



(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 201922255 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：107133083

(22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 14 日

(51) Int. Cl.：

*A61K31/519 (2006.01)**A61K9/22 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/02 (2006.01)*

(30) 優先權：2012/11/15 美國

61/726,893

2013/02/26 美國

61/769,408

(71) 申請人：美商英塞特控股公司 (美國) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)
美國(72) 發明人：倪永 NI, YONG (US)；帕瑞克巴哈辛許 PARIKH, BHAVNISH (US)；伊勒史汪克里
施奈斯瓦米 YELESWARAM, KRISHNASWAMY (US)；艾力克森－維他南蘇珊
ERICKSON-VIITANEN, SUSAN (US)；威簾斯威簾 W WILLIAMS, WILLIAM V.
(US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：4 共 57 頁

(54) 名稱

盧梭利替尼之緩釋性劑型

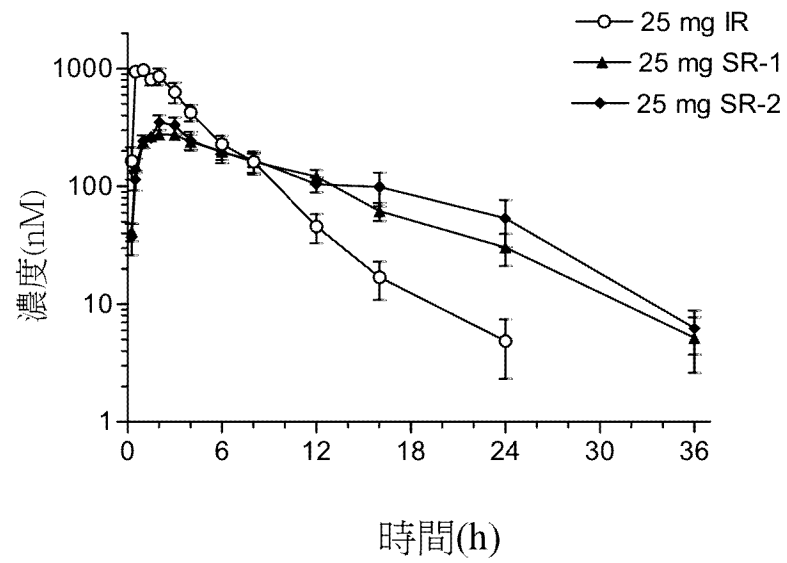
SUSTAINED-RELEASE DOSAGE FORMS OF RUXOLITINIB

(57) 摘要

本發明涉及盧梭利替尼或其藥學上可接受的鹽之緩釋性調配物和劑型，它們可用於治療傑納斯激酶相關疾病，如骨髓增生性病症。

The present invention relates to sustained-release formulations and dosage forms of ruxolitinib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which are useful in the treatment of Janus kinase-associated diseases such as myeloproliferative disorders.

指定代表圖：



【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

盧梭利替尼之緩釋性劑型

【英文發明名稱】

SUSTAINED-RELEASE DOSAGE FORMS OF RUXOLITINIB

【技術領域】

本發明涉及盧梭利替尼（ruxolitinib）或其藥學上可接受的鹽之緩釋性調配物和劑型，它們可用於治療傑納斯（Janus）激酶相關疾病，如骨髓增生性病變。

【先前技術】

盧梭利替尼（(3R)-3-環戊基-3-[4-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈）係第一種被FDA核准之傑納斯激酶（JAK）抑制劑，並且是目前唯一核准用於治療骨髓纖維化之藥物。（Mascarenhas, J. et al. Clin Cancer Res. 2012 Jun 1;18(11):3008-14. Epub 2012 Apr 2）。該化合物在臨床上已經顯示在患有骨髓纖維化的患者中有效減小脾臟體積並改善總症狀評分。參見，例如，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（該文獻藉由全文引用之方式結合於本文中）其報導了盧梭利替尼用於骨髓纖維化之3期臨床試驗（COMFORT-I研究）結果。此外參見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，其報導了COMFORT-II研究的3期臨床試驗結果，該文獻藉由全文引用之方式結合於本文中。

迄今為止，所有公開之盧梭利替尼人類臨床數據都涉及速釋調配物之給藥。然而，盧梭利替尼為BCS I類分子，具有快速口腔吸收和約3小時的短半衰期。參見Shi et al., J. Clin. Pharmacol. 2012 Jun;52(6):809-18. Epub 2011 May 20。該等特性導致在人類受試者中產生高峰/谷血漿濃度比，致使最佳治療需要每日多個劑量，並且潛在地造成患者依從性問題和不希望的副作用問題。

盧梭利替尼療法經常與血小板減少（血小板計數低）和貧血（血紅蛋白低）之不良事件相關。血小板減少具有劑量依賴性並且被視為劑量限制性毒性作用。

因此，需要新型並且經改進的盧梭利替尼的調配物，該調配物不僅減輕患者的有害副作用，而且可達到療效，並且藉由減少達到治療效果所需的給藥次數而協助藥物投與。在此所提供的緩釋性調配物有助於滿足該等和其他需求。

【發明內容】

本發明係針對一包含盧梭利替尼或其藥學上可接受的鹽的至少一種活性成分之緩釋性劑型，其中該盧梭利替尼或其藥學上可接受的鹽以基於游離鹼約10 mg至約60 mg的量存在於該劑型中。

本發明進一步針對一種在有需要的患者中治療與JAK活性相關的疾病之方法，包括將本發明緩釋性劑型投與所述患者。

【圖式簡單說明】

圖1顯示在禁食的健康人類受試者中以25 mg速釋調配物或25 mg緩釋調配物之單次劑量給藥後盧梭利替尼之血漿濃度比較圖。

圖2顯示對COMFORT-I速釋調配物研究與緩釋研究中的脾臟體積應

答者進行比較之圖。

圖3顯示對COMFORT-I速釋調配物研究與緩釋研究中的總症狀評分進行比較之圖。

圖4顯示對在MF患者中投與25 mg速釋調配物或25 mg緩釋調配物的盧梭利替尼穩態血漿濃度進行比較之圖。

【實施方式】

詳細說明

緩釋性劑型

本發明尤其提供一口服緩釋性劑型，包含盧梭利替尼或其藥學上可接受的鹽作為活性成分。該劑型可以含有基於游離鹼而言約10 mg至約60 mg、約10 mg至約40 mg、約20 mg至約40 mg或約20 mg至約30 mg的量的盧梭利替尼或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，該劑型含有基於游離鹼而言約10 mg、約12.5 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約37.5 mg、約40 mg、約50 mg或約60 mg的盧梭利替尼。在一些實施方式中，該劑型含有基於游離鹼而言約25 mg的盧梭利替尼。短語「基於游離鹼」表示該劑型中盧梭利替尼或其鹽的量僅基於盧梭利替尼游離鹼之分子量來測量，即使當實際活性成分係具有不同於游離鹼的分子量之盧梭利替尼鹽時。舉例來說，盧梭利替尼磷酸鹽與游離鹼的換算係數為0.7575。

盧梭利替尼和其藥學上可接受的鹽之結構、製備以及特徵描述於，例如，美國專利號7,598,257和美國專利公開號2008/0312259中，各文獻都藉由全文引用之方式結合於本文中。在一些實施方式中，該活性成分為盧梭利替尼的藥學上可接受的鹽，如馬來酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽。在一些實施方式中，該活性成分為盧梭利替尼磷酸鹽（即盧梭利替尼的磷酸

鹽)。

本發明的劑型包含盧梭利替尼或其藥學上可接受的鹽的緩釋性調配物。如本文所使用，「緩釋性」係如本領域中通常所理解的那樣使用，並且是指被設計成在口服後將該活性成分緩慢釋放到患者體內，並且在一段相對較長的時間段（如約8小時至約24小時或更長時間）內維持基本上穩定的治療上有效的活性成分血漿水平的調配物。

本發明的劑型包括一緩釋性基質形成劑。例示性緩釋性基質形成劑包括纖維素醚，如羥丙基甲基纖維素（HPMC，羥丙甲纖維素）其為高黏度聚合物。本發明之緩釋性劑型可包括，例如，按重量計約10%至約30%、約15%至約25%、或約18%至約24%的羥丙基甲基纖維素。在一些實施方式中，該調配物具有按重量計約20%的一或多種羥丙基甲基纖維素。在另外的實施方式中，該調配物具有按重量計約22%的一或多種羥丙基甲基纖維素。例示性羥丙基甲基纖維素包括Methocel K15M、Methocel K4M以及Methocel K100LV。

本發明之緩釋性劑型可進一步包括一或多種填充劑、助流劑、崩解劑、黏合劑或潤滑劑作為非活性成分。填充劑可以按0至約85%（按重量計）的量存在於該等調配物中。在一些實施方式中，該調配物具有按重量計約50%至約80%、約55%至約75%、或約60%至約70%的填充劑。填充劑的非限制性實例包括乳糖單水合物、微晶纖維素、澱粉1500以及無水乳糖或其組合。在一些實施方式中，該填充劑包含微晶纖維素、乳糖單水合物或兩者。

潤滑劑可以按0至約5%（按重量計）之量存在於本發明的劑型中。潤滑劑之非限制性實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸（硬脂精（stearin））、氫化

油、聚乙二醇、硬脂鹽富馬酸鈉以及山嶺酸甘油酯。在一些實施方式中，該等調配物包含硬脂酸鎂、硬脂酸或兩者。

助流劑可以按0至約5%（按重量計）之量存在於本發明劑型中。助流劑之非限制性實例包括滑石、膠態二氧化矽以及玉米澱粉。在一些實施方式中，該助流劑為膠態二氧化矽。

崩解劑可以按0至約10%（按重量計）的量存在於本發明之劑型中。崩解劑之非限制性實例包括交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮、澱粉、纖維素以及低取代之羥丙基纖維素。交聯羧甲纖維素鈉係一較佳的崩解劑。

薄膜包衣劑可以按0至約5%（按重量計）的量存在。薄膜包衣劑的非限制性說明性實例包括基於羥丙甲纖維素或聚乙烯醇之包衣，該包衣具有在若干商業上可購得的完整包衣系統中可用的二氧化鈦、滑石以及可任選之著色劑。

在一些實施方式中，本發明之劑型包括緩釋性調配物，該緩釋性調配物包含（以下全部按重量計）約12.2%盧梭利替尼磷酸鹽、約20%羥丙基甲基纖維素、約64.3%填充劑、約2.5%潤滑劑以及約1%助流劑。

在一些實施方式中，本發明之劑型包括緩釋性調配物，該緩釋性調配物包含（以下全部按重量計）約12.2%盧梭利替尼磷酸鹽、約22%羥丙基甲基纖維素、約62.3%填充劑、約2.5%潤滑劑以及約1%助流劑。

