(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116234555 A
(43)申请公布日 2023.06.06

(21)申请号 202180051890.7

(22)申请日 2021.06.28

(30)优先权数据
63/046,115 2020.06.30 US
63/046,117 2020.06.30 US
63/183,294 2021.05.03 US
63/183,299 2021.05.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.02.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/039303 2021.06.28

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/005926 EN 2022.01.06

(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 A·D·莱文 J·帕特尔 G·慕尼 S·赫比格

(74)专利代理机构 上海德昭知识产权代理有限公司 31204
专利代理师 郁旦蓉

(51)Int.Cl.
A61K 31/675(2006.01)

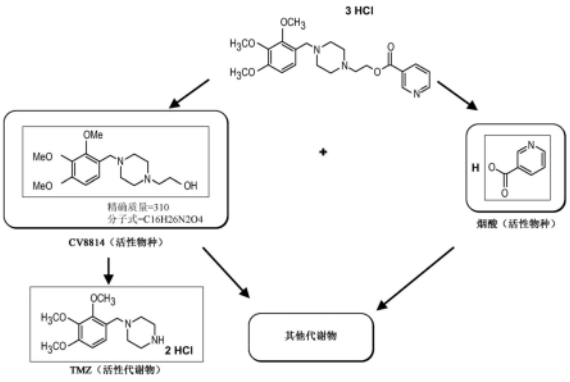
权利要求书4页 说明书55页 附图50页

(54)发明名称

改良形式的曲美他嗪的改良释放制剂

(57)摘要

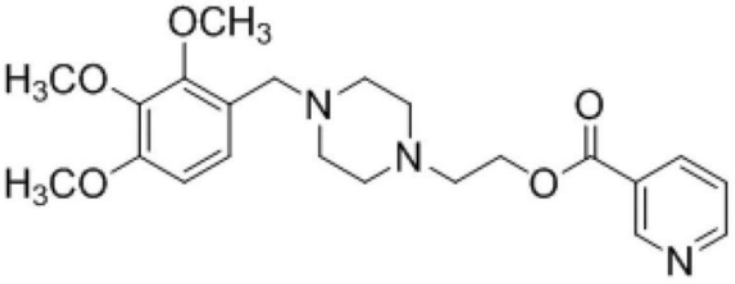
本发明提供了含有改良形式的曲美他嗪(如CV-8972)的改良释放制剂的药物组合物。该组合物包括可溶蚀的聚合物,如羟丙基甲基纤维素(HPMC),其允许该改良形式的曲美他嗪及其代谢产物在体内持续释放。本发明还提供了使用此类组合物治疗包括心绞痛和心力衰竭在内的病症的方法。



CN 116234555 A

1.一种包括混合物的药物组合物,所述混合物包括:

式(X)的化合物:



和

(X);

可溶蚀的聚合物,其促进所述混合物在水性环境中溶胀。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

3.根据权利要求2所述的药物组合物,其中所述HPMC包括具有第一粘度的第一聚合物形式和具有低于所述第一粘度的第二粘度的第二聚合物形式。

4.根据权利要求3所述的药物组合物,其中在20℃下对于所述第一聚合物形式的HPMC的2%水溶液,所述第一粘度为至少75,000cP。

5.根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述第一聚合物形式包括按重量计至少50%的所述HPMC。

6.根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述第一聚合物形式包括具有约19%至约24%的甲氧基取代度的HPMC。

7.根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述第一聚合物形式包括具有约7%至约12%的羟基丙氧基取代度的HPMC。

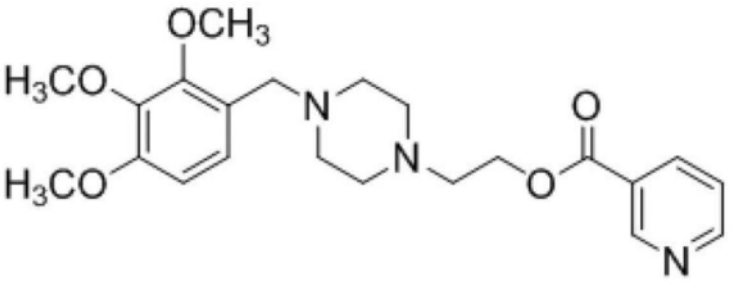
8.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述混合物包括按重量计至少10%的所述式(X)的化合物。

9.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成用于口服施用。

10.根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述组合物是包括约10mg至约500mg的所述式(X)的化合物的单位剂量。

11.一种在受试者中治疗疾病、病症、病状的方法,所述方法包括向患有疾病、病症或病状的受试者提供包括混合物的药物组合物,所述混合物包括:

式(X)的化合物:



和

(X);

可溶蚀的聚合物,其促进所述混合物在水性环境中溶胀。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

13.根据权利要求12所述的方法,其中所述HPMC包括具有第一粘度的第一聚合物形式和具有低于所述第一粘度的第二粘度的第二聚合物形式。

14.根据权利要求13所述的方法,其中在20℃下对于所述第一聚合物形式的HPMC的2%水溶液,所述第一粘度为至少75,000cP。

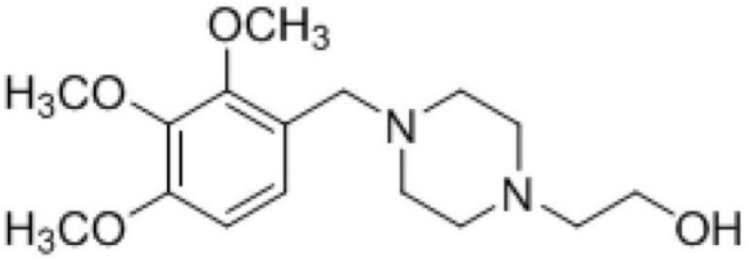
15.根据权利要求13所述的方法,其中所述第一聚合物形式包括按重量计至少50%的所述HPMC。

16.根据权利要求11所述的方法,其中所述混合物包括按重量计至少10%的所述式(X)的化合物。

17.根据权利要求11所述的方法,其中将所述组合物口服提供给所述受试者。

18.根据权利要求17所述的方法,其中向所述受试者提供所述组合物的第一时间点与在所述受试者的血浆中达到所述式(X)的化合物的代谢物的最大水平的第二时间点之间的时间间隔为至少两小时。

19.根据权利要求18所述的方法,其中所述式(X)的化合物的所述代谢物是式(IX)的化合物:

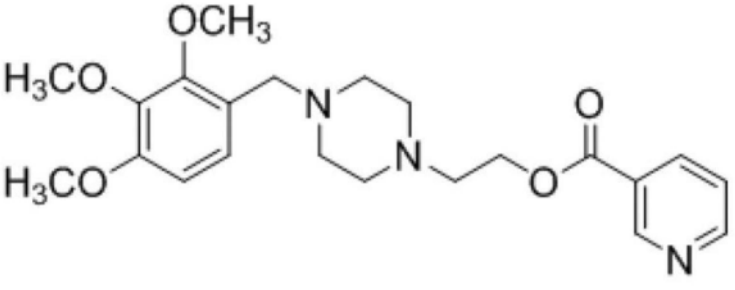


(IX)。

20.根据权利要求11所述的方法,其中所述疾病、病症或病状选自由动脉瘤、心绞痛、动脉粥样硬化、心肌病、脑血管疾病、先天性心脏病、冠状动脉疾病(CAD)、冠心病、糖尿病性心肌病、心脏病发作、心脏病、心力衰竭、高血压(高血压)、缺血性心脏病、心包疾病、外周动脉疾病、顽固性心绞痛、风湿性心脏病、稳定型心绞痛、中风、短暂性脑缺血发作、不稳定型心绞痛或瓣膜性心脏病组成的群组。

21.一种包括混合物的药物组合物,所述混合物包括:

式(X)的化合物:



和

(X);

羟丙基甲基纤维素(HPMC),

其中所述混合物包括重量比为约1:10至约10:1的所述式(X)的化合物和HPMC。

22.根据权利要求21所述的药物组合物,其中所述混合物包括重量比为约1:5至约5:1的所述式(X)的化合物和所述聚合物。

23.根据权利要求22所述的药物组合物,其中所述混合物包括重量比为约1:3至约2:1的所述式(X)的化合物和所述聚合物。

24.根据权利要求23所述的药物组合物,其中所述组合物是包括约10mg至约500mg的所

述式(X)的化合物的单位剂量。

25.根据权利要求21所述的药物组合物,其中所述HPMC包括具有第一粘度的第一聚合物形式和具有低于所述第一粘度的第二粘度的第二聚合物形式。

26.根据权利要求25所述的药物组合物,其中在20℃下对于所述第一聚合物形式的HPMC的2%水溶液,所述第一粘度为至少75,000cP。

27.根据权利要求25所述的药物组合物,其中所述第一聚合物形式包括按重量计至少50%的所述HPMC。

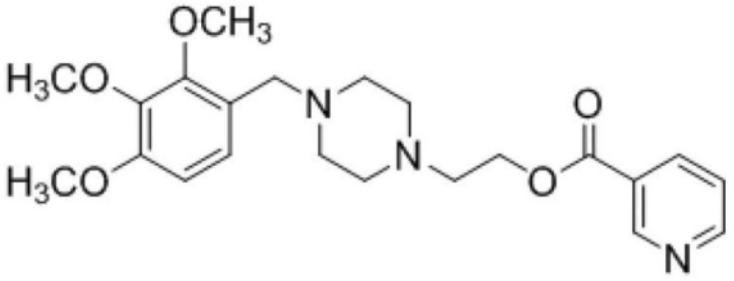
28.根据权利要求25所述的药物组合物,其中所述第一聚合物形式包括具有约19%至约24%的甲氧基取代度的HPMC。

29.根据权利要求25所述的药物组合物,其中所述第一聚合物形式包括具有约7%至约12%的羟基丙氧基取代度的HPMC。

30.根据权利要求21所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成用于口服施用。

31.一种在受试者中治疗疾病、病症、病状的方法,所述方法包括向患有疾病、病症或病状的受试者提供包括混合物的药物组合物,所述混合物包括:

式(X)的化合物:



和

(X);

羟丙基甲基纤维素(HPMC),

其中所述混合物包括重量比为约1:10至约10:1的所述式(X)的化合物和HPMC。

32.根据权利要求31所述的方法,其中所述混合物包括重量比为约1:5至约5:1的所述式(X)的化合物和所述聚合物。

33.根据权利要求32所述的方法,其中所述混合物包括重量比为约1:3至约2:1的所述式(X)的化合物和所述聚合物。

34.根据权利要求31所述的方法,其中所述HPMC包括具有第一粘度的第一聚合物形式和具有低于所述第一粘度的第二粘度的第二聚合物形式。

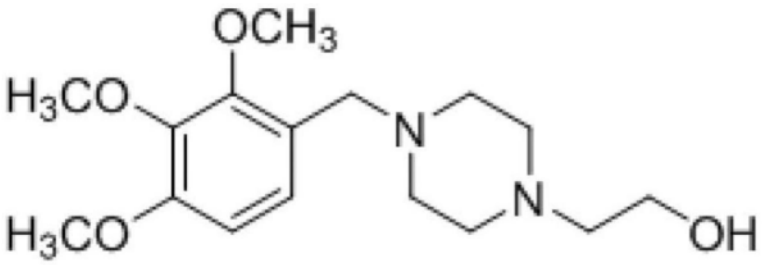
35.根据权利要求34所述的方法,其中在20℃下对于所述第一聚合物形式的HPMC的2%水溶液,所述第一粘度为至少75,000cP。

36.根据权利要求34所述的方法,其中所述第一聚合物形式包括按重量计至少50%的所述HPMC。

37.根据权利要求31所述的方法,其中将所述组合物口服提供给所述受试者。

38.根据权利要求31所述的方法,其中向所述受试者提供所述组合物的第一时间点与在所述受试者的血浆中达到所述式(X)的化合物的代谢物的最大水平的第二时间点之间的时间间隔为至少两小时。

39.根据权利要求31所述的方法,其中所述式(X)的化合物的所述代谢物是式(IX)的化合物:



(IX)。

40.根据权利要求31所述的方法,其中所述疾病、病症或病状选自由动脉瘤、心绞痛、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化、心肌病、脑血管疾病、先天性心脏病、冠状动脉疾病、冠心病、糖尿病性心肌病、心脏病发作、心力衰竭、高血压、缺血性心脏病、心包疾病、外周动脉疾病、风湿性心脏病、中风、短暂性脑缺血发作、瓣膜性心脏病和瓣膜性心脏病组成的群组。

改良形式的曲美他嗪的改良释放制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年6月30日提交的美国临时专利申请第63/046,115号、2020年6月30日提交的美国临时专利申请第63/046,117号、2021年5月3日提交的美国临时专利申请第63/183,294号和2021年5月3日提交的美国临时专利申请第63/183,299号的权益和优先权，其每一个的内容通过引用并入本文。

技术领域

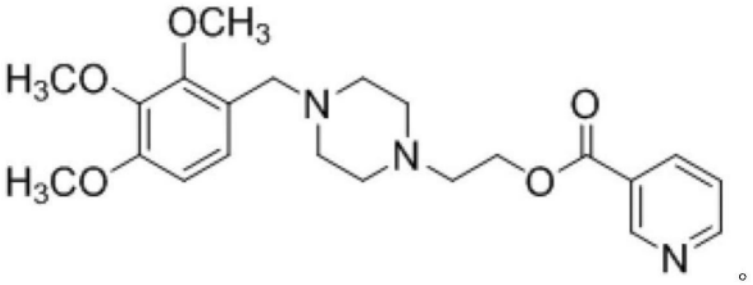
[0003] 本发明涉及含有改良形式的曲美他嗪(trimetazidine)的改良释放制剂的药物组合物，以及此类组合物治疗医学病状(包含心绞痛和心力衰竭)的用途。

背景技术

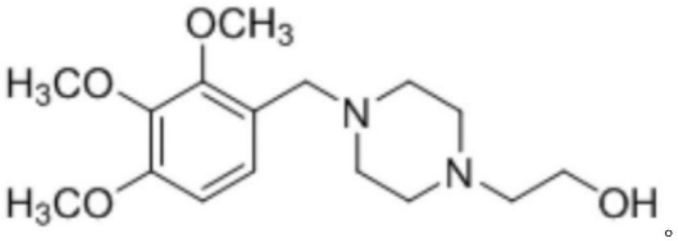
[0004] 心脏病是全球死亡的首要原因，2015年全球有1500万人死于心脏病。在许多形式的心脏病中，降低的心脏效率源于线粒体能量代谢的变化。线粒体是亚细胞区室，其中来自葡萄糖和脂肪酸的代谢物被氧化以产生高能量分子。增加心脏中的脂肪酸氧化可减少葡萄糖氧化，并且反之亦然。葡萄糖氧化是更有效的能量源，但是在某些类型的心脏病中，如心绞痛、心力衰竭、缺血性心脏病和糖尿病性心肌病，脂肪酸氧化在心脏线粒体中占据主导地位。结果，心脏的泵送能力降低。

发明内容

[0005] CV-8972(美国专利第10,556,013号，其内容通过引用以其整体并入本文)—改良形式的曲美他嗪—最近被鉴定为心血管疾病的有前途的治疗候选物。CV-8972具有IUPAC名称2-[4-[(2,3,4-三甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙基吡啶-3-羧酸酯和以下结构：

[0006] 

[0007] 不受任何特定理论或作用机制的限制，据信当将CV-8972提供给人类时，CV-8972被依次分解成若干种特定的生物学上活性的代谢物。CV-8972最初被分解成烟酸和改良形式的曲美他嗪，其在美国专利第10,556,013号中也被鉴定为CV-8814，具有以下结构：

[0008] 

[0009] CV-8814随后在体内转化为曲美他嗪。值得注意的是，曲美他嗪和CV-8814两者都通过阻断3-酮酰基-CoA硫解酶来促进葡萄糖氧化，因此两者都是活性药物成分(API)。因此，CV-8972在体内代谢成单独的组分，这些组分发挥不同的生物化学作用，以促进葡萄糖氧化并改善心脏中的整体线粒体呼吸。因为CV-8972产生协同作用的不同代谢产物，所以CV-8972可用作治疗以升高的脂肪酸氧化为特征的心脏病的治疗剂。CV-8814和由CV-8972生产的曲美他嗪将心脏代谢从脂肪酸氧化转变为葡萄糖氧化，以允许使用更有效的能量源。由CV-8972产生的烟酸刺激葡萄糖和脂肪酸两者的氧化常见的代谢途径，这些代谢途径也可能在患有心脏病的患者中受损。

[0010] 本发明认识到CV-8972在体内迅速分解成烟酸和CV-8814。本发明还认识到，体内大量的烟酸可能会产生某些副作用，如潮红(flushing)。本发明进一步认识到，减缓和/或控制CV-8972分解成烟酸和CV-8814的制剂将提供减少或消除任何烟酸副作用(例如，潮红)的有益效果，同时还延长单剂量CV-8972的功效，从而导致给药频率降低。

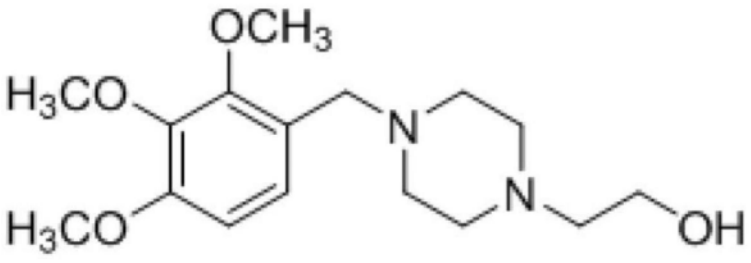
[0011] 以这种方式，本发明提供了CV-8972的改良释放制剂，其促进CV-8972在消化道中的逐渐代谢。本发明的改良释放制剂具有改善的治疗性质，因为它们导致循环中CV-8972的药理学上活性产物的不太急性和更加延长的增加。因此，本文提供的制剂大大增加了这种有前途的新型药物候选物的效用。

[0012] 本发明的组合物含有混合物，该混合物包含改良形式的曲美他嗪，如CV-8972，和可溶蚀的聚合物(erodible polymer)，如羟丙基甲基纤维素(HPMC)。当此类组合物口服施用于受试者时，混合物在消化道中吸收水，并且聚合物逐渐分解。因此，在施用组合物两小时或更长时间后，达到受试者的血浆中活性药物成分的最大水平，并且峰值水平比含有相同剂量的治疗剂的常规制剂产生的峰值水平低约50％。因此，本发明的组合物提供了其中CV-8972或其他改良形式的曲美他嗪的代谢产物在体内维持高于治疗阈值的延长的时间段，同时减轻了由高峰值水平引起的副作用。本发明进一步提供了通过提供本文所述的组合物来治疗心脏病状的方法。

[0013] 本发明的药物组合物可用于治疗可以通过改善心脏线粒体功能来改善的任何病状。具体地，该组合物可用于治疗心血管病状，如心绞痛和心力衰竭。该组合物可以容易地口服施用，例如作为片剂或胶囊。此外，由于治疗剂的持续释放，该组合物仅需要每天服用一次或两次。

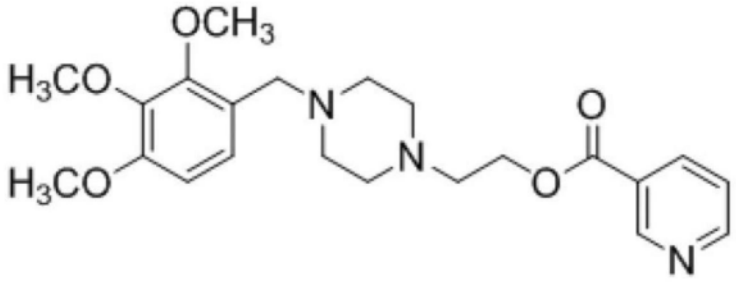
[0014] 在一方面，本发明提供了含有混合物的药物组合物，该混合物包含改良形式的曲美他嗪和促进混合物在水性环境中溶胀的可溶蚀的聚合物。

[0015] 改良形式的曲美他嗪可以是在结构上与曲美他嗪相关、具有与曲美他嗪相似的生化功能或在体内被代谢以产生曲美他嗪的任何化合物。改良形式的曲美他嗪可以具有式(IX)和(X)中的一个的结构：



（IX），和

[0016]



（X）。

[0017] 可溶蚀的聚合物可以是任何在体内分解并促进含有改良形式的曲美他嗪的混合物溶胀的可生物相容的聚合物。该聚合物可以是可生物可降解的。该聚合物可以是亲水性的。该聚合物可以促进水凝胶的形成。该聚合物可以是纤维素衍生物。该聚合物可以是甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素或羧甲基纤维素钠。

[0018] 该混合物可以含有多种聚合物形式的HPMC。HPMC的不同聚合物形式可在一种或多种性质上不同。HPMC的不同聚合物形式可在粘度、甲氧基取代度、羟基丙氧基取代度和平均分子量中的一种或多种上不同。

[0019] HPMC的每种聚合物形式可以独立地具有限定的粘度。在20℃下对于聚合物形式的2％水溶液，粘度可以为约2cP至约4cP、约4cP至约6cP、约5cP至约8cP、约12cP至约18cP、约40cP至约60cP、约80cP至约120cP、约300cP至约500cP、约1200cP至约2400cP、约2500cP至约5000cP、约9000cP至约18,000cP、约12,000cP至约24,000cP、约12,000cP至约24,000cP、约75,000cP至约150,000cP、至少约2cP、至少约4cP、至少约5cP、至少约12cP、至少约40cP、至少约80cP、至少约300cP、至少约1200cP、至少约2500cP、至少约9000cP、至少约12,000cP、至少约12,000cP、至少约75,000cP、小于约4cP、小于约6cP、小于约8cP、小于约18cP、小于约60cP、小于约120cP、小于约500cP、小于约2400cP、小于约5000cP、小于约18,000cP、小于约24,000cP、小于约24,000cP或小于约150,000cP。

[0020] HPMC的每种聚合物形式可以独立地具有限定的甲氧基取代度。甲氧基取代度可以为约19％至约24％、约22％至约24％、约27％至约30％、约27％至约30％或约28％至约32％。

[0021] HPMC的每种聚合物形式可以独立地具有限定的羟基丙氧基取代度。羟基丙氧基取代度可以为约4％至约8％、约7％至约10％、约7％至约12％、约8％至约10％、约8％至约11％或约9％至约12％。

[0022] HPMC的每种聚合物形式可以独立地具有限定的平均分子量。平均分子量可以为约10kDa、约13kDa、约20kDa、约26kDa、约41kDa、约63kDa、约86kDa、约110kDa、约120kDa、约140kDa、约180kDa或约220kDa。

[0023] 含有多种聚合物形式的HPMC的混合物可以含有限定量的一种聚合物形式。HPMC可

以含有按重量计约50％、约60％、约70％、约80％、约90％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％的一种聚合物形式。

[0024] 该混合物可以含有限定量的改良形式的曲美他嗪。该混合物可以含有按重量计至少5％、至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％或至少80％的改良形式的曲美他嗪。

[0025] 该药物组合物可以被配制成用于特定的施用途径。该药物可以被配制成用于口服、肠内、静脉内或直肠施用。

[0026] 该药物组合物可以被配制成含有限定量的改良形式的曲美他嗪的单位剂量。该单位剂量可以含有约5mg、约10mg、约20mg、约50mg、约100mg、约200mg、约500mg、约5mg至约10mg、约5mg至约20mg、约5mg至约50mg、约5mg至约100mg、约5mg至约200mg、约5mg至约500mg、约10mg至约20mg、约10mg至约50mg、约10mg至约100mg、约10mg至约200mg、约10mg至约500mg、约20mg至约50mg、约20mg至约100mg、约20mg至约200mg、约20mg至约500mg、约50mg至约100mg、约50mg至约200mg、约50mg至约500mg、约100mg至约200mg、约100mg至约500mg或约200mg至约500mg的改良形式的曲美他嗪。

[0027] 该药物组合物可以被配制成使得来自受试者的样本中的改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平在该药物组合物被提供给受试者后的限定时间间隔内达到。

[0028] 改良形式的曲美他嗪的代谢物可以是当改良形式的曲美他嗪在体内代谢时产生的任何化合物。改良形式的曲美他嗪的代谢物可以是式(IX)的化合物、曲美他嗪、烟酸、烟酰胺或烟酰胺核糖。

[0029] 向受试者提供组合物的时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的时间点之间的时间间隔可以是至少1小时、至少1.5小时、至少2小时、至少2.5小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、约1小时至约8小时、约2小时至约8小时、约3小时至约8小时、约4小时至约8小时、约1小时至约7小时、约2小时至约7小时、约3小时至约7小时、约4小时至约7小时、约1小时至约6小时、约2小时至约6小时、约3小时至约6小时、约4小时至约6小时、约1小时至约5小时、约2小时至约5小时、约3小时至约5小时或约4小时至约5小时。

[0030] 在其中测量改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的样本可以是来自受试者的任何含流体样本。样本可以是血浆样本、血液样本、血清样本、唾液样本、尿液样本、痰样本、粘液样本、粪便样本或胃样本。

[0031] 该药物组合物可以被配制成使得当向受试者提供该组合物时，限定在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的第一时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的半最大水平的第二时间点之间的时间间隔。

[0032] 在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的半最大水平的时间点之间的时间间隔可以是至少1小时、至少1.5小时、至少2小时、至少2.5小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至

少8小时、约1小时至约8小时、约2小时至约8小时、约3小时至约8小时、约4小时至约8小时、约1小时至约7小时、约2小时至约7小时、约3小时至约7小时、约4小时至约7小时、约1小时至约6小时、约2小时至约6小时、约3小时至约6小时、约4小时至约6小时、约1小时至约5小时、约2小时至约5小时、约3小时至约5小时或约4小时至约5小时。

[0033] 该药物组合物可以被配制成使得当向受试者提供该组合物时，在来自受试者的样本中改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平不超过限定值。

[0034] 在来自受试者的样本中改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平可以小于约6μg/mL、小于约5μg/mL、小于约4μg/mL、小于约3μg/mL、小于约2μg/mL或小于约1μg/mL。

[0035] 在另一方面，本发明提供了含有混合物的药物组合物，该混合物包含限定重量比的改良形式的曲美他嗪和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0036] 该混合物可以含有重量比为约1:5、约1:4、约1:3、约1:2、约1:1、约3:2、约2:1、约3:1、约4:1、约5:1、约1:100至约100:1、约1:100至约50:1、约1:100至约20:1、约1:100至约10:1、约1:100至约5:1、约1:100至约2:1、约1:50至约100:1、约1:50至约50:1、约1:50至约20:1、约1:50至约10:1、约1:50至约5:1、约1:50至约2:1、约1:20至约100:1、约1:20至约50:1、约1:20至约20:1、约1:20至约10:1、约1:20至约5:1、约1:20至约2:1、约1:10至约100:1、约1:10至约50:1、约1:10至约20:1、约1:10至约10:1、约1:10至约5:1、约1:10至约2:1、约1:5至约100:1、约1:5至约50:1、约1:5至约20:1、约1:5至约10:1、约1:5至约5:1、约1:5至约2:1、约1:3至约100:1、约1:3至约50:1、约1:3至约20:1、约1:3至约10:1、约1:3至约5:1或约1:3至约2:1的改良形式的曲美他嗪和HPMC。

[0037] 改良形式的曲美他嗪可以是在结构上与曲美他嗪相关的任何化合物，如上述那些中的任何一种。

[0038] 该混合物可以含有多种聚合物形式的HPMC。HPMC的不同聚合物形式可在一种或多种性质上不同。HPMC的不同聚合物形式可在粘度、甲氧基取代度、羟基丙氧基取代度和平均分子量中的一种或多种上不同。

[0039] HPMC的每种聚合物形式可以独立地具有限定的粘度、甲氧基取代度、羟基丙氧基取代度或平均分子量，如上述那些参数的值中的任何一个。

[0040] 含有多种聚合物形式的HPMC的混合物可以含有限定量的一种聚合物形式，如上述量中的任何一个。

[0041] 该混合物可以含有限定量的改良形式的曲美他嗪，如上述量中的任何一个。

[0042] 该药物组合物可以被配制成用于特定的施用途径。该药物可以被配制成用于口服、肠内、静脉内或直肠施用。

[0043] 该药物组合物可以被配制成含有限定量的改良形式的曲美他嗪的单位剂量，如上述量中的任何一个。

[0044] 该药物组合物可以被配制成使得在向受试者提供该药物组合物后的限定的时间间隔内达到在来自受试者的样本中改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平。

[0045] 改良形式的曲美他嗪的代谢物可以是上述化合物中的任何一种。

[0046] 向受试者提供组合物的时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他

嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的时间点之间的时间间隔可以是上述时间间隔中的任何一个。

[0047] 在其中测量改良形式的曲美他嗪的样本可以是上述样本中的任何一种。

[0048] 该药物组合物可以被配制成使得当向受试者提供该组合物时，限定在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的第一时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的半最大水平的第二时间点之间的时间间隔。

[0049] 在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的半最大水平的时间点之间的时间间隔可以是上述时间间隔中的任何一个。

[0050] 该药物组合物可以被配制成使得当向受试者提供该组合物时，在来自受试者的样本中改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平不超过限定值。

[0051] 在来自受试者的样本中改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平可以是上述值中的任何一个。

[0052] 在另一方面，本发明提供了通过向受试者提供含有混合物的药物组合物来在受试者中治疗疾病、病症、病状的方法，该混合物包含改良形式的曲美他嗪和促进混合物在水性环境中溶胀的可溶蚀的聚合物。

[0053] 改良形式的曲美他嗪可以是在结构上与曲美他嗪相关的任何化合物，如上述那些中的任何一种。

[0054] 可溶蚀的聚合物可以是任何促进含有改良形式的曲美他嗪的混合物溶胀的可生物相容的聚合物。该聚合物可以是可生物可降解的。该聚合物可以是亲水性的。该聚合物可以促进水凝胶的形成。该聚合物可以是纤维素衍生物。该聚合物可以是甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素或羧甲基纤维素钠。

[0055] 该混合物可以含有多种聚合物形式的HPMC。HPMC的不同聚合物形式可在一种或多种性质上不同。HPMC的不同聚合物形式可在粘度、甲氧基取代度、羟基丙氧基取代度和平均分子量中的一种或多种上不同。

[0056] HPMC的每种聚合物形式可以独立地具有限定的粘度、甲氧基取代度、羟基丙氧基取代度或平均分子量，如上述那些参数的值中的任何一个。

[0057] 含有多种聚合物形式的HPMC的混合物可以含有限定量的一种聚合物形式，如上述量中的任何一个。

[0058] 该混合物可以含有限定量的改良形式的曲美他嗪，如上述量中的任何一个。

[0059] 该药物组合物可以通过特定的施用途径提供给受试者。该药物可以通过口服、肠内、静脉内或直肠提供给受试者。

[0060] 该方法可以在向受试者提供药物组合物后的限定的时间间隔内在来自受试者的样本中产生改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平。

[0061] 改良形式的曲美他嗪的代谢物可以是当改良形式的曲美他嗪在体内代谢时产生的任何化合物。改良形式的曲美他嗪的代谢物可以是式(IX)的化合物、曲美他嗪、烟酸、烟酰胺或烟酰胺核糖。

[0062] 向受试者提供组合物的时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的时间点之间的时间间隔可以是至少1小时、至少1.5小时、至少2小时、至少2.5小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、约1小时至约8小时、约2小时至约8小时、约3小时至约8小时、约4小时至约8小时、约1小时至约7小时、约2小时至约7小时、约3小时至约7小时、约4小时至约7小时、约1小时至约6小时、约2小时至约6小时、约3小时至约6小时、约4小时至约6小时、约1小时至约5小时、约2小时至约5小时、约3小时至约5小时或约4小时至约5小时。

[0063] 在其中测量改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的样本可以是来自受试者的任何含流体样本。样本可以是血浆样本、血液样本、血清样本、唾液样本、尿液样本、痰样本、粘液样本、粪便样本或胃样本。

[0064] 该方法可以在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的第一时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的半最大水平的第二时间点之间产生限定的时间间隔。

[0065] 在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪的半最大水平的时间点之间的时间间隔可以是至少1小时、至少1.5小时、至少2小时、至少2.5小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、约1小时至约8小时、约2小时至约8小时、约3小时至约8小时、约4小时至约8小时、约1小时至约7小时、约2小时至约7小时、约3小时至约7小时、约4小时至约7小时、约1小时至约6小时、约2小时至约6小时、约3小时至约6小时、约4小时至约6小时、约1小时至约5小时、约2小时至约5小时、约3小时至约5小时或约4小时至约5小时。

[0066] 该方法可以在来自受试者的样本中产生改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平,其不超过限定值。

[0067] 在来自受试者的样本中改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平可以小于约6μg/mL、小于约5μg/mL、小于约4μg/mL、小于约3μg/mL、小于约2μg/mL或小于约1μg/mL。

[0068] 疾病、病症或病状可以是可以通过改善心脏线粒体功能来改善的任何病状。疾病、病症或病状可以是心血管病状。疾病、病症或病状可以是动脉瘤、心绞痛、动脉粥样硬化、心肌病、脑血管疾病、先天性心脏病、冠状动脉疾病(CAD)、冠心病、糖尿病性心肌病、心脏病发作、心脏病、心力衰竭、高血压(high blood pressure)(高血压(hypertension))、缺血性心脏病、心包疾病、外周动脉疾病、顽固性心绞痛、风湿性心脏病、稳定型心绞痛、中风、短暂性脑缺血发作、不稳定型心绞痛或瓣膜性心脏病。

[0069] 在另一方面,本发明提供了通过向受试者提供含有混合物的药物组合物来在受试者中治疗疾病、病症、病状的方法,该混合物包含改良形式的曲美他嗪和羟丙基甲基纤维素(HPMC),其中该混合物包括限定重量比的改良形式的曲美他嗪和HPMC。

[0070] 该混合物可以含有上述比率中的一种的改良形式的曲美他嗪和HPMC。

[0071] 改良形式的曲美他嗪可以是在结构上与曲美他嗪相关的任何化合物,如上述那些中的任何一种。

[0072] 该混合物可以含有多种聚合物形式的HPMC。HPMC的不同聚合物形式可在一种或多

种性质上不同。HPMC的不同聚合物形式可在粘度、甲氧基取代度、羟基丙氧基取代度和平均分子量中的一种或多种上不同。

[0073] HPMC的每种聚合物形式可以独立地具有限定的粘度、甲氧基取代度、羟基丙氧基取代度或平均分子量，如上述那些参数的值中的任何一个。

[0074] 含有多种聚合物形式的HPMC的混合物可以含有限定量的一种聚合物形式，如上述量中的任何一个。

[0075] 该混合物可以含有限定量的改良形式的曲美他嗪，如上述量中的任何一个。

[0076] 该药物组合物可以通过特定的施用途径提供给受试者。该药物可以通过口服、肠内、静脉内或直肠提供给受试者。

[0077] 该方法可以在向受试者提供药物组合物后的限定的时间间隔内在来自受试者的样本中产生改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平。

[0078] 改良形式的曲美他嗪的代谢物可以是上述化合物中的任何一种。

[0079] 向受试者提供组合物的时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的时间点之间的时间间隔可以是上述时间间隔中的任何一个。

[0080] 在其中测量改良形式的曲美他嗪的样本可以是上述样本中的任何一种。

[0081] 该方法可以在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的第一时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的半最大水平的第二时间点之间产生限定的时间间隔。

[0082] 在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的半最大水平的时间点之间的时间间隔可以是上述时间间隔中的任何一个。

[0083] 该方法可以在来自受试者的样本中产生改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平，其不超过限定值。

[0084] 在来自受试者的样本中改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平可以是上述值中的任何一个。

[0085] 疾病、病症或病状可以是可以通过改善心脏线粒体功能而改善的任何病状，如上述那些中的任何一种。

附图说明

[0086] 图1是CV-8972的水解和代谢的途径的示意图。

[0087] 图2是CV-8972的水溶解度作为由于不稳定性经由动态方法产生的pH的函数的图。

[0088] 图3是用于制造CV-8972原型干式压缩MR片剂制剂的工艺流程图。

[0089] 图4是用于制造用于中试批次的CV-8972 200和50mg湿法制粒的MR片剂制剂的工艺流程图。

[0090] 图5是示出了在37℃下50mg和200mg 4小时改良释放水凝胶片剂在0.1M HCl pH1.0中的溶出度概况的图。

[0091] 图6是示出了在37℃下50mg和200mg 8小时改良释放水凝胶片剂在0.1M HCl

pH1.0中的溶出度概况的图。

[0092] 图7是示出了在指定条件下储存后在37℃下200mg 8小时改良释放水凝胶片剂在0.1M HCl pH 1.0中的溶出度概况的图。

[0093] 图8是示出了在禁食条件下口服给药200mg(游离碱当量)的CV-8972后犬中CV-8814血浆水平的图。

[0094] 图9是示出了在MAD给药(QD和BID)和进食条件下,口服给药200mg IMB-1018972MR片剂作为8小时释放片剂后,在人类中预测的CV-8814和曲美他嗪的模拟组合血浆水平的图。

[0095] 图10是IMB-1018972的FIH研究的受试者的处置的表。

[0096] 图11是针对IMB-1018972的FIH研究的单剂量MR部分给出的评估的表。

[0097] 图12是针对IMB-1018972的FIH研究的多剂量MR部分给出的评估的表。

[0098] 图13是IMB-1018972的FIH研究的单剂量MR部分的分析数据集的表。

[0099] 图14是IMB-1018972的FIH研究的多剂量MR部分的分析数据集的表。

[0100] 图15是IMB-1018972的FIH研究的人口统计学特征-单剂量MR部分(安全性集合)的总结表。

[0101] 图16是IMB-1018972的FIH研究的人口统计学特征-多剂量MR部分(安全性集合)的总结表。

[0102] 图17是IMB-1018972的FIH研究的暴露程度-单剂量MR部分(安全性集合)的表。

[0103] 图18是IMB-1018972的FIH研究的暴露程度-多剂量MR部分(安全性集合)的表。

[0104] 图19是IMB-1018972的FIH研究的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间概况(线性)-单剂量MR部分(PK集合)的图。

[0105] 图20是IMB-1018972的FIH研究的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间概况(半对数标度)-单剂量MR部分(PK集合)的图。

[0106] 图21是IMB-1018972的FIH研究的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间概况(线性)-单剂量MR部分(PK集合)的图。

[0107] 图22是IMB-1018972的FIH研究的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间概况(半对数标度)-单剂量MR部分(PK集合)的图。

[0108] 图23是IMB-1018972的FIH研究的几何平均IMB-1028814+曲美他嗪血浆浓度-时间概况(线性)-单剂量MR部分(PK集合)的图。

[0109] 图24是IMB-1018972的FIH研究的几何平均IMB-1028814+曲美他嗪血浆浓度-时间概况(半对数标度)-单剂量MR部分(PK集合)的图。

[0110] 图25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-单剂量MR部分(PK集合)的汇总统计几何平均值[范围]的表。

[0111] 图26是IMB-1018972的FIH研究的在施用200mg 8小时MR IMB-1018972之后IMB-1028814和曲美他嗪的食物影响的探索性分析-单剂量MR部分(PK集合)的表。

[0112] 图27是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第5天的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间概况(线性)-多剂量MR部分(PK集合)的图。

[0113] 图28是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第5天的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间概况(半对数标度)-多剂量MR部分(PK集合)的图。

