

SIB EX6324R

P066235SM:JAW/REC

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 13798840.8, pubblicazione n° 2919766

a nome di Incyte Holdings Corporation

di 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, U.S.A.

* * * * *

"Forme di dosaggio a rilascio prolungato di ruxolitinib"

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

DESCRIZIONE

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda formulazioni a rilascio prolungato e forme di dosaggio di ruxolitinib, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, che sono utili nel trattamento di malattie associate alla chinasi Janus come i disturbi mieloproliferativi.

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

Ruxolitinib ((3R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)pirazol-1-il]propanonitrile) è il primo inibitore di chinasi Janus (JAK) ed è l'unico farmaco attualmente approvato per il trattamento della mielofibrosi. Mascarenhas, J. et al. Clin Cancer Res. 2012 giu 1;18(11)::3008-14. Epub 2012 Apr 2. Il composto ha dimostrato in clinica di ridurre efficacemente il volume della milza e migliorare i punteggi totali dei sintomi nei pazienti affetti da mielofibrosi. Vedi, ad es. 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, che è qui incorporato per riferimento nella sua interezza, che riporta i risultati di uno studio clinico di fase 3 (studio COMFORT-I) di ruxolitinib per la mielofibrosi. Vedere anche, 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 che riporta i risultati della sperimentazione clinica di fase 3 dello studio COMFORT-II.

Ad oggi, tutti i dati clinici sull'uomo pubblicati per ruxolitinib si riferiscono al dosaggio di una formulazione a rilascio immediato. Tuttavia, ruxolitinib è una molecola BCS di classe I con rapido assorbimento orale e una breve emivita di circa 3 ore. Vedere, Shi et al., J. Clin. Pharmacol. 2012 giugno; 52(6):809-18. Epub 2011 maggio 20. Queste proprietà si traducono in un elevato rapporto di concentrazione plasmatica di picco/minimo in soggetti umani che porta a dosi giornaliere multiple per un trattamento ottimale e potenzialmente contribuendo a problemi di adattamento del paziente ed effetti collaterali indesiderati.

La terapia con ruxolitinib è spesso associata agli eventi avversi di trombocitopenia (basso numero di piastrine) e anemia (basso livello di emoglobina). La trombocitopenia è dose-dipendente ed è considerata l'effetto tossico limitante la dose.

Di conseguenza, vi è la necessità di formulazioni nuove e migliorate di ruxolitinib che non solo riducano gli effetti collaterali negativi nei pazienti, ma raggiungano comunque l'efficacia terapeutica e facilitino anche la somministrazione del farmaco, ad esempio riducendo il numero di dosi necessarie per ottenere un effetto terapeutico. Le formulazioni a rilascio prolungato qui fornite aiutano a soddisfare queste e altre esigenze.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione è rivolta ad una forma di dosaggio a rilascio prolungato comprendente almeno un ingrediente attivo che è ruxolitinib, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e almeno un formatore di matrice a rilascio prolungato che è idrossipropilmetilcellulosa, in cui il ruxolitinib, o suo sale accettabile farmaceuticamente, è presente nella forma di dosaggio in una quantità da circa 10 a circa 60 mg come base libera, ed in cui detta idrossipropilmetilcellulosa è presente in detta forma di dosaggio in una quantità fino al 30% in peso; in cui la somministrazione di detta forma di dosaggio a un essere umano risulta in un rapporto tra la concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) e la concentrazione plasmatica a 12 ore media (C_{12h}) di ruxolitinib da 2 a 7, e un'emivita media ($t_{1/2}$) da circa 3,5 ore a circa 11 ore.

La presente invenzione è inoltre rivolta alla forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione per l'uso nel trattamento di una malattia associata all'attività di JAK in cui detta malattia è scelta tra una malattia autoimmune, una malattia della pelle, rigetto di allotrapianto, malattia del trapianto contro ospite, sclerosi multipla, artrite reumatoide, artrite giovanile, diabete di tipo I, lupus, malattia infiammatoria intestinale, morbo di Crohn, miastenia grave, nefropatie da immunoglobuline, miocardite, malattia autoimmune della tiroide, una malattia virale, virus di Epstein Barr (EBV), epatite B, epatite C, HIV, HTLV 1, virus varicella-zoster (VZV), virus del papilloma umano (HPV), cancro, una malattia mieloproliferativa, una malattia infiammatoria, una malattia infiammatoria dell'occhio, irite, uveite, sclerite, congiuntivite, una malattia infiammatoria delle vie respiratorie, una malattia infiammatoria delle vie respiratorie superiori, una malattia infiammatoria delle vie respiratorie inferiori, una miopatia infiammatoria, miocardite, ischemia da ripercussione o un disturbo correlato a un evento ischemico, anoressia o cachessia derivante da o associata a cancro, affaticamento derivante da o associato a cancro, una malattia da riassorbimento osseo, e sindrome da attivazione dei mastociti.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

Figura 1 mostra un grafico che confronta le concentrazioni plasmatiche di ruxolitinib dopo la somministrazione di una singola dose di 25 mg a rilascio immediato o 25 mg di formulazione a rilascio prolungato in soggetti umani sani a digiuno.

Figura 2 mostra un grafico che confronta i soggetti rispondenti del volume della milza nello studio sulla formulazione a rilascio immediato COMFORT-I e nello studio a rilascio prolungato.

Figura 3 mostra un grafico che confronta i punteggi totali dei sintomi nello studio sulla formulazione a rilascio immediato COMFORT-I e nello studio a rilascio prolungato.

Figura 4 mostra un grafico che confronta le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di ruxolitinib in pazienti con MF a cui sono state somministrate formulazioni a rilascio immediato da 25 mg o a rilascio prolungato da 25 mg.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Forme di dosaggio a rilascio prolungato

La presente invenzione prevede, tra l'altro, una forma di dosaggio orale a rilascio prolungato comprendente almeno un ingrediente attivo che è ruxolitinib, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e almeno un formatore di matrice a rilascio prolungato che è idrossipropilmetilcellulosa, in cui detto ruxolitinib o un suo sale accettabile farmaceuticamente è presente in detta forma di dosaggio in una quantità da circa 10 a circa 60 mg come base libera, ed in cui detta idrossipropilmetilcellulosa è presente in detta forma di dosaggio in una quantità fino al 30% in peso; in cui la somministrazione di detta forma di dosaggio a un essere umano risulta in un rapporto tra la concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) e la concentrazione plasmatica di 12 ore media (C_{12h}) di ruxolitinib da 2 a 7 e un'emivita media ($t_{1/2}$) da circa 3,5 ore a circa 11 ore.

La forma di dosaggio è una forma di dosaggio orale a rilascio prolungato comprendente ruxolitinib, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, come ingrediente attivo. La forma di dosaggio contiene ruxolitinib, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in una quantità da circa 10 a circa 60 mg, da circa 10 a circa 40 mg, da circa 20 a circa 40 mg, o da circa 20 a circa 30 mg come base libera. In alcune realizzazioni, la forma di dosaggio contiene

circa 10 mg, circa 12,5 mg, circa 20 mg, circa 25 mg, circa 30 mg, circa 37,5 mg, circa 40 mg, circa 50 mg o circa 60 mg come base libera. In alcune realizzazioni, la forma di dosaggio contiene circa 25 mg di ruxolitinib come base libera. La frase "come base libera" indica che la quantità di ruxolitinib o del suo sale nella forma di dosaggio viene misurata in base al peso molecolare della sola base libera di ruxolitinib, anche quando l'ingrediente attivo effettivo è un sale di ruxolitinib avente un diverso peso molecolare rispetto alla base libera. Ad esempio, il fattore di conversione per il sale fosfato di ruxolitinib in base libera è 0,7575.

La struttura, la preparazione e la caratterizzazione di ruxolitinib e dei suoi sali accettabili farmaceuticamente sono descritti, ad es. in brevetto U.S.A. N. 7,598,257 e pubblicazione di brevetto U.S.A. N. 2008/032259. In alcune realizzazioni, l'ingrediente attivo è un sale accettabile farmaceuticamente di ruxolitinib, come il sale dell'acido maleico, il sale dell'acido solforico o il sale dell'acido fosforico. In alcune realizzazioni, l'ingrediente attivo è ruxolitinib fosfato (cioè sale di acido fosforico di ruxolitinib).

La forma di dosaggio dell'invenzione comprende una formulazione a rilascio prolungato di ruxolitinib, o un suo sale accettabile farmaceuticamente. Come usato nella presente, "rilascio prolungato" è usato come generalmente inteso nella tecnica e si riferisce a una formulazione progettata per rilasciare lentamente l'ingrediente attivo in un paziente dopo somministrazione orale e per mantenere un livello plasmatico sostanzialmente stabile, terapeuticamente efficace di ingrediente attivo in un periodo di tempo relativamente lungo, ad esempio da circa 8 a circa 24 ore o più.

Le forme di dosaggio dell'invenzione includono un formatore di matrice a rilascio prolungato che è idrossipropilmetilcellulosa. Esempi di formatori di matrici a rilascio prolungato includono eteri cellulosici come idrossipropilmetilcellulosa (HPMC, ipromellosa) che è un polimero ad alta viscosità. L'idrossipropilmetilcellulosa è presente nella forma di dosaggio in quantità fino al 30% in peso. Le forme di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione possono includere, per esempio, da circa 10 a circa 30%, da circa 15 a circa 25%, o da circa 18 a circa 24% in peso di idrossipropilmetilcellulosa(e). In alcune realizzazioni, la formulazione ha circa 20% in peso di una o più idrossipropilmetilcellulose. In altre realizzazioni, la formulazione ha circa 22% in peso di una o più idrossipropilmetilcellulose. Esempi di idrossipropilmetilcellulosa includono

Methocel K15M, Methocel K4M e Methocel K100LV.

Le forme di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione possono inoltre includere uno o più di cariche, agenti di scorrevolezza, disintegranti, leganti o lubrificanti come ingredienti inattivi. Le cariche possono essere presenti nelle formulazioni in una quantità da 0 a circa 85% in peso. In alcune realizzazioni, la formulazione ha da circa 50 a circa 80%, da circa 55 a circa 75%, o da circa 60 a circa 70% in peso di cariche. Esempi non limitativi di cariche includono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido 1500 e lattosio anidro, o loro combinazioni. In alcune realizzazioni, la carica comprende cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato o entrambi.

I lubrificanti possono essere presenti nelle forme di dosaggio dell'invenzione in una quantità da 0 a circa 5% in peso. Esempi non limitativi di lubrificanti includono magnesio stearato, acido stearico (stearina), olio idrogenato, polietilenglicole, sodio stearil fumarato e gliceril behenato. In alcune realizzazioni, le formulazioni includono magnesio stearato, acido stearico o entrambi.

Agenti di scorrevolezza possono essere presenti nelle forme di dosaggio dell'invenzione in una quantità da 0 a circa 5% in peso. Esempi non limitativi di agenti di scorrevolezza includono talco, biossido di silicio colloidale e amido di mais. In alcune realizzazioni, l'agente di scorrevolezza è biossido di silicio colloidale.

I disintegranti possono essere presenti nelle forme di dosaggio dell'invenzione in una quantità da 0 a circa 10% in peso. Esempi non limitativi di disintegranti includono croscarmellosa sodica, crospovidone, amido, cellulosa e idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione. La croscarmellosa sodica è un disintegrante preferito.

Gli agenti di rivestimento in pellicola possono essere presenti in una quantità da 0 a circa 5% in peso. Esempi illustrativi non limitativi di agenti di rivestimento in pellicola includono rivestimento a base di ipromellosa o alcol polivinilico con biossido di titanio, talco e opzionalmente coloranti disponibili in diversi sistemi di rivestimento completi disponibili in commercio.

In alcune realizzazioni, la forma di dosaggio dell'invenzione include una formulazione a rilascio prolungato comprendente circa 12,2% di ruxolitinib fosfato, circa 20% di idrossipropilmetilcellulosa, circa 64,3% di carica, circa 2,5% di lubrificante e circa 1% di agente di scorrevolezza, tutto in peso.

In alcune realizzazioni, la forma di dosaggio dell'invenzione include una formulazione a rilascio prolungato comprendente circa 12,2% di ruxolitinib fosfato, circa 22% di idrossipropilmetilcellulosa, circa 62,3% di carica, circa 2,5% di lubrificante e circa 1% di agente di scorrevolezza, tutto in peso.

In alcune realizzazioni, la forma di dosaggio dell'invenzione include una formulazione a rilascio prolungato come indicata di seguito.

Componente	Percentuale (% in peso)
Ruxolitinib fosfato	12,2
Cellulosa microcristallina, NF	22,0
Ipromellosa, USP (Methocel K15M)	4,0
Ipromellosa, USP (Methocel K4M)	16,0
Lattosio monoidrato, NF	42,3
Biossido di silicio colloidale, NF	1,0
Stearato di magnesio, NF	0,5
Acido stearico, NF	2,0

In alcune realizzazioni, la forma di dosaggio dell'invenzione include una formulazione a rilascio prolungato come indicata di seguito.

Componente	Percentuale (% in peso)
Ruxolitinib fosfato	12,2
Cellulosa microcristallina, NF	42,3
Ipromellosa, USP (Methocel K100LV)	10,0
Ipromellosa, USP (Methocel K4M)	12,0

Lattosio monoidrato, NF	20,0
Biossido di silicio colloidale, NF	1,0
Stearato di magnesio, NF	0,5
Acido stearico, NF	2,0

In alcune realizzazioni, la forma di dosaggio dell'invenzione include una formulazione a rilascio prolungato come indicata di seguito.

