



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120834** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2015 05798	(72) Винахідник(и): Ні Йонг (US), Паріх Бхавніш (US), Елесварам Крішнасвами (US), Еріксон-Вітанен Сьюзн (US), Уїлльямс Уїлльям В. (US)
(22) Дата подання заявки: 14.11.2013	(73) Власник(и): ІНСАЙТ ХОЛДІНГС КОРПОРЕЙШН, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2020	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/726,893, 61/769,408	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2009/088410 A1, 02.04.2009 Ruxolitinib: the first FDA Approved therapy for the treatment of myelofibrosis / Mascarenhas et al. // Clinical cancer research. – 2012. – Vol. 18. – P. 3008-3014 A concise review on sustained drug delivery system and its opportunities / Chauhan et al. // American journal of pharmtech research. – Vol. 2 (2). – P. 227-238 Study of ruxolitinib sustained release formulations in myelofibrosis patients [Інтернет-публікація], URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01340651 (Знайдено 02.01.2014) FDA prescribing information for Jakafi [Інтернет-публікація], URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202192lbl.pdf (Знайдено 02.01.2014)
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.11.2012, 26.02.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.07.2015, Бюл.№ 14	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2020, Бюл.№ 4	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2013/070012, 14.11.2013	

(54) ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ РУКСОЛІТІНІБУ ЗІ СПОВІЛЬНЕНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ**(57) Реферат:**

Винахід стосується композицій і лікарських форм фосфату руksолітинібу зі сповільненим вивільненням, які є прийнятними для лікування захворювань, пов'язаних із Янус-кіназою, таких як мієлопроліферативні порушення.

UA 120834 C2

Галузь техніки

Цей винахід відноситься до композицій і лікарських форм руксолітинібу або його фармацевтично прийнятних солей зі сповільненим вивільненням, які є прийнятними для лікування захворювань, пов'язаних із Янус-кіназою, таких як мієлопроліферативні порушення.

5 Рівень техніки

Руксолітиніб ((3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піразол-1-іл]пропаннітрил) є першим інгібітором Янус-кінази (JAK), схваленим Управлінням по контролю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), і єдиним лікарським засобом, схваленим на цей час для лікування мієлофіброзу. Mascarenhas, J. et al. Clin Cancer Res. 2012 Jun 1;18(11):3008-14. Epub 2012 Apr 2. У клінічних випробуваннях було показано, що сполука ефективно зменшує розмір селезінки і покращує загальну оцінку симптомів у пацієнтів, які страждають на мієлофіброз. Див., наприклад, статтю 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, вміст якої включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилання, де наведені результати клінічного випробування 3 фази (дослідження COMFORT-I) руксолітинібу відносно мієлофіброзу. Також див. статтю 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, вміст якої включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилання, де наведено результати клінічних випробувань 3 фази у дослідженні COMFORT-II.

Усі опубліковані до теперішнього часу дані клінічних випробувань руксолітинібу на людях відносяться до введення композиції з негайним вивільненням. Проте, руксолітиніб є молекулою класу I за Біофармацевтичною класифікаційною системою (БКС), що має швидку пероральну всмоктуваність і короткий період напіввиведення, що складає близько 3 годин. Див., Shi et al., J. Clin. Pharmacol. 2012 Jun;52(6):809-18. Epub 2011 May 20. Згадані властивості забезпечують високе відношення пікової/мінімальної концентрації в плазмі у суб'єкта-людини, що робить необхідним введення декількох доз на день для оптимального лікування і може викликати проблеми, пов'язані із дотриманням пацієнтом схеми лікування і небажаними побічними ефектами.

Лікування з використанням руксолітинібу часто пов'язане із небажаними явищами, такими як тромбоцитопенія (низький рівень тромбоцитів) і анемія (низький рівень гемоглобіну). Тромбоцитопенія є дозозалежною, і її розглядають як токсичний ефект, що обмежує дозу, яка вводиться.

Відповідно, існує необхідність в нових і вдосконалених композиціях руксолітинібу, які не лише дозволяють зменшити небажані побічні ефекти у пацієнтів при збереженні терапевтичної ефективності, але і полегшують введення лікарського засобу, зокрема шляхом зменшення кількості доз, потрібних для досягнення терапевтичного ефекту. Композиції зі сповільненим вивільненням, запропоновані у цьому документі, допомагають задовольняти згадані та інші потреби.

Суть винаходу

Цей винахід відноситься до лікарської форми зі сповільненим вивільненням, що містить щонайменше один активний інгредієнт, що є руксолітинібом або його фармацевтично прийнятною сіллю, причому вміст руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі в лікарській формі складає від близько 10 до близько 60 мг у перерахунку на вільну основу.

Цей винахід додатково відноситься до способу лікування захворювання, пов'язаного з активністю JAK, у пацієнта, який потребує цього, що включає введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом згаданому пацієнтові.

Короткий опис графічних матеріалів

Фігура 1 ілюструє графік, на якому наведено порівняння концентрацій руксолітинібу у плазмі після введення однократної дози, що складає або 25 мг у композиції з негайним вивільненням, або 25 мг у композиції зі сповільненим вивільненням здоровим суб'єктам-людям натщесерце.

Фігура 2 ілюструє графік, на якому наведено порівняння респондентів, у яких у відповідь на лікування змінювався об'єм селезінки, у дослідженні композиції з негайним вивільненням COMFORT-I і в дослідженні сповільненого вивільнення.

Фігура 3 ілюструє графік, на якому наведено порівняння загальної оцінки симптомів у дослідженні композиції з негайним вивільненням COMFORT-I і в дослідженні сповільненого вивільнення.

Фігура 4 ілюструє графік, на якому наведено порівняння концентрації руксолітинібу у плазмі в стаціонарному стані у пацієнтів з мієлофіброзом (МФ), яким вводили композицію з негайним вивільненням із дозою 25 мг або композицію зі сповільненим вивільненням із дозою 25 мг.

Детальний опис суті винаходу

Лікарські форми зі сповільненим вивільненням

У цьому винаході запропоновано, окрім іншого, пероральну лікарську форму зі сповільненим вивільненням, що містить руксолітиніб або його фармацевтично прийнятну сіль в якості активного інгредієнта. Лікарська форма може містити руксолітиніб або його фармацевтично прийнятну сіль у кількості від близько 10 до близько 60 мг, від близько 10 до близько 40 мг, від близько 20 до близько 40 мг або від близько 20 до близько 30 мг у перерахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації винаходу лікарська форма містить близько 10 мг, близько 12,5 мг, близько 20 мг, близько 25 мг, близько 30 мг, близько 37,5 мг, близько 40 мг, близько 50 мг або близько 60 мг у перерахунку на вільну основу. У деяких варіантах реалізації винаходу лікарська форма містить близько 25 мг руксолітинібу у перерахунку на вільну основу. Фраза "у перерахунку на вільну основу" вказує на те, що кількість руксолітинібу або його солі в лікарській формі вимірюють у перерахунку на молекулярну масу вільної основи руксолітинібу, навіть якщо фактичний активний інгредієнт є сіллю руксолітинібу, що має молекулярну масу, яка відрізняється від вільної основи. Наприклад, коефіцієнт перерахунку маси фосфатної солі руксолітинібу на вільну основу складає 0,7575.

Структура, одержання і визначення характеристик руксолітинібу і його фармацевтично прийнятних солей описані, наприклад, у патенті США №7598257 і опублікованій заявці на патент США №2008/0312259, при цьому вміст кожного із згаданих джерел включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилання. У деяких варіантах реалізації винаходу активний інгредієнт є фармацевтично прийнятною сіллю руксолітинібу, такою як сіль малеїнової кислоти, сіль сірчаної кислоти або сіль фосфорної кислоти. У деяких варіантах реалізації винаходу активний інгредієнт є фосфатом руксолітинібу (тобто сіллю фосфорної кислоти руксолітинібу).

Лікарська форма за цим винаходом містить композицію руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі зі сповільненим вивільненням. У цьому описі "сповільнене вивільнення", яке використовують у значенні, загальноприйнятому у цій галузі техніки, відноситься до композиції, розробленої для повільного вивільнення активного інгредієнта у пацієнта після перорального введення і підтримки по суті стійкого терапевтично ефективного рівня активного інгредієнта у плазмі протягом відносно тривалого періоду часу, такого як від близько 8 до близько 24 годин або більше.

Лікарські форми за цим винаходом містять матрицеутворюючу речовину зі сповільненим вивільненням. Приклади матрицеутворюючих речовин зі сповільненим вивільненням включають етери целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ, гіпромелоза), яка є полімером із високою в'язкістю. Лікарські форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом можуть містити, наприклад, від близько 10 до близько 30 мас. %, від близько 15 до близько 25 мас. % або від близько 18 до близько 24 мас. % гідроксипропілметилцелюлози(оз). У деяких варіантах реалізації винаходу композиція містить близько 20 мас. % однієї або більше гідроксипропілметилцелюлоз. У додаткових варіантах реалізації винаходу композиція містить близько 22 мас. % однієї або більше гідроксипропілметилцелюлоз. Приклади гідроксипропілметилцелюлоз включають Methocel K15M, Methocel K4M і Methocel K100LV.

Лікарські форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом можуть додатково містити один або більше наповнювачів, глідантів, розпушувачів, зв'язуючих речовин або змащуючих речовин як неактивні інгредієнти. Вміст наповнювачів у композиції може складати від 0 до 85 мас. %. У деяких варіантах реалізації винаходу композиція містить від близько 50 до близько 80 мас. %, від близько 55 до близько 75 мас. % або від близько 60 до близько 70 мас. % наповнювача. Необмежуючі приклади наповнювачів включають моногідрат лактози, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль 1500 і безводну лактозу або їхні комбінації. У деяких варіантах реалізації винаходу наповнювач містить мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози або обидві згадані речовини.

Вміст змащуючих речовин у лікарських формах за цим винаходом може складати від 0 до близько 5 мас. %. Необмежуючі приклади змащуючих речовин включають стеарат магнію, стеаринову кислоту (стеарин), гідроване масло, поліетиленгліколь, стеарилфумарат натрію і гліцерилбегенат. У деяких варіантах реалізації винаходу композиції містять стеарат магнію, стеаринову кислоту або обидві згадані речовини.

Вміст глідантів у лікарських формах за цим винаходом може складати від 0 до близько 5 мас. %. Необмежуючі приклади глідантів включають тальк, колоїдний діоксид кремнію і кукурудзяний крохмаль. У деяких варіантах реалізації винаходу глідант є колоїдним діоксидом кремнію.

Вміст розпушувачів у лікарських формах за цим винаходом може складати від 0 до близько 10 мас. %. Необмежуючі приклади розпушувачів включають кроскармелозу натрію, кросповідон, крохмаль, целюлозу і низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу. Кроскармелоза натрію є переважним розпушувачем.

5 Вміст плівкоутворюючих агентів може складати від 0 до близько 5 мас. %. Необмежуючі ілюстративні приклади плівкоутворюючих агентів включають покриття на основі гіпромелози або полівінілового спирту, що містять діоксид титану, тальк і небов'язково барвники, доступні у деяких комерційно доступних системах суцільних покриттів.

10 У деяких варіантах реалізації лікарська форма за цим винаходом містить композицію зі сповільненим вивільненням, що містить близько 12,2 % фосфату руксолітинібу, близько 20 % гідроксипропілметилцелюлози, близько 64,3 % наповнювача, близько 2,5 % змашуючої речовини і близько 1 % гліданту, весь процентний вміст наведений у перерахунку на масу.

15 У деяких варіантах реалізації винаходу лікарська форма за цим винаходом містить композицію зі сповільненим вивільненням, що містить близько 12,2 % фосфату руксолітинібу, близько 22 % гідроксипропілметилцелюлози, близько 62,3 % наповнювача, близько 2,5 % змашуючої речовини і близько 1 % гліданту, весь процентний вміст наведений у перерахунку на масу.

20 У деяких варіантах реалізації винаходу лікарська форма за цим винаходом містить композицію зі сповільненим вивільненням, таку як наведено нижче.

Компонент	Процентний вміст (мас. %)
Фосфат руксолітинібу	12,2
Мікрокристалічна целюлоза, NF	22,0
Гіпромелоза, USP (Methocel K15M)	4,0
Гіпромелоза, USP (Methocel K4M)	16,0
Моногідрат лактози, NF	42,3
Колоїдний діоксид кремнію, NF	1,0
Стеарат магнію, NF	0,5
Стеаринова кислота, NF	2,0

У деяких варіантах реалізації винаходу лікарська форма за цим винаходом містить композицію зі сповільненим вивільненням, таку як наведено нижче.

Компонент	Процентний вміст (мас. %)
Фосфат руксолітинібу	12,2
Мікрокристалічна целюлоза, NF	42,3
Гіпромелоза, USP (Methocel K100LV)	10,0
Гіпромелоза, USP (Methocel K4M)	12,0
Моногідрат лактози, NF	20,0
Колоїдний діоксид кремнію, NF	1,0
Стеарат магнію, NF	0,5
Стеаринова кислота, NF	2,0

25

У деяких варіантах реалізації винаходу лікарська форма за цим винаходом містить композицію зі сповільненим вивільненням, таку як наведено нижче.

Компонент	Процентний вміст (мас. %)
Фосфат руксолітинібу	12,2
Мікрокристалічна целюлоза, NF	22,0 – 42,3
Гіпромелоза, USP (Methocel K100LV)	0 – 10,0
Гіпромелоза, USP (Methocel K15M)	0-4,0
Гіпромелоза, USP (Methocel K4M)	12,0 – 16,0
Моногідрат лактози, NF	20,0 – 42,3
Колоїдний діоксид кремнію, NF	1,0
Стеарат магнію, NF	0,5
Стеаринова кислота, NF	2,0

Термін "лікарська форма", що використовується у цьому описі, відноситься до фізично окремої частки композиції зі сповільненим вивільненням за цим винаходом, яку вводять пацієнтові. Приклади лікарських форм включають пігулки, капсуловидні пігулки, капсули і так далі, що містять будь-які композиції зі сповільненим вивільненням, описані у цій заявці. Лікарські форми можуть додатково містити фармацевтично прийнятні оболонки, пігменти або барвники.