[0114] 图29是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第5天的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间概况(线性)-多剂量MR部分(PK集合)的图。

[0115] 图30是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第5天的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间概况(半对数标度)-多剂量MR部分(PK集合)的图。

[0116] 图31是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第5天的几何平均IMB-1028814+曲美他嗪血浆浓度-时间概况(线性)-多剂量MR部分(PK集合)的图。

[0117] 图32是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第5天的几何平均IMB-1028814+曲美他嗪血浆浓度-时间概况(半对数标度)-多剂量MR部分(PK集合)的图。

[0118] 图33是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第5天后的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间概况(线性)-多剂量MR部分(PK集合)的图。

[0119] 图34是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第5天后的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间概况(半对数标度)-多剂量MR部分(PK集合)的图。

[0120] 图35是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第5天后的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间概况(线性)-多剂量MR部分(PK集合)的图。

[0121] 图36是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第5天后的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间概况(半对数标度)-多剂量MR部分(PK集合)的图。

[0122] 图37是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第5天后的几何平均IMB-1028814+曲美他嗪血浆浓度-时间概况(线性)-多剂量MR部分(PK集合)的图。

[0123] 图38是IMB-1018972的FIH研究的从第1天到第5天后的几何平均IMB-1028814+曲美他嗪血浆浓度-时间概况(半对数标度)-多剂量MR部分(PK集合)的图。

[0124] 图39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-多剂量MR部分(PK集合)的汇总统计几何平均值[范围]的表。

[0125] 图40A和图40B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-单剂量MR部分(安全性集合)的表格汇总。

[0126] 图41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-单剂量MR部分(安全性集合)的表格汇总。

[0127] 图42是IMB-1018972的FIH研究的按治疗、关系和严重程度的所有TEAE-单剂量MR部分(安全性集合)的表格汇总。

[0128] 图43是IMB-1018972的FIH研究的按治疗、关系和严重程度的所有TEAE-多剂量MR部分(安全性集合)的表格汇总。

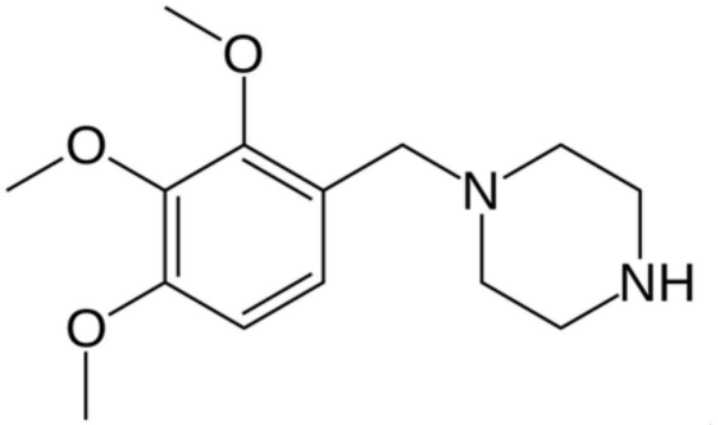
具体实施方式

[0129] 本发明提供了药物组合物,其含有改良形式的曲美他嗪(如CV-8972)和可溶蚀的聚合物(如羟丙基甲基纤维素(HPMC))的混合物。当组合物处于水性环境如胃肠(GI)道时,聚合物吸收水分以促进混合物的溶胀。此外,该聚合物在水性环境中逐渐分解,以实现改良形式的曲美他嗪的受控释放,其然后以受控的方式分解成烟酸和CV-8814,从而提供烟酸向体内的受控和改良释放。因此,与在常规制剂中提供相同剂量的相同改良形式的曲美他嗪时相比,当向受试者口服施用组合物时,血液中活性药物成分(API)的水平表现出更低的峰值和高于最低治疗阈值的更长的持续时间两者,并且来自烟酸的副作用被最小化。

[0130] 对于改良形式的曲美他嗪的口服递送，本发明的改良释放制剂赋予其优于现有制剂的若干优点。首先，由于本发明的药物组合物在血液中的API持续维持高于阈值，因此本发明的药物组合物可以比现有组合物更低频率地施用。例如，本文提供的含有CV-8972的口服制剂适合于每日一次或每日两次给药方案。此外，因为血液中API的峰值水平比用现有组合物达到的水平低多达50％，所以本发明的制剂减少了由烟酸和API与体内非预期靶标之间的相互作用引起的副作用。最后，上述属性改善了改良形式的曲美他嗪(如CV-8972)的总体治疗功效。

[0131] 改良形式的曲美他嗪

[0132] 本发明提供了含有混合物的组合物，该混合物包含改良形式的曲美他嗪。曲美他嗪具有以下结构：

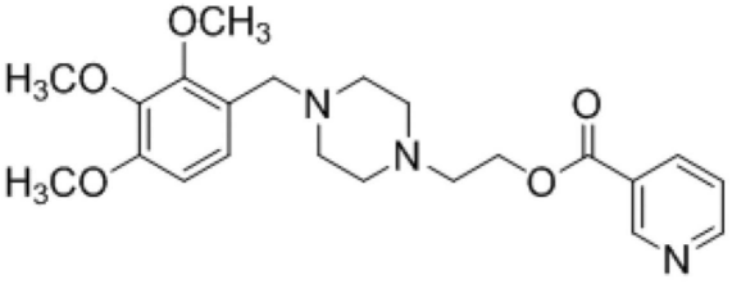
[0133] 

[0134] 曲美他嗪被描述为第一种开发的细胞保护性抗缺血药剂，并且长期用于治疗心绞痛。

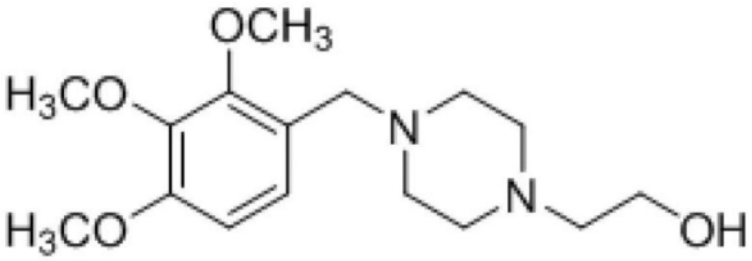
[0135] 曲美他嗪通过抑制脂肪酸的氧化来促进葡萄糖氧化。葡萄糖氧化和脂肪酸氧化是产生能量的代谢途径，这些代谢途径相互竞争底物。在葡萄糖氧化中，葡萄糖经由细胞的胞质溶胶中的糖酵解被分解成丙酮酸。丙酮酸然后进入线粒体，在线粒体中丙酮酸被转化为乙酰辅酶A(乙酰CoA)。在线粒体中发生的脂肪酸的β氧化中，来自长链脂肪酸的两碳单位依次被转化为乙酰CoA。来自葡萄糖或脂肪酸的氧化的能量产生中的其余步骤是这两种途径所共有的。简而言之，它们包含经由柠檬酸循环将乙酰CoA分解为二氧化碳，经由一系列氧依赖性电子转移反应伴随产生穿过线粒体内膜的质子梯度，以及利用质子梯度中的势能驱动ATP合成。曲美他嗪通过阻断长链3-酮酰基-CoA硫解酶来抑制脂肪酸的氧化，从而导致细胞依赖于葡萄糖氧化来支持能量产生。

[0136] 迫使心脏线粒体依赖于葡萄糖而非脂肪酸的氧化作为能量源为许多患有心血管病状的患者提供了治疗益处。在某些类型的心脏病中，通过心脏线粒体的能量产生的总效率降低，这部分地是由于相对于葡萄糖氧化，对脂肪酸氧化的依赖性增加。葡萄糖氧化是比脂肪酸氧化更有效的能量产生途径，如通过消耗的每个O_2分子产生的ATP分子的数量所测量的。因此，通过促进葡萄糖氧化的药剂(如曲美他嗪)，可以增加总体心脏效率。

[0137] CV-8972最近被鉴定为具有改善的药理学性质的曲美他嗪衍生物。CV-8972具有IUPAC名称2-[4-[(2,3,4-三甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙基吡啶-3-羧酸酯和式(X)的结构：

[0138] 
(X)。

[0139] 当CV-8972被施用于受试者时，它最初被分解成烟酸和CV-8814，CV-8814具有IUPAC名称2-[4-[(2,3,4-三甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙醇和式(IX)的结构：

[0140] 
(IX)。

[0141] CV-8814是曲美他嗪的羟乙基衍生物，并且羟乙基随后在体内被除去以提供曲美他嗪。CV-8972及其代谢产物在美国专利第10,556,013号中描述，该美国专利的内容通过引用并入本文。

[0142] CV-8972的改善的治疗性质部分地是由于烟酸的作用。烟酸用作用于合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)的前体，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸是线粒体电子转移反应中必需辅酶的氧化形式。提供NAD^+前体确保线粒体氧化还原反应稳健地发生，以驱动ATP合成，无论是葡萄糖还是脂肪酸的氧化用于供给柠檬酸循环。因此，CV-8972的烟酸产物促进线粒体呼吸。

[0143] CV-8972逐步分解为CV-8814，然后分解为曲美他嗪，这也有助于CV-8972的改善的治疗性质。像曲美他嗪一样，CV-8814抑制3-酮酰基-CoA硫解酶，因此CV-8972递送两种不同的活性药物成分(API)。然而，CV-8814不产生与曲美他嗪相同的不期望的副作用。此外，由于CV-8972的顺序代谢，在给药CV-8972后的循环曲美他嗪的水平远低于在施用曲美他嗪自身的可比剂量后的水平。因此，与纯粹的曲美他嗪相比，CV-8972提供了更持续的循环API水平和更少的副作用。

[0144] 可以用于本发明的组合物的其他改良形式的曲美他嗪在例如美国专利第4,100,285号和第4,574,156号中描述，这些专利中的每一个的内容通过引用并入本文。

[0145] 可溶蚀的聚合物，包含HPMC

[0146] 本发明提供了含有混合物的组合物，该混合物包含促进混合物在水性环境中溶胀的可溶蚀的聚合物。可溶蚀的聚合物是在生理学上相关时间范围内在体内分解的任何聚合物。可溶蚀的聚合物可以具有促进改良形式的曲美他嗪从混合物中逐渐释放的其他特征。例如但不限于，聚合物可以是以下中的一种或多种：可生物相容的，即对活组织无害的；亲水性的；吸湿性的；倾向于形成水凝胶。

[0147] 不希望受理论的束缚，含聚合物的混合物可以通过一种或多种机制促进逐渐释放。例如，通过吸收水使混合物溶胀可以促进改良形式的曲美他嗪从混合物中扩散。聚合物

的降解也可以允许改良形式的曲美他嗪从混合物中释放。由于在混合物的内部和外部之间化合物的高浓度梯度而产生的渗透压也可能有助于改良形式的曲美他嗪从混合物中扩散。

[0148] 例如但不限于，聚合物可以是纤维素衍生物、明胶衍生物(例如交联的明胶衍生物)或聚酯衍生物。

[0149] 纤维素的衍生物是直链β(1→4)连接的D葡萄糖单元，其包含在每个葡萄糖单元的一个或多个羟基上含有取代基的聚合物。取代基可以是有机的或无机的，并且通常经由酯键或醚键附接。纤维素酯衍生物包含羧甲基纤维素(CMC)，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、乙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)和甲基纤维素。纤维素醚衍生物包含醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、丙酸纤维素、硫酸纤维素、三醋酸纤维素和硝化纤维素。使用基于纤维素的聚合物来形成可生物降解的水凝胶是本领域已知的，并且描述于例如Sannino等人，“可生物降解的基于纤维素的水凝胶：设计和应用(Biodegradable Cellulose-based Hydrogels:Design and Applications)”，《材料(Materials)》2009,2,353-373;doi:10.3390/ma2020353，其内容通过引用并入本文。

[0150] 混合物可以含有多种聚合物或同一聚合物的多种聚合物形式。例如，HPMC聚合物形式可在多种物理性质(包含粘度、甲氧基取代度、羟基丙氧基取代度或平均分子量)上不同。

[0151] HMPC聚合物形式的粘度可以通过在标准条件下测试来确定，包含溶液中HMPC的浓度和溶液的温度。例如但不限于，HPMC浓度可以是1％、1.5％、2％、2.5％或3％。例如但不限于，溶液的温度可以是15℃、16℃、17℃、18℃、19℃、20℃、21℃、22℃、23℃、24℃或25℃。

[0152] 纤维素衍生物的聚合物形式，如HPMC，可以具有限定的粘度。例如但不限于，在20℃下对于聚合物形式的2％水溶液，HPMC的聚合物形式可以具有约2cP至约4cP、约4cP至约6cP、约5cP至约8cP、约12cP至约18cP、约40cP至约60cP、约80cP至约120cP、约300cP至约500cP、约1200cP至约2400cP、约2500cP至约5000cP、约9000cP至约18,000cP、约12,000cP至约24,000cP、约12,000cP至约24,000cP、约75,000cP至约150,000cP、至少约2cP、至少约4cP、至少约5cP、至少约12cP、至少约40cP、至少约80cP、至少约300cP、至少约1200cP、至少约2500cP、至少约9000cP、至少约12,000cP、至少约12,000cP、至少约75,000cP、小于约4cP、小于约6cP、小于约8cP、小于约18cP、小于约60cP、小于约120cP、小于约500cP、小于约2400cP、小于约5000cP、小于约18,000cP、小于约24,000cP、小于约24,000cP或小于约150,000cP的粘度。

[0153] 纤维素衍生物的聚合物形式，如HPMC，可以具有不同的葡萄糖单元的取代度。取代度可以被表示为取代基的重量百分比或被表示为取代基与葡萄糖单元的摩尔比。对于具有两个不同取代基的纤维素衍生物，如HPMC，聚合物形式可以通过每个取代基的取代度来描述。

[0154] HPMC的每种聚合物形式可以独立地具有限定的甲氧基取代度。例如但不限于，甲氧基取代度可以为约19％至约24％、约22％至约24％、约27％至约30％、约27％至约30％或约28％至约32％。

[0155] HPMC的每种聚合物形式可以独立地具有限定的羟基丙氧基取代度。例如但不限于，羟基丙氧基取代度可以为约4％至约8％、约7％至约10％、约7％至约12％、约8％至约

10％、约8％至约11％或约9％至约12％。

[0156] HPMC的每种聚合物形式可以独立地具有限定的平均分子量。平均分子量可以为约10kDa、约13kDa、约20kDa、约26kDa、约41kDa、约63kDa、约86kDa、约110kDa、约120kDa、约140kDa、约180kDa或约220kDa。

[0157] 当存在多种形式的聚合物如HPMC时，一种或多种聚合物形式可以以限定量存在。例如但不限于，聚合物(如HPMC)可以含有按重量计约50％、约60％、约70％、约80％、约90％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％的一种聚合物形式。

[0158] 药物组合物

[0159] 本发明的药物组合物包含含有一种或多种改良形式的曲美他嗪的改良释放制剂。该制剂含有混合物，该混合物包含一种或多种改良形式曲美他嗪和促进混合物在水性环境中溶胀的一种或多种可溶蚀的聚合物。聚合物的吸湿性质和可溶蚀的性质可以允许混合物形成水凝胶，该水凝胶在受试者的消化道中缓慢分解。因此，该混合物促进了改良形式的曲美他嗪及其代谢产物稳定释放到循环中。

[0160] 该混合物可以含有限定量的改良形式的曲美他嗪。该混合物可以含有按重量计至少5％、至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％或至少80％的改良形式的曲美他嗪。

[0161] 该混合物可以含有限定重量比的改良形式的曲美他嗪和聚合物。例如但不限于，该混合物可以含有重量比为约1:5、约1:4、约1:3、约1:2、约1:1、约3:2、约2:1、约3:1、约4:1、约5:1、约1:100至约100:1、约1:100至约50:1、约1:100至约20:1、约1:100至约10:1、约1:100至约5:1、约1:100至约2:1、约1:50至约100:1、约1:50至约50:1、约1:50至约20:1、约1:50至约10:1、约1:50至约5:1、约1:50至约2:1、约1:20至约100:1、约1:20至约50:1、约1:20至约20:1、约1:20至约10:1、约1:20至约5:1、约1:20至约2:1、约1:10至约100:1、约1:10至约50:1、约1:10至约20:1、约1:10至约10:1、约1:10至约5:1、约1:10至约2:1、约1:5至约100:1、约1:5至约50:1、约1:5至约20:1、约1:5至约10:1、约1:5至约5:1、约1:5至约2:1、约1:3至约100:1、约1:3至约50:1、约1:3至约20:1、约1:3至约10:1、约1:3至约5:1或约1:3至约2:1的改良形式的曲美他嗪和聚合物。

[0162] 该药物组合物可以被配制成用于特定的施用途径。该药物可以被配制成用于口服、肠内、静脉内或直肠施用。

[0163] 该药物组合物可以被配制成含有限定量的改良形式的曲美他嗪的单位剂量。该单位剂量可以含有约5mg、约10mg、约20mg、约50mg、约100mg、约200mg、约500mg、约5mg至约10mg、约5mg至约20mg、约5mg至约50mg、约5mg至约100mg、约5mg至约200mg、约5mg至约500mg、约10mg至约20mg、约10mg至约50mg、约10mg至约100mg、约10mg至约200mg、约10mg至约500mg、约20mg至约50mg、约20mg至约100mg、约20mg至约200mg、约20mg至约500mg、约50mg至约100mg、约50mg至约200mg、约50mg至约500mg、约100mg至约200mg、约100mg至约500mg或约200mg至约500mg的改良形式的曲美他嗪。

[0164] 该药物组合物可以被配制成使得其产生一个或多个参数的限定值，如下面关于本发明的方法所述。例如但不限于，该参数可以是$C_{最大}$、施用和达到$C_{最大}$之间的时间间隔、$T_{1/2}$或AUC。

[0165] 本发明的药物组合物可以含有赋形剂。例如但不限于，该组合物可以含有甜味剂、调味剂、着色剂或防腐剂。该组合物可以含有甘露醇、淀粉和硬脂酸镁中的一种或多种。

[0166] 治疗方法

[0167] 本发明提供了通过提供上述组合物中的任何一种来在受试者中治疗疾病、病症、病状的方法。本发明的改良释放制剂提供了比常规制剂更稳定的改良形式的曲美他嗪的释放。优异的释放概况可以反映在下述一个或多个参数中。

[0168] 可以用于将本发明的制剂与含有相同剂量的改良形式的曲美他嗪的其他组合物区分开来的一个参数是$C_{最大}$，即在施用一剂药物后但在施用第二剂药物前样本中药物或药物的代谢物的最大水平。本发明的制剂可以产生这样的$C_{最大}$值，其低于由含有相同剂量的常规制剂产生的$C_{最大}$值。在本发明的方法中，较低的$C_{最大}$可以用相对术语表示，例如通过与由施用另一种制剂产生的$C_{最大}$进行比较，或者用绝对术语表示，例如通过与限定阈值进行比较。$C_{最大}$可以是针对改良形式的曲美他嗪或该化合物的代谢物。例如，在施用含有式(X)的化合物的组合物后，可以确定式(X)的化合物的$C_{最大}$，或者可以确定式(IX)的化合物、曲美他嗪或烟酸的$C_{最大}$。

[0169] 例如但不限于，在来自受试者的样本中改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平可以小于约20μg/mL、小于约15μg/mL、小于约12μg/mL、小于约10μg/mL、小于约8μg/mL、小于约6μg/mL、小于约5μg/mL、小于约4μg/mL、小于约3μg/mL、小于约2μg/mL、小于约1μg/mL、小于约0.8μg/mL、小于约0.6μg/mL、小于约0.4μg/mL、小于约0.2μg/mL或小于约0.1μg/mL。

[0170] 例如但不限于，在来自受试者的样本中改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平可以是由施用含有相同量的改良形式的曲美他嗪的不同组合物产生的最大水平的小于约10％、小于约20％、小于约30％、小于约40％、小于约50％、小于约60％、小于约70％、小于约80％、小于约90％。

[0171] 可以用于区分本发明的制剂与含有相同剂量的改良形式的曲美他嗪的其他组合物的另一个参数是向受试者施用组合物与改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物在来自受试者的样本中达到其$C_{最大}$的时间点之间的时间间隔。与其他制剂相比，本发明的改良释放制剂可以产生更长的至$C_{最大}$的时间间隔。至$C_{最大}$的时间间隔可以用相对术语表示，例如通过与另一种制剂的时间间隔进行比较，或者用绝对术语表示，例如通过与限定的时间段进行比较。

[0172] 例如但不限于，向受试者提供组合物的时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的时间点之间的时间间隔可以是至少1小时、至少1.5小时、至少2小时、至少2.5小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、约1小时至约8小时、约2小时至约8小时、约3小时至约8小时、约4小时至约8小时、约1小时至约7小时、约2小时至约7小时、约3小时至约7小时、约4小时至约7小时、约1小时至约6小时、约2小时至约6小时、约3小时至约6小时、约4小时至约6小时、约1小时至约5小时、约2小时至约5小时、约3小时至约5小时或约4小时至约5小时。

[0173] 例如但不限于，向受试者提供组合物的时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的时间点之间的时间间隔可以比在施用含有相同剂量的改良形式的曲美他嗪的另一种组合物后的时间间隔大至少

10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少100％、至少120％、至少150％、至少200％、至少250％、至少300％、至少400％。

[0174] 可以用于区分本发明的制剂与含有相同剂量的改良形式的曲美他嗪的其他组合物的另一个参数是$T_{1/2}$，即达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的$C_{最大}$的时间点与化合物或代谢物的浓度达到其半最大值的时间点之间的时间间隔。本发明的改良释放制剂可以产生比由含有相同剂量的改良形式的曲美他嗪的其他制剂产生的$T_{1/2}$值更高的$T_{1/2}$值，即更长的时间间隔。$T_{1/2}$可以用相对术语表示，例如，通过与另一种制剂的$T_{1/2}$进行比较，或者用绝对术语表示，例如，通过与限定的时间段进行比较。

[0175] 例如但不限于，在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪的半最大水平的时间点之间的时间间隔可以是至少1小时、至少1.5小时、至少2小时、至少2.5小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、约1小时至约8小时、约2小时至约8小时、约3小时至约8小时、约4小时至约8小时、约1小时至约7小时、约2小时至约7小时、约3小时至约7小时、约4小时至约7小时、约1小时至约6小时、约2小时至约6小时、约3小时至约6小时、约4小时至约6小时、约1小时至约5小时、约2小时至约5小时、约3小时至约5小时或约4小时至约5小时。

[0176] 例如但不限于，在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的最大水平的时间点与在来自受试者的样本中达到改良形式的曲美他嗪的半最大水平的时间点之间的时间间隔可以比在施用含有相同剂量的改良形式的曲美他嗪的另一组合物后的时间间隔大至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少100％、至少120％、至少150％、至少200％、至少250％、至少300％、至少400％。

[0177] 可以用于区分本发明的制剂与含有相同剂量的改良形式的曲美他嗪的其他组合物的另一个参数是曲线下面积(AUC)，即化合物或代谢物的浓度作为时间函数的定积分。本发明的改良释放制剂可以产生比由含有相同剂量的改良形式的曲美他嗪的其他制剂产生的AUC值更高的AUC值。AUC可以用相对术语表示，例如通过与另一种制剂的AUC进行比较，或者用绝对术语表示，例如通过与限定的阈值进行比较。

[0178] 例如但不限于，改良形式的曲美他嗪或改良形式的曲美他嗪的代谢物的AUC可以比在施用含有相同剂量的改良形式的曲美他嗪的另一种组合物后的AUC大至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少100％、至少120％、至少150％、至少200％、至少250％、至少300％、至少400％。

[0179] 在其中测量改良形式的曲美他嗪的样本可以是来自受试者的任何含流体样本。样本可以是血浆样本、血液样本、血清样本、唾液样本、尿液样本、痰样本、粘液样本、粪便样本或胃样本。

[0180] 该组合物可以通过特定的施用途径提供给受试者。该药物可以通过口服、肠内、静脉内或直肠提供给受试者。

[0181] 该组合物可以根据给药方案提供。给药方案可以包含剂量、给药频率和持续时间中的一个或多个。

[0182] 可以以任何合适的时间间隔提供剂量。例如但不限于，剂量可以每天一次、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。

[0183] 剂量可以以单一剂量提供，即剂量可以作为单一片剂、胶囊、丸剂等提供。可替代地，剂量可以以分开的剂量提供，即，剂量可以作为多个片剂、胶囊、丸剂等提供。

[0184] 给药可以持续限定的时间段。例如但不限于，剂量可以提供持续至少1周、至少2周、至少3周、至少4周、至少6周、至少8周、至少10周、至少12周、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月或更长时间。

[0185] 疾病、病症和病状

[0186] 本发明的方法可以用于治疗受试者的疾病、病症或病状。疾病、病症或病状可以是可以通过改善心脏线粒体功能而改善的任何病状。疾病、病症或病状可以是心血管病状。疾病、病症或病状可以是动脉瘤、心绞痛、动脉粥样硬化、心肌病、脑血管疾病、先天性心脏病、冠状动脉疾病(CAD)、冠心病、糖尿病性心肌病、心脏病发作、心脏病、心力衰竭、高血压(高血压)、缺血性心脏病、心包疾病、外周动脉疾病、顽固性心绞痛、风湿性心脏病、稳定型心绞痛、中风、短暂性脑缺血发作、不稳定型心绞痛或瓣膜性心脏病。

[0187] 心绞痛(angina pectoris)(心绞痛(angina))是胸部疼痛或压力，其通常是由于流向心肌的血液不足引起的。疼痛或不适位于胸骨后或左侧，并可能辐射至左臂、颈部、颌骨或背部。心绞痛的若干种分类是已知的。

[0188] 稳定型心绞痛，也被称劳力型心绞痛，与心肌缺血有关。在稳定型心绞痛中，胸部不适和相关症状通常由一些身体活动(如跑步或走路)触发，但当患者休息或舌下含服硝化甘油时，症状很少或不存在。症状通常在活动后几分钟减轻，并且当活动恢复时复发。症状也可能是由寒冷的天气、难消化的膳食和情绪压力诱发的。

[0189] 不稳定型心绞痛是改变或恶化的心绞痛。不稳定型心绞痛具有以下特征中的至少一种：(1)在休息时或在轻微运动的情况下发生，通常持续超过10分钟，(2)严重且为新发作的，即在之前的4-6周内，以及(3)以渐强模式发生，即明显比以前更严重、更持久或更频繁。

[0190] 心脏综合征X，也被称为微血管性心绞痛，是在血管造影术的正常心外膜冠状动脉的背景下的心绞痛样胸痛。其主要原因是未知的，但显然涉及的因素是内皮功能障碍和心脏的微小阻力血管中的流量减少。微血管性心绞痛可能是缺血性心脏病的病理生理学的一部分。

[0191] 难治性心绞痛是一种慢性病状(持续时间≥3个月)，其中心绞痛(1)发生在冠状动脉疾病(CAD)的背景下，(2)不能通过最佳药物疗法、血管成形术或旁路手术的组合来控制，以及(3)其中可逆的心肌缺血已被临床确定为症状的原因。

[0192] 实例

[0193] 实例1

[0194] 含有50mg或200mg游离碱当量的CV-8972的湿法制粒制剂是根据表1所示的200mg的组合物制备的。

[0195] 表1.

[0196]

材料	等级	活性 MR 片剂		安慰剂 MR 片剂	
		mg/片	组成%	mg/片	组成%
API	CV-8972	261.30[1,2]	47.90	-	-
甘露醇 USP/NF	Mannogem EZ	106.04[3]	18.89	507.30	89.0%
羟丙甲纤维素 USP/NF	Methocel E5 LV	5.54	1.01	-	-
羟丙甲纤维素 USP/NF	Methocel K100M	166.05	30.20	-	-
预胶化淀粉 USP/NF	淀粉 1500（部分预胶化的玉米淀粉 2001）	-	-	57.0	10%
硬脂酸镁 NF、BP、JP	蔬菜级	11.07	2.01	5.7	1.0%
总计		550.00[4]	100.00	570.00[4]	100.0

[0197] [1]CV-8972是游离碱的3HCl.1H_2O盐(摩尔重量＝542.86g/摩尔)；261.30mg盐相当于200mg的游离碱CV-8972

[0198] [2]以游离碱形式给药(摩尔重量＝415.49g/摩尔)-摩尔重量的比率＝1.3066

[0199] [3]针对每个API批次的效价进行调整

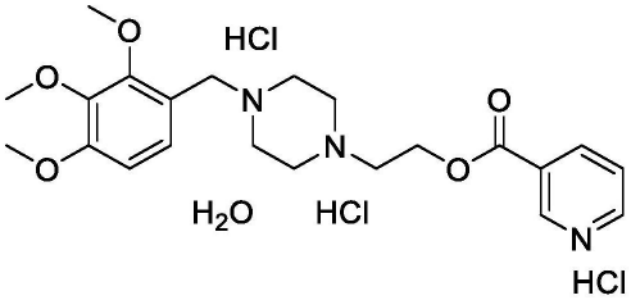
[0200] [4]片剂总填充重量可变化±5％

[0201] 这些湿法制粒制剂是基于先前的直接压制的，用手将混合粉末装入单个冲头中，然后分别压制。两组制剂在组成上略有不同以允许转换成湿法制粒，但在规格和性能上是相同的。

[0202] 由于在片剂中存在大量的原料药(API)(约50％)以及其对片剂特性的潜在影响，因此为了对流动、硬度和其他特性提供一些更好的控制，从直接压制转换为湿法制粒被认为是谨慎的。制剂设计和放大实验证实，这是合理的决定，因为混合、粉末流量和API松密度可变性在提供合适的直接压制制剂时被证明是有问题的。(计划另外的工作，以评估用于商业开发的干法造粒工艺，以便取代目前的湿法制粒工艺，从而更好地促进规模化和高通量制造)。

[0203] 200mg MR 8小时释放片剂被设计为由患者每日服用两次(BID)。

[0204] 用于制剂的CV-8972的形式具有以下结构和性质：

[0205] 

[0206] 化学名称：2-{4-[(2,3,4-三甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}乙基吡啶-3-羧酸酯三盐酸盐一水合物

[0207] 分子式：$C_{22}H_{32}N_3O_5Cl_3.1H_2O$

[0208] 分子量：542.86g/摩尔(3HCl.1H_2O)

[0209] 关联摩尔重量：524.86g/摩尔(3HCl无水)；415.49g/摩尔(游离碱，无水)

[0210] pKa(估计的)：4.85(烟酸盐)；约5.50(哌嗪)；约7.99(哌嗪)

[0211] cLog P(游离碱)：1.26-1.63

[0212] 熔点:来自对批次289-MBA-33(Tox.批次)的DSC测量:

[0213] • 在221℃下急剧熔化,之前为从208℃开始出现宽频带(DSC)

[0214] • 在100-127℃之间失去大部分一水合物水

[0215] • 计算的熔点=218.41℃

[0216] • 熔化焓=-298J/g

[0217] 这种分子是一种杂交NCE,当被口服吸收时,其经受水解切割和代谢,以产生CV-8814、烟酸、曲美他嗪(TMZ)和其他潜在的系统代谢物。

[0218] 图1是CV-8972的水解和代谢的途径的示意图。应当注意,还存在其他潜在的尚未在人类中评估的代谢途径。

[0219] CV-8972作为盐相对不溶于大多数有机溶剂,但作为游离碱则更不溶。然而,当最基本的估计的pKa为约7.9时,该分子在1-8的生理pH范围内总是以带电离子存在。

[0220] 图2是CV-8972的水溶解度作为由于不稳定性经由动态方法产生的pH的函数的图。在pH 6.1-9.2之间溶解度的急剧下降表明,在从胃液(pH 1-2)到肠液(pH 6.5-8)的过程中,溶出动力学可显著变化。然而,考虑到饱和碱溶解度为5-10mg/mL,200mg碱的剂量可能在下沉条件下在整个胃肠道中溶解。

[0221] 在表2中总结并示出了23℃下CV-8972的1mg/mL溶液的pH稳定性概况。

[0222] 表2.

[0223]

pH	介质	25小时内损失%	Amt.剩余(mg/ml)	一阶 K_{obs}(hr-1)	$T_{1/2}$(小时)	T10%(小时)	T5%(小时)
2.74	水	12.1	0.879	0.00516	134.3	20.4	9.9
3.52	20 mM 磷酸盐(Phos)	6.6	0.934	0.00273	253.7	38.6	18.8
5.05	20 mM Am.乙酸	2.6	0.974	0.00105	657.5	100.0	48.7
5.64	20 mM 磷酸盐	6.0	0.94	0.00248	279.9	42.6	20.7
6.5	20 mM 磷酸盐	24.4	0.756	0.01119	61.9	9.4	4.6
6.88	20 mM 磷酸盐	40.3	0.597	0.02064	33.6	5.1	2.5

[0224] 水解经由图1所示的第一步进行,因为烟酸和CV-8814是唯一产生的分解产物。对于1mg/mL的溶液来说,溶液稳定性的最佳pH值似乎为约pH 5-5.1,其中在低于5.0的pH值时酸催化的水解增加,并且在高于pH 5.0时碱催化的水解增加。

[0225] 制剂中使用的赋形剂是用于可溶蚀的水凝胶片剂的标准品,以产生改良释放产品。由于CV-1018972盐非常易溶,因此不同分子量和交联度的羟丙甲纤维素聚合物用于水合凝胶并缓慢释放可溶性药物。甘露醇作为平衡水进入制剂的可溶性糖被包含,并且硬脂酸镁被用作润滑剂。除了对原型赋形剂混合物和制剂中的药物进行详细稳定性评估外,先前还使用大量赋形剂进行了广泛的药物稳定性筛选。

[0226] 实例2

[0227] 中试和临床片剂批次通过直接混合和压制手工制造,以支持在ICU药房的1期SAD/MAD研究。在这些评估中使用的制剂在表3中示出。

[0228] 表3.

[0229]

材料	等级	组成（mg/片）			
		50 mg[2]-4 小时释放	200 mg[2]-4 小时释放	50 mg[2]-8 小时释放	200 mg[2]-8 小时释放
API	CV-8972[1,]	65.87	263.47	65.87	263.47
甘露醇 USP/NF	Mannogem EZ[3]	360.33	135.05	304.87	107.27
羟丙甲纤维素	Methocel E5 LV	5.53	5.53	5.65	5.65

[0230]

材料	等级	组成（mg/片）			
		50 mg[2]-4 小时释放	200 mg[2]-4 小时释放	50 mg[2]-8 小时释放	200 mg[2]-8 小时释放
USP/NF					
羟丙甲纤维素 USP/NF	Methocel K4M	110.70	--	--	--
羟丙甲纤维素 USP/NF	Methocel K100M	--		166.05	166.05
羟丙甲纤维素 USP/NF	Methocel K100 LV		138.37		
硬脂酸镁 USP/NF	蔬菜级	11.07	11.07	11.07	11.07
总计[4]		553.50	553.50	553.51	553.51

[0231] [1]CV-8972是游离碱的3HCl.1$H_2$0盐(摩尔重量＝542.86g/摩尔)；

[0232] [2]以游离碱形式给药(摩尔重量＝415.49g/摩尔)-摩尔重量的比率＝1.3066

[0233] [3]针对每个API批次的效价进行调整

[0234] [4]片剂总填充重量可变化±5%

[0235] 用于研究的制剂是直接压制的，用手将混合粉末填充到单个冲头中，并根据表3中所示的组成以50mg和200mg游离碱当量的CV-8972单独压制。

[0236] 图3是用于制造CV-8972原型干式压缩MR片剂制剂的工艺流程图。

[0237] 选择8小时MR释放片剂用于进一步研究，并且剂量仅为200mg和安慰剂。组成在表4中示出。

[0238] 表4.

[0239]

组分	组成%	mg/片	组成%	mg/片
	50 mg 8 小时 MR 片剂[1]		200 mg 8 小时 MR 片剂[1]	
	（批次#A0012007）		（批次#A0012017）	
高剪切颗粒内组分				
CV-8972 tris HCl 一水合物（API）	11.90%	65.45	47.50%[2]	261.25[2]
甘露醇 EZ(稀释剂)	55.10%	303.05	19.30%[2]	106.15[2]
HPMC E5 特级 LV（粘合剂）	1.00%	5.5	1.00%	5.5
额外颗粒组分				
HPMC K100M 特级 DC2(延长释放聚合物)	30.00%	165	30.20%	166.1
硬脂酸镁（润滑剂）	2.00%	11	2.00%	11.000
总计	100.00%	550.00	100.00%	550.00

[0240] [1]基于550mg片剂总重量和100％的API纯度

[0241] [2]针对所使用的API批次的效力调整CV-8972和甘露醇EZ的量

[0242] 中试示范批次按5kg水平的总批量制造,以评估未来GMP批次的放大性能和设备列兼容性。

[0243] 图4是用于制造用于中试批次的CV-8972 200和50mg湿法制粒的MR片剂制剂的工艺流程图。采用湿法制粒,其中如表1所述,组成稍有变化,并按比例放大用于制造临床供应批次,每批约43,000片或总批量为约24kg。

[0244] 此处提供了用于制造临床用品的湿法制粒工艺的总结。

[0245] • 通过20目筛筛选API。

[0246] • 将API、甘露醇和Methocel E5以四等份(包括制粒子批次)分装到HPDE广口桶中。

[0247] • 将每个子批次的干混合物装入25L高剪切制粒机中,并以叶轮速度150rpm、切碎机速度360rpm混合1分钟。

[0248] • 将405g的纯化水USP经由蠕动泵喷入混合器中,并使用叶轮150RPM/切碎机1500RPM进行制粒。

[0249] • 继续制粒,直到在叶轮65RPM/切碎机800RPM下无干粉残留且开始形成颗粒。

[0250] • 经由CoMill(筛网-250;叶轮-圆形;磨机速度2500rpm)将来自高剪切制粒机的湿颗粒排放到12L流化床干燥器转鼓中;干燥以保持足够的流化和NLT 40℃的目标产品温度(入口60℃;110Nm^3/h体积吞吐量)。

[0251] • 基于在放大期间的工艺实验,在设定的时间确定LOD%。目标LOD在85℃的目标LOD温度下为NMT 2.0%。

[0252] • 排出干颗粒和CoMill(筛网-50;叶轮-方形;2500rpm)。

[0253] • 在其他子批次的情况下重复上述步骤三次,并将颗粒组合以测定最终重量;通过20目筛过筛;计算Methocel®K100M特级DC2和硬脂酸镁的量,并按照步骤15-18所述的方法过筛并加入到颗粒中。

[0254] • 在80L料仓(bin)中以15rpm混合5分钟,并且使用25片片剂,使用预先校准的片剂重量和硬度设置直接压片。

[0255] • 理论重量=550mg(待盐因子调整的API效价)

[0256] • 25片片剂的平均重量=理论值的95-105%

[0257] • 个体重量范围=理论值的90-110%

[0258] • 片剂硬度=15kp(目标值);NLT 11kp

[0259] • 用于测定的样本,并将散装片剂储存在聚乙烯袋(Poly Bag)和20L HDPE桶中。

[0260] • 在全面质量发布和审查后,从散装片剂桶包装到患者瓶中。在室温下,包装到具有防儿童开启的盖子的60cc HDPE容器中,并使用添加的干燥剂置于5℃、25℃/60% RH或40℃/75% RH的稳定储存条件下。

[0261] 以下测试适用于片剂的释放:

[0262] • 片剂外观

[0263] • 关于CV-8814的鉴定、测定、纯度,未知杂质和总杂质

[0264] • 含量均匀度

[0265] • 溶出度释放测试

[0266] • 残留水分

[0267] • 片剂硬度

[0268] • 微生物测试

[0269] 已在0.1N HCl中收集了在SAD/MAD研究和其他中试批次中评估的50mg和200mg MR片剂批次的溶出度概况。它们在4小时或8小时内达到>80％溶解，这取决于制剂。

[0270] 图5是示出了在37℃下50mg和200mg 4小时改良释放水凝胶片剂在0.1M HCl pH1.0中的溶出度概况的图。

[0271] 图6是示出了在37℃下50mg和200mg 8小时改良释放水凝胶片剂在0.1M HCl pH1.0中的溶出度概况的图。

[0272] 基于这些数据和获得的PK概况，建立了实验性的溶出度规格和经验证的溶出度测定，并据此评估了释放和稳定性样本。

[0273] 待在25℃/60％ RH和40℃/75％ RH两者下使用的200mg 8小时MR片剂的广泛稳定性评估表明，当在容器中在有干燥剂或没有干燥剂的情况下储存时，释放具有显著的一致性。

[0274] 图7是示出了在指定条件下储存后在37℃下200mg 8小时改良释放水凝胶片剂在0.1M HCl pH 1.0中的溶出度概况的图。片剂在25℃/60％ RH或40℃/75％ RH下在有或没有干燥剂的情况下储存1周、2周、6周、3个月或6个月。

[0275] 规格被设计成控制初始表面突然释放与经由基质侵蚀的长期释放的组合，以确保一致的口服递送。表5示出了提出的溶出度测试规格以及在持续6个月的中试批次稳定性研究中获得的平均值范围。

[0276] 表5.

