

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 549**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/4045** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2014 PCT/US2014/049940**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015 WO15021153**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2014 E 14753182 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3030227**

54 Título: **Formas de dosificación de liberación sostenida para un inhibidor de JAK1**

30 Prioridad:

**07.08.2013 US 201361863325 P**  
**06.12.2013 US 201361913066 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.11.2020**

73 Titular/es:

**INCYTE CORPORATION (100.0%)**  
**1801 Augustine Cut-Off**  
**Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**YELESWARAM, KRISHNASWAMY;**  
**PARIKH, BHAVNISH;**  
**MODI, DILIP P. y**  
**SHETH, TRUPTI**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 792 549 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

Formas de dosificación de liberación sostenida para un inhibidor de JAK1

5 **CAMPO TÉCNICO**

Esta solicitud se refiere a una forma de dosificación de liberación sostenida que comprende {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y las dosis y métodos relacionados con el mismo.

10

**ANTECEDENTES**

Las proteínas quinasas (PK) regulan varios procesos biológicos incluyendo el crecimiento celular, supervivencia, diferenciación, formación de órganos, morfogénesis, neovascularización, reparación de tejidos y regeneración, entre otros. Las proteínas quinasas también desempeñan funciones especializadas en una serie de enfermedades humanas, incluyendo el cáncer. Las citoquinas, polipéptidos o glicoproteínas de bajo peso molecular, regulan muchas vías involucradas en la respuesta inflamatoria del huésped a la sepsis. Las citoquinas influyen en la diferenciación, la proliferación y la activación celular, y pueden modular las respuestas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias para permitir que el huésped reaccione adecuadamente a los patógenos. La señalización de una amplia variedad de citoquinas implica a la familia de las Janus quinasas (JAK) de proteína tirosina quinasas y transductores de señal y activadores de transcripción (STAT). Hay cuatro JAK de mamífero conocidas: JAK1 (Janus quinasa-1), JAK2, JAK3 (también conocida como Janus quinasa, leucocito; JAKL; y L-JAK) y TYK2 (proteína-tirosina quinasa 2).

15

20

25

Las respuestas inmunes e inflamatorias estimuladas por citoquinas contribuyen a la patogénesis de enfermedades: las patologías como la inmunodeficiencia combinada severa (SCID) surgen de la supresión del sistema inmune, mientras que una respuesta inmune/inflamatoria hiperactiva o inapropiada contribuye a la patología de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, asma, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, miocarditis) y enfermedades como la esclerodermia y la osteoartritis (Ortmann, R.A., T. Cheng, et al. (2000) *Arthritis Res* 2(1):16-32).

30

Las deficiencias en la expresión de JAK están asociadas con muchos estados de enfermedad. Por ejemplo, los ratones *Jak1<sup>-/-</sup>* son enanos al nacer, no se alimentan y mueren perinatalmente (Rodig, S.J., M.A. Meraz, et al. (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Los embriones de ratón *Jak2<sup>-/-</sup>* son anémicos y mueren alrededor de 12,5 días postcoital debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva.

35

Se cree que la vía JAK/STAT, y en particular las cuatro JAK, desempeñan un papel en la patogénesis de la respuesta asmática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis y otras enfermedades inflamatorias relacionadas del tracto respiratorio inferior. Múltiples citoquinas que señalan a través de JAK se han relacionado con enfermedades/afecciones inflamatorias del tracto respiratorio superior, como las que afectan a la nariz y los senos paranasales (por ejemplo, rinitis y sinusitis), ya sean reacciones alérgicas clásicas o no. La vía JAK/STAT también se ha implicado en enfermedades/afecciones inflamatorias del ojo y respuestas alérgicas crónicas.

40

La activación de JAK/STAT en cánceres puede producirse por estimulación de citoquinas (por ejemplo, IL-6 o GM-CSF) o por una reducción en los supresores endógenos de la señalización de JAK como SOCS (supresor o señalización de citoquinas) o PIAS (inhibidor de proteínas de STAT activado) (Boudny, V., y Kovarik, J., *Neoplasia* 49: 349-355, 2002). La activación de la señalización STAT, así como otras vías en sentido descendente de JAK (por ejemplo, Akt), se ha correlacionado con un mal pronóstico en muchos tipos de cáncer (Bowman, T., et al. *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Los niveles elevados de citoquinas circulantes que señalan a través de JAK/STAT desempeñan un papel causal en la caquexia y/o la fatiga crónica. Como tal, la inhibición de JAK puede ser beneficiosa para los pacientes con cáncer por razones que se extienden más allá de la posible actividad antitumoral.

45

50

La tirosina quinasa JAK2 puede ser beneficiosa para pacientes con trastornos mieloproliferativos, por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mielóide con mielofibrosis (MMM) (Levin, et al., *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). La inhibición de la quinasa JAK2V617F disminuye la proliferación de células hematopoyéticas, lo que sugiere que JAK2 es un objetivo potencial para la inhibición farmacológica en pacientes con PV, ET y MMM.

55

La inhibición de las JAK puede beneficiar a los pacientes que padecen trastornos inmunes de la piel como psoriasis y sensibilización de la piel. Se cree que el mantenimiento de la psoriasis depende de una serie de citoquinas inflamatorias además de varias quimiocinas y factores de crecimiento (JCI, 113:1664-1675), muchos de los cuales señalan a través de JAK (*Adv Pharmacol.* 2000;47: 113-74).

60

La Patente WO2011/112662 divulga un compuesto de pirrolo(2,3-b)piridina y pirrolo(2,3-b)pirimidina sustituido con heteroarilo para tratar una enfermedad asociada con la actividad de las Janus quinasas, por ejemplo

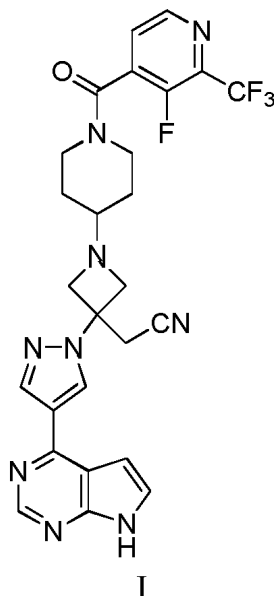
65

cáncer, enfermedad autoinmune, enfermedad inflamatoria. La composición contiene de 450-1.000 mg de ingrediente a activo en una base de base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La Patente US-2014/135350 enseña una forma de dosificación de liberación sostenida que comprende ruxolitinib, es útil para tratar una enfermedad asociada con la actividad de JAK. La forma de dosificación de liberación sostenida una vez al día oral (puede recubrirse) para la administración una vez al día.

Debido a la utilidad de los compuestos que inhiben JAK en el aumento o la supresión de la focalización de las vías inmunes e inflamatorias (como los agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos), así como el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades que implican una respuesta inflamatoria hiperactiva (por ejemplo, eczema), alergias, cáncer (por ejemplo, próstata, leucemia, mieloma múltiple), y algunas reacciones inmunes (por ejemplo, erupción cutánea o dermatitis de contacto o diarrea) provocadas por otras terapias, hay una necesidad de formulaciones mejoradas para administrar JAK quinasas. Las formas de dosificación descritas en la presente, así como las dosis y los métodos descritos anteriormente están dirigidos hacia esta necesidad y a otros propósitos.

### SUMARIO

Los inhibidores de JAK se describen en la N° de Serie de Estados Unidos 13/043.986 (US 2011/0224190), presentada el 9 de marzo del 2011, incluyendo {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, que se representa a continuación como Fórmula I.



La presente solicitud proporciona, entre otras cosas, {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea, o rechazo de trasplante de órganos en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar oralmente a dicho paciente una dosis una vez al día de 200 mg, 300 mg o 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la dosis comprende una o más formas de dosificación de liberación sostenida que comprenden cada una {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida juntas proporcionan una dosificación oral de una vez al día de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, a un paciente.

La presente solicitud también proporciona {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea, o rechazo de trasplante de órganos en un paciente con

necesidad de ello, en donde el método comprende administrar oralmente a dicho paciente la una o más formas de dosificación de liberación sostenida como una dosificación de una vez al día de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo.

5

## DESCRIPCIÓN DE DIBUJOS

La FIG. 1A-C representa las concentraciones en plasma del compuesto de Fórmula I (Media  $\pm$  SE) en sujetos sanos que reciben dosis individuales de cápsulas IR de 300 mg (1A: cohortes 1-4, en ayunas), comprimidos de SR1, SR2, SR3 y SR4 (2B: Cohortes 1-4, en ayunas; y 2C: Cohortes 1-4, alimentadas con una comida rica en grasas).