在一些實施方式中，本發明之緩釋性劑型包含基於游離鹼而言按重量計12%至13%的盧梭利替尼磷酸鹽和按重量計19%至23%的一或多種羥丙基甲基纖維素。

在一些實施方式中，本發明之劑型包括如下所列出的緩釋性調配物。

組分	百分比（重量％）
盧梭利替尼磷酸鹽	12.2
微晶纖維素，NF	22.0
羥丙甲纖維素，USP（Methocel K15M）	4.0
羥丙甲纖維素，USP（Methocel K4M）	16.0
乳糖單水合物，NF	42.3
膠態二氧化矽，NF	1.0
硬脂酸鎂，NF	0.5
硬脂酸，NF	2.0

在一些實施方式中，本發明之劑型包括一如下所示之緩釋性調配物。

組分	百分比（重量％）
盧梭利替尼磷酸鹽	12.2
微晶纖維素，NF	42.3
羥丙甲纖維素，USP（Methocel K100LV）	10.0
羥丙甲纖維素，USP（Methocel K4M）	12.0
乳糖單水合物，NF	20.0
膠態二氧化矽，NF	1.0
硬脂酸鎂，NF	0.5
硬脂酸，NF	2.0

在一些實施方式中，本發明的劑型包括一如下所列出的緩釋性調配物。

組分	百分比（重量％）
盧梭利替尼磷酸鹽	12.2
微晶纖維素，NF	22.0-42.3
羥丙甲纖維素，USP（Methocel K100LV）	0-10.0
羥丙甲纖維素，USP（Methocel K15M）	0-4.0
羥丙甲纖維素，USP（Methocel K4M）	12.0-16.0
乳糖單水合物，NF	20.0-42.3
膠態二氧化矽，NF	1.0
硬脂酸鎂，NF	0.5
硬脂酸，NF	2.0

如在此所使用，術語「劑型」意指有待給予患者之本發明緩釋性調配物的物理離散單位。例示性劑型包括含有本文所描述的任何緩釋性調配物的錠劑、囊片、膠囊等。劑型可進一步包含藥學上可接受的包衣、顏料或染料。

本發明之劑型含有緩釋性調配物，其經投與後產生盧梭利替尼的相對緩慢釋放，其特徵在於與一速釋調配物不同的特定藥物動力學參數。本發明之緩釋性劑型可以將與速釋調配物相關的藥物血漿濃度中的潛在有害尖峰減到最小，並且可以有助於提供連續、穩定以及治療上有效的藥物血漿水平。本發明之劑型可按照針對所治療疾病的療效所需，例如每日一次，給予人類患者。

在一些實施方式中，本發明之劑型被投與禁食患者。如本文所使用，關於人類患者或受試者的「禁食」意指該患者或受試者在給藥之前至少3小時未攝入食物或飲料（除水以外）。在一些實施方式中，患者在給藥前至少禁食10小時。

在另外的實施方式中，本發明之劑型被給予非禁食的人類患者或受試者。盧梭利替尼的生體可用率高（例如約70%至80%），並且在速釋劑型中未觀測到食物效應。因此，認為以緩釋性劑型投與的盧梭利替尼的藥物動力學在禁食和非禁食的患者中將無顯著差異。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼的平均血漿峰值濃度（ $C_{\max}$ ）為約700 nM或更小。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼的平均血漿峰值濃度（ $C_{\max}$ ）為約600 nM或更小。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭

利替尼的平均血漿峰值濃度 ($C_{\max}$) 為約500 nM或更小。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度 ($C_{\max}$) 為約400 nM或更小。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度 ($C_{\max}$) 為約200 nM至約700 nM。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度 ($C_{\max}$) 為約200 nM至約600 nM。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度 ($C_{\max}$) 為約300 nM至約500 nM。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度 ($C_{\max}$) 為約300 nM至約400 nM。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼的達到血漿峰濃度之平均時間 ($T_{\max}$) 為約1.5小時或更長。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼的達到血漿峰濃度之平均時間 ($T_{\max}$) 為約1.5小時至約5小時。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼的達到血漿峰濃度之平均時間 ($T_{\max}$) 為約2小時至約4小時。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度 ($C_{\max}$) 與平均12小時血漿濃度 (C_{12h}) 之比值為約10或更小。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度 ($C_{\max}$) 與平均12小時血漿濃度 (C_{12h}) 之比值為約6或更小。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度（ C_{max} ）與平均12小時血漿濃度（ C_{12h} ）之比值為約5或更小。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度（ C_{max} ）與平均12小時血漿濃度（ C_{12h} ）之比值為約4或更小。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度（ C_{max} ）與平均12小時血漿濃度（ C_{12h} ）之比值為約1至10。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度（ C_{max} ）與平均12小時血漿濃度（ C_{12h} ）之比值為約2至7。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的平均半衰期（ $t_{1/2}$ ）為自約3.5小時至約11小時。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類所產生的平均半衰期（ $t_{1/2}$ ）為自約4小時至約8小時。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型之單次劑量投與人類所產生的盧梭利替尼的平均生體可用率（ $AUC_{0-\infty}$ ）為至少約3000 nM*h。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型的單次劑量投與人類所產生的盧梭利替尼之平均生體可用率（ $AUC_{0-\infty}$ ）為至少約3500 nM*h。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型之單次劑量投與人類所產生的盧梭利替尼之平均生體可用率（ $AUC_{0-\infty}$ ）為約3000 nM*h至約4000 nM*h。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型之單次劑量投與人類所產生的盧梭利替尼之平均生體可用率（ $AUC_{0-\infty}$ ）為約3100 nM*h至約3800 nM*h。

在一些實施方式中，相對於包含相同量的盧梭利替尼或其藥學上可接受的鹽的速釋調配物，本發明之緩釋性劑型在患者體內具有基於AUC而言自約65%至約110%或約75%至約95%的平均相對生體可用率。AUC可以是，例如， $AUC_{0-\infty}$ （例如對於單次劑量）或 AUC_{0-t} （其中t為指定時間）。

如本文所使用，除非另外說明，否則當在一藥物動力學數值之前時，「平均」（例如平均 C_{max} ）表示從一患者群體獲得的該藥物動力學數值之算術平均值。

如本文所使用，「 C_{max} 」意指最大觀測血漿濃度。

如本文所使用，「 C_{12h} 」係指從給藥起12小時時所測量之血漿濃度。

如本文所使用，「 T_{max} 」係指觀測到最大血漿濃度之時間。

如本文所使用，「 $T_{1/2}$ 」係指血漿濃度為觀測最大值的一半時之時間。

如本文所使用，「AUC」係指血漿濃度-時間曲線下面積，它係總生體可用率的一量度。

如本文所使用，「 $AUC_{0-\infty}$ 」係指外推至無窮大的血漿濃度-時間曲線下面積。

如本文所使用，「 AUC_{0-t} 」係指從時間0到具有可定量血漿濃度的最後時間點（通常為約12至36小時）之血漿濃度-時間曲線下面積。

如本文所使用，「 $AUC_{0-\tau}$ 」係指從時間0到下一給藥時間的血漿濃度-

時間曲線下面積。

如本文所使用，「Cl/F」係指口服清除率。

本發明之緩釋性劑型比速釋劑型具有某些優勢。藉由本發明之緩釋性劑型得到的穩定的治療上有效的盧梭利替尼血漿水平的維持，使得給藥減少，如僅每日給藥一次，與速釋型的兩次或更多次形成對比。減少的給藥可有助於患者治療方案中的患者依從性。

在一些實施方式中，將本發明之緩釋性劑型投與人類導致盧梭利替尼的治療上有效血漿水平持續至少約8小時、至少約10小時、至少約12小時、至少約18或至少約24小時。在一些實施方式中，本發明之緩釋性劑型使血漿水平維持在約75 nM與約500 nM之間，並持續至少約8小時、至少約12小時或至少約18小時。在一些實施方式中，本發明之緩釋性劑型使血漿水平維持在約100 nM與約400 nM之間，並持續至少約6小時或至少約8小時。

該緩釋性劑型（例如含有基於游離鹼而言25 mg的盧梭利替尼磷酸鹽）的一附加優點包括減少與血小板減少和貧血有關之不希望副作用，同時維持與速釋給藥方案（例如15 mg或20 mg BID）相當之療效。盧梭利替尼的緩釋性調配物可同時維持療效並且顯著減少與血小板減少或血紅蛋白水平降低有關之不希望副作用，這不是可預測的。實例中比較了與緩釋性和速釋性給藥的骨髓纖維化患者體內功效和副作用有關之臨床數據。

在一些實施方式中，持續至少16周每日一次將本發明之緩釋性劑型給予人類所產生的平均基礎血小板計數之平均減少不超過約 $100 \times 10^9/L$ 、不超過約 $80 \times 10^9/L$ 、不超過約 $60 \times 10^9/L$ 、或不超過約 $40 \times 10^9/L$ 。

在一些實施方式中，持續至少16周每日一次將本發明之緩釋性劑型給予人類所產生的平均基礎血小板計數之平均減少在約 $0 \times 10^9/\text{L}$ 與約 $100 \times 10^9/\text{L}$ 之間、在約 $30 \times 10^9/\text{L}$ 與約 $80 \times 10^9/\text{L}$ 之間、或在約 $50 \times 10^9/\text{L}$ 與約 $70 \times 10^9/\text{L}$ 之間。

在一些實施方式中，持續至少16周每日一次將本發明之緩釋性劑型給予人類所產生的平均基線血紅蛋白（Hgb）的平均減少不超過約15 g/L、不超過約10 g/L、不超過約8 g/L、或不超過約6 g/L。

在一些實施方式中，持續至少16周每日一次將本發明之緩釋性劑型給予人類所產生的平均基線血紅蛋白（Hgb）的平均減少為約0至約15 g/L、約5至約15 g/L、約2至約12 g/L、或約5至約12 g/L。

在一些實施方式中，在治療期間未接受輸血的患者中測量血小板計數和血紅蛋白水平。

典型地在治療開始之前測量平均基線血小板計數和平均基線血紅蛋白水平。

應瞭解，為清楚起見而描述於分開的實施方式背景中的本發明某些特徵也可以在單個實施方式中以組合之形式提供（同時旨在將該等實施方式組合成猶如以多項從屬形式書寫的一樣）。相反，為簡潔起見而描述於單個實施方式背景中的本發明不同特徵也可以分開地或以任何合適子組合形式提供。

方法

本發明另一方面係關於治療個體（例如患者）的JAK相關疾病或病症之方法，該方法藉由向需要這種治療的個體投與本發明之緩釋性劑型來進行。JAK相關疾病可包括與JAK的表達或活性（包括過度表達和/或異

