202126306

(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 202126306 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：109134501　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 05 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/53* *(2006.01)*　*A61P1/04* *(2006.01)*

A61P35/02 *(2006.01)*

(30)優先權：2019/10/04　美國　62/910,931

(71)申請人：美商纜圖藥品公司 (美國) BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION　(US)

美國

(72)發明人：馬爾　布倫頓 MAR, BRENTON (US)

(74)代理人：陳長文

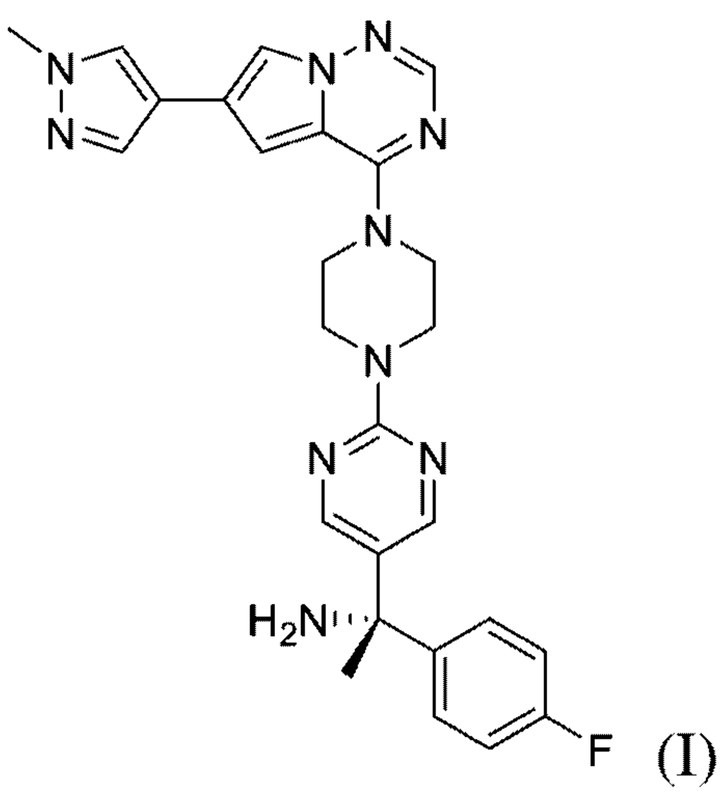
申請實體審查：無　申請專利範圍項數：23 項　圖式數：4　共 27 頁

(54)名稱

嗜酸性球性病症之治療

(57)摘要

本發明係關於化合物(I)

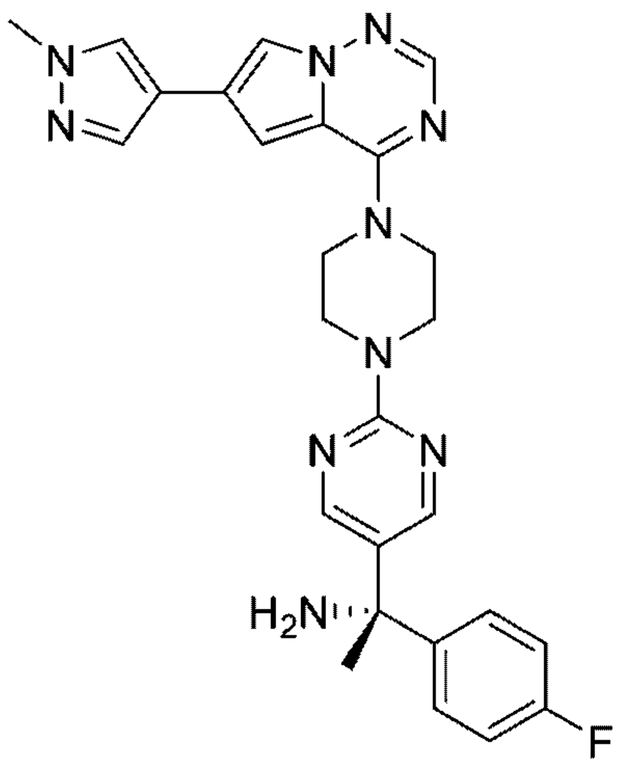


(I)

，

或其醫藥學上可接受之鹽用於治療嗜酸性球性病症、包括嗜酸性球增多症候群之用途。

The present invention relates to the use of Compound (I)

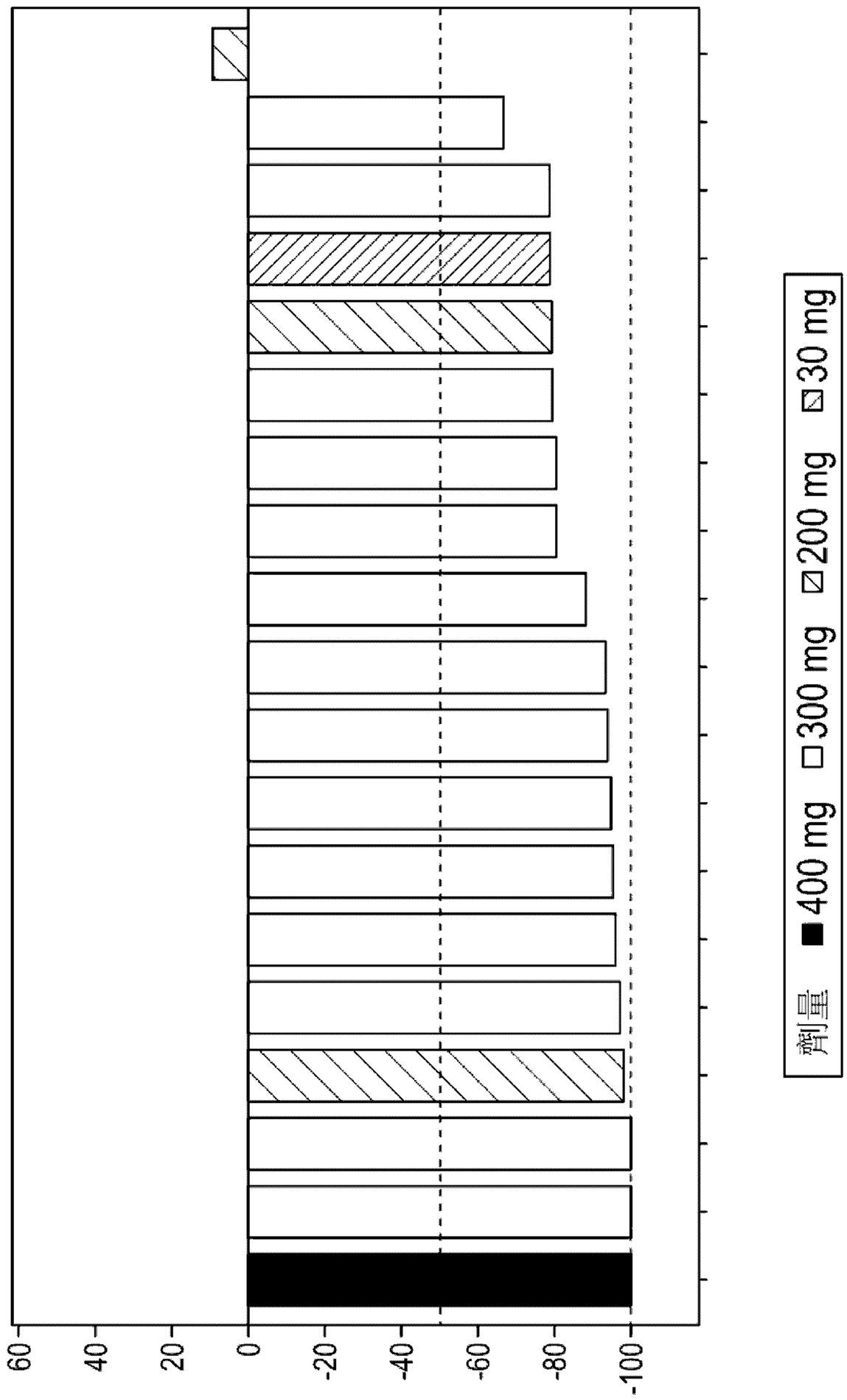


(I)