10

La FIG. 2A-B representa perfiles de PK de SR3 de dosis individual de 300 mg (media  $\pm$  SE) (2A: Cohorte 3, SR3, ayunas frente a comida alta en grasas; y 2B: Cohorte 5, SR3, ayunas frente a comida mediana en grasa).

15

La FIG. 3 representa una comparación de los perfiles PK (media  $\pm$  SE) entre los comprimidos de SR3 de 25 mg y 100 mg (tratamiento A frente a C) y el efecto alimenticio de una comida rica en grasas en el comprimido de SR3 de 25 mg (tratamiento B frente a A).

20

La FIG. 4 representa el cambio porcentual desde el valor de referencia para la hemoglobina para varios regímenes de dosificación para comprimidos de liberación sostenida frente a placebo.

25

La FIG. 5(a) representa el porcentaje de pacientes que tienen una reducción de  $\geq 50\%$  en la puntuación total de síntomas (TSS) en la semana 12 por cohorte de dosis (100 mg BID, 200 mg BID y 600 mg QD).

30

La FIG. 5(b) representa el cambio porcentual en la puntuación total de síntomas (TSS) desde el valor de referencia en la semana 12 por cohorte de dosis (100 mg BID, 200 mg BID y 600 mg QD).

35

La FIG. 6(a) representa los niveles medios de hemoglobina con el tiempo por cohorte de dosis (100 mg BID, 200 mg BID y 600 mg QD).

40

La FIG. 6(b) representa los niveles medios de hemoglobina (g/dl) con el tiempo por cohorte de dosis (100 mg BID, 200 mg BID y 600 mg QD) a las 48 semanas.

45

La FIG. 6(c) representa los niveles medios de hemoglobina (g/dl) con el tiempo por cohorte de dosis a las 48 semanas como una media para cohortes de tres dosis en comparación con los individuos que recibieron placebo o ruxolitinib.

50

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea, o rechazo de trasplante de órganos en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar oralmente a dicho paciente una dosis una vez al día de 200 mg, 300 mg o 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la dosis comprende una o más formas de dosificación de liberación sostenida que comprenden cada una {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

40

La presente solicitud describe formas de dosificación de liberación sostenida que comprenden {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

50

En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende aproximadamente 300 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende aproximadamente 200 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende aproximadamente 100 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende aproximadamente

300 mg en base a una base libre de sal de ácido adípico de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo.

5 En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende aproximadamente 200 mg en base a una base libre de sal de ácido adípico de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo.

10 En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende aproximadamente 100 mg en base a una base libre de sal de ácido adípico de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo.

15 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo en ayunas proporciona una concentración en plasma máxima media ( $C_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1000 nM. Como se usa en este contexto, la administración oral significa que se administra una dosis individual al individuo (en este caso, 3 x 100 mg) y el parámetro PK se calcula a partir de las mediciones de la concentración en plasma a lo largo del tiempo. En este contexto, el parámetro PK (en este caso,  $C_{max}$ ) se está usando para caracterizar la forma de dosificación de liberación sostenida individual (es decir, las reivindicaciones están dirigidas a una forma de dosificación individual, no a tres formas de dosificación).

25 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo en ayunas proporciona una concentración en plasma máxima media ( $C_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 400 nM a aproximadamente 700 nM.

30 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo en ayunas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma máxima ( $T_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 3 horas.

35 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo en ayunas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma máxima ( $T_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de por lo menos 0,5 horas.

40 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo en ayunas proporciona una proporción de la concentración en plasma máxima media ( $C_{max}$ ) a la concentración en plasma a las 12 horas media ( $C_{12h}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50.

45 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo en ayunas proporciona una proporción de la concentración en plasma máxima media ( $C_{max}$ ) a la concentración en plasma a las 12 horas media ( $C_{12h}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 9 a aproximadamente 40.

50 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo en ayunas proporciona una proporción de la concentración en plasma máxima media ( $C_{max}$ ) a la concentración en plasma a las 12 horas media ( $C_{12h}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 15 a aproximadamente 30.

55 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo en ayunas proporciona una semivida media ( $t_{1/2}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 15 horas.

60 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo en ayunas

proporciona una semivida media ( $t_{1/2}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 12 horas.

5 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo en ayunas proporciona una semivida media ( $t_{1/2}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 1 horas a aproximadamente 20 horas.

10 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo en ayunas proporciona una biodisponibilidad media ( $AUC_{0-\infty}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 1000 nM\*h a aproximadamente 4000 nM\*h.

15 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo en ayunas proporciona una biodisponibilidad media ( $AUC_{0-\infty}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 1500 nM\*h a aproximadamente 3100 nM\*h.

20 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una concentración en plasma máxima media ( $C_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 2000 nM.

25 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una concentración en plasma máxima media ( $C_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 1500 nM.

30 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma máxima ( $T_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 9 horas.

35 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma máxima ( $T_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de por lo menos 1,5 horas.

40 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una proporción de la concentración en plasma máxima media ( $C_{max}$ ) a la concentración en plasma media a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 10 a aproximadamente 70.

45 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una proporción de la concentración en plasma máxima media ( $C_{max}$ ) a la concentración en plasma media a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 15 a aproximadamente 50.

50 En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una proporción de la concentración en plasma máxima media ( $C_{max}$ ) a la concentración en plasma media a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 25 a aproximadamente

45.

En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una semivida media ( $t_{1/2}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 7 horas.

En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una semivida media ( $t_{1/2}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas.

En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una biodisponibilidad media ( $AUC_{0-\infty}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo de aproximadamente 2000 nM\*h a aproximadamente 5000 nM\*h.

En algunas realizaciones de la forma de dosificación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 100 mg, la administración oral de tres de dichas formas de dosificación a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una biodisponibilidad media ( $AUC_{0-\infty}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo de aproximadamente 3000 nM\*h a aproximadamente 4000 nM\*h.

En algunas realizaciones, la proporción media geométrica porcentual de la forma de dosificación de liberación sostenida con respecto a una forma de dosificación de liberación inmediata para  $C_{max}$  es de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 30%, en donde una o más formas de dosificación de liberación inmediata y una o más formas de dosificación de liberación sostenida se administran independientemente por vía oral a individuos en ayunas como una dosis individual, en donde se administra la dosis de mismo tamaño de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la proporción media geométrica porcentual de la forma de dosificación de liberación sostenida con respecto a una forma de dosificación de liberación inmediata para  $C_{max}$  es de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 30%, en donde una o más formas de dosificación de liberación inmediata y una o más formas de dosificación de liberación sostenida se administran independientemente por vía oral a individuos en ayunas como una dosis individual, en donde se administra la dosis de mismo tamaño de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la proporción media geométrica porcentual para  $C_{max}$  de la forma de dosificación de liberación sostenida administrada por vía oral a un individuo después de una comida rica en grasas con respecto a la forma de dosificación de liberación sostenida administrada por vía oral a un individuo en ayunas es de aproximadamente el 150% a aproximadamente el 250%.

En algunas realizaciones, la proporción media geométrica porcentual para  $AUC_{0-\infty}$  de la forma de dosificación de liberación sostenida administrada por vía oral a un individuo después de una comida rica en grasas con respecto a la forma de dosificación de liberación sostenida administrada por vía oral a un individuo en ayunas es de aproximadamente el 125% a aproximadamente el 170%.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación de liberación sostenida pueden incluir un formador de matriz de liberación sostenida. Los ejemplos de formadores de matriz de liberación sostenida incluyen éteres celulósicos como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, hipromelosa) que es un polímero de alta viscosidad y metilcelulosas. Los ejemplos de hidroxipropilmetilcelulosas incluyen Methocel™ K15M, Methocel™ K4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E3, Methocel™ E5, Methocel™ E6, Methocel™ E15, Methocel™ E50, Methocel™ E10M, Methocel™ E4M y Methocel™ E10M. En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende una o más hipromelosas. En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende una primera hipromelosa caracterizada por tener una viscosidad aparente a una concentración del 2% en agua de aproximadamente 80 cP a aproximadamente 120 cP y una segunda hipromelosa caracterizada por tener una viscosidad aparente a una concentración del 2% en agua de aproximadamente 3000 cP a aproximadamente 5600 cP. En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 20% en peso de una o más hipromelosas. En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 15% en peso de

una o más hipromelosas.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación de liberación sostenida pueden incluir además una o más cargas, deslizantes, disgregantes, aglutinantes o lubricantes como ingredientes inactivos. En algunas realizaciones, la carga comprende celulosa microcristalina, lactosa monohidrato o ambos. En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende de aproximadamente el 16% a aproximadamente el 22% en peso de celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 55% en peso de lactosa monohidrato.

