

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2 874 630

"Regime posologico per gli inibitori delle Janus Chinasi (JAK)"

Zoetis Services LLC,

con sede a Parsippany, NJ (Stati Uniti)

* * * * *

DESCRIZIONE

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda inibitori delle Janus Chinasi (JAK) e, in particolare, N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide, o un suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso nel trattamento di malattie e condizioni quali prurigine, prurito e dermatite nei cani. La presente invenzione riguarda la somministrazione e il dosaggio di N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}-metansolfonammide, o un suo sale farmaceuticamente accettabile avente attività come inibitori delle JAK.

SFONDO DELL'INVENZIONE

Le protein-chinasi sono famiglie di enzimi che catalizzano la fosforilazione di residui specifici nelle proteine, ampiamente classificate in tirosina e serina/treonina chinasi. L'attività chinasica inappropriata, derivante da mutazione, sovraespressione, o regolazione inappropriata, dis-regolazione o de-regolazione, nonché sovra- o sotto-produzione di fattori di crescita o citochine è stata implicata in molte malattie, incluse, ma senza limitazioni, cancro, malattie cardiovascolari, allergie, asma e altre malattie

respiratorie, malattie autoimmuni, malattie infiammatorie, malattie ossee, disturbi metabolici e disturbi neurologici e neurodegenerativi quali il morbo di Alzheimer. L'attività chinasi inappropriata innesca una varietà di risposte biologiche cellulari correlate alla crescita cellulare, differenziazione cellulare, sopravvivenza, apoptosi, mitogenesi, controllo del ciclo cellulare e mobilità cellulare implicate nelle malattie summenzionate e correlate.

Pertanto, le protein-chinasi si sono sviluppate come una classe importante di enzimi come bersaglio per l'intervento terapeutico. In particolare, la famiglia JAK di protein-tirosin-chinasi cellulare (JAK-1, JAK-2, JAK-3 e Tyk-2) svolge un ruolo centrale nella segnalazione delle citochine (Kisseleva et al., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka et al., Genome Biology 2004, 5, 253)). Dopo il legame ai loro recettori, le citochine attivano le JAK che quindi fosforilano il recettore della citochina, creando in tal modo siti di ancoraggio per molecole di segnalazione, in particolare, membri della famiglia dei trasduttori del segnale ed attivatori della trascrizione (STAT) che infine portano all'espressione genica. Sono note numerose citochine che attivano la famiglia JAK. WO2010/020905 descrive un regime posologico di 0,25 mg/kg due volte al giorno o di 0,5 mg/kg due volte al giorno per 28 giorni.

RIEPILOGO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione fornisce N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide, o un suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso nel trattamento

della dermatite allergica, della dermatite atopica o uno o più sintomi selezionati tra prurito, prurigine e lesioni cutanee in un cane che ne ha bisogno, in cui una prima dose da 0,4 a 0,6 mg/kg di peso corporeo è somministrata al cane due volte al giorno per un periodo da 1 a 14 giorni seguito successivamente da una dose una volta al giorno da 0,4 a 0,6 mg/kg di peso corporeo. In un'ulteriore forma di realizzazione, il trattamento è per il prurito associato alla dermatite allergica o alla dermatite atopica. Una prima dose dell'inibitore delle Janus Chinasi (JAK) due volte al giorno per un numero di giorni sufficiente ad alleviare o eliminare uno o più segni clinici nel cane, è seguita da una seconda dose terapeuticamente efficace dell'inibitore delle JAK ad una sequenza ridotta. I sintomi sono selezionati tra prurito, prurigine e lesioni cutanee. La prima dose è da 0,4 a 0,6 mg/kg di peso corporeo del cane somministrati due volte al giorno per un periodo da 1 a 14 giorni e successivamente la seconda dose è da 0,4 a 0,6 mg/kg di peso corporeo del cane somministrati una volta al giorno.

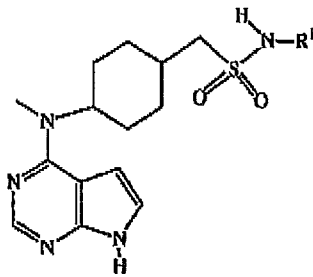
In una forma di realizzazione, la prima dose terapeuticamente efficace e la seconda dose terapeuticamente efficace sono somministrate per via orale. In un altro aspetto, la prima dose terapeuticamente efficace è somministrata per via parenterale e la seconda dose terapeuticamente efficace è somministrata per via orale.

La descrizione fornisce anche un uso per trattare la dermatite atopica o il prurito in un cane che ne ha bisogno comprendente somministrare al cane una prima dose terapeuticamente efficace di N-

metil-1-{*trans*-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide o un suo sale farmaceuticamente accettabile per via orale, due volte al giorno per da 1 a 14 giorni sufficiente ad alleviare o eliminare uno o più segni clinici nel cane, seguita da una seconda dose terapeuticamente efficace per via orale di *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide o il suo sale farmaceuticamente accettabile una volta al giorno.

In un aspetto, l'uso per trattare la dermatite atopica o il prurito in un cane mediante la somministrazione di *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, la prima dose terapeuticamente efficace è da circa 0,4 a circa 0,6 mg/kg di peso corporeo del cane ed è somministrata due volte al giorno, e la seconda dose terapeuticamente efficace è preferibilmente da circa 0,4 a circa 0,6 mg/kg di peso corporeo del cane ed è somministrata alla frequenza ridotta. Il numero di giorni di somministrazione della prima dose terapeuticamente efficace è da 1 giorno a 14 giorni.

Nella presente è inoltre descritto l'uso per trattare una malattia o una condizione causata da o associata ad una disfunzione del sistema immunitario o una disregolazione del sistema immunitario in un cane che ne ha bisogno, il quale uso comprende somministrare per via orale al cane una quantità terapeuticamente efficace di un composto di formula I:



I

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R^1 è C_{1-4} alchile opzionalmente sostituito con ossidrile; due volte al giorno per un periodo da 1 giorno a 42 giorni (6 settimane), seguito dalla somministrazione al cane della quantità terapeuticamente efficace una volta al giorno. Preferibilmente, il composto è *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide. Preferibilmente, in questo uso, la quantità terapeuticamente efficace del composto di formula I è somministrata al cane due volte al giorno per un periodo da 1 a 14 giorni, seguita dalla somministrazione al cane della quantità terapeuticamente efficace una volta al giorno. La malattia o condizione è una reazione allergica o eczema.

Nella presente è inoltre descritto il metodo per trattare una malattia o condizione causata da o associata ad una disfunzione del sistema immunitario o una disregolazione del sistema immunitario in un cane che ne ha bisogno come indicato precedentemente, in cui la quantità terapeuticamente efficace del composto di formula I è da circa 0,4 mg/kg di peso corporeo del cane a circa 3,0 mg/kg di peso corporeo del cane. La dose può essere da 0,1 a 2 mg/kg, o da 0,2 a 1 mg/kg, o da 0,3 a 0,8 mg/kg. Preferibilmente, la quantità

terapeuticamente efficace del composto di formula I è da circa 0,4 mg/kg di peso corporeo del cane a circa 0,6 mg/kg di peso corporeo del cane.