,

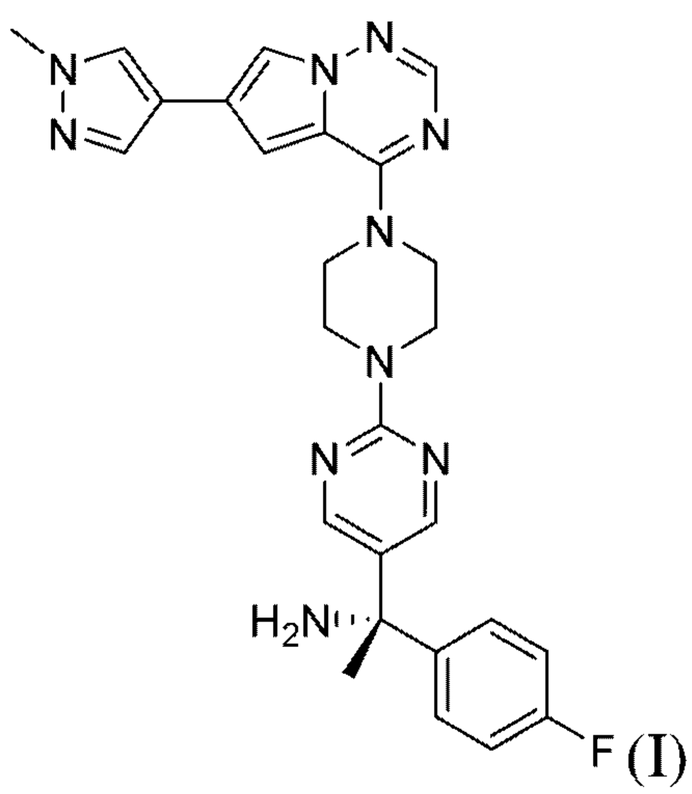
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of an eosinophilic disorder, including hypereosinophilic syndrome.

指定代表圖：


基線絕對嗜酸性球計數>0.5之患者
劑量
400 mg
300 mg
200 mg
30 mg
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
自基線至CID15之
絕對嗜酸性球%變化

【圖1】

特徵化學式：


N
N
N
N
N
N
N
N
N
H2N
F

(I)

202126306

【發明摘要】

【中文發明名稱】

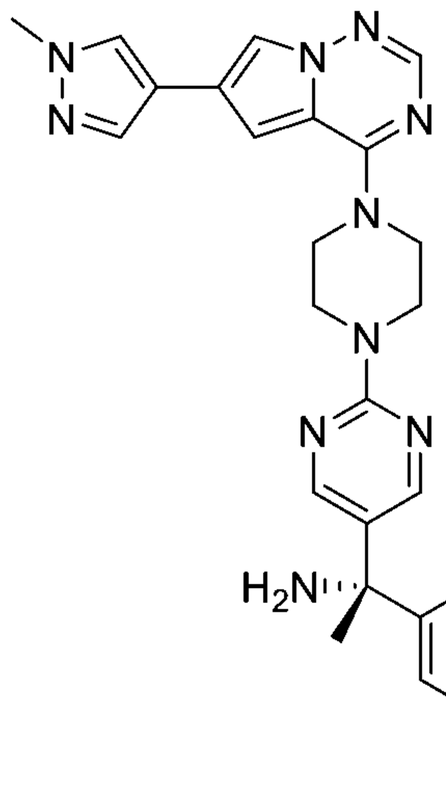
嗜酸性球性病症之治療

【英文發明名稱】

TREATMENT OF EOSINOPHILIC DISORDER

【中文】

本發明係關於化合物(I)

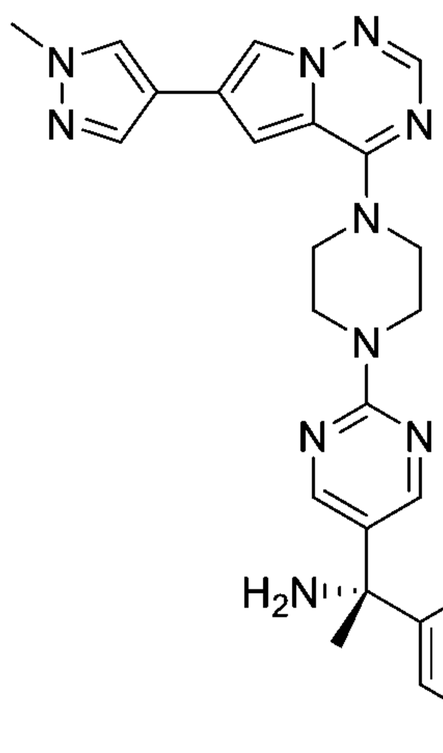


(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽用於治療嗜酸性球性病症、包括嗜酸性球增多症候群之用途。

【英文】

The present invention relates to the use of Compound (I)



(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of an

eosinophilic disorder, including hypereosinophilic syndrome.

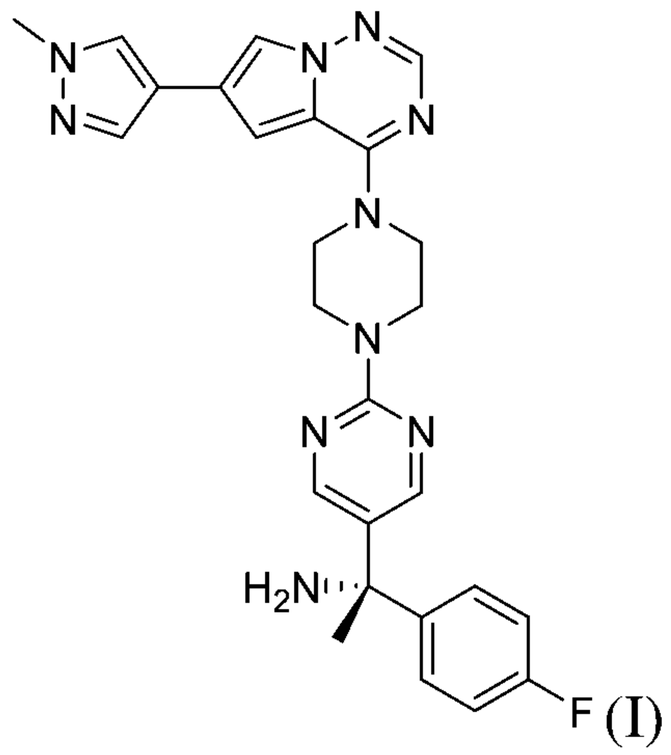
【指定代表圖】

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】

嗜酸性球性病症之治療

【英文發明名稱】

TREATMENT OF EOSINOPHILIC DISORDER

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 嗜酸性球係骨髓來源之顆粒球，其在宿主抵抗感染、抗腫瘤細胞毒性及傷口癒合態樣具有有益作用。嗜酸性球涉及多種疾病，包括過敏性疾病，並被認為在產生過敏性疾病如慢性支氣管哮喘及異位性皮膚炎之發病中起重要作用(Adv. Immunol., 39, 177 (1986), Immunol. Today, 13, 501 (1992))。除上述疾病外，嗜酸性球亦涉及通常稱為嗜酸性球增多症候群(HES)、嗜酸性球增多、嗜酸性球性腸胃炎、嗜酸性球性白血病、嗜酸性球性肉芽腫及木村氏病(Kimura's disease)之疾病(Ann. Intern. Med., 97, 78 (1982))。

