



등록특허 10-2242077



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년04월20일

(11) 등록번호 10-2242077

(24) 등록일자 2021년04월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7015681

(22) 출원일자(국제) 2013년11월14일

심사청구일자 2018년11월13일

(85) 번역문제출일자 2015년06월12일

(65) 공개번호 10-2015-0085833

(43) 공개일자 2015년07월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/070012

(87) 국제공개번호 WO 2014/078486

국제공개일자 2014년05월22일

(30) 우선권주장

61/726,893 2012년11월15일 미국(US)

61/769,408 2013년02월26일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Clin Cancer Res 18(11):3008-14 (2012. 04. 02.)

US20090088410 A1

FDA prescribing information for Jakafi,
URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/2021921b1.pdf (2011. 11. 01.)

US20110223210 A1

(73) 특허권자

인사이트 홀딩스 코포레이션

미국 텔라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801

(72) 발명자

니 용

미국 텔라웨어주 19805 윌밍턴 브룩사이드 애비뉴 106

파리크 바브니시

미국 펜실베이니아주 19311 애본데일 애본데일 포 트마늄 드라이브 120

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 50 항

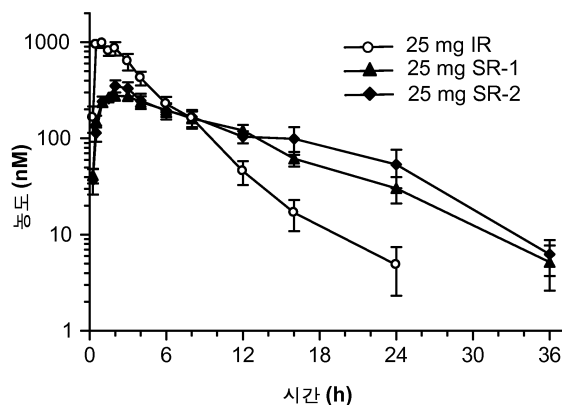
심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 **록솔리티니브의 서방성 제형**

(57) 요약

본 발명은 골수증식성 질환과 같은 야누스 키나제-관련된 질병의 치료시 유용한, 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 서방성 제형 및 제형에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 9/0002 (2013.01)

A61K 9/4808 (2013.01)

(72) 발명자

예레스와람 크리슈나스와미

미국 펜실베이니아주 19350 랜든버그 해러게이트
드라이브 136

에릭슨-비이타넨 수전

미국 펜실베이니아주 19382 웨스트 체스터 컨트리
클럽 로드 1138

윌리엄스 윌리엄 브이.

미국 펜실베이니아주 19083 하버타운 사우스 이글
로드 620

명세서

청구범위

청구항 1

록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 적어도 하나의 활성 성분, 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈인 적어도 하나의 서방성 매트릭스 형성제(sustained-release matrix former)를 포함하는 서방성 경구 제형(sustained-release oral dosage form)으로서, 여기서 상기 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 유리 염기 기준(free base basis)으로 10 내지 60 mg의 양으로 상기 제형 속에 존재하고, 상기 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈가 30 중량% 이하의 양으로 상기 제형 속에 존재하고;

사람에 대한 상기 제형의 투여가 10 이하의 록솔리티니브의 평균 12 시간 혈장 농도(C_{12h})에 대한 평균 피크 혈장 농도(C_{max})의 비를 초래하고, 3.5 시간 내지 11 시간의 평균 반감기($t_{1/2}$)를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 유리 염기 기준으로 10 mg의 양으로 상기 제형 내에 존재하는, 서방성 경구 제형.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 유리 염기 기준으로 12.5 mg의 양으로 상기 제형 내에 존재하는, 서방성 경구 제형.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 유리 염기 기준으로 20 mg의 양으로 상기 제형 내에 존재하는, 서방성 경구 제형.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 유리 염기 기준으로 25 mg의 양으로 상기 제형 내에 존재하는, 서방성 경구 제형.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 유리 염기 기준으로 30 mg의 양으로 상기 제형 내에 존재하는, 서방성 경구 제형.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 유리 염기 기준으로 37.5 mg의 양으로 상기 제형 내에 존재하는, 서방성 경구 제형.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 유리 염기 기준으로 40 mg의 양으로 상기 제형 내에 존재하는, 서방성 경구 제형.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 유리 염기 기준으로 50 mg의 양으로 상기 제형 내에 존재하는, 서방성 경구 제형.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 유리 염기 기준으로 60 mg의 양

으로 상기 제형 내에 존재하는, 서방성 경구 제형.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 활성 성분이 록솔리티니브 포스페이트인, 서방성 경구 제형.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 사람에게 대한 상기 제형의 투여가 700 nM 이하의 록솔리티니브의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 사람에게 대한 상기 제형의 투여가 200 내지 700 nM의 록솔리티니브의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 사람에게 대한 상기 제형의 투여가 300 내지 400 nM의 록솔리티니브의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 사람에게 대한 상기 제형의 투여가 1.5 시간 이상의 록솔리티니브의 피크 혈장 농도에 대한 평균 시간(T_{max})을 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 16

청구항 1에 있어서, 사람에게 대한 상기 제형의 투여가 1.5 시간 내지 5 시간의 록솔리티니브의 피크 혈장 농도에 대한 평균 시간(T_{max})을 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 17

청구항 1에 있어서, 사람에게 대한 상기 제형의 투여가 6 이하의 록솔리티니브의 평균 12-시간 혈장 농도(C_{12h})에 대한 평균 피크 혈장 농도(C_{max})의 비를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 18

청구항 1에 있어서, 사람에게 대한 상기 제형의 투여가 4 이하의 록솔리티니브의 평균 12-시간 혈장 농도(C_{12h})에 대한 평균 피크 혈장 농도(C_{max})의 비를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 19

청구항 1에 있어서, 사람에게 대한 상기 제형의 투여가 1 내지 10의 록솔리티니브의 평균 12-시간 혈장 농도(C_{12h})에 대한 평균 피크 혈장 농도(C_{max})의 비를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 20

청구항 1에 있어서, 사람에게 대한 상기 제형의 투여가 2 내지 7의 록솔리티니브의 평균 12-시간 혈장 농도(C_{12h})에 대한 평균 피크 혈장 농도(C_{max})의 비를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 21

청구항 1에 있어서, 사람에게 대한 상기 제형의 투여가 4 시간 내지 8 시간의 평균 반감기($t_{1/2}$)를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 22

청구항 1에 있어서, 사람에 대한 상기 제형의 단일 용량의 투여가 3000 내지 4000 nM*h의 록솔리티니브의 평균 생체이용률($AUC_{0-\infty}$)을 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 23

청구항 1에 있어서, 사람에 대한 상기 제형의 단일 용량의 투여가 3100 내지 3800 nM*h의 록솔리티니브의 평균 생체이용률($AUC_{0-\infty}$)을 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 24

청구항 1에 있어서, 10 중량% 내지 30 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는, 서방성 경구 제형.

청구항 25

청구항 1에 있어서, 정제 또는 캡슐제의 형태인, 서방성 경구 제형.

청구항 26

청구항 1에 있어서, 유리 염기 기준으로 25 mg의 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하며, 여기서 사람에 대한 투여가 적어도 8 시간 동안 75 내지 500 nM의 평균 록솔리티니브 혈장 수준을 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 유리 염기 기준으로 12 내지 13 중량%의 록솔리티니브 포스페이트 및 19 내지 23 중량%의 하나 이상의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는, 서방성 경구 제형.

청구항 28

청구항 26에 있어서, 유리 염기 기준으로 12.2 중량%의 록솔리티니브 포스페이트 및 20 중량% 또는 22 중량%의 하나 이상의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는, 서방성 경구 제형.

청구항 29

청구항 26에 있어서, 사람에 대한 투여가 적어도 8 시간 동안 75 내지 500 nM의 록솔리티니브 혈장 수준을 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 30

청구항 26에 있어서, 사람에 대한 투여가 적어도 12 시간 동안 75 내지 500 nM의 록솔리티니브 혈장 수준을 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 31

청구항 1에 있어서, 유리 염기 기준으로 25 mg의 록솔리티니브 포스페이트를 포함하며, 여기서 적어도 16 주 동안 사람에 대한 상기 제형의 투여가 $100 \times 10^9/L$ 이하의 평균 기저 혈소판 수에서의 평균 감소를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 적어도 16 주 동안 사람에 대한 상기 제형의 투여가 $80 \times 10^9/L$ 이하의 평균 기저 혈소판 수에서의 평균 감소를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 33

청구항 31에 있어서, 적어도 16 주 동안 사람에 대한 상기 제형의 투여가 $60 \times 10^9/L$ 이하의 평균 기저 혈소판 수에서의 평균 감소를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 34

청구항 31에 있어서, 적어도 16 주 동안 사람에 대한 상기 제형의 투여가 $40 \times 10^9/L$ 이하의 평균 기저 혈소판 수에서의 평균 감소를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 35

청구항 1에 있어서, 유리 염기 기준으로 25 mg의 록솔리티니브 포스페이트를 포함하며, 여기서 적어도 16 주 동안 사람에 대한 상기 제형의 투여가 15 g/L 이하의 평균 헤모글로빈에서의 평균 감소를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 적어도 16 주 동안 사람에 대한 상기 제형의 투여가 10 g/L 이하의 평균 헤모글로빈에서의 평균 감소를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 37

청구항 35에 있어서, 적어도 16 주 동안 사람에 대한 상기 제형의 투여가 8 g/L 이하의 평균 헤모글로빈에서의 평균 감소를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 38

청구항 35에 있어서, 적어도 16 주 동안 사람에 대한 상기 제형의 투여가 6 g/L 이하의 평균 헤모글로빈에서의 평균 감소를 초래하는, 서방성 경구 제형.

청구항 39

청구항 1에 있어서, (1) 록솔리티니브 포스페이트, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, (2) 미세결정성 셀룰로즈, (3) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, (4) 락토즈 일수화물, (5) 콜로이드성 이산화규소, (6) 스테아르산 마그네슘, 및 (7) 스테아르산을 포함하는, 서방성 경구 제형.

청구항 40

청구항 1에 있어서, JAK 활성화와 관련된 질환의 치료를 필요로 하는 사람에서 상기 질환을 치료하기 위한 서방성 경구 제형으로서, 상기 질환은 동종이식 거부, 이식편대 숙주병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 소아관절염, 건선성 관절염, 제I형 당뇨병, 낭창(lupus), 건선, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병(Crohn's disease), 중증 근무력증, 면역글로불린 신병증, 심근염, 자가면역 갑상선 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 수포성 피부 질환(bullous skin disorder), 아토피성 피부염, 피부 발진, 피부 자극, 피부 감각화, 접촉성 피부염, 알레르기 성 접촉성 감각화, 엡슈타인 바르 바이러스(EBV), B형 간염, C형 간염, HIV, HTLV 1, 바리셀라-조스터 바이러스(VZV), 인유두종 바이러스(HPV), 암, 진성 다혈구증(PV), 본태성 혈소판 증가증(ET), 1차 골수섬유증(PMF), 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증(post-polycythemia vera myelofibrosis; Post-PV MF), 포스트-본태성 혈소판 증가증 골수섬유증(Post-ET MF), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수단구성 백혈병(CMML), 과호산구 증후군(HES), 전신 비만 세포 질환(SMCD), 포스트 진성 다혈구증/본태성 혈소판 증가증 골수섬유증(Post-PV/ET MF), 유육종증, 홍채염, 포도막염, 공막염, 결막염, 안건염, 비염, 부비강염, 기관지염, 전신 염증성 반응 증후군(SIRS), 폐혈성 쇼크, 염증성 근육병증, 허혈성 재관류, 뇌졸중, 심장 정지, 암으로부터 야기되거나 이와 관련된 거식증 또는 악액질, 암으로부터 야기되거나 이와 관련된 피로, 골다공증, 골관절염, 골성 유육종증(osseous sarcoidosis), 호르몬 불균형과 관련된 골흡수, 호르몬 요법과 관련된 골흡수, 자가면역질환과 관련된 골흡수, 암과 관련된 골흡수, 또는 비만 세포 활성화 증후군으로부터 선택되는, 서방성 경구 제형.

청구항 41

청구항 40에 있어서, 상기 질환이 수포성 피부 질환인, 서방성 경구 제형.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 상기 수포성 피부 질환이 심상성 천포창(PV) 또는 수포성류 천포창(BP)인, 서방성 경구 제형.

청구항 43

청구항 40에 있어서, 상기 질환이 아토피성 피부염, 건선, 피부 감각화, 피부 자극, 피부 발진, 접촉성 피부염 또는 알레르기성 접촉성 감각화인, 서방성 경구 제형.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 상기 질환이 건선인, 서방성 경구 제형.

청구항 45

청구항 40에 있어서, 상기 질환이 진성 다혈구증(PV), 본태성 혈소판 증가증(ET), 1차 골수섬유증(PMF), 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증(post-PV MF), 포스트-본태성 혈소판 증가증 골수섬유증(post-ET MF), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수단구성 백혈병(CMML), 과호산구 증후군(HES), 또는 전신 비만 세포 질환(SMCD)인, 서방성 경구 제형.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 질환이 1차 골수섬유증(PMF), 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증(post-PV MF), 포스트-본태성 혈소판 증가증 골수섬유증(post-ET MF), 진성 다혈구증(PV), 또는 본태성 혈소판 증가증(ET)인, 서방성 경구 제형.

청구항 47

청구항 45에 있어서, 상기 질환이 1차 골수섬유증(PMF), 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증(post-PV MF), 또는 포스트-본태성 혈소판 증가증 골수섬유증(post-ET MF)인, 서방성 경구 제형.

