



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201736382 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21) 申請案號：106102111

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 20 日

(51) Int. Cl. : C07D519/00 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30) 優先權：2016/01/21 歐洲專利局

16152215.6

(71) 申請人：理奧藥品公司 (丹麥) LEO PHARMA A/S (DK)

丹麥

(72) 發明人：溫伯格 泰羅 克里斯提恩 WENBERG, TERO KRISTIAN (FI) ; 索倫森 安德

斯 波 SOERENSEN, ANDERS PER (DK)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：1 共 29 頁

(54) 名稱

手部溼疹之治療

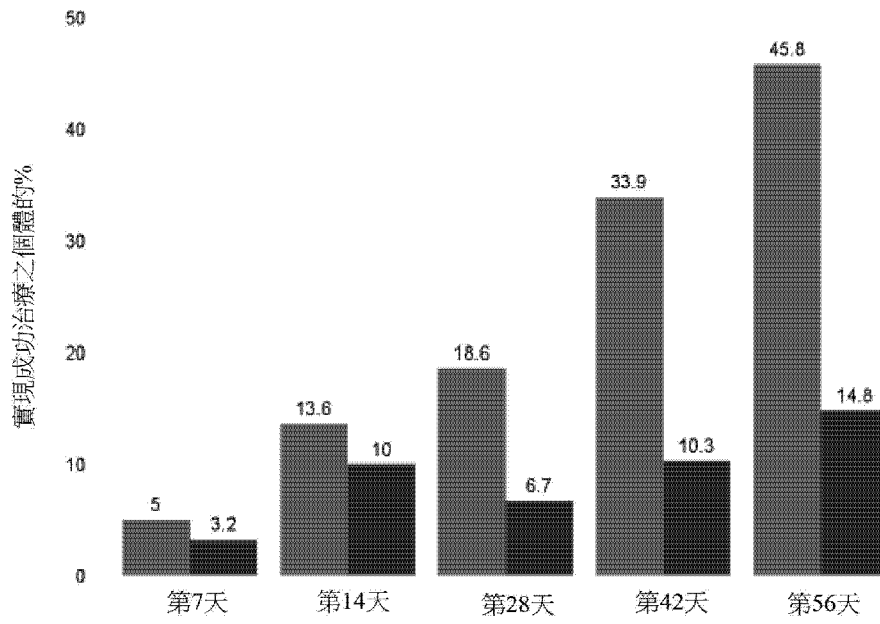
TREATMENT OF HAND ECZEMA

(57) 摘要

本發明係關於手部溼疹之治療。本發明欲解決之問題係提供 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈之新穎醫藥用途。一種用於手部溼疹之治療性或預防性藥劑，其含有 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈作為活性成分。

The present invention relates to the treatment of hand eczema. The problem to be solved by the invention is to provide a new pharmaceutical use of 3-[(3S,4R)-3-methyl-6-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3,4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile. A therapeutic or preventive agent for hand eczema, containing 3-[(3S,4R)-3-methyl-6-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3,4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile as an active ingredient.

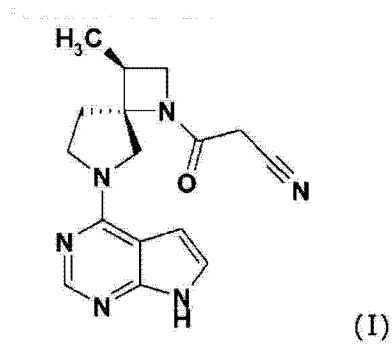
指定代表圖：



治療：  
 灰色：式(I)化合物  
 黑色：媒劑

【圖1】

特徵化學式：





201736382

申請日: 106/01/20

IPC分類: *C07D 519/00* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 17/00* (2006.01)

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

手部溼疹之治療

## 【英文發明名稱】

TREATMENT OF HAND ECZEMA

## 【中文】

本發明係關於手部溼疹之治療。本發明欲解決之問題係提供3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈之新穎醫藥用途。一種用於手部溼疹之治療性或預防性藥劑，其含有3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈作為活性成分。

## 【英文】

The present invention relates to the treatment of hand eczema. The problem to be solved by the invention is to provide a new pharmaceutical use of 3-[(3S,4R)-3-methyl-6-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3,4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile. A therapeutic or preventive agent for hand eczema, containing 3-[(3S,4R)-3-methyl-6-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3,4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile as an active ingredient.

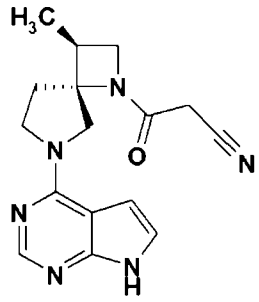
## 【指定代表圖】

圖1

## 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【特徵化學式】



(I)

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

手部溼疹之治療

### 【英文發明名稱】

TREATMENT OF HAND ECZEMA

### 【技術領域】

本發明係關於3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈之新穎醫藥用途。在另一態樣中，本發明係關於手部溼疹之治療。

### 【先前技術】

手部溼疹係發炎性皮膚病症，臨床上表徵為紅斑、浸潤、過度角化、水腫及囊泡。二級病徵包括脫皮、裂紋、糜爛及細菌感染。

手部溼疹之管理涉及過敏性或刺激性觸發物的鑑定及排除、利用潤膚劑及防護霜的一般皮膚護理、二級皮膚感染之治療及抗炎性療法。局部施用皮質類固醇仍然係手部溼疹之抗炎性治療的主要支柱，但長期使用會因為副作用而受到限制。