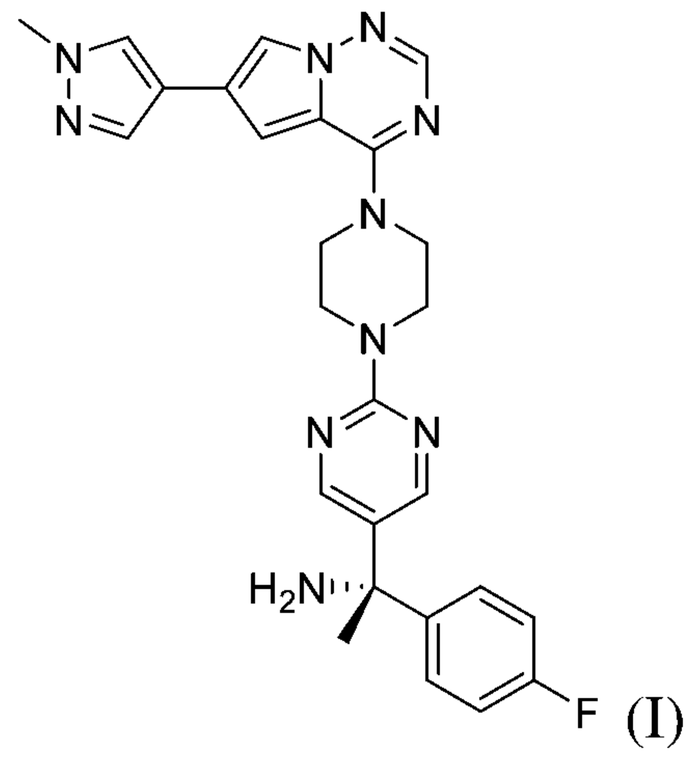
【0002】 嗜酸性球經分為亞組，正常密度嗜酸性球與低密度嗜酸性球。嗜酸性球已顯示出在活化時係低密度嗜酸性球(Immunology, 47, 531 (1982))。低密度嗜酸性球亦稱為活化之嗜酸性球。據報導，HES患者周邊血液中之嗜酸性球除了發生量變外，亦發生質變(Clin. Exp. Immunol., 24, 423 (1976))。活化之嗜酸性球已與HES症狀之嚴重程度有關(Am. J. Cardiol., 52, 321 (1983))。除HES患者外，在支氣管哮喘患者之周邊血液及支氣管肺泡灌洗液(BALE)中亦發現了活化之嗜酸性球(Am. Rev. Respir. Dis, 132, 981 (1985))。在活化之嗜酸性球(低密度嗜酸性球)上表

現多種受體諸如細胞激素(J. Immunol., 142, 4416 (1989))。相較於正常密度嗜酸性球，此等低密度嗜酸性球顯示出對IL-5之敏感性升高(Clin. Exp. Immunol., 85, 312 (1991)；J. Exp. Med., 172, 1347 (1990))。

【0003】 當前，對嗜酸性球性疾病患者之治療包括投與類固醇。然而，類固醇至投與通常與副作用有關。詳言之，該治療亦存在其他一些問題，使得當中斷類固醇投與時，患者之病理狀況可能會恢復至原始狀態，而長期投與類固醇可能會引起類固醇抗藥性。因此，存在對於嗜酸性球相關病症之安全有效治療的需要。

【發明內容】

【0004】 現已發現，如下所示之化合物(I)有效降低患者之嗜酸性球水準(實例1)。基於該發現，本文揭示了用化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽降低有需要之受試者中嗜酸性球水準的方法。



【0005】 本揭露之一個態樣係一種治療嗜酸性球性病症之方法，其包括向有需要之受試者投與治療有效量的化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0006】 本揭露之另一態樣係化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽在製備用於治療嗜酸性球性病症之藥物中的用途。

【0007】 本揭露之另一態樣係用於治療嗜酸性球性病症的化合物(I)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

【0008】

圖1示出了在1期臨床試驗中2週後，用化合物(I)治療之成年患者中C1D15(第1週期第15天)嗜酸性球自基線水準之絕對變化。化合物(I)之劑量範圍係30 mg至400 mg。患者之基線絕對嗜酸性球計數係>0.5。

圖2示出了在1期臨床試驗中2週後，用化合物(I)治療之KIT對偶基因分數<10%的成年患者中C1D15(第1週期第15天)嗜酸性球自基線水準之絕對變化。化合物(I)之劑量範圍係30 mg至400 mg。患者之基線絕對嗜酸性球計數係>0.5。

圖3示出了在1期臨床試驗中2週後，用化合物(I)(300 mg劑量)治療之KIT對偶基因分數為10%至40%的成年患者中C1D15(第1週期第15天)嗜酸性球自基線水準之絕對變化。患者之基線絕對嗜酸性球計數係>0.5。

圖4示出了在1期臨床試驗中2週後，用化合物(I)治療之KIT對偶基因分數>40%的成年患者中C1D15(第1週期第15天)嗜酸性球自基線水準之絕對變化。化合物(I)之劑量範圍係200 mg至300 mg。患者之基線絕對嗜酸性球計數係>0.5。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0009】 本申請案要求於2019年10月4日提審之美國臨時申請案No. 62/910,931之優先權。前述申請案之全部內容係以引用之方式併入本文。

【0010】 嗜酸性球已與多種疾病及病症之發病機制有關。嗜酸性球係一種白細胞，有助於抵抗感染並在人體之免疫反應中發揮作用。它們係

血液及某些組織(包括脾臟、淋巴結、胸腺以及胃腸道、呼吸道與泌尿生殖道之黏膜下區域)的正常細胞成分。每立方毫米血液中0至450個嗜酸性球計數被認為在正常限值內。

【0011】 當在人體各個部位發現嗜酸性球含量超過正常水準時及/或當低密度嗜酸性球與正常密度嗜酸性球比率高於正常值時(*例如*，大於30%)，就會發生嗜酸性球性病症。本文所述之嗜酸性球性病症的特徵在於嗜酸性球之過多(嗜酸性球增多)。嗜酸性球之數量增多使組織發炎並引起器官損傷。心臟、肺、皮膚及神經系統最常受到影響，但任何器官皆可能受損。

【0012】 根據嗜酸性球水準升高之位置來診斷嗜酸性球性病症：

嗜酸性球性肺炎(肺)

嗜酸性球性心肌病(心臟)

嗜酸性球性食道炎(食道-EoE)

嗜酸性球性胃炎(胃-EG)

嗜酸性球性胃腸炎(胃及小腸-EGE)

嗜酸性球性腸炎(小腸)

嗜酸性球性結腸炎(大腸-EC)

嗜酸性球增多症候群(血液及任何器官-HES)

【0013】 另外，嗜酸性球在其中起作用的疾病及病症之非限制性實例(*亦即*嗜酸性球性病症)包括：哮喘、免疫球蛋白(IgE)介導之食物過敏、嗜酸性球性食道炎(食道之發炎)、炎性腸病、COPD、過敏性結腸炎、食道反流、嗜酸性球性胃腸道病(EGID)、嗜酸性球性胃腸炎、心肌內膜纖維化、呂佛勒氏心內膜炎(Loeffler's endocarditis)、戴維斯病(Davies

disease)、與嗜酸性球增多有關之發作性血管性水腫、嗜酸性球增多-肌痛症候群/西班牙毒性油症候群、肝硬化、疱疹樣皮炎、大疱性類天疱瘡、Churg-Strauss二氏症候群、急性骨髓性嗜酸性球性白血病、急性淋巴球性嗜酸性球性白血病、全身性肥胖細胞增多症伴嗜酸性球性增多、過敏性鼻炎、濕疹、華格納氏肉芽病(Wegener's granulomatosis)、結節性多動脈炎、嗜酸性球性筋膜炎及類風濕性關節炎。

【0014】 因此，本揭露之一個態樣係一種治療嗜酸性球性病症之方法，其包括向受試者投與治療有效量的化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，嗜酸性球性病症選自嗜酸性球增多症候群、嗜酸性球增多、嗜酸性球性腸胃炎、嗜酸性球性白血病、嗜酸性球性肉芽腫及木村氏病。

【0015】 在一個實施例中，嗜酸性球性病症係嗜酸性球增多症候群。在一具體實施例中，嗜酸性球增多症候群係特發性嗜酸性球增多症候群。在一個實施例中，嗜酸性球性病症係嗜酸性球性白血病。在一具體實施例中，嗜酸性球性白血病係慢性嗜酸性球性白血病。在另一個實施例中，嗜酸性球性病症係伊馬替尼(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)及/或雷戈非尼(regorafenib)治療難治的。在一具體實施例中，嗜酸性球性病症係伊馬替尼治療難治的。