Componente	Percentuale (% in peso)
Ruxolitinib fosfato	12,2
Cellulosa microcristallina, NF	22,0 - 42,3
Ipromellosa, USP (Methocel K100LV)	0 - 10,0
Ipromellosa, USP (Methocel K15M)	0-4,0
Ipromellosa, USP (Methocel K4M)	12,0 - 16,0
Lattosio monoidrato, NF	20,0 - 42,3
Biossido di silicio colloidale, NF	1,0
Stearato di magnesio, NF	0,5
Acido stearico, NF	2,0

Come usato nella presente, il termine "forma di dosaggio" intende riferirsi a un'unità fisicamente distinta di formulazione a rilascio prolungato dell'invenzione da somministrare a un paziente. Forme di dosaggio illustrative includono compresse, *caplets*, capsule e simili, contenenti una qualsiasi delle formulazioni a rilascio prolungato qui descritte. Le forme di dosaggio possono inoltre includere rivestimenti, pigmenti o coloranti accettabili farmaceuticamente.

Le forme farmaceutiche dell'invenzione contengono una formulazione a rilascio prolungato che determina il rilascio relativamente lento di ruxolitinib una volta somministrato, caratterizzata da particolari parametri farmacocinetici differenti da quelli di una formulazione a rilascio immediato. La somministrazione della forma di dosaggio a un essere umano risulta in un rapporto tra la concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) e la concentrazione plasmatica a 12 ore media (C_{12h}) di ruxolitinib da 2 a 7 e un'emivita media ($t_{1/2}$) da circa 3,5 ore a circa 11 ore. Le forme di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione possono minimizzare picchi potenzialmente dannosi nelle concentrazioni plasmatiche del farmaco che sono associate a formulazioni a rilascio immediato, e possono aiutare a fornire livelli plasmatici di farmaco continui, stabili e terapeuticamente efficaci. Le forme di dosaggio dell'invenzione possono essere somministrate a un paziente umano secondo necessità per l'efficacia terapeutica contro la malattia da trattare, per esempio, una volta al giorno.

In alcune realizzazioni, le forme di dosaggio dell'invenzione vengono somministrate a pazienti a digiuno. Come usato nella presente, "a digiuno" significa, in riferimento a un paziente o soggetto umano, che il paziente o soggetto non ha ingerito cibo o bevande (eccetto l'acqua) per almeno 3 ore prima della somministrazione. In alcune realizzazioni, i pazienti sono a digiuno per almeno 10 ore prima della somministrazione.

In altre realizzazioni, le forme di dosaggio dell'invenzione vengono somministrate a pazienti o soggetti umani non a digiuno. La biodisponibilità di ruxolitinib è elevata (ad esempio, circa 70-80%) e non è stato osservato alcun effetto del cibo nelle forme farmaceutiche a rilascio immediato. Di conseguenza, si ritiene che la farmacocinetica di ruxolitinib somministrato come forma di dosaggio a rilascio prolungato non sarebbe significativamente diversa nei pazienti a digiuno e non a digiuno.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in una concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) di ruxolitinib di circa 700 nM o meno.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in una concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) di ruxolitinib di circa 600 nM o meno.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in una concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) di ruxolitinib di circa 500 nM o meno.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in una concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) di ruxolitinib di circa 400 nM o meno.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in una concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) di ruxolitinib da circa 200 a circa 700 nM.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in una concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) di ruxolitinib da circa 200 a circa 600 nM.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in una concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) di ruxolitinib da circa 300 a circa 500 nM.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in una concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) di ruxolitinib da circa 300 a circa 400 nM.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in un tempo medio per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) di ruxolitinib di circa 1,5 ore o più.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in un tempo medio per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) di ruxolitinib da circa 1,5 ore a circa 5 ore.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un

essere umano risulta in un tempo medio per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) di ruxolitinib da circa 2 ore a circa 4 ore.

La somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in un rapporto tra la concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) e la concentrazione plasmatica media a 12 ore (C_{12h}) di ruxolitinib di circa 2-7.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in un rapporto tra la concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) e la concentrazione plasmatica media a 12 ore (C_{12h}) di ruxolitinib di circa 2-6.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in un rapporto tra la concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) e la concentrazione plasmatica media a 12 ore (C_{12h}) di ruxolitinib di circa 2-5.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in un rapporto tra la concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) e la concentrazione plasmatica media a 12 ore (C_{12h}) di ruxolitinib di circa 2-4.

La somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in un'emivita media ($t_{1/2}$) da circa 3,5 ore a circa 11 ore.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in un'emivita media ($t_{1/2}$) da circa 4 ore a circa 8 ore.

In alcune realizzazioni, la somministrazione di una singola dose di una forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in una biodisponibilità media ($AUC_{0-\infty}$) di ruxolitinib di almeno circa 3000 nM*h.

In alcune realizzazioni, la somministrazione di una singola dose di una forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in una biodisponibilità media ($AUC_{0-\infty}$) di ruxolitinib di almeno circa 3500 nM*h.

In alcune realizzazioni, la somministrazione di una singola dose di una forma di dosaggio a rilascio prolungato

dell'invenzione a un essere umano risulta in una biodisponibilità media ($AUC_{0-\infty}$) di ruxolitinib da circa 3000 a circa 4000 nM*h.

In alcune realizzazioni, la somministrazione di una singola dose di una forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in una biodisponibilità media ($AUC_{0-\infty}$) di ruxolitinib da circa 3100 a circa 3800 nM*h.

In alcune realizzazioni, la forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione ha una biodisponibilità relativa media basata sull'AUC da circa 65% a circa 110% o da circa 75% a circa 95% rispetto a una formulazione a rilascio immediato comprendente la stessa quantità di ruxolitinib, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in pazienti. L'AUC può essere, ad esempio, $AUC_{0-\infty}$ (ad es. per una singola dose) o AUC_{0-t} dove t è un tempo specificato.

Come usato nella presente, "media" quando precede un valore farmacocinetico (ad esempio C_{max} media) rappresenta il valore medio aritmetico del valore farmacocinetico ricavato da una popolazione di pazienti, salvo diversa indicazione.

Come usato nella presente, " C_{max} " significa la concentrazione plasmatica massima osservata.

Come usato nella presente, " C_{12h} " si riferisce alla concentrazione plasmatica misurata a 12 ore dalla somministrazione.

Come usato nella presente, " T_{max} " si riferisce al momento in cui si osserva la concentrazione plasmatica massima.

Come usato nella presente, " $T_{1/2}$ " si riferisce al momento in cui la concentrazione plasmatica è la metà del massimo osservato.

Come usato nella presente, "AUC" si riferisce all'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo che è una misura della biodisponibilità totale.

Come usato nella presente, " $AUC_{0-\infty}$ " si riferisce all'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo estrapolata all'infinito.

Come usato nella presente, " AUC_{0-t} " si riferisce all'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo dal

tempo 0 all'ultimo punto temporale con una concentrazione plasmatica quantificabile, solitamente di circa 12-36 ore.

Come usato nella presente, "AUC_{0-τ}" si riferisce all'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo dal tempo 0 al momento della dose successiva.

Come usato nella presente, "Cl/F" si riferisce alla eliminazione orale.

Le forme di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione presentano alcuni vantaggi rispetto alle forme di dosaggio a rilascio immediato. Il mantenimento di livelli plasmatici stabili e terapeuticamente efficaci di ruxolitinib forniti dalle forme di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione consente un dosaggio ridotto, come la somministrazione solo una volta al giorno, rispetto a due o più per le forme a rilascio immediato. Il dosaggio ridotto può aiutare con la *compliance* dei pazienti nel loro regime di trattamento.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano risulta in un livello plasmatico terapeuticamente efficace di ruxolitinib per almeno circa 8 ore, almeno circa 10 ore, almeno circa 12 ore, almeno circa 18, o almeno circa 24 ore. In alcune realizzazioni, la forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione mantiene un livello plasmatico tra circa 75 e circa 500 nM per almeno circa 8 ore, almeno circa 12 ore o almeno circa 18 ore. In alcune realizzazioni, la forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione mantiene un livello plasmatico tra circa 100 e circa 400 nM per almeno circa 6 ore o almeno circa 8 ore.

Un vantaggio aggiuntivo della forma di dosaggio a rilascio prolungato (ad es., contenente 25 mg di ruxolitinib fosfato come base libera) include una riduzione degli effetti collaterali indesiderati correlati a trombocitopenia e anemia, pur mantenendo un'efficacia terapeutica paragonabile a un regime di dosaggio a rilascio immediato, ad es. 15 mg o 20 mg BID. Non era prevedibile che una formulazione a rilascio prolungato di ruxolitinib potesse sia mantenere l'efficacia terapeutica sia ridurre significativamente gli effetti collaterali indesiderati correlati alla trombocitopenia o alla riduzione dei livelli di emoglobina. Negli esempi vengono confrontati i dati clinici relativi all'efficacia e agli effetti collaterali nei pazienti con mielofibrosi per il dosaggio sia a rilascio prolungato che a rilascio immediato.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano una volta al giorno per almeno 16 settimane risulta in una diminuzione media della conta piastrinica media di base non superiore a circa $100 \times 10^9/L$, non più di circa $80 \times 10^9/L$, non più di circa $60 \times 10^9/L$, o non più di circa $40 \times 10^9/L$.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano una volta al giorno per almeno 16 settimane risulta in una diminuzione media della conta piastrinica media di base compresa tra circa $0 \times 10^9/L$ e circa $100 \times 10^9/L$, tra circa $30 \times 10^9/L$ e circa $80 \times 10^9/L$, o tra circa $50 \times 10^9/L$ e circa $70 \times 10^9/L$.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano una volta al giorno per almeno 16 settimane risulta in una diminuzione media dell'emoglobina media alla linea di base (Hgb) non superiore a circa 15 g/L, non superiore a circa 10 g/L, non più di circa 8 g/L o non più di circa 6 g/L.

In alcune realizzazioni, la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione a un essere umano una volta al giorno per almeno 16 settimane risulta in una diminuzione media dell'emoglobina basale media (Hgb) da circa 0 a circa 15 g/L, da circa 5 a circa 15 g/L, da circa 2 a circa 12 g/L, o da circa 5 a circa 12 g/L.

In alcune realizzazioni, la conta piastrinica e i livelli di emoglobina vengono misurati in pazienti che non hanno ricevuto trasfusioni di sangue durante il periodo di trattamento.

La conta piastrinica media alla linea di base e i livelli medi di emoglobina alla linea di base vengono in genere misurati prima dell'inizio del trattamento.

Si comprende che alcune caratteristiche dell'invenzione, che sono, per chiarezza, descritte nel contesto di realizzazioni separate, possono anche essere fornite in combinazione in un'unica realizzazione (mentre le realizzazioni sono destinate ad essere combinate come se scritte in forma multi-dipendente). Viceversa, varie caratteristiche dell'invenzione che vengono, per brevità, descritte nell'ambito di un'unica realizzazione, possono anche essere fornite separatamente o in una qualsiasi opportuna sottocombinazione.

Metodi

La forma di dosaggio orale a rilascio prolungato della presente invenzione può essere usata nei metodi di trattamento di una malattia o disturbo associato a JAK in un individuo (ad esempio, paziente) somministrando all'individuo che necessita di tale trattamento una forma di dosaggio a rilascio prolungato della presente invenzione. Un altro aspetto della presente invenzione riguarda una forma di dosaggio della presente invenzione per l'uso nel trattamento di una malattia associata all'attività di JAK, in cui detta malattia è scelta tra una malattia autoimmune, una malattia della pelle, rigetto di allotrapianto, malattia del trapianto contro l'ospite, sclerosi multipla, artrite reumatoide, artrite giovanile, diabete di tipo I, lupus, malattia infiammatoria intestinale, morbo di Crohn, miastenia grave, nefropatie da immunoglobuline, miocardite, malattia autoimmune della tiroide, una malattia virale, virus di Epstein Barr (EBV), epatite B, epatite C, HIV, HTLV 1, virus varicella-zoster (VZV), virus del papilloma umano (HPV), cancro, una malattia mieloproliferativa, una malattia infiammatoria, una malattia infiammatoria dell'occhio, irite, uveite, sclerite, congiuntivite, una malattia infiammatoria delle vie respiratorie, una malattia infiammatoria delle vie respiratorie superiori, una malattia infiammatoria delle vie respiratorie inferiori, una miopatia infiammatoria, miocardite, ischemia da riperfusione, o un disturbo correlato a un evento ischemico, anoressia o cachessia derivante da o associata a cancro, affaticamento derivante da o associata a cancro, una malattia da riassorbimento osseo, e sindrome da attivazione dei mastociti.

Una malattia associata a JAK può includere qualsiasi malattia, disturbo o condizione direttamente o indirettamente collegata all'espressione o all'attività di JAK, inclusa la sovraespressione e/o livelli di attività anormali. Una malattia associata a JAK può anche includere qualsiasi malattia, disturbo o condizione che può essere prevenuta, migliorata o curata modulando l'attività di JAK.

Esempi di malattie associate a JAK includono malattie che coinvolgono il sistema immunitario compreso, per esempio, rigetto di trapianto d'organo (per esempio rigetto di allotrapianto e malattia del trapianto contro ospite).

Altri esempi di malattie associate a JAK includono malattie autoimmuni come sclerosi multipla, artrite reumatoide, artrite giovanile, artrite psoriasica, diabete di tipo I, lupus, psoriasi, malattie infiammatorie intestinali, colite ulcerosa, morbo di Crohn, miastenia grave, nefropatie da immunoglobuline, miocardite,

malattie autoimmuni della tiroide, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e simili. In alcune realizzazioni, la malattia autoimmune è una malattia cutanea bollosa autoimmune come il pemfigo volgare (PV) o il pemfigoide bolloso (BP).