Лікарські форми за цим винаходом містять композицію зі сповільненим вивільненням, яка забезпечує відносно повільне вивільнення руксолітинібу після введення, що характеризується визначеними фармакокінетичними параметрами, що відрізняються від параметрів композиції із негайним вивільненням. Лікарські форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом можуть мінімізувати можливі небезпечні перепади концентрації лікарського засобу у плазмі, пов'язані із композиціями із негайним вивільненням, і можуть сприяти забезпеченню безперервного, стійкого і терапевтично ефективного рівня лікарського засобу у плазмі. Лікарські форми за цим винаходом можна вводити пацієнтові-людині для забезпечення терапевтичної ефективності відносно захворювання, що піддається лікуванню, наприклад, один раз на день.

У деяких варіантах реалізації винаходу лікарські форми за цим винаходом вводять пацієнтам натщесерце. При використанні у цьому описі відносно пацієнта або суб'єкта-людини "натщесерце" означає, що пацієнт або суб'єкт не вживав їжу або напої (за винятком води) протягом щонайменше 3 годин перед введенням дози. У деяких варіантах реалізації винаходу пацієнти не приймають їжу протягом щонайменше 10 годин перед введенням дози.

У додаткових варіантах реалізації винаходу лікарські форми за цим винаходом вводять пацієнтові або суб'єктові-людині не натщесерце. Біодоступність руксолітинібу є високою (наприклад, близько 70-80 %), для лікарських форм із негайним вивільненням вплив від прийому їжі не спостерігали. Відповідно, вважають, що фармакокінетика руксолітинібу, що вводиться у лікарській формі зі сповільненим вивільненням, значно не відрізняється при введенні пацієнтам натщесерце або після прийому їжі.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середню пікову концентрацію руксолітинібу у плазмі (C_{max}), що складає близько 700 нМ або менше.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середню пікову концентрацію руксолітинібу у плазмі (C_{max}), що складає близько 600 нМ або менше.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середню пікову концентрацію руксолітинібу у плазмі (C_{max}), що складає близько 500 нМ або менше.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середню пікову концентрацію руксолітинібу у плазмі (C_{max}), що складає близько 400 нМ або менше.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середню пікову концентрацію руксолітинібу у плазмі (C_{max}), що складає від близько 200 до близько 700 нМ.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середню пікову концентрацію руксолітинібу у плазмі (C_{max}), що складає від близько 200 до близько 600 нМ.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середню пікову концентрацію руксолітинібу у плазмі (C_{max}), що складає від близько 300 до близько 500 нМ.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середню пікову концентрацію руксолітинібу у плазмі (C_{max}), що складає від близько 300 до близько 400 нМ.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середній час досягнення пікової концентрації руксолітинібу у плазмі (T_{max}), що складає близько 1,5 години або більше.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середній час досягнення пікової концентрації руксолітинібу у плазмі (T_{max}), що складає від близько 1,5 години до близько 5 годин.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середній час досягнення пікової концентрації руксолітинібу у плазмі (T_{max}), що складає від близько 2 годин до близько 4 годин.

5 У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує відношення середньої пікової концентрації руксолітинібу у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації руксолітинібу в плазмі через 12 годин ($C_{12год}$), що складає близько 10 або менше.

10 У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує відношення середньої пікової концентрації руксолітинібу у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації руксолітинібу у плазмі через 12 годин ($C_{12ч}$), що складає близько 6 або менше.

15 У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує відношення середньої пікової концентрації руксолітинібу у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації руксолітинібу у плазмі через 12 годин ($C_{12год}$), що складає близько 5 або менше.

20 У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує відношення середньої пікової концентрації руксолітинібу у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації руксолітинібу у плазмі через 12 годин ($C_{12год}$), що складає близько 4 або менше.

25 У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує відношення середньої пікової концентрації руксолітинібу у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації руксолітинібу у плазмі через 12 годин ($C_{12год}$), що складає від близько 1 до 10.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує відношення середньої пікової концентрації руксолітинібу у плазмі (C_{max}) до середньої концентрації руксолітинібу у плазмі через 12 годин ($C_{12год}$), що складає від близько 2 до 7.

30 У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середній період напіввиведення ($t_{1/2}$), що складає від близько 3,5 години до близько 11 годин.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середній період напіввиведення ($t_{1/2}$), що складає від близько 4 годин до близько 8 годин.

35 У деяких варіантах реалізації винаходу введення однократної дози лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середню біодоступність ($AUC_{0-\infty}$) руксолітинібу, що складає щонайменше близько 3000 нМ*год.

У деяких варіантах реалізації винаходу введення однократної дози лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середню біодоступність ($AUC_{0-\infty}$) руксолітинібу, що складає щонайменше близько 3500 нМ*год.

40 У деяких варіантах реалізації винаходу введення однократної дози лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середню біодоступність ($AUC_{0-\infty}$) руксолітинібу, що складає щонайменше від близько 3000 до близько 4000 нМ*г.

45 У деяких варіантах реалізації винаходу введення однократної дози лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує середню біодоступність ($AUC_{0-\infty}$) руксолітинібу, що складає щонайменше від близько 3100 до близько 3800 нМ*г.

50 У деяких варіантах реалізації винаходу лікарська форма зі сповільненим вивільненням за цим винаходом має середню відносну біодоступність у пацієнта, визначену за AUC, що складає від близько 65 % до близько 110 % або від близько 75 % до близько 95 % відносно композиції з негайним вивільненням, що містить таку саму кількість руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі. AUC може бути, наприклад, $AUC_{0-\infty}$ (наприклад, при введенні однократної дози) або AUC_{0-t} , де t є згаданим моментом часу.

При використанні у цьому описі перед значенням фармакокінетичного параметру "середнє" (наприклад, середня C_{max}) позначає середнє арифметичне значення фармакокінетичного параметру, одержане для популяції пацієнтів, якщо не згадане інше.

55 При використанні у цьому описі " C_{max} " позначає пікову спостережувану концентрацію у плазмі.

При використанні у цьому описі " $C_{12год}$ " відноситься до концентрації у плазмі, що виміряна через 12 годин після введення.

60 При використанні у цьому описі " T_{max} " відноситься до періоду часу, в який спостерігають пікову концентрацію у плазмі крові.

При використанні у цьому описі " $T_{1/2}$ " відноситься до моменту часу, в який концентрація у плазмі складає половину від спостережуваного максимального значення.

При використанні у цьому описі "AUC" відноситься до площі під кривою залежності концентрації у плазмі від часу, яка є мірою загальної біодоступності.

5 При використанні у цьому описі " $AUC_{0-\infty}$ " відноситься до площі під кривою залежності концентрації у плазмі від часу, екстрапольованій до безкінечності.

При використанні у цьому описі " AUC_{0-t} " відноситься до площі під кривою залежності концентрації у плазмі від часу від моменту часу 0 до останнього моменту часу, коли проводили кількісне визначення концентрації у плазмі, як правило, близько 12-36 годин.

10 При використанні у цьому описі " AUC_{0-t} " відноситься до площі під кривою залежності концентрації у плазмі від часу від моменту часу 0 до часу введення наступної дози.

При використанні у цьому описі "C_{1/F}" відноситься до кліренсу при пероральному введенні.

15 Лікарські форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом мають певні переваги у порівнянні з лікарськими формами з негайним вивільненням. Підтримка стійкого терапевтично ефективного рівня руксолітинібу у плазмі, що забезпечується лікарськими формами зі сповільненим вивільненням за цим винаходом, дозволяє рідше проводити дозування, наприклад, проводити його один раз на день, на відміну від введення два або більш разів на день у разі форм із негайним вивільненням. Знижене дозування може сприяти дотриманню схеми лікування пацієнтом.

20 У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині забезпечує терапевтично ефективний рівень руксолітинібу у плазмі протягом щонайменше близько 8 годин, щонайменше близько 10 годин, щонайменше близько 12 годин, щонайменше близько 18 або щонайменше близько 24 годин. У деяких варіантах реалізації винаходу лікарська форма зі сповільненим вивільненням за цим винаходом підтримує рівень руксолітинібу у плазмі від близько 75 до близько 500 нМ протягом щонайменше близько 8 годин щонайменше близько 12 годин або щонайменше близько 18 годин. У деяких варіантах реалізації винаходу лікарська форма зі сповільненим вивільненням за цим винаходом підтримує рівень руксолітинібу у плазмі від близько 100 до близько 400 нМ протягом щонайменше близько 6 годин або щонайменше близько 8 годин.

30 Додаткова перевага лікарської форми зі сповільненим вивільненням (наприклад, такої, що містить 25 мг фосфату руксолітинібу у перерахунку на вільну основу) включає зниження небажаних побічних ефектів, пов'язаних із тромбоцитопенією і анемією, і підтримку при цьому терапевтичної ефективності, порівняно зі схемою лікування з негайним вивільненням, наприклад, 15 мг або 20 мг BID. Можливість підтримки терапевтичної ефективності і значного зниження небажаних побічних ефектів, пов'язаних із тромбоцитопенією або зниженим рівнем гемоглобіну, при використанні композиції руксолітинібу зі сповільненим вивільненням була несподіваною. Порівняння клінічних даних, пов'язаних із ефективністю і побічними ефектами у пацієнтів з мієлофіброзом, при введенні зі сповільненим вивільненням і негайним вивільненням наведено у прикладах.

40 У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині один раз на день протягом щонайменше 16 тижнів призводить до середнього зменшення середньої кількості тромбоцитів у порівнянні з первинним рівнем, що складає не більше ніж близько $100 \times 10^9/\text{л}$, не більше ніж близько $80 \times 10^9/\text{л}$, не більше ніж близько $60 \times 10^9/\text{л}$ або не більше ніж близько $40 \times 10^9/\text{л}$.

45 У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині один раз на день протягом щонайменше 16 тижнів призводить до середнього зменшення середньої кількості тромбоцитів у порівнянні з первинним рівнем, що складає від близько $0 \times 10^9/\text{л}$ до близько $100 \times 10^9/\text{л}$, від близько $30 \times 10^9/\text{л}$ до близько $80 \times 10^9/\text{л}$ або від близько $50 \times 10^9/\text{л}$ до близько $70 \times 10^9/\text{л}$.

50 У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині один раз на день протягом щонайменше 16 тижнів призводить до середнього зменшення середнього рівня гемоглобіну (Hgb) у порівнянні з первинним рівнем, що складає не більше ніж близько 15 г/л, не більше ніж близько 10 г/л, не більше ніж близько 8 г/л або не більше ніж близько 6 г/л.

55 У деяких варіантах реалізації винаходу введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом людині один раз на день протягом щонайменше 16 тижнів призводить до середнього зменшення середнього рівня гемоглобіну (Hgb) у порівнянні з первинним рівнем, що складає від близько 0 до близько 15 г/л, від близько 5 до близько 15 г/л, від близько 2 до близько 12 г/л або від близько 5 до близько 12 г/л.

У деяких варіантах реалізації кількість тромбоцитів і рівень гемоглобіну вимірюють у пацієнтів, яким не проводили переливання крові протягом періоду лікування.

Середня кількість тромбоцитів на первинному рівні і середній рівень гемоглобіну на первинному рівні, як правило, вимірюють перед початком лікування.

5 Слід розуміти, що визначені відмітні ознаки винаходу, які для більшої ясності описані в окремих варіантах реалізації винаходу, також можуть бути запропоновані у вигляді комбінації в одному варіанті реалізації винаходу (незважаючи на це, передбачається, що варіанти реалізації винаходу необхідно об'єднувати як у випадку, якщо б вони були описані у вигляді декількох залежних форм). І навпаки, різні відмітні ознаки винаходу, які скорочено описані в одному
10 варіанті реалізації винаходу, також можуть бути запропоновані окремо або в будь-якій прийнятній підкомбінації.

Способи

Інший аспект цього винаходу відноситься до способів лікування захворювання або порушення, пов'язаного з JAK, в індивідуума (наприклад, пацієнта) шляхом введення
15 індивідуумові, який потребує згаданого лікування, лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом. Захворювання, пов'язане з JAK, може включати будь-яке захворювання, порушення або стан, який безпосередньо або побічно є пов'язаним із експресією або активністю JAK, у тому числі підвищену експресію та/або аномальну активність. Захворювання, пов'язане з JAK, також може включати будь-яке захворювання, порушення або
20 стан, якому можна запобігати, послабляти або виліковувати шляхом модуляції активності JAK.

Приклади захворювань, пов'язаних із JAK, включають захворювання, при яких задіяна імунна система, включаючи, наприклад, відторгнення трансплантованого органу (наприклад, відторгнення алотрансплантата і хвороба "трансплантат проти господаря").

Додаткові приклади захворювань, пов'язаних із JAK, включають аутоімунні захворювання, такі як розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, ювенільний артрит, псоріатичний артрит, діабет I типу, вовчак, псоріаз, запальна хвороба кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, важка міастенія, імуноглобулінові нефропатії, міокардит, аутоімунні порушення щитовидної залози, хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОХЛ) і так далі. У деяких варіантах реалізації винаходу аутоімунне захворювання є аутоімунним бульозним порушенням шкіри, таким як
25 вульгарна пухирчатка (ВП) або бульозний пемфігоїд (БП).

Додаткові приклади захворювань, пов'язаних із JAK, включають алергічні стани, такі як астма, харчові алергії, екзематозний дерматит, контактний дерматит, атопічний дерматит (атопічна екзема) і риніт. Додаткові приклади захворювань, пов'язаних із JAK, включають вірусні захворювання, такі як вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), гепатит В, гепатит С, ВІЛ, Т-лімфотропний вірус людини 1 (ТЛВЛ 1), вірус вітряної віспи (ВВВ) і вірус папіломи людини (ВПЛ).
30

Додаткові приклади захворювань, пов'язаних із JAK, включають захворювання, пов'язані з оновленням хряща, наприклад, подагричний артрит, септичний або інфекційний артрит, реактивний артрит, рефлекторну симпатичну дистрофію, альгодистрофію, синдром Тітце, артропатію ребер, деформуючий ендемічний остеоартрит, хворобу Мселені, хворобу Хандігоду, дегенерацію, викликану фіброміалгією, системний червоний вовчак, склеродерму або анкілозуючий спондиліт.
40

Додаткові приклади захворювань, пов'язаних із JAK, включають природжені дефекти хряща, включаючи спадковий хондроліз, хондродисплазії і псевдохондродисплазії (наприклад, мікродію, енотію і метафізарну хондродисплазію).