청구항 48

청구항 40에 있어서, 상기 암이 고형 종양, 골수종, 전립선암, 신장암, 간암, 유방암, 폐암, 갑상선 암, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 캐슬만병(Castleman's disease), 췌장암, 혈액암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 피부암, 피부 T-세포 림프종 또는 피부 B-세포 림프종인, 서방성 경구 제형.

청구항 49

청구항 40에 있어서, 상기 질환이 골다공증, 골관절염, 호르몬 불균형과 관련된 골흡수, 호르몬 요법과 관련된 골흡수, 자가면역질환과 관련된 골흡수, 또는 암과 관련된 골흡수인, 서방성 경구 제형.

청구항 50

청구항 40에 있어서, 상기 경구 제형이 1일 1회 투여되는, 서방성 경구 제형.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

발명의 분야

[0002]

본 발명은 골수증식성 질환과 같은 야누스 키나제-관련 질병(Janus kinase-associated disease)의 치료에 유용한, 토크솔리티니브의 서방성(sustained-release) 제형 및 제형, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

배경 기술

[0003]

발명의 배경

[0004]

토크솔리티니브 ((3R)-3-사이클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)피라졸-1-일]프로판니트릴)은 첫 번째로 FDA 승인된 야누스 키나제(JAK) 억제제이며 골수섬유증의 치료를 위해 현재 승인된 유일한 약물이다[참조: Mascarenhas, J. et al. Clin Cancer Res. 2012 Jun 1;18(11):3008-14. Epub 2012 Apr 2]. 당해 화합물은 임

상에서 비장 용적을 효과적으로 감소시키고 골수섬유증으로 고생하고 있는 환자에서 전체적인 증상 점수를 개선시키는 것으로 밝혀졌다[참조: 예를 들면, 이의 전문이 참조로 본원에 혼입되어 있으며, 골수섬유증에 대한 룩솔리티니브의 3상 임상 시험(COMFORT-1 연구)의 결과를 보고하고 있는 문헌, Verstovsek, S., et al. "A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis," N. Eng. J. Med., 2012, Mar 1;366(9):799-807]. 또한 이의 전문이 본원에 참조로 혼입된, COMFORT-II 연구의 3상 임상 시도 결과를 보고하는 문헌[참조: Harrison, C. et al., "JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis", N. Eng. J. Med., 2012, Mar 1;366(9):787-98]를 참조한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0005] 지금까지, 룩솔리티니브에 대한 모든 발표된 사람 임상 데이터는 즉시-방출성 제형의 투여에 관한 것이다. 그러나, 룩솔리티니브는 신속한 경구 흡수 및 약 3시간의 짧은 반감기를 갖는 BCS 제I 부류 분자이다[참조: Shi et al., J. Clin. Pharmacol. 2012 Jun;52(6):809-18. Epub 2011 May 20]. 이러한 특성들은 사람 피검자에서 최대 피크/최저 혈장 농도 비를 초래하여 최적 치료를 위한 다수의 1일 투여량을 초래하고, 환자 순응도 및 원치 않는 부작용과 함께 문제점에 잠재적으로 기여한다.
- [0006] 룩솔리티니브 치료요법은 흔히 혈소판감소증(저 혈소판 수) 및 빈혈(저 헤모글로빈)의 부작용과 관련되어 있다. 혈소판감소증은 투여량-의존적이며 투여량을 제한하는 독성 효과가 고려된다.
- [0007] 따라서, 환자에서 부작용을 완화시킬 뿐 아니라, 여전히 치료학적 효능을 달성하고, 또한 치료학적 효과를 달성하는데 요구되는 투여량의 수를 감소시킴에 의한 것과 같이 약물의 투여를 촉진하는 룩솔리티니브의 신규하고 개선된 제형에 대한 필요성이 존재한다. 본원에 제공된 서방성 제형은 이들 및 다른 필요성을 충족시키는데 도움을 준다.

과제의 해결 수단

- [0008] **발명의 요약**
- [0009] 본 발명은 룩솔리티니브인 적어도 하나의 활성 성분, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 서방성 제형에 관한 것이며, 여기서 룩솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 제형(dosage form) 속에 유리 염기 기준으로 약 10 내지 약 60 mg의 양으로 존재한다.
- [0010] 본 발명은 또한 본 발명의 서방성 제형을 JAK 활성화와 관련된 질병의 치료가 요구되는 환자에게 투여함을 포함하며, 상기 환자에서 JAK 활성화와 관련된 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0011] 도 1은 절식된, 건강한 사람 피검자에서 25 mg의 즉시-방출성 또는 25 mg의 서방성 제형의 단일 용량의 투여 후 룩솔리티니브의 혈장 농도를 비교하는 그래프를 나타낸다.
- 도 2는 COMFORT-I 즉시-방출성 제형 연구 및 서방성 연구에서 비장 용적 반응자(spleen volume responder)를 비교하는 그래프를 나타낸다.
- 도 3은 COMFORT-I 즉시-방출성 제형 연구 및 서방성 연구에서 전체 증상 점수를 비교하는 그래프를 나타낸다.
- 도 4는 25 mg의 즉시-방출성 또는 25 mg 서방성 제형을 투여받은 MF 환자에서 룩솔리티니브 정상 상태 혈장 농도를 비교하는 그래프를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] 상세한 설명

- [0013] 서방성 제형
- [0014] 본 발명은 특히 활성 성분으로서 톡솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 경구의 서방성 제형을 제공한다. 제형은 톡솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유리 염기 기준으로 약 10 내지 약 60 mg, 약 10 내지 약 40 mg, 약 20 내지 약 40 mg, 또는 약 20 내지 약 30 mg의 양으로 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 당해 제형은 유리 염기 기준으로 약 10 mg, 약 12.5 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 37.5 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 또는 약 60 mg을 함유한다. 일부 구현예에서, 제형은 유리 염기 기준으로 약 25 mg의 톡솔리티니브를 함유한다. 어구 "유리 염기 기준으로"는, 투여량 속의 톡솔리티니브 또는 이의 염의 양이, 심지어 실제 활성 성분이 유리 염기와는 상이한 분자량을 갖는 톡솔리티니브의 염인 경우에도, 단지 톡솔리티니브 유리 염기의 분자량을 기준으로 측정됨을 나타낸다. 예를 들면, 톡솔리티니브 포스페이트 염의 유리 염기로의 전환 인자는 0.7575이다.
- [0015] 톡솔리티니브, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 구조, 제조, 및 특성화는 미국 특허 제7,598,257호 및 미국 특허 공보 제2008/0312259호에 기술되어 있으며, 이들 각각은, 이의 전문이 본원에 참조로 혼입된다. 일부 구현예에서, 활성 성분은 말레산염, 황산염, 또는 인산염과 같은, 톡솔리티니브의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 활성 성분은 톡솔리티니브 포스페이트(즉, 톡솔리티니브의 인산염)이다.
- [0016] 본 발명의 제형은 톡솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 서방성 제형을 포함한다. 본원에 사용된 것으로서, "서방성"은 당해 분야에서 일반적으로 이해되는 것으로 사용되며 경구 투여 후 활성 성분을 환자 내로 서서히 방출하여 약 8 내지 약 24시간 이상과 같이, 비교적 장기간에 걸쳐 활성 성분의 필수적으로 일정한, 치료학적 유효량의 혈장 수준을 유지하도록 설계된 제형을 말한다.
- [0017] 본 발명의 제형은 서방성 매트릭스 형성인자를 포함한다. 예시적인 서방성 매트릭스 형성인자는 고 점도 중합체인 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(HPMC, 하이프로멜로즈)와 같은 셀룰로즈성 에테르를 포함한다. 본 발명의 서방성 제형은 예를 들면, 약 10 내지 약 30 중량%, 약 15 내지 약 25 중량%, 또는 약 18 내지 약 24 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(들)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 당해 제형은 약 20 중량%의 하나 이상의 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈를 갖는다. 추가의 구현예에서, 당해 제형은 약 22 중량%의 하나 이상의 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈를 갖는다. 예시적인 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈는 메토셀(Methocel) K15M, 메토셀 K4M, 및 메토셀 K100LV를 포함한다.
- [0018] 본 발명의 서방성 제형은 또한 활성 성분으로서 하나 이상의 충전제, 활주제, 붕해제, 결합제, 또는 윤활제를 포함할 수 있다. 충전제는 제형 속에 0 내지 약 85 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 당해 제형은 약 50 내지 약 80 중량%, 약 55 내지 약 75 중량%, 또는 약 60 내지 약 70 중량%의 충전제를 갖는다. 충전제의 비-제한적 예는 락토스 일수화물, 미세결정성 셀룰로즈, 전분 1500, 및 무수 락토스, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 충전제는 미세결정성 셀룰로즈, 락토스 일수화물, 또는 이들 둘다를 포함한다.
- [0019] 윤활제는 본 발명의 제형 속에 0 내지 약 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 윤활제의 비-제한적 예는 스테아르산마그네슘, 스테아르산(스테아린), 수소화된 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 글리세릴 베헤네이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 당해 제형은 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 둘 다를 포함한다.
- [0020] 활주제는 본 발명의 제형 속에 0 내지 약 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 활주제의 비-제한적 예는 활석, 콜로이드성 이산화규소, 및 옥수수전분을 포함한다. 일부 구현예에서, 활주제는 콜로이드성 이산화규소이다.
- [0021] 붕해제는 본 발명의 제형 속에 0 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 붕해제의 비-제한적 예는 크로스카멜로즈 나트륨, 크로스포비돈, 전분, 셀룰로즈, 및 저 치환된 하이드록시프로필 셀룰로즈를 포함한다. 크로스카멜로즈 나트륨이 바람직한 붕해제이다.
- [0022] 필름-피복제는 0 내지 약 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 필름-피복제의 비-제한적인 설명적 예는 수개의 상업적으로 이용가능한 완전한 피복 시스템 속에서 이용가능한 이산화티탄, 활석 및 임의로 착색제와의 하이드록시프로필 또는 폴리비닐 알코올계 피복을 포함한다.
- [0023] 일부 구현예에서, 본 발명의 제형은 약 12.2 중량%의 톡솔리티니브 포스페이트, 약 20 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 약 64.3중량%의 충전제, 약 2.5중량%의 윤활제, 및 약 1중량%의 활주제를 포함하는 서방성 제형을 포함한다.
- [0024] 일부 구현예에서, 본 발명의 제형은 약 12.2중량%의 톡솔리티니브 포스페이트, 약 22중량%의 하이드록시프로필

메틸셀룰로즈, 약 62.3중량%의 충전제, 약 2.5중량%의 윤활제, 및 약 1중량%의 활주제를 포함하는 서방성 제형을 포함한다.

[0025] 일부 구현예에서, 본 발명의 제형은 하기 설정된 바와 같은 서방성 제형을 포함한다.

성분	퍼센트 (중량%)
록솔리티니브 포스페이트	12.2
미세결정성 셀룰로즈, NF	22.0
하이프로멜로즈, USP (메토셀 K15M)	4.0
하이프로멜로즈, USP (메토셀 K4M)	16.0
락토즈 일수화물, NF	42.3
콜로이드성 이산화규소, NF	1.0
스테아르산마그네슘, NF	0.5
스테아르산, NF	2.0

[0026]

[0027] 일부 구현예에서, 본 발명의 제형은 하기 설정된 바와 같은 서방성 제형을 포함한다.

성분	퍼센트(중량%)
록솔리티니브 포스페이트	12.2
미세결정성 셀룰로즈, NF	42.3
하이프로멜로즈, USP (메토셀 K100LV)	10.0
하이프로멜로즈, USP (메토셀 K4M)	12.0
락토즈 일수화물, NF	20.0
콜로이드성 이산화규소, NF	1.0
스테아르산마그네슘, NF	0.5
스테아르산, NF	2.0

[0028]

[0029] 일부 구현예에서, 본 발명의 제형은 하기 설정된 바와 같은 서방성 제형을 포함한다.

성분	퍼센트 (중량%)
록솔리티니브 포스페이트	12.2
미세결정성 셀룰로즈, NF	22.0 - 42.3
하이프로멜로즈, USP (메토셀 K100LV)	0 - 10.0
하이프로멜로즈, USP (메토셀 K15M)	0 - 4.0
하이프로멜로즈, USP (메토셀 K4M)	12.0 - 16.0
락토즈 일수화물, NF	20.0 - 42.3
콜로이드성 이산화규소, NF	1.0
스테아르산마그네슘, NF	0.5
스테아르산, NF	2.0

[0030]

[0031] 본원에 사용된 것으로서, 용어 "제형"은 환자에게 투여될 본 발명의 서방성 제형의 물리학적으로 구별되는 단위를 말하는 것을 의미한다. 예시적인 제형은 본원에 기술된 서방성 제형 중의 어느 것도 함유하는 정제, 카플렛(caplet), 캡슐제 등을 포함한다. 제형은 약제학적으로 허용되는 피복, 안료, 또는 염료를 추가로 포함할 수 있다.

[0032] 본 발명의 제형은 즉시-방출성 제형의 약력학적 매개변수와는 상이한 특수한 약력학적 매개변수에 의해 특징화되는, 투여된 후 록솔리티니브의 비교적 느린 방출을 초래하는 서방성 제형을 함유한다. 본 발명의 서방성 제형은 즉시-방출성 제형과 관련된 약물 혈장 농도에서 잠재적으로 유해한 스파이크(spike)를 최소화할 수 있으며, 약물의 연속적이고, 지속적이며, 치료학적으로 유효한 혈장 수준을 제공하는데 도움을 줄 수 있다. 본 발명의 약물 제형은 치료되는 질병에 대해 치료학적 효능에 요구될 때, 예를 들면, 1일 1회 투여될 수 있다.