非類固醇治療包括局部施用鈣調神經磷酸酶抑制劑、Grenz射線及光電療法。

全身性免疫抑制療法用於重度手部溼疹，但具有嚴重、全身性不良跡象的可能性，此限制了其用途。

若干JAK抑制劑正在臨床研發中或已上市。盧佐替尼(Ruxolitinib)，第一種FDA批准之JAK1及JAK2抑制劑，係經口藥物，其在數個國家/區域中經批准用於治療患有骨髓纖維化之患者。托法替尼(Tofacitinib)目前

在美國經批准作為用於治療類風溼性關節炎之經口藥物，且目前正研發用於治療牛皮癬及異位性皮膚炎。

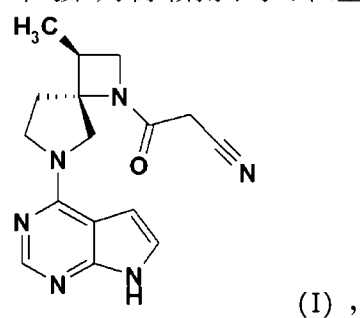
WO2011/013785描述含氮螺環化合物及其醫藥用途。該等化合物陳述為適用於預防或治療例如自身免疫疾病、過敏性疾病、牛皮癬、類風溼性關節炎及異位性皮膚炎之JAK激酶3抑制劑。

EP 2813228 A1描述JAK抑制劑之醫藥用途，且更具體言之，一種用於治療諸如老年乾燥病、皮脂缺乏症、溼疹及接觸性皮炎之皮膚病的醫藥組合物。

因此，存在對於具有高療效以及有吸引力的安全概況之手部溼疹的新穎治療的未滿足的醫學需要。

#### 【發明內容】

本發明係關於手部溼疹之治療，包含式(I)化合物



3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘓啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈，或其醫藥學上可接受之鹽。

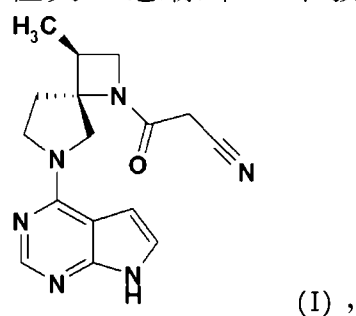
在一個態樣中，本發明係關於式(I)化合物在用於治療手部溼疹中之用途。

在另一態樣中，本發明係關於用於治療手部溼疹之式(I)化合物。在又一態樣中，本發明係關於用於局部治療手部溼疹之式(I)化合物。在又一態樣中，局部調配物係軟膏。在又一態樣中，本發明係關於式(I)化合

物之用途，該式(I)化合物每天兩次持續8週投與。在另一態樣中，本發明係關於式(I)化合物，其以30 mg/g之濃度投與。在又一態樣中，式(I)化合物以1.7 mg/cm<sup>2</sup>的量投與。

在另一態樣中，本發明係關於式(I)化合物在製造用於治療手部溼疹之醫藥組合物中的用途。在又一態樣中，醫藥組合物係局部調配物。在又一態樣中，局部調配物係軟膏。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含式(I)化合物



3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘓啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈，或其醫藥學上可接受之鹽，用於治療手部溼疹。

在另一態樣中，本發明係關於包含式(I)化合物之醫藥組合物，其中治療係局部的，例如用軟膏治療。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其中式(I)化合物以30 mg/g濃度投與。在另一態樣中，式(I)化合物按每天施用兩次持續8週來投與。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其中式(I)化合物以1.7 mg/cm<sup>2</sup>的量投與。

在另一態樣中，本發明係關於用於在有需要之個體中治療手部溼疹之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式(I)化合物的步驟。

在另一態樣中，本發明係關於用於在有需要之個體中治療手部溼疹

之方法，其中該投與係局部的。

在另一態樣中，本發明係關於用於在有需要之個體中治療手部溼疹之方法，其中該局部調配物係軟膏。

在另一態樣中，本發明係關於用於在有需要之個體中治療手部溼疹之方法，其中式(I)化合物以30 mg/g之濃度投與。

本發明亦提供3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈在治療手部溼疹中之用途。

本發明進一步提供上文之用途，其按每天施用兩次來投與。

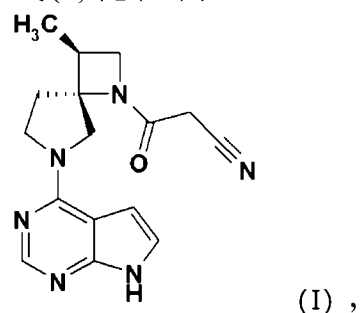
本發明進一步提供上文之用途，以30 mg/g之濃度投與。

#### 【圖式簡單說明】

圖1 說明在比較每天兩次施用呈軟膏30 mg/g形式之式(I)化合物與軟膏媒劑持續至多8週在治療患有手部溼疹之個體中的療效的臨床試驗中根據疾病嚴重程度之醫生總體評估 (Physician's Global Assessment of disease severity ; PGA)的「治療成功」的圖表。

#### 【實施方式】

式(I)化合物



3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈，先前在WO2011/013785中描述為用於治療例如自身免疫疾病、過敏性疾病、牛皮癬、類風溼性關節炎及異位性皮膚炎之

JAK 3 激酶抑制劑，且在 EP 2813228 A1 中用於治療皮膚病，諸如老年乾燥病、皮脂缺乏症、溼疹及接觸性皮炎。

式(I) 化合物可根據 WO2011/013785 之製備 6 (Preparation 6) 中所描述之方法產生。

「醫藥學上可接受之鹽」可係式(I) 化合物之任何無毒鹽，且包括與無機酸之鹽、與有機酸之鹽、與無機鹼之鹽、與有機鹼之鹽及與胺基酸之鹽。

與無機酸之鹽包括與鹽酸、硝酸、硫酸、磷酸、氫溴酸等之鹽。與有機酸之鹽包括與草酸、順丁烯二酸、檸檬酸、反丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、丁二酸、酒石酸、乙酸、三氟乙酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等之鹽。與無機鹼之鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽等。與有機鹼之鹽包括與甲胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、參(羥基甲基)甲胺、二環己胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、胍(guanidine)、吡啶、甲吡啶、膽鹼、辛可寧(cinchonine)、葡甲胺等之鹽。與胺基酸之鹽包括與離胺酸、精胺酸、天冬胺酸、麩胺酸等之鹽。

