露。

[0238] 计划的最高多剂量组不能超过1600 mg/天的最高计划单个剂量或SAD部分中的最

高耐受剂量。预计这将足以覆盖未来的患者剂量发现研究中的剂量。

[0239] 其它

计划的限制时段、出院日和随访时段可以取决于新出现的研究结果进行调整。同样,也可以在研究期间改变安全性和PK评估的时间、类型和数量。

[0240] 将安慰剂治疗的受试者包含在每个组(第A5组除外,该组中不施用安慰剂)中的目的是帮助对观察到的任何异常是否是由于研究药物或研究程序引起的进行医学评估,而不是为了对活性药物受试者和安慰剂受试者进行正式的统计比较。

[0241] 体外研究(细胞色素P450 [CYP] 3A4/GT1A1/CYP2C19/CYP2C9)没有显示与口服避孕药相互作用。本研究将使用适当避孕措施的有生育潜力的女性包含在内,以使这项FIH研究的结果与女性目标患者群体相关。

[0242] 与患者相比,使用健康受试者可以更清楚地解释研究结果,因为疾病状态和/或伴随药物的变化不存在混淆因素。

[0243] 该研究是在不同的受试者组中进行的,因为要测试的剂量数量以及与这些疗程相关的所有评估都被认为过于广泛以至于无法在重复参与的单组受试者中进行。

[0244] 研究者在新药物开发的早期阶段采取了研究所需的所有常规预防措施。

[0245] 研究群体的选择

总体研究全体由88名受试者组成。

[0246] 在SAD部分(和综合FE部分)中,共包含40名健康男性或女性受试者。来自SAD部分的第A4组的八名受试者参加了FE小组。从第A4组开始,尽一切努力使每组的男性和女性受试者的比例达到50:50,但最低限度是每组对每种性别至少3名受试者给药。

[0247] 在MAD部分中,共包含24名健康男性或女性受试者。对于每一组,尽一切努力使男性和女性受试者的比例达到50:50,但最低限度是每组对每种性别至少4名受试者给药。

[0248] 尽一切努力使男性和女性受试者的比例达到50:50,但最低限度是在每个部分中对每种性别至少4名受试者给药。

[0249] 纳入标准

如果受试者符合以下所有纳入标准,则有资格被纳入该研究:

1. 性别:男性/女性。

[0250] 2. 年龄:在筛选时为18岁至65岁(包括端值)。

[0251] 3. 身体质量指数(BMI):18.0 kg/m²至32.0 kg/m²(包括端值)。

[0252] 4. 状态:健康受试者。

[0253] 5. 在筛选时,女性可以具有生育潜力(但未怀孕或处于哺乳期),或不具有生育潜力(手术绝育或生理上无法怀孕,或绝经后至少1年[闭经持续时间连续12个月]);通过在筛选时和每次入院时进行的血清妊娠测试确认所有女性均未怀孕。

[0254] 6. 如果具有生育潜力的女性受试者有可生育的男性性伴侣,则必须同意从筛选直到随访后90天使用适当的避孕措施。充分避孕被定义为使用激素避孕药或宫内节育器与以下避孕形式中的至少1种避孕形式相结合:隔膜、宫颈帽或避孕套。根据受试者的生活方式,完全禁欲也是可接受的。

[0255] 7. 男性受试者如果没有手术绝育,则必须同意使用足够的避孕措施,并且从(第一次)进入临床研究中心直到随访后90天期间不捐献精子。男性受试者(和他的女性伴侣)的

充分避孕被定义为使用激素避孕药或宫内节育器与以下避孕形式中的至少1种避孕形式相结合:隔膜、宫颈帽或避孕套。根据受试者的生活方式,完全禁欲也是可接受的。

[0256] 8.所有处方药必须在(第一次)进入临床研究中心前至少30天停止使用。激素避孕药例外,其可以在整个研究期间使用。

[0257] 9.所有非处方药、维生素制剂和其它食品补充剂或草药(如圣约翰草(St. John's Wort))必须在(第一次)进入临床研究中心前至少14天停止使用。扑热息痛(paracetamol)例外,其被允许使用直到进入临床研究中心。

[0258] 10.愿意在(每次)进入临床研究中心前48小时内戒酒、不食用含甲基黄嘌呤的饮料或食物(咖啡、茶、可乐、巧克力、能量饮料)、葡萄柚(果汁)和烟草产品。

[0259] 11.根据病史、身体检查、临床实验室和生命体征,由研究者判断为身体和心理健康状况良好。

[0260] 12.在筛选时没有临床意义的12导联ECG异常(可以接受不完全的右束支传导阻滞):男性和女性的PR间期<210毫秒,QRS持续时间<120毫秒,QTc间期(按Fridericia公式(Fridericia's)校正的) $\leq$ 450毫秒。

[0261] 13.愿意并且能够签署ICF。

[0262] **排除标准**

如果适用以下任何排除标准,则受试者将被排除在参与范围之外:

1.先前参与当前研究。

[0263] 2.PRA公司或主办方的雇员。

[0264] 3.相关药物和/或食物过敏史。

[0265] 4.在(第一次)药物施用前3个月内使用烟草产品。

[0266] 5.酗酒或吸毒史(包含毒品,如大麻产品)。

[0267] 6.在筛选和(每次)进入临床研究中心时,药物和酒精筛查呈阳性(阿片类、美沙酮(methadone)、可卡因(cocaine)、安非他命(amphetamine)[包含摇头丸(ecstasy)]、大麻素(cannabinoid)、巴比妥类药物(barbiturates)、苯二氮卓类药物(benzodiazepines)、三环抗抑郁药和酒精)。

[0268] 7.每周平均饮酒量超过24个单位(1个单位的酒精大约等于250 mL啤酒、100 mL葡萄酒或35 mL烈性酒)。

[0269] 8.乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、抗丙型肝炎病毒(HCV)抗体或抗HIV 1和2抗体筛查呈阳性。

[0270] 9.在当前研究中(第一次)药物施用前60天内参与药物研究。在当前研究中(第一次)药物施用前12个月内参与超过4项其它药物研究。

[0271] 10.(第一次)药物施用前60天内献血或失血超过100 mL。在当前研究中(第一次)药物施用前10个月内献血或失血超过1.5升(对于男性受试者)/1.0升(对于女性受试者)。

[0272] 11.根据研究者的观点,在(第一次)药物施用前5天内出现可能影响安全性评估的重大和/或急性疾病。

[0273] 12.静脉不适合输注或血液采样。

[0274] 13.仅对于FE第A4组和单剂量MR部分:不愿意食用FDA早餐。

[0275] 请注意,受试者在筛选时至进入临床研究中心前48小时(2天)内避免食用任何含

有罂粟籽的食物,以避免影响药物筛查结果。此外,受试者应在筛选前96小时(4天)内避免剧烈运动,因为这可能会导致临床实验室值异常。

[0276] 从评估中去除受试者

参与研究完全是自愿的。受试者有权在任何时候出于任何原因退出研究。

[0277] 研究者有权因以下原因中的任何原因而终止受试者的参与:难以获取血液样品、违反方案、严重AE或SAE,或出于与受试者的安全性或研究数据的完整性有关的任何其它原因。

[0278] 如果受试者退出研究,则应立即通知主办方。如果因医学原因退出,则受试者仍由研究者监督,直到恢复满意的健康为止。

[0279] 受试者在未成功完成所有筛选评价的情况下因任何原因退出,则视为筛选失效。

[0280] 在收到受试者编号后,因任何原因(无论是否与研究药物有关)退出或自愿退出研究的受试者均被视为提前终止受试者。根据研究者的判断,如果受试者因与研究药物相关的原因退出,则不替换提前终止受试者。如果受试者因与研究药物无关的原因而未完成研究,则在主办方和PRA公司达成共同协议后,可以替换提前终止受试者。

[0281] 记录关于替换受试者的决定。

[0282] PRA公司尽一切努力确保接受研究药物的提前终止受试者完成安全性随访评估。

[0283] 针对个体受试者的停止规则

如果出现以下情况中的任何情况,则在研究期间的任何时候停止对受试者给药:

●严重的不良反应(即,被认为至少可能与研究药物施用有关的SAE)。

[0284] ●就个体事件而言可能是轻微的但主办方或研究者认为共同代表了安全性问题的任何安全性参数(例如,>1名受试者的中等或严重AE)的具有临床意义的变化的总体模式。

[0285] ●研究者和/或主办方的医疗监督员自行决定的其它发现指示应停止进一步给药。

[0286] 治疗

SAD部分(和综合FE小组)

根据随机分配代码,在禁食条件下施用以下治疗:

第A1组在第1天单次口服剂量50 mg IMB-1018972的IR调配物(n = 6)或匹配的安慰剂(n = 2)

第A2组在第1天单次口服剂量150 mg IMB-1018972的IR调配物(n = 6)或匹配的安慰剂(n = 2)

第A3组:在第1天单次口服剂量400 mg IMB-1018972的IR调配物(n = 6)或匹配的安慰剂(n = 2)

第A4组:在第1天单次口服剂量150 mg IMB-1018972的IR调配物(n = 6)或匹配的安慰剂(n = 2)(FE组)

第A5组:在第1天单次口服剂量35 mg 曲美他嗪的MR调配物(万爽力,n = 8)

根据随机分配代码,在进食条件下(FDA定义的高脂肪早餐),对FE小组施用以下治疗:

第A4组:在第1天单次口服剂量150 mg IMB-1018972的IR调配物(n = 5)或匹配的

安慰剂 (n = 2) (与SAD部分相同的剂量)

可以包含至多2个另外的SAD组,以评估较低、中等或重复剂量水平,或者,如果未满足剂量升级终止标准,则评估较高剂量水平。

[0287] *MAD部分*

根据随机分配代码,在进食条件下施用以下治疗,如基于FE小组中基于第A4组的结果所确定的。基于来自SAD部分的安全性、耐受性和PK数据选择剂量:

第B1组:多次口服剂量的150 mg IMB-1018972的IR调配物 (n = 9) 或匹配的安慰剂 (n = 3),每天两次 (q12h),持续14天;在第14天,仅施用单次早晨剂量

第B2组:多次口服剂量的50 mg IMB-1018972的IR调配物 (n = 9) 或匹配的安慰剂 (n = 3), q12h,持续14天;在第14天,仅施用单次早晨剂量

可以包含至多2个另外的MAD组,以评估较低、中等或重复剂量水平,或者,如果未满足剂量升级终止标准,则评估较高剂量水平。

[0288] 研究用产品的标识

活性药物

药物产品:IMB-1018972

活性:脂肪酸氧化抑制剂

正在开发用于:缺血性心血管疾病

强度:25 mg、100 mg和200 mg IR调配物(基于游离碱)

剂型:用于SAD和MAD部分的口服IR胶囊

制造商:PRA公司的药房

批号:2479-1810-00441 (药物物质)

IMB-1018972安慰剂 (视觉上匹配活性药物)

活性物质:不适用

活性:不适用

强度:不适用

剂型:口服胶囊

制造商:PRA公司的药房

批号:不适用

活性药物

药物产品:万爽力MR (盐酸曲美他嗪)

活性:脂肪酸氧化抑制剂

正在开发用于:心绞痛

强度:35 mg

剂型:口服MR片剂

制造商:施维雅研究与制药(巴基斯坦)(私人)有限公司

批号:273782 (药物产品)

研究药物在要求的储存条件下储存在PRA公司的药房中并进行持续监测。研究药物由药剂师分配给研究者或授权的指定人员。

[0289] SAD部分 (和综合FE小组) 和MAD部分中的每剂量水平给予的IMB-1018972胶囊的总

数在表2中给出。向特定组中的安慰剂受试者施用的安慰剂胶囊的数量与向该组中的IMB-1018972受试者给予的IMB-1018972胶囊的数量相同。

[0290] 表2: SAD部分 (和综合FE小组) 和MAD部分中的每剂量水平给予的IMB-1018972胶囊的数量

IMB-1018972 剂量水平	25-mg (游离碱)	100-mg (游离碱)	200-mg (游离碱)	IMB-1018972 胶囊的总数
	IMB-1018972 胶囊的数量	IMB-1018972 胶囊的数量	IMB-1018972 胶囊的数量	
50	2	0	0	2
150	2	1	0	3
400	0	0	2	2

将受试者分配到治疗组的方法

在获得知情同意后,根据纳入和排除标准对受试者进行筛选。符合所有资格标准的受试者在纳入研究时获得受试者编号。根据由PRA公司的生物统计学部门生成的随机分配代码,这些受试者在给药前接受受试者编号。受试者编号确保了整个研究过程中的身份识别。

[0291] SAD部分的受试者编号为101至140,MAD部分为201至224。SAD部分中包含的任何另外的受试者应从受试者编号141开始编号,并且MAD部分中的任何另外的受试者从受试者编号225开始编号。

[0292] 任何替换受试者都将接受要被替换的受试者的编号,增加200,并且施用相同的治疗。基于受试者的可用性将受试者分配到某个研究部分和组中。根据由PRA公司的生物统计学部门生成的随机分配代码分配某个组内的治疗。

[0293] 在每个SAD组中,除了第A5组之外,6名受试者被随机分配接受IMB-1018972,并且2名受试者被随机分配接受安慰剂。在第A5组中,所有8名受试者均接受曲美他嗪。在每个MAD组中,9名受试者被随机分配接受IMB-1018972,并且3名受试者被随机分配接受安慰剂。

[0294] 对于SAD部分的第A1组中的2名前哨受试者,随机分配确保1名受试者接受IMB-1018972,并且另一名受试者接受安慰剂。对于第A1组中的其余6名受试者,随机分配确保5人接受IMB-1018972,并且1人接受安慰剂。取决于新出现的安全性数据,可以决定对其它SAD组也实施这种前哨给药设计 (FE小组中的第A4组的第二时段以及第A5组除外;这2个组的所有受试者都可以在同一天给药)。

[0295] 受试者在未成功完成所有筛选评价的情况下因任何原因退出则视为筛选失效。这些受试者以及有资格纳入研究但未接受研究药物的受试者没有收到受试者编号,并且仅在eCRF中输入适用的数据。

[0296] 研究中剂量的选择

基于非临床毒理学数据,认为本临床研究中的受试者没有出现不合理的不良作用风险。基于犬28天无观察到的不良反应水平 (NOAEL) 200 mg/kg/天 (口服),计算的人体等效剂量 (HED) 为108 mg/kg/天。对于60-kg个体,NOAEL剂量为6480 mg。在应用10倍安全性系数的情况下,这将允许648 mg/天的最大推荐起始剂量 (MRSD) 。7,8当前1期研究的计划起始剂量为50 mg,相当于60-kg受试者的0.83 mg/kg/天。该起始剂量小于根据犬NOAEL确定的MRSD的10%并且小于犬NOAEL的1%。

[0297] 在这项研究中,健康志愿者的1600 mg的最大计划剂量是6480 mg的HED NOAEL剂量的25%,并且仅为MRSD的2.5倍。保守给药裕度预计涵盖潜在的超过有效治疗范围的暴露,例如在肾或肝损伤患者中,或在与IMB-1018972存在潜在药物相互作用的情况下。基于在没有前哨安全性生物标志物的情况下不存在不可逆转或显著的毒性,健康志愿者在这些暴露水平下的这种风险被确定为可接受的。

[0298] 相关的动物研究是28天犬研究,其中IMB-1018972的NOAEL为200 mg/kg/天。男性和女性在该剂量下第26天的IMB-1028814的AUC_{0-8 x 2}分别为417,733和652,849纳克·小时/毫升。男性和女性在该剂量下第26天的曲美他嗪的AUC_{0-8 x 2}分别为15,042和13,834纳克·小时/毫升。

[0299] 主办方增加了群组,该群组测试单次35 mg MR剂量的曲美他嗪(万爽力)。选择该剂量是因为其为治疗心绞痛最常用的曲美他嗪剂量,并且因此已知其具有有效的PK特征。

[0300] 研究中剂量的定时

向直立姿势的受试者施用研究药物和240 mL自来水。如果需要,则允许用另外体积的水束舒服地服用胶囊/片剂;该另外体积记录在eCRF中。剂量在08:00与11:00之间给予,并且下午/晚上剂量在20:00与23:00之间给予。每个受试者在每个给药日的差不多同一时间(± 15分钟)给药。研究药物没有被咀嚼。

[0301] 研究药物的施用由研究者或授权的指定人员监督。药物施用后,进行口腔和手部检查。

[0302] 在禁食条件下给药

SAD部分9和综合FE小组)

在给药前,受试者在前一天晚上食用清淡的晚餐后,禁食过夜持续至少10小时。在给药后,受试者禁食4小时,直到午餐为止。在禁食期间,不允许除水以外的液体;然而,从给药前2小时到给药后1小时,不允许水(除了随剂量服用的水之外)。

[0303] 第A4组中的同样参与FE小组的受试者在给药后4小时内不允许躺下,除非需要进行评估。

[0304] 在进食条件下给药

FE小组

在给药前,受试者在前一天晚上食用小吃后,禁食过夜持续至少10小时。然后,受试者接受FDA定义的高脂肪早餐,必须在20分钟内吃完。受试者必须吃掉整个早餐。给药发生在早餐后30分钟。在给药后,受试者禁食4小时,直到午餐为止。在禁食期间,不允许除水以外的液体。

[0305] 第A4组中的同样参与FE小组的受试者在给药后4小时内不允许躺下,除非需要进行评估。

[0306] MAD小组

早晨剂量

在每个早晨剂量前,受试者在前一天晚上食用零食后,禁食过夜持续至少10小时。在第1天和第14天,受试者接受标准化早餐,该早餐必须在20分钟内吃完。给药发生在早餐后30分钟。在给药后,受试者禁食4小时,直到午餐为止。在禁食期间,不允许除水以外的液体。在第2天至第13天,早餐不标准化,并且在给药前最长1小时内给予早餐并在给药之

前吃完。给药后禁食不适用于这些日子。

[0307] 晚上剂量

在所有给药日,在给药前最长1小时内给予夜宵并在给药之前吃完。

[0308] 研究期间的膳食

在获取所有时间点的临床实验室样品之前,需要至少4小时的禁食期。

[0309] 未禁食时,根据PRA公司标准操作程序(SOP)提供膳食和零食(如无咖啡因咖啡、花草茶、水果和饼干)。在要求禁食至午餐时间的日子之前的晚上提供清淡的晚餐(禁食条件);在要求禁食的日子之前的晚上提供零食,直到FDA定义的高脂肪早餐或早餐(进食条件)。

[0310] 对于FE小组中的第A4组的第二时段,FDA定义的918 kcal的高脂肪早餐由以下组成:

- 2个煎蛋(用15 g黄油/人造黄油制作)(大约100 g)
- 1份培根(40 g)(或者对于素食者,60+布里干酪(brie))
- 1份炸土豆(115 g)
- 2片(烤)(小麦)面包(大约70 g),配15 g人造黄油
- 1杯全脂牛奶(240 mL)

918 kcal(素食者版本915 kcal)的总量可以细分如下:

- 39 g蛋白质= 156 kcal
- 59 g脂肪= 527 kcal
- 59 g碳水化合物= 235 kcal

盲法

在SAD部分的每个组中,除第A5组外,根据随机分配代码,6名受试者接受IMB-1018972,并且2名受试者接受安慰剂。在第A5组中,所有8名受试者均接受曲美他嗪。在MAD部分的每个组中,根据随机分配代码,9名受试者接受IMB-1018972,并且3名受试者接受安慰剂。采用以下对照以维持研究的双盲状态:

- 含有活性药物或安慰剂的口服胶囊
- 在外观和味道上无法区分。

[0311] ●随机分配代码提供给PRA公司的药剂师用于配药

- 目的,并且保存在药房中,仅供药剂师和药房助理
- 使用。

[0312] PRA公司为所有受试者提供了单独的代码破解信封。每个包含随机分配代码的密封信封都保存在药物储藏室中,该药物储藏室被锁起来,限制进入。为了在医疗紧急情况下管理受试者的病情,研究者被允许破解代码,以了解受试者是接受了IMB-1018972还是安慰剂。如果打开,则应在信封上写上打开人的姓名、打开日期和时间以及打开原因。在揭盲的情况下,应通知主办方。

[0313] 药房向分析PK样品的PRA公司的生物分析实验室提供了随机代码的副本,因为仅分析接受过活性药物IMB-1018972的受试者的样品。

[0314] 先前和同期疗法以及研究期间的其它限制

从(第一次)进入临床研究中心到随访,不允许使用所有处方药。激素避孕药例外,

其被允许在整个研究期间使用。从(第一次)进入临床研究中心到随访,不允许使用所有非处方药、维生素制剂和其它食品补充剂或草药(如圣约翰草)。扑热息痛例外:从(第一次)入院开始,研究者可以准许有限量的扑热息痛用于治疗头痛或任何其它疼痛。仅在研究者认为必要的情况下,才可以开具治疗AE的其它药物。如果使用药物,则将药物的名称、剂量和剂量方案记录在eCRF中。

[0315] 待在临床研究中心中期间,不允许使用酒精、含甲基黄嘌呤的饮料或食物(咖啡、茶、可乐、巧克力、能量饮料)、葡萄柚(果汁)和烟草产品。

[0316] 每次入院前96小时(4天)内以及在待在临床研究中心中期间不允许进行剧烈运动。

[0317] 受试者在(每次)进入临床研究中心前48小时(2天)内不允许食用任何含有罂粟籽的食物,因为这可能会影响药物筛查结果。

[0318] 从筛选到随访后90天,具有生育潜力的女性受试者和有生育能力的男性性伴侣被要求使用适当的避孕措施(见下文描述)。

[0319] 男性受试者如果没有手术绝育,则需要使用足够的避孕措施(见下文描述),并且从(第一次)进入临床研究中心直到随访后90天期间不捐献精子。

[0320] 充分避孕被定义为使用激素避孕药或宫内节育器与以下避孕形式中的至少1种避孕形式相结合:隔膜、宫颈帽或避孕套。根据受试者的生活方式,完全禁欲也是可接受的。

[0321] 受试者在研究期间直到随访为止,不允许献血(本研究计划的血液采样除外)。

[0322] 治疗依从性

研究药物在临床研究中心内施用。为了确保治疗依从性,研究药物的施用由研究者或授权的指定人员监督。通过对血浆和尿液样品中的IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪进行生物分析评估,进一步证实了依从性。

[0323] 研究药物施用的确切时间和施用的单位数量记录在eCRF中。遵循了CSP中规定的药物责任程序。

[0324] 安全性以及药代动力学测量和变量

进行本研究以评估单次和多次口服剂量的IMB-1018972、单次口服剂量的曲美他嗪后的安全性、耐受性和PK。本研究不包括效力或药效动力学评估。

[0325] 不良事件

从(首次)入院直到随访完成为止记录AE。临床实验室、12导联ECG、生命体征或身体检查的结果中的任何具有临床意义的观察结果均记录为AE。

[0326] 治疗中出现的AE(TEAE)被定义为在(第一次)施用研究药物之前不存在的任何事件或在暴露于研究药物后严重程度或频率恶化的任何已经存在的事件。

[0327] (第一次)施用研究药物之前发生的AE被视为预处理AE。

[0328] 在药物施用之前和之后的若干个时间点,受试者被问到一些非主导性问题,以确定AE的发生。通常情况下,在研究期间以固定间隔询问受试者关于任何AE的问题。此外,记录研究过程期间自发报告的所有AE。详细信息包含事件的描述、发作日期和时间、结束日期和时间、总持续时间、严重程度、与研究药物的关系、干预措施、严重性和结果。所有答案均由研究者进行解释,并记录在eCRF中。所有AE均根据《监管活动医学词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)》(MedDRA;22.0版)进行AE分类。

[0329] AE的严重程度分为轻微、中等或严重;AE与研究药物之间的关系表示为无、不太可能、可能、很可能或肯定。被评估为可能、很可能或肯定的不良事件被认为与研究药物有关;被评估为无或不太可能的AE被认为与研究药物无关。

[0330] 记录任何AE所需的伴随性药物或其它疗法。根据《世界卫生组织药物词典 (Health Organization Drug Dictionary) 》(22.0版)对伴随性药物进行分类。

[0331] 对所有AE进行随访,直到其消退或稳定为止。

[0332] 临床实验室

根据PRA SOP收集血液和尿液样品用于临床实验室评估。

[0333] 测量了以下参数:

●临床化学(血清定量):总胆红素、碱性磷酸酶、 γ 谷氨酰转移酶、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乳酸脱氢酶、肌酸酐、尿素、总蛋白、葡萄糖、无机磷酸盐、钠、钾、

●钙和氯

●血液学(血液定量):白血球、红血球、血红蛋白、血细胞比容、血小板、部分自动分化(淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和中性粒细胞)、平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白和平均红细胞血红蛋白浓度

●凝血(血液定量):凝血酶原时间(以秒和国际标准化比率报告)、激活部分凝血活酶时间和纤维蛋白原

●尿液分析(尿液定性):血红蛋白、尿胆素原、酮、葡萄糖和蛋白质

●血清学:HBsAg、抗HCV以及抗HIV 1和2

●药物和酒精筛查:阿片类、美沙酮、可卡因、安非他命(包含摇头丸)、大麻素、巴比妥类药物、苯二氮卓类药物、三环抗抑郁药和酒精

●妊娠测试(仅限女性):血清中的 β -人绒毛膜促性腺激素

在收集间隔结束时,从PK尿液收集容器中取出用于尿液分析的尿液。

[0334] 在无法解释或意外的临床实验室测试值的情况下,应尽快重复测试并进行随访,直到结果恢复到正常范围和/或发现针对异常的充分解释为止。临床实验室清楚地标记了所有正常范围之外的实验室测试值,并且研究者指示了这些偏差中哪些偏差具有临床意义。具有临床意义的实验室结果偏差被记录为AE并指示与治疗的关系。

[0335] 生命体征

在受试者以仰卧位休息至少5分钟后,记录收缩压和舒张压以及脉搏。使用自动化装置进行这些评估。随后测量体温和呼吸频率。

[0336] 心电图

在受试者以仰卧位休息至少5分钟后,记录标准的12导联ECG。使用配备有基于计算机的间期测量的ECG机器记录ECG(无/最小程序干扰)。记录以下ECG参数:心率、PR间期、QRS持续时间、QT间期、QTcF间期以及研究者对ECG曲线的解释。

[0337] 连续心脏监测(遥测)

在SAD部分中(不在FE第A4组的第二时段中,并且不在第A5组中),在第1天从药物施用前2小时至药物施用后24小时,通过遥测连续记录12导联ECG。

[0338] 在MAD部分中,在第1天从药物施用前2小时到药物施用后12小时,以及在第14天从

药物施用前2小时到药物施用后24小时,通过遥测连续记录12导联ECG。

[0339] 所有相关或显著的心律失常事件均记录在心律图中(10秒)。由研究者针对具有临床意义的事件对ECG进行评估。

[0340] 在进行遥测期间,膳食标准化,并且受试者保持安静的仰卧(无/最小程序干扰),持续10分钟,随后在PK采样前计划的每次ECG评估中保持至多5分钟的时段。记录(总共)15分钟时段的开始和停止时间。通过连续监测(遥测)收集的ECG被储存起来,以备日后使用。

[0341] 基于IMB-1018972的未来开发决策,可以出于浓度-效应建模的目的对这些ECG进行分析,或者可以不进行分析。如果进行分析,则建模结果将不包含在本CSR中,而是包含在单独的报告中。

[0342] 身体检查

根据PRA SOP进行身体检查。此外,根据PRA SOP测量体重和身高。

[0343] 药代动力学测量

血液采样

在评估时间表中限定的时间点,每时间点取3 mL的血液样品用于分析血浆样品中的IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪。通过静脉留置导管或通过直接静脉穿刺采集血液样品。将血液采样的准确时间记录在eCRF中。

[0344] 在进行遥测期间,受试者保持安静的仰卧(无/最小程序干扰),持续10分钟,随后在PK采样前计划的每次ECG评估中保持至多5分钟的时段。记录(总共)15分钟时段的开始和停止时间。

[0345] 有关样品收集、样品等分、样品处理、样品储存和样品运输的详细信息可以在由PRA公司准备的实验室手册中找到。

[0346] 血浆样品(未来)也可以用于研究目的,如评价IMB-1018972和曲美他嗪的活性、鉴定可预测活性的探索性生物标志物、分析细胞色素P450或其它有助于表征IMB-1018972和曲美他嗪的分子机制的探索性评价。出于此目的,样品将储存最长15年。

[0347] 尿液收集

仅在SAD部分中进行尿液收集用于PK,在FE第A4组的第二时段中没有进行。

[0348] 在评估时间表中限定的间隔期间,收集尿液用于分析IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪。受试者被指示在研究药物施用前以及在每次收集间隔结束时完全排空膀胱。在研究药物施用前12小时内收集空白尿液样品。将整个间隔(添加任何尿液稳定剂(如果使用的话)之前和之后)的准确尿液收集时间和尿液重量记录在eCRF中。

[0349] 有关样品收集、样品等分、样品处理、样品储存和样品运输的详细信息可以在由PRA公司准备的实验室手册中找到。

[0350] 如果在血浆中发现未知代谢物,则尿液样品最多可保存1年,以用于进一步分析尿液中的代谢物。

[0351] 基因分型

在评估时间表中限定的时间点,收集最多7 mL的血液样品用于基因分型,以更好地了解基因型(如CYP等位基因)对PK数据的影响。该血液样品对于在IEC批准的3.0版方案(2019年3月25日)之前已经筛选过的受试者来说是可选的,而对于参与本研究的在IEC批准的3.0版方案(2019年3月25日)之后已经筛选过的受试者来说是强制性的。

[0352] 对血液样品进行双重编码(PRA公司处1个编码,并且主办方处1个代码),并且将样品保存至研究完成后15年。

[0353] 通过静脉留置导管或通过直接静脉穿刺采集血液样品。将血液采样的准确时间记录在eCRF中。

[0354] 有关样品收集、样品等分、样品处理、样品储存和样品运输的详细信息可以在由PRA公司准备的实验室手册中找到。

[0355] 安全性和药代动力学变量
要测量的安全性变量包含:

- AE
- 临床实验室
- 生命体征
- 12导联ECG
- 连续心脏监测(遥测)
- 身体检查

药代动力学变量

药代动力学变量为IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的血浆和尿液浓度和其PK参数。使用非隔室分析确定或计算的PK参数在表3中给出。

[0356] 表3: 血浆IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪参数

参数	SAD/FE	MAD第1天	MAD第3天	描述
C_{max}	X	X	X	最大血浆浓度。基于一剂给药后血浆浓度-时间曲线中的峰浓度。无单位。以浓度表示。
C_{min}			X	最小血浆浓度(无单位)。
t_{max}	X	X	X	给药后血浆浓度-时间曲线中的峰浓度。基于一剂给药后血浆浓度-时间曲线中的峰浓度。无单位。以时间表示。
$AUC_{0-\infty}$	X			血浆浓度-时间曲线下的面积(时间单位浓度)。
AUC_{0-t}	X			血浆浓度-时间曲线下的面积(时间单位浓度)。需要小于或等于20%的剂量以计算AUC _{0-t} 。
$AUC_{0-\infty}/AUC_{0-t}$	X			$AUC_{0-\infty}/AUC_{0-t}$ 的比值。需要小于或等于20%的剂量以计算AUC _{0-t} 。
AUC_{0-t}		X	X	血浆浓度-时间曲线下的面积(时间单位浓度)。需要小于或等于20%的剂量以计算AUC _{0-t} 。
$t_{1/2}$	X		X	通过血浆浓度-时间曲线中的峰浓度和谷浓度计算。需要至少11个数据点以计算t _{1/2} 。
$t_{1/2}$	X		X	血浆浓度-时间曲线中的峰浓度和谷浓度。需要至少11个数据点以计算t _{1/2} 。
CL _R	X			肾清除率。计算为AUC _{0-t} /AUC _{0-\infty} 。需要至少11个数据点以计算CL _R 。
CL _R /F			X	肾清除率。计算为AUC _{0-t} /AUC _{0-\infty} 。需要至少11个数据点以计算CL _R 。
$t_{1/2}$	X		X	血浆浓度-时间曲线中的峰浓度和谷浓度。需要至少11个数据点以计算t _{1/2} 。
$t_{1/2}$			X	血浆浓度-时间曲线中的峰浓度和谷浓度。需要至少11个数据点以计算t _{1/2} 。

FE=生物利用度; MAD=多次给药; SAD=单次给药; MAD=多次给药; MAD=多次给药; MAD=多次给药

[0357] 计算IMB-1028814和曲美他嗪浓度和PK参数的总和,校正IMB-1028814的分子量为310 kDa,并且曲美他嗪的分子量为266 kDa。

[0358] 还测定了IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的血浆谷水平(仅MAD部分)。

[0359] 使用线性向上/向下梯形规则计算AUC,以浓度x时间为单位表示。

[0360] 表4: 尿液IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪参数

参数	SAD/FE (第一时段)	描述
$Ae_{尿液}$	X	到时间t(末次可测量浓度的时间)为止不变地排泄到尿液中的药物的总量,通过添加在每个收集间隔内排泄的量获得。
$Fe_{尿液}$	X	不变地排泄到尿液中的施用剂量的分数(%)。计算为: $Fe_{尿液} = (Ae_{尿液}/剂量) * 100$ 。
CL_R	X	肾清除率。计算为 $Ae_{尿液}/AUC_{0-t}$ 。

[0361] 药物浓度测量

血浆和尿液样品中的IMB1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的分析在PRA公司的生物分析实验室处使用经验证的液相色谱法-质谱法/质谱法方法进行。校准样品和质量控制样品的结果表明,在整个实验时段期间,这些方法的性能是可接受的。关于该方法的性能和

稳定性的数据指示,所报告的样品结果是可靠的。

[0362] 安全性和药代动力学演变的统计和分析计划

安全性集

所有接受过至少1个剂量的IMB1018972、曲美他嗪或安慰剂的受试者。

[0363] 药代动力学集

所有接受过至少1个剂量的IMB-1018972或曲美他嗪并提供了足够的生物分析评估结果以计算PK参数的可靠估计值的受试者。

[0364] 安全性和药代动力学评价的统计和分析计划

关于列表、汇总表和数字的准备的细节可以在SAP中找到,并且由PRA公司的生物统计学部门生成。SAP在数据库锁定(以及研究治疗代码的揭盲)之前完成。

[0365] 列出了所有安全性和PK数据。此外,所有数据均以表格和/或图形形式汇总,并酌情提供描述性统计数据。

[0366] 安全性和耐受性的演变

通过AE、临床实验室、生命体征、ECG、连续心脏监测(遥测)和身体检查结果以及与安全评估相关的任何其它参数来评估安全性和耐受性。

[0367] 列出了所有个体安全性结果,并计算了描述性统计数据,包含相对于基线的变化(在适用的情况下)。

[0368] 药代动力学评价

在适用的情况下,计算PK群体中IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814 +曲美他嗪的血浆和尿液PK参数的描述性统计(数字、算术平均值、SD、变异系数、最小值、最大值、中值和几何平均值)。

[0369] 使用与对数转换 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} 相关的回归(幂)模型,对SAD第A1组至A4(禁食)的IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的剂量比例进行了探索。基于 AUC_{0-inf} ,R²低于0.80或 $AUC_{extra}\% > 20\%$ 的受试者未被排除在剂量-比例评价之外。针对斜率得出了点估计值和95% CI。斜率为1(即,含1的95% CI)意味着没有发现偏离剂量比例的证据。由于MAD部分仅有2个剂量水平,因此没有对MAD部分进行剂量-比例分析。

[0370] 探索了单次口服施用后食物对IMB-1018972的相对口服生物利用度的影响。这发生在SAD部分的第A4组中,在该组中,受试者首先在禁食条件下并且然后在进食条件下接受相同的剂量。基于对数转换数据,该评价基于 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} 的几何平均值的比率的90% CI。

[0371] 样品大小的确定

对于这项FIH研究,没有进行统计幂的前瞻性计算。选择样品大小是为了提供单个剂量和多个剂量的IMB-1018972、单个剂量的曲美他嗪后的安全性、耐受性和PK信息,这对于FIH研究来说是典型的。根据SAP计算的任何p值都是从本研究的探索性角度进行解释的。

[0372] 研究受试者

在220名接受筛选的受试者中,88名受试者被纳入研究并接受了研究药物。六十六名受试者接受了IMB-1018972的剂量,8名接受了曲美他嗪,并且14名接受了安慰剂。

[0373] 88名受试者中有八十五名完成了该研究。FE小组第A4组的受试者129在进食条件下接受150 mg IMB-1018972的单次口服剂量后,于第二时段的第1天撤回了同意。FE小组第

