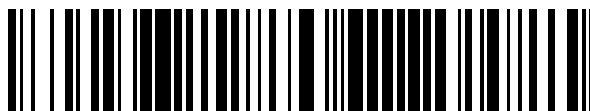


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 627**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2013** **PCT/US2013/051015**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014** **WO14015107**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2013** **E 13742573 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018** **EP 2874630**

54 Título: **Régimen de dosificación para inhibidores de Janus Quinasa (JAK)**

30 Prioridad:

20.07.2012 US 201261674289 P

25.04.2013 US 201361815803 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.04.2019

73 Titular/es:

ZOETIS SERVICES LLC (100.0%)
10 Sylvan Way
Parsippany, NJ 07054, US

72 Inventor/es:

GONZALES, ANDREA J.;
COSGROVE, SALLIE B.;
MALPAS, PHYLLIS B.;
STEGEMANN, MICHAEL ROLF y
COLLARD, WENDY TURNER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 707 627 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Régimen de dosificación para inhibidores de Janus Quinasa (JAK)

Campo de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores de Janus Quinasa (JAK), y en particular a N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones tales como picor, prurito y dermatitis en un perro. La presente invención se refiere a la administración y dosificación N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen actividad como inhibidores JAK.

Antecedentes de la invención

Las proteínas quinasas son familias de enzimas que catalizan la fosforilación de restos específicos en proteínas, clasificadas en términos generales en tirosina quinasas y serina/treonina quinasas. Se han implicado la actividad de quinasa inapropiada, derivada de una mutación, la sobreexpresión, o regulación inapropiada, disregulación o desregulación, así como la sobreproducción o la subproducción de factores de crecimiento o citocinas en muchas enfermedades, incluidas, pero sin limitación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma y otras enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, trastornos metabólicos y trastornos neurológicos y neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer. La actividad de quinasa inapropiada activa una diversidad de respuestas celulares biológicas relacionadas con el crecimiento celular, la diferenciación celular, la supervivencia, la apoptosis, la mitogénesis, el control del ciclo celular y la movilidad celular implicadas en las enfermedades anteriormente mencionadas y enfermedades relacionadas.

Así, las proteínas quinasas han surgido como una clase de enzimas importante como dianas para intervención terapéutica. En particular, la familia JAK de proteínas tirosina quinasas celulares (JAK-1, JAK-2, JAK-3 y Tyk-2) desempeña un papel central en la señalización de citocinas (Kisseleva y col., Gene, 2002, 285, 1, Yamaoka y col. Genome Biology 2004, 5, 253)). Tras unirse a sus receptores, las citocinas activan JAK que después fosforila el receptor de citocinas, creando de este modo sitios de acoplamiento para moléculas de señalización, en particular, miembros de la familia del transductor de señales y activador de transcripción (STAT) que producen en última instancia expresión génica. Se conocen numerosas citocinas para activar la familia JAK. El documento WO2010/020905 desvela un régimen de dosificación de 0,25 mg/kg dos veces al día o 0,5 mg/kg dos veces al día durante 28 días.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en tratamiento de la dermatitis alérgica, dermatitis atópica o uno o más síntomas seleccionados de prurito, picor y lesiones en la piel en un perro que lo necesita, en el que se administra al perro una primera dosis de 0,4 a 0,6 mg/kg de peso corporal dos veces al día durante un período de 1 a 14 días, seguido, después de ello, por una dosis diaria de 0,4 a 0,6 mg/kg de peso corporal. En una realización adicional, el tratamiento es de prurito asociado con dermatitis alérgica o dermatitis atópica. Una primera dosis del inhibidor de Janus quinasa (JAK) dos veces al día durante un número de días suficiente para aliviar o eliminar uno o más signos clínicos en el perro, es seguida por una segunda dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de JAK a una frecuencia reducida. Los síntomas se seleccionan de prurito, picor y lesiones en la piel. La primera dosis es de 0,4 a 0,6 mg/kg de peso corporal del perro administrada dos veces al día durante un período de 1 a 14 días y, después de eso, la segunda dosis es de 0,4 a 0,6 mg/kg de peso corporal del perro administrada una vez al día.

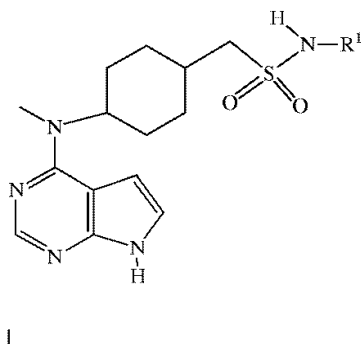
En una realización, la primera dosis terapéuticamente eficaz y la segunda dosis terapéuticamente eficaz se administran por vía oral. En otro aspecto, la primera dosis terapéuticamente eficaz se administra por vía parenteral y la segunda dosis terapéuticamente eficaz se administra por vía oral.

La divulgación también proporciona un uso para tratar dermatitis atópica o prurito en un perro que lo necesita que comprende administrar al perro una primera dosis terapéuticamente eficaz de N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metano sulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por vía oral, dos veces al día durante 1 a 14 días, suficiente para aliviar o eliminar uno o más signos clínicos en el perro, seguida por una segunda dosis terapéuticamente eficaz, por vía oral, de N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma una vez al día.

En un aspecto, la invención, el uso para tratar dermatitis atópica o prurito en un perro administrando N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metano sulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la primera dosis terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 mg/kg de peso corporal del perro y se administra dos veces al día, y la segunda dosis terapéuticamente eficaz es preferentemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 mg/kg de peso corporal del perro y se administra a una frecuencia reducida. El número de días de administración de la primera dosis terapéuticamente eficaz es de 1

día a 14 días.

En el presente documento se desvela adicionalmente el uso para tratar una enfermedad o afección provocada por, o asociada con, una disfunción del sistema inmunitario o una desregulación del sistema inmunitario en un perro que lo necesita, uso que comprende administrar por vía oral al perro una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, dos veces al día durante un periodo de 1 día a 42 días (6 semanas), seguida por la administración al perro de la cantidad terapéutica eficaz una vez al día. Preferentemente el compuesto es *N*-metil-1-*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida. Preferentemente, en este uso, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I se administra al perro dos veces al día durante un periodo de 1 a 4 días, seguida por la administración al perro de la cantidad terapéuticamente eficaz una vez al día. La enfermedad o afección es una reacción alérgica o eccema.

En el presente documento también se desvela el procedimiento para tratar una enfermedad o afección provocada por, o asociada con, una disfunción del sistema inmunitario o desregulación del sistema inmunitario en un perro que lo necesita tal como se ha indicado anteriormente, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,4 mg/kg de peso corporal del perro a aproximadamente 3,0 mg/kg de peso corporal del perro. La dosis puede ser de 0,1 a 2 mg/kg, o de 0,2 a 1 mg/kg, o de 0,3 a 0,8 mg/kg. Preferentemente, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,4 mg/kg de peso corporal del perro a aproximadamente 0,6 mg/kg de peso corporal del perro.