[0277]

时间	用于释放的规格	范围（N=6 的平均值）	
		最低	最高
1 小时	≤ 50%	28.0	35.3
2 小时	30-65%	42.2	53.3
8 小时	≥ 80%	92.4	98.9

[0278] 此外，在cGMP条件下制备的三个临床批次在T＝0时的溶出度数据在表6中示出。

[0279] 表6.

[0280]

批次	1小时	2小时	4小时	8小时	10小时	12小时
DP-APS19-164	34.8	51.2	71.9	91.7	95.9	98.1
DP-APS19-165	34.5	51.3	73.1	92.8	96.3	98.5
DP-APS19-166	34.4	51.4	73.1	92.5	95.9	97.6

[0281] 来自200mg 8小时MR溶出度研究的总体结论是：

[0282] • 释放制剂极其一致和稳健；

[0283] • 从稳定性的角度来看，即使在加速条件下，存在很小的可变性；

[0284] • 当扩大和运行多次时，制剂性能是可再现的。

[0285] 实例3

[0286] 如从前面的实例中可以看出，CV-8972作为盐和游离碱非常易溶，其中作为游离碱的最小溶解度为约10mg/mL，并且作为盐的最小溶解度>100mg/mL。因此，250mL体积的中性

pH水溶液可以溶解高达2.5g的CV-8972，这比250-500mg的潜在最大日剂量显著高5-10倍。

[0287] CV-8972的计算的cLog P为约1.5，并且体外CaCo2实验表明，在约2.9×10^{-5}cm/sec时，渗透性(P_{app})远大于1×10^{-6}cm/s，几乎没有流出的迹象。相比之下，在同一研究中，CV-8814表现出类似的行为。

[0288] 因此，CV-8972本身可以被视为BCS 1级，但CV-8814和可能地其他代谢物的系统前代谢可能使在人体内发现的实际生物药物吸收概况复杂化并影响该实际生物药物吸收概况。与IV CV-8814相比，当作为溶液给予时，犬内的CV-8972估计具有>50％的生物利用度。

[0289] 在目前用于模拟胃肠道的各部分中的溶出度和稳定性条件的多种介质中评估了CV-8972的溶液稳定性。由于CV-8972在胃肠道中溶解时将经受水解，因此在设计速释和受控释放的制剂方面了解这些动力学将是重要的。HPLC法用于进行这些评估。在表7中示出了CV-8972在37℃和0.2mg/mL下的分解动力学相对于介质的总结。

[0290] 表7.

[0291]

介质	pH	Est K_{obs}（小时$^{-1}$）[4]	$T_{1/2}$（小时）	$T_{1/2}$（分钟）	组分（mM）[3]
0.1M HCl	1.0	0.221	3.13	188	无表面活性剂
FaSSGF[1]	1.6	0.0143	48.5	2912	NaT（3）；Lec（0.2）
FaSSIF[1]	6.5	0.05124	13.5	811	NaT（3）；Lec（0.2）
FeSSIF[1]	5.8	0.00696	99.6	5974	NaT（10）；Lec（2）；GMO（5）；NaO（0.8）
BiCarb adj[2]	6-8.2	0.455994	1.52	91.2	无表面活性剂

[0292] [1]如由Jantratid和Dressman定义的。

[0293] [2]用碳酸氢钠溶液(>1M)中和的0.1M HCl溶液；

[0294] [3]表面活性剂组分牛磺胆酸钠(NaT)；卵磷脂(Lec)；甘油单油酸酯(GMO)；油酸钠(NaO)；没有酶存在。

[0295] [4]K_{obs}是针对CV-8972的水解的计算的一级速率常数

[0296] 关于表7中的数据，需要注意以下几点：

[0297] • 在CV-8972与FaSSGF、FaSSIF和FeSSIF的组分之间存在明显更加复杂的行为/相互作用，这些无法全部通过pH差异来解释。

[0298] • 如胆汁酸、卵磷脂或甘油单油酸酯等的表面活性剂的存在似乎可以“保护”CV-8972或减缓其水解速率，这可能是经由络合作用实现的。

[0299] • 虽然上述可能暗示了潜在地体内有益食物效应，但在人体中实际上针对200mg、8小时MR片剂观察到较小的进食相对于禁食的影响(参下文5.1.2节)。

[0300] 总之，特别是当与在pH 6-8的0.1N HCl或碳酸氢盐或磷酸盐缓冲液中的稳定性相比时，可能存在FaSSGF、FaSSIF和FeSSIF的组分的一些保护作用。从积极的一面来看，最快的分解速率仍然具有1.5小时的$T_{1/2}$，这应该为在上胃肠道中的释放和吸收提供足够的停留时间。

[0301] 尽管在37℃下，0.1N HCl中的稳定性似乎较低，但可以说，它为溶出度测试提供了最苛刻的体外释放和水解的抗性的测试。考虑到亲本和CV-8814，CV-8972被认为足够稳定，以经由pH稳定和快速测定来使用该条件。发现0.1N HCl、水和pH 6.8磷酸盐缓冲液之间的溶出速率没有差异。发现在pH 5乙酸盐缓冲液、FaSSGF、FaSSIF和FeSSIF中的溶出度在分析

上是复杂的，因为通过HPLC的释放和分析测量受到干扰。将开发分析方法，以在IVIVC/IVIVR数据不断演变的同时解决这一问题。

[0302] 已经跨物种进行了额外和广泛的体外稳定性研究，以评估胃肠道、肝组织和血浆对半衰期的影响，半衰期是如通过CV-8972在各种生物介质中的体外清除率所测量的。这表明CV-8972在胃肠道中可能相对不稳定(根据其设计)，但在肠刷边界和其中的酶中可能足够稳定，以允许以完整的形式进行充分吸收。

[0303] 为了能够在人体中评估和选择MR制剂，在禁食条件下对犬进行PK研究，以便确定体外和体内释放概况的相关性如何。

[0304] 图8是示出了在禁食条件下口服给药200mg(游离碱当量)的CV-8972后犬中CV-8814血浆水平的图。CV-8972作为胶囊中的速释粉末提供，(b)4小时释放速率的改良释放片剂，或8小时释放速率的改良释放片剂。

[0305] 表8总结了计算的体外释放速率常数(K_d小时$^{-1}$)和释放90％的时间($T_{90\%}$小时)与如经由Wagner-Nelson技术[2]计算的相应的体内吸收速率常数(K_a小时$^{-1}$)和吸收90％剂量的时间($T_{90\%}$小时)的比较。

[0306] 表8.

[0307]

制剂	K_d(小时-1)溶出	K_a(小时-1)PK	T_{90}溶出(小时)	T_{90}吸收(小时)
	体外	体内	体外	体内
200 mg IR	5.6	3.1	0.4	0.7
200 mg 4 小时水凝胶	0.7	2.0	3.4	1.2
200 mg 8 小时水凝胶	0.3	0.6	7.7	3.6

[0308] 总的来说，对于4小时和8小时释放片剂，体内数据似乎显示出比由体外数据预测的吸收快约2倍。由于犬和人之间的代谢差异，这些数据对人类的预测价值可能有限，但吸收动力学参数的估计在这一发展阶段被认为是有用的。这种方法将类似地用于人类，以解卷积吸收PK曲线，并关联体内和体外释放速率。

[0309] 目前正在评估最近在SAD/MAD研究中从人类获得的数据，包含进食/禁食；初步评估显示，50mg和200mg的4小时和8小时释放片剂的行为与在犬中观察到的相似，但需要更深入的分析才能进行有效的比较。似乎观察到食物对人PK的影响很小或没有影响，这似乎是本研究关于患者给药的有益结果。

[0310] 在200mg 8小时MR片剂给药后的稳态下，已经进行了一些关于估计$C_{最小}$相对于$C_{最大}$水平的建模。对于CV-8814，清楚地观察到对于该制剂BID相对于QD给药的影响和益处，显示BID相对于QD给药的$C_{最大}/C_{最小}$比率降低了10倍；对于TMZ(减少约2倍的比率)和综合水平(减少约3倍的比率)，比较不太明显。再次，这支持并证实了对于该制剂BID给药的益处。

[0311] 正在进行进一步的评估，以评估人类中的初始IV/IVC读数，覆盖活性物质CV-8814和曲美他嗪(TMZ)两者。

[0312] 图9是示出了在MAD给药(QD和BID)和进食条件下，口服给药200mg IMB-1018972MR片剂作为8小时释放片剂后，在人类中预测的CV-8814和曲美他嗪的模拟组合血浆水平的图。

[0313] 表9示出了在MAD给药(QD和BID)和进食条件下，口服给药200mg IMB-1018972MR片剂作为8小时释放片剂后，在人类中CV-8814、曲美他嗪和两者的预测的$C_{最大}$、$C_{最小}$和$C_{最大}/C_{最小}$

比率。

[0314] 表9.

[0315]

化合物	CV-8972给药频率	$C_{最大}$（μmol/ml）	$C_{最小}$（μmol/ml）	$C_{最大}/C_{最小}$比率
CV-8814	BID	0.825	0.169	4.9
TMZ	BID	0.646	0.407	1.6
CV-8814 + TMZ	BID	1.471	0.576	2.6
CV-8814	QD	0.758	0.015	51.1
TMZ	QD	0.439	0.113	3.9
CV-8814 + TMZ	QD	1.197	0.127	9.4

[0316] 实例4

[0317] 研究设计

[0318] 一项在健康受试者中研究IMB-1018972的安全性、耐受性和药代动力学(包含食物影响)的1期人类首次的随机双盲研究。

[0319] 目的

[0320] 主要目的是评估健康受试者单次口服剂量的IMB-1018972的改良释放(MR)制剂和多次口服剂量的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的安全性和耐受性。

[0321] 次要目的包含:评估健康受试者中单次口服剂量的IMB-1018972的MR制剂和多次口服剂量的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的药代动力学(PK)概况;评估在健康受试者与食物一起服用的多次口服剂量后IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的吸收和PK概况;以及评估在健康受试者与食物一起服用的多次口服剂量后IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的安全性和耐受性。

[0322] 设计和治疗

[0323] 这是一项双盲、随机研究,包含单剂量和多剂量MR部分,以评估曲美他嗪的MR制剂的单次口服剂量、IMB-1018972的MR制剂的单次口服剂量和IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的多次口服剂量的安全性、耐受性和PK。

[0324] 单剂量MR部分

[0325] 在单剂量MR部分中,包含1组12名健康受试者(均服用活性药物)。受试者在第1、4、7和10天在禁食条件下(至少10小时的过夜禁食)以对所有受试者都相同的固定顺序接受单次口服剂量的IMB-1018972的4种MR制剂中的1种。待在第13天在进食条件下施用的IMB-1018972的MR制剂是在第1、4、7和10天在禁食条件下施用的4种MR制剂中的1种。如由主办方基于4种MR制剂的可用的安全性、耐受性和PK结果所确定的,选择用于第13天施用的制剂是200mg 8小时MR制剂。

[0326] 在单剂量MR部分中施用以下治疗:

[0327] 第1天:在禁食条件下,单次口服剂量的IMB-1018972的50mg 8小时MR制剂(n=12)

[0328] 第4天:在禁食条件下,单次口服剂量的IMB-1018972的50mg 4小时MR制剂(n=12)

[0329] 第7天:在禁食条件下,单次口服剂量的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂(n=12)

[0330] 第10天:在禁食条件下,单次口服剂量的IMB-1018972的200mg 4小时MR制剂(n=12)

[0331] 第13天:在进食条件下,单次口服剂量的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂(n=

12)

[0332] 多剂量MR部分

[0333] 在多剂量MR部分中,包含1组12名健康受试者(均服用活性药物)。受试者在进食条件下连续5天接受多次口服剂量的IMB-1018972q12h的200mg 8小时MR制剂;在第5天,仅施用单次早晨剂量。

[0334] 研究时间表

[0335] 筛选:在第-35天和第-1天(入院)之间

[0336] 禁闭期:单剂量MR部分:从第-1天(入院)到第13天研究药物施用后约72小时(第16天)的1个临床期;多剂量MR部分:从第-1天(入院)到第5天研究药物施用后约48小时(第7天)的1个临床期

[0337] 随访:单剂量MR部分:最后一次PK血液样本后7至14天(在第23天至第30天之间);多剂量MR部分:最后一次PK血液样本后6至8天(第14天±1天)

[0338] 受试者

[0339] 单剂量MR部分:12名健康男性或女性受试者;对于该组,尽一切努力使男性和女性受试者的比率为50:50,但每种性别最少至少4名受试者被给药

[0340] 多剂量MR部分:12名健康男性或女性受试者;对于该组,尽一切努力使男性和女性受试者的比率为50:50,但每种性别最少至少4名受试者被给药

[0341] 纳入的主要标准

[0342] 年龄:筛选时为18岁至65岁(包含18岁和65岁)

[0343] 身体质量指数(BMI):18.0kg/m^2至32.0kg/m^2(包含18.0kg/m^2和32.0kg/m^2)

[0344] 状态:健康受试者

[0345] 研究药物

[0346] 活性药物

[0347] 药物产品:IMB-1018972

[0348] 活性:脂肪酸氧化抑制剂

[0349] 开发用于:缺血性心血管疾病

[0350] 强度:具有4小时和8小时溶出度概况(基于游离碱)的50mg MR制剂和200mg MR制剂

[0351] 剂型:待用于MR部分的口服MR片剂

[0352] 制造商:PRA药房

[0353] 批号:2479-1810-00441(原料药)

[0354] 活性药物

[0355] 药物产品:万爽力(Vastarel)MR(盐酸曲美他嗪)

[0356] 活性:脂肪酸氧化抑制剂

[0357] 开发用于:心绞痛

[0358] 强度:35mg

[0359] 剂型:口服改良释放片剂

[0360] 制造商:施维雅研究制药(巴基斯坦)(私人)有限公司(Servier Research& Pharmaceuticals(Pakistan)(Pvt.)Ltd.)

[0361] 批号:273782(药物产品)

[0362] 变量

[0363] 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)和身体检查

[0364] 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,单剂量MR部分:$C_{最大}$、$t_{最大}$、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{额外}$%、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F(仅IMB-1028814)和V_z/F(仅IMB-1028814)。多剂量MR部分的第1天:$C_{最大}$、$t_{最大}$和$AUC_{0-\tau}$,和多剂量MR部分的第5天:$C_{最大}$、$t_{最大}$、$C_{最小}$、k_{el}、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\tau}$、CL_{ss}/F(仅IMB-1028814)、V_z/F(仅IMB-1028814)和R_{ac}尿PK参数(酌情使用非房室分析估计):$Ae_{尿液}$、$Fe_{尿液}$和CL_R

[0365] 统计方法

[0366] 样本量计算:对于该FIH研究,没有对统计功效进行前瞻性计算。选择样本量以提供关于IMB-1018972的单剂量的MR制剂和IMB-1018972的多剂量的200mg 8小时MR制剂的安全性、耐受性和PK的信息,并且样本量是FIH研究的典型样本量。从本研究探索性特征的角度解释了待根据统计分析计划计算的任何p值。

[0367] 安全性参数:描述性统计数据

[0368] PK参数:所有相关PK参数的描述性统计数据:n、均值、SD、最小值、中值、最大值、几何均值和变异系数;对$C_{最大}$和AUC参数的方差分析,以确定剂量比例和FE

[0369] 结果

[0370] 受试者处置

[0371] 单剂量MR部分的一名受试者因丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高(可能相关;在第11天达到149IU/L)的中度治疗产生不良事件(TEAE)而退出研究,并且在第13天没有接受进食条件下IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的最后一次单次口服剂量。这些中断的受试者没有被替换。所有88名受试者都包含在PK和安全性集合中。

[0372] 表10:受试者的处置

[0373]

	受试者数量
筛选的志愿者	220
筛选失败	78
已批准但未接受研究药物	54
保留	24
组满	9
个人原因	9
取消的组	8
在诊所被拒绝	3
志愿者患有疾病	1
接受至少 1 剂研究药物的受试者	88
任何剂量的 IMB-108792	66
安慰剂剂量	14
曲美他嗪剂量	8
中断的受试者	
不良事件	2
受试者退出	1
完成的受试者	85

[0374] 人口统计数据

[0375] 单剂量MR部分

[0376] 包含十二名受试者，其中6名为女性并且6名为男性。平均年龄为32岁，并且平均BMI为25.8kg/m2。个体年龄在19至62岁之间，并且个体BMI在21.5至31.0kg/m2之间。十一名受试者为白种人，并且1名受试者为黑种人或非洲裔美国人。

[0377] 多剂量MR部分

[0378] 包含十二名受试者，其中6名为女性并且6名为男性。平均年龄为45岁，并且平均BMI为25.1kg/m2。个体年龄在24至64岁之间，并且个体BMI在20.0至29.2kg/m2之间。十一名受试者为白种人，并且1名受试者为亚洲人。

[0379] 安全性

[0380] 在单剂量MR部分中，健康男性和女性受试者对在禁食条件下用具有4小时和8小时的溶出度概况的50mg MR制剂和200mg MR制剂以及随后在进食条件下用IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的治疗良好地耐受，除了1名在2次单剂量的50mg MR制剂和2次剂量的200mg MR制剂后ALT升高(高达149IU/L)的受试者外。在单剂量MR部分中未报告潮红的TEAE。

[0381] 在多剂量MR部分中，健康男性和女性受试者对在进食条件下用多次口服剂量的IMB-1018972q12h的200mg 8小时MR制剂的5天治疗良好地耐受。2名绝经后女性受试者报告了轻度的潮红，其中1名受试者报告了持续的“热潮红”作为病史的一部分。没有受试者退出，并且不需要因为潮红的TEAE而修改剂量。

[0382] 总的来说，在研究期间没有报告死亡。大多数报告的TEAE是短暂的，并且随访时已解决，无后遗症。大多数TEAE为轻度，并且在研究期间未报告严重TEAE。中度的TEAE为上述潮红的5例TEAE以及坐立不安、背痛、恶心、扁桃体炎、术后出血、ALT升高和流感样疾病中的1例TEAE。由单剂量MR部分的受试者报告了ALT升高的中度TEAE。由于该TEAE，该受试者从研究中退出。研究者认为ALT升高的TEAE(在第11天达到149IU/L)可能与研究药物有关。

[0383] 在单剂量MR部分中，对于TEAE的数量和发生率，在禁食和进食IMB-1018972施用之间没有明显差异。

[0384] 在研究期间最常报告的TEAE为系统器官类血管病症(主要为潮红的TEAE)、一般性病症和施用部位病状、神经系统病症、胃肠病症以及肌肉骨骼和结缔组织病症。

[0385] 研究者认为在研究期间报告的大多数TEAE与研究药物无关。

[0386] 在临床实验室、生命体征、12导联心电图、连续心脏监测(遥测)或身体检查方面没有发现临床相关性。

[0387] 药代动力学

[0388] 分析了在这项研究中接受IMB-1018972的受试者的所有血液样本的血浆中IMB-1018972，但IMB-1018972只能在少数血浆样本中测得。因此，在本临床研究报告中仅列出了IMB-1018972的浓度，并且没有提供描述性统计数据或浓度-时间概况。此外，没有计算血浆IMB-1018972的PK参数。因此，没有分析尿液样本的IMB-1018972浓度。

[0389] 由于IMB-1028814和曲美他嗪的药效作用相同，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。

[0390] 单剂量MR部分

[0391] 在施用50mg和200mg单次口服禁食剂量的IMB-1018972后，IMB-1028814的$t_{最大}$在8

小时MR制剂(对于50mg和200mg IMB-1018972为2小时)的情况下早于4小时MR制剂(对于50mg IMB-1018972为5小时,并且对于200mg IMB-1018972为3小时)的情况。在50mg和200mg单次口服禁食剂量的IMB-1018972两者后,曲美他嗪的$t_{最大}$在8小时MR制剂(对于50mg IMB-1018972为8小时,并且对于200mg IMB-1018972为5小时)的情况下晚于4小时MR制剂(对于50mg IMB-1018972为6小时,并且对于200mg IMB-1018972为3小时)的情况。在50mg和200mg单次口服禁食剂量的IMB-1018972两者后,IMB-1028814+曲美他嗪的$t_{最大}$对于8小时MR制剂(对于50mg IMB-1018972为5小时,并且对于200mg IMB-1018972为2.5小时)和4小时MR制剂(对于50mg IMB-1018972为5小时,并且对于200mg IMB-1018972为3小时)的情况是相似的。

[0392] 在施用50mg和200mg单次口服禁食剂量的IMB-1018972之后,对于8小时MR制剂相对于4小时MR制剂,IMB-1028814的$C_{最大}$分别低35%和32%,曲美他嗪的$C_{最大}$分别低20%和24%,并且IMB-1028814+曲美他嗪的$C_{最大}$分别低21%和34%。

[0393] 在施用50mg单次口服禁食剂量的IMB-1018972后,与4小时MR制剂之后相比,在8小时MR制剂之后,IMB-1028814的AUC_{0-t}低26%,曲美他嗪的AUC_{0-t}低12%,并且IMB-1028814+曲美他嗪的AUC_{0-t}低18%。在200mg单次口服禁食剂量的IMB-1018972后,与4小时MR制剂之后相比,在8小时MR制剂之后,IMB-1028814的AUC_{0-t}高6%,曲美他嗪的AUC_{0-t}高4%,并且IMB-1028814+曲美他嗪的AUC_{0-t}高5%。

[0394] 在禁食条件下施用具有4小时和8小时溶出度概况的50mg MR制剂和200mg MR制剂后,对于IMB-1028814,几何平均值$t_{1/2}$在3.35小时至4.27小时之间,对于曲美他嗪,几何平均值$t_{1/2}$在8.11小时至9.35小时之间,并且对于IMB-1028814+曲美他嗪,几何平均值$t_{1/2}$在6.95小时至7.96小时之间。因此,对于每种分析物,在4次禁食治疗之间的$t_{1/2}$中未观察到差异。

[0395] 食物的影响

[0396] 通过比较施用单次口服剂量的IMB-1018972的200mg MR制剂的施用与FDA定义的高脂肪早餐后和在禁食条件下的8小时溶出度概况,探索了食物对IMB-1028814和曲美他嗪的PK的可能影响。

[0397] 在这两种情况下,均在给药后3小时达到中值IMB-1028814$t_{最大}$。在禁食条件下,相对于给药后3小时,给药后5小时达到中值曲美他嗪$t_{最大}$。

[0398] 探索了IMB-1028814和曲美他嗪的食物对$C_{最大}$、AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}的影响。未观察到食物影响IMB-1028814暴露参数AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}(两者的估计值均为1.16,并且90% CI范围为1.05至1.28)的证据。然而,在FDA定义的高脂肪早餐后,在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972后,$C_{最大}$相对于在禁食条件下的施用高约42%(估计值为1.42;90% CI范围为1.24至1.63)。

[0399] 在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972之后,未观察到食物影响曲美他嗪暴露参数$C_{最大}$(估计值为1.10;90% CI范围为0.99至1.21)、AUC_{0-t}(估计值为0.99;90% CI范围为0.91至1.09)和AUC_{0-inf}(估计值为0.97;90% CI范围为0.88至1.07)的证据。

[0400] 多剂量MR部分

[0401] 在施用200mg 8小时MR IMB-1018972剂量后,中值IMB-1028814$t_{最大}$在第1天和第5天为2小时,对于曲美他嗪,中值$t_{最大}$在第1天和第5天分别为5.5小时和5小时。

[0402] 基于几何平均血浆浓度-时间概况和几何平均谷浓度的目测检查,可以得出结论:

到在多次剂量施用200mg 8小时MR IMB-1018972后第5天，IMB-1028814和曲美他嗪浓度均达到稳态。

[0403] 相对于第1天，在第5天，IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814+曲美他嗪的几何平均值R_{ac}分别为1.22、2.28和1.66。这表明血浆中IMB-1028814的最小积累，血浆中曲美他嗪的中等积累，以及血浆中IMB-1028814+曲美他嗪的中等积累。对于IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814+曲美他嗪，200mg 8小时MR IMB-1018972剂量的几何平均半衰期分别为3.85小时、9.52小时和8.64小时。

[0404] 结论

[0405] 安全性

[0406] • 总体而言，健康男性和女性受试者通常对单剂量和多剂量的MR制剂良好耐受。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发现临床相关性。值得注意的是，在施用作为MR制剂的IMB-1018972后，未发现血流动力学变化，也未发现QTc时间间隔的变化。

[0407] • 在研究期间没有报告死亡。大多数TEAE为轻度，并且在研究期间未报告严重TEAE。总体而言，总计181例TEAE中有12例为中度。

[0408] • 两名受试者退出研究：1名受试者因流感样疾病的中度SAE(不太可能相关)而退出，并且1名受试者因为ALT升高的中度TEAE(可能相关)而退出。

[0409] • 总体而言，TEAE的数量和发生率没有明显的剂量依赖性。

[0410] • 在进食条件下给药，在单剂量MR部分中，未观察到禁食和进食IMB-1018972施用之间的TEAE的数量和发生率存在明显差异。

[0411] 药代动力学

[0412] • 仅在本研究期间获取的少量血浆样本中可以测量到IMB-1018972。

[0413] • 当将在禁食和进食条件下单次和多次MR制剂的IMB-1018972剂量结果组合时，IMB-1018972初始水解为IMB-1028814以及随后IMB-1028814的系统生物利用度相对较快，其中对于IMB-1028814，中值$t_{最大}$在给药后0.5小时至5小时之间，并且对于曲美他嗪，中值$t_{最大}$在给药后1.5小时至8小时之间。中值$t_{最大}$未随IMB-1018972剂量增加而增加

[0414] • 在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972后，未观察到食物影响IMB-1028814暴露参数AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}的证据。然而，相对于在禁食条件下施用，在进食条件下在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972后的$C_{最大}$高约42％。

[0415] • 在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972后，未观察到食物影响曲美他嗪暴露参数$C_{最大}$、AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}的证据。

[0416] • 当将在禁食和进食条件下的单次和多次IMB-1018972剂量结果组合时，对于IMB-1028814，几何平均值$t_{1/2}$在2.5小时至4.5小时之间，并且对于曲美他嗪，几何平均值$t_{1/2}$在6.5小时至9.5小时之间。几何平均值$t_{1/2}$不随IMB-1018972剂量的增加而增加。

[0417] • 在施用单次口服剂量的50mg至400mg范围内的IMB-1018972后48小时内，平均3.99％至5.74％的剂量作为IMB-1028814在尿液中排出，并且平均23.11％至32.55％的剂量作为曲美他嗪排出。

[0418] • 在施用单次口服剂量的35mg曲美他嗪后48小时内，平均54.47％的剂量作为曲美他嗪在尿液中排出。

[0419] • 在进食条件下,在每天两次给药200mg 8小时MR IMB-1018972持续5天后,未观察到IMB-1028814的相关积累(Rac为1.22),而曲美他嗪的积累为中度(Rac为2.28)。

[0420] 总体

[0421] 鉴于在该FIH研究中IMB-1018972代谢物IMB-1028814和曲美他嗪的积极风险/益处概况和观察到的PK特征,IMB-1018972的进一步的临床开发是有保证的。

[0422] 介绍

[0423] IMB-1018972是一种口服施用的小分子,其被开发作为用于缺血性心血管疾病和相关的异常细胞能量学的治疗剂。潜在适应症包含心绞痛、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)抑制剂的新化学实体(NCE),其作用是保护或增强暴露于缺氧或缺血的细胞中的能量代谢。其他pFOX抑制剂包含雷诺嗪(Ranexa)、哌克昔林和曲美他嗪。与脂肪酸氧化相比,葡萄糖氧化每消耗一个氧分子能更有效地产生三磷酸腺苷。

[0424] IMB-1018972在施用后经历水解,并且水解产物是烟酸(也被称为烟酸或维生素B3)和3-酮酰基CoA硫解酶(3-KAT)的抑制剂,被命名为IMB-1028814。除了IMB-1018972,IMB-1028814也在非临床研究中被广泛研究和表征。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年以来在欧洲上市的用于治疗心绞痛的药物。

[0425] IMB-1028814的主要作用机制被认为是竞争性抑制3-KAT,其导致心肌中底物利用从脂肪酸氧化转变为葡萄糖氧化。烟酸的递送可以用于额外增强细胞能量学。

[0426] 最终确定CSP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长达4周,以评估其在人体内的安全性、耐受性、PK和药效学。

[0427] 本研究中施用的曲美他嗪是自1978年以来在欧洲上市的用于治疗心绞痛的药物。

[0428] 研究依据

[0429] 在本CSR中所述的研究之前,未进行用IMB-1018972的临床研究。因此,进行了这项首次人体研究(FIH),以评估IMB-1018972作为改良释放(MR)制剂的安全性、耐受性和PK。

[0430] 在研究期间,增加了单剂量MR部分,以评估新开发的IMB-1018972的MR制剂的单次口服剂量的安全性、耐受性和PK概况。这些涉及4种MR制剂:50mg和200mg剂量强度的IMB-1018972,每种制剂具有4小时溶出度概况和8小时溶出度概况。这些MR制剂的目的为双重的:第一个目的是降低IMB-1018972及其后续代谢物的$C_{最大}$;第二个目的是延长吸收时间并保持如通过AUC测量的总暴露。预期较低的$C_{最大}$将改善总体耐受性,并且延长吸收时间,其中保留的AUC预期降低IR制剂的暴露中观察到的变异性。基于在单剂量MR部分中在禁食条件下施用的4种MR制剂的可用安全性、耐受性和PK结果,由主办方选择的用于在单剂量MR部分中在进食条件下施用的制剂为200mg 8小时MR制剂。该MR制剂测试很重要,因为计划在2020年计划开始的2期概念验证研究中使用该制剂。

[0431] 添加了最后一部分(多剂量MR部分),以评估与食物一起服用的具有200mg剂量强度和8小时溶出度概况(200mg 8小时MR制剂)的MR制剂的多剂量(每12小时一次[q12h],连续5天)的安全性、耐受性和PK概况。在单剂量MR部分中在禁食和进食状态下测试了该剂量和制剂。该剂量和制剂旨在在以后的研究中用于患者群体,并且从该最后部分中的受试者队列中收集的数据将为该决定提供信息。

[0432] 研究目的

[0433] 主要目的

[0434] 为了评估健康受试者中单次口服剂量的IMB-1018972的MR制剂和多次口服剂量的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的安全性和耐受性。

[0435] 次要目的

[0436] • 为了评估健康受试者中单次口服剂量的IMB-1018972的MR制剂和多次口服剂量的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的PK概况

[0437] • 为了评估在健康受试者中与食物一起服用的多次口服剂量后的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的吸收和PK概况

[0438] • 为了评估在健康受试者中与食物一起服用的多次口服剂量后的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的安全性和耐受性

[0439] 研究计划

[0440] 总体研究设计和计划

[0441] 研究的类型

[0442] 这是一项双盲、随机研究，其包含单剂量和多剂量MR部分，以评估IMB-1018972的MR制剂的单次口服剂量和IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的多次口服剂量的安全性、耐受性和PK。该研究从SAD部分开始。

[0443] 单剂量MR部分

[0444] 在单剂量MR部分中，包含1组12名健康受试者(均服用活性药物)。受试者在第1、4、7和10天在禁食条件下(至少10小时的过夜禁食)以对所有受试者都相同的固定顺序接受单次口服剂量的IMB-1018972的4种MR制剂中的1种。如由主办方基于4种MR制剂的可用安全性、耐受性和PK结果所确定的，待在第13天在进食条件下施用的IMB-1018972的MR制剂是在第1、4、7和10天在禁食条件下施用的4种MR制剂中的1种。

[0445] 单剂量MR部分包含：

[0446] • 长达35天的资格筛选期

[0447] • 一个研究期，涉及在第1、4、7、10和13天施用单剂量的IMB-1018972

[0448] • 从第1天给药前至最后一次药物施用后48小时，用于PK目的的安全性评估和血液取样

[0449] • 在最后一次研究药物施用后72小时出院

[0450] • 在最后一次PK血液样本后7至14天进行随访访视

[0451] 多剂量MR部分

[0452] 在多剂量MR部分中，包含1组12名健康受试者(均服用活性药物)。受试者在进食条件下连续5天接受多次口服剂量的IMB-1018972q12h的MR制剂；第5天，仅施用单次早晨剂量。施用的IMB-1018972的MR制剂与在禁食条件和进食条件两者下在单剂量MR部分中施用的制剂相同。

[0453] 多剂量MR部分包含：

[0454] • 长达35天的资格筛选期

[0455] • 一个研究期，涉及从第1天到第5天的多剂量的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的施用

[0456] • 从第1天给药前至最后一次药物施用后48小时，用于PK目的的安全性评估和血

液取样

[0457] • 在最后一次药物施用后48小时出院

[0458] • 在最后一次PK血液样本后6至8天进行随访访视

[0459] 筛选期

[0460] 受试者在(首次)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。

[0461] 受试者在进行任何研究特异性筛选程序之前签署了研究特异性ICF。已获得所有受试者的书面知情同意,无论其是否有资格参与本研究。签署的ICF在PRA保留和存档,并向受试者提供一份副本。

[0462] 治疗期

[0463] 受试者在临床为1个治疗期。受试者在第-1天下午入住临床研究中心。第1天是(首次)药物施用日。

[0464] 单剂量MR部分的受试者在完成评估后的第16天(第13天最后一次研究药物施用后72小时)出院。多剂量MR部分的受试者在完成评估后的第7天(第5天最后一次研究药物施用后48小时)出院。

[0465] 随访

[0466] 对于单剂量MR部分,在最后一次PK血液样本后7至14天(第23天至第30天)进行随访评估。对于多剂量MR部分,在最后一次PK血液样本后6至8天(第14天±1天)进行随访评估。

[0467] 研究设计的讨论

[0468] 食物的影响

[0469] 在单剂量MR部分中,12名健康受试者(均服用活性药物)在第1、4、7和10天在禁食条件下(至少10小时的过夜禁食)以对所有受试者相同的固定顺序接受单次口服剂量的IMB-1018972的4种MR制剂中的1种。在第13天,选择这4种MR制剂中的1种以在进食条件下(在给药前FDA定义的高脂肪早餐)施用于相同的受试者,以评估食物对IMB-1018972的PK的可能影响。这允许在禁食条件和进食条件下施用该MR制剂后,在受试者内比较血浆中IMB-1018972的PK和耐受性。

[0470] 在多剂量MR部分中,12名健康受试者在进食条件下连续5天接受多次口服剂量的IMB-1018972q12h的MR制剂;在第5天,仅施用单次早晨剂量。施用的IMB-1018972的MR制剂与在单剂量MR部分中施用的MR制剂相同。评估了与食物一起服用的多剂量的该MR制剂的安全性、耐受性和PK。

[0471] 其他

[0472] 计划的禁闭期、出院日和随访期可以根据新出现的研究结果进行调整。此外,安全性和PK评估的定时、类型和数量可在研究期间变化。

[0473] 体外研究(细胞色素P450[CYP]3A4/GT1A1/CYP2C19/CYP2C9)未显示与口服避孕药的相互作用。在本研究中包含使用适当避孕方法的育龄妇女,以便使该FIH研究的结果与女性目标患者群体相关。

[0474] 与患者相比,使用健康受试者允许更清楚地解释研究结果,因为没有因疾病状态和/或伴随药物的变化而产生的混杂因素。

[0475] 该研究在不同的受试者组中进行,因为待测试的剂量的数量以及与这些疗程相关

联的所有评估被认为太广泛而无法在重复参与的单个受试者组中进行。

[0476] 研究者在新的药物的开发的早期阶段采取了研究所需的所有常规预防措施。

[0477] 研究群体的选择

[0478] 整个研究群体包含88名受试者。

[0479] 在单剂量和多剂量MR部分中，总共包含24名健康男性或女性受试者(在每个部分中12名)。尽一切努力使男性和女性受试者的比率为50:50，但在每个部分中最少至少4名每种性别的受试者被给药。

[0480] 纳入标准

[0481] 如果受试者符合以下所有纳入标准，则他们有资格纳入本研究：

[0482] 1.性别:男性或女性。

[0483] 2.年龄:在筛选时为18岁至65岁(包含18岁和65岁)。

[0484] 3.身体质量指数(BMI):18.0kg/m2至32.0kg/m2(包含18.0kg/m2和32.0kg/m2)。

[0485] 4.状态:健康受试者。

[0486] 5.在筛选时，女性可能具有生育能力(但未怀孕或哺乳)，或无生育能力(手术绝育或生理上不能怀孕，或绝经后至少1年[连续12个月闭经持续时间])；通过在筛选和每次入院时进行的血清妊娠测试证实所有女性都没有怀孕。

[0487] 6.具有生育能力且有可育男性性伴侣的女性受试者必须同意从筛选开始直到随访访视后90天使用充分的避孕。充分的避孕被定义为使用激素避孕药或宫内节育器联合以下避孕形式中的至少1种:横膈膜、宫颈帽或避孕套。根据受试者的生活方式，完全禁欲也是可以接受的。

[0488] 7.男性受试者，如果没有手术绝育，必须同意使用充分的避孕，并且从(第一次)入住临床研究中心直到随访访视后90天不捐献精子。男性受试者(及其女性伴侣)的充分避孕被定义为使用激素避孕药或宫内节育器联合以下避孕形式中的至少1种:横膈膜、宫颈帽或避孕套。根据受试者的生活方式，完全禁欲也是可以接受的。

[0489] 8.所有处方药物必须在(首次)入住临床研究中心前至少30天停用。激素避孕药是一个例外，它可以在整个研究中使用。

[0490] 9.所有非处方药、维生素制剂和其他食物补充剂或草药(例如，St.John's Wort)必须在(首次)入住临床研究中心前至少14天停用。扑热息痛是一个例外，它被允许使用直至入住临床研究中心。

