

Traduzione del testo del brevetto europeo

No. 3 595 667

a nome: Galapagos NV

a: 2800 Mechelen - BELGIO

dal titolo: Composizioni farmaceutiche comprendenti un
inibitore JAK.

DESCRIZIONE

PRECEDENTE

La Janus chinasi (JAK) è una famiglia di tirosina chinasi non-recettore intracellulare, che trasduce i segnali mediati dalla citochina attraverso la via JAK-STAT. Filgotinib è un inibitore selettivo JAK1.

SOMMARIO

L'invenzione è definita dalle rivendicazioni allegate. La presente divulgazione fornisce composizioni farmaceutiche che comprendono una quantità terapeuticamente efficace della Forma I del filgotinib maleato. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD che comprende picchi a 8,2, 11,9, 16,4, e 18,9 °2θ ± 0,2 °2θ come determinato su un diffrattometro mediante radiazione Cu-Kα. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD sostanzialmente

identico a quello mostrato nella FIG. 1. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da una curva di calorimetria a scansione differenziale (DSC) sostanzialmente identica a quella mostrata nella FIG. 2. In alcune forme di realizzazione, la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un'analisi termogravimetrica (TGA) che comprende un termogramma sostanzialmente identico a quello mostrato nella FIG. 2. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da uno spettro di risonanza magnetica nucleare protonica (^1H NMR) sostanzialmente identico a quello mostrato nella FIG. 3. In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica riportata nel presente documento comprende ulteriormente l'acido fumarico. In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica riportata nel presente documento comprende ulteriormente lo stearato di magnesio. In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica divulgata nel presente documento comprende, inoltre, acido fumarico e stearato di magnesio. In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica riportata nel presente documento comprende, inoltre, acido fumarico, stearato di magnesio, cellulosa

microcristallina, lattosio monoidrato, amido pre-gelatinizzato e biossido di silicio colloidale. In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica riportata nel presente documento comprende, inoltre, acido fumarico, stearato di magnesio, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, amido pre-gelatinizzato, biossido di silicio colloidale, PEG 3350, alcool polivinilico, talco, biossido di titanio e ossido di ferro rosso. In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica riportata nel presente documento è sotto forma di compressa. In alcune forme di realizzazione una composizione farmaceutica riportata nel presente documento viene somministrata a un paziente che ne ha bisogno per trattare una malattia o un disturbo mediato da JAK. In alcune forme di realizzazione una composizione farmaceutica riportata nel presente documento viene somministrata a un paziente che ne ha bisogno per trattare una malattia o un disturbo infiammatorio. In alcune forme di realizzazione una composizione farmaceutica riportata nel presente documento è somministrata a un paziente che ne ha bisogno per trattare una malattia o un disturbo selezionato dal gruppo costituito da artrite reumatoide, morbo di Crohn, colite ulcerosa, alopecia

areata, uveite, malattia acuta da trapianto contro l'ospite, nefrite lupica cutanea, nefrite lupica membranosa, dermatite atopica, psoriasi, spondilite anchilosante e artrite psoriasica.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

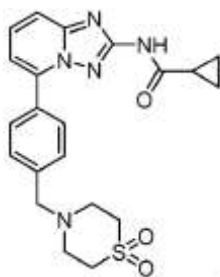
FIG. 1 è un pattern di diffrazione a raggi X in polvere (XRPD) della Forma I del filgotinib maleato.

FIG. 2 è la curva della calorimetria differenziale a scansione (DSC) e l'analisi termogravimetrica (TGA) della Forma I del filgotinib maleato.

FIG. 3 è uno spettro di risonanza magnetica nucleare protonica (^1H NMR) della Forma I del filgotinib maleato.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Il filgotinib ha il nome chimico *N*-(5-(4-((1,1-diossidotiomorfolino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)ciclopropancarbossamide e la seguente struttura:



Il filgotinib e i metodi della sua preparazione e uso terapeutico sono descritti nel brevetto statunitense N. 8.563.545. Le composizioni farmaceutiche

comprendenti il filgotinib sono descritte nella pubblicazione della domanda internazionale N. WO 2015/117980 e WO 2015/117981. In particolare, la pubblicazione della domanda internazionale N. WO 2015/117980 descrive le formulazioni che comprendono un acido cloridrico, e più in particolare un triidrato cloridrato, di filgotinib. La pubblicazione della domanda internazionale N. WO 2015/117980 afferma che si sono verificati problemi di stabilità quando lo stearato di magnesio è stato utilizzato come agente lubrificante nelle composizioni farmaceutiche che comprendono il sale di filgotinib o un solvato o idrato di tale sale.

Forma I del filgotinib maleato

La presente divulgazione fornisce composizioni farmaceutiche che comprendono una quantità terapeuticamente efficace della Forma I del filgotinib maleato. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD che comprende picchi a 8,2, 11,9, 16,4, e 18,9 °2θ ± 0,2 °2θ determinati su un diffrattometro mediante radiazione Cu-Kα. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD comprendente uno o più picchi selezionati dal gruppo costituito da 28,9, 16,4, 8,2, 18,9, 20,0,

11,9, 14,9, 18,1, 20,5, e 22,6 °2θ ± 0,2 °2θ determinati su un diffrattometro mediante radiazione Cu-Kα. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD che comprende uno, due, tre, quattro, cinque, sei o più picchi selezionati dal gruppo costituito da 28,9, 16,4, 8,2, 18,9, 20,0, 11,9, 14,9, 18,1, 20,5 e 22,6 °2θ ± 0,2 °2θ determinati su un diffrattometro mediante radiazione Cu-Kα. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD comprendente almeno quattro picchi selezionati dal gruppo costituito da 28,9, 16,4, 8,2, 18,9, 20,0, 11,9, 14,9, 18,1, 20,5 e 22,6 °2θ ± 0,2 °2θ determinati su un diffrattometro mediante radiazione Cu-Kα. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzato da un pattern XRPD comprendente almeno cinque picchi selezionati dal gruppo costituito da 28,9, 16,4, 8,2, 18,9, 20,0, 11,9, 14,9, 18,1, 20,5 e 22,6 °2θ ± 0,2 °2θ determinati su un diffrattometro mediante radiazione Cu-Kα. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD che comprende picchi a 28,9, 16,4, 8,2, 18,9, 20,0, 11,9, 14,9, 18,1, 20,5 e 22,6 °2θ ± 0,2 °2θ determinati su un diffrattometro mediante

radiazione Cu-K α . In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD sostanzialmente identico a quello mostrato nella FIG. 1. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da una curva di calorimetria a scansione differenziale (DSC) sostanzialmente identica a quella mostrata nella FIG. 2. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un'analisi termogravimetrica (TGA) che comprende un termogramma sostanzialmente identico a quello mostrato nella FIG. 2. In alcune forme di realizzazione la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da uno spettro di risonanza magnetica nucleare protonica (^1H NMR) sostanzialmente identico a quello mostrato nella FIG. 3.