En algunas realizaciones, los lubricantes pueden estar presentes en las formas de dosificación en una cantidad del 0 a aproximadamente el 5% en peso. Ejemplos no limitativos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico (estearina), aceite hidrogenado, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio y gliceril behenato. En algunas realizaciones, las formulaciones incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico o ambos. En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 0,7% en peso de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, los deslizantes pueden estar presentes en las formas de dosificación. En algunas realizaciones, los deslizantes pueden estar presentes en las formas de dosificación en una cantidad del 0 a aproximadamente el 5% en peso. Ejemplos no limitativos de deslizantes incluyen talco, dióxido de silicio coloidal y almidón de maíz. En algunas realizaciones, el deslizante es dióxido de silicio coloidal.

En algunas realizaciones, los agentes de recubrimiento de película pueden estar presentes en una cantidad del 0 a aproximadamente el 5% en peso. Ejemplos ilustrativos no limitativos de agentes de recubrimiento de película incluyen recubrimiento a base de hipromelosa o alcohol polivinílico con dióxido de titanio, talco y opcionalmente colorantes disponibles en varios sistemas de recubrimiento completos disponibles comercialmente.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende almidón pregelatinizado.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida es un comprimido.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida se prepara mediante un proceso que comprende granulación húmeda.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende uno o más excipientes seleccionados independientemente de hipromelosas y celulosas microcristalinas.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende uno o más excipientes seleccionados independientemente de hipromelosas, celulosas microcristalinas, estearato de magnesio, lactosa y lactosa monohidrato.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende uno o más excipientes seleccionados independientemente de hipromelosas, celulosas microcristalinas, estearato de magnesio, lactosa, lactosa monohidrato y almidón pregelatinizado.

En una realización la una o más formas de dosificación de liberación sostenida proporcionan juntas una dosificación oral una vez al día de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente.

En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en seis formas de dosificación de aproximadamente 100 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en tres formas de dosificación de aproximadamente 200 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en dos formas de dosificación de aproximadamente 300 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en una forma de dosificación de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.





(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Como se usa en la presente, "liberación sostenida" se usa como se entiende generalmente en la técnica y se refiere a una formulación diseñada para liberar lentamente el ingrediente activo en un paciente después de la administración oral.

10 Como se usa en la presente, "dosis" se refiere a la cantidad total del compuesto de Fórmula I administrado por vía oral al individuo o paciente. La dosis puede estar en una forma de dosificación individual, o en una pluralidad de formas de dosificación (por ejemplo, una dosis de 600 mg puede ser una forma de dosificación de 600 mg, dos formas de dosificación de 300 mg, tres formas de dosificación de 200 mg, seis formas de dosificación de 100 mg, etc.). Por lo tanto, una dosis puede referirse a una pluralidad de píldoras para que sean tomadas por un paciente casi simultáneamente.

15 Como se usa en la presente, "un individuo en ayunas" significa un individuo que ha ayunado durante por lo menos 10 horas antes de la administración de la dosis.

20 Como se usa en la presente, "medio" cuando sucede a un valor farmacocinético (por ejemplo,  $C_{max}$  medio) representa el valor medio aritmético del valor farmacocinético tomado de una población de pacientes a menos que se especifique lo contrario.

Como se usa en la presente, " $C_{max}$ " significa la concentración en plasma máxima observada.

25 Como se usa en la presente, " $C_{12h}$ " se refiere a la concentración en plasma medida a las 12 horas de la administración.

Como se usa en la presente, " $T_{max}$ " se refiere al tiempo en el que se observa la concentración máxima en plasma sanguíneo.

30 Como se usa en la presente, " $T_{1/2}$ " se refiere al tiempo en que la concentración en plasma es la mitad del máximo observado.

35 Como se usa en la presente, "AUC" se refiere al área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo que es una medida de biodisponibilidad total.

Como se usa en la presente, " $AUC_{0-\infty}$ " se refiere al área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo extrapolada al infinito.

40 Como se usa en la presente, " $AUC_{0-t}$ " se refiere al área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el momento 0 hasta el último punto de temporal con una concentración en plasma cuantificable, habitualmente de aproximadamente 12-36 horas.

45 Como se usa en la presente, " $AUC_{0-t}$ " se refiere al área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el momento 0 hasta el momento de la siguiente dosis.

Como se usa en la presente, "Cl/F" se refiere a la depuración oral.

50 También se divulgan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto original se modifica convirtiendo una fracción de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen las sales no tóxicas del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención para su uso de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977). En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente incluyen las formas de N-óxido.

65 *Métodos*

La presente solicitud proporciona {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en métodos para tratar una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea, o rechazo de trasplante de órganos en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar por vía oral a dicho paciente una dosis una vez al día de 200 mg, 300 mg o 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la dosis comprende una o más formas de dosificación de liberación sostenida que comprenden cada una {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en métodos para tratar una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea, o rechazo de trasplante de órganos en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar por vía oral a dicho paciente la una o más formas de dosificación de liberación sostenida como una dosificación de una vez al día de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones de los métodos en el párrafo anterior, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en seis formas de dosificación de aproximadamente 100 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones de los métodos en el párrafo anterior, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en tres formas de dosificación de aproximadamente 200 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones de los métodos en el párrafo anterior, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en dos formas de dosificación de aproximadamente 300 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones de los métodos en el párrafo anterior, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporciona en una forma de dosificación de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo en ayunas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma máxima ( $T_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 3 horas.

En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo en ayunas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma máxima ( $T_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de por lo menos 0,5 horas.

En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo en ayunas proporciona una proporción de concentración en plasma máxima ( $C_{max}$ ) media a concentración en plasma a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50.

En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo en ayunas proporciona una proporción de concentración en plasma máxima ( $C_{max}$ ) media a concentración en plasma a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 9 a aproximadamente 40.

En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo en ayunas proporciona una proporción de concentración en plasma máxima ( $C_{max}$ ) media a concentración en plasma a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 15 a aproximadamente 30.

5 En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo en ayunas proporciona una semivida ( $t_{1/2}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 20 horas.

10 En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma máxima ( $T_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 9 horas.

15 En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma máxima ( $T_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de por lo menos 1,5 horas.

20 En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una proporción de la concentración en plasma máxima ( $C_{max}$ ) media a la concentración en plasma a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 10 a aproximadamente 70.

25 En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una proporción de la concentración en plasma máxima ( $C_{max}$ ) media a la concentración en plasma a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 15 a aproximadamente 50.

30 En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una proporción de la concentración en plasma máxima ( $C_{max}$ ) media a la concentración en plasma a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 25 a aproximadamente 45.

35 En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una semivida ( $t_{1/2}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 7 horas.

40 En algunas realizaciones, la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una semivida ( $t_{1/2}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 2 hora a aproximadamente 5 horas.

45 En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida son cada una un comprimido. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se preparan mediante un proceso que comprende granulación húmeda.

50 En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una, una o más hipromelosas. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una uno o más excipientes seleccionados independientemente de hipromelosas y celulosas microcristalinas. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una uno o más excipientes seleccionados independientemente de hipromelosas, celulosas microcristalinas, estearato de magnesio, lactosa y lactosa monohidrato. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una, una primera hipromelosa caracterizada por que tiene una viscosidad aparente a una concentración del 2% en agua de aproximadamente 80 cP a aproximadamente 120 cP y una segunda hipromelosa caracterizada por que tiene una viscosidad aparente a una concentración del 2% en agua de aproximadamente 3000 cP a aproximadamente 5600 cP.

60 En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 15% en peso de una o más hipromelosas. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una de aproximadamente el 16% a aproximadamente el 22% en peso de celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una de aproximadamente el 45% a

aproximadamente el 55% en peso de lactosa monohidrato. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 0,7% en peso de estearato de magnesio.

5 En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la mielofibrosis en un paciente, que comprende administrar por vía oral a dicho paciente la una o más formas de dosificación de liberación sostenida como una dosificación de una vez al día de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {{1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde el método da como resultado una puntuación de síntomas total (TSS) reducida de dicho paciente en comparación con el valor de referencia.