Altri esempi di malattie associate a JAK includono condizioni allergiche come asma, allergie alimentari, dermatite eczematosa, dermatite da contatto, dermatite atopica (eczema atopico) e rinite. Altri esempi di malattie associate a JAK includono malattie virali come il virus Epstein Barr (EBV), epatite B, epatite C, HIV, HTLV 1, virus varicella-zoster (VZV) e virus del papilloma umano (HPV).

Altri esempi di malattia associata a JAK includono malattie associate al ricambio della cartilagine, ad esempio, artrite gottosa, artrite settica o infettiva, artrite reattiva, distrofia simpatica riflessa, algodistrofia, sindrome di Tietze, atropatia costale, osteoartrite deformante endemica, malattia di Mseleni, malattia di Handigodu, degenerazione derivante da fibromialgia, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia o spondilite anchilosante.

Altri esempi di malattia associata a JAK includono malformazioni congenite della cartilagine, tra cui la condrolisi ereditaria, le condrodiplosie e le pseudocondrodiplosie (ad es., microtia, enotia e condrodiplosia metafisaria).

Altri esempi di malattie o condizioni associate a JAK includono disturbi della pelle come psoriasi (ad esempio psoriasi volgare), dermatite atopica, eruzioni cutanee, irritazione cutanea, sensibilizzazione cutanea (*ad es.*, dermatite da contatto o dermatite allergica da contatto). Ad esempio, alcune sostanze, inclusi alcuni prodotti farmaceutici, se applicate localmente possono causare sensibilizzazione cutanea. In alcune realizzazioni, la co-somministrazione o la somministrazione sequenziale di almeno un inibitore di JAK dell'invenzione insieme all'agente che causa una sensibilizzazione indesiderata può essere utile nel trattamento di tale sensibilizzazione o dermatite indesiderata. In alcune realizzazioni, il disturbo della pelle viene trattato mediante somministrazione topica di almeno un inibitore di JAK dell'invenzione.

In altre realizzazioni, la malattia associata a JAK è il cancro, compresi quelli caratterizzati da tumori solidi (*ad es.*, cancro della prostata, cancro renale, cancro epatico, cancro pancreatico, cancro gastrico, cancro mammario, cancro polmonare, cancri della testa e del collo, cancro tiroideo, glioblastoma, sarcoma di Kaposi, morbo di

Castleman, leiomiomasarcoma uterino, melanoma ecc.), tumori ematologici (*ad es.*, linfoma, leucemia come la leucemia linfoblastica acuta (ALL), leucemia mieloide acuta (AML) o mieloma multiplo) e cancro della pelle come il linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) e il linfoma cutaneo a cellule B. Esempi di CTCL includono la sindrome di Sezary e la micosi fungoide.

Gli inibitori di JAK qui descritti, o in combinazione con altri inibitori di JAK, come quelli riportati in U.S. Ser. No. 11/637,545 possono essere usati per trattare cancri associati all'infiammazione. In alcune realizzazioni, il cancro è associato a malattia infiammatoria intestinale. In alcune realizzazioni, la malattia infiammatoria intestinale è la colite ulcerosa. In alcune realizzazioni, la malattia infiammatoria intestinale è la malattia di Crohn. In alcune realizzazioni, il cancro associato all'infiammazione è cancro associato a colite. In alcune realizzazioni, il cancro associato ad infiammazione è cancro del colon o cancro del colon-retto. In alcune realizzazioni, il cancro è cancro gastrico, tumore carcinoide gastrointestinale, tumore stromale gastrointestinale (GIST), adenocarcinoma, cancro dell'intestino tenue, o cancro del retto.

Le malattie associate a JAK possono inoltre includere quelle caratterizzate dall'espressione di: mutanti di JAK2 come quelli che hanno almeno una mutazione nel dominio di pseudo-chinasi (*ad es.*, JAK2V617F); mutanti di JAK2 aventi almeno una mutazione al di fuori del dominio di pseudo-chinasi; mutanti di JAK1; mutanti di JAK3; mutanti del recettore dell'eritropoietina (EPOR); o espressione deregolata di CRLF2.

Le malattie associate a JAK possono inoltre includere disordini mieloproliferativi (MPD) come policitemia vera (PV), trombocitemia essenziale (ET), mielofibrosi primaria (PMF), leucemia mieloide cronica (CML), leucemia mielomonocitica cronica (CMML), sindrome ipereosinofila (HES), malattia sistemica dei mastociti (SMCD) e simili. In alcune realizzazioni, il disturbo mieloproliferativo è la mielofibrosi (ad esempio, mielofibrosi primaria (PMF) o mielofibrosi post-policitemia vera/trombocitemia essenziale (Post-PV/ET MF)). In alcune realizzazioni, il disturbo mieloproliferativo è la mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (MF post-ET). In alcune realizzazioni, il disturbo mieloproliferativo è la mielofibrosi post-policitemia vera (MF post-PV).

In alcune realizzazioni, la formulazione a rilascio prolungato e le forme di dosaggio qui descritte possono essere usate per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare.

In alcune realizzazioni, la formulazione a rilascio prolungato e le forme di dosaggio qui descritte possono essere usate per trattare la sindrome di attivazione dei mastociti.

La forma di dosaggio della presente invenzione può essere usata in un metodo per trattare gli effetti collaterali dermatologici di altri prodotti farmaceutici mediante somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione. Ad esempio, numerosi agenti farmaceutici provocano reazioni allergiche indesiderate che possono manifestarsi come eruzioni cutanee acneiformi o dermatiti correlate. Esempi di agenti farmaceutici che hanno tali effetti collaterali indesiderati includono farmaci antitumorali come gefitinib, cetuximab, erlotinib e simili. La forma di dosaggio dell'invenzione può essere somministrata in combinazione con (ad esempio, simultaneamente o in sequenza) l'agente farmaceutico avente l'effetto collaterale dermatologico indesiderabile.

Altre malattie associate a JAK includono l'infiammazione e malattie infiammatorie. Esempi di malattie infiammatorie includono la sarcoidosi, le malattie infiammatorie dell'occhio (*ad es.*, irite, uveite, sclerite, congiuntivite o malattie correlate), malattie infiammatorie delle vie respiratorie (*ad es.*, del tratto respiratorio superiore incluso il naso e i seni paranasali come rinite o sinusite, o del tratto respiratorio inferiore incluse bronchite, malattia polmonare ostruttiva cronica e simili), miopatia infiammatoria come miocardite e altre malattie infiammatorie. In alcune realizzazioni, la malattia infiammatoria dell'occhio è la blefarite.

Le forme di dosaggio a rilascio prolungato qui contenute possono inoltre essere usate per trattare lesioni da ischemia da ripercussione o una malattia o condizione correlata a un evento ischemico infiammatorio come ictus o arresto cardiaco. Le forme di dosaggio a rilascio prolungato qui descritte possono inoltre essere usate per trattare lo stato di malattia indotto da endotossine (ad esempio, complicazioni dopo un intervento chirurgico di bypass o stati di endotossine croniche che contribuiscono all'insufficienza cardiaca cronica). Le forme di dosaggio a rilascio prolungato qui descritte possono inoltre essere usate per trattare anoressia, cachessia o affaticamento come quello risultante o associato al cancro. Le forme di dosaggio a rilascio prolungato qui descritte possono essere inoltre usate per trattare restenosi, sclerodermite o fibrosi. Le forme di dosaggio a rilascio prolungato qui descritte possono inoltre essere usate per trattare condizioni associate a ipossia o astrogliosi come, ad esempio, retinopatia diabetica, cancro o neurodegenerazione. Vedi, ad es. Dudley, AC et al. *Biochem. J.* 2005, 390 (Pt 2):

427-36 e Sriram, K. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2. Le forme di dosaggio a rilascio prolungato qui descritte possono essere usate per trattare la malattia di Alzheimer.

Le forme di dosaggio a rilascio prolungato qui descritte possono inoltre essere usate per trattare altre malattie infiammatorie come la sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) e lo shock settico.

Le forme di dosaggio a rilascio prolungato qui descritte possono inoltre essere usate per trattare la gotta e l'aumento delle dimensioni della prostata dovute, ad esempio, ad ipertrofia prostatica benigna o ad iperplasia prostatica benigna.

Altre malattie associate a JAK includono malattie da riassorbimento osseo come osteoporosi, osteoartrite. Il riassorbimento osseo può anche essere associato ad altre condizioni come squilibrio ormonale e/o terapia ormonale, malattie autoimmuni (ad es. sarcoidosi ossea) o cancro (ad es. mieloma). La riduzione del riassorbimento osseo dovuta agli inibitori di JAK può essere di circa 10%, circa 20%, circa 30%, circa 40%, circa 50%, circa 60%, circa 70%, circa 80% o circa 90%.

In alcune realizzazioni, le forme di dosaggio a rilascio prolungato qui descritte possono essere inoltre usate per trattare un disturbo da occhio secco. Come usato nella presente, "disturbo da occhio secco" intende comprendere gli stati patologici riassunti in un recente rapporto ufficiale del Dry Eye Workshop (DEWS), che ha definito l'occhio secco come "una malattia multifattoriale delle lacrime e della superficie oculare che provoca sintomi di disagio, disturbi visivi e instabilità del film lacrimale con potenziale danno alla superficie oculare. È accompagnato da un aumento dell'osmolarità del film lacrimale e da un'infiammazione della superficie oculare. 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 aprile 2007. In alcune realizzazioni, il disturbo dell'occhio secco è scelto tra occhio secco con deficit di lacrime acquose (ADDE) o disturbo dell'occhio secco da evaporazione, o loro combinazioni appropriate. In alcune realizzazioni, il disturbo dell'occhio secco è la sindrome dell'occhio secco di Sjogren (SSDE). In alcune realizzazioni, il disturbo dell'occhio secco è la sindrome dell'occhio secco non di Sjogren (NSSDE).

La forma di dosaggio può essere usata in un metodo di trattamento di congiuntivite, uveite (inclusa uveite

cronica), corioidite, retinite, ciclite, sclerite, episclerite o irite; trattamento dell'infiammazione o del dolore correlato al trapianto di cornea, LASIK (cheratomileusi in situ assistita da laser), cheratectomia fotorefrattiva o LASEK (cheratomileusi subepiteliale assistita da laser); inibizione della perdita dell'acuità visiva correlata al trapianto di cornea, LASIK, cheratectomia fotorefrattiva o LASEK; o inibizione del rigetto del trapianto in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto dell'invenzione, o di un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Inoltre, le forme di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione, opzionalmente in combinazione con altri inibitori di JAK come quelli riportati in U.S. Ser. No. 11/637,545, possono essere usate per trattare disfunzione respiratoria o insufficienza associata a infezioni virali, come l'influenza e la SARS.

Come usato nella presente, il termine "individuo", "soggetto" o "paziente" si riferisce a un essere umano, che può essere a digiuno o non a digiuno quando viene somministrata la forma di dosaggio dell'invenzione.

Come usato nella presente, il termine "accettabile farmaceuticamente" si riferisce a quei composti, materiali, composizioni e/o forme di dosaggio che sono, nell'ambito di un ponderato giudizio medico, adatti al contatto con l'uomo senza eccessiva tossicità, irritazione, risposta allergica e altre complicazioni problematiche commisurate a un ragionevole rapporto rischio/beneficio.

Come usato nella presente, il termine "trattare" o "trattamento" si riferisce a uno o più di (1) prevenire la malattia; per esempio, prevenire una malattia, una condizione o un disturbo in un individuo che può essere predisposto alla malattia, condizione o disturbo ma non manifesta o non manifesta ancora la patologia o la sintomatologia della malattia; (2) inibire la malattia; per esempio, inibire una malattia, condizione o disturbo in un individuo che sta vivendo o manifestando la patologia o la sintomatologia della malattia, condizione o disturbo (cioè, arrestare l'ulteriore sviluppo della patologia e/o della sintomatologia); e (3) migliorare la malattia; per esempio, migliorare una malattia, condizione o disturbo in un individuo che sta vivendo o manifestando la patologia o la sintomatologia della malattia, condizione o disturbo (cioè, invertire la patologia e/o la sintomatologia) come diminuire la gravità della malattia.

Terapie combinate

Uno o più agenti farmaceutici aggiuntivi come, ad esempio, chemioterapici, agenti antinfiammatori, steroidi, immunosoppressori, nonché inibitori di Bcr-Abl, Flt-3, RAF e FAK chinasi come, ad esempio, quelli descritti in WO 2006/056399, o altri agenti possono essere usati in combinazione con le forme di dosaggio a rilascio prolungato descritte nella presente per il trattamento di malattie, disturbi o condizioni associate a JAK. Gli uno o più agenti farmaceutici aggiuntivi possono essere somministrati a un paziente simultaneamente o in sequenza.

Esempi di chemioterapici includono inibitori del proteasoma (*ad es.*, bortezomib), talidomide, revlimid e agenti che danneggiano il DNA come melfalan, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, etoposide, carmustina e simili.

Steroidi illustrativi includono i corticosteroidi come il desametasone o il prednisone.

Esempi di inibitori di Bcr-Abl includono i composti, e i loro sali accettabili farmaceuticamente, dei generi e delle specie descritti in Brevetto U.S.A. N. 5,521,184, WO 04/005281, e U.S. Ser. No. 60/578,491.

Esempi di inibitori di Flt-3 adatti includono composti e i loro sali accettabili farmaceuticamente, come descritti in WO 03/037347, WO 03/099771, e WO 04/046120.