Definizioni

Come utilizzato nella presente specifica, i seguenti termini e frasi sono generalmente destinati ad avere i significati indicati di seguito, tranne se diversamente specificato. Il termine "circa" si riferisce a un intervallo del $\pm 10\%$, se non diversamente specificato. Il termine "sostanzialmente identico a" quando si fa riferimento, ad esempio, a un pattern XRPD, a un termogramma DSC o a un diagramma TGA

comprende un pattern, un termogramma o un diagramma non necessariamente identico a quelli illustrati nel presente documento, ma questo rientra nei limiti degli errori sperimentali o deviazioni se considerato da un esperto dell'arte. Il termine "quantità terapeuticamente efficace" si riferisce a una quantità sufficiente per effettuare il trattamento, come definito di seguito, quando somministrato a un mammifero, ad esempio un essere umano, che necessita di tale trattamento. La quantità terapeuticamente efficace varia a seconda del soggetto da trattare, del peso e dell'età del soggetto, della gravità della malattia, delle modalità di somministrazione e simili, che possono essere facilmente determinati da un esperto dell'arte. Come qui usato, "trattamento" o "cura" è un approccio per ottenere risultati benefici o desiderati. Ai fini della presente divulgazione, i risultati benefici o desiderati includono, ma non sono limitati a, l'alleviamento di un sintomo e/o la riduzione dell'estensione di un sintomo associato a una malattia o una condizione. In una forma di realizzazione, "trattamento" o "cura" comprendono uno o più dei seguenti elementi: a) inibizione della malattia o della condizione (ad esempio, riduzione di uno o più sintomi derivanti dalla malattia o

condizione, e/o riduzione dell'estensione della malattia o condizione); b) rallentamento o arresto dello sviluppo di uno o più sintomi associati alla malattia o alla condizione (ad esempio, stabilizzazione della malattia o condizione, rallentamento del peggioramento o della progressione della malattia o condizione); e c) alleviamento della malattia o della condizione, ad esempio, causando la regressione dei sintomi clinici, il miglioramento dello stato di malattia, il rallentamento della progressione della malattia, un aumento della qualità della vita e/o un prolungamento della sopravvivenza. Come qui usato, "prevenzione" o "prevenire" si riferisce a un regime che protegge contro l'insorgenza della malattia o del disturbo in modo tale che i sintomi clinici della malattia non si sviluppino. Pertanto, la "prevenzione" si riferisce alla somministrazione di una terapia (ad esempio, somministrazione di una sostanza terapeutica) a un soggetto, prima che i segni della malattia siano rilevabili nel soggetto (ad esempio, somministrazione di una sostanza terapeutica a un soggetto in assenza di agente infettivo rilevabile (ad esempio, virus) nel soggetto). Il soggetto può essere un individuo a rischio di sviluppare la malattia o il disturbo, come

un individuo che ha uno o più fattori di rischio noti per essere associati allo sviluppo o all'insorgenza della malattia o del disturbo. Come qui usato, il termine "malattia(e) infiammatoria(e)" o "disturbo(i) infiammatorio(i)" si riferisce a un gruppo di condizioni che sono caratterizzate da un'infiammazione eccessiva o anormale. I sintomi di "malattie infiammatorie" o "disturbi infiammatori" possono includere dolore cronico, arrossamento, gonfiore, rigidità e danni ai tessuti normali. Esempi non limitanti di "malattie infiammatorie" o "disturbi infiammatori" includono artrite reumatoide, morbo di Crohn, colite ulcerosa, alopecia areata, uveite, malattia acuta del trapianto contro l'ospite, nefrite lupica cutanea, nefrite lupica membranosa, dermatite atopica, psoriasi, spondilite anchilosante e artrite psoriasica.

Composti farmaceutici

Le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento sono generalmente destinate alla somministrazione orale. Le composizioni farmaceutiche destinate alla somministrazione orale possono inoltre comprendere dolcificanti, aromatizzanti, coloranti, agenti di rivestimento e/o conservanti, al fine di fornire una preparazione appetibile. In una forma di

realizzazione, le composizioni farmaceutiche sono sotto forma di compresse. Le compresse possono essere preparate mediante compressione o modellatura. Le compresse compresse possono essere preparate comprimendo in una macchina adatta il principio attivo in forma libera come, ad esempio, una polvere o granuli, eventualmente mescolati con un legante, lubrificante, diluente inerte o conservante. Le compresse modellate possono essere create modellando, in una macchina adatta, una miscela del principio attivo in polvere inumidita con un diluente liquido inerte. Le compresse possono essere opzionalmente rivestite o incise. La quantità di principio attivo che viene combinata con il materiale di supporto per produrre una singola forma di dosaggio varia a seconda del paziente trattato. In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento comprendono circa 127,24 mg della Forma I del filgotinib maleato. In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento comprendono circa 127,2 mg della Forma I del filgotinib maleato. In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento comprendono circa 127 mg della Forma I del filgotinib

maleato. In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento comprendono circa 254,48 mg della Forma I del filgotinib maleato. In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento comprendono circa 254,5 mg della Forma I del filgotinib maleato. In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento comprendono circa 254 mg della Forma I del filgotinib maleato.

Metodi d'uso

Le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento possono essere somministrate in metodi terapeutici per il trattamento di malattie o disturbi mediati da JAK. In alcune forme di realizzazione le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento sono somministrate a un paziente che ne ha bisogno per trattare una malattia o disturbo infiammatori. In alcune forme di realizzazione le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento sono somministrate a un paziente che ne ha bisogno per trattare una malattia o un disturbo selezionato dal gruppo costituito da artrite reumatoide, morbo di Crohn, colite ulcerosa, alopecia areata, uveite, malattia acuta del trapianto contro

l'ospite, nefrite lupica cutanea, nefrite lupica membranosa, dermatite atopica, psoriasi, spondilite anchilosante e artrite psoriasica.

