



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110691597 A

(43)申请公布日 2020.01.14

(21)申请号 201880026924.5

(22)申请日 2018.04.24

(30)优先权数据

201711014459 2017.04.24 IN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.10.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2018/052822 2018.04.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/198021 EN 2018.11.01

(71)申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 J·P·贾殷 F·J·雷昂

C·维尼普斯 M·C·沃夫

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 杨昀 陶家蓉

(51)Int.Cl.

A61K 31/4985(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61P 33/06(2006.01)

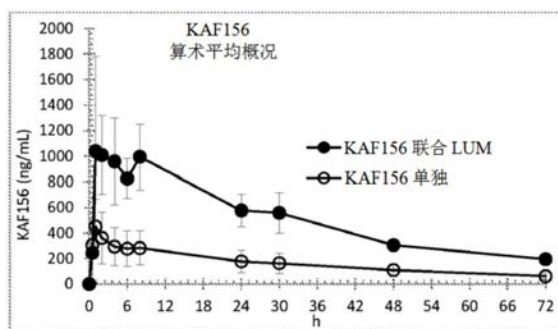
权利要求书2页 说明书18页 附图3页

(54)发明名称

2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮及其组合的治疗方案

(57)摘要

本发明涉及一种新抗疟药作为单独治疗或组合治疗的剂量方案。



1. 2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮或其药学上可接受的盐,用于预防、治疗疟疾、或延迟与疟疾相关的症状或改善与疟疾相关的病况,其中所述化合物以每天约200mg-约350mg的剂量施用1-5天,例如1-3天。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物每日以约200mg的剂量施用1-3天,例如1或2天。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物每日以约400mg的剂量施用1-3天,例如1或2天。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物每日以约800mg的剂量施用2-5天,例如2或3天。

5. 2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮或其药学上可接受的盐,用于预防、治疗疟疾、或延迟与疟疾相关的症状或改善与疟疾相关的病况,其中所述化合物与第二抗疟药一起施用。

6. 如权利要求5所述的化合物,其中所述化合物每日以约200mg-约1000mg的剂量施用1-5天,例如1-3天。

7. 如权利要求5或6所述的化合物,其中第二抗疟药是本苄醇。

8. 如权利要求7所述的化合物,其中本苄醇配制成固体分散体或微乳液,例如固体分散体。

9. 如权利要求6-8中任一所述的化合物,其中本苄醇以约400mg-1000mg的剂量每日施用。

10. 如权利要求6-8中任一所述的化合物,其中本苄醇以约400mg-约500mg,例如约480mg的剂量每日施用。

11. 如权利要求6-8中任一所述的化合物,其中本苄醇以约900mg-约1000mg,例如约960mg的剂量每日施用。

12. 一种在有需要的个体内预防或治疗疟疾,或延迟与疟疾相关的症状或改善与疟疾相关的病况的方法,包括对所述个体施用2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮或其药学上可接受的盐,以每天约200mg-350mg的剂量递送1-5天。

13. 如权利要求11所述的方法,其中所述化合物以约200mg的剂量施用。

14. 如权利要求11所述的方法,其中所述化合物每日以约400mg的剂量施用。

15. 如权利要求11所述的方法,其中所述化合物每日以约800mg的剂量施用。

16. 如权利要求11-14中任一所述的方法,其中所述化合物每日施用1-3天,例如1或2天。

17. 一种在有需要的个体内预防或治疗疟疾,或延迟与疟疾相关的症状或改善与疟疾相关的病况的方法,包括对所述个体施用药200mg-1000mg的2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮或其药学上可接受的盐,联合第二抗疟药。

18. 如权利要求17所述的方法,其中第二抗疟药是本苄醇。

19. 如权利要求18所述的方法,其中本苄醇每日以约400mg-1000mg的剂量施用。

20. 如权利要求18或19所述的方法,其中本苋醇以约400mg-约500mg,例如约480mg的剂量每日施用。

21. 如权利要求18或19所述的方法,其中本苋醇以约900mg-约1000mg,例如约960mg的剂量每日施用。

22. 如权利要求18-21中任一所述的方法,其中本苋醇为固态分散体或微乳液,例如固态分散体的形式。

23. 一种药物组合,包含本苋醇和约200mg-约1000mg剂量的2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮,或其药学上可接受的盐。

24. 如权利要求23所述的药物组合,包含约200mg的2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮,或其药学上可接受的盐。

25. 如权利要求23所述的药物组合,包含约400mg的2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮,或其药学上可接受的盐。

26. 如权利要求23所述的药物组合,包含约800mg的2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮,或其药学上可接受的盐。

27. 如权利要求23-26中任一所述的药物组合,包含约400-600mg的本苋醇。

28. 如权利要求23-26中任一所述的药物组合,包含约400-600mg的本苋醇,例如约480mg的本苋醇。

29. 如权利要求23-26中任一所述的药物组合,包含约900-1000mg的本苋醇,例如约960mg的本苋醇。

30. 如权利要求23-29中任一所述的药物组合,其中本苋醇为微乳液或固态分散体,例如固态分散体的形式。

31. 如权利要求23-30中任一所述的药物组合,其每日施用。

32. 如权利要求23-31中任一所述的药物组合,其为固定剂量组合。

33. 如权利要求22-32中任一所述的药物组合,用于预防或治疗疟疾。

2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮及其组合的治疗方案

发明领域

[0001] 本发明提供了一种咪唑哌嗪,例如2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮(KAF156),或其药学上可接受的盐,其用于预防或治疗疟疾,可任选地与其他抗疟药组合。本发明涉及预防、治疗、延迟与疟疾有关的症状或改善与疟疾有关的病况的方法,包括对需要的个体施用所述咪唑哌嗪或其药学上可接受的盐,可任选与其他抗疟药组合。具体地,本发明提供了2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮及其药学上可接受的盐的新剂量方案,和包含所述化合物与其他抗疟药的组合。

背景技术

[0002] 疟疾是最重要的感染性疾病之一,其威胁约32亿人,约占世界半数人口。尽管全球疟疾控制的努力不断增加,根据世卫组织的最新估计,2015年间全球仍有214,000,000例疟疾以及438,000人因疟疾死亡。撒哈拉以南的非洲在全球疟疾病患中尤其占据了奇高的比例。2015年间该地区占据了88%的疟疾病例和90%的疟疾死亡。而且在疟疾的高传播地区,5岁以下的儿童尤其容易感染、发病并死亡,该年龄组中占据了全部疟疾死亡的2/3以上(70%)(2015年中的306,000估计死亡例)。

[0003] 疟疾是由四种原生动植物寄生虫导致的感染性疾病:恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*);间日疟原虫(*Plasmodium vivax*);卵形疟原虫(*Plasmodium ovale*);和三日疟原虫(*Plasmodium malaria*)。这四类疟原虫通常由被感染的雌性按蚊叮咬传播。在世界许多部分,疟疾已成问题,而且在近数十年来,疟疾病患也呈稳步增加。估计每年有1-3百万人死于疟疾-大部分是5岁以下的儿童。这种疟疾死亡率的增加一部分是由于恶性疟原虫(最致命的疟疾寄生虫)获得了对于除了青蒿素衍生物以外的几乎所有可用抗疟药的抗性。

[0004] 疟疾的特征是发热、头痛、肌肉痛、背痛、关节痛、恶心,有时呕吐和咳嗽;在严重的情况下导致昏迷并最终导致死亡。

[0005] 标准抗疟药例如氯喹(CQ)、乙胺嘧啶(PYR)、磺胺多辛(SFDX)和甲氟喹(MEF)在许多疟疾流行地区已经几乎无效。唯一的例外是基于青蒿素的组合治疗(ACT),例如诺华公司的Coartem®/Riamet®和Euratesim®,是目前恶性疟原虫疟疾的标准治疗方案。

[0006] Coartem®是蒿甲醚(一种青蒿素衍生物)和本苄醇的固定组合。给药基于体重,标准剂量由80mg蒿甲醚和480mg本苄醇组成,每天给药两次,给药三天。如处方信息中所述,Coartem必需与高脂肪食物一起给予,因为食物已知能提高本苄醇的生物活性达16倍,蒿甲醚的生物活性达3倍。Coartem和食物一起施用对于本苄醇的足量接触直到第7天很重要,这是高治愈率所需的。在急性疟疾中和疟疾流行区域中,不依从该治疗要求可能导致治疗失败。

[0007] 一些近来的报道(Menard等2016;A worldwide map of *Plasmodium falciparum*

K13-Propeller polymorphisms (恶性疟原虫K13-Propeller多态性的全球绘图); N.Engl.J.Med;374(25):2453-64) 提到,数十年来青蒿素和双喹啉衍生物作为单独治疗的连续使用可能更促使了东南亚疟原虫药物抗性的出现。在该地区恶性疟原虫对青蒿素的体外易感性的减弱已有记载。近来的研究显示,青蒿素抗性已经从先前知道的东南亚蔓延开来,现在已经相当接近印度边境(Menard等,2016)。如果青蒿素药物抗性广泛蔓延,疟疾的药物治疗将严重受损。该发现表明,抗性的散播是不可避免的,因此对于具有新作用机制的新抗疟药有紧迫的需要(Tun等2015; Spread of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum in Myanmar: a cross-sectional survey of the K13 molecular marker (青蒿素抗性恶性疟原虫在缅甸的传播:K13分子标记的跨地区调查); Lancet Infect Dis; 15(4):415-21)。另外,目前的恶性疟疾治疗需要至少3天的给药方案,其可能在一些病人中无法配合治疗。实际上,病人常常在1-2天内有临床症状的缓解,因此可能忽略最后的剂量。这常常导致药物抗性的发生。