根據熟知方法，各鹽可藉由使式(I) 化合物與無機鹼、有機鹼、無機酸、有機酸或胺基酸反應獲得。

式(I) 化合物可標記有同位素，例如<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S。

在一個態樣中，式(I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽係大體上經純化之式(I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一態樣中，式(I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽呈 80% 或大於 80% 之純度。

「醫藥組合物」包括經口製劑，諸如錠劑、膠囊、粒劑、粉劑、口

含錠、糖漿、乳液及懸浮液，或非經腸製劑，諸如局部藥劑、栓劑、注射劑、滴眼劑、經鼻藥物及經肺藥物。在另一態樣中，醫藥組合物係局部藥劑。在又一態樣中，醫藥組合物係軟膏。

本發明之醫藥組合物藉由根據醫藥製備之技術領域中已知之方法以適當的量使式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種類型的醫藥學上可接受之載劑適當混合而製備。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在醫藥組合物中之含量視其劑型、劑量等而定，且例如係整個組合物的0.1至100重量%。舉例而言，含量係整個組合物之0.25、0.30、0.50、0.75、1.0、1.25、1.50、1.75、2.00、2.25、2.50、2.75、3.00、3.25、3.50、3.75或4.00重量%。在另一態樣中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在醫藥組合物中之含量係整個組合物之3重量%。

術語如本文所使用之化合物的「治療有效量」意謂足以治癒、緩解或部分遏止給定疾病及其併發症之臨床表現的量。足以實現此目標之量定義為「治療有效量」。用於各目的之有效量將視疾病或損傷之嚴重程度以及個體之重量及一般狀態而定。

「醫藥學上可接受之載劑」包括用於醫藥材料之各種習知有機或無機載劑物質，例如，用於固體製劑之賦形劑、崩解劑、黏合劑、流化劑及潤滑劑，用於液體製劑之溶劑、增溶劑、懸浮劑、張力劑、緩衝劑及舒緩劑，及用於半固體製劑之基劑、乳化劑、保溼劑、安定劑、穩定劑、分散劑、塑化劑、pH調節劑、吸收促進劑、膠凝劑、防腐劑、填充劑、溶劑、增溶劑及懸浮劑。此外，需要時，可使用包括保藏劑、抗氧化劑及著色劑之添加劑。

「賦形劑」包括乳糖、綿白糖、D-甘露糖醇、D-山梨糖醇、玉米澱

粉、糊精、微晶纖維素、結晶纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、鈉羧基甲基澱粉、低取代羥丙基纖維素、阿拉伯膠等。

「崩解劑」包括羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、鈉羧基甲基澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮(crospovidone)、低取代羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、結晶纖維素等。

「黏合劑」包括羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚維酮(povidone)、結晶纖維素、綿白糖、糊精、澱粉、明膠、羧甲基纖維素鈉、阿拉伯膠等。

「流化劑」包括輕無水矽酸、硬脂酸鎂等。

「潤滑劑」包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石等。

「溶劑」包括純化水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄欖油等。

「增溶劑」包括丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苯甲酯、乙醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

「懸浮劑」包括羥基氯苯胺(benzalkonium chloride)、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、丙二醇、聚維酮、甲基纖維素、單硬脂酸甘油酯等。

「張力劑」包括葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化鈉、D-甘露糖醇等。

「緩衝劑」包括磷酸氫鈉、乙酸鈉、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

「舒緩劑」包括苯甲醇等。

「基劑」包括水、動物或植物油(例如，橄欖油、玉米油、花生油、芝麻油、蓖麻油、角鯊烷等)、低級醇(例如，乙醇、丙醇、丙二醇、1,3-丁二醇、酚等)、高級脂肪酸及其酯、蠟、高級醇、多元醇、烴(例如，白

軟石蠟、液體石蠟、石蠟、硬石蠟等)、親水性石蠟油、經純化之羊毛蠟、吸收性軟膏、含水羊毛蠟、親水性軟膏、澱粉、普魯蘭(pullulan)、阿拉伯膠、黃蓍膠(tragacanth gum)、明膠、聚葡萄糖、纖維素衍生物(例如，甲基纖維素、羧基甲基纖維素、羥乙基(例如，羧基乙烯基聚合物、聚丙烯酸鈉、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮等)、丙二醇、聚乙二醇(例如，聚乙二醇200至600等)，及此等物質之兩種或大於兩種類型的組合。在一個態樣中，基劑係白軟石蠟、硬石蠟及角鯊烷之組合。

「保藏劑」包括對羥基苯甲酸乙酯、氯丁醇、苯甲醇、脫氫乙酸鈉、山梨酸等。

「抗氧化劑」包括亞硫酸鈉、抗壞血酸等。

「著色劑」包括食用色素(例如，食物紅第2號或第3號、食物黃第4號或第5號等)、 $\beta$ -胡蘿蔔素等。

在一個態樣中，載劑係白軟石蠟、硬石蠟及角鯊烷之組合。白軟石蠟、硬石蠟及角鯊烷可分別以70至90重量%、5至10重量%及5至20重量%之摻合比組合。在一個態樣中製劑可含有式(I)化合物、白軟石蠟、 $5 \pm 2$ 重量%之硬石蠟及 $10 \pm 2$ 重量%之角鯊烷。