Terapia combinata

Le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento possono essere somministrate in metodi terapeutici in combinazione con uno o più agenti terapeutici aggiuntivi che sono efficaci nel trattamento di malattie o disturbi mediati da JAK. In alcune forme di realizzazione le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento vengono somministrate a un paziente che ne ha bisogno in combinazione con uno o più agenti terapeutici aggiuntivi che sono efficaci per trattare una malattia o un disturbo infiammatori. In alcune forme di realizzazione le composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento sono somministrate a un paziente che ne ha bisogno in combinazione con uno o più agenti terapeutici aggiuntivi che sono efficaci per trattare una malattia o un disturbo selezionato dal gruppo costituito da artrite reumatoide, morbo di Crohn, colite ulcerosa, alopecia areata, uveite, malattia acuta del trapianto contro l'ospite, nefrite lupica cutanea, nefrite lupica membranosa, dermatite atopica, psoriasi, spondilite anchilosante e artrite

psoriasica.

ESEMPI

Esempio 1: Preparazione e caratterizzazione della

Forma I del N-(5-(4-((1,1-diossidotiomorfolino)metil)fenil)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-

il)ciclopropanecarbossammide maleato (Filgotinib maleato)

La Forma I del filgotinib maleato è stata preparata riscaldando N-(5-(4-((1,1-

diossidotiomorfolino)metil)fenil)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-

il)ciclopropanecarbossamide con 2,1 mol. eq. di acido

maleico in acetone/acqua (95:5 v/v) a circa 50°C per

circa 16 ore. Successivamente, il contenuto della

reazione è stato raffreddato a circa 20°C per circa

1,5 ore e mantenuto a circa 20°C per circa 2 ore.

Successivamente, il contenuto della reazione è stato

filtrato. La torta umida è stata lavata con acetone e

asciugata sottovuoto a circa 50 °C con agitazione. La

Forma I del filgotinib maleato è stata prodotta anche

mescolando N-(5-(4-((1,1-

diossidotiomorfolino)metil)fenil)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-

il)ciclopropanecarbossamide con 2,1 mol. eq. di acido

maleico in acetonitrile/acqua (3:1 vol.) a circa 55°C. Successivamente, come seme è stata aggiunta una piccola quantità di Forma I del N-(5-(4-((1,1-diossidotiomorfolino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanecarbossamide maleato. Il contenuto della reazione è stato mantenuto alla stessa temperatura per circa 4 ore. Successivamente, il contenuto del reattore è stato raffreddato a circa 0-5°C a circa 0,1°C/min e mantenuto per tutta la notte. I solidi sono stati, quindi, filtrati e conservati in una bottiglia color ambra. La Forma I del N-(5-(4-((1,1 1,1-diossidotiomorfolino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanecarbossammide maleato è stata prodotta anche sciogliendo N-(5-(4-((1,1-diossidotiomorfolino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanecarbossammide con circa 1,1 mol. eq. di acido maleico in acetonitrile/acqua a circa 72°C. Successivamente, è stata caricata una soluzione costituita da circa 1,0 mol. eq. di acido maleico disciolto in circa 25 mL di acetonitrile/acqua. Successivamente il contenuto della reazione è stato raffreddato a circa 65°C e seminato con una piccola

quantità di Forma I del N-(5-(4-((1,1-diossidotiomorfolino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropancarbossammide maleato e mantenuto alla stessa temperatura con agitazione per circa 4 ore. Successivamente, il contenuto della reazione è stato raffreddato a circa 0°C a circa 0,1°C/min. Successivamente, il contenuto della reazione è stato sottoposto due volte a cicli termici. Ogni ciclo termico consisteva nel riscaldare il contenuto della reazione a circa 50°C a circa 1°C/min; quindi, raffreddare a circa 0°C a circa 0,1°C/min. Dopo l'ultima rampa di raffreddamento, il contenuto della reazione è stato mantenuto a circa 0°C con agitazione per circa 24 ore. Successivamente, il contenuto della reazione è stato filtrato e lavato due volte con acetonitrile/acqua. I solidi isolati sono stati poi essiccati in un forno sottovuoto a circa 50°C con spurgo N₂. La Forma I del N-(5-(4-((1,1-diossidotiomorfolino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropancarbossammide maleato è stata prodotta anche caricando N-(5-(4-((1,1-diossidotiomorfolino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-

il)ciclopropancarbossammide, circa 1 mol. eq. di acido maleico e THF in un reattore. Il contenuto della reazione è stato riscaldato a circa 55°C. Successivamente, nel recipiente di reazione è stata caricata acqua ad elevata purezza. Il contenuto della reazione è stato quindi riscaldato a circa 65°C. Poi, il THF è stato caricato nel reattore. Il contenuto della reazione è stato riscaldato a circa 63°C ed è stata osservata una soluzione chiara. Quindi una soluzione di acido maleico (circa 1,1 mol. eq. di acido nell'acqua) è stata caricata nel vaso di reazione seguito dall'acqua. Il contenuto della reazione è stato invecchiato a circa 65°C per circa 1 ora. Successivamente, il contenuto della reazione è stato raffreddato a circa 45°C e una piccola quantità di Forma I del N-(5-(4-((1,1-diossidotiomorfolino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-

il)ciclopropanecarbossamide maleato è stata aggiunta come seme. Il contenuto della reazione è stato poi raffreddato a circa 5° per circa 3 ore e invecchiato per tutta la notte a circa 5°C. Il contenuto della reazione è stato, quindi, filtrato e lavato con THF a circa 5°C. I solidi sono stati poi essiccati a circa 50°C. Un pattern di diffrazione a raggi X in polvere

(XRPD) della Forma I del filgotinib maleato è mostrato nella FIG. 1. I picchi principali nel pattern XRPD sono riepilogati nella Tabella 1. Tabella 1. Picchi mag. nel pattern XRPD per la Forma I del Filgotinib Maleato

N.	Pos. [$^{\circ}2\theta$.]	Rel. Int [%]
1	28,9	100,0
2	16,4	90,0
3	8,2	77,8
4	18,9	65,0
5	20,0	61,8
6	11,9	54,8
7	14,9	54,5
8	18,1	48,3
9	20,5	44,8
10	22,6	41,7