【0016】 本揭露之另一個態樣係一種減少有需要之受試者中嗜酸性球數量的方法，其包括向受試者投與治療有效量的化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0017】 在一個實施例中，所揭示之方法減少了血液、骨髓、胃腸道(*例如*，食道、胃、小腸及結腸)或肺中嗜酸性球之數量。在另一個實施

例中，本文揭示之方法減少了血液嗜酸性球之數量。在另一個實施例中，本文揭示之方法減少了肺嗜酸性球之數量。在又一個實施例中，本文揭示之方法減少了嗜酸性球前驅細胞之數量。

【0018】 在另一個實施例中，所揭示之方法使嗜酸性球之數量減少(投與後)至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%或至少約99%。在一具體實施例中，本文揭示之方法將嗜酸性球之數量減少至檢測限以下。

【0019】 在另一個實施例中，所揭示之方法使嗜酸性球前驅細胞之數量減少(投與後)至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%或至少約99%。在一具體實施例中，本文揭示之方法將嗜酸性球前驅細胞之數量減少至檢測限以下。

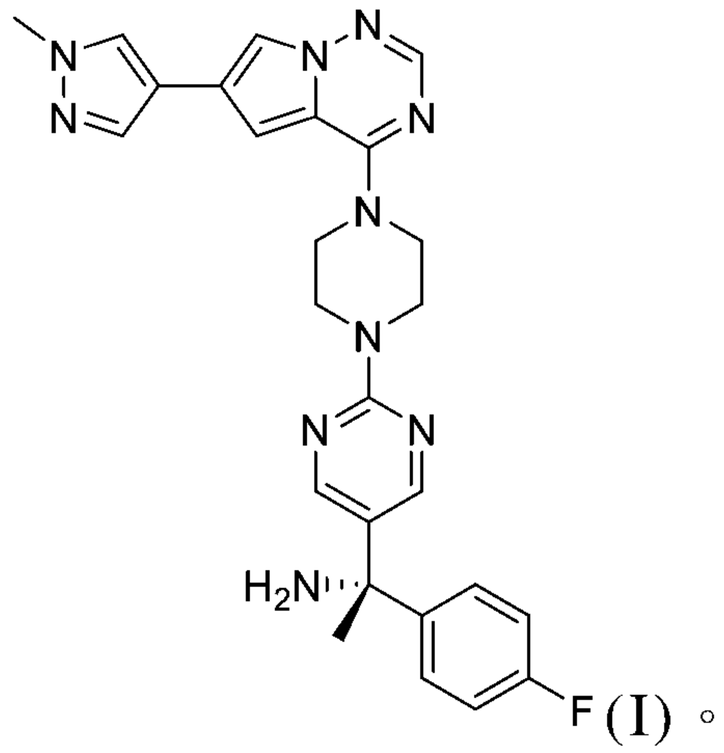
【0020】 在另一個實施例中，在單次投與化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽後，所揭示之方法將嗜酸性球降低至檢測水準以下。在一具體實施例中，化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽的單次投與將嗜酸性球降低至檢測水準以下至少約1天、至少約2天、至少約3天、至少約4天、至少約5天、至少約6天、至少約7天、至少約2週、至少約3週、至少約4週、至少約5週、至少約6週、至少約7週、至少約8週、至少約9週、至少約10週、至少約12週、至少約14週、至少約16週、至少約20週或至少約25週。

【0021】 在另一個實施例中，所揭示之方法在單次投與化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽之後減少嗜酸性球前驅細胞。在一具體實施例

中，化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽的單次投與將嗜酸性球前驅細胞降低至檢測水準以下至少約1天、至少約2天、至少約3天、至少約4天、至少約5天、至少約6天、至少約7天、至少約2週、至少約3週、至少約4週、至少約5週、至少約6週、至少約7週、至少約8週、至少約9週、至少約10週、至少約12週、至少約14週、至少約16週、至少約20週或至少約25週。

【0022】 本揭露提供了一種治療 嗜酸性球性病症 的方法，其包括向有需要之受試者投與每天一次30 mg至400 mg(*例如*100 mg至300 mg，或200 mg至300 mg)之量的化合物(I)及/或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該量係每天一次25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg。在一些實施例中，該量係每天一次25 mg。在一些實施例中，該量係每天一次50 mg。在一些實施例中，該量係每天一次75 mg。在一些實施例中，該量係每天一次100 mg。在一些實施例中，該量係每天一次150 mg。在一些實施例中，該量係每天一次200 mg。在一些實施例中，該量係每天一次250 mg。在一些實施例中，該量係每天一次300 mg。

【0023】 如本文所用，「化合物(I)」係指具有化學名稱(S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)哌嗪-基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺之化合物，其具有以下結構：



(I)。

【0024】化合物(I)經揭示於WO 2015/057873，該案之全部教授內容係以引用之方式併入本文。化合物(I)之製備經描述於WO 2015/057873之實例7中。

【0025】化合物(I)之開發係用於選擇性地靶向KIT D816V及其他KIT外顯子17突變，且已證明在*活體外*對KIT D816V之強效選擇性活性、在*活體內*酪胺酸激酶抑制劑(TKI)抗性肥胖細胞瘤模型中之強大生長抑制作用、及在毒理學與安全藥理學研究中有效劑量下之耐受性。進行中的化合物(I)在晚期全身性肥胖細胞增多症(AdvSM)患者中的1期研究(NCT02561988)正在評估安全性與初步療效。推薦的2期劑量(RP2D)經確定為每天一次300 mg (QD)，且該研究之擴展族群正在進一步評估該劑量在較大患者族群中的療效與安全性，及驗證AdvSM症狀評估表(AdvSM-SAF)，該評估表經開發以用於評估化合物(I)對AdvSM患者症狀改善之影響。根據以300 mg QD治療之患者的新興安全性與療效資料，增加了以200 mg QD治療之另一患者族群。

【0026】在嗜酸性球性病症中發現了D816位置處之活化突變，最常見的突變係D816V及D816Y。D816V突變存在於激酶結構域之活化環中，且導致KIT激酶之組成性活化。

【0027】 用KIT抑制劑(諸如伊馬替尼)進行的初步治療亦已顯示出對嗜酸性球性病症之初始治療有益。詳言之，伊馬替尼經批准用於治療特發性嗜酸性球增多症候群。然而，對伊馬替尼之抗藥性會在幾個月內透過體細胞突變發生。此等繼發的伊馬替尼抗藥性突變最常見於外顯子11、13、14、17或18。需要治療劑來治療嗜酸性球性病症之患者，特別是具有外顯子17突變之患者。

【0028】 化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽可針對外顯子17中的一或多個KIT突變(*例如*，D816V、D816Y、D816F、D816K、D816H、D816A、D816G、D820A、D820E、D820G、N822K、N822H、Y823D及A829P)具有活性，而針對野生型KIT之活性要差得多。

【0029】 在一個實施例中，化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽可針對外顯子17中的KIT之D816突變具有活性。在一具體實施例中，D816突變係D816V。在另一具體實施例中，D816突變係D816Y。

【0030】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本揭露之化合物之無毒鹽形式。化合物(I)之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自合適的無機與有機酸及鹼的彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽係本領域眾所周知的。合適的藥學上可接受之鹽係，*例如*在Berge, S.M.等人 *J. Pharma. Sci.* 66:1-19 (1977)中揭示之彼等鹽。該文章中揭示的醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括：乙酸鹽；苯磺酸鹽；苯甲酸鹽；碳酸氫鹽；酒石酸氫鹽；溴化物；依地酸鈣；樟腦磺酸鹽；碳酸鹽；氯化物；檸檬酸鹽；二鹽酸鹽；依地酸鹽；乙二磺酸鹽；月桂硫酸醯(estolate)；乙磺酸鹽(esylate)；反丁烯二酸鹽；葡庚糖酸鹽；葡萄糖酸鹽；麩胺酸鹽；乙醇醯基苯砷酸鹽(glycollylarsanilate)；己基間苯二酚酸鹽(hexylresorcinate)；

