



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113384545 A

(43) 申请公布日 2021.09.14

(21) 申请号 202110377848.6

(22) 申请日 2013.11.14

(30) 优先权数据

61/726,893 2012.11.15 US

61/769,408 2013.02.26 US

(62) 分案原申请数据

201380070296.8 2013.11.14

(71) 申请人 因赛特公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 Y·倪 B·帕里克

K·耶勒斯瓦拉姆 (续)

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 21/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 27/14 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 5/14 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/14 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(续)

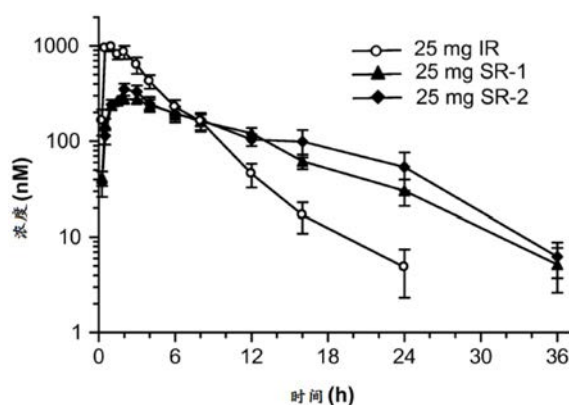
权利要求书1页 说明书26页 附图2页

(54) 发明名称

鲁索利替尼的缓释剂型

(57) 摘要

本发明涉及鲁索利替尼或其药学上可接受的盐的缓释制剂和剂型,它们可用于治疗詹纳斯激酶相关疾病,例如骨髓增生性病症。



[转续页]

[接上页]

(72) 发明人 S·埃里克森-维塔南
W·V·威廉斯

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(51) Int.Cl.

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

1. 一种缓释剂型,其包含至少一种活性成分,所述活性成分是鲁索利替尼或其药学上可接受的盐,其中所述鲁索利替尼或其药学上可接受的盐是以基于游离碱计约10mg至约60mg的量存在于所述剂型中。

2. 如权利要求1所述的缓释剂型,其中所述鲁索利替尼或其药学上可接受的盐是以基于游离碱计约25mg的量存在于所述剂型中。

3. 如权利要求1或2所述的缓释剂型,其中所述活性成分为鲁索利替尼磷酸盐。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度($C_{\max}$)为约700nM或更小。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度($C_{\max}$)为约200nM至约700nM。

6. 如权利要求1至3中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度($C_{\max}$)为约300nM至约400nM。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的达到血浆峰值浓度的平均时间($T_{\max}$)为约1.5小时或更长时间。

8. 如权利要求1至6中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的达到血浆峰值浓度的平均时间($T_{\max}$)为约1.5小时至约5小时。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度($C_{\max}$)与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率为约10或更小。

10. 如权利要求1至8中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度($C_{\max}$)与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率为约4或更小。

鲁索利替尼的缓释剂型

[0001] 本申请是申请日为2013年11月14日、申请号为201380070296.8 (国际申请号为PCT/US2013/070012)、名称为“鲁索利替尼的缓释剂型”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及鲁索利替尼(ruxolitinib)或其药学上可接受的盐的缓释制剂和剂型,它们可用于治疗詹纳斯(Janus)激酶相关疾病,例如骨髓增生性病症。

[0003] 发明背景

[0004] 鲁索利替尼((3R)-3-环戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈)是首个经FDA批准的詹纳斯激酶(JAK)抑制剂,并且是目前被批准用于治疗骨髓纤维化的唯一药物。Mascarenhas,J.等,Clin Cancer Res.,2012年6月1日;18(11):3008-14.,电子版2012年4月2日。所述化合物在临床上已被证实在患有骨髓纤维化的患者中有效减小脾脏体积并改善总症状评分。参见例如Verstovsek,S.等,"A double-blind,placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis,"N.Eng.J.Med.,2012年3月1日:366(9):799-807,所述文献以引用方式整体并入本文,它报导了用于骨髓纤维化的鲁索利替尼的3期临床试验(COMFORT-I研究)的结果。另参见Harrison,C.等,"JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis,"N.Eng.J.Med.,2012年3月1日:366(9):787-98,它报导了COMFORT-II研究的3期临床试验结果,所述文献以引用方式整体并入本文。

[0005] 迄今为止,所有公开的关于鲁索利替尼的人类临床数据都涉以速释制剂给药。然而,鲁索利替尼为BCS I类分子,具有快速口腔吸收和约3小时的短半衰期。参见Shi等,J.Clin.Pharmacol.,2012年6月;52(6):809-18.,电子版2011年5月20日。这些特性导致在人类受试者中产生高峰/谷血浆浓度比,致使最佳治疗需要每日多个剂量,并且潜在地造成患者依从性和不希望的副作用问题。

[0006] 鲁索利替尼疗法经常伴有血小板减少(血小板计数低)和贫血(血红蛋白低)的不良事件。血小板减少具有剂量依赖性并且被视为剂量限制性毒性作用。

[0007] 因此,需要新型并且经改进的鲁索利替尼制剂,所述制剂应不仅减轻患者的不良副作用,而且仍实现疗效,并且通过减少实现疗效所需的剂量数目而协助药物的施用。本文中所提供的缓释制剂有助于满足所述和其它需求。

发明概要

[0008] 本发明涉及包含至少一种活性成分的缓释剂型,所述活性成分为鲁索利替尼或其药学上可接受的盐,其中所述鲁索利替尼或其药学上可接受的盐以基于游离碱计约10mg至约60mg的量存在于所述剂型中。

[0009] 本发明还涉及一种在有需要的患者中治疗与JAK活性相关的疾病的方法,其包括将本发明的缓释剂型施用至所述患者。

[0010] 本发明还涉及以下方面:

[0011] 项1.一种缓释剂型,其包含至少一种活性成分,所述活性成分是鲁索利替尼或其药学上可接受的盐,其中所述鲁索利替尼或其药学上可接受的盐是以基于游离碱计约10mg至约60mg的量存在于所述剂型中。

[0012] 项2.如项1所述的缓释剂型,其中所述鲁索利替尼或其药学上可接受的盐是以基于游离碱计约25mg的量存在于所述剂型中。

[0013] 项3.如项1或2所述的缓释剂型,其中所述活性成分为鲁索利替尼磷酸盐。

[0014] 项4.如项1至3中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度($C_{\max}$)为约700nM或更小。

[0015] 项5.如项1至3中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度($C_{\max}$)为约200nM至约700nM。

[0016] 项6.如项1至3中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度($C_{\max}$)为约300nM至约400nM。

[0017] 项7.如项1至6中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的达到血浆峰值浓度的平均时间($T_{\max}$)为约1.5小时或更长时间。

[0018] 项8.如项1至6中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的达到血浆峰值浓度的平均时间($T_{\max}$)为约1.5小时至约5小时。

[0019] 项9.如项1至8中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度($C_{\max}$)与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率为约10或更小。

[0020] 项10.如项1至8中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度($C_{\max}$)与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率为约4或更小。

[0021] 项11.如项1至10中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的平均半衰期($t_{1/2}$)为从约3.5小时至约11小时。

[0022] 项12.如项1至10中任一项所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至人所产生的平均半衰期($t_{1/2}$)为从约4小时至约8小时。

[0023] 项13.如项1至12中任一项所述的缓释剂型,其中将单次剂量的所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均生物利用度($AUC_{0-\infty}$)为约3000nM*h至约4000nM*h。

[0024] 项14.如项1至12中任一项所述的缓释剂型,其中将单次剂量的所述剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均生物利用度($AUC_{0-\infty}$)为约3100nM*h至约3800nM*h。

[0025] 项15.如项1至12中任一项所述的缓释剂型,其包含一种或多种纤维素醚。

[0026] 项16.如项15所述的缓释剂型,其包含羟丙基甲基纤维素。

[0027] 项17.如项15所述的缓释剂型,其包含约10重量%至约30重量%的羟丙基甲基纤维素。

[0028] 项18.如项1至17中任一项所述的缓释剂型,其是呈片剂或胶囊形式。

[0029] 项19.如项1至18中任一项所述的缓释剂型,其包含基于游离碱计25mg的鲁索利替尼或其药学上可接受的盐,其中施用至患者所产生的平均鲁索利替尼血浆水平为约75nM至约500nM并持续至少约8小时。

[0030] 项20.如项19所述的缓释剂型,其包含基于游离碱计12重量%至13重量%的鲁索利替尼磷酸盐和19重量%至23重量%的一种或多种羟丙基甲基纤维素。

[0031] 项21.如项19所述的缓释剂型,其包含基于游离碱计12.2重量%的鲁索利替尼磷

酸盐以及20重量%或22重量%的一种或多种羟丙甲纤维素。

[0032] 项22.如项19至21中任一项所述的缓释剂型,其中施用至患者所产生的鲁索利替尼血浆水平为约75nM至约500nM并持续至少约8小时。

[0033] 项23.如项19至21中任一项所述的缓释剂型,其中施用至患者所产生的鲁索利替尼血浆水平为约75nM至约500nM并持续至少约12小时。

[0034] 项24.如项1至23中任一项所述的缓释剂型,其包含基于游离碱计25mg的鲁索利替尼磷酸盐,其中将所述剂型施用至患者持续至少16周所产生的平均基础血小板计数的平均减少不超过约 $100 \times 10^9/L$ 。

[0035] 项25.如项24所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至患者持续至少16周所产生的平均基础血小板计数的平均减少不超过约 $80 \times 10^9/L$ 。

[0036] 项26.如项24所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至患者持续至少16周所产生的平均基础血小板计数的平均减少不超过约 $60 \times 10^9/L$ 。

[0037] 项27.如项24所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至患者持续至少16周所产生的平均基础血小板计数的平均减少不超过约 $40 \times 10^9/L$ 。

[0038] 项28.如项1至27中任一项所述的缓释剂型,其包含基于游离碱计25mg的鲁索利替尼磷酸盐,其中将所述剂型施用至患者持续至少16周所产生的平均血红蛋白的平均减少不超过约15g/L。

[0039] 项29.如项28所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至患者持续至少16周所产生的平均血红蛋白的平均减少不超过约10g/L。

[0040] 项30.如项28所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至患者持续至少16周所产生的平均血红蛋白的平均减少不超过约8g/L。

[0041] 项31.如项28所述的缓释剂型,其中将所述剂型施用至患者持续至少16周所产生的平均血红蛋白的平均减少不超过约6g/L。

[0042] 项32.如项1至31中任一项所述的缓释剂型,其包含(1)鲁索利替尼磷酸盐或其药学上可接受的盐、(2)微晶纤维素、(3)羟丙甲纤维素、(4)乳糖一水合物、(5)胶态二氧化硅、(6)硬脂酸镁和(7)硬脂酸。

[0043] 项33.一种在有需要的患者中治疗与JAK活性相关的疾病的方法,其包括将如项1至32中任一项所述的剂型施用至所述患者,其中所述疾病选自自身免疫疾病、皮肤病症、同种异体移植排斥、移植物抗宿主疾病、多发性硬化、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、I型糖尿病、狼疮、炎性肠病、克罗恩氏病、重症肌无力、免疫球蛋白肾病、心肌炎、自身免疫性甲状腺病症、病毒性疾病、爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)病、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、HTLV 1、水痘-带状疱疹病毒(VZV)病、人乳头瘤病毒(HPV)病、癌症、骨髓增生性病症、炎性疾病、眼部炎性疾病、虹膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、结膜炎、呼吸道炎性疾病、上呼吸道炎性疾病、下呼吸道炎性疾病、炎性肌病、心肌炎、缺血再灌注或与缺血性事件有关的病症、由癌症引起或与癌症相关的厌食症或恶病质、由癌症引起或与癌症相关的疲劳、骨再吸收疾病或肥大细胞活化综合征。