Nella presente è inoltre descritto un uso per migliorare l'indice terapeutico di un inibitore della Janus Chinasi-1 (JAK), comprendente: somministrare a un cane, in un periodo di almeno 5 giorni, una pluralità di dosi therapeuticamente efficaci di detto inibitore di JAK-1 sufficienti a inibire le interleuchine dipendenti da JAK-1; in cui la pluralità di dosi therapeuticamente efficaci non raggiunge un picco di livelli di farmaco dell'inibitore di JAK-1 superiore alla IC_{50} per una citochina emopoietica. Nella presente è anche descritto un uso per mantenere il canale di inibizione in un cane comprendente somministrare il(i) composto(i) descritto(i) nella presente secondo il regime posologico descritto nella presente. Le interleuchine sono selezionate dal gruppo consistente in IL-31, IL-4, IL-2, IL-6 e IL-13, e le citochine emopoietiche sono selezionate dal gruppo consistente in eritropoietina (EPO) o fattore stimolante la colonia dei granulociti (GM-CSF). Il periodo di somministrazione, è almeno 10 giorni, 12 giorni, o preferibilmente 14 giorni.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1. Concentrazioni di farmaco del Composto 1 e relazione all'inibizione della funzione della citochina.

Figura 2. (Riferimento) Profili temporali di concentrazione plasmatica dei minimi quadrati del Composto 1 in cani beagle a seguito di somministrazione orale due volte al giorno (Giorno 0, 21)

e somministrazione una volta al giorno (Giorno 53, 168) di 0,6 mg/kg, 1,8 mg/kg e 3,0 mg/kg.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

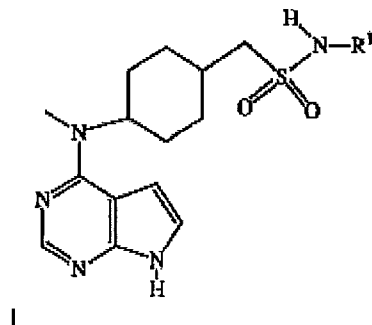
"Indice terapeutico" come usato nella presente si riferisce ad un confronto tra l'effetto terapeutico e la tossicità o l'effetto avverso del farmaco. Un effetto terapeutico può essere ottenuto mediante riduzione dello stato di malattia o altre forme di "trattamento" come definito di seguito. Può anche essere ottenuto mediante la modulazione di un particolare bersaglio, quale l'inibizione di interleuchine implicate in uno stato di malattia, come ad esempio la dermatite atopica. Di conseguenza, il miglioramento dell'indice terapeutico può realizzarsi, ad esempio, modificando il regime posologico in modo tale che si verifichi l'inibizione di interleuchine associate ad uno stato di malattia bersaglio, mentre è ridotta al minimo la modulazione di altre citochine associate alla tossicità, quali EPO, GM-CSF, IL-12, IFN-alfa o IL-23 indicata nella presente come il "canale di inibizione". Mantenendo attentamente il canale di inibizione tra le citochine tossiche e le citochine correlate all'efficacia (come illustrato nella Figura 1), gli effetti positivi del farmaco sono resi al massimo al contempo riducendo al minimo o eliminando gli effetti collaterali (ossia, migliorando l'indice terapeutico).

"Trattare" o "trattamento" come usato nella presente indica controllare, trattare o prevenire la progressione della condizione o malattia indicata. Il termine "controllare", "trattare" o

"trattamento" di una condizione o malattia include: (1) prevenire la condizione o malattia, ossia fare in modo che i sintomi o segni clinici della malattia non si sviluppino in un cane che può essere esposto o predisposto alla malattia ma che non mostra ancora i sintomi/segni della malattia; (2) inibire la malattia, ossia arrestare o ridurre la progressione della malattia o dei suoi sintomi o segni clinici; o (3) alleviare la malattia, ossia, causare la regressione della malattia o dei suoi sintomi o segni clinici.

Gli inibitori di JAK sono descritti in US 2002/0019526 (Data di pubblicazione 14 febbraio 2002), dalla domanda di brevetto statunitense 09/956.645, depositata il 19 settembre 2001).

Gli inibitori di JAK includono un composto di formula I:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui R^1 è C_{1-4} alchile opzionalmente sostituito con ossidrile. I composti di formula I, la loro sintesi e il loro uso come inibitori di JAK sono descritti in US 2010/0075996 A1 (data di pubblicazione 25 marzo 2010, dalla domanda di brevetto statunitense 12/542.451, depositata il 17 agosto 2009).

Il "sale farmaceuticamente accettabile" può essere qualsiasi sale adatto per l'uso farmaceutico in un cane, preferibilmente il sale di acetato, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato,

bicarbonato/carbonato, bisolfato/solfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, etoglutarato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glicerofosfato, esafluorofosfato, ibenzato, cloridrato/cloruro, bromidrato/bromuro, iodidrato/ioduro, isetionato, lattato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsolfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, ossalato, palmitato, pamoato, fosfato/idrogeno fosfato/diidrogeno fosfato, saccarato, stearato, succinato, tartrato, tosilato o trifluoroacetato. Preferibilmente il sale farmaceuticamente accettabile è il sale maleato (o acido maleico).

Il composto dell'invenzione è *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Preferibilmente, il composto di formula I è *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide (anche indicato nella presente come composto 1), come il sale dell'acido maleico.

Le espressioni "quantità terapeuticamente efficace" e "dose terapeuticamente efficace" in generale, salvo diversamente specificato, indicano una quantità di un composto che, quando somministrata ad un cane per trattare una condizione o malattia come indicato, è sufficiente per effettuare il trattamento della condizione o malattia. Più in particolare, una quantità o dose terapeuticamente efficace indica una quantità di composto che, quando somministrata secondo un regime come indicato, è efficace a prevenire, alleviare o migliorare i sintomi o i segni di una malattia

o condizione o prolungare la sopravvivenza del soggetto trattato. La "quantità" o "dose terapeuticamente efficace" può variare a seconda del composto, della malattia e della sua gravità e, a seconda dell'età, del peso, e di altri fattori del cane da trattare.

Generalmente, una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore di JAK è da circa 0,01 a circa 100 mg/kg di peso corporeo al giorno, preferibilmente da circa 0,1 a circa 10 mg/kg di peso corporeo al giorno.

Come descritto nella presente, il metodo per trattare una malattia o condizione causata da o associata ad una disfunzione o disregolazione del sistema immunitario implica una prima fase di somministrazione di una dose terapeutica giornaliera superiore al cane, seguita da una seconda fase di somministrazione in cui la dose terapeuticamente efficace giornaliera dell'inibitore di JAK è inferiore rispetto alla dose nella prima fase. La dose terapeuticamente efficace giornaliera durante la seconda fase di somministrazione può verificarsi ad una frequenza ridotta rispetto alla dose durante la prima fase di somministrazione.

La "prima dose terapeuticamente efficace", che è la dose fornita durante la prima fase di somministrazione, è somministrata in dosi divise, per esempio, due volte al giorno. Come descritto nella presente, la prima dose terapeuticamente efficace è, ad esempio, da circa 0,05 a circa 3 mg/kg due volte al giorno (BID), per una dose giornaliera totale da circa 1 mg/kg a circa 6 mg/kg al giorno. Più preferibilmente, la prima dose terapeuticamente efficace è da circa

0,1 a circa 1 mg/kg BID. Nella presente invenzione, la prima dose terapeuticamente efficace è da 0,4 a 0,6 mg/kg BID. Anche descritta nella presente, la prima dose terapeuticamente efficace è da circa 0,4 a circa 3 mg/kg BID, in particolare la prima dose terapeuticamente efficace è circa 0,6 mg/kg, 1,8 mg/kg, o 3,0 mg/kg BID. In un'altra forma di realizzazione, la prima dose terapeuticamente efficace è 0,2-0,3 mg/kg BID.