Додаткові приклади захворювань або станів, пов'язаних із JAK, включають порушення шкіри, такі як псоріаз (наприклад, вульгарний псоріаз), атопічний дерматит, шкірний висип, подразнення подразнення шкіри, збільшення чутливості шкіри (наприклад, контактний дерматит або алергічний контактний дерматит). Наприклад, визначені речовини, у тому числі деякі фармацевтичні засоби, при місцевому введенні можуть викликати збільшення чутливості шкіри.
50

У деяких варіантах реалізації винаходу спільне або послідовне введення щонайменше одного інгібітору JAK за цим винаходом спільно з агентом, що викликає небажане збільшення чутливості, може сприяти лікуванню згаданого небажаного збільшення чутливості або дерматиту. У деяких варіантах реалізації винаходу порушення шкіри піддають лікуванню шляхом місцевого введення, щонайменше, одного інгібітору JAK за цим винаходом.

У додаткових варіантах реалізації захворюванням, пов'язаним з JAK, є рак, у тому числі захворюваннями, що характеризуються солідними пухлинами (наприклад, рак простати, рак нирок, рак печінки, рак підшлункової залози, рак шлунку, рак грудей, рак легенів, ракові захворювання голови і шиї, рак щитовидної залози, гліобластома, саркома Капоши, хвороба Кастлемана, лейоміосаркома матки, меланома і так далі), гематологічні форми раку (наприклад, лімфома, лейкоз, такий як гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлогенний лейкоз
60

(ГМЛ) або множинна мієлома) і ракові захворювання шкіри, такі як шкірна Т-клітинна лімфома (ШТКЛ) і шкірна В-клітинна лімфома. Приклади ШТКЛ включають синдром Сезарі і грибоподібний мікоз.

У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітори JAK, описані у цій заявці, або їхню комбінацію з іншими інгібіторами JAK, такими як ті, що описані у заявці на патент США №11/637545, вміст якої включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилання, можна застосовувати для лікування ракових захворювань, пов'язаних із запаленням. У деяких варіантах реалізації винаходу рак пов'язаний із запальною хворобою кишечника. У деяких варіантах реалізації винаходу запальна хвороба кишечника є виразковим колітом. У деяких варіантах реалізації винаходу запальна хвороба кишечника є хворобою Крона. У деяких варіантах реалізації винаходу раком, пов'язаним із запаленням, є рак, пов'язаний з колітом. У деяких варіантах реалізації винаходу раком, пов'язаним із запаленням, є рак товстої кишки або колоректальний рак. У деяких варіантах реалізації винаходу рак є раком шлунку, карциноїдною пухлиною шлунково-кишкового тракту, гастроінтестинальною стромальною пухлиною (ГІСП), аденокарциномою, раком тонкого кишечника або раком прямої кишки.

Захворювання, пов'язані з JAK, можуть додатково включати захворювання, що характеризуються експресією: мутантів JAK2, таких як мутанти, що містять щонайменше одну мутацію домена псевдокінази (наприклад, JAK2V617F); мутанти JAK2, що містять щонайменше одну мутацію поза доменом псевдокінази; мутанти JAK1; мутанти JAK3; мутанти рецептора еритропоєтину (EPOR); або експресію CRLF2 з порушеною регуляцією.

Захворювання, пов'язані з JAK, можуть додатково включати мієлопроліферативні порушення (МПП), такі як дійсна поліцитемія (ДП), есенціальна тромбоцитемія (ЕТ), первинний мієлофіброз (ПМФ), хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (ХММЛ), гіпереозинофільний синдром (ГЕС), системний мастоцитоз (СМ) і так далі. У деяких варіантах реалізації мієлопроліферативне порушення є мієлофіброзом (наприклад, первинний мієлофіброз (ПМФ) або мієлофіброз, викликаний дійсною поліцитемією/есенціальною тромбоцитемією (пост-ДП/ЕТ МФ)). У деяких варіантах реалізації винаходу мієлопроліферативне порушення є мієлофіброзом, викликаним есенціальною тромбоцитемією (пост-ЕТ МФ). У деяких варіантах реалізації мієлопроліферативне порушення є мієлофіброзом, викликаним дійсною поліцитемією (пост-ДП МФ).

У цьому винаході додатково запропоновано способи лікування псоріазу або інших порушень шкіри шляхом місцевого введення композиції, що містить сполуку за цим винаходом.

У деяких варіантах реалізації композицію і лікарські форми зі сповільненим вивільненням, описані у цій заявці, можна застосовувати для лікування легеневої артеріальної гіпертензії.

У деяких варіантах реалізації композицію і лікарські форми зі сповільненим вивільненням, описані у цій заявці, можна застосовувати для лікування синдрому активації мастоцитів.

У цьому винаході додатково запропоновано спосіб лікування дерматологічних побічних ефектів інших фармацевтичних засобів шляхом введення лікарської форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом. Наприклад, різні фармацевтичні агенти призводять до небажаних алергічних реакцій, які можуть виявлятися у вигляді вугрового висипу або родинного дерматиту. Приклади фармацевтичних агентів, які викликають згадані небажані побічні ефекти, включають протиракові лікарські засоби, такі як гефінітиб, цетуксимаб, ерлотиніб і так далі. Лікарську форму за цим винаходом можна вводити в комбінації (наприклад, одночасно або послідовно) з фармацевтичним агентом, що викликає небажані дерматологічні побічні ефекти.

Додаткові захворювання, що асоціюються з JAK, включають запалення і запальні захворювання. Приклади запальних захворювань включають саркоїдоз, запальні захворювання очей (наприклад, ірит, увеїт, склерит, кон'юнктивіт або родинні захворювання), запальні захворювання дихальних шляхів (наприклад, верхніх дихальних шляхів, у тому числі носа і синусів, такі як риніт або синусит, або нижніх дихальних шляхів, у тому числі бронхіт, хронічну обструктивну хворобу легень і так далі), запальну міопатію, таку як міокардит, і інші запальні захворювання. У деяких варіантах реалізації винаходу запальне захворювання очей є блефаритом.

Лікарські форми зі сповільненим вивільненням, запропоновані у цьому описі, також можна застосовувати для лікування ішемічного реперфузійного пошкодження або захворювання або стану, пов'язаного із запальним ішемічним явищем, таким як інсульт або зупинка серця. Лікарські форми зі сповільненим вивільненням, описані у цій заявці, також можна застосовувати для лікування хворобливого стану, опосередкованого ендотоксинами (наприклад, ускладнень після шунтування або хронічних станів, викликаних дією ендотоксинів, що впливають на хронічну серцеву недостатність). Лікарські форми зі сповільненим вивільненням, описані у цій заявці, також можна застосовувати для лікування анорексії, кахексії або втоми, викликаних або

пов'язаних із раком. Лікарські форми зі сповільненим вивільненням, описані у цій заявці, також можна застосовувати для лікування рестенозу, склеродермії або фіброзу. Лікарські форми зі сповільненим вивільненням, описані у цій заявці, також можна застосовувати для лікування станів, пов'язаних з гіпоксією або астрогліозом, таких як, наприклад, діабетична ретинопатія, рак або нейродегенерація. Див., наприклад, Dudley, A.C. et al. Biochem. J. 2005, 390(Pt 2):427-36, і Sriram, K. et al. J. Biol. Chem. 2004, 279(19):19936-47. Еpub 2004 Mar 2, при цьому вміст згаданих джерел включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилань. Лікарські форми зі сповільненим вивільненням, описані у цій заявці, можна застосовувати для лікування хворобі Альцгеймера.

Лікарські форми зі сповільненим вивільненням, описані у цій заявці, також можна застосовувати для лікування інших запальних захворювань, таких як синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) і септичний шок.

Лікарські форми зі сповільненим вивільненням, описані у цій заявці, також можна застосовувати для лікування подагри і збільшення розміру простати, викликаного, наприклад, доброякісною гіпертрофією простати або доброякісною гіперплазією простати.

Додаткові захворювання, пов'язані з JAK, включають захворювання з резорбцією кістки, такі як остеопороз, остеоартрит. Резорбція кістки також може бути пов'язана з іншими станами, такими як гормональний дисбаланс та/або гормональна терапія, аутоімунне захворювання (наприклад, саркоїдоз кісток) або рак (наприклад, мієлома). Зниження резорбції кістки під дією інгібітору JAK може складати близько 10 %, близько 20 %, близько 30 %, близько 40 %, близько 50 %, близько 60 %, близько 70 %, близько 80 % або близько 90 %.

У деяких варіантах реалізації винаходу лікарські форми зі сповільненим вивільненням, описані у цій заявці, також можна застосовувати для лікування синдрому сухого ока. Передбачається, що при використанні у цьому описі "синдром сухого ока" включає хворобливі стани, зведені в останньому офіційному повідомленні Dry Eye Workshop (DEWS), де синдром сухого ока визначено як "багатофакторне захворювання функції слізотечі і поверхні ока, що викликає такі симптоми, як дискомфорт, розлад зору і нестабільність слізної плівки, а також таке, що ймовірно ушкоджує поверхню ока. Захворювання супроводжується підвищеною осмолярністю слізної плівки і запаленням поверхні ока". Джерело: Lemp, "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", The Ocular Surface, 5(2), 75-92 April 2007, вміст якого включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилання. У деяких варіантах реалізації синдром сухого ока вибраний із синдрому сухого ока з недостатністю слізної рідини (ADDE) або випарної форми синдрому сухого ока або їхніх відповідних комбінацій. У деяких варіантах реалізації винаходу синдром сухого ока є синдромом сухого ока за типом Шегрена (SSDE). У деяких варіантах реалізації синдром сухого ока є синдромом сухого ока, що відрізняється від синдрому Шегрена (NSSDE).

Згідно додаткового аспекту у цьому винаході запропоновано спосіб лікування кон'юнктивіту, увеїту (у тому числі хронічного увеїту), хоріоїдиту, ретиніту, цикліту, склериту, епісклериту або ірити; лікування запалення або болю, пов'язаного з трансплантацією рогівки, LASIK (лазерний кератомілез in situ), фоторефракційної кератектомією або LASEK (лазерний субепітеліальний кератомілез); придушення втрати гостроти зору, пов'язаної з трансплантацією рогівки, LASIK, фоторефракційною кератектомією або LASEK; або придушення відторгнення трансплантата у пацієнта, який потребує цього, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі.

Крім того, лікарські форми зі сповільненим вивільненням за цим винаходом необов'язково у комбінації з іншими інгібіторами JAK, такими як ті, що описані в заявці на патент США №11/637545, вміст якої включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилання, можна застосовувати для лікування дихальної дисфункції або недостатності, пов'язаної з вірусною інфекцією, такої як грип і ТОРС.

При використанні у цьому описі терміни "індивідуум", "суб'єкт" або "пацієнт" відносяться до людини, якій можна натщесерце або після прийому їжі вводити лікарську форму за цим винаходом.

При використанні у цьому описі термін "фармацевтично прийнятний" відноситься до сполук, речовин, композицій та/або лікарських форм, які за результатами ретельного медичного обстеження є прийнятними для використання у контакті з організмом людини, не викликаючи надлишкову токсичність, подразнення, алергічну відповідь і інші небезпечні ускладнення, і при цьому мають прийнятне співвідношення користь/ризик.

При використанні у цьому описі терміни "лікувати" або "лікування" відносяться до однієї або більше діям, вибраних із (1) запобігання захворюванню; наприклад, запобігання захворюванню,

стану або порушенню в індивідуума, який може бути схильний до захворювання, стану або порушення, але в якого поки що відсутня або не виявилася патологія або сукупність симптомів захворювання; (2) придушення захворювання; наприклад, придушення захворювання, стану або порушення в індивідуума, в якого присутня або виявилася патологія або сукупність симптомів захворювання, стану або порушення (тобто блокування додаткового розвитку патології та/або сукупності симптомів); і (3) послаблення захворювання; наприклад, послаблення захворювання, стану або порушення в індивідуума, в якого присутня або виявилася патологія або сукупність симптомів захворювання, стану або порушення (тобто повернення назад патології та/або сукупності симптомів), такого як зниження важкості захворювання.

Комбіновані способи лікування

Один або більше додаткових фармацевтичних агентів, таких як, наприклад, хіміотерапевтичні засоби, протизапальні агенти, стероїди, імунодепресанти, а також інгібітори Bcr-Abl, Flt-3, RAF і FAK кіназ, такі як ті, що описані в публікації WO 2006/056399, вміст якої включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилання, або інші агенти можна застосовувати в комбінації з лікарськими формами зі сповільненим вивільненням, описаними у цій заявці, для лікування захворювань, порушень або станів, пов'язаних із JAK. Один або більше додаткових фармацевтичних агентів можна вводити пацієнтові одночасно або послідовно.

Приклади хіміотерапевтичних засобів включають інгібітори протеасоми (наприклад, бортезоміб), талідомід, ревлімід і агенти, що ушкоджують ДНК, такі як мелфалан, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, етопозид, кармустин і так далі.

Приклади стероїдів включають кортикостероїди, такі як дексаметазон або преднізон.

Приклади інгібіторів Bcr-Abl включають сполуки і їхні фармацевтично прийнятні солі, що належать до родів і видів, запропонованих у патенті США №5521184, WO 04/005281 і заявці на патент США №60/578491, при цьому вміст усіх із згаданих джерел включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилань.

Приклади прийнятних інгібіторів Flt-3 включають сполуки і їхні фармацевтично прийнятні солі, запропоновані в WO 03/037347, WO 03/099771 і WO 04/046120, при цьому вміст усіх із згаданих джерел включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилань.