[0044] 项34.如项33所述的方法,其中所述自身免疫疾病为大疱性皮肤病症。

[0045] 项35.如项34所述的方法,其中所述大疱性皮肤病症为寻常型天疱疮(PV)或大疱性类天疱疮(BP)。

[0046] 项36.如项33所述的方法,其中所述皮肤病症为特应性皮炎、银屑病、皮肤敏化、皮肤刺激、皮疹、接触性皮炎或过敏性接触性敏化。

[0047] 项37.如项36所述的方法,其中所述皮肤病症为银屑病。

[0048] 项38.如项33所述的方法,其中所述骨髓增生性病症(MPD)为真性红细胞增多症(PV)、自发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(PV后MF)、自发性血小板增多症后骨髓纤维化(ET后MF)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、高嗜酸性粒细胞综合征(HES)或系统性肥大细胞病(SMCD)。

[0049] 项39.如项38所述的方法,其中所述疾病为原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(PV后MF)、自发性血小板增多症后骨髓纤维化(ET后MF)、真性红细胞增多症(PV)或自发性血小板增多症(ET)。

[0050] 项40.如项38所述的方法,其中所述疾病为原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(PV后MF)、自发性血小板增多症后骨髓纤维化(ET后MF)。

[0051] 项41.如项33所述的方法,其中所述癌症为实体肿瘤、骨髓瘤、前列腺癌、肾癌、肝癌、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、卡波西肉瘤、卡斯尔曼病、胰腺癌、血液癌症、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、皮肤癌、皮肤T细胞淋巴瘤或皮肤B细胞淋巴瘤。

[0052] 项42.如项33所述的方法,其中所述骨再吸收疾病为骨质疏松症、骨关节炎、与激素失衡相关的骨再吸收、与激素疗法相关的骨再吸收、与自身免疫疾病相关的骨再吸收、或与癌症相关的骨再吸收。

[0053] 项43.如项33所述的方法,其中所述口服剂型是每日施用一次。

[0054] 附图简述

[0055] 图1示出了在禁食的健康人类受试者中以25mg速释或25mg缓释制剂的单次剂量施用后鲁索利替尼的血浆浓度比较图。

[0056] 图2示出了对COMFORT-I速释制剂研究与缓释研究中的脾脏体积应答者进行比较的图。

[0057] 图3示出了在COMFORT-I速释制剂研究与缓释研究中的总症状评分的比较图。

[0058] 图4示出了以25mg速释或25mg缓释制剂给药的MF患者的鲁索利替尼稳态血浆浓度的比较图。

[0059] 发明详述

[0060] 缓释剂型

[0061] 本发明尤其提供包含鲁索利替尼或其药学上可接受的盐作为活性成分的口服缓释剂型。所述剂型可含有基于游离碱计约10mg至约60mg、约10mg至约40mg、约20mg至约40mg或约20mg至约30mg的量的鲁索利替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述剂型含有基于游离碱计约10mg、约12.5mg、约20mg、约25mg、约30mg、约37.5mg、约40mg、约50mg或约60mg。在一些实施方案中,所述剂型含有基于游离碱计约25mg的鲁索利替尼。短语“基于游离碱计”表示所述剂型中鲁索利替尼或其盐的量仅基于鲁索利替尼游离碱的分子量来测量,即使当实际活性成分是具有不同于游离碱的分子量的鲁索利替尼盐时。举例来说,鲁索利替尼磷酸盐与游离碱的换算系数为0.7575。

[0062] 鲁索利替尼和其药学上可接受的盐的结构、制备以及表征描述于例如美国专利号

7,598,257和美国专利公开号2008/0312259中,所述专利各自以引用方式整体并入本文。在一些实施方案中,所述活性成分为鲁索利替尼的药学上可接受的盐,例如马来酸盐、硫酸盐或磷酸盐。在一些实施方案中,所述活性成分为鲁索利替尼磷酸盐(即鲁索利替尼的磷酸盐)。

[0063] 本发明的剂型包括鲁索利替尼或其药学上可接受的盐的缓释制剂。如本文中所使用,“缓释”是如本领域中通常所理解的那样使用,并且是指被设计成在口服后将所述活性成分缓慢释放到患者体内并且在相对较长的一段时间(例如约8小时至约24小时或更长时间内)内维持基本稳定的治疗上有效的活性成分血浆水平的制剂。

[0064] 本发明的剂型包含缓释基质形成剂。示例性缓释基质形成剂包括纤维素醚,例如高粘度聚合物羟丙基甲基纤维素(HPMC,羟丙甲纤维素)。本发明的缓释剂型可包含例如约10重量%至约30重量%、约15重量%至约25重量%、或约18重量%至约24重量%的羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,所述制剂具有约20重量%的一种或多种羟丙基甲基纤维素。在其它实施方案中,所述制剂具有约22重量%的一种或多种羟丙基甲基纤维素。示例性羟丙基甲基纤维素包括Methocel K15M、Methocel K4M和Methocel K100LV。

[0065] 本发明的缓释剂型还可包含一种或多种填充剂、助流剂、崩解剂、粘合剂或润滑剂作为非活性成分。填充剂可以按0至约85重量%的量存在于所述制剂中。在一些实施方案中,所述制剂具有约50重量%至约80重量%、约55重量%至约75重量%、或约60重量%至约70重量%的填充剂。填充剂的非限制性实例包括乳糖一水合物、微晶纤维素、淀粉1500和无水乳糖、或其组合。在一些实施方案中,所述填充剂包含微晶纤维素、乳糖一水合物或两者。

[0066] 润滑剂可以按0至约5重量%的量存在于本发明的剂型中。润滑剂的非限制性实例包括硬脂酸镁、硬脂酸(硬脂精)、氢化油、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠和山嵛酸甘油酯。在一些实施方案中,所述制剂包含硬脂酸镁、硬脂酸或两者。

[0067] 助流剂可以按0至约5重量%的量存在于本发明剂型中。助流剂的非限制性实例包括滑石、胶态二氧化硅和玉米淀粉。在一些实施方案中,所述助流剂为胶态二氧化硅。

[0068] 崩解剂可以按0至约10重量%的量存在于本发明的剂型中。崩解剂的非限制性实例包括交联羧甲纤维素钠、交联聚维酮、淀粉、纤维素和低取代度羟丙基纤维素。交联羧甲纤维素钠是优选的崩解剂。

[0069] 薄膜包衣剂可以按0至约5重量%的量存在。薄膜包衣剂的非限制性说明性实例包括基于羟丙甲纤维素或聚乙烯醇的包衣,所述包衣具有在若干可商购的完整包衣系统中可用的二氧化钛、滑石以及可任选着色剂。

[0070] 在一些实施方案中,本发明的剂型包括包含以下物质的缓释制剂:约12.2%鲁索利替尼磷酸盐、约20%羟丙基甲基纤维素、约64.3%填充剂、约2.5%润滑剂和约1%助流剂,全部按重量计。

[0071] 在一些实施方案中,本发明的剂型包括包含以下物质的缓释制剂:约12.2%鲁索利替尼磷酸盐、约22%羟丙基甲基纤维素、约62.3%填充剂、约2.5%润滑剂和约1%助流剂,全部按重量计。

[0072] 在一些实施方案中,本发明的剂型包括如下所列出的缓释制剂。

[0073]

组分	百分比(重量%)
鲁索利替尼磷酸盐	12.2

微晶纤维素, NF	22.0
羟丙甲纤维素, USP (Methocel K15M)	4.0
羟丙甲纤维素, USP (Methocel K4M)	16.0
乳糖一水合物, NF	42.3
胶态二氧化硅, NF	1.0
硬脂酸镁, NF	0.5
硬脂酸, NF	2.0

[0074] 在一些实施方案中, 本发明的剂型包括如下所列出的缓释制剂。

[0075]	组分	百分比(重量%)
[0076]	鲁索利替尼磷酸盐	12.2
	微晶纤维素, NF	42.3
	羟丙甲纤维素, USP (Methocel K100LV)	10.0
	羟丙甲纤维素, USP (Methocel K4M)	12.0
	乳糖一水合物, NF	20.0
	胶态二氧化硅, NF	1.0
	硬脂酸镁, NF	0.5
	硬脂酸, NF	2.0

[0077] 在一些实施方案中, 本发明的剂型包括如下所列出的缓释制剂。

[0078]	组分	百分比 (重量%)
	鲁索利替尼磷酸盐	12.2
	微晶纤维素, NF	22.0-42.3
	羟丙甲纤维素, USP (Methocel K100LV)	0-10.0
	羟丙甲纤维素, USP (Methocel K15M)	0-4.0
	羟丙甲纤维素, USP (Methocel K4M)	12.0-16.0
	乳糖一水合物, NF	20.0-42.3
	胶态二氧化硅, NF	1.0
	硬脂酸镁, NF	0.5
	硬脂酸, NF	2.0

[0079] 如本文中所使用, 术语“剂型”意指待施用至患者的本发明缓释制剂的物理上离散的单元。示例性剂型包括含有本文中所描述的任何缓释制剂的片剂、囊片、胶囊等。剂型还可包含药学上可接受的包衣、颜料或染料。

[0080] 本发明的剂型含有在施用后实现鲁索利替尼的相对缓慢释放的缓释制剂, 其特征在于特定药代动力学参数不同于速释制剂的药代动力学参数。本发明的缓释剂型可以将与速释制剂相关的药物血浆浓度中的潜在有害尖峰减到最小, 并且可以有助于提供连续稳定的且治疗上有效的药物血浆水平。本发明的剂型可按照针对所治疗疾病的疗效所需要, 例如每日一次施用至人类患者。

[0081] 在一些实施方案中, 本发明的剂型被施用至禁食患者。如本文中所使用, 在提及人类患者或受试者时, “禁食”意指所述患者或受试者在给药之前至少3小时内未摄入食物或

饮料(除水以外)。在一些实施方案中,患者在给药之前至少10小时内禁食。

[0082] 在其它实施方案中,本发明的剂型被施用至非禁食的人类患者或受试者。鲁索利替尼的生物利用度高(例如约70-80%),并且在速释剂型中未观测到食物效应。因此,认为以缓释剂型施用的鲁索利替尼的药代动力学在禁食与非禁食患者中将无显著差异。

[0083] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})为约700nM或更小。

[0084] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})为约600nM或更小。

[0085] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})为约500nM或更小。

[0086] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})为约400nM或更小。

[0087] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})为约200nM至约700nM。

[0088] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})为约200nM至约600nM。

[0089] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})为约300nM至约500nM。

[0090] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})为约300nM至约400nM。

[0091] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的达到血浆峰值浓度的平均时间(T_{max})为约1.5小时或更长时间。

[0092] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的达到血浆峰值浓度的平均时间(T_{max})为约1.5小时至约5小时。

[0093] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的达到血浆峰值浓度的平均时间(T_{max})为约2小时至约4小时。

[0094] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率为约10或更小。

[0095] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率为约6或更小。

[0096] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率为约5或更小。

[0097] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率为约4或更小。

[0098] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率为约1至10。

[0099] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的鲁索利替尼的平均血浆峰值浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率为约2至7。

[0100] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的平均半衰期($t_{1/2}$)为

约3.5小时至约11小时。

[0101] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人所产生的平均半衰期($t_{1/2}$)为约4小时至约8小时。

[0102] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型以单次剂量施用至人所产生的鲁索利替尼的平均生物利用度($AUC_{0-\infty}$)为至少约3000nM*h。

[0103] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型以单次剂量施用至人所产生的鲁索利替尼的平均生物利用度($AUC_{0-\infty}$)为至少约3500nM*h。

[0104] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型以单次剂量施用至人所产生的鲁索利替尼的平均生物利用度($AUC_{0-\infty}$)为约3000nM*h至约4000nM*h。