In una forma di realizzazione, la seconda dose terapeutica è uguale alla prima dose terapeutica, salvo per il fatto che è fornita a sequenza ridotta, ossia, una volta al giorno (SID). Anche descritta nella presente, la seconda dose terapeutica è da circa 0,05 a circa 3 mg/kg una volta al giorno (SID). Più preferibilmente, la seconda dose terapeuticamente efficace è da circa 0,1 a circa 1 mg/kg SID. Nella presente invenzione, la seconda dose terapeuticamente efficace è da 0,4 a 0,6 mg/kg SID. In un'altra forma di realizzazione, la seconda dose terapeuticamente efficace è da circa 0,4 a circa 3 mg/kg SID. Anche descritta nella presente, la seconda dose terapeuticamente efficace è circa 0,6 mg/kg, 1,8 mg/kg o 3,0 mg/kg SID. In un'altra forma di realizzazione, la seconda dose terapeuticamente efficace è circa 0,2-0,3 mg/kg SID.

Secondo l'uso come descritto nella presente, la prima dose terapeuticamente efficace è fornita per un periodo di tempo, ad esempio un numero di giorni, sufficiente ad alleviare o eliminare uno o più segni clinici della malattia o condizione, per esempio, la dermatite allergica o la dermatite atopica. Ciò può essere

vantaggiosamente indicato come una "prima fase di somministrazione". Il periodo di tempo sufficiente ad alleviare o eliminare uno o più segni clinici della malattia o condizione può essere determinato in base all'osservazione della riduzione del segno clinico o dei segni clinici, ad esempio usando criteri riconosciuti, come descritto in maggior dettaglio nella presente. Successivamente, può essere impostato il periodo di tempo per la prima fase di somministrazione. Come descritto nella presente, la prima fase di somministrazione è da circa 3 mesi o 6 settimane, 4 settimane o 3 settimane. In un'altra forma di realizzazione, la prima fase di somministrazione è 14 giorni. In un'altra forma di realizzazione, la prima fase di somministrazione è 10 giorni, 7 giorni, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 giorni.

A seguito della prima fase di somministrazione, nell'uso descritto nella presente per trattare un disturbo o condizione causata da o associata ad una disfunzione o disregolazione del sistema immunitario, per esempio, dermatite atopica o dermatite allergica, una seconda dose terapeuticamente efficace dell'inibitore di JAK è somministrata al cane e la seconda dose terapeuticamente efficace è 1) una dose giornaliera ridotta rispetto alla dose giornaliera della prima fase di somministrazione, e/o 2) una frequenza ridotta rispetto alla frequenza di somministrazione della prima dose terapeuticamente efficace. Come descritto, nella presente invenzione, la prima dose terapeutica è BID e la seconda dose terapeutica è SID.

La via di somministrazione per la prima fase di somministrazione

può essere differente dalla via di somministrazione per la seconda fase di somministrazione. Per esempio, la via di somministrazione per la prima fase di somministrazione può essere parenterale, e la via di somministrazione per la seconda fase può essere orale.

Il termine "segno clinico" come usata nella presente si riferisce ad una condizione o comportamento osservabile o misurabile nel cane che è indicativa/o della malattia, condizione o sintomo. I segni clinici possono essere quei sintomi, condizioni, o comportamenti che sono misurati in valutazioni diagnostiche note o stabilite. Per esempio, le valutazioni diagnostiche per una determinazione di dermatite allergica o dermatite atopica possono essere effettuate mediante un punteggio secondo la scala visuo-analogica (VAS) o una valutazione clinica di condizione, o mediante un sistema di punteggio stabilito quale il punteggio secondo l'indice di estensione e gravità della dermatite atopica canina (CADESI). Esempi di alcuni segni clinici per la dermatite atopica e la dermatite allergica, che possono essere usati a volte in tali valutazioni o sistemi di punteggio, includono: prurigine, che varia da estremamente grave (come dimostrato nel caso di un animale da compagnia quale un cane, mediante graffio, morso, leccata quasi continua, indipendentemente da qualsiasi altra cosa che stia succedendo), a grave (come dimostrato da episodi prolungati di prurigine da sveglia, e prurigine di notte e/o durante i pasti, il gioco o l'esercizio), a moderata (come dimostrato da episodi frequenti di prurigine), a molto lieve (episodi occasionali di

prurigine); presenza di pustole o collaretti epidermici; presenza di lesioni cutanee; prurito; eritema, erosioni, escoriazioni e/o alopecia auto-indotta; presenza di papule e/o croste; lichenificazione e/o iperpigmentazione.

Un "sintomo" di una malattia o condizione è uno qualsiasi di quei sintomi noti da una persona esperta nella tecnica come associati alla malattia o condizione. Nel caso di dermatite atopica, dermatite allergica, dermatite da allergia a pulci, e rogna sarcoptica, i sintomi includono, ad esempio: prurito, prurigine e lesioni cutanee.

In molti casi, un "sintomo" di una malattia o condizione, quale dermatite atopica o dermatite allergica è anche un "segno clinico".

Nel caso della dermatite allergica, la dermatite allergica può essere dermatite da allergia a pulci, ossia "FAD" (anche chiamata "dermatite allergica da pulci", "dermatite da morso di pulci" ("FBD"), o "dermatite associata a pulci"), dermatite da allergia a cibo, dermatite da contatto, o dermatite allergica associata a *Sarcoptes scabiei* (ossia, rogna sarcoptica).

Altre indicazioni e condizioni che possono essere trattate mediante i regimi posologici descritti nella presente includono qualsiasi indicazione o condizione trattabile mediante somministrazione di un inibitore di JAK, inclusi quelli che implicano la Janus Chinasi-1, Janus Chinasi-2 o Janus Chinasi-3. Tali indicazioni e condizioni includono trapianto d'organo, lupus, sclerosi multipla, artrite reumatoide, psoriasi, diabete di Tipo I e complicanze del diabete, cancro, asma, dermatite atopica, disturbi

tiroidi autoimmuni, colite ulcerosa, morbo di Crohn, morbo di Alzheimer, leucemia, osteoartrite, controllo del prurito, malattia respiratoria cronica e altre indicazioni in cui sarebbe desiderabile immunosoppressione o immunomodulazione.

La "somministrazione" dell'inibitore di JAK secondo l'uso descritto nella presente può essere somministrazione per via orale, parenterale, topica, rettale, transmucosale, o intestinale. Le somministrazioni per via parenterale includono iniezioni indirette per generare un effetto sistemico o iniezioni dirette nell'area colpita. Le somministrazioni per via topica includono il trattamento della cute o di organi facilmente accessibili mediante applicazione locale, ad esempio, occhi o orecchie. Includono anche il rilascio transdermico per generare un effetto sistemico. La somministrazione rettale include la forma in supposte. Le vie di somministrazione preferite sono orale e parenterale, con la via orale essendo massimamente preferita.