Esempi di inibitori di RAF adatti includono composti e i loro sali accettabili farmaceuticamente, come descritti in WO 00/09495 e WO 05/028444.

Esempi di inibitori di FAK adatti includono composti e i loro sali accettabili farmaceuticamente, come descritti in WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, e WO 01/014402.

In alcune realizzazioni, le forme di dosaggio dell'invenzione possono essere usate in combinazione con uno o più di altri inibitori di chinasi incluso imatinib, in particolare per il trattamento di pazienti resistenti a imatinib o altri inibitori di chinasi.

In alcune realizzazioni, le forme di dosaggio dell'invenzione possono essere usate in combinazione con un chemioterapico nel trattamento del cancro, come il mieloma multiplo, e possono migliorare la risposta al trattamento rispetto alla risposta al solo agente chemioterapico, senza peggioramento dei suoi effetti tossici.

Esempi di agenti farmaceutici aggiuntivi usati nel trattamento del mieloma multiplo, ad esempio, possono includere, senza limitazione, melfalan, melfalan più prednisone [MP], doxorubicina, desametasone e Velcade

(bortezomib). Altri agenti aggiuntivi usati nel trattamento del mieloma multiplo includono inibitori della chinasi Bcr-Abl, Flt-3, RAF e FAK. Gli effetti additivi o sinergici sono risultati desiderabili della combinazione di un inibitore di JAK della presente invenzione con un agente aggiuntivo. Inoltre, la resistenza delle cellule di mieloma multiplo ad agenti come il desametasone può essere reversibile dopo trattamento con un inibitore di JAK della presente invenzione. Gli agenti possono essere combinati con i presenti composti in una forma di dosaggio singola o continua, oppure gli agenti possono essere somministrati simultaneamente o in sequenza come forme di dosaggio separate.

In alcune realizzazioni, un corticosteroide come desametasone viene somministrato a un paziente in combinazione con almeno un inibitore di JAK in cui il desametasone viene somministrato in modo intermittente anziché continuo.

In alcune altre realizzazioni, combinazioni di forme di dosaggio a rilascio prolungato con altri agenti terapeutici possono essere somministrate a un paziente prima, durante e/o dopo un trapianto di midollo osseo o di cellule staminali.

In alcune realizzazioni, l'agente terapeutico aggiuntivo è fluocinolone acetonide (Retisert®), o rimexolone (AL-2178, Vexol, Alcon).

In alcune realizzazioni, l'agente terapeutico aggiuntivo è la ciclosporina (Restasis®).

In alcune realizzazioni, l'agente terapeutico aggiuntivo è un corticosteroide. In alcune realizzazioni, il corticosteroide è triamcinolone, desametasone, fluocinolone, cortisone, prednisolone o flumetolone.

In alcune realizzazioni, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), ialuronato di sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterone, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sodico (Senju-Ista), gefarnate (Santen), acido 15-(s)-idrossieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), ossitettraciclina (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-diidrossi-5-[6-[(3-iodofenil)metilammino]purin-9-il]-N-metil-ossolano-2-carbamile, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103

(Agentis), RX-10045 (analogo sintetico della resolvina, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazone (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritina (Senju), rebamipide (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania e Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), loteprednol etabonate, rituximab, diquafosol tetrasodio (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), deidroepiandrosterone, anakinra, efalizumab, micofenolato sodico, etanercept (Embrel®), idrossiclorochina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), actemra, gemcitabina, oxaliplatino, L-asparaginasi o talidomide.

In alcune realizzazioni, l'agente terapeutico aggiuntivo è un agente anti-angiogenico, agonista colinergico, modulatore del recettore TRP-1, un calcio-antagonista, un secretagogo di mucina, stimolante MUC1, un inibitore della calcineurina, un corticosteroide, un agonista del recettore P2Y2, un agonista del recettore muscarinico, un inibitore di mTOR, un altro inibitore di JAK, inibitore della chinasi Bcr-Abl, inibitore della chinasi Flt-3, inibitore della chinasi RAF e inibitore della chinasi FAK come, per esempio, quelli descritti in WO 2006/056399, che è qui incorporato per riferimento nella sua interezza. In alcune realizzazioni, l'agente terapeutico aggiuntivo è un derivato della tetraciclina (ad esempio, minociclina o doxiciclina). In alcune realizzazioni, l'agente terapeutico aggiuntivo si lega a FKBP12.

In alcune realizzazioni, l'agente terapeutico aggiuntivo è un agente alchilante o un agente di reticolazione del DNA; un agente anti-metabolita/demetilante (ad es. 5-fluorouracile, capecitabina o azacitidina); una terapia anti-ormonale (ad es. antagonisti del recettore ormonale, SERM o inibitore dell'aromatasi); un inibitore mitotico (ad esempio vincristina o paclitaxel); un inibitore della topoisomerasi (I o II) (ad esempio mitoxantrone e irinotecan); un induttore apoptotico (ad es. ABT-737); una terapia con acido nucleico (ad esempio antisenso o RNAi); ligandi dei recettori nucleari (ad es. agonisti e/o antagonisti: acido tutto-trans retinoico o bexarotene); agenti di indirizzamento epigenetico come inibitori dell'istone deacetilasi (ad es. vorinostat), agenti ipometilanti (ad es. decitabina); regolatori della stabilità proteica come inibitori di Hsp90, ubiquitina e/o ubiquitina come molecole coniuganti o deconiuganti; o un inibitore dell'EGFR (erlotinib).

In alcune realizzazioni, l'agente(i) terapeutico aggiuntivo è/sono colliri emollienti (noti anche come "lacrime

artificiali"), che includono, ma non sono limitati a, composizioni contenenti alcol polivinilico, idrossipropilmetilcellulosa, glicerina, glicole polietilenico (ad esempio PEG400), o carbossimetilcellulosa. Le lacrime artificiali possono aiutare nel trattamento dell'occhio secco compensando la ridotta capacità di umidificazione e lubrificazione del film lacrimale. In alcune realizzazioni, l'agente terapeutico aggiuntivo è un farmaco mucolitico, come N-acetilcisteina, che può interagire con le mucoproteine e, quindi, diminuire la viscosità del film lacrimale.

In alcune realizzazioni, l'agente terapeutico aggiuntivo include un agente antibiotico, antivirale, antimicotico, anestetico, antinfiammatorio inclusi antiinfiammatori steroidei e non steroidei e agenti antiallergici. Esempi di medicinali adatti includono aminoglicosidi come amikacina, gentamicina, tobramicina, streptomina, netilmicina e kanamicina; fluorochinoloni come ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina ed enoxacina; naftiridina; solfonammidi; polimixina; cloramfenicolo; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetracicline; rifampicina e suoi derivati ("rifampine"); cicloserina; beta-lattamici; cefalosporine; anfotericine; fluconazolo; flucitosina; natamicina; miconazolo; ketoconazolo; corticosteroidi; diclofenac; flurbiprofene; ketorolac; suprofen; cromoglicato; iodossamide; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiotico azalidico.

L'invenzione verrà descritta in maggior dettaglio mediante esempi specifici. I seguenti esempi sono offerti a scopo illustrativo e non intendono limitare l'invenzione in alcun modo. Gli esperti nella tecnica riconosceranno facilmente una varietà di parametri non critici che possono essere cambiati o modificati per fornire essenzialmente gli stessi risultati.

ESEMPI

Esempio 1

Formulazioni a rilascio prolungato e a rilascio immediato di Ruxolitinib fosfato

Formulazione SR-2

Una formulazione a rilascio prolungato da 25 mg di ruxolitinib fosfato è stata preparata secondo il seguente protocollo. I componenti della formulazione sono forniti nella Tabella 1a. Le percentuali sono in peso.

Tabella 1a

Componente	Funzione	Percentuale
Ruxolitinib fosfato ^a	principio attivo	12,2
Cellulosa microcristallina, NF	riempitivo	22,0
Ipromellosa, USP (Methocel K15M)	Formatore di matrice a rilascio prolungato	4,0
Ipromellosa, USP (Methocel K4M)	Formatore di matrice a rilascio prolungato	16,0
Lattosio monoidrato, NF	riempitivo	42,3
Biossido di silicio colloidale, NF	agente di scorrevolezza	1,0
Stearato di magnesio, NF	Lubrificante	0,5
Acido stearico, NF	Lubrificante	2,0
Totale		100

^aCome base libera, il fattore di conversione per il sale fosfato in base libera è 0,7575.

Protocollo

Passaggio 1. Aggiungere cellulosa microcristallina, ruxolitinib fosfato, lattosio monoidrato e ipromellose ad una mescolatrice adatta e mescolare.

Passaggio 2. Trasferire la miscela dal passaggio 1 a un granulatore adatto e mescolare.

Passaggio 3. Aggiungere acqua purificata durante la miscelazione.

Passaggio 4. Setacciare i granuli bagnati dal passaggio 3.

Passaggio 5. Trasferire i granuli dal passaggio 4 in un essiccatore adatto ed essiccare fino a quando il LOD è non superiore al 3%.

Passaggio 6. Setacciare i granuli dal passaggio 5.

Passaggio 7. Mescolare biossido di silicio colloidale con i granuli nel passaggio 6 in una mescolatrice adatta.

Passaggio 8. Mescolare acido stearico e stearato di magnesio con la miscela nel passaggio 7 e continuare a mescolare.

Passaggio 9. Comprimere la miscela finale nel passaggio 8 in una pressa rotativa adatta.

Formulazione SR-1

Una formulazione a rilascio prolungato alternativa da 25 mg di ruxolitinib fosfato è stata preparata come descritto di seguito. I componenti della formulazione sono forniti nella Tabella 1b. Le percentuali sono in peso.

Tabella 1b

Componente	Funzione	Percentuale
Ruxolitinib fosfato ^a	principio attivo	12,2
Cellulosa microcristallina, NF	riempitivo	42,3
Ipromellosa, USP (Methocel K100LV)	Formatore di matrice a rilascio prolungato	10,0
Ipromellosa, USP (Methocel K4M)	Formatore di matrice a rilascio prolungato	12,0
Lattosio monoidrato, NF	riempitivo	20,0
Biossido di silicio colloidale, NF	agente di scorrevolezza	1,0
Stearato di magnesio, NF	Lubrificante	0,5
Acido stearico, NF	Lubrificante	2,0
Totale		100

^aCome base libera, il fattore di conversione per il sale fosfato in base libera è 0,7575.

Protocollo

Passaggio 1. Aggiungere cellulosa microcristallina, ruxolitinib fosfato, lattosio monoidrato e ipromellose ad una mescolatrice adatta e mescolare.

Passaggio 2. Trasferire la miscela dal passaggio 1 a un granulatore adatto e mescolare.

Passaggio 3. Aggiungere acqua purificata durante la miscelazione.

Passaggio 4. Setacciare i granuli bagnati dal passaggio 3.

Passaggio 5. Trasferire i granuli dal passaggio 4 in un essiccatore adatto ed essiccare fino a quando il LOD è non superiore al 3%.

Passaggio 6. Setacciare i granuli dal passaggio 5.

Passaggio 7. Mescolare il biossido di silicio colloidale con i granuli al passaggio 6 in una mescolatrice adatta.

Passaggio 8. Mescolare acido stearico e stearato di magnesio con la miscela nel passaggio 7 e continuare a mescolare.

Passaggio 9. Comprimerne la miscela finale nel passaggio 8 in una pressa rotativa adatta.

Formulazione C - Rilascio immediato

Le forme farmaceutiche a rilascio immediato di ruxolitinib fosfato possono essere ottenute commercialmente in dosi da 5, 10, 15, 20 e 25 mg come prodotto farmaceutico Jakafi® (ruxolitinib fosfato (compresse)) (n. NDA N202192). Le forme di dosaggio disponibili in commercio sono le stesse usate negli studi di Fase 3 COMFORT-1 e COMFORT-II.

Esempio 2

Studio di biodisponibilità della formulazione a rilascio prolungato

Uno studio di biodisponibilità relativa delle formulazioni a rilascio prolungato e immediato di ruxolitinib fosfato è stato condotto in volontari adulti sani. Ai soggetti a digiuno è stata somministrata una singola dose orale di formulazione a rilascio immediato (25 mg, vedere Esempio 1) o una singola dose orale di formulazione a rilascio prolungato (25 mg, vedere Esempio 1). Le concentrazioni plasmatiche di ruxolitinib sono state misurate e confrontate nella Figura 1. La Tabella 2a fornisce dati comparativi di farmacocinetica (PK).

Tabella 2a*

Trattamento	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±332 1060	0 ,94±0,46 0,86	45,6±38,1 32,1	40±24 33	2,8±0,72 2,7	4340±1990 3930	4350±1990 3940	22,8±10,3 20,7
25 mg SR-1	8	333±76,1 325	2,4±0,98 2,2	121±46,8 114	3,0±1,0 2,9	5,3±1,8 5,1	3110±840 3020	3180±864 3090	27,2±6,72 26,4
25 mg SR-2	8	394±126 377	2,9±1,6 2,5	104±43,2 96,5	4,7±3,1 3,9	6,1±2,1 5,8	3520±1260 3330	3740±1400 3520	24,6±9,02 23,2
Valori P da un ANOVA incrociato di dati trasformati a logaritmo									
		<0,0001	0,0003	--	--	<0,0001	0,040	0,070	0,070
Biodisponibilità relativa in media geometrica e 90% CI (riferimento = IR)									
SR-1 vs, IR			30,4% 25,4- 36,4%				74,7% 62,2-89,7%	76,2% 63,1-92,0%	
SR-2 vs, IR			35,2% 29,5- 42,2%				82,5% 68,7-99,1%	86,7% 71,8-105%	

*I valori PK sono forniti come media ± SD e media geometrica

Descrizione dello studio di biodisponibilità

Questo studio è stato condotto per valutare le prestazioni farmacocinetiche di due formulazioni a rilascio prolungato (SR) di ruxolitinib fosfato rispetto alle compresse a rilascio immediato (IR) di ruxolitinib fosfato. Lo studio è stato condotto come uno studio di 3 periodi in cui ogni soggetto ha ricevuto le compresse IR, le compresse SR-1 e le compresse SR-2, tutte a digiuno. Tutti i trattamenti sono stati somministrati come dose singola in una compressa. Nove soggetti sani arruolati in questo studio hanno ricevuto compresse IR nel Periodo

1 e 8 soggetti che hanno continuato lo studio sono stati randomizzati in 2 sequenze per ricevere compresse SR-1 e SR-2 nel Periodo 2 e nel Periodo 3.