Приклади прийнятних інгібіторів RAF включають сполуки і їхні фармацевтично прийнятні солі, запропоновані в WO 00/09495 і WO 05/028444, при цьому вміст згаданих джерел включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилань.

Приклади прийнятних інгібіторів FAK включають сполуки і їхні фармацевтично прийнятні солі, запропоновані в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 і WO 01/014402, при цьому вміст усіх із згаданих джерел включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилань.

У деяких варіантах реалізації винаходу одну або більше сполук за цим винаходом можна застосовувати у комбінації з одним або більше іншими інгібіторами кіназ, у тому числі іматиніб, зокрема для лікування пацієнтів із резистентністю до іматинібу або інших інгібіторів кіназ.

У деяких варіантах реалізації винаходу один або більше інгібіторів JAK за цим винаходом можна застосовувати в комбінації з хіміотерапевтичним засобом для лікування ракового захворювання, такого як множинна мієлома, що може покращувати відповідь на лікування у порівнянні з відповіддю на хіміотерапевтичний агент, що використовується окремо, у відсутності загострення токсичної дії. Приклади додаткових фармацевтичних агентів, що застосовуються для лікування множинної мієломи, включають, наприклад, без обмежень мелфалан, мелфалан і преднізон [MP], доксорубіцин, дексаметазон і Velcade (бортезоміб). Додаткові агенти, що застосовуються для лікування множинної мієломи, включають інгібітори Bcr-Abl, Flt-3, RAF і FAK кіназ. Адитивна або синергетична дія є бажаним результатом об'єднання інгібітору JAK за цим винаходом і додаткового агента. Крім того, резистентність клітин множинної мієломи до агентів, таким як дексаметазон, може ставати оборотною після лікування інгібітором JAK за цим винаходом. Агенти можна об'єднувати зі сполуками за цим винаходом у лікарській формі з однократним дозуванням або в лікарській формі, що безперервно дозується, або ж агенти можна вводити одночасно або послідовно у складі окремих лікарських форм.

У деяких варіантах реалізації винаходу кортикостероїд, такий як дексаметазон, вводять пацієнтові у комбінації щонайменше з одним інгібітором JAK, причому дексаметазон вводять з інтервалами, але не безперервно.

У деяких додаткових варіантах реалізації винаходу комбінації лікарських форм зі сповільненим вивільненням і інших терапевтичних агентів можна вводити пацієнтові до, під час та/або після трансплантації кісткового мозку або трансплантації стовбурових клітин.

У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий терапевтичний агент є флуоцинолоном ацетонідом (Retisert®) або римексолоном (AL-2178, Vexol, Alcon).

У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий терапевтичний агент є циклоспорином (Restasis®).

5 У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий терапевтичний агент є кортикостероїдом. У деяких варіантах реалізації винаходу кортикостероїд є триамцинолоном, дексаметазоном, флуоцинолоном, кортизоном, преднізолоном або флуметолоном.

У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент вибраний із Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), гіалуронату натрію (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), циклоспоринолу (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), екабету натрію (Senju-Ista), гефарнату (Santen), 15-(s)-гідроксиейкозатетраенової кислоти (15(S)-HETE), цевілеміну, доксицикліну (ALTY-0501, Alacrity), міноцикліна, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспоринолу А (Nova22007, Novagali), окситетрацикліну (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3,4-дигідрокси-5-[6-[(3-йодфеніл)метиламіно]пурин-9-іл]-N-метилоксолан-2-карбаміл, Can-Fite Biopharma), воклоспоринолу (LX212 або LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (синтетичний аналог ресолвіну, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), риворлітазону (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), ребаміпіду (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (університет штату Пенсільванія і університет Темпл), пілокарпіну, такролімусу, пімекролімусу (AMS981, Novartis), лотепреднолу етабонату, ритуксимабу, диквафозолу тетранатрію (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегідроепіандростерону, анакинри, ефалізумабу, микофеноляту натрію, етанерцепту (Embrei®), гідроксихлорохіну, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), актерми, гемцитабіну, оксалиплатину, L-аспарагінази або талідоміда.

25 У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий терапевтичний агент є антиангіогенним агентом, холінергічним агоністом, модулятором рецептора TRP-1, блокаторм кальцієвих каналів, секретарог муцина, стимулятором MUC1, інгібітором кальциневрина, кортикостероїдом, агоністом рецептора P2Y2, агоністом мускаринових рецепторів, інгібітором mTOR, іншим інгібітором JAK, інгібітором Bcr-Abl кінази, інгібітором Flt-3 кінази, інгібітором RAF кінази і інгібітором FAK кінази, такої як ті, що описані, наприклад, у публікації WO 2006/056399, вміст якої включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилання. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий терапевтичний агент є похідним тетрацикліну (наприклад, міноциклін або доксициклін). У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий терапевтичний агент зв'язується з FKBP12.

35 У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент є алкілюючим агентом або агентом перехресного зшивання ДНК; антиметаболіт/деметилуючий агент (наприклад, 5-фторурацил, капецитабін або азацитидин); антигормональною терапією (наприклад, антагоністи гормональних рецепторів, CMPE або інгібітор ароматази); інгібітором митоза (наприклад, вінкристин або паклітаксел); інгібітором топоізомераз (I або II) (наприклад, мітоксантрон і іринотекан); індукторами апоптозу (наприклад, АВТ-737); терапією з використанням нуклеїнових кислот (наприклад, антисмислових кислот або РНКи); лігандами ядерних рецепторів (наприклад, агоністи та/або антагоністи: повністю транс-ретиноева кислота або бексаротен); агентами направленої дії на епігенетичні мітки, такі як інгібітори гістон деацетилази (наприклад, вориностат), гіпометилуючими агентами (наприклад, децитабін); регулювальниками стабільності білків, такі як інгібітори Hsp90, убіквітин та/або кон'югуючі або декон'югуючі молекули, подібні убіквітину; або інгібітором EGFR (ерлотиніб).

У деяких варіантах реалізації додатковий(і) терапевтичний(і) агент(и) є очними краплями, що знімають подразнення (також відомі як "штучні сльози"), які включають, але не обмежуються ними, композиції, що містять полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлозу, гліцерин, поліетиленгліколь (наприклад, ПЕГ400) або карбоксиметилцелюлозу. Штучні сльози можуть сприяти лікуванню синдрому сухого ока за рахунок компенсації зниженого зволоження і змазування слізної плівки. У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий терапевтичний агент є муколітичним засобом, таким як N-ацетилцистеїн, який може взаємодіяти з мукопротеїнами і тим самим знижувати в'язкість слізної плівки.

55 У деяких варіантах реалізації винаходу додатковий терапевтичний агент включає антибіотики, противірусні, противірикові, анестезуючі, протизапальні агенти, у тому числі стероїдні і нестероїдні протизапальні агенти і протиалергічні агенти. Приклади прийнятих лікарських засобів включають аміноглікозиди, такі як амікацин, гентаміцин, тобраміцин, стрептоміцин, нетилміцин і канаміцин; фторхінолони, такі як ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин і еноксацин; нафтиридин;

сульфонаміди; поліміксин; хлорамфенікол; неомицин; парамоміцин; колістиметат; бацитрацин; ванкоміцин; тетрациклін; рифампін і його похідні ("рифампіни"); циклосерин; бета-лактами; цефалоспорини; амфотерицини; флуконазол; флуцитозин; натаміцин; міконазол; кетоконазол; кортикостероїди; диклофенак; флурбіпрофен; кеторолак; супрофен; кромолін; лодоксамід;

5 левокабастин; нафазолін; антазолін; фенірамін; або антибіотик азалід.
Винахід буде описаний значно детальніше з використанням конкретних прикладів. Наступні приклади наведені для ілюстрації і не обмежують винахід яким-небудь чином. Фахівцям у цій галузі техніки будуть очевидні різні некритичні параметри, які можна змінювати або модифікувати для досягнення по суті таких самих результатів.

10 Приклади

Приклад 1

Композиції фосфату руксолітинібу зі сповільненим вивільненням і негайним вивільненням

Композиція СВ-2

15 25 мг композиції фосфату руксолітинібу зі сповільненим вивільненням одержували згідно наступного протоколу. Компоненти композиції наведені у таблиці 1а. Процентні вмісти наведені у перерахунку на масу.

Таблиця 1а

Компонент	Функція	Процентний вміст
Фосфат руксолітинібу ^а	Активний інгредієнт	12,2
Мікрокристалічна целюлоза, NF	Наповнювач	22,0
Гіпромелоза, USP (Methocel K15M)	Матрицеутворюючий агент зі сповільненим вивільненням	4,0
Гіпромелоза, USP (Methocel K4M)	Матрицеутворюючий агент зі сповільненим вивільненням	16,0
Моногідрат лактози, NF	Наповнювач	42,3
Колоїдний діоксид кремнію, NF	Глідант	1,0
Стеарат магнію, NF	Змащуюча речовина	0,5
Стеаринова кислота, NF	Змащуюча речовина	2,0
Усього		100

^а У перерахунку на вільну основу, коефіцієнт перерахунку фосфатної солі на вільну основу дорівнює 0,7575

Протокол

20 Стадія 1. У прийнятний пристрій змішування додавали мікрокристалічну целюлозу, фосфат руксолітинібу, моногідрат лактози і гіпромелози і перемішували.

Стадія 2. Переносили суміш, одержували на стадії 1, у прийнятний гранулятор і перемішували.

Стадія 3. При перемішуванні додавали очищену воду.

25 Стадія 4. Просіювали вологі гранули, одержані на стадії 3.

Стадія 5. Переносили гранули, одержані на стадії 4, у прийнятну сушарку і сушили до досягнення ППС не більше 3 %.

Стадія 6. Просіювали гранули, одержані на стадії 5.

30 Стадія 7. Змішували колоїдний діоксид кремнію з гранулами, одержаними на стадії 6, у прийнятному пристрої змішування.

Стадія 8. Змішували стеаринову кислоту і стеарат магнію із сумішшю, одержаною на стадії 7, і продовжували перемішувати.

Стадія 9. Пресували кінцеву суміш, одержану на стадії 8, на прийнятному роторному пігулковому пресі.

35 Композиція СВ-1

Альтернативну 25 мг композицію фосфату руксолітинібу зі сповільненим вивільненням одержували згідно наведеному нижче опису. Компоненти композиції наведені у таблиці 1b. Процентний вміст наведений у перерахунку на масу.

Таблиця 1b

Компонент	Функція	Процентний вміст
Фосфат руксолітинібу ^a	Активний інгредієнт	12,2
Мікрокристалічна целюлоза, NF	Наповнювач	42,3
Гіпромелоза, USP (Methocel K100LV)	Матрицеутворюючий агент зі сповільненим вивільненням	10,0
Гіпромелоза, USP (Methocel K4M)	Матрицеутворюючий агент зі сповільненим вивільненням	12,0
Моногідрат лактози, NF	Наповнювач	20,0
Колоїдний діоксид кремнію, NF	Глідант	1,0
Стеарат магнію, NF	Змащуюча речовина	0,5
Стеаринова кислота, NF	Змащуюча речовина	2,0
Усього		100

^a У перерахунку на вільну основу, коефіцієнт перерахунку фосфатної солі на вільну основу дорівнює 0,7575

Протокол

- 5 Стадія 1. У прийнятний пристрій змішування додавали мікрокристалічну целюлозу, фосфат руксолітинібу, моногідрат лактози і гіпромелози і перемішували.
- Стадія 2. Переносили суміш, одержану на стадії 1, у прийнятний гранулятор і перемішували.
- Стадія 3. При перемішуванні додавали очищену воду.
- Стадія 4. Просіювали вологі гранули, одержані на стадії 3.
- 10 Стадія 5. Переносили гранули, одержані на стадії 4, у прийнятну сушарку і сушили до досягнення ППС не більше 3 %.
- Стадія 6. Просіювали гранули, одержані на стадії 5.
- Стадія 7. Змішували колоїдний діоксид кремнію з гранулами, одержаними на стадії 6, у прийнятному пристрої змішування.
- 15 Стадія 8. Змішували стеаринову кислоту і стеарат магнію з сумішшю, одержаною на стадії 7, і продовжували перемішувати.
- Стадія 9. Пресували кінцеву суміш, одержану на стадії 8, на прийнятному роторному пігулковому пресі.

Композиція С – негайне вивільнення

- 20 Лікарські форми фосфату руксолітинібу з негайним вивільненням можна одержувати з комерційних джерел у 5, 10, 15, 20 і 25 мг дозах у вигляді лікарського продукту Jakafi[®] (фосфат руксолітинібу (пігулки)) (NDA № N202192). Комерційно доступні лікарські форми є такими самими, що використовували у дослідженнях 3 фази COMFORT-I і COMFORT-II.