Nell'uso descritto nella presente, l'inibitore di JAK può essere somministrato in forme farmaceutiche corrispondenti alla via di somministrazione selezionata. Le composizioni farmaceutiche degli inibitori di JAK possono essere formulate in modo convenzionale usando uno o più veicoli farmaceuticamente accettabili, comprendenti eccipienti ed adiuvanti, che facilitano la lavorazione del composto attivo in preparazioni, che possono essere usate a livello farmaceutico. L'adeguata formulazione dipende dalla via di somministrazione scelta. Eccipienti e veicoli farmaceuticamente

accettabili sono generalmente noti agli esperti nella tecnica e sono quindi inclusi nella presente invenzione. Tali eccipienti e veicoli sono descritti, ad esempio, in "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991). La forma farmaceutica può essere, ad esempio, per la somministrazione orale: compresse o capsule preparate mediante mezzi convenzionali con eccipienti farmaceuticamente accettabili quali agenti leganti, riempitivi, lubrificanti o agenti umettanti; preparazioni liquide per la somministrazione orale quali soluzioni, sciroppi o sospensioni, preparate mediante mezzi convenzionali con eccipienti farmaceutici convenzionali. Per la somministrazione buccale, la forma farmaceutica può assumere la forma di compresse o confetti. Le compresse possono essere masticabili e/o aromatizzate. Per la somministrazione parenterale, le composizioni possono assumere forme di sospensioni, soluzioni o emulsioni in veicoli oleosi o acquosi; o l'inibitore di JAK può essere in forma in polvere per la ricostituzione o in forma di liquido concentrato per la successiva diluizione prima della somministrazione. Forme farmaceutiche rettali possono essere supposte o clisteri di ritenzione convenzionali. Forme topiche possono essere unguenti, balsami o cerotti transdermici. L'inibitore di JAK può anche essere in una forma farmaceutica adatta per la somministrazione intranasale, o per la somministrazione mediante inalazione.

I seguenti Esempi illustrano l'uso e i regimi posologici dell'invenzione.

ESEMPI

Studi sul prurito

Uno studio (riferimento) è stato condotto in cani posseduti da clienti. Cinquantasei cani, di più di 1 anno di età, di 2-50 kg di peso, con una storia di dermatite atopica cronica sono stati iscritti presso tre scuole veterinarie. Il progetto dello studio è illustrato nella seguente Tabella 1:

Tabella 1

Gruppo di trattamento ^{1,2}	Trattamento	Dose (mg/kg)	Regime posologico ³	Via di somministrazione	Giorni di visita di studio ⁴	Numero di cani iscritti
T01	Placebo	0.0	BID per 28 giorni	Orale	0, (7), 14, 28	29
T02	Composto 1 ⁵	0.19-0.39	BID per 28 giorni	Orale	0, (7), 14, 28	27

¹ Tutto il personale del sito era in cieco rispetto al gruppo di trattamento assegnato. Le capsule di placebo erano identiche in termini di aspetto rispetto alle capsule di composto

² In ciascuna clinica, gli animali sono stati raggruppati nell'ordine di iscrizione con un gruppo consistente in due animali

³ +1 giorno

⁴ Chiamata telefonica

⁵ *N*-metil-1-({*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide maleato

La riduzione dei punteggi del prurito VAS valutato dal proprietario era significativamente differente ($p \leq 0,07$) per i cani trattati con il composto rispetto ai cani trattati con il placebo nei giorni 1, 14 e 28. La riduzione dei punteggi delle lesioni cutanee CADESI-02 valutate dai ricercatori era significativamente differente

($p = 0,272$) per i cani trattati con il composto rispetto a quelli trattati con il placebo.

Nei seguenti studi sul prurito i proprietari hanno fornito il consenso e hanno completato un questionario indicando che il loro cane mostrava prurigine da moderata a grave. I ricercatori hanno attribuito il prurito ad uno o più dei seguenti: dermatite allergica, dermatite atopica, allergia alimentare, allergia da contatto, allergia da pulci, rogna sarcoptica. I cani avevano sei mesi o più, pesavano un minimo di 3 kg ed erano fisicamente sani tranne per la loro condizione di prurito. I cani erano privi di pulci e sostanze preventive e trattamenti appropriati sono stati usati in tutti gli studi.

Gli studi sono stati progettati come segue in Tabella 2 e Tabella 3.

Tabella 2: Studio sul prurito A (riferimento)

Gruppo di trattamento ^{1,2}	Trattamento	Dose (mg/kg)	Regime posologico ^{3,4}	Via di somministrazione	Giorni di visita di studio ⁴	Numero di cani iscritti
T01	Placebo	0.0	BID per 7 giorni	Orale	0,7	220
T02	Composto 1 ⁵	0.4-0.6	BID per 7 giorni	Orale	0,7	216

¹ Tutto il personale del sito era in cieco rispetto al gruppo di trattamento assegnato. Le capsule di placebo erano identiche in termini di aspetto rispetto alle capsule di composto

² In ciascuna clinica, gli animali sono stati raggruppati nell'ordine di iscrizione con un gruppo consistente in due animali

³ +3 giorni

⁴ Il trattamento e le visite di studio possono continuare fino

al giorno 28 \pm 2 se le condizioni sottostanti non sono state risolte.

⁵N-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide maleato

Tabella 3: Studio sul prurito B

Gruppo di trattamento ^{1,2}	Trattamento	Dose (mg/kg)	Regime posologico ^{3,4}	Via di somministrazione	Giorni di visite di studio ⁴	Numero di cani iscritti
T01	Prednisolone	0.25-0.5	BID per 14 giorni	Orale	0, 7, 14	114
T02	Composto 1 ⁵	0.4-0.6	BID per 14 giorni	Orale	0, 7, 14	105

¹ Il proprietario e il veterinario erano in cieco rispetto al gruppo di trattamento assegnato. Il dispensatore (tecnico) non era in cieco rispetto al gruppo di trattamento assegnato

² In ciascuna clinica, gli animali sono stati raggruppati nell'ordine di iscrizione con un gruppo consistente in due animali

³ \pm 1 giorno

⁴ Il trattamento e le visite di studio possono essere interrotte dopo il giorno 7 \pm 1 se le condizioni sottostanti sono state risolte.

⁵N-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide maleato

Nello studio sul prurito A, i punteggi VAS del proprietario per giorno erano inferiori ogni giorno a partire dal giorno 1 per T02 rispetto a T01. Il giorno 7, il punteggio VAS medio LS era circa 25 mm per T02, mentre per T01 (placebo), il punteggio VAS medio LS era circa 55 mm. Si noti che, al tempo zero, il punteggio VAS medio LS sia per T01 sia per T02 era circa 75 mm.

Nello studio sul prurito B, i punteggi VAS del proprietario nel periodo di 14 giorni si riducevano sia per T01 (prednisolone) sia per

T02 (composto 1, ossia *N*-metil-1-*{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide maleato*). Al punto temporale zero, sia T01 sia T02 avevano punteggi VAS medi LS di circa 75 mm. Il giorno 14, T01 aveva un punteggio VAS medio LS di circa 10 mm, e T02 aveva un punteggio VAS medio LS di circa 18 mm.

Dermatite atopica

Nei seguenti studi nel campo della dermatite atopica, i proprietari hanno fornito il consenso e hanno completato un questionario indicando che il loro cane mostrava prurigine o dermatite da moderata a grave o da lieve a grave. Punteggi CADESI minimi sono stati assegnati da un dermatologo o veterinario (punteggio CADESI-01 di 25 o punteggio CADESI-3 di 60). I cani avevano 1 anno o 6 mesi o più e pesavano un minimo di 3 kg ed erano fisicamente sani tranne per la loro malattia atopica. I cani avevano almeno 1 anno o 6 mesi di storia documentata di dermatite atopica non-stagionale cronica. I cani erano privi di pulci e sostanze preventive e trattamenti appropriati sono stati usati in tutto lo studio.

Studi a "dose elevata" di dermatite atopica (riferimento)

In questi studi, sono stati somministrati da 0,4-0,6 mg/kg di peso corporeo di un inibitore di JAK BID fino a 112 giorni.