En el presente documento también se desvela un uso para mejorar la proporción terapéutica de un inhibidor de Janus Quinasa 1 (JAK-1) que comprende: administrar a un perro, durante un periodo de al menos 5 días, una pluralidad de dosis terapéuticamente eficaces de dicho inhibidor JAK-1 suficiente para inhibir interleucinas dependientes de JAK-1; en el que la pluralidad de dosis terapéuticamente eficaces no alcanza niveles farmacológicos máximos del inhibidor de JAK-1 superiores a la CI₅₀ para una citocina hematopoyética. En el presente documento también se desvela un uso para mantener el corredor de inhibición en un perro que comprende administrar el compuesto o los compuestos descritos en el presente documento según el régimen de dosificación descrito en el presente documento. Las interleucinas se seleccionan del grupo que consiste en IL-31, IL-4, IL-2, IL-6 y IL-13, y las citocinas hematopoyéticas se seleccionan del grupo que consiste en eritropoyetina (EPO) o el factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF). El periodo de administración es al menos de 10 días, 12 días o preferentemente 14 días.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Concentraciones farmacológicas del Compuesto 1 y relación con la inhibición de la función de citocina.

Figura 2. (Referencia) Medias de mínimos cuadrados de perfiles de concentración en plasma-tiempo del Compuesto 1 en perros beagle después de la administración oral dos veces al día (Día 0, 21) y la administración oral una vez al día (Día 53, 168) de 0,6 mg/kg, 1,8 mg/kg y 3,0 mg/kg.

Descripción detallada

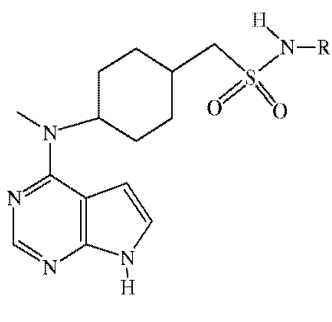
“Proporción terapéutica” tal como se usa en el presente documento se refiere a una comparación del efecto terapéutico con la toxicidad o efectos secundarios del fármaco. Un efecto terapéutico se puede lograr mediante la reducción del estado patológico u otras formas de “tratamiento” tal como se define más adelante. También puede lograrse mediante la modulación de una diana particular, tal como la inhibición de interleucinas implicadas en un estado patológico, tal como dermatitis atópica. En consecuencia, la mejora de la proporción terapéutica puede tener lugar mediante, por ejemplo, la modificación del régimen de dosificación de modo que se produzca la inhibición de interleucinas asociadas con el estado patológico diana, mientras que la modulación de otras citocinas asociadas con toxicidad, tales como EPO, GM-CSF, IL-12, IFN-alfa o IL-23 se minimice, lo que se denomina en el presente documento “corredor de inhibición”. Manteniendo cuidadosamente el corredor de inhibición entre citocinas tóxicas y citocinas relacionadas con la eficacia (tal como se representa en la Figura 1), los efectos positivos del fármaco se maximizan mientras que se minimizan o se eliminan los efectos secundarios (es decir, se mejora la proporción

terapéutica).

“Tratar” o “tratamiento”, tal como se usa en el presente documento, significa controlar, tratar o prevenir la evolución de la afección o enfermedad indicada. El término “controlar”, “tratar” o “tratamiento” de una afección o una enfermedad incluye: (1) prevenir la afección o enfermedad, es decir, hacer que los síntomas o signos clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un perro que puede estar expuesto a, o predispuesto a, a la enfermedad pero que no ha experimentado o mostrado síntomas/signos de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir la evolución de la enfermedad o sus síntomas o signos clínicos; o (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas o signos clínicos.

Los inhibidores de JAK se describen en el documento US 2002/0019526 (fecha de publicación: 14 de febrero de 2002, a partir de la solicitud de patente de Estados Unidos 09/956,645, presentada el 19 de septiembre de 2001).

Los inhibidores JAK incluyen un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo. Los compuestos de fórmula I, su síntesis y su uso como inhibidores JAK se describen en el documento US 2010/0075996 A1 (Fecha de publicación: 25 de marzo de 2010, a partir de la solicitud de patente de Estados Unidos 12/542,451, presentada el 17 de agosto de 2009).

La “sal farmacéuticamente aceptable” puede ser cualquier sal adecuada para uso farmacéutico en un perro, preferentemente la sal de acetato, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, etoglutarato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glicerofosfato, hexafluorofosfato, hibenazato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógenofosfato/dihidrógenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato o trifluoroacetato. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal maleato (o ácido maleico).

El compuesto de la invención es *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferentemente, el compuesto de fórmula I es *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida (también denominada en el presente documento compuesto 1), como la sal de ácido maleico.

Las frases “cantidad terapéuticamente eficaz” y “dosis terapéuticamente eficaz”, en general, a menos que se indique lo contrario, significan una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un perro para tratar un trastorno o una enfermedad como se ha mencionado, es suficiente para efectuar el tratamiento de la afección o enfermedad. Más eficazmente, una cantidad o una dosis terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra según un régimen como se ha mencionado, es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar síntomas o signos de una enfermedad o afección o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La “cantidad terapéuticamente eficaz” o “dosis” puede variar en función del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y en función de la edad, el peso y otros factores del perro que se va a tratar.

En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor JAK es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día.

Como se ha descrito en el presente documento, el procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno provocado por, o asociado con, una disfunción o una desregulación del sistema inmunitario implica una primera fase de administración de una dosis terapéutica diaria superior a un perro, seguida por una segunda fase de administración en la que la dosis terapéuticamente eficaz diaria del inhibidor JAK es inferior a la dosis de la primera fase. La dosis terapéuticamente eficaz diaria durante la segunda fase de administración puede ser a una frecuencia reducida con respecto a la dosis durante la primera fase de administración.

La “primera dosis terapéuticamente eficaz”, que es la dosis que se administra durante la primera fase de administración, se administra en dosis divididas, por ejemplo dos veces al día. Como se desvela en presente documento, la primera dosis terapéuticamente eficaz, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg dos veces al día (DVD), para una dosis diaria total de aproximadamente 1mg/kg a aproximadamente

6 mg/kg por día. Más preferentemente, la primera dosis terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg DVD. En la presente invención, la primera dosis terapéuticamente eficaz es de 0,4 a 0,6 mg/kg DVD. También desvelada en el presente documento, la primera dosis terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 3 mg/kg DVD, particularmente, la primera dosis terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,6 mg/kg, 1,8 mg/kg o 3,0 mg/kg DVD. En otra realización, la primera dosis terapéuticamente eficaz es de 0,2-0,3 mg/kg DVD.