本發明之醫藥組合物可投與哺乳動物，諸如人類、小鼠、鼠類、倉鼠、天竺鼠、兔子、貓、狗、豬、母牛、馬、綿羊、猴。在一個態樣中，哺乳動物係人類。劑量視個體、疾病、症狀、劑型、投與途徑等而定，且就作為活性成分之式(I)化合物的含量而言，可在每天約0.01 mg至1 g之範圍內。劑量可一次或呈若干分次劑量投與。

局部藥劑可視劑型等而定(例如)藉由塗抹、塗油或噴霧而施用。局部藥劑至患病區域之施用量可視活性成分之含量等而選擇，且局部藥劑可例

如每天一次或呈若干分次量施用。較佳施用係每天一次或每天兩次。

片語「JAK」係指屬於JAK家族之JAK1、JAK2、JAK3及TYK2之一或多種酶。

片語「抑制JAK」係指抑制JAK之功能以使其活性消失或減弱，及抑制屬於JAK家族之一或多種酶。在一個態樣中，片語「抑制JAK」係指「抑制人類JAK」。在一個態樣中，功能之抑制或使活性消失或減弱係在人類臨床應用之情形下進行。

「JAK抑制劑」可係抑制JAK之任何物質，且可係例如低分子量化合物、核酸、多肽、蛋白質、抗體、疫苗等。在一個態樣中，「JAK抑制劑」係「人類JAK抑制劑」。在另一態樣中，JAK抑制劑係式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在又一態樣中，JAK抑制劑係式(I)化合物。

如本文所使用之術語「治療」包括減輕症狀、預防惡化、維持緩解、預防加重及預防復發。術語「預防」係指遏制症狀之發生。

術語「治療」亦可包括延緩疾病、病症或病狀之發展，改善、減輕或緩解症狀及併發症，及/或治癒或消除疾病、病症或病狀。

術語「治療」亦可意謂出於對抗疾病、病狀或病症之目的管理及護理患者。

如本文所使用之術語「疾病」、「病症」及「病狀」可互換使用以指明並非處於人類正常生理狀態之患者的狀態。

術語「手部溼疹」亦可包括慢性手部溼疹，其中慢性手部溼疹係持續超過數月或儘管具有充分皮膚治療及患者順應性，在12個月內復發兩次或多於兩次之手部溼疹。

本發明之一實施例包括用於治療或預防手部溼疹之醫藥組合物，包

含3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈及醫藥學上可接受之載劑。

本發明之一實施例包括3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈用於治療或預防手部溼疹之用途。

本發明之一實施例包括用於治療或預防手部溼疹之方法，其特徵在於向哺乳動物投與治療有效量之3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈。

哺乳動物係人類、小鼠、鼠類、倉鼠、天竺鼠、兔子、貓、狗、豬、母牛、馬、綿羊、猴。在一個態樣中哺乳動物係人類。

在另一態樣中，人類係患有疾病，需要醫學護理之人員。

在另一態樣中，本發明係關於用於手部溼疹之治療性或預防性藥劑，包含式(I)化合物。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，包含式(I)化合物及醫藥學上可接受之載劑。

本發明描述該醫藥組合物在局部治療手部溼疹中之效果。

本發明提供比較每天兩次具有30 mg/g之式(I)化合物的局部軟膏與軟膏媒劑持續8週在治療手部溼疹中之療效的臨床試驗。

式(I)化合物呈含有30 mg/g之活性化合物、白軟石蠟、硬石蠟及角鯊烷之軟膏的形式調配。

劑量範圍將係覆蓋手上之患病區域的薄層，對應於1.7 mg/cm<sup>2</sup>之式(I)化合物。

視手上之患病區域之大小而定，可治療最大760 cm<sup>2</sup> (4%體表面

積)，對應於每次施用最多1.3 g。

### 主要評估

『治療成功』之主要療效參數係疾病嚴重程度之醫生總體評估(PGA)。

手部溼疹嚴重程度指數(Hand Eczema Severity Index ; HECSI)及疾病嚴重程度之患者總體評估(Patient's Global Assessment of disease severity ; PaGA)充當第二參數。

### 主要療效參數

根據疾病嚴重程度之醫生總體評估(PGA)的「治療成功」在問診(6)(治療結束)定義為：

- 在初始期間分類為患有「輕度」疾病之個體根據PGA必須達成「清除」，視為已實現「治療成功」。
- 在初始期間分類為患有「中度」或「重度」疾病之個體根據PGA必須達成「清除」或「幾乎清除」，視為已實現「治療成功」。

### 第二參數

- 在問診6 (治療結束)時之手部溼疹嚴重程度指數(HECSI)。
- 在問診6 (治療結束)時具有根據疾病嚴重程度之患者總體評估(PaGA)的「治療成功」的個體。

根據PaGA之「治療成功」定義為：

- 在初始期間分類為患有「極輕度」或「輕度」疾病之個體根據PaGA必須達成「清除」，視為已實現「治療成功」。
- 在初始期間分類為患有「中度」或「重度」疾病之個體根據PaGA必須達成「清除」或「極輕度」，視為已實現「治療成功」。

## 疾病嚴重程度之醫生總體評估(PGA)

PGA使用如表I中所示之以下5分等級。評估係基於評定時的疾病病狀且與先前問診時之病狀無關。

表I 疾病嚴重程度之醫生總體評估(PGA)