Tabella 4

Studio	Gruppo di trattamento ^{1,2}	Trattamento	Dose (mg/kg)	Regime posologico	Via di somministrazione	Giorni di visite di studio ^{3,4}	Numero di cani iscritti
Dose elevata (BID)	T01	Placebo	0	BID	Orale	0, 14, 28, 56, 84, 112	170
	T02	Composto ¹⁵	0.4-0.6	BID	Orale	0, 14, 28, 56, 84, 112	170

¹ Tutto il personale del sito era in cieco rispetto al gruppo di trattamento assegnato. Le capsule di placebo erano identiche in termini di aspetto rispetto alle capsule del composto

² In ciascuna clinica, gli animali sono stati raggruppati nell'ordine di iscrizione con un gruppo consistente in quattro animali

³ ± 2-3 giorni

⁴ Ai cani che non mostravano miglioramento clinico è stato permesso di spostarsi in uno studio in aperto (non in cieco)

⁵N-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide maleato

Tabella 5

Studio	Gruppo di trattamento ^{1,2}	Trattamento	Dose (mg/kg)	Regime posologico	Via di somministrazione	Giorni di visite di studio ^{3,4}	Numero di cani iscritti
Controllo positivo	T01	Atopica	5	Secondo indicazioni	Orale	0, 14, 28, 56, 84	132
	T02	Composto ¹⁵	0.4-0.6	BID	Orale	0, 14, 28, 56, 84	138

¹ Il proprietario e il veterinario erano in cieco rispetto al gruppo di trattamento assegnato. Il dispensatore (tecnico) non era in

cieco rispetto al gruppo di trattamento assegnato

² In ciascuna clinica, gli animali sono stati raggruppati nell'ordine di iscrizione con un gruppo consistente in due animali

³ ± 2-7 giorni (a seconda della visita di studio)

⁴ Il trattamento e le visite di studio possono essere interrotte in qualsiasi momento

⁵N-metil-1-{*trans*-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide maleato

Un regime posologico di 0,4 - 0,6 mg/kg BID mostrava efficacia eccellente per il controllo della dermatite atopica incluso il prurito ed era sicuro da 90 fino a 112 giorni di trattamento nei cani dei clienti. Lo stesso regime era sicuro fino a 90 giorni a dosaggi elevati. Tuttavia, per la somministrazione a lungo termine, il regime posologico BID non poteva essere supportato con un margine di sicurezza adeguato. Pertanto, è stato condotto uno studio di selezione della dose, come descritto di seguito, per valutare regimi posologici alternativi. ++++

Una dose elevata (3 mg/kg BID) è stata fornita a cani da laboratorio di 6 mesi. I cani mostravano segni clinici di integumento (7/8 cani con demodex). La settimana 14, i cani maschi mostravano polmonite, peritonite, pleurite coerenti con l'infezione batterica; esaurimento dei linfonodi; linfadeniti; infiammazione lieve del plesso coroide e epatite. I cani femmina, la settimana 14, mostravano febbre, demodex, pioderma, e qualche polmonite.

Sebbene il gruppo da 0,6 mg/kg BID mostrasse pochi effetti,

l'infezione batterica e parassitica nel gruppo di dose 3 mg/kg BID non supportava l'uso cronico BID.

Studio di selezione della dose per la dermatite atopica: Tabella

6

Gruppo di trattamento ^{1,2}	Trattamento	Dose (mg/kg)	Regime posologico	Via di somministrazione	Giorni di visita presso lo studio ^{3,4}	Numero di cani iscritti
T01	Placebo	0.0	BID per 14 giorni seguito da BID successivo	Orale	0, 14, 28, 56, 84, 112	54
T02	Composto 1 ⁵	0.4-0.6	BID per 14 giorni seguito da BID successivo	Orale	0, 14, 28, 56, 84, 112	59
T03	Composto 1 ⁵	0.4-0.6	SID ⁶	Orale	0, 14, 28, 56, 84, 112	52
T04	Composto 1 ⁵	0.2-0.3	SID ⁶	Orale	0, 14, 28, 56, 84, 112	55

¹ Tutto il personale del sito era in cieco rispetto al gruppo di trattamento assegnato. Le capsule di placebo erano identiche in termini di aspetto alle capsule di composto 1.

² In ciascuna clinica, gli animali sono stati raggruppati nell'ordine di iscrizione con un gruppo consistente in quattro animali

³ + 2 giorni

⁴ Ai cani che non mostravano miglioramento clinico è stato permesso di spostarsi in uno studio in aperto (non in cieco)

⁵N-metil-1-(*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil)metansolfonammide maleato

⁶ Con placebo somministrato SID per i primi 14 giorni per

assicurare il mascheramento.

I punteggi VAS del proprietario per la dermatite atopica nei 112 giorni di studio erano nel seguente ordine da punteggio VAS massimo (dermatite atopica massima) a punteggio VAS minimo: T01, T04, T03 e T02. Il punteggio CADESI secondo i ricercatori nei 112 giorni di studio erano nel seguente ordine da punteggio CADESI massimo (dimostrazione massima di dermatite atopica) a punteggio CADESI minimo: T01 (placebo), T04 (0,2-0,3 mg/kg SID di composto 1), T03 (0,4-0,6 mg/kg SID di composto 1), e T02 (0,4-0,6 mg/kg BID per 14 giorni seguiti da 0,4-0,6 mg/kg SID successivamente).

Studi di sicurezza negli animali bersaglio

Un programma di sicurezza negli animali bersaglio (8 studi) è stato condotto. 131 cani allevati in laboratorio sono stati esposti a *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide maleato (ossia sale dell'acido maleico del sale di acido *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide maleico). Le dosi variavano da 0,5 mg/kg/giorno (0,25 mg/kg BID) a 18 mg/kg/giorno (9 mg/kg BID). La durata di esposizione variava da 10 giorni a 6 mesi. I periodi di recupero sono stati incorporati in due studi. Una serie di studi precoci sono stati designati per assicurare la sicurezza dei cani posseduti dai clienti nel campo degli studi di sicurezza ed efficacia.

In uno studio di "margine di sicurezza", sono stati forniti i seguenti trattamenti:

Trattamento	Numero di animali ¹ (M/F)	Dose (orale)	Settimane 1-6 di regime posologico	Settimane 7-26 di regime posologico	Giorni di dosaggio
T01	4/4	0.0 mg/kg	2 al giorno	1 al giorno	180
T02	4/4	0.6 mg/kg	2 al giorno	1 al giorno	180
T03	4/4	1.8 mg/kg	2 al giorno	1 al giorno	180
T04	4/4	3.0 mg/kg	2 al giorno	1 al giorno	180

I risultati dello studio di "margine di sicurezza" non mostravano morti o altri eventi avversi gravi. I segni clinici relativi all'articolo di test e alla dose di test sono stati principalmente osservati grossolanamente nell'esacerbazione di foruncolosi interdigitale con linfadenopatia periferica associata e lo sviluppo occasionale di papillomi. Da questo studio, abbiamo concluso che la somministrazione orale di N-metil-1-(*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide nei cani, BID per 6 settimane seguita da SID (una volta al giorno) per 20 settimane a 0,6, 1,8 o 3,0 mg/kg per un totale di 26 settimane (6 mesi) era ben tollerata a tutti i multipli di dose. Gli effetti dell'articolo di test in tutti i gruppi erano coerenti con l'azione farmacologica della classe farmaceutica e la maggior parte degli effetti era lieve e non progressiva. L'uso cronico è supportato nella popolazione di cani aventi più di 1 anno.