15 En algunas realizaciones de los métodos en el párrafo anterior, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en seis formas de dosificación de aproximadamente 100 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones de los métodos en el párrafo anterior, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en tres formas de dosificación de aproximadamente 200 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones de los métodos en el párrafo anterior, la una o más formas de dosificación de aproximadamente 300 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones de los métodos en el párrafo anterior, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en una forma de dosificación de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En algunas realizaciones, la "puntuación total de síntomas (TSS)" se refiere a la TSS derivada del diario electrónico del Formulario de Evaluación de Síntomas de Mielofibrosis (MFSAF) modificado (por ejemplo, v3.0) en comparación con el valor de referencia (el valor de referencia es la TSS de referencia del paciente antes del tratamiento). En algunas realizaciones, la mielofibrosis es mielofibrosis primaria (PMF), post-policitemia vera MF o trombocitemia post-esencial MF.

35 La presente solicitud también proporciona {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea, o rechazo de trasplante de órganos en un paciente con necesidad de ello, en donde el método comprende administrar por vía oral a dicho paciente la una o más formas de dosificación de liberación sostenida como una dosificación de una vez al día de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho método da como resultado una anemia reducida.

45 En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en seis formas de dosificación de aproximadamente 100 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en tres formas de dosificación de aproximadamente 200 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en dos formas de dosificación de aproximadamente 300 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se proporcionan en una forma de dosificación de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 La anemia reducida es relativa a la experimentada con una dosis de dos veces al día de 200 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la dosis comprende uno o más formas de dosificación de liberación sostenida cada una de las cuales comprende {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de Fórmula I es un inhibidor de JAK. Un inhibidor selectivo de JAK1 es un compuesto que inhibe la actividad de JAK1 preferentemente sobre otras Janus quinasas. La JAK1 desempeña un papel central en una serie de vías de señalización de citoquinas y factores de crecimiento que, cuando están desreguladas, pueden dar como resultado o contribuir a estados de enfermedad. Por ejemplo, los niveles de IL-6 están elevados en la artritis reumatoide, una enfermedad en la que se ha sugerido que tiene efectos perjudiciales (Fonesca, J.E. et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Como IL-6 señala, al menos en parte, a través de JAK1, se espera que antagonizar IL-6 directa o indirectamente a través de la inhibición de JAK1 proporcione beneficios clínicos (Guschin, D., N., et al *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. *Lancet* 371:987, 2008). Además, en algunos cánceres, JAK1 está mutado, lo que da como resultado un crecimiento y supervivencia de células tumorales indeseables constitutivos (Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A*.106:9414-8, 2009; Flex E., et al. *J Exp Med*. 205:751-8, 2008). En otras enfermedades autoinmunes y cánceres, los niveles sistémicos elevados de citoquinas inflamatorias que activan JAK1 también pueden contribuir a la enfermedad y/o los síntomas asociados. Por lo tanto, los pacientes con tales enfermedades pueden beneficiarse de la inhibición de JAK1. Los inhibidores selectivos de JAK1 pueden ser eficaces a la vez que se evitan efectos innecesarios y potencialmente indeseables de inhibir otras JAK quinasas.

Los inhibidores selectivos de JAK1, con respecto a otras JAK quinasas, pueden tener múltiples ventajas terapéuticas sobre inhibidores menos selectivos. Con respecto a la selectividad contra JAK2, una serie de citoquinas y factores de crecimiento importantes señalan a través de JAK2, incluyendo, por ejemplo, eritropoyetina (Epo) y trombopoyetina (Tpo) (Parganas E, et al. *Cell*. 93:385-95, 1998). La Epo es un factor de crecimiento clave para la producción de glóbulos rojos; por lo tanto, una escasez de señalización dependiente de Epo puede dar como resultado un número reducido de glóbulos rojos y anemia (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). La Tpo, otro ejemplo de un factor de crecimiento dependiente de JAK2, desempeña un papel central en el control de la proliferación y maduración de megacariocitos, las células a partir de las cuales se producen las plaquetas (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Como tal, la señalización reducida de Tpo disminuiría el número de megacariocitos (megacariocitopenia) y bajaría los recuentos de plaquetas circulantes (trombocitopenia). Esto puede dar como resultado hemorragias indeseables o incontrolables. La inhibición reducida de otras JAK, como JAK3 y Tyk2, también puede ser deseable ya que se ha demostrado que los humanos que carecen de la versión funcional de estas quinasas padecen numerosas enfermedades como la inmunodeficiencia combinada severa o el síndrome de hiperinmunoglobulina E (Minegishi, Y, et al. *Immunity* 25:745-55, 2006; Macchi P et al. *Nature*. 377:65-8, 1995). Por lo tanto, un inhibidor de JAK1 con afinidad reducida para otras JAK tendría ventajas significativas sobre un inhibidor menos selectivo con respecto a los efectos secundarios reducidos que implican supresión inmune, anemia y trombocitopenia.

La invención se refiere a {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado a JAK en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo con necesidad de dicho tratamiento una forma de dosificación de liberación sostenida. Una enfermedad asociada a JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente vinculada con la expresión o actividad del JAK, incluyendo la sobreexpresión y/o niveles de actividad anormales. Una enfermedad asociada a JAK también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorarse o curarse modulando la actividad de JAK.

Los ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades que involucran el sistema inmune, incluyendo, por ejemplo, rechazo de trasplante de órganos (por ejemplo, rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped).

Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, diabetes tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, trastornos tiroideos autoinmunes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y similares. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune es un trastorno de la piel ampolloso autoinmune como pénfigo vulgar (PV) o penfigoide ampolloso (BP).

Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a JAK incluyen afecciones alérgicas como asma, alergias alimentarias, dermatitis eszematosa, dermatitis de contacto, dermatitis atópica (eccema atópico) y rinitis. Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades virales como el virus de Epstein Barr (EBV), hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV 1, virus de varicela-zoster (VZV) y virus del papiloma humano (VPH).

Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades asociadas con el recambio de cartilago, por ejemplo, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze, atrofia costal, osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni, enfermedad de Handigodu, degeneración resultante de la fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o espondilitis anquilosante.

Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a JAK incluyen malformaciones congénitas del cartílago, incluyendo condrólisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocronodrodisplasias (por ejemplo, microtia, enotia y condrodisplasia metafisaria).

5 Ejemplos adicionales de enfermedades o afecciones asociadas a JAK incluyen trastornos de la piel como psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgar), dermatitis atópica, erupción cutánea, irritación de la piel, sensibilización de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto o dermatitis alérgica de contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias que incluyen algunos productos farmacéuticos cuando se aplican tópicamente pueden provocar sensibilización de la piel.  
10 En algunas realizaciones, la coadministración o la administración secuencial de por lo menos un inhibidor de JAK de la invención junto con el agente que provoca la sensibilización no deseada puede ser útil en el tratamiento de dicha sensibilización o dermatitis no deseada. Un trastorno de la piel puede tratarse mediante la administración tópica de por lo menos un inhibidor de JAK.

15 En realizaciones adicionales, la enfermedad asociada a JAK es cáncer, incluyendo aquellos caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, leiomiomas uterino, melanoma, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA) o mieloma múltiple) y cáncer de piel como linfoma cutáneo de células T (CTCL) y linfoma cutáneo de células B. Los CTCL de ejemplo incluyen el síndrome de Sezary y micosis fungoide.

20 En algunas realizaciones, las formas de dosificación descritas en la presente, o en combinación con otros inhibidores de JAK, como los informados en el N° de Serie de Estados Unidos 11/637.545, pueden usarse para tratar cánceres asociados con la inflamación. En algunas realizaciones, el cáncer está asociado con la enfermedad inflamatoria intestinal. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria intestinal es enfermedad de Crohn. En algunas realizaciones, el cáncer asociado a inflamación es cáncer asociado a colitis. En algunas realizaciones, el cáncer asociado a inflamación es cáncer de colon o cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), adenocarcinoma, cáncer de intestino delgado o cáncer rectal.

25 Las enfermedades asociadas con JAK pueden incluir además aquellas caracterizadas por la expresión de: mutantes de JAK2 como aquellos que tienen por lo menos una mutación en el dominio de pseudo-quinasa (por ejemplo, JAK2V617F); mutantes de JAK2 que tienen por lo menos una mutación fuera del dominio de pseudo-quinasa; mutantes de JAK1; mutantes de JAK3; mutantes del receptor de eritropoyetina (EPOR); o expresión desregulada de CRLF2.

35 Las enfermedades asociadas a JAK pueden incluir además trastornos mieloproliferativos (MPD) como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis primaria (PMF), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES), enfermedad de mastocitos sistémica (SMCD) y similares. En algunas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF) o mielofibrosis posterior a policitemia vera/trombocitemia esencial (Post-PV/ET MF)). En algunas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis post-trombocitemia esencial (Post-ET). En algunas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis post policitemia vera (MF post-PV).