PGA			
PGA 嚴重程度	特徵	強度	涉及面積*
清除	紅斑，脫皮，過度角化/苔蘚樣變 囊泡化，水腫，裂紋，瘙癢/疼痛	不存在 不存在	不可偵測
幾乎清除	紅斑，脫皮，過度角化/苔蘚樣變 囊泡化，水腫，裂紋，瘙癢/疼痛	至少一種輕度 不存在	低於 10% 之患病 手部表面
輕度	紅斑，脫皮，過度角化/苔蘚樣變 囊泡化，水腫，裂紋，瘙癢/疼痛	至少一種輕度 至少一種輕度	低於 10% 之患病 手部表面
中度	紅斑，脫皮，過度角化/苔蘚樣變 囊泡化，水腫，裂紋，瘙癢/疼痛	至少一種輕度或中度 至少一種中度	10-30% 之患病 手部表面
重度	紅斑，脫皮，過度角化/苔蘚樣變 囊泡化，水腫，裂紋，瘙癢/疼痛	至少一種中度或重度 至少一種重度	> 30% 之患病 手部表面

各PGA病徵或症狀之嚴重程度描述於表II中

表II 各PGA病徵或症狀之嚴重程度的描述

參數		嚴重程度之描述
紅斑	輕度	暗淡紅斑
	中度	顯著發紅
	重度	深度紅色
脫皮	輕度	有限區域內的輕微剝落，大部分細鱗
	中度	廣泛區域內的剝落，較粗鱗屑
	重度	覆蓋超過手部之30%的脫落，伴隨粗厚鱗屑
苔蘚樣變/ 過度角化	輕度	有限區域內的輕度厚化，伴隨放大的皮膚紋路
	中度	廣泛區域內的可觸厚化
	重度	廣泛區域內的顯著厚化，伴隨正常皮膚標記之放大
囊泡化	輕度	影響至多10%之手部的分散囊泡，無糜爛
	中度	影響至多30%之手部的分散或聚集囊泡，無可見糜爛或表皮脫落
	重度	在較大區域內擴散之高密度的囊泡，或伴隨糜爛或表皮脫落

水腫	輕度 中度 重度	低於10%之手部上方的皮膚腫脹 大於10%之手部上方的明確皮膚腫脹 廣泛區域內的皮膚腫脹，伴隨皮膚硬結
裂紋	輕度 中度 重度	影響小面積之手部的裂化皮膚 影響手部之多個區域的裂化皮膚且導致疼痛 一或多個深裂紋且導致出血或重度疼痛
瘙癢/疼痛	輕度 中度 重度	偶然性，白天期間頻繁輕微不適 間歇性，導致白天期間頻繁不適 持續性或干擾睡眠

### 手部溼疹嚴重程度指數(HECSI)

此臨床試驗中欲評估之HECSI係藉由使用標準等級評估6個臨床症狀(紅斑(E)、浸潤/丘疹形成(I)、囊泡(V)、裂紋(F)、脫皮(S)、水腫(O))之嚴重程度及5個手部區域(指尖、手指(除指尖外)、手掌、手背及手腕)中之每一者上的病變程度的複合分值。

對於各手部區域(總共兩個手，例如10個手指)，(副)研究者使用以下4分嚴重程度等級評價手部溼疹之6個臨床症狀中之每一者的平均嚴重程度：

0 = 無/不存在

1 = 輕度

2 = 中度

3 = 重度

不准許中間評級(亦即，0.5、1.5、2.5)。

對於各手部區域，(副)研究者亦藉由評定此等病變佔據區域之百分比來評價病變程度，且將其轉換成基於如下之5分等級(患病面積分值[AS])的分值：

0 = 0%患病面積

1 = 1%至25%患病面積

2 = 26%至50%患病面積

3 = 51%至75%患病面積

4 = 76%至100%患病面積

對於手部區域中之每一者，合計手部溼疹之6個所選擇臨床症狀的等級(E) + (I) + (V) + (F) + (S) + (O) = 總等級(TG))且此TG將乘以經轉換患病AS。

總HECSI分值如下計算：

手部區域 HECSI分值

指尖(FT)  $(E+I+V+F+S+O) \times AS$

手指(F)  $(E+I+V+F+S+O) \times AS$

手掌(P)  $(E+I+V+F+S+O) \times AS$

手背(BH)

手腕(W)  $(E+I+V+F+S+O) \times AS$

$(E+I+V+F+S+O) \times AS$

HECSI = 以上5個區域分值之總和

最高可能HECSI分值係360。

疾病嚴重程度之患者總體評估(PaGA)

PaGA使用以下5分等級之總體疾病嚴重程度的自我評估。

表III 疾病嚴重程度之患者總體評估(PaGA)

等級	程度	定義
0	清除	完全無手部溼疹之症狀
1	極輕度	手部溼疹之極輕微症狀，不干擾日常生活
2	輕度	手部溼疹之輕微症狀，僅偶爾干擾日常生活
3	中度	手部溼疹之明確症狀，頻繁干擾日常生活
4	重度	手部溼疹之劇烈症狀，極頻繁干擾或限制日常生活。

## 實例

### 臨床試驗

臨床試驗係在患有慢性手部溼疹之個體中的多中心、前瞻性、隨機化、雙盲、2個組、媒劑對照、平行組、階段2a試驗，其中每天兩次局部施用式(I)化合物軟膏30 mg/g或式(I)化合物軟膏媒劑持續8週。

90個男性或女性個體在臨床試驗中隨機化。對於活性成分隨機化呈2:1比率且由主要疾病類型分層(刺激性，非刺激性)。引入上限以防止多於45個個體在刺激性層中的隨機化。

在治療階段期間需要個體在問診2 (第1週)、問診3 (第2週)、問診4 (第4週)、問診5 (第6週)及問診6 (第8週，治療結束)時返回至試驗地點。在第3天對個體進行電話呼叫以詢問不良跡象，包括施用位點反應及潛在施用問題。

在問診1 (初始期間)及治療1、2、4、6及8 (治療結束)週後進行臨床評估(疾病嚴重程度之醫生總體評估(PGA)及手部溼疹嚴重程度指數(HECSI))。在同一問診記錄疾病嚴重程度之患者總體評估(PaGA)。