Risultati e discussione

Qualsiasi modulatore immunitario può aumentare la suscettibilità a infezioni (dipendente dalla dose). Le infezioni batteriche e fungine della cute sono il tipo più comune di infezioni riportate nei cani

nel campo degli studi di sicurezza ed efficacia; questi rispondevano alla terapia antimicrobica appropriata. In uno studio di sicurezza su animali bersaglio, a dose elevata, in cani di meno di un anno, a dosi elevate, le infezioni parassitiche (demodicosi) e la polmonite, sono state osservate. La demodicosi è stata riportata in due cani e la polmonite (attribuibile ad una massa polmonare) in un cane nel campo degli studi di sicurezza ed efficacia.

Riepilogando, nel controllo o nel trattamento del prurito associato alla dermatite allergica e nel controllo della dermatite atopica nei cani, usando un inibitore di JAK, *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide maleato, o regime posologico di 0,4-0,6 mg/kg BID per 14 giorni seguito da SID successivamente è supportato. Gli studi di sicurezza negli animali bersaglio supportano la somministrazione a lungo termine e cronica di *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide maleato nei cani.

Studi farmacocinetici e farmacodinamici:

A. Studi farmacocinetici

N-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide è stato studiato come il sale maleato (*N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide maleato), qui di seguito Composto 1. Tutte le dosi sono espresse in termini di mg/kg di base libera. Campioni ematici seriali per la determinazione della

farmacocinetica sono stati prelevati dopo la somministrazione del Composto 1. I campioni ematici a 0, 1, 4, 8 e 12 ore post dose sono stati prelevati mediante puntura nella vena giugulare in provette con K₂EDTA e poste su ghiaccio fino a centrifugazione. Il plasma prelevato è stato conservato a circa -20°C fino all'analisi.

Trentadue cani beagle (16 femmine, 16 maschi) sono stati assegnati a quattro gruppi di trattamento. I cani nel trattamento 1 hanno ricevuto capsule di placebo (0 mg/kg) per via orale. I cani nei trattamenti 2, 3 e 4 hanno ricevuto una combinazione di compresse intere e dimezzate di 3,6, 5,4 e 16 mg per via orale per determinare dosi bersaglio di 0,6, 1,8 e 3,0 mg/kg, rispettivamente. Tutti i cani hanno ricevuto dosi due volte al giorno da 0, 0,6, 1,8 e 3,0 mg/kg per le settimane da 1 a 6 e una singola dose giornaliera di 0, 0,6, 1,8 e 3,0 mg/kg per le settimane da 7 a 26. I giorni di prelievo del campione farmacocinetico, i cani sono stati tenuti a digiuno la sera precedente e alimentati quattro ore post somministrazione della dose. Per calcolare AUC₀₋₂₄ per i giorni di studio 53 e 168, è stato considerato lo stato stazionario e la concentrazione di 24 ore è stata considerata pari alla concentrazione a 0 ore e usata per la concentrazione a 0 ore. Dato che le dosi effettive di Composto 1 variavano dalle dosi bersaglio del gruppo, le variabili farmacocinetiche AUC_{0-τ} (AUC dell'intervallo posologico), C_{max} e C_τ (concentrazione di clearance) sono state tutte normalizzate rispetto alla dose bersaglio del gruppo.

Il giorno 0, AUC₀₋₁₂ e C_{max} aumentavano in maniera correlata alla

dose a seguito della somministrazione orale di compresse dosate a dosi bersaglio di 0,6 mg/kg, 1,8 mg/kg e 3,0 mg/kg. L'aumento dell' AUC_{0-12} e C_{max} era proporzionale alla dose da 0,6 a 3,0 mg/kg.

In tutti i giorni e tutte le dosi, non sembrava esserci alcuna differenza sistematica maschio/femmina nei parametri farmacocinetici. L'esposizione plasmatica aumentava con il numero di dosi a seguito della somministrazione due volte al giorno con una differenza significativa al livello 0,10 in AUC_{0-12} per lo studio il Giorno 0 rispetto al Giorno 21. Vi è stata una riduzione numerica nell'esposizione plasmatica nel periodo di 24 ore a seguito del cambiamento del regime posologico a una volta al giorno il Giorno 43. Il Giorno 0 e il Giorno 53 i valori medi dei minimi quadrati per C_{max} non erano significativamente differenti per 0,6, 1,8 e 3,0 mg/kg. Il Giorno 53 e il Giorno 168 i valori medi dei minimi quadrati per C_{max} e AUC_{0-24} non erano significativamente differenti per 1,8 e 3,0 mg/kg. Sebbene il Giorno 53 e il Giorno 168 i valori medi dei minimi quadrati per C_{max} e AUC_{0-24} a seguito di 0,6 mg/kg una volta al giorno fossero significativamente differenti, i valori C_t non lo erano.

Sono stati completati altri studi farmacocinetici che dimostravano che, a seguito della somministrazione orale, il Composto 1 era rapidamente assorbito nei cani con concentrazioni plasmatiche massime medie che si verificavano a circa 1 ora post dose. Questo assorbimento è coerente con la rapida comparsa di riduzione del prurito osservata sia negli studi di laboratorio sia sul campo (Cosgrove, Wren et al. 2012; Fleck, Humphrey et al., 2012). Il

Composto 1 è un composto a clearance bassa con un volume di distribuzione moderato. La biodisponibilità orale assoluta era elevata con un intervallo medio dal 79% all'89%. Inoltre, si può concludere che l'assorbimento è quasi completo in base alla frazione assorbita calcolata di più di 0,9 (in base alla biodisponibilità dell'85%, clearance media di 4 ml/min/kg, e flusso sanguigno di 40 ml/min/kg). L'aumento osservato nella AUC_{0-12} media dal Giorno 0 al Giorno 21 del 40% era leggermente maggiore rispetto all'aumento atteso di circa il 15% in base all'emi-vita plasmatica ($t_{1/2}$) di 4 ore. Assumendo un $t_{1/2}$ di 4 ore, si sarebbe predetto che lo stato stazionario sarebbe stato ottenuto mediante la seconda dose a seguito del cambio di regime posologico da due volte al giorno a una volta al giorno. La similitudine dei parametri farmacocinetici osservati il Giorno 53 (cambiamento da due volte al giorno a una volta al giorno è stato effettuato il giorno 43) e il Giorno 168 a 0,6 mg/kg una volta al giorno supporta questa conclusione.

I parametri farmacocinetici osservati di rapido assorbimento orale e biodisponibilità elevata sono coerenti con le proprietà fisicochimiche del Composto 1. La permeabilità *in vitro* del Composto 1 è stata determinata sperimentalmente in uno studio in monostrato di cellule Caco-2. La permeabilità era elevata, $40,4 \times 10^{-6}$ cm/sec, superiore al controllo per permeabilità elevata (dati interni della Pfizer non mostrati). Inoltre, la solubilità del Composto 1 è dipendente dal pH con una caduta significativa della solubilità al di sopra di pH 4 fino a praticamente insolubile a pH 5.5. Il pH gastrico

canino è stato riportato variare da 1.08 a 2.0 (Sagawa, Li et al., 2009; Mahar, Portelli et al., 2012). A questo intervallo di pH e a questa solubilità del Composto 1 (10,43 mg/ml a pH 3.8), la dose per un cane da 10 kg (6 mg) si dissolverà completamente in 0,6 ml. Sebbene la stima del volume di liquido da usare per un cane sia complessa a causa del numero relativamente ridotto di studi in letteratura, le grandi differenze di dimensione tra singoli cani e la mancanza di somministrazione di acqua con le dosi, i volumi suggeriti per un cane da 10 kg da 9 a 20 ml sono ben superiori a quanto è necessario per solubilizzare completamente il Composto 1 (Martinez e Papich 2012). Il profilo di solubilità del Composto 1 è anche di supporto per la mancanza di un effetto prandiale. Sebbene il PH nello stato alimentato sia stato mostrato aumentare fino a circa pH 7, la maggior parte delle volte il pH è da 2 a 4. Pertanto, in queste condizioni, ci si aspetta che il Composto 1 sia completamente dissolto in entrambi gli stati, supportando ulteriormente il risultato sperimentale osservato che il Composto 1, fornito con o senza cibo, determina un profilo farmacocinetico orale simile. Questo risultato di farmacocinetiche simili è importante per la facilità di somministrazione da parte di un proprietario di animale domestico poiché il tempo posologico non deve essere considerato rispetto al tempo di alimentazione come altri trattamenti AD nel cane.