[0008] 2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮(KAF156)是来自不同的称作咪唑哌嗪的新药物类型的第一种药物。该化合物结构上与目前市售的抗疟药以及其他在开发中的实验抗疟药相当不同。KAF156的作用机制仍有待确认,但可能与先前没有被鉴定的基因(恶性疟原虫环胺抗性基因座,Pfcar1)有关。KAF156以低纳摩尔级的EC50(体外)杀死/抑制人疟疾的两种主要致病物(恶性疟原虫和间日疟原虫)的红细胞复制生命周期阶段(血液阶段)。另外,KAF156显示了在疟原虫感染的肝脏阶段模型中的活性,对于动物感染模型具有预防性保护的因果作用。配子母细胞杀伤活性的受限证据可能赋予传播阻抑活性。KAF156并未显示针对肝脏休眠体的活性,因此不太可能根治间日疟原虫。而且KAF156对于药物敏感性和大量的药物抗性疟疾株都一样有用(Kuhen等2014,KAF156 is an antimalarial clinical candidate with potential for use in prophylaxis,treatment,and prevention of disease transmission (“KAF156是一种在预防、治疗、和防止疾病传播上有潜能的抗疟药临床候选物); Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2014; 58(9):5060-5067)。

[0009] 通过在早期的无症状肝脏阶段杀死疟疾寄生虫,KAF156能够作为预防性治疗,防止疾病传播入血液,并由此进入蚊子而感染另一个人类。

[0010] 先前在无并发症的成年疟疾病人中测试了KAF156,使用3天每天400mg的剂量(病人感染间日疟原虫或恶性疟原虫)或使用800mg的单剂(病人感染恶性疟原虫)(NT01753323)。结果发表于White等(New England Journal of Medicine,375;12,2016)。未报道严重的不良事件。研究显示KAF156对间日和恶性疟原虫,包括青蒿素抗性寄生虫有活性。接受800mg单剂的一名病人发生反复呕吐,因此退出了研究。其他5个病人在接受800mg单剂后发生呕吐,相比之下,在多剂方案中只有一个患有恶性疟原虫的病人发生呕吐。4个病人在接受800mg单剂后报告恶心,相比之下,在多剂方案中只有一个患有恶性疟原虫的病人发生恶心。另外,KAF156显示迅速吸收,且具有约50小时的较长半衰期。迅速清除的抗疟药(最终清除半衰期短于3天)通常不能以单剂治愈恶性疟疾。

[0011] 综上所述,对于疟疾这种导致高致病率和死亡率的相当常见的疾病,对其新疗法有强烈的医学需求。理想的是开发该疾病的新疗法,包括对于出现ACT抗性的地区。开发能够在短于3天给药的每日剂量中使用的疗法以简化治疗,能够改善治疗成功率并通过改良

的依从性减少发生抗性的可能因此加速疟疾根除。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明通过提供新治疗有效量的新颖咪唑啉嗪,例如2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮(KAF156)或其药学上可接受的盐的新给药方案满足了这些需求;并且KAF156的新剂量方案特别适合短期治疗并能与其他抗疟相伴药组合。本文公开了KAF156或其药学上可接受的盐用于预防或治疗疟疾,或延迟症状或改善与疟疾相关的病况,其中化合物以每天约200mg-1000mg的剂量施用达5天,例如1-3天或1或2天。具体公开了KAF156或其药学上可接受的盐用于预防或治疗疟疾,或延迟与疟疾相关的症状或改善与疟疾相关的病况,其中化合物以每天约200mg-350mg的剂量施用达5天,例如1-3天或1或2天。

[0014] 本发明提供了预防或治疗疟疾、延迟与疟疾相关的症状或改善与疟疾相关的病况的方法,包括每日对有需要的个体施用(例如每天一次)治疗有效量的咪唑啉嗪,例如2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮(KAF156)或其药学上可接受的盐,可任选地与另一种抗疟药,例如本苄醇联用。

[0015] 本文公开了预防或治疗疟疾、或延迟与疟疾相关的症状或改善与疟疾相关的病况的方法,包括每日对有需要的个体施用(例如每天一次)一定剂量的2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮(KAF156)或其药学上可接受的盐,其中该剂量为约200-约1000mg,施用最多达5天,例如1-3天,例如1或2天。例如,公开了预防或治疗疟疾、或延迟与疟疾相关的症状或改善与疟疾相关的病况的方法,包括每日对有需要的个体施用(例如每天一次)一定剂量的KAF156或其药学上可接受的盐,其中该剂量为约200-约350mg,施用最多达5天,例如1-3天,例如1或2天。

[0016] 本文还公开了本苄醇的改良制剂,例如相对于本苄醇胶囊具有增强的生物利用度,以及该制剂与KAF156,例如和KAF156特定方案的联合使用。

[0017] 在另一个方面,本发明提供了咪唑啉嗪,例如2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮(KAF156)或其药学上可接受的盐,用于预防或治疗疟疾,或延迟与疟疾相关的症状或改善与疟疾相关的病况,其中所述咪唑啉嗪,例如KAF156以每天(例如每日一次)约200mg-约1000mg的剂量施用例如最多达5天,例如1-3天。例如,提供了KAF156或其药学上可接受的盐用于预防或治疗疟疾,或延迟与疟疾相关的症状或改善与疟疾相关的病况,其中KAF156以每天(例如每天一次)约200mg-约350mg的剂量施用最多达5天,例如1-3天。

[0018] 本文公开了KAF156用于预防或治疗疟疾的剂量,用于每天(例如每天一次)施用约200-约1000mg,例如约200-约350mg(例如约200mg、约350mg、约400mg、或约800mg)的KAF156。

[0019] 本文公开了用于预防或治疗疟疾的药物组合物,其包含KAF156,其中将KAF156以每日(例如每日一次)以约200-1000mg,例如约200-350mg(例如约200mg、例如约400mg、例如约800mg)施用达5天,例如1-5天,例如2-5天,例如1-3天,例如1或2天。

[0020] 本文公开了KAF156或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备预防或治疗疟疾的药物,其特征是KAF156或其药学上可接受的盐每日(例如每日一次)以约200-约1000mg(例

如约200mg、约350mg、约400mg或约800mg)施用给患者例如达5天,例如1-5天,例如2-5天,例如1-3天,例如1或2天。

[0021] 本发明还提供了预防或治疗疟疾的治疗药盒,包含5个每日剂量的KAF156或其药学上可接受的盐,其中KAF156或其药学上可接受的盐的剂量是约200-1000mg,例如约200-350mg、例如约200mg、例如约350mg、例如约400mg或例如约800mg。

[0022] 在一些上述方法、治疗方案、药盒、用途和药物组合中咪唑派嗪(例如KAF156或其药学上可接受的盐)与另一种抗疟药(例如本芴醇,例如作为固态分散制剂或微乳液,例如本芴醇的固态分散制剂)一起施用。

[0023] 另外,本发明提供了药物组合,包含i)咪唑派嗪,例如KAF156或其药学上可接受的盐,和ii)另一种抗疟药,例如本芴醇;该药物组合用于预防或治疗疟疾,或延迟与疟疾有关的症状或改善与疟疾有关的病况。具体地,提供了包含约200-800mg的KAF156和约400-1000mg的本芴醇的药物组合。例如,提供了包含约200-800mg的KAF156和约400-1000mg的本芴醇的药物组合,其中本芴醇是固态分散剂型或微乳液,例如固态分散制剂的形式。

[0024] 具体地,提供了KAF156和本芴醇的固定组合,例如KAF156和固态分散制剂的本芴醇。

[0025] 本文描述了本公开的各种(枚举的)实施方式。将认识到,每个实施方式中说明的特征可以与其他说明的特征组合,以进一步提供本公开的实施方式。

[0026] 另外,本发明提供了KAF156用于制备治疗或预防疟疾,或延迟与疟疾有关的症状或改善与疟疾相关的病况的药物的用途,其中在1-5天内,例如1-3天内每天(例如每天一次)施用该药物,且其包含约200-约1000mg KAF156。

[0027] 例如,提供了KAF156用于制备治疗或预防疟疾,或延迟与疟疾有关的症状或改善与疟疾相关的病况的药物的用途,其中该药物施用一次,且包含约200mg、约350mg或约400mg的KAF156

[0028] 例如,提供了KAF156用于制备治疗或预防疟疾,或延迟与疟疾有关的症状或改善与疟疾相关的病况的药物的用途,其中该药物在3日内每日施用(例如每日一次),且包含约200mg、约350mg或约400mg的KAF156。

[0029] 另外,本发明提供了KAF156和本芴醇的组合(例如固定剂量组合)的用途,其用于制备KAF156用于制备治疗或预防疟疾,或延迟与疟疾有关的症状或改善与疟疾相关的病况的药物的用途,其中每天(例如每天一次)施用药物,且其包含约200mg KAF156和约480mg本芴醇。本芴醇可以是固态分散制剂的形式。