[0033] 일부 구현예에서, 본 발명의 제형은 절식된 환자에게 투여된다. 본원에 사용된 것으로서, "절식된"은, 사람 환자 또는 피검자를 참조하여, 환자 또는 피검자가 투여 전 적어도 3시간 동안 식품 또는 음료(물 제외)를 섭취하지 않음을 의미한다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 적어도 10시간 동안 절식된다.

[0034] 추가의 구현예에서, 본 발명의 제형은 비-절식된 사람 환자 또는 피검자에게 투여된다. 록솔리티니브의 생체이용률(bioavailability)은 높으며(예를 들면, 약 70-80%) 식품 효과는 즉시-방출성 제형에서 관찰되지 않았다. 따라서, 서방성 제형으로 투여된 록솔리티니브의 약력학은 절식된 환자 및 절식되지 않은 환자에서 유의적으로

상이하지 않을 수 있는 것으로 여겨진다.

- [0035] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 700 nM 이하의 록솔리티니브의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 초래한다.
- [0036] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 600 nM 이하의 록솔리티니브의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 초래한다.
- [0037] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 500 nM 이하의 록솔리티니브의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 초래한다.
- [0038] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 400 nM 이하의 록솔리티니브의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 초래한다.
- [0039] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 200 내지 약 700 nM의 록솔리티니브의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 초래한다.
- [0040] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 200 내지 약 600 nM의 록솔리티니브의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 초래한다.
- [0041] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 300 내지 약 500 nM의 록솔리티니브의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 초래한다.
- [0042] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 300 내지 약 400 nM의 록솔리티니브의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 초래한다.
- [0043] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 록솔리티니브의 피크 혈장 농도(T_{max})에 대한 평균 시간을 약 1.5 이상으로 초래한다.
- [0044] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 록솔리티니브의 피크 혈장 농도(T_{max})에 대한 평균 시간을 약 1.5 시간 내지 약 5시간으로 초래한다.
- [0045] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 록솔리티니브의 피크 혈장 농도(T_{max})에 대한 평균 시간을 약 2 시간 내지 약 4시간으로 초래한다.
- [0046] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 록솔리티니브의 평균 12-시간 혈장 농도(C_{12h})에 대한 평균 피크 혈장 농도(C_{max})의 비를 약 10 이하로 초래한다.
- [0047] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 록솔리티니브의 평균 12-시간 혈장 농도(C_{12h})에 대한 평균 피크 혈장 농도(C_{max})의 비를 약 6 이하로 초래한다.
- [0048] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 록솔리티니브의 평균 12-시간 혈장 농도(C_{12h})에 대한 평균 피크 혈장 농도(C_{max})의 비를 약 5 이하로 초래한다.
- [0049] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 록솔리티니브의 평균 12-시간 혈장 농도(C_{12h})에 대한 평균 피크 혈장 농도(C_{max})의 비를 약 4 이하로 초래한다.
- [0050] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 록솔리티니브의 평균 12-시간 혈장 농도(C_{12h})에 대한 평균 피크 혈장 농도(C_{max})의 비를 약 1 내지 10으로 초래한다.
- [0051] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 록솔리티니브의 평균 12-시간 혈장 농도(C_{12h})에 대한 평균 피크 혈장 농도(C_{max})의 비를 약 2 내지 7로 초래한다.
- [0052] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 3.5 내지 약 11 시간의 평균 반감기($t_{1/2}$)를 초

래한다.

- [0053] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 4 내지 8 시간의 평균 반감기($t_{1/2}$)를 초래한다.
- [0054] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 단일 용량의 투여는 약 3000 nM*h의 평균 생체이용률($AUC_{0-\infty}$)을 초래한다.
- [0055] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 단일 용량의 투여는 적어도 약 3500 nM*h의 록솔리티니브의 평균 생체이용률($AUC_{0-\infty}$)을 초래한다.
- [0056] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 적어도 약 3000 내지 약 4000 nM*h의 록솔리티니브의 평균 생체이용률($AUC_{0-\infty}$)을 초래한다.
- [0057] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 적어도 약 3100 내지 약 3800 nM*h의 록솔리티니브의 평균 생체이용률($AUC_{0-\infty}$)을 초래한다.
- [0058] 일부 구현예에서, 본 발명의 서방성 제형은, 환자에서 록솔리티니브, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 동일한 양을 포함하는 즉시 방출성 제형과 비교하여 AUC를 기준으로 약 65% 내지 약 110% 또는 약 75% 내지 약 95%의 평균 상대적 생체이용률을 갖는다. AUC는 예를 들면, $AUC_{0-\infty}$ (예를 들면, 단일 투여량의 경우) 또는 AUC_{0-t} (여기서, t는 정의된 시간이다)일 수 있다.
- [0059] 본원에 사용된 것으로서, 약력학적 값(예를 들면, 평균 C_{max}) 앞에 있는 경우 "평균"은 달리 정의하지 않는 한, 환자의 집단으로부터 취한 약력학적 값의 대수적인 평균 값을 나타낸다.
- [0060] 본원에 사용된 것으로서, " C_{max} "는 최대로 관찰된 혈장 농도를 의미한다.
- [0061] 본원에 사용된 것으로서, " C_{12h} "는 투여로부터 12시간째에 측정된 혈장 농도를 말한다.
- [0062] 본원에 사용된 것으로서, " T_{max} "는, 최대 혈액 혈장 농도가 관찰된 시간을 말한다.
- [0063] 본원에 사용된 것으로서, " $T_{1/2}$ "은, 혈장 농도가 관찰된 최대의 1/2인 시간을 말한다.
- [0064] 본원에 사용된 것으로서, "AUC"는 총 생체이용률의 척도인 혈장 농도-시간 곡선하 영역(area under the plasma concentration-time curve)을 말한다.
- [0065] 본원에 사용된 것으로서, " $AUC_{0-\infty}$ "는 무한까지 추정된 혈장 농도-시간 곡선하 영역을 말한다.
- [0066] 본원에 사용된 것으로서, " AUC_{0-t} "는 0시간으로부터 정량화가 가능한 혈장 농도를 지나는 최종 시점, 일반적으로 약 12 내지 36시간까지의 혈장 농도-시간 곡선하 영역을 말한다.
- [0067] 본원에 사용된 것으로서, " $AUC_{0-\tau}$ "는 0시간으로부터 다음 투여 시점까지의 혈장 농도-시간 곡선하 영역을 말한다.
- [0068] 본원에 사용된 것으로서, "Cl/F"는 경구 청소(oral clearance)를 말한다.
- [0069] 본 발명의 서방성 제형은 즉시-방출성 제형보다 특정의 장점을 갖는다. 본 발명의 서방성 제형에 의해 공급된 록솔리티니브의 정상 상태의, 치료학적 유효 혈장 수준의 유지는 즉시-방출성 형태에 대해 2배 이상과 대치되는 것으로서, 1일당 단지 1회의 투여와 같은 감소된 투여를 허용한다. 감소된 투여량은 이들의 치료 요법에서 환자 순응도를 도울 수 있다.
- [0070] 일부 구현예에서, 사람에게 본 발명의 서방성 제형의 투여는 적어도 약 8 시간, 적어도 약 10 시간, 적어도 약 12 시간, 적어도 약 18, 또는 적어도 약 24 시간 동안 록솔리티니브의 치료학적으로 효과적인 혈장 수준을 초래한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 서방성 제형은 적어도 약 8 시간, 적어도 약 12 시간, 또는 적어도 약 18 시간 동안 약 75 내지 약 500 nM 사이의 혈장 수준을 유지한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 서방성 제형은 적어도 약 6 시간 또는 적어도 약 8 시간 동안 약 100 내지 약 400 nM의 혈장 수준을 유지한다.
- [0071] 서방성 제형(예를 들면, 유리 염기 기준으로 25 mg의 록솔리티니브 포스페이트를 함유)의 추가의 이점은 혈소판

감소증 및 빈혈과 관련된 원치않는 부작용에 있어서의 감소를 포함하지만 즉시-방출형 투여량 요법과 비교가능한 치료학적 효능, 예를 들면, 15 mg 또는 20mg의 BID를 유지한다. 록솔리티니브의 서방성 제형이 혈소판감소증 또는 감소된 헤모글로빈 수준과 관련하여 원치않는 부작용을 유의적으로 감소시키고 치료학적 효능을 유지할 수 있었다는 것은 예측될 수 없는 것이었다. 서방성 및 즉시-방출성 투여 둘 다를 위한 골수섬유증 환자에서 효능 및 부작용과 관련된 임상 데이터는 실시예에 비교되어 있다.

[0072] 일부 구현예에서, 1일 1회 적어도 16주 동안 사람에 대한 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 $100 \times 10^9/L$ 이하, 약 $80 \times 10^9/L$ 이하, 약 $60 \times 10^9/L$ 이하, 또는 약 $40 \times 10^9/L$ 이하의 평균의 기저 혈소판 수에서의 평균적인 감소를 초래한다.

[0073] 일부 구현예에서, 1일 1회 적어도 16주 동안 사람에 대한 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 $0 \times 10^9/L$ 내지 약 $100 \times 10^9/L$, 약 $30 \times 10^9/L$ 내지 약 $80 \times 10^9/L$, 또는 약 $50 \times 10^9/L$ 내지 약 $70 \times 10^9/L$ 의 평균의 기저 혈소판 수에서의 평균적인 감소를 초래한다.

[0074] 일부 구현예에서, 1일 1회 적어도 16주 동안 사람에 대한 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 15 g/L 이하, 약 10 g/L 이하, 약 8 g/L 이하, 또는 약 6 g/L 이하의 평균 기저선 헤모글로빈(Hgb)에 있어서의 평균적인 감소를 초래한다.

[0075] 일부 구현예에서, 1일 1회 적어도 16주 동안 사람에 대한 본 발명의 서방성 제형의 투여는 약 0 내지 약 15 g/L, 약 5 내지 약 15 g/L, 약 2 내지 약 12 g/L, 또는 약 5 내지 약 12 g/L의 평균 기저선 헤모글로빈(Hgb)에 있어서의 평균적인 감소를 초래한다.

[0076] 일부 구현예에서, 혈소판 수 및 헤모글로빈 수준은 치료 기간 동안 혈액 수혈을 제공받지 않은 환자에서 측정된다.

[0077] 평균적인 기저선 혈소판 수 및 평균적인 기저선 헤모글로빈 수준은 전형적으로 치료 개시 전에 측정된다.

[0078] 명확히 하기 위해, 별도의 구현예와 관련하여 기술된, 본 발명의 특징의 특징은 또한 단일의 구현예와 함께 또한 제공될 수 있음이 인식된다(구현예들은 다수의 독립적인 형태로 쓰여진 경우에서와 같이 조합되는 것으로 의도된다). 역으로, 간략히 나타내기 위해, 단일의 구현예의 내용과 관련하여 기술된 본 발명의 다양한 특징은 별도로 또는 어떠한 적합한 소조합으로 또한 제공될 수 있다.

[0079] 방법

[0080] 본 발명의 다른 측면은 본 발명의 서방성 제형을 하기한 치료가 요구되는 개인에게 투여함으로써 개인(예를 들면, 사람)에서 JAK-관련된 질병 또는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. JAK-관련된 질병은 과발현 및/또는 비정상적인 활성 수준을 포함하는, JAK의 발현 또는 활성과 직접적으로 또는 간접적으로 결합된 어떠한 질병, 질환 또는 상태도 포함할 수 있다. JAK-관련 질병은 또한 JAK 활성을 조절함으로써 예방되거나, 완화되거나, 치유될 수 있는 어떠한 질병, 질환 또는 상태를 포함할 수 있다.

[0081] JAK-관련 질병의 예는 예를 들면, 기관 이식 거부(예를 들면, 중종이식 거부 및 이식편대 숙주병)을 포함하는 면역계를 포함하는 질병을 포함한다.

[0082] JAK-관련 질병의 추가의 예는 다발경화증, 류마티스 관절염, 소아관절염, 건선 관절형, 제I형 당뇨병, 낭창(lupus), 건선, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병(Crohn's disease), 중증 근무력증, 면역글로불린 신병증, 심근염, 자가면역 갑상선 질환, 만성 폐쇄성 폐병(COPD) 등과 같은 자가면역질환을 포함한다. 일부 구현예에서, 자가면역질환은 보통천포창(PV) 또는 물집유사천포창(BP)과 같은 자가면역 물질 피부 질환이다.

[0083] JAK-관련 질병의 추가의 예는 천식, 식품 알레르기, 습진성 피부염, 접촉 피부염, 아토피성 피부염(아토피성 습진), 및 비염과 같은 알레르기성 상태를 포함한다. JAK-관련 질병의 추가의 예는 엡슈타인 바르 바이러스(Epstein Barr Virus: EBV), B형 간염, C형 간염, HIV, HTLV 1, 바리셀라-조스터 바이러스(Varicella-Zoster Virus: VZV) 및 인유두종 바이러스(HPV)와 같은 바이러스 질병을 포함한다.

[0084] JAK-관련 질병의 추가의 예는 연골 회전과 관련된 질병, 예를 들면, 통풍 관절염, 폐혈성 또는 감염성 관절염, 반응성 관절염, 반사성교감신경성이영양, 동통성 발육이상, 폐집합 증후군(Tietze syndrome), 늑골 관절증

(costal athropathy), 변형성 골관절염(osteoarthritis deformans endemica), 므셀레니병(Mseleni disease), 한디고두병(Handigodu disease), 섬유근육통으로부터 생성된 퇴행, 전신 홍반성 루푸스, 경피증, 또는 강직성 척추염을 포함한다.