I 9 soggetti arruolati nello studio hanno ricevuto una singola dose di compresse IR, compresse SR-1 e compresse SR-2, secondo il programma di randomizzazione (vedere Tabella 2b). Il dosaggio è stato somministrato per via orale dopo almeno 10 ore di digiuno notturno e un pasto standardizzato è stato servito circa 3 ore dopo la somministrazione. Tra i periodi di trattamento è stato istituito un periodo di eliminazione di 7 giorni (non meno di 5 giorni).

Campioni di sangue per la determinazione delle concentrazioni plasmatiche di ruxolitinib sono stati raccolti a 0, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24 e 36 ore dopo la somministrazione usando provette Vacutainer® a tappo Lavanda (K2EDTA). Non sono stati raccolti campioni per la determinazione delle concentrazioni urinarie di ruxolitinib.

Tabella 2b. Programma di randomizzazione per lo studio

Sequenza	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Soggetto
1	25 mg IR compressa a digiuno	25 mg SR-1 compressa a digiuno	25 mg SR-2 compressa a digiuno	102*, 103, 106, 107, 109
2	25 mg IR compressa a digiuno	25 mg SR-2 compressa a digiuno	25 mg SR-1 compressa a digiuno	101, 104, 105, 108

*Il soggetto si è ritirato dallo studio prima dell'inizio del Periodo 2

Campioni di plasma e urina sono stati spediti a Incyte Corporation per la determinazione delle concentrazioni di ruxolitinib. I campioni di plasma sono stati analizzati con metodi convalidati, GLP, LC/MS/MS con un intervallo lineare da 1 a 1000 nM.

Tutti i campioni di sangue PK sono stati raccolti entro 5 minuti dall'orario programmato e pertanto per tutte le analisi farmacocinetiche sono stati usati i tempi di programmazione relativi all'ora di somministrazione della dose.

Sono stati usati metodi farmacocinetici standard non compartimentali per analizzare i dati sulla concentrazione plasmatica di ruxolitinib usando Phoenix WinNonlin versione 6.0 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Quindi, C_{max} e T_{max} sono stati presi direttamente dai dati sulla concentrazione plasmatica osservati. Il tempo di ritardo di assorbimento (T_{lag}) è stato definito come il tempo di campionamento immediatamente precedente a quello corrispondente alla prima concentrazione misurabile (diversa da zero). La costante di velocità di disposizione di fase terminale (λ_z) è stata stimata usando una regressione log-lineare dei dati di concentrazione nella fase di disposizione terminale, e $t_{1/2}$ è stato stimato come $\ln(2)/\lambda_z$. AUC_{0-t} è stata stimata usando la regola trapezoidale lineare per concentrazioni crescenti e la regola log-trapezoidale per concentrazioni decrescenti, e l' $AUC_{0-\infty}$ totale è stato calcolato come $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$. La *clearance* della dose orale (Cl/F) è stata stimata come $Dose/AUC_{0-\infty}$, e il volume di distribuzione della fase terminale (V_z/F) è stato stimato come $Dose/[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$. I parametri farmacocinetici trasformati in logaritmo sono stati confrontati tra i trattamenti usando un'ANOVA a 2 fattori con il fattore fisso per il trattamento e il fattore casuale per il soggetto. La biodisponibilità relativa della somministrazione a digiuno delle formulazioni SR (trattamenti di prova) rispetto alla somministrazione a digiuno delle compresse IR (trattamento di riferimento) è stata stimata usando la media geometrica della biodisponibilità relativa e gli intervalli di confidenza del 90% per C_{max} , AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$, che sono stati calcolati dalle medie corrette (medie ai minimi quadrati) dall'ANOVA. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite usando SAS versione 9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Esempio 3

Sperimentazione clinica a rilascio prolungato

Uno studio clinico di fase 2 è stato condotto in pazienti con mielofibrosi (MF). Sono stati arruolati un totale di 41 soggetti e alla linea di base sono stati ottenuti il volume della milza e i punteggi totali dei sintomi. Compresse di formulazione a rilascio prolungato SR-2 (si veda l'Esempio 1) sono state somministrate a pazienti a digiuno. Tutti i pazienti sono stati trattati con dosi di 25 mg una volta al giorno per 8 settimane. Dopo 8 settimane, a seconda della risposta clinica, allo sperimentatore è stato permesso di (a) mantenere la stessa dose di SR-2, (b) aumentare la dose a 50 mg una volta al giorno, (c) aumentare la dose a dosi alternate di 25 mg e 50 mg,

somministrati una volta al giorno, oppure (d) passare al trattamento con la formulazione a rilascio immediato.

I dati relativi al volume della milza e ai punteggi totali dei sintomi sono forniti nelle Figure 2 e 3 insieme ai dati comparativi dello studio COMFORT-1 in cui ai pazienti è stata somministrata solo la formulazione a rilascio immediato. Vedere l'esempio A di seguito per i dettagli dello studio COMFORT-1. Come si può vedere nelle Figure 2 e 3, il trattamento con la formulazione a rilascio prolungato da 25 mg era efficace quasi quanto la formulazione a rilascio immediato nello studio COMFORT-1. Le percentuali di pazienti che hanno risposto al volume della milza in COMFORT-1, come mostrato nella Figura 2, sono state rispettivamente del 39,4% e del 43,9% a 12 settimane e 24 settimane. La percentuale di pazienti che hanno risposto in termini di volume della milza nello studio a rilascio prolungato alla settimana 16 era del 28,9%. Allo stesso modo, le percentuali di rispondenti di punteggio totale dei sintomi in COMFORT-1, come mostrato nella Figura 3, erano rispettivamente del 46,3% e del 45,9% a 12 settimane e 24 settimane. La percentuale di pazienti che hanno risposto in termini di punteggio totale dei sintomi nello studio a rilascio prolungato, come mostrato nella Figura 3, era del 36,8%.

I dati relativi alla conta piastrinica media e ai livelli medi di emoglobina (Hgb) sono presentati di seguito nella Tabella 3 insieme ai dati comparativi dello studio COMFORT-I. Come si può vedere dai dati, la variazione media dalla conta piastrinica alla linea di base nei pazienti con SR era circa la metà di quella osservata in COMFORT-I. Risultati simili si osservano per i livelli di emoglobina. I dati sono mostrati come media \pm SD.

Tabella 3

Parametro	Studio a rilascio prolungato	Studio COMFORT-I (attivo)	Studio COMFORT-I (placebo)
N	41	155	154
Conta piastrinica basale media, x10 ⁹ /L	274 \pm 193	321 \pm 202	280 \pm 152
Hgb basale media in paziente senza trasfusioni, g/L	105 \pm 17	108 \pm 20	106 \pm 22

	Settimana 16	Settimana 12	Settimana 12
Dose giornaliera totale media, mg	34	30,4	0
Variazione media da conta piastrinica basale, $\times 10^9/L$	-65 ± 101	-131 ± 143	-9 ± 75
Variazione media da Hgb basale, g/L	$-7,4 \pm 13,3$	$-13,2 \pm 15,5$	$0,3 \pm 11,5$

Esempio 4

Confronto delle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di Ruxolitinib tra formulazioni SR e IR in pazienti con MF

Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di ruxolitinib in pazienti con mielofibrosi (MF) che ricevono dosi ripetute di 25 mg sono confrontate nella Figura 4 tra le formulazioni a rilascio prolungato (SR) e quelle a rilascio immediato (IR). I parametri farmacocinetici comparativi sono forniti di seguito nella Tabella 4a.

Tabella 4a*

Formula e Regime	n	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	C _{min} (nM)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-τ} (nM*h)	AUC _{0-t} (nM*h)	CI/F (L/h)
SR 25 mg QD ^a	39	397±175	2,35±1,75	32±40,6	7,33±3,73	3650±2450	2060±1140	32,0±18,0
		368	1,88	--	6,42	3020	1810	27,1
IR 25 mg BID ^b (1A)	27	1481±575	0,83±0,45	47±54	1,94±0,50	4363±2066	4148±1885	22,7 ±10,1
		1374	0,74	--	1,88	3949	3778	20,7
IR 25 mg QD ^b (2A)	6	1417±150	0,84±0,38	0±0	1,60±0,36	3567±777	3291±604	23,9±5,5
		1410	0,78	--	1,57	3494	3243	23,4
IR 25 mg BID ^b (2C)	7	1650±506	0,79±0,49	85±102	1,96±0,59	4939±2566	4444±1918	19,9±8,1
		1578	0,68	43	1,90	4463	4120	18,3

SR 25 mg	8	394±126	2,9±1,6	--	6,1±2,1	3740±1400	-	24,6±9,02
dose singola ^c		377	2,5		5,8	3520		23,2

^aDallo studio SR descritto nell'Esempio 3

^bDallo studio IR descritto di seguito (Descrizione dello studio in aperto nei pazienti con MF)

^cDallo studio a dose singola descritto nell'Esempio 2 (AUC_{0-τ} sarà AUC_{0-∞})

*I valori sono media±SD e media geometrica.

Descrizione dello studio in aperto nei pazienti con MF

Descrizione generale

Questo era uno studio in aperto che esplorava la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di ruxolitinib, somministrato per via orale a pazienti con mielofibrosi primaria (PMF) e mielofibrosi post-policitemia vera/trombocitemia essenziale (post-PV/ET MF). Lo studio era composto da 3 parti: parte 1 aumento ed espansione della dose, dosaggio bid, parte 2 schemi di dosaggio alternativi (A, B e C) e parte 3 tre gruppi di pazienti indipendenti (Gruppo I, II e III). Otto regimi di dosaggio sono stati valutati in 3 parti. La parte 1 ha valutato due livelli di dose di 25 mg bid e 50 mg bid, la parte 2 ha studiato cinque regimi di dosaggio di 10 mg bid, 25 mg bid, 25 mg qd, 50 mg qd e 100 mg qd e la parte 3 ha valutato sei regimi di dosaggio di 10 mg bid, 15 mg bid, 25 mg bid, 50 mg qd, 100 mg qd e 200 mg qd. Sono stati arruolati in totale 154 soggetti; 32 soggetti arruolati nella Parte 1, 29 soggetti nella Parte 2 e 93 soggetti nella Parte 3. Vedi Tabella 4b (qd = una volta al giorno; bid = due volte al giorno).

Nella Parte 1, i campioni di sangue per farmacocinetica sono stati raccolti alla pre-dose e 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6 e 9 ore dopo la somministrazione nei Giorni 1 e 15 del Ciclo 1 e alla pre-dose il Giorno 1 dei Cicli 2 e 3, usando provette Vacutainer® con tappo lavanda (K3EDTA). Nella Parte 2, i campioni di farmacocinetica sono stati raccolti pre-dose e 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6 e 9 ore dopo la dose il Giorno 15 del Ciclo 1 e alla pre-dose il Giorno 1 dei Cicli 2 e 3. Nella Parte 3, i campioni di farmacocinetica sono stati raccolti in pre-dose e 2 ore dopo la somministrazione della dose mattutina di ruxolitinib il Giorno 15 del Ciclo 1 e il Giorno 1 dei Cicli 2 e 3.

I dati di concentrazione plasmatica del Ciclo 1 per i soggetti nelle parti 1 e 2 sono stati usati per l'analisi non compartimentale, mentre tutti i dati sulla concentrazione plasmatica sono stati usati per l'analisi farmacocinetica di popolazione.

Dopo la somministrazione a digiuno, orale, della prima dose o di una dose multipla di compresse di ruxolitinib fosfato, il farmaco è stato assorbito rapidamente, raggiungendo tipicamente le concentrazioni plasmatiche di picco entro 0,3-2 ore dopo la somministrazione in tutti i soggetti. Le concentrazioni plasmatiche sono successivamente diminuite in modo monofasico o bifasico.

La media di C_{max} e AUC è aumentata in modo approssimativamente lineare proporzionale alla dose da 10 mg a 100 mg. La farmacocinetica di ruxolitinib nei pazienti con MF era simile a quella dei volontari sani.

Descrizione dettagliata della sperimentazione clinica

Questo studio clinico multicentrico, in aperto, non randomizzato, con aumento della dose è stato condotto dal MD Anderson Cancer Center, Houston, TX e dalla Mayo Clinic, Rochester, MN, secondo il Protocollo INCB 18424-251, e 154 pazienti con PMF o Post-PV/ET MF sono stati arruolati e hanno ricevuto almeno una singola dose secondo il piano di studio nella Tabella 4b. Lo studio era composto da 3 parti: parte 1-aumento della dose e coorte di espansione, dosaggio bid, Parte 2 - schemi di dosaggio alternativi (A, B e C), e Parte 3 tre gruppi di pazienti indipendenti (Gruppo I, II e III). I programmi A, B e C nella Parte 2 erano rispettivamente regimi di dosaggio una volta al giorno (qd), regime a bassa dose di 10 mg bid e regime di induzione/mantenimento. La Parte 3 è stata studiata in tre gruppi separati di pazienti per valutare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia dei livelli di dose iniziale selezionati e per esplorare la modifica della dose su base di paziente individuale se appropriato. Il mantenimento e la sospensione della dose per motivi di sicurezza sono stati definiti in termini di conta piastrinica e conta assoluta dei neutrofili (ANC), mentre è stata fornita la possibilità di aumentare la dose in base a un'efficacia inadeguata definita dalla variazione delle dimensioni della milza.