40 En algunas realizaciones, las formas de dosificación descritas en la presente pueden usarse para tratar la hipertensión arterial pulmonar.

45 La presente invención proporciona además un método para tratar los efectos secundarios dermatológicos de otros productos farmacéuticos mediante la administración de las formas de dosificación de la invención. Por ejemplo, numerosos agentes farmacéuticos provocan reacciones alérgicas no deseadas que pueden manifestarse como erupción acneiforme o dermatitis relacionada. Los agentes farmacéuticos ejemplares que tienen tales efectos secundarios indeseables incluyen fármacos contra el cáncer como gefitinib, cetuximab, erlotinib y similares. Las formas de dosificación de la invención pueden administrarse sistémicamente en combinación (por ejemplo, simultánea o secuencialmente) con el agente farmacéutico que tiene el efecto secundario dermatológico indeseable.

50 Enfermedades asociadas a JAK adicionales incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias ejemplares incluyen sarcoidosis, enfermedades inflamatorias del ojo (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis o enfermedades relacionadas), enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio (por ejemplo, el tracto respiratorio superior incluyendo la nariz y los senos paranasales como rinitis o sinusitis o el tracto respiratorio inferior incluyendo bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares), miopatía inflamatoria como miocarditis y otras enfermedades inflamatorias. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria del ojo es la blefaritis.

60  
65

Las formas de dosificación descritas en la presente pueden usarse adicionalmente para tratar lesiones por isquemia-reperusión o una enfermedad o afección relacionada con un evento isquémico inflamatorio como accidente cerebrovascular o paro cardíaco. Las formas de dosificación descritas en la presente pueden usarse además para tratar el estado de la enfermedad impulsado por endotoxinas (por ejemplo, complicaciones después de una cirugía de bypass estados de endotoxinas crónicas que contribuyen a la insuficiencia cardíaca crónica). Las formas de dosificación descritas en la presente pueden usarse además para tratar la anorexia, la caquexia o la fatiga, como la resultante o asociada con el cáncer. Las formas de dosificación descritas en la presente pueden usarse además para tratar la restenosis, la esclerodermis o la fibrosis. Las formas de dosificación descritas en la presente pueden usarse adicionalmente para tratar afecciones asociadas con hipoxia o astrogliosis como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Ver, por ejemplo, Dudley, A.C. et al. *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 y Sriram, K. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2. Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden usarse para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Las formas de dosificación descritas en la presente pueden usarse además para tratar otras enfermedades inflamatorias como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y el shock séptico.

Las formas de dosificación descritas en la presente pueden usarse además para tratar la gota y el aumento del tamaño de la próstata debido, por ejemplo, a hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna.

Enfermedades asociadas a JAK adicionales incluyen enfermedades de resorción ósea como osteoporosis, osteoartritis. La resorción ósea también puede estar asociada con otras afecciones, como el desequilibrio hormonal y/o terapia hormonal, enfermedad autoinmune (por ejemplo, sarcoidosis ósea), o cáncer (por ejemplo, mieloma). La reducción de la resorción ósea debida al compuesto de Fórmula I puede ser de aproximadamente el 10%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80% o aproximadamente el 90%.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación descritas en la presente pueden usarse además para tratar un trastorno del ojo seco. Como se usa en la presente, se pretende que "trastorno del ojo seco" abarque los estados de enfermedad resumidos en un informe oficial reciente del Dry Eye Workshop (DEWS), que definió el ojo seco como "una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que produce síntomas de incomodidad, alteración visual, e inestabilidad de la película lacrimal con daño potencial a la superficie ocular. Está acompañado de una osmolaridad aumentada de la película lacrimal e inflamación de la superficie ocular." 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 abril de 2007. En algunas realizaciones, el trastorno del ojo seco se selecciona de ojo seco con deficiencia de lágrima acuosa (ADDE) o trastorno del ojo seco evaporativo, o combinaciones apropiadas de los mismos. En algunas realizaciones, el trastorno del ojo seco es el síndrome de ojo seco de Sjogren (SSDE). En algunas realizaciones, el trastorno del ojo seco es el síndrome del ojo seco no de Sjogren (NSSDE).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar conjuntivitis, uveítis (incluyendo la uveítis crónica), corioiditis, retinitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis o iritis; tratar la inflamación o el dolor relacionado con el trasplante de córnea, LASIK (queratomileusis in situ asistida por láser), queratectomía fotorrefractiva, o LASEK (queratomileusis subepitelial asistida por láser); inhibición de la pérdida de agudeza visual relacionada con el trasplante de córnea, LASIK, queratectomía fotorrefractiva, o LASEK; o inhibir el rechazo de trasplante en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una forma de dosificación de la invención.

Adicionalmente, las formas de dosificación descritas en la presente, o en combinación con otros inhibidores de JAK, como de los que se informa en el documento de Estados Unidos Nº 11/637.545, pueden usarse para tratar la disfunción o fallo respiratoria asociado con infección viral, como gripe y SARS.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una forma de dosificación como se describe en cualquiera de las realizaciones en la presente, para su uso en un método para tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en la presente. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de una forma de dosificación como se describe en cualquiera de las realizaciones de la presente, para la preparación de un medicamento para su uso en un método para tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en la presente.

Como se usa en la presente, el término "individuo" es un humano. En algunas realizaciones, el humano es un sujeto adulto.

Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, frenar un mayor desarrollo



de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), como disminuir la gravedad de la enfermedad.

5 *Terapias de combinación*

10 Uno o más agentes farmacéuticos adicionales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK como, por ejemplo, los descritos en la WO 2006/056399, u otros agentes pueden usarse en combinación con las formas de dosificación descritas en la presente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con JAK. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultánea o secuencialmente.

15 Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosomas (por ejemplo, Bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN como melfalan, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

Los ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides como dexametasona o prednisona.

20 Los ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los géneros y especies divulgados en la Patente de Estados Unidos N° 5.521.184, la WO 04/005281 y la US N° de Serie 60/578.491.

25 Los ejemplos de inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se divulga en la WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

Los ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se divulga en la WO 00/09495 y la WO 05/028444.

30 Los ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se divulga en las WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

35 En algunas realizaciones, pueden usarse una o más de las formas de dosificación en combinación con uno o más de otros inhibidores de quinasas incluyendo imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de quinasas.

40 En algunas realizaciones, pueden usarse una o más formas de dosificación en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer, como el mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento del mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir sin limitación, melfalan, melphalan más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Más agentes adicionales usados en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de combinar una forma de dosificación descrita en la presente con un agente adicional. Además, la resistencia de las células de mieloma múltiple a agentes como la dexametasona puede ser reversible tras el tratamiento con una forma de dosificación descrita en la presente. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación individual o continua, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

50 En algunas realizaciones, se administra un corticosteroide como dexametasona a un paciente en combinación con la forma de dosificación descrita en la presente donde la dexametasona se administra de manera intermitente en lugar de continuamente.

55 En algunas realizaciones adicionales, pueden administrarse combinaciones de uno o más inhibidores de JAK con otros agentes terapéuticos a un paciente antes, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de células madre.

60 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es acetónido de fluocinolona (Retisert®) o rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es ciclosporina (Restasis®).

65 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un corticosteroide. En algunas realizaciones, el corticosteroide es triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona o flumetolona.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de Dehydrex™ (Holies Labs), Civamida (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sódico (Senju-Ista), gefarnato (Santen), ácido 15-(s)-hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramicina, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-(((3-yodofenil)metilamino)purin-9-il)-N-metil-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo de resolvina sintética, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Universidad de Pensilvania y Universidad de Temple), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, diquafosol tetrasódico (TNS365, Inspire), KLS- 0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab micofenolato sódico, etanercept (Embrel®), hidroxicloroquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), actemra, gemcitabina, oxaliplatino, L-asparaginasa o talidomida.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente antiangiogénico, agonista colinérgico, modulador del receptor de TRP-1, un bloqueador de los canales de calcio, un secretagogo de mucina, estimulante de MUC1, un inhibidor de la calcineurina, un corticosteroide, un agonista del receptor de P2Y2, un agonista del receptor muscarínico, un inhibidor de mTOR, otro inhibidor de JAK, inhibidor de quinasa Bcr-Abl, inhibidor de quinasa Flt-3, inhibidor de quinasa RAF e inhibidor de quinasa FAK como, por ejemplo, los descritos en la WO 2006/056399. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un derivado de tetraciclina (por ejemplo, minociclina o doxiciclina). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se une a FKBP12.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente alquilante o agente de reticulación de ADN; un agente antimetabolito/desmetilante (por ejemplo, 5-fluorouracilo, capecitabina o azacitidina); una terapia antihormonal (por ejemplo, antagonistas de los receptores hormonales, SERM, o inhibidor de la aromatasas); un inhibidor mitótico (por ejemplo vincristina o paclitaxel); un inhibidor de topoisomerasa (I o II) (por ejemplo, mitoxantrona e irinotecán); un inductor apoptótico (por ejemplo, ABT-737); una terapia de ácido nucleico (por ejemplo antisentido o ARNi); ligandos de receptores nucleares (por ejemplo, agonistas y/o antagonistas: ácido transretinoico total o bexaroteno); agentes de direccionamiento epigenético como inhibidores de histona desacetilasa (por ejemplo, vorinostat), agentes de hipometilación (por ejemplo, decitabina); reguladores de la estabilidad de proteínas como inhibidores de Hsp90, ubiquitina y/o moléculas de conjugación o desconjugación tipo ubiquitina; o un inhibidor de EGFR (erlotinib).