Приклад 2

- 25 Дослідження біодоступності композиції зі сповільненим вивільненням
- Проводили дослідження відносної біодоступності композицій фосфату руксолітинібу зі сповільненим і негайним вивільненням у здорових дорослих добровольців. Суб'єктам натщесерце перорально вводили одну дозу композиції з негайним вивільненням (25 мг, див. приклад 1) або одну дозу композиції зі сповільненим вивільненням (25 мг, див. приклад 1). Вимірювали концентрації руксолітинібу у плазмі, порівняння наведене на фігурі 1. У таблиці 2а наведені порівняльні дані фармакокінетики (ФК).
- 30

Таблиця 2а*

Спосіб лікування	n	C _{max} (нМ)	T _{max} (год.)	C _{12год} (нМ)	C _{max} /C _{12год}	t _{1/2} (год.)	AUC _{0-t} (нМ*год.)	AUC _{0-∞} (нМ*год.)	Cl/F (л/год.)
25 мг НВ	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 мг СВ-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 мг СВ-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

Таблиця 2а* (продовження)

Спосіб лікування	n	C _{max} (нМ)	T _{max} (год.)	C _{12год} (нМ)	C _{max} /C _{12год}	t _{1/2} (год.)	AUC _{0-t} (нМ*год.)	AUC _{0-∞} (нМ*год.)	CI/F (л/год.)
Значення Р у перехресному ANOVA для даних, переведених у логарифмічну форму									
		<0,0001	0,0003	--	--	<0,0001	0,040	0,070	0,070
Середнє геометричне відносно біодоступності і 90 % CI (зразок порівняння = IR)									
СВ-1 і НВ		30,4 % 25,4-36,4 %					74,7 % 62,2-89,7 %	76,2 % 63,1-92,0 %	
СВ-2 і НВ		35,2 % 29,5-42,2 %					82,5 % 68,7-99,1 %	86,7 % 71,8-105 %	

*Значення ФК наведені у вигляді середнє ± СО і середнє геометричне

Опис дослідження біодоступності

5 Це дослідження проводили для оцінки профілю фармакокінетики двох композицій фосфату руксолітинібу зі сповільненим вивільненням (СВ) і порівняння з пігулками фосфату руксолітинібу з негайним вивільненням (НВ). Дослідження проводили упродовж 3 днів, коли кожному суб'єктові натщесерце вводили пігулки НВ, пігулки СВ-1 і пігулки СВ-2. У всіх випадках введення проводили у вигляді єдиної дози, що міститься в одній пігулці. Дев'ятьом здоровим суб'єктам, відібраним для участі у згаданому дослідженні, вводили пігулки НВ у період 1, 8 суб'єктів, які

10 продовжували свою участь у дослідженні, випадковим чином розподіляли на 2 групи, яким вводили пігулки СВ-1 і СВ-2 у період 2 і період 3.

15 9 суб'єктам, відібраним для участі у дослідженні, вводили одну дозу пігулок НВ, пігулок СВ-1 і пігулок СВ-2 згідно схеми рандомізації (див. таблицю 2b). Дози вводили перорально вранці щонайменше через 10 годин після останнього прийому їжі, через близько 3 години після введення суб'єктам надавали стандартний раціон. Період вимивання між періодами лікування складав 7 днів (не менше 5 днів).

20 Збирали зразки крові для визначення концентрації руксолітинібу в плазмі через 0, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24 і 36 годин після введення дози з використанням пробірок з бузковими кришками (ЕДТА-К2) Vacutainer®. Збір зразків для визначення концентрації руксолітинібу у сечі не проводили.

Таблиця 2b

Схема рандомізації дослідження

Послідовність	Період 1	Період 2	Період 3	Суб'єкт
1	25 мг пігулка НВ натщесерце	25 мг пігулка СВ-1 натщесерце	25 мг пігулка СВ-2 натщесерце	102*, 103, 106, 107, 109
2	25 мг пігулка НВ натщесерце	25 мг пігулка СВ-2 натщесерце	25 мг пігулка СВ-1 натщесерце	101, 104, 105, 108

* Суб'єкт був виключений із дослідження перед початком 2 періоду

25 Зразки плазми і сечі передавали в Incyte Corporation для визначення концентрації руксолітинібу. Зразки плазми досліджували за допомогою валідованих способів РХ/МС/МС згідно GLP у лінійному діапазоні від 1 до 1000 нМ.

Усі зразки крові для дослідження ФК збирали протягом 5 хвилин відносно згаданого часу забирання, таким чином, у всіх випадках при аналізі фармакокінетики використовували запланований час відносно часу введення дози.

30 Для аналізу концентрації руксолітинібу в плазмі використовували стандартні некомпартментні способи дослідження фармакокінетики із застосуванням Phoenix WinNonlin, версія 6.0 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Таким чином, значення C_{max} і T_{max} одержували безпосередньо із спостережуваних даних концентрації у плазмі. Час, потрібний для всмоктування (T_{lag}), визначали як час, що пройшов від моменту відбору проби до моменту визначення першої концентрації, що піддається виявленню (ненульової). Константу швидкості

елімінації у термінальній фазі (λ_z) обчислювали з використанням логарифмічної регресії даних концентрації у термінальній фазі елімінації, а $t_{1/2}$ розраховували як $\ln(2)/\lambda_z$. Значення AUC_{0-t} розраховували з використанням лінійного правила трапеції у разі концентрацій, що збільшуються, і логарифмічного правила трапеції у разі концентрацій, що зменшуються, а загальну $AUC_{0-\infty}$ розраховували як $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$. Кліренс при пероральному введенні (Cl/F) розраховували як доза/ $AUC_{0-\infty}$, а об'єм розподілу у термінальній фазі (V_z/F) розраховували як доза/ $[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$.

Проводили порівняння логарифмованих параметрів фармакокінетики по групах лікування з використанням 2-факторного ANOVA, де постійним фактором була група лікування, а випадковим чинником був суб'єкт. Оцінку відносної біодоступності після введення композицій СВ натщесерце (введення досліджуваних лікарських форм) у порівнянні з пігулками НВ, які вводили натщесерце (введення речовини порівняння), проводили з використанням середнього геометричного значення відносної біодоступності і 90 % довірчих інтервалів для значень C_{max} , AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$, які розраховували по наближених середніх значеннях (визначеним по методу найменших квадратів), одержаних в ANOVA. Статистичний аналіз у всіх випадках проводили з використанням SAS, версія 9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Приклад 3

Клінічне випробування сповільненого вивільнення

Клінічне випробування 2 фази проводили на пацієнтах із мієлофіброзом (МФ). Усього для участі відбирали 41 суб'єкта, визначали об'єм селезінки і загальну оцінку симптомів на первинному рівні. Пацієнтам натщесерце вводили пігулки, що містять композицію зі сповільненим вивільненням СВ-2 (див. приклад 1). Усім пацієнтам вводили 25 мг дозу один раз на день протягом 8 тижнів. Через 8 тижнів залежно від клінічної відповіді дослідник мав змогу (а) зберегти таку саму дозу СВ-2, (б) збільшити дозу до 50 мг один раз на день, (с) збільшити дозу за допомогою чергування 25 мг і 50 мг доз один раз на день або (д) змінювати спосіб лікування на введення композиції з негайним вивільненням.

Дані, що стосуються розміру селезінки і загальної оцінки симптомів, наведені на фігурах 2 і 3 спільно з порівняльними даними, одержаними у дослідженні COMFORT-I, в якому пацієнтам вводили лише композицію з негайним вивільненням. Детальний опис дослідження COMFORT-I див. нижче у прикладі А. Як можна побачити на фігурах 2 і 3, лікування 25 мг композицією зі сповільненим вивільненням мало ефективність, схожу із композицією з негайним вивільненням, яку досягали в дослідженні COMFORT-I. Відсоток респондентів, в яких у відповідь на лікування змінювався об'єм селезінки, у дослідженні COMFORT-I, як показано на фігурі 2, складав 39,4 % і 43,9 % через 12 тижнів і 24 тижні, відповідно. Відсоток респондентів, в яких у відповідь на лікування змінювався об'єм селезінки, у дослідженні сповільненого вивільнення через 16 тижнів складав 28,9 %. Аналогічно, відсоток респондентів, в яких у відповідь на лікування змінювалася загальна оцінка симптомів, у дослідженні COMFORT-I, як показано на фігурі 3, складав 46,3 % і 45,9 % через 12 тижнів і 24 тижні, відповідно. Відсоток респондентів, в яких у відповідь на лікування змінювалася загальна оцінка симптомів, у дослідженні сповільненого вивільнення, як показано на фігурі 3, складав 36,8 %.

Дані, що стосуються середньої кількості тромбоцитів і середнього рівня гемоглобіну (Hgb), наведені нижче у таблиці 3 спільно з порівняльними даними, одержаними в дослідженні COMFORT-I. Як можна побачити у наведених даних, середня зміна кількості тромбоцитів відносно первинного рівня у пацієнтів, яким вводили композицію СВ, складала близько половини від зміни, що спостерігалася у дослідженні COMFORT-I. Схожі результати спостерігали і в разі рівня гемоглобіну. Дані наведені у вигляді середнє \pm CO.

Таблиця 3

Параметр	Дослідження сповільненого вивільнення	Дослідження COMFORT-I (активна речовина)	Дослідження COMFORT-I (плацебо)
N	41	155	154
Середня кількість тромбоцитів на первинному рівні, $\times 10^9/\text{л}$	274 \pm 193	321 \pm 202	280 \pm 152
Середній рівень Hgb у пацієнтів, яким не проводили переливання крові, г/л	105 \pm 17	108 \pm 20	106 \pm 22

Таблиця 3 (продовження)

Параметр	Дослідження сповільненого вивільнення	Дослідження COMFORT-I (активна речовина)	Дослідження COMFORT-I (плацебо)
	16 тиждень	12 тиждень	12 тиждень
Середня загальна щоденна доза, мг	34	30,4	0
Середня зміна відносно кількості тромбоцитів на первинному рівні, $\times 10^9/\text{л}$	-65 \pm 101	-131 \pm 143	-9 \pm 75
Середня зміна відносно первинного рівня Hgb, г/л	-7,4 \pm 13,3	-13,2 \pm 15,5	0,3 \pm 11,5

Приклад 4

5 Порівняння концентрації руксолітинібу у плазмі у стаціонарному стані в композиціях СВ і НВ у пацієнтів з МФ

Порівняння концентрації руксолітинібу у плазмі у стаціонарному стані у пацієнтів з мієлофіброзом (МФ), яким вводили 25 мг дози композицій зі сповільненим вивільненням (СВ) і негайним вивільненням (НВ), наведено на фігурі 4. Порівнювані параметри фармакокінетики наведені нижче у таблиці 4а.

10

Таблиця 4а*

Формула і схема лікування	n	C _{max} (нМ)	T _{max} (год.)	C _{min} (нМ)	t _{1/2} (год.)	AUC _{0-τ} (нМ*год.)	AUC _{0-t} (нМ*год.)	CI/F (л/год.)
СВ 25 мг QD ^a	39	397 \pm 175 368	2,35 \pm 1,75 1,88	32 \pm 40,6 --	7,33 \pm 3,73 6,42	3650 \pm 2450 3020	2060 \pm 1140 1810	32,0 \pm 18,0 27,1
НВ 25 мг BID ^b (1A)	27	1481 \pm 575 1374	0,83 \pm 0,45 0,74	47 \pm 54 --	1,94 \pm 0,50 1,88	4363 \pm 2066 3949	4148 \pm 1885 3778	22,7 \pm 10,1 20,7
НВ 25 мг QD ^b (2A)	6	1417 \pm 150 1410	0,84 \pm 0,38 0,78	0 \pm 0 --	1,60 \pm 0,36 1,57	3567 \pm 777 3494	3291 \pm 604 3243	23,9 \pm 5,5 23,4
НВ 25 мг BID ^b (2C)	7	1650 \pm 506 1578	0,79 \pm 0,49 0,68	85 \pm 102 43	1,96 \pm 0,59 1,90	4939 \pm 2566 4463	4444 \pm 1918 4120	19,9 \pm 8,1 18,3
СВ 25 мг, одна доза ^c	8	394 \pm 126 377	2,9 \pm 1,6 2,5	--	6,1 \pm 2,1 5,8	3740 \pm 1400 3520	--	24,6 \pm 9,02 23,2

^a Згідно дослідження СВ, описаному у прикладі 3

^b Згідно дослідження НВ, описаному нижче (опис відкритого дослідження пацієнтів з МФ)

^c Згідно дослідження введення однократної дози, описаному у прикладі 2 (AUC_{0-τ} у цьому випадку відповідає AUC_{0-∞})

*Значення наведені у вигляді середнє \pm СО і середнє геометричне.

Опис відкритого дослідження пацієнтів із МФ

Загальний опис

15 Проводили відкрите випробування для дослідження безпеки, переносимості і ефективності руксолітинібу, який вводили перорально пацієнтам із первинним мієлофіброзом (ПМФ) і мієлофіброзом, викликаним дійсною поліцитемією/есенціальною тромбоцитемією (пост-ДП/ЕТ МФ). Дослідження включало 3 групи: група 1 - збільшення і підвищення дози, дозування двічі на день (bid), група 2 - альтернативні схеми дозування (A, B і C), і група 3 - три незалежні групи пацієнтів (група I, II і III). Проводили дослідження восьми схем лікування з використанням 3 груп.

20 У групі 1 оцінювали дві дози, 25 мг bid і 50 мг bid, у групі 2 досліджували п'ять схем лікування, 10 мг bid, 25 мг bid, 25 мг qd, 50 мг qd і 100 мг qd, а в групі 3 проводили оцінку шести схем лікування, 10 мг bid, 15 мг bid, 25 мг bid, 50 мг qd, 100 мг qd і 200 мг qd. Усього для участі

відбирали 154 суб'єкти; для групи 1 відбирали 32 суб'єкти, для групи 2 – 29 суб'єктів, а для групи 3 – 93 суб'єкти. Див. таблицю 4b (qd = один раз на день; bid = двічі на день).

У групі 1 відбирали зразки крові для дослідження фармакокінетики до введення дози, а також через 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6 і 9 годин після введення дози на 1 і 15 день циклу 1, а також перед введенням дози на 1 день циклів 2 і 3 з використанням пробірок із бузковою кришкою (ЕДТА-К3) Vacutainer®. У групі 2 відбирали зразки для дослідження фармакокінетики перед введенням дози і через 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6 і 9 годин після введення дози на 15 день циклу 1, а також перед введенням дози на 1 день циклів 2 і 3. У групі 3 зразки для дослідження фармакокінетики збирали перед введенням дози і через 2 години після введення вранішньої дози руксолітинібу на 15 день циклу 1 і на 1 день циклів 2 і 3.

Дані про концентрацію у плазмі суб'єктів, одержані в групах 1 і 2 для циклу 1, використовували для некомпартментного аналізу, у той же час усю сукупність даних про концентрацію у плазмі використовували для аналізу ФК за популяцією.

Після перорального введення пігулок, що містять першу дозу або декількох доз фосфату руксолітинібу, натщесерце лікарський засіб швидко всмоктувався, як правило, пікову концентрацію у плазмі спостерігали у всіх суб'єктів протягом періоду від 0,3 до 2 годин після введення. Потім відбувалося однофазне або двофазне зниження концентрації у плазмі.