En una realización, la segunda dosis terapéutica es la misma que la primera dosis terapéutica, excepto que se administra a frecuencia reducida, es decir, una vez al día (UVD). También desvelada en el presente documento, la segunda dosis terapéutica es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg una vez al día (UVD). Más preferentemente, la segunda dosis terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg UVD. En la presente invención, la segunda dosis terapéuticamente eficaz es de 0,4 a 0,6 mg/kg UVD. También desvelada en el presente documento, la segunda dosis terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 3 mg/kg UVD. En otra realización, la segunda dosis terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,6 mg/kg, 1,8 mg/kg o 3,0 mg/kg UVD. En otra realización, la segunda dosis terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,2-0,3 mg/kg UVD.

Según el uso como se desvela en el presente documento, la primera dosis terapéuticamente eficaz se administra durante un periodo de tiempo, por ejemplo un número de días, suficiente para aliviar o eliminar uno o más signos clínicos de la enfermedad o afección, por ejemplo la dermatitis alérgica o la dermatitis atópica. Esto puede denominarse de forma conveniente una "primera fase de administración". El periodo de tiempo suficiente para aliviar o eliminar uno o más signos clínicos de la enfermedad o afección puede determinarse basándose en la observación de la reducción en el signo clínico o los signos clínicos, por ejemplo usando criterios de reconocimiento, tal como se describe con más detalle en el presente documento. Después de ello, puede ajustarse el periodo de tiempo para la primera fase de administración. Como se desvela en el presente documento, la primera fase de administración es de aproximadamente 3 meses o de 6 semanas, 4 semanas o 3 semanas. En otra realización, la primera fase de administración es de 14 días. En otra realización, la primera fase de administración es de 10 días, 7 días o de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días.

Después de la primera fase de administración, en el uso desvelado en el presente documento para tratar un trastorno o afección provocado por, o asociado con, una disfunción o disregulación del sistema inmunitario, por ejemplo dermatitis atópica o dermatitis alérgica, se administra una segunda dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor JAK al perro, y la segunda dosis terapéuticamente eficaz es 1) una dosis diaria reducida con respecto a la dosis diaria de la primera fase de administración y/o 2) una frecuencia reducida con respecto a la frecuencia de administración de la primera dosis terapéuticamente eficaz. Tal como se ha descrito, en la presente invención, la primera dosis terapéutica es DVD y la segunda dosis terapéutica es UVD.

La vía de administración para la primera fase de administración puede ser diferente de la vía de administración para la segunda fase de administración. Por ejemplo, la vía de administración para la primera fase de administración puede ser parenteral y la vía de administración para la segunda fase de administración puede ser oral.

La expresión "signo clínico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una condición o un comportamiento observable o medible en el perro que es indicativo de la enfermedad, la afección o el síntoma. Los signos clínicos pueden ser aquellos síntomas, condiciones o comportamientos que se miden en evaluaciones de diagnóstico conocidas o establecidas. Por ejemplo, las evaluaciones diagnósticas para una determinación de dermatitis alérgica o dermatitis atópica pueden realizarse mediante una calificación mediante escala análoga visual (VAS) o una evaluación clínica de la afección, o mediante un sistema de calificación establecido tal como la calificación mediante medida de la dermatitis atópica canina y el índice de gravedad (CADESI). Los ejemplos de algunos signos clínicos para la dermatitis atópica y la dermatitis alérgica que pueden usarse algunas veces en dichas evaluaciones o sistemas de calificación incluyen: picor, que varía de extremadamente grave (demostrado, en el caso de un animal de compañía tal como un perro, por rascarse, masearse, chuparse casi continuamente, independientemente de que pase algo más), a grave (demostrado por episodios prolongados de picor al despertar y picor durante la noche y/o cuando come, juega o se ejercita), a moderado (demostrado por episodios frecuentes de picor), a muy leve (episodios ocasionales de picor); presencia de pústulas o collares epidérmicos; presencia de lesiones en la piel; prurito; eritema; erosiones, exoriaciones y/o alopecia autoinducida; presencia de pápulas y/o costras, liquenificación y/o hiperpigmentación.

Un "síntoma" de una enfermedad o afección es cualquiera de los síntomas conocidos por un experto en la técnica que esté asociado con la enfermedad o afección. En el caso de dermatitis atópica, dermatitis alérgica, dermatitis por alergia a pulgas y sarna sarcóptica, los síntomas incluyen, por ejemplo: prurito, picor y lesiones en la piel.

En muchos casos, un "síntoma" de una enfermedad o afección, tal como dermatitis atópica o dermatitis alérgica es también un "signo clínico".

En el caso de dermatitis alérgica, la dermatitis alérgica puede ser dermatitis por alergia a pulgas, es decir "FAD" (también denominada "dermatitis alérgica por pulgas", "dermatitis por picadura de pulgas" ("FBD"), o "dermatitis asociada a pulgas"), dermatitis por alergia a la comida, dermatitis por contacto o dermatitis alérgica asociada con

Sarcoptes scabiei (es decir, sarna sarcóptica).

Otras indicaciones y afecciones que pueden tratarse mediante los regímenes de dosificación descritos en el presente documento incluyen cualesquiera indicaciones o afecciones que pueden tratarse mediante la administración de un inhibidor JAK, incluidas las que implican Janus Quinasa 1, Janus Quinasa 2 o Janus Quinasa 3. Dichas indicaciones y afecciones incluyen trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes de tipo I y complicaciones de diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunitarios, colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia, artrosis, control de prurito, enfermedad respiratoria crónica y otras indicaciones en las que sería deseable una inmunosupresión o inmunomodulación.

La "administración" del inhibidor JAK según el uso descrito en el presente documento puede ser administración por vía oral, parenteral, tópica, rectal, transmucosal o intestinal. Las administraciones por vía parenteral incluyen inyecciones indirectas para generar un efecto sistémico o inyecciones directas a la zona afectada. La administración tópica incluye el tratamiento de la piel o de órganos fácilmente accesibles mediante aplicación local, por ejemplo en los ojos u orejas. También incluye la administración transdérmica para generar un efecto sistémico. La administración rectal incluye la forma de supositorios. Las vías de administración preferentes son la oral y la parenteral, siendo la oral la más preferente.

En el uso descrito en el presente documento, el inhibidor JAK puede administrarse en formas de dosificación correspondientes a la vía de administración seleccionada. Las composiciones farmacéuticas de los inhibidores JAK pueden formularse de un modo convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y coadyuvantes que facilitan el procesamiento del compuesto activo en preparaciones, que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables son, en general, conocidos por los expertos en la técnica y están incluidos, por lo tanto, en la presente invención. Dichos excipientes y vehículos se describen, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991). La forma de dosificación puede ser, por ejemplo, para administración oral: comprimidos o cápsulas preparados usando medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes, cargas, lubricantes o humectantes; preparaciones líquidas para administración oral tales como soluciones, jarabes o suspensiones preparados usando medios convencionales con excipientes farmacéuticamente convencionales. Para la administración bucal, la forma de dosificación adopta la forma de comprimidos o comprimidos masticables. Los comprimidos pueden ser masticables y/o con sabor. Para la administración parenteral, las composiciones pueden adoptar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos; o el inhibidor JAK puede estar en forma de polvo para su reconstitución o en forma de líquido concentrado para su dilución subsiguiente antes de la administración. Las formas de dosificación para uso rectal pueden ser supositorios o enemas de retención convencionales. Las formas para uso tópico pueden ser pomadas, cremas o parches transdérmicos. El inhibidor JAK también puede estar en una forma de dosificación adecuada para su administración intranasal, o administración por inhalación.