A4组的受试者131在第一时段中因流感样疾病(中等严重程度并且不太可能相关)的SAE而退出研究,并且在第二时段中在禁食条件下仅接受了150 mg IMB-1018972的单次口服剂量,而未接受进食剂量。

[0374] 图2是受试者的处置的表。

[0375] 方案偏差或违背

上文给出的列表中描述了被认为不重要的若干方案偏差;这些在本章节中没有进一步描述。

[0376] 该研究中记录了两个主要偏差:

●GCP和PRA程序存在1个主要偏差。三名志愿者在研究开始访问之前1天接受了筛选。这种偏差不被认为对相关志愿者的安全性有任何影响。

[0377] ●PRA公司的药房仅收到了SAD部分的一组原始随机分配列表,其治疗如CSP的2.0版和3.0版所描述。该药房没有收到基于CSP的4.0版和5.0版的更新的随机分配列表,这些版本改变了第A4组和第A5组的设计。类似地,PRA公司的生物分析实验室也没有收到来自药房的更新的随机分配列表。然而,第A4组和第A5组的所有受试者都接受了正确的剂量,并且因此,这种偏差对相关志愿者的安全性没有任何影响。

[0378] 此外,还发布了一份日期为2019年10月22日的备忘文件,其记录了以下方案偏差:

●对于MAD部分的第B1组和第B2组的所有受试者,第1天早晨剂量后12小时的生命体征在ECG和PK血液采样之前而不是之后记录,因为存在晚上剂量可能无法及时施用的风险。

[0379] ●对于MAD部分的第B1组和第B2组的所有受试者,第14天早晨的生命体征安排比计划提前了25分钟,因为存在早晨剂量可能无法及时施用的风险。

[0380] 基因分型

除了SAD部分中的1名受试者外,所有受试者都提供了用于基因分型的血液样品。血液样品用于对具有特别关注的CYP2D6的受试者进行基因分型,以更好地了解PK数据的差异。基因型与PK数据之间关系的任何分析结果将与此CSR分开呈现。

[0381] 治疗依从性的测量

研究药物在临床研究中心内施用。为了确保治疗依从性,研究药物的施用由研究者或授权的指定人员监督。基于研究药物施用期间的观察结果,不存在非依从性的迹象。此外,对血浆和尿液样品中的IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的生物分析评估证实了治疗依从性。

[0382] 临床实验室评价

随时间推移的实验室值

尽管在临床实验室值中观察到了相对于基线的若干个体变化,但没有看到临床上重要的趋势。

[0383] 个体受试者变化

在研究期间的不同时间,大多数受试者都有一个或多个超出范围的临床实验室测试值。这些值中的大多数是次要的,并且研究者认为不具有临床意义。1名受试者的一些ALT水平高于正常范围,并且被认为是具有临床意义的异常。

[0384] 生命体征、ECG、身体检查结果和其它与安全性相关的观察结果

生命体征

尽管观察到了相对于基线的若干个体变化,但在研究部分中的任何部分期间,血压、脉搏、体温和呼吸频率都没有显示出趋势或临床相关变化。

[0385] 心电图

在研究部分中的任何部分期间,心率、PR间期、QRS持续时间、QT间期或QTcF间期均未出现具有临床意义的变化或趋势。所有12导联ECG评价均记录为正常,或者在异常记录的情况下,这些异常记录不被认为具有临床意义。

[0386] 连续心脏监测 (遥测)

在SAD和MAD部分中获得的所有遥测ECG评价均记录为正常,或者在异常记录的情况下,这些异常记录不具有临床意义。

[0387] 身体检查

在筛选时观察到的所有异常和在身体检查筛选后观察到的所有变化都被认为不具有临床意义。

[0388] 立即释放调配物的详细结果

图3是SAD部分第A5组的评估计划表,并附有以下备注:

BMI =身体质量指数;

ECG =心电图;

HBsAg =乙型肝炎表面抗原;

HCV =丙型肝炎病毒;

PK =药代动力学

a. 身体检查:筛选时;第-1天(入院;这是仅由研究者自行决定来完成的定向检查);第3天出院时(这是仅由研究者自行决定来完成的定向检查);以及随访时。

[0389] b. 临床实验室测试(包含临床化学、血液学、凝血和尿液分析):筛选时;第-1天(入院)和给药后24小时;以及随访时。

[0390] c. 筛选时;第-1天(入院);给药后48小时;以及随访时的12导联ECG。

[0391] d. 生命体征(仰卧收缩压和舒张压、脉搏、体温和呼吸频率):筛选时;第-1天(入院);给药后48小时;以及随访时。e. 研究药物施用在禁食条件下进行。

[0392] 图4是SAD部分(和综合FE小组)第A1组至A4的评估表,并附有以下备注:

BMI =身体质量指数;

ECG =心电图;

FDA =美国食品药品监督管理局;

FE =食物效应;

HBsAg =乙型肝炎表面抗原;

HCV =丙型肝炎病毒;

PK =药代动力学;SAD =单次递增剂量

a. 受试者在门诊部中持续1个时段,例外的是第A4组中的同样参与FE小组的受试者在门诊部中持续2个时段;一个时段是从第-1天到给药后48小时(第3天)。

[0393] b. 计划的限制时段、出院日和随访时段可以取决于新出现的研究结果进行调整。同样,也可以在研究期间改变安全性和PK评估的时间、类型和数量。

[0394] c. 身体检查: 筛选时; 第-1天(入院; 这是仅由研究者自行决定来完成的定向检查)的每个时段; 第3天出院时(这是仅由研究者自行决定来完成的定向检查); 以及随访时。

[0395] d. 临床实验室测试(包含临床化学、血液学、凝血和尿液分析): 筛选时; 第-1天(入院)的每个时段和给药后24小时; 以及随访时。

[0396] e. 第A1组、第A2组、第A3组和第A4组的12导联ECG(仅第一时段): 筛选时; 第-1天(入院); 给药后48小时; 以及随访时。从遥测的12导联ECG打印中获取给药前和给药后1、2、4、6、12和24小时的12导联ECG数据。给药前基线值是给药前-1.25、-1.0和-0.75小时的3个给药前遥测12导联ECG的平均值。第A4组的12导联ECG(仅第二时段): 第-1天(入院)、给药前以及给药后1、2、4、6、12、24和48小时以及随访时。

[0397] f. 仅在SAD部分中; 不在同样参与FE小组的第A4组的第二时段中: 连续心脏监测(12导联遥测): 从给药前至少2小时直到给药后至少24小时。在给药前-1.25、-1.0和-0.75小时以及给药后0.25、0.5、1、2、4、6、12和24小时(第2天)的PK采样时间点之前打印12导联ECG读数。

[0398] g. 生命体征(仰卧收缩压和舒张压、脉搏、体温和呼吸频率): 筛选时; 第-1天(入院)的每个时段; 给药前的每个时段和给药后1、2、4、6、12、24和48小时; 以及随访时。

[0399] h. 在第A1组、第A2组、第A3组和第A4组以及同样参与FE小组的第A4组的第一时段中, 在禁食条件下进行研究药物施用。在第A4组的第二时段中, 在进食条件下(FDA定义的高脂肪早餐)进行施用。

[0400] i. 用于血浆中的IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的PK的血液采样: 给药前的每个时段以及给药后0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、36和48小时。

[0401] j. 仅在SAD部分中; 不在同样参与FE小组的第A4组的第二时段中: 用于尿液中的IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的PK的尿液收集: 给药前的每个时段(给药前12小时内)以及0-6、6-12、12-24、24-36和36-48小时给药后收集间隔内。

[0402] k. 从(第一次)入院直到随访结束记录AE。1用于进行基因分型的血液采样对于在IEC批准的3.0版方案(2019年3月25日)之前已经筛选过的受试者来说是可选的, 而对于参与本研究的在IEC批准的3.0版方案(2019年3月25日)之后已经筛选过的受试者来说是强制性的。对于此样品为强制性的受试者, 仅在第一时段的第一天采集样品。对于此样品为可选的并且同意提供此样品的受试者, 可以在研究期间的任何一天采集样品; 如果需要的话, 可以计划在随访后进行单独的访视以采集此样品。

[0403] 图5是MAD部分的评估表, 并附有以下备注:

BMI = 身体质量指数;

ECG = 心电图;

FE = 食物效应;

HBsAg = 乙型肝炎表面抗原;

HCV = 丙型肝炎病毒;

MAD = 多次递增剂量;

PK = 药代动力学;

q8h = 每8小时一次; q12h = 每12小时; qd = 每天一次;

SAD = 单次递增剂量; tid = 一天三次

a. 计划的限制时段、出院日和随访时段可以取决于新出现的研究结果进行调整。同样,也可以在研究期间改变安全性和PK评估的时间、类型和数量。

[0404] b. 身体检查:筛选时;第-1天(入院;这是仅由研究者自行决定来完成的定向检查);以及随访时。在其它日子里,仅由研究者自行决定来针对适应症完成身体检查。

[0405] c. 临床实验室测试(包含临床化学、血液学、凝血和尿液分析):筛选时;第-1天(入院);第8天的早晨剂量之前和第15天的同一时间;以及随访时。

[0406] d. 12导联ECG:筛选时;第-1天(入院);在第1天早晨剂量后24小时;第8天给药前和早晨剂量后1、2、4、6、12(晚上剂量前)和24小时;第16天(出院日)与在给药日的早晨剂量前的相同时间;以及随访时。从遥测的12导联ECG打印中获取第1天给药前和给药后1、2、4、6和12小时以及第14天给药前和给药后1、2、4、6、12和24小时的12导联ECG数据。第1天和第14天的给药前基线值是给药前-1.25、-1.0和-0.75小时的3个给药前遥测12导联ECG的相应平均值。

[0407] e. 连续心脏监测(12导联遥测):从早晨剂量前至少2小时到第1天的早晨剂量后至少12小时,并且再到第14天的早晨剂量后至少24小时。在早晨剂量前-1.25、-1.0和-0.75小时以及在早晨剂量后0.25、0.5、1、2、4、6、12和24小时(仅在第14天)的PK采样时间点之前打印12导联ECG读数。

[0408] f. 生命体征(仰卧收缩压和舒张压、脉搏、体温和呼吸频率):筛选时;第-1天(入院);第1天、第8天和第14天给药前和早晨剂量后1、2、4、6、12(第1天和第8天晚上剂量前)和24小时;第16天(出院日)与在给药日的早晨剂量前的相同时间;以及随访时。

[0409] g. 研究药物每天给药两次,持续14天;在第14天,仅施用单个早晨剂量。在进食条件下进行研究药物施用,如基于FE小组中基于第A4组的结果所确定的。注:给予研究药物连续14天,但可以基于SAD部分和MAD部分的先前组的安全性和耐受性结果(以及血浆PK结果,如果可用的话)进行修正。类似地,可以决定将q12h给药改为qd或tid(q8h)给药。

[0410] h. 用于血浆中的IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的PK的血液采样:第1天和第14天早晨剂量前和早晨剂量后0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12(第1天晚上剂量前)、16、24、36和48小时;以及第4天、第6天、第8天、第10天和第12天早晨剂量前。

[0411] i. 从入院直到随访完成为止记录AE。

[0412] j. 用于进行基因分型的血液采样是强制性的。

[0413] 图6是IMB-1018972的每剂量水平的SAD部分(和综合FE小组)的分析数据集和总分析数据集的表。

[0414] 图7是IMB-1018972的每剂量水平的MAD部分的分析数据集和总分析数据集的表。

[0415] 人口统计和其它基线特征

SAD部分(和综合FE小组)

在具有综合FE小组的SAD部分中,共包含40名受试者。

[0416] IMB-1018972和安慰剂

包含三十二名受试者,其中23名是女性,并且9名是男性。包含安慰剂在内的所有治疗的平均年龄的范围是29至46岁,并且平均BMI的范围是23.0至26.6 kg/m²。个体年龄的范围是18至65岁,并且个体BMI的范围是19.5至30.3 kg/m²。二十九名受试者是白色人种,1名受试者是亚洲人,1名受试者是黑色人种或非裔美国人,并且1名受试者是夏威夷原住民

或其它太平洋岛民。三十一名受试者不是西班牙裔或拉丁裔,而1名受试者是西班牙裔或拉丁裔。PK集的汇总与安全性集减去合并的安慰剂组的汇总相同。

[0417] 曲美他嗪组

包含八名受试者,其中5名是女性,并且3名是男性。平均年龄是32岁,并且平均BMI是23.7 kg/m²。个体年龄的范围是20至65岁,并且个体BMI的范围是19.4至26.7 kg/m²。七名受试者是白色人种,并且1名受试者是多人种的。七名受试者不是西班牙裔或拉丁裔,而1名受试者是西班牙裔或拉丁裔。PK集的汇总与安全性集的汇总相同。

[0418] 图8是人口统计学特征汇总-SAD部分(和综合FE小组)(安全性集)的表。

[0419] MAD部分

包含二十四名受试者,其中12名是女性,并且12名是男性。包含安慰剂在内的所有治疗的平均年龄的范围是38至44岁,并且平均BMI的范围是25.2至26.7 kg/m²。个体年龄的范围是18至64岁,并且个体BMI的范围是19.1至30.9 kg/m²。十八名受试者是白色人种,2名受试者是多人种的,2名受试者是美洲印第安人或阿拉斯加原住民,1名受试者是亚洲人,并且1名受试者是黑色人种或非裔美国人。二十一名受试者不是西班牙裔或拉丁裔,而3名受试者是西班牙裔或拉丁裔。PK集的汇总与安全性集减去合并的安慰剂组的汇总相同。

[0420] 图9是人口统计学特征汇总-MAD部分(安全性集)的表。

[0421] 其它基线特性

所有受试者均符合纳入和排除标准。关于病史或既往用药,没有任何具有临床意义的发现。在筛选和(每个)入院时,所有受试者的药物和酒精筛选结果均为阴性。所有受试者的血清学参数筛选结果均为阴性。所有参与此研究的女性在筛选、(每个)入院和随访时的妊娠测试结果均为阴性。

[0422] 暴露的程度

在此研究中,共对88名受试者给药:具有综合FE小组的SAD部分中40名受试者,并且MAD部分中24名受试者。

[0423] 在SAD部分的第A1组、第A2组、第A3组和第A4组中的每个组中,在禁食条件下,6名受试者接受单个剂量的IMB-1018972,并且2名受试者接受单个剂量的匹配的安慰剂。在这4个组中,IMB-1018972剂量的范围为50 mg至400 mg。SAD第A1组、第A2组和第A3组的受试者参与了1个单剂量治疗时段,并且SAD第A4组(FE组)的受试者参与了2个单剂量治疗时段,其中第一时段中禁食给药并且第二时段中进食给药。FE第A4组的受试者131在第一治疗时段中仅接受禁食IMB-1018972剂量,并且在第二治疗时段中未接受进食剂量,因为该受试者在第一时段中因流感样疾病的中等SAE(不太可能相关)而退出研究。

[0424] 在SAD部分的第A5组中,8名受试者在禁食条件下接受单次口服剂量的35 mg曲美他嗪。

[0425] 图10是暴露程度-SAD部分(和综合FE小组)(安全性集)的表。

[0426] 在MAD部分的两个组中,在进食条件下,9名受试者接受IMB-1018972(第B1组150 mg,并且第B2组50 mg),并且3名受试者接受匹配的安慰剂。在两个组中,在第1天至第13天q12h施用多次口服剂量的IMB-1018972或匹配的安慰剂,随后在第14天施用单个早晨剂量。

[0427] 图11是暴露程度-MAD部分的表。

[0428] 药代动力学评价

IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪血浆浓度的定量下限 (LLOQ) 为0.5 ng/mL, IMB-1028814尿液浓度的LLOQ为10 ng/mL, 并且曲美他嗪尿液浓度的LLOQ为50 ng/mL。

[0429] 当在特定时间点超过50%的血浆值低于LLOQ时, 不测定几何平均值。

[0430] 在此研究中, 对接受IMB-1018972的受试者的所有血液样品进行了血浆中的IMB-1018972的分析, 但仅可在少数血浆样品中测量出IMB-1018972。因此, 本CSR仅列出了IMB-1018972浓度, 并且没有呈现描述性统计数据或浓度-时间曲线。此外, 未计算出血浆IMB-1018972的PK参数。因此, 没有分析尿液样品的IMB-1018972浓度。由于IMB-1028814和曲美他嗪的药效动力学效益相同, 因此分别提供了IMB-1028814和曲美他嗪的数据, 以及IMB-1028814和曲美他嗪浓度之和的数据。计算IMB-1028814和曲美他嗪浓度和PK参数的总和, 校正IMB-1028814的分子量为310 kDa, 并且曲美他嗪的分子量为266 kDa。

[0431] SAD部分 (和综合FE小组)

在禁食条件下施用IMB-1018972后血浆中的PK

所有给药前样品均低于IMB-1028814和曲美他嗪血浆浓度的LLOQ。

[0432] IMB-1028814、代谢物曲美他嗪和IMB-1028814 +曲美他嗪的几何平均浓度-时间曲线显示, 在禁食条件下施用50 mg至400 mg IMB-1018972剂量范围内的单个剂量的IMB-1018972后, 血浆浓度明显呈剂量依赖性增加。

[0433] IMB-1018972最初水解为IMB-1028814并且随后IMB-1028814的系统生物利用度相对较快, 其中可检测浓度通常在给药后15分钟与30分钟之间可见。曲美他嗪的可检测浓度通常也出现在给药后15分钟与30分钟之间。在禁食条件下在所研究的50 mg至400 mg IMB-1018972单剂量范围内, IMB-1028814的中值 $t_{\max}$ 出现在给药后约1小时, 并且曲美他嗪的中值 $t_{\max}$ 出现在给药后1.5小时与2小时之间。中值 $t_{\max}$ 不随IMB-1018972剂量的增加而增加。

[0434] 在禁食条件下在所研究的50 mg至400 mg IMB-1018972单剂量范围内, 几何平均 $C_{\max}$ 随剂量增加, 并且对于IMB-1028814, 范围为104 ng/mL与870 ng/mL之间, 对于曲美他嗪, 范围为36.9 ng/mL与274 ng/mL之间, 并且对于IMB-1028814 +曲美他嗪, 范围为516 nmol/L与3,839 nmol/L之间 (以摩尔为单位以考虑分子量的差异)。类似地, 在禁食条件下在所研究的50 mg至400 mg IMB-1018972单剂量范围内, 几何平均AUC_{0-t}随剂量增加, 并且对于IMB-1028814, 范围为290纳克·小时/毫升与2,795纳克·小时/毫升之间, 对于曲美他嗪, 范围为424纳克·小时/毫升与3,305纳克·小时/毫升之间, 并且对于IMB-1028814 +曲美他嗪, 范围为2,970纳摩尔·小时/升与22,365纳摩尔·小时/升之间。在SAD部分期间, 任何受试者均未达到男性为417,733纳克·小时/毫升并且女性为652,849纳克·小时/毫升的IMB-1028814血浆暴露的预定停止标准。

[0435] IMB-1028814的消除以双相方式进行, 而曲美他嗪的消除以单相方式进行。在禁食条件下在IMB-1018972单剂量范围内, IMB-1028814的几何平均 $t_{1/2}$ 相对较短, 范围为2.6小时与3小时之间。对于代谢物曲美他嗪, 在禁食条件下在IMB-1018972单剂量范围内, 几何平均 $t_{1/2}$ 较长, 范围为6.76小时与8小时之间。IMB-1028814和曲美他嗪的几何平均 $t_{1/2}$ 没有随着IMB-1018972剂量的增加而增加, 这指示这2个部分的PK是线性的。

[0436] 在50 mg后给药后10、12、16或24小时以及在150 mg和400 mg IMB-101897后给药后16或24小时, 观察到可检测的个体IMB-1028814浓度。直到50 mg后给药后24、36或48小时、150 mg后给药后36或48小时以及400 mg IMB-1018972后给药后48小时, 观察到可检测

的个体曲美他嗪浓度。

[0437] 对于在禁食条件下接受50 mg IMB-1018972单次口服剂量的受试者108,观察到异常的IMB-1028814和曲美他嗪浓度-时间曲线。该受试者的IMB-1028814和曲美他嗪 $t_{\max}$ (IMB-1028814为5.00小时,并且曲美他嗪为8.00小时)比接受相同剂量的其它受试者 (IMB-1028814为0.50至1.02小时,并且曲美他嗪为1.00至2.00小时)晚得多。因此,该受试者对IMB-1018972的吸收比接受相同剂量的其它受试者的吸收慢得多。

[0438] 通过在线性标度上绘制剂量归一化暴露参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$,探讨IMB-1028814和曲美他嗪的剂量比例。所有3个暴露参数的斜率的95% CI包含IMB-1028814和曲美他嗪两者的1。这指示,在50至400 mg的IMB-1018972单剂量范围内,没有发现IMB-1028814和曲美他嗪的剂量比例偏离的证据。

[0439] 施用曲美他嗪后血浆中的PK

所有给药前样品均低于曲美他嗪血浆浓度的LLOQ。施用单次口服剂量的35 mg曲美他嗪后,通常在给药后15至30分钟内可检测到曲美他嗪浓度。中值曲美他嗪 $t_{\max}$ 为5小时,并且 $C_{\max}$ 的几何平均值为68.6 ng/mL, AUC_{0-t} 的几何平均值为912纳克·小时/毫升,并且 $AUC_{0-\infty}$ 的几何平均值为929纳克·小时/毫升。

[0440] 曲美他嗪的消除以单相方式发生,直到LLOQ以上的最后一个时间点,并且几何平均 $t_{1/2}$ 为7.49小时。直到给药后48小时最后采样时间点,才观察到可检测的个体曲美他嗪浓度。

[0441] 图12是几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(线性)-SAD部分(PK集)的图。

[0442] 图13是几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(半对数)-SAD部分(PK集)的图。

[0443] 图14是几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-SAD部分(PK集)的图。

[0444] 图15是几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数)-SAD部分(PK集)的图。

[0445] 图16是几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数)-SAD部分(PK集)的图。

[0446] 图17是几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数)-SAD部分(PK集)的图。

[0447] 图18是IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814 +曲美他嗪血浆药代动力学参数-SAD部分(PK集)的汇总统计(几何平均值[范围])的表。

[0448] 图19是在更快条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内IMB-1028814和曲美他嗪的剂量比例性的探索性分析-SAD部分(PK集)的表。

[0449] 图20是在禁食条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内组合的个体和几何平均剂量归一化的IMB-1028814 $C_{\max}$ -SAD部分(PK集)的图表的图。

[0450] 图21是在禁食条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内组合的个体和几何平均剂量归一化的IMB-1028814 AUC_{0-t} -SAD部分(PK集)的图表的图。

[0451] 图22是在禁食条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内组合的个体和几何平均剂量归一化的IMB-1028814 $AUC_{0-\infty}$ -SAD部分(PK集)的图表的图。

[0452] 图23是在禁食条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内组合的个体和几何平均剂量归一化的曲美他嗪 $C_{\max}$ -SAD部分(PK集)的图表的图。

[0453] 图24是在禁食条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内组合的个体和

几何平均剂量归一化的曲美他嗪 AUC_{0-t} -SAD部分(PK集)的图表的图。

[0454] 图25是在禁食条件下在50 mg至400 mg IMB-1018972的剂量范围内组合的个体和几何平均剂量归一化的曲美他嗪 AUC_{0-inf} -SAD部分(PK集)的图表的图。

[0455] 食物的影响

通过比较在FDA定义的高脂肪早餐后和在禁食条件下施用单次口服剂量的150 mg IMB-1018972,探讨了食物对IMB-1028814和曲美他嗪的PK的可能影响。

[0456] 所有给药前样品均低于IMB-1028814和曲美他嗪血浆浓度的LLOQ。

[0457] 在进食条件下施用研究药物后,几何平均IMB-1028814血浆浓度最初以与禁食条件下相同的速度增加,但随后达到平稳状态。当观察个体曲线时,没有观察到平稳状态,但个体IMB-1028814的 t_{max} 值的范围在0.42与5小时之间。相对于在禁食条件下的给药后1小时,在进食条件下,在给药后2小时达到中值 t_{max} 。

[0458] 进食条件下曲美他嗪血浆浓度的增加速度不如禁食条件下研究药物施用后的增加速度快,并且相对于禁食条件下给药后1.5小时,进食条件下给药后4小时达到中值 t_{max} 。

[0459] 没有从IMB-1028814暴露参数 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} (两者的估计值均为1.12,并且90% CI的范围为1.02至1.23)中观察到食物影响的证据。然而,相对于在禁食条件下施用,在FDA定义的高脂肪早餐后施用单个剂量的150 mg IMB-1018972后, C_{max} 降低大约36%(估计值为0.64;90% CI的范围为0.39至1.04)。

[0460] 没有从曲美他嗪暴露参数 C_{max} (估计值为0.91;90% CI的范围为0.85至0.98)以及 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} (两者的估计值均为1.04,并且90% CI的范围为0.98至1.10)中观察到食物影响的证据。

[0461] 图26是几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(线性)-SAD部分的FE小组(PK集)的图。

[0462] 图27是几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-SAD部分的FE小组(PK集)的图。

[0463] 图28是几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-SAD部分的FE小组(PK集)的图。

[0464] 图29是几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-SAD部分的FE小组(PK集)的图。

[0465] 图30是几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-SAD部分的FE小组(PK集)的图。

[0466] 图31是几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-SAD部分的FE小组(PK集)的图。

[0467] 图32是IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-128814 +曲美他嗪以及IMB-1028814 +曲美他嗪血浆药代动力学参数-SAD部分的FE小组(PK集)的汇总统计(几何平均值[范围])的表。

[0468] 图33是施用150 mg IMB-1018972之后IMB-1028814和曲美他嗪的食物效应的探索性分析-SAD部分的FE小组(PK集)的表。

[0469] 尿液中的IMB-1028814和曲美他嗪的药代动力学结果

在禁食条件下接受50 mg至400 mg范围内单次口服剂量的IMB-1018972的受试者的尿液样品中测定IMB-1028814和曲美他嗪的尿液排泄量。进一步地,在接受单次口服剂量

的35 mg曲美他嗪的受试者的尿液样品中测定曲美他嗪的尿液排泄量。

[0470] 在所研究的50 mg至400 mg的剂量范围内,在单次口服IMB-1018972剂量后48小时内,对于IMB-1028814,尿液中的排泄剂量的算术平均百分比的范围为3.99%与5.74%之间,并且对于曲美他嗪,范围为23.11%与32.55%之间。在施用单次口服剂量的35 mg曲美他嗪后48小时内,尿液中排泄出的曲美他嗪的算术平均值为54.47%。这些结果指示,代谢是IMB-1028814的主要清除机制,而肾排泄是曲美他嗪的主要清除机制。

[0471] 在所研究的50 mg至400 mg IMB-1018972的单剂量范围内,对于IMB-1028814,几何平均肾清除率(CLR)范围为3.76升/小时与5.37升/小时之间,并且对于曲美他嗪,几何平均肾清除率范围为18.1升/小时与20.8升/小时之间。施用单次口服剂量的35 mg曲美他嗪后,曲美他嗪的几何平均CLR为20.4升/小时。曲美他嗪的肾清除率大于肾小球滤过率(125毫升/分钟或7.5升/小时),这指示曲美他嗪经历净肾小管分泌。

[0472] 图34是IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814 +曲美他嗪的尿液药代动力学参数的汇总统计(算术平均值[SD]) -SAD部分(PK集)的表。

[0473] 尿液中的IMB-1028814和曲美他嗪的药代动力学结果

在禁食条件下接受50 mg至400 mg范围内单次口服剂量的IMB-1018972的受试者的尿液样品中测定IMB-1028814和曲美他嗪的尿液排泄量。进一步地,在接受单次口服剂量的35 mg曲美他嗪的受试者的尿液样品中测定曲美他嗪的尿液排泄量。

[0474] 在所研究的50 mg至400 mg的剂量范围内,在单次口服IMB-1018972剂量后48小时内,对于IMB-1028814,尿液中的排泄剂量的算术平均百分比的范围为3.99%与5.74%之间,并且对于曲美他嗪,范围为23.11%与32.55%之间。在施用单次口服剂量的35 mg曲美他嗪后48小时内,尿液中排泄出的曲美他嗪的算术平均值为54.47%。这些结果指示,代谢是IMB-1028814的主要清除机制,而肾排泄是曲美他嗪的主要清除机制。

[0475] 在所研究的50 mg至400 mg IMB-1018972的单剂量范围内,对于IMB-1028814,几何平均肾清除率(CLR)范围为3.76升/小时与5.37升/小时之间,并且对于曲美他嗪,几何平均肾清除率范围为18.1升/小时与20.8升/小时之间。施用单次口服剂量的35 mg曲美他嗪后,曲美他嗪的几何平均CLR为20.4升/小时。曲美他嗪的肾清除率大于肾小球滤过率(125毫升/分钟或7.5升/小时),这指示曲美他嗪经历净肾小管分泌。

[0476] MAD部分

血浆中IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814 +曲美他嗪的药代动力学结果

第1天的所有给药前样品均低于IMB-1028814和曲美他嗪血浆浓度的LLOQ。

[0477] 第1天和第14天的IMB-1028814、代谢物曲美他嗪和IMB-1028814 +曲美他嗪的几何平均浓度-时间曲线显示,在进食条件下施用50 mg q12h和150 mg q12h的多个剂量的IMB-1018972后,血浆浓度呈剂量依赖性增加。

[0478] 与SAD部分类似,IMB-1018972在第1天和第14天初始水解为IMB-1028814以及随后的IMB-1028814的系统生物利用度相对较快。在2个多剂量水平上,对于第1天的IMB-1028814,中值 t_{max} 的范围为给药后0.5小时与1小时之间,并且对于第1天的曲美他嗪,为给药后3小时。在第14天,对于IMB-1028814,中值 t_{max} 为给药后0.5小时,并且对于曲美他嗪,为给药后2小时。

[0479] 第1天的暴露参数

没有进行剂量-比例分析,因为在MAD部分中仅有2个IMB-1018972剂量水平:在进食条件下,多次口服剂量的50 mg或150 mg,q12h,持续14天。

[0480] 对于IMB-1028814 ($C_{\max}$ 和 AUC_{0-T} 分别高297%和336%)、曲美他嗪 ($C_{\max}$ 和 AUC_{0-T} 分别高154%和163%)和IMB-1028814 +曲美他嗪 ($C_{\max}$ 和 AUC_{0-T} 分别高257%和239%),150 mg进食后比50 mg进食后的几何平均 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-T} 更高。

[0481] 当比较MAD和SAD部分时,对于IMB-1028814,在MAD部分中第1天150 mg进食后的几何平均 $C_{\max}$ 比在SAD部分中单个剂量150 mg进食后高97%。然而对于曲美他嗪,在MAD部分中第1天150 mg进食后的几何平均 $C_{\max}$ 比在SAD部分中单个剂量150 mg进食后低32%。

[0482] 重复q12h给药后第14天的暴露参数

对于IMB-1028814 ($C_{\max}$ 和 AUC_{0-T} 分别高377%和367%)、曲美他嗪 ($C_{\max}$ 和 AUC_{0-T} 分别高127%和126%)和IMB-1028814 +曲美他嗪 ($C_{\max}$ 和 AUC_{0-T} 分别高286%和211%),150 mg进食后比50 mg进食后的几何平均 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-T} 更高。

[0483] 在MAD部分期间,任何受试者均未达到男性为417,733纳克·小时/毫升并且女性为652,849纳克·小时/毫升的IMB-1028814血浆暴露的预定停止标准。

[0484] 重复q12h给药后的谷浓度

基于几何平均血浆浓度-时间曲线和几何平均谷浓度的目视检查,可以得出结论,对于150 mg进食和50 mg进食两者,第14天的IMB-1018972剂量是在IMB-1028814和曲美他嗪浓度的稳态条件下施用的。

[0485] 重复q12h给药后的累积

对于50 mg和150 mg进食剂量水平,相对于第1天,第14天的IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814 +曲美他嗪的几何平均 AUC_{0-T} 值更高。

[0486] 在150 mg进食剂量和50 mg进食剂量后,IMB-1028814的几何平均 R_{ac} 分别为1.18和1.10,指示IMB-1028814在血浆中的累积最小。在150 mg进食剂量和50 mg进食剂量后,曲美他嗪的几何平均 R_{ac} 分别为1.63和1.89,指示曲美他嗪在血浆中的累积适中。在150 mg进食剂量和50 mg进食剂量后,IMB-1028814 +曲美他嗪的几何平均 R_{ac} 分别为1.39和1.52,指示IMB-1028814 +曲美他嗪在血浆中的累积适中。

[0487] 重复q12h给药后的终末消除半衰期

对于IMB-1028814,150 mg进食后4.48小时比50 mg进食后2.79小时的几何平均 $t_{1/2}$ 更长。对于曲美他嗪,150 mg进食后9.36小时与50 mg进食后9.32小时的几何平均 $t_{1/2}$ 相似。对于IMB-1028814 +曲美他嗪,150 mg进食后8.90小时比50 mg进食后9.08小时的IMB-1028814的几何平均 $t_{1/2}$ 更长。

[0488] 图35是从第1天到第14天的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(线性)-MAD部分(PK集)的图。

[0489] 图36是从第1天到第14天的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-MAD部分(PK集)的图。

[0490] 图37是从第1天到第14天的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-MAD部分(PK集)的图。

[0491] 图38是从第1天到第14天的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-MAD部分(PK集)的图。

[0492] 图39是从第1天到第14天的几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-MAD部分(PK集)的图。

[0493] 图40是从第1天到第14天的几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-MAD部分(PK集)的图。

[0494] 图41是从第1天到第14天的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(线性)-MAD部分(PK集)的图。

[0495] 图42是从第1天到第14天的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-MAD部分(PK集)的图。

[0496] 图43是在第1天到第14天的给药后的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-MAD部分(PK集)的图。

[0497] 图44是在第1天到第14天的给药后的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-MAD部分(PK集)的图。

[0498] 图45是在第1天到第14天的给药后的几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(线性)-MAD部分(PK集)的图。

[0499] 图46是在第1天到第14天的给药后的几何平均IMB-1028814 +曲美他嗪血浆浓度-时间曲线(半对数标度)-MAD部分(PK集)的图。

[0500] 图47是IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814 +曲美他嗪血浆药代动力学参数-MAD部分(PK集)的汇总统计(几何平均值[范围])的表。

[0501] 图48A和图48B是按系统器官类别、优选术语和治疗的所有TEAE的汇总-SAD部分(和综合FE小组)(安全性集)的表,并附有以下备注:

% =受试者数量(n)占每次治疗受试者数量(N)的百分比;AE =不良事件;E = AE的数量;FE =食物效应;MedDRA =监管活动医学词典;N =暴露的受试者的数量;n =经历AE的受试者的数量;SAD =单次递增剂量;TEAE =治疗中出现的不良事件

根据MedDRA 22.0对不良事件进行分类

对于特定MedDRA术语的多次出现,每个优选术语对受试者进行一次计数

图49A和图49B是按系统器官类别、优选术语和治疗的所有TEAE的汇总-MAD部分(安全性集)的表。

[0502] 图50是按治疗、关系和严重程度的所有TEAE的汇总-SAD部分(和综合FE小组)(安全性集)的表。

[0503] 图51是按治疗、关系和严重程度的所有TEAE的汇总-MAD部分(安全性集)的表。

[0504] 不良事件汇总

SAD部分(和综合FE小组)

施用IMB-1018972或安慰剂后报告的TEAE

24名接受IMB-1018972的受试者中有16名(66.7%)报告了总共45例TEAE,并且8名接受安慰剂的受试者中有2名(25%)报告了总共3例TEAE。没有报告死亡,并且所有TEAE都是短暂的,并且随访时消退且无后遗症。FE小组第A4组的受试者131因在第一时段中在禁食条件下接受单次口服剂量的150 mg IMB-1018972后出现流感样疾病的中等SAE(不太可能相关)而退出研究。

[0505] IMB-1018972或安慰剂报告的48例TEAE中,有三十七例为轻微严重程度,并且11例

为中等严重程度。未报告严重TEAE。11例中等TEAE如下：

●5名受试者(受试者117、122、123、124和132)报告了五例潮红的中等TEAE(报告的术语为‘烟碱酸潮红’)。受试者117、122、123和124报告在禁食条件下单个剂量的400 mg IMB-1018972后出现潮红。FE小组的受试者132报告在禁食条件下单个剂量的150 mg IMB-1018972后出现潮红。研究者认为这些TEAE均肯定与研究药物有关。本研究中观察到的烟碱酸潮红事件通常持续时间较短,伴有广泛的皮肤血管扩张,并在不同程度上与皮肤的强烈烧灼感和刺痛感、温暖感和/或广泛的红斑相关,从摄入药物后不久开始并且持续约1至2.5小时。