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son gotas oculares demulcentes (también conocidas como "lágrimas artificiales"), que incluyen, pero no están limitadas a, composiciones que contienen alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, glicerina, polietilenglicol (por ejemplo, PEG400), o carboximetilcelulosa. Las lágrimas artificiales pueden ayudar en el tratamiento del ojo seco al compensar la capacidad de humectación y lubricación reducidas de la película lagrimal. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un fármaco mucolítico, como N-acetil-cisteína, que puede interactuar con las mucoproteínas y, por lo tanto, disminuir la viscosidad de la película lagrimal.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional incluye un agente antibiótico, antivírico, antifúngico, anestésico, agentes antiinflamatorios incluyendo antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes antialérgicos. Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglucósidos como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampicina y sus derivados ("rifampicina"); cicloserina; betalactámicos; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofen cromolina; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiótico azalida.

Se aprecia además que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización (como si las realizaciones de la especificación se escribieran como reivindicaciones dependientes múltiples).

### **Ejemplo 1. Preparación de formulaciones de liberación sostenida**

Se prepararon comprimidos de liberación sostenida con los excipientes en las cantidades que se muestran en la tabla siguiente. El Protocolo A se usó para los comprimidos SR1, el protocolo B se usó para los comprimidos SR2, el Protocolo C se usó para los comprimidos SR3 y los comprimidos SR de 25 mg, y el Protocolo D se usó para los comprimidos SR4.

Protocolo A:

## ES 2 792 549 T3

- Paso 1. Cribar individualmente la sal de ácido adípico del compuesto de Fórmula I, celulosa microcristalina, hipromelosas (Methocel K100 LV y Methocel K4M) y lactosa monohidrato.
- Paso 2. Transferir el material filtrado del Paso 1 a una mezcladora adecuada y mezclar.
- 5 Paso 3. Transferir la mezcla del Paso 2 a un granulador adecuado y mezclar.
- Paso 4. Añadir agua purificada mientras se mezcla.
- Paso 5. Transferir los gránulos del Paso 4 a un secador adecuado y seque hasta que la LOD sea inferior al 3%.
- Paso 6. Cribar los gránulos del Paso 5.
- 10 Paso 7. Mezclar estearato de magnesio tamizado con gránulos en el paso 6 en una mezcladora adecuada.
- Paso 8. Comprimir la mezcla final en el Paso 7 en una prensa de comprimidos rotatoria adecuada.

### Protocolo B:

- Paso 1. Cribar individualmente la sal de ácido adípico del compuesto de Fórmula I, celulosa microcristalina, hipromelosa y almidón pregelatinizado.
- 15 Paso 2. Transferir el material filtrado del Paso 1 a una mezcladora adecuada y mezclar.
- Paso 3. Transferir la mezcla del Paso 2 a un granulador adecuado y mezclar.
- Paso 4. Añadir agua purificada mientras se mezcla.
- Paso 5. Transferir los gránulos del Paso 4 a un secador adecuado y secar hasta que la LOD sea inferior al 3%.
- 20 Paso 6. Cribar los gránulos del Paso 5.
- Paso 7. Cribar individualmente poliox, hidroxitolueno butilado y dióxido de silicón coloidal.
- Paso 8. Transferir los gránulos del Paso 6 y el material del Paso 7 a una mezcladora adecuada y mezclar.
- Paso 9. Añadir estearato de magnesio cribado al material en el Paso 8 y continuar mezclando.
- 25 Paso 10. Comprimir la mezcla final en el Paso 9 en una prensa de comprimidos rotatoria adecuada.

### Protocolo C:

- Paso 1. Cribar individualmente lactosa monohidrato, la sal de ácido adípico del compuesto de Fórmula I, celulosa microcristalina e hipromelosas a través de un cribado adecuado.
- 30 Paso 2. Transferir el material filtrado del Paso 1 a una mezcladora adecuada y mezclar.
- Paso 3. Transferir la mezcla del Paso 2 a un granulador adecuado y mezclar.
- Paso 4. Añadir agua purificada mientras se mezcla.
- Paso 5. Cribar los gránulos húmedos a través de un tamiz adecuado.
- Paso 6. Transferir los gránulos del Paso 5 a un secador adecuado y secar hasta que la LOD sea inferior al 3%.
- 35 Paso 7. Moler los gránulos del Paso 6.
- Paso 8. Mezclar estearato de magnesio cribado con gránulos en el Paso 7 en una mezcladora adecuada.
- Paso 9. Comprimir la mezcla final en el Paso 8 en una prensa de comprimidos rotatoria adecuada.

### Protocolo D:

- 40 Paso 1. Cribar individualmente el almidón pregelatinizado, la sal de ácido adípico del compuesto de Fórmula I, la hipromelosa y una parte de celulosa microcristalina requerida a través de un tamiz adecuado.
- Paso 2. Transferir el material filtrado del Paso 1 a una mezcladora adecuada y mezclar.
- 45 Paso 3. Transferir la mezcla del Paso 2 a un granulador adecuado y mezclar.
- Paso 4. Añadir agua purificada mientras se mezcla.
- Paso 5. Cribar los gránulos húmedos a través de un tamiz adecuada.
- Paso 6. Transferir los gránulos del Paso 5 a un secador adecuado y secar hasta que la LOD sea inferior al 3%.
- 50 Paso 7. Moler los gránulos del Paso 6.
- Paso 8. Cribar la parte restante de celulosa microcristalina y la mitad del bicarbonato de sodio.
- Paso 9. Transferir los gránulos molidos del Paso 7 y los materiales seleccionados del Paso 8 a una mezcladora adecuada y mezclar.
- Paso 10. Cribar la parte restante de bicarbonato de sodio y mezclar con la mezcla en el Paso 9.
- 55 Paso 11. Cribar estearato de magnesio y mezclar con la mezcla en el Paso 10.
- Paso 12. Comprimir la mezcla final en el Paso 11 en una prensa de comprimidos rotatoria adecuada.

### SR1: Composición de comprimidos de liberación sostenida de 100 mg

Componente	Función	Peso (mg/comprimido)	Composición (% en peso)
Sal de ácido adípico del compuesto de Fórmula I <sup>a</sup>	Activo	126.42 <sup>a</sup>	21.1

(continuación)

Componente	Función	Peso (mg/comprimido)	Composición (% en peso)
Celulosa microcristalina	Carga	60.0	10.0
Hipromelosa (Methocel K100LV)	Control de liberación	60.0	10.0
Hipromelosa (Methocel K4M)	Control de liberación	60.0	10.0
Lactosa monohidrato	Carga	290.58	48.4
Estearato de magnesio <sup>b</sup>	Lubricante	3.0	0.5
Agua purificada <sup>c</sup>	Líquido de granulación	q.s.	--
Total		600.0	100

a El factor de conversión para la sal de adipato a base libre es 0.7911  
b Añadido después de la granulación  
c Eliminado durante el procesamiento

**SR2: Composición de comprimidos de liberación sostenida de 100 mg**

Componente	Función	Peso (mg/comprimido)	Composición (% en peso)
Sal de ácido adípico del compuesto de Fórmula I <sup>a</sup>	Activo	126.4 <sup>a</sup>	21.1
Celulosa microcristalina	Carga	180.0	30.0
Hipromelosa (Methocel K100LV)	Aglutinante	6.0	1.0
Óxido de polietileno (Polyox WRS 1105) <sup>b</sup>	Control de liberación	180.0	30.0
Almidón pregelatinizado	Carga	101.6	16.9
Dióxido de silicio coloidal <sup>b</sup>	Deslizante	3.0	0.5
Hidroxitolueno butilado <sup>b</sup>	Antioxidante	0.012	0.002
Estearato de magnesio <sup>b</sup>	Lubricante	3.0	0.5
Agua purificada <sup>c</sup>	Líquido de granulación	q.s.	--
Total		600.0	100.0

a El factor de conversión para la sal de adipato a base libre es 0.7911  
b Añadido después de la granulación  
c Eliminado durante el procesamiento