Los Ejemplos siguientes ilustran el uso y los regímenes de dosificación de la invención.

Ejemplos

Estudios de prurito

Se realizó un estudio (referencia) en perros de un cliente. Cincuenta y seis perros, mayores de 1 año de edad, que pesaban 2-50 kg, con un historial de dermatitis atópica crónica se inscribieron en tres escuelas veterinarias. El diseño del estudio se ilustra en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1

Grupo de tratamiento ^{1,2}	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Régimen ³	Vía de administración	Días de visitas de estudio ⁴	Número de perros inscritos
T01:	Placebo	0,0	DVD durante 28 días	Oral	0, (7), 14, 28	29
T02	Compuesto 1 ⁵	0,19-0,39	DVD durante 28 días	Oral	0, (7), 14, 28	27

¹ A todo el personal presente se le ocultó la asignación al grupo de tratamiento. Las cápsulas de placebo eran idénticas en apariencia a las cápsulas de compuesto

² Dentro de cada clínica, los animales se dividieron en bloques según el orden de inscripción, consistiendo un bloque en dos animales

³ +1 día

⁴ Llamada telefónica

⁵ Maleato de *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida

La reducción en calificaciones de prurito evaluadas mediante VAS por el dueño fue significativamente diferente ($p \leq 0,07$) para los perros tratados con compuesto en comparación con los perros tratados con placebo el día 1, 14 y 28. La reducción en calificaciones de lesión dérmica evaluadas mediante CADESI-02 por el investigador fueron significativamente diferentes ($p = 0,272$) para los perros tratados con compuestos en comparación con los tratados con placebo.

En los estudios de prurito siguientes los dueños habían dado su consentimiento y habían completado una encuesta que indicaba que su perro mostraba picor de moderado a grave. Los investigadores atribuyeron el prurito a una o más de las causas siguientes: dermatitis alérgica, dermatitis atópica, alergia al alimento, alergia por contacto, alergia a las pulgas, sarna sarcóptica. Los perros tenían seis meses de edad o más, pesaban un mínimo de 3 kg y estaban físicamente sanos aparte de su afección prurítica. Los perros no tenían pulgas, y se usaron medidas preventivas y tratamientos adecuados a lo largo de los estudios.

Los estudios se designaron como sigue en la Tabla 2 y la Tabla 3.

Tabla 2: Estudio de prurito A (referencia)

Grupo de tratamiento ^{1,2}	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Régimen ^{3,4}	Vía de administración	Días de visitas de estudio ⁴	Número de perros inscritos
T01:	Placebo	0,0	DVD durante 7 días	Oral	0, 7	220
T02	Compuesto ¹⁵	0,4-0,6	DVD durante 7 días	Oral	0, 7	216

¹ A todo el personal presente se le ocultó la asignación al grupo de tratamiento. Las cápsulas de placebo eran idénticas en apariencia a las cápsulas de compuesto

² Dentro de cada clínica, los animales se dividieron en bloques según el orden de inscripción, consistiendo un bloque en dos animales

³ +3 días

⁴ Las visitas de tratamiento y de estudio podrían continuar a lo largo del día 28 ± 2 si la afección subyacente no se hubiera solucionado

⁵ Maleato de *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida

Tabla 3: Estudio de prurito B

Grupo de tratamiento ^{1,2}	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Régimen ^{3,4}	Vía de administración	Días de visitas de estudio ⁴	Número de perros inscritos
T01:	Prednisolona	0,25-0,5	DVD durante 14 días	Oral	0, 7, 14	114
T02	Compuesto ¹⁵	0,4-0,6	DVD durante 14 días	Oral	0, 7, 14	105

¹ Al dueño y al veterinario se les ocultó la asignación del grupo de tratamiento. Al farmacéutico (técnico) no se le ocultó la asignación del grupo de tratamiento

² Dentro de cada clínica, los animales se dividieron en bloques según el orden de inscripción, consistiendo un bloque en dos animales

³ +1 días

⁴ Las visitas de tratamiento y de estudio podrían interrumpirse después del día 7 ± 1 si la afección subyacente se hubiera solucionado

⁵ Maleato de *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida

En el estudio de prurito A, las calificaciones VAS realizadas por el dueño cada día fueron inferiores cada día partiendo del día 1 para T02 en comparación con T01. El día 7, la calificación VAS de media de mínimos cuadrados fue de aproximadamente 25 mm para T02, mientras que para T01 (placebo), la calificación VAS de media de mínimos cuadrados fue de 55 mm. Nota, a tiempo cero, la calificación VAS de media de mínimos cuadrados para T01 y T02 fue de aproximadamente 75 mm. En el estudio de prurito B, las calificaciones VAS realizadas por el dueño durante un periodo de 14 días disminuyeron tanto para T01 (prednisolona) como para T02 (compuesto 1, es decir maleato de *N*-metil-1-{*trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida. En el punto

temporal cero, tanto T01 como T02 tenían calificaciones VAS de media de mínimos cuadrados de 75 mm. El día 14, T01 tenía una calificación VAS de media de mínimos cuadrados de aproximadamente 10 mm y T02 tenía una calificación VAS de media de mínimos cuadrados de 18 mm.

Dermatitis atópica

- 5 En los estudios de campo de dermatitis atópica siguientes, los dueños dieron su consentimiento y completaron una encuesta indicando que su perro mostraba picor o dermatitis o bien de moderado a grave o bien de leve a grave. Las calificaciones CADESI mínimas se asignaron por un dermatólogo o un veterinario (calificación CADESI-01 de 25 o calificación CADESI-3 de 60). Los perros tenían o bien 1 año de edad o bien seis meses de edad o más y pesaban un mínimo de 3 kg y estaban físicamente sanos aparte de su enfermedad atópica. Los perros tenían al menos 1 año
- 10 o 6 meses de historial documentado de dermatitis atópica crónica no estacional. Los perros no tenían pulgas y se usaron medidas preventivas y tratamientos adecuados a lo largo del estudio.

Estudios (referencia) de "dosis elevada" frente a dermatitis atópica

En estos estudios se administraron a los animales de 0,4-0,6 mg/kg de peso corporal de un inhibidor JAK DVD durante hasta 112 días.