- [0085] JAK-관련 질병의 추가의 예는 선천성 연골기형, 예를 들면, 유전성 연골용해(hereditary chondrolysis), 연골 형성장애증, 및 슈도연골형성장애증(chondrodysplasias)(예를 들면, 소이증, 에노티아(enotia), 및 메타피세알 크론드로디스플라시아(metaphyseal chondrodysplasia))를 포함한다.
- [0086] JAK-관련 질병 또는 상태의 추가의 예는 건선(예를 들면, 심상성 건선), 아토피성 피부염, 피부 발진, 피부 자극, 피부 감각화(예를 들면, 접촉성 피부염 또는 알레르기성 접촉성 피부염)과 같은 피부 질환을 포함한다. 예를 들면, 국소 적용하는 경우 일부 약제를 포함하는 특정 물질은 피부 감각화를 유발할 수 있다. 일부 구현예에서, 원치않는 감각화를 유발하는 제제와 함께 본 발명의 적어도 하나의 JAK 억제제의 동시-투여 또는 연속적인 투여는 이러한 원치않는 감각화 또는 피부염을 치료하는데 도움이 될 수 있다. 일부 구현예에서, 피부 질환은 적어도 하나의 본 발명의 JAK 억제제의 국소 투여로 치료된다.
- [0087] 추가의 구현예에서, JAK-관련 질병은 고형 종양(예를 들면, 전립선암, 신장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 머리 및 목의 암, 갑상선 암, 교아세포종, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 캐슬만병(Castleman's disease), 자궁 평활근육종, 흑색종 등), 혈액암(예를 들면, 림프종, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 다발성 골수종과 같은 백혈병), 및 피부 T-세포 림프종(CTCL) 및 피부 B-세포 림프종과 같은 피부암을 특징으로 하는 것들을 포함하는 암이다. 예시적인 CTCL은 세자리 증후군(Sezary syndrome) 및 균상 식육종을 포함한다.
- [0088] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 JAK 억제제, 또는 다른 JAK 억제제, 예를 들면, 이의 전문이 본원에 참조로 혼입된 미국 일련번호 제11/637,545호에 기술된 것을 사용하여 염증-관련 암을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 염증성 장질환과 관련되어 있다. 일부 구현예에서, 염증성 장질환은 궤양성 결장염이다. 일부 구현예에서, 염증성 장질환은 크론병(Crohn's disease)이다. 일부 구현예에서, 염증-관련 암은 결장암-관련 암이다. 일부 구현예에서, 염증-관련 암은 결장암 또는 결장직장암이다. 일부 구현예에서, 암은 위암, 균상식육종, 위장관 기질종양(GIST), 췌암종, 소장암, 또는 직장암이다.
- [0089] JAK-관련된 질병은 슈도-키나제 도메인(예를 들면, JAK2V617F)내에 적어도 하나의 돌연변이를 가진 것들과 같은 JAK2 돌연변이체; 슈도 키나제 도메인의 외부에 적어도 하나의 돌연변이를 갖는 JAK2 돌연변이체; JAK1 돌연변이체; JAK3 돌연변이체; 에리트르포이에틴 수용체(EPOR) 돌연변이체의 발현; 또는 CRLF2의 비조절된 발현을 특징으로 하는 것들을 추가로 포함할 수 있다.
- [0090] JAK-관련 질병은 골수증식성 질환(MPDs), 예를 들면, 진성 다혈구증(PV), 본태성 혈소판 증가증(ET), 1차 골수 섬유증(PMF), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수단구성 백혈병(CMML), 과호산구 증후군(HES), 전신 비만 세포 질환(SMCD) 등을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 골수증식성 질환은 골수섬유증(예를 들면, 1차 골수 섬유증(PMF) 또는 포스트 진성 다혈구증(post polycythemia vera)/본태성 혈소판 증가증 골수섬유증(Post-PV/ET MF))이다. 일부 구현예에서, 골수 증식성 질환은 포스트-본태성 혈소판 증가증 골수섬유증(Post-ET MF)이다. 일부 구현예에서, 골수증식성 질환은 포스트 진성 다혈구증 골수섬유증(post polycythemia vera myelofibrosis: Post-PV MF)이다.
- [0091] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 함유하는 국소 제형의 투여에 의해 건선 또는 다른 피부 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0092] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 서방성 제형 및 제형은 폐 동맥 고혈압을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0093] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 서방성 제형 및 제형을 사용하여 비만 세포 활성화 증후군을 치료할 수 있다.
- [0094] 본 발명은 또한 본 발명의 서방성 제형의 투여에 의해 다른 약제의 피부학적 부작용을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들면, 다수의 약제학적 제제는 여드름성 발진 또는 관련 피부염으로 나타날 수 있는 원치않는 알레르기 반응을 야기한다. 이러한 바람직하지 않은 부작용 효과를 갖는 예시적인 약제학적 제제는 게피티니브, 세톡시마브, 에를로티니브 등과 같은 항암 약물을 포함한다. 본 발명의 제형은 바람직하지 않은 피부학적 부작용을 갖는 약제학적 제제와 함께(예를 들면, 동시에 또는 연속적으로) 투여될 수 있다.
- [0095] 추가의 JAK-관련 질병은 염증 및 염증성 질병을 포함한다. 예시적인 염증성 질병은 육종, 눈의 염증성 질병(예를 들면, 홍채염, 포도막염, 공막염, 결막염, 또는 관련 질병), 호흡관의 염증성 질병(예를 들면, 비염 또는 부

비강염과 같은 코 및 부비강을 포함하는 상부 기도관 또는 기관지염, 만성 폐쇄성 폐병 등을 포함하는 하부 호흡관), 염증성근육병, 예를 들면, 심근염, 및 다른 염증성 질병을 포함한다. 일부 구현예에서, 눈의 염증 질병은 안건염이다.

- [0096] 본원의 서방성 제형은 허혈성 재관류 손상 또는 뇌졸중 또는 심장 정지와 같은 염증성 허혈 사건과 관련된 상태 또는 질병을 치료하는데 또한 사용될 수 있다. 본원에 기술된 서방성 제형은 또한 내독소-기원한 질병 상태(예를 들면, 바이패스 수술(bypass surgery) 후 합병증 또는 만성 심장 부전에 기여하는 만성 내독소 상태)를 치료하는데 추가로 사용될 수 있다. 본원에 기술된 서방성 제형은 또한 거식증, 악액질, 또는 암으로부터 야기되거나 이와 관련된 것과 같은 피로를 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 기술된 서방성 제형은 또한 재협착, 경피성 피부염, 또는 섬유증을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 기술된 서방성 제형은 예를 들면, 당뇨병성 망막병증, 암, 또는 신경변성과 같은 저산소증 또는 성장과 세포증과 관련된 상태를 치료하는데 또한 사용될 수 있다. 예를 들면, 둘 다 이의 전문이 본원에 참조로 혼입된 문헌[참조: Dudley, A.C. et al. *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 및 Sriram, K. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2]을 참조한다. 본원에 기술된 서방성 제형은 알츠하이머병을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0097] 본원에 기술된 서방성 제형은 전신 염증성 반응 증후군(SIRS) 및 패혈성 쇼크와 같은 다른 염증성 질환을 치료하는데 또한 사용될 수 있다.
- [0098] 본원에 기술된 서방성 제형은 또한 예를 들면, 양성 전립선 비대증 또는 양성 전립선 과형성으로 인한 통풍 및 증가된 전립선 크기를 치료하는데 또한 사용될 수 있다.
- [0099] JAK-관련 질병은 골다공증, 골관절염과 같은 골흡수 질병을 포함한다. 골흡수는 또한 호르몬 불균형 및/또는 호르몬 요법, 자가면역질환(예를 들면, 유육종증), 또는 암(예를 들면, 골수종)과 같은 다른 상태와 관련될 수 있다. JAK 억제제로 인한 골흡수의 감소는 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90%일 수 있다.
- [0100] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 서방성 제형은 안구 건조 질환을 치료하는데 또한 사용될 수 있다. 본원에 사용된 것으로서, "안구 건조 질환"은 건조성 눈을 "불편함, 시각 방해, 및 눈 표면에 대한 잠재적인 손상과 함께 눈물막 불안정성의 증상을 생성하는 눈물 및 눈 표면의 다요인성 질병. 이는 눈물막의 증가된 삼투도 및 눈 표면의 염증을 동반한다."로 정의한 안구 건조 워크숍(Dry Eye Workshop(DEWS)의 최근의 공식 보고서에 요약된 질병 상태를 동반하는 것으로 의도된다[참조: 본원에 이의 전문이 참조로 혼입된 문헌, 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 April 2007]. 일부 구현예에서, 안구 건조 질환은 수성 눈물-결핍성 안구 건조(ADDE) 또는 증발성 안구 건조 질환, 또는 이의 적절한 조합 중에서 선택된다. 일부 구현예에서, 안구 건조 질환은 소그렌 증후군 안구 건조증(Sjogren syndrome dry eye: SSDE)이다. 일부 구현예에서, 안구 건조 질환은 비-소그렌 증후군 안구 건조증(NSSDE)이다.
- [0101] 추가의 측면에서, 본 발명은 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하며, 결막염, 포도막염(만성 포도막염 포함), 맥락막염, 망막염, 모양체염, 공막염, 공막바깥염, 또는 홍채염을 치료하거나; 각막 이식, LASIK(레이저 보조된 반응계내 각막곡률형성술), 굴곡교정 레이저 각막절제술, 또는 LASEK(레이저 보조된 라섹 수술(sub-epithelial keratomileusis))과 관련된 염증 또는 통증을 치료하거나; 각막 이식, LASIK, 광굴절 각막절제술, 또는 LASEK과 관련된 시각 상실을 억제하거나; 이를 필요로 하는 환자에서 이식 거부를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0102] 또한, 임의로 본원에 이의 전문이 참조로 혼입된, 미국 특허 일련번호 제11/637,545호에 보고된 것들과 같은, 다른 JAK 억제제와 함께, 본 발명의 서방성 제형을 사용하여 인플루엔자 및 SARS와 같은 바이러스 감염과 관련된 호흡 부전 또는 부전을 치료할 수 있다.
- [0103] 본원에 사용된 것으로서, 용어 "개인", "피검자" 또는 "환자"는 본 발명의 제형을 투여하는 경우 절식되거나 절식되지 않을 수 있는 사람을 말한다.
- [0104] 본원에 사용된 것으로서, 용어 "약제학적으로 허용되는"은 이상적인 이점/위험비에 상응하는 과도학 독성, 자극, 알레르기성 반응 및 다른 문제 합병증없이 접촉하는 사람에게 적합한, 건전한 의학적 판단 영역내에 있는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형을 말한다.
- [0105] 본원에 사용된 것으로서, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질병의 예방; 예를 들면, 질병, 상태 또는 질환 성향이 있을 수 있으나 질병의 병리학 또는 증상을 경험하거나 나타내지 않은 개인에서 질병, 상태 또는 질환

의 예방; (2) 질병의 억제; 예를 들면, 질병, 상태 또는 질환의 병리학 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개인에서 질병, 상태 또는 질환의 억제(즉, 병리학 및/또는 증상의 추가의 발달의 정지); 및 (3) 질병의 완화; 예를 들면, 질병의 병리학 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개인에서 질병, 상태 또는 질환의 완화(즉, 병리학 및/또는 증상의 회복), 예를 들면, 질병의 증상의 증증도의 감소 중의 하나 이상을 말한다.

[0106] 조합 치료요법

[0107] 예를 들어, 화학치료제, 소염제, 스테로이드, 면역억제제와 같은 하나 이상의 추가의 약제, 및 또한 이의 전문이 본원에 참조로 혼입된 제WO 2006/056399호에 기술된 것과 같은, Bcr-Abl, Flt-3, RAF 및 FAK 키나제 억제제와 같은 하나 이상의 추가의 약제학적 제제, 또는 다른 제제를 JAK-관련 질병, 질환 또는 상태의 치료를 위해 본원에 기술된 서방성 제형과 함께 사용할 수 있다. 하나 이상의 추가의 약제학적 제제는 환자에게 동시에 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

[0108] 예시적인 화학치료제는 프로테오솜 억제제(예를 들면, 보르테조미브), 탈리도마이드, 레블리미드, 및 멜팔란, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 에토포시드, 카르무스틴 등과 같은 DNA-손상제를 포함한다.

[0109] 예시적인 스테로이드는 텍사메타손 또는 프레드니손과 같은 코르티코스테로이드를 포함한다.

[0110] 예시적인 Bcr-Abl 억제제는, 이들 모두의 전문이 본원에 참조로 혼입된, 미국 특허 제5,521,184호, 제WO 04/005281호, 및 미국 일련번호 제60/578,491호에 개재된 속 및 종의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0111] 예시적인 적합한 Flt-3 억제제는, 이들 모두의 전문이 본원에 참조로 혼입된, 제WO 03/037347호, 제WO 03/099771호, 및 제WO 04/046120호에 개재된 바와 같은 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0112] 예시적인 적합한 RAF 억제제는 이들 둘 다의 전문이 본원에 참조로 혼입된, 제WO 00/09495호 및 제WO 05/028444호에 개재된 바와 같은 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0113] 예시적인 적합한 FAK 억제제는, 이들 모두의 전문이 본원에 참조로 혼입된 제WO 04/080980호, 제WO 04/056786호, 제WO 03/024967호, 제WO 01/064655호, 제WO 00/053595호, 및 제WO 01/014402호에 개재된 것과 같은 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0114] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 특히 이마티니브 또는 다른 키나제 억제제에 대해 내성인 환자를 치료하기 위해 이마티니브를 포함하는 하나 이상의 다른 키나제 억제제와 함께 사용될 수 있다.