Середні значення C_{max} і AUC збільшувалися приблизно у лінійній прогресії в діапазоні доз від 10 мг до 100 мг. Фармакокінетика руксолітинібу у пацієнтів із МФ була схожа з фармакокінетикою у здорових добровольців.

Детальний опис клінічного випробування

Дане багатоцентрове відкрите нерандомізоване клінічне дослідження з дозами, що збільшуються, проводили у M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, і Mayo Clinic, Rochester, MN, згідно протоколу INCB 18424-251, відбирали 154 пацієнтів із ПМФ або пост-ДП/ЕТ МФ, яким вводили щонайменше одну дозу згідно схеми лікування, наведеної у таблиці 4b. Дослідження включало 3 групи: група 1 - когорта, на якій досліджували збільшення і підвищення дози, дозування bid, група 2 - альтернативні схеми дозування (A, B і C), і група 3 - три незалежні групи пацієнтів (група I, II і III). Схеми A, B і C, що використовуються в групі 2, були схемою введення один раз на день (qd), схемою введення зниженої 10 мг дози bid і схемою з використанням фази індукції/підтримання дози, відповідно. У складі групи 3 досліджували три окремі групи пацієнтів для додаткової оцінки безпеки і ефективності вибраних первинних дозувань, а також за необхідності для дослідження впливу зміни дози у окремого пацієнта. Критеріями для збереження і виключення доз із точки зору безпеки були кількість тромбоцитів і абсолютне число нейтрофілів (ANC), у той же час умовою для збільшення дози була недостатня ефективність, яку визначали за зміною розміру селезінки.

Пігулки фосфату руксолітинібу (5 і 25 мг) вводили перорально з водою в амбулаторних умовах. Діапазон дозування складав від 10 мг bid до 50 мг bid і від 25 мг qd до 200 мг qd. Згідно плану термін участі кожного пацієнта складав близько 12-24 місяців; пацієнти могли продовжувати проходити терапію невизначено довго, якщо вони не задовольняли якому-небудь із критеріїв виключення, у них не відбувалося прогресування захворювання, і спостерігали деякі клінічні сприятливі ефекти.

У групі 1 зразки крові для дослідження фармакокінетики збирали перед введенням дози і через 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6 і 9 годин після введення дози на 1 і 15 день циклу 1 і перед введенням дози на 1 день циклів 2 і 3 з використанням пробірок із бузковою кришкою (ЕДТА-К3) Vacutainer®. У групі 2 зразки для дослідження фармакокінетики збирали перед введенням дози і через 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6 і 9 годин після введення дози на 15 день циклу 1 і перед введенням дози на 1 день циклів 2 і 3. У групі 3 зразки для дослідження фармакокінетики збирали перед введенням дози і через 2 години після введення вранішньої дози на 15 день циклу 1 і 1 день циклів 2 і 3.

Таблиця 4b

Група	План	Схема дозування
1	A	25 мг bid
1	B	50 мг bid
2	A	25 мг qd
2	A	50 мг qd
2	A	100 мг qd
2	B	10 мг bid

Таблиця 4b (продовження)

Група	План	Схема дозування
2	C	25 мг bid
3	I	50 мг qd
3	I	10 мг qd
3	I	25 мг bid
3	II	100 мг qd
3	II	200 мг qd
3	III	10 мг bid
3	III	15 мг bid

Зразки плазми відправляли в Incyte Corporation, де проводили дослідження за допомогою валідованого способу PX/MC/MC згідно GLP у лінійному діапазоні від 1 до 1000 нМ із межею кількісного визначення 1 нМ.

У цілому, для аналізу фармакокінетики використовували фактичний час після введення дози. Проте, інформація про час введення дози пацієнтам із групи 2 і трьом додатковим пацієнтам із групи 1 на 15 день циклу 1 була відсутня. Для аналізу фармакокінетики у цих пацієнтів використовували номінальний час. Інформація про час введення дози на 15 день циклу 1 у чотирьох додаткових пацієнтів була недостовірною. Таким чином, і для цих пацієнтів використовували номінальний час. Концентрації у плазмі через 12 годин після введення дози у разі bid-дозування або через 24 години після введення дози при дозуванні qd на 15 день циклу 1 замінювали на концентрацію у зразку перед введенням дози на 15 день циклу 1 для розрахунку AUC_{0-T} у стаціонарному стані.

Для аналізу концентрації руксолітинібу у плазмі використовували стандартні некомпартментні способи дослідження фармакокінетики із застосуванням WinNonlin, версія 6.0 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Таким чином, значення C_{max} і T_{max} одержували безпосередньо із спостережуваних даних концентрації у плазмі. У разі введення однократної дози константу швидкості елімінації у термінальній фазі (λ_z) обчислювали з використанням логарифмічної регресії даних концентрації у термінальній фазі елімінації, а $t_{1/2}$ розраховували як $\ln(2)/\lambda_z$. Значення AUC_{0-t} розраховували з використанням лінійного правила трапеції у разі концентрацій, що збільшуються, і логарифмічного правила трапеції у разі концентрацій, що зменшуються, а загальну $AUC_{0-\infty}$ розраховували як $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$. Кліренс при пероральному введенні (Cl/F) розраховували як доза/ $AUC_{0-\infty}$, а об'єм розподілу в термінальній фазі (V_z/F) розраховували як доза/ $[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$.

Для даних, одержаних після введення декількох доз, λ_z обчислювали з використанням логарифмічної регресії даних концентрації в термінальній фазі елімінації, а $t_{1/2}$ розраховували як $\ln(2)/\lambda_z$. AUC для інтервалу між введенням двох послідовних доз ($AUC_{0-12\text{год}}$ у разі введення q12год або $AUC_{0-24\text{год}}$ при введенні q24год) розраховували з використанням лінійного правила трапеції у разі концентрацій, що збільшуються, і логарифмічного правила трапеції в разі концентрацій, що зменшуються. Cl/F розраховували як доза/ AUC , а V_z/F розраховували як доза/ $[AUC * \lambda_z]$. Крім того, у разі даних, одержаних після введення декількох доз, розраховували значення C_{min} і AUC_{0-t} (площа під кривою залежності концентрації у плазмі в стаціонарному стані від часу від моменту часу нуль до часу відбору останнього зразка).

Параметри ФК руксолітинібу зводили для кожної групи дозування за допомогою методів описової статистики, проводили порівняння логарифмованих значень параметрів ФК руксолітинібу за групами дозування з використанням 1-факторного аналізу варіацій. Проводили оцінку пропорційності значень C_{max} і AUC дозі з використанням ступеневої функції як моделі регресії (наприклад, $C_{max} = \alpha \cdot \text{доза}^{\beta}$).

Фармакокінетика руксолітинібу у пацієнтів із МФ була схожа з фармакокінетикою у здорових добровольців.

Приклад 5

Порівняльна ефективність композицій зі сповільненим вивільненням і негайним вивільненням

Збільшення селезінки є поширеним і вираженим симптомом мієлофіброзу. Зменшення об'єму селезінки є мірою ефективності цього способу лікування. У таблиці 5а згадане середнє зменшення об'єму селезінки у пацієнтів із МФ, відібраних для дослідження сповільненого вивільнення (див. приклад 3), протягом 16 тижнів лікування, при цьому у таблиці 5b згадане

середнє зменшення об'єму селезінки у пацієнтів із МФ, відібраних для дослідження COMFORT-I (негайне вивільнення, див. приклад порівняння А), протягом 24 тижнів лікування. Як видно із запропонованих даних, схеми лікування зі сповільненим вивільненням і негайним вивільненням призводили до ефективного зменшення об'єму селезінки.

5

Таблиця 5а

Об'єм селезінки (см³) у дослідженні
сповільненого вивільнення

Зміна у відсотках відносно первинного рівня на 16 тижні (%)	
n	40
Середнє	-22,3
СО	20,79
Медіана	-21,7
(MIN, MAX)	(-64,6, 43,6)

Таблиця 5b

Об'єм селезінки (см³) у дослідженні COMFORT I (негайне вивільнення)

Зміна в відсотках відносно ІУ	Група лікування			
	12 тиждень (%)		24 тиждень (%)	
	Руксолітиніб (N=155)	Плацебо (N=154)	Руксолітиніб (N=155)	Плацебо (N=154)
n	148	132	139	106
Середнє	-32,0	8,4	-31,6	8,1
СО	15,58	14,61	18,92	15,31
Min	-74,4	-26,2	-75,9	-46,4
Медіана	-31,7	6,1	-33,0	8,5
Max	3,8	64,6	25,1	48,8

Ефективність схеми лікування у пацієнта з МФ також можна визначати за загальною оцінкою симптомів. При розрахунку загальної оцінки симптомів симптоми МФ оцінювали з використанням щоденника симптомів (модифікований щоденник MFSAF v2.0), де суб'єкти відповідали на питання, що стосуються симптомів МФ, за допомогою мобільного пристрою. Симптоми, що визначаються, включали відчуття швидкого/раннього насичення, дискомфорт у черевній порожнині, біль в області живота, відсутність активності, нічну пітливість, свербіж та/або біль у костях/м'язовий біль.

10

У таблиці 5с наведені результати загальної оцінки симптомів, одержані в дослідженні сповільненого вивільнення (див. приклад 3), при цьому в таблиці 5d наведені результати загальної оцінки симптомів, одержані у дослідженні COMFORT-I (негайне вивільнення, див. приклад порівняння А), протягом 24 тижнів. Згідно з наведеними даними можна побачити, що схеми СВ і НВ забезпечували ефективне лікування МФ у пацієнтів.

15

20

Таблиця 5с

Загальна оцінка симптомів у дослідженні
сповільненого вивільнення

Зміна у відсотках відносно первинного рівня на 16 тижні (%)	
n	38
Середнє	-50,4
СО	31,16
Медіана	-48,6
(MIN, MAX)	(-100,0, 12,7)

Загальна оцінка симптомів у дослідженні COMFORT I (негайне вивільнення)

Зміна в відсотках відносно ІУ	Група лікування			
	16 тиждень		24 тиждень	
	Руксолітиніб (N=155)	Плацебо (N=154)	Руксолітиніб (N=155)	Плацебо (N=154)
n	140	124	129	103
Середнє	-40,5	37,8	-46,1	41,8
C	54,31	93,92	45,55	99,26
Min	-100,0	-82,5	-100,0	-100,0
Медіана	-51,1	12,7	-56,2	14,6000
Max	292,5	464,8	108,3	511,1

Приклад 6

Порівняння небажаних явищ у пацієнтів, відібраних для дослідження сповільненого вивільнення і дослідження COMFORT-I (негайне вивільнення)

Дані порівняння небажаних явищ, пов'язаних із анемією, тромбоцитопенією, нейтропенією, і всіх небажаних явищ 3 міри або вище, одержаних у дослідженні сповільненого вивільнення і COMFORT-I (негайне вивільнення) (опис досліджень див. у прикладі 3 і прикладі порівняння А), наведені у таблиці 6а. Класифікацію небажаних явищ проводили згідно критеріям CTCAE, які можна знайти у мережі інтернет за адресою ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm або evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Небажані явища 3 ступеню, у цілому, відповідають важкій або значимій з медичної точки зору реакції, яка безпосередньо не створює загрозу життю, але при якій показана госпіталізація або продовження терміну госпіталізації, де реакція призводить до втрати працездатності, що визначається як обмеження можливості догляду за собою. Вищі ступені включають 4 (при якій існує загроза життю, що вимагає негайного втручання) і 5 (смерть). У випадку анемії 3 ступінь відповідає рівню Hgb <8,0 г/дл; <4,9 ммоль/л; <80 г/л, при якому показане переливання крові. У випадку тромбоцитопенії (знижена кількість тромбоцитів) 3 ступінь відповідає <50000-25000/мм³; <50,0-25,0×10⁹/л. Дані пацієнтів у дослідженні сповільненого вивільнення визначали протягом 16 тижнів. Середня тривалість дії руксолітинібу у дослідженні COMFORT-I складала близько 242 днів. Як правило, велика частина гематологічних небажаних явищ за результатами дослідження COMFORT-I виникала у перші декілька місяців лікування.

Згідно даним, наведеним у таблиці 6а, можна побачити, що небажані явища, пов'язані з анемією, тромбоцитопенією, нейтропенією, і всі явища 3 міри або вище відбувалися в дослідженні сповільненого вивільнення рідше у порівнянні з дослідженням негайного вивільнення COMFORT-I.

Таблиця 6а

Кількість пацієнтів у відсотках з небажаними явищами 3 ступеню або вище

Небажане явище	Дослідження СВ	COMFORT I Руксолітиніб	COMFORT I Плацебо
Всі небажані явища ≥3 міри	17,1 %	47,1 %	44,4 %
Анемія	0 %	15,5 %	4,6 %
Тромбоцитопенія	2,4 %	8,4 %	2,0 %
Нейтропенія	0 %	1,3 %	0,7 %

Прояв гематологічних небажаних явищ додатково порівнювали у таблицях 6b і 6c, де наведена кількість і відносна кількість досліджуваних пацієнтів у відсотках, в яких спостерігали певні реакції, у тому числі анемію і тромбоцитопенію. Дані дослідження сповільненого вивільнення оцінювали у пацієнтів протягом 16 тижнів. Середня тривалість дії руксолітинібу у дослідженні COMFORT-I складала близько 242 днів. Переважна частина гематологічних небажаних явищ згідно результатів дослідження COMFORT-I відбувалася у перші декілька місяців лікування. Згідно даним, наведеним у таблицях, можна побачити, що кількість і відносна

кількість пацієнтів у відсотках, в яких спостерігали гематологічні небажані явища, була нижча у дослідженні сповільненого вивільнення. Крім того, у дослідженні сповільненого вивільнення небажані явища мали нижчу міру важкості.