Le compresse di Ruxolitinib fosfato (5 e 25 mg) sono state somministrate come dosi orali con acqua in regime ambulatoriale. Le dosi variavano da 10 mg bid a 50 mg bid e da 25 mg qd a 200 mg qd. La partecipazione del singolo paziente doveva essere di circa 12-24 mesi; i pazienti possono continuare la terapia a tempo

indeterminato se non soddisfano nessuno dei criteri di sospensione, non hanno progressione della malattia e ricevono qualche beneficio clinico.

Nella Parte 1, i campioni di sangue farmacocinetico sono stati raccolti alla pre-dose e 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6 e 9 ore dopo la somministrazione nei Giorni 1 e 15 del Ciclo 1 e pre-dose il Giorno 1 dei Cicli 2 e 3, usando provette Vacutainer® con tappo lavanda (K3EDTA). Nella Parte 2, i campioni di farmacocinetica sono stati raccolti in pre-dose e 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6 e 9 ore dopo la dose il Giorno 15 del Ciclo 1 e alla pre-dose il Giorno 1 dei Cicli 2 e 3. Nella Parte 3, i campioni di farmacocinetica sono stati raccolti pre-dose e 2 ore dopo la somministrazione della dose mattutina il Giorno 15 del Ciclo 1 e il Giorno 1 dei Cicli 2 e 3.

Tabella 4b

Parte	Programma	Regime di dosaggio
1	A	25 mg bid
1	B	50 mg bid
2	A	25 mg qd
2	A	50 mg qd
2	A	100 mg qd
2	B	10 mg bid
2	C	25 mg bid
3	I	50 mg qd
3	I	10 mg qd
3	I	25 mg bid
3	II	100 mg qd
3	II	200 mg qd

3	III	10 mg bid
3	III	15 mg bid

I campioni di plasma sono stati spediti a Incyte Corporation e analizzati con un metodo convalidato, GLP, LC/MS/MS con un intervallo lineare da 1 a 1000 nM e un limite di quantificazione di 1 nM.

In genere, il tempo effettivo post-dose è stato usato per le analisi farmacocinetiche. Tuttavia, le informazioni sulla dose al Giorno 15 del Ciclo 1 per i pazienti nella Parte 2 e per altri tre pazienti nella Parte 1 non sono state raccolte. Il tempo nominale è stato usato per le analisi farmacocinetiche di questi pazienti. Le informazioni sulla dose al Giorno 15 del Ciclo 1 per altri quattro pazienti erano discutibili. Quindi, il tempo nominale è stato usato anche per questi pazienti. Le concentrazioni plasmatiche a 12 ore dopo la dose per bid o 24 ore dopo la dose per qd nel Ciclo 1, Giorno 15 sono state imputate per campione alla pre-dose nel Giorno 15 del Ciclo 1 per calcolare l' $AUC_{0-\tau}$ allo stato stazionario.

Metodi farmacocinetici standard non compartimentali sono stati usati per analizzare i dati sulla concentrazione plasmatica di ruxolitinib usando WinNonlin versione 6.0 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Quindi, C_{max} e T_{max} sono stati presi direttamente dai dati sulla concentrazione plasmatica osservati. Per la dose singola, la costante di velocità di disposizione della fase terminale (λ_z) è stata stimata usando una regressione log-lineare dei dati di concentrazione nella fase di disposizione terminale, e $t_{1/2}$ è stato stimato come $\ln(2)/\lambda_z$. AUC_{0-t} è stata stimata usando la regola lineare-trapezoidale per concentrazioni crescenti e la regola log-trapezoidale per concentrazioni decrescenti, e l' $AUC_{0-\infty}$ totale è stato calcolato come $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$. La *clearance* della dose orale (Cl/F) è stata stimata come $Dose/AUC_{0-\infty}$, e il volume di distribuzione della fase terminale (V_z/F) è stato stimato come $Dose/[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$.

Per i dati a dose multipla, λ_z è stata stimata usando una regressione log-lineare dei dati di concentrazione nella fase di disposizione terminale, e $t_{1/2}$ è stato stimato come $\ln(2)/\lambda_z$. L'AUC su un intervallo di dosaggio (AUC_{0-12h} per la somministrazione ogni 12 ore, o AUC_{0-24h} per la somministrazione ogni 24 ore) è stata stimata usando la regola trapezoidale lineare per concentrazioni crescenti e la regola log-trapezoidale per concentrazioni decrescenti. La Cl/F è stata stimata come $Dose/AUC$ e V_z/F è stato stimato come $Dose/[AUC * \lambda_z]$. Inoltre, C_{min} e

AUC_{0-t} (Area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo allo stato stazionario dal tempo zero al momento dell'ultimo campione ottenuto) sono stati calcolati per i dati a dose multipla.

I parametri PK di ruxolitinib sono stati riassunti per ciascun gruppo di dosaggio usando statistiche descrittive, e i parametri farmacocinetici di ruxolitinib trasformati in logaritmo sono stati confrontati tra i gruppi di dosaggio usando un'analisi della varianza a 1 fattore. La proporzionalità alla dose di C_{max} e l'AUC è stata valutata usando un modello di regressione in funzione potenza (ad es., $C_{max} = \alpha \cdot Dose^\beta$).

La farmacocinetica di ruxolitinib nei pazienti con MF era simile a quella dei volontari sani.

Esempio 5

Efficacia comparativa delle formulazioni a rilascio prolungato e a rilascio immediato

L'ingrossamento della milza è un sintomo comune e prominente della mielofibrosi. La riduzione del volume della milza serve come misura per valutare l'efficacia di un dato trattamento. La Tabella 5a riporta la riduzione media del volume della milza nei pazienti con MF arruolati nello studio a rilascio prolungato (Vedi Esempio 3) a 16 settimane di trattamento, mentre la Tabella 5b riporta la riduzione media del volume della milza nei pazienti con MF arruolati nello studio COMFORT-I (rilascio immediato, vedere l'Esempio Comparativo A) a 24 settimane di trattamento. Come si può vedere dai dati, sia il regime di trattamento a rilascio prolungato che quello a rilascio immediato erano efficaci nel ridurre il volume della milza.

Tabella 5a Volume della milza (cm³) dallo studio a rilascio prolungato

Variazione percentuale dalla linea di base alla Settimana 16 (%)	
N	40
Media	-22,3
STD	20,79
Mediana	-21,7
(MIN,MAX)	(-64,6,43,6)

Tabella 5b Volume della milza (cm³) da COMFORT I (rilascio immediato)

Variazione percentuale dalla linea di base	Gruppo di trattamento			
	Alla Settimana 12 (%)		Alla Settimana 24 (%)	
	Ruxolitinib (N=155)	Placebo (N=154)	Ruxolitinib (N=155)	Placebo (N=154)
n	148	132	139	106
Media	-32,0	8,4	-31,6	8,1
STD	15,58	14,61	18,92	15,31
Min	-74,4	-26,2	-75,9	-46,4
Mediana	-31,7	6,1	-33,0	8,5
Max	3,8	64,6	25,1	48,8

L'efficacia di un regime di trattamento in un paziente con MF può essere valutata anche dal punteggio totale dei sintomi. Nel calcolo del punteggio totale dei sintomi, i sintomi della MF sono stati valutati usando un diario dei sintomi (diario MFSAF v2.0 modificato) in cui i soggetti registravano le risposte alle domande relative ai sintomi della MF su un dispositivo portatile. I sintomi valutati includevano riempimento rapido/sazietà precoce, fastidio addominale, dolore addominale, inattività, sudorazione notturna, prurito e, dolore osseo/muscolare.

La tabella 5c riporta i risultati del punteggio totale dei sintomi nello studio a rilascio prolungato (vedere l'esempio 3) mentre la tabella 5d riporta i risultati del punteggio totale dei sintomi nello studio COMFORT-I (rilascio immediato, vedere l'esempio comparativo A) a 24 settimane. Come si può vedere dai dati, entrambi i regimi SR e IR erano efficaci nel trattamento della MF nei pazienti.

Tabella 5c Punteggi totali dei sintomi dallo studio a rilascio prolungato

Variazione percentuale dalla linea di base alla Settimana 16	
n	38
Media	-50,4

Variazione percentuale dalla linea di base alla Settimana 16	
STD	31,16
Mediana	-48,6
(MIN,MAX)	(-100,0,12,7)

Tabella 5d Punteggio dei sintomi totale dallo studio COMFORT I (Rilascio immediato)

Variazione percentuale dalla linea di base	Gruppo di trattamento			
	Ruxolitinib	Placebo	Ruxolitinib	Placebo
	Alla Settimana 16		Alla Settimana 24	
	(N=155)	(N=154)	(N=155)	(N=154)
n	140	124	129	103
Media	-40,5	37,8	-46,1	41,8
STD	54,31	93,92	48,55	99,26
Min	-100,0	-82,5	-100,0	-100,0
Mediana	-51,1	12,7	-56,2	14,6
Max	292,5	464,8	108,3	511,6

Esempio 6

Confronto degli eventi avversi in pazienti arruolati nello studio a rilascio prolungato e nello studio COMFORT-I (a rilascio immediato)

I dati per gli eventi avversi relativi ad anemia, trombocitopenia, neutropenia e tutti gli eventi avversi di grado 3 o superiore vengono confrontati per gli studi a rilascio prolungato e COMFORT-I (rilascio immediato) (vedere l'Esempio 3 e l'Esempio Comparativo A per le descrizioni degli studi) nella tabella 6a. Gli eventi avversi sono classificati in base ai criteri CTCAE che possono essere trovati *online* su

ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

o

evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Un evento avverso di Grado 3 generalmente corrisponde a una reazione grave o clinicamente significativa, ma non immediatamente pericolosa per la vita per cui è indicato il ricovero o il prolungamento del ricovero e la reazione è invalidante al punto da limitare la cura autonoma. I voti più alti sono 4 (pericoloso per la vita che richiede un intervento urgente) e 5 (morte). Per l'anemia, il Grado 3 corrisponde a Hgb < 8,0 g/dL; < 4,9 mmol/l; < 80 g/L, dove è indicata una trasfusione. Per la trombocitopenia (diminuzione della conta piastrinica), il grado 3 corrisponde a < 50.000-25.000/mm³; < 50,0-25,0x10⁹/L. I dati sul rilascio prolungato sono stati valutati per i pazienti nel corso di 16 settimane. La durata media dell'esposizione a ruxolitinib nello studio COMFORT-I è stata di circa 242 giorni. Tipicamente, la maggior parte degli eventi avversi ematologici si verifica entro i primi mesi di terapia, come osservato nello studio COMFORT-I.

Come si può vedere dai dati nella Tabella 6a, gli eventi avversi relativi ad anemia, trombocitopenia, neutropenia e tutti gli eventi considerati di Grado 3 o superiore si sono verificati meno frequentemente nello studio a rilascio prolungato rispetto allo studio COMFORT-I a rilascio immediato.

Tabella 6a Percentuale di pazienti con eventi avversi selezionati di grado 3 o superiore

Evento avverso	Studio SR	COMFORT I Ruxolitinib	COMFORT I Placebo
Tutti eventi avversi di grado ≥ 3	17,1%	47,1%	44,4%
Anemia	0%	15,5%	4,6%
Trombocitopenia	2,4%	8,4%	2,0%
Neutropenia	0%	1,3%	0,7%

Il verificarsi di eventi avversi correlati al sangue è ulteriormente confrontato nelle Tabelle 6b e 6c che riportano il numero e la percentuale di pazienti negli studi che mostrano determinate reazioni tra cui anemia e trombocitopenia. I dati sul rilascio prolungato sono stati valutati per i pazienti nel corso di 16 settimane. La durata media dell'esposizione a ruxolitinib nello studio COMFORT-I è stata di circa 242 giorni. La stragrande

maggioranza degli eventi avversi ematologici si verifica entro i primi mesi di terapia, come osservato nello studio COMFORT-I. Come si può vedere dai dati nelle tabelle, il numero e la percentuale di pazienti che presentano eventi avversi correlati al sangue è inferiore nello studio a rilascio prolungato. Inoltre, la gravità degli eventi avversi è minore nello studio a rilascio prolungato.