[0115] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 JAK 억제제는 다발경화증과 같은 암의 치료시 화학치료제와 함께 사용될 수 있으며 이의 부작용의 악화없이, 화학치료제 단독에 대한 반응과 비교하여 치료 반응을 개선시킬 수 있다. 예를 들어, 다발 경화증의 치료시 사용된 추가의 약제학적 제제의 예는 멜팔란, 멜팔란 및 프레드니손 [MP], 독소루비신, 텍사메타손, 및 벨카데(Velcade: 보르테조미브)를 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 다발 경화증의 치료시 사용된 추가의 제제는 Bcr-Abl, Flt-3, RAF 및 FAK 키나제 억제제를 포함한다. 추가의 또는 상승적 효과는 본 발명의 JAK 억제제와 추가의 제제의 조합의 바람직한 결과이다. 또한, 텍사메타손과 같은 제제에 대한 다발 경화증 세포의 내성은 본 발명의 JAK 억제제를 사용한 치료시 역전될 수 있다. 제제는 본 화합물과 함께 단일 또는 연속된 제형 속에 조합될 수 있거나, 당해 제제는 별도의 제형으로서 동시에 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

[0116] 일부 구현예에서, 텍사메타손과 같은 코르티코스테로이드는 환자에게 적어도 하나의 JAK 억제제와 함께 투여되며, 여기서 텍사메타손은 연속적인 것과 대조적인 것으로서 간헐적으로 투여된다.

[0117] 일부 추가의 구현예에서, 서방성 제형과 다른 치료제의 조합은 골수 이식 또는 줄기 세포 이식 전, 동안, 및/또는 후에 환자에게 투여될 수 있다.

[0118] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 플루오시놀론 아세토니드(Retisert[®]), 또는 리멕솔론(AL-2178, 벅솔(Vexol), 알콘(Alcon))이다.

[0119] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 사이클로스포린(Restasis[®])이다.

- [0120] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 코르티코스테로이드이다. 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 트리암시놀론, 텍사메타손, 플루옥시놀론, 코르티손, 프레드니솔론, 또는 플루메톨론이다.
- [0121] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 DehydrexTM (제조원: Holles Labs), 시바마이드(제조원: Opko), 나트륨 하이알루로네이트(제조원: Vismed, 란티바이오/제조원: TRB Chemedia), 사이클로스포린(ST-603, 제조원: Sirion Therapeutics), ARG101(T)(테스토스테론, 제조원: Argentis), AGR1012(P)(제조원: Argentis), 에카베트 나트륨(제조원: Senju-Ista), 게파네이트(제조원: Santen), 15-(s)-하이드록시에이코사테트라에노산(15(S)-HETE), 세빌레민, 독시사이클린(ALT-0501, 제조원: Alacritty), 미노사이클린, iDestrinTM(NP50301, 제조원: Nascent Pharmaceuticals), 사이클로스포린 A(Nova22007, 제조원: Novagali), 옥시테트라사이클린(두라마이신, MOLI1901, 제조원: Lantibio), CF101(2S,3S,4R,5R)-3,4-디하이드록시-5-[6-[(3-요오도페닐)메틸아미노]푸린-9-일]-N-메틸-옥솔란-2-카르바미, 제조원: Can-Fite Biopharma), 보클라스포린(LX212 또는 LX214, 제조원: Lux Biosciences), ARG103 (제조원: Agentis), RX-10045(합성 레솔빈 유사체, Resolvix), DYN15(제조원: Dyanmis Therapeutics), 리보글리타존(DE011, 제조원: Daiichi Sanko), TB4 (제조원: RegeneRx), OPH-01(제조원: Ophtalmis Monaco), PCS101(제조원: Pericor Science), REV1-31(제조원: Evolutec), 라크리틴(제조원: Senju), 레바미피데(제조원: Otsuka-Novartis), OT-551(제조원: Othera), PAI-2(제조원: 펜실베이아대 및 템플대), 필로카르핀, 타크롤리무스, 피메크롤리무스(AMS981, 제조원: Novartis), 로테프레드놀 에타보네이트, 리톡시마브, 디쿠아포솔 사나트륨(INS365, 제조원: Inspire), KLS-0611(제조원: Kissei Pharmaceuticals), 데하이드로에피안드로스테론, 아나킨라, 에팔리주마브, 마이코페놀레이트 나트륨, 에타네르셉트(Embre[®]), 하이드록시클로로퀸, NGX267(제조원: TorreyPines Therapeutics), 악템라, 겐시타빈, 옥살리플라틴, L-아스파라기나제, 또는 탈리도마이드 중에서 선택된다.
- [0122] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 항-혈관형성제, 콜린성 효능제, TRP-1 수용체 조절인자, 칼슘 채널 차단제, 무친 분비촉진제(mucin secretagogue), MUC1 자극제, 칼시뉴린 억제제, 코르티코스테로이드, P2Y2 수용체 효능제, 무스카린성 수용체 효능제, mTOR 억제제, 다른 JAK 억제제, Bcr-Abl 키나제 억제제, Flt-3 키나제 억제제, RAF 키나제 억제제, 및 FAK 키나제 억제제, 예를 들면, 이의 전문이 본원에 참조로 기술된 제WO 2006/056399호에 기술된 것들이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 테트라사이클린 유도체(예를 들면, 미노사이클린 또는 독시클린)이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 FKBP12에 결합한다.
- [0123] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 알킬화제 또는 DNA 가교결합제; 항-대사물질/탈메틸화제(예를 들면, 5-플루오로우라실, 카페시타빈 또는 아자시티딘); 항-호르몬 요법(예를 들면, 호르몬 수용체 길항제, SERM, 또는 아로모타제 억제제); 유사분열 억제제(예를 들면, 빈크리스틴 또는 파클리탁셀); 토포이소머라제(I 또는 II) 억제제(예를 들면, 미톡산트론 및 이리노테칸); 세포자멸사성 유도제(예를 들면, ABT-737); 핵산 치료요법(예를 들면, 안티센스 또는 RNAi); 핵 수용체 리간드(예를 들면, 효능제 및/또는 길항제, 모든 트랜스 레티노산 또는 백사로텐); 히스톤 데아세틸라제 억제제와 같은 후생적 표적화제(예를 들면, 보리노스타트), 하이포메틸화제(예를 들면, 데시타빈); Hsp90 억제제와 같은 단백질 안전성의 조절인자, 유비퀴틴 및/또는 유비퀴틴 유사 응집화 또는 탈응집화 분자; 또는 EGFR 억제제(에를로티니브)이다.
- [0124] 일부 구현예에서, 추가의 치료제(들)은 완화제 눈 점적제(또한 "인공 눈물"로 공지됨)이며, 이는 폴리비닐알코올, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면, PEG400), 또는 카복시메틸 셀룰로즈를 함유하는 조성물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 인공 눈물은 눈물 막의 감소된 습윤화 및 윤활화 능력을 보상함으로써 안구 건조증의 치료시 도움을 줄 수 있다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 N-아세틸-시스테인과 같은 점질다당분해성 약물이며, 이는 점질단백질과 상호작용함으로써 눈물막의 점도를 감소시킬 수 있다.
- [0125] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 마취제, 스테로이드성 및 비-스테로이드성 소염제를 포함하는 소염제, 및 항-알레르기제를 포함한다. 적합한 의학의 예는 아미카신, 젠타마이신, 토브라마이신, 스트렙토마이신, 네틸마이신, 및 가나마이신과 같은 아미노글리코사이드; 키프로플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 트로바플록사신, 로메플록사신, 레보플록사신, 및 에녹사신과 같은 플루오로퀴놀론; 나프티리딘; 설폰아미드; 폴리믹신; 클로람페니콜; 네오마이신; 파라모마이신; 콜리스티메테이트; 바시트라신; 빈코마이신; 테트라사이클린; 리팜핀 및 이의 유도체("리팜핀"); 사이클로세린; 베타-락탐; 세팔로스포린; 암포테리신; 플루코나졸; 플루사이토신; 나타마이신; 미코나졸; 케토코나졸; 코르티코스테로이드; 디클로페낙; 플루르비프로펜; 케토롤락; 수프로펜; 크로몰린; 로독사미드; 레보카바스틴; 나파졸린; 안타졸린; 페니라민; 또는 아잘리드 항생

제를 포함한다.

[0126] 본 발명은 구체적인 실시예를 사용하여 보다 상세히 기술될 것이다. 다음 실시예는 설명할 목적으로 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 당해 분야의 숙련가는 필수적으로 동일한 결과를 수득하기 위해 변화되거나 변형될 수 있는 다양한 중요하지 않은 매개변수를 용이하게 인식할 것이다.

[0127] 실시예

[0128] 실시예 1

[0129] 록솔리티니브 포스페이트의 서방성 및 즉시-방출성 제형

[0130] 제형 SR-2

[0131] 25mg의 록솔리티니브 포스페이트의 서방성 제형을 다음의 프로토콜에 따라 제조하였다. 제형 성분은 표 1a에서 제공된다. 퍼센트는 중량 기준이다.

[0132] [표 1a]

성분	기능	퍼센트
록솔리티니브 포스페이트 ^a	활성 성분	12.2
미세결정성 셀룰로즈, NF	충전제	22.0
하이프로멜로즈, USP (메토셀 K15M)	서방성 매트릭스 형성제	4.0
하이프로멜로즈, USP (메토셀 K4M)	서방성 매트릭스 형성제	16.0
락토즈 일수화물, NF	충전제	42.3
콜로이드성 이산화규소, NF	활주제	1.0
스테아르산마그네슘, NF	윤활제	0.5
스테아르산, NF	윤활제	2.0
합계		100

^a 유리 염기 기준으로, 포스페이트 염의 경우 유리 염기로의 전환 인자는

[0133] 0.7575이다.

[0134] 프로토콜

[0135] 단계 1. 미세결정성 셀룰로즈, 록솔리티니브 포스페이트, 락토즈 일수화물, 및 하이프로멜로즈를 적합한 배합기에 가하여 혼합한다.

[0136] 단계 2. 단계 1로부터의 혼합물을 적합한 과립화기에 이전시키고 혼합한다.

[0137] 단계 3. 정제된 물을 혼합하면서 가한다.

[0138] 단계 4. 단계 3으로부터 습윤 과립을 체질한다.

[0139] 단계 5. 단계 4로부터의 과립을 적합한 건조기내로 이전시키고 LOD가 3% 이하가 될 때까지 건조시킨다.

[0140] 단계 6. 단계 5로부터의 과립을 체질한다.

[0141] 단계 7. 콜로이드성 이산화규소를 단계 6에서의 과립과 적합한 배합기 속에서 혼합한다.

[0142] 단계 8. 스테아르산 및 스테아르산마그네슘을 단계 7에서의 배합물과 혼합하고 배합을 계속한다.

[0143] 단계 9. 단계 8에서의 최종 배합물을 적합한 회전 타정기 속에서 압착시킨다.

[0144] 제형 SR-1

[0145] 록솔리티니브 포스페이트의 대안의 25 mg의 서방성 제형을 하기 기술된 바와 같이 제조하였다. 제형 성분은 표 1b에 제공된다. 퍼센트는 중량 기준이다.

[0146] [표 1b]

성분	기능	퍼센트
룩솔리티니브 포스페이트 ^a	활성 성분	12.2
미세결정성 셀룰로즈, NF	충전제	42.3
하이프로멜로즈, USP (메토셀 K100LV)	서방성 매트릭스 형성제	10.0
하이프로멜로즈, USP (메토셀 K4M)	서방성 매트릭스 형성제	12.0
락토즈 일수화물, NF	충전제	20.0
콜로이드성 이산화규소, NF	활주제	1.0
스테아르산마그네슘, NF	윤활제	0.5
스테아르산, NF	윤활제	2.0
합계		100

^a 유리 염기 기준으로, 포스페이트 염의 경우 유리 염으로의 전환 인자는

[0147] 0.7575이다.

[0148] 프로토콜

[0149] 단계 1. 미세결정성 셀룰로즈, 룩솔리티니브 포스페이트, 락토즈 일수화물, 및 하이프로멜로즈를 적합한 배합기에 가하고 혼합한다.

[0150] 단계 2. 단계 1로부터의 혼합물을 적합한 과립기에 이전시키고 혼합한다.

[0151] 단계 3. 혼합하면서 정제수를 가한다.

[0152] 단계 4. 단계 3으로부터의 습윤 과립을 체질한다.

[0153] 단계 5. 단계 4로부터의 과립을 적합한 건조기에 이전시키고 LOD가 3% 이하가 될 때까지 건조시킨다.

[0154] 단계 6. 단계 5로부터의 과립을 체질한다.

[0155] 단계 7. 콜로이드성 이산화규소를 단계 6에서의 과립과 적합한 배합기 속에서 혼합한다.

[0156] 단계 8. 스테아르산 및 스테아르산마그네슘을 단계 7에서의 배합물과 혼합하고 배합을 계속한다.

[0157] 단계 9. 단계 8에서의 최종 배합물을 적합한 회전 타정기에서 압착시킨다.

[0158] 제형 C - 즉시 방출성

[0159] 룩솔리티니브 포스페이트의 즉시-방출성 제형을 약물 제품 Jakafi[®](룩솔리티니브 포스페이트(정제))(NDA 번호 N202192)로서 5, 10, 15, 20 및 25mg의 투여량으로 상업적으로 입수할 수 있다. 시판가능한 제형은 제3상 COMFORT-1 및 COMFORT-II 연구에서 사용된 것과 동일하다.