La Forma I del filgotinib maleato può essere caratterizzata da picchi di XRPD a 8,2, 11,9, 16,4, e 18,9 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. La curva calorimetrica a scansione differenziale (DSC) e l'analisi termogravimetrica (TGA) della Forma I del filgotinib maleato sono mostrate nella FIG. 2. La curva DSC è la curva superiore nel grafico e la curva TGA è la curva inferiore nel grafico. Lo spettro di risonanza magnetica nucleare protonica (^1H NMR) della Forma I del filgotinib maleato, che dimostra che esiste una molecola di acido maleico per molecola di filgotinib nella Forma I del filgotinib maleato, è mostrato nella FIG. 3. Il pattern XRPD della Forma I del filgotinib maleato è stato raccolto con un diffrattometro MPD X'Pert PRO Panalytical utilizzando la seguente

impostazione sperimentale: 45 kV, 40 mA, $K\alpha_1=1,5406 \text{ \AA}$, intervallo di scansione $2 - 40^\circ 2\theta$, ampiezza passo $0,0167^\circ 2\theta$, tempo di conteggio: 15,875 s o 48,260 s. L'analisi DSC è stata condotta su un calorimetro a scansione differenziale Q2000 degli strumenti TA utilizzando circa 2-3 mg di materiale, velocità di riscaldamento di $10^\circ\text{C}/\text{min}$ su un intervallo tipico da (-30°C) a 300°C o da 2°C a 350°C . I dati TGA sono stati ottenuti su analizzatori termogravimetrici TA Instruments 2950 e Q5000 utilizzando circa 2-5 mg di materiale, velocità di riscaldamento di $10^\circ\text{C}/\text{min}$ in un intervallo tipico compreso tra 25 e 350°C .

Esempio 2: Parametri farmacocinetici dopo somministrazione orale di composizioni farmaceutiche comprendenti la Forma I del Filgotinib Maleato con e senza acido fumarico a cani pre-trattati con famotidina

I parametri farmacocinetici di varie formulazioni che comprendono la Forma I del filgotinib maleato sono stati testati in cani pre-trattati con famotidina al fine di valutare l'effetto della somministrazione concomitante di agenti riducenti acidi (ARA). È stato riscontrato che l'aggiunta di acido fumarico a una composizione farmaceutica comprendente la Forma I del filgotinib maleato ha fornito una maggiore esposizione

di filgotinib nei cani pre-trattati con famotidina rispetto a una formulazione di controllo che non conteneva acido fumarico. Risultati simili sono stati ottenuti con l'acido citrico. Inoltre, la composizione farmaceutica comprendente acido fumarico e Forma I del filgotinib maleato ha fornito un'esposizione superiore di filgotinib nei cani pre-trattati con famotidina rispetto a una formulazione descritta nella pubblicazione internazionale della domanda N. WO 2015/117980 (la "Formulazione di riferimento"). I risultati sono riassunti nella Tabella 2. In ciascuna delle formulazioni è stata somministrata una dose di 100 mg di filgotinib.

Tabella 2. Parametri farmacocinetici dopo somministrazione orale di composizioni farmaceutiche che comprendono Forma I del filgotinib maleato a cani pre-trattati con famotidina

Formulazione	AUC _{Last} filgotinib (nM·hr)	C _{max} di filgotinib (nM)	T _{max} di filgotinib (hr)
Con acido fumarico	74600	9230	1,9
	(10400)	(2850)	(2,1)
Senza acido fumarico	35100	5280	1,1
	(14500)	(2570)	(0,7)
Formulazione di riferimento	48800	8400	1,2
	(16400)	(3900)	(0,7)

I valori medi sono riportati con la deviazione standard inclusa tra parentesi

Esempio 3: Composizione farmaceutica comprendente la Forma I del Filgotinib maleato

Una composizione farmaceutica comprendente la Forma I del filgotinib maleato e l'acido fumarico è stata sviluppata per essere utilizzata nelle sperimentazioni cliniche in base ai dati presentati nell'Esempio 2. I componenti e le quantità dei componenti nella composizione farmaceutica (la "Formulazione di prova") sono descritti nella Tabella 3.

Tabella 3: Composizione farmaceutica comprendente Forma I del filgotinib maleato

Componente	Quantità (peso %)
Forma I del filgotinib maleato	31,81
Cellulosa microcristallina	35,69
Lattosio monoidrato	20,00
Amido pregelatinizzato	5,00
Diossido di silicio colloidale	1,00
Stearato di magnesio	1,50
Acido fumarico	5,00

Esempio 4: Studio Fase 1

È stato condotto uno studio di Fase I, in un singolo centro, in aperto e a coorti multiple con la Formulazione di prova per valutare la biodisponibilità relativa della Formulazione di prova rispetto alla Formulazione di riferimento negli esseri umani, nonché l'effetto della somministrazione concomitante di agenti che riducono l'acidità (ARA) sulla farmacocinetica di filgotinib nell'uomo. I progetti dello studio sono descritti di seguito.

Biodisponibilità relativa

Dopo il completamento dello screening, i soggetti

idonei sono stati randomizzati a una sequenza di trattamento all'interno di una coorte. I trattamenti somministrati sono stati i seguenti:

Trattamento A: dose singola di filgotinib da 200 mg nella formulazione di riferimento (2 compresse da 100 mg), somministrata al mattino, a digiuno

Trattamento B: dose singola di filgotinib da 200 mg nella formulazione di prova (1 compressa da 200 mg), somministrata al mattino, a digiuno

Trattamento C: dose singola di filgotinib da 100 mg nella formulazione di riferimento (1 compressa da 100 mg), somministrata al mattino, a digiuno

Trattamento D: dose singola da 100 mg di filgotinib formulazione di prova (1 compressa da 100 mg), somministrata al mattino, a digiuno.

Tabella 4: Progettazione dello studio di biodisponibilità relativa

Coorte	Giorno 1	Giorni 2-9	Giorno 10
1 (n = 26)	A	Washout	B
	B	Washout	A
2 (n = 26)	C	Washout	D
	D	Washout	C