[0105] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型以单次剂量施用至人所产生的鲁索利替尼的平均生物利用度($AUC_{0-\infty}$)为约3100nM*h至约3800nM*h。

[0106] 在一些实施方案中,相对于包含相同量的鲁索利替尼或其药学上可接受的盐的速释制剂,本发明的缓释剂型在患者体内具有基于AUC为约65%至约110%或约75%至约95%的平均相对生物利用度。AUC可以是例如 $AUC_{0-\infty}$ (例如对于单次剂量)或 AUC_{0-t} (其中t为指定时间)。

[0107] 如本文中所使用,除非另外说明,否则“平均”在冠于药代动力学数值之前时(例如平均 C_{max})表示从患者群体获得的所述药代动力学数值的算术平均值。

[0108] 如本文中所使用,“ C_{max} ”意指最大观测血浆浓度。

[0109] 如本文中所使用,“ C_{12h} ”是指从施用起12小时时所测得的血浆浓度。

[0110] 如本文中所使用,“ T_{max} ”是指观测到最大血液浓度的时间。

[0111] 如本文中所使用,“ $T_{1/2}$ ”是指血浆浓度为观测最大值的一半时的时间。

[0112] 如本文中所使用,“AUC”是指血浆浓度-时间曲线下面积,它是总生物利用度的量度。

[0113] 如本文中所使用,“ $AUC_{0-\infty}$ ”是指外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积。

[0114] 如本文中所使用,“ AUC_{0-t} ”是指从时间0到具有可定量血浆浓度的最后时间点(通常为约12至36小时)的血浆浓度-时间曲线下面积。

[0115] 如本文中所使用,“ $AUC_{0-\tau}$ ”是指从时间0到下一次给药时间的血浆浓度-时间曲线下面积。

[0116] 如本文中所使用,“Cl/F”是指口服清除率。

[0117] 本发明的缓释剂型较速释剂型具有某些优势。通过本发明的缓释剂型得到的稳定的治疗上有效的鲁索利替尼血浆水平的维持允许减少给药,例如仅每日给药一次,相对而言,速释型为两次或更多次。减少给药可有助于患者对其治疗方案的依从性。

[0118] 在一些实施方案中,将本发明的缓释剂型施用至人使得鲁索利替尼的治疗有效血浆水平持续至少约8小时、至少约10小时、至少约12小时、至少约18或至少约24小时。在一些实施方案中,本发明的缓释剂型使血浆水平维持在约75nM与约500nM之间并持续至少约8小时、至少约12小时或至少约18小时。在一些实施方案中,本发明的缓释剂型使血浆水平维持在约100nM与约400nM之间并持续至少约6小时或至少约8小时。

[0119] 所述缓释剂型(例如含有基于游离碱计25mg的鲁索利替尼磷酸盐)的另一个优点包括减少与血小板减少和贫血有关的不希望副作用,同时维持与速释施用方案(例如15mg

或20mg BID)相当的疗效。鲁索利替尼的缓释制剂可同时维持疗效并且显著减少与血小板减少或血红蛋白水平降低有关的不希望副作用,这不是可预测的。在实施例中比较了与经缓释和速释给药的骨髓纤维化患者体内功效和副作用有关的临床数据。

[0120] 在一些实施方案中,持续至少16周每日一次将本发明的缓释剂型施用至人所产生的平均基础血小板计数的平均减少不超过约 $100 \times 10^9/L$ 、不超过约 $80 \times 10^9/L$ 、不超过约 $60 \times 10^9/L$ 或不超过约 $40 \times 10^9/L$ 。

[0121] 在一些实施方案中,持续至少16周每日一次将本发明的缓释剂型施用至人所产生的平均基础血小板计数的平均减少在约 $0 \times 10^9/L$ 与约 $100 \times 10^9/L$ 之间、在约 $30 \times 10^9/L$ 与约 $80 \times 10^9/L$ 之间、或在约 $50 \times 10^9/L$ 与约 $70 \times 10^9/L$ 之间。

[0122] 在一些实施方案中,持续至少16周每日一次将本发明的缓释剂型施用至人所产生的平均基线血红蛋白(Hgb)的平均减少不超过约15g/L、不超过约10g/L、不超过约8g/L或不超过约6g/L。

[0123] 在一些实施方案中,持续至少16周每日一次将本发明的缓释剂型施用至人所产生的平均基线血红蛋白(Hgb)的平均减少为约0至约15g/L、约5至约15g/L、约2至约12g/L、或约5至约12g/L。

[0124] 在一些实施方案中,测量了在治疗期间未接受输血的患者中的血小板计数和血红蛋白水平。

[0125] 典型地在治疗开始之前测量平均基线血小板计数和平均基线血红蛋白水平。

[0126] 应了解,为清楚起见而描述于分开的实施方案背景下的本发明某些特征也可以在单个实施方案中以组合的形式提供(同时旨在将所述实施方案组合成犹如以多项从属形式书写的一样)。相反,为简洁起见而描述于单个实施方案背景下的本发明不同特征也可以分开地或以任何适合的子组合形式提供。

[0127] 方法

[0128] 本发明另一个方面涉及治疗个体(例如患者)的JAK相关疾病或病症的方法,所述方法通过向需要这种治疗的个体施用本发明的缓释剂型来进行。JAK相关疾病可包括与JAK的表达或活性(包括过度表达和/或异常活性水平)直接或间接相关的任何疾病、病症或病状。JAK相关疾病也可以包括可通过调节JAK活性来预防、改善或治愈的任何疾病、病症或病状。

[0129] JAK相关疾病的实例包括涉及免疫系统的疾病,包括例如器官移植排斥反应(例如同种异体移植排斥和移植物抗宿主疾病)。

[0130] JAK相关疾病的其它实例包括自身免疫疾病,例如多发性硬化、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、银屑病性关节炎、I型糖尿病、狼疮、银屑病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病(Crohn's disease)、重症肌无力、免疫球蛋白肾病、心肌炎、自身免疫性甲状腺病症、慢性阻塞性肺病(COPD)等。在一些实施方案中,所述自身免疫疾病为自身免疫性大疱性皮肤病症,例如寻常型天疱疮(PV)或大疱性类天疱疮(BP)。

[0131] JAK相关疾病的其它实例包括过敏性病状,例如哮喘、食物过敏、湿疹性皮炎、接触性皮炎、特应性皮炎(特应性湿疹)和鼻炎。JAK相关疾病的其它实例包括病毒性疾病,例如爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein Barr Virus/EBV)病、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、HTLV 1、水痘-带状疱疹病毒(VZV)病和人乳头瘤病毒(HPV)病。

[0132] JAK相关疾病的其它实例包括与软骨周转 (cartilage turnover) 相关的疾病, 例如痛风性关节炎、脓毒性或感染性关节炎、反应性关节炎、反射性交感神经营养障碍、痛性营养障碍 (algodystrophy)、提策综合征 (Tietze syndrome)、肋骨关节病、地方性变形性关节炎 (osteoarthritis deformans endemica)、Mseleni病、Handigodu病、纤维肌痛引起的变性、全身性红斑狼疮、硬皮病或强直性脊柱炎。

[0133] JAK相关疾病的其它实例包括先天性软骨畸形, 包括遗传性软骨溶解、软骨发育不全以及假性软骨发育不全 (例如小耳畸形、无耳症以及干骺端软骨发育不全)。

[0134] JAK相关疾病或病状的其它实例包括皮肤病症, 例如银屑病 (例如寻常型银屑病)、特应性皮炎、皮疹、皮肤刺激、皮肤敏化 (例如接触性皮炎或过敏性接触性皮炎)。举例来说, 包含一些药物的某些物质当局部施用时可引起皮肤敏化。在一些实施方案中, 共同施用或依序施用至少一种本发明的JAK抑制剂连同引起不希望的敏化的药剂可有助于治疗这种不希望的敏化或皮炎。在一些实施方案中, 所述皮肤病症通过局部施用至少一种本发明的JAK抑制剂来治疗。

[0135] 在其它实施方案中, JAK相关疾病为癌症, 包括那些以实体肿瘤为特征的癌症 (例如前列腺癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、卡斯尔曼病 (Castleman's disease)、子宫平滑肌肉瘤、黑色素瘤等)、血液癌症 (例如淋巴瘤、白血病, 例如急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)、急性骨髓性白血病 (AML) 或多发性骨髓瘤), 以及皮肤癌, 例如皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL) 和皮肤B细胞淋巴瘤。示例性CTCL包括塞扎里综合征 (Sezary syndrome) 和蕁样真菌病。

[0136] 在一些实施方案中, 本文中所描述的JAK抑制剂, 或与其它JAK抑制剂 (如美国序列号11/637,545中所报导的那些, 所述专利以引用方式整体并入本文) 组合, 可用于治疗炎症相关癌症。在一些实施方案中, 所述癌症与炎性肠病相关。在一些实施方案中, 所述炎性肠病为溃疡性结肠炎。在一些实施方案中, 所述炎性肠病为克罗恩氏病。在一些实施方案中, 所述炎症相关癌症为结肠炎相关癌症。在一些实施方案中, 所述炎症相关癌症为结肠癌或结肠直肠癌。在一些实施方案中, 所述癌症为胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤 (GIST)、腺癌、小肠癌或直肠癌。

[0137] JAK相关疾病可进一步包括以下述物质的表达为特征的那些疾病: JAK2突变体, 例如在假激酶结构域中具有至少一个突变的那些 (例如JAK2V617F); 在假激酶结构域外具有至少一个突变的JAK2突变体; JAK1突变体; JAK3突变体; 促红细胞生成素受体 (EPOR) 突变体; 或CRLF2的脱调节表达。

[0138] JAK相关疾病可进一步包括骨髓增生性病症 (MPD), 例如真性红细胞增多症 (PV)、特发性血小板增多症 (ET)、原发性骨髓纤维化 (PMF)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病 (CMML)、高嗜酸性粒细胞综合征 (HES)、系统性肥大细胞病 (SMCD) 等。在一些实施方案中, 所述骨髓增生性病症为骨髓纤维化 (例如原发性骨髓纤维化 (PMF) 或真性红细胞增多症/特发性血小板增多症后骨髓纤维化 (PV/ET后MF))。在一些实施方案中, 所述骨髓增生性病症为特发性血小板增多症后骨髓纤维化 (ET后MF)。在一些实施方案中, 所述骨髓增生性病症为真性红细胞增多症后骨髓纤维化 (PV后MF)。

[0139] 本发明进一步提供通过施用含有本发明的化合物的局部制剂来治疗银屑病或其它皮肤病症的方法。

[0140] 在一些具体实例中,本文中所描述的缓释制剂和剂型可用于治疗肺动脉高压。

[0141] 在一些实施方案中,本文中所描述的缓释制剂和剂型可用于治疗肥大细胞活化综合征。

[0142] 本发明进一步提供通过施用本发明的缓释剂型来治疗其它药物的皮肤病学副作用的方法。举例来说,众多药剂产生不希望的过敏反应,可能表现为痤疮样皮疹或相关皮炎。具有所述不希望的副作用的示例性药剂包括抗癌药物,例如吉非替尼(gefitinib)、西妥昔单抗(cetuximab)、埃罗替尼(erlotinib)等。可将本发明的剂型与具有不希望的皮肤病学副作用的药剂组合(例如同时或依序)施用。

[0143] 其它JAK相关疾病包括炎症和炎性疾病。示例性炎性疾病包括结节病、眼部炎性疾病(例如虹膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、结膜炎或相关疾病)、呼吸道炎性疾病(例如上呼吸道(包括鼻和窦)疾病,例如鼻炎或鼻窦炎,或下呼吸道疾病,包括支气管炎、慢性阻塞性肺病等)、炎性肌病(如心肌炎)和其它炎性疾病。在一些实施方案中,所述眼部炎性疾病为睑缘炎。