[0160] 실시예 2

[0161] 서방성 제형의 생체이용률 연구

[0162] 룩솔리티니브 포스페이트의 서방성 및 즉시 방출성 제형의 상대적인 생체이용률 연구를 건강한 성인 자원자에서 수행하였다. 절식 상태의 피검자에게 즉시-방출성 제형(25 mg, 참조: 실시예 1) 또는 단일 경구 투여량의 서방성 제형(25mg, 참조: 실시예 1)을 제공하였다. 룩솔리티니브의 혈장 농도를 측정하고 도 1에서 비교한다. 표 2a는 약력학적(PK) 비교 데이터를 제공한다.

[0163] [표 2a*]

치료	n	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	C _{12h} (nM)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (nM·h)	AUC _{0-∞} 의 (nM·h)	C1/F (L/h)
25 mg IR	9	1100±33 2 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 ±1 0.3 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±140 3520	24.6 ±9.02 23.2
Log-전환된 데이터의 교차 ANOVA로부터의 P-값									
		<0.0001	0.0003	--	--	<0.0001	0.040	0.070	0.070
기하 평균 상대적인 생체이용률 및 90% CI(참조 = IR)									
SR-1 대 IR		30.4% 25.4- 36.4%					74.7% 62.2- 89.7%	76.2% 63.1- 92.0%	
SR-2 대 IR		35.2% 29.5- 42.2%					82.5% 68.7- 99.1%	86.7% 71.8-105%	

* PK 값은 평균±SD 및 기하 평균으로 제공된다.

[0164]

[0165] 생체이용률 연구의 설명

[0166] 당해 연구를 수행하여 특솔리티니브 포스페이트 즉시 방출성(IR) 정제와 비교된 2개의 특솔리티니브 포스페이트 지속된 방출(SR) 제형의 약력학적 수행능을 평가하였다. 당해 연구는 3-주기 연구로 수행하였으며, 여기서 각각의 피검자는 IR 정제, SR-1 정제 및 SR-2 정제를 제공받았으며, 모두 절식 상태였다. 모든 치료는 1개의 정제를 단일 투여량으로 투여하였다. 본 연구에 포함된 9명의 건강한 피검자에게 제 1 주기에 IR 정제를 제공하고, 본 연구에서 지속된 8명의 피검자를 2개의 순서로 무작위로 나누어서 제 2 주기 및 제 3 주기에서 SR-1 및 SR-2 정제를 제공하였다.

[0167] 본 연구에 포함된 9명의 피검자에게 단일 투여량의 IR 정제, SR-1 정제 및 SR-2 정제를 무작위처리된 스케줄에 따라 제공하였다(참조: 표 2b). 투여량은 적어도 10시간의 밤새 절식 후 경구 투여하였으며, 표준화된 식사를 투여 후 대략 3시간 후에 제공하였다. 7일의 세척 주기(5일 이상)를 치료 기간 사이에 도입하였다.

[0168] 특솔리티니브의 혈장 농도를 측정하기 위한 혈액 시료를 라벤더 탑(lavender top)(K2EDTA) Vacutainer[®] 튜브를 사용하여 투여 후 0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24 및 36 시간째에 수집하였다. 특솔리티니브의 뇨 농도를 측정하기 위해 수집한 시료는 없었다.

[0169] [표 2b]

[0170] 연구를 위한 무작위 스케줄

순서	제 1 주기	제 2 주기	제 3 주기	피검자
1	25mg의 IR 정제 절식됨	25mg의 SR-1 정제 절식됨	25mg의 SR-2 정제 절식됨	102*, 103, 106, 107, 109
2	25mg의 IR-1 정제 절식됨	25mg의 SR-2 정제 절식됨	25mg의 SR-1 정제 절식됨	101, 104, 105, 108

[0171] * 제 2 주기의 시작 전에 연구로부터 제외시킨 피검자

[0172] 혈장 및 뇨 시료를 특솔리티니브 농도를 측정하기 위해 업체(Incyte Corporation)로 수송하였다. 혈장 시료를 입증된, GLP, LC/MS/MS 방법에 의해 1 내지 1000nM의 선형 범위로 검정하였다.

- [0173] 모든 PK 혈액 시료를 이들의 계획된 시간의 5분 내에 수집하였으며, 따라서, 투여량 투여 시간에 대해 상대적인 스케줄 시간을 모든 약력학적 분석에 사용하였다.
- [0174] 표준 비-구획 약력학적 방법을 사용하여 Phoenix WinNonlin 버전 6.0(제조원: Pharsight Corporation, 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재)을 사용하여 록솔리니브 혈장 농도 데이터를 분석하였다. 따라서, C_{max} 및 T_{max} 를 관찰된 혈장 농도 데이터로부터 직접 취하였다. 흡수 lag 시간(T_{lag})은 제1의 측정가능한(0이 아님) 농도에 상응하는 직전의 시료채취 시간으로 정의하였다. 말기 상 배치 속도 상수(λ_z)는 말기 배치 상에서 농도 데이터의 로그-선형 회귀를 사용하여 평가하고, $t_{1/2}$ 은 $\ln(2)/\lambda_z$ 로 평가하였다. AUC_{0-t} 는 증가하는 농도에 대한 선형 사다리꼴 법칙 및 감소하는 농도의 경우 log-사다리꼴 법칙을 사용하여 평가하고, 총 $AUC_{0-\infty}$ 을 $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$ 로 계산하였다. 경구-투여량 청소(Cl/F)를 투여량/ $AUC_{0-\infty}$ 로서 평가하고, 분포의 말기-상 용적(V_z/F)을 투여량/ $[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$ 로 평가하였다.
- [0175] log-형질전환된 약력학적 매개변수를 2-인자 ANOVA와 치료의 경우 고정 인자 및 피검자의 경우 무작위 인자를 사용하여 치료들 중에서 비교하였다. IR 정제(참조 치료)의 절식된 투여와 비교하여 SR 제형(시험 치료)의 절식된 투여의 상대적인 생체이용률을 ANOVA로부터 조절된 평균(최소 자승 평균)으로부터 계산된 기하 평균 상대적인 생체이용률 및 C_{max} , AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$ 에 대해 90% 신뢰 간격을 사용하여 평가하였다. 모든 통계적 분석은 SAS 버전 9.1(제조원: SAS Institute, Inc., 노쓰캐롤라이나주 캐리 소재)을 사용하여 수행하였다.
- [0176] **실시예 3**
- [0177] **서방성 임상 시험**
- [0178] 제2 상 임상 시험을 골섬유증(MF)을 지닌 환자에서 수행하였다. 총 41명의 피검자를 포함시켰고, 비장 용적 및 총 증상 점수는 기저선에서 취득하였다. 서방성 제형 SR-2의 정제(참조: 실시예 1)를 절식된 환자에게 투여하였다. 모든 환자를 8주 동안 25mg으로 1일 1회 치료하였다. 8주 후, 임상 반응에 따라서, 연구자가 (a) SR-2의 동일한 투여량을 유지하거나, (b) 당해 투여량을 매일 1회 50 mg으로 증가시키거나, (c) 투여량을 매일 1회 투여된 25 mg 및 50 mg의 교호된 투여량으로 증가시키거나, (d) 즉시 방출성 제형을 사용한 치료로 전환하였다.
- [0179] 비장 용적 및 총 증상 점수와 관련된 데이터는, 환자에게 즉시-방출성 제형만을 투여하는 COMFORT-1 연구로부터의 비교 데이터와 함께 도 2 및 3에서 제공한다. COMFORT-I 연구의 세부사항에 대해서는 하기 실시예 A를 참조한다. 도 2 및 3에서 알 수 있는 바와 같이, 25mg의 서방성 제형을 사용한 치료는 COMFORT-1 연구에서 즉시-방출성 제형에서와 거의 같게 효과적이었다. 도 2에 나타난 바와 같이 COMFORT-1에서 비장 용적 반응자의 퍼센트는 각각 12주 및 24주 각각에서 39.4% 및 43.9%이었다. 16주째에 서방성 연구에서 비장 용적 반응자의 퍼센트는 28.9%이었다. 유사하게, 도 3에 나타난 것으로서 COMFORT-1에서 총 증상 점수 반응자의 퍼센트는 12주 및 24주째에 각각 46.3% 및 45.9%이었다. 도 3에 나타난 것으로서 지속 방출 연구에서 총 증상 점수 반응자의 퍼센트는 36.8%이었다.
- [0180] 평균 혈소판 수 및 평균 헤모글로빈 수준(Hgb)와 관련된 데이터는 COMFORT-I 연구로부터의 비교 데이터와 함께 표 3에서 하기 나타낸다. 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, SR 환자에서 기저선 혈소판 수로부터의 평균 변화는 COMFORT-I에서 관찰된 것의 약 1/2이었다. 유사한 결과가 헤모글로빈 수준에 대해 관찰된다. 데이터는 평균 $\pm$ SD로 나타낸다.

[0181] [표 3]

매개변수	서방성 연구	COMFORT-I 연구 (활성)	COMFORT-I 연구(위약)
N	41	155	154
평균 기저선 혈소판 수, $\times 10^9/L$	274 $\pm$ 193	321 $\pm$ 202	280 $\pm$ 152
수혈받지 않은 환자에서 평균 기저선 Hgb, g/L	105 $\pm$ 17	108 $\pm$ 20	106 $\pm$ 22
	16주	12주	12주
평균 총 1일 투여량, mg	34	30.4	0
기저선 혈소판 수로부터의 평균 변화, $\times 10^9/L$	-65 $\pm$ 101	-131 $\pm$ 143	-9 $\pm$ 75
기저선 Hgb로부터의 평균 변화, g/L	-7.4 $\pm$ 13.3	-13.2 $\pm$ 15.5	0.3 $\pm$ 11.5

[0182]

[0183] 실시예 4

[0184] MF 환자에서 SR 및 IR 제형 사이의 록솔리티니브의 정상 상태 혈장 농도의 비교

[0185] 반복된 25mg의 투여량을 제공받은 골수섬유증(MF) 환자에서 록솔리티니브의 정상 상태 혈장 농도를 서방성(SR) 및 즉시 방출성(IR) 제형 사이에서 표 4에 비교한다. 비교 약력학적 매개변수는 표 4a에서 하기 제공된다.

[0186] [표 4a]^{*}

제형 및 요법	n	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	C _{min} (nM)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-τ} (nM*h)	AUC _{0-t} (nM*h)	C1/F (L/h)
SR 25 mg QD ^a	39	397 $\pm$ 175 368	2.35 $\pm$ 1.75 1.88	32 $\pm$ 40.6 --	7.33 $\pm$ 3.73 6.42	3650 $\pm$ 2450 3020	2060 $\pm$ 1140 1810	32.0 $\pm$ 18.0 27.1
IR 25 mg BID ^b (1A)	27	1481 $\pm$ 575 1374	0.83 $\pm$ 0.45 0.74	47 $\pm$ 54 --	1.94 $\pm$ 0.50 1.88	4363 $\pm$ 2066 3949	4148 $\pm$ 1885 3778	22.7 $\pm$ 10.1 20.7
IR 25 mg QD ^b (2A)	6	1417 $\pm$ 150 1410	0.84 $\pm$ 0.38 0.78	0 $\pm$ 0 --	1.60 $\pm$ 0.36 1.57	3567 $\pm$ 777 3494	3291 $\pm$ 604 3243	23.9 $\pm$ 5.5 23.4
IR 25 mg BID ^b (2C)	7	1650 $\pm$ 506 1578	0.79 $\pm$ 0.49 0.68	85 $\pm$ 102 43	1.96 $\pm$ 0.59 1.90	4939 $\pm$ 2566 4463	4444 $\pm$ 1918 4120	19.9 $\pm$ 8.1 18.3
SR 25 mg 단일 투 여량 ^c	8	394 $\pm$ 126 377	2.9 $\pm$ 1.6 2.5	--	6.1 $\pm$ 2.1 5.8	3740 $\pm$ 1400 3520	--	24.6 $\pm$ 9.02 23.2

^a 실시예 3에 기술된 SR 연구로부터

^b 하기 기술된 IR 연구로부터(MF 환자에서 개방-표지 연구의 설명)

^c 실시예 2에 기술된 단일 투여량 연구로부터(AUC_{0-τ}는 AUC_{0-∞}일 것이다)

^{*} 값들은 평균 $\pm$ SD 및 기하 평균이다.