[0506] ●1名受试者(受试者122)报告了烦躁不安、背痛和恶心各一例的中等TEAE,该受试者还报告了潮红的中等TEAE。该受试者在禁食条件下接受了单个剂量的400 mg IMB-1018972。研究者认为背痛和恶心的TEAE可能与研究药物有关,而研究者认为烦躁不安的TEAE很可能有关。

[0507] ●1名受试者(受试者129)报告了扁桃腺炎和术后出血各一例的中等TEAE(报告的术语为‘扁桃腺切除术后出血’)。该受试者在进食条件下接受了单个剂量的150 mg IMB-1018972。研究者认为扁桃腺炎和术后出血的TEAE与研究药物无关。

[0508] ●1名受试者(受试者131)报告了一例中等严重程度流感样疾病的TEAE,并且研究者认为其为SAE并且不太可能与研究药物有关。该受试者在禁食条件下接受了单个剂量的150 mg IMB-1018972,并且在进食状态下未接受计划的剂量。

[0509] 在48例TEAE中,2名(25.0%)接受安慰剂的受试者报告了3例,3名(50.0%)在禁食条件下接受50 mg IMB-1018972的受试者报告了3例,3名(50.0%)在禁食条件下接受150 mg IMB-1018972的受试者报告了5例,6名(100%)在禁食条件下接受400 mg IMB-1018972的受试者报告了16例,4名(66.7%)在禁食条件下接受150 mg IMB-1018972的受试者报告了17例(在禁食-进食组中),并且1名(20%)在进食条件下接受150 mg IMB-1018972的受试者报告了4例(在禁食-进食组中)。TEAE的数量和发生率都没有明确的剂量依赖性。禁食和进食IMB-1018972施用之间的TEAE数量和发生率也没有任何明显差异。

[0510] 根据系统器官类别(SOC),IMB-1018972最常报告的TEAE(即,由 $\geq 15\%$ 的受试者报告)为:

●7名(29.2%)受试者报告了9例神经系统病症TEAE(4例头晕TEAE,3例头痛TEAE,以及烧灼感和嗜睡TEAE各1例)。

[0511] ●7名(29.2%)受试者报告了7例血管病症TEAE(6例潮红TEAE以及1例周围性寒冷TEAE)。

[0512] ●5名(20.8%)受试者报告了9例一般病症和施用部位病状TEAE(3例医疗装置部位瘙痒,2例流感样疾病以及导管部位相关反应、疲劳、感觉热和发热TEAE各1例)。

[0513] ●4名(16.7%)受试者报告了9例胃肠道病症TEAE(4例恶心TEAE以及腹泻、口干、吞咽困难、牙龈疼痛和呕吐TEAE各1例)。

[0514] ●4名(16.7%)受试者报告了4例皮肤和皮下组织病症TEAE(3例接触性皮炎TEAE以及1例红斑TEAE)。

[0515] 在IMB-1018972报告的45例TEAE中,24名受试者中的7名(29.2%)受试者报告的21例TEAE被研究者认为与研究药物有关。50 mg和150 mg(仅禁食组)IMB-1018972后,未报告

与药物相关的TEAE。根据SOC, IMB-1018972最常报告的与药物相关的TEAE (即, 由 $\geq 15\%$ 的受试者报告) 为:

●6名 (25%) 受试者报告了血管病症和6例潮红TEAE。

[0516] ●4名 (16.7%) 受试者报告了5例神经系统病症TEAE (3例头痛TEAE以及2例头晕TEAE)。

[0517] 施用曲美他嗪后报告的TEAE

8名接受曲美他嗪的受试者中有3名 (37.5%) 报告了总共4例TEAE。没有报告死亡, 并且所有TEAE都是短暂的, 并且随访时消退且无后遗症。报告的所有4例TEAE (颈痛、腹痛、尿频和头痛TEAE各1例) 均为轻微严重程度, 并且研究者认为其与研究药物无关。

[0518] 总体耐受性

在SAD部分中, 健康男性和女性受试者对禁食条件下50 mg、150 mg和400 mg IMB-1018972的单次口服剂量的治疗、进食条件下150 mg IMB-1018972的单次口服剂量的治疗以及35 mg曲美他嗪的单次口服剂量的治疗耐受良好。在SAD部分的FE小组中, 在进食条件下给药似乎减少了TEAE的数量和发生率。在SAD部分期间, 最常见的AE是6例潮红TEAE (报告术语为‘烟碱酸潮红’和‘潮红颈’), 其中5例TEAE是中等严重程度, 并且1例TEAE是轻微严重程度。四名受试者报告在禁食条件下单个剂量的400 mg IMB-1018972后出现潮红, 并且FE小组的2名受试者报告在禁食条件下单个剂量的150 mg IMB-1018972后出现潮红。研究者认为这些TEAE均与研究药物有关。没有受试者因潮红而退出, 并且潮红不被视为安全性问题。身体检查、生命体征、临床实验室或ECG结果没有临床重要趋势。基于IMB-1028814和曲美他嗪的PK暴露水平超过400 mg组中的目标暴露水平以及该剂量的潮红的结果, 没有按计划进行超过400 mg IMB-1018972 IR的剂量升级。预定义的目标暴露水平是大约3至4 ‘曲美他嗪当量’, 即, IMB1018972的活性代谢物的组合暴露与在已发表的文献中所见的35 mg MR曲美他嗪的单次口服剂量的比率。

[0519] MAD部分

18名接受IMB-1018972的受试者中有14名 (77.8%) 报告了总共35例TEAE, 并且6名接受安慰剂的受试者中有5名 (83.3%) 报告了总共17例TEAE。所有TEAE均为轻微严重程度, 并且没有报告死亡。TEAE中的大多数是短暂的, 并且随访时消退且无后遗症。三种TEAE在随访时仍在持续: 血管穿刺部位血肿、医疗装置部位刺激和左手感觉异常。

[0520] 在接受IMB-1018972的受试者报告的35例TEAE中, 7名 (77.8%) 在进食条件下接受150 mg IMB-1018972 q12h的受试者报告了14例, 并且7名 (77.8%) 在进食条件下接受50 mg IMB-1018972 q12h的受试者报告了21例。TEAE的数量和发生率都没有明确的剂量依赖性。

[0521] 根据SOC, IMB-1018972最常报告的TEAE (即, 由 $\geq 25\%$ 的受试者报告) 为:

●6名 (33.3%) 受试者报告了血管病症和7例潮红TEAE。

[0522] ●5名 (27.8%) 受试者报告了7例一般病症和施用部位病状TEAE (导管部位血肿、胸部不适、疲劳、感觉热、医疗装置部位红斑、医疗装置部位刺激和血管穿刺部位血肿TEAE各1例)。

[0523] ●5名 (27.8%) 受试者报告了7例肌骨骼和结缔组织病症TEAE (肌痛TEAE2例, 以及肌肉抽搐、肌无力、肌肉骨骼疼痛、颈部疼痛和四肢疼痛TEAE各1例)。

[0524] 在IMB-1018972报告的35例TEAE中, 18名受试者中的6名 (33.3%) 受试者报告的7例

TEAE被研究者认为与研究药物有关,并且18名受试者中的11名(61.1%)受试者报告的28例TEAE被研究者认为与研究药物无关。所有7例报告的与药物相关的TEAE均为潮红事件,并且所有这些都是进食条件下最高多次剂量150 mg IMB-1018972 q12h后报告的。

[0525] 总体耐受性

健康男性和女性受试者对进食条件下50 mg和150 mg IMB-1018972的口服q12h剂量的十四天治疗耐受良好。6名接受150 mg IMB-1018972 q12h的受试者中出现偶发性轻度潮红TEAE。这6名受试者中有五名在14天给药时段期间仅报告了一次潮红TEAE。一名受试者在第2天和第14天报告两次潮红。相对于400 mg IR SAD组,150 mg IR MAD组中的潮红严重程度较低。在施用50 mg IMB-1018972 q12h后,没有报告潮红TEAE。没有受试者因潮红TEAE而退出并且也无需修改剂量。

[0526] 死亡、其它严重不良事件以及其它显著不良事件

一名受试者在研究期间退出。

[0527] 受试者131为25岁白色人种男性,BMI为21.9 kg/m²。该受试者参与FE小组第A4组,并且计划在第一治疗时段中在禁食条件下接受150 mg IMB-1018972,并且在第二治疗时段中在进食条件下接受150 mg IMB-1018972。最初,他没有报告相关病史,并且在基线时也没有接受任何伴随药物。该受试者在第一时段的第1天在禁食条件下接受了单个剂量150 mg IMB-1018972。在给药后半小时内,该受试者报告轻微短暂TEAE,包含头晕、感觉热、潮红、恶心和吞咽困难,研究者认为这些都很可能相关。他很快就完全恢复了,并且包含临床实验室结果在内的安全性评估显示,在整个住院时段期间没有任何异常。该受试者按计划于第3天离开门诊部。在第5天,医疗保健提供者评估该受试者出现流感样症状和自发性全身肌痛事件。在第6天,尽管摄入了充足的液体,但也对该受试者进行了无尿事件的评估。在第7天,该受试者被转诊到医院,在那里立即对其静脉注射补充水分。多尿没有立即恢复,并且因此他住进了医院。该受试者入院时的体温为38℃。继续补充水分,并在傍晚和夜间期间恢复多尿。该受试者的临床状况迅速好转,并且该受试者于第8天出院。进一步的病史阐明了临床研究前几个月的登革热(dengue fever)(2018年12月)和不明来源的病毒感染(2019年1月),并添加到该受试者的病史中(该病史尚未添加到数据库中)。在医院中做出了非特异性诊断。该医院将该事件总结为无尿,肾功能正常,尿液分析无异常,并且入院期间恢复多尿。研究者报告肾功能正常,并且无横纹肌溶解症。流感样症状、肌痛和无尿的事件一起被记录为‘流感样疾病’SAE,从第5天开始并且在大约8天后,即第13天结束。该SAE为中等严重程度,并且研究者认为其不太可能与研究药物有关。在第二治疗时段中,该受试者在进食条件下未接受计划剂量的150 mg IMB-1018972。该受试者于第15天返回进行随访,并按计划进行安全性评估。由于流感样症状,该受试者于第6天和第7天接受37.5 mg曲马多(tramadol),每天两次,并且在第7天和第8天接受1000 mg扑热息痛,每天两次。该受试者还报告了以下轻微TEAE:第1天至第2天的背痛(无关)、第2天的医疗装置部位瘙痒(无关)、第2天的红斑(不太可能相关)以及第2天至第5天的灼烧感(不可能相关)。

[0528] 研究者认为导致受试者131退出研究的‘流感样疾病’SAE不太可能与研究药物有关,因为其与研究药物施用的时间关系较弱。研究者认为此SAE可能是由感染引起的。

[0529] 伴随治疗

SAD部分(和综合FE小组)

SAD部分(和综合FE小组)的十八名受试者接受或服用了伴随性药物。十五名女性受试者在研究期间采取了避孕措施。此外,4名受试者接受了如下伴随性药物:

●一名受试者(受试者103;禁食条件下50 mg IMB-1018972)因胸部接触性皮炎(优选术语:接触性皮炎)接受每天一次去炎松(triamcinolone),持续2天。

[0530] ●一名受试者(受试者116,禁食条件下150 mg IMB-1018972)因头晕接受一次500 mg扑热息痛。

[0531] ●一名受试者(受试者129;禁食条件下150 mg IMB-1018972[禁食-进食组])两次因头痛并且一次因大腿肌肉抽筋(优选术语:肌肉痉挛)而接受每天一次或两次1000 mg扑热息痛。同一名受试者还因扁桃腺炎而接受5 mg羟考酮(oxycodone),每天4次,持续12天,1000 mg扑热息痛,每天4次,持续5天,80 mg聚乙二醇,每天4次,持续12天,以及200 mg塞来昔布(celecoxib),每天一次,持续5天。

[0532] ●一名受试者(受试者131;禁食条件下150 mg IMB-1018972[禁食-进食组])因流感样疾病(优选术语:流感样疾病)而接受37.5 mg曲马多,每天两次,持续2天,以及1000 mg扑热息痛,每天两次,持续2天。

[0533] 这些药物未被认为影响了研究结果。

[0534] MAD部分

MAD部分的七名受试者接受或服用了伴随性药物。六名女性受试者在研究期间采取了避孕措施。此外,1名受试者(受试者221;进食条件下安慰剂q12h)因喉咙痛(优先术语:口咽痛)而接受伴随性500 mg扑热息痛一次。

[0535] 这些药物未被认为影响了研究结果。

[0536] 安全性结论

总体上,健康男性和女性受试者通常对单次口服IMB-1018972剂量和多次口服IMB-1018972剂量的IR调配物的耐受性良好。在临床实验室、生命体征、12导联ECG、连续心脏监测(遥测)或身体检查方面,没有与临床相关的发现。值得注意的是,在施用IMB-1018972作为IR调配物后,没有发现血液动力学变化,也没有发现QTc间期变化。

[0537] ●在SAD部分期间,最常见的AE是6例潮红TEAE(报告术语为‘烟碱酸潮红’和‘潮红颈’),其中5例TEAE是中等严重程度,并且1例TEAE是轻微严重程度。四名受试者报告在禁食条件下单个剂量的400 mg IMB-1018972后出现潮红,并且FE小组的2名受试者报告在禁食条件下单个剂量的150 mg IMB-1018972后出现潮红。研究者认为这些TEAE均与研究药物有关。没有受试者因潮红而退出,并且潮红不被视为安全性问题。基于IMB-1028814和曲美他嗪的PK暴露水平超过400 mg组中的目标暴露水平以及该剂量的潮红的结果,

●没有按计划进行超过400 mg IMB-1018972 IR的剂量升级。预定义的目标暴露水平是大约3至4‘曲美他嗪当量’,即,IMB-1018972的活性代谢物的组合暴露与在已发表的文献中所见的35 mg MR曲美他嗪的单次口服剂量的比率。

[0538] ●该研究期间没有报告死亡。大多数TEAE是轻微严重程度,并且在研究期间未报告严重TEAE。总体上,总共181例TEAE中有12例为中等严重程度。

[0539] ●两名受试者退出该研究:1名受试者由于流感样疾病的中等SAE(不太可能相关),并且1名由于ALT增加的中度TEAE(可能相关)。

[0540] ●总体上,TEAE的数量和发生率都没有明确的剂量依赖性。

[0541] ●在进食条件下给药似乎减少了SAD部分的FE小组中TEAE的数量和发生率。

[0542] 讨论和总体结论

这是一项双盲、随机、安慰剂对照研究,由具有综合FE小组的SAD部分以及MAD部分组成,用于评估递增的单次和多次口服剂量的IMB-1018972 (SAD和MAD部分中的IR调配物)以及单次口服剂量的曲美他嗪的MR调配物的安全性、耐受性和PK。这项研究从SAD部分开始。

[0543] 安全性讨论

总体上,健康男性和女性受试者通常对单次口服IMB-1018972剂量和多次口服IMB-1018972剂量的IR调配物的耐受性良好。在临床实验室、生命体征、12导联ECG、连续心脏监测(遥测)或身体检查方面,没有与临床相关的发现。值得注意的是,在施用IMB-1018972作为IR调配物后,没有发现血液动力学变化,也没有发现QTc间期变化。

[0544] 烟酸(烟碱酸)是IMB-1018972的直接水解产物,并且大约占IMB-1018972的分子量的30%。在这项研究中,报告了潮红TEAE,其特征与施用烟碱酸后的潮红一致。所有事件都是短暂的,并且无需干预即可消退。没有受试者因潮红TEAE而退出并且也无需修改剂量。

[0545] 在该研究的SAD (IR) 部分中,最常见的AE是6例潮红TEAE (报告术语为‘烟碱酸潮红’和‘潮红颈’),其中5例TEAE是中等严重程度,并且1例TEAE是轻微严重程度。四名受试者报告在禁食条件下单个剂量的400 mg IMB-1018972后出现潮红,并且FE小组的2名受试者报告在禁食条件下单个剂量的150 mg IMB-1018972后出现潮红。

[0546] 在该研究的14天多个剂量部分中,受试者在进食状态下接受150或50 mg IR IMB-1018972 q12h。150 mg q12h组中的六名受试者报告了轻微严重程度的单次潮红。在施用50 mg IR IMB-1018972 q12h后,没有报告潮红TEAE。

[0547] 一名受试者退出研究。FE小组第A4组的一名受试者因在禁食条件下施用单次口服剂量的150 mg IMB-1018972后出现‘流感样疾病’中等SAE而退出研究。研究者认为流感样疾病SAE不太可能与研究药物有关。

[0548] 研究期间最常报告的TEAE是SOC血管病症(主要是潮红TEAE)、一般病症和施用部位病状、神经系统病症、胃肠道病症以及肌肉骨骼和结缔组织病症。研究者认为该研究期间报告的大多数TEAE与研究药物无关。

[0549] 药代动力学

基于本研究获得的IMB-1028814和曲美他嗪的单剂量和多剂量PK结果。

[0550] 安全性结论

●总体上,健康男性和女性受试者通常对单次口服IMB-1018972剂量和多次口服IMB-1018972剂量的IR调配物的耐受性良好。在临床实验室、生命体征、12导联ECG、连续心脏监测(遥测)或身体检查方面,没有与临床相关的发现。值得注意的是,在施用IMB-1018972作为IR或MR调配物后,没有发现血液动力学变化,也没有发现QTc间期变化。

[0551] ●在SAD部分期间,最常见的AE是6例潮红TEAE (报告术语为‘烟碱酸潮红’和‘潮红颈’),其中5例TEAE是中等严重程度,并且1例TEAE是轻微严重程度。四名受试者报告在禁食条件下单个剂量的400 mg IMB-1018972后出现潮红,并且FE小组的2名受试者报告在禁食条件下单个剂量的150 mg IMB-1018972后出现潮红。研究者认为这些TEAE均与研究药物有关。没有受试者因潮红而退出,并且潮红不被视为安全性问题。基于IMB-1028814和曲美他

嗪的PK暴露水平超过400 mg组中的目标暴露水平以及该剂量的潮红的结果,没有按计划进行超过400 mg IMB-1018972 IR的剂量升级。预定义的目标暴露水平是大约3至4 ‘曲美他嗪当量’,即,IMB-1018972的活性代谢物的组合暴露与在已发表的文献中所见的35 mg MR曲美他嗪的单次口服剂量的比率。

[0552] ●该研究期间没有报告死亡。大多数TEAE是轻微严重程度,并且在研究期间未报告严重TEAE。总体上,总共181例TEAE中有12例为中等严重程度。

[0553] ●一名受试者退出研究:1名受试者由于流感样疾病的中等SAE(不太可能相关),并且1名由于ALT增加的中度TEAE(可能相关)。

[0554] ●总体上,TEAE的数量和发生率都没有明确的剂量依赖性。

[0555] ●在进食条件下给药似乎减少了SAD部分的FE小组中TEAE的数量和发生率。

[0556] 药代动力学-结论

仅可在此研究期间采集的少数血浆样品中测量出IMB-1018972。

[0557] ●当将禁食和进食条件下的单个和多个IMB-1018972剂量结果(包含MR调配物的剂量结果)组合时,IMB-1018972初始水解为IMB-1028814以及随后的IMB-1028814的全身性生物利用度相对较快,其中对于IMB-1028814,中值t_{max}的范围为给药后0.5小时与5小时之间,并且对于曲美他嗪,中值t_{max}的范围为给药后1.5小时与8小时之间。中值t_{max}不随IMB-1018972剂量的增加而增加。

[0558] ●在SAD部分或MAD部分期间,任何受试者均未达到男性为417,733纳克·小时/毫升并且女性为652,849纳克·小时/毫升的IMB-1028814血浆暴露的预定停止标准。

[0559] ●在禁食条件下,单次口服50至400 mg范围内的IMB-1018972剂量后,IMB-1028814和曲美他嗪的全身暴露与C_{max}、AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}成剂量比例。

[0560] ●施用单个剂量的150 mg IMB-1018972后,没有从IMB-1028814暴露参数AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}中观察到食物影响的证据。然而,相对于在禁食条件下施用,在进食条件下施用单个剂量的150 mg IMB-1018972后,C_{max}降低大约36%。

[0561] ●施用单个剂量的150 mg IMB-1018972后,没有从曲美他嗪暴露参数C_{max}、AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}中观察到食物影响的证据。

[0562] ●在施用50 mg至400 mg范围内的单次口服剂量的IMB-1018972后48小时内,该剂量的平均3.99%至5.74%作为IMB-1028814通过尿液排泄出,并且该剂量的平均23.11%至32.55%作为曲美他嗪在尿液中排泄出。

[0563] ●在施用单次口服剂量的35 mg曲美他嗪后48小时内,该剂量的平均54.47%作为曲美他嗪从尿液中排泄出。

[0564] ●在进食条件下每天两次给药150 mg和50 mg IMB-1018972持续14天后,没有观察到IMB-1028814的相关累积(150 mg和50 mg的R_{ac}分别为1.18和1.10),并且曲美他嗪的累积适中(150 mg和50 mg的R_{ac}分别为1.63和1.89)。

[0565] 总体

鉴于IMB-1018972代谢物IMB-1028814和曲美他嗪在此单剂量和多剂量FIH研究中的阳性风险/收益概况以及观察到的PK特性,有必要对IMB-1018972进行进一步的临床开发。

[0566] 实例2

简要研究总结

用于评价式(X)化合物对患有2型糖尿病的肥胖患者的心肌能量和代谢的影响的药效学研究。

[0567] 目的

主要目的是评价200 mg的式(X)对静息和应激心肌能量(PCr/ATP)的影响。其它目的包含:评价代谢应答,尤其是使用超极化 ^{13}C -丙酮酸盐MRS评价对PDH通量的影响,作为化合物促进葡萄糖氧化的能力的量度;评估对心脏收缩和舒张功能的影响,如通过心脏磁共振(CMR)和经胸超声心动图(TTE)测量的;测量对心肌脂肪变性的影响。

[0568] 设计和治疗

这是一项由20名BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 的患有2型糖尿病的患者群体组成的随机研究。前五名患者接受持续四周的治疗;随后的15名患者(患者6-20)接受持续八周的治疗(其中有五名患者prn)。十名患者出现超极化 ^{13}C -丙酮酸盐MRS。

[0569] 初步安全性数据

图52详细示出了随机分配参与者的初步基线特性。图53详细示出了完成者的初步基线特性。图54详细示出了截至数据截止日期9月20日的不良事件。十九名患者服用药物的时间为大约一周至八周。无SAE。七名受试者报告了九种不良事件。两名受试者出现三种与药物相关的AE。所有AE的严重程度均为轻微或中等。未报告潮红。总体而言,化合物的耐受性良好。

[0570] 初步药效动力学数据

对来自该研究的中期数据的分析证实,式(X)化合物是稳健的代谢调节剂,有证据支持靶参与和概念化为心脏线粒体调节剂(cardiac mitotrope),即,一种作用机制影响心脏能量并有可能改善心肌性能的药剂。中期数据的主要结果包含:

●在来自4周和8周群组的综合数据中,患有2型糖尿病的肥胖患者的心脏能量(PCr/ATP)显著且有意义地增加。

[0571] ○4周($n = 5$)群组的能量应答似乎比8周($n = 8$)群组的能量应答更大。这可以通过群组之间的差异来解释。

[0572] ○图55详细示出了4周和8周群组的静息PCr/ATP组合。

[0573] ●在HbA1c $>6.0\%$ 、 6.5% 或 7% 的患者中,PCr/ATP应答似乎更大。因此,HbA1c似乎是心脏能量应答的预测因子。如果得到证实,这些数据将指导未来糖尿病患者研究中的患者选择,例如,在患有射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者中。

[0574] ●那些在基线成像时心肌能量受损更严重的患者经历了最大的绝对PCr/ATP应答,即,能量不足越严重,线粒体调节应答(mitotropic response)就越大。

[0575] ●在几乎所有受试者中,心肌甘油三酯的降低都证明了心肌脂肪变性的显著减少。图56。图61中详细示出了心肌甘油三酯的变化相对于基线心肌甘油三酯和基线HbA1c的相关性分析。

[0576] ●心肌甘油三酯(TG)降低幅度最大的患者的PCr/ATP的变化往往较小。图63中详细示出了PCr/ATP变化与心肌甘油三酯(变化绝对值和%)变化的相关性分析,并在图64中去除单个异常值。

[0577] ●突出了这一点的临床相关性,已知心肌TG含量与2型糖尿病的LV舒张功能受损

独立地相关,这是HFpEF中的心脏功能受损的关键因素。

[0578] ●式(X)化合物的作用具有降低脂毒性的潜力,以支持糖尿病性心肌的更好功能以及由此推断的与心肌脂肪变性相关的其它状态。

[0579] ●短期施用式(X)与显著的体重减轻相关,与延伸到心脏以外的快速药理作用一致。图57。

[0580] ●基线HbA1c较高(即,基线葡萄糖稳态紊乱较大)的人的体重减轻幅度更大。图60中详细示出了体重的变化和基线HbA1C以及PCr/ATP的变化的相关性分析。图62中详细示出了体重的变化与心肌甘油三酯的变化的相关性分析。

[0581] ●与基于文献的预期相反,在该初步数据集中,较高的基线HbA1c与较低的心肌甘油三酯相关。

[0582] ●基线HbA1c和使用式(X)的HbA1c的减少与心肌PCr/ATP的增加呈正相关,其中大于6.0%、6.5%或7%的基线HbA1c的截止值是PCr/ATP(即,能量)应答的预测因子。图58。

[0583] ●心肌甘油三酯的变化并不显著,其中仅有弱反相关 $p = 0.7177, r = 0.13$ 。图59。

[0584] ●图65中详细示出了基线心肌甘油三酯与HbA1的相关性分析和其它比较图。

[0585] 通过引用的方式并入

在本公开通篇中已经参考并且引用了其它文献,如专利、专利申请、专利公开、杂志、书籍、论文、网页内容。所有此类文档在此出于所有目的以全文引用的方式并入本文中。

[0586] 等效物

对于本领域的技术人员而言,根据本文档的全部内容(包含对本文所引用的科学文献和专利文献的参考),对本发明的各种修改以及本发明的除了在本文中示出且描述的实施例之外的许多另外的实施例将变得显而易见。本文的主题含有可以适应于在本发明的各个实施例和其等效物中实践本发明的重要信息、例示和指导。

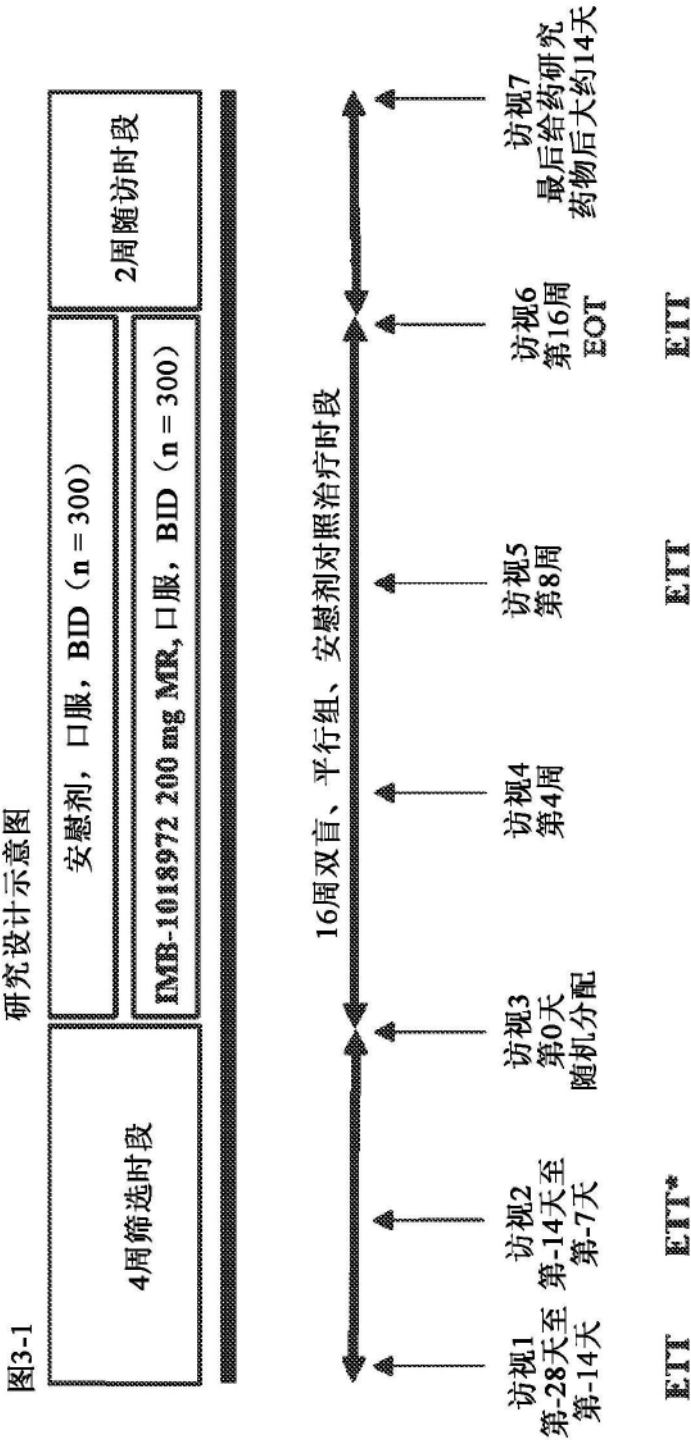


图1

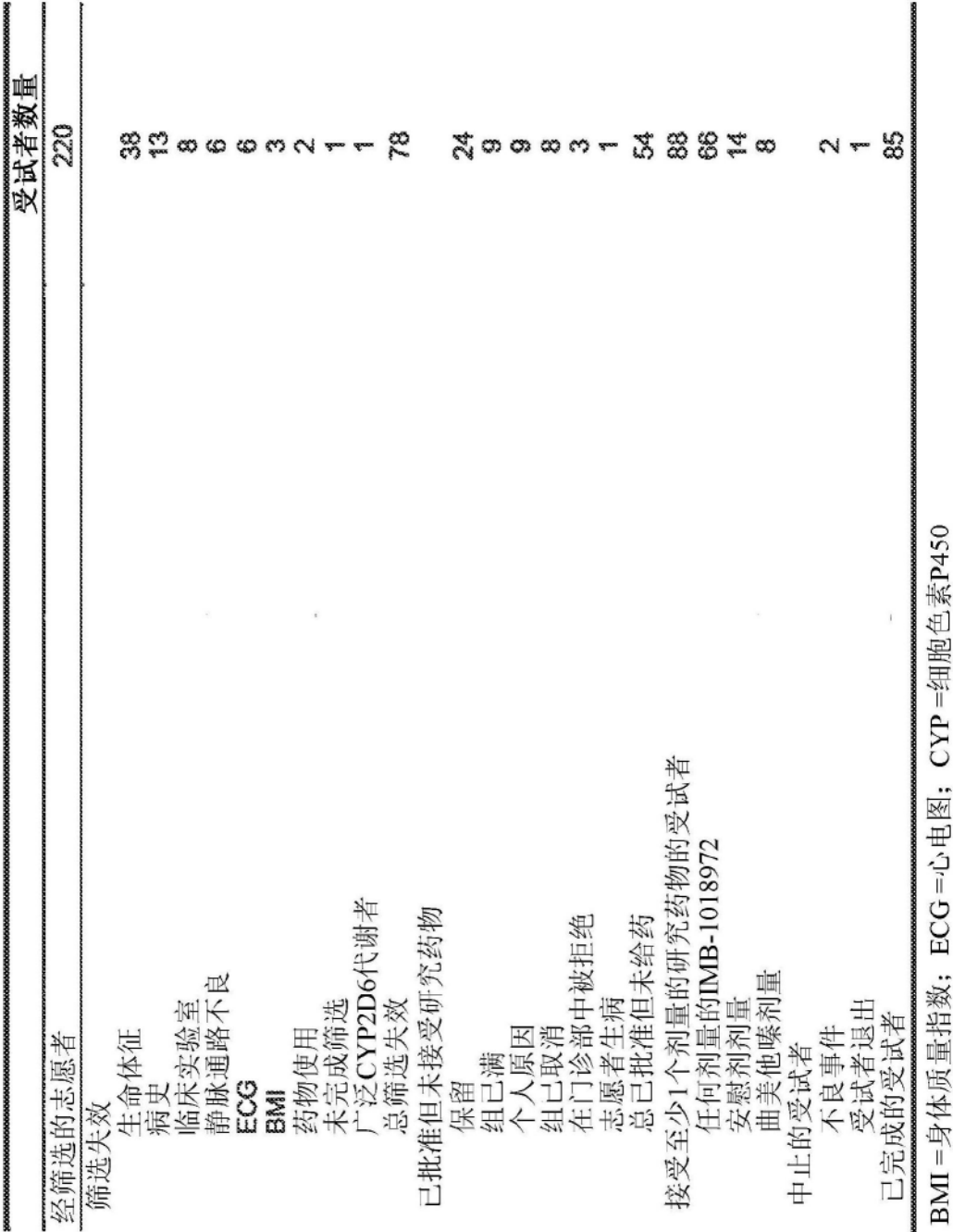


图2

访视	筛选	评估时段					随访
		治疗前		治疗	治疗后		
研究日	第-35天至第-1天	第-1天	第1天 (给药前)	第1天	第2天	第3天	10至17 (最后的PK血液样品后7至14天)
限制		X	X	X	X	X	
走动的	X						X
入院		X					
出院						X	
知情同意书	X						
病史	X						
人口统计学	X						
身体检查 ^a	X	X				X	X
身高、体重和BMI计算	X						
血清学 (HBsAg、抗HCV和抗HIV 1和2)	X						
毒品和酒精筛查	X	X					
血清妊娠测试 (仅女性)	X	X					X
临床实验室 ^b	X	X			X		X
12导联ECG ^c	X	X				X	X
生命体征 ^d	X	X				X	X
资格检查	X	X	X				
研究药物施用 ^e				X			
血液采样用于PK ^f			X	X	X	X	
尿液收集用于PK ^g		X	X	X	X	X	
既往和伴随用药	X	X	X	X	X	X	X
不良事件监测 ^h		X	X	X	X	X	X
血液采样用于基因分型 ⁱ			X				

图3

访视 ^b	筛选	评估时段 ^a					随访
		第-1天	第1天 (给药前)	第1天	第2天	第3天	
研究日	第-35天至 第-1天						10至17 最后的PK血液样品 后7至14天)
限制		X	X	X	X	X	
走动的	X						X
入院		X					
出院						X	
知情同意书	X						
病史	X						
人口统计学	X						
身体检查 ^c	X	X				X	X
身高、体重和BMI计算	X						
血清学 (HBsAg、抗HCV和抗HIV 1和2)	X						
毒品和酒精筛查	X	X					
血清妊娠测试 (仅女性)	X	X			X		X
临床实验室 ^d	X	X					X
第A1组、第A2组、第A3组和第A4组的12导联 ECG (仅第一时段) ^e		X	X	X	X	X	X
第A4组的12导联ECG (仅第二时段) ^e			X	X	X		
连续心脏监测 (遥测; 不在FE第A4组的第二 时段中) ^f			X	X	X		
生命体征 ^g	X	X	X	X	X	X	X
资格检查	X	X	X	X			
随机分配			X				
研究药物施用 ^h				X			
血液采样用于PK ⁱ			X	X	X	X	
尿液收集用于PK (不在FE第A4组的第二 时段中) ^j		X	X	X	X	X	
既往和伴随用药	X	X	X	X	X	X	X
不良事件监测 ^k		X	X	X	X	X	X
血液采样用于基因分型 ^l			X ^o				

图4

访视 ^a	评估时段																			
	筛选	治疗前		治疗												治疗后		随访		
		-1	1 (给药前)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		15	16
研究日	-35至-1																			23至30 (最后的PK 血液样品后 7至14天)
限制		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
走动的	X																			X
入院		X																		
出院																		X		
知情同意书	X																			
病史	X																			
人口统计学	X																			
身体检查 ^b	X	X																		X
身高、体重和BMI计算	X																			
血清学 (HBsAg、抗HCV和抗HIV 1和2)	X																			
毒品和酒精筛查	X	X																		
血清妊娠测试 (仅女性)	X	X																		X
临床实验室 ^c	X	X																X		X
12导联ECG ^d	X	X		X	X													X		X
连续心脏监测 (遥测) ^e			X	X													X	X		
生命体征 ^f	X	X	X	X													X	X		X
资格检查	X	X	X																	
随机分配			X																	
研究药物施用 ^g				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
血液采样用于PK ^h			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
既往和伴随用药	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
不良事件监测 ⁱ		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液采样用于基因分型			X																	