[0491] 10.在(每次)入住临床研究中心之前48小时，愿意戒除酒精、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。

[0492] 11.基于病史、身体检查、临床实验室和生命体征的良好的身体和精神健康状况，如由研究者判断的。

[0493] 12.在筛选时没有临床意义上的异常12导联ECG(不完全右束支传导阻滞可以接受):对于男性和女性，PR间期<210ms，QRS持续时间<120ms，并且QTc间期(Fridericia's)≤450ms。

[0494] 13.愿意并能够签署ICF。

[0495] 排除标准

[0496] 如果符合以下排除标准中的任何一种，受试者将被排除参与：

[0497] 1.先前参与当前研究。

[0498] 2.PRA或主办方的员工。

[0499] 3.相关药物和/或食物过敏史。

[0500] 4.在(首次)药物施用前3个月内使用烟草产品。

[0501] 5.酒精滥用或吸毒史(包含如大麻产品的软性毒品)。

[0502] 6.在筛选和(每次)入住临床研究中心时,阳性的药物和酒精筛选(阿片类药物、美沙酮、可卡因、苯丙胺[包含摇头丸]、大麻素、巴比妥类药物、苯二氮卓类药物、三环类抗抑郁药和酒精)。

[0503] 7.每周平均摄入超过24个单位的酒精(1个单位的酒精等于约250mL的啤酒、100mL的葡萄酒或35mL的烈酒)。

[0504] 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抗体阳性筛选。

[0505] 9.在当前研究中(首次)药物施用前60天内参与药物研究。在当前研究中(首次)药物施用前12个月内,参与了超过4项的其他药物研究。

[0506] 10.在(首次)药物施用前60天内捐献或流失超过100mL的血液。在当前研究中,在(首次)药物施用前10个月内,捐献或流失超过1.5升的血液(对于男性受试者)/超过1.0升的血液(对于女性受试者)。

[0507] 11.研究者认为,在(首次)药物施用前5天内可能影响安全性评估的重大和/或急性疾病。

[0508] 12.不适合输注或血液取样的静脉。

[0509] 请注意,受试者在前往临床研究中心筛选前48小时(2天)内应避免食用任何含有罂粟籽的食物,以避免假阳性药物筛选结果。此外,他们应在筛选前96小时(4天)内避免剧烈运动,因为这可能导致异常的临床实验室值。

[0510] 将受试者从评估中移除

[0511] 参与本研究完全是自愿的。受试者有权因任何理由随时退出研究。

[0512] 由于以下原因中的任何一种,研究者有权终止受试者的参与:获得血液样本困难、违反方案、严重AE或SAE,或与受试者的安全性或研究数据的完整性相关的任何其他原因。

[0513] 如果受试者退出研究,则应立即通知主办方。如果存在退出的医疗原因,则受试者将继续接受研究者的监督,直到恢复满意的健康状况。

[0514] 因任何原因退出或退出而未成功完成所有筛选评估的受试者被视为筛选失败。

[0515] 在收到受试者编号后,因任何原因(无论是否与研究药物相关)退出或自愿退出研究的受试者被视为提前终止受试者。如果受试者因与研究药物相关的原因退出,则根据研究者的判断,提前终止受试者未被替换。如果受试者因与研究药物无关的原因未完成研究,则可以在主办方和PRA相互同意后更换提前终止受试者。

[0516] 记录关于受试者的替换的决定。

[0517] PRA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。

[0518] 个别受试者的停止规则

[0519] 如果出现以下情况中的任何一种,则在研究期间随时停止受试者的给药:

[0520] • 严重不良反应(即认为至少可能与研究药物施用相关的SAE)。

[0521] • 任何安全性参数的临床显著变化的总体模式(例如,在>1名受试者中的中度或重度AE),就个别事件而言这些变化可能看似轻微,但在主办方或研究者看来,总体上代表了安全性问题。

[0522] • 研究者和/或主办方的医学监查员决定的表明应停止进一步给药的其他发现。

[0523] 治疗

[0524] 单剂量MR部分

[0525] 为第13天施用选择的制剂是200mg 8小时MR制剂,如由主办方基于在第1、4、7和10天在禁食条件下施用的4种MR制剂的可用安全性、耐受性和PK结果所确定的。

[0526] 在单剂量MR部分中施用以下治疗:

[0527] 第1天:在禁食条件下,单次口服剂量的IMB-1018972的50mg 8小时MR制剂(n=12)

[0528] 第4天:在禁食条件下,单次口服剂量的IMB-1018972的50mg 4小时MR制剂(n=12)

[0529] 第7天:在禁食条件下,单次口服剂量的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂(n=12)

[0530] 第10天:在禁食条件下,单次口服剂量的IMB-1018972的200mg 4小时MR制剂(n=12)

[0531] 第13天:在进食条件下,单次口服剂量的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂(n=12)

[0532] 多剂量MR部分

[0533] 十二名受试者在进食条件下连续5天接受多次口服剂量的IMB-1018972q12h的200mg 8小时MR制剂;在第5天,仅施用单次早晨剂量。

[0534] 研究药物的特性

[0535] 活性药物

[0536] 药物产品:IMB-1018972

[0537] 活性:脂肪酸氧化抑制剂

[0538] 开发用于:缺血性心血管疾病

[0539] 强度:具有4小时和8小时溶出度概况(基于游离碱)的50mg MR制剂和200mg MR制剂

[0540] 剂型:待用于MR部分的口服MR片剂

[0541] 制造商:PRA药房

[0542] 批号:2479-1810-00441(原料药)

[0543] 活性药物

[0544] 药物产品:万爽力MR(盐酸曲美他嗪)

[0545] 活性:脂肪酸氧化抑制剂

[0546] 开发用于:心绞痛

[0547] 强度:35mg

[0548] 剂型:口服MR片剂

[0549] 制造商:施维雅研究制药(巴基斯坦)(私人)有限公司

[0550] 批号:273782(药物产品)

[0551] 将研究药物储存在PRA药房的上锁设施中,并在所需的储存条件下进行连续监测。

研究药物由药剂师分发给研究者或授权的指定人员。

[0552] 将受试者分配到治疗组的方法

[0553] 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本研究时收到受试者编号。根据由PRA的生物统计部门生成的随机化代码,他们在给药前收到受试者编号。受试者编号确保了在整个研究中的身份。

[0554] 受试者编号501至512用于单剂量MR部分,并且受试者编号513至524用于多剂量MR部分。

[0555] 任何替换受试者都要接受待替换的受试者的编号,增加200,并被施用相同的治疗。基于受试者的可用性将受试者分配到研究部分和研究组。组内的治疗根据由PRA的生物统计部门生成的随机化代码进行分配。

[0556] 在两个MR部分中,所有12名受试者均接受IMB-1018972。

[0557] 因任何原因退出或退出而未成功完成所有筛选评估的受试者被视为筛选失败。此类受试者,以及有资格纳入本研究但未接受研究药物的受试者,未收到受试者编号,并且仅将适用的数据输入到eCRF中。

[0558] 研究中剂量的选择

[0559] 基于非临床毒理学数据,认为本临床研究中的受试者没有不合理的不良作用风险。基于200mg/kg/天(口服)的28日犬未观察到不良作用水平(NOAEL),计算出的人类等效剂量(HED)为108mg/kg/天。对于60kg的个体,NOAEL剂量将为6480mg。在应用10倍的安全性因子的情况下,这将允许最大推荐的起始剂量(MRSD)为648mg/天。7,8当前1期研究中的计划的起始剂量为50mg,相当于60kg受试者为0.83mg/kg/天。该起始剂量小于从犬NOAEL确定的MRSD的10%,并且小于犬NOAEL的1%。

[0560] 本研究中健康志愿者的1600mg的最大计划的剂量为6480mg的HED NOAEL剂量的25%,并且仅比MRSD高2.5倍。保守给药界限预计将涵盖潜在的超治疗暴露,例如在患有肾或肝损害的患者中,或在与IMB-1018972的潜在药物相互作用的情况下。基于不存在不可逆的或显著的毒性且没有前哨安全性生物标志物,在这些暴露水平下,健康志愿者的这种风险被确定为可接受的。

[0561] 相关的动物研究是28天的犬研究,其中IMB-1018972的NOAEL为200mg/kg/天。对于雄性和雌性,在该剂量下第26天IMB-1028814的AUC_{0-8x2}分别为417,733和652,849ng*h/mL。对于雄性和雌性,在该剂量下第26天曲美他嗪的AUC_{0-8x2}分别为15,042和13,834ng*h/mL。

[0562] 主办方增加了队列,该队列测试单次35mg MR剂量的曲美他嗪(万爽力)。选择该剂量,因为它是曲美他嗪在治疗心绞痛中的最常用的剂量,因此已知它具有有效的PK概况。

[0563] 研究中的剂量的定时

[0564] 将研究药物与240mL的自来水一起施用于处于直立位置的受试者。如果需要,允许额外体积的水舒适地消耗胶囊/片剂;该额外的体积记录在eCRF中。对于下午/晚上的给药,在08:00h至11:00h以及20:00h至23:00h给予剂量。每个个体受试者在每个给药日大约相同的时间(±15分钟)给药。研究药物未经咀嚼。

[0565] 通过研究者或授权的指定人员监督研究药物的施用。在药物施用后,进行口和手检查。

[0566] 在禁食条件下的给药

[0567] 单剂量MR部分

[0568] 在给药前(在单剂量MR部分中的第1、4、7和10天),受试者在前一天晚上的清淡晚餐后禁食过夜至少10小时。在给药后,受试者禁食4小时,直到午餐。在禁食期间,除了水以外的流体是不允许的;然而,从给药前2小时直到给药后1小时不允许饮水(除了与剂量一起服用的水)。

[0569] 单剂量MR部分的受试者在给药后4小时内不允许躺下,除非当需要进行评估时。

[0570] 在进食条件下的给药

[0571] 单剂量MR部分

[0572] 在第13天给药前,受试者在前一天晚上的快餐后禁食过夜至少10小时。第13天,受试者接受FDA定义的高脂肪早餐,其必须在20分钟内吃完。给药发生在早餐开始后30分钟。在给药后,受试者禁食4小时,直到午餐。在禁食期间,除了水以外的流体是不允许的。受试者在给药后4小时内不允许躺下,除非当需要进行评估时。

[0573] 多剂量MR部分

[0574] 早晨剂量

[0575] 在每次早晨剂量前,受试者在前一天晚上的快餐后禁食过夜至少10小时。在第1天和第5天,受试者接受必须在20分钟内吃完的标准早餐。给药发生在早餐开始后30分钟。在给药后,受试者禁食4小时,直到午餐。在禁食期间,除了水以外的流体是不允许的。在第2天至第4天,早餐未标准化,并且最多在给药前1小时内提供,并在给药前吃完。受试者在这些天给药后无需禁食。

[0576] 晚上剂量

[0577] 从第1天到第4天,最多在给药前1小时内提供夜间快餐,并在给药前吃完。受试者在吃完快餐后禁食过夜至少10小时。

[0578] 受试者在早晨或晚上给药后4小时内不允许躺下,除非当需要进行评估时。

[0579] 研究期间的膳食

[0580] 在所有时间点获得临床实验室样本之前,要求至少4小时的禁食期。

[0581] 当未禁食时,根据PRA标准操作程序(SOP)提供膳食和快餐(如无咖啡因咖啡、凉茶、水果和饼干)。在那些需要禁食的日子的前一天晚上提供清淡的晚餐,直到午餐时间(禁食条件);在需要禁食的前一天晚上提供快餐,直到FDA定义的高脂肪早餐或早餐(进食条件)。

[0582] 对于单剂量MR部分的第13天,918kcal的FDA定义的高脂肪早餐包含:

[0583] • 2个煎蛋(以15g黄油/人造黄油煎制)(约100g)

[0584] • 1份培根(40g)(或者对于素食者,布里干酪60+)

[0585] • 1份煎土豆(115g)

[0586] • 2片(烤的)(小麦)面包(约70g)和15g人造黄油

[0587] • 1杯全脂牛奶(240mL)

[0588] 总计918kcal(素食版915kcal)可以细分如下:

[0589] • 39g蛋白质=156kcal

[0590] • 59g脂肪=527kcal

[0591] • 59g碳水化合物=235kcal

[0592] 盲法

[0593] 在两个MR部分中,所有12名受试者均接受IMB-1018972。

[0594] 由于仅分析接受活性药物IMB-1018972的受试者样本,因此通过药房向分析PK样本的PRA的生物分析实验室提供随机化代码的副本。

[0595] 先前和伴随疗法以及研究期间的其他限制

[0596] 从(首次)入住临床研究中心直到随访,不允许使用所有处方药物。激素避孕药除外,激素避孕药在整个研究过程中均被允许。从(首次)入住临床研究中心直到随访,不允许使用所有非处方药、维生素制剂和其他食物补充剂或草药(例如,St.John's Wort)。扑热息痛除外:从(首次)入院开始,研究者可以允许有限量的扑热息痛以用于治疗头痛或任何其他疼痛。只有在研究者认为有必要的情况下,才能开出治疗AE的其他药物。如果使用药物,则药物的名称、剂量和给药方案需记录在eCRF中。

[0597] 在临床研究中心停留期间,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。

[0598] 在(每次)入院前96小时(4天)内以及在临床研究中心停留期间,不允许剧烈运动。

[0599] 受试者在(每次)入住临床研究中心之前的48小时(2天)内不允许食用任何含有罂粟籽的食物,因为这可能导致假阳性药物筛选结果。

[0600] 从筛选直到随访访视后90天,要求有生育能力且有可育男性性伴侣的女性受试者使用充分的避孕(参见下文描述)。

[0601] 如果未进行手术绝育,则要求男性受试者使用充分的避孕(参见下文描述),并且从(首次)入住临床研究中心起直到随访访视后90天内不捐献精子。

[0602] 充分的避孕被定义为使用激素避孕药或宫内节育器联合以下避孕形式中的至少1种:横膈膜、宫颈帽或避孕套。根据受试者的生活方式,完全禁欲也是可以接受的。

[0603] 在研究期间,直到随访访视(除了针对本研究计划的血液取样外),受试者不允许捐献血液。

[0604] 治疗依从性

[0605] 研究药物在临床研究中心施用。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本中的IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪进行生物分析评估,进一步确认了依从性。

[0606] 在eCRF中记录了研究药物施用的确切时间和施用的单位的数量。遵循如在CSP中规定的药物问责程序。

[0607] 安全性和药代动力学测量值和变量

[0608] 进行本研究以评估在IMB-1018972的MR制剂的单次口服剂量和IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的多次口服剂量后的安全性、耐受性和PK。本研究不包括疗效或药效学评估。

[0609] 不良事件

[0610] 从(首次)入院直到随访访视结束记录AE。在临床实验室、12导联ECG、生命体征或身体检查的结果中任何具有临床意义的观察结果被记录为AE。

[0611] 治疗产生AE(TEAE)被定义为(首次)施用研究药物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已经存在的任何事件。

[0612] 在(首次)施用研究药物之前发生的AE被视为治疗前AE。

[0613] 在药物施用之前和之后的若干时间点,向受试者询问非引导性问题,以确定AE的发生。在研究期间,受试者以规律的时间间隔被问及关于任何AE的一般情况。此外,记录了研究期间自发报告的所有AE。细节包含事件的描述、发作的日期和时间、结束的日期和时间、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解释并记录在eCRF中。所有AE均根据AE的《监管活动医学词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)》(MedDRA;22.0版)分类。

[0614] AE的严重程度分为轻度、中度或重度;AE与研究药物之间的关系被指示为无、不太可能、可能(possibly)、可能(likely)或明确。被评估为可能、可能或明确的不良事件被视为与研究药物相关;被评估为无或不太可能的AE被视为与研究药物无关。

[0615] 记录在任何AE的情况下所需的伴随药物或其他疗法。根据世界卫生组织药物词典(World Health Organization Drug Dictionary)(22.0版)对伴随药物进行分类。

[0616] 对所有AE进行随访,直到其消退或稳定。

[0617] 临床实验室

[0618] 根据PRA SOP采集了用于临床实验室评估的血液和尿液样本。

[0619] 测量了以下参数:

[0620] • 临床化学(血清定量):总胆红素、碱性磷酸酶、γ谷氨酰转移酶、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、乳酸脱氢酶、肌酐、尿素、总蛋白、葡萄糖、无机磷酸盐、钠、钾、

[0621] • 钙和氯化物

[0622] • 血液学(血液定量):白细胞、红细胞、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、嗜碱性粒细胞和嗜中性粒细胞)、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

[0623] • 凝血(血液定量):凝血酶原时间(以秒计并作为国际归一化的比率报告)、活化部分凝血活酶时间和纤维蛋白原

[0624] • 尿样分析(尿液定性):血红蛋白、尿胆素原、酮、葡萄糖和蛋白质

[0625] • 血清学:HBsAg、抗HCV和抗HIV 1和2

[0626] • 药物和酒精筛选:阿片类药物、美沙酮、可卡因、苯丙胺(包含摇头丸)、大麻素、巴比妥类药物、苯二氮卓类药物、三环类抗抑郁药和酒精

[0627] • 妊娠测试(仅限女性):血清中的β人绒毛膜促性腺激素

[0628] 用于尿样分析的尿液在采集时间间隔结束时从PK尿液采集容器中获取。

[0629] 在无法解释的或意外的临床实验室测试值的情况下,应尽快重复进行测试,并进行随访,直到结果已经恢复至正常范围和/或发现对异常的充分解释。临床实验室明确标记了所有超出正常范围的实验室测试值,并且研究者指出了这些偏差中的哪些在临床上是显著的。临床上显著的实验室结果偏差被记录为AE,并且指明与治疗的关系。

[0630] 生命体征

[0631] 在受试者以仰卧位置休息至少5分钟后,记录收缩压和舒张压以及脉搏。这些评估是使用自动化装置进行的。随后测量体温和呼吸速率。

[0632] 心电图

[0633] 在受试者以仰卧位置休息至少5分钟后，记录标准12导联ECG。使用配备有基于计算机的时间间隔测量的ECG机(通过程序具有无干扰/最小干扰)记录ECG。记录了以下ECG参数：心率、PR时间间隔、QRS持续时间、QT时间间隔、QTcF时间间隔以及研究者对ECG概况的解释。

[0634] 连续心脏监测(遥测)

[0635] 在单剂量和多剂量MR部分中，未进行遥测。

[0636] 所有相关或显著的心律失常事件均记录在节律条中(10秒)。通过研究者评估了ECG的临床上显著的事件。

[0637] 身体检查

[0638] 根据PRA SOP进行身体检查。此外，体重和身高根据PRASOP测量。

[0639] 药代动力学测量

[0640] 血液取样

[0641] 在评估时间表中定义的时间点，采集每个时间点3mL的血液样本，用于分析血浆样本中的IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪。经由留置静脉导管或通过直接静脉穿刺获取血液样本。在eCRF中记录了血液取样的确切时间。

[0642] 在进行遥测的日子期间，受试者保持安静仰卧位(通过程序具有无干扰/最小干扰)10分钟，随后进行每次ECG评估(计划在PK采样前进行)长达5分钟。记录了(总共)15分钟时间段的开始和停止时间。

[0643] 有关样本采集、样本等分、样本处理、样本储存和样本运输的细节可以在由PRA制作的《实验室手册(laboratory manual)》中找到。

[0644] 血浆样本(将来)也可以用于研究目的，如评估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、细胞色素P450概况或可能有助于表征IMB-1018972和曲美他嗪的分子机制的其他探索性评估。为此，样本将被储存最多15年。

[0645] 尿液采集

[0646] 在评估时间表中定义的时间间隔期间，采集尿液用于分析IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪。指导受试者在研究药物施用前和每个采集时间间隔结束时完全排空其膀胱。在研究药物施用前12小时内采集空白尿液。在eCRF中记录尿液采集的确切时间和整个时间间隔(在添加任何尿液稳定剂之前和之后，如果使用的话)的尿液重量。

[0647] 有关样本采集、样本等分、样本处理、样本储存和样本运输的细节可以在由PRA制作的《实验室手册》中找到。

[0648] 尿液样本可以保存最长1年，以用于在血浆中发现未知代谢物的情况下进一步分析尿液中的代谢物。

[0649] 基因分型

[0650] 在评估时间表中定义的时间点，采集最多7mL的血液样本用于基因分型，以更好地了解基因分型(如CYP等位基因)对PK数据的影响。对于在IEC批准方案版本3.0(2019年3月25日)之前已经筛选的受试者，该血液样本是任选的，而对于在IEC批准方案版本3.0(2019年3月25日)之后参与本研究的受试者，该血液样本是强制性的。

[0651] 血液样本被双重编码(在PRA处1个编码，并且在主办方处1个编码)，并且样本一直被保存到研究结束后15年。

[0652] 经由留置静脉导管或通过直接静脉穿刺采集血液样本。血液取样的确切时间记录在eCRF中。

[0653] 有关样本采集、样本等分、样本处理、样本储存和样本运输的细节可以在由PRA制作的《实验室手册》中找到。

[0654] 安全性和药代动力学变量

[0655] 待测量的安全性变量包含：

[0656] • AE

[0657] • 临床实验室

[0658] • 生命体征

[0659] • 12导联ECG

[0660] • 连续心脏监测(遥测)

[0661] • 身体检查

[0662] 药代动力学变量

[0663] 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及其PK参数。使用非房室分析确定或计算的PK参数在表中给出。

[0664] 表11：血浆IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪参数

[0665]

参数	SD-MR	MD-MR 第 1 天	MD-MR 第 5 天	描述
$C_{最大}$	X	X	X	最大血浆浓度。观察到的峰值分析物浓度直接从实验数据中获得，无需插值，以浓度单位表示。
$C_{最小}$			X	最低血浆浓度（不包括给药前浓度）。
$t_{最大}$	X	X	X	至最大血浆浓度的时间。首次观察到的达到峰值分析物浓度的时间直接从实验数据中获得，无需插值，以时间单位表示。
AUC_{0-t}	X			血浆浓度-时间曲线下的面积（时间 0 到最后一个可量化浓度的时间）。
AUC_{0-inf}	X			血浆浓度-时间曲线下的面积（时间 0 至无穷大）。需要小于或等于 20%的百分比外推以获得可靠的 AUC_{0-inf}
$AUC_{额外}$%	X			AUC_{0-inf} 的计算的估计部分的百分比。计算为：（[AUC_{0-inf}-AUC_{0-t}]/AUC_{0-inf}）*100%。
AUC_{0-T}		X	X	在 0-12 小时早晨后剂量的给药时间间隔内的血浆浓度-时间曲线下的面积。
k_{el}	X		X	通过浓度相对于时间曲线的终末对数线性部分的线性回归计算的终末消除速率常数。需要至少 3 个点的线性回归和大于 0.80 的调整的 r^2，以获得可靠的 k_{el}。
$t_{1/2}$	X		X	以时间单位表示的终末消除半衰期。需要小于或等于 20%的百分比外推和大于 0.80 的调整的 r^2，以获得可靠的 $t_{1/2}$。
CL/F	X			表观口服清除率，仅计算为剂量/AUC_{0-inf} IMB-1028814，假设 100% IMB-1018972 被转换为 IMB-1028814。
CL_{ss}/F			X	稳态时的表观口服清除率，计算为剂量/AUC_{0-T}。早晨剂量后的 AUC_{0-T} 用于计算。仅 IMB-1028814，假设 100% IMB-1018972 被转换为 IMB-1028814。
V_z/F	X		X	终末阶段的表观分布体积，计算为（CL/F）/k_{el}（SAD/FE/MR），或（CLss/F）/k_{el}（MAD）。仅对于 IMB-1028814。
R_{ac}			X	积累比率，基于第 14 天相对于第 1 天的 AUC_{0-T}（在早晨剂量后的 AUC_{0-T}）。
FE =食物效应；MAD =多次递增剂量；SAD =单次递增剂量；MD =多剂量；MR =改良释放；SD =单剂量				

[0666] 计算IMB-1028814和曲美他嗪的浓度和PK参数的总和，对于IMB-1028814，校正的分子量为310kDa，并且对于曲美他嗪，校正的分子量为266kDa。

[0667] IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的血浆谷水平也被确定(仅MAD部分)。

[0668] 使用线性上升/对数下降梯形法则计算AUC，以浓度×时间的单位表示。

[0669] 表12：尿液IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪参数

[0670]

参数	SAD/FE（第一时间段）	描述
$Ae_{尿液}$	X	到时间 t（最后一次可测量浓度的时间）时，无变化地排泄到尿液中的药物的总量，通过将在每个收集时间间隔内排泄的量相加获得。
$Fe_{尿液}$	X	不变地排泄到尿液中的施用的剂量的分数（%）。计算为：$Fe_{尿液}$=（$Ae_{尿液}$/剂量）*100。
CL_R	X	肾脏清除率。计算为 $Ae_{尿液}/AUC_{0-t}$。

[0671] 药物浓度测量

[0672] 血浆和尿液样本中的IMB1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的分析是在PRA的生物分析实验室使用经验证的液相色谱法-质谱法/质谱法方法进行的。来自校准样本和质量控制样本的结果表明在整个实验期间这些方法的可接受的性能。关于方法的性能和稳定性的数据表明如所报告的样本结果是可靠的。

[0673] 安全性和药代动力学演变的统计和分析计划

[0674] 安全性集合

[0675] 所有已经接受至少1剂IMB101897或曲美他嗪的受试者。

[0676] 药代动力学集合

[0677] 所有已经接受至少1剂IMB-1018972或曲美他嗪并提供了足够的生物分析评估结果来计算可靠的PK参数估计值的受试者。

[0678] 安全性和药代动力学评估的统计和分析计划

[0679] 有关列表和汇总表和图的制作的细节可以在SAP中找到，并且由PRA的生物统计部门生成。SAP在数据库锁定(以及研究治疗代码的破盲)之前完成。

[0680] 列出了所有安全性和PK数据。此外，所有数据都以表格和/或图表形式总结，并酌情给出描述性统计数据。

[0681] 安全性和耐受性的演变

[0682] 安全性和耐受性通过AE、临床实验室、生命体征、ECG、连续心脏监测(遥测)和身体检查发现以及任何其他与安全性评估相关的参数进行评估。

[0683] 列出了所有个体的安全性结果，并计算了描述性统计数据，包含自基线的变化(如适用)。

[0684] 药代动力学评估

[0685] 计算了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据(数量、算术平均值、SD、变异系数、最小值、最大值、中值和几何平均值)(如适用)。

[0686] 探索了在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。这发生在单剂量MR部分，其中受试者接受相同剂量，首先在禁食条件下，然后在进食条件下。该评估基于$C_{最大}$、AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}的基于对数转换数据的几何平均值的比率的90%CI。

[0687] 样本量的确定

[0688] 对于该FIH研究，没有对统计功效进行前瞻性计算。选择样本量以提供关于在单剂量的IMB-1018972的MR制剂和多剂量的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂后的安全性、耐受性和PK的信息，并且样本量是FIH研究的典型样本量。待根据SAP计算的任何p值都从本研

究的探索性特征的角度进行解释。

[0689] 研究受试者

[0690] 单剂量MR部分的受试者505因为ALT升高的中度TEAE(可能相关;第11天高达149IU/L)而退出研究,并且在第13天没有接受进食条件下IMB-1018972的200mg8小时MR制剂的最后一次单次口服剂量。这些中止的受试者均未被替换。所有88名受试者均被纳入PK和安全性集合。

[0691] 图10是受试者的处置表。

[0692] 基因分型

[0693] 所有受试者均提供了血液样本用于基因分型。血液样本用于对CYP2D6特别感兴趣的受试者进行基因分型,以更好地了解PK数据的差异。基因分型和PK数据之间关系的任何分析结果将与本CSR分开呈现。

[0694] 治疗依从性的测量

[0695] 研究药物在临床研究中心施用。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。基于在研究药物施用期间的观察结果,没有不依从的迹象。此外,对血浆和尿液样本中的IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的生物分析评估证实了治疗依从性。

[0696] 临床实验室评估

[0697] 实验室值随时间的变化

[0698] 尽管在临床实验室值中观察到自基线的若干个体的变化,但未观察到具有临床意义的趋势。

[0699] 个体受试者变化

[0700] 在研究期间的不同时间,大多数受试者具有一个或多个超出用于临床实验室测试的范围值。其中大多数为轻度,并且研究者认为没有临床意义。针对1名受试者测量的多个ALT水平高于正常范围,并且被视为是临床上显著的异常。

[0701] 生命体征、ECG、体检发现以及其他与安全性相关的观察结果

[0702] 生命体征

[0703] 尽管观察到自基线的若干个体的变化,但在任何研究部分期间,血压、脉搏、体温和呼吸频率均未显示出趋势或临床相关变化。

[0704] 心电图

[0705] 在任何研究部分期间,未观察到心率、PR时间间隔、QRS持续时间、QT时间间隔或QTcF时间间隔的临床意义的变化或趋势。所有12导联ECG评估结果均被记录为正常,或在异常记录的情况下,认为这些结果不具有临床意义。

[0706] 连续心脏监测(遥测)

[0707] 在SAD和MAD部分中获得的所有遥测ECG评估结果均被记录为正常,或者在异常记录的情况下,则认为这些结果不具有临床意义。

[0708] 身体检查

[0709] 在筛选时观察到的所有异常以及在身体检查筛选后观察到的所有变化均被视为无临床意义。

[0710] 用于改良释放制剂的表

[0711] 图11是针对单剂量MR部分给出的评估的表,带有以下符号:

[0712] a.身体检查:在筛选时、在第-1天(入院;这是仅由研究者自行决定进行的定向检查)时和在随访时。在其他日期,只有在研究者自行决定的情况下,才能根据指示进行身体检查。

[0713] b.临床实验室测试(包含临床化学、血液学、凝血和尿样分析):在筛选时、在第-1天(入院)时、在每次给药后24小时和在随访时。

[0714] c.12导联ECG:在筛选时、在第-1天(入院)、在每次给药前以及每次给药后1、4、6、12、24和48小时PK采样时间点前和在随访时。

[0715] d.生命体征(仰卧位收缩压和舒张压、脉搏、体温和呼吸率):在筛选时、在第-1天(入院)、在每次给药前以及在每次给药后1、4、6、12、24和48小时以及在随访时。

[0716] e.受试者在第1、4、7和10天在禁食条件下(至少10小时的过夜禁食)按对所有受试者均相同的固定顺序接受单次口服剂量的IMB-1018972的4种MR制剂中的1种。待在第13天在进食条件下施用的IMB-1018972的MR制剂是在第1、4、7和10天在禁食条件下施用的4种MR制剂中的1种。

[0717] f.用于血浆中IMB-1018972、IMB-1028814和曲美他嗪的PK的血液取样:在每次给药前以及在每次给药后0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、36和48小时(以及第13天给药后72小时)。

[0718] g.从入院直到随访访视结束记录AE。

[0719] h.用于基因分型的血液取样是强制性的。

[0720] 图12是针对多剂量MR部分给出的评估的表,带有以下符号:

[0721] a.身体检查:在筛选时、在第-1天(入院;这是仅由研究者自行决定进行的定向检查)时和在随访时。在其他日期,只有在研究者自行决定的情况下,才能根据指示进行身体检查。

[0722] b.临床实验室测试(包含临床化学、血液学、凝血和尿样分析):在筛选时、在第-1天(入院)时、在最后一次给药后24小时和在随访时。

[0723] c.12导联ECG:在筛选时、在第-1天(入院)时、在第1天第一次给药后1、4、6、12、24和48小时的时间点前以及在第5天最后一次给药后以及在随访时。

[0724] d.生命体征(仰卧位收缩压和舒张压、脉搏、体温和呼吸率):在筛选时、在第-1天(入院)时、在最后一次给药前、在最后一次给药后1、4、6、12、24和48小时以及在随访时。

[0725] e.研究药物(200mg 8小时MR制剂)每天施用两次,持续5天;在第5天,仅施用单次早晨剂量。研究药物施用在进食条件下进行。

[0726] f.在第1天,在给药前以及给药后0.5、1、2、4、5、6、8、10和12小时采集用于IMB-1028814和曲美他嗪的PK的血液取样。在晚上给药前采集了12小时样本。在第5天,在给药前以及给药后0.5、1、2、4、5、6、8、10、12、16、24、36和48小时采集用于IMB-1028814和曲美他嗪的PK的血液样本。还在第2、3和4天采集了早晨给药前样本。

[0727] g.从入院直到随访访视结束记录AE。

[0728] h.用于基因分型的血液取样是强制性的。

[0729] 图13是用于单剂量MR部分的分析数据集的表

[0730] 图14是用于多剂量MR部分的分析数据集的表

[0731] 人口统计学和其他基线特征

[0732] 单剂量MR部分

[0733] 包含十二名受试者,其中6名为女性并且6名为男性。平均年龄为32岁,并且平均BMI为25.8kg/m2。个体年龄在19至62岁之间,并且个体BMI在21.5至31.0kg/m2之间。十一名受试者为白种人,并且1名受试者为黑种人或非洲裔美国人。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集合的汇总与安全性集合的汇总相同。

[0734] 图15是人口统计学特征的汇总表-单剂量MR部分(安全性集合)。

[0735] 多剂量MR部分

[0736] 包含十二名受试者,其中6名为女性并且6名为男性。平均年龄为45岁,并且平均BMI为25.1kg/m2。个体年龄在24至64岁之间,并且个体BMI在20.0至29.2kg/m2之间。十一名受试者为白种人,并且1名受试者为亚洲人。这12名受试者均不是西班牙裔或拉丁裔。PK集合的汇总与安全性集合的汇总相同。

[0737] 图16是人口统计学特征的汇总表-多剂量MR部分(安全性集合)。

[0738] 其他基线特征

[0739] 所有受试者均符合纳入和排除标准。不存在与病史或先前药物有关的临床意义的发现。对于所有受试者在筛选和(每次)入院时的药物和酒精筛选结果均为阴性。在筛选时,对于所有受试者,血清学参数的结果均为阴性。对于参与本研究的所有女性,在筛选、(每次)入院和随访时的妊娠测试结果均为阴性。

[0740] 暴露的程度

[0741] 在本研究中对总共88名受试者给药:在单剂量MR部分中12名受试者,并且在多剂量MR部分中12名受试者。

[0742] 在单剂量MR部分中,所有12名受试者在禁食条件下接受4种单剂量的IMB-1018972的MR制剂:在第1天50mg 8小时MR制剂,在第4天50mg 4小时MR制剂,在第7天200mg 8小时MR制剂,和在第10天200mg 4小时MR制剂。在第13天,12名受试者中的所有11名在进食条件下接受IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂。受试者505因为ALT升高的中度TEAE(可能相关;在第11天高达149IU/L)而退出研究,并且在第13天没有接受进食条件下IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的最后一次单次口服剂量。

[0743] 图17是暴露程度的表-单剂量MR部分(安全性集合)

[0744] 在多剂量MR部分中,从第1天到第4天,所有12名受试者在进食条件下接受多次口服剂量的IMB-1018972q12h的200mg 8小时MR制剂,然后在第5天为单次早晨剂量。

[0745] 图18是暴露程度的表-多剂量MR部分(安全性集合)

[0746] 单剂量MR部分

[0747] 在施用50mg和200mg单次口服禁食剂量的IMB-1018972后,IMB-1028814的$t_{最大}$在8小时MR制剂(对于50mg和200mg IMB-1018972为2小时)的情况下早于4小时MR制剂(对于50mg IMB-1018972为5小时,并且对于200mg IMB-1018972为3小时)的情况。在50mg和200mg单次口服禁食剂量的IMB-1018972两者后,曲美他嗪的$t_{最大}$在8小时MR制剂(对于50mg IMB-1018972为8小时,并且对于200mg IMB-1018972为5小时)的情况下晚于4小时MR制剂(对于50mg IMB-1018972为6小时,并且对于200mg IMB-1018972为3小时)的情况。在50mg和200mg单次口服禁食剂量的IMB-1018972两者后,IMB-1028814+曲美他嗪的$t_{最大}$对于8小时MR制剂

(对于50mg IMB-1018972为5小时,并且对于200mg IMB-1018972为2.5小时)和4小时MR制剂(对于50mg IMB-1018972为5小时,并且对于200mg IMB-1018972为3小时)的情况是相似的。

[0748] 在施用50mg和200mg单次口服禁食剂量的IMB-1018972之后,对于8小时MR制剂相对于4小时MR制剂,IMB-1028814的$C_{最大}$分别低35%和32%,曲美他嗪的$C_{最大}$分别低20%和24%,并且IMB-1028814+曲美他嗪的$C_{最大}$分别低21%和34%(表28)。

[0749] 在施用50mg单次口服禁食剂量的IMB-1018972后,与4小时MR制剂之后相比,在8小时MR制剂之后,IMB-1028814的AUC_{0-t}低26%,曲美他嗪的$C_{最大}$低12%,并且IMB-1028814+曲美他嗪的$C_{最大}$低18%。在200mg单次口服禁食剂量的IMB-1018972后,与4小时MR制剂之后相比,在8小时MR制剂之后,IMB-1028814的AUC_{0-t}高6%,曲美他嗪的$C_{最大}$高4%,并且IMB-1028814+曲美他嗪的$C_{最大}$高5%。

[0750] 在禁食条件下施用具有4小时和8小时溶出度概况的50mg MR制剂和200mg MR制剂后,对于IMB-1028814,几何平均值$t_{1/2}$在3.35小时至4.27小时之间,对于曲美他嗪,几何平均值$t_{1/2}$在8.11小时至9.35小时之间,并且对于IMB-1028814+曲美他嗪,几何平均值$t_{1/2}$在6.95小时至7.96小时之间。因此,对于每种分析物,在4次禁食治疗之间的$t_{1/2}$中未观察到差异。

[0751] 食物的影响

[0752] 通过比较施用单次口服剂量的IMB-1018972的200mg MR制剂的施用与FDA定义的高脂肪早餐后和在禁食条件下的8小时溶出度概况,探索了食物对IMB-1028814和曲美他嗪的PK的可能影响。

[0753] 在进食条件下的研究药物施用后,几何平均IMB-1028814血浆浓度最初比在禁食条件下的研究药物施用后增加的速度更慢。然而,在两种条件下,在给药后3小时达到中值$t_{最大}$。

[0754] 在进食条件下曲美他嗪血浆浓度比在禁食条件下研究药物施用后增加的速度更慢。相对于在禁食条件下给药后3小时,在给药后5小时达到中值$t_{最大}$。

[0755] 探索了IMB-1028814和曲美他嗪的食物对$C_{最大}$、AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}的影响。未观察到食物影响IMB-1028814暴露参数AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}(两者的估计值均为1.16,并且90% CI范围为1.05至1.28)的证据。然而,在FDA定义的高脂肪早餐后,在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972后,$C_{最大}$相对于在禁食条件下的施用高约42%(估计值为1.42;90% CI范围为1.24至1.63)。

[0756] 在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972之后,未观察到食物影响曲美他嗪暴露参数$C_{最大}$(估计值为1.10;90% CI范围为0.99至1.21)、AUC_{0-t}(估计值为0.99;90% CI范围为0.91至1.09)和AUC_{0-inf}(估计值为0.97;90% CI范围为0.88至1.07)的证据。

[0757] 图19是几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间概况(线性)-单剂量MR部分(PK集合)的图

[0758] 图20是几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间概况(半对数标度)-单剂量MR部分(PK集合)的图