[0144] 本文中的缓释剂型可进一步用于治疗缺血再灌注损伤或与炎性缺血事件有关的疾病或病状,例如中风或心跳骤停。本文中所描述的缓释剂型可进一步用于治疗内毒素驱动的疾病状态(例如搭桥手术后并发症或导致慢性心力衰竭的慢性内毒素状态)。本文中所描述的缓释剂型可进一步用于治疗如由癌症造成或与癌症相关的厌食症、恶病质或疲劳。本文中所描述的缓释剂型可进一步用于治疗再狭窄、硬皮病或纤维化。本文中所描述的缓释剂型可进一步用于治疗与缺氧或星形细胞胶质化相关的病状,例如糖尿病性视网膜病变、癌症或神经退化。参见例如Dudley,A.C.等,Biochem.J.2005,390(第2部分):427-36和Sriram,K.等,J.Biol.Chem.2004,279(19):19936-47,电子版2004年3月2日,所述文献都以引用方式整体并入本文。本文中所描述的缓释剂型可用于治疗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)。

[0145] 本文中所描述的缓释剂型可进一步用于治疗其它炎性疾病,例如全身炎症反应综合征(SIRS)和败血性休克。

[0146] 本文中所描述的缓释剂型可进一步用于治疗痛风和由于例如良性前列腺肥大或良性前列腺增生所致的前列腺尺寸增大。

[0147] 其它JAK相关疾病包括骨再吸收疾病,例如骨质疏松症、骨关节炎。骨再吸收还可以与其它病状相关,例如激素失衡和/或激素疗法、自身免疫疾病(例如骨结节病)或癌症(例如骨髓瘤)。由于JAK抑制剂所致的骨再吸收的减少可以为约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%。

[0148] 在一些实施方案中,本文中所描述的缓释剂型可进一步用于治疗干眼症。如本文中所使用,“干眼症”旨在涵盖干眼症研究组(DEWS)的一份近期官方报告中所概述的疾病状态,所述报告将干眼症定义为“引起不适症状、视觉干扰以及泪液膜不稳定并且对眼表面具有潜在损伤的泪液和眼表面的多因素疾病。它伴随有增加的泪液膜摩尔渗透压浓度和眼表面炎症”,Lemp,“The Definition and Classification of Dry Eye Disease:Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop”,The Ocular Surface,5(2),75-92,2007年4月,所述文献以引用方式整体并入本文。在一些实施方案中,干眼症选自泪液不足型干眼症(ADDE)或蒸发型干眼症或其适当

的组合。在一些实施方案中,干眼症为肖格伦综合征型干眼症(Sjogren syndrome dry eye;SSDE)。在一些实施方案中,干眼症为非肖格伦综合征型干眼症(NSSDE)。

[0149] 在另一个方面,本发明提供如下的方法:治疗结膜炎、葡萄膜炎(包括慢性葡萄膜炎)、脉络膜炎、视网膜炎、睫状体炎、巩膜炎、巩膜外层炎或虹膜炎;治疗与角膜移植、LASIK(激光辅助原位角膜磨镶术)、屈旋光性角膜切除术或LASEK(激光辅助上皮下角膜磨镶术)有关的炎症或疼痛;抑制与角膜移植、LASIK、屈旋光性角膜切除术或LASEK有关的视力损失;或抑制有需要的患者的移植排斥反应,所述方法包括将治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐施用至所述患者。

[0150] 另外,本发明的缓释剂型可任选地与其它JAK抑制剂(如美国序列号11/637,545中所报导的那些,所述专利以引用方式整体并入本文)组合,可用于治疗与病毒感染(如流感和SARS)相关的呼吸功能障碍或衰竭。

[0151] 如本文中所使用,术语“个体”、“受试者”或“患者”是指当被施用本发明的剂型时可以为禁食或未禁食的人。

[0152] 如本文中所使用,术语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内适合与人接触而无过多毒性、刺激性、过敏反应以及其它问题并发症并且与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0153] 如本文中所使用,术语“治疗”或“疗法”是指以下中的一项或多项:(1)预防疾病;举例来说,预防个体体内的疾病、病状或病症,所述个体可能易于患所述疾病、病状或病症但未经或显现所述疾病的病变或症状;(2)抑制疾病;举例来说,抑制个体体内的疾病、病状或病症,所述个体正在经历或显现所述疾病、病状或病症的病变或症状(即阻止所述病变和/或症状的进一步发展);以及(3)改善疾病;举例来说,改善个体体内的疾病、病状或病症,所述个体正在经历或显现所述疾病、病状或病症的病变或症状(即逆转所述病变和/或症状),例如降低疾病的严重程度。

[0154] 组合疗法

[0155] 一种或多种另外的药剂,例如化学治疗剂、消炎剂、类固醇、免疫抑制剂,以及Bcr-Abl、Flt-3、RAF和FAK激酶抑制剂(例如于W02006/056399中所描述的那些,所述专利以引用方式整体并入本文),或其它药剂可与本文中所描述的缓释剂型组合用于治疗JAK相关疾病、病症或病状。可将所述一种或多种另外的药剂同时或依序施用至患者。

[0156] 示例性化学治疗剂包括蛋白体抑制剂(例如硼替佐米(bortezomib))、沙利度胺(thalidomide)、来那度胺(revlimid)以及DNA损伤剂,例如美法仑(melphalan)、多柔比星(doxorubicin)、环磷酰胺、长春新碱(vincristine)、依托泊苷(etoposide)、卡莫司汀(carmustine)等。

[0157] 示例性类固醇包括皮质类固醇,例如地塞米松(dexamethasone)或泼尼松(prednisone)。

[0158] 示例性Bcr-Abl抑制剂包括美国专利号5,521,184、W0 04/005281以及美国序列号60/578,491中所揭露的类别和种类的化合物和其药学上可接受的盐,所有所述专利都以引用方式整体并入本文。

[0159] 示例性适合的Flt-3抑制剂包括如W0 03/037347、W0 03/099771以及W0 04/046120中所揭露的化合物和其药学上可接受的盐,所有所述专利都以引用方式整体并入本

文。

[0160] 示例性适合的RAF抑制剂包括如WO 00/09495和WO 05/028444中所揭露的化合物和其药学上可接受的盐,这两个专利都以引用方式整体并入本文。

[0161] 示例性适合的FAK抑制剂包括如WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595以及WO 01/014402中所揭露的化合物和其药学上可接受的盐,所有所述专利都以引用方式整体并入本文。

[0162] 在一些实施方案中,一种或多种本发明的化合物可与一种或多种其它激酶抑制剂(包括伊马替尼(imatinib))组合,尤其用于治疗对伊马替尼或其它激酶抑制剂具有抗性的患者。

[0163] 在一些实施方案中,一种或多种本发明的JAK抑制剂可与化学治疗剂组合用于治疗癌症,例如多发性骨髓瘤,并且相较于只使用化学治疗剂的应答来说可改进治疗反应,而不会加剧其毒性作用。举例来说,用于治疗多发性骨髓瘤的另外的药剂的实例可包括(不限于)美法仑、美法仑加泼尼松[MP]、多柔比星、地塞米松以及万珂(Velcade)(硼替佐米)。用于治疗多发性骨髓瘤的其它另外的药剂包括Bcr-Abl、Flt-3、RAF以及FAK激酶抑制剂。加性效应或协同效应是将本发明的JAK抑制剂与另一种药剂组合所希望得到的结果。此外,当用本发明的JAK抑制剂治疗时,多发性骨髓瘤细胞对例如地塞米松等药剂的抗性可能是可逆的。可以将所述药剂与本发明化合物组合为单一或连续剂型,或可以将所述药剂分开的剂型同时或依序施用。

[0164] 在一些实施方案中,将例如地塞米松等的皮质类固醇与至少一种JAK抑制剂组合施用至患者,其中所述地塞米松是间歇地而非连续地施用。

[0165] 在另一些实施方案中,可以将缓释剂型与其它治疗剂的组合在骨髓移植或干细胞移植之前、期间和/或之后施用至患者。

[0166] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂为醋酸氟轻松(fluocinolone acetonide)(Retisert®),或利美索龙(rimexolone)(AL-2178、Vexol、Alcon)。

[0167] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂为环孢菌素(cyclosporine)(Restasis®)。

[0168] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂为皮质类固醇。在一些实施方案中,所述皮质类固醇为曲安西龙(triamcinolone)、地塞米松、氟轻松(fluocinolone)、可的松(cortisone)、泼尼松龙(prednisolone)或氟米龙(flumetholone)。

[0169] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂选自Dehydrex™(HollesLabs)、(Z)-辣椒素(Civamide)(Opko)、透明质酸钠(Vismed,Lantibio/TRB Chemedica)、环孢菌素(ST-603,Sirion Therapeutics)、ARG101(T)(睾酮,Argentis)、AGR1012(P)(Argentis)、依卡倍特钠(ecabet sodium)(Senju-Ista)、吉法酯(gefarnate)(Santen)、15-(s)-羟基二十碳四烯酸(15(S)-HETE)、西维美林(cevimeline)、多西环素(doxycycline)(ALTY-0501,Alacrity)、米诺环素(minocycline)、iDestrin™(NP50301,Nascent Pharmaceuticals)、环孢菌素A(Nova22007,Novagali)、土霉素(耐久霉素(Duramycin),MOLI1901,Lantibio)、CF101(2S,3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-[6-[(3-碘苯基)甲氨基]嘌呤-9-基]-N-甲基-四氢呋喃-2-氨甲酰基,Can-Fite Biopharma)、伏环孢素(voclosporin)(LX212或LX214,Lux Biosciences)、ARG103(Argentis)、RX-10045(合成消退素(resolvin)类似物,Resolvyx)、DYN15(Dyanmis

Therapeutics)、利格列酮(riv oglitazone) (DE011,Daiichi Sanko)、TB4 (RegeneRx)、OPH-01 (Ophta lmis Monaco)、PCS101 (Pericor Science)、REV1-31 (Evolutec)、催泪蛋白(Lacritin) (Senju)、瑞巴派特(rebamipide) (Otsuka-Novartis)、OT-551 (Othera)、PAI-2 (宾夕法尼亚大学和天普大学)、匹鲁卡品(pilocarpin e)、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus) (AMS981,Novani s)、依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)、利妥昔单抗(rituximab)、地夸磷索四钠(diquafosol tetrasodium) (INS365,Inspire)、KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals)、脱氢表雄甾酮(dehydroepiandrosterone)、阿那白滞素(anakinra)、依法珠单抗(efalizumab)、霉酚酸钠(mycophenolate sodium)、依那西普(etanercept) (**Embrel®**)、羟氯喹(hydroxychloroquin e)、NGX267 (TorreyPines Therapeutics)、雅美罗(actemra)、吉西他滨(gemcitabine)、奥沙利铂(oxaliplatin)、L-天冬酰胺酶或沙利度胺。

[0170] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂为抗血管生成剂、胆碱能激动剂、TRP-1受体调节剂、钙通道阻断剂、粘液素促分泌素、MUC1兴奋剂、钙神经素抑制剂、皮质类固醇、P2Y2受体激动剂、蕈毒碱受体激动剂、mTOR抑制剂、另一JAK抑制剂、Bcr-Abl激酶抑制剂、Flt-3激酶抑制剂、RAF激酶抑制剂以及FAK激酶抑制剂,例如于WO 2006/056399中所描述的那些,所述专利以引用方式整体并入本文。在一些实施方案中,所述另外的治疗剂为四环素衍生物(例如米诺环素或强力霉素(doxycycline))。在一些实施方案中,所述另外的治疗剂结合至FKBP12。