图5

	IMB-1018972 安慰剂 (合并的) (N=8) n (%)	50 mg IMB-1018972 禁食 (N=6) n (%)	150 mg IMB-1018972 禁食 (N=6) n (%)	400 mg IMB-1018972 禁食 (N=6) n (%)	150 mg IMB-1018972 禁食-进食 (N=6) n (%)	35 mg 曲美他嗪 禁食 (N=8) n (%)	总 IMB-1018972 (N=24) n (%)
随机分配的 安全性集	8 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	8 (100%)	24 (100%)
药代动力学集	8 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	8 (100%)	24 (100%)
已完成研究	0 (0%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	8 (100%)	24 (100%)
中止研究	8 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	4 (66.7%)	8 (100%)	22 (91.7%)
中止的原因	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.3%) [#]	0 (0%)	2 (8.3)
不良事件					1 (16.7)		1 (4.2)
受试者退出					1 (16.7)		1 (4.2)

AE=不良事件; FE=食物效应; N=受试者总数; n=受试者数量; SAD=单次递增剂量; SAE=严重不良事件
#: 一名受试者在FE小组的第1时段中因SAE而中止, 并且1名受试者在FE小组的第2时段中撤回同意
注: 百分比计算为(n/N) * 100%

图6

	IMB-1018972 q12h安慰剂 进食 (合并的) (N=6) n (%)	150 mg q12h IMB-1018972 进食 (N=9) n (%)	50 mg q12h IMB-1018972 进食 (N=9) n (%)	总 IMB-1018972 (N=18) n (%)
随机分配的	6 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	18 (100%)
安全性集	6 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	18 (100%)
药代动力学集	0 (0%)	9 (100%)	9 (100%)	18 (100%)
已完成研究	6 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	18 (100%)

MAD = 多次递增剂量; N = 受试者总数; n = 受试者数量; q12h = 每12小时
注: 百分比计算为(n/N) * 100%

图7

参数	统计/类别	IMB-1018972 安慰剂 (合并的) (N=8)	50 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	150 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	400 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	150 mg IMB-1018972 禁食-进食 (N=6)	35 mg 曲美他嗪 禁食 (N=8)	总 IMB-1018972 (N=24)
年龄 (岁)	平均值 (SD)	46 (18)	46 (20)	29 (15)	44 (20)	29 (11)	32 (17)	37 (18)
	中值	55	48	22	51	27	24	29
	最小值-最大值	23-62	24-64	19-59	19-65	18-49	20-65	18-65
体重 (kg)	平均值 (SD)	69.5 (6.2)	70.1 (10.6)	79.1 (20.5)	67.2 (6.3)	72.8 (7.5)	71.3 (11.3)	72.3 (12.5)
	中值	69.4	71.4	74.3	66.2	72.8	68.0	71.1
	最小值-最大值	60.8-79.7	50.7-82.3	55.4-109.2	57.8-74.9	61.1-83.7	54.7-87.4	50.7-109.2
身高 (cm)	平均值 (SD)	174 (9)	167 (5)	171 (14)	170 (10)	172 (8)	173 (8)	170 (10)
	中值	172	168	173	169	172	172	170
	最小值-最大值	165-190	157-170	149-191	159-185	162-187	160-183	149-191
BMI (kg/m ²)	平均值 (SD)	23.0 (2.0)	25.2 (2.9)	26.6 (3.0)	23.4 (2.3)	24.6 (3.2)	23.7 (2.5)	24.9 (2.9)
	中值	23.2	25.4	26.0	24.3	24.8	23.7	24.5
	最小值-最大值	19.6-25.3	20.6-29.2	23.1-30.3	19.5-25.9	20.4-28.3	19.4-26.7	19.5-30.3
性别, n (%)	女性	5 (62.5%)	6 (100%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	5 (62.5%)	16 (75.0%)
	男性	3 (37.5%)		1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (37.5%)	6 (25.0%)
种族, n (%)	西班牙裔或拉丁裔	8 (100%)	6 (100%)	1 (16.7%)			1 (12.5%)	1 (4.2%)
	非西班牙裔或拉丁裔			5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)	7 (87.5%)	23 (95.8%)
人种, n (%)	亚洲人	1 (12.5%)						
	黑人种或非裔美国人		1 (16.7%)				1 (12.5%)	1 (4.2%)
	多人种的							
	夏威夷原住民或其它太平洋岛民					1 (16.7%)		1 (4.2%)
	白人种	7 (87.5%)	5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	7 (87.5%)	22 (91.7%)

BMI = 身体质量指数; FE = 食物效应; Max = 最大值; Min = 最小值; N = 受试者数量; SAD = 单次递增剂量
PK集的汇总与安全集减去合并的安慰剂组的汇总相同
年龄、身高、体重和BMI是在筛选时确定的

图8

IMB-1018972 q12h					总
参数	统计/类别	安慰剂 进食 (N=6)	150 mg q12h IMB-1018972 进食 (N=9)	50 mg q12h IMB-1018972 进食 (N=9)	IMB-1018972 (N=18)
年龄 (岁)	平均值 (SD)	38 (13)	44 (14)	40 (17)	42 (15)
	中值	33	49	41	45
	最小值-最大值	27 - 61	27 - 62	18 - 64	18 - 64
体重 (kg)	平均值 (SD)	82.0 (18.0)	75.2 (13.3)	80.0 (10.9)	77.6 (12.0)
	中值	84.9	79.3	77.6	78.5
	最小值-最大值	50.7 - 102.0	53.7 - 93.5	67.3 - 96.8	53.7 - 96.8
身高 (cm)	平均值 (SD)	174 (9)	172 (9)	173 (8)	173 (8)
	中值	175	174	176	175
	最小值-最大值	163 - 186	161 - 181	161 - 184	161 - 184
BMI (kg/m ²)	平均值 (SD)	26.7 (4.0)	25.2 (2.6)	26.7 (2.7)	25.9 (2.7)
	中值	28.2	25.7	25.9	25.8
	最小值-最大值	19.1 - 29.7	20.7 - 28.5	23.3 - 30.9	20.7 - 30.9
性别, n (%)	女性	3 (50.0%)	5 (55.6%)	4 (44.4%)	9 (50.0%)
	男性	3 (50.0%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9 (50.0%)
种族, n (%)	西班牙裔或拉丁裔		3 (33.3%)		3 (16.7%)
	非西班牙裔或拉丁裔	6 (100%)	6 (66.7%)	9 (100%)	15 (83.3%)
人种, n (%)	美洲印第安人或阿拉斯加原住民		2 (22.2%)		2 (11.1%)
	亚洲人	1 (16.7%)			
	黑色人种或非裔美国人	1 (16.7%)			
	多人种的	1 (16.7%)		1 (11.1%)	1 (5.6%)
	白色人种	3 (50.0%)	7 (77.8%)	8 (88.9%)	15 (83.3%)

BMI = 身体质量指数; MAD = 多次递增剂量; Max = 最大值; Min = 最小值; N = 受试者数量; q12h = 每12小时
PK集的汇总与安全性集减去合并的安慰剂组的汇总相同
年龄、身高、体重和BMI是在筛选时确定的

图9

组	受试者	治疗	每个受试者的 暴露总量	暴露的受试 者的数量
A1	102, 103, 104, 105, 106, 108	50 mg IMB-1018972 禁食	50 mg IMB-1018972	N=6
	101, 107	安慰剂	不适用	N=2
A2	109, 110, 111, 113, 115, 116	150 mg IMB-1018972 禁食	150 mg IMB-1018972	N=6
	112, 114	安慰剂	不适用	N=2
A3	117, 118, 119, 122, 123, 124	400 mg IMB-1018972 禁食	400 mg IMB-1018972	N=6
	120, 121	安慰剂	不适用	N=2
A4	126, 127, 128, 129, 132	时段1: 150 mg IMB-1018972 禁食 时段2: 150 mg IMB-1018972 进食	300 mg IMB-1018972	N=5
	131	时段1: 150 mg IMB-1018972 禁食	150 mg IMB-1018972	N=1
A5	125, 130	时段1: 安慰剂 禁食 时段2: 安慰剂 进食	不适用	N=2
	133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140	35 mg 曲美他嗪 禁食	35 mg 曲美他嗪	N=8

FE =食物效应; N =暴露的受试者的数量; SAD =单次递增剂量

图10

组	受试者	治疗	持续时间	每个受试者暴露于 IMB-1018972的 总量	暴露的受试者 的数量
B1	202, 203,	150 mg q12h IMB-1018972 进食	14天/ 27个剂量	4050 mg	N=9
	204, 206,				
	207, 208, 209, 210, 211				
B2	201, 205, 212	q12h安慰剂 进食	14天/ 27个剂量	不适用	N=3
	213, 215,				
	216, 217, 218, 219, 222, 223, 224				
	214, 220,	q12h安慰剂 进食	14天/ 14个剂量	不适用	N=3
	221				

MAD =多次递增剂量; N =暴露的受试者的数量; q12h =每12小时

图11

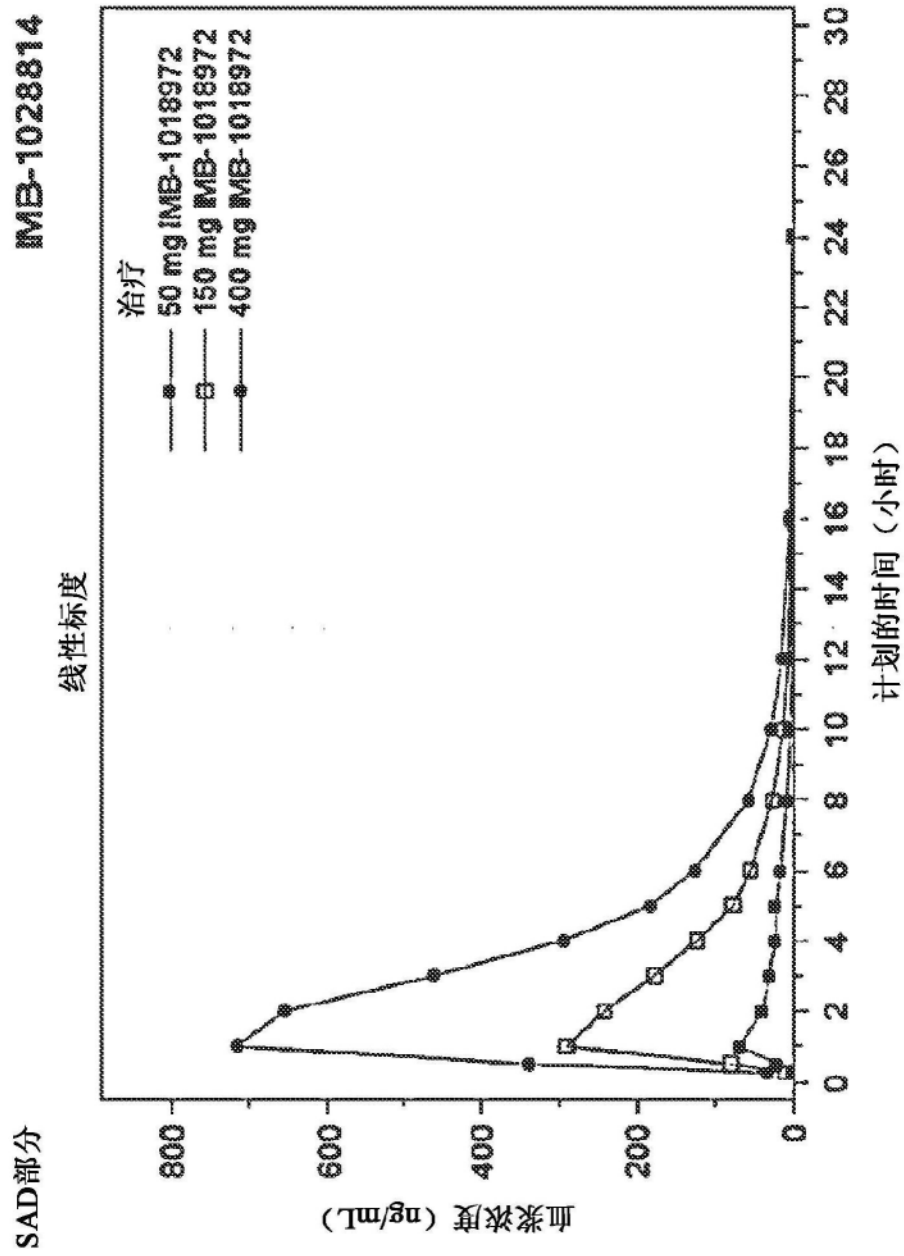


图12

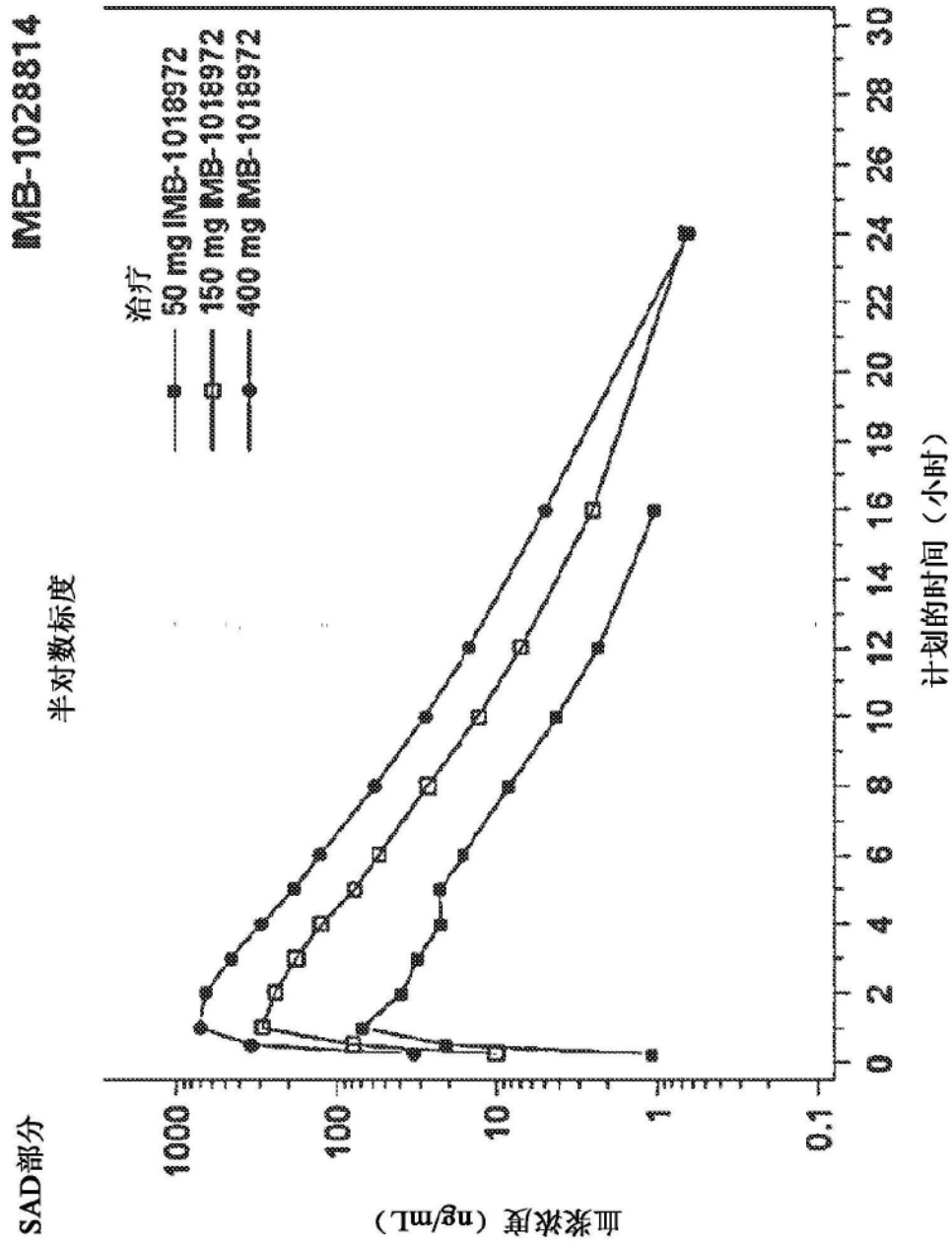


图13

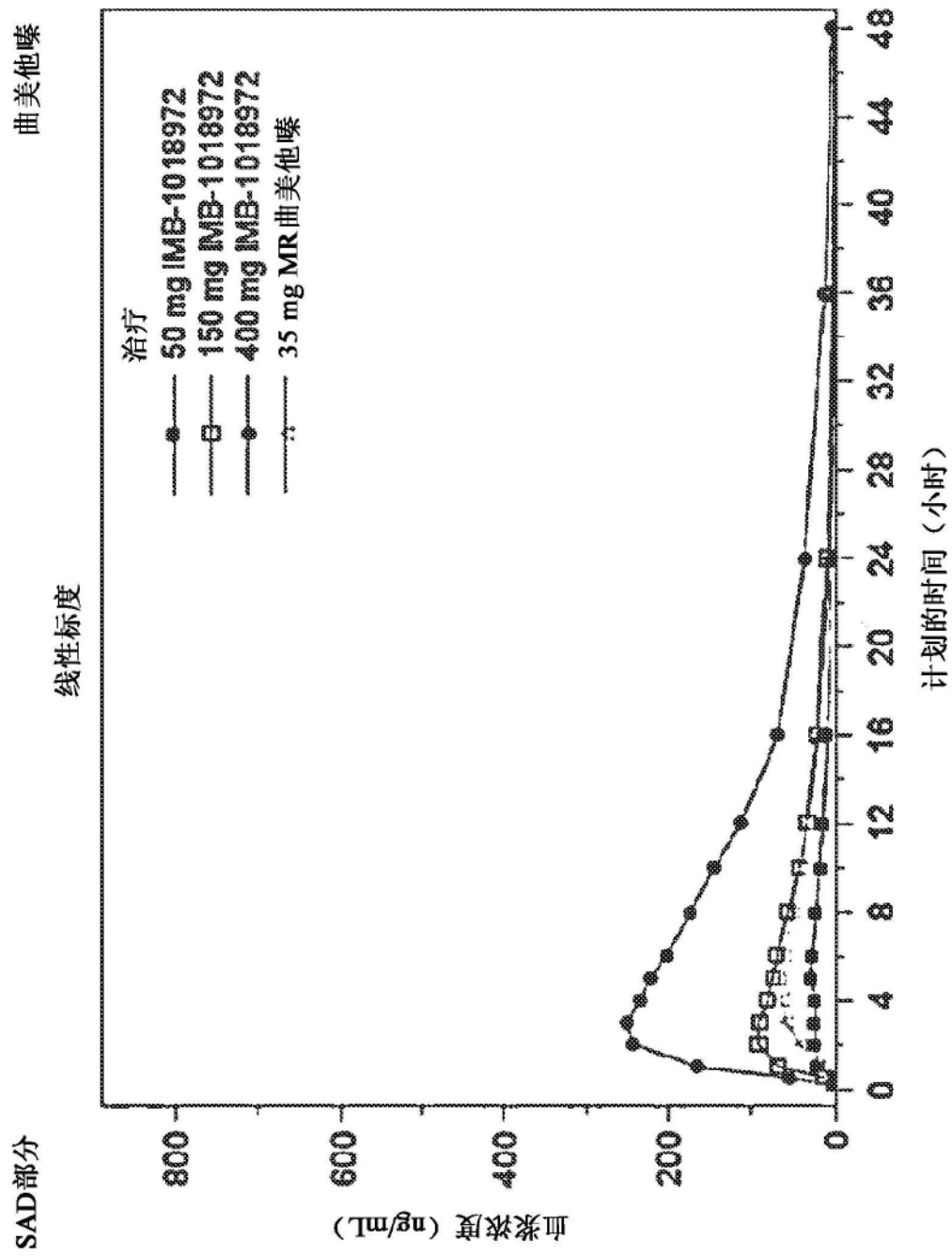


图14

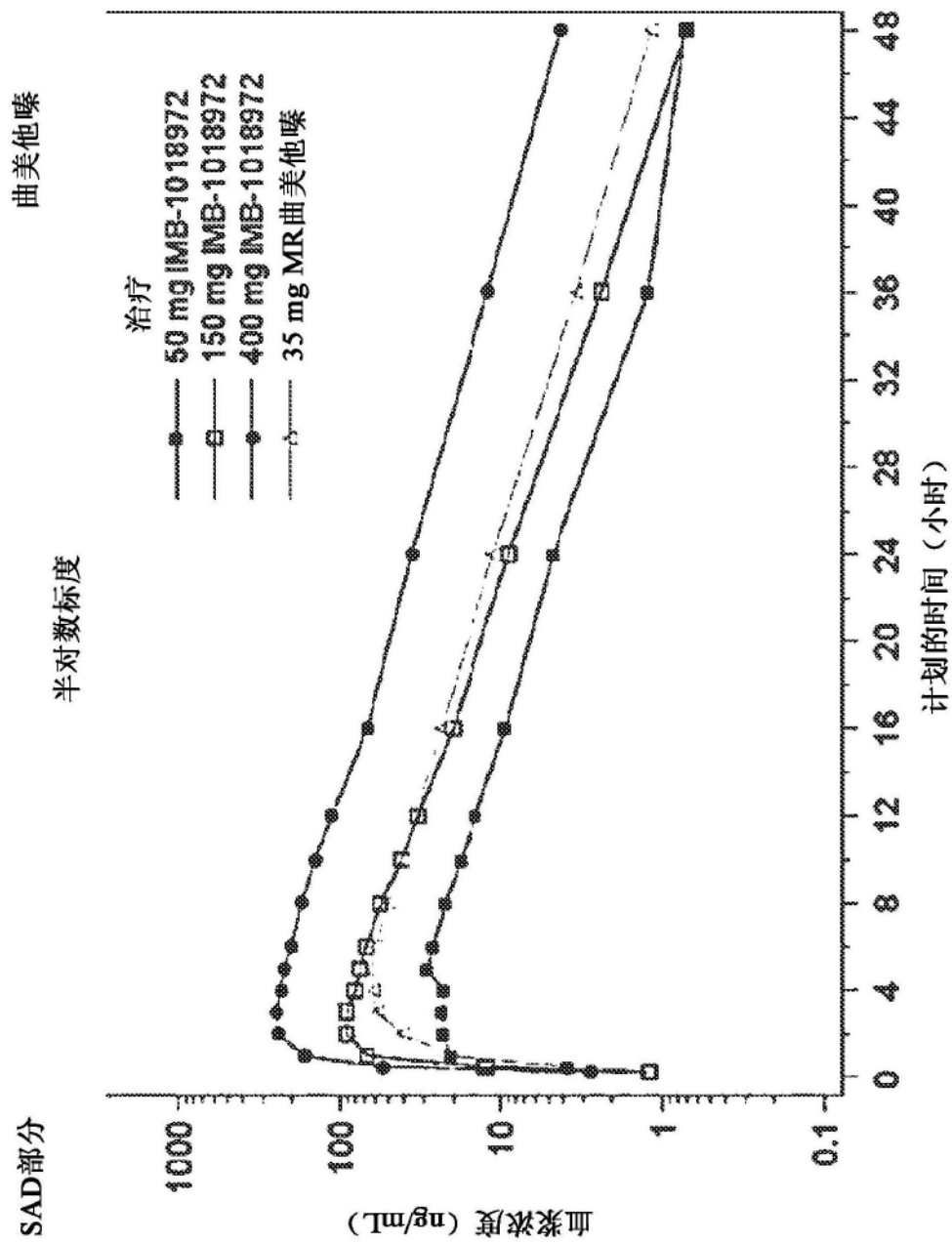


图15

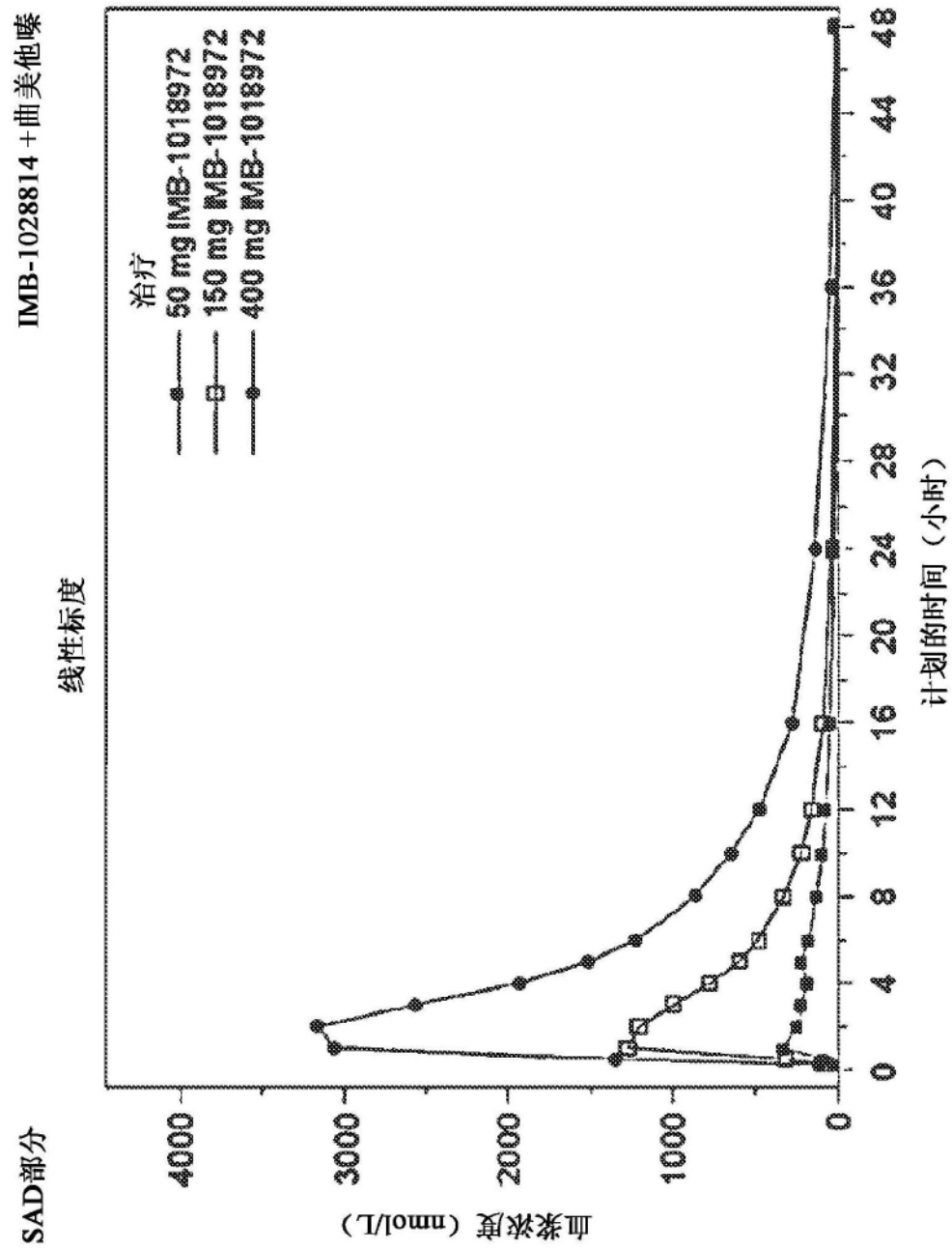


图16

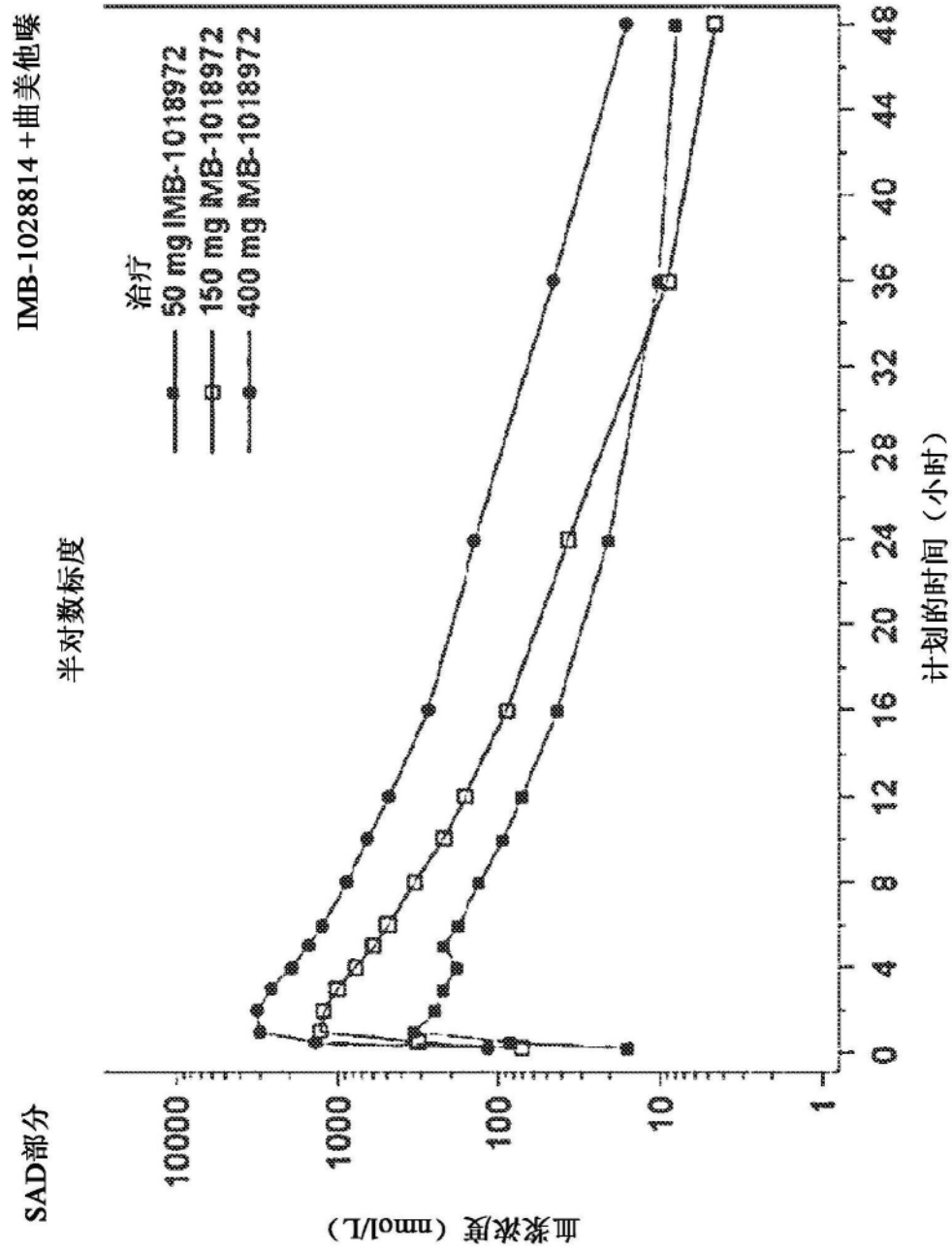


图17

参数	50 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	150 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	150 mg IMB-1018972 禁食-进食组) (N=6)	400 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	35 mg 曲美他嗪 禁食 (N=8)
IMB-1028814					
C _{max} (ng/mL)	104 (35.4 - 310)	319 (125 - 699)	275 (138 - 477)	870 (362 - 1370)	NA
t _{max} (h)	1.00 (0.50 - 5.00)	1.00 (0.50 - 3.00)	1.02 (0.50 - 1.02)	1.12 (0.50 - 2.02)	NA
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	290 (101 - 830)	1108 (502 - 1948)	754 (329 - 1490)	2795 (1243 - 4388)	NA
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	294 (103 - 837)	1112 (504 - 1952)	758 (332 - 1493)	2804 (1251 - 4398)	NA
t _{1/2} (h)	3.02 (1.63 - 5.51)	3.04 (2.05 - 4.50)	2.60 (1.71 - 4.47)	2.68 (2.21 - 3.22)	NA
CL/F (L/h)	170 (59.7 - 487)	135 (76.8 - 298)	198 (101 - 452)	143 (90.9 - 320)	NA
曲美他嗪					
C _{max} (ng/mL)	36.9 (16.5 - 61.5)	97.9 (51.1 - 164)	139 (79.2 - 203)	274 (134 - 471)	68.6 (49.2 - 131)
t _{max} (h)	2.00 (1.00 - 8.00)	2.00 (1.00 - 4.00)	1.51 (1.02 - 5.00)	2.01 (1.02 - 5.00)	5.00 (4.00 - 5.00)
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	424 (163 - 892)	1024 (561 - 1925)	1519 (1141 - 1995)	3305 (2097 - 4538)	912 (589 - 1451)
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	446 (174 - 967)	1038 (573 - 1934)	1541 (1149 - 2014)	3361 (2140 - 4584)	929 (595 - 1469)
t _{1/2} (h)	8.00 (5.67 - 13.3)	6.76 (5.19 - 9.65)	7.59 (6.54 - 9.99)	7.99 (6.69 - 9.60)	7.49 (5.10 - 11.4)
IMB-1028814 + 曲美他嗪					
C _{max} (nmol/L)	516 (308 - 1080)	1450 (880 - 2430)	1418 (984 - 2090)	3839 (2700 - 5430)	NA
t _{max} (h)	1.00 (0.50 - 5.00)	1.00 (1.00 - 3.00)	1.02 (1.02 - 2.00)	1.12 (0.50 - 2.02)	NA
AUC _{0-t} (nmol.h/L)	2970 (2030 - 4171)	8262 (6994 - 10291)	8538 (7417 - 10952)	22365 (19230 - 27678)	NA
AUC _{0-inf} (nmol.h/L)	3070 (2149 - 4449)	8305 (7049 - 10329)	8615 (7472 - 10993)	22561 (19386 - 28115)	NA
t _{1/2} (h)	7.49 (5.19 - 13.2)	6.30 (4.87 - 8.44)	7.47 (6.48 - 9.60)	7.80 (6.52 - 9.19)	NA

N=受试者数量; NA=不适用; PK=药代动力学; SAD=单次递增剂量
对于t_{max}, 呈现的是中值(范围), 而不是几何平均值(范围)

图18

分析物	PK 参数	斜率	95% CI		P值
			较低	较高	
IMB-1028814	C _{max} (ng/mL)	1.018	0.689	1.348	0.9094
	AUC ₀₋₁ (ng.h/mL)	1.088	0.738	1.439	0.6058
	AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	1.084	0.735	1.433	0.6241
曲美他嗪	C _{max} (ng/mL)	0.967	0.698	1.236	0.8026
	AUC ₀₋₁ (ng.h/mL)	0.988	0.735	1.240	0.9196
	AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	0.971	0.718	1.223	0.8125

PK =药代动力学

注：使用ln转换PK 参数的幂模型探索剂量比例

模型： $\ln(PK) = \ln(\beta_0) + \beta_1 \cdot \ln(\text{剂量}) + \varepsilon$ ，其中PK是被测的药代动力学参数（例如，C_{max}或AUC）， $\ln(\beta_0)$ 是y截距， β_1 是斜率（ β_1 值为1指示线性度），并且 ε 是误差项
针对斜率得出了点估计值和95% CI。斜率为1（即，含1的95% CI）意味着没有发现偏离剂量比例的证据