[0759] 图21是几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间概况(线性)-单剂量MR部分(PK集合)的图

[0760] 图22是几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间概况(半对数标度)-单剂量MR部分(PK集

合)的图

[0761] 图23是几何平均IMB-1028814+曲美他嗪血浆浓度-时间概况(线性)-单剂量MR部分(PK集合)的图

[0762] 图24是几何平均IMB-1028814+曲美他嗪血浆浓度-时间概况(半对数标度)-单剂量MR部分(PK集合)的图

[0763] 图25是IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814+曲美他嗪血浆药代动力学参数-单剂量MR部分(PK集合)的汇总统计几何平均值[范围]的表

[0764] 图26是在施用200mg 8小时MR IMB-1018972之后IMB-1028814和曲美他嗪的食物影响的探索性分析-单剂量MR部分(PK集合)的表

[0765] 多剂量MR部分

[0766] 第1天所有给药前样本的IMB-1028814和曲美他嗪血浆浓度均低于LLOQ。

[0767] 与SAD和MAD部分相似,在第1天和第5天,200mg 8小时MR IMB-1018972剂量的IMB-1018972初始水解为IMB-1028814以及随后IMB-1028814的系统生物利用度相对较快。中值IMB-1028814$t_{最大}$在第1天和第5天分别为2小时,并且对于曲美他嗪中值$t_{最大}$在第1天和第5天分别为5.5小时和5小时。

[0768] 基于几何平均血浆浓度-时间概况和几何平均谷浓度的目测检查,可以得出结论:到在多次剂量施用200mg 8小时MR IMB-1018972后第5天,IMB-1028814和曲美他嗪浓度均达到稳态。

[0769] 相对于第1天,在第5天,IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814+曲美他嗪的几何平均值Rac分别为1.22、2.28和1.66。这表明血浆中IMB-1028814的最小积累,血浆中曲美他嗪的中等积累,以及血浆中IMB-1028814+曲美他嗪的中等积累。

[0770] 对于IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814+曲美他嗪,200mg 8小时MR IMB-1018972剂量的几何平均半衰期分别为3.85小时、9.52小时和8.64小时。

[0771] 图27是从第1天到第5天的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间概况(线性)-多剂量MR部分(PK集合)的图

[0772] 图28是从第1天到第5天的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间概况(半对数标度)-多剂量MR部分(PK集合)的图

[0773] 图29是从第1天到第5天的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间概况(线性)-多剂量MR部分(PK集合)的图

[0774] 图30是从第1天到第5天的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间概况(半对数标度)-多剂量MR部分(PK集合)的图

[0775] 图31是从第1天到第5天的几何平均IMB-1028814+曲美他嗪血浆浓度-时间概况(线性)-多剂量MR部分(PK集合)的图

[0776] 图32是第1天到第5天的几何平均IMB-1028814+曲美他嗪血浆浓度-时间概况(半对数标度)-多剂量MR部分(PK集合)的图

[0777] 图33是从第1天到第5天后的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间概况(线性)-多剂量MR部分(PK集合)的图

[0778] 图34是从第1天到第5天后的几何平均IMB-1028814血浆浓度-时间概况(半对数标度)-多剂量MR部分(PK集合)的图

[0779] 图35是从第1天到第5天后的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间概况(线性)-多剂量MR部分(PK集合)的图

[0780] 图36是从第1天到第5天后的几何平均曲美他嗪血浆浓度-时间概况(半对数标度)-多剂量MR部分(PK集合)的图

[0781] 图37是从第1天到第5天后的几何平均IMB-1028814+曲美他嗪血浆浓度-时间概况(线性)-多剂量MR部分(PK集合)的图

[0782] 图38是从第1天到第5天后的几何平均IMB-1028814+曲美他嗪血浆浓度-时间概况(半对数标度)-多剂量MR部分(PK集合)的图

[0783] 图39是IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814+曲美他嗪血浆药代动力学参数-多剂量MR部分(PK集合)的汇总统计几何平均值[范围]的表

[0784] 药代动力学结论

[0785] • 仅在本研究期间获取的少量血浆样本中可以测量到IMB-1018972。

[0786] • 当将在禁食条件和进食条件下单次和多次IMB-1018972剂量结果(包含MR制剂的结果)组合时,IMB-1018972初始水解为IMB-1028814以及随后IMB-1028814的系统生物利用度相对较快,其中对于IMB-1028814,中值$t_{最大}$在给药后0.5小时至5小时之间,并且对于曲美他嗪,中值$t_{最大}$在给药后1.5小时至8小时之间。中值$t_{最大}$未随IMB-1018972剂量增加而增加。

[0787] • 在SAD部分或MAD部分期间,没有任何受试者达到男性和女性的IMB-1028814血浆暴露分别为417,733和652,849ng*h/mL的预定义停止标准。

[0788] • 在禁食条件下接受50至400mg范围内的单次口服IMB-1018972剂量后,对IMB-1028814和曲美他嗪的系统暴露对于$C_{最大}$、AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}是剂量成比例的。

[0789] • 在施用单剂量的150mg IMB-1018972后,未观察到食物影响IMB-1028814暴露参数AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}的证据。然而,相对于在禁食条件下施用,在进食条件下在施用单剂量的150mg IMB-1018972后,$C_{最大}$低约36%。

[0790] • 在施用单剂量的150mg IMB-1018972后,未观察到食物影响曲美他嗪暴露参数$C_{最大}$、AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}的证据。

[0791] • 在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972后,未观察到食物影响IMB-1028814暴露参数AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}的证据。然而,相对于在禁食条件下施用,在进食条件下在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972后的$C_{最大}$高约42%。

[0792] • 在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972后,未观察到食物影响曲美他嗪暴露参数$C_{最大}$、AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}的证据。

[0793] • 当将在禁食和进食条件下的单次和多次IMB-1018972剂量结果(包含MR制剂的结果)组合时,对于IMB-1028814,几何平均值$t_{1/2}$在2.5小时至4.5小时之间,并且对于曲美他嗪,几何平均值$t_{1/2}$在6.5小时至9.5小时之间。几何平均值$t_{1/2}$未随IMB-1018972剂量增加而增加。

[0794] • 在施用单次口服剂量的在50mg至400mg范围内的IMB-1018972后48小时内,平均3.99%至5.74%的剂量作为IMB-1028814在尿液中排泄,并且平均23.11%至32.55%的剂量作为曲美他嗪在尿液中排泄。

[0795] • 在施用单次口服剂量的35mg曲美他嗪后48小时内,平均54.47%的剂量作为曲

美他嗪在尿液中排泄。在进食条件下每日两次给药150mg和50mg IMB-1018972 14天后，未观察到IMB-1028814的相关积累(对于150mg和50mg，R_{ac}分别为1.18和1.10)，并且曲美他嗪的积累适度(对于150mg和50mg，R_{ac}分别为1.63和1.89)。在进食条件下每天两次给药200mg 8小时MR IMB-1018972 5天后，未观察到IMB-1028814的相关积累(R_{ac}为1.22)，而曲美他嗪的积累为中度(R_{ac}为2.28)。

[0796] 不良事件的汇总

[0797] 单剂量MR部分

[0798] 接受IMB-1018972的12名受试者中的10名(83.3％)报告了总计37例TEAE。不存在死亡报告。单剂量MR部分的受试者505因为ALT升高的中度TEAE而退出研究。下文将对该TEAE进行描述，并在第12.2.2节中进行更详细描述。大多数TEAE为短暂性，并且到随访时消退而无后遗症。在随访时仍有3例TEAE：口疮性溃疡、导管部位血肿和导管部位相关反应。37例TEAE中有三十六例为轻度，并且1例TEAE为中度。未报告严重的TEAE。中度TEAE是一例ALT升高事件(在第11天高达149IU/L)，研究者认为该事件与研究药物无关。该受试者(受试者505)由于该TEAE而退出研究，并且在第13天没有接受进食条件下IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的最后一次单次口服剂量。

[0799] 在37例TEAE中，由在禁食条件下接受IMB-1018972的50mg 8小时MR制剂的4名(33.3％)受试者报告了6例，由在禁食条件下接受IMB-1018972的50mg 4小时MR制剂的6名(50％)受试者报告了9例，由在禁食条件下接受IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的5名(41.7％)受试者报告了6例，由在禁食条件下接受IMB-1018972的200mg 4小时MR制剂的8名(66.7％)受试者报告了11例，并且由在进食条件下接受IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的2名(18.2％)受试者报告了5例。TEAE的数量和发生率没有明显的剂量或溶出时间依赖性。对于TEAE的数量和发生率，在IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的禁食和进食IMB-1018972施用之间也没有任何明显差异。

[0800] SOC最经常报告的TEAE(即由≥20％的受试者报告)为：

[0801] • 由7名(58.3％)受试者报告的具有一般病症和施用部位病状的11例TEAE(5例TEAE为导管部位相关反应，2例TEAE为导管部位血肿，以及导管部位疼痛、乏力、医疗装置部位干燥和医疗装置部位刺激中的各1例TEAE)。

[0802] • 由7名(58.3％)受试者报告的具有神经系统病症的8例TEAE(6例TEAE为头痛并且2例TEAE为头晕)。

[0803] • 由4名(33.3％)受试者报告的具有胃肠病症的5例TEAE(2例TEAE为腹痛，以及上腹痛、口疮性溃疡和腹泻中的各1例TEAE)。

[0804] ○在报告的37例TEAE中，由12名受试者中的4名(33.3％)报告的7例TEAE被研究者视为与研究药物相关，并且由12名受试者中的10名(83.3％)报告的30例TEAE被研究者视为与研究药物无关。在进食条件下IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂后，未报告药物相关的TEAE。报告的药物相关的TEAE为：

[0805] • 2名(16.7％)受试者具有尿频的5例TEAE的肾脏和泌尿系统病症。

[0806] • 具有ALT升高的1例TEAE的研究。

[0807] • 具有头痛的1例TEAE的神经系统病症。

[0808] 总体耐受性

[0809] 健康男性和女性受试者对在禁食条件下使用具有4小时和8小时溶出度概况的50mg MR制剂和200mg MR制剂以及随后在进食条件下使用IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的治疗是良好耐受的，除了1名受试者外，该受试者在2次单剂量的50mg MR制剂和2次剂量的200mg MR制剂之后ALT升高(高达149IU/L)。

[0810] 多剂量MR部分

[0811] 由接受IMB-1018972的12名受试者中的12名(100％)报告了总计40例TEAE。所有TEAE均为轻度，并且不存在死亡报告。大多数TEAE为短暂性，并且到随访时消退而无后遗症。在随访时仍存在四例TEAE:接触性皮炎、红斑、流感样疾病、口咽疼痛和医疗装置部位刺激。

[0812] SOC最经常报告的TEAE(即由≥30％的受试者报告)为：

[0813] • 由7名(58.3％)受试者报告的具有神经系统病症的9例TEAE(6例TEAE为头痛、2例TEAE为头晕并且1例TEAE为体位性头晕)。

[0814] • 由5名(41.7％)受试者报告的具有胃肠病症的9例TEAE(2例TEAE为腹痛，以及腹泻、消化不良、粪便苍白、胀气、牙龈疼痛、口腔不适和牙痛中的各1例TEAE)。

[0815] • 由4名(33.3％)受试者报告的具有一般病症和施用部位病状的4例TEAE(导管部位疼痛、流感样疾病、医疗装置部位刺激和口渴中的各1例TEAE)。

[0816] • 由4名(33.3％)受试者报告的具有4例TEAE的肌肉骨骼和结缔组织病症(2例TEAE为肌痛，以及颈痛和四肢疼痛中的各1例TEAE)。

[0817] • 在4名(33.3％)受试者中具有尿频的4例TEAE的肾脏和泌尿系统病症。

[0818] 在报告的40例TEAE中，由12名受试者中的7名(58.3％)报告的10例TEAE被研究者认为与研究药物相关，并且由12名受试者中的9名(75％)报告的30例TEAE被研究者认为与研究药物无关。SOC最经常报告的药物相关的TEAE(即由≥15％的受试者报告)为：

[0819] • 在4名(33.3％)受试者中具有尿频的4例TEAE的肾脏和泌尿系统病症。

[0820] • 由2名(16.7％)受试者报告的具有2例TEAE的神经系统病症(头晕和头痛中的各1例TEAE)。

[0821] • 由2名(16.7％)受试者报告的具有潮红的2例TEAE的血管病症。

[0822] 总体耐受性

[0823] 健康男性和女性受试者对在进食条件下使用多次口服剂量的IMB-1018972q12h的200mg 8小时MR制剂的五天治疗是良好耐受的。值得注意的是，由2名受试者(受试者513和517)报告了2例轻度的潮红，这两名受试者是绝经后女性并且其中1名受试者报告了持续的“热潮红”作为病史的一部分。没有受试者退出，并且不需要因为潮红的TEAE而修改剂量。

[0824] 图40A和图40B是按系统器官类别、优选术语和治疗的所有TEAE-单剂量MR部分(安全性集合)的表格汇总

[0825] 图41是按系统器官类别、优选术语和治疗的所有TEAE-单剂量MR部分(安全性集合)的表格汇总

[0826] 图42是按治疗、关系和严重程度的所有TEAE-单剂量MR部分(安全性集合)的表格汇总

[0827] 图43是按治疗、关系和严重程度的所有TEAE-多剂量MR部分(安全性集合)的表格汇总

[0828] 死亡、其他严重不良事件和其他重大不良事件

[0829] 一名受试者在研究期间退出。

[0830] 受试者505是一名21岁的白人男性，其BMI为21.5kg/m2。该受试者参与了单剂量MR部分，并计划在第1天在禁食条件下接受50mg 8小时MR制剂，在第4天在禁食条件下接受50mg 4小时MR制剂，在第7天在禁食条件下接受200mg 8小时MR制剂，在第10天在禁食条件下接受200mg 4小时MR制剂，并且在第13天在进食条件下接受IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂。他未报告相关病史，并且在基线时未接受伴随药物。该受试者在第5天(在第4天给药50mg 4小时MR制剂后1天)开始报告ALT升高的TEAE。该TEAE为中度，并且研究者认为可能与研究药物有关。该受试者仍在第7天在禁食条件下接受了200mg 8小时MR制剂的剂量，并在第10天在禁食条件下接受了200mg 4小时MR制剂的剂量。该受试者的ALT值在筛选时(29IU/L)、在第-1天(34IU/L)和在第2天(31IU/L)均在正常范围内(0-68IU/L)。ALT水平在第5天升高至高于正常上限(68IU/L)的72IU/L的值，在第8天升高至97IU/L，并在第11天升高至149IU/L，然后在第14天再次降低至102IU/L，并在第16天降低至84IU/L。到第24天随访时，ALT水平恢复至42IU/L，该值在正常范围内。也是在这一天，该TEAE被记录恢复。第11天的149IU/L的高ALT水平被研究者视为具有临床意义的异常，基于此，研究者自行决定将该受试者退出研究(不接受另外的剂量)。贯穿该整个期间，AST水平在正常范围内。由于退出，该受试者在第13天没有接受进食条件下计划的IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的最后一次单次口服剂量。在第11天退出后，该受试者在第24天返回以进行随访，并按计划进行安全性评估。该受试者还报告了第1天的接触性皮炎(不相关)、从第3天到第6天的皮肤脱落(不相关)和从第13天到第14天的腹痛(不相关)的轻度TEAE。

[0831] 导致受试者505退出研究的ALT升高的TEAE被研究者认为这可能与研究药物有关，这是因为其与研究药物施用的时间关系。

[0832] 单剂量MR部分的受试者505由于ALT升高的中度TEAE而退出研究。TEAE开始于第5天，即在第4天给药50mg 4小时MR制剂后1天。该受试者的ALT值在筛选时(29IU/L)、在第-1天(34IU/L)和在第2天(31IU/L)均在正常范围内(0-68IU/L)。ALT水平在第5天升高至高于正常上限(68IU/L)的72IU/L的值，在第8天升高至97IU/L，并在第11天升高至149IU/L，然后在第14天再次降低至102IU/L，并在第16天降低至84IU/L。到第24天随访时，ALT水平恢复至42IU/L，该值在正常范围内。也是在这一天，该TEAE被记录恢复。第11天的149IU/L的高ALT水平被研究者视为具有临床意义的异常，基于此，研究者自行决定将该受试者退出研究。贯穿该整个期间，受试者505的AST水平在正常范围内。在本研究期间的任何时候均未记录其他具有临床意义的异常实验室参数的病例。

[0833] 伴随治疗

[0834] 单剂量MR部分

[0835] 在单剂量MR部分中七名受试者接受或服用了伴随药物。在研究期间，五名女性受试者使用了避孕。此外，4名受试者接受如下伴随药物：

[0836] • 一名受试者(受试者501)因为头痛接受一次1000mg扑热息痛。

[0837] • 一名受试者(受试者509)因为头痛间歇性发作(优选术语：头痛)接受一次1000mg扑热息痛。

[0838] • 一名受试者(受试者510)因为头痛接受两次500mg扑热息痛和一次1000mg扑热

息痛。

[0839] • 一名受试者(受试者511)因为感冒(优选术语:鼻咽炎)接受一次1000mg扑热息痛。

[0840] 这些药物被认为对研究的结果没有影响。

[0841] 多剂量MR部分

[0842] 在多剂量MR部分中五名受试者接受或服用了伴随药物。在研究期间,三名女性受试者使用避孕。此外,3名受试者接受了如下伴随药物:

[0843] • 一名受试者(受试者514)因为头痛接受两次1000mg扑热息痛。

[0844] • 一名受试者(受试者519)因为流感样症状(优选术语:流感样疾病)接受每天3次的吉诺通(gelomyrtol)持续2天和每天3次的500mg扑热息痛持续2天。

[0845] • 一名受试者(受试者524)因为头痛接受一次500mg扑热息痛。这些药物被认为对研究的结果没有影响。

[0846] 讨论和总体结论

[0847] 这是一项双盲、随机研究,包含单剂量和多剂量MR部分,以评估曲美他嗪的MR制剂的单次口服剂量、IMB-1018972的MR制剂的单次口服剂量和IMB-1018972的200mg 8小时MR制剂的多次口服剂量的安全性、耐受性和PK。

[0848] 安全性讨论

[0849] 总体而言,健康男性和女性受试者通常对单剂量和多剂量的MR制剂良好耐受。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发现临床相关性。值得注意的是,在施用作为MR制剂的IMB-1018972后,未发现血流动力学变化,也未发现QTc时间间隔的变化。

[0850] 烟酸(烟酸)是IMB-1018972的直接水解产物,并且占IMB-1018972的分子量的约30%。在本研究中,报告了潮红的TEAE,其特征与在施用烟酸的情况下观察到的潮红一致。所有事件都是短暂的,并且在没有干预的情况下消退。没有受试者由于潮红的TEAE而退出,并且无需更改剂量。

[0851] 在多剂量MR部分中,2名绝经后女性受试者报告了2例轻度的潮红,其中1名受试者报告了持续的“热潮红”作为病史的一部分。没有受试者由于TEAE而退出,并且无需更改剂量。在MR制剂中这些TEAE的性质为散发性、短暂性、自限性和轻度的,表明200mg 8小时MR制剂中IMB-1018972的可接受的耐受性概况。

[0852] 单剂量MR部分的一名受试者由于ALT升高的中度TEAE而退出研究。研究者认为ALT升高的TEAE(第11天高达149IU/L)可能与研究药物相关,并且消退而无需干预。研究期间最频繁报告的TEAE为SOC血管病症(主要为潮红的TEAE)、一般病症和施用部位病状、神经系统病症、胃肠病症以及肌肉骨骼和结缔组织病症。研究者认为在研究期间报告的大多数TEAE与研究药物无关。

[0853] 药代动力学

[0854] 已经选择200mg 8小时MR IMB-1018972制剂为最适合用于2期概念验证研究。

[0855] 安全性-结论

[0856] • 总体而言,健康男性和女性受试者通常对单剂量和多剂量的MR制剂良好耐受。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,没有临床相关

的发现。值得注意的是，在施用作为IR或MR制剂的IMB-1018972之后，未发现血流动力学变化，也未发现QTc时间间隔的变化。

[0857] • 在研究期间没有报告死亡。大多数TEAE为轻度，并且在研究期间未报告严重TEAE。总体而言，总计181例TEAE中有12例为中度。

[0858] • 两名受试者退出研究：1名受试者因流感样疾病的中度SAE(不太可能相关)而退出，并且1名受试者因为ALT升高的中度TEAE(可能相关)而退出。

[0859] • 总体而言，TEAE的数量和发生率没有明显的剂量依赖性。

[0860] • 在进食条件下给药，在单剂量MR部分中，未观察到禁食和进食IMB-1018972施用之间的TEAE的数量和发生率存在明显差异。

[0861] 药代动力学-结论

[0862] 仅在本研究期间获取的少量血浆样本中可以测量到IMB-1018972。

[0863] • 当将在禁食和进食条件下的单次和多次IMB-1018972剂量结果组合时，IMB-1018972初始水解为IMB-1028814以及随后IMB-1028814的系统生物利用度相对较快，其中对于IMB-1028814，中值$t_{最大}$在给药后0.5小时至5小时之间，并且对于曲美他嗪，中值$t_{最大}$在给药后1.5小时至8小时之间。中值$t_{最大}$未随IMB-1018972剂量增加而增加。

[0864] • 在禁食条件下接受50至400mg范围内的单次口服IMB-1018972剂量后，对IMB-1028814和曲美他嗪的系统暴露对于$C_{最大}$、AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}是剂量成比例的。

[0865] • 在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972后，未观察到食物影响IMB-1028814暴露参数AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}的证据。然而，相对于在禁食条件下施用，在进食条件下在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972后的$C_{最大}$高约42％。

[0866] • 在施用单剂量的200mg 8小时MR IMB-1018972后，未观察到食物影响曲美他嗪暴露参数$C_{最大}$、AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}的证据。

[0867] • 当将在禁食和进食条件下的单次和多次IMB-1018972剂量结果(包含MR制剂的结果)组合时，对于IMB-1028814，几何平均值$t_{1/2}$在2.5小时至4.5小时之间，并且对于曲美他嗪，几何平均值$t_{1/2}$在6.5小时至9.5小时之间。几何平均值$t_{1/2}$未随IMB-1018972剂量增加而增加。

[0868] • 在进食条件下，在每天两次给药200mg 8小时MR IMB-1018972持续5天后，未观察到IMB-1028814的相关积累(Rac为1.22)，而曲美他嗪的积累为中度(Rac为2.28)。

[0869] 总体

[0870] 鉴于在该单剂量和多剂量FIH研究中IMB-1018972代谢物IMB-1028814和曲美他嗪的阳性风险/益处概况和观察到的PK特征，IMB-1018972的进一步临床开发是有保证的。

[0871] 通过引用并入

[0872] 在整个本公开中，对其他文件，如专利、专利申请、专利出版物、期刊、书籍、论文、网络内容进行了参考和引用。出于所有目的，所有此类文件据此通过引用并入本文。

[0873] 等同物

[0874] 除了在本文示出和描述的那些之外，本发明的各种修改及其许多另外的实施例，对于本领域技术人员来说将从本文件的全部内容(包含参考本文引用的科学和专利文献)变得显而易见。本文的主题包含重要的信息、例证和指导，这些信息、例证和指导可以适用于本发明在其各种实施例及其等同物中的实践。

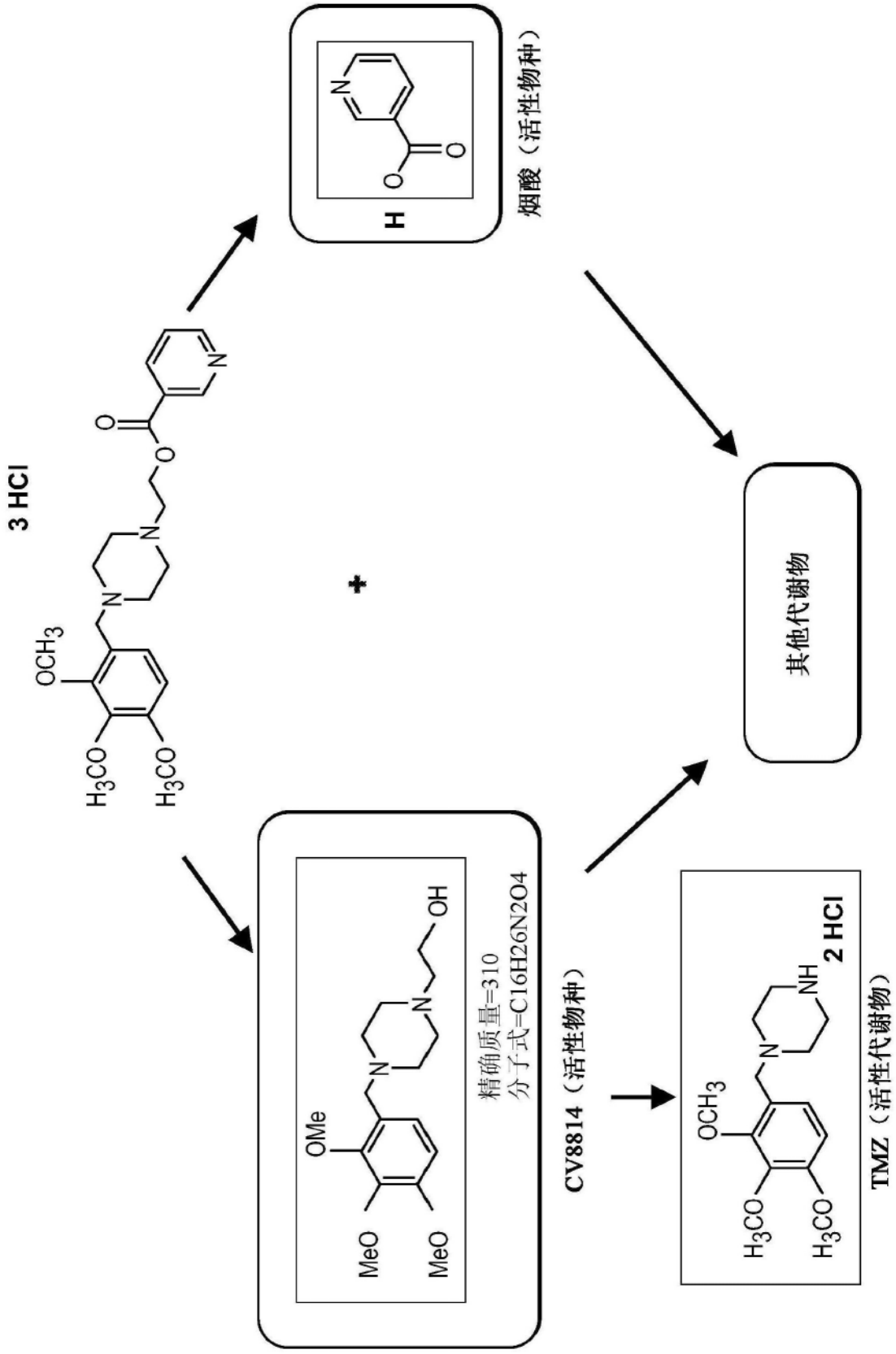

3 HCl
烟酸（活性物种）
其他代谢物
精确质量=310
分子式=C16H26N2O4
CV8814（活性物种）
2 HCl
TMZ（活性代谢物）

图1

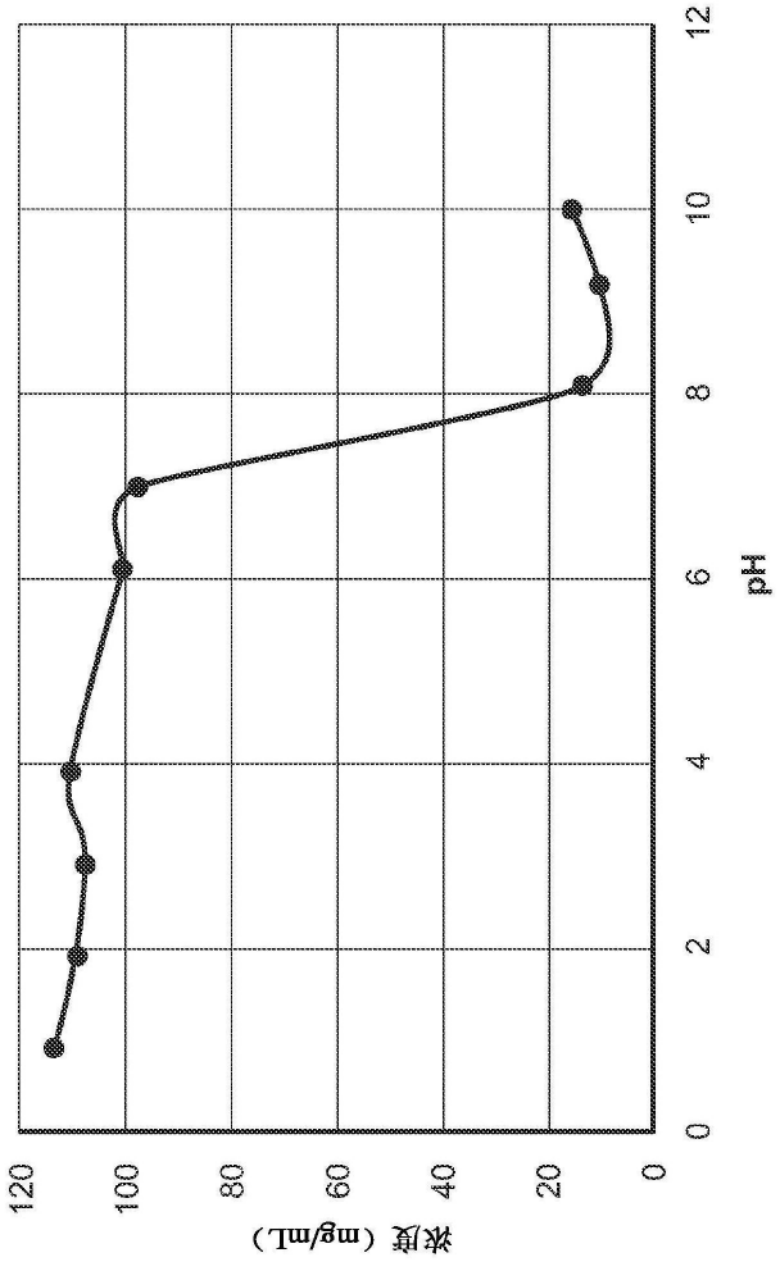


图2

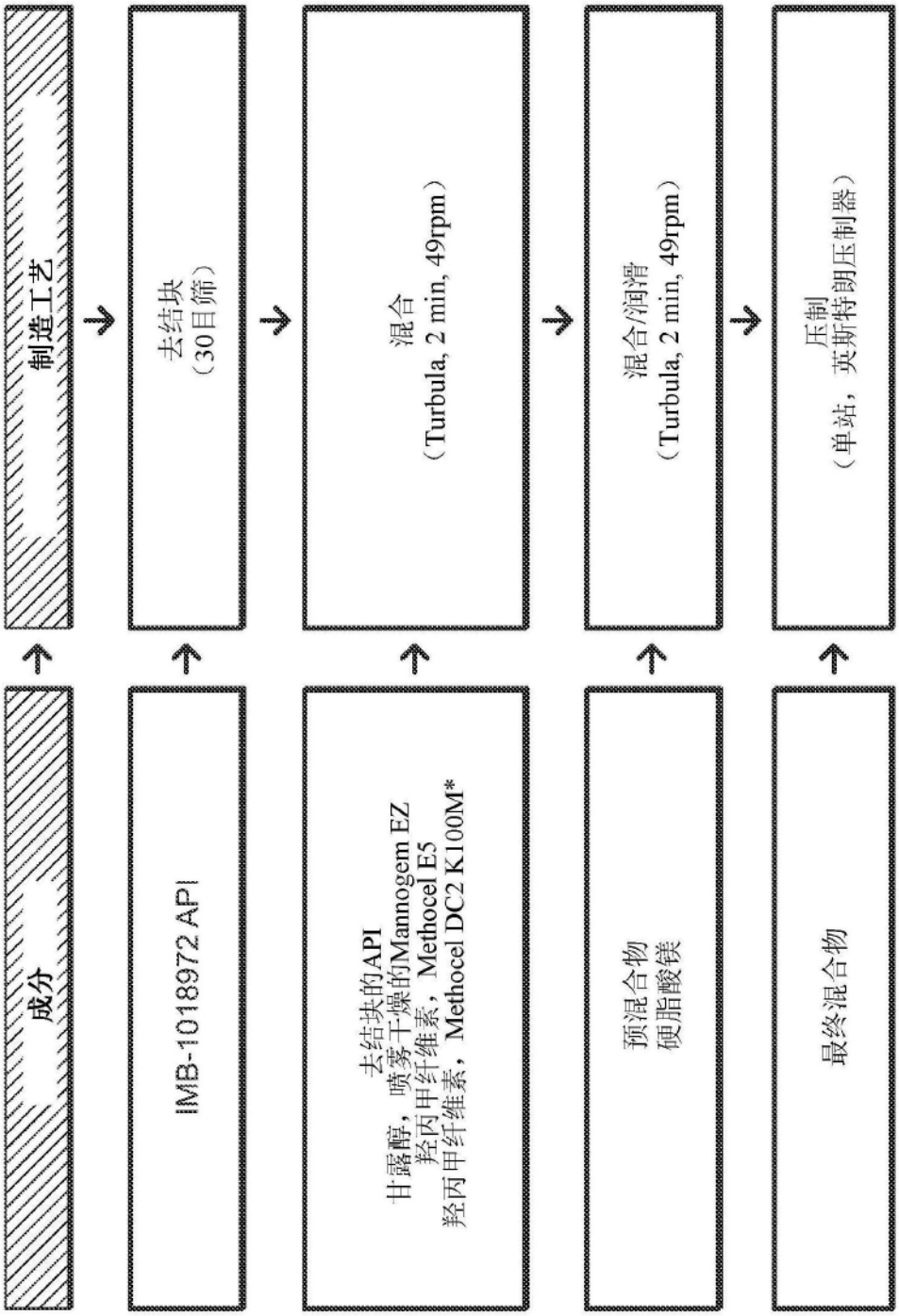

成分
制造工艺
IMB-1018972 API
去结块的API
甘露醇，喷雾干燥的Mannogem EZ
羟丙甲纤维素，Methocel E5
羟丙甲纤维素，Methocel DC2 K100M*
去结块
（30目筛）
混合
（Turbula, 2 min, 49rpm）
预混合物
硬脂酸镁
混合/润滑
（Turbula, 2 min, 49rpm）
最终混合物
压制
（单站，英斯特朗压制器）
*注释：HPMC等级将基于制剂而变化

图3

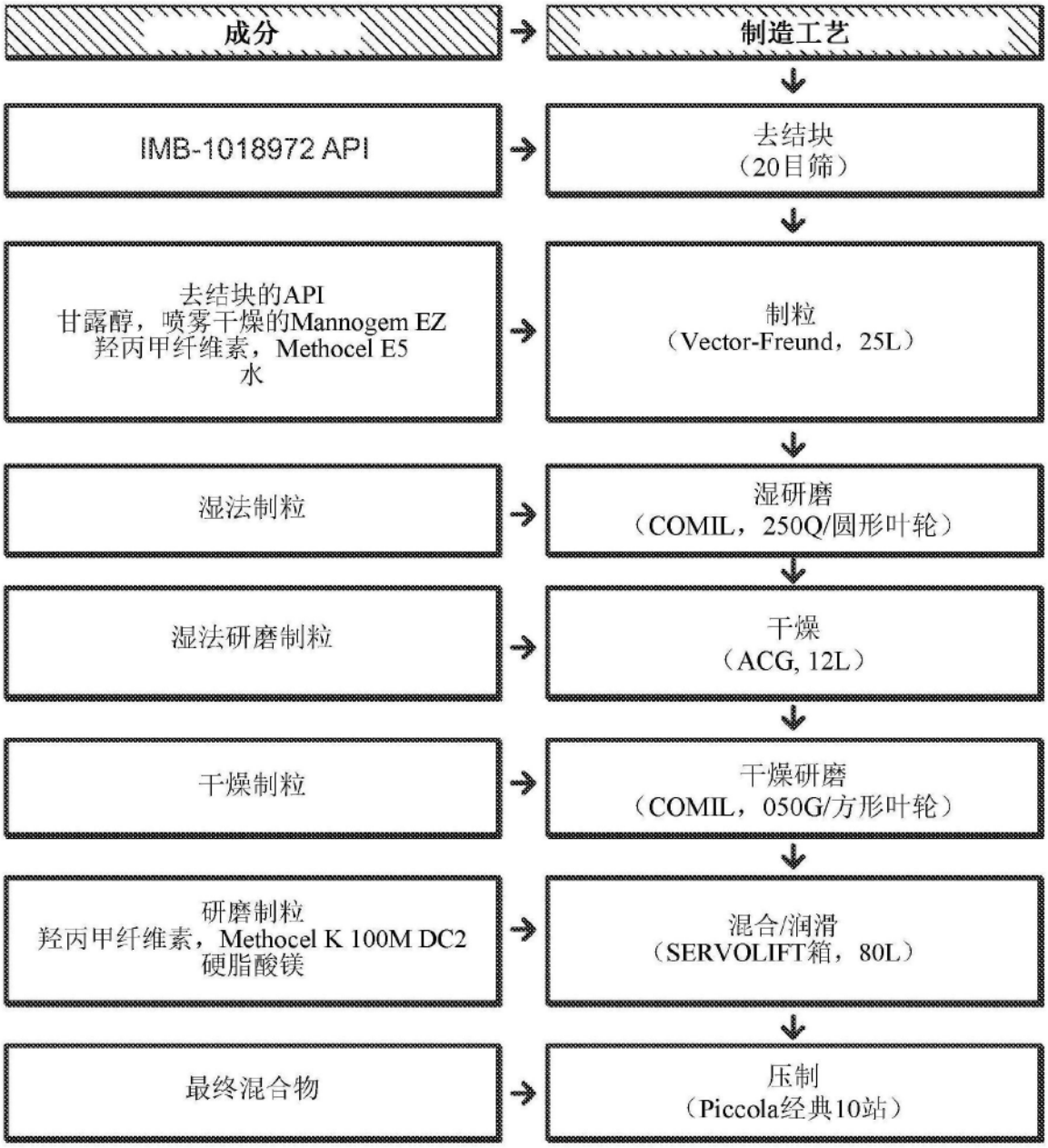

成分
制造工艺
IMB-1018972 API
去结块
（20目筛）
去结块的API
甘露醇，喷雾干燥的Mannogem EZ
羟丙甲纤维素，Methocel E5
水
制粒
（Vector-Freund，25L）
湿法制粒
湿研磨
（COMIL，250Q/圆形叶轮）
湿法研磨制粒
干燥
（ACG, 12L）
干燥制粒
干燥研磨
（COMIL，050G/方形叶轮）
研磨制粒
羟丙甲纤维素，Methocel K 100M DC2
硬脂酸镁
混合/润滑
（SERVOLIFT箱，80L）
最终混合物
压制
（Piccola经典10站）