15 Tabla 4

Estudio	Grupo de tratamiento ^{1,2}	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Régimen	Vía de administración:	Días de visitas de estudio ^{3,4}	Número de perros inscritos
Dosis elevada (DVD)	T01:	Placebo	0	DVD	Oral	0, 14, 28, 56, 84, 112	170
	T02	Compuesto ¹⁵	0,4-0,6	DVD	Oral	0, 14, 28, 56, 84, 112	170

¹ A todo el personal presente se le ocultó la asignación al grupo de tratamiento. Los comprimidos oblongos de placebo eran idénticos en apariencia a los comprimidos oblongos de compuesto

² Dentro de cada clínica, los animales se dividieron en bloques según el orden de inscripción, consistiendo un bloque en cuatro animales

³ ±2-3 días

⁴ Se permitió a los perros que no mostraron mejora clínica ingresar en un estudio abierto (no oculto)

⁵ Maleato de *N*-metil-1-*{trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida

Tabla 5

Estudio	Grupo de tratamiento ^{1,2}	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Régimen	Vía de administración:	Días de visitas de estudio ^{3,4}	Número de perros inscritos
Control positivo	T01:	Atópica	5	Por etiqueta	Oral	0, 14, 28, 56, 84	132
	T02	Compuesto ¹⁵	0,4-0,6	DVD	Oral	0, 14, 28, 56, 84	138

¹ Al dueño y al veterinario se les ocultó la asignación del grupo de tratamiento. Al farmacéutico (técnico) no se le ocultó la asignación del grupo de tratamiento

² Dentro de cada clínica, los animales se dividieron en bloques según el orden de inscripción, consistiendo un bloque en dos animales

³ ±2-7 días (en función de la visita de estudio)

⁴ Las visitas de tratamiento y de estudio podían interrumpirse en cualquier momento

⁵ Maleato de *N*-metil-1-*{trans*-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida

- 20 Un régimen de dosificación de 0,4-0,6 mg/kg DVD mostró una eficacia excelente para el control de la dermatitis atópica, incluido el prurito, y fue seguro durante hasta 90 a 112 días de tratamiento en perros del cliente. El mismo régimen fue seguro durante hasta 90 días a dosis elevadas. No obstante, para la administración a largo plazo, el régimen de dosificación DVD no pudo apoyarse con un margen de seguridad adecuado. Por lo tanto, se realizó un estudio de selección de dosis, tal como se describe más adelante, para evaluar regímenes de dosificación alternativos.

Se administró una dosis elevada (3 mg/kg DVD) a perros de laboratorio de 6 meses de edad. Los perros mostraron signos clínicos de tegumento (7/8 perros con demodex). En la semana 14, los perros macho mostraron neumonía,

peritonitis, pleuritis en consonancia con infección bacteriana, depleción linfóide, linfadenitis, inflamación leve de plexo coroideo y hepatitis. Los perros hembra, en la semana 14, mostraron fiebre, infección por demodex, pioderma y algo de neumonía.

- 5 Aunque el grupo de 0,6 mg/kg DVD mostró pocos efectos, la infección bacteriana y parasitaria en el grupo de dosis de 3 mg/kg DVD no apoyó el uso crónico DVD.

Estudio de selección de dosis frente a dermatitis atópica: Tabla 6

Grupo de tratamiento ^{1,2}	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Régimen	Vía de administración:	Días de visitas de estudio ^{3,4}	Número de perros inscritos
T01:	Placebo	0,0	DVD durante 14 días seguido por UVD después de ello	Oral	0, 14, 28, 56, 84, 112	54
T02	Compuesto 1 ⁵	0,4-0,6	DVD durante 14 días seguido por UVD después de ello	Oral	0, 14, 28, 56, 84, 112	59
T03	Compuesto 1 ⁵	0,4-0,6	UVD ⁶	Oral	0, 14, 28, 56, 84, 112	52
T04	Compuesto 1 ⁵	0,2-0,3	UVD ⁶	Oral	0, 14, 28, 56, 84, 112	55

¹ A todo el personal presente se le ocultó la asignación al grupo de tratamiento. Los comprimidos oblongos de placebo eran idénticos en apariencia a los comprimidos oblongos de compuesto 1

² Dentro de cada clínica, los animales se dividieron en bloques según el orden de inscripción, consistiendo un bloque en cuatro animales

³ ±2 días

⁴ Se permitió a los perros que no mostraron mejora clínica ingresar en un estudio abierto (no oculto)

⁵ Maleato de *N*-metil-1-*{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida*.

⁶ Se administró placebo UVD durante los primeros 14 días para asegurar la ocultación

- 10 Las calificaciones VAS realizadas de los dueños para la dermatitis atópica durante los 112 días del estudio fueron en el orden siguiente de calificación VAS más alta (dermatitis atópica más alta) a la calificación VAS más baja: T01, T04, T03 y T02. La calificación CADESI realizada por el investigador durante los 112 días de estudio fueron en el orden siguiente de calificación CADESI más elevada (demostración más alta de dermatitis atópica) a calificación CADESI más baja: T01 (placebo), T04 (0,2-0,3 mg/kg UVD de compuesto 1), T03 (0,4-0,6 mg/kg UVD de compuesto 1) y T02 (0,4-0,6 mg/kg DVD durante 14 días seguidos por 0,4-0,6 mg/kg UVD después de ello).

Estudios de seguridad de animales diana

- 15 Se realizó un programa de seguridad en animales diana (8 estudios). 131 perros criados en laboratorio se expusieron a ⁵Maleato de *N*-metil-1-*{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida* (es decir, la sal de ácido maleico de *N*-metil-1-*{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida*). Los dosis variaron de 0,5 mg/kg/día (0,25 mg/kg DVD) a 18 mg/kg/día (9 mg/kg DVD). La duración de la exposición varió de 10 días a 6 meses. En dos estudios se incorporaron periodos de recuperación. Se diseñó una serie de estudios tempranos para asegurar la seguridad de los perros del cliente en los estudios de campo de seguridad y eficacia.

En un estudio de "margen de seguridad", se administraron los tratamientos siguientes:

Tratamiento	Número de animales ¹ (M/H)	Dosis (oral)	Régimen semanas 1-6	Régimen semanas 7-26	Días de dosificación
T01:	4/4	0,0 mg/kg	2 por día	1 por día	180
T02	4/4	0,6 mg/kg	2 por día	1 por día	180
T03	4/4	1,8 mg/kg	2 por día	1 por día	180
T04	4/4	3,0 mg/kg	2 por día	1 por día	180

Los resultados del estudio de “margen de seguridad” no observaron muertes u otros acontecimientos adversos graves y los signos clínicos relacionados con el artículo de ensayo y la dosis se observaron principalmente de forma manifiesta en el agravamiento de furunculosis interdigital con linfadenopatía periférica y el desarrollo ocasiona de papilomas. A partir de este estudio se concluyó que la administración por vía oral de *N*-metil-1-*{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida* en perros, DVD durante 6 semanas seguidas por UVD (una vez al día) durante 20 semanas a 0,6, 1,8 o 3,0 mg/kg durante un total de 26 semanas (6 meses) fue bien tolerada en todas las múltiples dosis. Los efectos del artículo de ensayo en todos los grupos fueron coherentes con la acción farmacológica de la clase de fármaco y la mayor parte de los efectos fueron leves y no progresivos. Se apoya el uso crónico en la población de perros de más de 1 año de edad.