[0030] 在一个实施方案中,提供了KAF156和本芴醇组合(例如固定剂量组合)的用途,用于制备KAF156用于制备治疗或预防疟疾,或延迟症状或改善与疟疾相关的病况的药物的用途,其中每天(例如每天一次)施用药物,且其包含约200mg KAF156和约960mg本芴醇。本芴醇可以是固态分散制剂的形式。

[0031] 在另一个实施方案中,提供了KAF156和本芴醇组合(例如固定剂量组合)用于制备治疗或预防疟疾,或延迟与疟疾有关的症状或改善与疟疾相关的病况的药物的用途,其中每天(例如每天一次)施用该药物,且其包含约400mg KAF156和约480mg本芴醇。本芴醇可以是固态分散制剂的形式。

[0032] 在另一个实施方案中,提供了KAF156和本芴醇组合(例如固定剂量组合)用于制备

治疗或预防疟疾,或延迟与疟疾有关的症状或改善与疟疾相关的病况的药物的用途,其中每天(例如每天一次)施用该药物,且其包含约400mg KAF156和约960mg本苄醇。本苄醇可以是固态分散剂的形式。

附图说明

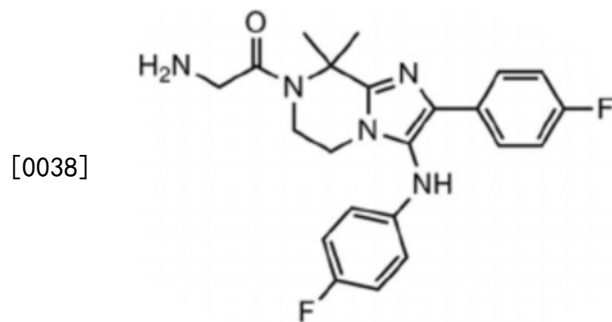
[0033] 图1公开了本苄醇在禁食条件下作为常规片剂、SDF变体-1和SDF变体-2以480mg剂量单剂给药后的浓度时间概况(人类研究)。

[0034] 图2A和2B描述了犬类研究中的本苄醇接触。

[0035] 图3A和3B描述了犬类研究中的KAF156接触。

[0036] 发明详述

[0037] KAF156(即2-氨基-1-(2-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基氨基)-8,8-二甲基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮)是式(i)的咪唑哌嗪:



[0039] 其在W02011/006143中被公开(实施例412)。

[0040] 在以下各部分进一步详细描述了本公开内容的各个方面。本文中引用的所有专利、出版的专利申请、公开、文献和本文所称的其他材料都全文参考结合于本文。

[0041] 术语“包含”涵盖“包括”以及“由……组成”,例如,“包含”X的组合物可以仅由X组成或可以包括其它物质,例如X+Y。

[0042] 根据本发明,疟疾治疗可以是预防性的(以预防或延迟疾病的发作,或预防其临床或亚临床症状的表现)或在疾病表现后治疗性抑制或缓解症状。在本发明的含义内,术语“治疗”还表示阻止、延迟疾病发生(即疾病临床表现之前的阶段)和/或降低疾病发展或恶化的风险。术语“预防”或“防止”指疾病发生或发展部分或完全被抑制。

[0043] 本文所用的疟疾指恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫或三日疟原虫诱导的疾病,例如急性和脑性疟疾,例如无并发症的恶性疟原虫疟疾。

[0044] 术语咪唑哌嗪(例如KAF156或其药学上可接受的盐)的“有效量”或“治疗有效量”指一定量的咪唑哌嗪(例如KAF156或其药学上可接受的盐),其能在病人中引发生物学或医学反应,例如减少或抑制蛋白质活性,或减轻症状,改善病况,延缓或延迟疾病发展,或防止疾病等。术语“有效量”或“治疗有效量”在本文中限定为指足够提供相对于所治疗病况的临床可观察的指征和症状基线高的可观察的改善的量。

[0045] 术语“约”或“大约”应指在给定数值或范围的10%以内,更优选5%以内。

[0046] 术语“药学上可接受的”是指不干扰活性成分的生物活性效果的无毒材料。

[0047] 术语“每日”指以日计,即每天施用药物,例如KAF156、本苄醇,或含有KAF156和本苄醇的药物组合。其可对应于一日单次给药(每日一次,也称作QD)或一日数次给药,例如一

日达4次。

[0048] 优选KAF156每日施用一次。类似的,本苄醇优选每日施用一次。

[0049] 根据本发明,KAF156(以游离碱形式)的给药剂量包括约200mg-约800mg,例如约200-约600mg,例如约200-约500mg,例如约250-约500mg,例如约250-约450mg,例如约200-约400mg。例如,KAF156(以游离碱形式)以约200mg、约250mg、约300mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、或约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg的剂量施用。在具体实施方式中,这些剂量用于每日给药,例如是每日剂量。在其他实施方式中,这些剂量用于每日一次给药。

[0050] 在一些实施方式中,提供了KAF156用于预防或治疗疟疾的新治疗方案,包括施用(例如每日)约200-约900mg,例如约200-约800mg,例如约200-约600mg,例如约200-约500mg,例如约250-约450mg,例如约200-约400mg的KAF156剂量。

[0051] 例如,KAF156用于预防或治疗疟疾的治疗方案包括施用(例如每日)约200mg、约250mg、约300mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg或约800mg KAF156的剂量。

[0052] 根据本发明,KAF156或其药学上可接受的盐每日施用,最多达5日,例如1-5日,例如1-3日,例如2-5日,例如1或2日,例如1日。在具体实施方式中,提供了KAF156或其药学上可接受的盐的剂量,用于单次给药,例如单次每日给药。

[0053] 本文提供了用于预防或治疗疟疾的治疗药盒,包含KAF156或其药学上可接受的盐,例如其每日给药的剂量。另外,这些药盒可包含给予咪唑哌嗪,例如KAF156的手段或工具以及使用说明。这些药盒可包含一种(或多种)额外的抗疟药,例如本苄醇。

[0054] 因此,本文公开了治疗药盒,包含:a) 药物组合物,其包含治疗有效量的咪唑哌嗪,例如KAF156或其药学上可接受的盐;b) 将咪唑哌嗪或其药学上可接受的盐(KAF156)给予有得疟疾危险或患有疟疾的病人的手段或工具;和c) 提供对病人给予达5日咪唑哌嗪(例如KAF156)的说明或说明书。

[0055] 在其他实施方式中,提供了治疗药盒,包含a) 药物组合物,其包含一定剂量咪唑哌嗪,例如KAF156或其药学上可接受的盐,例如约200-约1000mg,例如约200,约400mg,或约800mg;b) 将咪唑哌嗪或其药学上可接受的盐(KAF156)给予有得疟疾危险或患有疟疾的病人的手段或工具;和c) 提供对病人给予咪唑哌嗪(例如KAF156)的说明或说明书。

[0056] 在一些实施方式中,治疗药盒包含咪唑哌嗪,例如KAF156或其药学上可接受的盐的剂量,如KAF156,例如在达5天内每日给药例如1-5个剂量,例如2-5个剂量,例如1-3个剂量,例如1或2个剂量,例如一个剂量。这些剂量可以是约200-约1000mg,例如约200mg,例如约300mg,例如约305mg,例如约400mg,或例如约800mg的KAF156(作为游离碱)。

[0057] 例如,提供了治疗药盒,其包含1-5个剂量KAF156或其药学上可接受的盐,用于每日给药,其中所述剂量是约200-约1000mg,例如约200mg,例如约300mg,约350mg,例如约400mg或例如约800mg KAF156(作为游离碱)。

[0058] 在一些上述的方法中,治疗方案,药盒,用途和药物组合物,咪唑哌嗪例如KAF156或其药学上可接受的盐与另一种抗疟药,例如本苄醇一起给药。

[0059] 根据本发明,治疗,例如KAF156或KAF156与另一种抗疟药的组合应当在至少6-7天(大约3个寄生虫生命周期)的时间段内提供足够的杀寄生虫血清水平,以治愈病人。

[0060] 因此,提供了药物组合,其包含i) 咪唑哌嗪,例如KAF156或其药学上可接受的盐,

例如KAF156,和ii) 另一种抗疟药,例如本苄醇。

[0061] 在一些实施方式中,提供了包含KAF156和ii) 另一种抗疟药的药物组合,,用于预防或治疗疟疾,其中每日以约200mg-约1000mg,例如约200mg-约900mg,例如约200mg-约800mg,例如约200mg-约600mg,例如约200mg-约500mg,例如约200mg-约350mg,例如约200mg-约300mg,例如约250mg-约500mg,例如约250mg-约450mg,例如约250mg-约350mg,例如约200mg-约400mg,例如300mg-约400mg的剂量施用KAF156(作为游离碱)。

[0062] 例如,提供了药物组合,其包含i) KAF156的每日剂量,和ii) 另一种抗疟药,用于预防或治疗疟疾,其中KAF156(作为游离碱)的剂量是约200mg,约250mg,约300mg,约350mg,约400mg,约450mg,约500mg,约550mg,或约800mg。

[0063] 在一些实施方式中,第二抗疟药选自氯胍、氯丙胍、甲氧苄啶、氯喹、甲氟喹、本苄醇、阿托伐醌、乙胺嘧啶-磺胺多辛、乙胺嘧啶-氨苯砒、卤泛曲灵、奎宁、奎尼丁、阿莫地喹、阿莫吡喹、磺酰胺、青蒿素、阿替夫林、蒿甲醚、青蒿琥酯、伯氨喹和咯萘啶。