图4

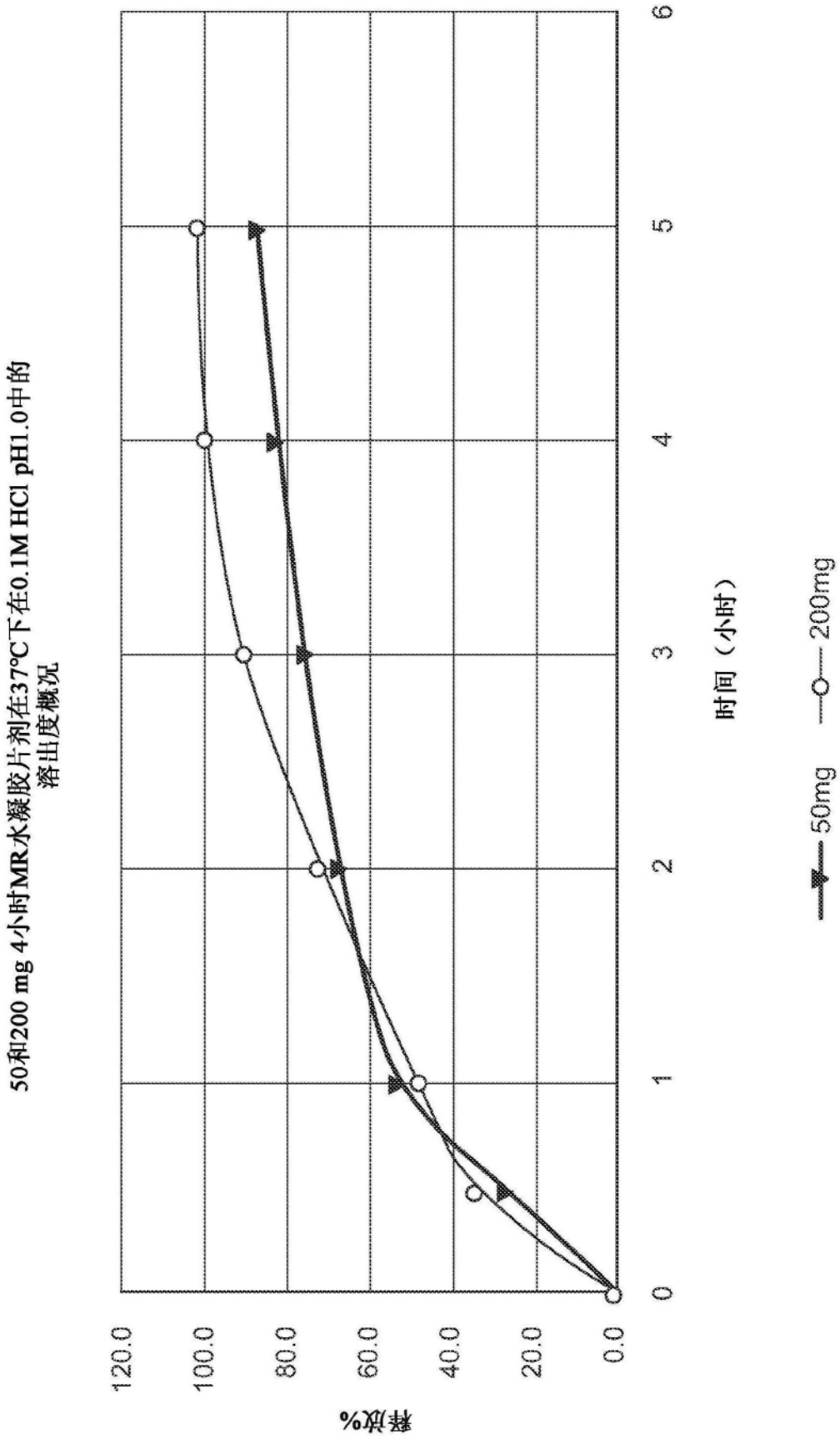

50和200 mg 4小时MR水凝胶片剂在37℃下在0.1M HCl pH1.0中的
溶出度概况
释放%
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
1
2
3
4
5
6
时间（小时）
50mg
200mg

图5

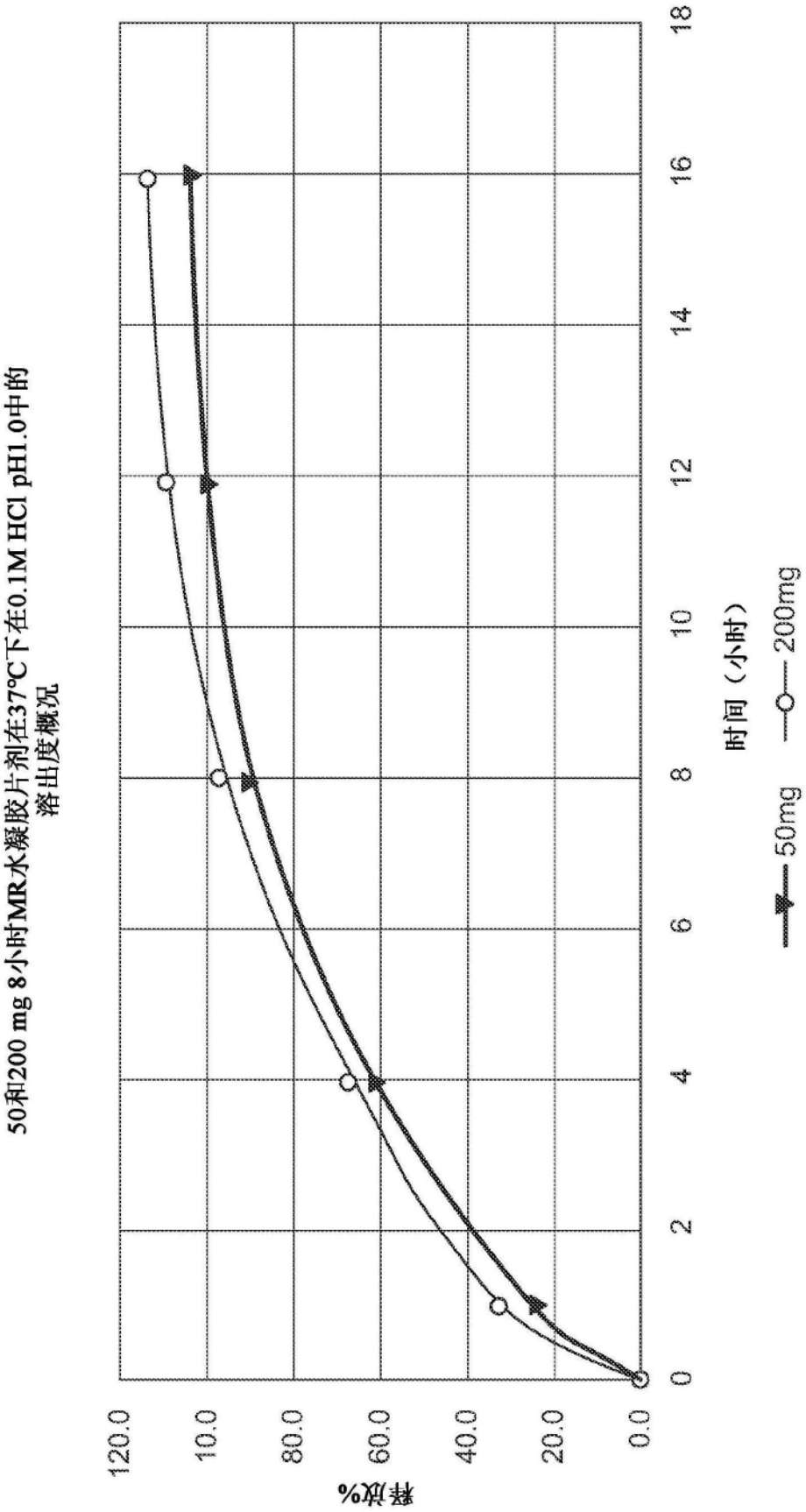

50和200 mg 8小时MR水凝胶片剂在37℃下在0.1M HCl pH1.0中的溶出度概况
释放%
120.0
10.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
时间（小时）
50mg
200mg

图6

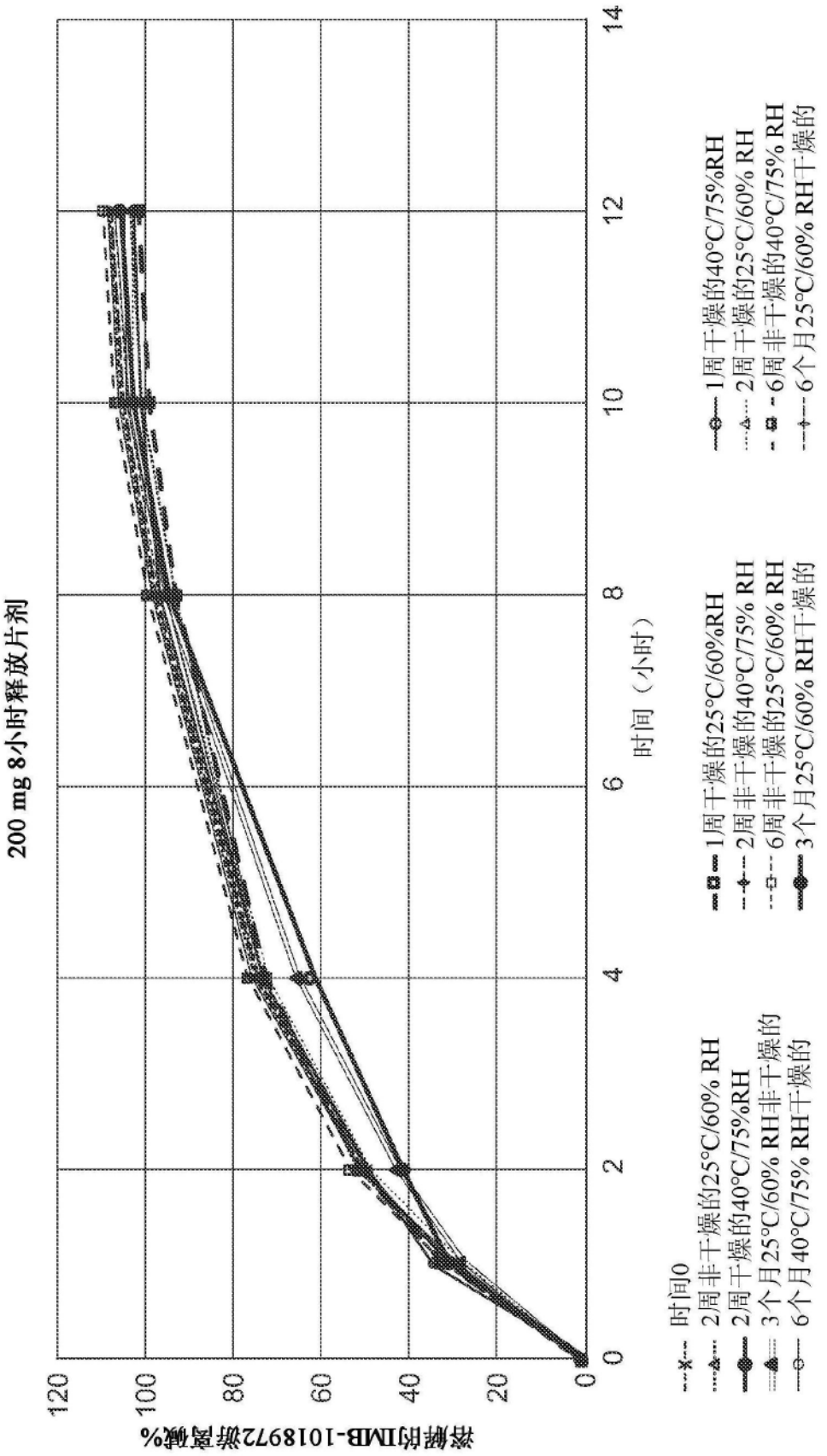

200 mg 8小时释放片剂
溶解的IMB-1018972游离碱%
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
时间（小时）
时间0
2周非干燥的25°C/60% RH
2周干燥的40°C/75%RH
3个月25°C/60% RH非干燥的
6个月40°C/75% RH干燥的
1周干燥的25°C/60%RH
2周非干燥的40°C/75% RH
6周非干燥的25°C/60% RH
3个月25°C/60% RH干燥的
1周干燥的40°C/75%RH
2周干燥的25°C/60% RH
6周非干燥的40°C/75% RH
6个月25°C/60% RH干燥的

图7

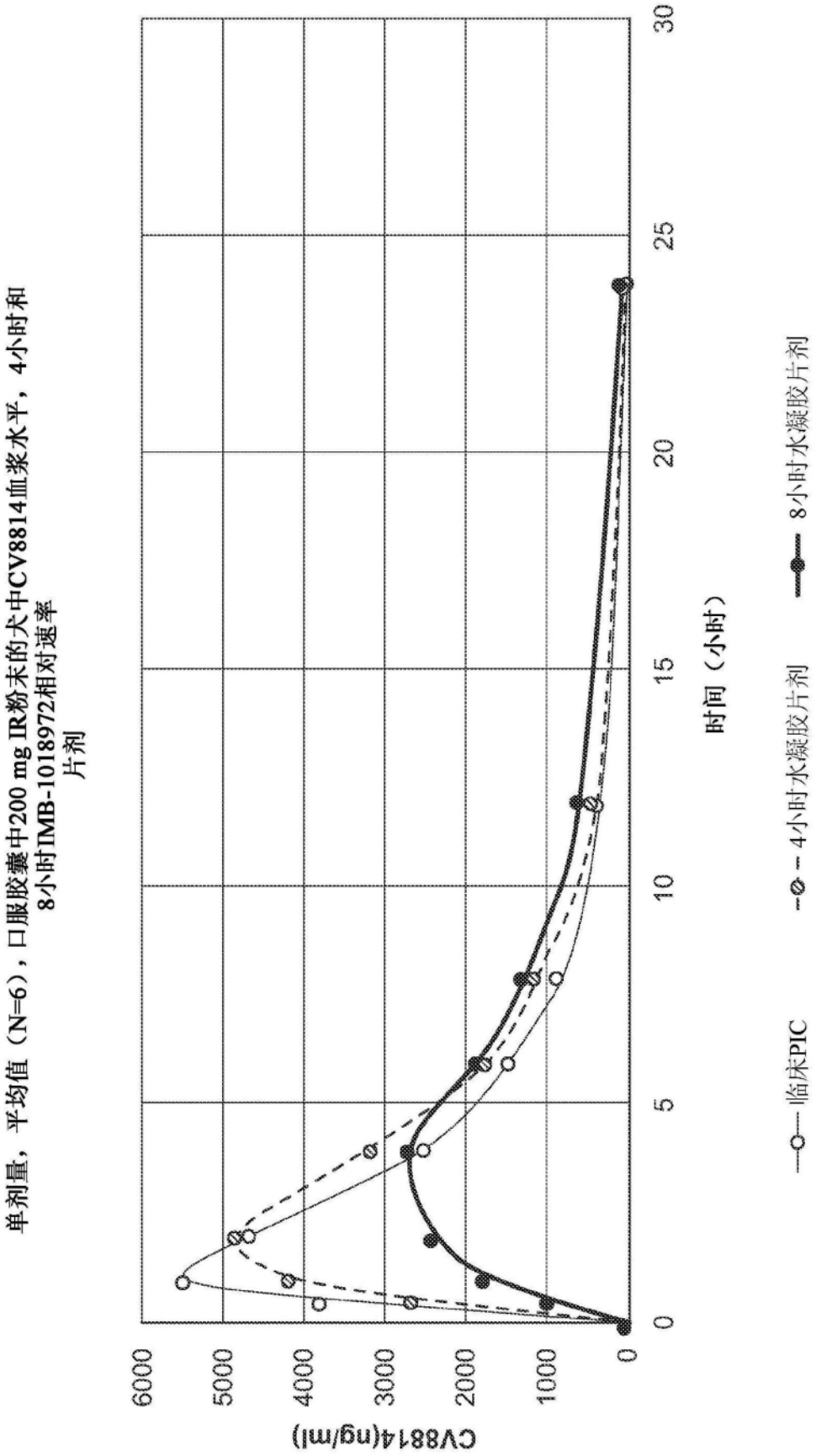

单剂量，平均值（N=6），口服胶囊中200 mg IR粉末的犬中CV8814血浆水平，4小时和
8小时IMB-1018972相对速率
片剂
CV8814(ng/ml)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
25
30
时间（小时）
临床PIC
4小时水凝胶片剂
8小时水凝胶片剂

图8

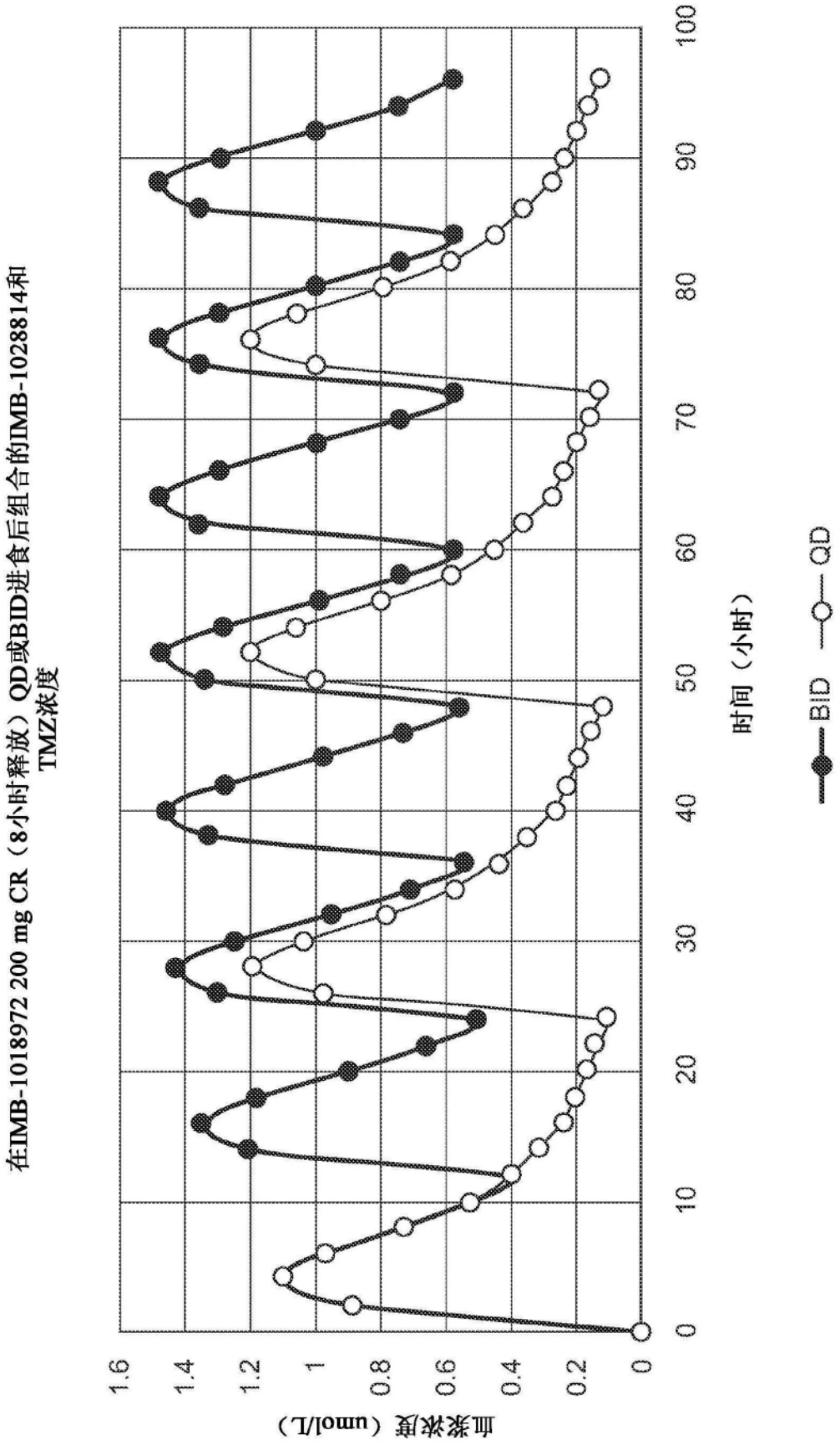

在IMB-1018972 200 mg CR（8小时释放）QD或BID进食后组合的IMB-1028814和TMZ浓度
血浆浓度（umol/L）
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
时间（小时）
BID
QD

图9

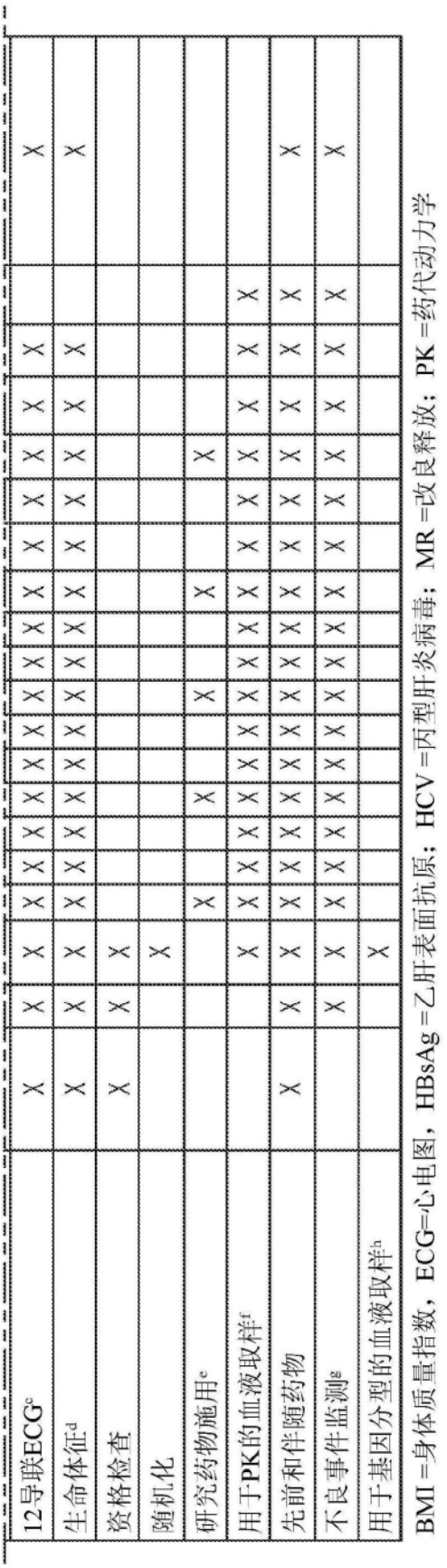
	受试者数量
筛选的志愿者	220
筛选失败	
生命体征	38
病史	13
临床实验室	8
不良的静脉通路	6
ECG	6
BMI	3
药物使用	2
未完成筛选	1
广泛的CYP2D6代谢者	1
总筛选失败	78
已批准但未接受研究药物	
保留	24
组满	9
个人原因	9
取消的组	8
在诊所被拒绝	3
志愿者患有疾病	1
已批准但未给药的总量	54
接受至少1剂研究药物的受试者	88
任何剂量的IMB-108792	66
安慰剂剂量	14
曲美他嗪剂量	8
中断的受试者	
不良事件	2
受试者退出	1
完成的受试者	85

BMI =身体质量指数。ECG =心电图；CYP =细胞色素P450

图10

评估期																				
访视	筛选	治疗前		治疗												治疗后				随访
研究日	-35至-1	-1	1（给药前）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	23至30（在最后一次PK血液取样后7至14天）
禁闭		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
非卧床的	X																			X
入院		X																		
出院																			X	
知情同意书	X																			
病史	X																			
人口统计数据	X																			
身体检查[a]	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																			
药物和酒精筛选	X	X																		
血清妊娠测试（仅限女性）	X	X																		X
临床实验室[b]	X	X			X		X			X				X			X			X

图11



12导联ECG[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X		
生命体征[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X		
资格检查	X	X	X																					
随机化			X																					
研究药物施用[e]				X			X			X			X			X			X					
用于PK的血液取样[f]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
先前和伴随药物	X	X	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[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
用于基因分型的血液取样[h]			X																					

BMI =身体质量指数，ECG=心电图，HBsAg =乙肝表面抗原；HCV =丙型肝炎病毒；MR =改良释放；PK =药代动力学

图11(续)

	评估期												
访视	筛选	治疗前		治疗					治疗后			随访
研究日	-35至-1	-1	1 （给药前）	1	2	3	4	5	6	7		第14±1天 （在最后一次PK血液取样后6至8天）
禁闭		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
非卧床的	X											X
入院		X										
出院										X		
知情同意书	X											
病史	X											
人口统计数据	X											
身体检查[a]	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											
药物和酒精筛选	X	X										
血清妊娠测试（仅限女性）	X	X										X
临床实验室[b]	X	X							X			X
12导联ECG[c]	X	X		X	X	X		X	X	X		X
生命体征[d]	X	X						X	X	X		X

图12

资格检查	X	X	X										
随机化			X										
研究药物施用[e]				X	X	X	X	X	X				
用于PK概况的血液取样[f]				X	X	X	X	X	X	X	X		
先前和伴随药物	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
不良事件监测[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
用于基因分型的血液取样[h]			X										

BMI =身体质量指数，ECG=心电图，HBsAg =乙肝表面抗原；HCV =丙型肝炎病毒；MR =改良释放；PK =药代动力学

图12(续)

	MR IMB-10189972* (N=12) n (%)
随机化的	12 (100%)
安全性集合	12 (100%)
药代动力学集合	12 (100%)
完成的研究	11 (91.7%)
中止的研究	1 (8.3)#
中止原因	
不良事件	1 (8.3)

AE =不良事件；MR =改良释放；N=受试者总数量；n=受试者数量

*：第1天：50 mg 8 h禁食，第4天：50 mg 4 h禁食，第7天：200 mg 8 h禁食，第10天：200 mg 4 h禁食，第13天：200 mg 8 h进食

#：一名受试者因AE而中止，并在第13天未接受最后剂量。

注释：百分比被计算为（n/N）*100%

图13

	200 mg 6小时q12h MR IMB-1018972 进食 (N=12) n (%)
随机化的	12 (100%)
安全性集合	12 (100%)
药代动力学集合	12 (100%)
完成的研究	12 (100%)

MR =改良释放；N=受试者总数量；n=受试者数量
注释：百分比被计算为（n/N）*100%

图14

参数	统计/类别	MR IMB-1018972* (N=12)
年龄（岁）	平均值（SD）	32 (16)
	中值	26
	最小值-最大值	19 - 62
体重（kg）	平均值（SD）	80.5 (14.1)
	中值	82.1
	最小值-最大值	59.3 - 110.4
身高（cm）	平均值（SD）	177 (14)
	中值	173
	最小值-最大值	161 - 204
BMI (kg/m^2)	平均值（SD）	25.8 (3.6)
	中值	25.2
	最小值-最大值	21.5 - 31.0
性别n（%）	女性	6 (50.0%)
	男性	6 (50.0%)
种族n（%）	西班牙裔或拉丁裔	1 (8.3%)
	不是西班牙裔或拉丁裔	11 (91.7%)
人种n（%）	非洲裔美国人的黑种人	1 (8.3%)
	白种人	11 (91.7%)

BMI=身体质量指数；Max =最大值；Min =最小值；MR =改良释放；N=受试者数量
*：第1天：50 mg 8 h禁食。第4天：50 mg 4 h禁食，第7天：200 mg 8 h禁食，第10天：200 mg 4 h禁食，第13天：200 mg 8 h进食
年龄、身高、体重和BMI在筛选时确定
PK集合的汇总与安全性集合的汇总相同

图15

参数	统计/类别	200 mg 8小时q12h MR IMB-1018972 进食 (N=12)
年龄（岁）	平均值（SD）	45 (15)
	中值	42
	最小值-最大值	24 - 64
体重（kg）	平均值（SD）	76.1 (10.7)
	中值	74.4
	最小值-最大值	59.9 - 96.6
身高（cm）	平均值（SD）	174 (5)
	中值	175
	最小值-最大值	163 - 182
BMI (kg/m^2)	平均值（SD）	25.1 (2.7)
	中值	25.6
	最小值-最大值	20.0 - 29.2
性别n（%）	女性	6 (50.0%)
	男性	6 (50.0%)
种族n（%）	西班牙裔或拉丁裔	12 (100%)
人种n（%）	非洲裔美国人的黑种人	1 (8.3%)
	白种人	11 (91.7%)

BMI=身体质量指数；Max =最大值；Min =最小值；MR =改良释放；N=受试者数量

年龄、身高、体重和BMI在筛选时确定

PK集合的汇总与安全性集合的汇总相同

图16

受试者	治疗	持续时间	每名受试者对IMB-1018972的总暴露	暴露的受试者数量
501, 502, 503, 504, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512.	第1天： IMB-1018972的50 mg 8小时 MR制剂 禁食 第4天： IMB-1018972的50 mg 4小时 MR制剂 禁食 第7天： IMB-1018972的200 mg 8小时 MR制剂 禁食 第10天： IMB-1018972的200 mg 4小时 MR制剂 禁食 第13天： IMB-1018972的200 mg 8小时 MR制剂 进食	13天/ 5个剂量	700 mg	N=11

图17

505	第1天： IMB-1018972的50 mg 8小时 MR制剂 禁食 第4天： IMB-1018972的50 mg 4小时 MR制剂 禁食 第7天： IMB-1018972的200 mg 8小时 MR制剂 禁食 第10天： IMB-1018972的200 mg 4小时 MR制剂 禁食	10天/ 4个剂量	500 mg	N=1

MR=改良释放。N=暴露的受试者数量

图17(续)

表21暴露的程度-多剂量MR部分（安全性集合）

受试者	治疗	持续时间	每名受试者对IMB-1018972的总暴露	暴露的受试者数量
513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524,	IMB-1018972 q12h的200 mg 8小时 MR制剂 进食	5天/ 9个剂量	1800 mg	N=12

MR=改良释放；N=暴露的受试者数量

图18

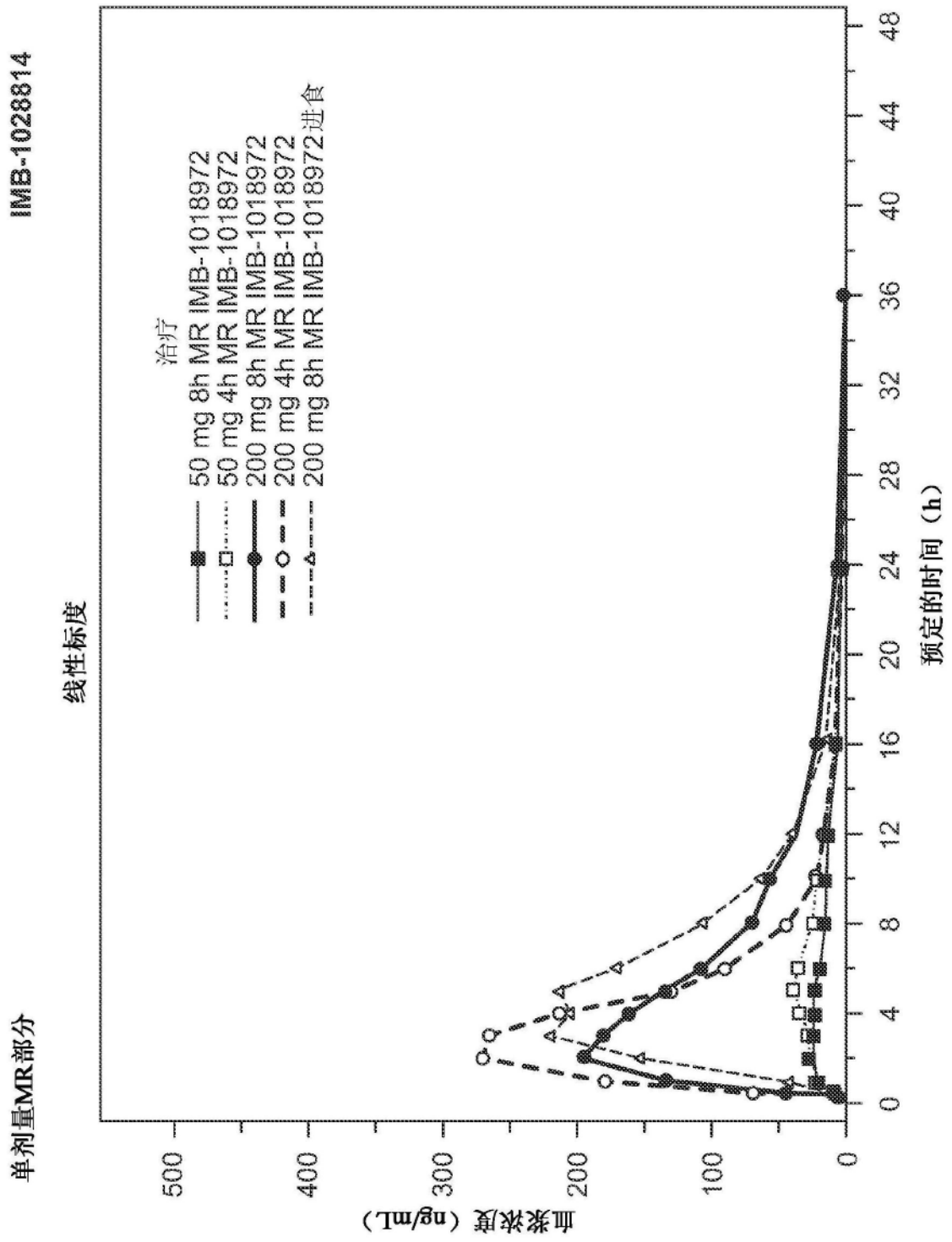

IMB-1028814
单剂量MR部分
线性标度
治疗
50 mg 8h MR IMB-1018972
50 mg 4h MR IMB-1018972
200 mg 8h MR IMB-1018972
200 mg 4h MR IMB-1018972
200 mg 8h MR IMB-1018972进食
血浆浓度（ng/mL）
预定的时间（h）
0
100
200
300
400
500
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48

图19

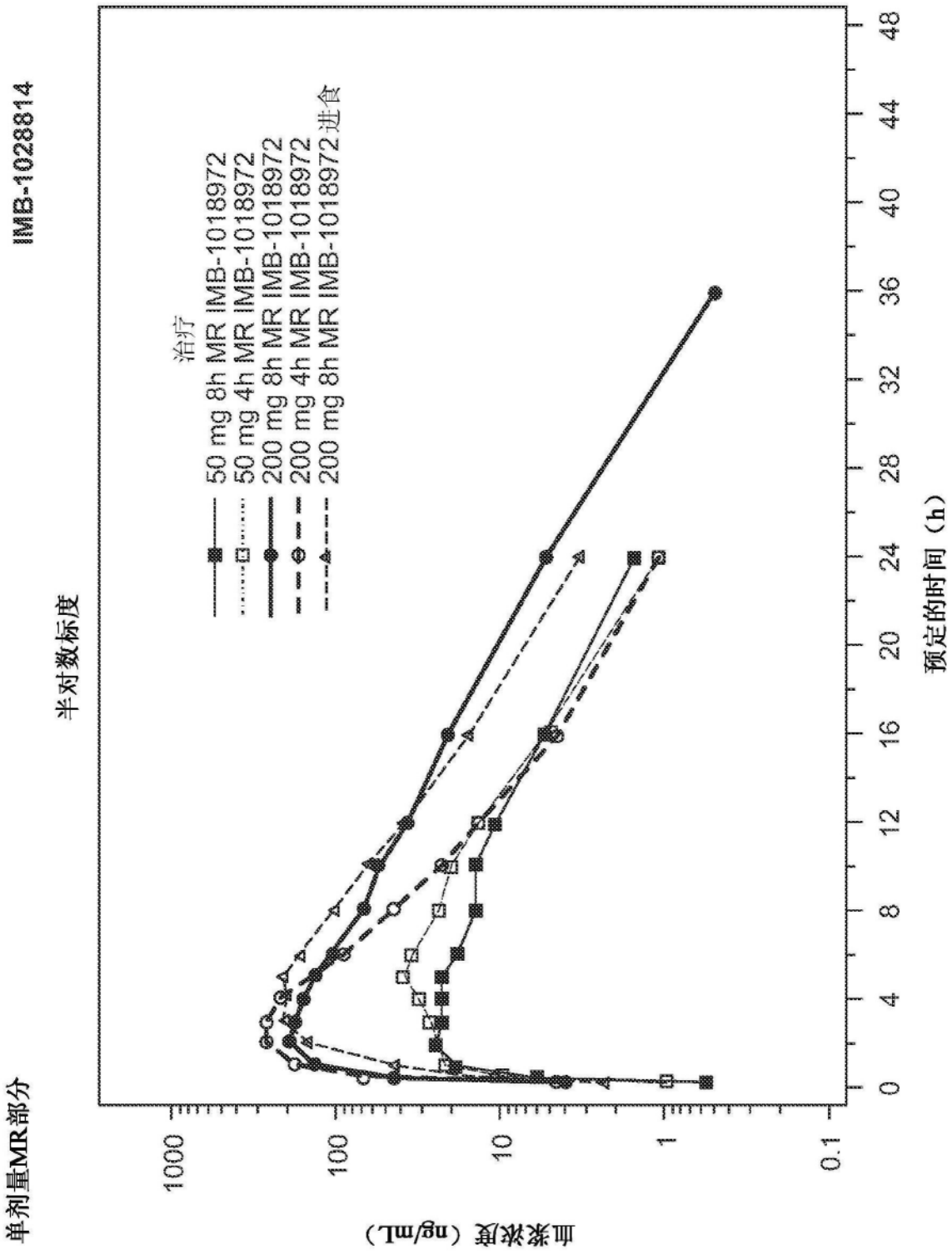

IMB-1028814
单剂量MR部分
半对数标度
治疗
50 mg 8h MR IMB-1018972
50 mg 4h MR IMB-1018972
200 mg 8h MR IMB-1018972
200 mg 4h MR IMB-1018972
200 mg 8h MR IMB-1018972进食
血浆浓度（ng/mL）
1000
100
10
1
0.1
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
预定的时间（h）