I profili temporali della concentrazione plasmatica e i parametri farmacocinetici a seguito della somministrazione IV e PO a cani beagle e mongrel erano molto simili. Sebbene un test statistico

per l'equivalenza non sia stato eseguito a causa dell'incapacità di randomizzare i beagle e i mongrel tra stanze, la similarità delle medie e la sovrapposizione degli intervalli di confidenza a seguito della somministrazione IV e orale portano alla conclusione che l'allevamento non influisce sul profilo farmacocinetico. Sebbene un modello di popolazione formale non sia stato sviluppato, tutti i dati farmacocinetici predicono che profili farmacocinetici non clinicamente differenti in un cane posseduto da un cliente sarebbero differenti da quelli riportati qui.

Gli studi farmacocinetici dimostrano che alla dose da 0,4 a 0,6 mg/kg, il Composto 1 mostra assorbimento rapido e quasi completo, clearance bassa, nessuna differenza farmacocinetica tra maschi, femmine, alimentati, a digiuno, cani beagle e mongrel e proporzionalità di dose. Queste proprietà farmacocinetiche sono ideali per un prodotto somministrato per via orale giornalmente o due volte al giorno per il controllo del prurito associato alla dermatite allergica e il controllo della dermatite atopica.

B. Studi farmacodinamici:

La relazione tra i livelli di farmaco e gli effetti farmacodinamici (inibizione della funzione delle citochine) è un altro fattore che è importante considerare quando si valutano i potenziali effetti dell'inibizione delle Janus Chinasi. Il Composto 1 è un inibitore reversibile, e non vi è una relazione diretta tra i livelli di farmaco e l'inibizione della funzione delle citochine. Pertanto, quando i livelli di farmaco raggiungono i livelli di IC₅₀ o

superiori, vi è una inibizione da potenziale a significativa della funzione di alcune citochine, o favorevole in termini di efficacia o sfavorevole in termini di sicurezza. I livelli di farmaco osservati alla dose 0,6 mg/kg di Composto 1 fornita due volte al giorno o una volta al giorno sono mostrati nella Figura 1.

Il Composto 1 inibisce i recettori delle citochine che condividono la catena gamma comune (per esempio IL-2R, IL-4R), dato che l' IC_{50} di membri rappresentativi della famiglia, variano da 63 a 249 nM o da 21 a 84 ng/ml e i livelli di farmaco raggiungono quei livelli o superiori per un periodo di tempo significativo dopo il dosaggio. Il Composto 1 inibisce anche la funzione di una varietà di recettori delle citochine che condividono la subunità di gp130 (per esempio, IL-6) nonché IL-13. E infine, pur non volendo essere vincolati dalla teoria, è possibile che il Composto 1 inibisca la funzione degli interferoni di Tipo I e II in base alle JAK che sono usate dal suo recettore per la segnalazione (si veda Figura 1). Tuttavia, non sembra che il Composto 1 inibisca le citochine della famiglia IL-10, famiglia IL-12 (che condividono la subunità p40), o la famiglia IL-3. Inoltre, i recettori ormonali che utilizzano JAK2 non sono sostanzialmente inibiti siccome i livelli di farmaco non superano l' IC_{50} per altri sistemi recettori correlati che utilizzano JAK2 esclusivamente per la segnalazione (Figura 1).

La conoscenza collettiva sulla biologia delle citochine, i tipi cellulari che possono esprimere i recettori delle citochine dipendenti da JAK nonché la potenza del Composto 1 rispetto a diverse

classi di recettori delle citochine dipendenti da JAK sono stati usati per aiutare a identificare regimi posologici potenziali preferiti dal Composto 1 (si veda Figura 1). Una varietà di valutazioni è stata incorporata nello studio posologico per valutare il potenziale di qualsiasi dei rischi identificati, nonché rischi non previsti che il nostro inibitore della Janus Chinasi, il Composto 1, possa porre all'animale. Questi sono stati contrastati con la necessità di conferire efficacia al farmaco adeguato.

I dati di laboratorio che supportano il regime posologico identificato includevano: 1) inibizione (IC_{50} inferiore a 249 nM o 84 ng/ml) di citochine dipendenti da JAK-1 (per esempio, IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, e IL-31) e la capacità di ottenere livelli di farmaco che inibiscono queste citochine con il regime posologico due volte al giorno o una volta al giorno alla dose d'uso raccomandata, 2) IC_{50} per le citochine che sono esclusivamente dipendenti dalla funzione di JAK2 (EPO, GM-CSF) sono 4-17 volte meno potenti rispetto alle citochine dipendenti da JAK-1 valutate e implicate nella malattia cutanea allergica (IL-2, 4, 6, 13 e 31), 3) le IC_{50} per le altre citochine che utilizzano JAK2/TYK2 e non JAK1 (IL-12 e IL-23) sono superiori a 3000 nM (IL-12, IL-23), 4) picchi di livelli di farmaco (973 nM o 328 ng/ml) osservati nello studio di margine di sicurezza (dose 0,6 mg/kg) non superano le IC_{50} di qualsiasi delle citochine dipendenti da JAK2 (EPO, GM-CSF, IL-12, IL-23), e 4) riduzioni significative dei parametri dei globuli rossi che fuoriescano dai valori di riferimento di laboratorio normali non sono state rilevate

alla dose 0,6 mg/kg quando valutati.

Le concentrazioni plasmatiche che sono ottenute a seguito della dose efficace da 0,4 a 0,6 mg/kg sono ritenute in equilibrio tra sicurezza ed efficacia. Le concentrazioni plasmatiche osservate a seguito del regime due volte al giorno determinavano concentrazioni plasmatiche che sono superiori rispetto alle concentrazioni inibitrici delle citochine dipendenti da JACK-1 per l'intero regime posologico. Pertanto, al fine di rientrare nel canale di inibizione preferito, il Composto 1 non è stato somministrato costantemente due volte al giorno per l'uso cronico. La posologia due volte al giorno per i primi 14 giorni di trattamento è intesa rompere rapidamente in modo sicuro ed efficace il ciclo di prurito, e regolare negativamente l'attività delle citochine infiammatorie, allergiche e pruritogeniche. Successivamente, la posologia una volta al giorno fornisce un margine di sicurezza solido mantenendo al contempo l'efficacia per l'uso cronico.

* * * * *

RIVENDICAZIONI

1. N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide, o suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento della dermatite allergica, della dermatite atopica, o di uno o più loro sintomi selezionati tra prurito, prurigine e lesioni cutanee in un cane che ne ha bisogno, in cui una prima dose da 0,4 a 0,6 mg/kg di peso corporeo è somministrata al cane due volte al giorno per un periodo da 1 a 14 giorni, seguita successivamente da una dose da 0,4 a 0,6 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno.