海巴明(hydrabamine)；氫溴酸鹽；鹽酸鹽；羥萘甲酸鹽；碘化物；羥乙磺酸鹽(isethionate)；乳酸鹽；乳糖酸鹽；蘋果酸鹽；順丁烯二酸鹽；苯乙醇酸鹽(mandelate)；甲磺酸鹽；溴化甲烷(methylbromide)；甲基硝酸鹽；甲基硫酸鹽；黏酸鹽；萘磺酸鹽；硝酸鹽；雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽)；泛酸鹽；磷酸鹽/二磷酸鹽；聚半乳糖醛酸鹽；水楊酸鹽；硬脂酸鹽；次乙酸鹽；琥珀酸鹽；硫酸鹽；單寧酸鹽；酒石酸鹽；8-氯茶鹼鹽(teociate)；三乙碘化物(triethiodide)；苄星(benzathine)；氯普魯卡因；膽鹼；二乙醇胺；乙二胺；美洛明(meglumine)；普魯卡因；鋁；鈣；鋰；鎂；鉀；鈉；及鋅。

【0031】衍生自適當酸的醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括：與無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸或過氯酸形成之鹽；與有機酸諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸形成之鹽；及使用本技藝中所用的其他方法諸如離子交換形成之鹽。醫藥學上可接受之鹽的其他非限制性實例包括己二酸酯、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸酯、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一碳酸鹽及戊酸鹽。衍生自

適當鹼的醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及N+(C1-4 烷基)4鹽。本揭露亦預想了本文揭示之化合物之任何鹼性含氮基團的季銨化。鹼金屬與鹼土金屬鹽之非限制性實例包括鈉、鋰、鉀、鈣及鎂。醫藥學上可接受之鹽之其他非限制性實例包括銨、季銨及使用抗衡離子諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低級烷基磺酸根及芳基磺酸根形成之胺陽離子。醫藥學上可接受之鹽之其他非限制性實例包括苯磺酸鹽及葡萄糖胺鹽。

【0032】 如本文所用，本文揭示之化合物之「治療有效量」係指將在受試者中引起生物學或醫學反應之化合物的量，*例如*，降低或抑制酵素或蛋白質活性、改善症狀、減輕病狀、或減慢或延緩疾病進展。

【0033】 如本文所用，術語「患者」或「受試者」係指欲藉由本揭露之方法治療的生物。非限制性示例生物包括哺乳動物，*例如*鼠類、猿類、馬類、牛類、豬類、犬類、貓類等。在一些實施例中，生物係人類。

【0034】 如本文所用，術語「治療」、「治療了」或「治療作用」當與病症或病狀結合使用時，包括引起病症或病狀改善之任何效應，*例如*減輕、減少、調節、改善及/或消除。可根據本技藝中已知之標準方法與技術容易地評估病症或病狀之任何症狀的嚴重程度之改善或減輕。

【0035】 嗜酸性球增多症候群係一組血液病症，其特徵為較高數量之嗜酸性球，亦即，在免疫系統中起重要作用之白細胞。隨時間之流逝，過量的嗜酸性球進入多種組織，最終損害器官。

【0036】 HES之目前分類包括(1)尚不清楚其HE病因之特發性HES，(2)發現其中嗜酸性球係無性系的原發性(贅瘤性)HES，及(3)存在細胞激素驅動之非無性系HE的繼發性(反應性)HES。繼發性HES的一種獨

特形式係稱為淋巴球性的，其中可在血液中識別出異常T細胞。

醫藥組成物

【0037】本文所述的化合物(I)及/或其醫藥學上可接受之鹽可用作原料藥(API)以及用作製備摻入一或多種醫藥學上可接受之賦形劑且適於向人類受試者投與之醫藥組成物之材料。

【0038】在一些實施例中，本揭露提供了包含化合物(I)及/或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種其他醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組成物。如本文所用，術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指醫藥學上可接受之材料、組成物及/或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包囊材料。每種賦形劑在與標的組合物及其成分相容且對患者無害的意義上必須為「醫藥學上可接受的」。除非任何習知的醫藥學上可接受之賦形劑與化合物(I)及/或其醫藥學上可接受之鹽不相容，諸如產生任何不希望的生物學作用或以有害的方式與醫藥學上可接受之組合物之任何其他組分相互作用，否則其使用被認為處於本揭露之範疇內。

【0039】可用作醫藥學上可接受之賦形劑之材料的一些非限制性實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)黃芪粉；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩沖劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無熱原水；(17)等滲鹽水；(18)林格氏溶液；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶

液；及(21)醫藥調配中使用之其他無毒相容性物質。

【0040】 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005, 編輯D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia及Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 編輯J. Swarbrick & J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York (其每一者之內容係以引用之方式併入本文)亦揭示了醫藥學上可接受之賦形劑之其他非限制性實例，以及用於其製備與使用之已知技術。

【0041】 本文揭示之醫藥組成物可經口服、不經腸、藉由吸入噴霧、經局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入之儲庫投與。如本文所用，術語「不經腸」包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內註射或輸注技術。在一些實施例中，本揭露之組合物經口服、腹膜內或靜脈內投與。本揭露之醫藥組成物之無菌注射形式可為水性或油性懸浮液。可根據本技藝中已知的技術，使用合適的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配此等懸浮液。無菌注射製劑亦可為在無毒的腸胃外可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌注射溶液或懸浮液，例如在1,3-丁二醇中之溶液。可使用的可接受之媒劑及溶劑之非限制性實例為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。另外，無菌的不揮發油通常用作溶劑或懸浮介質。

【0042】 為此，可使用任何溫和的不揮發油，包括合成的甘油單酯或甘油二酯。脂肪酸諸如油酸及其甘油酯衍生物，可用於製備註射劑，天然的醫藥學上可接受之油諸如橄欖油或蓖麻油，尤其是其聚氧乙烯化形式，亦可用於製備註射劑。此等油溶液或懸浮液亦可包含長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或通常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括

乳劑及懸浮液)之類似分散劑。為調配之目的，亦可使用其他常用界面活性劑，諸如吐溫(Tween)、司盤(Spans)及常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型的其他乳化劑或生物可用度增強劑。

【0043】 本文揭示之醫藥組成物亦可以任何口服可接受之劑型經口服投與，包括但不限於膠囊劑、錠劑、水性懸浮液或溶液。當需要經口服使用水性懸浮液時，通常將活性成分與乳化劑及懸浮劑混合。若須要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。在一些實施例中，包含化合物(I)及/或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物係使用本技藝中已知方法製備之錠劑。在一些實施例中，錠劑係用於口服投與之直接釋放錠劑。在一些實施例中，將化合物(I)及/或其醫藥學上可接受之鹽與藥典賦形劑共混以形成直接釋放錠劑。在一些實施例中，構成錠劑之賦形劑係微晶纖維素、共聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂。在一些實施例中，將調配共混物輥壓、壓製成圓形錠劑，且美學上薄膜包衣。

範例

【0044】 下列實例係旨在舉例說明，而不以任何方式限制本揭露之範疇。

實例1

【0045】 此係一項1期開放標籤研究，其旨在評估在晚期全身性肥胖細胞增多症(AdvSM)及復發或難治性骨髓惡性腫瘤之成年患者中經口服投與的化合物(I)之安全性、耐受性、PK、PD及初步抗贅瘤活性。

【0046】 該研究包括兩個部分：劑量遞增(第1部分)及擴展(第2部分)。在第1部分中大約有25位患者，在第2部分中大約有55位患者。

【0047】 系統性肥胖細胞增多症診斷確認之研究合格性將使用

WHO診斷與細分標準進行評估。按照經修改的IWG-MRT-ECNM標準之可評估C結果將用於評估反應。

【0048】 治療週期為持續28天。患者於C1D1向研究中心呈遞研究藥物之第一劑量以及系列PK採樣、PD樣品採集、生命體徵量測、心電圖(ECG)監測、患者對症狀嚴重程度的一般印象(PGIS)及歐洲癌症治療與研究組織生活品質核心問卷(EORTC QLQ-C30)、安全監控與不良事件(AE)記錄。

【0049】 在C3D1、C5D1(僅成像)、C7D1、C11D1及C18D1，藉由成像(磁共振成像[MRI]或電腦斷層掃描攝影[CT])及骨髓(BM)評估來評估晚期SM反應。C18之後，每6個週期評估AdvSM反應。