[0187]

[0188] MF 환자에서 개방-표지 연구의 설명

[0189] 일반적인 설명

- [0190] 이는 원발성 골수섬유증(PMF) 및 포스트 진성 다혈구증/본태성 혈소판 증가증 골수섬유증(Post-PV/ET MF)를 지닌 환자에게 경구 투여된 룩솔리티니브의 안전성, 내성, 및 효능을 탐험하는 개방-표지 연구였다. 당해 연구는 3개의 부분으로 이루어졌다: 부분 1-투여량 증가 및 확장, 1일 2회 투여, 부분 2- 교호적인 투여 스케줄(A, B 및 C), 및 부분 3-3개의 독립적인 환자 그룹(그룹 I, II 및 III). 8개의 투여량 섭생을 3개 부분에서 평가하였다. 부분 1은 25 mg의 1일 2회 및 50 mg의 1일 2회의 2개 투여량 수준을 평가하였고, 부분 2는 10mg의 1일 2회, 25 mg의 1일 2회, 25 mg의 1일 1회, 50 mg의 1일 1회 및 100 mg의 1일 1회의 5개 투여량 요법을 연구하였고 부분 3은 10 mg의 1일 2회, 15 mg의 1일 2회, 25 mg의 1일 2회, 50 mg의 1일 1회, 100 mg의 1일 1회 및 200 mg의 1일 1회의 6개의 투여량 요법을 평가하였다. 총 154명의 피검자를 포함시켰다; 32명의 피검자는 부분 1에, 29명의 피검자는 부분 2에 및 93명의 피검자는 부분 3에 포함시켰다. 표 4b(qd = 1일 1회; bid = 1일 2회)를 참조한다.
- [0191] 부분 1에서, 약력학적 혈액 시료를 제 1 주기의 1일 및 15일에 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6 및 9 시간째에 및 제 2 주기 및 3주기의 1일에 투여 전, 라벤더 톱(lavender top)(K3EDTA) Vacutainer[®] 튜브를 사용하여 수집하였다. 부분 2에서, 약력학적 시료를 제 1 주기의 15일에 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6 및 9시간째에 및 제 2 주기 및 3의 1일에 투여 전 수집하였다. 부분 3에서, 약력학적 시료는 제 1 주기의 15일에 및 제 2 주기 및 3의 1일에 아침 투여량의 투여 전 및 투여 후 2시간째에 수집하였다.
- [0192] 부분 1 및 2에서 피검자에 대한 제 1 주기로부터의 혈장 농도 데이터를 비-비교 분석을 위해 사용한 반면 모든 혈장 농도 데이터는 집단 PK 분석을 위해 사용하였다.
- [0193] 절식, 경구의 룩솔리티니브 포스페이트 정제의 제1 투여량 또는 다중-투여량 투여 후, 약물은 모든 피검자에서 투여 후 0.3 및 2시간내에 전형적으로 피크 혈장 농도를 획득하면서, 신속하게 흡수되었다. 혈장 농도는 일상 또는 이상 양식으로 후속적으로 감소하였다.
- [0194] 평균 C_{max} 및 AUC는 10 mg으로부터 100 mg으로 투여량에 거의 선형으로 비례하여 증가하였다. MF 환자에서 룩솔리티니브의 약력학은 건강한 자원자에서의 것과 유사하였다.
- [0195] 임상 시험의 상세한 설명
- [0196] 당해 다중심, 개방-표지, 비-무작위화된, 투여량 증가 임상 연구는 텍사스주 휴스턴에 소재하는 엠. 디. 앤더슨 암 센터(M.D. Anderson Cancer Center) 및 미네소타주 로체스터 소재의 마요 클리닉(Mayo Clinic)에 의해 프로토콜 INCB 18424-251에 따라 수행되었고, PMF 또는 Post-PV/ET MF를 지닌 154명의 환자를 포함시켜 표 4b의 연구 계획에 따라 적어도 단일 투여량을 제공하였다. 당해 연구는 3개 부분으로 구성되었다: 부분 1-투여량 증가 및 확대 집단, 1일 1회 투여, 부분 2-교호적인 투여 스케줄(A, B 및 C), 및 부분 3-3개의 독립적인 환자 그룹(그룹 I, II 및 III). 부분 2에서 스케줄 A, B 및 C를 1일 1회(qd) 투여 요법, 10 mg의 1일 1회의 저 투여량 요법 및 유도/유지 요법 각각이었다. 부분 3은 3개의 별도의 환자 그룹에서, 선택된 출발하는 투여량 수준의 안전성 및 효능을 추가로 평가하고 적절하게는 개인 환자에서 투여량 변형을 탐험하기 위해 연구하였다. 안전성을 위한 투여량 유지 및 제거는 혈소판 수 및 절대 호중구 수(ANC)의 측면에서 정의된 반면 투여량 증가에 대한 제공은 비장 크기에 있어서의 변화로 정의된 부적절한 효능을 기준으로 제공되었다.
- [0197] 룩솔리티니브 포스페이트 정제(5 및 25 mg)를 외래 환자 설정에서 물과 함께 경구 투여량으로서 투여하였다. 투여량은 10 mg의 1일 2회 내지 50 mg의 1일 2회, 및 25 mg의 1일 1회 내지 200 mg의 1일 1회 범위이었다. 개인 환자 참여는 적절하게는 대략 12 내지 24 개월인 것으로 예측되었고; 환자는 어떠한 제거 기준을 충족하지 않았고, 질병 진행이 되지 않았으며 일부 임상적인 이익을 제공받은 경우 치료요법을 무한 지속할 수 있었다.
- [0198] 부분 1에서, 약력학적 혈액 시료를 제 1 주기의 1일 및 15일에 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6 및 9 시간째에 및 제 2 주기 및 3의 1일에 투여 전에, 라벤더 톱(K3EDTA) Vacutainer[®] 튜브를 사용하여 수집하였다. 부분 2에서, 약력학적 시료를 제 1 주기의 15일째에 투여 전 및 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6 및 9 시간째에 및 제 2 주기 및 3의 1일에 투여 전에 수집하였다. 부분 3에서, 약력학적 시료를 제 1 주기의 15일째 및 제 2 주기 및 3의 1일째에 투여 전 및 아침 투여량의 투여 후 2시간 후에 수집하였다.

[0199] [표 4b]

부분	스케줄	투여량 요법
1	A	25 mg 1일 2회
1	B	50 mg 1일 2회
2	A	25 mg 1일 1회
2	A	50 mg 1일 1회
2	A	100 mg 1일 1회
2	B	10 mg 1일 2회
2	C	25 mg 1일 2회
3	I	50 mg 1일 1회
3	I	10 mg 1일 1회
3	I	25 mg 1일 2회
3	II	100 mg 1일 1회
3	II	200 mg 1일 1회
3	III	10 mg 1일 2회
3	III	15 mg 1일 2회

[0200]

[0201]

혈장 시료를 업체(Incyte Corporation)에 수송하고 입증된, GLP, LC/MS/MS 방법에 의해 1 내지 1000nM의 선형 범위 및 1nM의 적량화 한계로 검정하였다.

[0202]

일반적으로, 투여량후 실제 시간을 약력학적 분석에 사용하였다. 그러나, 부분 2에서 환자 및 부분 1에서 3명의 추가의 환자에 대한 15일째에 제 1 주기에서 투여량 정보는 수집하지 않았다. 명목상 시간을 이들 환자에 대한 약력학적 분석에 사용하였다. 4명의 추가의 환자에 대해 15일째에 제 1 주기에서 투여량 정보는 문제가 있었을 수 있다. 따라서, 명목 시간을 이들 환자에 대해서도 사용하였다. 제 1 주기, 15일에서 1일 2회에 대한 투여량 후 12시간째 또는 1일 1회에 대해 투여량 후 24시간째에 혈장 농도는 제 1 주기 15일에서 투여량 전 시료에 의해 귀속되어 정상 상태 $AUC_{0-\tau}$ 를 계산하였다.

[0203]

표준 비구획 약력학적 방법을 사용하여 WinNonlin 버전 6.0(제조원: Pharsight Corporation, 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재)을 사용하여 록솔리티니브 혈장 농도 데이터를 분석하였다. 따라서, C_{max} 및 T_{max} 를 관찰된 혈장 농도 데이터로부터 직접 취하였다. 단일 투여량의 경우, 말기 상 배치 속도 상수(λ_z)는 말기 배치 상에서 농도 데이터의 로그-선형 회귀를 사용하여 평가하고, $t_{1/2}$ 은 $\ln(2)/\lambda_z$ 로 평가하였다. AUC_{0-t} 는 증가하는 농도에 대한 선형 사다리꼴 법칙 및 감소하는 농도의 경우 log-사다리꼴 법칙을 사용하여 평가하고, 총 $AUC_{0-\infty}$ 을 $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$ 로 계산하였다. 경구-투여량 청소(Cl/F)를 투여량/ $AUC_{0-\infty}$ 로서 평가하고, 분포의 말기-상 용적(V_z/F)을 투여량/ $[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$ 로 평가하였다.

[0204]

다중-투여량 데이터를 위해, λ_z 를 말기 배치 상에서 농도 데이터의 log-선형 회귀를 사용하여 평가하고, $t_{1/2}$ 을 $\ln(2)/\lambda_z$ 로 평가하였다. 1회 투여 간격에 걸친 $AUC(q12h$ 투여의 경우 AUC_{0-12h} , 또는 q24h 투여의 경우 $AUC_{0-24h})$ 를 증가하는 농도에 대해 선형 사다리꼴 법칙 및 감소하는 농도에 대해 log-사다리꼴 법칙을 사용하여 평가하였다. Cl/F 를 투여량/ AUC 로 평가하고, V_z/F 를 투여량/ $[AUC * \lambda_z]$ 로 평가하였다. 또한 C_{min} 및 AUC_{0-t} (0 시간으로부터 수득된 최종 시료의 시간까지의 정상 상태 혈장 농도-시간 곡선하 영역)을 다중 투여량 데이터에 대해 계산하였다.

[0205]

록솔리티니브의 PK 매개변수는 설명적인 통계학을 사용하여 각각의 투여량 그룹에 대해 요약하였고, log-전환된 록솔리티니브 PK 매개변수는 변수의 1-인자 분석을 사용하여 투여량 그룹 중에서 비교하였다. C_{max} 및 AUC의 투여량-비례성은 힘 함수 회귀 모델(예를 들면, $C_{max} = \alpha \cdot \text{용량}^\beta$)를 사용하여 평가하였다.

[0206]

MF 환자에서 록솔리티니브의 약력학은 건강한 자원자에서의 것과 유사하였다.

[0207]

실시예 5

[0208]

서방성 및 즉시 방출성 제형의 비교 효능

[0209]

확대된 비장은 골수섬유증의 일반적이고 주된 증상이다. 비장 용적에 있어서의 감소는 제공된 치료의 효능을

평가하기 위한 척도로서 제공한다. 표 5a는 치료 16주째에 서방성 연구(실시예 3 참조)에 포함된 MF 환자에서 비장 용적의 평균 감소를 보고한 반면, 표 5b는 치료 24주째에 COMFORT-I 연구(즉시-방출성, 비교 실시예 A 참조)에 포함된 MF 환자에서 비장 용적의 평균 감소를 보고한다. 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 서방성 및 즉시 방출성 치료 요법 둘 다는 비장 용적을 감소시키는데 효과적이었다.

[표 5a]

서방성 연구로부터의 비장 용적(cm³)

기저선으로부터 16주째까지의 변화 퍼센트(%)

n	40
평균	-22.3
STD	20.79
중간값(Median)	-21.7
(MIN,MAX)	(-64.6,43.6)

[0211]

[0212] [표 5b]

COMFORT I(즉시-방출성)으로부터의 비장 용적(cm^3)

치료 그룹				
기저선으로부터의				
변화 퍼센트	12주까지(%)		24주까지(%)	
	록솔리티니브 (N=155)	위약 (N=154)	록솔리티니브 (N=155)	위약 (N=154)
n	148	132	139	106
평균	-32.0	8.4	-31.6	8.1
STD	15.58	14.61	18.92	15.31
최소	-74.4	-26.2	-75.9	-46.4
중간값	-31.7	6.1	-33.0	8.5
최대	3.8	64.6	25.1	48.8

[0213]

[0214] MF 환자에서 치료 요법의 효능을 또한 총 증상 점수로 평가할 수 있다. 총 증상 점수의 계산시, MF의 증상은 증상 일기(변형된 MFSAF v2.0 일기)를 사용하여 평가하였으며, 여기서 피검자는 포켓용 장치에서 MF 증상에 관한 의문에 대한 답을 기록하였다. 평가된 증상은 신속한/조기 포만감, 복부 불편함, 복부 통증, 불활성, 식은땀, 소양증, 및 골/근육 통증을 포함하였다.

[0215] 표 5c는 지연-방출성 연구에서 총 증상 점수 결과를 보고한 반면(실시예 3 참조) 표 5d는 24주째에 COMFORT-I 연구(즉시-방출성, 비교 실시예 A 참조)에서 총 증상 점수 결과를 보고한다. 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, SR 및 IR 요법 둘 다는 환자에서 MF를 치료하는데 효과적이었다.

[0216] [표 5c]

서방성 연구로부터의 총 증상 점수

기저선으로부터 16시간까지의 변화 퍼센트	
n	38
평균	-50.4
STD	31.16
중간값	-48.6
(MIN,MAX)	(-100.0,12.7)

[0217]

[0218] [표 5d]

COMFORT I 연구(즉시-방출성)로부터 총 증상 점수

치료 그룹				
기저선으로부터				
변화 퍼센트	록솔리티니브	위약	록솔리티니브	위약
Placebo				
	16주 까지		24주 까지	
	(N=155)	(N=154)	(N=155)	(N=154)
n	140	124	129	103
평균	-40.5	37.8	-46.1	41.8
STD	54.31	93.92	48.55	99.26
최소	-100.0	-82.5	-100.0	-100.0
중간값	-51.1	12.7	-56.2	14.6
최대	292.5	464.8	108.3	511.6

[0219]

[0220] 실시예 6

[0221] 서방성 연구 및 COMFORT-I(즉시-방출성) 연구에 포함된 환자에서 부작용의 비교

[0222] 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증, 및 모든 3등급 이상의 부작용과 관련한 데이터를 서방성 및 COMFORT-I(즉시-방출성) 연구(연구의 설명에 대해서 실시예 3 및 비교 실시예 A 참조)에 대해 표 6a에서 비교한다. 부작용을 ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm 또는 evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf에서 온라인으로 찾을 수 있는 CTCAE 기준에 따라 등급화한다. 3등급 부작용은 일반적으로 심각하거나 의학적으로 유의적이지만, 즉시 생명을 위협하지 않는 반응에 상응하며, 여기서 입원 또는 입원의 연장이 지시되고 반응은 신체 자가 능력을 제한하는 정도로 불능화된다. 보다 높은 등급은 4(응급 조치가 요구되는 생명을 위협하는) 및 5(사망)이다. 빈혈의 경우, 3 등급은 $Hgb < 8.0 \text{ g/dL}$; $< 4.9 \text{ mmol/L}$; $< 80 \text{ g/L}$ 에 상응하며, 여기서 수혈이 지시된다. 혈소판감소증(감소된 혈소판 수)의 경우, 3 등급은 $< 50,000\text{--}25,000/\text{mm}^3$; $< 50.0\text{--}25.0 \times 10^9 /\text{L}$ 에 상응한다. 서방성 데이터는 16주의 과정에 걸쳐 환자에 대해 평가하였다. COMFORT-I에서 록솔리티니브에 대한 노출의 평균 지속은 대략 242일이었다. 전형적으로, 대부분의 혈액학적 부작용은 COMFORT-I 연구에서 관찰된 것으로서 치료요법의 처음 몇개월 내에 발생한다.