Trattamenti A-D: I trattamenti dello studio sono stati somministrati la mattina dopo un digiuno notturno (nessun cibo o bevande tranne acqua, per almeno 8 ore). I soggetti hanno continuato a digiunare fino a dopo il prelievo del campione PK di 4 ore, in relazione alla somministrazione del farmaco dello studio. Inoltre, ai

soggetti è stato vietato il consumo di acqua 1 ora prima fino a 2 ore dopo la somministrazione, ad eccezione dei 240 mL di acqua somministrati con il trattamento dello studio. Tutti i trattamenti dello studio sono stati somministrati per via orale al centro di studio la mattina, all'incirca alla stessa ora ogni giorno, con 240 mL di acqua statica (non gassata). È stato effettuato un campionamento PK intensivo rispetto alla dose mattutina di filgotinib ai seguenti tempi di rilevazione: Giorni 1 e 10: 0 (pre-dosaggio), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 72, 96, e 120 ore post-dosaggio. Le concentrazioni di filgotinib nel plasma sono state determinate utilizzando un metodo LC-MS/MS convalidato. I parametri PK non compartimentali di filgotinib sono stati stimati utilizzando Phoenix WinNonlin® (Phoenix WinNonlin Professional, versione 6.4; Pharsight Corporation, Mountain View, California) e riassunti utilizzando statistiche descrittive per trattamento per ciascuna coorte. Un'analisi parametrica (teoria normale) della varianza (ANOVA) utilizzando un pattern a effetti misti con trattamento, periodo e sequenza come effetti fissi e soggetto come effetto casuale è stata adattata alla trasformazione logaritmica naturale dei parametri PK (AUC_{inf} e C_{max}) per filgotinib. È stato calcolato il

rapporto delle medie geometriche dei minimi quadrati (GLSM) del parametro PK in confronto tra la formulazione di prova e la formulazione di riferimento e l'intervallo di confidenza (CI) al 90% bilaterale per il rapporto. I parametri PK di Filgotinib e le relative comparazioni statistiche tra la formulazione di prova e la formulazione di riferimento sono riepilogati nella tabella seguente. I dati dimostrano che la formulazione di prova e la formulazione di riferimento hanno prodotto esposizioni plasmatiche comparabili (AUC_{inf} e C_{max}) di filgotinib sia a 100 mg che a 200 mg, con il 90% di EC dei rapporti GLSM contenuti nel limite comparabile prestabilito tra il 70% e il 143%. Anche i CI al 90% per filgotinib (AUC_{inf} e C_{max} a 200 mg; AUC_{inf} a 100 mg) rientravano nei limiti di bioequivalenza dall'80% al 125%. T_{max} e $t_{1/2}$ di filgotinib sono stati confrontabili anche per la formulazione di prova e la formulazione di riferimento a entrambi i livelli di dosaggio.

Tabella 5. Parametri farmacocinetici di Filgotinib dopo dosaggi singoli di Formulazione di prova vs. Formulazione di riferimento

Dose di Filgotinib	Parametro PK	Media di prova (%CV)	Media di riferimento (%CV)	Rapporto % GLSM prova vs. riferimento (90% CI)
200 mg (n =26)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	5,31 (27,4)	5,48 (27,5)	97,4 (90,8, 104)
	C _{max} (µg/mL)	1,78 (35,9)	1,83 (45,1)	101 (87,4, 118)
	T _{max} (h) ^a	1,00 (0,50, 2,00)	1,00 (1,00, 3,00)	-
	t _{1/2} (h) ^a	7,50 (6,22, 9,34)	6,88 (4,97, 9,08)	-
100 mg (n = 26)	AUC _{inf} (µ·h/mL)	2,33 (25,0)	2,31 (29,0)	101 (94,8, 108)
	C _{max} (µg/mL)	0,916 (35,8)	0,852 (51,0)	116 (98,3, 136)
	T _{max} (h) ^a	1,00 (0,50, 1,00)	1,00 (0,50, 2,00)	-
	t _{1/2} (h) ^a	6,89 (4,60, 8,67)	6,24 (4,50, 7,61)	-

AUC_{inf}=area sotto la curva della concentrazione nel plasma rispetto al tempo da 0 a infinito;
C_{max}=concentrazione massima nel plasma; T_{max}=tempo di C_{max}; t_{1/2}=emivita di eliminazione terminale; GLSM = medie geometriche dei minimi quadrati; CI = intervallo di confidenza; ^aMediano (Q1, Q3)

Effetto ARA

Dopo il completamento dello screening, ai soggetti idonei sono stati somministrati i seguenti trattamenti:

Tattamento M: dosaggio singolo di filgotinib da 200 mg nella formulazione di prova (1 compressa da 200 mg), somministrata al mattino, a digiuno

Tattamento N: famotidina 40 mg (1 compressa da 40 mg), somministrata due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore

Trattamento O: famotidina 40 mg (1 compressa da 40 mg), somministrata al mattino, a digiuno, seguito da un singolo dosaggio di filgotinib nella formulazione di prova (1 compressa da 200 mg), somministrato 2 ore dopo il dosaggio mattutino di famotidina e da un dosaggio serale di famotidina 40 mg (1 compressa da 40 mg) somministrato circa 12 ore dopo il dosaggio mattutino di filgotinib.

Tabella 6: Progettazione dello studio degli effetti ARA

Coorte	Giorno 1	Giorni 2-5	Giorni 6-9	Giorno 10
1 (n= 13)	M	Washout	N	O

Trattamento M: Filgotinib è stato somministrato dopo un digiuno notturno (nessun cibo o bevande tranne l'acqua, per almeno 8 ore). I soggetti hanno continuato a digiunare fino a dopo il prelievo del campione PK di 4 ore, in relazione alla somministrazione del farmaco dello studio. Inoltre, ai soggetti è stato vietato il consumo di acqua 1 ora prima fino a 2 ore dopo la somministrazione, ad eccezione dei 240 mL di acqua somministrati con il trattamento dello studio.

Trattamento N: La famotidina è stata somministrata a prescindere dal cibo.

Trattamento O: Il dosaggio mattutino di famotidina è stato somministrato dopo un digiuno notturno (senza cibo o bevande tranne l'acqua, per almeno 8 ore),

seguito da un singolo dosaggio di filgotinib somministrato 2 ore dopo il dosaggio AM di famotidina. I soggetti hanno continuato a digiunare fino a dopo il prelievo del campione PK di 4 ore, in relazione al dosaggio di filgotinib. Inoltre, ai soggetti è stato vietato il consumo di acqua 1 ora prima del dosaggio mattutino di famotidina fino a 2 ore dopo la somministrazione di filgotinib, ad eccezione dei 240 mL di acqua somministrati con i trattamenti dello studio. Il dosaggio serale di famotidina è stato somministrato a prescindere dal cibo. Tutti i trattamenti dello studio sono stati somministrati per via orale al centro di studio la mattina, all'incirca alla stessa ora ogni giorno, con 240 mL di acqua statica (non gassata). Tutti i pasti e/o gli spuntini somministrati ai soggetti durante la loro permanenza nella struttura dello studio clinico sono stati standardizzati per tutti i soggetti ed erano simili per quanto riguarda il contenuto calorico e di grassi, e assunti approssimativamente ogni giorno alla stessa ora (ad esempio, 07:30, 12:00 e 18:00). I componenti dei pasti (ad esempio, margarina, gelatina, pane) sono stati somministrati a soggetti in porzioni individuali (ad esempio, 1 cucchiaino) secondo il programma pasto approvato. La fornitura di componenti per i pasti sfusi