納入準則：

1. 患有慢性手部溼疹之18-65年齡的男性及女性患者。
2. 具有或不具有異位性病因而/背景，具有藉由局部施用類固醇未充分受控疾病活性之病史的慢性手部溼疹的臨床診斷。
3. 問診1時之疾病嚴重程度之醫生總體評估分級為至少輕度。
4. 處於包括充分受控疾病(例如，高血壓、糖尿病及甲狀腺疾病)之總體良好健康狀態中，如藉由病史、身體檢查、心電圖(ECG)、生命體征(血壓、心跳速率及體溫)及臨床實驗室評定所判定。

排除準則：

1. 在隨機化之前6週內經免疫抑制藥物(例如甲胺喋呤(methotrexate)、環孢靈(cyclosporine)、硫唑嘌呤(azathioprine))、類視黃素(例如alitretionin)或皮質類固醇全身性治療(吸入或經鼻內類固醇對應於可使用至多1 mg潑尼松(prednisone)用於哮喘或鼻炎)。
2. 在隨機化之前4週內手上的PUVA或UVB治療。
3. 在隨機化之前2週內手上經免疫調節劑(吡美莫司(pimecrolimus)、他克莫司(tacrolimus))或皮質類固醇局部施用治療。
4. 在隨機化之前1週內手上的其他局部施用治療(除使用個體自身的潤膚劑以外)。
5. 除使用IP及個體自身的潤膚劑或臨床試驗期間由發起人提供的新穎潤膚劑以外，在試驗期間在手上使用其他治療(藥物、非藥物)。
6. 在隨機化之前2週內使用全身性抗生素或在手上局部施用抗生素。
7. 在隨機化之前1週內在手部以外之區域中的新的局部施用治療，其可干擾臨床試驗評估或造成安全問題。
8. 在隨機化之前2週內全身性抗組胺劑治療中的改變，亦即個體在隨機化之前2週內不應開始抗組胺劑治療或改變當前劑量療法。
9. 手上同時有其他皮膚病。
10. 當前診斷有剝脫性皮膚炎。
11. 需要抗生素治療的手上的顯著臨床感染(小膿疹化(impetiginized)手部溼疹)。

研究用產品(IP)

產品：用於局部施用的式(I)化合物軟膏30 mg/g：

組分	量(mg/g)
式(I)化合物	30
石蠟，白色軟質	820
石蠟，硬質	50
角鯊烷	100

式(I)化合物軟膏媒劑之組合物：

組分	量(mg/g)
日落黃FCF鋁鹽基(添加至媒劑的顏色以匹配式(I)化合物軟膏30 mg/g的顏色)	0.041
石蠟，白色軟質	850
石蠟，硬質	50
角鯊烷	100

## 結果

主要目標，比較每天兩次施用呈軟膏30 mg/g之形式的式(I)化合物與軟膏媒劑持續至多8週在治療患有手部溼疹之個體中產生根據疾病嚴重程度之醫生總體評估(PGA)的「治療成功」的療效。在PGA中，「治療成功」定義為個體達成「清除」或「幾乎清除」，具有自初始期間至少兩個階段降低。

在第8週比較兩種治療之預定分析顯示有利於式(I)化合物的統計上顯著(P = 0.009)差異。

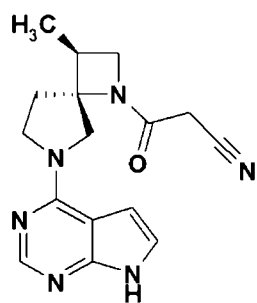
結果展示於圖1中。

此外，研究展示投與呈軟膏30 mg/g之形式的式(I)化合物係安全的且在患有手部溼疹之患者中具有良好耐受性。

## 條項

鑒於描述，本發明已尤其提供：

條項1. 一種通式(I)之化合物



(I)

3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈，或其醫藥學上可接受之鹽，用於治療手部溼疹。

條項2. 如條項1之化合物，其用於治療慢性手部溼疹。

條項3. 如條項1或2之化合物，其中該治療係局部治療。

條項4. 如前述條項中任一項之化合物，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽呈軟膏之形式投與。

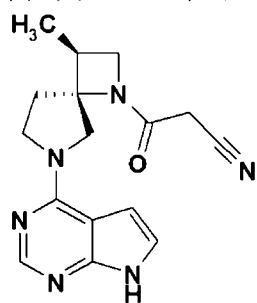
條項5. 如前述條項中任一項之化合物，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以30 mg/g濃度投與。

條項6. 如前述條項中任一項之化合物，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽按每天施用兩次來投與。

條項7. 如前述條項中任一項之化合物，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽持續8週投與。

條項8. 如前述條項中任一項之化合物，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以1.7 mg/cm<sup>2</sup>的量投與。

條項9. 一種通式(I)之化合物



(I)

3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛

-1-基]-3-側氧基丙腈，用於治療手部溼疹。

條項10. 如條項9之化合物，其用於治療慢性手部溼疹。

條項11. 如條項9或10之化合物，其中該治療係局部治療。

條項12. 如前述條項9至11中任一項之化合物，其中式(I)化合物呈軟膏之形式投與。

條項13. 如前述條項9至12中任一項之化合物，其中式(I)化合物以30 mg/g濃度投與。

條項14. 如前述條項9至13中任一項之化合物，其中式(I)化合物按每天施用兩次來投與。

條項15. 如前述條項9至14中任一項之化合物，其中式(I)化合物持續8週投與。

條項16. 如前述條項9至15中任一項之化合物，其中式(I)化合物以1.7 mg/cm<sup>2</sup>的量投與。

條項17. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，用於製造用於治療手部溼疹之醫藥組合物。

條項18. 如條項17之用途，其用於治療慢性手部溼疹。

條項19. 如條項17或18之用途，其中該治療係局部治療。

條項20. 如前述條項17至19中任一項之用途，其中該醫藥組合物係軟膏。

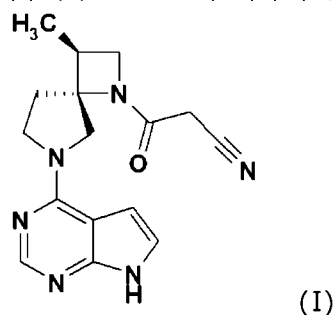
條項21. 如前述條項17至20中任一項之用途，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以30 mg/g濃度投與。