图19

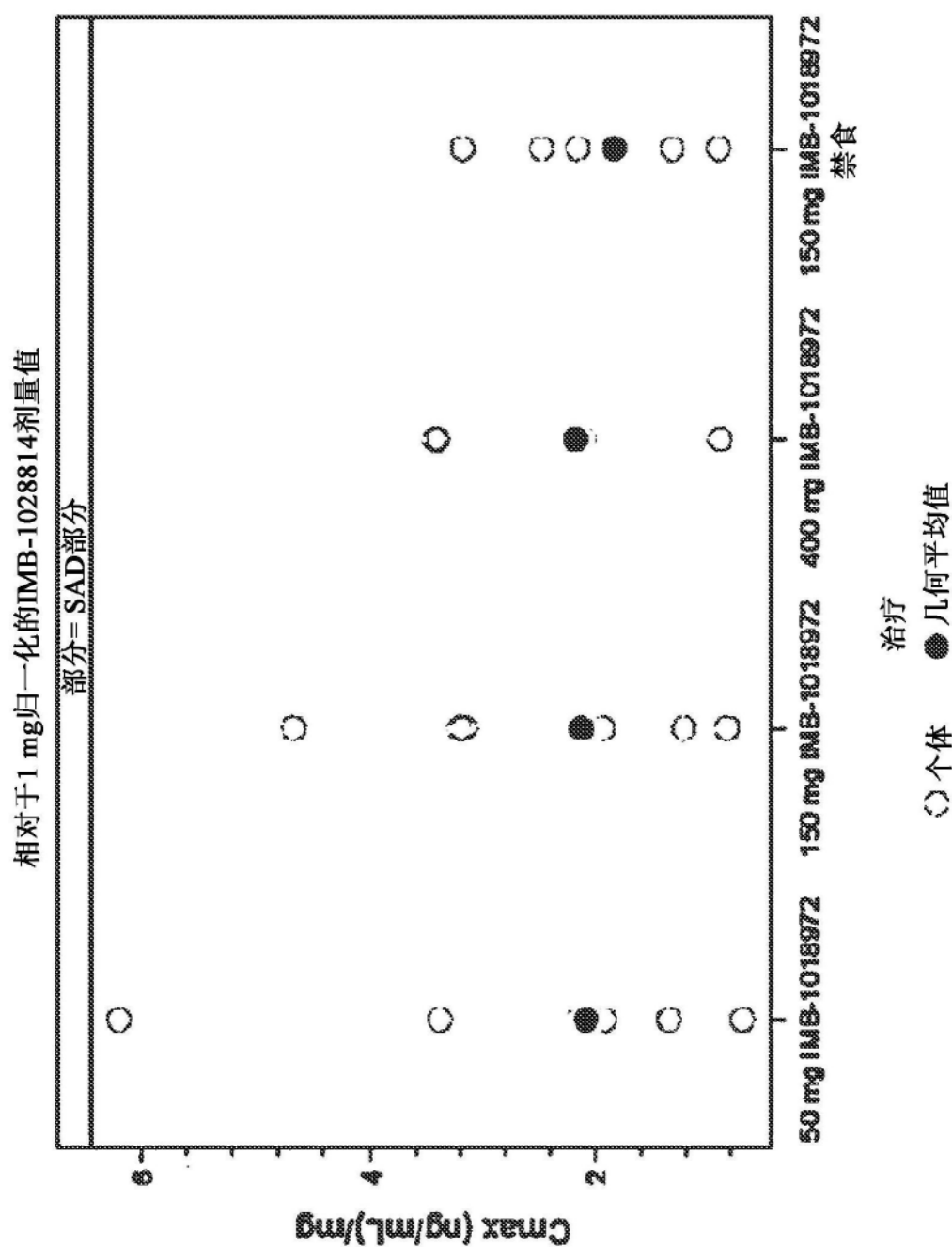


图20

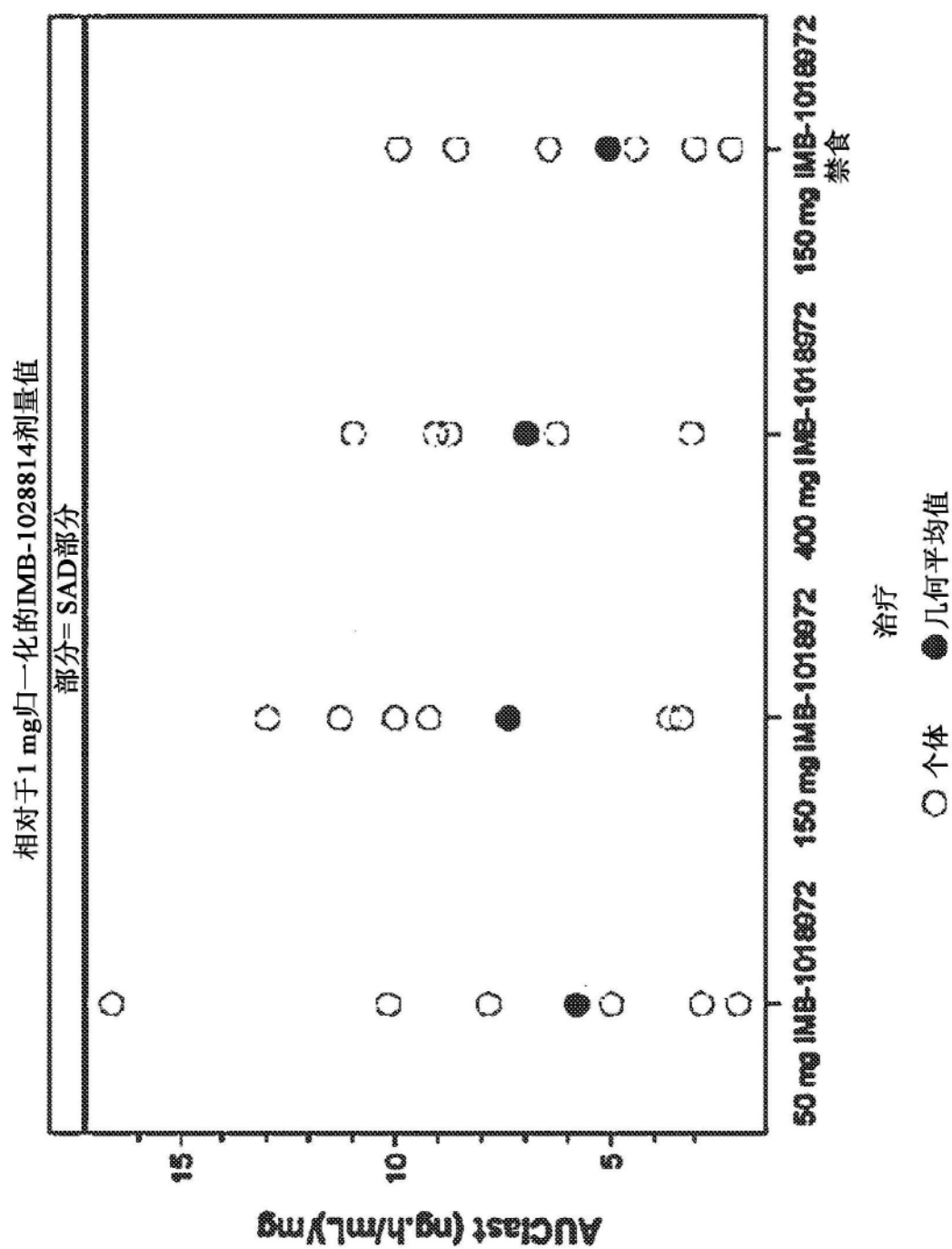


图21

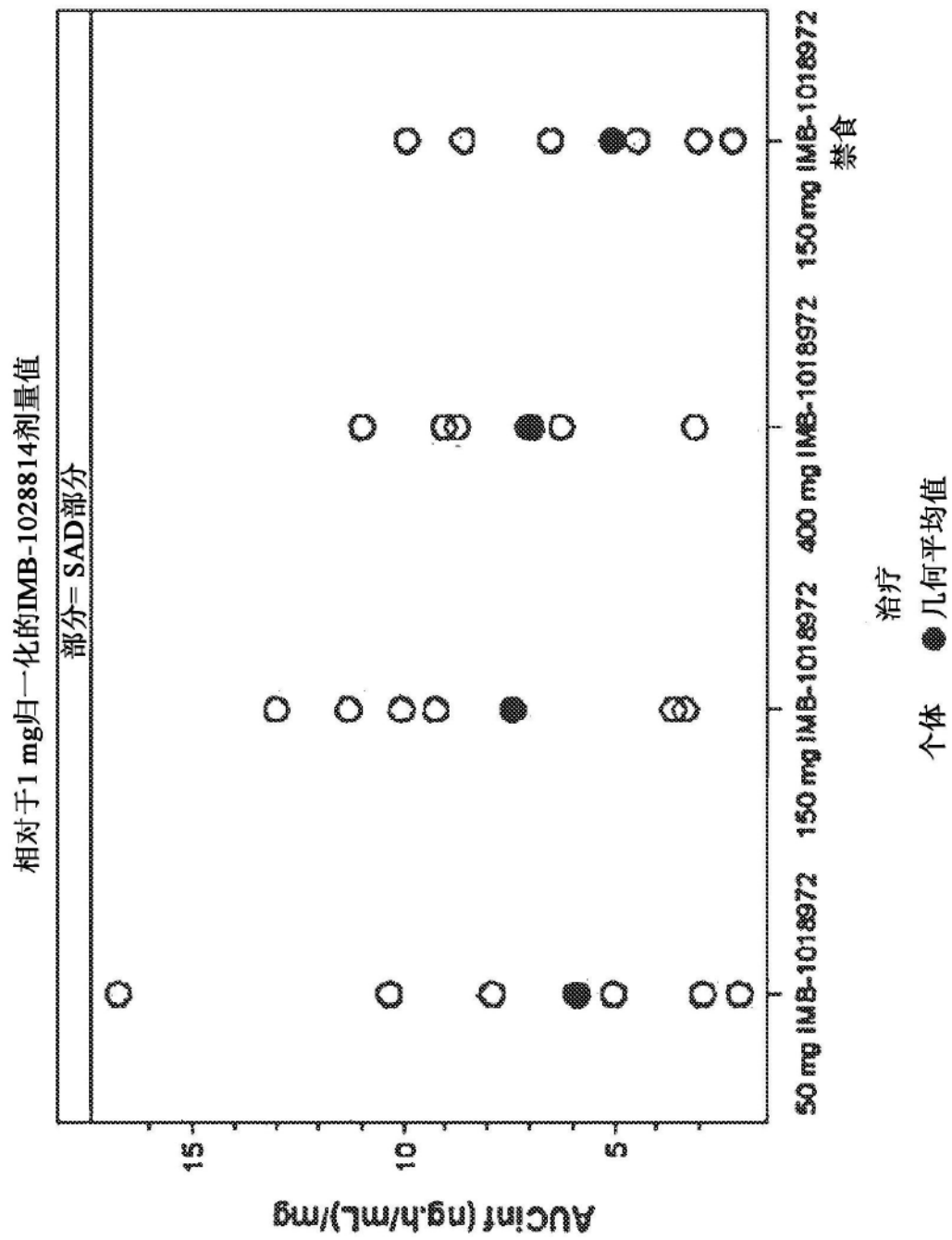


图22

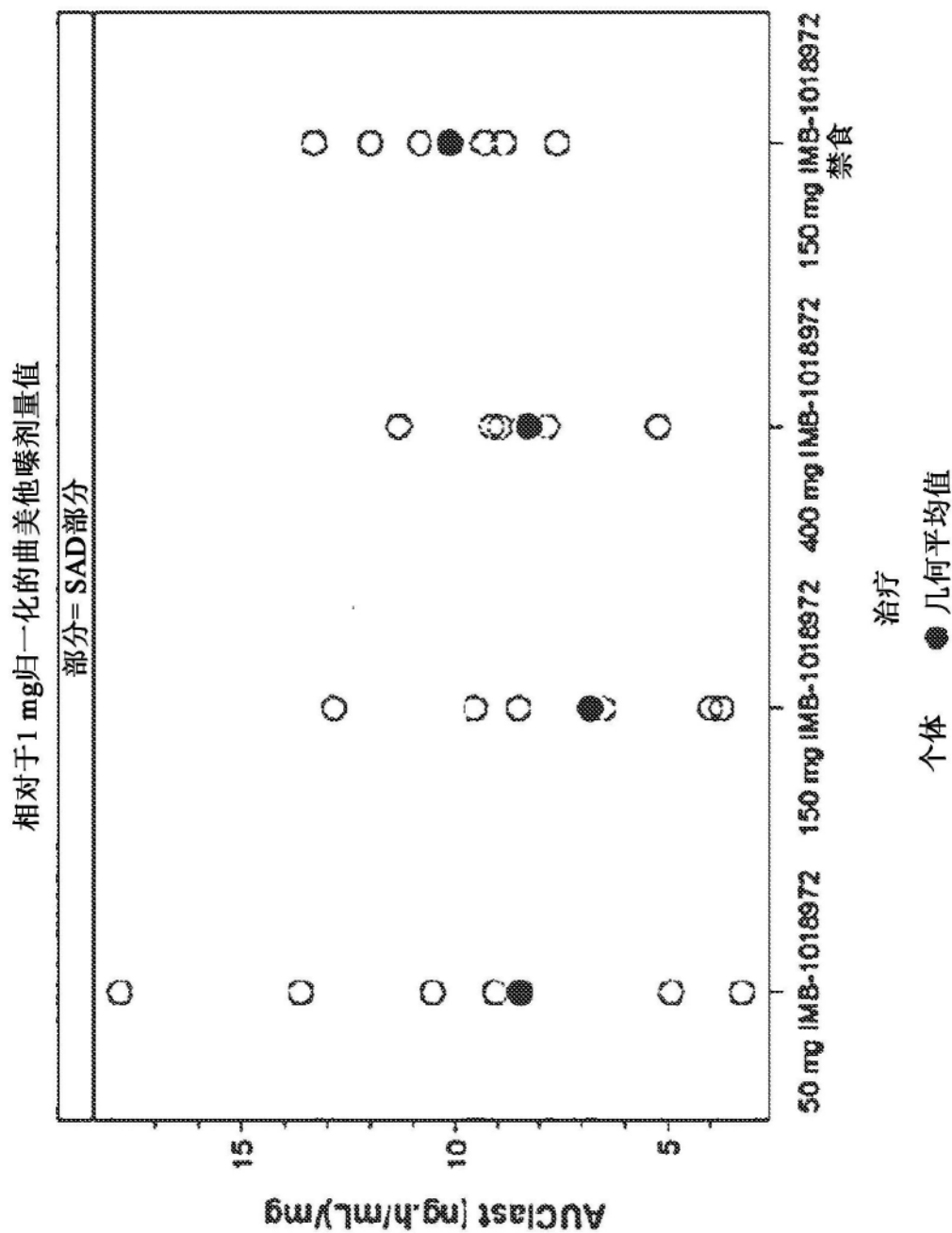


图24

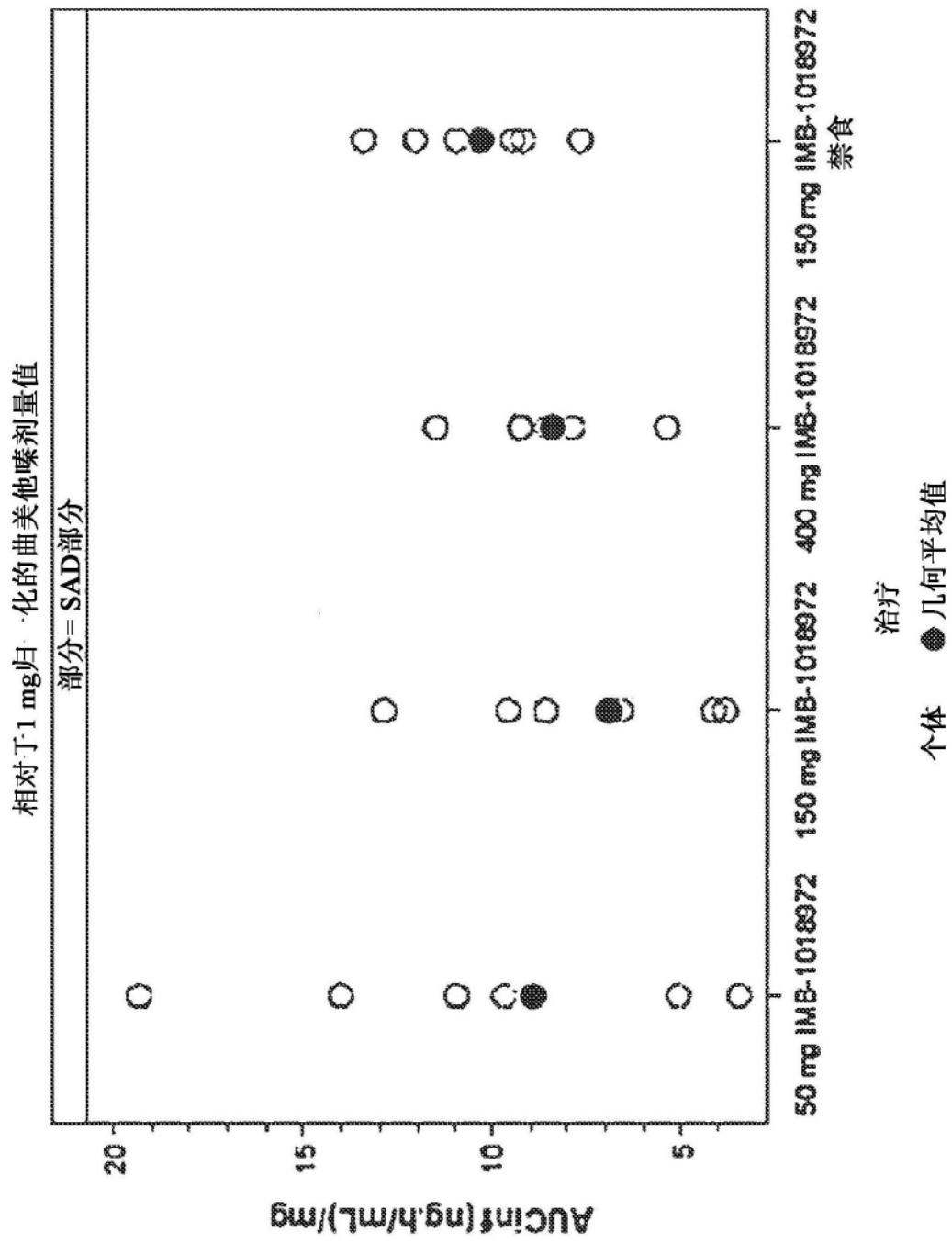


图25

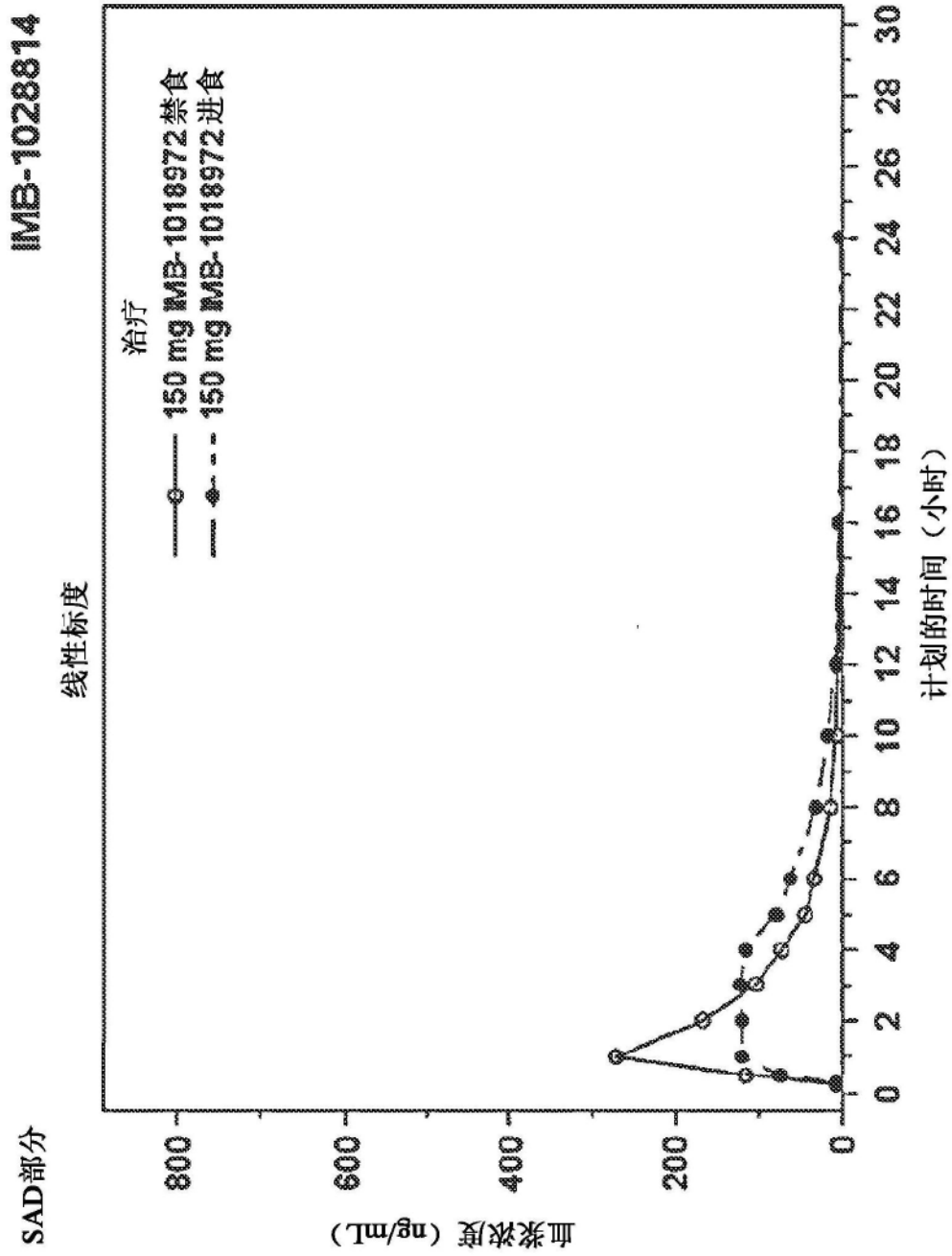


图26

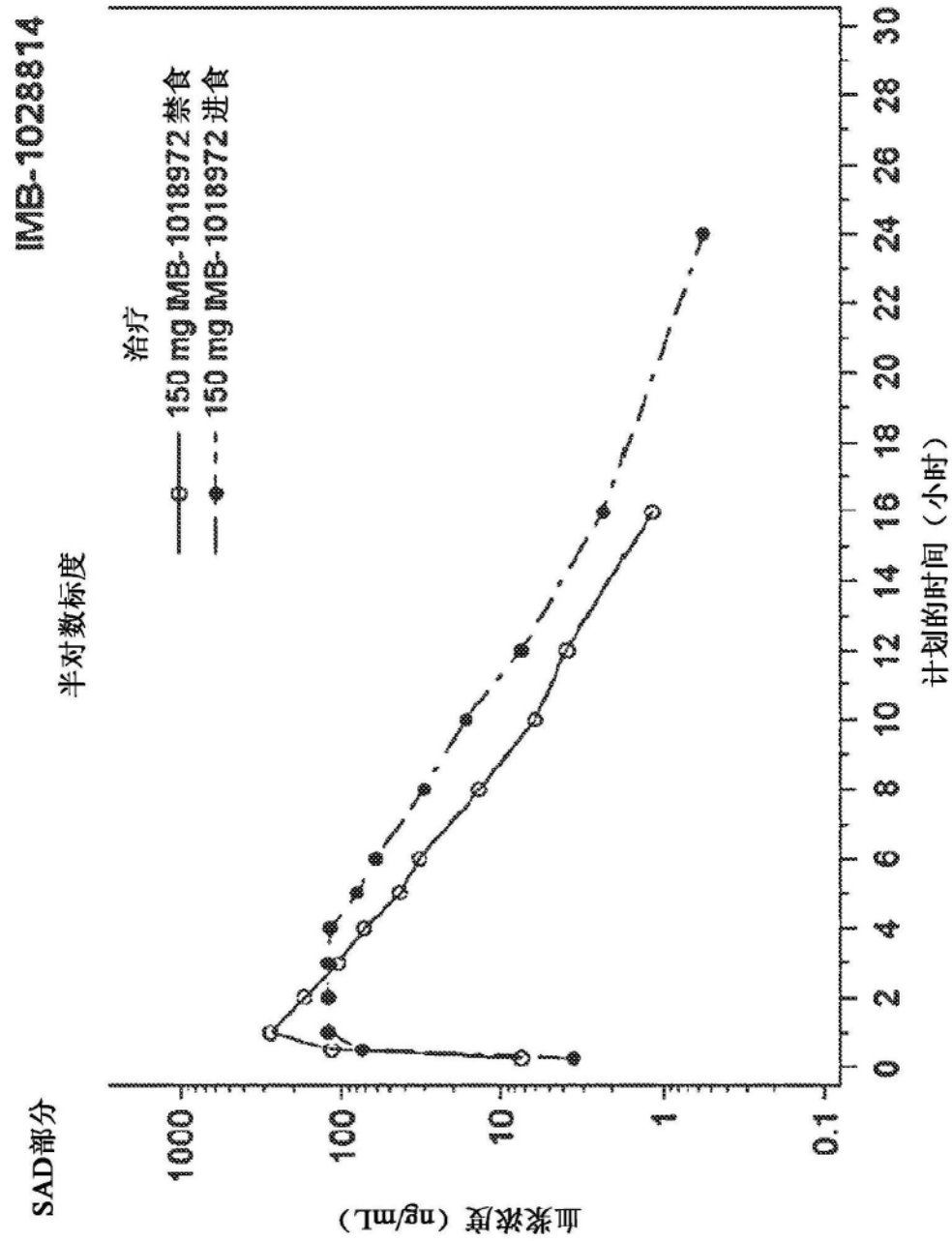


图27

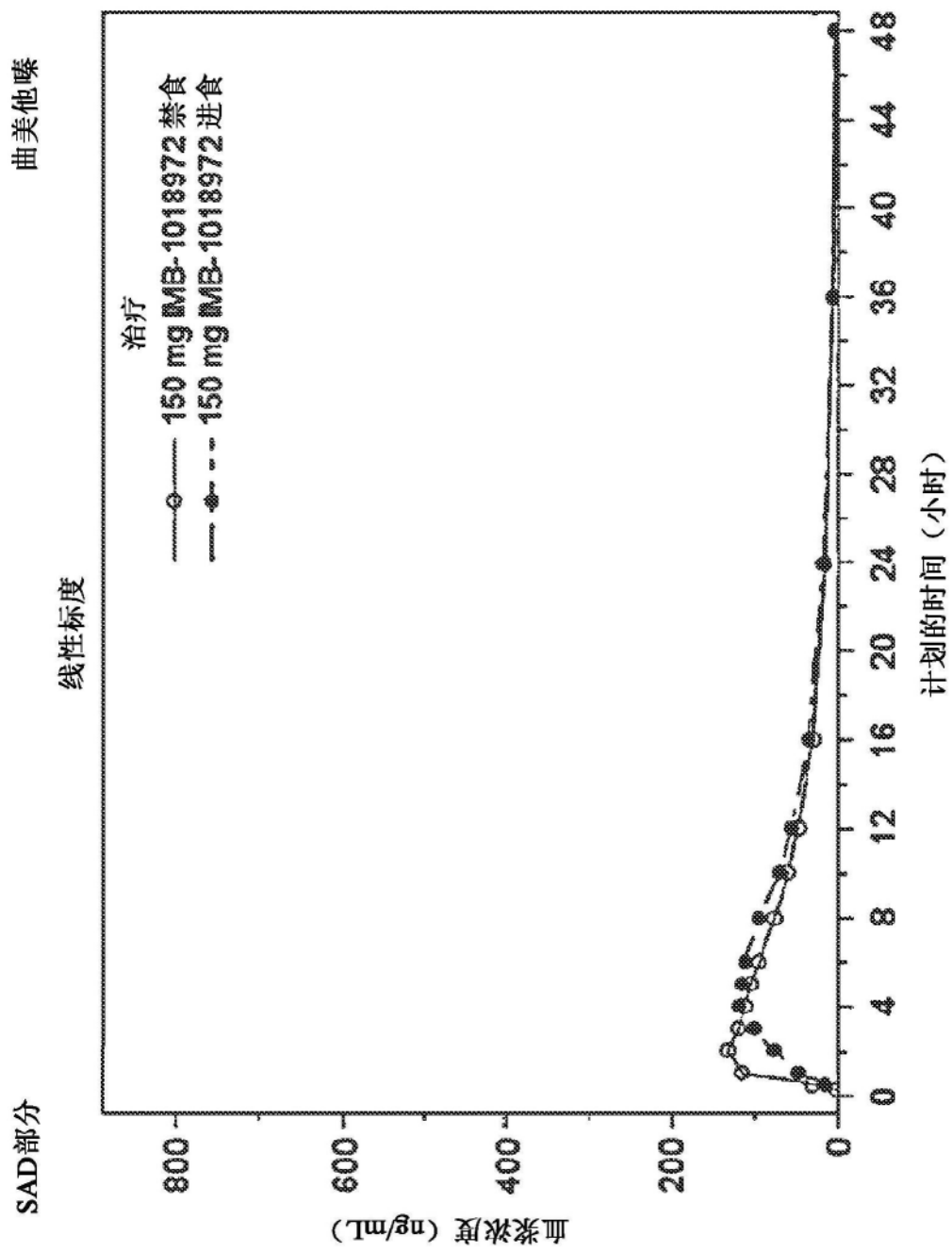


图28

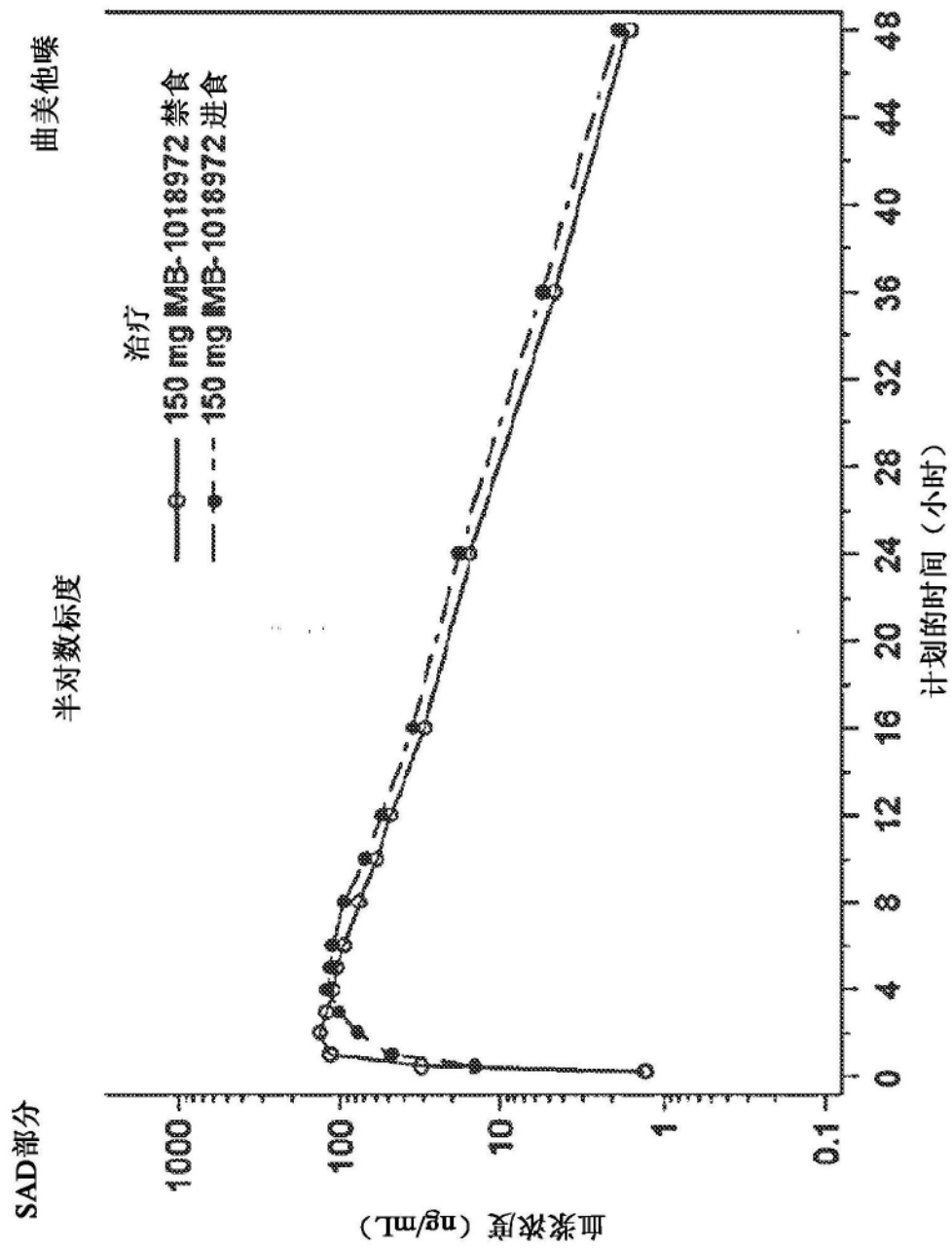


图29

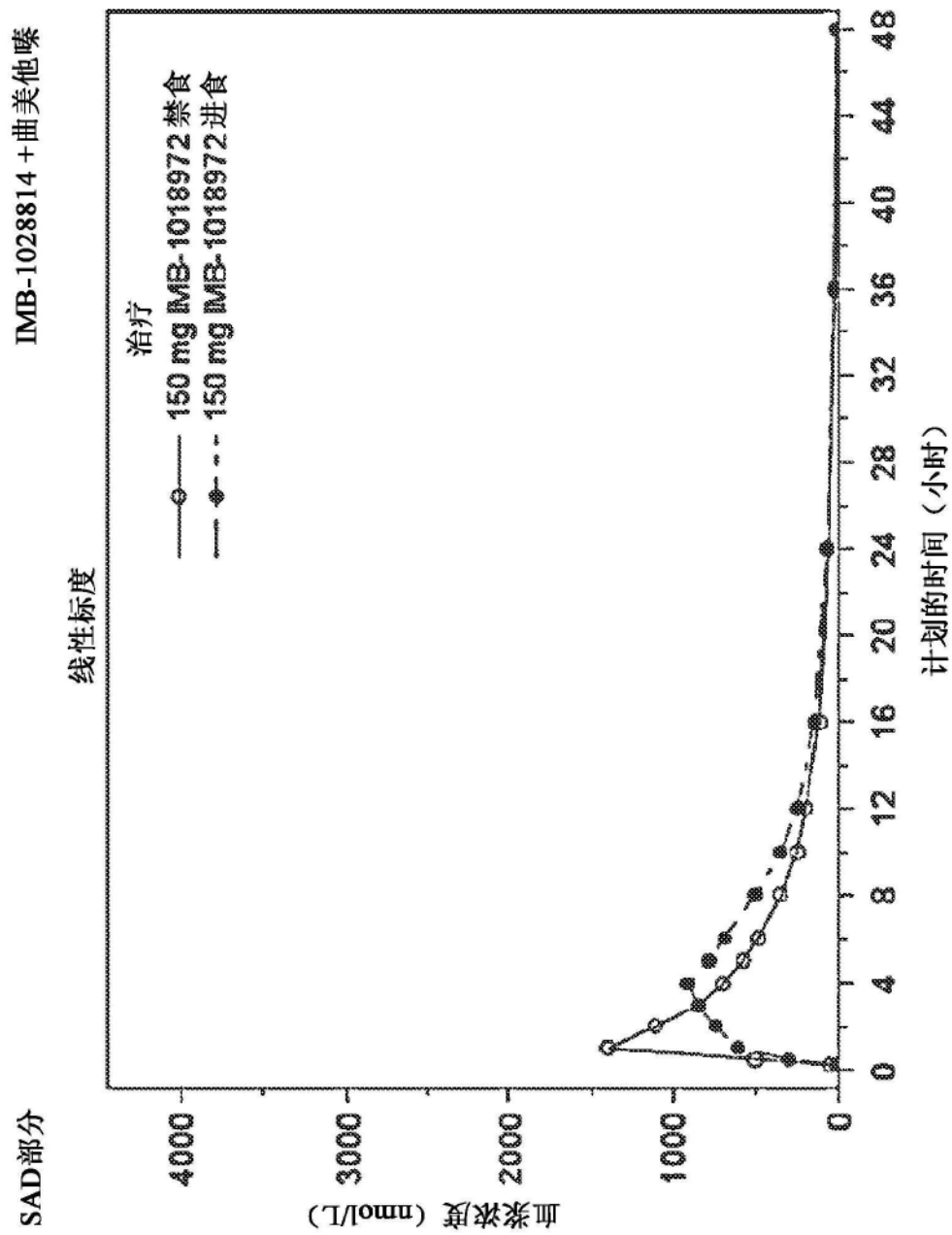


图30

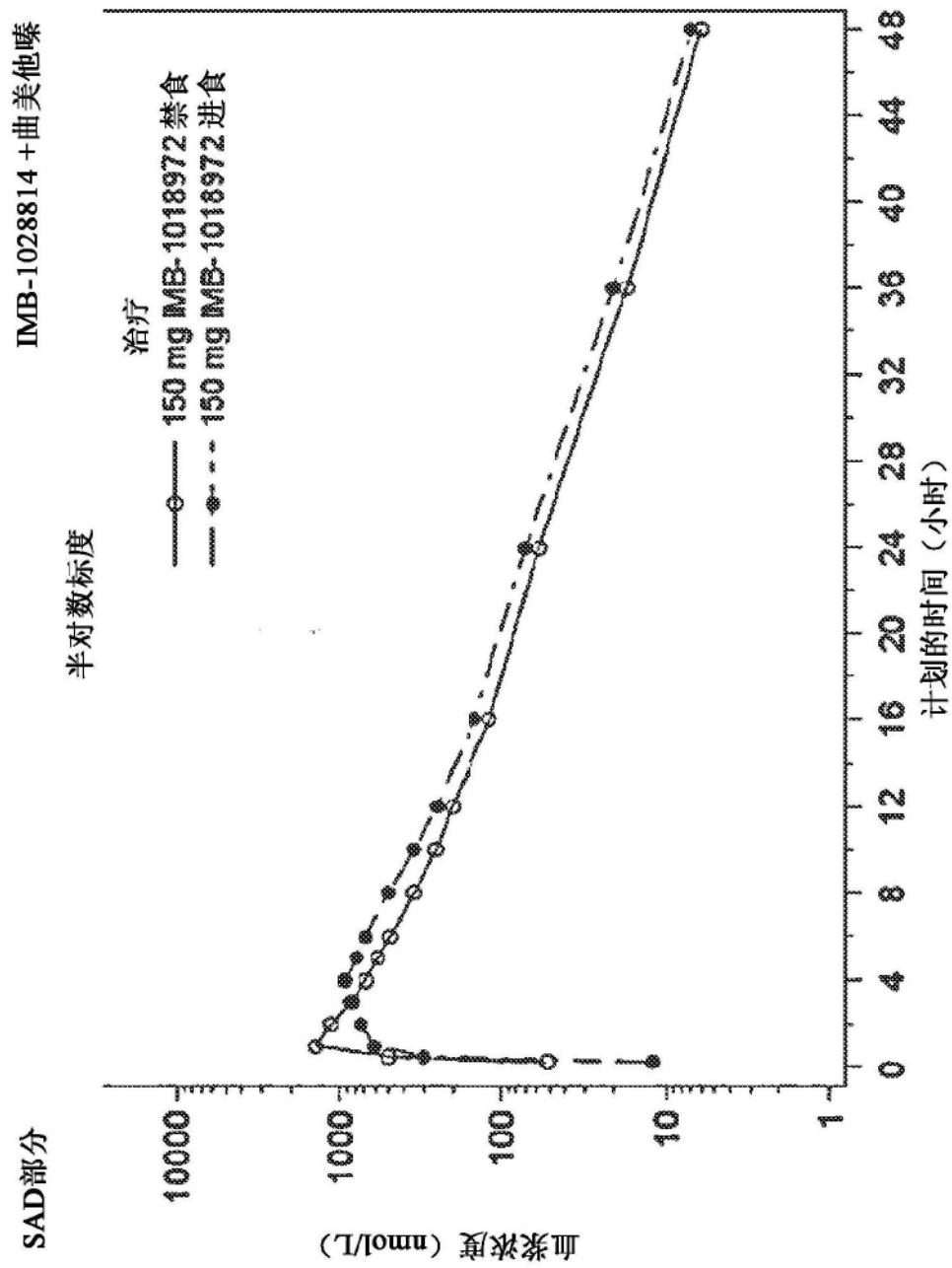


图31

参数	150 mg IMB-1018972 禁食 (禁食-进食组) (N=6)	150 mg IMB-1018972 进食 (禁食-进食组) (N=5)
IMB-1028814		
C_{max} (ng/mL)	275 (138 - 477)	180 (73.4 - 277)
t_{max} (h)	1.02 (0.50 - 1.02)	2.00 (0.42 - 5.00)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	754 (329 - 1490)	987 (409 - 1641)
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	758 (332 - 1493)	993 (412 - 1649)
$t_{1/2}$ (h)	2.60 (1.71 - 4.47)	2.54 (1.66 - 4.20)
CL/F (L/h)	198 (101 - 452)	151 (91.0 - 364)
曲美他嗪		
C_{max} (ng/mL)	139 (79.2 - 203)	132 (78.6 - 182)
t_{max} (h)	1.51 (1.02 - 5.00)	4.00 (1.00 - 6.00)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1519 (1141 - 1995)	1582 (1245 - 2125)
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	1541 (1149 - 2014)	1606 (1255 - 2147)
$t_{1/2}$ (h)	7.59 (6.54 - 9.99)	7.50 (6.83 - 9.17)
IMB-1028814 + 曲美他嗪		
C_{max} (nmol/L)	1418 (984 - 2090)	1065 (813 - 1400)
t_{max} (h)	1.02 (1.02 - 2.00)	4.00 (1.00 - 5.00)
AUC_{0-t} (nmol.h/L)	8538 (7417 - 10952)	9659 (7912 - 11513)
AUC_{0-inf} (nmol.h/L)	8615 (7472 - 10993)	9740 (7949 - 11573)
$t_{1/2}$ (h)	7.47 (6.48 - 9.60)	7.25 (6.70 - 8.44)