Resultados y discusión

Cualquier inmunomodulador puede aumentar la susceptibilidad a infección (dependiente de la dosis). Las infecciones bacterianas y fúngicas de la piel fueron el tipo de infección más común del que se informó en perros en los estudios de campo de seguridad y eficacia; estos responden al tratamiento antimicrobiano apropiado. En un estudio de seguridad en animales diana con dosis elevada, en perros menores de un año de edad, a dosis elevadas, se observaron infestación parasitaria (demodicosis) y neumonía. Se informó de demodicosis en dos perros y de neumonía (atribuible a una masa pulmonar) en un perro en los estudios de campo de seguridad y eficacia.

En resumen, en el control o tratamiento de prurito asociado con dermatitis alérgica y el control de dermatitis atópica en perros, usando un inhibidor JAK, maleato de *N*-metil-1-*{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida*, se apoya un régimen de dosificación de 0,4-0,6 mg/kg DVD durante 14 días seguidos por UVD después de ello. Los estudios de seguridad en animales diana apoyan la administración a largo plazo y crónica de maleato de *N*-metil-1-*{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida* en perros.

Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos:

A. Estudios farmacocinéticos

Se ha estudiado la *N*-metil-1-*{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida* como la sal maleato (maleato de *N*-metil-1-*{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}metanosulfonamida*), en adelante en el presente documento Compuesto 1. Todas las dosis se expresan en términos de mg/kg de base libre. Las muestras de sangre seriadas para la determinación de parámetros farmacocinéticos se recogieron después de la administración del Compuesto 1. Las muestras de sangre se recogieron a las 0,1, 4, 8 y 12 horas después de la dosis mediante punción en la vena yugular en tubos de K₂EDTA y se dispusieron en hielo hasta la centrifugación. El plasma recogido se almacenó a aproximadamente -20 °C hasta el análisis.

Se asignaron treinta y dos perros beagle (16 hembras, 16 machos) a cuatro grupos de tratamiento. Los perros del Tratamiento 1 recibieron cápsulas de placebo (0 mg/kg) por vía oral. Los perros de los Tratamientos 2, 3 y 4 recibieron una combinación de comprimidos completos y la mitad de los mismos de 3,6, 5,4 y 16 mg de tamaño por vía oral para dar como resultado dosis diana de 0,6, 1,8 y 3,0 mg/kg, respectivamente. Todos los perros recibieron una dosis dos veces al día de 0, 0,6, 1,8 y 3,0 mg/kg durante las semanas 1 a 6 y una dosis única de 0, 0,6, 1,8 y 3,0 mg/kg durante las semanas 7 a 26. En los días de recogida de muestra para la farmacocinética, los perros se mantuvieron en ayuno la noche previa y se alimentaron cuatro horas después de la administración de la dosis. Para calcular el AUC₀₋₂₄ para el estudio los días 53 y 168, se asumió un estado estacionario y la concentración a las 24 horas se asumió que era igual a la concentración en la hora 0, y se usó para la concentración a la hora 0. Como la dosis real de Compuesto 1 varía de las dosis diana del grupo, las variables farmacocinéticas AUC_{0-τ} (AUC del intervalo de dosificación), C_{max} y C_τ (concentración mínima) se normalizaron todas a la dosis diana del grupo.

El día 0, AUC₀₋₁₂ y C_{max} aumentó de un modo relacionado con la dosis después de la administración oral de comprimidos dosificados en dosis diana de 0,6 mg/kg, 1,8 mg/kg y 3,0 mg/kg. El aumento en AUC₀₋₁₂ y C_{max} fue proporcional a la dosis de 0,6 a 3,0 mg/kg.

A lo largo de todos los días y dosis, no pareció que hubiera ninguna diferencia sistemática macho/hembra en parámetros farmacocinéticos. La exposición aumentó con el número de dosis después de una administración dos veces al día con una diferencia significativa en el nivel 0,10 en AUC₀₋₁₂ para el Día 0 del estudio en comparación con el Día 21. Hubo una reducción numérica en la exposición al plasma durante el periodo de 24 horas después del cambio en el régimen de dosificación a una vez al día el Día 43. Los valores medios de mínimos cuadrados el Día 0 y el Día 53 para C_{max} no fueron significativamente diferentes para 0,6, 1,8 y 3,0 mg/kg. Los valores medios de mínimos cuadrados el Día 53 y el Día 168 para C_{max} y AUC₀₋₂₄ no fueron significativamente diferentes para 1,8 y 3,0 mg/kg. Mientras que los valores medios de mínimos cuadrados el Día 53 y el Día 168 para C_{max} y AUC₀₋₂₄ después de 0,6 mg/kg una vez al día fueron significativamente diferentes, los valores de C_τ no lo fueron.

Se completaron otros estudios farmacocinéticos que demostraron que después de administración oral, el Compuesto 1 se absorbió rápidamente en perros, teniendo lugar concentraciones en plasma máximas promedio a aproximadamente 1 hora después de la dosis. Esta absorción es coherente con la aparición rápida observada de

reducción de prurito tanto en laboratorio como en estudios de campo (Cosgrove, Wren y col. 2012; Fleck, Humphrey y col. 2012). El compuesto 1 es un compuesto de bajo aclaramiento con un volumen moderado de distribución. La biodisponibilidad absoluta por vía oral fue alta con un intervalo medio del 79 % al 89 %. Además, se concluyó que la absorción se basa casi completamente en la fracción calculada absorbida de más de 0,9 (a base de la disponibilidad del 85 %, aclaramiento medio de 4 ml/min/kg y flujo en sangre de 40 ml/min/kg). El aumento observado en el AUC₀₋₁₂ media del Día 0 al Día 21 del 40 % fue ligeramente superior al aumento esperado de aproximadamente el 15 % basado en la semivida ($t_{1/2}$) de eliminación en plasma de 4 horas. Aunque se asume una $t_{1/2}$ de 4 horas, sería predecible que el estado estacionario se logrará mediante la segunda dosis después del cambio de régimen de dosificación de dos veces al día a una vez al día. La similitud de los parámetros farmacocinéticos observados el Día 53 (el cambio de dos veces al día a una vez al día fue el día 43) y el Día 168 a 0,6 mg/kg una vez al día apoya esta conclusión.