[0171] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂为烷化剂或DNA交联剂;抗代谢物/去甲基化剂(例如5-氟尿嘧啶、卡培他滨(capecitabine)或阿扎胞苷(azacitidine));抗激素疗法用药(例如激素受体拮抗剂、SERM或芳香酶抑制剂);有丝分裂抑制剂(例如长春新碱或紫杉醇(paclitaxel));拓扑异构酶(I或II)抑制剂(例如米托蒽醌(mitoxantrone)和伊立替康(irinotecan));凋亡诱导剂(例如ABT-737);核酸疗法用药(例如反义或RNAi药物);核受体配体(例如激动剂和/或拮抗剂:全反式视黄酸或贝沙罗汀(bexarotene));表观遗传靶向剂,例如组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(例如伏立诺他(vorinostat))、低甲基化剂(例如地西他滨(decitabine));蛋白质稳定性调节剂,例如Hsp90抑制剂、泛素和/或泛素样缀合型或脱缀合型(deconjugating)分子;或EGFR抑制剂(埃罗替尼)。

[0172] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂是缓和性滴眼液(也被称为“人造泪液”),所述缓和性滴眼液包括(但不限于)含有聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、丙三醇、聚乙二醇(例如PEG400)或羧甲基纤维素的组合物。人造泪液可以通过补偿降低的泪液膜的湿润和润滑能力而有助于干眼症治疗。在一些实施方案中,所述另外的治疗剂是粘液溶解药物(例如N-乙酰基-半胱氨酸),所述药物可以与粘蛋白相互作用,并且因此降低泪液膜的粘度。

[0173] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂包括抗生素、抗病毒剂、抗真菌剂、麻醉剂、消炎剂(包括甾体类和非甾体类消炎剂)以及抗过敏剂。适合的药物的实例包括:氨基糖苷类,例如阿米卡星(amikacin)、庆大霉素(gentamycin)、妥布霉素(tobramycin)、链霉素(streptomycin)、奈替米星(netilmycin)以及卡那霉素(kanamycin);氟喹诺酮类(fluoroquinolones),例如环丙沙星(ciprofloxacin)、诺氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、左氧氟沙星

(levofloxacin) 以及依诺沙星(enoxacin); 萘啶; 磺胺类; 多粘菌素; 氯霉素(chloramphenicol); 新霉素(neomycin); 巴龙霉素(paromomycin); 甲磺酸粘菌素(colistimethate); 杆菌肽素(bacitracin); 万古霉素(vancomycin); 四环素类(tetracyclines); 利福平(rifampin) 及其衍生物(“利福平类”); 环丝氨酸(cycloserine); β -内酰胺; 头孢菌素类(cephalosporins); 两性霉素类(amphotericins); 氟康唑(fluconazole); 氟胞嘧啶(flucytosine); 纳他霉素(natamycin); 咪康唑(miconazole); 酮康唑(ketoconazole); 皮质类固醇; 双氯芬酸(diclofenac); 氟比洛芬(flurbiprofen); 酮咯酸(ketorolac); 舒洛芬(suprofen); 色甘酸; 洛度沙胺(lodoxamide); 左卡巴斯汀(levocabastin); 萘唑啉; 安他唑啉(antazoline); 苯吡胺(pheniramine); 或氮杂内酯类抗生素。

[0174] 将通过具体实施例更详细地描述本发明。以下实施例是出于说明性目的而提供, 并非旨在以任何方式限制本发明。熟习所述项技术者将容易识别出可被改变或修改以产生基本相同结果的多种非关键参数。

实施例

[0175] 实施例1

[0176] 鲁索利替尼磷酸盐的缓释和速释制剂

[0177] 制剂SR-2

[0178] 根据以下方案制备25mg鲁索利替尼磷酸盐缓释制剂。制剂组分提供于表1a中。百分比是以重量计。

[0179] 表1a

[0180]	组分	功能	百分比
	鲁索利替尼磷酸盐 ^a	活性成分	12.2
	微晶纤维素, NF	填充剂	22.0
	羟丙甲纤维素, USP (Methocel K15M)	缓释基质形成剂	4.0
	羟丙甲纤维素, USP (Methocel K4M)	缓释基质形成剂	16.0
	乳糖一水合物, NF	填充剂	42.3
	胶态二氧化硅, NF	助流剂	1.0
	硬脂酸镁, NF	润滑剂	0.5
	硬脂酸, NF	润滑剂	2.0
	总计		100

[0181] ^a基于游离碱计, 磷酸盐与游离碱的换算系数为0.7575。

[0182] 方案

[0183] 步骤1. 将微晶纤维素、鲁索利替尼磷酸盐、乳糖一水合物和羟丙甲纤维素添加到适合的掺混机中并且混合。

[0184] 步骤2. 将来自步骤1的混合物转移到适合的制粒机中并且混合。

[0185] 步骤3. 在混合的同时添加纯化水。

[0186] 步骤4. 筛选来自步骤3的湿颗粒。

- [0187] 步骤5.将来自步骤4的颗粒转移到适合的干燥器中,并且干燥直到LOD不大于3%。
- [0188] 步骤6.筛选来自步骤5的颗粒。
- [0189] 步骤7.在适合的掺混机中将胶态二氧化硅与步骤6中的颗粒进行混合。
- [0190] 步骤8.将硬脂酸和硬脂酸镁与步骤7中的掺混物进行混合,并且持续掺混。
- [0191] 步骤9.在适合的旋转式压片机上对步骤8中的最终掺混物进行压缩。
- [0192] 制剂SR-1
- [0193] 已如下文所描述制备了另一种25mg鲁索利替尼磷酸盐缓释制剂。制剂组分提供于表1b中。百分比是以重量计。
- [0194] 表1b

	组分	功能	百分比
[0195]	鲁索利替尼磷酸盐 ^a	活性成分	12.2
	微晶纤维素, NF	填充剂	42.3
	羟丙甲纤维素, USP (Methocel K100LV)	缓释基质形成剂	10.0
[0196]	羟丙甲纤维素, USP (Methocel K4M)	缓释基质形成剂	12.0
	乳糖一水合物, NF	填充剂	20.0
	胶态二氧化硅, NF	助流剂	1.0
	硬脂酸镁, NF	润滑剂	0.5
	硬脂酸, NF	润滑剂	2.0
	总计		100

- [0197] ^a基于游离碱计,磷酸盐与游离碱的换算系数为0.7575。
- [0198] 方案
- [0199] 步骤1.将微晶纤维素、鲁索利替尼磷酸盐、乳糖一水合物和羟丙甲纤维素添加到适合的掺混机中并且混合。
- [0200] 步骤2.将来自步骤1的混合物转移到适合的制粒机中并且混合。
- [0201] 步骤3.在混合的同时添加纯化水。
- [0202] 步骤4.筛选来自步骤3的湿颗粒。
- [0203] 步骤5.将来自步骤4的颗粒转移到适合的干燥器中,并且干燥直到LOD不大于3%。
- [0204] 步骤6.筛选来自步骤5的颗粒。
- [0205] 步骤7.在适合的掺混机中将胶态二氧化硅与步骤6中的颗粒进行混合。
- [0206] 步骤8.将硬脂酸和硬脂酸镁与步骤7中的掺混物混合,并且持续掺混。
- [0207] 步骤9.在适合的旋转式压片机上对步骤8中的最终掺混物进行压缩。
- [0208] 制剂C—速释
- [0209] 鲁索利替尼磷酸盐的速释剂型可以以药品 **Jakafi®** (鲁索利替尼磷酸盐 (片剂) (NDA号N202192)) 形式以5mg、10mg、15mg、20mg和25mg剂量购得。所述可商购剂型与3期COMFORT-1和COMFORT-II研究中所使用的相同。
- [0210] 实施例2
- [0211] 缓释制剂的生物利用度研究
- [0212] 在健康成年志愿者中进行一项关于鲁索利替尼磷酸盐的缓释和速释制剂的相对生物利用度研究。向处于禁食状态的受试者给予单次口服剂量的速释制剂(25mg,参见实施

例1)或单次口服剂量的缓释制剂(25mg,参见实施例1)。测量鲁索利替尼血浆浓度并且在图1中比较。表2a提供对比的药代动力学(PK)数据。

[0213] 表2a*

治疗	n	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	C _{12h} (nM)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (nM*h)	AUC _{0-12h} (nM*h)	CI/F(L/h)
25 mg IR	9	1100 ± 332 1060	0.94 ± 0.46 0.86	45.6 ± 38.1 32.1	40 ± 24 33	2.8 ± 0.72 2.7	4340 ± 1990 3930	4350 ± 1990 3940	22.8 ± 10.3 20.7
25 mg SR-1	8	333 ± 76.1 325	2.4 ± 0.98 2.2	121 ± 46.8 114	3.0 ± 1.0 2.9	5.3 ± 1.8 5.1	3110 ± 840 3020	3180 ± 864 3090	27.2 ± 6.72 26.4
25 mg SR-2	8	394 ± 126 377	2.9 ± 1.6 2.5	104 ± 43.2 96.5	4.7 ± 3.1 3.9	6.1 ± 2.1 5.8	3520 ± 1260 3330	3740 ± 1400 3520	24.6 ± 9.02 23.2
从对数变换数据的交叉 ANOVA 得到的 P 值									
		< 0.0001	0.0003	--	--	< 0.0001	0.040	0.070	0.070
相对生物利用度的几何平均值和 90% CI (参照物 = IR)									
SR-1 对 IR		30.4% 25.4-36.4%					74.7% 62.2-89.7%	76.2% 63.1-92.0%	
SR-2 对 IR		35.2% 29.5-42.2%					82.5% 68.7-99.1%	86.7% 71.8-105%	

[0215] *PK值以平均值±SD和几何平均值的形式提供

[0216] 生物利用度研究的说明

[0217] 进行这项研究以评价两种鲁索利替尼磷酸盐缓释(SR)制剂相较于鲁索利替尼磷酸盐速释(IR)片剂的药代动力学性能。所述研究按3阶段研究进行,其中每名受试者均接受IR片剂、SR-1片剂和SR-2片剂,受试者全部处于禁食状态。所有治疗都以一个片剂的单次剂量施用。这项研究中所招募的九名健康受试者在阶段1中接受IR片剂,并且将继续所述研究的8名受试者随机分成2个序列以在阶段2和阶段3中接受SR-1和SR-2片剂。

[0218] 所述研究中所招募的9名受试者根据随机化进度(参见表2b)接受单次剂量的IR片剂、SR-1片剂和SR-2片剂。给药是在至少10小时禁食过夜后经口施用,并且在施用后约3小时供应一份标准餐。在治疗期之间制定了一个7日(不少于5日)的清除期。

[0219] 使用淡紫色顶盖(K2EDTA) Vacutainer®管在给药后0、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24和36小时采集用于测定鲁索利替尼血浆浓度的血液样品。未采集用于测定鲁索利替尼尿液浓度的样品。

[0220] 表2b. 关于研究的随机化进度

序列	阶段 1	阶段 2	阶段 3	受试者
1	25 mg IR 片剂 禁食	25 mg SR-1 片剂 禁食	25 mg SR-2 片剂 禁食	102*、103 、106、107 、109
2	25 mg IR 片剂 禁食	25 mg SR-2 片剂 禁食	25 mg SR-1 片剂 禁食	101、104、 105、108

[0222] *受试者在阶段2开始之前退出研究

[0223] 血浆和尿液样品被运送到因塞特公司 (Incyte Corporation) 以进行鲁索利替尼浓度测定。通过GLP认证的LC/MS/MS法,以1nM至1000nM的线性范围对所述血浆样品进行测定。