[0064] 特别是,第二抗疟药是本苄醇。

[0065] 本苄醇可以是固态分散剂的形式。

[0066] 根据本发明,本苄醇每日以约400mg-1000mg,例如约400-约500mg,例如约900-约1000mg的剂量施用。例如,本苄醇每天以约480mg或约960mg的剂量施用。

[0067] 根据本发明,咪唑啉嗪,例如KAF156或药学上可接受的盐,例如KAF156可以在第二抗疟药例如本苄醇施用之前、同时或之后施用。

[0068] 本文所用术语“共同给予”或“组合给予”等指包括将i) 咪唑啉嗪例如KAF156或其药学上可接受的盐,例如KAF156和ii) 第二抗疟药,例如本苄醇,给予单个患者,并会包括不需要相同给药途径或相同时间给予的这些药物的治疗方案。

[0069] 本文所用术语“药物组合”指由多于一种活性成分混合或组合产生的产物且包括所述活性成分的固定和不固定组合。术语“固定的组合”指将活性成分,即咪唑啉嗪和第二抗疟药,例如KAF156和本苄醇以单一实体或剂量的形式同时给予患者。术语“不固定的组合”指将活性成分,即咪唑啉嗪和第二抗疟药,例如KAF156和本苄醇以单独实体同时、并行(concurrently)或依次给予患者,没有具体时间限制,其中所述给药在患者体内产生治疗有效水平的这两种化合物。

[0070] 通常咪唑啉嗪,例如KAF156或其药学上可接受的盐通过任何本领域已知的常用和可接受的模式给药。

[0071] 咪唑啉嗪,例如KAF156可以作为药物组合物通过任何常规途径给予,特别是肠内给予,例如口服,例如以片剂或胶囊的形式,或肠胃外给予,例如以注射溶液或悬液的形式,局部给予,例如以洗剂、凝胶、软膏或乳膏的形式,或以鼻用或栓剂的形式。包含咪唑啉嗪,例如KAF156(可任选与第二抗疟药例如本苄醇组合),并联合至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物可以常规方式通过混合、造粒或包衣法制得。例如,口服组合物可以是包括咪唑啉嗪例如KAF156以及如下组分的片剂或明胶胶囊:a) 稀释剂,例如,乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素和/或甘氨酸;b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂还有c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要,则还有d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐、或泡腾混合物;和/或e) 吸收剂、着色剂、调味剂和甜味剂。可

注射组合物可以是等渗水溶液或悬液,并且栓剂可以由脂肪乳剂或悬浮液制备。该组合物可以是灭菌的和/或含有佐剂,如防腐剂,稳定剂,润湿剂或乳化剂,溶液促进剂,调节渗透压的盐和/或缓冲液。另外,其还可以含有其它有治疗价值的物质。用于透皮施用的合适制剂包含有效量的本发明的化合物和运载体。运载体可包括可吸收的药理学上可接受的溶剂,以帮助穿透宿主皮肤。例如,经皮装置为含背衬部件的绷带形式、含所述化合物和任选运载体的储器、以受控且预定的速率长期递送所述化合物到宿主皮肤的任选速率控制屏障、以及将所述设备固定在皮肤上的工具或手段。也可使用基质经皮制剂。适合局部施用(例如,向皮肤和眼睛施用)的制剂优选本领域熟知的水性溶液、软膏、乳膏或凝胶。这类制剂可以包含增溶剂、稳定剂、张度增强剂、缓冲液和防腐剂。

[0072] 根据本发明,本苄醇可制备成固体分散体。术语固体分散体指活性分子在惰性载体中的固态分散体,其通过溶剂、融化或溶剂-融合法制备。

[0073] 可用不同方法,例如溶剂蒸发、喷雾干燥、融化挤出,流式床造粒技术,溶剂蒸发,使用聚合物,融化冷却等制备所述组合物。本领域技术人员已知可使用的技术,如在以下中所述:Gahoi等(Int. J Pharm Sci. Rev. Res. 8 (2), 170-175. 2011), Balaji等(International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 卷6第2期, 2014), Fule等(Int. J. drug del. 4, 2012, 95-106)。固态分散体可与其他赋形剂进一步混合,可配制成胶囊或片剂剂型。可使用的赋形剂包括例如泊洛沙姆188(例如比药物量大,例如比药物药量高4倍);泊洛沙姆407、PEG800、Solutol、Gelucire、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)(例如PVP K30)或碱性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物(例如Eudragit EPO)。优选本苄醇的固体分散体包含选自下组的赋形剂:Solupus、Eudragit EPO、PVP K30及其混合物,例如选自下组:Eudragit EPO、PVP K30及其混合物。

[0074] 术语固体分散体指由至少两种不同成分(通常是亲水性基质和疏水性药物)组成的一组固态产物。本文描述了用亲水载体,例如聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮,PVP)、聚乙二醇(PEG6000)、表面活性剂如Tween-80、泊洛沙姆、和月桂基硫酸钠(SLS)制备固体分散体。

[0075] 根据本发明,可将本苄醇制成微乳液,例如,如Patel (DARU J. Pharm. Sci, 21 (27), 2013)中所述。

[0076] 根据本发明,本苄醇可以是无定形态。

[0077] 根据本发明,提供了药物组合,其包含约200mg KAF156(作为游离碱),和约400-500mg本苄醇(作为游离碱),例如约480mg本苄醇(作为游离碱)以每日给药。

[0078] 根据本发明,提供了药物组合,其包含约300mg或350mg的KAF156(作为游离碱),和约400-500mg本苄醇(作为游离碱),例如约480mg本苄醇(作为游离碱)以每日给药。

[0079] 根据本发明,提供了药物组合,其包含约400mg KAF156(作为游离碱),和约400-500mg本苄醇(作为游离碱),例如约480mg本苄醇(作为游离碱)以每日给药。

[0080] 根据本发明,提供了药物组合,其包含约800mg KAF156(作为游离碱),和约400-500mg本苄醇(作为游离碱),例如约480mg本苄醇(作为游离碱)以每日给药。

[0081] 根据本发明,提供了药物组合,其包含约200mg KAF156(作为游离碱),和约900-1000mg本苄醇(作为游离碱),例如约960mg本苄醇(作为游离碱)以每日给药。

[0082] 根据本发明,提供了药物组合,其包含约300mg或350mg的KAF156(作为游离碱),和约900-1000mg本苄醇(作为游离碱),例如约960mg本苄醇(作为游离碱)以每日给药。

[0083] 根据本发明,提供了药物组合,其包含约400mg KAF156(作为游离碱),和约900-1000mg本苋醇(作为游离碱),例如约960mg本苋醇(作为游离碱)以每日给药。

[0084] 根据本发明,包含KAF156和本苋醇(例如如上所述)的药物组合是固定剂量组合。在该固定剂量组合中,本苋醇可配制成固体分散制剂。

[0085] 应理解,本文所述的实施例和实施方式仅用于说明目的,本领域技术人员应了解据此作出的各种修饰或改变,且它们包括在本申请的主旨和权益以及所附权利要求书的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请通过引用全文纳入本文以用于所有目的。

实施例

[0086] 实施例1:本苋醇固体分散体胶囊组合物

成分	mg/单位%	重量/重量%
本苋醇原料药	75.000	18.75
聚乙烯吡咯烷酮 K30	120.000	26.25
Eudragit EPO	105.000	26.25
交联羧甲基纤维素钠	64.000	16.00
[0087] 微晶纤维素	30.000	7.50
泊洛沙姆 188	15.000	3.75
胶态二氧化硅	4.000	1.00
硬脂酸镁	2.000	0.50
总胶囊装填	400.000	00.00

[0088] 实施例2:本苋醇固体分散体 (SD) 胶囊组合物

成分	mg/单位	重量/重量%
本苋醇原料药	75.000	18.75
聚乙烯吡咯烷酮K30	120.000	30.00
Eudragit EPO	105.000	26.25
交联羧甲基纤维素钠	64.000	16.00
微晶纤维素	30.000	7.50
胶态二氧化硅	4.000	1.00
硬脂酸镁	2.000	0.50
总胶囊装填	400.00	100.00

[0090] 实施例1和2的组合物在存在或不存在表面活性剂时,在pH1和pH2下都显示了显著更高的溶解度。

[0091] 实施例3:本苋醇微乳液组合物

成分	mg/单位	重量/重量%
本苋醇原料药	150.000	10.00
油酸	596.700	39.78

Cremophore EL	596.700	39.78
柠檬酸三乙酯	149.100	9.94
丁基化羟基甲苯	7.500	0.50
总计	1500.000	100.00

[0093] 如下表所示,作为稳定剂存在的0.5%水平的丁基化羟基甲苯使得微乳液的稳定性显著改善,以本苄醇第四步杂质水平下降为证。

[0094] 微乳液4周时的稳定性数据

条件	具有丁基化羟基甲苯的微乳液		不含丁基化羟基甲苯的微乳液	
	测定(%)	本苄醇 第四步(%)	测定(%)	本苄醇 第四步 (%)
初始	101.9	0.18	103.6	0.00
5°C	87.5	0.00	75.4	27.42
25°C, 60% R.H	94.4	0.00	62.5	32.24
50°C, 75% R.H	74.6	0.22	59.7	19.04