條項22. 如前述條項17至21中任一項之用途，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽按每天施用兩次來投與。

條項23. 如前述條項17至22中任一項之用途，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽持續8週投與。

條項24. 如前述條項17至23中任一項之用途，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以1.7 mg/cm<sup>2</sup>的量投與。

條項25. 一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物



3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘓啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈，或其醫藥學上可接受之鹽，用於治療手部溼疹。

條項26. 如條項25之醫藥組合物，用於治療慢性手部溼疹。

條項27. 如條項25或26之醫藥組合物，其中該治療係局部治療。

條項28. 如前述條項25至27中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係軟膏。

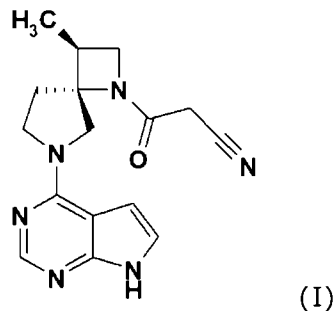
條項29. 如前述條項25至28中任一項之醫藥組合物，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以30 mg/g濃度投與。

條項30. 如前述條項25至29中任一項之醫藥組合物，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽按每天施用兩次來投與。

條項31. 如前述條項25至30中任一項之醫藥組合物，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽持續8週投與。

條項32. 如前述條項25至31中任一項之醫藥組合物，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以1.7 mg/cm<sup>2</sup>的量投與。

條項33. 一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物



3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘓啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈，用於治療手部溼疹。

條項34. 如條項33之醫藥組合物，用於治療慢性手部溼疹。

條項35. 如條項33或34之醫藥組合物，其中該治療係局部治療。

條項36. 如前述條項33至35中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係軟膏。

條項37. 如前述條項33至36中任一項之醫藥組合物，其中式(I)化合物以30 mg/g濃度投與。

條項38. 如前述條項33至37中任一項之醫藥組合物，其中式(I)化合物按每天施用兩次來投與。

條項39. 如前述條項33至38中任一項之醫藥組合物，其中式(I)化合物持續8週投與。

條項40. 如前述條項33至39中任一項之醫藥組合物，其中式(I)化合物以1.7 mg/cm<sup>2</sup>的量投與。

條項41. 一種用於在有需要之個體中治療手部溼疹之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。

條項42. 如條項41之方法，其用於治療慢性手部溼疹。

條項43. 如條項41或42之方法，其中該投與係局部的。

條項44. 如前述條項41至43中任一項之方法，其中該調配物係軟膏。

條項45. 如前述條項41至44中任一項之方法，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以30 mg/g濃度投與。

條項46. 如前述條項41至45中任一項之方法，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽按每天施用兩次來投與。

條項47. 如前述條項41至46中任一項之方法，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽持續8週投與。

條項48. 如前述條項41至47中任一項之方法，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以1.7 mg/cm<sup>2</sup>的量投與。

條項49. 一種用於在有需要之個體中治療手部溼疹的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式(I)化合物的步驟。

條項50. 如條項49之方法，其用於治療慢性手部溼疹。

條項51. 如條項49或50之方法，其中該投與係局部的。

條項52. 如前述條項49至51中任一項之方法，其中該調配物係軟膏。

條項53. 如前述條項49至52中任一項之方法，其中式(I)化合物以30 mg/g濃度投與。

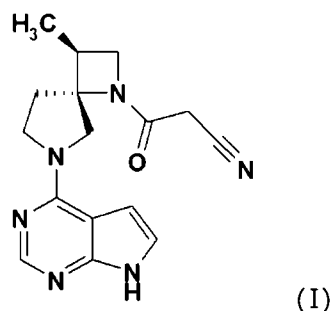
條項54. 如前述條項49至53中任一項之方法，其中式(I)化合物按每天施用兩次來投與。

條項55. 如前述條項49至54中任一項之方法，其中式(I)化合物持續8週投與。

條項56. 如前述條項49至55中任一項之方法，其中式(I)化合物以1.7

mg/cm<sup>2</sup>的量投與。

條項57. 一種用於手部溼疹之治療性或預防性藥劑，其包含式(I)化合物



3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]咪啉-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈，或其醫藥學上可接受之鹽，作為活性成分。

條項58. 如條項57之治療性或預防性藥劑，其用於治療或預防慢性手部溼疹。

條項59. 如條項57或58之治療性或預防性藥劑，其中用於手部溼疹之治療性或預防性藥劑係局部藥劑。

條項60. 如前述條項57至59中任一項之治療性或預防性藥劑，其中該治療性或預防性藥劑係軟膏。

條項61. 如前述條項57至60中任一項之治療性或預防性藥劑，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以30 mg/g濃度投與。

條項62. 如前述條項57至61中任一項之治療性或預防性藥劑，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽按每天施用兩次來投與。

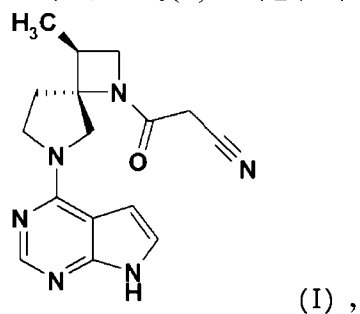
條項63. 如前述條項57至62中任一項之治療性或預防性藥劑，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽持續8週投與。