【0050】 在最後一次研究藥物劑量後14(±7)天內，所有患者均接受了治療結束(EOT)訪問。EOT訪問必須在最後一次研究藥物劑量後不超過21天內進行。

第1部分(劑量遞增)

【0051】 將AdvSM或複發或難治性骨髓惡性腫瘤患者納入研究之劑量遞增部分。採用3名患者族群之3+3劑量遞增設計。

【0052】 第一患者族群以每日一次(QD) 30 mg起始劑量接受化合物(I)。劑量遞增以高達100%之速度遞增，直至以給定劑量水準治療的≥1名患者具有≥2級非血液學AE或4級血液學AE，且AE(非血液學或血液學)未明確歸因於化合物(I)以外的其他原因，或者該劑量超過了進行中的GIST BLU-285-1101中化合物(I)首次人體(FIH)研究中經確定為安全的最高劑量。

【0053】 每個族群最初納入了3名患者，當由於劑量限制毒性(DLT)

需要擴展族群時，又納入了3名患者(總共6名)。連續劑量遞增，直至確定最大耐受劑量(MTD)或低於MTD之推薦2期劑量(RP2D)。

第2部分(擴展)

【0054】 一旦確定MTD或RP2D，就將多達3組具有以下AdvSM診斷之患者納入第2部分，且以RP2D之化合物(I)進行治療。

- ASM患者。
- SM-AHN患者。
- MCL患者。

【0055】 基於可用的療效、PK及長期安全性資料，選擇200 mg QD之化合物(I)作為其餘研究之起始劑量；新納入研究第2部分的所有患者均接受200 mg作為其起始劑量。

【0056】 第2部分納入了2個族群。族群1中納入了歸因於SM在基線時不具有按照經修改的IWG-MRT-ECNM標準之可量測C結果的患者。族群2中納入了歸因於SM在基線時具有按照經修改的IWG-MRT-ECNM標準之至少1種可量測C結果的患者。族群2中的患者係基於反應評判委員會(RAC)評判的經修改的IWG-MRT-ECNM來確定ORR之主要目標的可評估人群。

嗜酸性球之量測

【0057】 在C1D15(第1週期第15天)經由常規血液測試對患者之嗜酸性球進行了量測，*請參見例如*LaGow B等人，編輯. PDR Lab Advisor. A Comprehensive Point-of-Care Guide for Over 600 Lab Tests. 第1 版. Montvale, NJ: Thomson PDR, 2007；Pagana K, Pagana TJ編輯. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests. 第5 版. St. Louis, Missouri.

2014； https://www.ebmconsult.com/articles/lab-test-eosinophil-count及https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-eosinophilic/diagnosis。

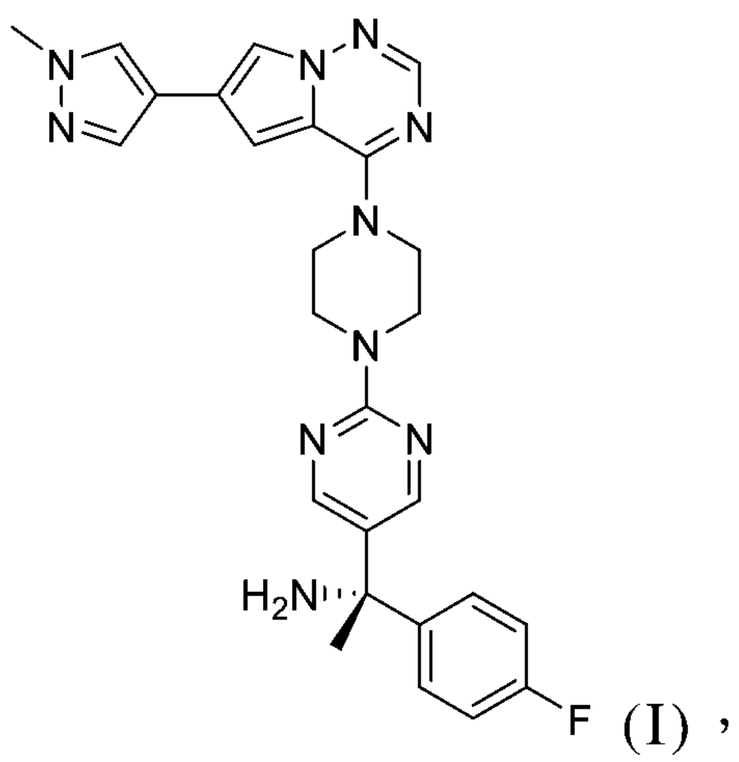
【0058】 上述參考文獻及網頁的全部教授內容係以引用之方式併入本文。

【0059】 測試結果展示於圖1至4，其顯示出化合物(I)之投與顯著減少了患者中絕對嗜酸性球之數量。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療嗜酸性球性病症之方法，其包括向有需要之受試者投與治療有效量之化合物(I)：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該嗜酸性球性病症選自嗜酸性球增多症候群、嗜酸性球增多、嗜酸性球性腸胃炎、嗜酸性球性白血病、嗜酸性球性肉芽腫及木村氏病。

【請求項3】

如請求項1之方法，其中該嗜酸性病症係嗜酸性球增多症候群。

【請求項4】

如請求項1之方法，其中該嗜酸性球性病症係嗜酸性球性白血病。

【請求項5】

如請求項4之方法，其中該嗜酸性球性白血病係慢性嗜酸性球性白血病。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之方法，其中該嗜酸性球性病症係伊馬替尼

(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)及/或雷戈非尼(regorafenib)治療難治的。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該受試者具有外顯子17中之KIT突變。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該受試者具有外顯子17中KIT之D816突變。

【請求項9】

如請求項8之方法，其中該D816突變係D816V。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中該D816突變係D816Y。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該治療有效量為30-400 mg。

【請求項12】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該治療有效量為每天100-300 mg。

【請求項13】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該治療有效量為每天100 mg。

【請求項14】

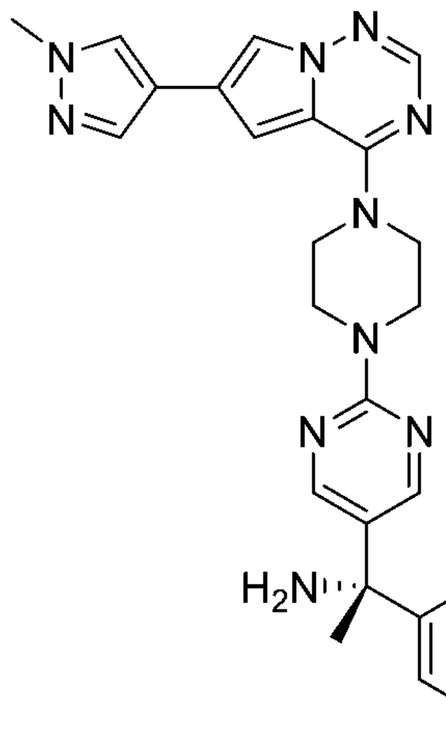
如請求項1至10中任一項之方法，其中該治療有效量為每天200 mg。

【請求項15】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該治療有效量為每天300 mg。

【請求項16】

一種減少有需要之受試者中嗜酸性球數量之方法，其包括向該受試者投與治療有效量之化合物(I)：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中絕對嗜酸性球計數在投與後減少至少20%。