常活性水平)直接或間接相關之任何疾病、病症或病狀。**JAK**相關疾病也可以包括可藉由調節**JAK**活性來防止、改善或治癒的任何疾病、病症或病狀。

JAK相關疾病的實例包括涉及免疫系統之疾病，包括，例如，器官移植排斥反應（例如同種異體移植排斥和移植物抗宿主疾病）。

JAK相關疾病的其他實例包括自身免疫疾病，如多發性硬化症、類風濕性關節炎、幼年型關節炎、牛皮癬性關節炎、**I**型糖尿病、狼瘡、牛皮癬、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏症（**Crohn's disease**）、重症肌無力、免疫球蛋白腎病、心肌炎、自身免疫性甲狀腺病症、慢性阻塞性肺病（**COPD**）等。在一些實施方式中，該自身免疫疾病為一自身免疫性大皰性皮膚病，如尋常性天皰瘡（**PV**）或大皰性類天皰瘡（**BP**）。

JAK相關疾病的其他實例包括過敏性病狀，如哮喘、食物過敏、濕疹性皮炎、接觸性皮炎、特應性皮炎（特應性濕疹）以及鼻炎。**JAK**相關疾病的其他實例包括病毒性疾病，如愛潑斯坦-巴爾病毒（**Epstein Barr Virus**，**EBV**）病、**B**型肝炎、**C**型肝炎、**HIV**、**HTLV 1**、水痘-帶狀皰疹病毒（**VZV**）病以及人乳頭瘤病毒（**HPV**）病。

JAK相關疾病的其他實例包括與軟骨周轉（**cartilage turnover**）相關的疾病，例如痛風性關節炎、膿毒性或感染性關節炎、反應性關節炎、反射性交感神經營養不良症、痛性營養不良（**algodystrophy**）、蒂策（**Tietze**）綜合症、肋骨關節病、地方性變形性骨關節炎（**osteoarthritis deformans endemica**）、**Mseleni**病、**Handigodu**病、纖維肌痛引起的變性、全身性紅斑狼瘡、硬皮病或僵直性脊椎炎。

JAK相關疾病之其他實例包括先天性軟骨畸形，包括遺傳性軟骨溶

解、軟骨發育異常以及假性軟骨發育異常（例如小耳畸形、無耳畸形以及幹骺端軟骨發育異常）。

JAK相關疾病或病狀之其他實例包括皮膚病，如牛皮癬（例如尋常型牛皮癬）、特應性皮炎、皮疹、皮膚刺激、皮膚敏化（例如接觸性皮炎或過敏性接觸性皮炎）。舉例來說，當局部施用某些物質（包括一些藥物）時可引起皮膚敏化。在一些實施方式中，將至少一種本發明的JAK抑制劑連同引起不希望的敏化的藥劑共同投與或依序投與，可有助於治療這種不希望的敏化或皮炎。在一些實施方式中，該皮膚病藉由局部投與至少一種本發明之JAK抑制劑來治療。

在另外的實施方式中，JAK相關疾病為癌症，包括那些以實體腫瘤為特徵之癌症（例如前列腺癌、腎癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、卡波希氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、卡斯特曼病（Castleman's disease）、子宮平滑肌肉瘤、黑素瘤等）、血液學癌症（例如淋巴瘤、白血病，如急性淋巴母細胞白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）或多發性骨髓瘤），以及皮膚癌，如皮膚T細胞淋巴瘤（CTCL）和皮膚B細胞淋巴瘤。例示性CTCL包括塞紮裡（Sezary）綜合症和蕁樣真菌病。

在一些實施方式中，本文所描述的JAK抑制劑，或與其他JAK抑制劑（如美國專利序號11/637,545中所報導的那些，該專利申請案藉由全文引用之方式結合於此）組合，可用於治療炎症相關癌症。在一些實施方式中，該癌症與炎症性腸病相關。在一些實施方式中，該炎症性腸病為潰瘍性結腸炎。在一些實施方式中，該炎症性腸病為克隆氏症。在一些實施方式中，該炎症相關癌症為結腸炎相關癌症。在一些實施方式中，該炎症相關癌症

為結腸癌或結腸直腸癌。在一些實施方式中，該癌症為胃癌、胃腸道類癌瘤、胃腸道間質瘤（GIST）、腺癌、小腸癌或直腸癌。

JAK相關疾病可進一步包括以下述物質的表達為特徵的彼等疾病：JAK2突變體，如在假激酶結構域中具有至少一個突變的彼等JAK2突變體（例如JAK2V617F）；在假激酶結構域外具有至少一個突變的JAK2突變體；JAK1突變體；JAK3突變體；促紅細胞生成素受體（EPOR）突變體；或CRLF2的脫調節表達。

JAK相關疾病可進一步包括骨髓增生性病（MPD），如真性紅細胞增多症（PV）、特發性血小板增多症（ET）、原發性骨髓纖維化（PMF）、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性粒單核細胞白血病（CMML）、高嗜酸性粒細胞綜合症（HES）、系統性肥大細胞病（SMCD）等。在一些實施方式中，該骨髓增生性病為骨髓纖維化（例如原發性骨髓纖維化（PMF）或真性紅細胞增多症/特發性血小板增多症後骨髓纖維化（後-PV/ET MF））。在一些實施方式中，該骨髓增生性病為特發性血小板增多症後骨髓纖維化（後-ET MF）。在一些實施方式中，該骨髓增生性病為真性紅細胞增多症後骨髓纖維化（後-PV MF）。

本發明進一步提供藉由投與含有本發明的化合物的局部調配物來治療牛皮癬或其他皮膚病之方法。

在一些具體實例中，本文所描述的緩釋性調配物和劑型可用於治療肺動脈高壓。

在一些實施方式中，本文所描述的緩釋性調配物和劑型可用於治療肥大細胞活化綜合症。

本發明進一步提供一藉由投與本發明之緩釋性劑型來治療其他藥物

的皮膚學副作用的方法。舉例來說，眾多藥劑產生不希望的過敏反應，可能表現為痤瘡樣皮疹或相關皮炎。具有該等不希望的副作用的例示性藥劑包括抗癌藥物，如吉非替尼（**gefitinib**）、西妥昔單抗（**cetuximab**）、埃羅替尼（**erlotinib**）等。可將本發明的劑型與具有不希望的皮膚學副作用的藥劑組合（例如同時或依次）投與。

其他**JAK**相關疾病包括炎症和炎性疾病。例示性炎性疾病包括類肉瘤病、眼部炎性疾病（例如虹膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、結膜炎或相關疾病）、呼吸道炎性疾病（例如包括鼻和竇的上呼吸道，如鼻炎或竇炎，或下呼吸道，包括支氣管炎、慢性阻塞性肺病等）、炎性肌病（如心肌炎）和其他炎性疾病。在一些實施方式中，該眼部炎性疾病為睪炎。

本文中的緩釋性劑型可進一步用於治療缺血再灌注損傷或與炎性缺血事件有關的疾病或病狀，如中風或心跳驟停。本文所描述的緩釋性劑型可進一步用於治療內毒素驅動的疾病狀態（例如繞道手術後併發症或導致慢性心衰竭的慢性內毒素狀態）。本文所描述的緩釋性劑型可進一步用於治療例如由癌症造成或與癌症相關的厭食症、惡病質或疲勞。本文所描述的緩釋性劑型可進一步用於治療再狹窄、硬皮病或纖維化。本文所描述的緩釋性劑型可進一步用於治療與缺氧或星形膠質細胞增生相關的病狀，例如糖尿病性視網膜病變、癌症或神經退化。參見例如Dudley, A.C. et al. *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36和Sriram, K. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2，該等文獻都藉由全文引用之方式結合於此。本文所描述的緩釋性劑型可用於治療阿爾茨海默病（**Alzheimer's disease**）。

本文所描述的緩釋性劑型可進一步用於治療其他炎性疾病，如全身

炎症反應綜合症（SIRS）和敗血性休克。

本文所描述的緩釋性劑型可進一步用於治療痛風和由於，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。

其他JAK相關疾病包括骨再吸收疾病，如骨質疏鬆症、骨關節炎。骨再吸收還可以與其他病狀相關，如激素不平衡和/或激素療法、自身免疫疾病（例如骨結節病）或癌症（例如骨髓瘤）。由於JAK抑制劑所致之骨再吸收的減少可以為約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%或約90%。

在一些實施方式中，本文所描述的緩釋性劑型可進一步用於治療乾眼症。如本文所使用，「乾眼症」旨在涵蓋乾眼研究組（DEWS）的一份近期官方報告中所概述的疾病狀態，該報告將乾眼定義為「引起不適症狀、視覺干擾以及淚液膜不穩定並且對眼表面具有潛在損傷的淚液和眼表面的多因素疾病。它伴隨有增加的淚液膜莫耳滲透壓濃度和眼表面炎症」。倫普，“乾眼病的定義和分類：國際乾眼研究組定義及分類小組委員會的報告”，《眼表面》，5(2), 75-92，2007年4月（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），該文獻藉由全文引用之方式結合於此。在一些實施方式中，乾眼症選自淚液缺乏性乾眼（ADDE）或蒸發型乾眼症或其適當的組合。在一些實施方式中，乾眼症為肖葛蘭（Sjogren）綜合症型乾眼（SSDE）。在一些實施方式中，乾眼症為非肖葛蘭綜合症型乾眼（NSSDE）。

在另一方面，本發明提供一種用於如下項之方法：治療結膜炎、葡

萄膜炎（包括慢性葡萄膜炎）、脈絡膜炎、視網膜炎、睫狀體炎、鞏膜炎、鞏膜外層炎或虹膜炎；治療與角膜移植、LASIK（鐳射輔助原位角膜磨鑲術）、屈光性角膜切除術或LASEK（鐳射輔助上皮下角膜磨鑲術）有關的炎症或疼痛；抑制與角膜移植、LASIK、屈光性角膜切除術或LASEK有關的視力損失；或抑制有需要的患者的移植排斥反應，該方法包括將治療有效量的本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽投與該患者。

另外，本發明之緩釋性劑型可視情況與其他JAK抑制劑（如美國序號11/637,545中所報導的那些，該專利申請案藉由全文引用之方式結合於此）組合，可用於治療與病毒感染（如流感和SARS）相關的呼吸功能障礙或衰竭。

如本文所使用，術語「個體」、「受試者」或「患者」係指當投與本發明的劑型時可以為禁食或未禁食的人類。

如本文所使用，術語「藥學上可接受的」係指在合理醫學判斷範圍內適合與人類接觸而無過多毒性、刺激性、過敏反應以及其他問題併發症並且與合理的效益/風險比相稱的彼等化合物、材料、組成物和/或劑型。