[0096] 实施例4

[0097] 在雄性比格犬中用常规片剂(组成/方法与 Coartem®类似)和微乳液评估固体分散体胶囊制剂的生物利用率。

[0098] 犬中测试的制剂

制剂 150mg 给药的剂量信息

片剂¹ 本苄醇 150mg 片剂

[0099]

固体分散体胶囊² 本苄醇 7mg HGC(要施用 2 个胶囊)

微乳液 本苄醇 10% w/w 微乳液(1.5g 微乳液包含 150mg 本苄醇)

[0100] ¹与 Coartem®相似的组成/方法

[0101] ²对应于实施例2的组合物。

[0102] 该研究的血浆概况和药代动力学参数(下表)显示来自固体分散体胶囊和微乳液的本苄醇暴露相对于传统片剂几乎分别高4倍和9倍。本苄醇-SD胶囊具有改善的吸收概况和降低的食物效应,实现了允许每日一次方案的暴露。

[0103] 犬类研究的本苄醇药代动力学(PK)数据:

[0104]

制剂	C _{max} (ng/ml)	AUC _{LAST} (μg · h/ml)	AUC _{inf} (μg · h/ml)	T _{max} (h)
片剂	1580 ± 491	10.2 ± 7.8	14.8 ± 4.65	4 (2-4)
固体分散体胶囊 ¹	3380 ± 2380	41.7 ± 31.6	43.1 ± 32.7	6 (4-6)
微乳液	9720 ± 4000	89.1 ± 46	91.3 ± 46.7	4 (2-4)

[0105] ¹对应于实施例2的组合物。

[0106] ²对应于实施例3的组合物。

[0107] 实施例5

[0108] 以随机化开放标签的依次两部分研究在健康志愿者中评估上述实施例1和2中的两种SD胶囊变体(都含有无定形的本苄醇)的药代动力学。在第一部分,在三个平行集合中在禁食条件下单剂给予480mg后,将两种SDF的相对生物利用率与传统制剂(120mg传统片

剂)比较。

[0109] 在约12个来自每一集合的个体完成研究(第12天)后进行期中内部观察,以确定本芬醇SD胶囊变体是否符合方案的特定条件(增强的本芬醇生物利用率>4倍),以继续进入第二部分。

[0110] 在第二部分,5周清除期后,对相同个体以1:1重新分配到480mg食物效应分组或更高剂量的分组(960mg剂量)。给药后,跟踪个体12天(第53-64日),然后在第71天(大约)进行研究最终(EOS)访问。

[0111] 对于禁食处理,在给予研究药物之前不给予个体食物或液体(除了水)至少10小时,然后在给药后继续禁食至少4小时。对于进食处理,对个体提供高脂肪早餐(总共916卡路里,其中178、241和497卡路里分别来自蛋白质、碳水化合物和脂肪)。给予食物并在30分钟内摄取,进食完毕后5分钟内给予研究药物。所有剂量都伴以180-240ml给水。

[0112] 研究人群包括体重至少为50kg (BMI在18.0-30.0kg/m²)的健康男性个体。总共49名男性(18-44岁)随机分成研究的第一部分,其中16人继续进入研究的第二部分。

[0113] 药代动力学(PK)评估:

[0114] 直接静脉穿刺或用插入前臂静脉的留置导管采取全部血样。获得PK样品并在所有对象中的所有剂量水平下评估。在给药前和给药后1、2、4、5、6、8、10、12、24、36、48、72、120、168、216、和264小时收集用于本芬醇PK分析的血样。

[0115] 通过验证的液相层析质谱(LC-MS/MS)法,使用50ng/ml的较低定量极限(LLOQ)测定本芬醇浓度。简单说,生物分析法由如下组成:人血浆样品的蛋白沉淀然后固相提取,和在多重反应监测(MRM)正模式下通过LC-MS/MS使用电喷雾离子化(ESI)作为离子化技术分析稀释的样品。使用10μL人血浆,定量的线性范围下限和上限分别是50.0ng/ml和20000ng/ml。人血浆中的本芬醇在室温下稳定44小时;在小于等于-70℃时为9个月;在≤-70℃下经历三个冻融循环。提取物在自动进样器中8℃时稳定100小时。稳定性数据可以覆盖全部研究样品的采样到分析的时间段。对于8个校正浓度(50,100,200,500,2000,5000,16000和20000ng/mL),偏差对于全部浓度都在±15.0%的范围内,除了对于LLOQ(50ng/ml)为±20.0%的范围内。对于质控样品(150ng/mL,2500ng/mL和15000ng/mL),偏差对于至少2/3的个体值都在±15.0%的范围内。

[0116] LLOQ以下的浓度被认为是药代动力学分析的“0”。通过Phoenix WinNonlin(6.4版)内的非房室分析从血浆浓度-时间数据确定以下药代动力学参数: C_{max} , T_{max} , AUC_{0-72h} , AUC_{last} , AUC_{INF} , $T_{1/2}$, V_z/F 和 CL/F 。用线性梯形规则进行AUC计算。

[0117] 统计方法:

[0118] 样本规模:第1部分:36个对象(每个集合12个)具有来自每个集合的完整数据,从而能准确检测至少1.5倍的变化。对于1.5到5.0倍改变的观察比例,对于原始药代动力学参数比(AUC_{inf} , AUC_{last} 和 C_{max} ,基于对数转换)的预测的90%置信区间是:1.5(1.08,2.09),2.0(1.44,2.78),3.0(2.15,4.18),4.0(2.87,5.57),5.0(3.59,6.96),对差异使用历史数据。在第二部分,在计算样本大小时不考虑正式统计学计算。

[0119] 使用线性效应模型,用处理作为固定效应,单独分析对数转换的原始药代动力学参数 C_{max} , AUC_{last} 和 AUC_{inf} 。反向转换处理差异的估计平均值和90%置信区间,以获得几何平均比例和比例的90%置信区间,其报道为代表SD制剂变体-1对常规片剂和SDF变体-2对常

规片剂的相对生物利用率。

[0120] 为了比较评估更高单剂960mg相对于480mg单剂的药代动力学,用固定效应模型和处理以及个体作为固定效应比较了对数转化的原始药代动力学参数(C_{max} , AUC_{last} 和 AUC_{inf})。反向转换处理差异的估计平均值和90%置信区间,以获得几何平均比例和比例的90%置信区间,其报道为代表960mg单剂强度的SD制剂暴露,以480mg剂量作为参照。

[0121] 对对数转换的原始药代动力学参数(C_{max} , AUC_{last} 和 AUC_{inf})评估了禁食和进食处理之间的食物效应的探索性评价,用固定效应模型和处理以及个体作为固定效应。反向转换处理差异的估计平均值和90%置信区间,获得几何平均值比例和比例的90%置信区间,报道成代表相对于禁食条件的进食条件下的相对生物利用率。

[0122] 结果:

[0123] 图1公开了本苋醇在禁食条件下作为常规片剂、SDF变体-1和SDF变体-2以480mg剂量单剂给药后的浓度时间概况。对应于图1的药代动力学参数总结如下表所示:

参数 (单位) #	集合 1 (480mg 常 规片剂, 禁 食) N=16	集合 2 (480mg SD 变体-1 胶 囊, 禁食) N=16	集合 3 (480mg SD 变体-2 胶囊, 禁食) N=16	集合 4 (480mg SD 变体-1 胶 囊, 进食) N=4	集合 6 (480mg SD 变体-2 胶 囊, 进食) N=4	集合 5 (960 mgSD 变体 -1 胶囊, 禁 食) N=4	集合 7 (960mg SD 变体-2 胶 囊, 禁食) N=4
C_{max} (ng/mL)	260 ± 143 [55.0] (n=16)	4790 ± 1680 [35.0] (n=16)	3780 ± 2130 [56.5] (n=16)	29700 ± 10900 [36.8] (n=3)	19800 ± 346 [1.7] (n=3)	8410 ± 3970 [47.2] (n=4)	7280 ± 2180 [30.0] (n=3)
AUC_{last} (h×µg/mL)	3.08 ± 2.66 [86.2] (n=16)	112 ± 48.9 [43.8] (n=13)	70.7 ± 50.6 [71.6] (n=15)	568 ± 183 [32.3] (n=4)	477 ± 76.2 [16.0] (n=3)	187 ± 117 [62.4] (n=3)	121 ± 77.6 [64.2] (n=4)
AUC_{inf} (h×µg/mL)	7.15 ± 2.27 [31.7] (n=6)	117 ± 48.6 [41.6] (n=15)	82.2 ± 50.8 [61.8] (n=15)	599 ± 206 [34.3] (n=4)	496 ± 66.2 [13.3] (n=4)	219 ± 113 [51.8] (n=4)	129 ± 83.5 [64.8] (n=4)
[0124] AUC_{0-24h} (h×µg/mL)	2.80 ± 1.89 [67.3] (n=16)	57.6 ± 22.9 [39.7] (n=16)	42.8 ± 24.9 [58.0] (n=16)	290 ± 96.7 [33.4] (n=4)	261 ± 21.3 [8.2] (n=4)	107 ± 52.0 [48.8] (n=4)	71.9 ± 38.9 [54.1] (n=4)
AUC_{0-72h} (h×µg/mL)	3.51 ± 2.74 [77.9] (n=16)	87.1 ± 35.6 [40.8] (n=16)	61.8 ± 37.3 [60.3] (n=16)	435 ± 142 [32.7] (n=4)	388 ± 39.7 [10.2] (n=4)	162 ± 81.0 [50.1] (n=4)	104 ± 60.0 [57.7] (n=4)
T_{max} (h)	6.00 (5.00-10.0) (n=16)	6.00 (6.00-10.0) (n=16)	6.00 (6.00-10.0) (n=16)	6.00 (6.00-8.00) (n=3)	8.00 (5.00-8.03) (n=3)	8.00 (6.00-10.0) (n=4)	6.00 (6.00-10.0) (n=3)
$T_{1/2}$ (h)	14.2 ± 5.17 [36.5] (n=6)	76.5 ± 27.3 [35.6] (n=15)	53.0 ± 38.3 [72.2] (n=15)	73.7 ± 15.5 [21.0] (n=4)	94.2 ± 30.2 [32.0] (n=4)	115 ± 46.7 [40.6] (n=4)	58.1 ± 44.8 [77.2] (n=4)
CL/F (L/h)	71.9 ± 18.4 [25.5] (n=6)	5.53 ± 4.72 [85.3] (n=15)	7.95 ± 4.52 [56.8] (n=15)	0.869 ± 0.266 [30.6] (n=4)	0.980 ± 0.121 [12.4] (n=4)	5.37 ± 2.60 [48.5] (n=4)	10.9 ± 7.66 [70.3] (n=4)
Vz/F (L)	1360 ± 259 [19.0] (n=6)	500 ± 190 [38.1] (n=15)	444 ± 120 [27.0] (n=15)	88.2 ± 12.2 [13.8] (n=4)	135 ± 54.3 [40.4] (n=4)	824 ± 366 [44.4] (n=4)	625 ± 133 [21.3] (n=4)