Tabella 6b

Eventi avversi ematologici correlati al trattamento per classe d'organo, termine preferito, e gravità massima nello studio a rilascio prolungato (prime 16 settimane)*

Classe d'organo sistema MedDRA / MedDRA termine preferito	Ruxolitinib (N=41)				Qualsiasi
	Mi	Mo	Se	LT	
Numero di soggetti (%) con qualsiasi evento avverso	16	9	7	0	32 (78,0)
Disturbi del sangue e del sistema linfatico	3	4	1	0	8 (19,5)
Anemia	0	2	0	0	2(4,9)
Trombocitopenia	3	2	1	0	6 (14,6)

*Mi (lieve), Mo (moderato), Se (grave), LT (pericoloso per la vita)

Tabella 6c

Eventi avversi correlati al trattamento per classe d'organo del sistema MedDRA, termine preferito, e gravità massima in COMFORT I*

Classe d'organo sistema MedDRA / MedDRA termine preferito	Ruxolitinib (N=155)						Placebo (N=151)					
	Mi	Mo	Se	LT	FT	Qualsiasi	Mi	Mo	Se	LT	FT	Qualsiasi
Numero (%) di soggetti con qualsiasi evento avverso (98,0)	20	58	55	9	9	151 (97,4)	23	58	53	4	10	148
Disturbi del sangue e del sistema linfatico (37,1)	20	28	27	10	0	85 (54,8)	18	21	15	2	0	56

Anemia (13,9)	4	20	16	8	0	48 (31,0)	4	10	7	0	0	21
Trombocitopenia (9,3)	21	19	11	2	0	53 (34,2)	6	5	2	1	0	14 (

*Mi (lieve), Mo (moderato), Se (grave), LT (pericoloso per la vita), FT (letale)

Esempio comparativo A

Sperimentazione clinica COMFORT I - Formulazione a rilascio immediato

È stato completato uno studio clinico di fase 3 che ha mostrato l'efficacia di ruxolitinib nei pazienti affetti da mielofibrosi. In questo studio in doppio cieco, i pazienti con mielofibrosi a rischio intermedio-2 o alto sono stati assegnati in modo casuale a ruxolitinib (155 pazienti) o placebo (154 pazienti) per via orale due volte al giorno a rilascio immediato (vedi Esempio 1). La dose iniziale di ruxolitinib dipendeva dalla conta piastrinica basale: 15 mg due volte al giorno per una conta piastrinica da 100×10^9 a 200×10^9 per litro e 20 mg due volte al giorno per una conta che superava 200×10^9 per litro. La dose è stata aggiustata per mancanza di efficacia o eccessiva tossicità. Il punto finale primario era la percentuale di pazienti con una riduzione del volume della milza del 35% o più a 24 settimane, valutata mediante risonanza magnetica. I punti finali secondari includevano la durata della risposta, i cambiamenti nel carico dei sintomi (valutato dal punteggio totale dei sintomi) e la sopravvivenza globale.

La proporzione di pazienti con una riduzione del 35% o più del volume della milza alla settimana 24 (punto finale primario) era del 41,9% nel gruppo ruxolitinib rispetto allo 0,7% nel gruppo placebo. La proporzione di pazienti con una riduzione del 50% o più nel punteggio totale dei sintomi dal basale alla settimana 24, un punto finale secondario pre-specificato, era significativamente più alta nel gruppo di ruxolitinib rispetto al gruppo di placebo (45,9% contro 5,3%; rapporto di probabilità, 15,3; 95% CI, da 6,9 a 33,7; $P < 0,001$).

Lo studio ha mostrato che ruxolitinib era associato a riduzioni della splenomegalia e dei sintomi che sono manifestazioni importanti della mielofibrosi e sembrava essere associato a un miglioramento della sopravvivenza globale. Inoltre, gli effetti tossici più comuni dell'anemia e della trombocitopenia sono stati generalmente gestiti modificando la dose. I dettagli relativi a questo studio sono forniti in 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.

Esempio comparativo B

Studio clinico COMFORT II - Formulazione a rilascio immediato

È stato completato uno studio clinico di fase 3 che ha dimostrato la superiorità del trattamento con ruxolitinib nei pazienti affetti da mielofibrosi rispetto alla migliore terapia disponibile. La terapia continua con ruxolitinib, rispetto alla migliore terapia disponibile, è stata associata a riduzioni marcate e durature della splenomegalia e dei sintomi correlati alla malattia, miglioramenti nel funzionamento del ruolo e nella qualità della vita e modesti effetti tossici.

I pazienti affetti da mielofibrosi sono stati assegnati in modo casuale, in un rapporto 2:1, a ricevere ruxolitinib o la migliore terapia disponibile, che includeva qualsiasi agente disponibile in commercio (in monoterapia o in combinazione) o nessuna terapia e che poteva essere modificata durante la fase di trattamento. La dose iniziale di ruxolitinib compresse era di 15 mg due volte al giorno di una formulazione a rilascio immediato (vedere l'esempio 1) se la conta piastrinica alla linea di base era 200×10^9 per litro o meno e 20 mg per via orale due volte al giorno se la conta piastrinica alla linea di base era maggiore di 200×10^9 al litro.

Il punto finale primario era una riduzione del 35% o più del volume della milza rispetto alla linea di base alla settimana 48. Alla settimana 48, la maggior parte dei pazienti nel gruppo ruxolitinib ha avuto una riduzione del volume della milza. Solo i pazienti nel gruppo ruxolitinib hanno soddisfatto il criterio per il punto finale primario, almeno una riduzione del 35% del volume della milza rispetto alla linea di base a 48 settimane (28%, contro 0% nel gruppo che riceveva la migliore terapia disponibile; $P < 0,001$). I pazienti nel gruppo di ruxolitinib, rispetto ai pazienti che ricevevano la migliore terapia disponibile, hanno mostrato un miglioramento della qualità della vita e del funzionamento in ruolo. Alla settimana 48, i pazienti che ricevevano ruxolitinib presentavano una marcata riduzione dei sintomi associati alla mielofibrosi, tra cui perdita di appetito, dispnea, affaticamento, insonnia e dolore, mentre i pazienti che ricevevano la migliore terapia disponibile avevano sintomi in peggioramento.

Trombocitopenia e anemia verificavano più frequentemente nei pazienti che ricevevano ruxolitinib rispetto a quelli che ricevevano la migliore terapia disponibile, ma questi eventi erano generalmente gestibili con

modifiche della dose, trasfusioni di globuli rossi concentrati o entrambi. Ulteriori dettagli dello studio sono forniti in 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.

RIVENDICAZIONI

1. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato comprendente almeno un ingrediente attivo che è ruxolitinib, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, e almeno un formatore di matrice a rilascio prolungato che è idrossipropilmetilcellulosa, in cui detto ruxolitinib o un suo sale accettabile farmaceuticamente è presente in detta forma di dosaggio in una quantità da circa 10 a circa 60 mg in termini di base libera, ed in cui detta idrossipropilmetilcellulosa è presente in detta forma di dosaggio in una quantità fino al 30% in peso;
in cui la somministrazione di detta forma di dosaggio a un essere umano risulta in un rapporto tra la concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) e la concentrazione plasmatica media a 12 ore (C_{12h}) di ruxolitinib da 2 a 7, e un'emivita media ($t_{1/2}$) da circa 3,5 ore a circa 11 ore.
2. Forma di dosaggio a rilascio prolungato della rivendicazione 1 in cui detto ruxolitinib, o suo sale accettabile farmaceuticamente, è presente in detta forma di dosaggio in una quantità di circa 10 mg in termini di base libera.
3. Forma di dosaggio a rilascio prolungato della rivendicazione 1 in cui detto ruxolitinib, o suo sale accettabile farmaceuticamente, è presente in detta forma di dosaggio in una quantità di circa 12,5 mg in termini di base libera.
4. Forma di dosaggio a rilascio prolungato della rivendicazione 1 in cui detto ruxolitinib, o suo sale accettabile farmaceuticamente, è presente in detta forma di dosaggio in una quantità di circa 20 mg in termini di base libera.
5. Forma di dosaggio a rilascio prolungato della rivendicazione 1, in cui detto ruxolitinib, o suo sale accettabile farmaceuticamente, è presente in detta forma di dosaggio in una quantità di circa 25 mg in termini di base libera.
6. Forma di dosaggio a rilascio prolungato della rivendicazione 1 in cui detto ruxolitinib, o suo sale accettabile farmaceuticamente, è presente in detta forma di dosaggio in una quantità di circa 30 mg in termini di base libera.
7. Forma di dosaggio a rilascio prolungato della rivendicazione 1 in cui detto ruxolitinib, o suo sale accettabile farmaceuticamente, è presente in detta forma di dosaggio in una quantità di circa 37,5 mg in termini di base libera.
8. Forma di dosaggio a rilascio prolungato della rivendicazione 1 in cui detto ruxolitinib, o suo sale accettabile farmaceuticamente, è presente in detta forma di dosaggio in una quantità di circa 40 mg in termini di base libera.

9. Forma di dosaggio a rilascio prolungato della rivendicazione 1 in cui detto ruxolitinib, o suo sale accettabile farmaceuticamente, è presente in detta forma di dosaggio in una quantità di circa 50 mg in termini di base libera.

10. Forma di dosaggio a rilascio prolungato della rivendicazione 1 in cui detto ruxolitinib, o suo sale accettabile farmaceuticamente, è presente in detta forma di dosaggio in una quantità di circa 60 mg in termini di base libera.

11. Forma di dosaggio a rilascio prolungato di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, in cui detto ingrediente attivo è ruxolitinib fosfato.

12. Forma di dosaggio a rilascio prolungato di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui la somministrazione di detta forma di dosaggio a un essere umano determina:

(a) una concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) di ruxolitinib di circa 700 nM o meno;

(b) una concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) di ruxolitinib da circa 200 a circa 700 nM; o

(c) una concentrazione plasmatica di picco media (C_{max}) di ruxolitinib da circa 300 a circa 400 nM.

13. Forma di dosaggio a rilascio prolungato di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, in cui la somministrazione di detta forma di dosaggio a un essere umano determina:

(a) un tempo medio per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) di ruxolitinib di circa 1,5 ore o più; o

(b) un tempo medio per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) di ruxolitinib da circa 1,5 ore a circa 5 ore.

14. Forma di dosaggio a rilascio prolungato di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13, in cui la somministrazione di detta forma di dosaggio a un essere umano risulta in un'emivita media ($t_{1/2}$) da circa 4 ore a circa 8 ore.

15. Forma di dosaggio a rilascio prolungato di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 14, in cui la somministrazione di una singola dose di detta forma di dosaggio a un essere umano determina:

(a) biodisponibilità media ($AUC_{0-\infty}$) di ruxolitinib da circa 3000 a circa 4000 nM*h; o

(b) biodisponibilità media ($AUC_{0-\infty}$) di ruxolitinib da circa 3100 a circa 3800 nM*h.

16. Forma di dosaggio a rilascio prolungato di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 15 comprendente da circa

10% a circa 30% in peso di idrossipropilmetilcellulosa.

17. Forma di dosaggio a rilascio prolungato di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 16 che è sotto forma di compressa o capsula.

18. Forma di dosaggio a rilascio prolungato di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 17, comprendente 25 mg di ruxolitinib in termini di base libera in cui la somministrazione a un paziente risulta in un livello plasmatico medio di ruxolitinib di circa 75 fino a circa 500 nM per almeno circa 8 ore.

19. Forma di dosaggio a rilascio prolungato della rivendicazione 18, in cui la somministrazione a un paziente determina:

(a) un livello plasmatico di ruxolitinib di circa 75 fino a circa 500 nM per almeno circa 8 ore; o

(b) un livello plasmatico di ruxolitinib di circa 75 fino a circa 500 nM per almeno circa 12 ore.

20. Forma di dosaggio a rilascio prolungato di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 e da 11 a 19, comprendente 25 mg di ruxolitinib fosfato in termini di base libera, in cui la somministrazione di detta forma di dosaggio a un paziente per almeno 16 settimane risulta in una diminuzione media della conta piastrinica basale media non superiore a circa $100 \times 10^9/L$.

21. Forma di dosaggio a rilascio prolungato della rivendicazione 20 in cui la somministrazione di detta forma di dosaggio a un paziente per almeno 16 settimane determina:

(a) una diminuzione media della conta piastrinica basale media non superiore a circa $80 \times 10^9/L$.

(b) una diminuzione media della conta piastrinica basale media non superiore a circa $60 \times 10^9/L$; o

(c) una diminuzione media della conta piastrinica basale media non superiore a circa $40 \times 10^9/L$.

22. Forma di dosaggio a rilascio prolungato di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 e da 11 a 21, comprendente 25 mg di ruxolitinib fosfato in termini di base libera, in cui la somministrazione di detta forma di dosaggio a un paziente per almeno 16 settimane risulta in una diminuzione media dell'emoglobina media non superiore a circa 15 g/L.

23. Forma di dosaggio a rilascio prolungato della rivendicazione 22 in cui la somministrazione di detta forma di dosaggio a un paziente per almeno 16 settimane determina:

(a) una diminuzione media dell'emoglobina media non superiore a circa 10 g/L;

(b) una diminuzione media dell'emoglobina media non superiore a circa 8 g/L; o

(c) una diminuzione media dell'emoglobina media non superiore a circa 6 g/L.

24. Forma di dosaggio a rilascio prolungato di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 23, comprendente (1) ruxolitinib fosfato, (2) cellulosa microcristallina, (3) idrossipropilmetilcellulosa, (4) lattosio monoidrato, (5) biossido di silicio colloidale, (6) stearato di magnesio, e (7) acido stearico.

25. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato della rivendicazione 1 comprendente almeno un ingrediente attivo che è ruxolitinib fosfato, e da circa 10% a circa 30% in peso di idrossipropilmetilcellulosa, in cui detto ruxolitinib fosfato è presente in detta forma di dosaggio in una quantità da circa 10 a circa 60 mg in termini di base libera.