如本文所使用，術語「治療」或「療法」係指以下中的一項或多項：（1）預防疾病；舉例來說，預防個體體內的疾病、病狀或病症，該個體可能易於患該疾病、病狀或病症但未經歷或顯現該疾病、病狀或病症的病變或症狀；（2）抑制疾病；舉例來說，抑制個體體內的疾病、病狀或病症，該個體正在經歷或顯現該疾病、病狀或病症的病變或症狀（即阻止該病變和/或症狀的進一步發展）；以及（3）改善疾病；舉例來說，改善個體體內的疾病、病狀或病症，該個體正在經歷或顯現該疾病、病狀或病症的病變或症狀（即逆轉該病變和/或症狀），如降低疾病的嚴重程度。

組合療法

一或多種另外的藥劑，例如化學治療劑、消炎劑、類固醇、免疫抑制劑，以及 Bcr-Abl、Flt-3、RAF 和 FAK 激酶抑制劑（例如像 WO 2006/056399 中所描述的那些，該文獻藉由全文引用之方式結合於此），或其他藥劑可與本文所描述的緩釋性劑型組合用於治療 JAK 相關疾病、病症或病狀。可將該一或多種另外的藥劑同時或依次投與患者。

例示性化學治療劑包括蛋白體抑制劑（例如硼替佐米（bortezomib）、沙利度胺（thalidomide）、來那度胺（revlimid）以及 DNA 損傷劑，如美法侖（melphalan）、阿黴素（doxorubicin）、環磷醯胺、長春新鹼（vincristine）、依託泊苷（etoposide）、卡莫司汀（carmustine）等。

例示性類固醇包括皮質類固醇，如地塞米松（dexamethasone）或潑尼松（prednisone）。

例示性 Bcr-Abl 抑制劑包括美國專利號 5,521,184、WO 04/005281 以及美國序號 60/578,491 中所揭露的類別和種類的化合物和其藥學上可接受的鹽，所有該等文獻都藉由全文引用之方式結合於此。

例示性合適 Flt-3 抑制劑包括如 WO 03/037347、WO 03/099771 以及 WO 04/046120 中所揭露的化合物和其藥學上可接受的鹽，所有該等文獻都藉由全文引用之方式結合於此。

例示性合適 RAF 抑制劑包括如 WO 00/09495 和 WO 05/028444 中所揭露的化合物和其藥學上可接受的鹽，所有該等文獻都藉由全文引用之方式結合於此。

例示性合適 FAK 抑制劑包括如 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藥學上可接受的鹽，所有該等文獻都藉由全文引用之方式結合於此。

在一些實施方式中，一或多種本發明的化合物可與一或多種其他激酶抑制劑（包括伊馬替尼（**imatinib**））組合，尤其用於治療對伊馬替尼或其他激酶抑制劑具有抗性的患者。

在一些實施方式中，一或多種本發明的JAK抑制劑可與化學治療劑組合用於治療癌症，如多發性骨髓瘤，並且相比於只使用化學治療劑的反應來說可改進治療反應，而不會加劇其毒性作用。舉例來說，用於治療多發性骨髓瘤的另外的藥劑的實例可包括（不限於）美法侖、美法侖加潑尼松[MP]、阿黴素、地塞米松以及萬珂（**Velcade**）（硼替佐米）。用於治療多發性骨髓瘤的其他另外的藥劑包括Bcr-Abl、Flt-3、RAF以及FAK激酶抑制劑。加性效應或協同效應係將本發明的JAK抑制劑與一另外的藥劑組合所希望得到的結果。此外，當用本發明的JAK抑制劑治療時，多發性骨髓瘤細胞對例如地塞米松等藥劑的抗性可能係可逆的。可以將該等藥劑與本發明化合物組合為單一或連續劑型，或可以將該等藥劑按獨立劑型同時或依次投與。

在一些實施方式中，將例如地塞米松等的皮質類固醇與至少一種JAK抑制劑組合投與患者，其中該地塞米松係間歇地而非連續地給予。

在一些另外的實施方式中，可以將緩釋性劑型與其他治療劑的組合在骨髓移植或幹細胞移植之前、期間和/或之後投與患者。

在一些實施方式中，該另外的治療劑為醋酸氟輕鬆（**fluocinolone acetonide**）（**Retisert®**），或利美索龍（**rimexolone**）（**AL-2178**、

Vexol、Alcon)。

在一些實施方式中，該另外的治療劑為環孢黴素 (cyclosporine) (Restasis®)。

在一些實施方式中，該另外的治療劑為皮質類固醇。在一些實施方式中，該皮質類固醇為曲安西龍 (triamcinolone)、地塞米松、氟輕鬆 (fluocinolone)、可的松 (cortisone)、潑尼松龍 (prednisolone) 或氟米龍 (flumetholone)。

在一些實施方式中，該另外的治療劑選自Dehydrex™ (霍利斯實驗室 (Holles Labs))、(Z)-辣椒素 (Civamide) (Opko公司)、透明質酸鈉 (微斯曼、蘭蒂比奧/瑞士贊備臣製藥有限公司 (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica))、環孢黴素 (ST-603, Sirion Therapeutics)、ARG101(T) (鞏酮, Argentis)、AGR1012(P) (Argentis)、依卡倍特鈉 (ecabet sodium) (Senju-Ista)、合歡香葉酯 (gefarnate) (參天公司 (Santen))、15-(s)-羥基二十碳四烯酸 (15(S)-HETE)、西維美林 (cevimeline)、多西環素 (doxycycline) (ALTY-0501, Alacrity)、米諾環素 (minocycline)、iDestrin™ (NP50301, Nascent醫藥公司)、環孢黴素A (Nova22007, 諾瓦加利公司 (Novagali))、土黴素 (耐久黴素 (Duramycin), MOLI1901, 蘭蒂比奧公司 (Lantibio))、CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-二羥基-5-[6-[(3-碘苯基)甲胺基]嘌呤-9-基]-N-甲基-四氫呋喃-2-胺甲醯基, 坎-菲特生物製藥公司 (Can-Fite Biopharma))、伏環孢素 (voclosporin) (LX212或LX214, 盧克斯生物科學公司 (Lux Biosciences))、ARG103 (Argentis)、RX-10045 (合成resolvin類似物, 雷索維克斯公司 (Resolvix))、DYN15 (Dyanmis醫療公司)、利格

列酮 (rivoglitazone) (DE011, 第一三共株式會社 (Daiichi Sanko))、TB4 (雷金納克斯公司 (RegeneRx))、OPH-01 (Opthalmis Monaco)、PCS101 (派瑞克科學公司 (Pericor Science))、REV1-31 (Evolutec)、拉可瑞丁 (Lacritin) (千住公司 (Senju))、雷巴米特 (rebamipide) (大塚-諾華公司 (Otsuka-Novartis))、OT-551 (奧塞拉公司 (Othera))、PAI-2 (賓夕法尼亞大學和天普大學)、匹魯卡品 (pilocarpine)、他克莫司 (tacrolimus)、吡美莫司 (pimecrolimus) (AMS981, 諾華公司)、氯替潑諾 (loteprednol etabonate)、利妥昔單抗 (rituximab)、地誇磷索四鈉 (diquafosol tetrasodium) (INS365, Inspire)、KLS-0611 (橘生藥品工業株式會社 (Kissei Pharmaceuticals))、脫氫表雄甾酮、阿那白滯素 (anakinra)、依法利珠單抗 (efalizumab)、黴酚酸鈉 (mycophenolate sodium)、依那西普 (etanercept) (Embrelex®)、羥氯喹 (hydroxychloroquine)、NGX267 (多利松醫療公司 (TorreyPines Therapeutics))、托珠單抗 (actemra)、吉西他濱 (gemcitabine)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、L-天冬醯胺酶或沙利度胺。

在一些實施方式中，該另外的治療劑為抗血管生成劑、膽鹼能促效劑、TRP-1受體調節劑、鈣通道阻斷劑、黏液素促分泌素、MUC1興奮劑、鈣調神經磷酸酶抑制劑、皮質類固醇、P2Y2受體促效劑、蕁毒鹼受體促效劑、mTOR抑制劑、另一JAK抑制劑、Bcr-Abl激酶抑制劑、Flt-3激酶抑制劑、RAF激酶抑制劑以及FAK激酶抑制劑，例如像WO 2006/056399中所描述的那些，該文獻藉由全文引用之方式結合於此。在一些實施方式中，該另外的治療劑為四環素衍生物（例如米諾環素或強力黴素 (doxycycline)）。在一些實施方式中，該另外的治療劑結合至

FKBP12。

在一些實施方式中，該另外的治療劑為烷化劑或DNA交聯劑；抗代謝物/去甲基化劑（例如5-氟脲嘧啶、卡培他濱（capecitabine）或阿紫胞苷（azacitidine））；抗激素療法（例如激素受體拮抗劑、SERM或芳香酶抑制劑）；有絲分裂抑制劑（例如長春新鹼或太平洋紫杉醇（paclitaxel））；拓撲異構酶（I或II）抑制劑（例如米托蒽醌（mitoxantrone）和伊立替康（irinotecan））；凋亡誘導劑（例如ABT-737）；核酸療法（例如反義或RNAi）；核受體配體（例如促效劑和/或拮抗劑：全反式視黃酸或貝瑟羅汀（bexarotene））；表觀遺傳靶向劑，如組蛋白去乙酰基酶抑制劑（例如伏立諾他（vorinostat））、低甲基化劑（例如地西他濱（decitabine））；蛋白質穩定性調節劑，如Hsp90抑制劑、泛素和/或泛素樣結合型或脫結合型分子；或EGFR抑制劑（埃羅替尼）。

在一些實施方式中，該/該等另外的治療劑係緩和性滴眼液（也被稱為“人造淚液”），該等緩和性滴眼液包括（但不限於）含有聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、丙三醇、聚乙二醇（例如PEG400）或羧甲基纖維素的組成物。人造淚液可以藉由補償降低的淚液膜的濕潤和潤滑能力而有助於乾眼治療。在一些實施方式中，該另外的治療劑係黏液溶解藥物，如N-乙酰基-半胱胺酸，該藥物可以與黏蛋白相互作用，並且因此降低淚液膜的黏度。

在一些實施方式中，該另外的治療劑包括抗生素、抗病毒劑、抗真菌劑、麻醉劑、消炎劑（包括甾體類和非甾體類消炎劑）以及抗過敏劑。合適藥物的實例包括：胺基糖苷類，如阿米卡星（amikacin）、慶大黴素（gentamycin）、妥布黴素（tobramycin）、鏈黴素（streptomycin）、奈替