[0224] 所有PK血液样品都在其排定时间5分钟内采集,并且因此将相对于剂量施用时间的排定时间用于所有药代动力学分析。

[0225] 利用Phoenix WinNonlin 6.0版本 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA), 使用标准非房室药代动力学方法来分析鲁索利替尼血浆浓度数据。因此,从观测到的血浆浓度数据中直接获得 $C_{\max}$ 和 $T_{\max}$ 。吸收滞后时间(T_{lag})定义为紧接与第一可测量(非零)浓度对应的时间之前的取样时间。使用末端处置相中的浓度数据的对数线性回归来估算末端相处置速率常数(λ_z),并且以 $\ln(2)/\lambda_z$ 的形式估算 $t_{1/2}$ 。通过对增加的浓度使用线性梯形规则以及对减少的浓度使用对数梯形规则来估算 AUC_{0-t} ,并且以 $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$ 的形式计算总 $AUC_{0-\infty}$ 。以剂量/ $AUC_{0-\infty}$ 的形式估算口服剂量清除率(Cl/F),并且以剂量/ $[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$ 形式估算末端相分布体积(V_z/F)。

[0226] 使用2因素ANOVA比较多种治疗之间的对数变换药代动力学参数,其中治疗为固定因素并且受试者为随机因素。使用相对生物利用度的几何平均值和 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 以及 $AUC_{0-\infty}$ 的90%置信区间(由从ANOVA得到的调整均值(最小二乘均值)计算得到)来估算空腹施用SR制剂(测试治疗)相较于空腹施用IR片剂(参照治疗)的相对生物利用度。所有的统计学分析都是使用SAS 9.1版本(SAS Institute, Inc., Cary, NC)来进行。

[0227] 实施例3

[0228] 缓释临床试验

[0229] 在患有骨髓纤维化(MF)的患者中进行2期临床试验。总共招募了41名受试者,并且获得基线时的脾脏体积和总症状评分。将缓释制剂SR-2(参见实施例1)片剂施用禁食患者。所有患者都用每日一次25mg剂量治疗,持续8周。8周后,根据临床反应,使研究者(a)维持相同的SR-2剂量,(b)将剂量提高到50mg每日一次,(c)将剂量提高到交替的25mg和50mg剂量,每日给药一次,或(d)转变为使用速释制剂进行治疗。

[0230] 与脾脏体积和总症状评分有关的数据连同来自仅以速释制剂对患者给药的COMFORT-1研究的对比数据一起提供于图2和3中。关于COMFORT-1研究的细节,参见下文实施例A。如图2和3中可见,使用25mg缓释制剂的治疗几乎与COMFORT-I研究中的速释制剂一样有效。如图2所示,COMFORT-1中脾脏体积应答者的百分比在第12周和第24周时分别为39.4%和43.9%。缓释研究中脾脏体积应答者的百分比在第16周时为28.9%。类似地,如图3中所示,COMFORT-1中总症状评分应答者的百分比在第12周和第24周时分别为46.3%和45.9%。如图3中所示,缓释研究中总症状评分应答者的百分比为36.8%。

[0231] 与平均血小板计数和平均血红蛋白水平(Hgb)有关的数据连同来自COMFORT-I研究的对比数据一起呈现于下文表3中。如从数据可见,SR患者中与基线血小板计数相比的平均变化约为COMFORT-I中所观测到的变化的一半。血红蛋白水平可见类似结果。数据以平均值 $\pm$ SD的形式显示。

[0232] 表3

参数	缓释研究	COMFORT-I 研究(活性)	COMFORT-I 研究(安慰剂)
N	41	155	154
平均基线血小板计数, $\times 10^9/L$	274 ± 193	321 ± 202	280 ± 152
未输血患者体内的平均基线 Hgb, g/L	105 ± 17	108 ± 20	106 ± 22
	第 16 周	第 12 周	第 12 周
平均总日剂量, mg	34	30.4	0
相较于基线血小板计数的平均变化, $\times 10^9/L$	-65 ± 101	-131 ± 143	-9 ± 75
相较于基线 Hgb 的平均变化, g/L	-7.4 ± 13.3	-13.2 ± 15.5	0.3 ± 11.5

[0234] 实施例4

[0235] MF患者中SR与IR制剂之间鲁索利替尼稳态血浆浓度对比

[0236] 在图4中比较了缓释(SR)与速释(IR)制剂之间重复接受25mg剂量的骨髓纤维化(MF)患者体内鲁索利替尼的稳态血浆浓度。对比药代动力学参数提供于下文表4a中。

[0237] 表4a*

配方和方案	n	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	C_{min} (nM)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (nM*h)	AUC_{0-t} (nM*h)	Cl/F (L/h)
SR 25 mg QD ^a	39	397 ± 175 368	2.35 ± 1.75 1.88	32 ± 40.6 --	7.33 ± 3.73 6.42	3650 ± 2450 3020	2060 ± 1140 1810	32.0 ± 18.0 27.1
IR 25 mg BID ^b (1A)	27	1481 ± 575 1374	0.83 ± 0.45 0.74	47 ± 54 --	1.94 ± 0.50 1.88	4363 ± 2066 3949	4148 ± 1885 3778	22.7 ± 10.1 20.7
IR 25 mg QD ^b (2A)	6	1417 ± 150 1410	0.84 ± 0.38 0.78	0 ± 0 --	1.60 ± 0.36 1.57	3567 ± 777 3494	3291 ± 604 3243	23.9 ± 5.5 23.4
IR 25 mg BID ^b (2C)	7	1650 ± 506 1578	0.79 ± 0.49 0.68	85 ± 102 43	1.96 ± 0.59 1.90	4939 ± 2566 4463	4444 ± 1918 4120	19.9 ± 8.1 18.3
SR 25 mg 单次剂量 ^c	8	394 ± 126 377	2.9 ± 1.6 2.5	--	6.1 ± 2.1 5.8	3740 ± 1400 3520	--	24.6 ± 9.02 23.2

[0239] ^a来自实施例3中所描述的SR研究

[0240] ^b来自下文所描述的IR研究(MF患者中开放标签研究的说明)

[0241] ^c来自实施例2中所描述的单次剂量研究($AUC_{0-\tau}$ 将为 $AUC_{0-\infty}$)

[0242] *数值为平均值 $\pm$ SD和几何平均值。

[0243] MF患者中开放标签研究的说明

[0244] 一般说明

[0245] 这是探究向患有原发性骨髓纤维化(PMF)和真性红细胞增多症/特发性血小板增多症后骨髓纤维化(PV/ET后MF)的患者经口施用鲁索利替尼的安全性、耐受性以及功效的一项开放标签研究。所述研究包括3个部分:第1部分—剂量递增和扩大,每日两次给药,第2部分—替代给药进度(A、B以及C),以及第3部分—三个独立患者组(组I、II以及III)。在3个部分中对八种剂量方案进行评价。第1部分评价两种剂量水平:25mg每日两次和50mg每日两次;第2部分研究五种剂量方案:10mg每日两次、25mg每日两次、25mg每日一次、50mg每日一次以及100mg每日一次;并且第3部分评价六种剂量方案:10mg每日两次、15mg每日两次、

25mg每日两次、50mg每日一次、100mg每日一次以及200mg每日一次。总共招募了154名受试者；第1部分中招募了32名受试者，第2部分中29名受试者，且第3部分中93名受试者。参见表4b(qd=每日一次；bid=每日两次)。

[0246] 第1部分中，使用淡紫色顶盖 (K3EDTA) Vacutainer®管在第1周期的第1天和第15天于给药前和于给药后0.5、1、1.5、2、4、6以及9小时并且在第2和第3周期的第1天于给药前采集药代动力学血液样品。第2部分中，在第1周期的第15天于给药前和于给药后0.5、1、1.5、2、4、6以及9小时并且在第2和第3周期的第1天于给药前采集药代动力学样品。第3部分中，在第1周期的第15天以及第2和第3周期的第1天于给药前和施用鲁索利替尼的早晨剂量后2小时采集药代动力学样品。

[0247] 来自第1部分和2中受试者的第1周期的血浆浓度数据用于非房室分析，而全部血浆浓度数据用于群体PK分析。

[0248] 在禁食、鲁索利替尼磷酸盐片剂的第一剂量或多剂量口服施用后，药物被快速吸收，在全部受试者中典型地在施用后的0.3至2小时内达到血浆峰值浓度。血浆浓度随后以单相或双相方式下降。

[0249] 平均 C_{max} 和AUC大致与从10mg至100mg的剂量成比例地线性增大。MF患者中鲁索利替尼的药代动力学与健康志愿者中的类似。

[0250] 临床试验详细说明

[0251] 根据INCB协议 (Protocol INCB) 18424-251, 这项多中心、开放标签、非随机的剂量递增临床研究由得克萨斯州休斯顿的M.D安德森癌症中心 (M.D.Anderson Cancer Center, Houston, TX) 和明尼苏达州罗契斯特的梅奥诊所 (Mayo Clinic, Rochester, MN) 进行, 并且根据表4b中的研究计划, 招募了154名患有PMF或者PV/ET后MF的患者, 并且让他们接受至少单次剂量。所述研究包括3个部分: 第1部分—剂量递增和扩大组, 每日两次施用, 第2部分—替代给药进度 (A、B以及C), 以及第3部分—三个独立患者组 (组I、II以及III)。第2部分中的进度A、B以及C分别为每日一次 (qd) 的施用方案、10mg每日两次的低剂量方案以及诱导/维持方案。第3部分是在三个独立患者组中研究以进一步评价所选择的起始剂量水平的安全性和功效, 并且探究适当时根据单独的患者作出剂量改变。根据血小板计数和绝对嗜中性白细胞计数 (ANC) 限定针对安全性的剂量保持和停止, 同时根据脾脏尺寸变化所限定的不充分功效做出针对剂量提高的规定。

[0252] 在门诊病人背景下以喝水口服药剂的形式施用鲁索利替尼磷酸盐片剂 (5mg和25mg)。剂量在从10mg每日两次至50mg每日两次以及从25mg每日一次至200mg每日一次的范围内。单独的患者的参与期预期为约12至24个月; 如果患者未满足任一项退出标准、无疾病进展并且正在获得一些临床效益, 则他们可无限期地持续治疗。

[0253] 第1部分中, 使用淡紫色顶 (K3EDTA) Vacutainer®管在第1周期的第1天和第15天于给药前和于给药后0.5、1、1.5、2、4、6以及9小时并且在第2和第3周期的第1天于给药前采集药代动力学血液样品。第2部分中, 在第1周期的第15天于给药前和于给药后0.5、1、1.5、2、4、6以及9小时并且在第2和第3周期的第1天于给药前采集药代动力学样品。第3部分中, 在第1周期的第15天以及第2和第3周期的第1天于给药前和施用早晨剂量后2小时采集药代动力学样品。

[0254] 表4b

	部分	进度	剂量方案
[0255]	1	A	25 mg 每日两次
	1	B	50 mg 每日两次
	2	A	25 mg 每日一次
	2	A	50 mg 每日一次
[0256]	2	A	100 mg 每日一次
	2	B	10 mg 每日两次
	2	C	25 mg 每日两次
	3	I	50 mg 每日一次
	3	I	10 mg 每日一次
	3	I	25 mg 每日两次
	3	II	100 mg 每日一次
	3	II	200 mg 每日一次
	3	III	10 mg 每日两次
	3	III	15 mg 每日两次

[0257] 血浆样品被运送到因塞特公司,并且通过GLP认证的LC/MS/MS法,以1nM至1000nM的线性范围和1nM的定量限进行分析。

[0258] 通常,施用后的实际时间用于药代动力学分析。然而,未收集关于第2部分中的患者和第1部分中另外三名患者的第1周期第15天的剂量信息。对于所述患者使用标称时间进行药代动力学分析。关于另外四名患者的第1周期第15天的剂量信息是有疑问的。因此,对于所述患者也使用标称时间。在第1周期第15天每日两次施用后12小时或每日一次施用后24小时的血浆浓度是根据第1周期第15天的给药前的样品而输入的,从而计算稳态 $AUC_{0-\tau}$ 。