[0125] n=在参数内具有非-缺失值的个体数。

[0126] #全部数值表示成平均数±SD[CV%](n),除了 T_{max} 表示成中值(范围)。

[0127] 不受制剂所限,本苋醇的吸收中值 T_{max} 为6小时,存在少许初始延迟时间。

[0128] SD制剂变体-1和变体-2相对于常规片剂(参照)的 C_{max} , AUC_{last} 和 AUC_{inf} 的几何平均比例和90%CI如下表所示:

参数	处理	校正		处理比较		
		N*	几何平均	比较	几何平均比	(90% CI)
AUC _{inf} (h×μg/mL)	集合 1	6	6.90			
	集合 2	15	104.46	集合 2 vs 集合 1	15.15	(9.79, 23.44)
	集合 3	15	70.12	集合 3 vs 集合 1	10.17	(6.57, 15.73)
AUC _{last} (h×μg/mL)	集合 1	16	2.02			
	集合 2	13	97.47	集合 2 vs 集合 1	48.19	(26.02, 89.23)
	集合 3	15	49.07	集合 3 vs 集合 1	24.26	(13.41, 43.90)
C _{max} (ng/mL)	集合 1	16	224.50			
	集合 2	16	4376.88	集合 2 vs 集合 1	19.50	(13.12, 28.97)
	集合 3	16	3014.73	集合 3 vs 集合 1	13.43	(9.04, 19.96)

[0130] 使用线性混合效应模型,用处理(集合)作为固定效应,单独分析对数转换的原始药代动力学参数C_{max},AUC_{last}和AUC_{inf}。

[0131] n*=具有非-缺失值的个体数。

[0132] 参照:集合1:480mg常规片剂(禁食)

[0133] 测试-1:集合2:480mg SD变体-1胶囊(禁食)

[0134] 测试-2:集合3:480mg SD变体-2胶囊(禁食)

[0135] 来自两种SD制剂的本苄醇吸收的速度和程度相对于常规制剂显著增强。SD制剂变体-1的C_{max}是47.9μg/ml。在禁食条件下,SD制剂变体-1和SD制剂变体-2的C_{max}相对于常规制剂分别高约19倍和约13倍。

[0136] 来自SD制剂变体-1和变体-2的本苄醇生物利用率(通过AUC_{last})相对于常规制剂增加达约48倍和约24倍。

[0137] 另外,两种变体在480mg和960mg剂量之间显示正食物效果和小于成比例的暴露增加。SD制剂在生物利用率上显示可观的增加,而无需给予富含脂肪的食物。

[0138] 结果显示SD制剂很大程度地提高了本苄醇生物利用率。

[0139] 实施例6

[0140] 研究设计如下表所示。为了刺激胃分泌,每只动物(犬)在测试物给药前约60分钟接受单剂6μg/kg的五肽胃泌素肌肉内注射。每次治疗之间的清除时间约为7-8天。

阶段/组	雄性 动物数	测试物	给药 途径	目标剂量水平 (mg/动物)	目标剂量体积 (ml/动物)
1/1	3	本苄醇悬浮液(更新的变体 SD)	口服	150 ^a	40
2/1	3	本苄醇-SDF 小囊和 KAF156 片剂 (FCT)	口服	15 ^b 和 100 ^c	5 ^{bd} 和 1 ^{cf}
3/1	3	本苄醇-SDF 胶囊	口服	150 ^c	2 ^{eg}
4/1	3	本苄醇-SDF 小囊	口服	15 ^b	5 ^{bd}
5/1	3	KAF156 胶囊(FCT)	口服	100 ^c	1 ^{cf}

[0142] ^a本苄醇悬液剂量为600mg(含有25%药物负载),40ml/只动物或150mg/动物本苄

醇。

[0143] ^b本芬醇-SD小囊悬液剂量为3.37g(含有17.78%药物负载)/199ml载体(或16.9mg/ml),将以3mg/ml(LUM566)、15mg/kg和5ml/kg给药。

[0144] ^cKAF156的剂量将是100mg(1x100 mg)。

[0145] ^d单位为ml/kg。

[0146] ^e本芬醇的剂量将是150mg(2x75 mg胶囊)。

[0147] ^f单位是片/只动物。

[0148] ^g单位是胶囊/只动物。

[0149] 本芬醇的药代动力学如下表所示:

[0150] 上表以及图2A和2B所示结果显示了当与KAF156一起给药时,本芬醇暴露增加约1.5倍。

[0151] 出乎意料地,当和LUM-SD制剂一起给药时,KAF156暴露也增加了2-3倍(平均)(见图3A和3B,以及下表)。

KAF156	2 期(联合)		5 期(单独)	
	平均	SD	平均	SD
[0152] T _{1/2} (h)	31.0	8.6	33.2	6.5
T _{max} (h)	3.3*	4.0	1.0	0.0
C _{max} (ng/ml)	1204	465	451	213
AUC _{last} (h*ng/mL)	36710	7382	11632	5472
AUC _{inf} (h*ng/ml)	45360	5394	14435	6130

[0153] *在3只犬中,T_{max}分别是1,1,8小时。

KAF156	比例(2 期: 5 期)				
	犬 1	犬 2	犬 3*	平均	SD
[0154] C _{max}	2.6	2.5	3.3	2.8	0.4
AUC _{last}	2.7	2.9	5.2	3.6	1.4
AUC _{inf}	2.6	2.8	5.3	3.6	1.5

[0155] *犬3在第5期给药后呕吐,即可能有剂量损失

	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /D (ng/mL/mg)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{INF} (h*ng/mL)	AUC _{INF} /D (h*ng/mL/mg)
[0156] 2 期(SD 小囊与 KAF156 共同给药)	19.1 ± 7.4	4 ± 0	4110 ± 487	274 ± 32.5	36400 ± 6606	37317 ± 6425	2488 ± 428
4 期 (SD 小囊)	23.8 ± 9.2	3.3 ± 1.2	1910 ± 401	127 ± 26.7	24380 ± 11968	25443 ± 11816	1696 ± 788

[0157] 当KAF156与本芬醇共同给药时,本芬醇和KAF156的暴露都显著增加。

[0158] 实施例7:人群药代动力学模型

[0159] 一群KAF156的PK模型和一群LUM-SDF变体1的PK模型在Monolix 4.4.0中作为Monolix Suite 2016R1(Lixoft,巴黎,法国)的一部分执行,使用SAEM算法。在R-3.2.3中使用mlxR 3.1.0包的simulx功能进行模拟。用最终模型进行不同的给药方案模拟。用最终模型模拟了KAF156和LUM-SDF变体-1在不同组合方案中达500小时的单独PK概况。计算第6日和第7日的浓度的总结性统计,在第7日对于LUM-SDF变体-1具有200ng/ml以上浓度的病人

比例,在第6日和第7日对于KAF156具有58ng/ml以上浓度的病人比例, C_{max} , AUC_{inf} 。计算成功具有给定的LUM-SDF变体-1剂量水平的可能性,作为接受该给定剂量且第7日本苋醇血浆浓度高于200ng/ml的病人百分比;计算成功具有给定的KAF156剂量水平的可能性,作为接受该给定剂量且第6日KAF156血浆浓度高于58ng/ml的病人百分比。假定其成分为独立效应而没有任何协同效应,计算组合治疗成功可能性。

[0160] 对于不同组合方案的PK模拟,考虑个体间变异性;但不考虑残留变异性。使用随机效应的估计协方差矩阵(“Omega矩阵”)。对于模拟,未考虑参数不确定性,即使用模型参数的点估计。模拟考虑了体重效应。对于这些模拟假定剂量成比例。假设KAF156和本苋醇之间成分为独立效应而没有任何协同效应,计算组合治疗成功可能性,为 $p_{tot} = 1 - (1 - p_1)(1 - p_2)$,其中 p_1 是KAF156的成功可能性, p_2 是本苋醇的成功可能性。