[0223] 표 6a에서의 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 3등급 이상인 것으로 고려된 빈혈, 혈소판감소증, 호중구 감소증, 및 모든 현상과 관련되는 부작용은 COMFORT-I 즉시-방출성 연구와 비교하여 서방성 연구에서 거의 흔하지 않게 발생하였다.

[0224] [표 6a]

[0225] 선택된 3등급 이상의 부작용을 지닌 환자의 퍼센트

부작용	SR 연구	COMFORT I 록솔리티니브	COMFORT I 위약
모두 $\geq$ 3등급 부작용	17.1%	47.1%	44.4%
빈혈	0%	15.5%	4.6%
혈소판감소증	2.4%	8.4%	2.0%
호중구 감소증	0%	1.3%	0.7%

[0226]

[0227] 혈액-관련 부작용의 발생을 빈혈 및 혈소판감소증을 포함하는 특정의 반응을 나타내는 연구에서 환자의 수 및 퍼센트를 보고하는 표 6b 및 6c에서 추가로 비교한다. 서방성 데이터를 16주의 과정에 걸쳐 환자에 대해 평가하였다. COMFORT-I 연구에서 록솔리티니브에 대한 노출의 평균 기간은 대략 242일이었다. 대부분의 혈액학적 부작용은 COMFORT-I 연구에서 관찰된 바와 같이 치료요법의 처음 수개월 내에서 발생한다. 표에서의 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 혈액-관련 부작용을 나타내는 환자의 수 및 퍼센트는 서방성 연구에서 더 낮다. 또한, 부작용의 중증도는 서방성 연구에서 거의 없다.

[0228]

[卣 6b]

서방성 연구에서 기관 부류, 바람직한 기간, 및 최대 중증도에 의한 치료-관련 혈액학적 부작용(처음 16주)*

록솔리티니브(N=41)

MedDRA 시스템 기관 부류/

MedDRA 바람직한 기간

Mi Mo Se LT 어느 때

어떠한 부작용을 지닌 피검자의 수(%)	16	9	7	0	32(78.0)
혈액 및 림프계 질환	3	4	1	0	8 (19.5)
빈혈	0	2	0	0	2(4.9)
혈소판감소증	3	2	1	0	6(14.6)

* Mi(약함), Mo(중간), Se(중증), LT(생명을 위협함)

[0229]

[0230] [표 6c]

COMFORT I^{*}에서 MedDRA 시스템 기관 부류, 바람직한 기간, 및 최대 중증도에 의한 치료-관련 부작용^{*}

록솔리티니브 (N=155)							위약 (N=151)						
MedDRA 시스템													
기관 부류/													
MedDRA 바람직한	Mi	Mo	Se	LT	FT	어느 때	Mi	Mo	Se	LT	FT	어느 때	
기간													
특정의 부작용을													
지닌 피검자의 수(%)	20	58	55	9	9	151(97.4)	23	58	53	4	10	148	
(98.0)													
혈액 및 림프계 질환	20	28	27	10	0	85(54.8)	18	21	15	2	0	56	
(37.1)													
빈혈	4	20	16	8	0	48(31.0)	4	10	7	0	0	21(13.9)	
혈소판감소증	21	19	11	2	0	53(34.2)	6	5	2	1	0	14 (9.3)	

^{*}Mi(약함), Mo(중간), Se(중증), LT(생명을 위협함), FT(사망)

[0231]

[0232] 비교 실시예 A

[0232]

[0233] COMFORT I 임상 시험 - 즉시 방출성 제형

[0233]

골수섬유증 환자에서 록솔리티니브의 효능을 나타내는 3상 임상 시험을 완료하였다. 당해 이중-맹검 시도에서, 중간-2 또는 고 위험 골수섬유증을 지닌 환자를 1일 2회의 경구, 즉시-방출성(참조: 실시예 1) 록솔리티니브(155명의 환자) 또는 위약(154명의 환자)으로 무작위 지정하였다. 록솔리티니브의 출발 투여량은 기저선 혈소판 수에 의존하였다: 리터당 100x10⁹ 내지 200x10⁹의 혈소판 수에 대해 매일 2회 15mg 및 리터당 200x10⁹를 초과하는 수에 대해 1일 2회 20mg. 투여량을 효능의 결여 또는 과도한 독성에 대해 조절하였다. 주요 종점은 자기 공명 영상을 사용하여 평가한, 24주째에 35% 이상의 비장 용적에 있어서 감소된 환자의 비율이었다. 제2의 종점은 반응의 기간, 증상 부담에 있어서의 변화(총 증상 점수로 평가) 및 전체적인 생존을 포함하였다.

[0235]

24주째(1차 종점)에서 비장 용적에서 35% 이상 감소된 환자의 비율은 위약 그룹에서 0.7%와 비교하여 록솔리티니브 그룹에서 41.9%이었다. 기저선으로부터 24주, 예비-규정된 제2 종점까지 총 증상 점수에서 50% 이상 감소된 환자의 비율은 위약 그룹에서 보다 록솔리티니브 그룹에서 유의적으로 더 높았다(45.9% 대 5.3%; 오차 비, 15.3; 95% CI, 6.9 내지 33.7; P<0.001).

[0236]

당해 연구는, 록솔리티니브가 골수섬유증의 우세한 징후인 비장비대증 및 증상에 있어서의 감소와 관련되었으며 전체적인 생존에 있어서의 개선과 관련되어 있는 것으로 여겨졌다. 또한, 빈혈 및 혈소판감소증의 가장 일반적인 독성 효과는 일반적으로 투여량 변형으로 조절되었다. 당해 연구에 관한 세부사항은, 이의 전문이 본원에

참조로 혼입된 문헌[참조: Verstovsek, S., et al. "A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis," N. Eng. J. Med., 2012, Mar 1:366(9):799-807]에서 제공된다.

[0237] 비교 실시예 B

[0238] COMFORT II 임상 시험 - 즉시 방출성 제형

[0239] 최고로 이용가능한 치료요법과 비교하여 골수섬유증 환자에서 룩솔리티니브 치료의 우수성을 나타내는 3상 임상 시험을 완료하였다. 최고로 이용가능한 치료요법과 비교하여, 연속적인 룩솔리티니브 치료요법은 비장비대증 및 질병-관련된 증상, 생명의 기능화 및 질에 있어서의 개선, 및 보통의 독성 효과와 관련되었다.

[0240] 골수섬유증 환자를 2:1의 비로 무작위적으로 지정하여 룩솔리티니브 또는 시판되는 제제(단독치료요법 또는 조합으로서)를 포함한 최고로 이용가능한 치료요법 또는 전적으로 치료요법 없이 제공하였으며 이는 치료 상 동안 변할 수 있었다. 룩솔리티니브 정제의 출발 투여량은, 기저선 혈소판 수가 리터당 200x10⁹개 이하인 경우 즉시 방출성 제형 15mg의 1일 2회(참조: 실시예 1)이었고 기저선 혈소판 수가 리터당 200x10⁹보다 큰 경우 경구로 20mg의 1일 2회이었다.

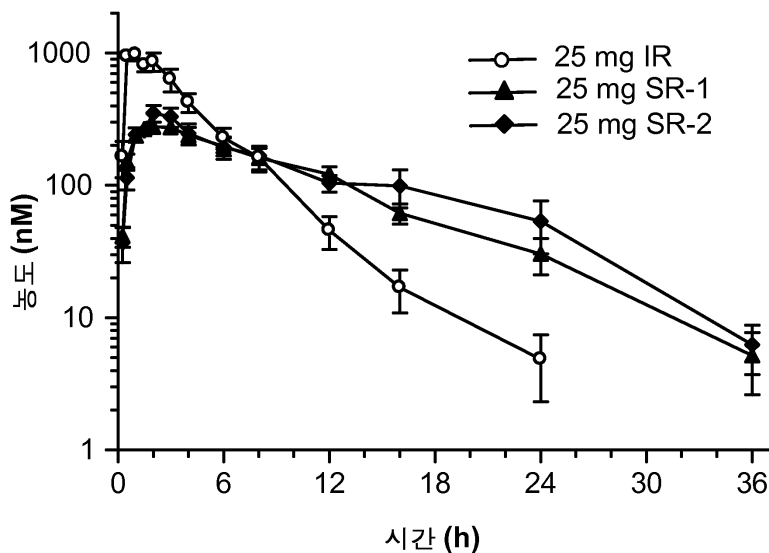
[0241] 일차 종점은 48주째에 기저선으로부터 비장 용적에 있어서 35% 감소이었다. 48주째에, 룩솔리티니브 그룹에서 대부분의 환자는 비장 용적의 감소를 가졌다. 룩솔리티니브 그룹에서 환자만이 일차 종점에 대한 기준, 즉 48주째에 기저선으로부터 비장 용적에 있어서 적어도 35% 감소(28% 대 가장 이용가능한 치료요법을 제공받은 그룹에서 0%; P<0.001)를 충족하였다. 가장 이용가능한 치료요법을 제공받은 환자와 비교한 것으로서, 룩솔리티니브 그룹에서의 환자는 개선된 삶의 질 및 역할 기능을 가졌다. 48주째에, 룩솔리티니브를 제공받은 환자는 식욕 감퇴, 호흡 곤란, 피로, 불면증, 및 통증을 포함하는 골수섬유증 관련 증상에 있어서 현저한 감소를 가진 반면, 가장 이용가능한 치료요법을 제공받은 환자는 악화된 증상을 가졌다.

[0242] 혈소판감소증 및 빈혈은 가장 이용가능한 치료요법을 제공받은 환자에서 보다 룩솔리티니브를 제공받은 환자에서 보다 흔하게 발생하였지만, 이들 현상은 일반적으로 투여량 변형, 팩킹된 적혈구의 수혈, 또는 둘 다로 조절 가능하였다. 연구의 추가의 세부사항은, 이의 전문이 본원에 참조로 혼입된 문헌[참조: Harrison, C. et al., "JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis", N. Eng. J. Med., 2012, Mar 1:366(9):787-98]에 제공된다.

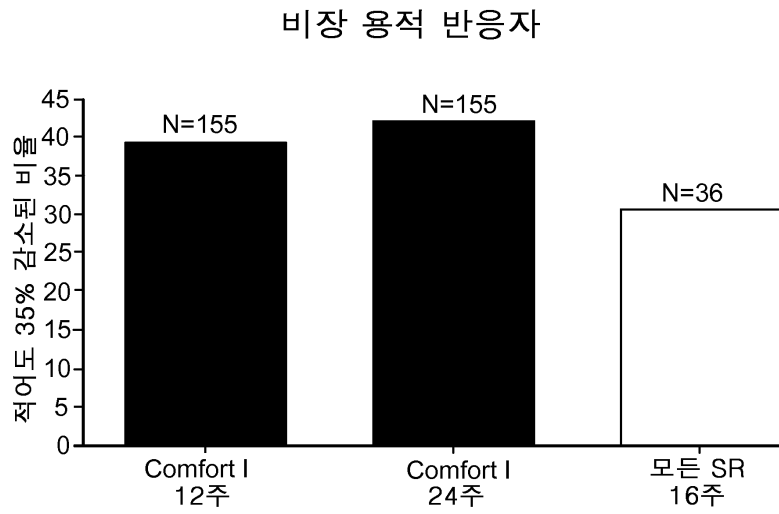
[0243] 본원에 설명된 것 외에도, 본 발명의 각종 변형이 앞서의 설명으로부터 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 특허청구범위의 영역내에 있는 것으로 의도된다. 본원에 인용된, 모든 특허, 특허권, 및 공보를 포함하는 각각의 참조문헌은, 이의 전문이 참조로 본원에 혼입되어 있다.

도면

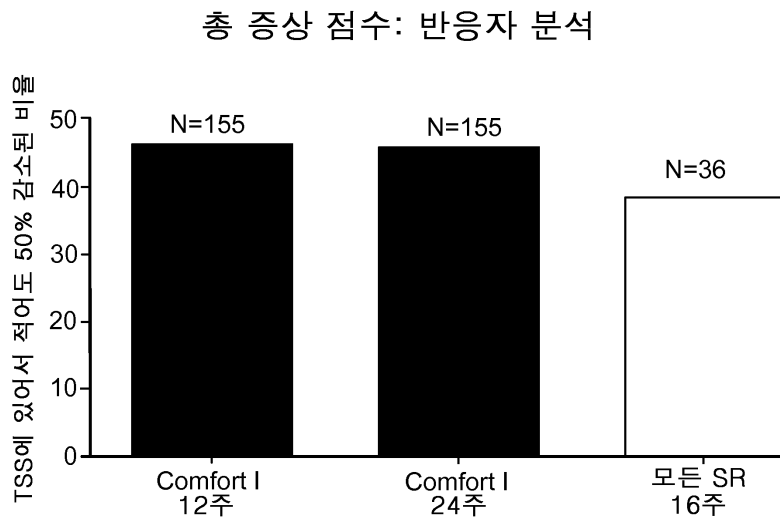
도면1



도면2



도면3



도면4