**SR3 (100 mg): Composición de comprimidos de liberación sostenida de 100 mg**

Componente	Función	Peso (mg/comprimido)	Composición (% en peso)
Sal de ácido adípico del compuesto de Fórmula I <sup>a</sup>	Activo	126.4 <sup>a</sup>	21.1
Celulosa microcristalina	Carga	108.0	18.0
Hipromelosa (Methocel K100LV)	Control de liberación	42.0	7.0
Hipromelosa (Methocel K4M)	Control de liberación	30.0	5.0
Lactosa monohidrato	Carga	290.6	48.4
Estearato de magnesio <sup>b</sup>	Lubricante	3.0	0.5
Agua purificada <sup>c</sup>	Líquido de granulación	q.s.	--

(continuación)

Componente	Función	Peso (mg/comprimido)	Composición (% en peso)
Total		600.0	100.0
a El factor de conversión para la sal de adipato a base libre es 0.7911 b Añadido después de la granulación c Eliminado durante el procesamiento			

**SR4: Composición de comprimidos de liberación sostenida de 100 mg**

Excipiente	Función	Peso (mg/comprimido)	Composición (% en peso)
Sal de ácido adípico del compuesto de Fórmula I <sup>a</sup>	Activo	126.4 <sup>a</sup>	21.1
Celulosa microcristalina <sup>d</sup>	Carga	104.6	17.4
Hipromelosa (Methocel K100LV)	Control de liberación	210.0	35.0
Almidón pregelatinizado	Carga	60.0	10.0
Bicarbonato de sodio <sup>b</sup>	Ayuda de Flotación Gástrica	96.0	16.0
Estearato de magnesio <sup>b</sup>	Lubricante	3.0	0.5
Agua purificada <sup>c</sup>	Líquido de Granulación	q.s.	--
Total		600.0	100.0
a El factor de conversión para la sal de adipato a base libre es 0.7911 b Añadido después de la granulación c Eliminado durante el procesamiento d Adición parcial antes y adición parcial después de la granulación			

**25mg SR: Composición de comprimidos de liberación sostenida de 25 mg**

Componente	Función	Peso (mg/comprimido)	Composición (% en peso)
Sal de ácido adípico del compuesto de Fórmula I <sup>a</sup>	Activo	31.6 <sup>a</sup>	12.6
Celulosa microcristalina	Carga	105.0	42.0
Hipromelosa, (Methocel K100LV)	Control de liberación	25.0	10.0
Hipromelosa, (Methocel K4M)	Control de liberación	25.0	10.0
Lactosa monohidrato	Carga	62.15	24.9
Estearato de magnesio <sup>b</sup>	Lubricante	1.25	0.5
Agua purificada <sup>c</sup>	Líquido de granulación	q.s.	--
Total		250	100.0
a El factor de conversión para la sal de adipato a base libre es 0.7911 b Añadido después de la granulación c Eliminado durante el procesamiento			

**Ejemplo 2. Preparación de la formulación IR del compuesto de Fórmula I**

La formulación de IR usada en los estudios del Ejemplo 3 se preparó como cápsulas de 50 mg con la composición que se muestra en la tabla siguiente de acuerdo con el Protocolo E siguiente.

Protocolo E:

- Paso 1. Premezclar la cantidad requerida de la sal de ácido adípico del compuesto de Fórmula I y una cantidad aproximadamente igual de celulosa microcristalina silicificada (SMCC).
- Paso 2. Pasar la mezcla en el Paso 1 a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, malla 40).
- Paso 3. Cribar la SMCC restante a través del mismo tamiz usado en el Paso 2.
- Paso 4. Mezclar la SMCC cribada del Paso 3 junto con la mezcla del Paso 2 en una mezcladora adecuada (por ejemplo, la mezcladora Turbula) durante aproximadamente 5 minutos.
- Paso 5. Llenar la mezcla en cápsulas hasta el peso de llenado deseado.

INGREDIENTE	PESO COMPOSICIÓN (%)	CANTIDAD POR UNIDAD (mg)
Sal de ácido adípico del compuesto de Fórmula I	35.11	63.20*
Celulosa microcristalina silicificada, NF (Prosolv SMCC HD 90)	64.89	116.80
<b>TOTAL</b>	<b>100.00 %</b>	<b>180.00</b>
#2 Cápsulas, Gelatina Dura, Blanco Opaco	NA	1 cada una
* Sal de ácido adípico del compuesto de Fórmula I con factor de conversión de sal de 0.7911		

**Ejemplo 3. Estudio de biodisponibilidad relativa de formas de dosificación de liberación sostenida**

Se inscribieron un total de 72 sujetos adultos sanos en 6 cohortes (12 sujetos por cohorte) y se asignaron al azar a secuencias de tratamiento dentro de cada cohorte de acuerdo con un programa de aleatorización. Todos los tratamientos fueron administraciones de dosis individuales del compuesto de Fórmula I. Hubo un período sin tratamiento de 7 días entre los períodos de tratamiento.

Las formulaciones de SR1, SR2, SR3 y SR4 se evaluaron en la Cohorte 1, la Cohorte 2, la Cohorte 3 y la Cohorte 4, respectivamente (ver el Ejemplo 1 para los comprimidos de SR1, SR2, SR3, SR4 y 25 mg SR usados en el estudio). Los sujetos recibieron los tratamientos IR y SR de acuerdo con un diseño cruzado de 3 vías:

- Tratamiento A: formulación IR de 300 mg (6 cápsulas de 50 mg) del compuesto de Fórmula I administrado por vía oral después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas.
- Tratamiento B: formulación SR de 300 mg (3 comprimidos de 100 mg) del compuesto de Fórmula I administrado por vía oral después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas.
- Tratamiento C: formulación de SR de 300 mg (3 comprimidos de 100 mg) del compuesto de Fórmula I administrado por vía oral después de una comida rica en grasas.

Los sujetos de la Cohorte 5 recibieron los siguientes tratamientos en un diseño cruzado de 2 vías:

- Tratamiento A: SR3 de 300 mg (3 comprimidos de 100 mg del compuesto de Fórmula I) administrado por vía oral después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas.
- Tratamiento B: SR3 de 300 mg (3 comprimidos de 100 mg del compuesto de Fórmula I) administrado por vía oral después de una comida mediana en grasa.

Los sujetos de la Cohorte 6 recibieron los siguientes tratamientos en un diseño cruzado de 3 vías:

- Tratamiento A: 50 mg (2 comprimidos de 25 mg del compuesto de Fórmula I (comprimidos SR de 25 mg del Ejemplo 1)) administrados por vía oral después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas.
- Tratamiento B: 50 mg (2 comprimidos de 25 mg del compuesto de Fórmula I (comprimidos SR de 25 mg del Ejemplo 1)) administrados por vía oral después de una comida rica en grasas.
- Tratamiento C: SR3 de 100 mg (1 comprimido de 100 mg) administrados por vía oral después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas.

Se recogieron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones en plasma del compuesto de Fórmula I usando tubos lavander top (K2EDTA) Vacutainer® a 0, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 y 48 horas después de la dosis.

Las muestras de plasma se analizaron mediante un método GLP, LC/MS/MS validado con un intervalo lineal de 5,0 a 5000 nM. La Tabla 1 resume la exactitud y precisión (% CV) de las muestras de control de calidad del ensayo durante el análisis de las muestras de plasma de este estudio.

**Tabla 1: Exactitud y precisión de las Muestras de control de calidad del ensayo en plasma**

	- QC Bajo-----			- QC Medio-----			----- QC Alto -----		
Analito (Unidad)	Teo	Precisión	CV %	Teo	Precisión	CV %	Teo	Precisión	CV %
Compuesto de Fórmula I	15.0	99.0%	4.6%	250	101%	4.2%	4000	99.5%	2.2%
CV% =porcentaje de coeficiente de variabilidad; QC = control de calidad; Teo = concentración teórica o nominal									

Para el análisis PK, se usaron los tiempos de recogida de muestras reales. Para cualquier muestra con tiempo de recogida real perdido, se usó el tiempo programado siempre que no se observara una desviación del protocolo para la recogida de estas muestras.