條項64. 如前述條項57至63中任一項之治療性或預防性藥劑，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以1.7 mg/cm<sup>2</sup>的量投與。

## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種通式(I)之化合物，



3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘓啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療手部溼疹。

### 【第2項】

如請求項1之化合物，其中該治療係局部治療。

### 【第3項】

如請求項1或2之化合物，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以呈軟膏之形式投與。

### 【第4項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以30 mg/g之濃度投與。

### 【第5項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽按每天施用兩次持續8週來投與。

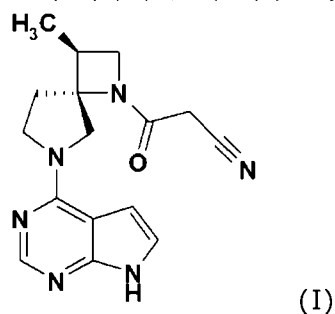
### 【第6項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中該式(I)化合物或其醫藥學上

可接受之鹽係以 $1.7 \text{ mg/cm}^2$ 的量投與。

**【第7項】**

一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物



3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘓啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療手部溼疹。

**【第8項】**

如請求項7之醫藥組合物，其中該治療係局部治療。

**【第9項】**

如請求項7或8之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係軟膏。

**【第10項】**

如前述請求項7至9中任一項之醫藥組合物，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以 $30 \text{ mg/g}$ 之濃度投與。

**【第11項】**

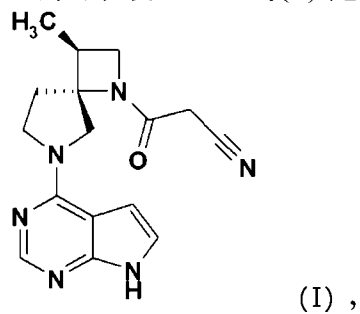
如前述請求項7至10中任一項之醫藥組合物，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽按每天施用兩次持續8週來投與。

**【第12項】**

如前述請求項7至11中任一項之醫藥組合物，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以 $1.7 \text{ mg/cm}^2$ 的量投與。

**【第13項】**

一種用於治療有需要個體之手部溼疹的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式(I)化合物，



3-[(3*S*,4*R*)-3-甲基-6-(7*H*-吡咯并[2,3*d*]嘧啶-4-基)-1,6-二氮螺[3,4]辛-1-基]-3-側氧基丙腈，或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。

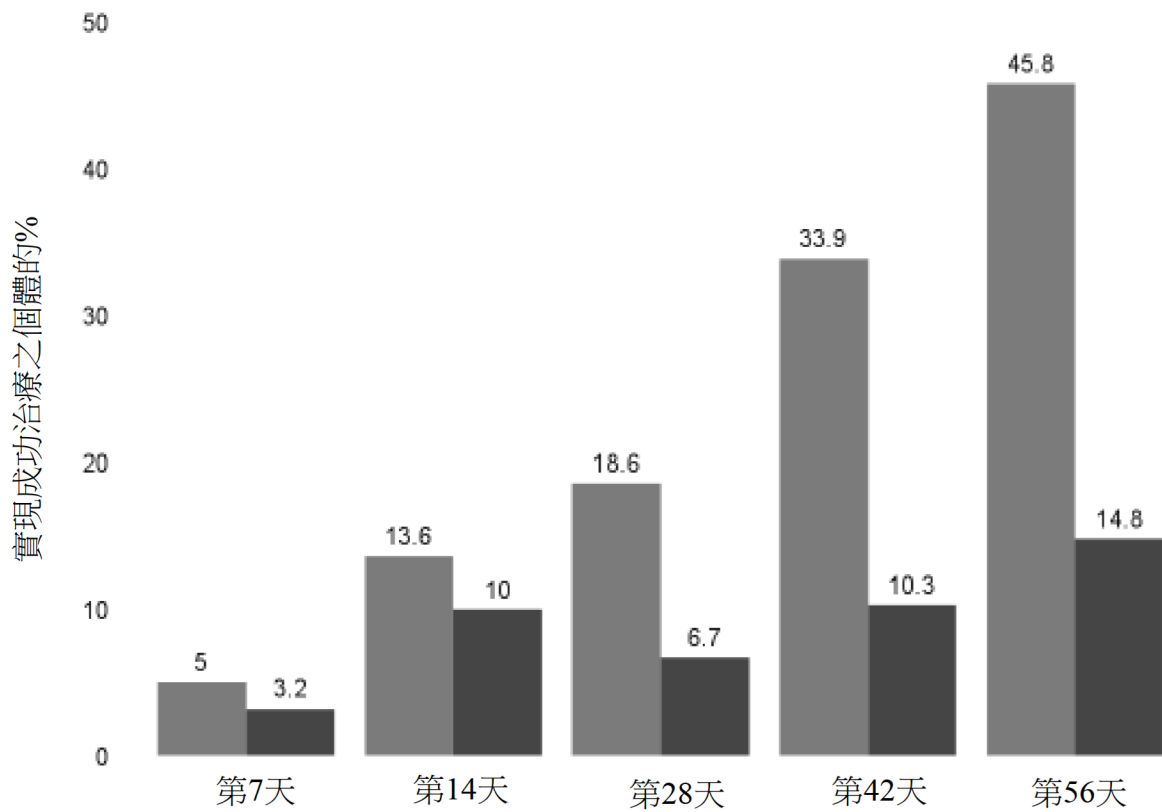
**【第14項】**

如請求項13之方法，其中該投與係局部性的。

**【第15項】**

如請求項13或14之方法，其中該局部投與係軟膏。

## 【發明圖式】



治療：  
灰色：式(I)化合物  
黑色：媒劑

【圖1】