米星 (netilmycin) 以及卡那黴素 (kanamycin) ； 氟喹諾酮 (fluoroquinolones) ， 如環丙沙星 (ciprofloxacin) 、 諾氟沙星 (norfloxacin) 、 氧氟沙星 (ofloxacin) 、 曲伐沙星 (trovafloxacin) 、 洛美沙星 (lomefloxacin) 、 左氧氟沙星 (levofloxacin) 以及依諾沙星 (enoxacin) ； 萘啶 ； 磺醯胺 ； 多黏菌素 ； 氯黴素 (chloramphenicol) ； 新黴素 (neomycin) ； 巴龍黴素 (paromomycin) ； 甲磺酸黏菌素 (colistimethate) ； 桿菌肽素 (bacitracin) ； 萬古黴素 (vancomycin) ； 四環素 (tetracyclines) ； 利福平 (rifampin) 和其衍生物 (“ 利福平類 ”) ； 環絲胺酸 (cycloserine) ； β - 內醯胺 ； 頭孢菌素 (cephalosporins) ； 兩性黴素 (amphotericins) ； 氟康唑 (fluconazole) ； 氟胞嘧啶 (flucytosine) ； 遊黴素 (natamycin) ； 咪康唑 (miconazole) ； 酮康唑 (ketoconazole) ； 皮質類固醇 ； 雙氯芬酸 (diclofenac) ； 氟比洛芬 (flurbiprofen) ； 酮咯酸 (ketorolac) ； 舒洛芬 (suprofen) ； 色甘酸 ； 洛多醯胺 (lodoxamide) ； 左卡巴斯汀 (levocabastin) ； 萘唑啉 ； 安他唑啉 (antazoline) ； 苯吡胺 (pheniramine) ； 或氮雜內酯類抗生素。

將藉由具體實例更詳細地描述本發明。以下實例係出於說明性目的而提供，並非旨在以任何方式限制本發明。熟習該項技術者將容易識別出可被改變或修改以產生基本相同結果的多種非關鍵參數。

實例

實例1

盧梭利替尼磷酸鹽的緩釋性和速釋性調配物

調配物SR-2

根據以下方案製備25 mg盧梭利替尼磷酸鹽的緩釋性調配物。調配物組分提供於表1a中。百分比係以重量計。

表1a

組分	功能	百分比
盧梭利替尼磷酸鹽 ^a	活性成分	12.2
微晶纖維素，NF	填充劑	22.0
羥丙甲纖維素，USP (Methocel K15M)	緩釋性基質形成劑	4.0
羥丙甲纖維素，USP (Methocel K4M)	緩釋性基質形成劑	16.0
乳糖單水合物，NF	填充劑	42.3
膠態二氧化矽，NF	助流劑	1.0
硬脂酸鎂，NF	潤滑劑	0.5
硬脂酸，NF	潤滑劑	2.0
總計		100

^a基於游離鹼，磷酸鹽與游離鹼的換算係數為0.7575。

方案

- 步驟1. 將微晶纖維素、盧梭利替尼磷酸鹽、乳糖單水合物以及羥丙甲纖維素添加到一合適摻合器中並且混合。
- 步驟2. 將來自步驟1的混合物轉移到一合適制粒機中並且混合。
- 步驟3. 在混合的同時添加純化水。
- 步驟4. 篩選來自步驟3的濕顆粒。
- 步驟5. 將來自步驟4的顆粒轉移到一合適乾燥器中，並且乾燥直到LOD不大於3%。
- 步驟6. 篩選來自步驟5的顆粒。
- 步驟7. 在一合適的摻合器中將膠態二氧化矽與步驟6中的顆粒進行

混合。

步驟8. 將硬脂酸和硬脂酸鎂與步驟7中的摻合物進行混合，並且持續摻合。

步驟9. 在一台合適的旋轉製錠機上對步驟8中的最終摻合物進行壓縮。

調配物SR-1

已如下文所描述製備了替代物25 mg盧梭利替尼磷酸鹽緩釋性調配物。調配物組分提供於表1b中。百分比係以重量計。

表1b

組分	功能	百分比
盧梭利替尼磷酸鹽 ^a	活性成分	12.2
微晶纖維素，NF	填充劑	42.3
羥丙甲纖維素，USP（Methocel K100LV）	緩釋性基質形成劑	10.0
羥丙甲纖維素，USP（Methocel K4M）	緩釋性基質形成劑	12.0
乳糖單水合物，NF	填充劑	20.0
膠態二氧化矽，NF	助流劑	1.0
硬脂酸鎂，NF	潤滑劑	0.5
硬脂酸，NF	潤滑劑	2.0
總計		100

^a基於游離鹼，磷酸鹽與游離鹼的換算係數為0.7575。

方案

步驟1. 將微晶纖維素、盧梭利替尼磷酸鹽、乳糖單水合物以及羥丙甲纖維素添加到一合適摻合器中並且混合。

步驟2. 將來自步驟1的混合物轉移到一合適制粒機中並且混合。

步驟3. 在混合的同時添加純化水。

步驟4. 篩選來自步驟3的濕顆粒。

步驟5. 將來自步驟4的顆粒轉移到一台適乾燥器中，並且乾燥直到 LOD 不大於3%。

步驟6. 篩選來自步驟5的顆粒。

步驟7. 在一合適的摻合器中將膠態二氧化矽與步驟6中的顆粒進行混合。

步驟8. 將硬脂酸和硬脂酸鎂與步驟7中的摻合物混合，並且持續摻合。

步驟9. 在一台合適旋轉製錠機上對步驟8中的最終摻合物進行壓縮。

調配物C—速釋

盧梭利替尼磷酸鹽的速釋劑型能以藥品 Jakafi®（盧梭利替尼磷酸鹽（錠劑）（NDA 號 N202192））形式以 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg 以及 25 mg 劑量購得。該等商業上可購得劑型與 3 期 COMFORT-1 和 COMFORT-II 研究中所使用的相同。

實例2

緩釋性調配物之生體可用率研究

在健康成年志願者中進行一項關於盧梭利替尼磷酸鹽的緩釋性和速釋性調配物的相對生體可用率研究。向處於禁食狀態的受試者投與單次口服劑量的速釋性調配物（25 mg，參見實例1）或單次口服劑量的緩釋性調配物（25 mg，參見實例1）。測量盧梭利替尼血漿濃度並且在圖1中比較。表2a提供對比的藥物動力學（PK）數據。

表2a*

治療	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-∞} (nM*h)	Cl/F (L/h)
25 mg IR	9	1100 ±	0.94 ±	45.6 ±	40 ±	2.8 ±	4340 ±	4350 ±	22.8 ±
		332	0.46	38.1	24	0.72	1990	1990	10.3
		1060	0.86	32.1	33	2.7	3930	3940	20.7
25 mg SR-1	8	333 ±	2.4 ±	121 ±	3.0 ±	5.3 ±	3110 ±	3180 ±	27.2 ±
		76.1	0.98	46.8	1.0	1.8	840	864	6.72
		325	2.2	114	2.9	5.1	3020	3090	26.4
25 mg SR-2	8	394 ±	2.9 ±	104 ±	4.7 ±	6.1 ±	3520 ±	3740 ±	24.6 ±
		126	1.6	43.2	3.1	2.1	1260	1400	9.02
		377	2.5	96.5	3.9	5.8	3330	3520	23.2
從對數變換數據之交叉ANOVA得到的P值									
		<0.0001	0.0003	--	--	<0.0001	0.040	0.070	0.070
相對生體可用率的幾何平均值和90% CI（參照物 = IR）									
SR-1對 IR		30.4%					74.7%	76.2%	
		25.4-					62.2-	63.1-	
		36.4%					89.7%	92.0%	
SR-2對 IR		35.2%					82.5%	86.7%	
		29.5-					68.7-	71.8-	
		42.2%					99.1%	105%	

*PK值以平均值 ± SD和幾何平均值的形式提供

生體可用率研究之說明

進行這項研究以評價兩種盧梭利替尼磷酸鹽緩釋性（SR）調配物相比於盧梭利替尼磷酸鹽速釋（IR）錠劑之藥物動力學性能。該研究以3階段研究的形式進行，其中每一位受試者都接受了IR錠劑、SR-1錠劑以及SR-2錠劑，受試者全部處於禁食狀態。全部治療都以單一錠劑之單次劑量形式給藥。這項研究中所招募的九名健康受試者在階段1中接受IR錠劑，並且將繼續該研究的8名受試者隨機分配成2個序列以在階段2和階段3中接受SR-1和SR-2錠劑。

該研究中所招募的9名受試者根據隨機化進度（參見表2b）接受單次劑量的IR錠劑、SR-1錠劑以及SR-2錠劑。給藥係在至少10小時禁食過夜後經口給予，並且在給藥後約3小時供應一份標準餐。在治療期之間制定了一個7日（不少於5日）之洗脫期。

使用淡紫色頂（**lavender top**）（K2EDTA）Vacutainer®管在給藥後0、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24以及36小時採集用於測定盧梭利替尼血漿濃度之血液樣品。未採集用於測定盧梭利替尼尿液濃度的樣品。

表2b.關於研究之隨機化進度

序列	階段1	階段2	階段3	受試者
1	25 mg IR錠劑 禁食	25 mg SR-1錠劑 禁食	25 mg SR-2錠劑 禁食	102*，103， 106，107， 109
2	25 mg IR錠劑 禁食	25 mg SR-1錠劑 禁食	25 mg SR-2錠劑 禁食	101，104， 105，108

*受試者在階段2開始之前退出研究

血漿和尿液樣品被運送到英塞特公司（Incyte Corporation），以用於測定盧梭利替尼濃度。藉由GLP認證的LC/MS/MS法，以1 nM至1000 nM的線性範圍對該等血漿樣品進行測定。

所有PK血液樣品都在其進度時間的5分鐘內採集，並且因此將相對於劑量投與時間的進度時間用於所有藥物動力學分析。

利用Phoenix WinNonlin 6.0版本（加利福尼亞州山景城的藥景公司（Pharsight Corporation, Mountain View, CA）），使用標準非房室藥物動力學方法來分析盧梭利替尼血漿濃度數據。因此，從觀測到的血漿濃度數據中直接獲得C_{max}和T_{max}。吸收滯後時間（T_{lag}）定義為緊接與第一可測

量（非零）濃度對應的時間之前的取樣時間。使用末端處置相中的濃度數據的對數線性回歸來估算末端相處置速率常數（ λ_z ），並且以 $\ln(2)/\lambda_z$ 的形式估算 $t_{1/2}$ 。藉由對增加的濃度使用線性梯形規則，以及對減少的濃度使用對數梯形規則來估算 AUC_{0-t} ，並且以 $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$ 的形式計算總 $AUC_{0-\infty}$ 。以劑量/ $AUC_{0-\infty}$ 的形式估算口服劑量清除率（ Cl/F ），並且以劑量/ $[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$ 形式估算末端相分佈體積（ V_z/F ）。