【請求項18】

如請求項16之方法，其中絕對嗜酸性球計數在投與後減少至少30%。

【請求項19】

如請求項16之方法，其中絕對嗜酸性球計數在投與後減少至少40%。

【請求項20】

如請求項16之方法，其中絕對嗜酸性球計數在投與後減少至少50%。

【請求項21】

如請求項16之方法，其中絕對嗜酸性球計數在投與後減少至少60%。

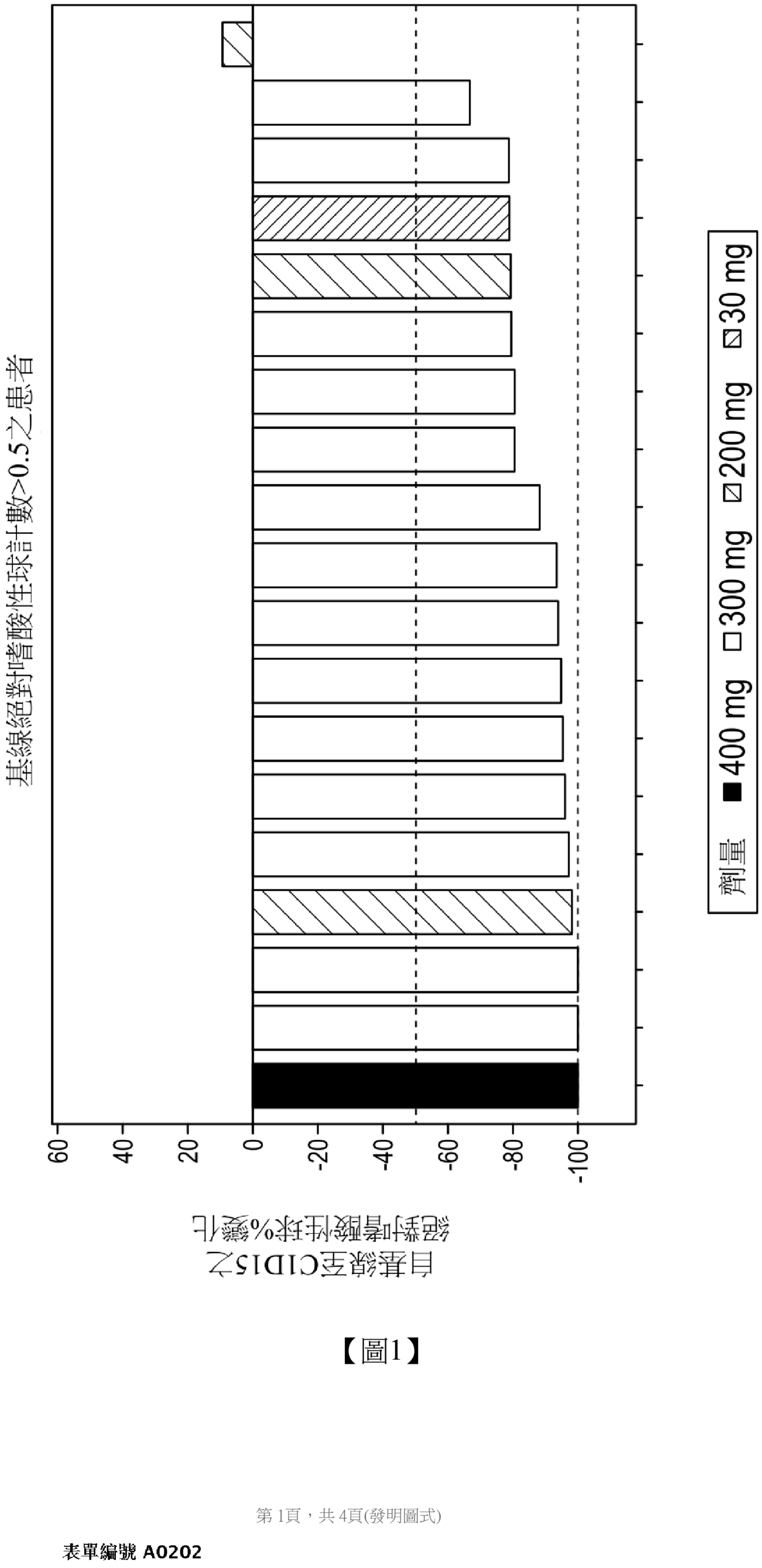
【請求項22】

如請求項16之方法，其中絕對嗜酸性球計數在投與後減少至少70%。

【請求項23】

如請求項16之方法，其中絕對嗜酸性球計數在投與後減少至少80%。

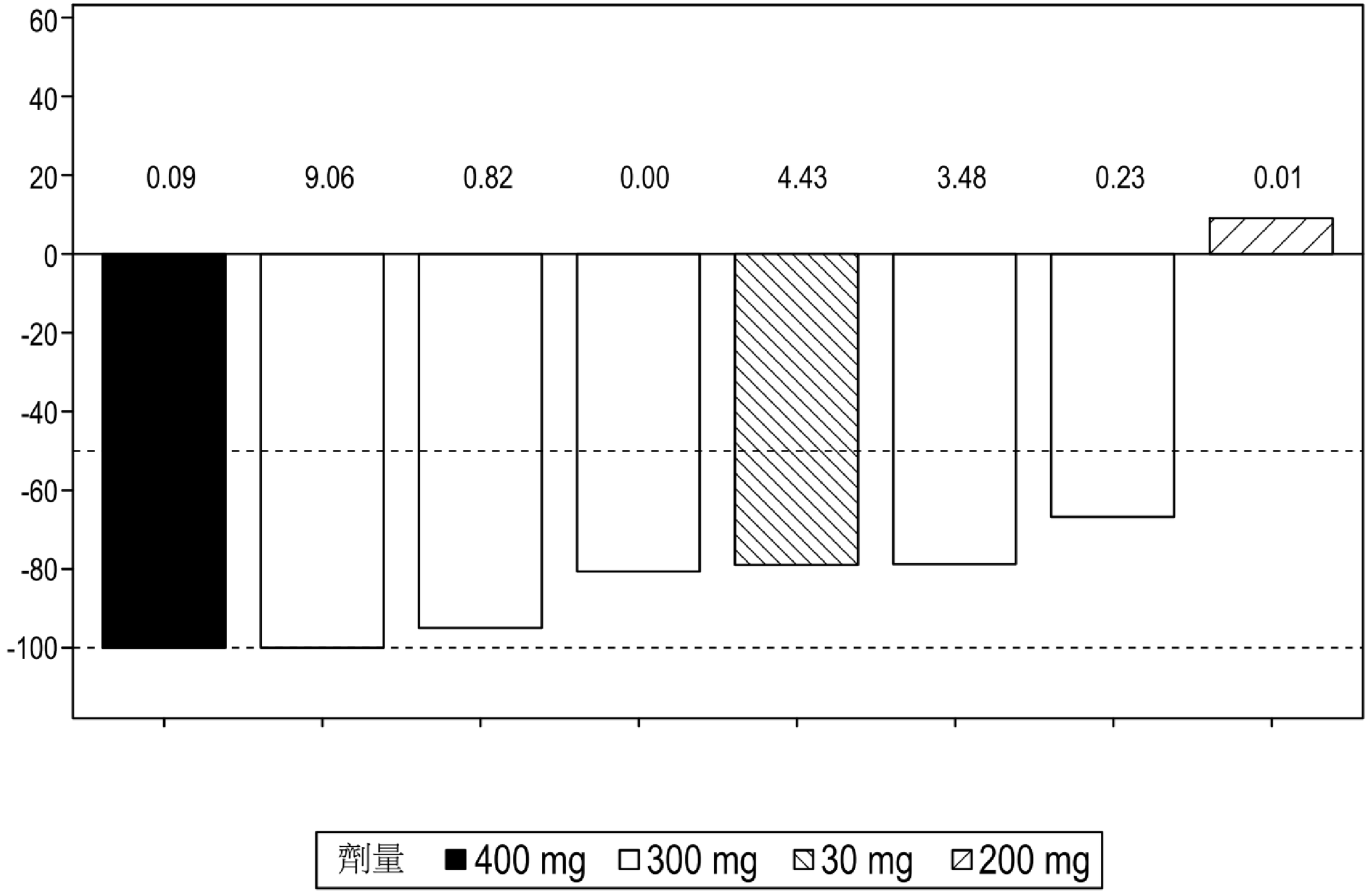
【發明圖式】


基線絕對嗜酸性球計數>0.5之患者
自基線至CID15之絕對嗜酸性球%變化
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
劑量
400 mg
300 mg
200 mg
30 mg