2. N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide, o suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso secondo la rivendicazione 1 per trattare il prurito associato alla dermatite allergica o alla dermatite atopica.

3. N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)ammino]cicloesil}metansolfonammide, o suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso secondo la rivendicazione 1 in cui la prima e la seconda dose sono somministrate per via orale.

Dogana, 28 Gennaio 2019

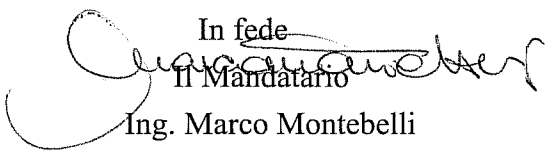
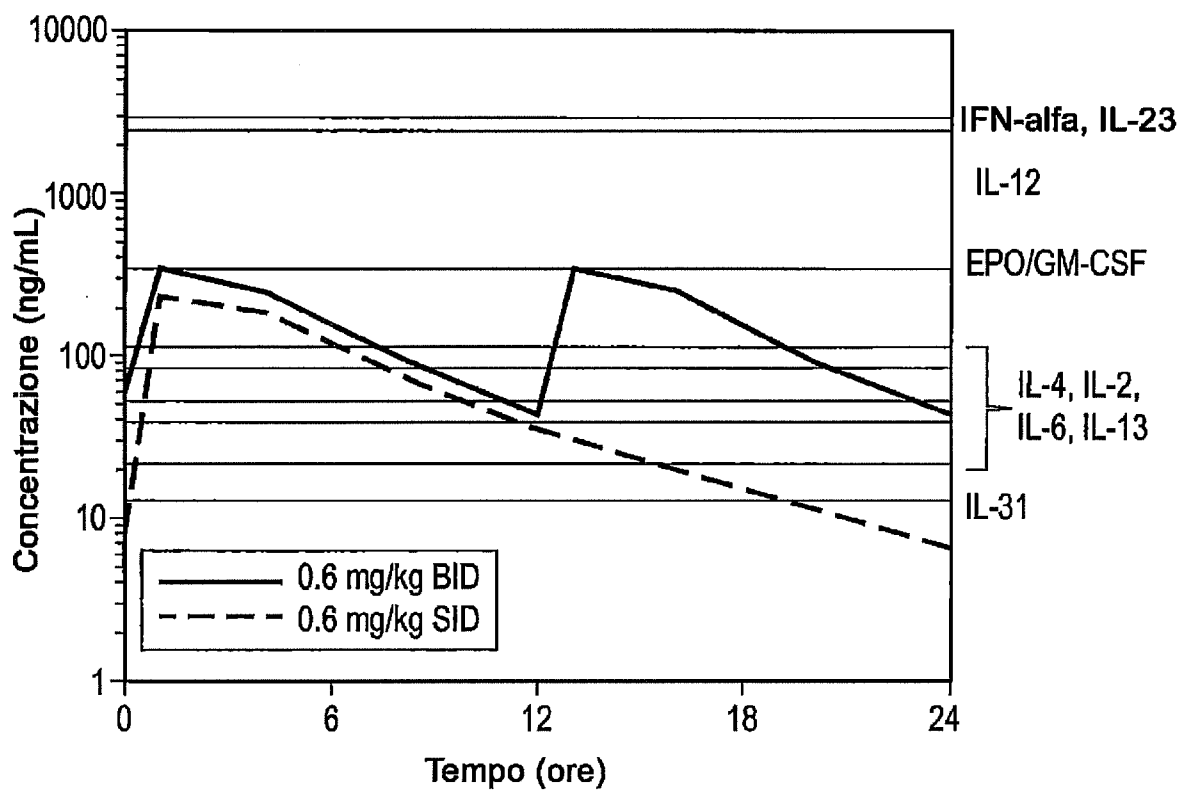
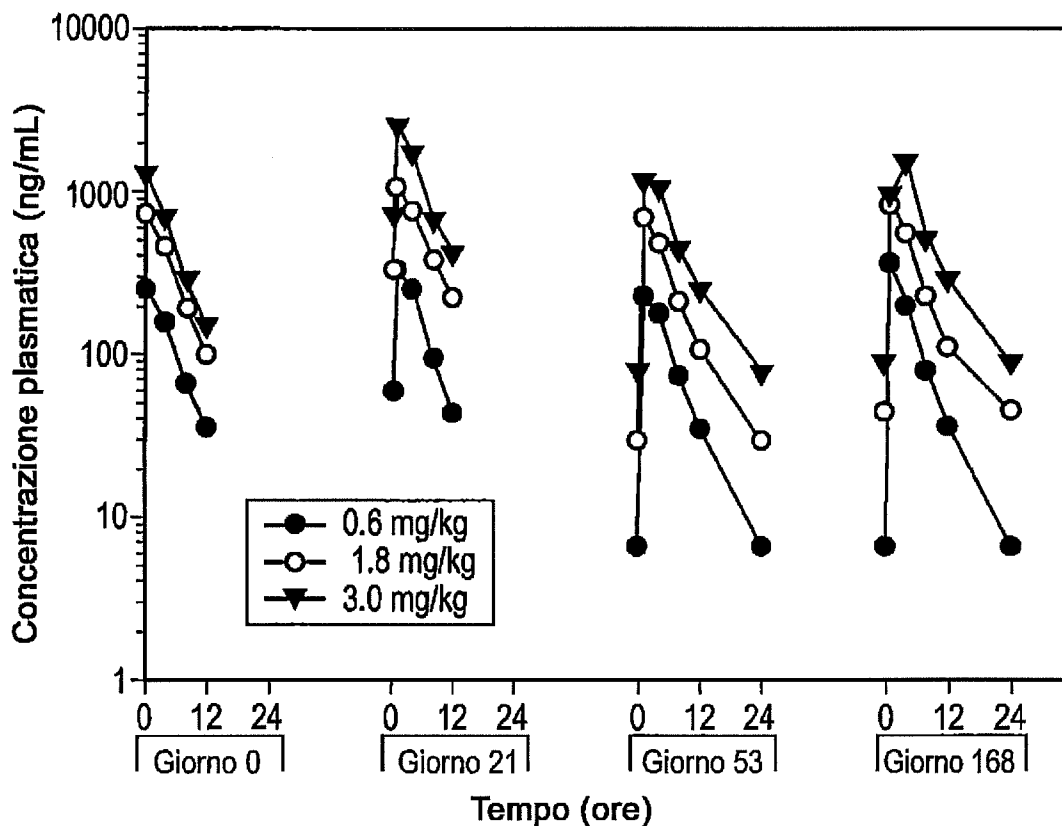
In fede

Il Mandatario
Ing. Marco Montebelli
USBM CPI 001

Figura 1



Marco Montebelli
Ing. Marco MONTEBELLI
USBM CPI 001

Riferimento **Figura 2****Note:**

1. L'intervallo di dose della dose nominale 0,6 mg/kg era da 0,6 a 0,701 mg/kg.
2. L'intervallo di dose della dose nominale 1,8 mg/kg era da 1,8 a 1,87 mg/kg.
3. L'intervallo di dose della dose nominale 3,0 mg/kg era da 3,0 a 3,06 mg/kg.
4. Le concentrazioni plasmatiche al tempo 0 sono state usate per le concentrazioni a 24 ore il giorno di studio 53 e 168.

Marco Montebelli
 Ing. Marco MONTEBELLI

USBM CPI 001