使用2因素ANOVA比較多種治療之間的對數變換藥物動力學參數，其中治療為固定因素並且受試者為隨機因素。使用相對生體可用率的幾何平均值和 C_{max} 、 AUC_{0-t} 以及 $AUC_{0-\infty}$ 的90%信賴區間（由從ANOVA得到的調整均值（最小平方均值）中計算得到）來估算空腹給予SR調配物（測試治療）相比於空腹給予IR錠劑（參照治療）之相對生體可用率。所有的統計學分析都是使用SAS 9.1版本（北卡羅來納州卡裡的SAS研究所公司（SAS Institute, Inc., Cary, NC））來進行。

實例3

緩釋性臨床試驗

在患有骨髓纖維化（MF）的患者中進行2期臨床試驗。總共招募了41名受試者，並且獲得基線時的脾臟體積和總症狀評分。將緩釋性調配物SR-2錠劑（參見實例1）給予禁食患者。全部患者都用每日一次25 mg劑量治療，持續8周。8周後，根據臨床反應，使研究者（a）維持相同的SR-2劑量，（b）將劑量提高到50 mg每日一次，（c）將劑量提高到交替的25 mg和50 mg劑量，每日給藥一次，或（d）轉變為使用速釋調配物進行治療。

與脾臟體積和總症狀評分有關的數據，連同來自COMFORT-1研究

（僅向患者給予速釋調配物）的對比數據一起提供於圖2和3中。關於COMFORT-1研究的細節，參見下文實例A。如圖2和3中可見，使用25 mg緩釋性調配物之治療幾乎與COMFORT-I研究中的速釋調配物一樣有效。如圖2所示，COMFORT-1中脾臟體積應答者的百分比在第12周和第24周時分別為39.4%和43.9%。緩釋研究中，脾臟體積應答者的百分比在第16周時為28.9%。類似地，如圖3中所示，COMFORT-1中總症狀評分應答者的百分比在第12周和第24周時分別為46.3%和45.9%。如圖3中所示，緩釋研究中總症狀評分應答者的百分比為36.8%。

與平均血小板計數和平均血紅蛋白水平（Hgb）有關的數據連同來自COMFORT-I研究的對比數據一起呈現於下文表3中。如從數據中可見，SR患者中與基線血小板計數相比的平均變化約為COMFORT-I中所觀測到的變化的一半。血紅蛋白水平可見類似結果。數據以平均值 ± SD的形式顯示。

表3

參數	緩釋研究	COMFORT-I 研究(活性)	COMFORT-I 研究(安慰劑)
N	41	155	154
平均基線血小板計數，× 10 ⁹ /L	274 ± 193	321 ± 202	280 ± 152
未輸血患者體內的平均 基線Hgb，g/L	105 ± 17	108 ± 20	106 ± 22
	第16周	第12周	第12周
平均總日劑量，mg	34	30.4	0
相比於基線血小板計數 的平均變化，× 10 ⁹ /L	-65 ± 101	-131 ± 143	-9 ± 75
相比於基線Hgb的平均 變化，g/L	-7.4 ± 13.3	-13.2 ± 15.5	0.3 ± 11.5

實例4

MF患者中SR與IR調配物之間盧梭利替尼穩態血漿濃度對比

在圖4中比較緩釋性（SR）與速釋性（IR）調配物之間重複接受25 mg劑量的骨髓纖維化（MF）患者體內盧梭利替尼之穩態血漿濃度。對比藥物動力學參數提供於下文表4a中。

表4a*

配方和 方案	n	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	C _{min} (nM)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (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 單次劑量 ^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

^a來自實例3中所描述的SR研究

^b來自下文所描述的IR研究（MF患者中開放標籤研究之說明）

^c來自實例2中所描述的單次劑量研究（AUC_{0-τ}將為AUC_{0-∞}）

*數值為平均值 ± SD和幾何平均值。

MF患者中開放標籤研究的說明

一般說明

這係探究向患有原發性骨髓纖維化（PMF）和真性紅細胞增多症/特發性血小板增多症後骨髓纖維化（後-PV/ET MF）的患者經口投與盧梭利替尼的安全性、耐受性以及功效的一項開放標籤研究。該研究包括3個部分：部分1—劑量遞增和擴大，每日兩次給藥；部分2—替代給藥進度（A、B以及C）；以及部分3—三個獨立患者組（組I、II以及III）。在3個部分中對八種劑量方案進行評估。部分1評估兩種劑量水平：25 mg每日兩次和50 mg每日兩次；部分2研究五種劑量方案：10 mg每日兩次、25 mg每日兩次、25 mg每日一次、50 mg每日一次以及100 mg每日一次；並且部分3評估六種劑量方案：10 mg每日兩次、15 mg每日兩次、25 mg每日兩次、50 mg每日一次、100 mg每日一次以及200 mg每日一次。總共招募了154名受試者；部分1中招募了32名受試者，部分2中29名受試者，以及部分3中93名受試者。參見表4b（qd =每日一次；bid =每日兩次）。

部分1中，使用淡紫色頂（K3EDTA）Vacutainer®管在第1週期的第1天和第15天於給藥前和於給藥後0.5、1、1.5、2、4、6以及9小時採集藥物動力學血液樣品，並且在第2和第3週期的第1天於給藥前採集藥物動力學血液樣品。部分2中，在第1週期的第15天於給藥前和於給藥後0.5、1、1.5、2、4、6以及9小時採集藥物動力學血液樣品，並且在第2和第3週期的第1天於給藥前採集藥物動力學樣品。部分3中，在第1週期的第15天以及第2和第3週期的第1天於給藥前和給予盧梭利替尼的早晨劑量後2小時採集藥物動力學樣品。

來自部分1和2中受試者的第1週期的血漿濃度數據用於非房室分析，

而全部血漿濃度數據用於群體PK分析。

在禁食、盧梭利替尼磷酸鹽錠劑的第一劑量或多劑量口服給藥後，藥物被快速吸收，在全部受試者中典型地在給藥後的0.3至2小時內達到血漿峰濃度。血漿濃度隨後以單相或雙相方式下降。

平均 C_{max} 和AUC大致與從10 mg至100 mg的劑量成比例地線性增大。MF患者中盧梭利替尼的藥物動力學與健康志願者中的類似。

臨床試驗詳細說明

根據INCB協定（Protocol INCB）18424-251，這項多中心、開放標籤、非隨機的劑量遞增臨床研究由德克薩斯州休斯頓的M.D安德森癌症中心（M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX）和明尼蘇達州羅契斯特的梅奧診所（Mayo Clinic, Rochester, MN）進行，並且根據表4b中的研究計畫，招募了154名患有PMF或Post-PV/ET MF的患者，並且讓他們接受至少單次劑量。該研究包括3個部分：部分1—劑量遞增和擴大組，每日兩次給藥；部分2—替代給藥進度（A、B以及C）；以及部分3—三個獨立患者組（組I、II以及III）。部分2中的進度A、B以及C分別為每日一次（qd）的給藥方案、10 mg每日兩次的低劑量方案以及誘導/維持方案。部分3係在三個獨立患者組中研究以進一步評估所選擇的起始劑量水平的安全性和功效，並且探究適當時根據單獨的患者作出劑量修改。考量安全性的劑量保持和停止係根據血小板計數和絕對嗜中性白細胞計數（ANC）來界定，同時根據脾臟尺寸變化所界定的不充分功效做出考量劑量提高的規定。

在門診病人背景下以喝水口服藥劑的形式投與盧梭利替尼磷酸鹽錠劑（5 mg和25 mg）。劑量從10 mg每日兩次至50 mg每日兩次以及從25

mg每日一次至200 mg每日一次。單獨的患者的參與期預計為約12至24個月；如果患者未滿足任一項退出標準、無疾病進展並且正在獲得一些臨床效益，則他們可無限期地持續治療。

部分1中，使用淡紫色頂（K3EDTA）Vacutainer®管在第1週期的第1天和第15天於給藥前和於給藥後0.5、1、1.5、2、4、6以及9小時採集藥物動力學血液樣品，並且在第2和第3週期的第1天於給藥前採集藥物動力學血液樣品。部分2中，在第1週期的第15天於給藥前和於給藥後0.5、1、1.5、2、4、6以及9小時採集藥物動力學樣品，並且在第2和第3週期的第1天於給藥前採集藥物動力學樣品。部分3中，在第1週期的第15天以及第2和第3週期的第1天於給藥前和給予早晨劑量後2小時採集藥物動力學樣品。

表4b

部分	進度	劑量方案
1	A	25 mg每日兩次
1	B	50 mg每日兩次
2	A	25 mg每日一次
2	A	50 mg每日一次
2	A	100 mg每日一次
2	B	10 mg每日兩次
2	C	25 mg每日兩次
3	I	50 mg每日一次
3	I	10 mg每日一次
3	I	25 mg每日兩次
3	II	100 mg每日一次

3	II	200 mg每日一次
3	III	10 mg每日兩次
3	III	15 mg每日兩次

血漿樣品被運送到英塞特公司，並且藉由GLP認證的LC/MS/MS法，以1 nM至1000 nM的線性範圍和1 nM之定量限進行分析。

通常，給藥後的實際時間用於藥物動力學分析。然而，未收集關於部分2中的患者和部分1中另外三名患者的第1週期第15天的劑量資訊。對於該等患者使用標稱時間進行藥物動力學分析。關於另外四名患者的第1週期第15天的劑量資訊係有疑問的。因此，對於該等患者也使用標稱時間。在第1週期第15天每日兩次給藥後12小時或每日一次給藥後24小時的血漿濃度係根據第1週期第15天的給藥前的樣品而輸入的，從而計算穩態AUC_{0-τ}。

利用WinNonlin 6.0版本（加利福尼亞州山景城的藥景公司），使用標準非房室藥物動力學方法來分析盧梭利替尼血漿濃度數據。因此，從觀測到的血漿濃度數據直接獲得C_{max}和T_{max}。對於單次劑量，使用末端處置相中的濃度數據的對數線性回歸來估算末端相處置速率常數（λ_z），並且以ln(2)/λ_z形式估算t_{1/2}。藉由對增加的濃度使用線性梯形規則以及對減少的濃度使用對數梯形規則來估算AUC_{0-t}，並且以AUC_{0-t} + C_t/λ_z形式計算總AUC_{0-∞}。以劑量/AUC_{0-∞}的形式估算口服劑量清除率（Cl/F），並且以劑量/[AUC_{0-∞}*λ_z]形式估算末端相分佈體積（V_z/F）。