(ad esempio, un barattolo di gelatina per i soggetti da condividere) non è stata praticata. È stato effettuato un campionamento PK intensivo rispetto alla dose mattutina di filgotinib ai seguenti tempi di rilevazione: Giorni 1 e 10: 0 (pre-dosaggio), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 72, 96, e 120 ore post-dosaggio. Il campione PK delle 120 ore successivo al trattamento con filgotinib del Giorno 1 è stato raccolto prima della somministrazione del farmaco in studio il Giorno 6. Le concentrazioni di plasma filgotinib sono state determinate utilizzando un metodo LC-MS/MS convalidato. I parametri PK non compartimentali di filgotinib sono stati stimati utilizzando Phoenix WinNonlin® (Phoenix WinNonlin Professional, versione 6.4; Pharsight Corporation, Mountain View, California) e riassunti utilizzando statistiche descrittive per trattamento per ciascuna coorte. Un ANOVA che utilizza un pattern a effetti misti con trattamento come effetto fisso e soggetto come effetto casuale sarà adattato alla naturale trasformazione logaritmica dei parametri PK (AUC_{inf} e C_{max}) per filgotinib. È stato calcolato il rapporto tra GLSM del parametro PK in confronto tra filgotinib dosato in combinazione con famotidina e filgotinib dosato da solo e il CI al 90% bilaterale per il

rapporto. L'effetto della famotidina su filgotinib PK dopo la somministrazione della formulazione di prova è riassunto nella tabella seguente. I dati dimostrano che la somministrazione concomitante di famotidina con la formulazione di prova (scaglionata di 2 ore) non ha prodotto un effetto clinicamente rilevante su filgotinib PK. Tabella 7. Effetto della famotidina sulla farmacocinetica di Filgotinib se somministrata con la Formulazione di prova.

Parametro PK	Formulazione di prova Filgotinib da 200 mg (N = 13)	Formulazione di prova 200 mg Filgotinib + famotidina (N = 13)	% Rapporto GLSM (CI 90%)
AUC _{inf}	4,61 (15,2)	4,59 (23,3)	98,0 (90,6, 106)
(µg·h/mL)			
C _{max} (µg/mL)	1,54 (24,1)	1,31 (29,4)	82,5 (71,0, 95,8)
T _{max} (h)	1,00 (1,00, 2,00)	2,00 (1,00, 2,00)	-
t _{1/2} (h)	7,42 (4,11, 8,94)	8,18 (6,02, 9,81)	-

C_{max} e AUC_{inf} presentati come media (%CV); T_{max} e t_{1/2} presentati come Mediana (Q1, Q3)

RIVENDICAZIONI

1. Una composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace della Forma I del filgotinib maleato, comprendente anche acido fumarico, in cui la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD comprendente picchi a 8,2, 11,9, 16,4, e 18,9 °2θ ±0,2 °2θ come determinato su un diffrattometro mediante radiazione Cu-Kα.

2. La composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, in cui la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD che comprende picchi a 28,9, 16,4, 8,2, 18,9, 20,0, 11,9, 14,9, 18,1, 20,5, e 22,6 °2θ ± 0,2 °2θ determinati su un diffrattometro mediante radiazione Cu-Kα.

3. La composizione farmaceutica delle rivendicazioni 1 o 2, comprendente anche stearato di magnesio.

4. La composizione farmaceutica della rivendicazione 1 o 2, comprendente anche stearato di magnesio, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, amido pre-gelatinizzato e diossido di silicio colloidale.

5. La composizione farmaceutica delle rivendicazioni 1 o 2, comprendente anche stearato di magnesio, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, amido pre-gelatinizzato, diossido di silicio colloidale, PEG 3350, alcol polivinilico, talco, biossido di titanio e ossido di ferro rosso.

6. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 comprendente: circa il 32% in peso della Forma I del filgotinib maleato; circa il 36% in peso di cellulosa microcristallina; circa il 20% in peso di lattosio monoidrato; circa il 5,0% in peso di amido pre-gelatinizzato; circa l'1,0% in peso di biossido di silicio colloidale; circa l'1,5% in peso

di stearato di magnesio; e circa il 5,0% in peso di acido fumarico; in cui la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD che comprende picchi a 8,2, 11,9, 16,4, e 18,9 °2θ ±0,2 °2θ determinati su un diffrattometro mediante radiazione Cu-Kα.

7. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 comprendente: da circa il 29% in peso a circa il 35% in peso della Forma I del filgotinib maleato; da circa il 32% in peso a circa il 40% in peso di cellulosa microcristallina; da circa il 18% in peso a circa il 22% in peso di lattosio monoidrato; da circa il 4,5% in peso a circa il 5,5% in peso di amido pre-gelatinizzato; da circa lo 0,9% in peso a circa l'1,1% in peso di diossido di silicio colloidale; da circa l'1,3% in peso a circa l'1,8% in peso di stearato di magnesio; e da circa il 4,5% in peso a circa il 5,5% in peso di acido fumarico; in cui la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD che comprende picchi a 8,2, 11,9, 16,4, e 18,9 °2θ ±0,2 °2θ determinati su un diffrattometro mediante radiazione Cu-Kα.

8. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 comprendente: circa il 32% in peso della Forma I del filgotinib maleato; circa il 36% in

peso di cellulosa microcristallina; circa il 20% in peso di lattosio monoidrato; circa il 5,0% in peso di amido pregelatinizzato; circa l'1,0% in peso di biossido di silicio colloidale; circa l'1,5% in peso di stearato di magnesio; e circa il 5,0% in peso di acido fumarico; in cui la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD comprendente picchi a 28,9, 16,4, 8,2, 18,9, 20,0, 11,9, 14,9, 18,1, 20,5, e 22,6 °2θ ± 0,2 °2θ determinati su un diffrattometro mediante radiazione Cu-Kα.

9. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 comprendente: da circa il 29% in peso a circa il 35% in peso della Forma I del filgotinib maleato; da circa il 32% in peso a circa il 40% in peso di cellulosa microcristallina; da circa il 18 % in peso a circa il 22% in peso di lattosio monoidrato; da circa il 4,5% in peso a circa il 5,5% in peso di amido pre-gelatinizzato; da circa lo 0,9% in peso a circa l'1,1% in peso di diossido di silicio colloidale; da circa l'1,3% in peso a circa l'1,8% in peso di stearato di magnesio; e da circa il 4,5% in peso a circa il 5,5% in peso di acido fumarico; in cui la Forma I del filgotinib maleato è caratterizzata da un pattern XRPD comprendente picchi a 28,9, 16,4, 8,2,

18,9, 20,0, 11,9, 14,9, 18,1, 20,5, e 22,6 °2θ ± 0,2 °2θ determinati su un diffrattometro mediante radiazione Cu-Kα.

10. La composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni del procedimento in cui la composizione è sotto forma di compressa.

11. Una composizione farmaceutica di una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni per l'uso in un metodo di trattamento di una malattia o disturbo infiammatori.

12. La composizione farmaceutica per il metodo d'uso della rivendicazione 11 in cui la malattia o il disturbo è una malattia o un disturbo infiammatori, preferibilmente selezionato dal gruppo costituito da artrite reumatoide, morbo di Crohn, colite ulcerosa, alopecia areata, uveite, malattia acuta del trapianto contro l'ospite, nefrite lupica cutanea, nefrite lupica membranosa, dermatite atopica, psoriasi, spondilite anchilosante e artrite psoriasica.

Didascalia delle figure:

FIG. 1

Intensità (conteggi).

FIG. 2

Temperatura; peso; flusso di calore.

FIG. 3

Protone.