[0161] 结果:暴露和治疗成功可能性的模拟结果分别如下表A和B所示:

[0162] 表A:KAF156和本苋醇以及组合治疗的模拟暴露:

剂量/方案	本苋醇第7天, 浓度, ng/mL	KAF156 第6天, 浓度, ng/mL	组合治疗成功可能性
KAF156 400 mg + LUM-SDF 960 mg QD 1 天	162 [73 - 387]	32 [13 - 81]	45%
KAF156 800 mg + LUM-SDF 960 mg QD 1 天	162 [73 - 387]	63 [26 - 162]	72%
KAF156 400mg + LUM-SDF 960 mg QD 2 天	358 [160 - 859]	80 [34 - 195]	97%
KAF156 200 mg + LUM-SDF 480 mg QD 3 天	383 [173 - 888]	75 [33 - 178]	97%
KAF156 400 mg + LUM-SDF 480 mg QD 3 天	383 [173 - 888]	150 [65 - 356]	100%

[0164] KAF156 400 mg + LUM-SDF 960 mg QD 3 天	602 [267 - 1439]	150 [65 - 356]	100%
--	------------------	----------------	------

[0165] 表B-治疗成功可能性:

剂量/方案	LUM-SDF 单独	KAF156 单独	组合治疗成功可能性
KAF156 400 mg + LUM-SDF 960 mg QD 1 天	34%	16%	45%
KAF156 800 mg + LUM-SDF 960 mg QD 1 天	34%	57%	72%
KAF156 400 mg + LUM-SDF 960 mg QD 2 天	89%	72%	97%
KAF156 200 mg + LUM-SDF 480 mg QD 3 天	91%	70%	97%
KAF156 400 mg + LUM-SDF 480 mg QD 3 天	91%	97%	100%
KAF156 400 mg + LUM-SDF 960 mg QD 3 天	98%	97%	100%

[0167] 模拟提示在禁食条件下,KAF156和LUM-SDF组合的3天剂量和2天剂量具有较高的成功可能性(至少97%)。高单剂方案KAF156 800mg+LUM-SDF 960mg QD 1天具有较低的成功可能性(72%),低单剂方案KAF156 400mg+LUMSDF 960mg QD 1天亦然(45%)。

[0168] 实施例8:无并发症的恶性疟原虫疟疾确诊成人和儿童中的开放标签、随机化、平行组研究

[0169] 该研究设置成两部分的顺序设计。

[0170] A部分:

[0171] 约325名男性和女性成人/青少年患者(≥ 12 岁,和 ≥ 35.0 kg)参加了研究的A部分。

[0172] 在筛选时,将合格的病人随机分入七个集合之一,即6个KAF156和LUM-SDF(固态分散制剂)剂量组合和一个对照分组,比例为2:2:2:2:2:2:1。

[0173] 第1组:施用KAF156 400mg和LUM-SDF 960mg每天一次(QD),共1天。

[0174] 第2组:施用KAF156 800mg和LUM-SDF 960mg每天一次(QD),共1天。

[0175] 第3组:施用KAF156 400mg和LUM-SDF 960mg每天一次(QD),共2天。

[0176] 第4组:施用KAF156 200mg和LUM-SDF 480mg每天一次(QD),共3天。

[0177] 第5组:施用KAF156 400mg和LUM-SDF 480mg每天一次(QD),共3天。

[0178] 第6组:施用KAF156 400mg和LUM-SDF 960mg每天一次(QD),共3天。

[0179] 第7组:Coartem®一日两次(BID),共3天(如每个产品标签上的剂量)。

[0180] 通过PCR校正的准确临床和寄生虫学反应(ACPR)测定感染。在第15、29和43天(即给药后第14、28和42天)进行PCR-未校准的ACPR,在第15天和43天(即给药后第14天和42天)进行PCR-校正的ACPR。将测定第15天,29天和43天时的复发和重复感染的发生率,以及寄生虫和发热清除时间(PCT和FCT)。将估计在治疗后12、24和48小时具有寄生虫血症的病人比例。

[0181] B部分:

[0182] 将患有未有并发症的恶性疟原虫疟疾的大约达175名儿童(2到<12岁,≥10.0kg)随机编成多达三个KAF156和LUM-SDF剂量组合和对照分组,比例为2:1(每个KAF156和LUM-SDF剂量组合两个病人,对照1个病人)。

[0183] 合格的病人参与如下达4个剂量组中的一个,即三个调查药物给药分组和一个对照分组集合中的1个。通过类似于Coartem®的调节,根据儿童体重调节给药剂量。

[0184] -KAF156和LUM-SDF:最多3个集合,根据A部分-Coartem® BID3天的结果进行选择。

[0185] 最初,6到<12岁范围内的4-6名儿童参与B部分以确认KAF156和LUM-SDF PK/药物暴露与A部分是否一致,对于剂量的假定在这些集合中是否正确。确认这些儿童中的药物暴露以后,其它病人也将加入到研究的B部分中。

[0186] 研究设计、程序和评估在部分A和部分B中是相同的。

[0187] 纳入标准:

[0188] 合格纳入该研究的病人需符合以下全部条件:

[0189] 人口统计:

[0190] A部分:≥12岁的男性和女性患者,体重≥35.0kg

[0191] B部分:在青少年和成人患者中确定效果/耐受剂量和方案后,纳入≥2岁和<12岁,体重≥10.0kg的男性和女性患者。

[0192] 健康状态:

[0193] 通过吉姆萨染色的厚和薄薄膜对恶性疟原虫的微生物学确认

[0194] 恶性疟原虫寄生虫血症在筛选时高于1000小于150000寄生虫/μL。

[0195] 腋温≥37.5℃或口腔/鼓膜/直肠温度≥38.3℃;或在先前24小时有相似的发热史(发热史必须有记载)

[0196] 对于可生育妇女进行未怀孕测试(WOCBP)

[0197] 排除标准:

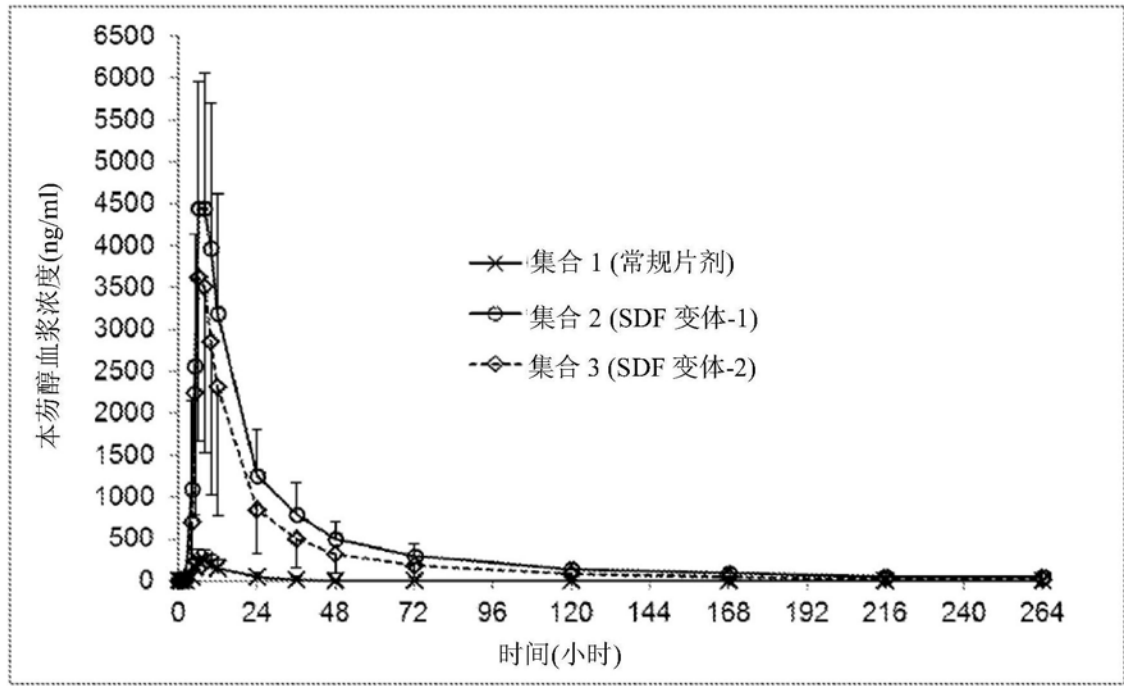
[0198] 符合任何以下标准的病人不能纳入该研究。

- [0199] 医药史和临床状态：
- [0200] 1. 混合寄生虫感染
- [0201] 2. 根据WHO 2015标准有严重疟疾的指征和症状,除非仅有高寄生虫血症的特征
- [0202] 3. 活性感染包括结核病
- [0203] 4. 伴有发热疾病的患者(例如伤寒热)
- [0204] 5. 有或目前有酒精误用/滥用的历史,定义为过去30天内有5或更多天中每一天一次饮用5或更多杯酒
- [0205] 6. 已知相关肝脏疾病,例如慢性肝炎、肝硬化、代偿性或未代偿性,乙肝或丙肝史,在过去3个月内有乙肝或甲肝接种免疫,
- [0206] 已知的胆囊或胆道疾病,急性或慢性胰腺炎
- [0207] 7. 任何确诊或怀疑的免疫抑制或免疫缺陷病症,包括人免疫缺陷病毒(HIV)感染
- [0208] 8. 严重营养不良(对于 ≥ 12 岁的患者,身体质量指数(BMI) < 16.0 ,对于 < 12 岁的儿童,低于中值标准化WHO参考体重的70%)
- [0209] 9. 严重呕吐,定义为在纳入研究之前24小时超过3次,或严重腹泻,定义为每天水泻次数超过3次
- [0210] 10. 怀孕或看护(哺乳)妇女
- [0211] 11. 性生活活跃且不愿意有效避孕的患者
- [0212] 12. 有可能怀孕的女性,定义为所有生理上可怀孕的女性,除非其在给药或研究期间采取高度有效的避孕措施
- [0213] 13. 活性十二指肠溃疡、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、慢性(即 > 2 周)使用非甾体消炎药(NSAID)
- [0214] 14. 需要矫正的电解质平衡的临床上的异常,例如高钾血症、高钙血症或高镁血症。
- [0215] 15. 贫血(血红蛋白水平 $< 8\text{g/dL}$)
- [0216] 16. 可能显著改变药物吸收、分布、代谢或排出,或可能妨碍病人参与研究的任何手术或医学状况。调查者应考虑患者的任何以下医疗历史和/或临床证据做出决定:
- [0217] $\text{AST/ALT} > 2\text{x}$ 正常范围的上限(ULN),无论总胆红素水平。
- [0218] $\text{AST/ALT} > 1.5$,且 $\leq 2\text{xULN}$,总胆红素 $> \text{ULN}$
- [0219] 总胆红素 $> 2\text{xULN}$,无论AST/ALT水平
- [0220] 17. 筛选时静息QTcF $> 450\text{ms}$ (男性),QTcF $> 460\text{ms}$ (女性)
- [0221] 18. 在不存在脱水的情况下,肌酸酐 $> 2\text{xULN}$ 。在脱水情况下,口腔或胃肠外补充水分后,肌酸酐应当 $< 2\text{xULN}$
- [0222] 19. 不管是否存在局部复发或转移的证据,在过去5年内治疗的或未治疗的任何器官系统(皮肤局部基底细胞癌或原位宫颈癌除外)的恶性肿瘤史。
- [0223] 20. 已知的慢性潜在疾病例如镰刀细胞病,和严重心脏、肾脏或肝脏损伤
- [0224] 21. 已知的活性或未受控的甲状腺疾病
- [0225] 22. 无法忍受口服给药(片剂和/或液体形式)干预物质
- [0226] 23. 在筛选的2个月内先前经历抗疟药治疗的患者
- [0227] 24. 在筛选的4周内使用过任何具有抗疟活性的抗生素

[0228] 25. 在招募时使用过其他调查药物,其在5个半衰期内,或在30天内或直到预期的药代动力学效应回到基线,选较长者。

[0229] 26. 服用方案禁止的药物的患者

[0230] 27. 先前参与过任何疟疾疫苗研究,或在其他情况下接受过疟疾疫苗。



集合 1: 480 mg 常规片剂 (禁食); 集合 2: 480 mg SDF 变体-1 胶囊 (禁食); 集合 3: 480 mg SDF 片剂-2 胶囊(禁食)

图1:本芬醇作为常规片剂或SDF变体-1和SDF变体-2在禁食条件下口服给予单剂480mg后的平均血浆浓度-时间概况(人类)

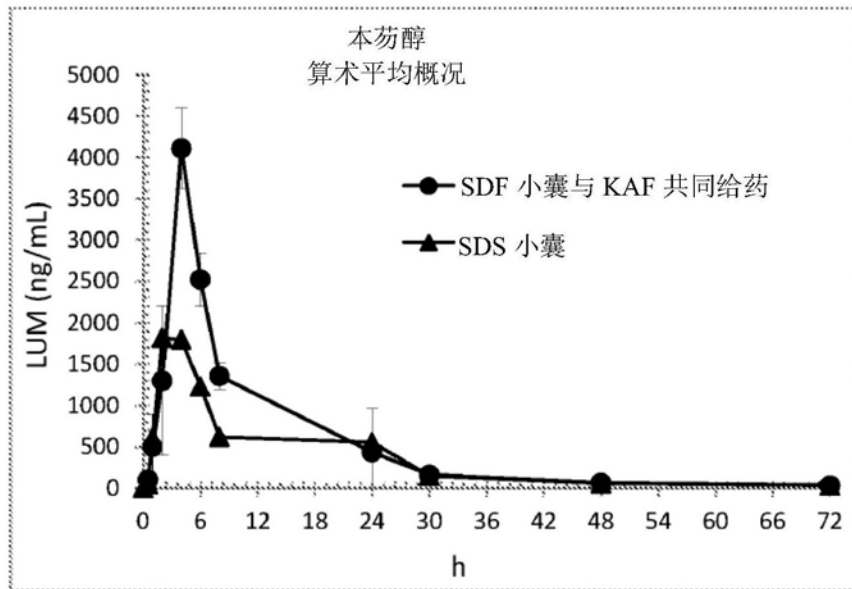


图2A

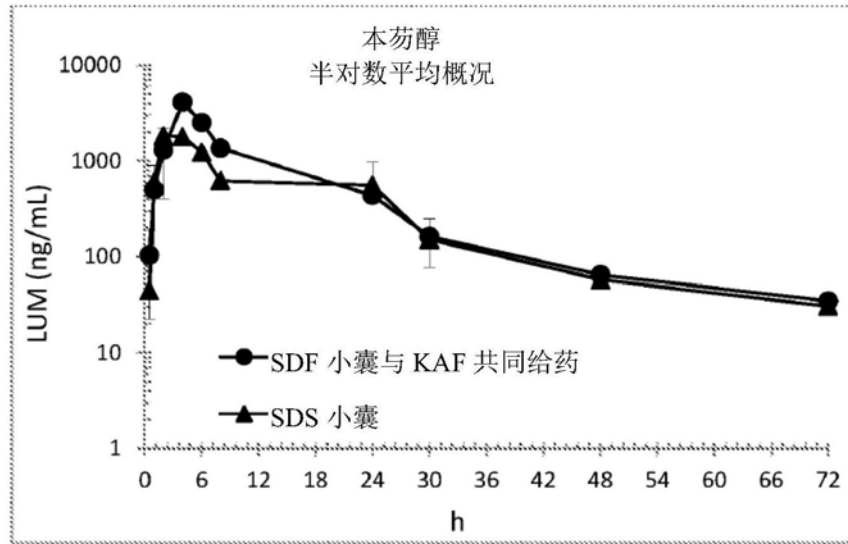


图2B

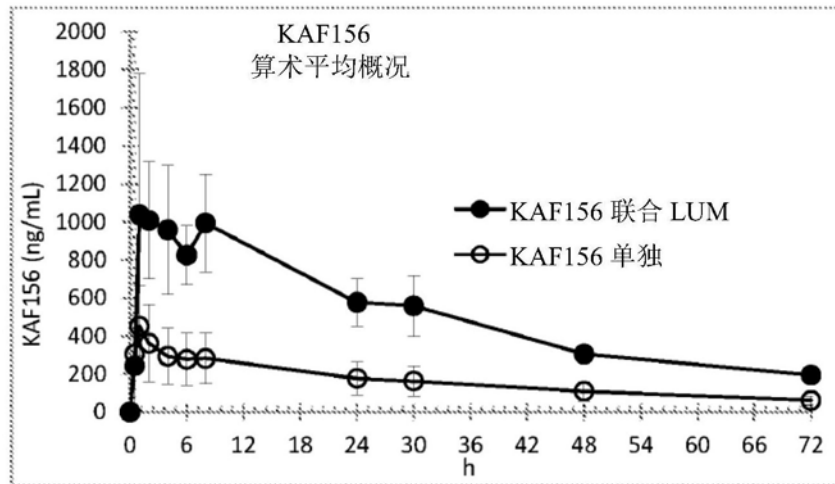


图3A

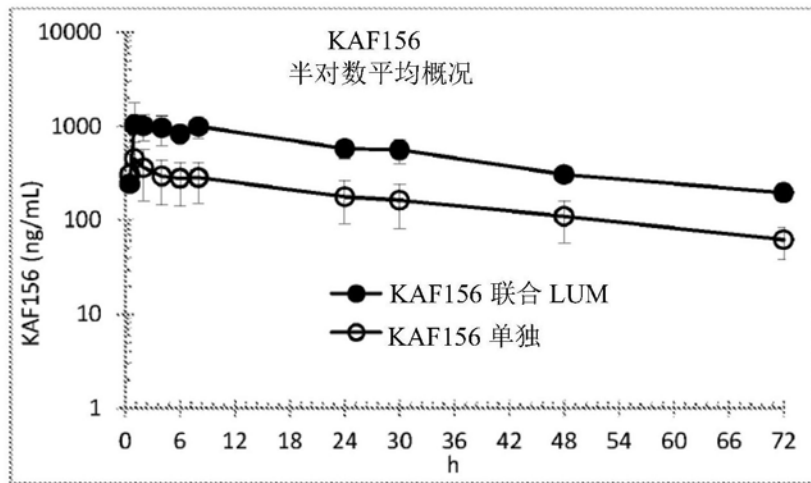


图3B