對於多劑量數據，使用末端處置相中的濃度數據的對數線性回歸來估算λ_z，並且以ln(2)/λ_z形式估算t_{1/2}。藉由對增加的濃度使用線性梯形規則以及對減少的濃度使用對數梯形規則來估算歷經一給藥間隔的AUC（每12 h一次給藥為AUC_{0-12h}，或每24 h一次給藥為AUC_{0-24h}）。以劑量

$1/AUC$ 的形式估算 Cl/F ，並且以劑量/ $[AUC \times \lambda_z]$ 形式估算 V_z/F 。另外，針對多劑量數據計算 C_{min} 和 AUC_{0-t} （從時間零到所獲得的最後一個樣品時間的穩態血漿濃度-時間曲線下面積）。

使用描述統計學對各劑量組進行盧梭利替尼PK參數的概述，並且使用單因素方差分析比較多個劑量組中的對數變換盧梭利替尼PK參數。使用冪函數回歸模型（例如 $C_{max} = \alpha \cdot \text{劑量}^\beta$ ）評價 C_{max} 與AUC之劑量比例關係。

MF患者中盧梭利替尼的藥代動力學與健康志願者中的類似。

實例5

緩釋性與速釋性調配物的對比功效

脾臟增大係骨髓纖維化的一常見和顯著的症狀。脾臟體積減小充當用於評估一給定治療之有效性之量度。表5a報告了在治療的第16周時緩釋研究（參見實例3）中所招募的MF患者中脾臟體積的平均減小，而表5b報告了在治療的第24周時COMFORT-I研究（速釋，參見對比實例A）中所招募的MF患者中脾臟體積的平均減小。如從該等數據中可見，緩釋和速釋治療方案兩者均對減小脾臟體積有效。

表5a

來自緩釋研究之脾臟體積（ cm^3 ）	
從基線到第16周之變化百分比 （%）	
n	40
平均值	-22.3
標準差	20.79
中位數	-21.7
（最小值，最大值）	（-64.6,43.6）

表5b

來自COMFORT-I（速釋）之脾臟體積（cm ³ ）				
相比於基 線的變化 百分比	治療組			
	到第12周（%）		到第24周（%）	
	盧梭利替尼 （N=155）	安慰劑 （N=154）	盧梭利替尼 （N=155）	安慰劑 （N=154）
n	148	132	139	106
平均值	-32.0	8.4	-31.6	8.1
標準差	15.58	14.61	18.92	15.31
最小值	-74.4	-26.2	-75.9	-46.4
中位數	-31.7	6.1	-33.0	8.5
最大值	3.8	64.6	25.1	48.8

也可以藉由總症狀評分來評價一治療方案在MF患者體內之有效性。在計算總症狀評分中，使用症狀日記（修改的MFSAF 2.0版日記）評估MF症狀，其中受試者將關於MF症狀的詢問的答案記錄在一掌上型裝置上。所評估的症狀包括快速飽腹/較早飽腹、腹部不適、腹部疼痛、不活動、盜汗、瘙癢以及骨骼/肌肉疼痛。

表5c報告了緩釋研究（參見實例3）中的總症狀評分結果，而表5d報告了第24周時COMFORT-I研究（速釋，參見對比實例A）中的總症狀評分結果。如從該等數據中可見，SR和IR方案都對治療患者之MF有效。

表5c

來自緩釋研究之總症狀評分	
從基線到第16周之變化百分比	
n	38
平均值	-50.4
標準差	31.16

中位數	-48.6
(最小值 , 最大值)	(-100.0,12.7)

表5d

來自COMFORT-I研究（速釋）之總症狀評分

相比於基線的變化百分比	治療組			
	盧梭利替尼	安慰劑	盧梭利替尼	安慰劑
	到第16周		到第24周	
	(N=155)	(N=154)	(N=155)	(N=154)
n	140	124	129	103
平均值	-40.5	37.8	-46.1	41.8
標準差	54.31	93.92	48.55	99.26
最小值	-100.0	-82.5	-100.0	-100.0
中位數	-51.1	12.7	-56.2	14.6
最大值	292.5	464.8	108.3	511.6

實例6

緩釋研究與COMFORT-I（速釋）研究中所招募的患者中不良事件之對比

表6a中針對緩釋和COMFORT-I（速釋）研究（參見描述該等研究的實例3和對比實例A）比較了與貧血、血小板減少、中性粒細胞減少有關的不良事件，以及所有3級或更高等級的不良事件的數據。不良事件係根據CTCAE標準分級的，該標準可線上見於如下網址：
ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm 或
evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf。
一個3級不良事件通常與一嚴重或醫療上顯著、但不立即危及生命的反應相對應，其中規定要住院或延長住院並且其中該反應正使能力喪失到限制自理的程度。更高等級為4（危及生命，需要緊急介入）和5（死亡）。對

於貧血來說，3級對應於Hgb < 8.0 g/dL；< 4.9 mmol/L；< 80 g/L，這時指示要輸血。對於血小板減少（血小板計數減少）來說，3級對應於 < 50,000至25,000/mm³；< 50.0至25.0 × 10⁹ /L。歷經16周的過程評估患者的緩釋數據。COMFORT-I中暴露於盧梭利替尼的平均持續時間為約242天。典型地，大部分血液學不良事件出現於治療的前幾個月內，如COMFORT-I研究中所觀測。

如從表6a中的數據可見，相比於COMFORT-I速釋研究，與貧血、血小板減少、中性粒細胞減少有關的不良事件以及被視為3級或更高等級的全部事件在緩釋研究中較少發生。

表6a

具有所選擇的3級或更高等級的不良事件之患者百分比

不良事件	SR研究	COMFORT-I 盧梭利替尼	COMFORT-I 安慰劑
全部 ≥ 3級的不良事件	17.1%	47.1%	44.4%
貧血	0%	15.5%	4.6%
血小板減少	2.4%	8.4%	2.0%
中性粒細胞減少	0%	1.3%	0.7%

表6b和6c中進一步比較了血液相關不良事件的發生率，這兩個表中報告了在研究中展現出包括貧血和血小板減少在內的一些反應的患者數量和百分比。歷經16周的過程評價患者的緩釋數據。COMFORT-I中暴露於盧梭利替尼的平均持續時間為約242天。絕大部分血液學不良事件出現於治療的前幾個月內，如在COMFORT-I研究中所觀測。如從表中的數據可見，展現出血液相關不良事件的患者數量和百分比在緩釋研究中更低。另外，不良事件的嚴重程度在緩釋研究中更小。

表6b

緩釋研究中由器官分類、首選語以及最大嚴重程度確定的治療相關之血液學不良事件（前16周）*

盧梭利替尼
(N = 41)

MedDRA系統器官分類/MedDRA首選語	Mi	Mo	Se	LT	任何
具有任何不良事件的受試者數量 (%)	16	9	7	0	32 (78.0)
血液和淋巴系統病症	3	4	1	0	8 (19.5)
貧血	0	2	0	0	2 (4.9)
血小板減少	3	2	1	0	6 (14.6)

*Mi（輕度），Mo（中度），Se（重度），LT（危及生命）

表6c

COMFORT-I中由器官分類、首選語以及最大嚴重程度確定的治療相關之不良事件*

盧梭利替尼
(N = 155)

安慰劑
(N = 151)

MedDRA系統器官分類/ MedDRA首選語	Mi	Mo	Se	LT	FT	任何	Mi	Mo	Se	LT	FT	任何
具有任何不良事件的受試者數量 (%)	20	58	55	9	9	151(97.4)	23	58	53	4	10	148(98.0)
血液和淋巴系統病症	20	28	27	10	0	85(54.8)	18	21	15	2	0	56(37.1)
貧血	4	20	16	8	0	48(31.0)	4	10	7	0	0	21(13.9)
血小板減少	21	19	11	2	0	53(34.2)	6	5	2	1	0	14(9.3)

*Mi（輕度），Mo（中度），Se（重度），LT（危及生命），FT（致命）

對比實例A

COMFORT-I臨床試驗—速釋調配物

完成了一個3期臨床試驗，顯示了盧梭利替尼在骨髓纖維化患者中的功效。在此雙盲試驗中，患有中期-2或高風險骨髓纖維化的患者被隨機投與每日兩次的口服速釋（參見實例1）盧梭利替尼（155名患者）或安慰劑（154名患者）。盧梭利替尼的起始劑量取決於基線血小板計數：血小板計數為 100×10^9 至 200×10^9 每升，則投與15 mg每日兩次；以及計數超過 200×10^9 每升，則投與20 mg每日兩次。針對功效缺乏或毒性過量來調節劑量。主要終點為在第24周時脾臟體積減小35%或更多的患者的比例，其藉由磁共振成像來評估。次要終點包括反應的持久性、症狀負擔的變化（由總症狀評分評估）以及總存活率。

在第24周時脾臟體積減小35%或更多的患者比例（主要終點）在盧梭利替尼組中為41.9%，與安慰劑組的0.7%形成對比。從基線到第24周總症狀評分降低50%或更多的患者比例（前文說明的次要終點）在盧梭利替尼組中明顯比安慰劑組中更高（45.9%對5.3%；優勢比，15.3；95% CI，6.9至33.7； $P < 0.001$ ）。

該研究顯示，盧梭利替尼與脾腫大的減小和作為骨髓纖維化的顯著表現的症狀相關，並且似乎與總存活率之提高相關。另外，貧血和血小板減少的最常見毒性作用通常可藉由劑量修改來解決。關於這一研究的細節提供於以下文獻中：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)，該文獻藉由全文引用之方式結合於此。

對比實例B

COMFORT-II臨床試驗—速釋調配物

完成了一個3期臨床試驗，顯示了盧梭利替尼治療與最佳可用療法相比在骨髓纖維化患者中的優越性。與最佳可用療法相比，連續盧梭利替尼療法與以下相關：脾腫大和疾病相關症狀的顯著並且持久減小、作用功能和生活品質的改善以及適中的毒性作用。

以2：1的比率隨機指定骨髓纖維化患者接受盧梭利替尼或最佳可用療法，該最佳可用療法包括任何商業上可購得的藥劑（以單一療法或組合形式）或無任何治療，並且該最佳可用療法在治療階段內可變化。盧梭利替尼錠劑的起始劑量為：如果基線血小板計數為 200×10^9 /升或更少，則每日投與兩次15 mg的一速釋調配物（參見實例1）；而如果基線血小板計數大於 200×10^9 /升，則每日兩次經口投與20 mg。

主要終點為在第48周時脾臟體積相比於基線減小了35%或更多。在第48周時，盧梭利替尼組中的大部分患者脾臟體積都減小了。僅盧梭利替尼組中的患者符合主要終點的標準：在第48周時脾臟體積相比於基線減小了至少35%（28%，與接受最佳可用療法的組中之0%對比； $P < 0.001$ ）。與接受最佳可用療法的患者相比，盧梭利替尼組中的患者之生活品質和作用功能得到了改善。在第48周時，接受盧梭利替尼的患者的骨髓纖維化相關症狀（包括食欲不振、呼吸困難、疲勞、失眠以及疼痛）顯著減少了，而接受最佳可用療法的患者的症狀惡化。