[0259] 利用WinNonlin 6.0版本(Pharsight Corporation,Mountain View,CA),使用标准非房室药代动力学方法来分析鲁索利替尼血浆浓度数据。因此,从观测到的血浆浓度数据直接获得 C_{max} 和 T_{max} 。对于单次剂量,使用末端处置相中的浓度数据的对数线性回归来估算末端相处置速率常数(λ_z),并且以 $\ln(2)/\lambda_z$ 形式估算 $t_{1/2}$ 。通过对增加的浓度使用线性梯形规则以及对减少的浓度使用对数梯形规则来估算 AUC_{0-t} ,并且以 $AUC_{0-t}+C_t/\lambda_z$ 形式计算总 $AUC_{0-\infty}$ 。以剂量/ $AUC_{0-\infty}$ 的形式估算口服剂量清除率(Cl/F),并且以剂量/ $[AUC_{0-\infty}*\lambda_z]$ 形式估算末端相分布体积(V_z/F)。

[0260] 对于多剂量数据,使用末端处置相中的浓度数据的对数线性回归来估算 λ_z ,并且以 $\ln(2)/\lambda_z$ 形式估算 $t_{1/2}$ 。通过对增加的浓度使用线性梯形规则以及对减少的浓度使用对数梯形规则来估算历经一施用间隔的AUC(每12h一次施用为 AUC_{0-12h} ,或每24h一次施用为 AUC_{0-24h})。以剂量/AUC的形式估算 Cl/F ,并且以剂量/ $[AUC*\lambda_z]$ 形式估算 V_z/F 。另外,针对多剂量数据计算 C_{min} 和 AUC_{0-t} (从时间零到所获得的最后一个样品时间的稳态血浆浓度-时间曲线下面积)。

[0261] 使用描述统计学对各剂量组进行鲁索利替尼PK参数的概述,并且使用单因素方差分析比较多个剂量组中的对数变换鲁索利替尼PK参数。使用幂函数回归模型(例如 $C_{max}=\alpha \cdot \text{剂量}^\beta$)评价 C_{max} 与AUC的剂量比例关系。

[0262] MF患者中鲁索利替尼的药代动力学与健康志愿者中的类似。

[0263] 实施例5

[0264] 缓释与速释制剂的对比功效

[0265] 脾脏增大是骨髓纤维化的常见和显著的症状。脾脏体积减小充当用于评价给定治疗的有效性量度。表5a报告了在治疗的第16周时缓释研究(参见实施例3)中所招募的MF患者的脾脏体积的平均减小,而表5b报告了在治疗的第24周时COMFORT-I研究(速释,参见对比实施例A)中所招募的MF患者的脾脏体积的平均减小。如从所述数据可见,缓释和速释治疗方案两者均对减小脾脏体积有效。

[0266] 表5a

[0267] 来自缓释研究的脾脏体积(cm^3)

从基线到第 16 周的变化百分比(%)	
n	40
平均值	-22.3
标准偏差	20.79
中值	-21.7
(最小值, 最大值)	(-64.6, 43.6)

[0269] 表5b

[0270] 来自COMFORT-I (速释) 的脾脏体积(cm^3)

	治疗组			
	相较于基线的 变化百分比			
	到第 12 周(%)		到第 24 周(%)	
	鲁索利替尼 (N = 155)	安慰剂 (N = 154)	鲁索利替尼 (N = 155)	安慰剂 (N = 154)
n	148	132	139	106
平均值	-32.0	8.4	-31.6	8.1
标准偏差	15.58	14.61	18.92	15.31
最小值	-74.4	-26.2	-75.9	-46.4
中值	-31.7	6.1	-33.0	8.5
最大值	3.8	64.6	25.1	48.8

[0272] 也可以通过总症状评分来评价治疗方案在MF患者体内的有效性。在计算总症状评分中,使用症状日记(MFSAF 2.0修正版日记)评价MF症状,其中受试者将关于MF症状的询问的答案记录在掌上型装置上。所评价的症状包括快速饱腹/较早饱腹、腹部不适、腹部疼痛、不活动、盗汗、瘙痒以及骨骼/肌肉疼痛。

[0273] 表5c报告了缓释研究(参见实施例3)中的总症状评分结果,而表5d报告了第24周时COMFORT-I研究(速释,参见对比实施例A)中的总症状评分结果。如从所述数据可见,SR和IR方案都对治疗患者的MF有效。

[0274] 表5c

[0275] 来自缓释研究的总症状评分

从基线到第 16 周的变化百分比	
[0276]	n 38
	平均值 -50.4
	标准偏差 31.16
	中值 -48.6
	(最小值, 最大值) (-100.0, 12.7)
[0277]	表5d
[0278]	来自COMFORT-I研究(速释)的总症状评分
治疗组	
相较于基线的 变化百分比	鲁索利替尼
	安慰剂
	鲁索利替尼 安慰剂
到第 16 周	
到第 24 周	
	(N = 155)
	(N = 154)
	(N = 155)
	(N = 154)
[0279]	n 140 124 129 103
	平均值 -40.5 37.8 -46.1 41.8
	标准偏差 54.31 93.92 48.55 99.26
	最小值 -100.0 -82.5 -100.0 -100.0
	中值 -51.1 12.7 -56.2 14.6
	最大值 292.5 464.8 108.3 511.6

[0280] 实施例6

[0281] 缓释研究与COMFORT-I(速释)研究中所招募的患者中不良事件的对比

[0282] 表6a中针对缓释和COMFORT-I(速释)研究(参见描述所述研究的实施例3和对比实施例A)比较了与贫血、血小板减少、中性粒细胞减少有关的不良事件,以及所有3级或更高等级的不良事件的数据。不良事件是根据CTCAE标准分级的,所述标准可在线见于如下网址:ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm或evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf。3级不良事件通常与严重或医疗上显著、但不即刻危及生命的反应相对应,其中规定要住院或延长住院并且其中所述反应正使能力丧失到限制自理的程度。更高等级为4(危及生命,需要紧急介入)和5(死亡)。对于贫血来说,3级对应于Hgb<8.0g/dL;<4.9mmol/L;<80g/L,这时指示要输血。对于血小板减少(血小板计数减少)来说,3级对应于<50,000至25,000/mm³; <50.0至25.0×10⁹/L。评价在16周期间患者的缓释数据。COMFORT-I中暴露于鲁索利替尼的平均持续时间为约242天。典型地,大部分血液学不良事件出现于治疗之前几个月内,如COMFORT-I研究中所观测。

[0283] 如从表6a中的数据可见,相较于COMFORT-I速释研究,与贫血、血小板减少、中性粒细胞减少有关的不良事件以及被视为3级或更高等级的全部事件在缓释研究中较少发生。

[0284] 表6a

[0285] 具有所选择的3级或更高等级的不良事件的患者百分比

不良事件	SR 研究	COMFORT-I 鲁索利替尼	COMFORT-I 安慰剂
所有 ≥ 3 级的不良事件	17.1%	47.1%	44.4%
贫血	0%	15.5%	4.6%
血小板减少	2.4%	8.4%	2.0%
中性粒细胞减少	0%	1.3%	0.7%

[0286] 表6b和6c中进一步比较了血液相关不良事件的发生率,这两个表中报告了在研究中展现出包括贫血和血小板减少在内的某些反应的患者数量和百分比。评价在16周期间患者的缓释数据。COMFORT-I中暴露于鲁索利替尼的平均持续时间为约242天。绝大部分血液学不良事件出现于治疗之前几个月内,如在COMFORT-I研究中所观测。如从表中的数据可见,展现出血液相关不良事件的患者数量和百分比在缓释研究中更低。另外,不良事件的严重程度在缓释研究中更小。

[0287] 表6b

[0288] 缓释研究中由器官分类、首选语以及最大严重程度确定的治疗相关的血液学不良事件(前16周)*

		鲁索利替尼 (N = 41)				
MedDRA 系统器官分类/MedDRA 首选语		Mi	Mo	Se	LT	任何
[0289]	具有任何不良事件的受试者数量 (%)	16	9	7	0	32(78.0)
	血液和淋巴系统病症	3	4	1	0	8(19.5)
	贫血	0	2	0	0	2(4.9)
	血小板减少	3	2	1	0	6(14.6)

[0290] *Mi (轻度), Mo (中度), Se (重度), LT (危及生命)

[0291] 表6c

[0292] COMFORT-I中由器官分类、首选语以及最大严重程度确定的治疗相关的不良事件*

		鲁索利替尼 (N = 155)						安慰剂 (N = 151)					
MedDRA 系统器官分 类/ MedDRA 首选语		Mi	Mo	Se	LT	FT	任何	Mi	Mo	Se	LT	FT	任何
[0293]	具有任何不良事件的 受试者数量(%)	20	58	55	9	9	151(97.4)	23	58	53	4	10	148 (98.0)
	血液和淋巴系统病症	20	28	27	10	0	85(54.8)	18	21	15	2	0	56 (37.1)
	贫血	4	20	16	8	0	48(31.0)	4	10	7	0	0	21 (13.9)
	血小板减少(	21	19	11	2	0	53(34.2)	6	5	2	1	0	14 (9.3)

[0294] *Mi (轻度), Mo (中度), Se (重度), LT (危及生命), FT (致命)

[0295] 对比实施例A

[0296] COMFORT-I 临床试验—速释制剂

[0297] 完成了 3 期临床试验, 其显示了鲁索利替尼在骨髓纤维化患者中的功效。在该双盲试验中, 患有中危-2 或高危风险骨髓纤维化的患者被随机指定每日两次接受口服速释 (参见实施例 1) 鲁索利替尼 (155 名患者) 或安慰剂 (154 名患者)。鲁索利替尼的起始剂量取决于基线血小板计数: 血小板计数为 100×10^9 至 200×10^9 每升, 则 15mg 每日两次; 以及计数超过 200×10^9 每升, 则 20mg 每日两次。针对功效缺乏程度或毒性过量程度来调节剂量。主要终点为在第 24 周时脾脏体积减小 35% 或更多的患者的比例, 借助磁共振成像来评价。次要终点包括应答的持久性、症状负担的变化 (由总症状评分评价) 以及总存活率。

[0298] 在第 24 周时脾脏体积减小 35% 或更多的患者比例 (主要终点) 在鲁索利替尼组中为 41.9%, 与安慰剂组的 0.7% 形成对比。从基线到第 24 周总症状评分降低 50% 或更多的患者比例 (预先指定的次要终点) 在鲁索利替尼组中明显比安慰剂组中更高 (45.9% 对 5.3%; 优势比, 15.3; 95% CI, 6.9 至 33.7; $P < 0.001$)。

[0299] 所述研究显示, 鲁索利替尼与脾肿大的减小和作为骨髓纤维化的显著表现的症状相关, 并且似乎与总存活率的提高相关。另外, 贫血和血小板减少的最常见毒性作用通常可通过剂量改变来解决。关于该研究的细节提供于 Verstovsek, S., 等, "A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis," N. Eng. J. Med., 2012 年 3 月 1 日: 366 (9): 799-807 中, 所述文献以引用方式整体并入本文。

[0300] 对比实施例B

[0301] COMFORT-II 临床试验—速释制剂

[0302] 完成了 3 期临床试验, 显示了鲁索利替尼治疗与最佳可用疗法相比在骨髓纤维化患者中的优越性。与最佳可用疗法相比, 连续鲁索利替尼疗法与脾肿大和疾病相关症状的显著并且持久减小、作用功能和生活质量的改善以及适中的毒性作用相关。

[0303] 以 2:1 的比率随机指定骨髓纤维化患者接受鲁索利替尼或最佳可用疗法, 所述最佳可用疗法包括任何可商购的药剂 (以单一疗法或组合形式) 或无任何治疗, 并且所述最佳

可用疗法在治疗阶段内可变化。鲁索利替尼片剂的起始剂量为：如果基线血小板计数为 200×10^9 /升或更少，则每日两次15mg的速释制剂（参见实施例1）；而如果基线血小板计数大于 200×10^9 /升，则每日两次经口施用20mg。