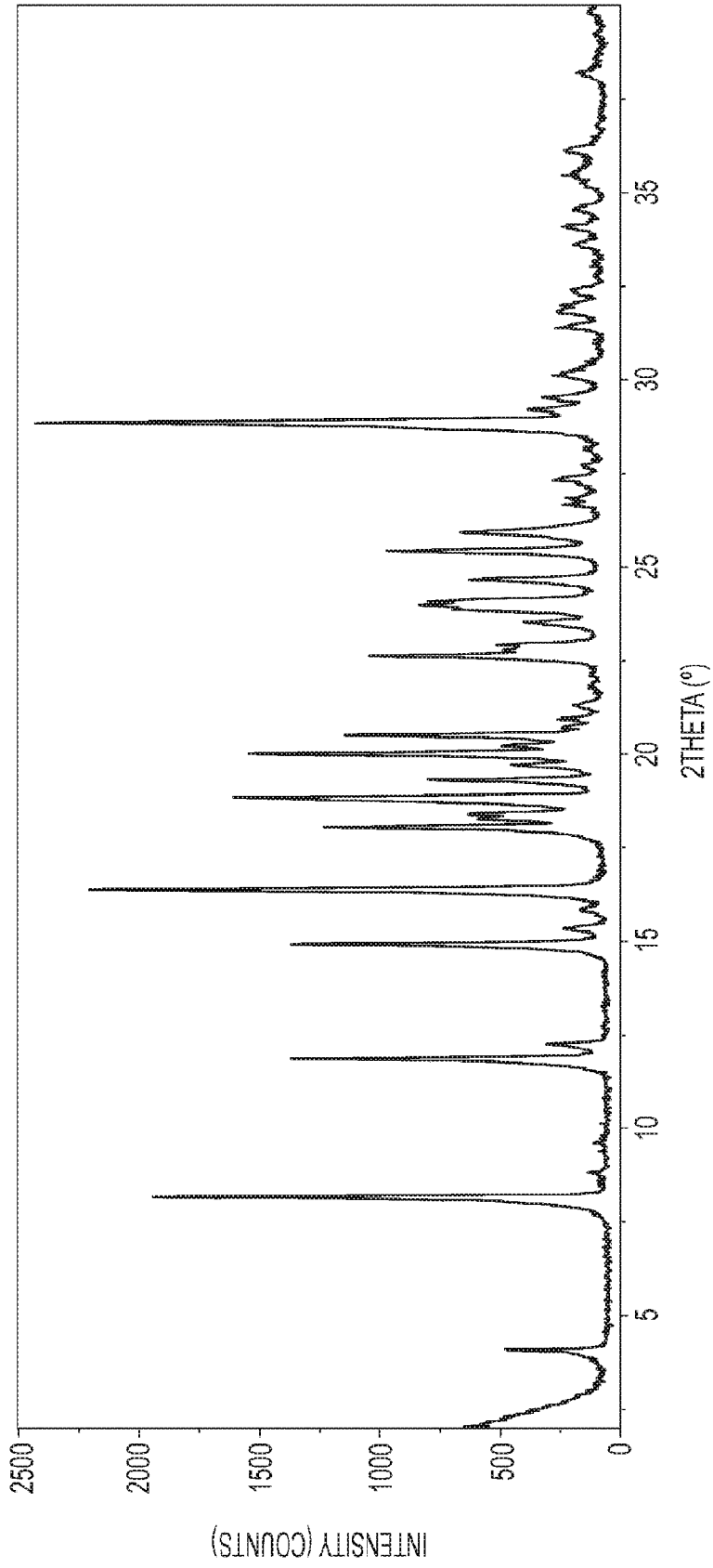


FIG. 1

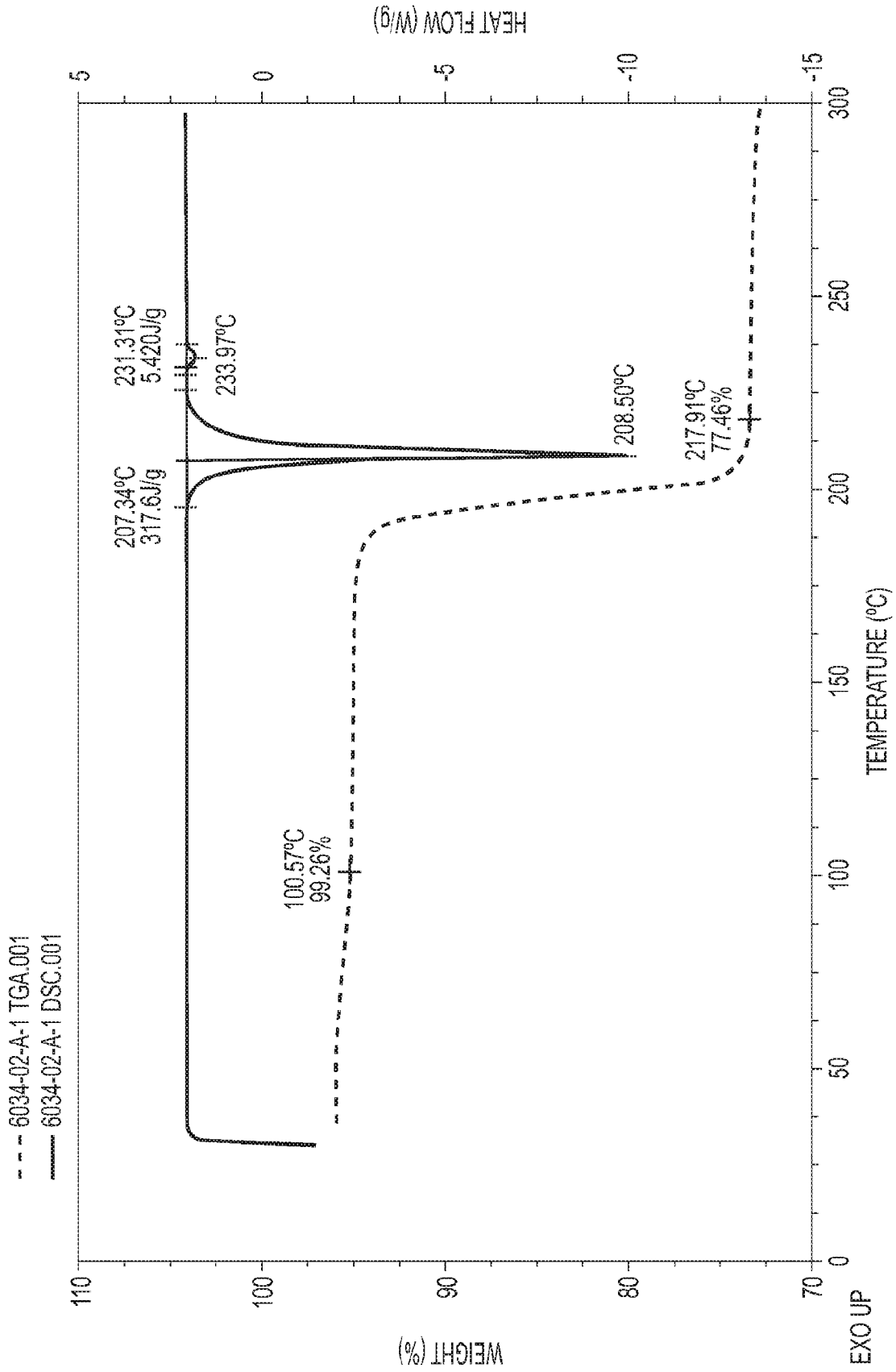


FIG. 2

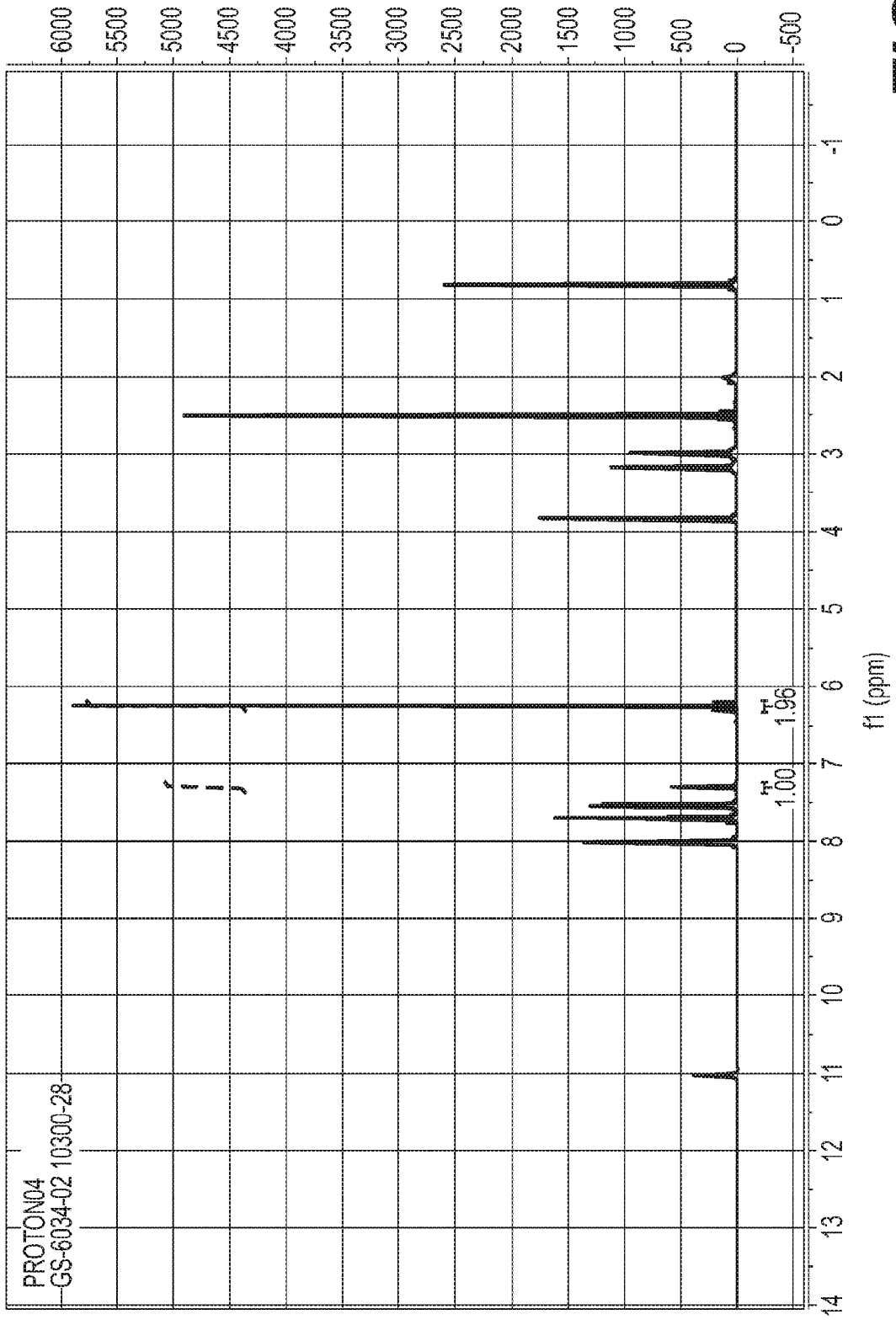


FIG. 3