相比於接受最佳可用療法的那些患者，血小板減少和貧血在接受盧梭利替尼之患者中更頻繁地出現，但該等事件通常可藉由劑量修改、輸送壓積紅細胞或這兩種方法來解決。該研究的另外的細節提供於以下文獻中： 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), 該文獻藉由全文引用之方式結合於此。

根據前述說明，對於除在此所描述的那些以外的本發明之各種修改對熟習該項技術者而言將變得清楚。此類修改也旨在屬於所附申請專利範圍之範圍內。本申請中所引用的每一參考文獻，包括所有專利案、專利申請案以及公開，都藉由引用以其全文結合於此。



【發明摘要】

【中文發明名稱】

盧梭利替尼之緩釋性劑型

【英文發明名稱】

SUSTAINED-RELEASE DOSAGE FORMS OF RUXOLITINIB

【中文】

本發明涉及盧梭利替尼或其藥學上可接受的鹽之緩釋性調配物和劑型，它們可用於治療傑納斯激酶相關疾病，如骨髓增生性病症。

【英文】

The present invention relates to sustained-release formulations and dosage forms of ruxolitinib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which are useful in the treatment of Janus kinase-associated diseases such as myeloproliferative disorders.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種緩釋性劑型，包含至少一種活性成分，該活性成分係盧梭利替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述盧梭利替尼或其藥學上可接受的鹽係以基於游離鹼約10 mg至約60 mg的量存在於所述劑型之中。

【第2項】

如請求項1項所述之緩釋性劑型，其中所述盧梭利替尼或其藥學上可接受的鹽係以基於游離鹼約25 mg的量存在於所述劑型之中。

【第3項】

如請求項1或2項所述之緩釋性劑型，其中所述活性成分為盧梭利替尼磷酸鹽。

【第4項】

如請求項1至3項中任一項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與人類產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度（ $C_{\max}$ ）為約700 nM或更小。

【第5項】

如請求項1至3項中任一項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與人類產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度（ $C_{\max}$ ）為約200 nM至約700 nM。

【第6項】

如請求項1至3項中任一項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與人類產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度（ $C_{\max}$ ）為約300 nM至約400 nM。

【第7項】

如請求項1至6項中任一項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與人類產生的盧梭利替尼的達到血漿峰濃度之平均時間（ T_{max} ）為約1.5小時或更長。

【第8項】

如請求項1至6項中任一項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與人類產生的盧梭利替尼的達到血漿峰濃度的平均時間（ T_{max} ）為約1.5小時至約5小時。

【第9項】

如請求項1至8項中任一項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與人類產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度（ C_{max} ）與平均12小時血漿濃度（ C_{12h} ）之比值為約10或更小。

【第10項】

如請求項1至8項中任一項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與人類產生的盧梭利替尼之平均血漿峰值濃度（ C_{max} ）與平均12小時血漿濃度（ C_{12h} ）之比值為約4或更小。

【第11項】

如請求項1至10項中任一項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與人類產生的平均半衰期（ $t_{1/2}$ ）為約3.5小時至約11小時。

【第12項】

如請求項1至10項中任一項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與人類產生的平均半衰期（ $t_{1/2}$ ）為約4小時至約8小時。

【第13項】

如請求項1至12項中任一項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型的單次劑量投與人類產生的盧梭利替尼之平均生體可用率（ $AUC_{0-\infty}$ ）為約3000 nM*h至約4000 nM*h。

【第14項】

如請求項1至12項中任一項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型的單次劑量投與人類產生的盧梭利替尼之平均生體可用率（ $AUC_{0-\infty}$ ）為約3100 nM*h至約3800 nM*h。

【第15項】

如請求項1至12項中任一項所述之緩釋性劑型，包含一或多種纖維素醚。

【第16項】

如請求項15項所述之緩釋性劑型，包含羥丙基甲基纖維素。

【第17項】

如請求項15項所述之緩釋性劑型，包含按重量計約10%至約30%的羥丙基甲基纖維素。

【第18項】

如請求項1至17項中任一項所述之緩釋性劑型，該緩釋性劑型係呈錠劑或膠囊之形式。

【第19項】

如請求項1至18項中任一項所述之緩釋性劑型，包含基於游離鹼而言25 mg的盧梭利替尼或其藥學上可接受的鹽，其中投與患者產生的平均盧梭利替尼血漿水平為約75 nM至約500 nM並持續至少約8小時。

【第20項】

如請求項19項所述之緩釋性劑型，包含基於游離鹼而言按重量計12%至13%的盧梭利替尼磷酸鹽和按重量計19%至23%的一或多種羥丙甲纖維素。

【第21項】

如請求項19項所述之緩釋性劑型，包含基於游離鹼而言按重量計12.2%的盧梭利替尼磷酸鹽和按重量計20%或22%的一或多種羥丙甲纖維素。

【第22項】

如請求項19至21項中任一項所述之緩釋性劑型，其中投與患者產生的盧梭利替尼血漿水平為約75 nM至約500 nM並持續至少約8小時。

【第23項】

如請求項19至21項中任一項所述之緩釋性劑型，其中投與患者產生的盧梭利替尼血漿水平為約75 nM至約500 nM並持續至少約12小時。

【第24項】

如請求項1至23項中任一項所述之緩釋性劑型，包含基於游離鹼而言25 mg的盧梭利替尼磷酸鹽，其中將所述劑型投與患者持續至少16周產生的平均基礎血小板計數的平均減少不超過約 $100 \times 10^9/L$ 。

【第25項】

如請求項24項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與患者持續至少16周產生的平均基礎血小板計數之平均減少不超過約 $80 \times 10^9/L$ 。

【第26項】

如請求項24項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與患者持續至少16周產生的平均基礎血小板計數之平均減少不超過約 $60 \times 10^9/L$ 。

【第27項】

如請求項24項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與患者持續至少16周產生的平均基礎血小板計數之平均減少不超過約 $40 \times 10^9/L$ 。

【第28項】

如請求項1至27項中任一項所述之緩釋性劑型，包含基於游離鹼而言25 mg的盧梭利替尼磷酸鹽，其中將所述劑型投與患者持續至少16周產生的平均血紅蛋白之平均減少不超過約15 g/L。

【第29項】

如請求項28項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與患者持續至少16周產生的平均血紅蛋白之平均減少不超過約10 g/L。

【第30項】

如請求項28項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與患者持續至少16周產生的平均血紅蛋白之平均減少不超過約8 g/L。

【第31項】

如請求項28項所述之緩釋性劑型，其中將所述劑型投與患者持續至少16周產生的平均血紅蛋白之平均減少不超過約6 g/L。

【第32項】

如請求項1至31項中任一項所述之緩釋性劑型，包含（1）盧梭利替尼磷酸鹽或其藥學上可接受的鹽，（2）微晶纖維素，（3）羥丙甲纖維素，（4）乳糖單水合物，（5）膠態二氧化矽，（6）硬脂酸鎂，以及（7）硬脂酸。

【第33項】

一種在有需要的患者中治療與JAK活性相關的疾病之方法，包括將

如請求項1至32項中任一項所述之劑型投與所述患者，其中所述疾病係選自：自身免疫疾病、皮膚病、同種異體移植排斥、移植物抗宿主疾病、多發性硬化症、類風濕性關節炎、幼年型關節炎、I型糖尿病、狼瘡、炎性腸病、克隆氏症、重症肌無力、免疫球蛋白腎病、心肌炎、自身免疫性甲狀腺病症、病毒性疾病、愛潑斯坦-巴爾病毒（EBV）病、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV 1、水痘-帶狀皰疹病毒（VZV）病、人乳頭瘤病毒（HPV）病、癌症、骨髓增生性病、炎症性疾病、眼部炎症性疾病、虹膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、結膜炎、呼吸道炎症性疾病、上呼吸道炎症性疾病、下呼吸道炎症性疾病、炎症肌病、心肌炎、缺血再灌注或與缺血性事件有關之病症、由癌症引起或與癌症相關之厭食症或惡病質、由癌症引起或與癌症相關之疲勞、骨再吸收疾病、或肥大細胞活化綜合症。

【第34項】

如請求項33項所述之方法，其中所述自身免疫疾病為大皰性皮膚病。

【第35項】

如請求項34項所述之方法，其中所述大皰性皮膚病為尋常性天皰瘡（PV）或大皰性類天皰瘡（BP）。

【第36項】

如請求項33項所述之方法，其中所述皮膚病為特應性皮炎、牛皮癬、皮膚敏化、皮膚刺激、皮疹、接觸性皮炎或過敏性接觸性敏化。

【第37項】

如請求項36項所述之方法，其中所述皮膚病為牛皮癬。

【第38項】

如請求項33項所述之方法，其中所述骨髓增生性病症（MPD）為真性紅細胞增多症（PV）、特發性血小板增多症（ET）、原發性骨髓纖維化（PMF）、真性紅細胞增多症後骨髓纖維化（後PV-MF）、特發性血小板增多症後骨髓纖維化（後ET-MF）、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性粒單核細胞白血病（CMML）、高嗜酸性粒細胞綜合症（HES）或系統性肥大細胞病（SMCD）。

【第39項】

如請求項38項所述之方法，其中所述疾病為原發性骨髓纖維化（PMF）、真性紅細胞增多症後骨髓纖維化（後PV-MF）、特發性血小板增多症後骨髓纖維化（後ET-MF）、真性紅細胞增多症（PV）或特發性血小板增多症（ET）。

【第40項】

如請求項38項所述之方法，其中所述疾病為原發性骨髓纖維化（PMF）、真性紅細胞增多症後骨髓纖維化（後PV-MF）、特發性血小板增多症後骨髓纖維化（後ET-MF）。

【第41項】

如請求項33項所述之方法，其中所述癌症為一實體腫瘤、骨髓瘤、前列腺癌、腎癌、肝癌、乳癌、肺癌、甲狀腺癌、卡波希氏肉瘤、卡斯特曼病、胰腺癌、血液學癌症、淋巴瘤、白血病、多發性骨髓瘤、皮膚癌、皮膚T細胞淋巴瘤或皮膚B細胞淋巴瘤。

【第42項】

如請求項33項所述之方法，其中所述骨再吸收疾病為骨質疏鬆症、骨關節炎、與激素不平衡相關之骨再吸收、與激素療法相關之骨再吸收、

與自身免疫疾病相關之骨再吸收、或與癌症相關之骨再吸收。

【第43項】

如請求項33項所述之方法，其中所述口服劑型係每日給藥一次。