FE = 食物效应; N = 受试者数量; PK = 药代动力学

对于 t_{max} , 呈现的是中值 (范围), 而不是几何平均值 (范围)

图32

分析物	PK 参数	测试值 (150 mg IMB-1018972进食)	参考值 (150 mg IMB-1018972禁食)	估计值	比率	
					测试值/参考值	测试值/参考值
IMB-1028814	C _{max} (ng/mL)	175	275	0.6374	0.3900	1.0417
	AUC ₀₋₄ (ng.h/mL)	844	754	1.1192	1.0186	1.2297
	AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	849	758	1.1200	1.0218	1.2277
	C _{max} (ng/mL)	127	139	0.9136	0.8504	0.9814
曲美他嗪	AUC ₀₋₄ (ng.h/mL)	1574	1519	1.0364	0.9783	1.0980
	AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	1598	1541	1.0365	0.9768	1.0999

ANOVA = 方差分析; PK = 药代动力学
注: 模型: ANOVA具有针对治疗 (进食、禁食) 的固定效应以及针对受试者的随机效应

图33

治疗	Ae _{尿液} (mg)	Fe _{尿液} (%)	CL _R * (L/h)
IMB-1028814			
50 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	2.14 (1.79)	5.74 (4.80)	4.97 (3.33 - 7.58)
150 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	5.45 (3.81)	4.87 (3.40)	3.76 (2.72 - 5.88)
400 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	16.8 (8.05)	5.64 (2.70)	5.37 (3.69 - 7.23)
150 mg IMB-1018972 禁食 (禁食-进食组) (N=6)	4.47 (2.73)	3.99 (2.44)	4.81 (3.69 - 6.22)
35 mg 曲美他嗪 禁食 (N=8)	NA	NA	NA
曲美他嗪			
50 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	9.64 (2.75)	30.12 (8.61)	20.8 (12.0 - 33.7)
150 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	22.2 (12.6)	23.11 (13.16)	18.1 (10.2 - 21.7)
400 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	68.0 (20.0)	26.55 (7.80)	19.5 (14.5 - 22.4)
150 mg IMB-1018972 禁食 (禁食-进食组) (N=6)	31.3 (9.37)	32.55 (9.76)	19.6 (12.3 - 25.3)
35 mg 曲美他嗪 禁食 (N=8)	19.1 (1.95)	54.47 (5.56)	20.4 (14.9 - 30.7)

N=受试者数量; NA =不适用, PK =药代动力学
#: 对于CL_R, 呈现的是几何平均值 (范围), 而不是算术平均值 (SD)
注: Fe_{尿液} (剂量百分比) 是根据剂量中的分析物的mg当量计算的 (即,
100 mg IMB-1018972 = 75 mg IMB-1028814 = 64 mg 曲美他嗪)