图20

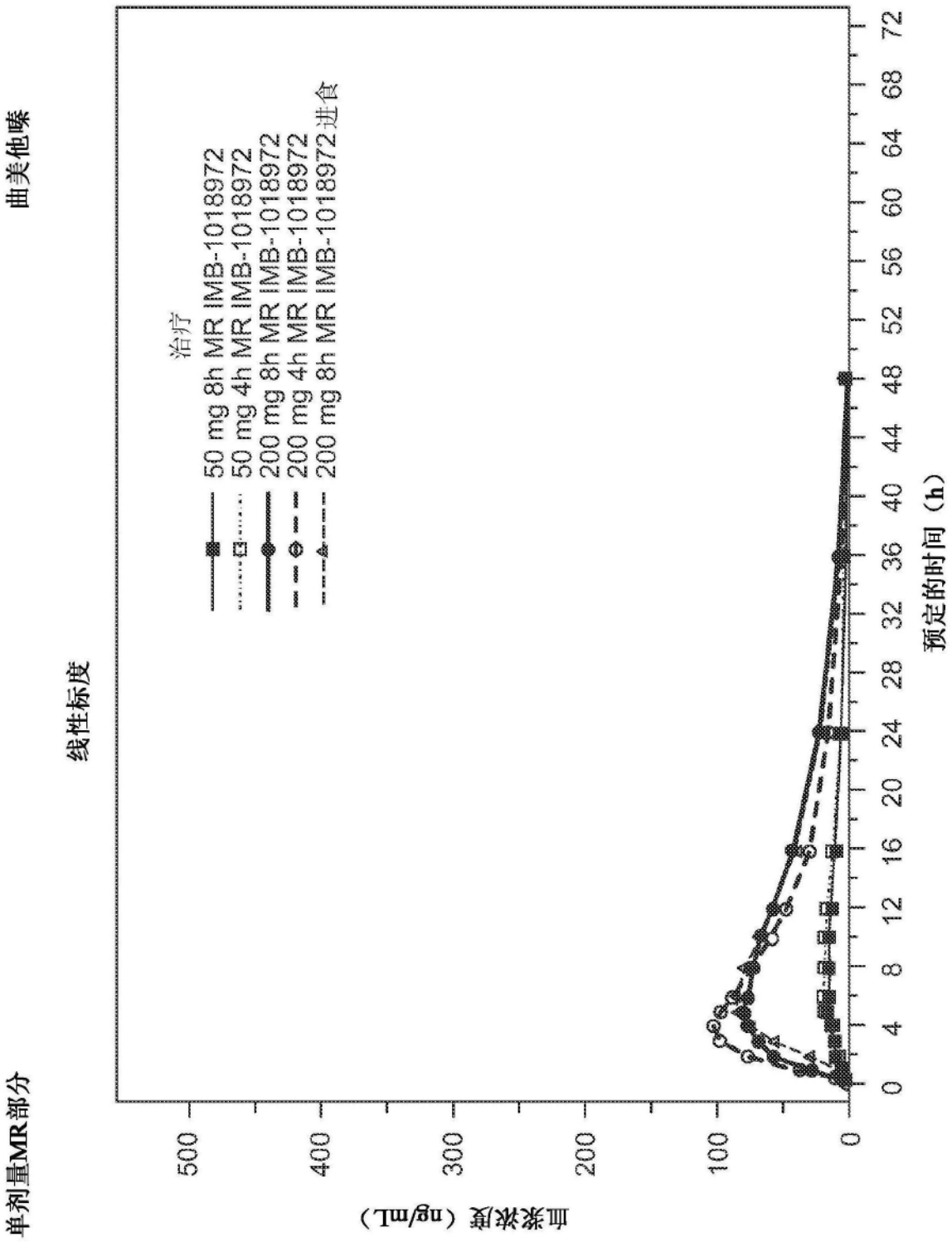

曲美他嗪
线性标度
单剂量MR部分
治疗
50 mg 8h MR IMB-1018972
50 mg 4h MR IMB-1018972
200 mg 8h MR IMB-1018972
200 mg 4h MR IMB-1018972
200 mg 8h MR IMB-1018972进食
血浆浓度（ng/mL）
500
400
300
200
100
0
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72
预定的时间（h）

图21

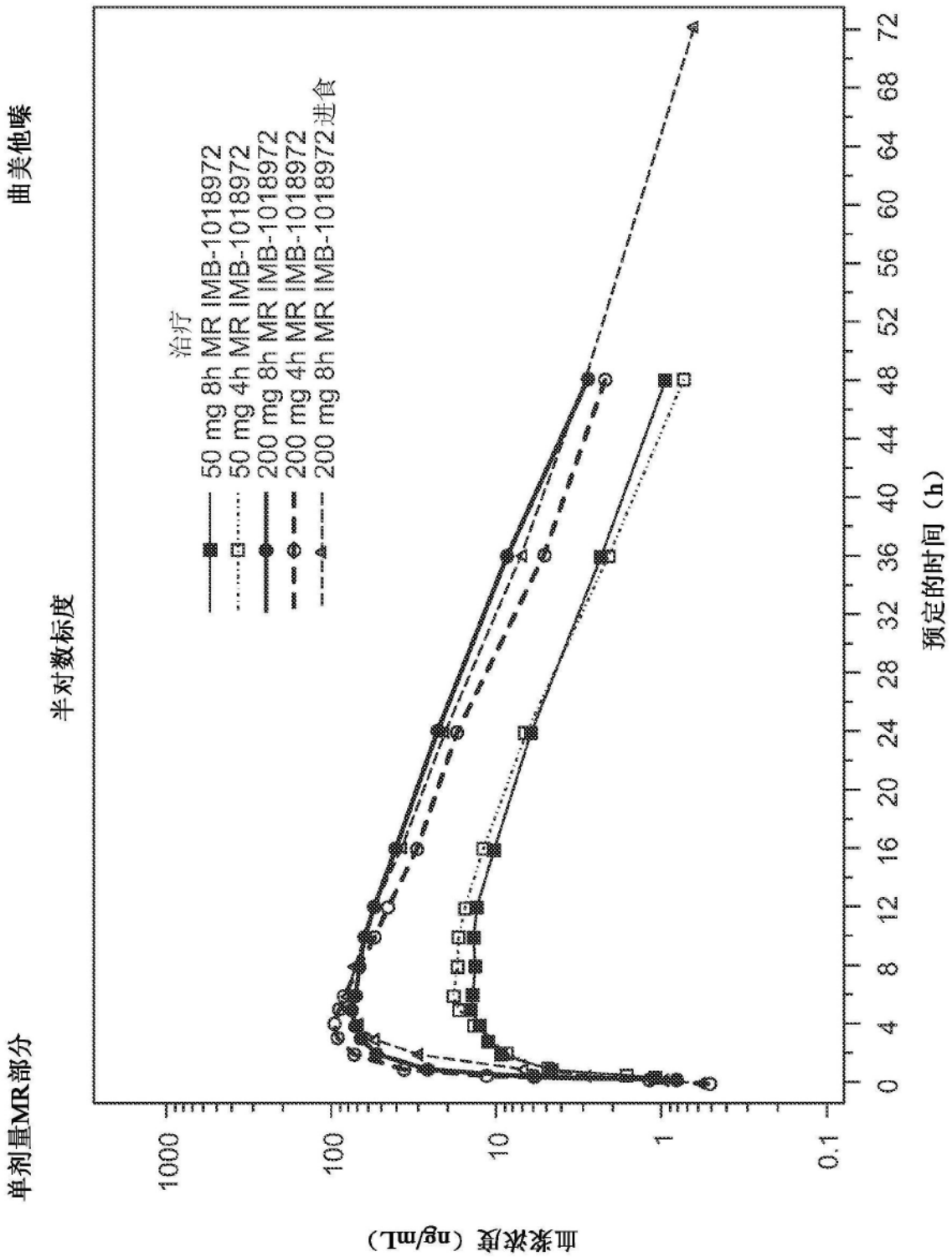

曲美他嗪
半对数标度
单剂量MR部分
治疗
50 mg 8h MR IMB-1018972
50 mg 4h MR IMB-1018972
200 mg 8h MR IMB-1018972
200 mg 4h MR IMB-1018972
200 mg 8h MR IMB-1018972进食
血浆浓度（ng/mL）
1000
100
10
1
0.1
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
56
60
64
68
72
预定的时间（h）

图22

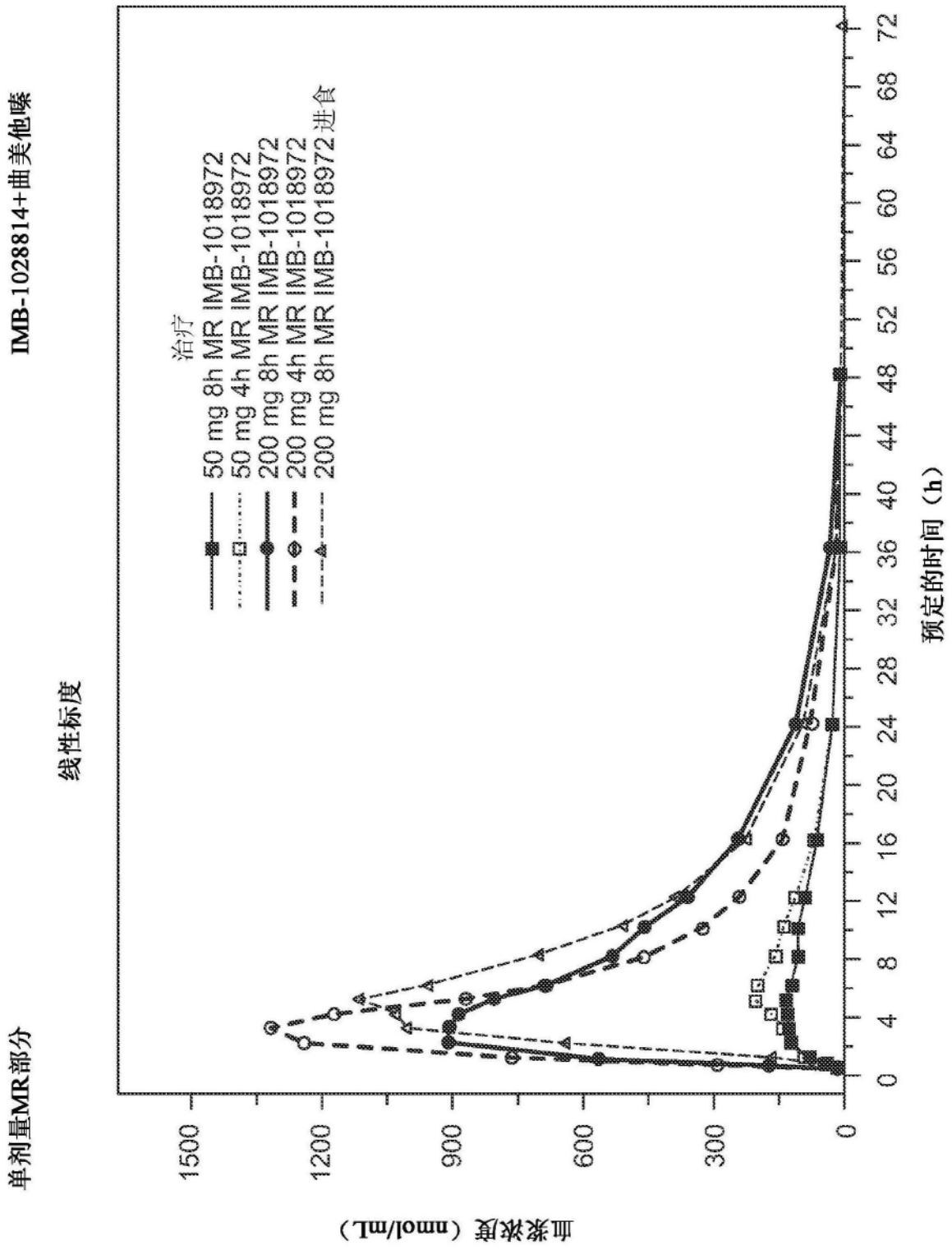

IMB-1028814+曲美他嗪
单剂量MR部分
线性标度
治疗
50 mg 8h MR IMB-1018972
50 mg 4h MR IMB-1018972
200 mg 8h MR IMB-1018972
200 mg 4h MR IMB-1018972
200 mg 8h MR IMB-1018972进食
血浆浓度（nmol/mL）
预定的时间（h）
0
300
600
900
1200
1500
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
56
60
64
68
72

图23

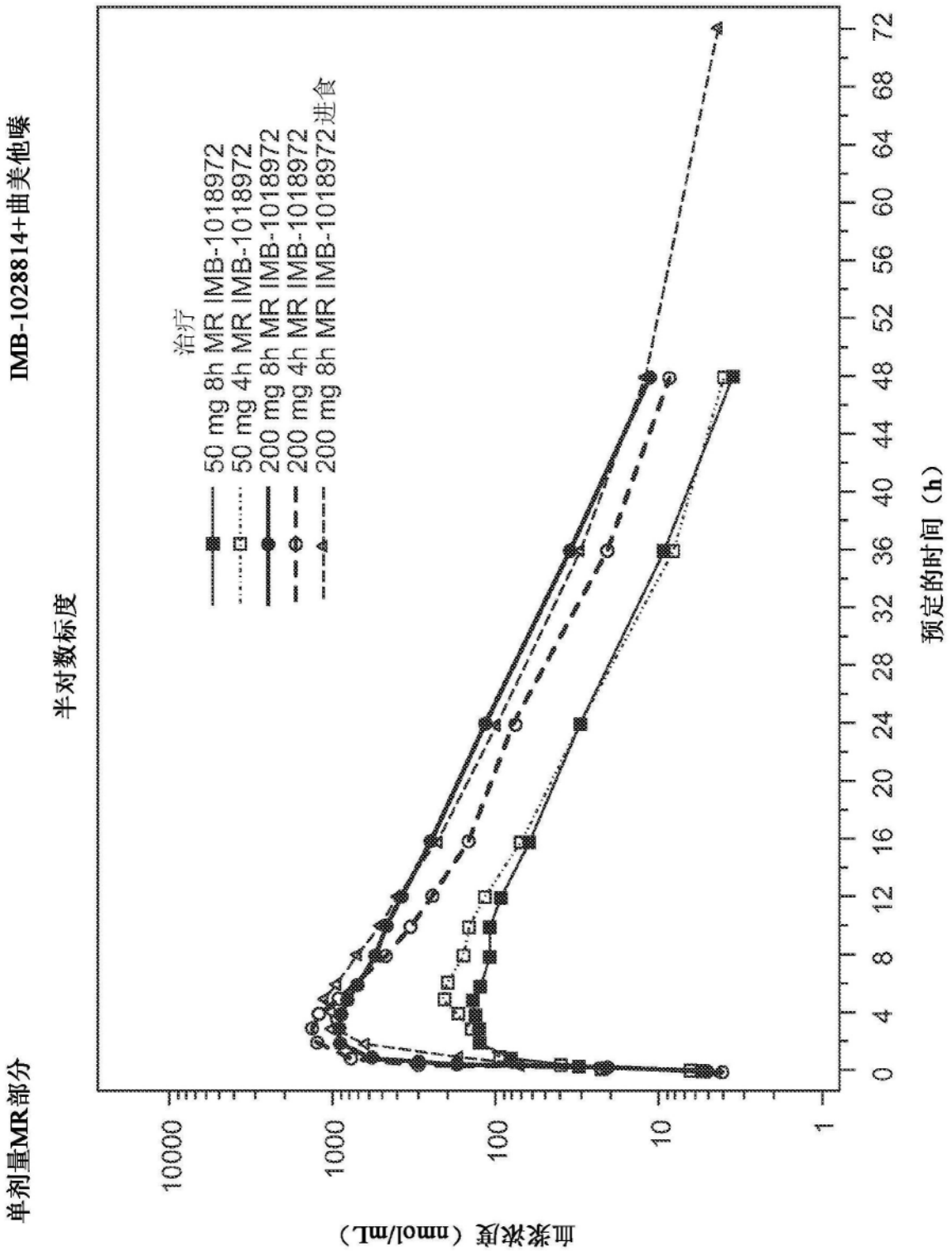

单剂量MR部分
IMB-1028814+曲美他嗪
半对数标度
治疗
50 mg 8h MR IMB-1018972
50 mg 4h MR IMB-1018972
200 mg 8h MR IMB-1018972
200 mg 4h MR IMB-1018972
200 mg 8h MR IMB-1018972进食
血浆浓度（nmol/mL）
10000
1000
100
10
1
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72
预定的时间（h）

图24

表28 IMB-1028814、曲美他嗪和IMB-1028814+曲美他嗪药代动力学参数的汇总统计（几何平均值[范围]）-单剂量MR部分（PK集合）

参数	50 mg 8小时MR IMB-1018972 禁食 (N=12)	50 mg 4小时MR IMB-1018972 禁食 (N=12)	200 mg 8小时MR IMB-1018972 禁食 (N=12)	200 mg 4小时MR IMB-1018972 禁食 (N=12)	200 mg 8小时MR IMB-1018972 进食 (N=12)
IMB-1028814					
$C_{最大}$（ng/mL）	26.7 (14.8 - 53.3)	41.0 (18.1 - 82.7)	205 (91.9 - 379)	303 (163 - 538)	302 (121 - 482)
$t_{最大}$（h）	2.00 (1.00 - 10.00)	5.00 (4.00 - 6.00)	2.00 (1.00 - 4.00)	3.00 (2.00 - 4.03)	3.00 (2.00 - 5.00)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	268 (110 - 277)	360 (176 - 657)	1488 (635 - 2703)	1410 (549 - 2518)	1797 (728 - 3058)
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	279 (115 - 583)	369 (183 - 665)	1501 (646 - 2711)	1421 (552 - 2522)	1808 (732 - 3061)
$t_{1/2}$ (h)	4.27 (2.97 - 8.16)	3.35 (2.54 - 5.65)	4.03 (3.30 - 7.25)	3.46 (1.90 - 14.8)	4.50 (2.68 - 22.9)
CL/F (L/h)	179 (58.7 - 434)	135 (75.2 - 273)	133 (73.8 - 310)	141 (79.3 - 362)	111 (65.3 - 273)
V_2/F (L)	1102 (475 - 2823)	654 (357 - 1642)	775 (394 - 1720)	703 (310 - 1906)	718 (363 - 2583)

图25

曲美他嗪					
$C_{最大}$（ng/mL）	16.1 (7.63 - 32.7)	20.2 (7.81 - 47.0)	84.0 (28.5 - 201)	111 (30.2 - 265)	93.1 (29.4 - 219)
$t_{最大}$（h）	8.00 (5.00 - 12.02)	6.00 (4.00 - 10.00)	5.00 (1.05 - 12.00)	3.00 (2.00 - 5.00)	5.00 (4.00 - 12.00)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	333 (1504 - 835)	379 (168 - 795)	1512 (635 - 3963)	1447 (624 - 3385)	1527 (596 - 3482)
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	3.51 (164 - 873)	394 (179 - 810)	1565 (683 - 4037)	1488 (641 - 3447)	1549 (606 - 3497)
$t_{1/2}$ (h)	9.35 (7.02 - 19.3)	8.13 (5.81 - 13.4)	8.44 (6.45 - 15.4)	8.11 (6.23 - 15.2)	9.23 (6.27 - 15.0)
IMB-1028814+曲美他嗪					
$C_{最大}$（nmol/mL）	146 (92.5 - 206)	218 (110 - 331)	974 (644 - 1440)	1465 (924 - 2030)	1342 (806 - 1770)
$t_{最大}$（h）	5.00 (2.00 - 10.00)	5.00 (4.00 - 6.00)	2.52 (1.05 - 5.00)	3.00 (2.00 - 4.03)	4.00 (2.00 - 5.00)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	2263 (1032 - 3784)	2774 (1933 - 4045)	11292 (6200 - 18222)	10769 (7113 - 15875)	12454 (8739 - 17263)
AUC_{0-inf} (nmol/mL)	2320 (1068 - 3946)	2822 (1963 - 4286)	11462 (6345 - 18494)	10926 (7156 - 16110)	12537 (8781 - 17319)
$t_{1/2}$ (h)	7.96 (6.20 - 13.9)	6.95 (5.00 - 11.1)	7.31 (5.94 - 12.0)	7.71 (5.65 - 13.5)	8.86 (5.47 - 14.6)

MR=改良释放；N=受试者数量；PK=药代动力学
对于$t_{最大}$，表示的是中值（范围），而不是几何平均值（范围）

图25(续)

分析物	PK参数	测试（200 mg 8小时IMB-1018972 进食）	参考（200 mg 8小时 MR IMB-1018972 禁食）	测试/参考比率 估计值	下限	上限
IMB-1028814	$C_{最大}$ (ng/mL)	292	205	1.4239	1.2435	1.6306
	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1731	1488	1.1636	1.0539	1.2848
	AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	1744	1501	1.1619	1.0512	1.2844
曲美他嗪	$C_{最大}$ (ng/mL)	92.2	84.0	1.0978	0.9946	1.2116
	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1503	1512	0.9941	0.9076	1.0887
	AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	1521	1565	0.9716	0.8842	1.0676

ANOVA=方差分析；PK=药代动力学
注释：模型：ANOVA，其对治疗（进食、禁食）有固定影响并且对受试者有随机影响

图26

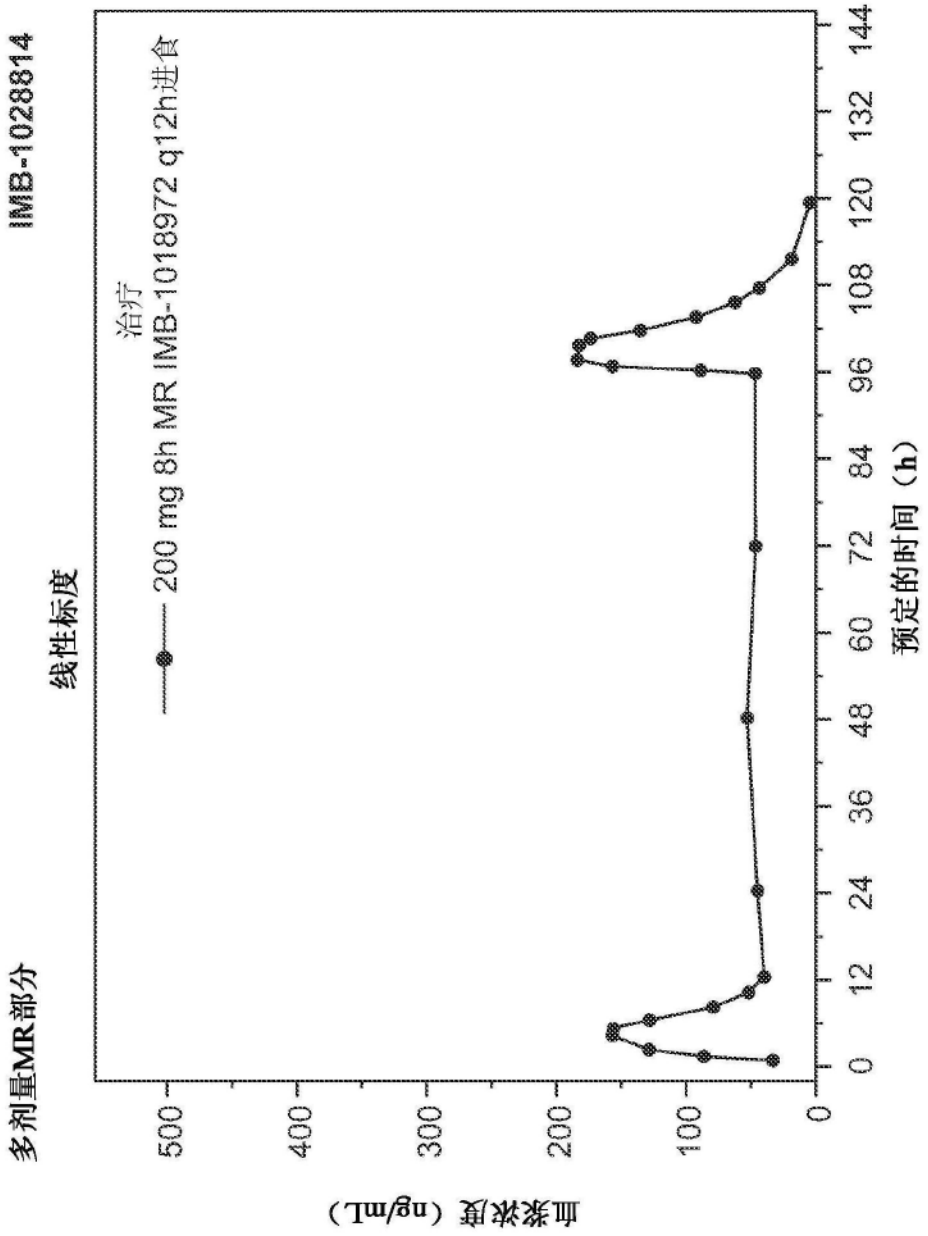

IMB-1028814
线性标度
多剂量MR部分
治疗
200 mg 8h MR IMB-1018972 q12h进食
血浆浓度（ng/mL）
预定的时间（h）
0
100
200
300
400
500
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
132
144

图27

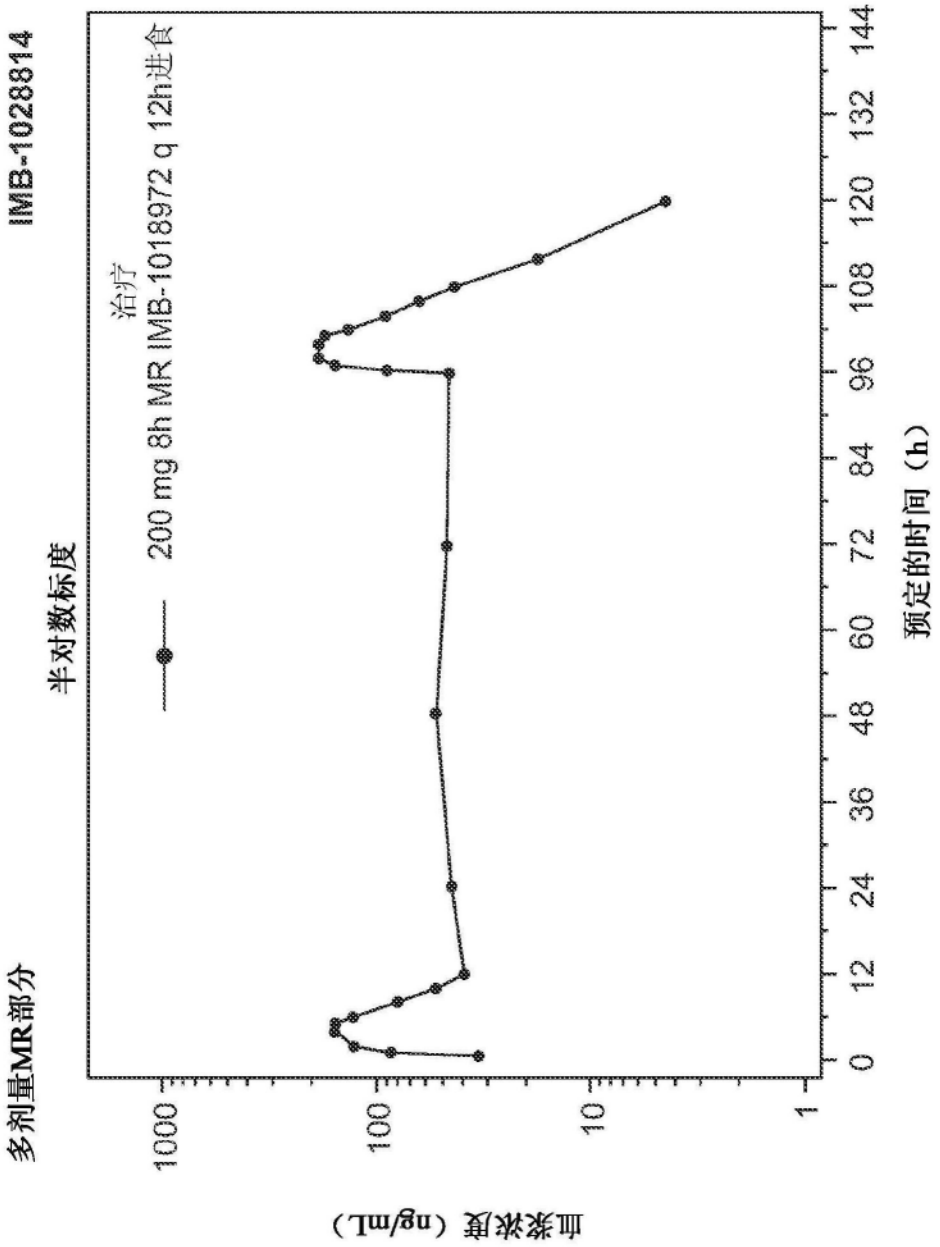

IMB-1028814
半对数标度
多剂量MR部分
治疗
200 mg 8h MR IMB-1018972 q 12h进食
血浆浓度（ng/mL）
1000
100
10
1
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
132
144
预定的时间（h）

图28

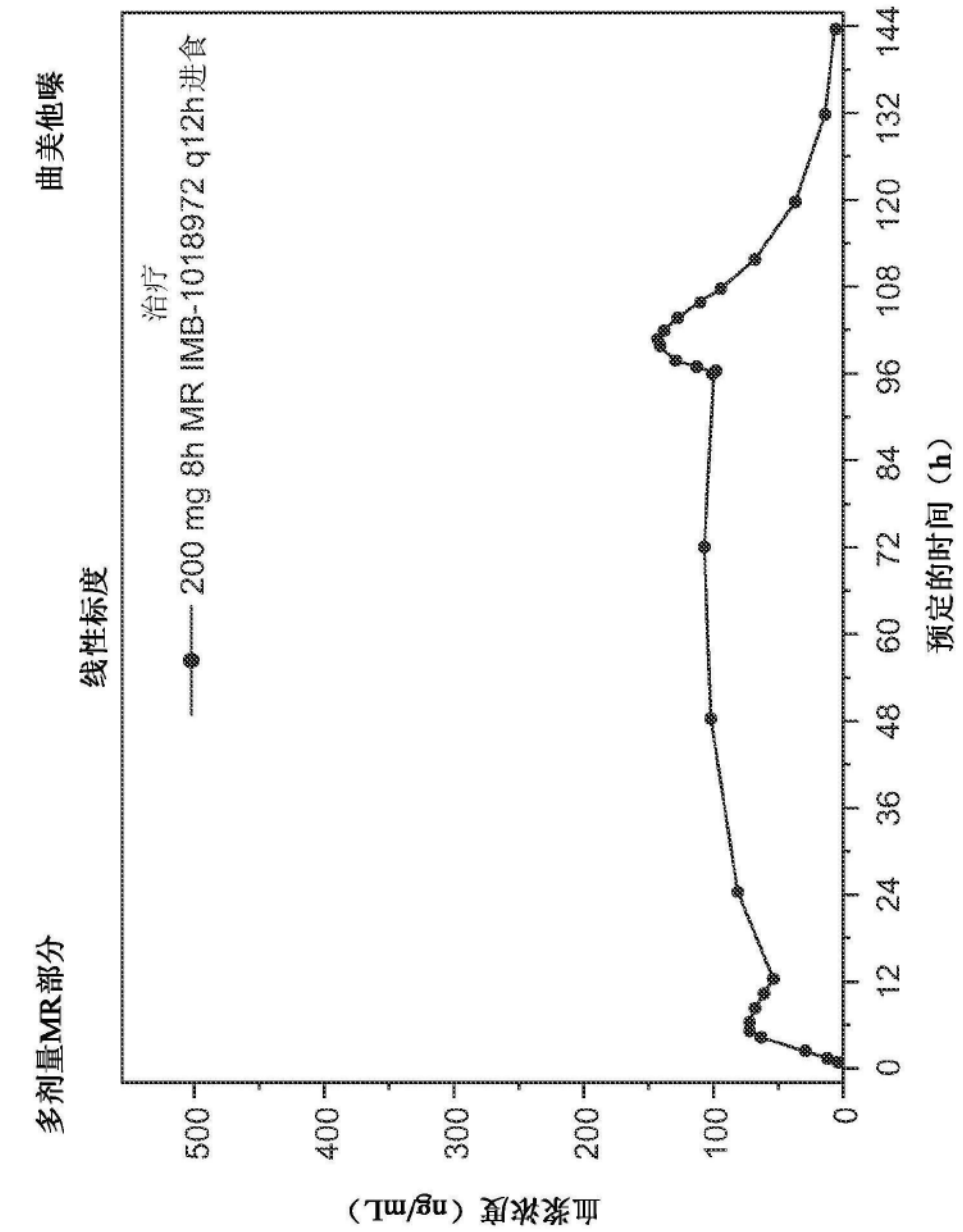

曲美他嗪
线性标度
多剂量MR部分
治疗
200 mg 8h MR IMB-1018972 q12h进食
血浆浓度（ng/mL）
预定的时间（h）
0
100
200
300
400
500
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
132
144

图29

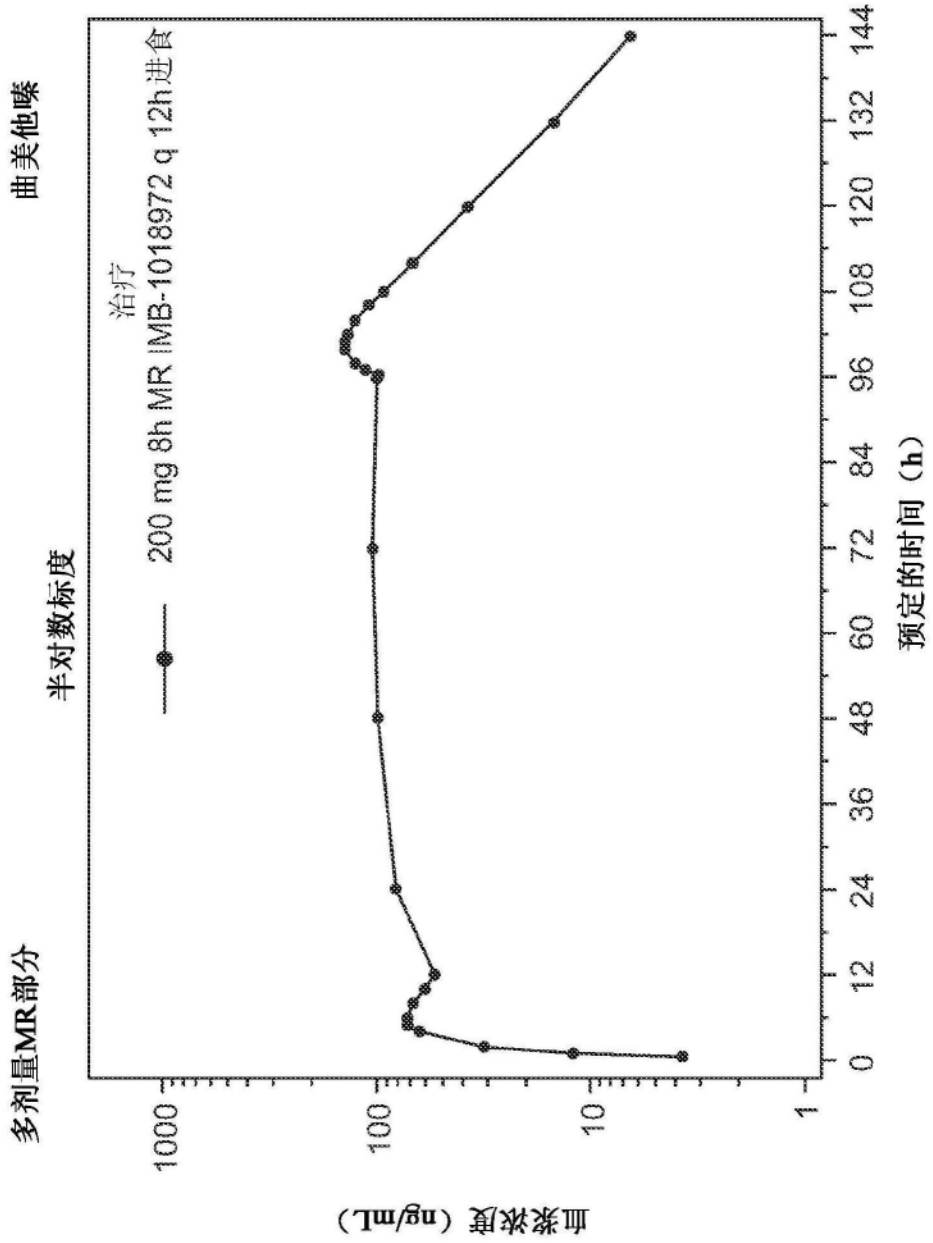

曲美他嗪
半对数标度
多剂量MR部分
治疗
200 mg 8h MR IMB-10018972 q 12h进食
血浆浓度（ng/mL）
1000
100
10
1
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
132
144
预定的时间（h）

图30

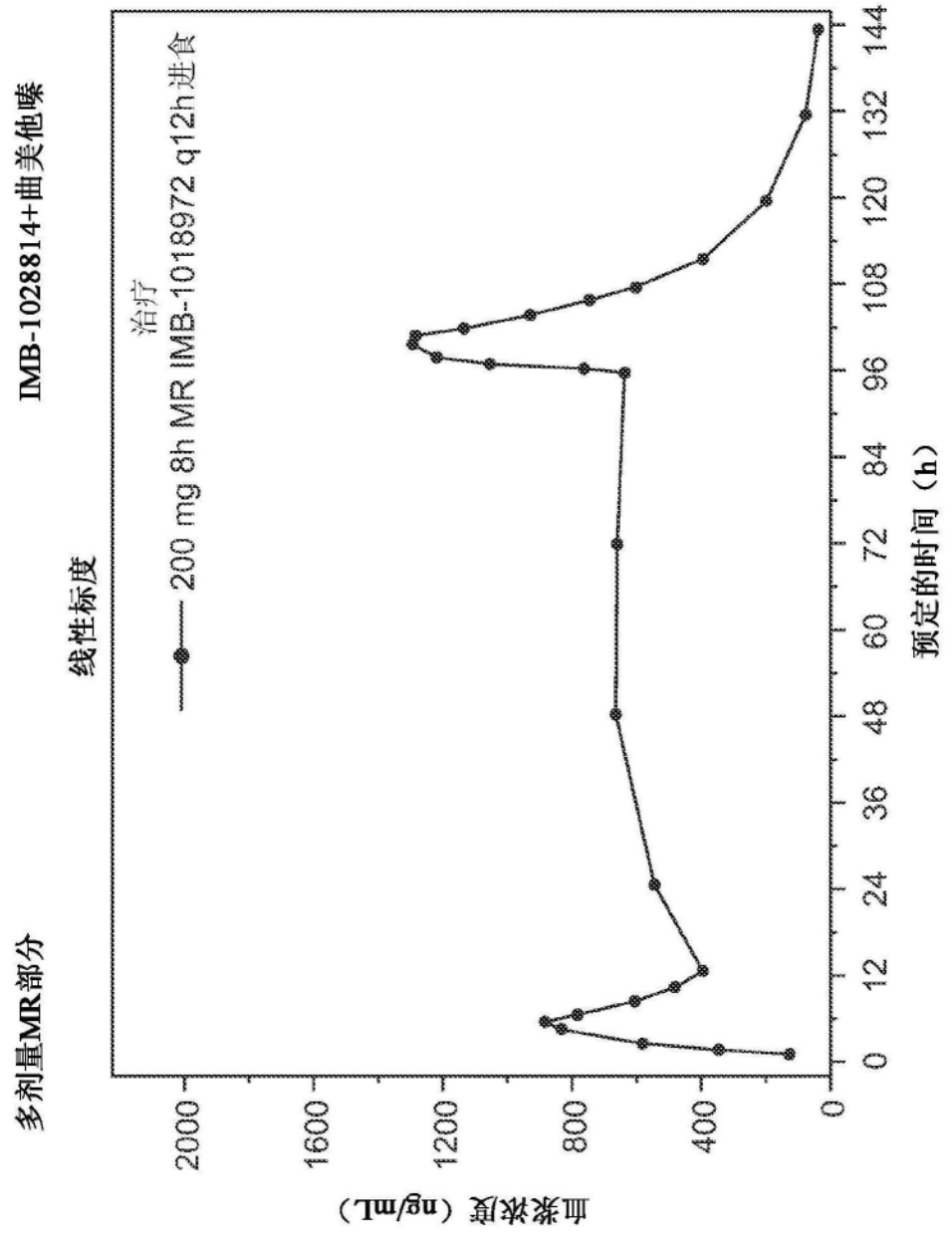

多剂量MR部分
IMB-1028814+曲美他嗪
线性标度
治疗
200 mg 8h MR IMB-1018972 q12h进食
血浆浓度（ng/mL）
预定的时间（h）
0
400
800
1200
1600
2000
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
132
144