[0304] 主要终点为在第48周时脾脏体积相较于基线减小了35%或更多。在第48周时，鲁索利替尼组中的大部分患者脾脏体积都减小了。仅鲁索利替尼组中的患者符合主要终点的标准：在第48周时脾脏体积相较于基线减小了至少35%（28%，与接受最佳可用疗法的组中的0%对比； $P < 0.001$ ）。与接受最佳可用疗法的患者相比，鲁索利替尼组中的患者的生活质量和作用功能得到了改善。在第48周时，接受鲁索利替尼的患者的骨髓纤维化相关症状（包括食欲不振、呼吸困难、疲劳、失眠以及疼痛）显著减少，而接受最佳可用疗法的患者的症状恶化。

[0305] 相较于接受最佳可用疗法的那些患者，血小板减少和贫血在接受鲁索利替尼的患者中更频繁地出现，但所述事件通常可通过剂量改变、输送压积红细胞或这两种方法来解决。所述研究的另外的细节提供于Harrison, C.等, "JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis," *N.Eng.J.Med.*, 2012年3月1日；366 (9) : 787-98中，所述文献以引用方式整体并入本文。

[0306] 根据前述说明，对于除本文中所描述的那些以外的本发明的各种修改对熟习所述项技术者而言将变得清楚。此类修改也旨在属于所附申请专利范围的范围内。本申请中所引用的每一参考文献，包括所有专利案、专利申请案以及公开，都以引用方式整体并入本文。

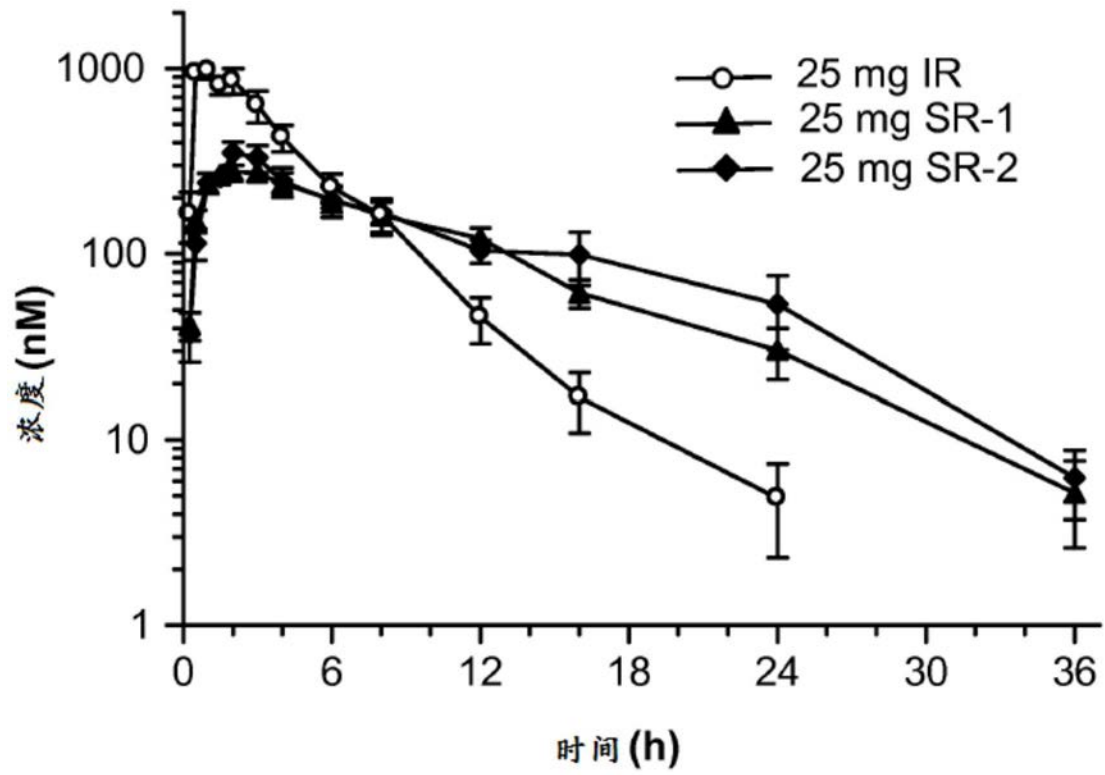


图1

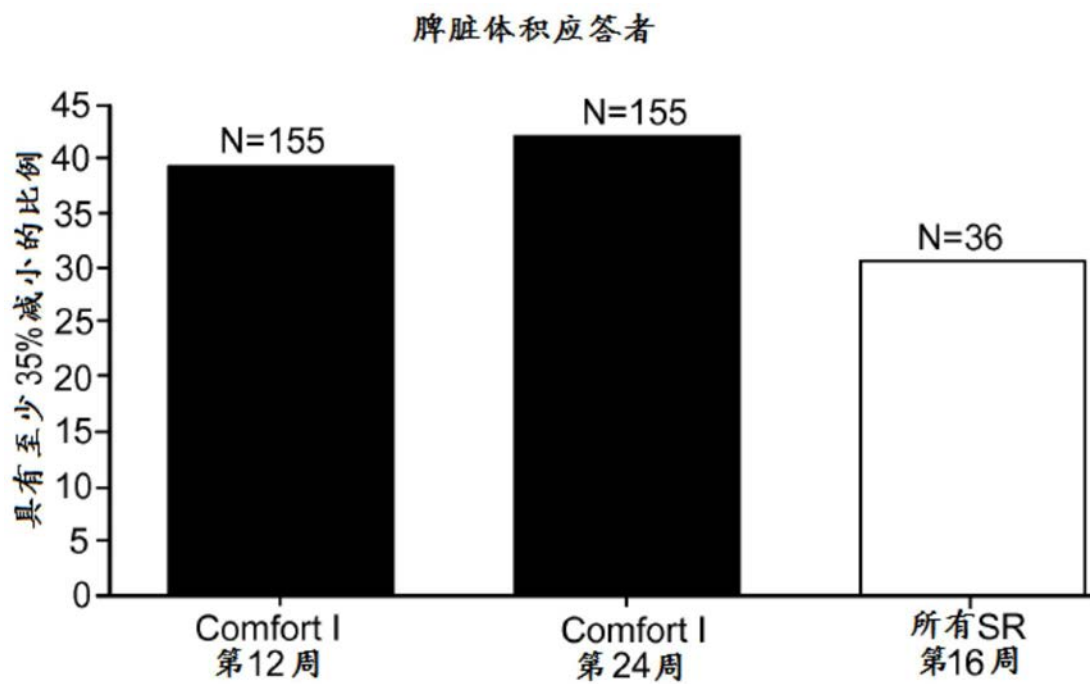


图2

总症状评分：应答者分析

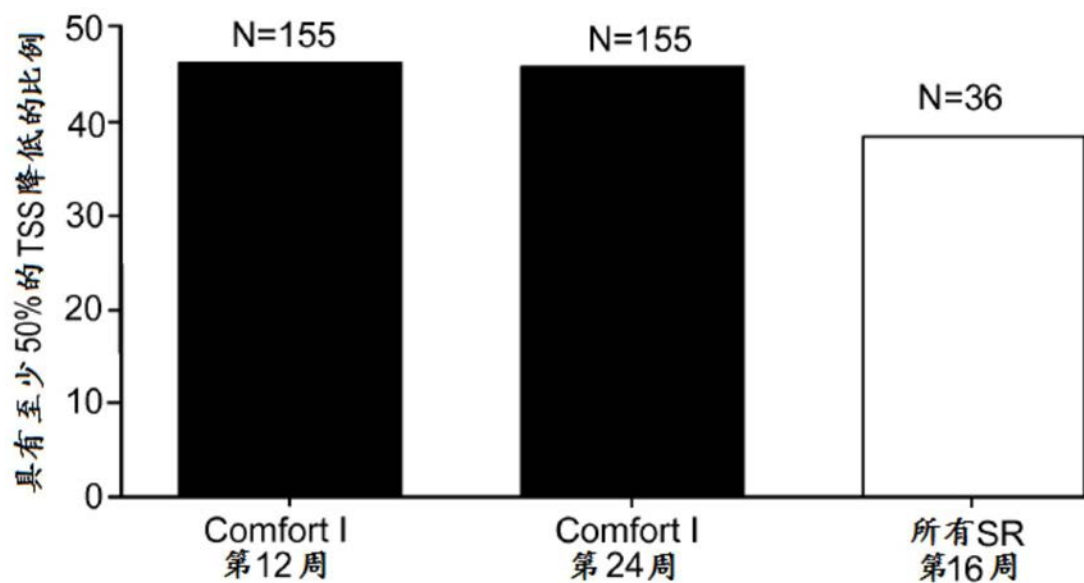


图3

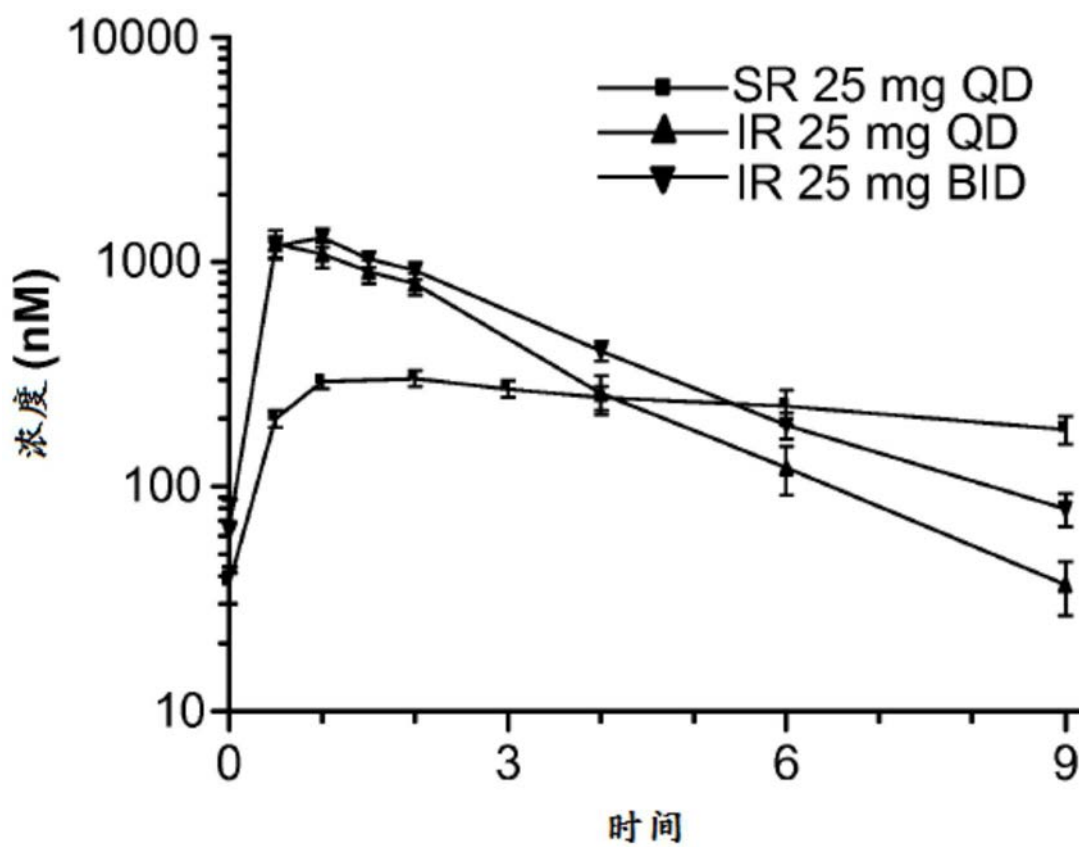


图4