图34

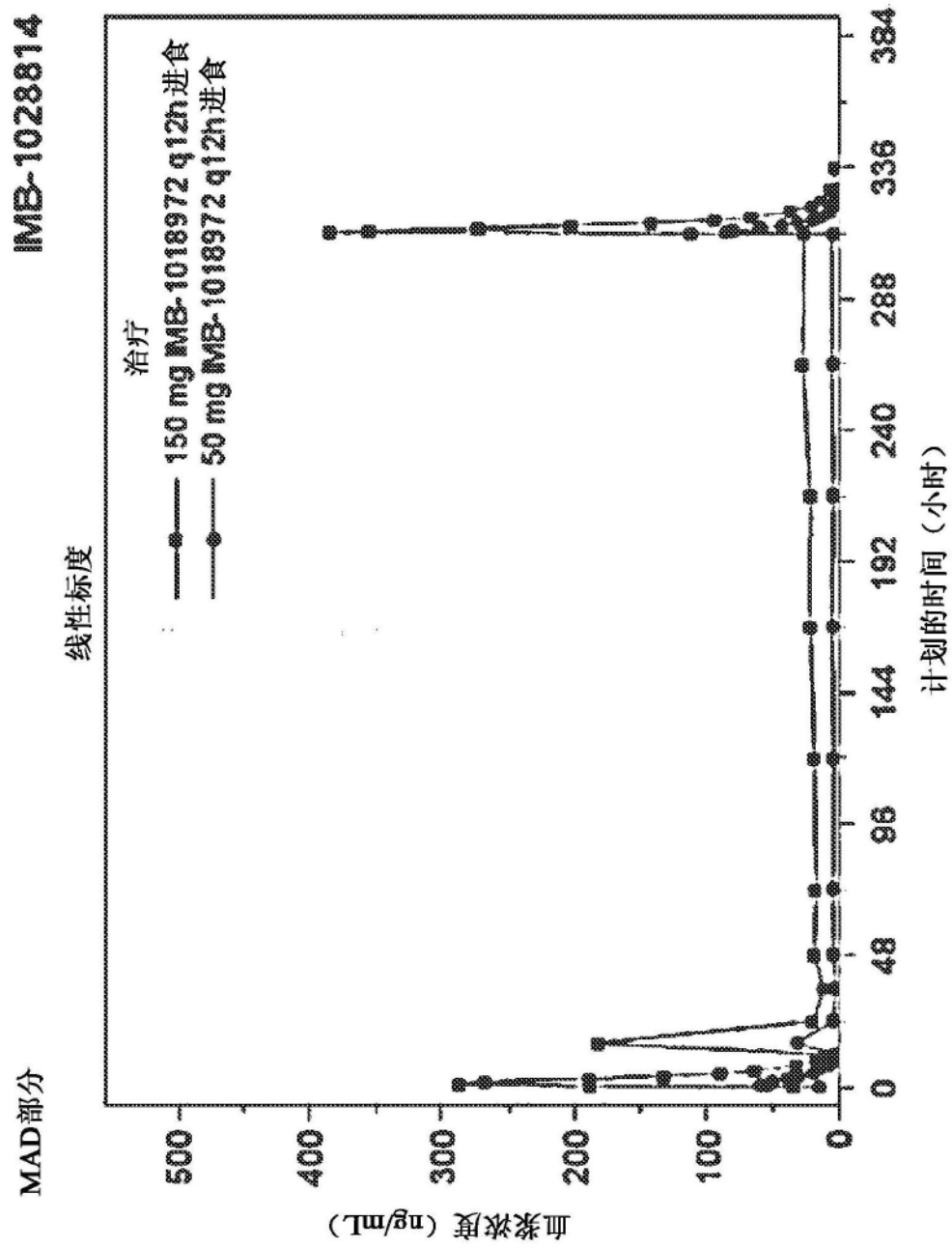


图35

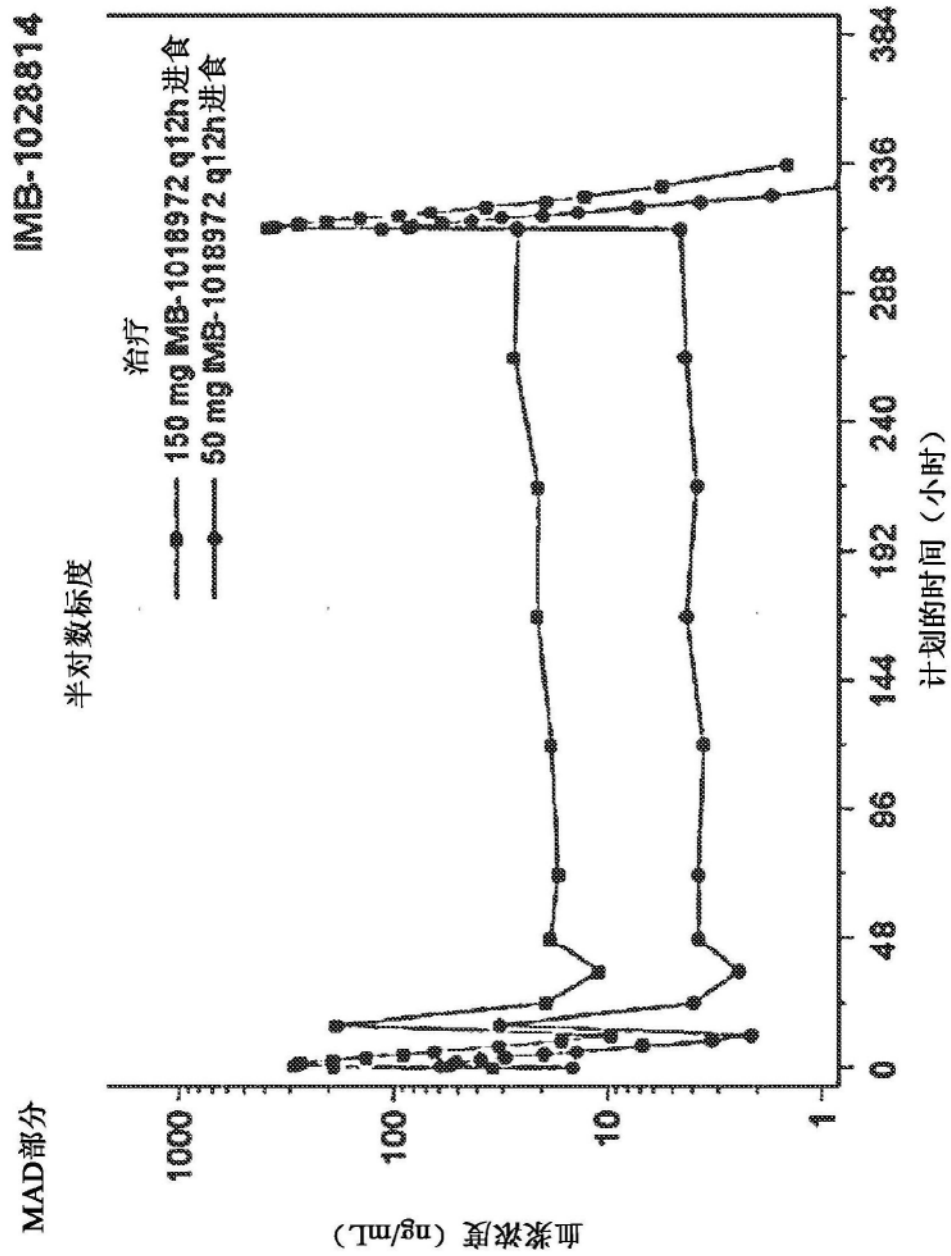


图36

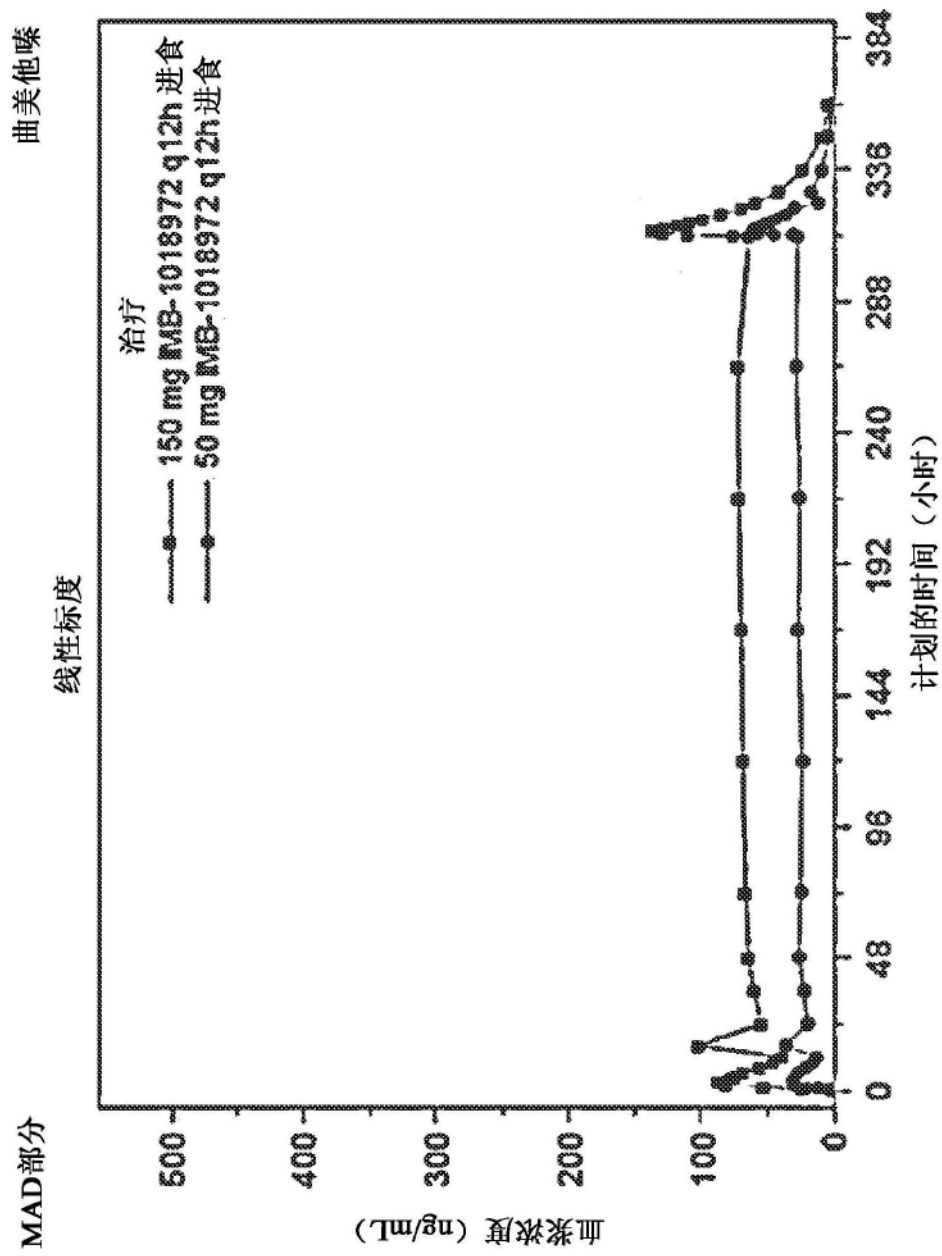


图37

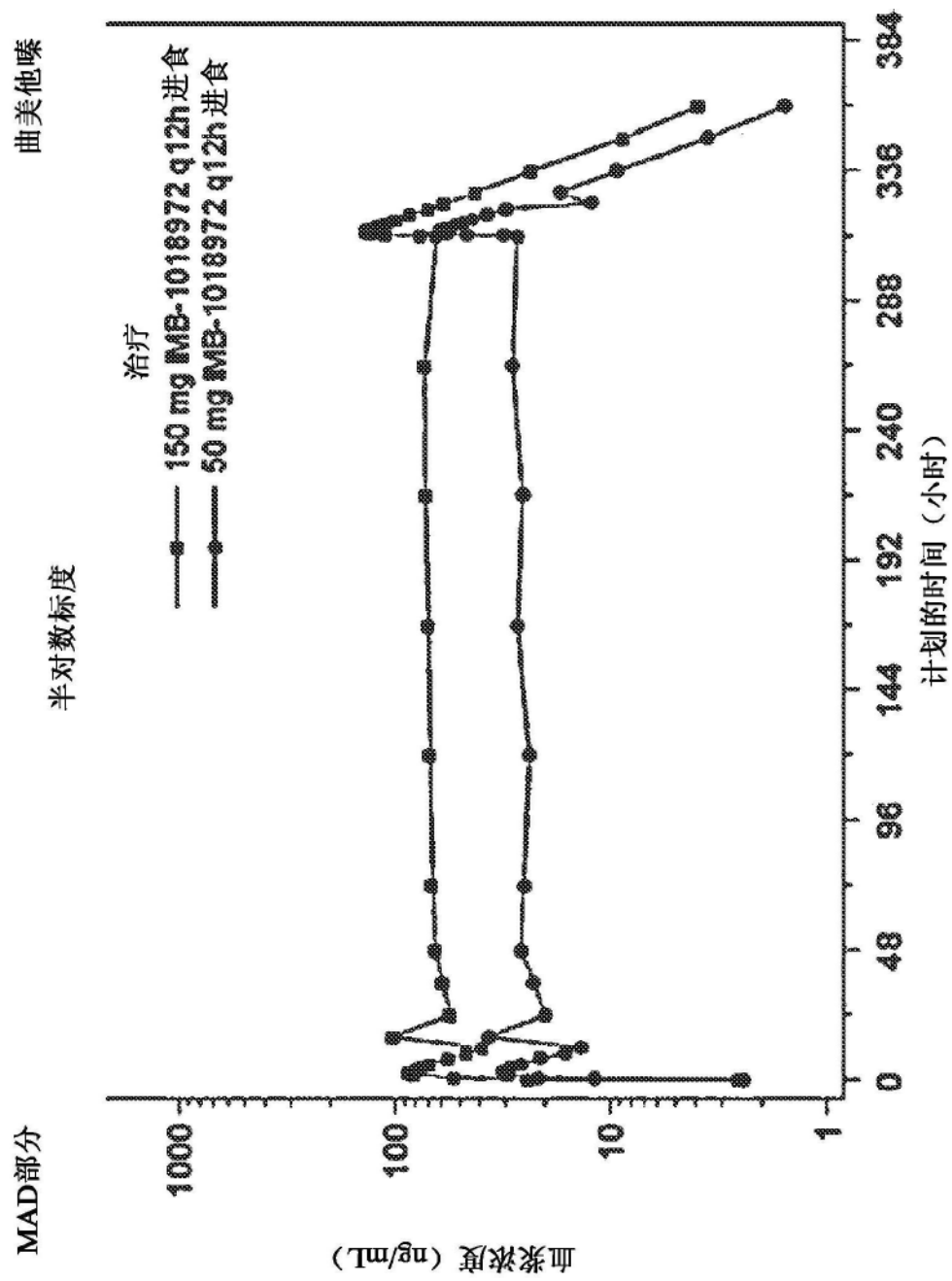


图38

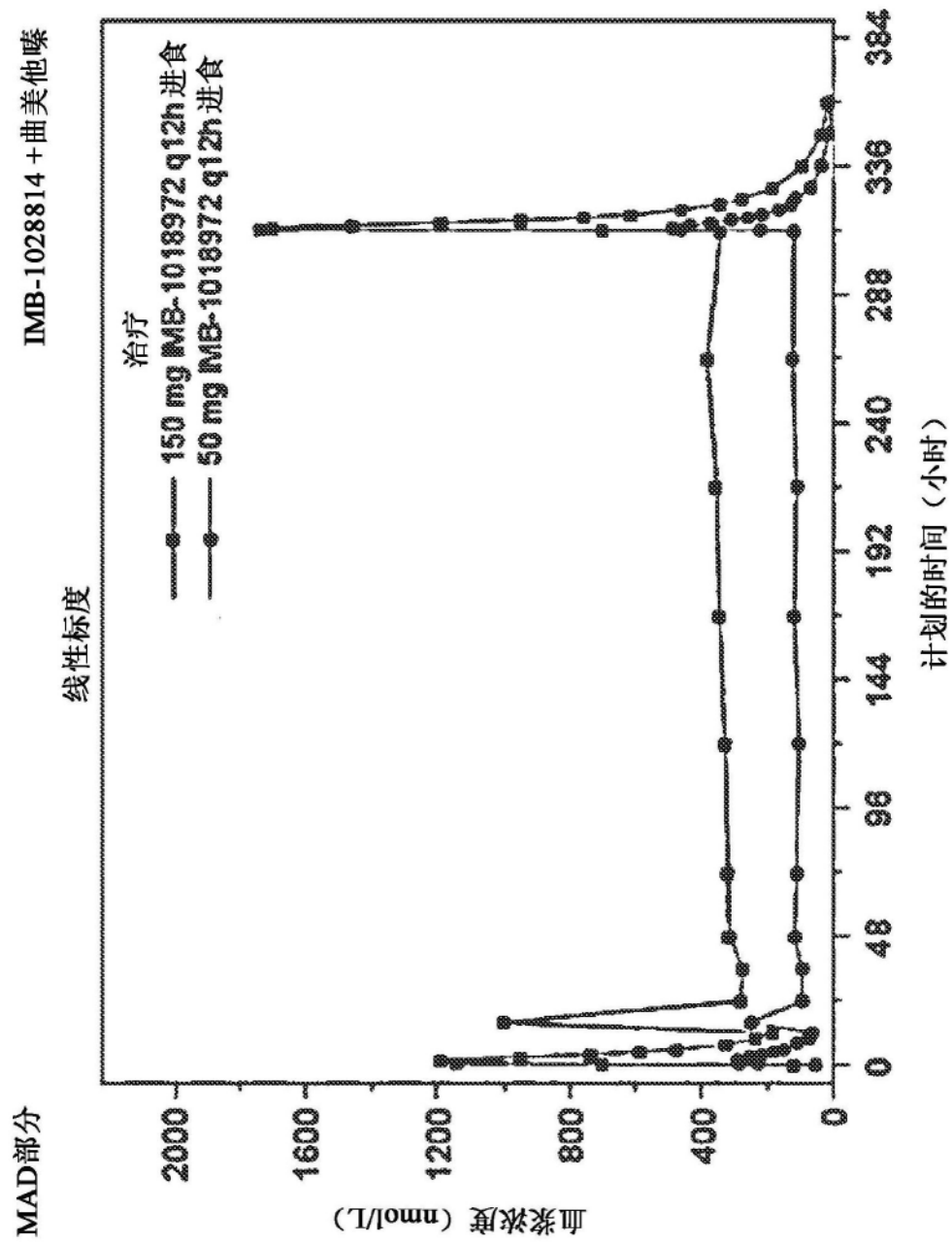


图39

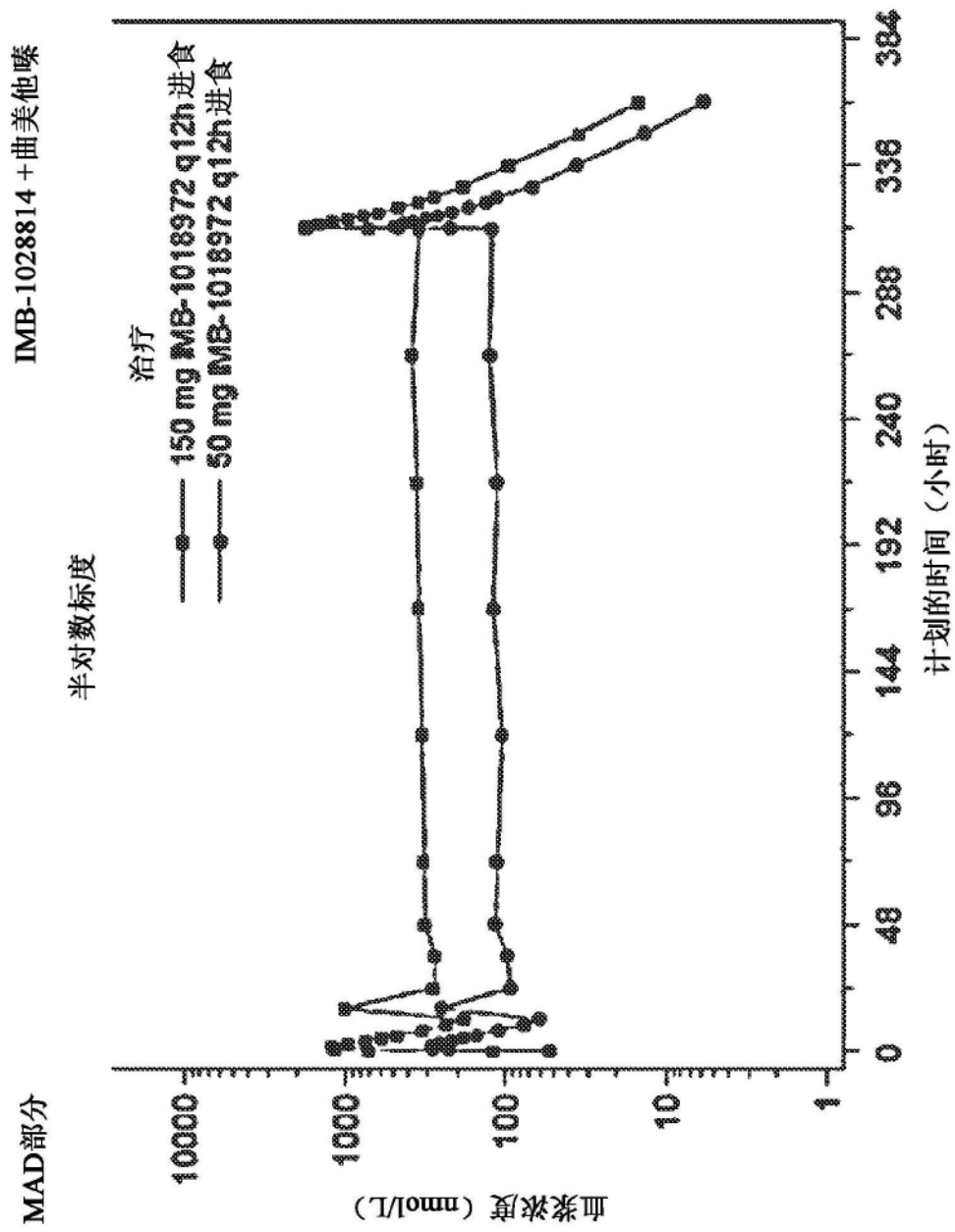


图40

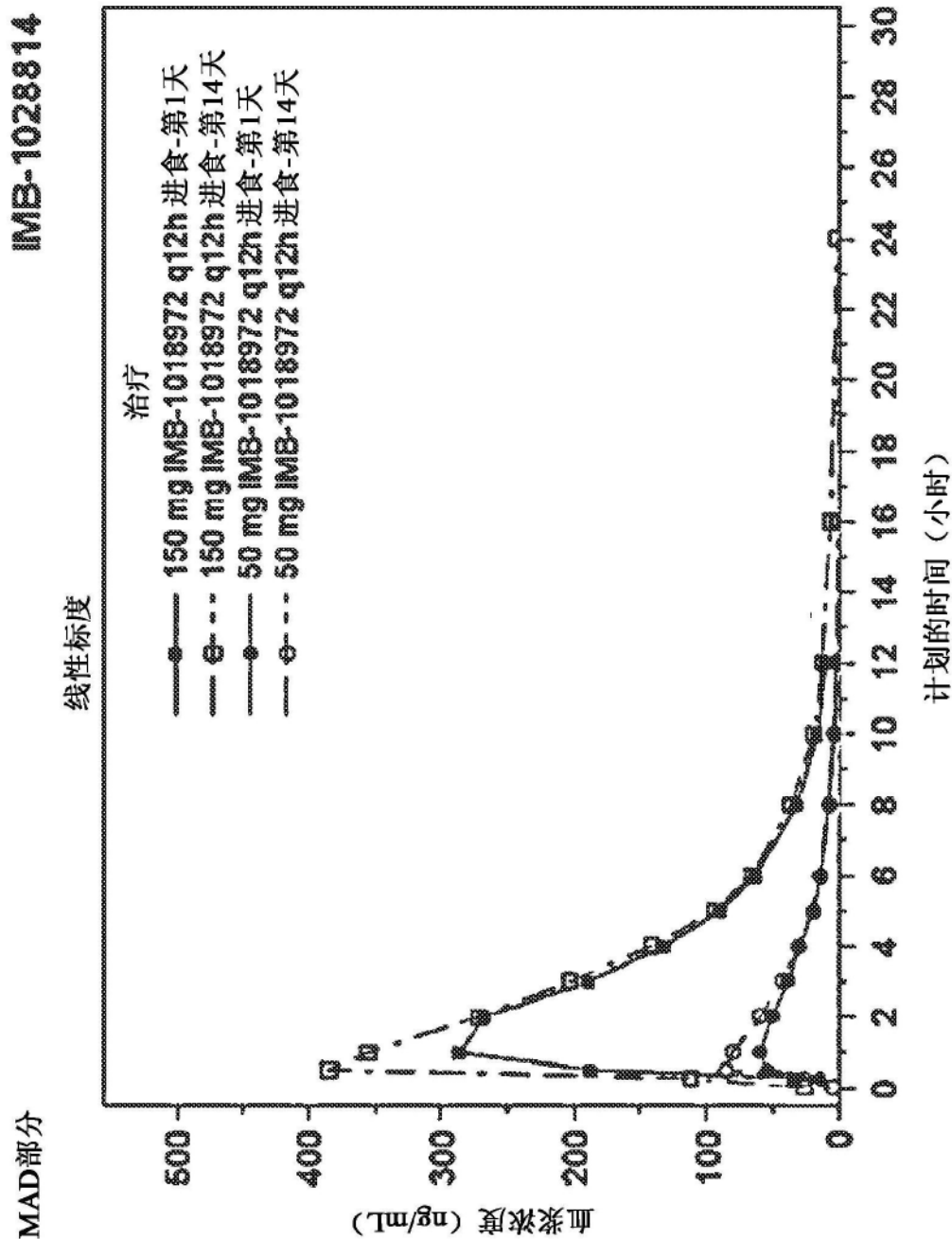


图41

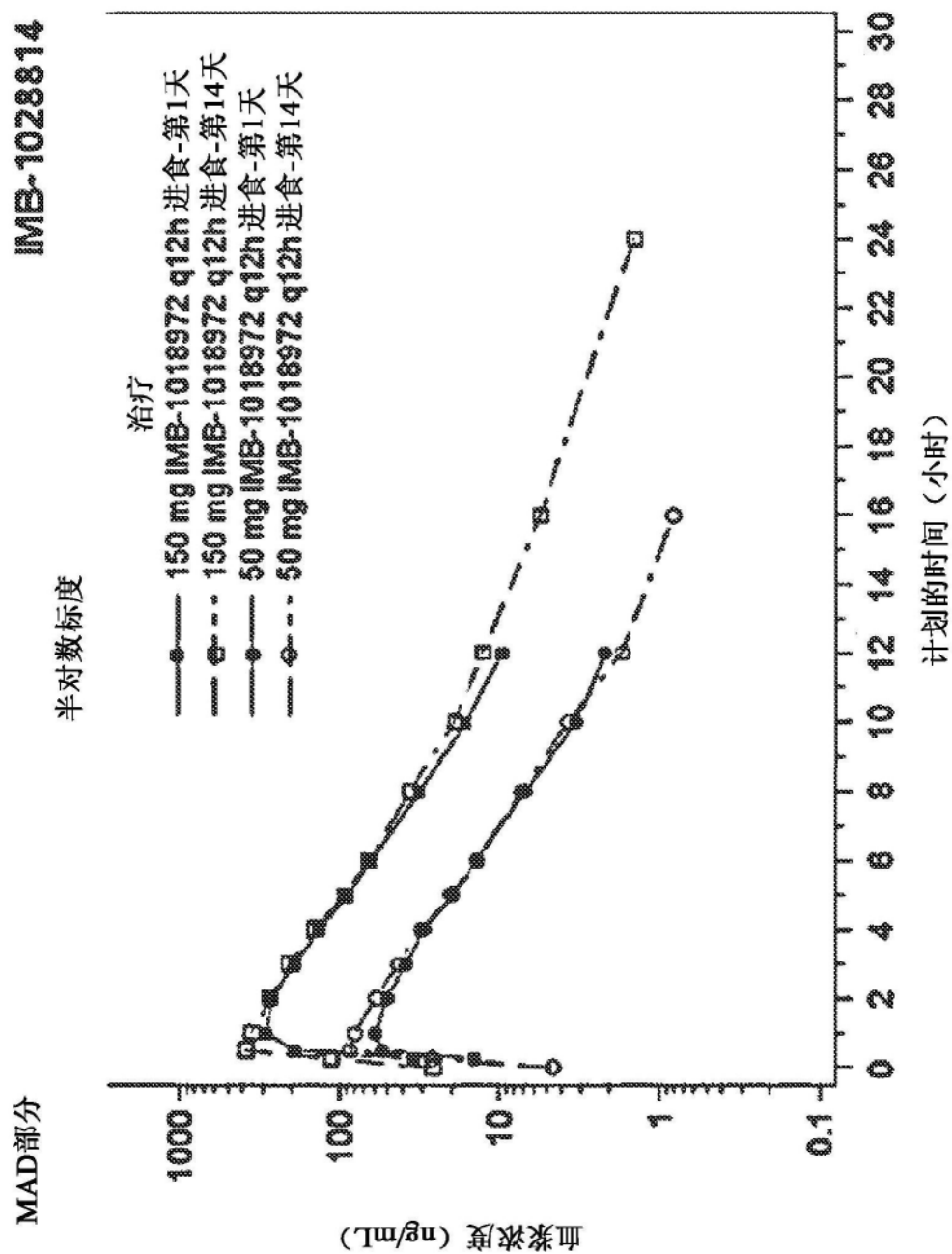


图42

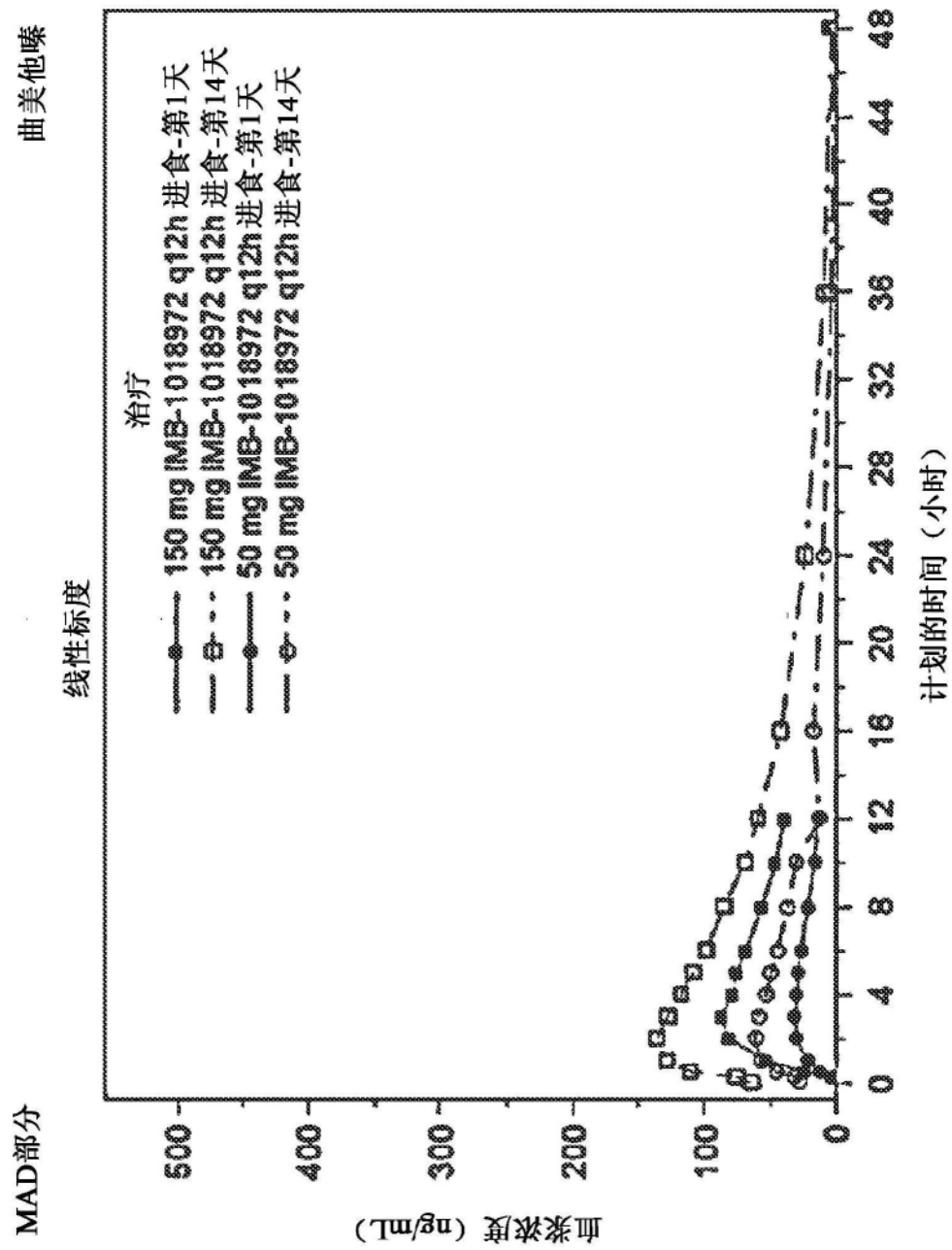


图43

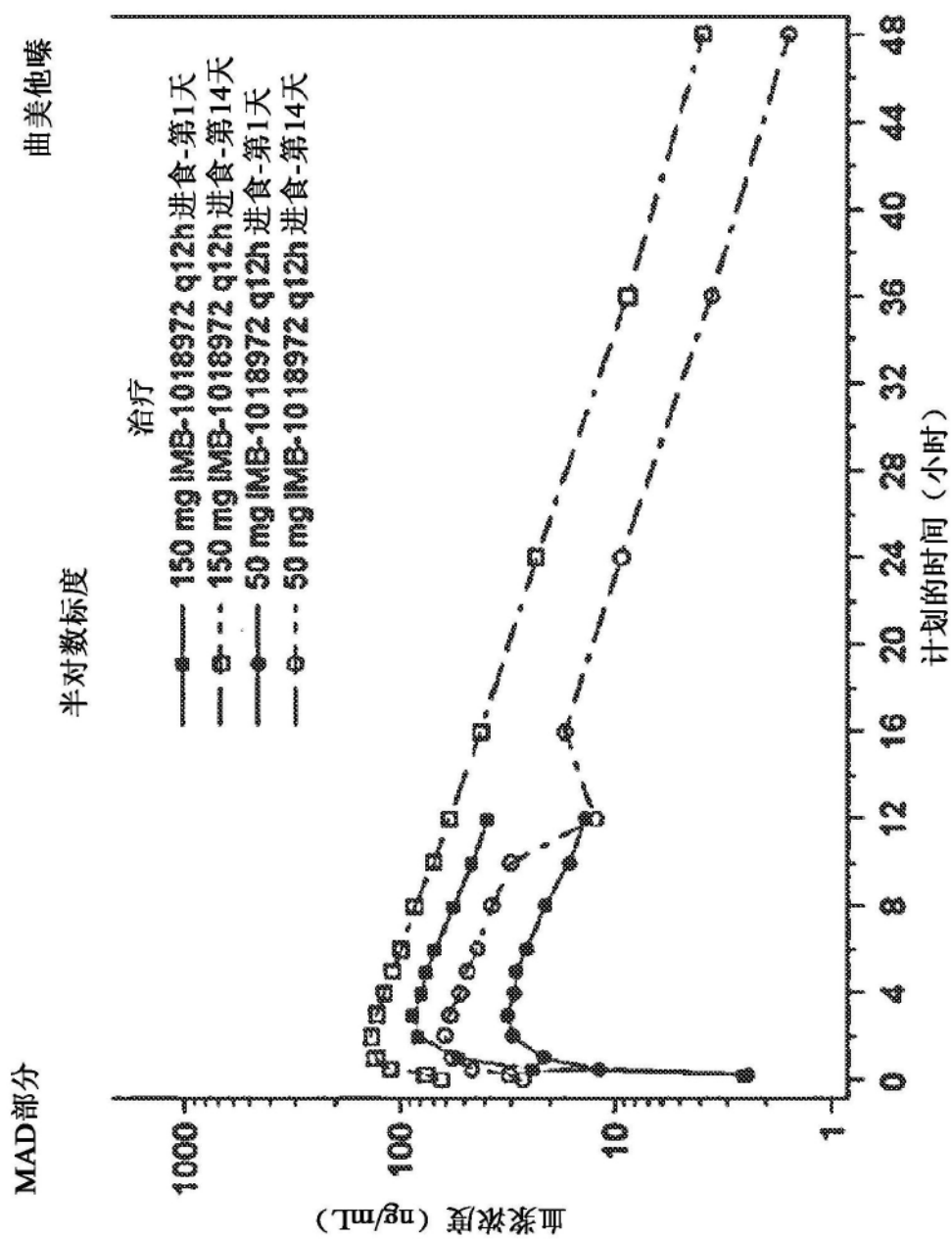


图44

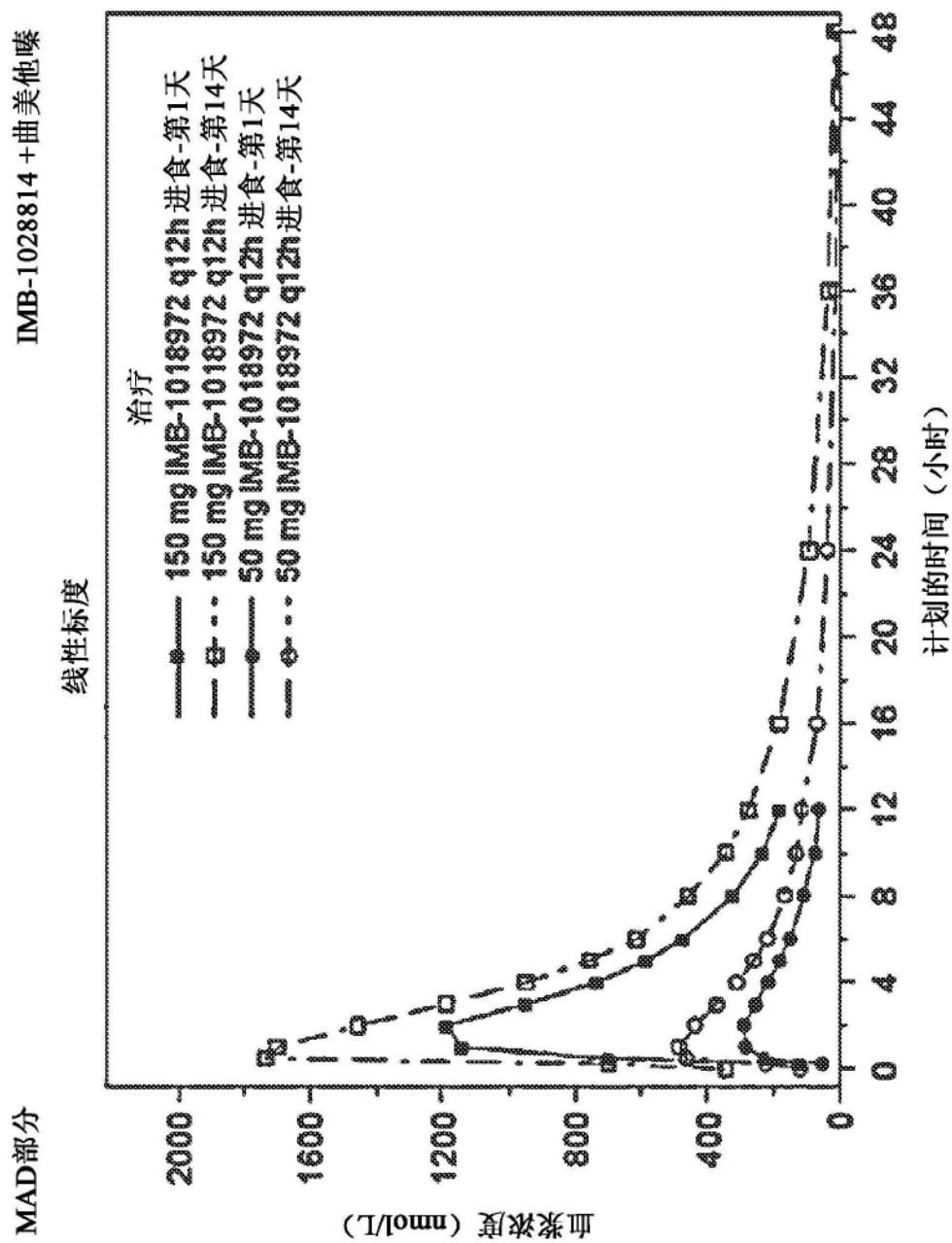


图45

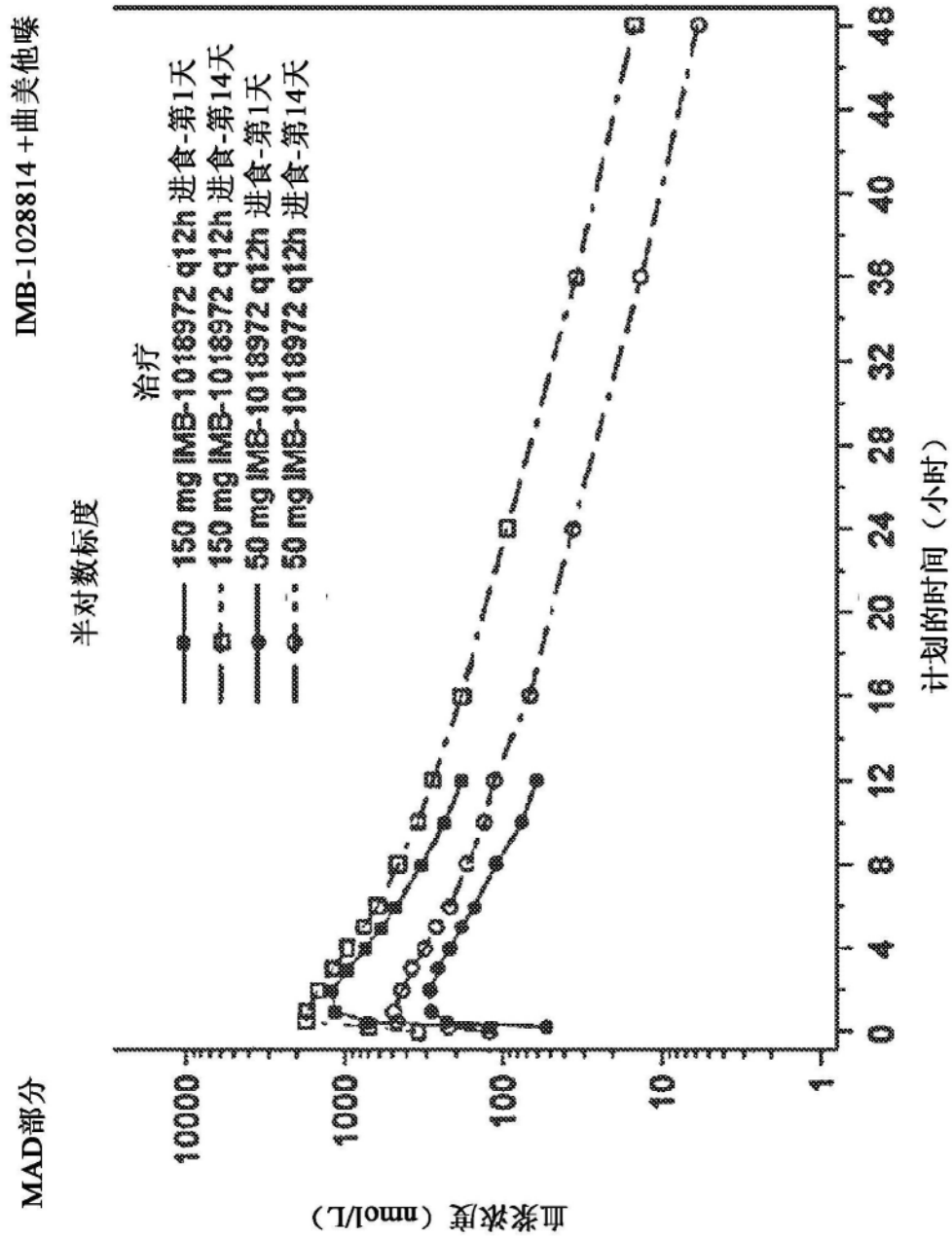


图46

天数	参数	150 mg q12h IMB-1018972 进食 (N=9)	50 mg q12h IMB-1018972 进食 (N=9)
IMB-1028814			
1	C_{max} (ng/mL)	354 (224 - 597)	89.2 (49.2 - 167)
	t_{max} (h)	1.02 (0.50 - 3.00)	0.50 (0.25 - 4.00)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/mL)	1202 (948 - 2327)	276 (200 - 482)
14	C_{max} (ng/mL)	477 (226 - 784)	100 (50.4 - 150)
	C_{min} (ng/mL)	12.5 (5.00 - 33.8)	3.16 (1.24 - 10.2)
	t_{max} (h)	0.52 (0.50 - 2.02)	0.52 (0.28 - 1.02)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/mL)	1416 (799 - 2737)	303 (189 - 549)
	$t_{1/2}$ (h)	4.48 (3.07 - 9.19)	2.79 (2.09 - 4.79)
	R_{sc}	1.18 (0.72 - 0.51)	1.10 (0.90 - 1.47)
	CL_{ss}/F (L/h)	106 (54.8 - 188)	165 (91.0 - 265)
	V_z/F (L)	685 (372 - 1439)	664 (359 - 1432)
曲美他嗪			
1	C_{max} (ng/mL)	89.6 (63.9 - 147)	35.3 (14.5 - 57.1)
	t_{max} (h)	3.00 (2.00 - 5.00)	3.00 (0.50 - 6.02)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/mL)	721 (539 - 1172)	274 (112 - 428)
14	C_{max} (ng/mL)	145 (81.6 - 312)	63.8 (32.7 - 86.5)
	C_{min} (ng/mL)	58.7 (32.1 - 151)	25.9 (17.3 - 43.8)
	t_{max} (h)	2.00 (0.50 - 3.00)	2.00 (1.00 - 3.12)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/mL)	1175 (667 - 2820)	519 (297 - 768)
	$t_{1/2}$ (h)	9.36 (7.18 - 11.2)	9.32 (7.11 - 11.3)
	R_{sc}	1.63 (1.17 - 2.41)	1.89 (1.49 - 2.68)
IMB-1028814 + 曲美他嗪			
1	C_{max} (nmol/L)	1468 (1080 - 2150)	411 (268 - 671)
	t_{max} (h)	2.00 (0.50 - 3.00)	1.00 (0.50 - 4.00)
	$AUC_{0-\tau}$ (nmol.h/L)	6767 (5738 - 9590)	1995 (1479 - 2514)
14	C_{max} (nmol/L)	2115 (1440 - 3110)	548 (412 - 691)
	C_{min} (nmol/L)	275 (194 - 594)	114 (86.0 - 174)
	t_{max} (h)	0.52 (0.50 - 2.02)	0.52 (0.28 - 3.00)
	$AUC_{0-\tau}$ (nmol.h/L)	9437 (7248 - 15270)	3035 (2539 - 3881)
	$t_{1/2}$ (h)	8.90 (6.55 - 10.6)	9.08 (7.00 - 11.2)
	R_{sc}	1.39 (1.15 - 2.04)	1.52 (1.32 - 2.01)

MAD = 多次递增剂量; N = 受试者数量; PK = 药代动力学
 对于 t_{max} , 呈现的是中值 (范围), 而不是几何平均值 (范围)

图47

系统器官类/ 优选术语	IMB-1018972 安慰剂 (合并的) (N=8) E n (%)	50 mg IMB-1018972 禁食 (N=6) E n (%)	150 mg IMB-1018972 禁食 (N=6) E n (%)	400 mg IMB-1018972 禁食 (N=6) E n (%)	150 mg IMB-1018972 禁食 (禁食- 进食组) (N=6) E n (%)	150 mg IMB-1018972 进食 (禁食- 进食组) (N=5) E n (%)	35 mg 曲美他嗪 禁食 (N=8) E n (%)	总 IMB-1018972 (N=24) E n (%)
任何TEAE	3 2 (25.0)	3 3 (50.0)	5 3 (50.0)	16 6 (100)	17 4 (66.7)	4 1 (20.0)	4 3 (37.5)	45 16 (66.7)
胃肠道病症			2 1 (16.7)	2 1 (16.7)	4 2 (33.3)	1 1 (20.0)	1 1 (12.5)	9 4 (16.7)
腹部疼痛				1 1 (16.7)	2 2 (33.3)	1 1 (20.0)	1 1 (12.5)	4 3 (12.5)
恶心			1 1 (16.7)					1 1 (4.2)
腹泻				1 1 (16.7)				1 1 (4.2)
口干					1 1 (16.7)			1 1 (4.2)
吞咽困难								1 1 (4.2)
牙龈疼痛			1 1 (16.7)					1 1 (4.2)
呕吐					1 1 (16.7)			1 1 (4.2)
一般病症和 施用部位 病状		1 1 (16.7)		5 3 (50.0)	3 1 (16.7)			9 5 (20.8)
医疗装置部位瘙痒								
流感样疾病		1 1 (16.7)		2 2 (33.3)	1 1 (16.7)			3 3 (12.5)
导管部位 相关反应				1 1 (16.7)	1 1 (16.7)			2 2 (8.3)
疲劳				1 1 (16.7)				1 1 (4.2)
感觉热				1 1 (16.7)	1 1 (16.7)			1 1 (4.2)
发热				1 1 (16.7)				1 1 (4.2)
感染和 侵袭			1 1 (16.7)			1 1 (20.0)		1 1 (4.2)
鼻咽炎			1 1 (16.7)					2 2 (8.3)
扁桃腺炎						1 1 (20.0)		1 1 (4.2)

图48A

	IMB-1018972 安慰剂 (合并的) (N=8) E n (%)	50 mg IMB-1018972 禁食 (N=6) E n (%)	150 mg IMB-1018972 禁食 (N=6) E n (%)	400 mg IMB-1018972 禁食 (N=6) E n (%)	150 mg IMB-1018972 禁食-进食 (组) (N=6) E n (%)	150 mg IMB-1018972 禁食-进食 (组) (N=5) E n (%)	35 mg 曲美他嗪 禁食 (N=8) E n (%)	总 IMB-1018972 (N=24) E n (%)
系统器官类/ 优选术语								
损伤、中毒和 手术					1 1 (20.0)			1 1 (4.2)
并发症								
术后					1 1 (20.0)			1 1 (4.2)
出血								
肌骨骼和 结缔组织 病症				1 1 (16.7)	2 2 (33.3)		1 1 (12.5)	3 3 (12.5)
颈部疼痛				1 1 (16.7)	1 1 (16.7)		1 1 (12.5)	
背部疼痛				1 1 (16.7)	1 1 (16.7)			2 2 (8.3)
肌肉痉挛				3 3 (50.0)	4 3 (50.0)	1 1 (20.0)	1 1 (12.5)	1 1 (4.2)
神经系统 病症	2 2 (25.0)		1 1 (16.7)					9 7 (29.2)
味觉障碍	1 1 (12.5)							
头晕			1 1 (16.7)					4 4 (16.7)
头痛	1 1 (12.5)			2 2 (33.3)	1 1 (16.7)	1 1 (20.0)	1 1 (12.5)	3 2 (8.3)
灼烧感				1 1 (16.7)	1 1 (16.7)			1 1 (4.2)
嗜睡					1 1 (16.7)			1 1 (4.2)
精神病症				1 1 (16.7)	1 1 (16.7)			1 1 (4.2)
烦躁不安				1 1 (16.7)				1 1 (4.2)
肾脏和泌尿系统 病症							1 1 (12.5)	1 1 (4.2)
尿频							1 1 (12.5)	
皮肤和皮下 组织病症	1 1 (12.5)	2 2 (33.3)	1 1 (16.7)		1 1 (16.7)			4 4 (16.7)
接触性皮炎	1 1 (12.5)	2 2 (33.3)	1 1 (16.7)					3 3 (12.5)
红斑				4 4 (66.7)	1 1 (16.7)			1 1 (4.2)
血管病症				4 4 (66.7)	3 3 (50.0)			7 7 (29.2)
潮红				4 4 (66.7)	2 2 (33.3)			6 6 (25.0)
四肢厥冷					1 1 (16.7)			1 1 (4.2)

图48B

系统器官类/优选术语	IMB-1018972 q12h 安慰剂 进食 (N=6) E n (%)	150 mg q12h IMB-1018972 进食 (N=9) E n (%)	50 mg q12h IMB-1018972 进食 (N=9) E n (%)	总 IMB-1018972 (N=18) E n (%)
任何TEAE	17 5 (83.3)	14 7 (77.8)	21 7 (77.8)	35 14 (77.8)
胃肠道病症	3 2 (33.3)		6 4 (44.4)	6 4 (22.2)
腹部疼痛	2 2 (33.3)		2 2 (22.2)	2 2 (11.1)
恶心			2 2 (22.2)	2 2 (11.1)
腹泻	1 1 (16.7)		1 1 (11.1)	1 1 (5.6)
消化不良			1 1 (11.1)	1 1 (5.6)
一般病症和 施用部位病状		5 4 (44.4)		5 4 (27.8)
导管部位疼痛	4 2 (33.3)			
导管部位血肿	4 2 (33.3)			
胸部不适		1 1 (11.1)		1 1 (5.6)
疲劳		1 1 (11.1)		1 1 (5.6)
感觉热			1 1 (11.1)	1 1 (5.6)
医疗装置部位红斑				1 1 (5.6)
医疗装置部位刺激				1 1 (5.6)
血管穿刺部位血肿				1 1 (5.6)
感染和侵袭	1 1 (16.7)			1 1 (5.6)
鼻咽炎	1 1 (16.7)			1 1 (5.6)
肌骨骼和结缔 组织病症	2 2 (33.3)	1 1 (11.1)	6 4 (44.4)	7 5 (27.8)
肌骨骼僵硬	2 2 (33.3)			
肌痛		1 1 (11.1)		1 1 (5.6)
肌肉抽搐			1 1 (11.1)	1 1 (5.6)
肌无力			1 1 (11.1)	1 1 (5.6)
肌骨骼疼痛			1 1 (11.1)	1 1 (5.6)
颈部疼痛			1 1 (11.1)	1 1 (5.6)
四肢疼痛			1 1 (11.1)	1 1 (5.6)

图49A

	IMB-1018972 q12h安慰剂 进食 (合并的) (N=6) E n (%)	150 mg q12h IMB-1018972 进食 (N=9) E n (%)	50 mg q12h IMB-1018972 进食 (N=9) E n (%)	总 IMB-1018972 (N=18) E n (%)
系统器官类/优选术语				
神经系统病症				
头晕	3 2 (33.3)	1 1 (11.1)	6 3 (33.3)	7 4 (22.2)
头痛		1 1 (11.1)	1 1 (11.1)	2 2 (11.1)
感觉迟钝	3 2 (33.3)		1 1 (11.1)	1 1 (5.6)
肌阵挛			2 1 (11.1)	2 1 (5.6)
感觉异常			1 1 (11.1)	1 1 (5.6)
生殖系统和乳房病症	1 1 (16.7)		1 1 (11.1)	1 1 (5.6)
痛经	1 1 (16.7)*			
呼吸、胸部和纵隔病症	2 2 (33.3)			
口咽疼痛	2 2 (33.3)			
皮肤和皮下组织病症	1 1 (16.7)			
接触性皮炎	1 1 (16.7)			
血管病症		7 6 (86.7)		7 6 (33.3)
潮红		7 6 (86.7)		7 6 (33.3)

% = 受试者数量 (n) 占每次治疗受试者数量 (N) 的百分比; AE = 不良事件; E = AE的数量; MAD = 多次递增剂量; MedDRA = 监管活动医学词典;
N = 暴露的受试者的数量; n = 经历AE的受试者的数量; q12h = 每12小时; TEAE = 治疗中出现的不良事件
*: 未区分性别
根据MedDRA 22.0对不良事件进行分类
对于特定MedDRA术语的多次出现, 每个优选术语对受试者进行一次计数

图49B

治疗	所有TEAE				相关TEAE				不相关TEAE			
	所有严重程度		中等		所有严重程度		轻度	中等	所有严重程度		轻度	中等
	E n (%)	E n (%)	E n (%)		E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)
IMB-1018972 安慰剂 (合并的) (N=8)	3	2 (25.0)								3	2 (25.0)	
50 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	3	3 (50.0)								3	3 (50.0)	
150 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	5	3 (50.0)								5	3 (50.0)	
400 mg IMB-1018972 禁食 (N=6)	16	6 (100)	7	4 (66.7)	10	4 (66.7)	3	2 (33.3)	7	4 (66.7)	6	3 (50.0)
150 mg IMB-1018972 禁食 (禁食-进食组) (N=6)	17	4 (66.7)	2	2 (33.3)	9	3 (50.0)	8	2 (33.3)	1	1 (16.7)	8	4 (66.7)
150 mg IMB-1018972 进食 (禁食-进食组) (N=5)	4	1 (20.0)	2	1 (20.0)	2	1 (20.0)	2	1 (20.0)			2	1 (20.0)
35 mg 曲美他嗪 禁食 (N=8)	4	3 (37.5)								4	3 (37.5)	
总 IMB-1018972 (N=24)	45	16 (66.7)	34	15 (62.5)	11	7 (29.2)	21	7 (29.2)	13	4 (16.7)	8	5 (20.8)

% =受试者数量 (n) 占每次治疗受试者数量 (N) 的百分比; AE =不良事件; E = AE的数量; FE =食物效应; N =暴露的受试者的数量;

n =经历AE的受试者的数量; SAD =单次递增剂量; TEAE =治疗中出现的不良事件

被评估为可能、很可能或肯定的不良事件被认为与研究药物有关,而被评估为无或不太可能的AE被认为与研究药物无关

对于特定MedDRA术语的多次出现,每个优选术语对受试者进行一次计数

图50

118

治疗	所有TEAE			相关TEAE			不相关TEAE		
	所有严重程度 E n (%)	轻微 E n (%)	中等 E n (%)	所有严重程度 E n (%)	轻微 E n (%)	中等 E n (%)	所有严重程度 E n (%)	轻微 E n (%)	中等 E n (%)
IMB-1018972 q12h安慰剂 进食 (合并的) (N=6)	17 5 (83.3)	17 5 (83.3)					17 5 (83.3)	17 5 (83.3)	
150 mg q12h IMB-1018972 进食 (N=9)	14 7 (77.8)	14 7 (77.8)		7 6 (66.7)	7 6 (66.7)		7 4 (44.4)	7 4 (44.4)	
50 mg q12h IMB-1018972 进食 (N=9)	21 7 (77.8)	21 7 (77.8)					21 7 (77.8)	21 7 (77.8)	
总 IMB-1018972 (N=18)	35 14 (77.8)	35 14 (77.8)		7 6 (33.3)	7 6 (33.3)		28 11 (61.1)	28 11 (61.1)	

% =受试者数量 (n) 占每次治疗受试者数量 (N) 的百分比; AE =不良事件; E = AE的数量; MAD =多次递增剂量; N =暴露的受试者的数量;
n =经历AE的受试者的数量; q12h =每12小时; TEAE =治疗中出现的不良事件
被评估为可能、很可能或肯定的不良事件被认为与研究药物有关, 而被评估为无或不太可能的AE被认为与研究药物无关
对于特定MedDRA术语的多次出现, 每个优选术语对受试者进行一次计数

图51

随机分配的基线特性 (初步)

参数	4周给药	8周给药	组合的
N=	5	14	19
年龄	72.24 (1.1)	62.8 (8.7)	65.3 (8.6)
性别 (男性)	4/5	6/8	12/19
体重 (kg)	105.1 (16.2)	96.0 (9.5)	98.4 (11.9)
BMI (kg/m ²)	34.3 (4.1)	33.3 (3.2)	33.6 (3.4)
收缩BP (mmHg)	141.2 (7.8)	141.6 (17.2)	141.5 (15.0)
舒张BP (Hg)	73.4 (4.8)	72.3 (8.3)	72.6 (7.4)
病史			
高血压病史 (是)	3/5	9/14	12/19
高血脂症病史 (是)	4/5	2/14	6/19
药物			
服用二甲双胍者的数量	4/5	14/14	18/19
服用2种或更多种抗糖尿病药物者的数量	2/5	5/14	7/19
服用抗高血压药物者的数量	3/5	8/14	11/19
服用利尿药者的数量	2/5	3/14	5/19

值为平均值 (SD)

图52

随机分配的基线特性 (初步)

参数	4周给药	8周给药	组合的
N=	5	8	13
实验室			
HbA1c (mmol/mol Hb)	58.0 (3.5)	58.1 (11.5)	58.1 (9.9)
HbA1c (%)	7.46 (0.32)	7.51 (1.18)	7.49 (0.9)
空腹葡萄糖 (mmol/L)	8.42 (1.2)	8.15 (2.2)	8.23 (1.8)
空腹葡萄糖 (mg/dL)	151.6 (21.6)	146.7 (40.7)	148.6 (33.6)
成像			
LV GLS (%)	-15.5 (3.1)		
二尖瓣E减速度 (秒)	0.254 (0.04)		
E/e' (侧向)	8.48 (1.3)		
LV射血分数 (CMR) (%)	67.8 (7.9)		
LA容积指数 (双平面, 回声) (mL/m ²)	26.68 (8.8)		

值为平均值 (SD)

图53

截至数据截止日期9月20日的不良事件

- 19名患者服用药物约1周至8周
- 无SAE
- 七名受试者报告了9种不良事件
 - 两名受试者出现3种与药物相关的AE
 - 所有AE的严重程度均为轻微或中等
 - 未报告潮红

受试者	AE	相关	严重程度	结果
003	间歇性稀便	否	轻微	消退
	躯干出现皮疹	否	中等	持续存在
007	研究期间GERD恶化	否	轻微	消退
008	DNP MR扫描后头晕和多汗	否	中等	持续存在
014	小腿疼痛	否	轻微	持续存在
016	给药2天后腹泻	是	中等	消退 因AE而退出
	给药2天后头晕	是	中等	消退 因AE而退出
017	右肩创伤	否	中等	持续存在
019	夜间多尿	是	中等	持续存在