Los parámetros farmacocinéticos observados de absorción por vía oral rápida y alta biodisponibilidad son coherentes con las propiedades fisicoquímicas del Compuesto 1. La permeabilidad *in vitro* del Compuesto 1 se determinó experimentalmente en un estudio de monocapas de células Caco-2. La permeabilidad era alta, $40,4 \times 10^{-6}$ cm/s, superior a la del control para permeabilidad elevada (no se muestran datos internos de Pfizer). Adicionalmente, la solubilidad del Compuesto 1 es dependiente del pH con una caída significativa de solubilidad por encima de pH 4 a prácticamente insoluble a pH 5,5. Se ha informado que el pH gástrico de los perros varía de 1,08 a 2,0 (Sagawa, Li y col. 2009; Mahar, Portelli y col. 2012). En este intervalo de pH y la solubilidad del Compuesto 1 (10,43 mg/ml a pH 3,8) la dosis para un perro de 10 kg (6 mg) se disolvería totalmente en 0,6 ml. Aunque la estimación del volumen de líquido para usar para un perro es complejo debido al número relativamente pequeño de estudios en la literatura, las diferencias de tamaño grandes entre perros individuales y la falta de administración de agua con las dosis, los volúmenes sugeridos para un perro de 10 kg de 9 a 20 ml son muy superiores a los que se necesita para que el Compuesto 1 sea totalmente soluble (Martinez y Papich 2012). El perfil de solubilidad del Compuesto 1 también apoya la carencia de efecto prandial. Aunque el pH en el estado alimentado se ha mostrado que es máximo a aproximadamente pH 7, la mayor parte del tiempo el pH es de 2 a 4. Así, en estas condiciones, se espera que el Compuesto 1 se disuelva totalmente en ambos estados, apoyando adicionalmente el resultado experimental observado de que el Compuesto 1, administrado con o sin alimento, da como resultado un perfil farmacocinético por vía oral similar. Este resultado de farmacocinéticas similares es importante para facilitar la administración por parte del dueño de mascotas, debido a que el tiempo de dosificación no debe considerarse con respecto al tiempo de alimentación como otros tratamientos AD en perros.

Los perfiles temporales de concentración en plasma y los parámetros farmacocinéticos después de la administración IV y PO a perros beagle y mongrel fueron muy similares. Aunque no se realizó un ensayo estadístico para determinar la equivalente debido a la incapacidad para separar perros beagle y mongrel entre habitaciones, la similitud de las medias y el solapado de los intervalos de confianza después de la administración IV y oral conduce a la conclusión de que la raza no influye en el perfil farmacocinético. Aunque no se desarrolló un modelo de población formal, todos los datos farmacocinéticos predicen que ningún perfil farmacocinético clínicamente diferente en perros del cliente sería diferente de los que se informa en el presente documento.

Los estudios de farmacocinética demuestran que a la dosis de 0,4 a 0,6 mg/kg el Compuesto 1 muestra una absorción rápida y casi completa, un aclaramiento bajo, ninguna diferencia farmacocinética en perros machos, hembras, alimentados, en ayunas, beagle y mongrel y proporcionalmente a la dosis. Estas propiedades farmacocinéticas son ideales para un producto de administración oral diaria o dos veces al día para el control de prurito asociado con dermatitis alérgica y el control de dermatitis alérgica.

B. Estudios farmacodinámicos:

La relación entre los niveles de fármaco y los efectos farmacodinámicos (inhibición de la función de citocina) es otro factor que es importante para considerar cuando se evalúan efectos potenciales de inhibición de Janus Quinasas. El compuesto 1 es un inhibidor reversible y existe una relación directa con niveles de fármaco y la inhibición de la función de citocina. Por lo tanto, cuando los niveles de fármaco alcanzan los niveles de CI_{50} o superiores, existe un potencial para inhibir significativamente la función de determinadas citocinas, o bien favorable en términos de eficacia o bien desfavorable en términos de seguridad. Los niveles de fármaco observados en la dosis de 0,6 mg/kg del compuesto 1 administrada bien dos veces al día o bien una vez al día se muestran en la Figura 1.

El compuesto 1 inhibe receptores de citocina que comparten la cadena gamma común (por ejemplo IL-2R, IL-4R), ya que las CI_{50} de miembros de la familia representativos varían de 63-249 nM o 21-84 ng/ml, y los niveles de fármaco alcanzan esos niveles o superiores durante un periodo de tiempo significativo después de la dosificación. El Compuesto 1 también inhibe la función de una diversidad de receptores de citocina que comparten la subunidad gp130 (por ejemplo IL-6), así como IL-13. Y finalmente, aunque no se desee vincularse a ninguna teoría, es posible que el compuesto 1 inhiba la función de interferones de tipo I y II basados en JAK que se usan por su receptor para la señalización (véase la Figura 1). No obstante, no parece que el compuesto 1 inhiba citocinas de la familia de IL-10, la familia de IL-12 (que comparten la subunidad p40) o la familia de IL-3. Adicionalmente, los receptores de hormonas que usan JAK2 no se inhiben sustancialmente ya que los niveles de fármaco no superan las CI_{50} para otros sistemas de receptores relacionados que usan JAK2 exclusivamente para la señalización (Figura 1).

El conocimiento colectivo de biología de citocinas, tipos celulares que pueden expresar receptores de citocina dependientes de JAK, así como la potencia del compuesto 1 frente a diversas clases de receptores de citocina dependientes de JAK se usaron para ayudar a identificar el potencial del régimen de dosificación preferente del compuesto 1 (véase la Figura 1). Se incorporó una diversidad de valoraciones al estudio de dosificación para evaluar el potencial para cualquiera de los riesgos identificados, así como riesgos no anticipados que nuestro inhibidor de Janus quinasa, el compuesto 1, puede tener para el animal. Estos se contrastaron con la necesidad para el fármaco adecuado de impartir eficacia.

Los datos de laboratorio que apoyan la identificación del régimen de dosificación incluyen: 1) inhibición (CI_{50} inferiores a 249 nM o 84 ng/ml) de citocinas dependientes de JAK-1 (por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 y IL-31) y la capacidad de alcanzar niveles de fármaco que inhibirán estas citocinas con el régimen de dosificación de dos veces al día o de una vez al día a la dosis de uso recomendada, 2) las CI_{50} para citocinas que son exclusivamente dependientes de la función de JAK2 (EPO, GM-CSF) son 4-17 veces menos potentes que las citocinas dependientes de JAK1 evaluadas e implicadas en la enfermedad alérgica de la piel (IL-2, 4, 6, 13 y 31), 3) las CI_{50} para otras citocinas que usan JAK2/TYK2 y no JAK1 (IL-12 y IL-23) son superiores a 3000 nM (IL-12, IL-23), 4) los niveles de fármaco máximos (973 nM o 328 ng/ml) observados en el margen del estudio de seguridad (dosis de 0,6 mg/kg) no superan las CI_{50} para cualquiera de las citocinas dependientes de JAK2 (EPO, GM-CSF, IL-12, IL-23), y 4) reducciones significativas en parámetros de glóbulos rojos que caen fuera de los intervalos de referencia de laboratorio normales que no se detectaron en la dosis de 0,6 mg/kg cuando se evaluaron.