Таблиця 6b

Класифікація гематологічних небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням, за класом органів, термінами переважного застосування і максимальним ступенем важкості у дослідженні сповільненого вивільнення (у перші 16 тижнів)*

	Руксолітиніб (N=41)				
MedDRA клас системи органів/ MedDRA термін переважного застосування	Н	П	В	ЗЖ	Будь-який с.важк.
Кількість (%) суб'єктів, в яких присутні які-небудь небажані явища	16	9	7	0	32 (78,0)
Порушення крові і лімфатичної системи	3	4	1	0	8 (19,5)
Анемія	0	2	0	0	2 (4,9)
Тромбоцитопенія	3	2	1	0	6 (14,6)

*Н (низький), П (помірний), В (важкий), ЗЖ (загроза життю)

5

Таблиця 6с

Класифікація небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням, за класом системи органів, термінами переважного застосування і максимальним ступенем важкості згідно MedDRA у дослідженні COMFORT I*

MedDRA клас системи органів	Руксолітиніб (N=155)						Плацебо (N=151)					
MEDDRA термін перев. застосування	Н	П	В	ЗЖ	Л	Будь-які НЯ	Н	П	В	ЗЖ	Л	Будь-які НЯ
Число (%) суб'єктів із якими-небудь НЯ	20	58	55	9	9	151 (97,4)	23	58	53	4	10	148 (98,0)
Порушення крові і лімфатичної системи	20	28	27	10	0	85 (54,8)	18	21	15	2	0	56 (37,1)
Анемія	4	20	16	8	0	48 (31,0)	4	10	7	0	0	21 (13,9)
Тромбоцитопенія	21	19	11	2	0	53 (34,2)	6	5	2	1	0	14 (19,3)

*Н (низький), П (помірний), В (важкий), ЗЖ (загроза життю), Л (летальна)

Приклад порівняння А

Клінічне випробування COMFORT I – Композиція з негайним вивільненням

Проводили клінічне випробування 3 фази, в якому була показана ефективність руксолітинібу у пацієнтів із мієлофіброзом. У згаданому подвійному сліпому дослідженні пацієнтів із проміжною-2 або високим ступенем ризику мієлофіброзу випадковим чином розподіляли на групи, яким двічі на день перорально вводили композицію руксолітинібу з негайним вивільненням (див. приклад 1) (155 пацієнтів) або плацебо (154 пацієнти). Первинна доза руксолітинібу залежала від кількості тромбоцитів на первинному рівні: 15 мг двічі на день вводили, якщо кількість тромбоцитів складала від 100×10^9 до 200×10^9 на літр, а 20 мг двічі на день вводили, якщо кількість тромбоцитів складала більше 200×10^9 на літр. Дозу регулювали при недостатній ефективності або надлишковій токсичності. Первинною кінцевою точкою була доля пацієнтів, в яких об'єм селезінки, визначений шляхом візуалізації методом магнітного резонансу, зменшувався на 35 % або більше протягом 24 тижнів. Вторинні кінцеві точки включали тривалість відповіді, зміни переносимості симптомів (які визначали за загальною оцінкою симптомів) і загальну виживаність.

Доля пацієнтів, в яких зменшення об'єму селезінки протягом 24 тижнів складало 35 % або більше (первинна кінцева точка), складала 41,9 % у групі, якій вводили руксолітиніб, для порівняння у групі плацебо доля складала 0,7 %. Доля пацієнтів, в яких загальна оцінка симптомів у період від визначення первинного рівня до 24 тижня зменшувалася на 50 % або

більше (заздалегідь вибрана вторинна кінцева точка), у групі, якій вводили руксолітиніб, була значно вища у порівнянні з групою плацебо (45,9 % і 5,3 %; відношення шансів 15,3; 95 % ДІ, від 6,9 до 33,7, $P < 0,001$).

У дослідженні було показано, що введення руксолітинібу було пов'язане з послабленням спленомегалії і симптомів, які є вираженими проявами мієлофіброзу, і очевидно було пов'язане із збільшенням загальної виживаності. Крім того, за рахунок модифікації доз у цілому контролювали найбільш поширені токсичні ефекти анемії і тромбоцитопенії. Подобиці згаданого дослідження наведено в статті 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, вміст якої включений у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилання.

Приклад порівняння В

Клінічне випробування COMFORT II – Композиція з негайним вивільненням

Проводили клінічне випробування 3 фази для демонстрації переваг лікування пацієнтів із мієлофіброзом із використанням руксолітинібу у порівнянні з найбільш ефективним доступним способом лікування. Безперервне введення руксолітинібу в порівнянні з найбільш ефективним доступним способом лікування було пов'язане з вираженим і тривалим послабленням спленомегалії і симптомів, пов'язаних із захворюванням, покращенням ролевого функціонування і якості життя і помірною токсичною дією.

Пацієнтів із мієлофіброзом випадковим чином розподіляли у співвідношенні 2:1 по групах, в яких вводили руксолітиніб або проводили найбільш ефективний доступний спосіб лікування, у тому числі будь-які комерційно доступні агенти (що застосовуються як монотерапія або у комбінації), або взагалі не проводили лікування, які не можна було змінювати упродовж фази лікування. Первинна доза руксолітинібу в пігулках складала 15 мг композиції з негайним вивільненням (див. приклад 1) двічі на день, якщо загальна кількість тромбоцитів на первинному рівні складала 200×10^9 на літр або менше, і 20 мг перорально двічі на день, якщо кількість тромбоцитів на первинному рівні складала більше 200×10^9 на літр.

Первинною кінцевою точкою було зменшення об'єму селезінки на 48 тижні на 35 % або більше у порівнянні з первинним рівнем. На 48 тижні у більшості пацієнтів із групи, в якій вводили руксолітиніб, спостерігали зменшення об'єму селезінки. Лише пацієнти з групи, в якій вводили руксолітиніб, задовольняли критерію первинної кінцевої точки, тобто зниженню об'єму селезінки на 48 тижні щонайменше на 35 % у порівнянні з первинним рівнем (28 % у порівнянні з 0 % у групі, в якій проводили найбільш ефективний доступний спосіб лікування; $P < 0,001$). У пацієнтів у групі, в якій вводили руксолітиніб, у порівнянні з пацієнтами, яким проводили найбільш ефективний доступний спосіб лікування, спостерігали покращення якості життя і ролевого функціонування. На 48 тижні у пацієнтів, яким вводили руксолітиніб, спостерігали виражене послаблення симптомів, пов'язаних із мієлофіброзом, у тому числі втрату апетиту, задишку, втому, безсоння і біль, тоді як у пацієнтів, яким проводили найбільш ефективний доступний спосіб лікування, відбувалося погіршення симптомів.

Тромбоцитопенія і анемія виникали частіше у пацієнтів, яким вводили руксолітиніб, ніж у тих, кому проводили найбільш ефективний доступний спосіб лікування, але згадані явища в цілому легко контролювали за рахунок зміни дози, переливання еритроцитарної маси або за допомогою обох згаданих способів. Дослідження детальніше описане в статті 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, вміст якої включено у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилання.

Різні модифікації винаходу, окрім тих, які описані у цій заявці, будуть зрозумілі фахівцям у цій галузі техніки після вивчення наведеного вище опису. Також передбачається, що згадані модифікації включені в обсяг формули винаходу, що додається. Кожне посилання, у тому числі всі патенти, заявки на патент і публікації, наведені у цій заявці, включені у цю заявку у повному обсязі за допомогою посилань.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Лікарська пероральна форма зі сповільненим вивільненням, яка містить щонайменше один активний інгредієнт, що є фосфатом руксолітинібу, що містить приблизно від 10 % до приблизно 30 % гідроксипропілметилцелюлози та приблизно від 50 до приблизно 80 % наповнювача, причому вміст згаданого фосфату руксолітинібу у згаданій лікарській формі становить приблизно від 10 до приблизно 60 мг із розрахунку на вільну основу, де введення згаданої лікарської форми людині забезпечує середню пікову концентрацію руксолітинібу в плазмі крові (C_{\max}), що означає середню концентрацію руксолітинібу через 12 годин ($C_{12\text{год}}$), яка становить близько 10 або менше.

- [illegible]

вказана лікарська форма містить від приблизно 10 % до приблизно 30 % за масою гідроксипропілметилцелюлози.

18. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1-16, яка **відрізняється** тим, що введення згаданої лікарської форми людині забезпечує середній період напіввиведення ($t_{1/2}$), що становить приблизно від 4 годин до приблизно 8 годин, і де вказана лікарська форма містить від приблизно 10 % до приблизно 30 % за масою гідроксипропілметилцелюлози.

19. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1-18, яка **відрізняється** тим, що введення однократної дози згаданої лікарської форми людині забезпечує середню біодоступність ($AUC_{0-\infty}$) руксолітинібу, що становить приблизно від 3000 до приблизно 4000 нМ*г, і де вказана лікарська форма містить від приблизно 10 % до приблизно 30 % за масою гідроксипропілметилцелюлози.

20. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1-18, яка **відрізняється** тим, що введення однократної дози згаданої лікарської форми людині забезпечує середню біодоступність ($AUC_{0-\infty}$) руксолітинібу, що становить приблизно від 3100 до приблизно 3800 нМ*г, і де вказана лікарська форма містить від приблизно 10 % до приблизно 30 % за масою гідроксипропілметилцелюлози.

21. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1-20, яка має форму пігулки або капсули.

22. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1-21, де наповнювач являє собою моногідрат лактози, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль 1500, безводну лактозу або їхні комбінації.

23. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1-21, де наповнювач являє собою мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози або обидві згадані речовини.

24. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1, 5 і 11-23, яка містить 25 мг фосфату руксолітинібу з розрахунку на вільну основу, причому введення пацієнту забезпечує середній рівень руксолітинібу у плазмі, що становить приблизно від 75 до приблизно 500 нМ протягом щонайменше близько 8 годин, і де вказана лікарська форма містить від приблизно 10 % до приблизно 30 % за масою гідроксипропілметилцелюлози.

25. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за п. 24, яка містить 12-13 мас. % фосфату руксолітинібу з розрахунку на вільну основу і 19-23 мас. % однієї або більше гідроксипропілметилцелюлоз.

26. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за п. 24, яка містить 12,2 мас. % фосфату руксолітинібу з розрахунку на вільну основу і 20 або 22 мас. % однієї або більше гідроксипропілметилцелюлоз.

27. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 24-26, яка **відрізняється** тим, що введення пацієнту забезпечує рівень руксолітинібу у плазмі, що становить приблизно від 75 до приблизно 500 нМ протягом щонайменше близько 8 годин.

28. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 24-26, яка **відрізняється** тим, що введення пацієнту забезпечує рівень руксолітинібу у плазмі, що становить приблизно від 75 до приблизно 500 нМ протягом щонайменше близько 12 годин.

29. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1, 5 і 11-28, яка містить 25 мг фосфату руксолітинібу з розрахунку на вільну основу, причому введення згаданої лікарської форми пацієнту протягом щонайменше 16 тижнів забезпечує середнє зменшення середньої кількості тромбоцитів порівняно з первинним рівнем, що становить не більше ніж приблизно $100 \times 10^9/\text{л}$, і де вказана лікарська форма містить від приблизно 10 % до приблизно 30 % за масою гідроксипропілметилцелюлози.

30. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за п. 29, яка **відрізняється** тим, що введення згаданої лікарської форми пацієнту протягом щонайменше 16 тижнів забезпечує середнє зменшення середньої кількості тромбоцитів порівняно з первинним рівнем, що становить не більше ніж приблизно $80 \times 10^9/\text{л}$.

31. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за п. 29, яка **відрізняється** тим, що введення згаданої лікарської форми пацієнту протягом щонайменше 16 тижнів забезпечує середнє зменшення середньої кількості тромбоцитів порівняно з первинним рівнем, що становить не більше ніж приблизно $60 \times 10^9/\text{л}$.

32. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за п. 29, яка **відрізняється** тим, що введення згаданої лікарської форми пацієнту протягом щонайменше 16 тижнів забезпечує середнє зменшення середньої кількості тромбоцитів порівняно з первинним рівнем, що становить не більше ніж приблизно $40 \times 10^9/\text{л}$.

33. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1, 5 і 11-32, яка містить 25 мг фосфату руксолітинібу з розрахунку на вільну основу, причому введення згаданої лікарської форми пацієнту протягом щонайменше 16 тижнів забезпечує середнє зменшення середнього рівня гемоглобіну, що становить не більше ніж приблизно 15 г/л, і де вказана лікарська форма
- 5 містить від приблизно 10 % до приблизно 30 % за масою гідроксипропілметилцелюлози.
34. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за п. 33, яка **відрізняється** тим, що введення згаданої лікарської форми пацієнту протягом щонайменше 16 тижнів забезпечує середнє зменшення середнього рівня гемоглобіну, що становить не більше ніж приблизно 10 г/л.
- 10 35. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за п. 33, яка **відрізняється** тим, що введення згаданої лікарської форми пацієнту протягом щонайменше 16 тижнів забезпечує середнє зменшення середнього рівня гемоглобіну, що становить не більше ніж приблизно 8 г/л.
36. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за п. 33, яка **відрізняється** тим, що введення згаданої лікарської форми пацієнту протягом щонайменше 16 тижнів забезпечує
- 15 середнє зменшення середнього рівня гемоглобіну, що становить не більше ніж приблизно 6 г/л.
37. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1-36, яка містить (1) фосфат руксолітинібу, (2) мікрокристалічну целюлозу, (3) гіпромелозу, (4) моногідрат лактози, (5) колоїдний діоксид кремнію, (6) стеарат магнію і (7) стеаринову кислоту.
38. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1-37, яка містить
- 20 приблизно 12,2 мас. % фосфату руксолітинібу, приблизно 22 мас. % гідроксипропілметилцелюлози, приблизно 62,3 мас. % наповнювача, приблизно 2,5 мас. % мастильної речовини та приблизно 1 мас. % гліданту.
39. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1-37, яка містить
- 25 приблизно 12,2 мас. % фосфату руксолітинібу, приблизно 20 мас. % гідроксипропілметилцелюлози, приблизно 64,3 мас. % наповнювача, приблизно 2,5 мас. % мастильної речовини та приблизно 1 мас. % гліданту.
40. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1-37, що включає (1) приблизно 12,2 мас. % фосфату руксолітинібу, (2) приблизно 22,0 мас. % мікрокристалічної целюлози, (3) приблизно 20,0 мас. % гіпромелози, (4) приблизно 42,3 мас. % моногідрату
- 30 лактози, (5) приблизно 1,0 % колоїдного діоксиду кремнію, (6) приблизно 0,5 мас. % стеарату магнію та (7) приблизно 2,0 мас. % стеаринової кислоти.
41. Лікарська форма зі сповільненим вивільненням за будь-яким із пп. 1-37, що включає (1) приблизно 12,2 мас. % фосфату руксолітинібу, (2) приблизно 42,3 мас. % мікрокристалічної целюлози, (3) приблизно 22,0 мас. % гіпромелози, (4) приблизно 20,0 мас. % моногідрату
- 35 лактози, (5) приблизно 1,0 мас. % колоїдного діоксиду кремнію, (6) приблизно 0,5 мас. % магнію стеарату та (7) приблизно 2,0 мас. % стеаринової кислоти.
42. Спосіб лікування захворювання, пов'язаного з активністю Янус-кінази (JAK), у пацієнта, який потребує цього, який включає введення згаданому пацієнту лікарської форми за будь-яким із пп. 1-41, причому згадане захворювання вибрано з аутоімунного захворювання, шкірного
- 40 порушення, відторгнення трансплантата, хвороби "трансплантат проти хазяїна", розсіяного склерозу, ревматоїдного артрити, ювенільного артрити, діабету I типу, вовчаку, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, міастенії, імуноглобулінових нефропатій, міокардиту, аутоімунного розладу щитовидної залози, вірусного захворювання, вірусу Епштейна-Барра (ВЕБ), гепатиту В, гепатиту С, ВІЛ, Т-лімфотропного вірусу людини 1 (ТЛВЛ 1), вірусу вітряної
- 45 віспи (ВВВ), вірусу папіломи людини (ВПЛ), раку, мієлопроліферативного порушення, запального захворювання, запального захворювання очей, іриту, увеїту, склериту, кон'юнктивіту, запального захворювання дихальних шляхів, запального захворювання верхніх дихальних шляхів, запального захворювання нижніх дихальних шляхів, запальної міопатії, міокардиту, ішемії-реперфузії або порушення, пов'язаного з ішемічними подіями, анорексії або
- 50 кахексії, викликаних або пов'язаних із раком, втоми, викликані або пов'язані з раком, захворювання з резорбцією кістки і синдрому активації мастоцитів.
43. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що згадане аутоімунне захворювання є бульозним порушенням шкіри.
44. Спосіб за п. 43, який **відрізняється** тим, що згадане бульозне порушення шкіри є вульгарною пухирчаткою (ВП) або бульозним пемфігоїдом (БП).
- 55 45. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що згадане порушення шкіри є атопічним дерматитом, псоріазом, збільшенням чутливості шкіри, подразненням шкіри, шкірним висипом, контактним дерматитом або сенсibiliзацією, обумовленою контактом з алергеном.
46. Спосіб за п. 45, який **відрізняється** тим, що згадане порушення шкіри є псоріазом.

47. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що згадане мієлопроліферативне порушення (МПП) є дійсною поліцитемією (ДП), есенціальною тромбоцитемією (ЕТ), первинним мієлофіброзом (ПМФ), мієлофіброзом, викликаним дійсною поліцитемією (пост-ДП МФ), мієлофіброзом, викликаним есенціальною тромбоцитемією (пост-ЕТ МФ), хронічним мієлогенним лейкозом (ХМЛ), хронічним мієломоноцитарним лейкозом (ХММЛ), гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) або системним мастоцитозом (СМ).

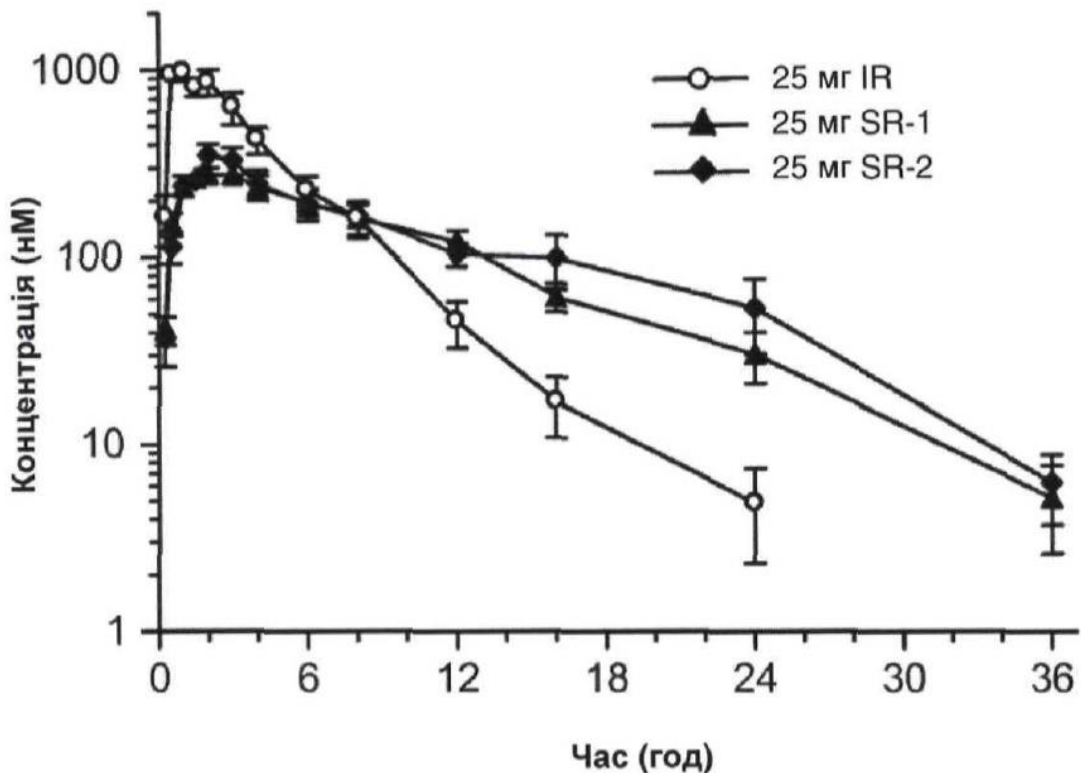
48. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що згадане мієлопроліферативне порушення (МПП) є первинним мієлофіброзом (ПМФ), мієлофіброзом, викликаним дійсною поліцитемією (пост-ДП МФ), мієлофіброзом, викликаним есенціальною тромбоцитемією (пост-ЕТ МФ), дійсною поліцитемією (ДП) або есенціальною тромбоцитемією (ЕТ).

49. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що згадане мієлопроліферативне порушення (МПП) є первинним мієлофіброзом (ПМФ), мієлофіброзом, викликаним дійсною поліцитемією (пост-ДП МФ) або мієлофіброзом, викликаним есенціальною тромбоцитемією (пост-ЕТ МФ).

50. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що згаданий рак є солідною пухлиною, мієломою, раком простати, раком нирок, раком печінки, раком грудей, раком легень, раком щитовидної залози, саркомою Капоші, хворобою Кастлемана, раком підшлункової залози, гематологічним раком, лімфоною, лейкомією, множинною мієломою, раком шкіри, шкірною Т-клітинною лімфоною або шкірною В-клітинною лімфоною.

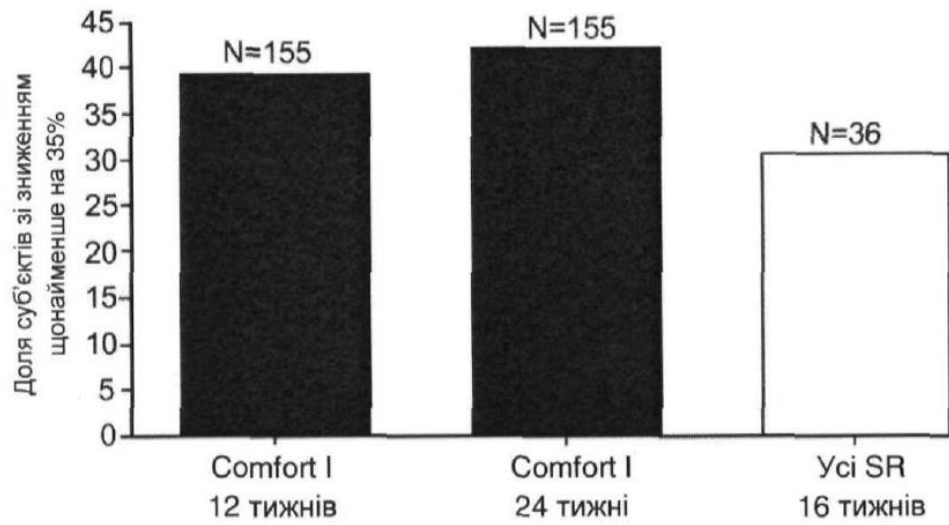
51. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що згадане захворювання з резорбцією кістки є остеопорозом, остеоартритом, резорбцією кістки, пов'язаною з гормональним дисбалансом, резорбцією кістки, пов'язаною з гормональною терапією, резорбцією кістки, пов'язаною з аутоімунним захворюванням, або резорбцією кістки, пов'язаною з раком.

52. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що згадану пероральну лікарську форму вводять один раз на день.



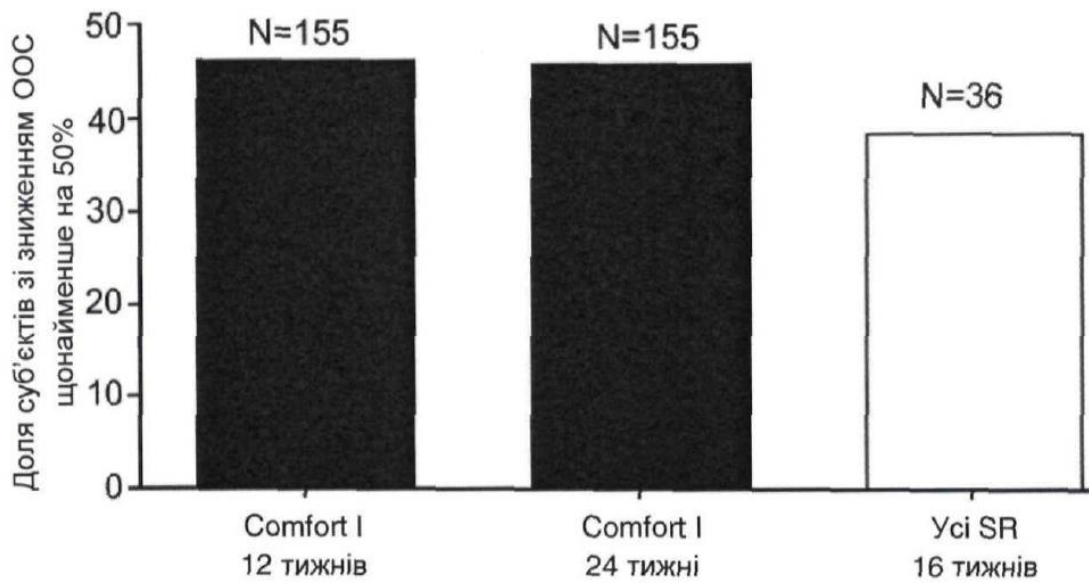
ФІГ. 1

Респонденти, в яких у відповідь на лікування змінювався об'єм селезінки

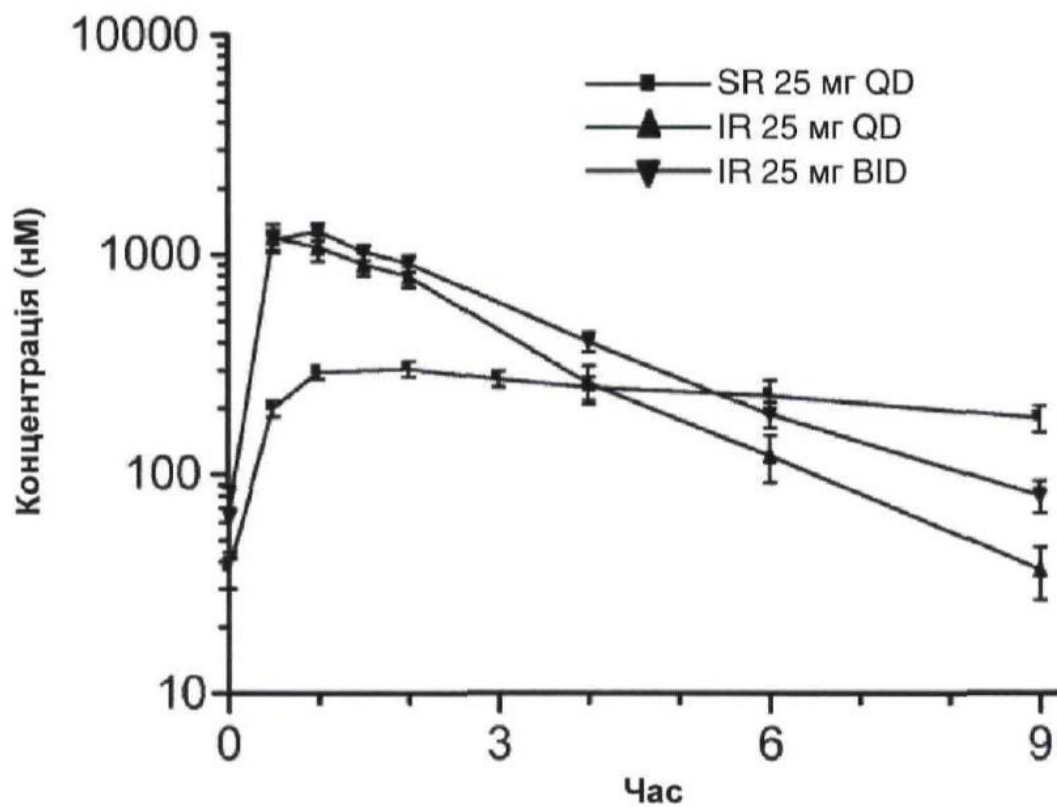


ФІГ. 2

Загальна оцінка симптомів: аналіз респондентів



ФІГ. 3



ФІГ. 4

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601