图54

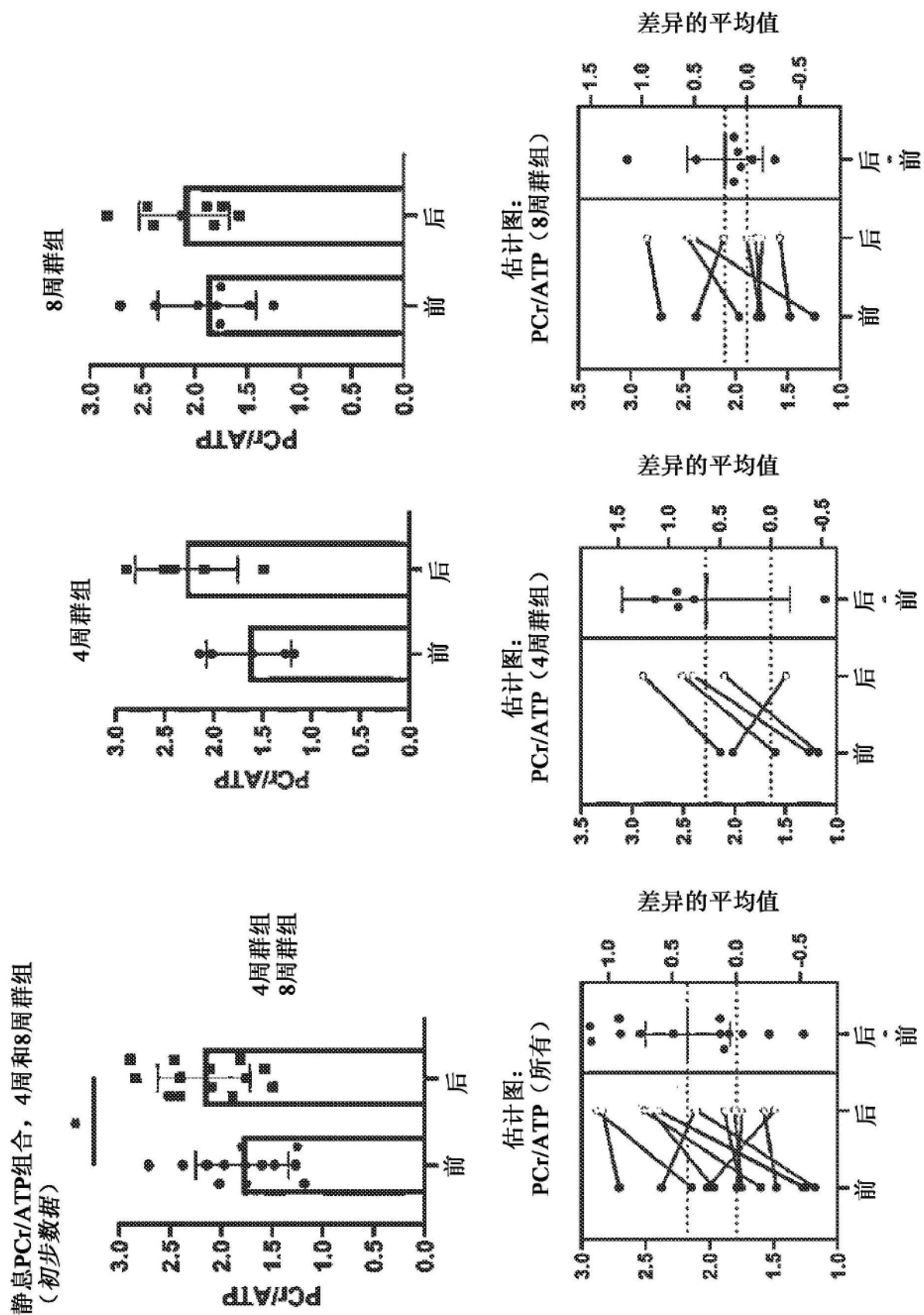


图55

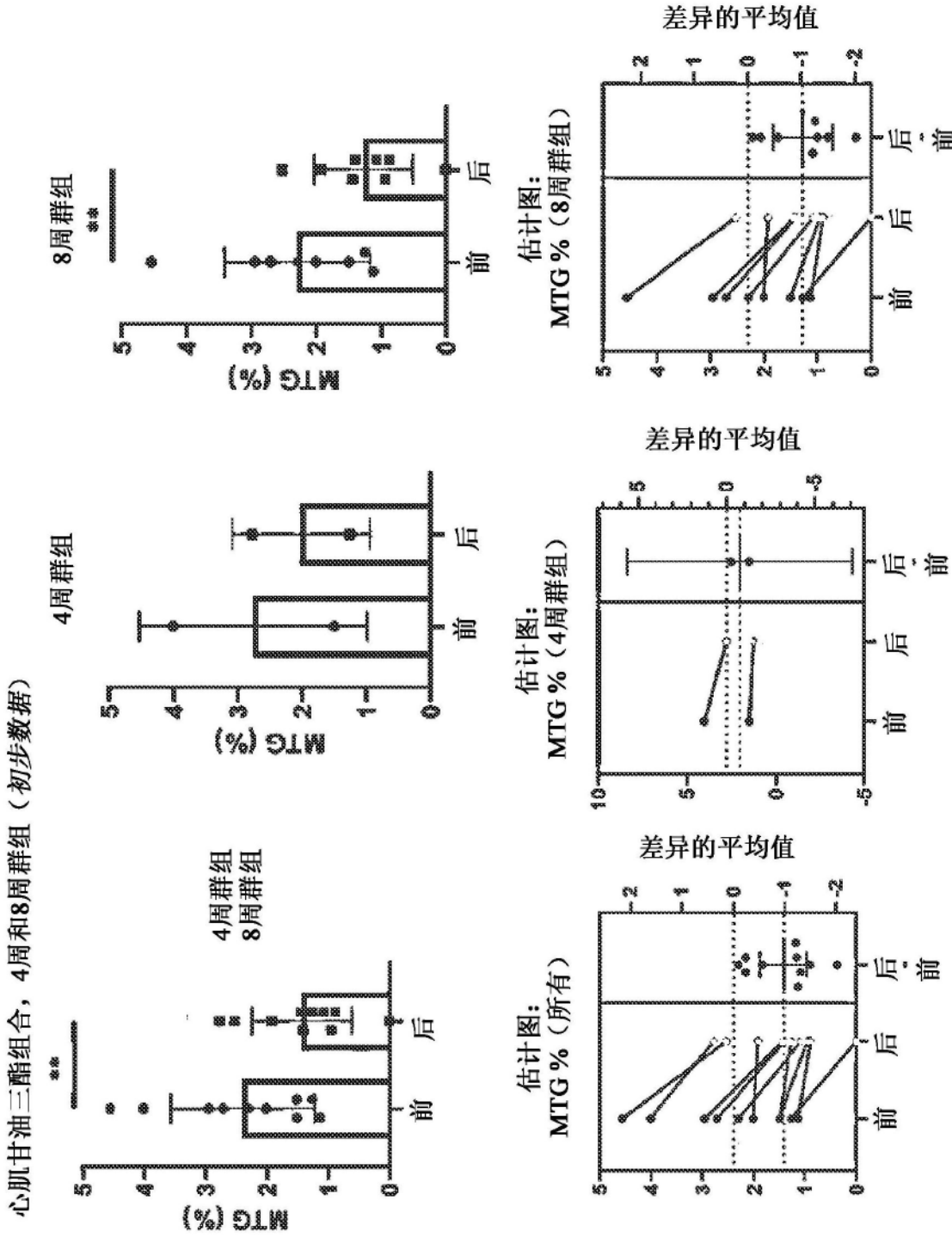


图56

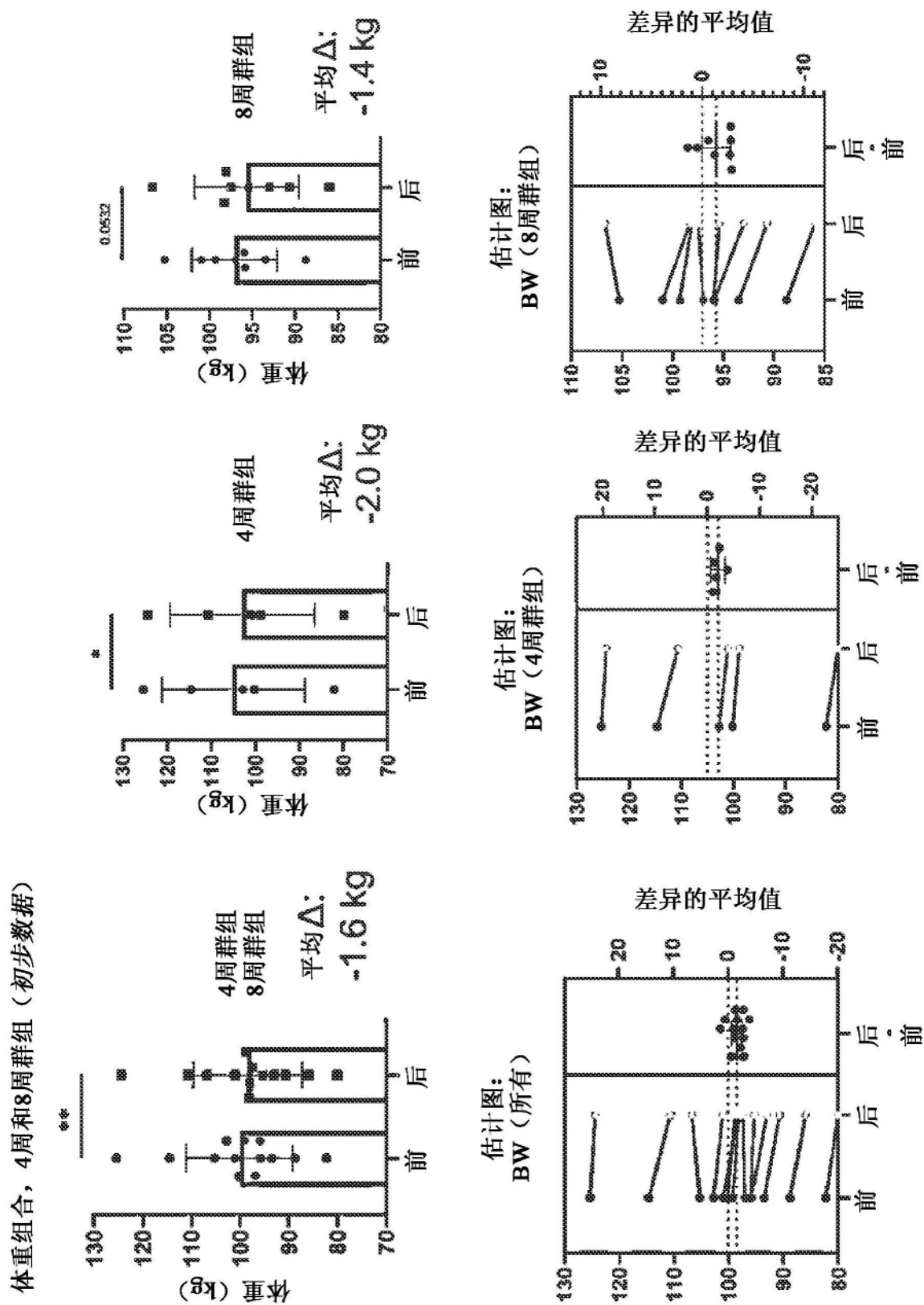


图57

使用 Δ PCr/ATP-基线HbA1c和空腹葡萄糖的
相关性分析 (初步数据)

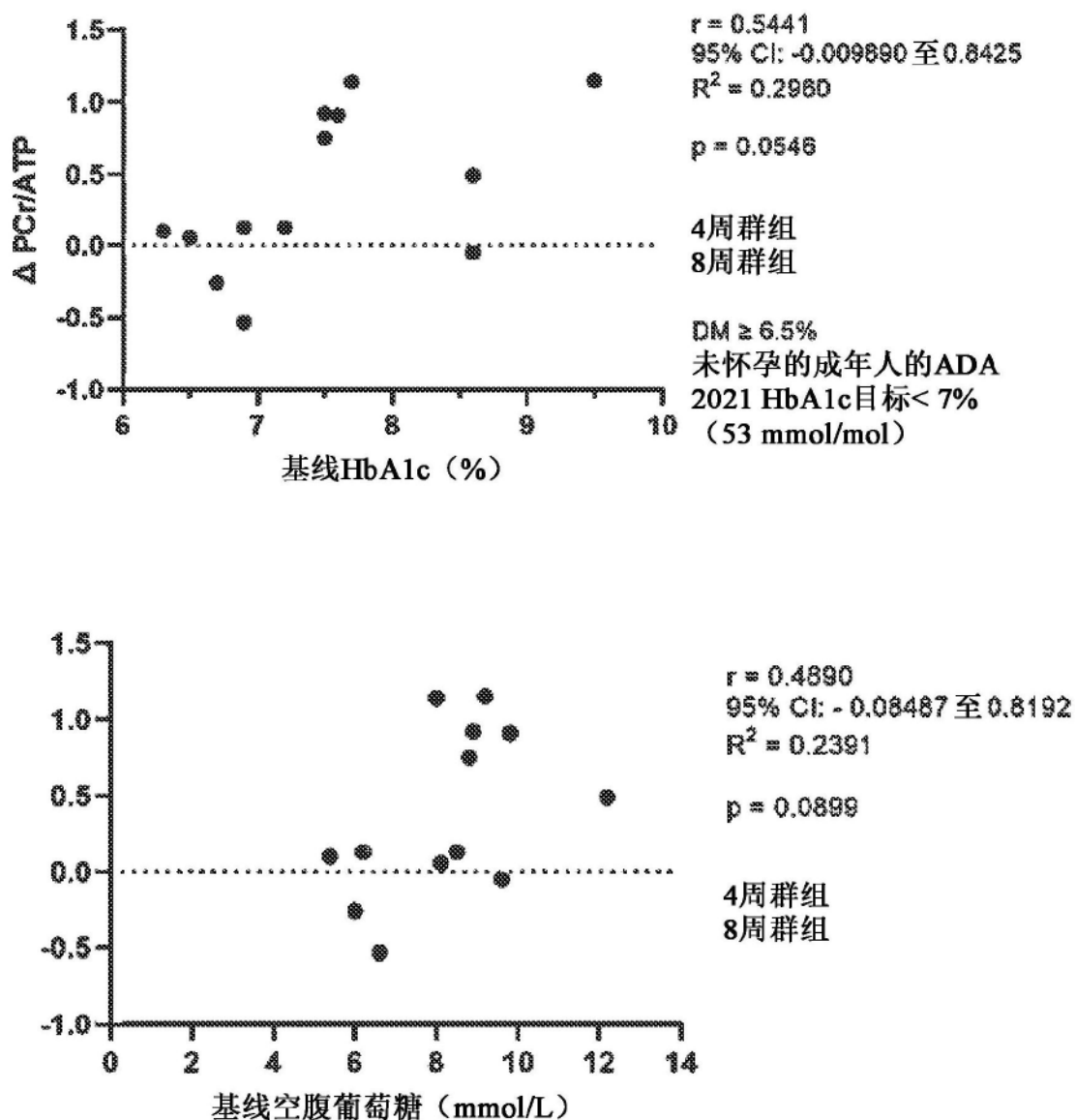


图58

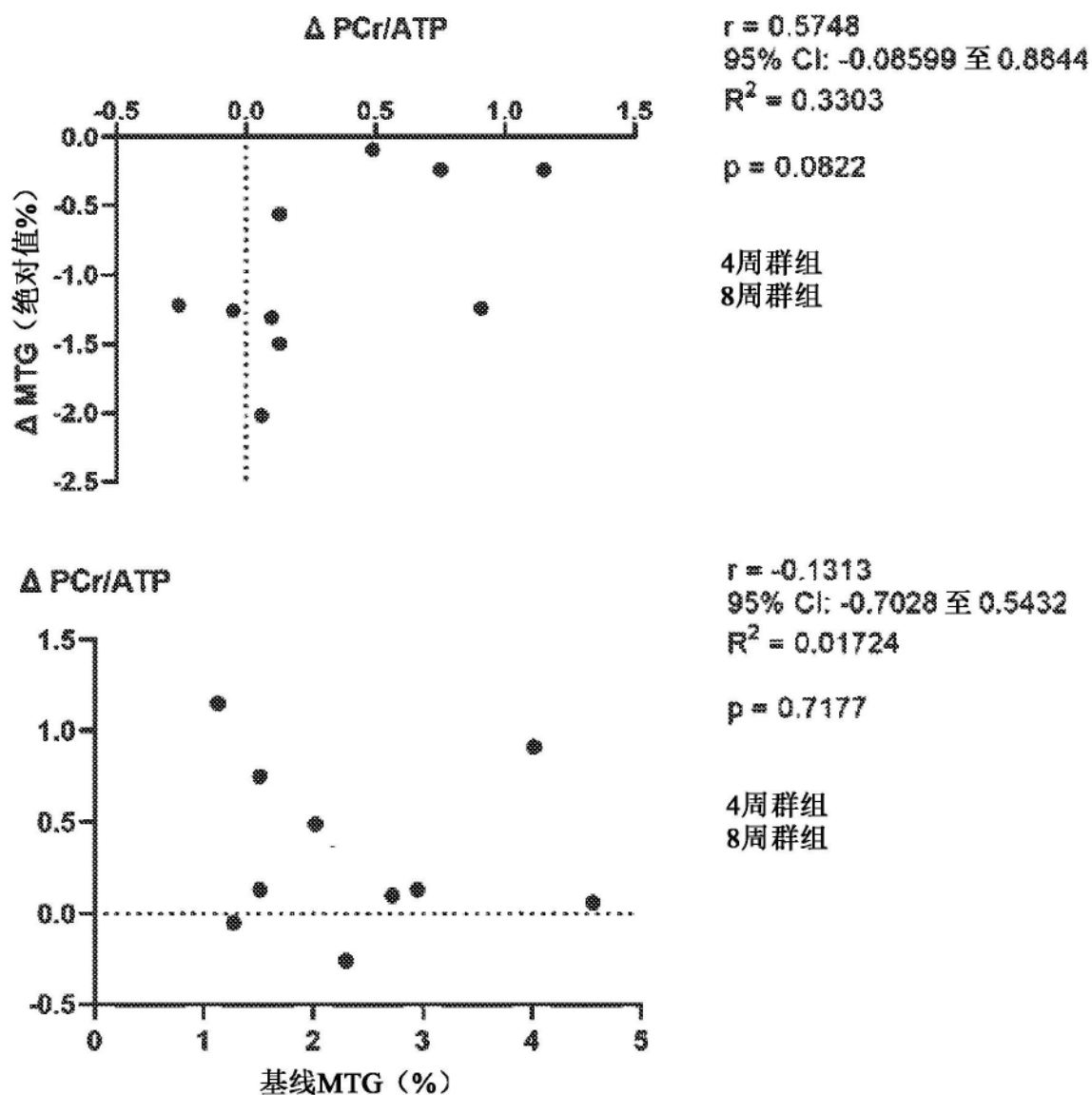
使用 $\Delta\text{PCr}/\text{ATP}$ - ΔMTG 和基线 MTG 的相关性分析 (初步数据)

图59

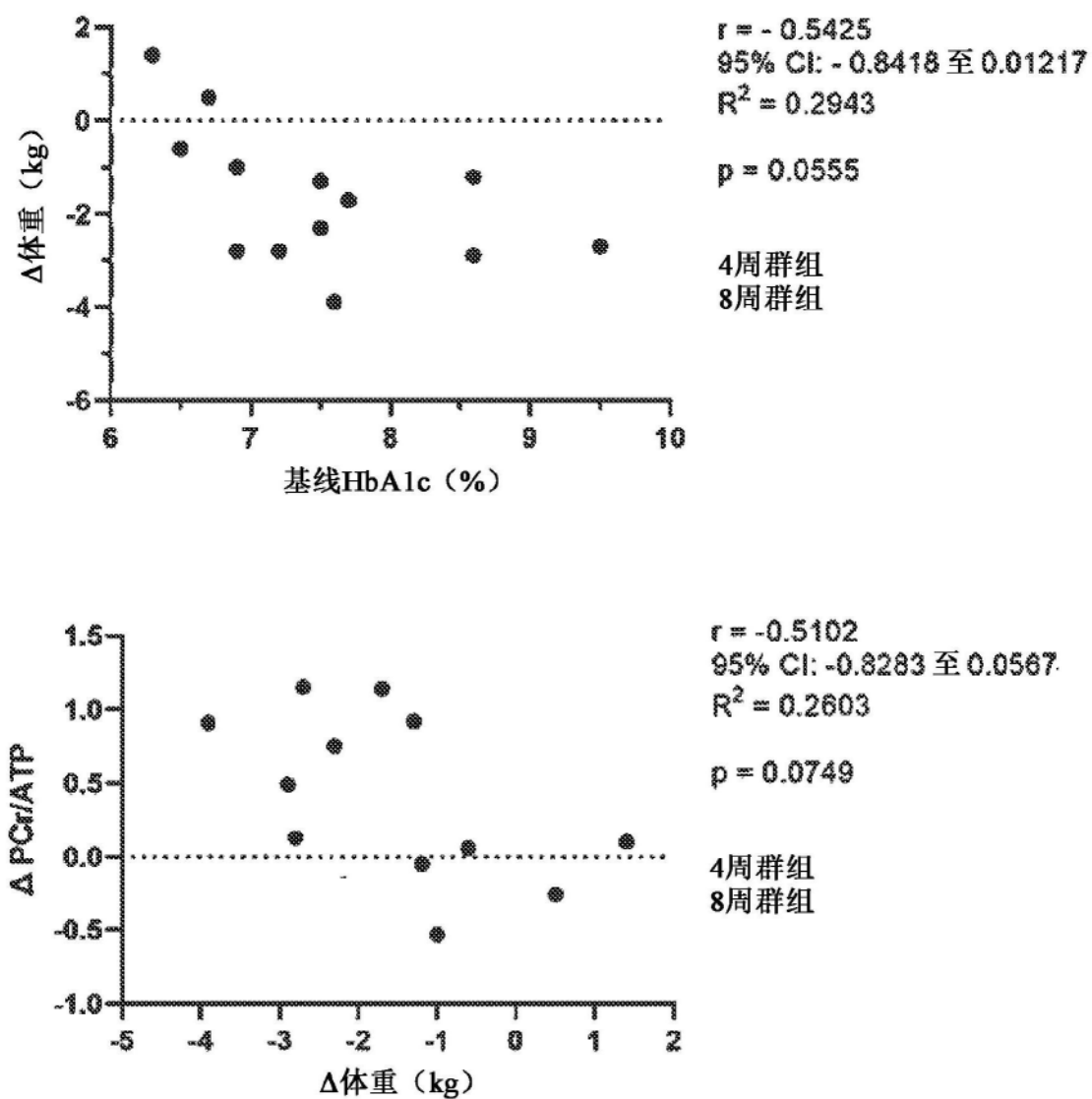
使用 Δ 体重-基线HbA1c和 Δ PCr/ATP的相关性分析（初步数据）

图60

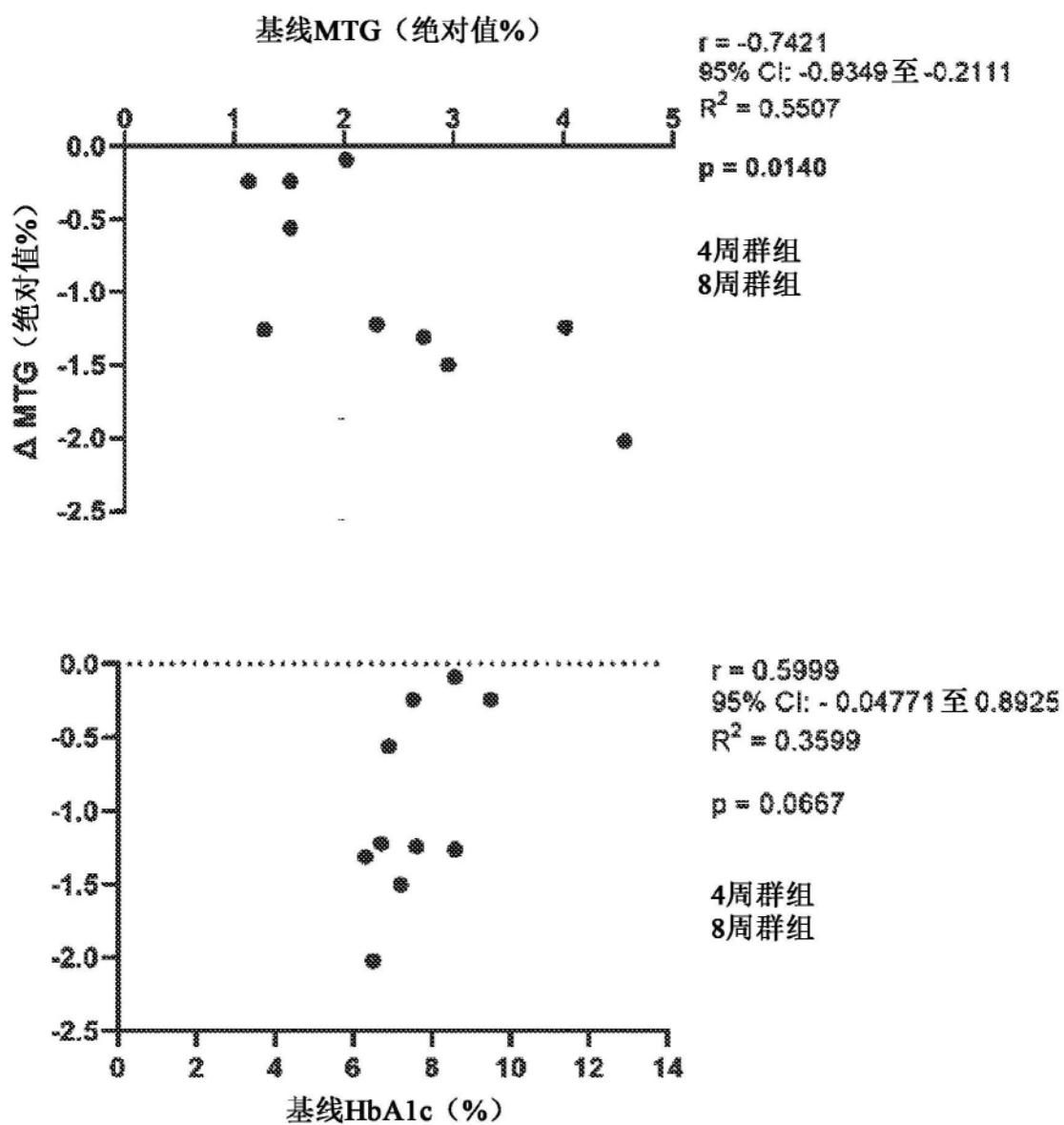
使用 Δ MTG-基线MTG和基线HbA1c的相关性分析（初步数据）

图61

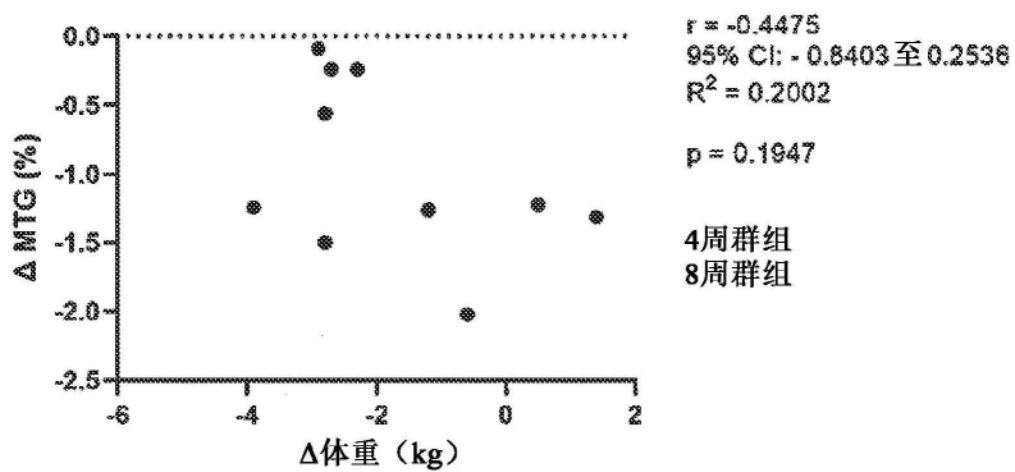
使用 Δ 体重 Δ MTG的相关性分析（初步数据）

图62

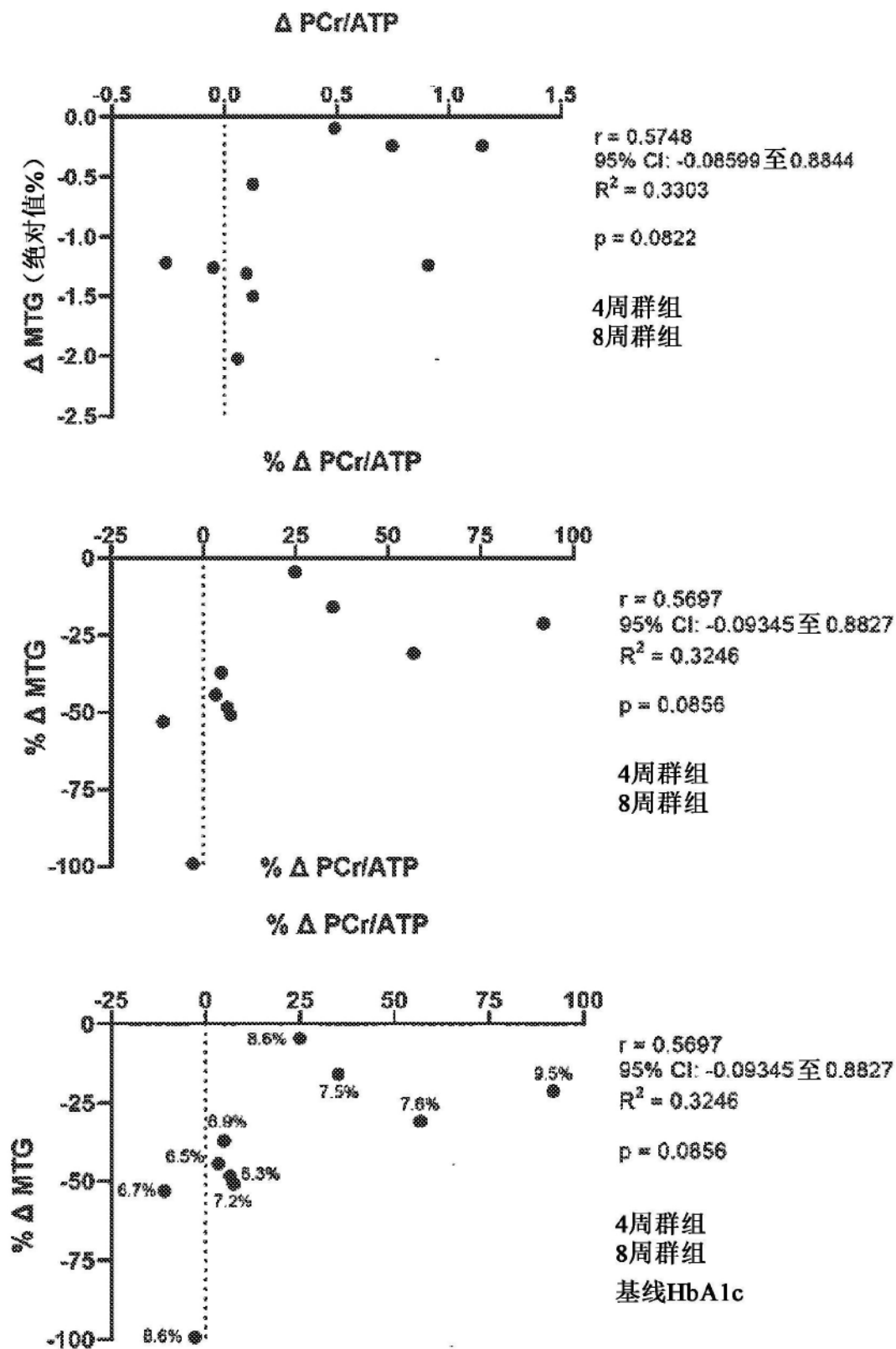
APCr/ATP与 Δ MTG变化绝对值和变化%的相关性分析（初步数据）

图63

去除异常值后的 $\Delta\text{PCr}/\text{ATP}$ 与 ΔMTG 变化绝对值和变化%的相关性分析 (初步数据)

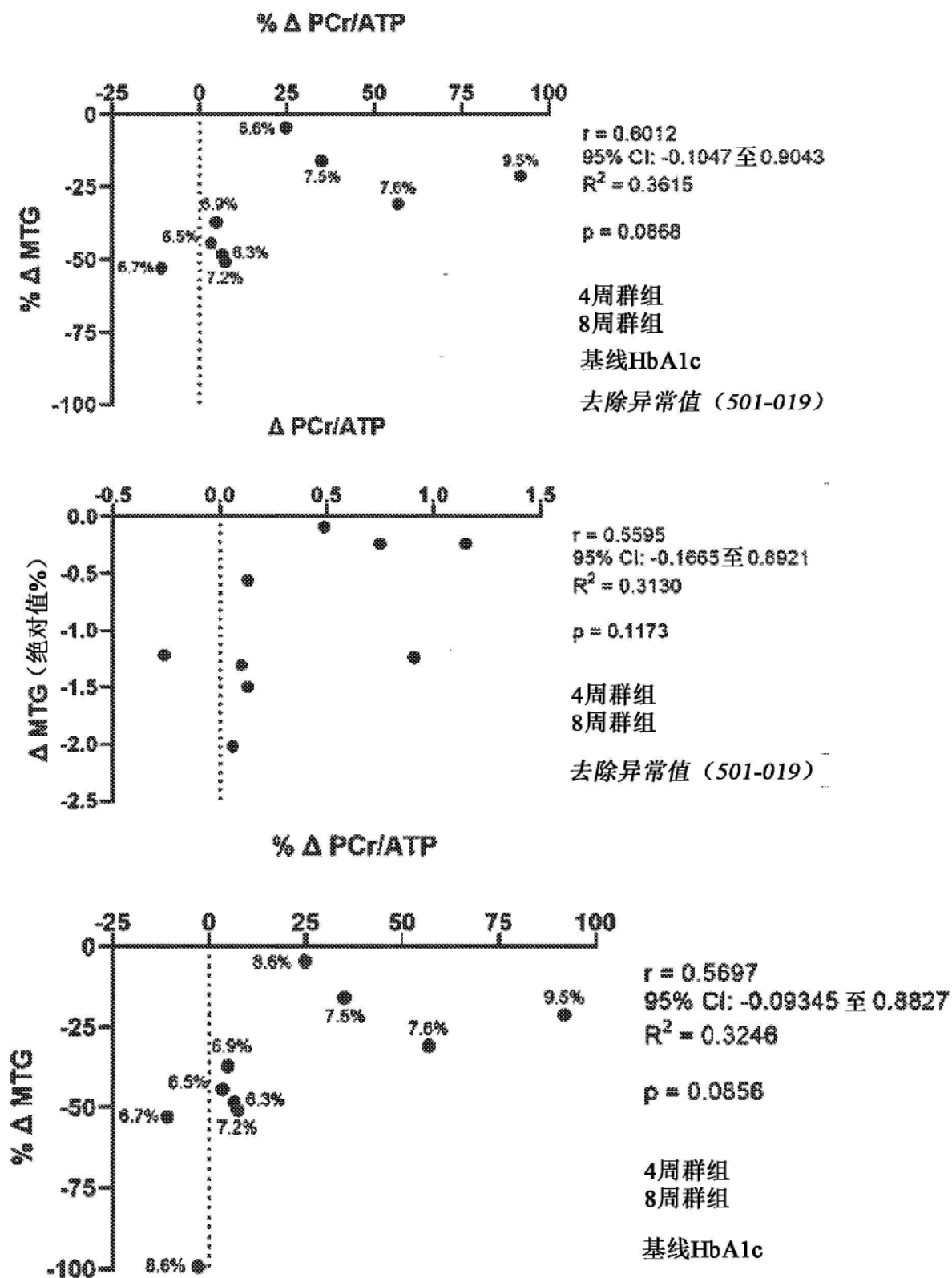


图64

基线MTG与HbA1c (%) 以及其它相关对比图的相关性分析 (初步数据)

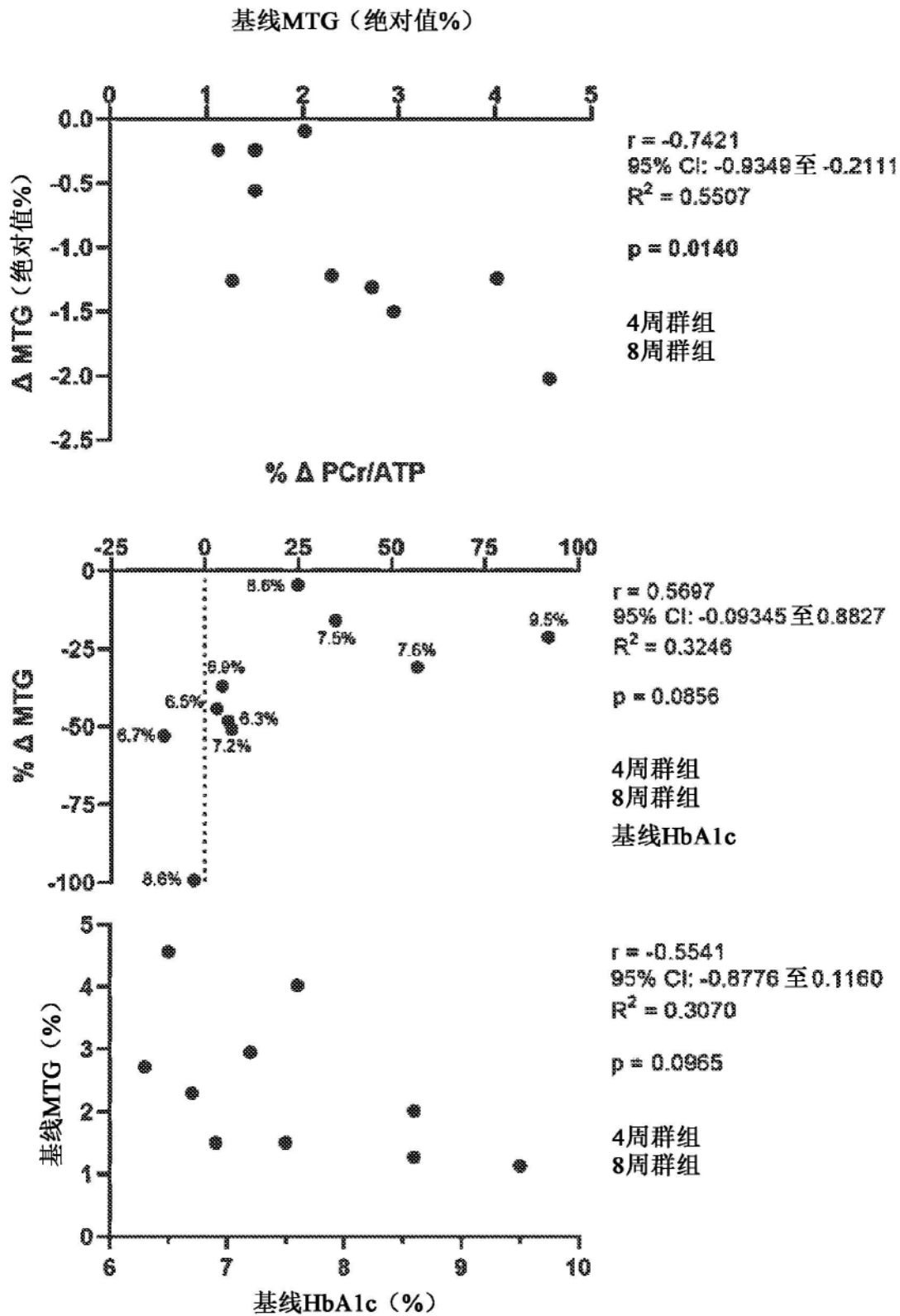


图65