图31

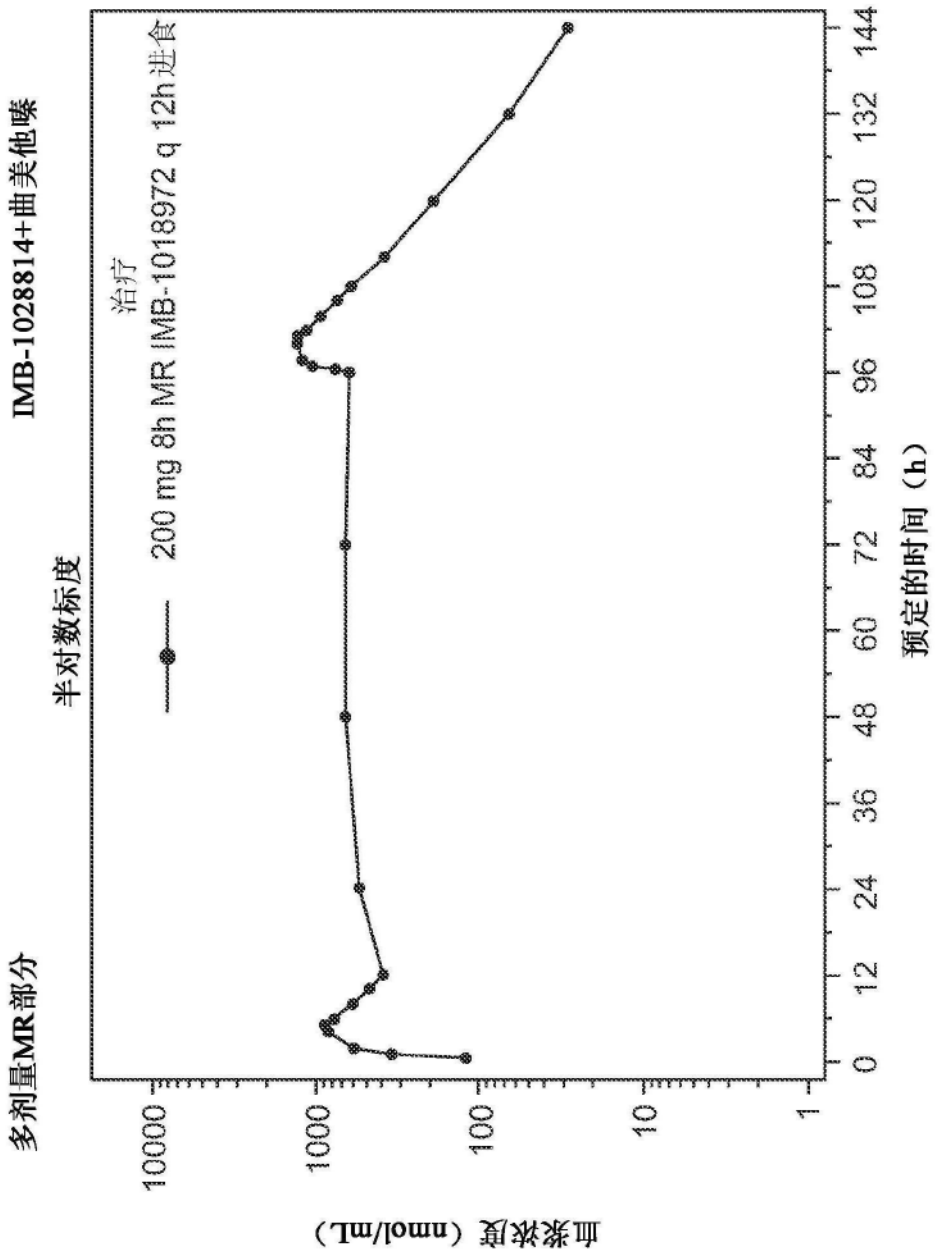

多剂量MR部分
半对数标度
IMB-1028814+曲美他嗪
治疗
200 mg 8h MR IMB-1018972 q 12h进食
血浆浓度（nmol/mL）
10000
1000
100
10
1
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
132
144
预定的时间（h）

图32

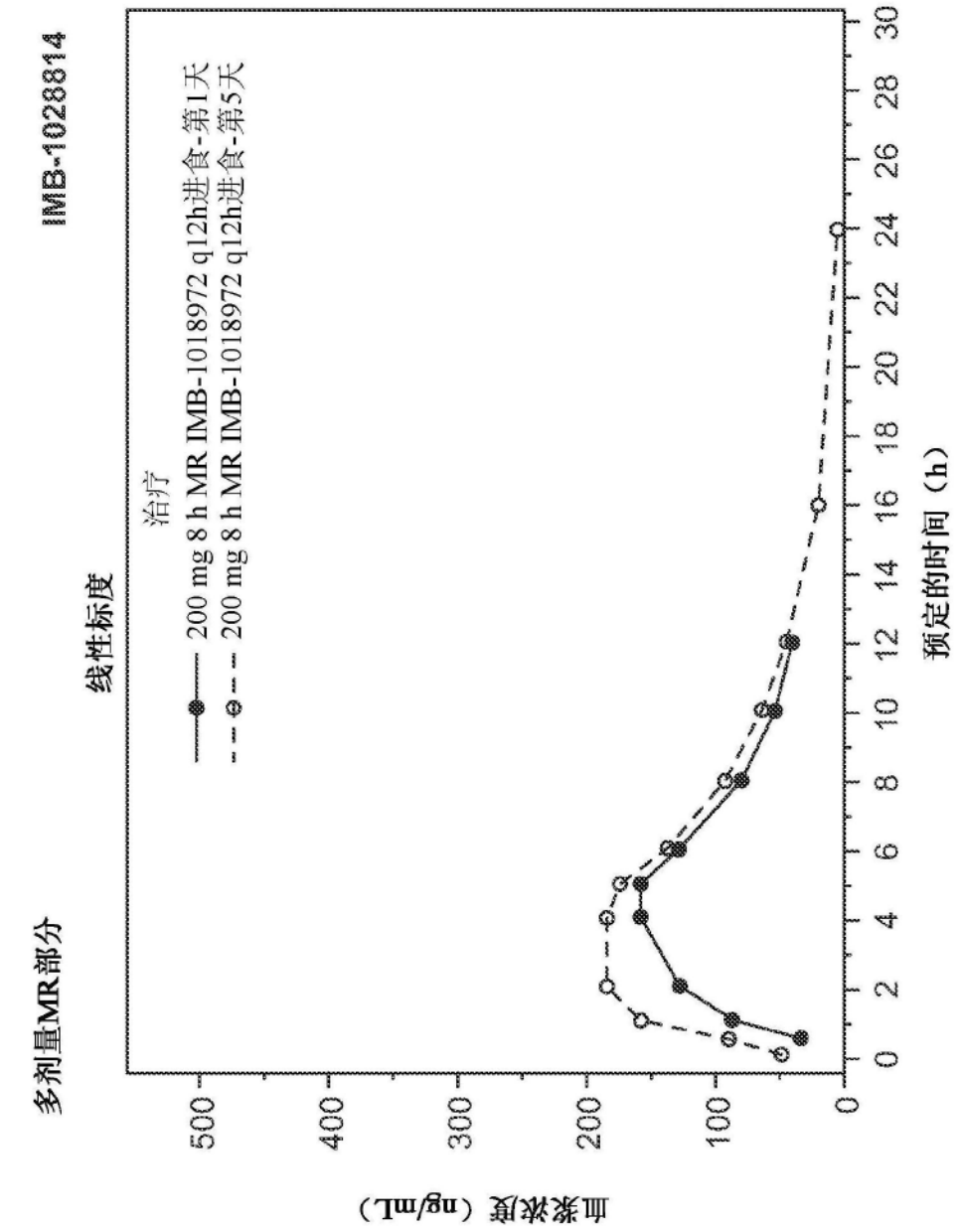

IMB-1028814
多剂量MR部分
线性标度
治疗
200 mg 8 h MR IMB-1018972 q12h进食-第1天
200 mg 8 h MR IMB-1018972 q12h进食-第5天
血浆浓度（ng/mL）
预定的时间（h）
0
100
200
300
400
500
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30

图33

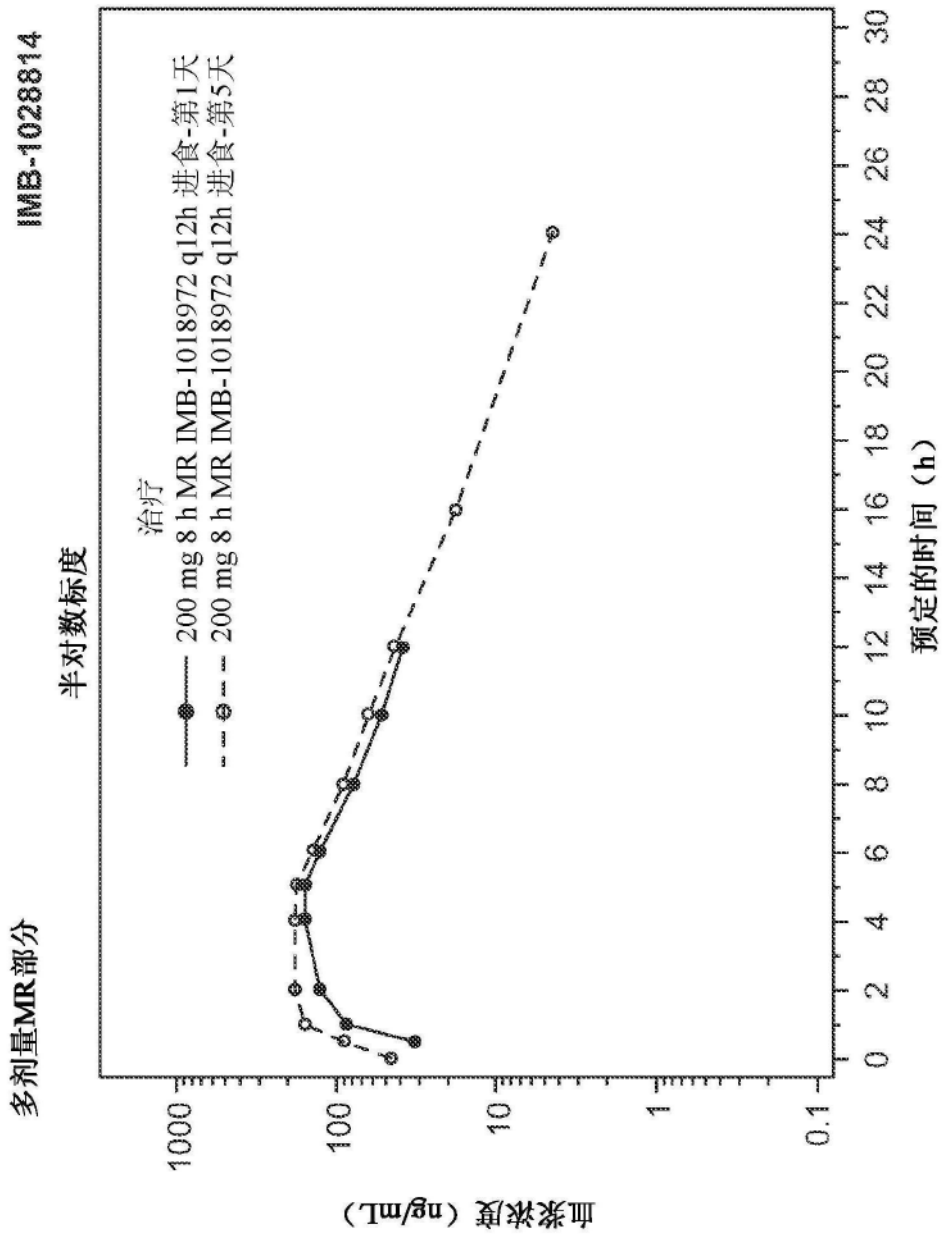

多剂量MR部分
IMB-1028814
半对数标度
治疗
200 mg 8 h MR IMB-1018972 q12h 进食-第1天
200 mg 8 h MR IMB-1018972 q12h 进食-第5天
血浆浓度（ng/mL）
1000
100
10
1
0.1
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
预定的时间（h）

图34

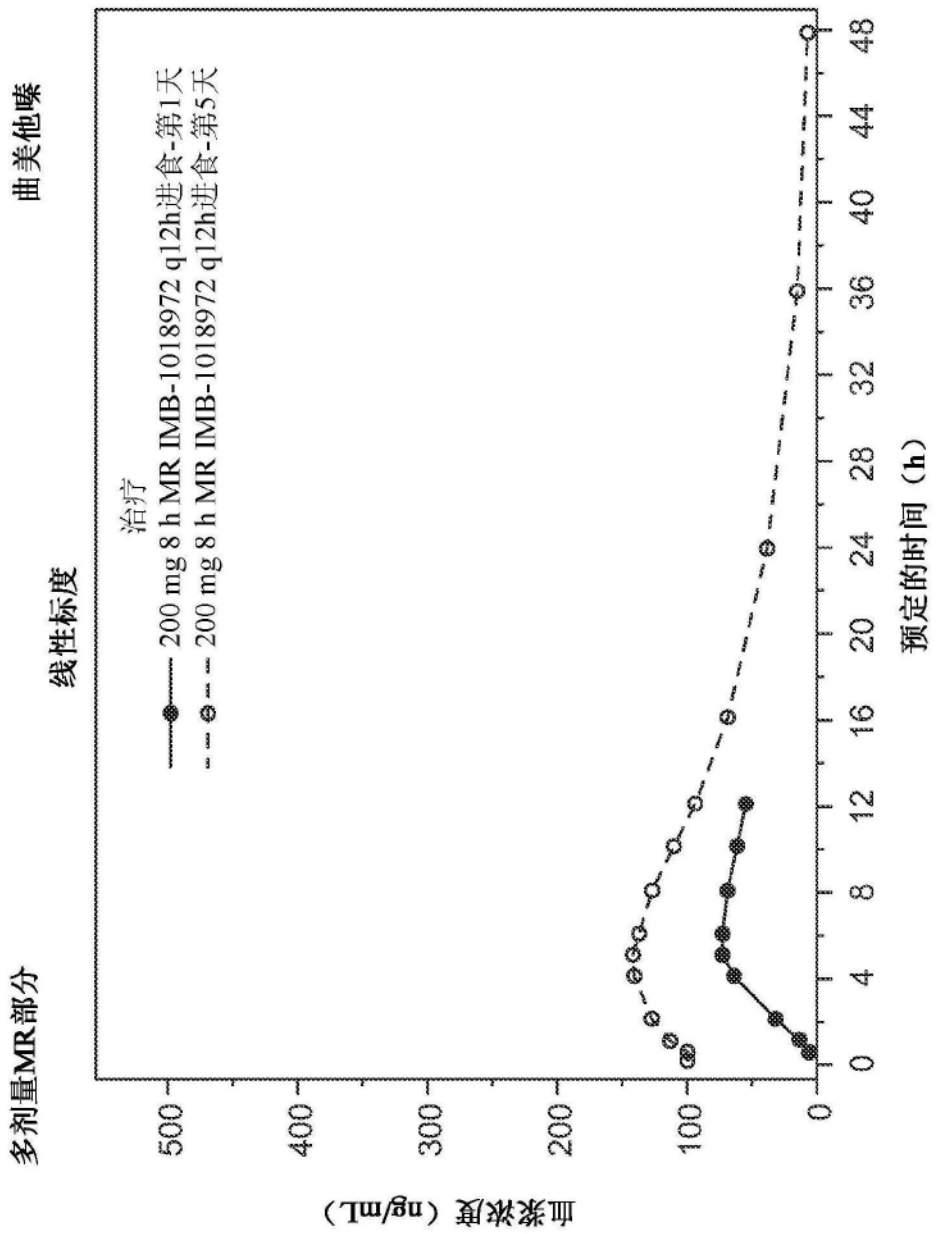

多剂量MR部分
线性标度
曲美他嗪
治疗
200 mg 8 h MR IMB-1018972 q12h进食-第1天
200 mg 8 h MR IMB-1018972 q12h进食-第5天
血浆浓度（ng/mL）
预定的时间（h）
0
100
200
300
400
500
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48

图35

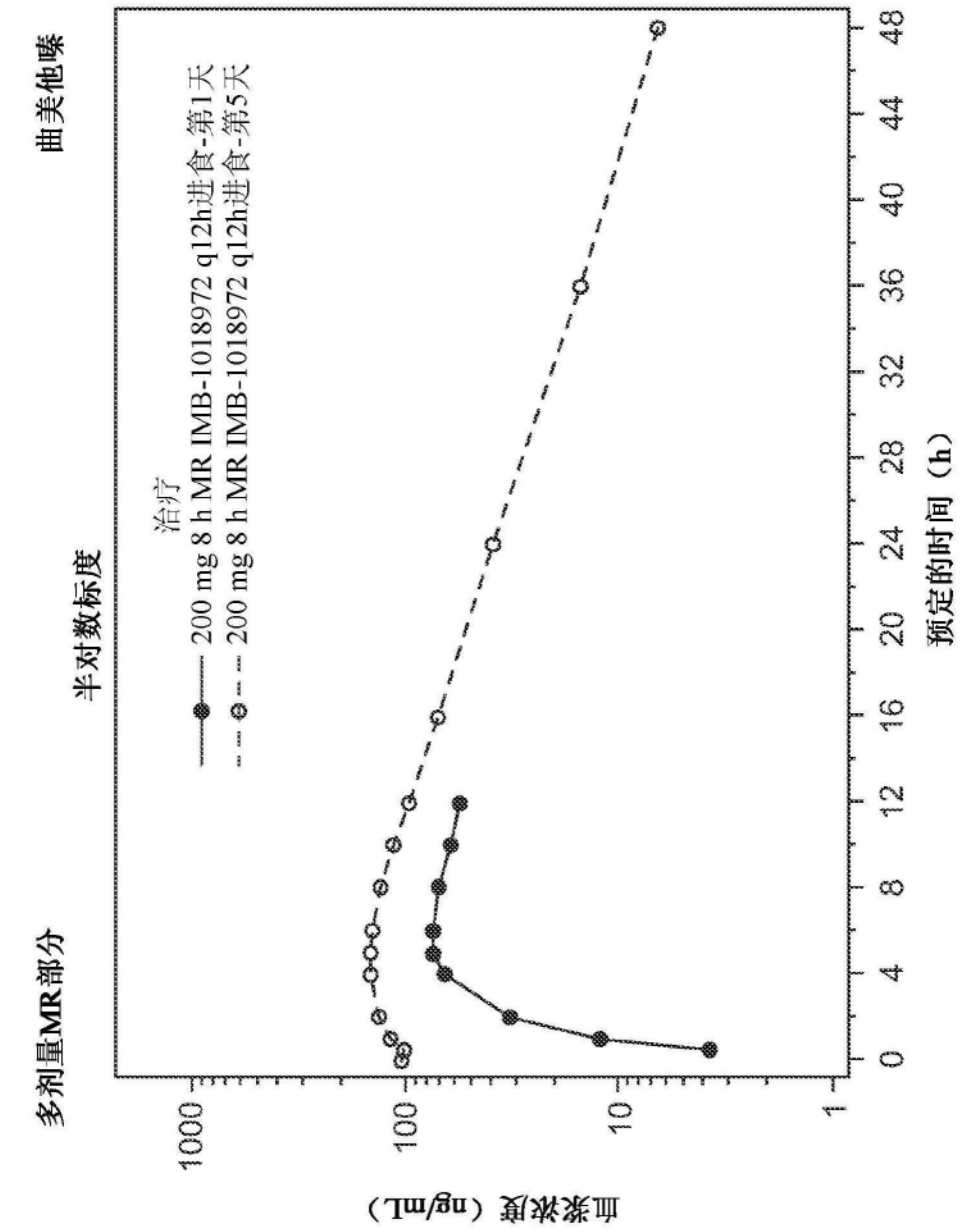

多剂量MR部分
半对数标度
曲美他嗪
治疗
200 mg 8 h MR IMB-1018972 q12h进食-第1天
200 mg 8 h MR IMB-1018972 q12h进食-第5天
血浆浓度（ng/mL）
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
预定的时间（h）

图36

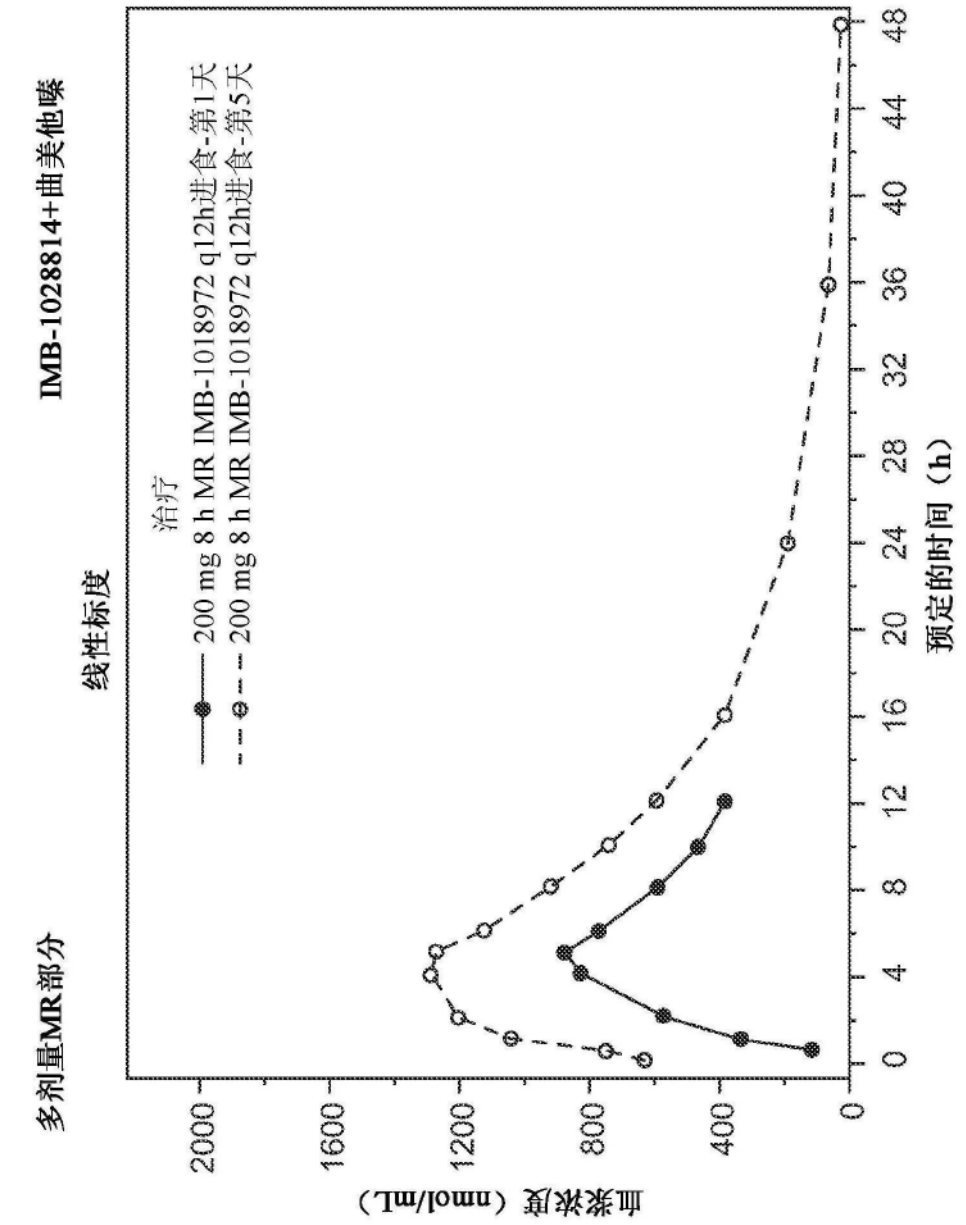

多剂量MR部分
IMB-1028814+曲美他嗪
线性标度
治疗
200 mg 8 h MR IMB-1018972 q12h进食-第1天
200 mg 8 h MR IMB-1018972 q12h进食-第5天
血浆浓度（nmol/mL）
预定的时间（h）
0
400
800
1200
1600
2000
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48

图37

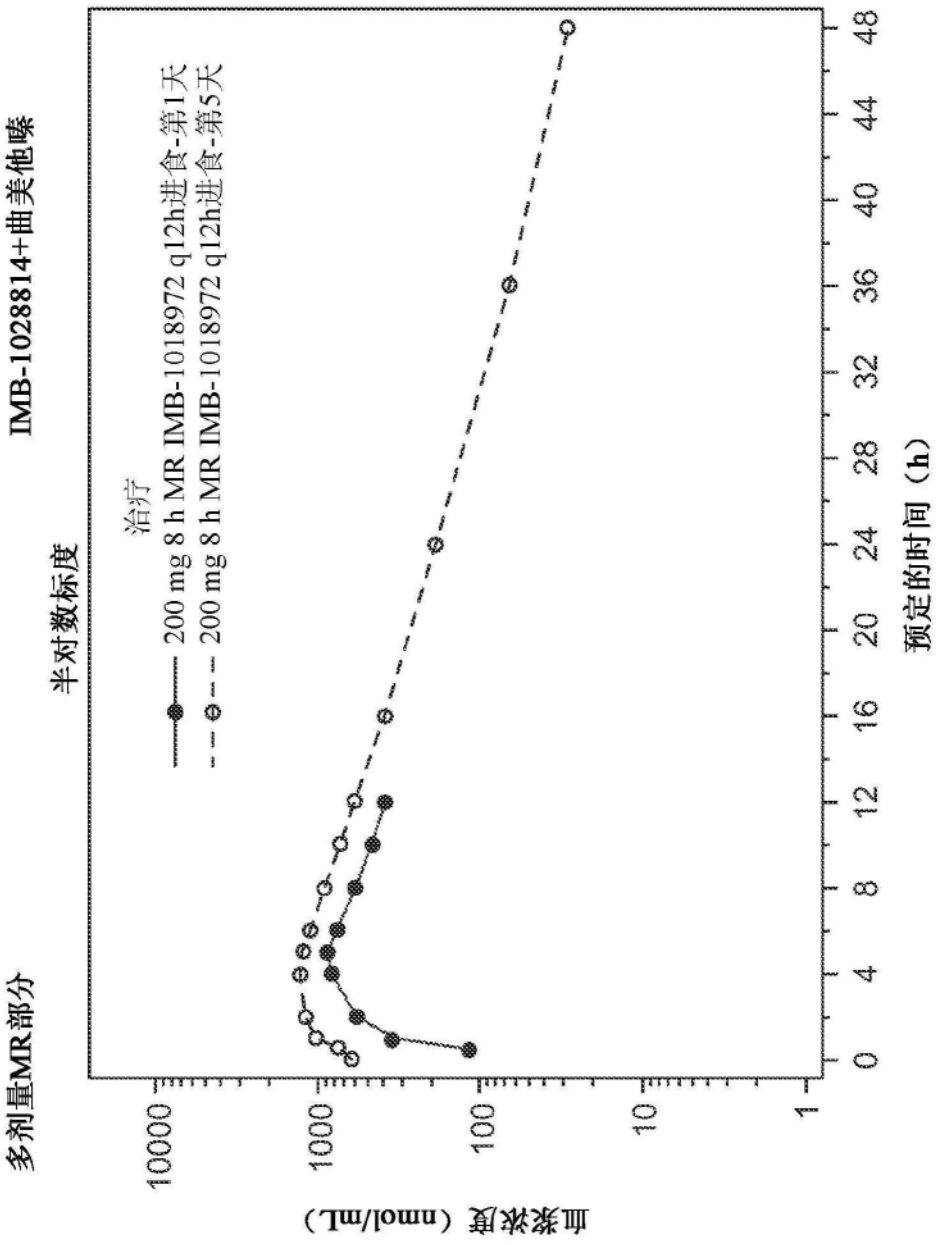

多剂量MR部分
IMB-1028814+曲美他嗪
半对数标度
治疗
200 mg 8 h MR IMB-1018972 q12h进食-第1天
200 mg 8 h MR IMB-1018972 q12h进食-第5天
血浆浓度（nmol/mL）
10000
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
预定的时间（h）

图38

天数	参数	200 mg 8小时q12h MR IMB-1018972 进食 (N=12)
	IMB-1028814	
1	$C_{最大}$（ng/mL）	191 (82.3 - 341)
	$t_{最大}$（h）	2.00 (0.50 - 5.00)
	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1203 (326 - 2097)
5	$C_{最大}$（ng/mL）	213 (105 - 375)
	$C_{最小}$（ng/mL）	41.4 (13.2 - 109)
	$t_{最大}$（h）	2.00 (0.55 - 5.00)
	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1471 (634 - 2574)
	$t_{1/2}$ (h)	3.85 (2.73 - 7.01)
	R_{ac}	1.22 (0.87 - 1.56)
	CL_{ss}/F (L/h)	136 (77.7 - 315)
	V_z/F (L)	756 (441 - 1512)
	曲美他嗪	
1	$C_{最大}$（ng/mL）	75.5 (6.48 - 168)
	$t_{最大}$（h）	5.50 (5.00 - 11.92)
	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	707# (52.8 - 1497)
5	$C_{最大}$（ng/mL）	146 (11.1 - 457)
	$C_{最小}$（ng/mL）	92.0 (7.71 - 320)
	$t_{最大}$（h）	5.00 (2.00 - 6.00)
	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1484 (113 - 4874)
	$t_{1/2}$ (h)	9.52 (7.13 - 15.0)
	R_{ac}	2.28# (1.59 - 3.26)
	IMB-1028814+曲美他嗪	
1	$C_{最大}$（nmol/L）	948 (660 - 1540)
	$t_{最大}$（h）	5.00 (0.50 - 5.00)
	AUC_{0-t} (nmol.h/L)	7226 (5252 - 10741)
5	$C_{最大}$（nmol/L）	1386 (994 - 2150)
	$C_{最小}$（nmol/L）	583 (381 - 1290)
	$t_{最大}$（h）	4.00 (1.00 - 5.00)
	AUC_{0-t} (nmol.h/L)	12021 (7793 - 21671)
	$t_{1/2}$ (h)	8.64 (6.94 - 14.6)
	R_{ac}	1.66 (1.20 - 2.54)

MR=改良释放；N=受试者数量；PK=药代动力学
#. N=11名受试者
对于$t_{最大}$，表示的是中值（范围），而不是几何平均值（范围）

图39

系统器官类别/优选术语	50 mg 8小时 MR IMB-1018972 禁食 (N=12) E n (%)	50 mg 4小时 MR IMB-1018972 禁食 (N=12) E n (%)	200 mg 8小时 MR IMB-1018972 禁食 (N=12) E n (%)	200 mg 4小时 MR IMB-1018972 禁食 (N=12) E n (%)	200 mg 8小时 MR IMB-1018972 进食 (N=11) E n (%)	总MR IMB-1018972 (N=12) E n (%)
任何TEAE	6 4 (33.3)	9 6 (50.0)	6 5 (41.7)	11 8 (66.7)	5 2 (18.2)	37 10 (83.3)
眼睛病症					1 1 (9.1)	1 1 (8.3)
眼睑刺激					1 1 (9.1)	1 1 (8.3)
胃肠病症			1 1 (8.3)	3 3 (25.0)	1 1 (9.1)	5 4 (33.3)
腹痛			1 1 (8.3)	1 1 (8.3)		2 2 (16.7)
上腹痛					1 1 (9.1)	1 1 (8.3)
口疮性溃疡				1 1 (8.3)		1 1 (8.3)
腹泻				1 1 (8.3)		1 1 (8.3)
一般病症和施用部位病状	1 1 (8.3)	3 3 (25.0)	2 2 (16.7)	3 3 (25.0)	2 2 (18.2)	11 7 (58.3)
导管部位相关反应		1 1 (8.3)	2 2 (16.7)	2 2 (16.7)		5 4 (33.3)
导管部位血肿	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)				2 2 (16.7)
导管部位疼痛		1 1 (8.3)				1 1 (8.3)

图40A

乏力			1 1 (9.1)	1 1 (8.3)
医疗装置部位干燥			1 1 (9.1)	1 1 (8.3)
医疗装置部位刺激		1 1 (8.3)		1 1 (8.3)
感染和侵扰			1 1 (9.1)	1 1 (8.3)
鼻咽炎			1 1 (9.1)	1 1 (8.3)
损伤、中毒和手术并发症	1 1 (8.3)			1 1 (8.3)
节肢动物咬伤	1 1 (8.3)			1 1 (8.3)
调查	1 1 (8.3)			1 1 (8.3)
丙氨酸转氨酶增加的	1 1 (8.3)			1 1 (8.3)

图40A(续)

系统器官类别/优选术语	50 mg 8小时 MR IMB-1018972 禁食 (N=12) E n (%)	50 mg 4小时 MR IMB-1018972 禁食 (N=12) E n (%)	200 mg 8小时 MR IMB-1018972 禁食 (N=12) E n (%)	200 mg 4小时 MR IMB-1018972 禁食 (N=12) E n (%)	200 mg 8小时 MR IMB-1018972 进食 (N=11) E n (%)	总MR IMB-1018972 (N=12) E n (%)
肌肉骨骼和结缔组织病症	1 1 (8.3)					1 1 (8.3)
背痛	1 1 (8.3)					1 1 (8.3)
神经系统病症	1 1 (8.3)	2 2 (16.7)	1 1 (8.3)	4 4(33.3)		8 7(58.3)
头痛	1 1 (8.3)	2 2 (16.7)		3 3(25.0)		6 5(41.7)
头昏			1 1 (8.3)	1 1 (8.3)		2 2(16.7)
肾脏和泌尿系统病症	1 1 (8.3)	2 2 (16.7)	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)		5 2(16.7)
尿频	1 1 (8.3)	2 2 (16.7)	1 1 (8.3)	1 1 (8.3)		5 2(16.7)
皮肤和皮下组织病症	2 1 (8.3)		1 1 (8.3)			3 2(16.7)
接触性皮炎	1 1 (8.3)		1 1 (8.3)			2 2(16.7)
皮肤脱落	1 1 (8.3)					1 1 (8.3)

%=作为每次治疗的受试者数量（N）的百分比的受试者数量（n）；AE=不良事件；E=AE的数量；MedDRA=监管活动医学词典；
MR=改良释放；N=暴露的受试者数量；n=经历AE的受试者数量；TEAE=治疗产生不良事件
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，受试者按优选术语计数一次

图40B

系统器官类别/优选术语	200 mg 8小时q12h MR IMB-1018972 进食 (N=12) E n (%)
任何TEAE	40 12 (100)
眼睛病症	2 2 (16.7)
眼睛痛	1 1 (8.3)
眼部不适	1 1 (8.3)
胃肠病症	9 5 (41.7)
腹痛	2 2 (16.7)
腹泻	1 1 (8.3)
消化不良	1 1 (8.3)
脸色苍白	1 1 (8.3)
胀气	1 1 (8.3)
牙龈疼痛	1 1 (8.3)
口腔不适	1 1 (8.3)
牙痛	1 1 (8.3)
一般病症和施用部位病状	4 4 (33.3)
导管部位疼痛	1 1 (8.3)
流感样疾病	1 1 (8.3)
医疗装置部位刺激	1 1 (8.3)
口渴	1 1 (8.3)
感染和侵扰	1 1 (8.3)
鼻咽炎	1 1 (8.3)
损伤、中毒和手术并发症	1 1 (8.3)
节肢动物咬伤	1 1 (8.3)
肌肉骨骼和结缔组织病症	4 4 (33.3)
肌痛	2 2 (16.7)
颈痛	1 1 (8.3)
四肢疼痛	1 1 (8.3)
神经系统病症	9 7 (58.3)
头痛	6 5 (41.7)
头昏	2 2 (16.7)
体位性头晕	1 1 (8.3)
肾脏和泌尿系统病症	4 4 (33.3)
尿频	4 4 (33.3)

图41

呼吸、胸腔和纵隔病症	1 1 (8.3)
口咽疼痛	1 1 (8.3)
皮肤和皮下组织病症	2 2 (16.7)
接触性皮炎	1 1 (8.3)
红斑	1 1 (8.3)
血管病症	3 2 (16.7)
潮红	2 2 (16.7)
血肿	1 1 (8.3)

%=作为每次治疗的受试者数量（N）的百分比的受试者数量（n）；AE=不良事件；
E=AE的数量；MedDRA=监管活动医学词典；MR=改良释放；N=暴露的受试者数量；
n=经历AE的受试者数量；q12h=每12小时；
TEAE=治疗产生不良事件
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，受试者按优选术语计数一次

图41(续)

治疗	所有TEAE				相关的TEAE				不相关的TEAE			
	所有严重程度		轻度	中度	所有严重程度		中度	轻度	所有严重程度		轻度	中度
	E n (%)		E n (%)	E n (%)	E n (%)		E n (%)	E n (%)	E n (%)		E n (%)	E n (%)
50 mg 8小时MR IMB-1018972禁食（N=12）	6	4 (33.3)	6 4 (33.3)		2	2 (16.7)		2 2 (16.7)	4	2 (16.7)	4 2 (16.7)	
50 mg 4小时MR IMB-1018972禁食（N=12）	9	6 (50.0)	8 5 (41.7)	1 1 (8.3)	3	3 (25.0)	1 1 (8.3)	2 2 (16.7)	6	5 (41.7)	6 5 (41.7)	
200 mg 8小时MR IMB-1018972禁食（N=12）	6	5 (41.7)	6 5 (41.7)		1	1 (8.3)		1 1 (8.3)	5	4 (33.3)	5 4 (33.3)	
200 mg 4小时MR IMB-1018972禁食（N=12）	11	8 (66.7)	11 8 (66.7)		1	1 (8.3)		1 1 (8.3)	10	8 (66.7)	10 8 (66.7)	
200 mg 8小时MR IMB-1018972进食（N=12）	5	2 (18.2)	5 2 (18.2)						5	2 (18.2)	5 2 (18.2)	
总MR IMB-1018972（N=12）	37	10 (83.3)	36 10 (83.3)	1 1 (8.3)	7	4 (33.3)	6 3 (25.0)	1 1 (8.3)	30	10 (83.3)	30 10 (83.3)	

%=作为每次治疗的受试者数量（N）的百分比的受试者数量（n）；AE=不良事件；E=AE的数量；MR=改良释放；N=暴露的受试者数量；n=经历AE的受试者数量；TEAE=治疗产生不良事件

被评估为可能、可能或确定的不良事件被认为与研究药物有关，而被评估为无或可能的AE被认为与研究药物无关

对于特定MedDRA术语的多次出现，受试者按优选术语计数一次

图42

治疗	所有TEAE				相关的TEAE				不相关的TEAE			
	所有严重程度	轻度	中度	所有严重程度	轻度	中度	所有严重程度	轻度	中度
	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)
200 mg 8小时q12h MR IMB-1018972进食（N=12）	40 12 (100)	40 12 (100)		10 7 (58.3)	10 7 (58.3)		30 9 (75.0)	30 9 (75.0)	

%=作为每次治疗的受试者数量（N）的百分比的受试者数量（n）；AE=不良事件；E=AE的数量；MR=改良释放；N=暴露的受试者数量；n=经历AE的受试者数量；q12h=每12小时；TEAE=治疗产生不良事件
被评估为可能、可能或确定的不良事件被认为与研究药物有关，而被评估为无或可能的AE被认为与研究药物无关
对于特定MedDRA术语的多次出现，受试者按优选术语计数一次

图43