26. Forma di dosaggio di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 25 per uso nel trattamento di una malattia associata all'attività di JAK, in cui detta malattia è scelta tra una malattia autoimmune, una malattia della pelle, rigetto di allotrapianto, malattia del trapianto contro ospite, sclerosi multipla, artrite reumatoide, artrite giovanile, diabete di tipo I, lupus, malattia infiammatoria intestinale, morbo di Crohn, miastenia grave, nefropatie da immunoglobuline, miocardite, disturbo autoimmune della tiroide, una malattia virale, virus di Epstein Barr (EBV), epatite B, epatite C, HIV, HTLV 1, virus varicella-zoster (VZV), virus del papilloma umano (HPV), cancro, un disturbo mieloproliferativo, una malattia infiammatoria, una malattia infiammatoria dell'occhio, irite, uveite, sclerite, congiuntivite, una malattia infiammatoria delle vie respiratorie, una malattia infiammatoria delle alte vie respiratorie, una malattia infiammatoria delle basse vie respiratorie, una miopatia infiammatoria, miocardite, ischemia da riperfusione o un disturbo correlato a un evento ischemico, anoressia o cachessia derivanti da o associate a cancro, affaticamento risultante da o associato a cancro, una malattia da riassorbimento osseo, e sindrome da attivazione dei mastociti.

27. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 26, in cui detta malattia autoimmune è:

(a) disturbo cutaneo bolloso; o

(b) disturbo cutaneo bolloso in cui detto disturbo cutaneo bolloso è pemfigo volgare (PV) o pemfigoide bolloso

(BP).

28. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 26, in cui detto disturbo cutaneo è:

(a) dermatite atopica, psoriasi, sensibilizzazione cutanea, irritazione cutanea, eruzione cutanea, dermatite da contatto o sensibilizzazione allergica da contatto; o

(b) psoriasi.

29. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 28, in cui detto disturbo mieloproliferativo (MPD) è policitemia vera (PV), trombocitemia essenziale (ET), mielofibrosi primaria (PMF), mielofibrosi post-policitemia vera (post PV-MF), mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (post ET-MF), leucemia mieloide cronica (CML), leucemia mielomonocitica cronica (CMML), sindrome ipereosinofila (HES), o malattia da mastociti sistemica (SMCD).

30. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 29, in cui detta malattia è mielofibrosi primaria (PMF), mielofibrosi post-policitemia vera (post PV-MF), mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (post ET-MF), policitemia vera (PV), o trombocitemia essenziale (TE).

31. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 29, in cui detta malattia è mielofibrosi primaria (PMF), mielofibrosi post-policitemia vera (post PV-MF), o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (post ET-MF).

32. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 26, in cui detto cancro è un tumore solido, mieloma, cancro della prostata, cancro renale, cancro epatico, cancro del seno, cancro dei polmoni, cancro della tiroide, sarcoma di Kaposi, malattia di Castleman, cancro del pancreas, cancro ematologico, linfoma, leucemia, mieloma multiplo, cancro della pelle, linfoma cutaneo a cellule T o linfoma cutaneo a cellule B.

33. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 26, in cui detta malattia da riassorbimento osseo è osteoporosi, osteoartrite, riassorbimento osseo associato a squilibrio ormonale, riassorbimento osseo associato a terapia ormonale, riassorbimento osseo associato a malattia autoimmune, o riassorbimento osseo associato a cancro.

34. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 26, in cui detta forma di dosaggio orale viene

somministrata una volta al giorno.

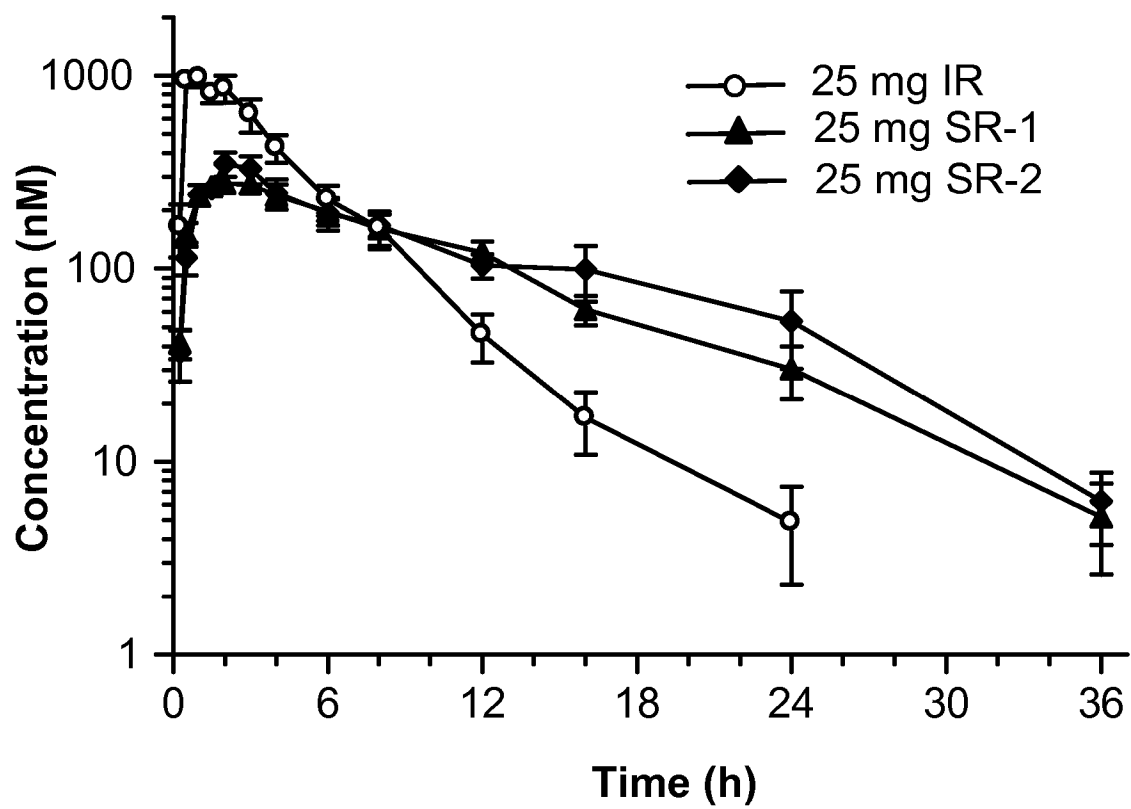


FIG. 1

Spleen Volume Responders

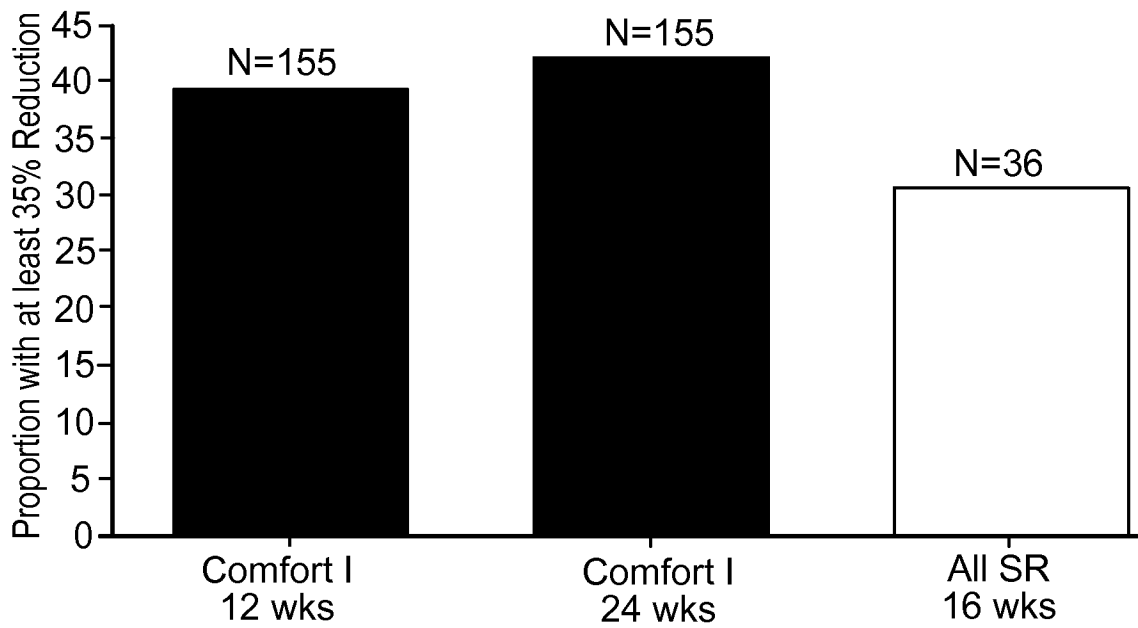


FIG. 2

Total Symptom Score: Responder Analysis

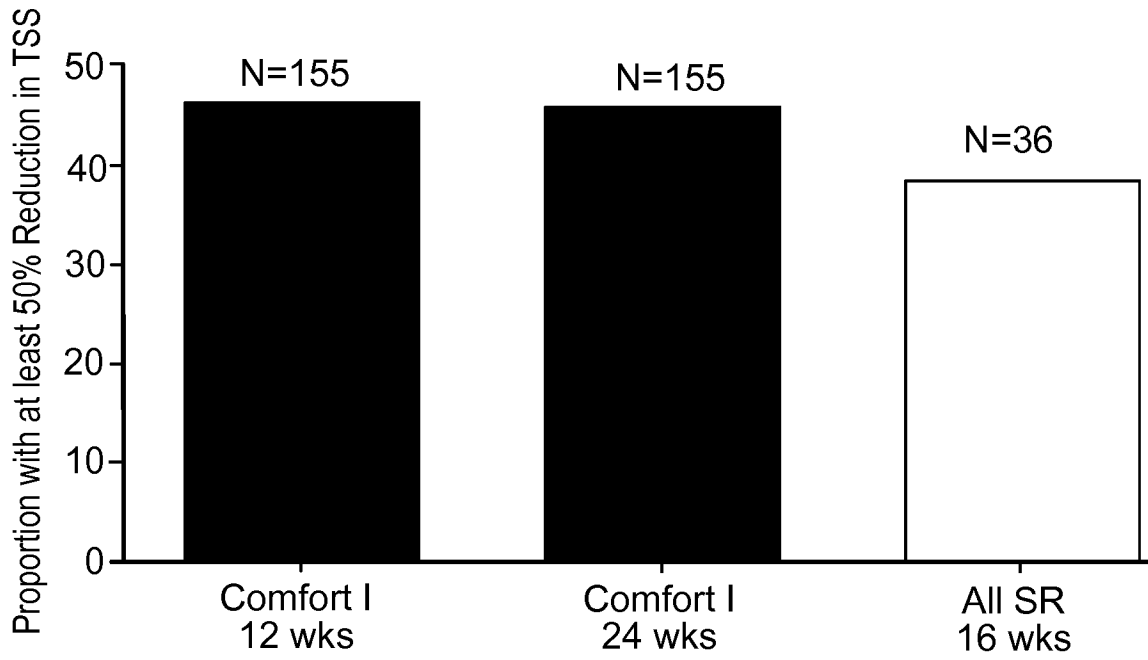


FIG. 3

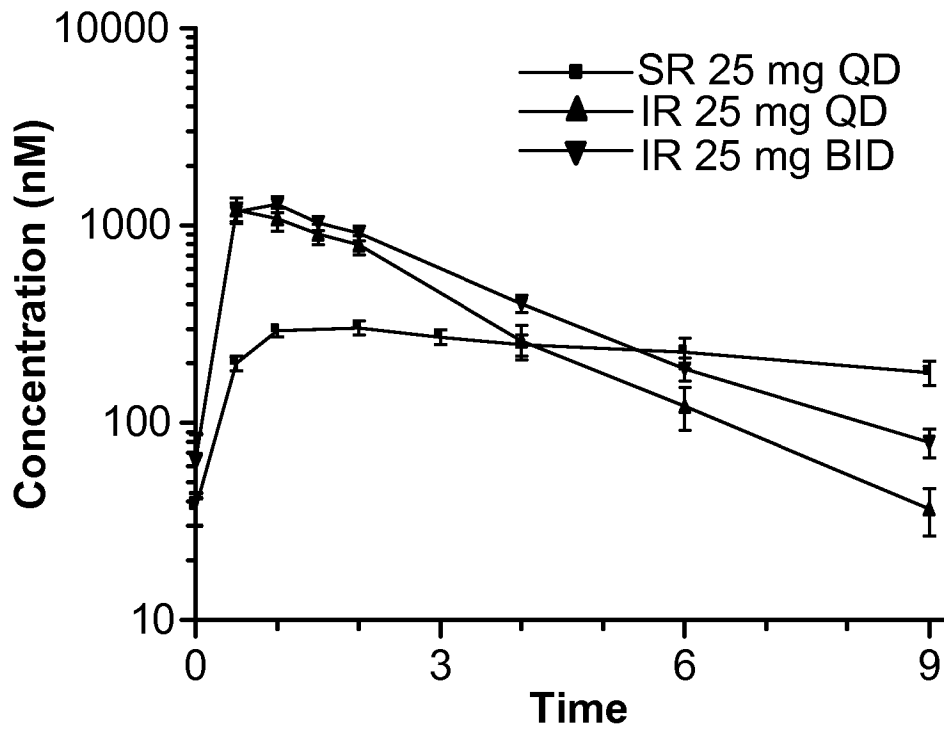


FIG. 4

EX6324R TRADUZIONE LEGENDE DISEGNI

Fig. 1

Concentration	Concentrazione
Time (h)	Tempo (ore)

Fig. 2

Spleen volume responders	Soggetti rispondenti in termini di volume della milza
Proportion with at least 35% reduction	Proporzione con almeno 35% di riduzione
Wks	Settimane
All SR	Tutti SR

Fig. 3

Total symptom score: responder analysis	Punteggio dei sintomi totale: analisi dei rispondenti
Proportion with at least 50% reduction in TSS	Proporzione con almeno 50% di riduzione in TSS
Wks	Settimane
All SR	Tutti SR

Fig. 4

Concentration	Concentrazione
Time	Tempo