Las concentraciones en plasma que se alcanzan después de la dosis eficaz de 0,4 a 0,6 mg/kg se piensa que equilibran seguridad y eficacia. Las concentraciones en plasma observadas después del régimen de dos veces al día dieron como resultado concentraciones en plasma que son superiores a las concentraciones inhibitoras de citocina dependiente de JAK-1 para la totalidad del régimen de dosificación. Así, para que entre dentro del corredor de inhibición preferente, el compuesto no se administró de forma constante dos veces al día para uso crónico. La dosificación de dos veces al día durante los primeros 14 días de tratamiento se pretende para romper de forma segura y eficaz el ciclo de picor-arrasque y regular a la baja la actividad de citocina inflamatoria, alérgica y pruritogénica. La dosis de una vez al día subsiguiente proporciona un margen sólido de seguridad mientras se mantiene la eficacia para un uso crónico.

REIVINDICACIONES

1. N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] ciclohexil}metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de dermatitis alérgica, dermatitis atópica o de uno o más síntomas seleccionados de prurito, picazón y lesiones en la piel en un perro que lo necesita, en el que se administra al perro una primera dosis de 0,4 a 0,6 mg/kg de peso corporal dos veces al día durante un período de 1 a 14 días seguido, después de ello, por una dosis diaria de 0,4 a 0,6 mg/kg de peso corporal.
2. N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] ciclohexil}metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el uso según la reivindicación 1 para tratar el prurito asociado con dermatitis alérgica o dermatitis atópica.
3. N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino] ciclohexil}metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el uso según la reivindicación 1, en el que la primera y la segunda dosis se administran por vía oral.

Figura 1

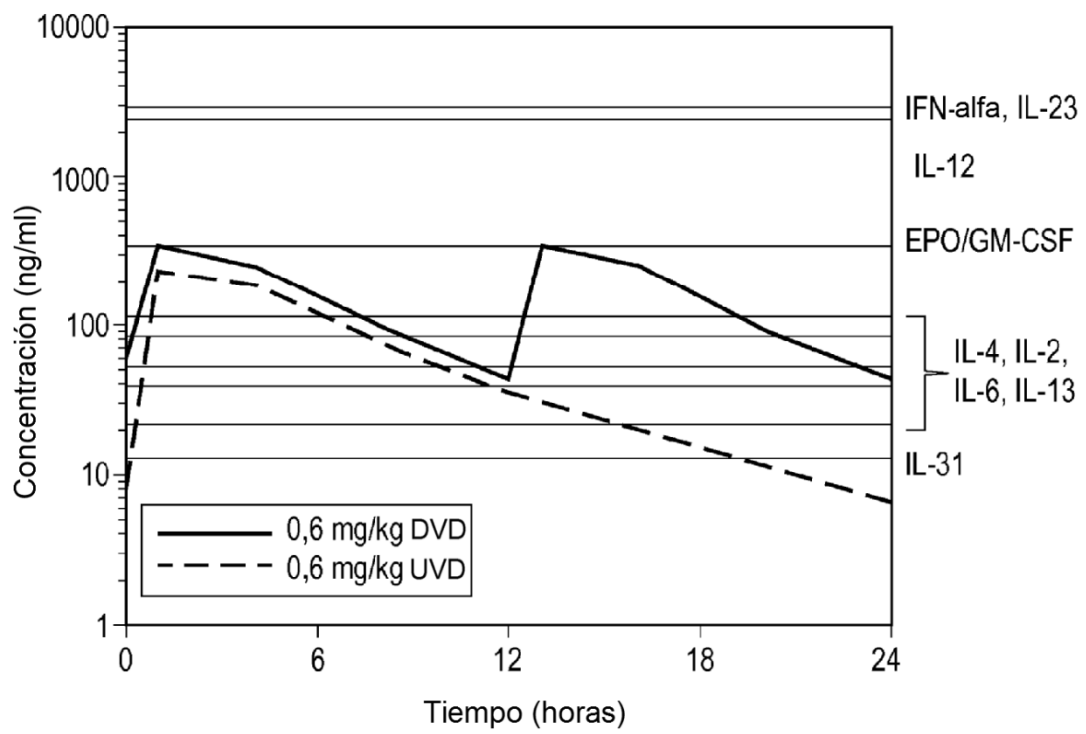
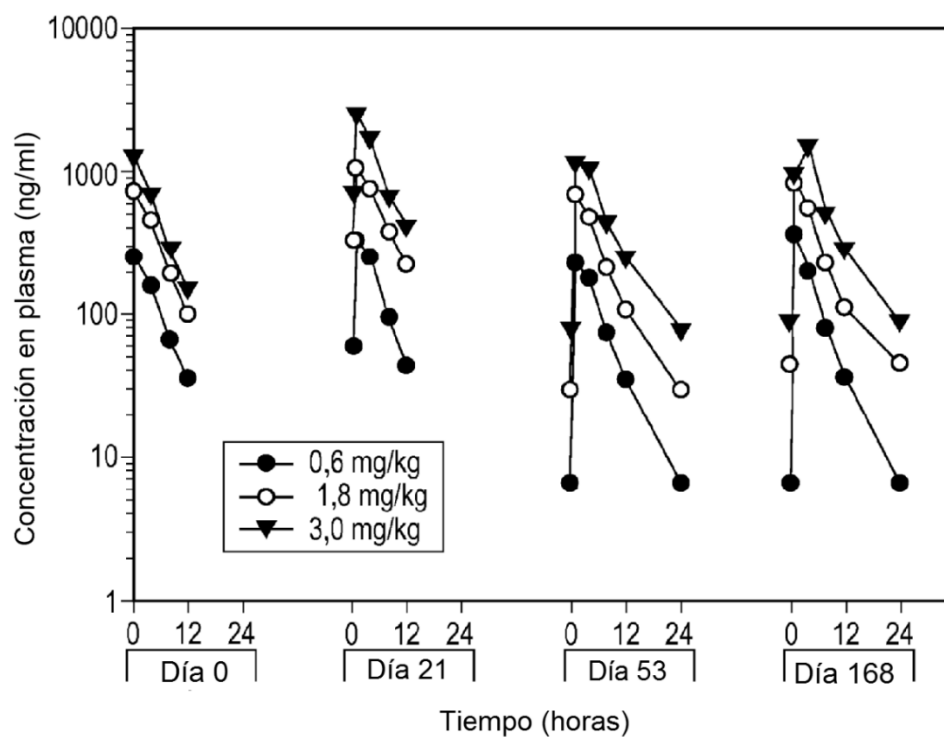


Figura de referencia 2

Notas:

1. El intervalo de dosis de 0,6 mg/kg de dosis nominal fue de 0,6 a 0,701 mg/kg.
2. El intervalo de dosis de 1,8 mg/kg de dosis nominal fue de 1,8 a 1,87 mg/kg.
3. El intervalo de dosis de 3,0 mg/kg de dosis nominal fue de 3,0 a 3,06 mg/kg
4. Las concentraciones en plasma a tiempo 0 se usaron para concentraciones a las 24 horas los días del estudio 53 y 168.