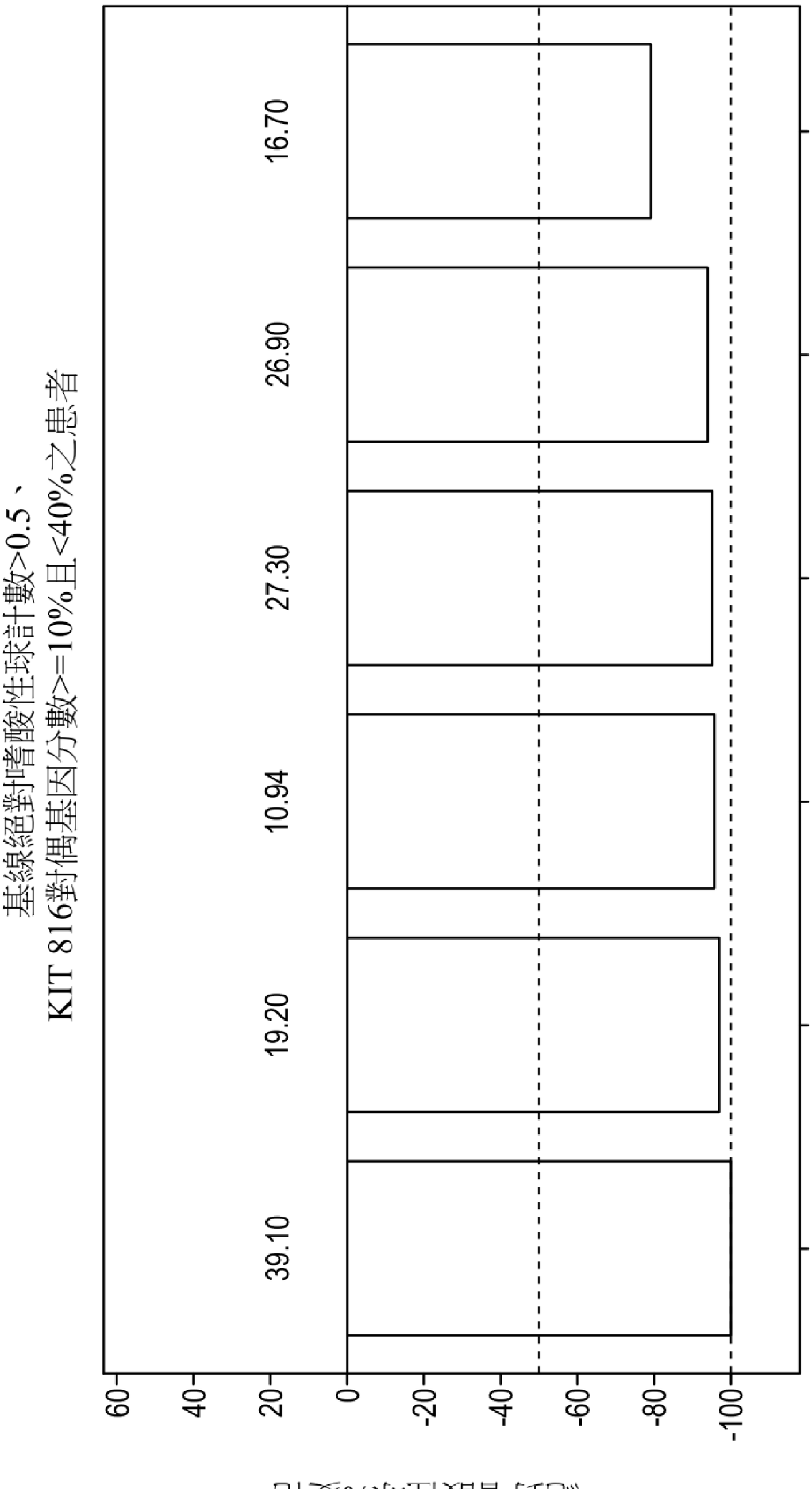
【圖1】

C232862DA.pdf
109134501
表單編號 A0202

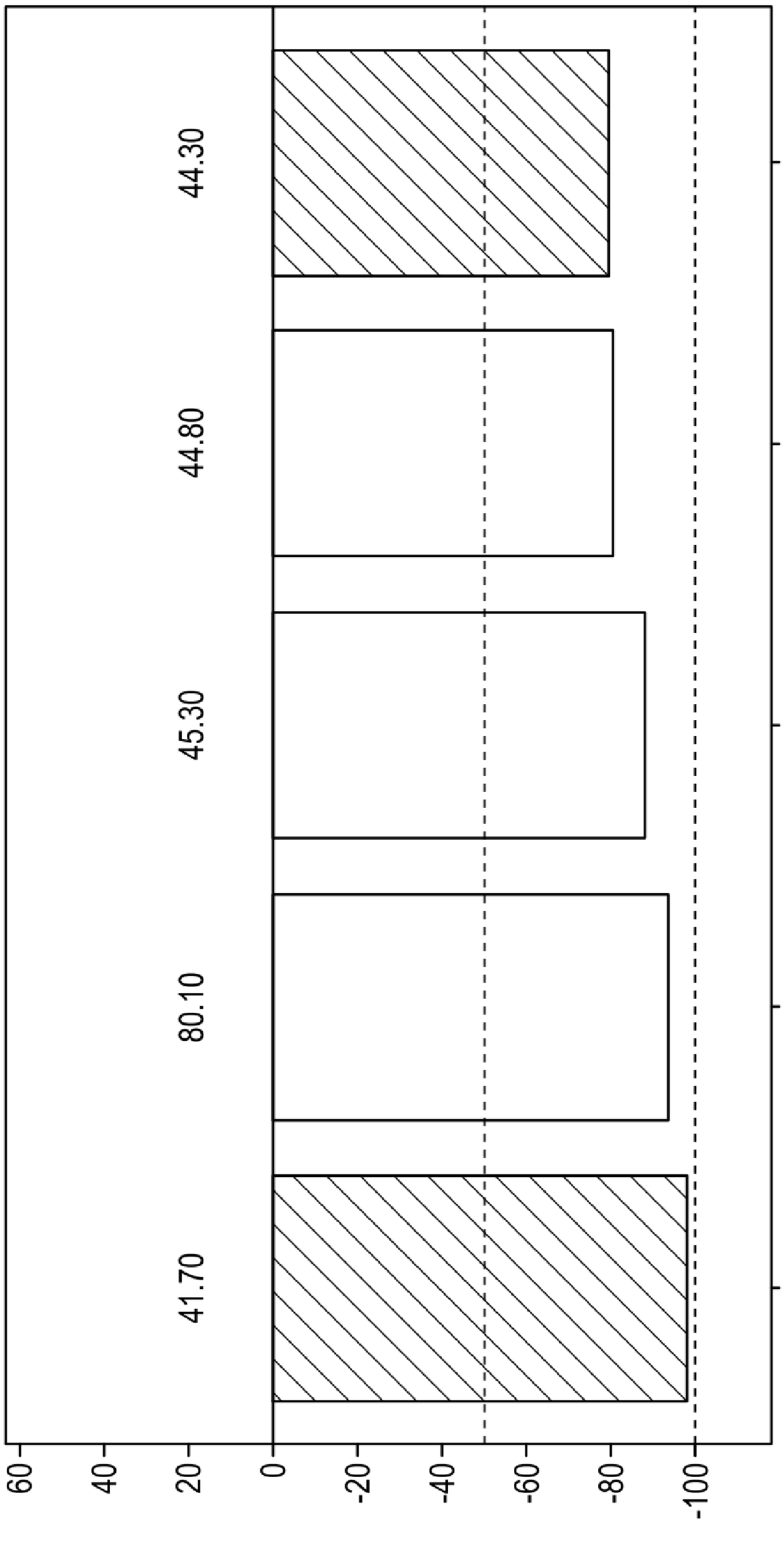
【圖2】



1103032866-0


KIT 816對偶基因分數>=10%且<40%之患者
基線絕對嗜酸性球計數>0.5、
自基線至C1D15之絕對嗜酸性球%變化
16.70
26.90
27.30
10.94
19.20
39.10
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
劑量
300 mg

【圖3】


基線絕對嗜酸性球計數>0.5、
KIT 816對偶基因分數>=40%之患者
44.30
44.80
45.30
80.10
41.70
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
劑量
200 mg
300 mg
自基線至C1D15之
絕對嗜酸性球%變化

【圖4】