Se usaron métodos PK no compartimentales estándar para analizar los datos de la concentración en plasma del compuesto de Fórmula usando Phoenix WinNonlin versión 6.0 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Por tanto,  $C_{max}$  y  $T_{max}$  se tomaron directamente de los datos de concentración en plasma observados. La constante de velocidad de disposición de fase terminal ( $\lambda_z$ ) se estimó usando una regresión logarítmica lineal de los datos de concentración en la fase de disposición terminal, y  $t_{1/2}$  se estimó como  $\ln(2)/\lambda_z$ . Se estimó  $AUC_{0-t}$  usando la regla trapezoidal lineal para aumentar las concentraciones y la regla trapezoidal logarítmica para disminuir las concentraciones, y la  $AUC_{0-\infty}$  total se calculó como  $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$ . La depuración de la dosis oral (CL/F) se estimó como  $dosis/AUC_{0-\infty}$ , y el volumen de fase terminal de la distribución ( $V_z/F$ ) se estimó como  $Dosis/[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$ .

Los valores de  $C_{max}$  y AUC transformados logarítmicamente (después de la normalización de la dosis, donde las dosis eran diferentes) se compararon entre los tratamientos de dosificación en ayunas y con alimentación, y entre los tratamientos de dosificación SR e IR, usando un ANOVA cruzado (factor fijo = tratamiento, secuencia y período, efecto aleatorio = sujeto (secuencia)). Se determinaron las proporciones medias geométricas ajustadas de  $C_{max}$  y AUC entre los tratamientos (referencia = IR o administración en ayunas de SR) y los intervalos de confianza (IC) del 90% correspondientes. Además, se exploraron la correlación entre el efecto alimenticio observado de una comida rica en grasas en  $AUC_{0-\infty}$  y la biodisponibilidad relativa de las formulaciones SR (con referencia a la cápsula IR) mediante un gráfico cuantil usando los datos de todos los sujetos que completaron el Tratamiento A, B y C en las Cohortes 1 a 4. Los análisis estadísticos se realizaron usando Phoenix WinNonlin versión 6.0.

La FIG. 1 presenta las concentraciones en plasma del compuesto de Fórmula I (media  $\pm$  SE) para los sujetos en las Cohortes 1 a 4 después del Tratamiento A (administración de 300 mg IR en estado de ayunas), Tratamiento B (administración de 300 mg SR en ayunas) y Tratamiento C (administración de 300 mg SR con una comida rica en grasas). La FIG. 2 compara el efecto de una comida rica en grasas y una comida mediana en grasas en el perfil de PK medio después de una administración de dosis individual de 300 mg (3 x 100 mg) del compuesto de los comprimidos SR3 de Fórmula I. La FIG. 3 presenta las concentraciones en plasma del compuesto de Fórmula I (media  $\pm$  SE) para los sujetos en la Cohorte 6 después del Tratamiento A (2 x 25 mg de administración de comprimidos SR en estado de ayunas), Tratamiento B (2 x 25 mg de comprimidos SR con una comida rica en grasas) y Tratamiento C (1 x 100 mg de administración SR3 en ayunas).

Las Tablas 2A, 2B, 3 A y 3B resumen los parámetros PK medios para los sujetos en las Cohortes 1 a 4, la biodisponibilidad relativa (referencia = cápsula IR) y el efecto alimenticio (comida rica en grasas) para los comprimidos SR1-SR4 de 100 mg de potencia. Las Tablas 4A y 4B resumen los parámetros PK medios para los sujetos de la Cohorte 5 y el efecto alimenticio (comida mediana en grasas) para el comprimido SR3 de 100 mg de potencia. Las Tablas 5A y 5B resumen los parámetros PK medios para los sujetos en la Cohorte 6, la biodisponibilidad relativa normalizada para la dosis (referencia = comprimido SR3 de 100 mg) y el efecto alimenticio (comida rica en grasas) para la comprimido SR de 25 mg.

Tabla 2A

Cohorte/Tratamiento	n	C <sub>max</sub> (µM)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> /C <sub>12h</sub>	t <sub>1/2</sub> (h)
<b>Cohorte 1</b>					
300 mg IR (en ayunas)	12	2.29±0.50 2.24	1.0 (0.50-2.0)	197 ±147 159	2.0±0.27 2.0
300 mg SR1 (en ayunas)	12	0.341 ± 0.13 0.317	1.3 (0.50-3.0)	13.2 ± 7.8 11.6	9.2 ± 4.5 8.3
300 mg SR1 (comida rica en grasas)	12	0.610 ± 0.14 0.595	4.0 (2.0-8.0)	18.0 ± 6.4 16.8	3.2 ± 1.4 3.0
<b>Cohorte 2</b>					
300 mg IR (en ayunas)	12	2.05 ± 0.67 1.92	1.0 (0.50-3.0)	130 ± 72.9 112	2.1±0.34 2.1
<b>Cohorte 2</b>					
300 mg SR2 (en ayunas)	12	0.191±0.10 0.172	2.5 (1.0-4.0)	11.4±9.9 8.60	11±8.4 9.23
300 mg SR2 (comida rica en grasas)	12	0.470±0.16 0.443	6.0 (1.5-6.0)	11.0±4.0 10.4	3.5±2.6 3.0
<b>Cohorte 3</b>					
300 mg IR (en ayunas)	11	2.35±0.41 2.31	1.0 (0.50-2.0)	136±70.8 120	2.2±0.53 2.2
300 mg SR3 (en ayunas)	11	0.553±0.24 0.502	1.5 (0.50-3.0)	22.9±13.4 19.3	9.8±8.5 7.2
300 mg SR3 (comida rica en grasas)	12	1.05±0.47 0.968	4.0 (1.5-8.0)	34.9±15.8 30.8	3.3±1.2 3.1
<b>Cohorte 4</b>					
300 mg IR (en ayunas)	12	2.94±0.98 2.78	1.0 (0.25-1.5)	170±58.6 162	2.1±0.58 2.1
300 mg SR4 (en ayunas)	12	0.321±0.27 0.249	2.0 (1.5-8.1)	10.3±6.0 8.92	7.3±5.3 6.0
300 mg SR4 (comida rica en grasas)	12	0.549±0.28 0.481	4.0 (2.0-16)	12.8±14.8 6.06	4.9±2.6 4.4



Tabla 2B

Cohorte/Tratamiento	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ )	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ )	CL/F (L/h)
<b>Cohorte 1</b>			
300 mg IR	4.43 $\pm$ 1.00	4.45 $\pm$ 1.00	127 $\pm$ 27.1
(en ayunas)	4.33	4.35	124
300 mg SRI	1.55 $\pm$ 0.54	1.65 $\pm$ 0.54	359 $\pm$ 106
(en ayunas)	1.47	1.57	345
300 mg SR1	2.88 $\pm$ 0.65	2.91 $\pm$ 0.65	194 $\pm$ 39.9
(comida rica en grasas)	2.82	2.85	190
<b>Cohorte 2</b>			
300 mg IR	4.45 $\pm$ 1.36	4.47 $\pm$ 1.36	134 $\pm$ 50.1
(en ayunas)	4.24	4.27	127
300 mg SR2	1.00 $\pm$ 0.37	1.17 $\pm$ 0.43	510 $\pm$ 148
(en ayunas)	0.95	1.11	488
300 mg SR2	2.48 $\pm$ 0.70	2.52 $\pm$ 0.72	235 $\pm$ 3.5
(comida rica en grasas)	2.38	2.42	224
<b>Cohorte 3</b>			
300 mg IR	5.00 $\pm$ 1.33	5.03 $\pm$ 1.34	115 $\pm$ 32.4
(en ayunas)	4.83	4.87	111
300 mg SR3	2.28 $\pm$ 0.71	2.39 $\pm$ 0.70	248 $\pm$ 2.8
(en ayunas)	2.17	2.29	236
300 mg SR3	3.55 $\pm$ 1.13	3.59 $\pm$ 1.13	165 $\pm$ 50.2
(comida rica en grasas)	3.40	3.44	158
<b>Cohorte 4</b>			
300 mg IR	5.23 $\pm$ 2.16	5.25 $\pm$ 2.15	117 $\pm$ 39.8
(en ayunas)	4.88	4.90	111
<b>Cohorte 4</b>			
300 mg SR4	1.61 $\pm$ 1.23	1.70 $\pm$ 1.25	456 $\pm$ 259
(en ayunas)	1.31	1.40	387
300 mg SR4	3.00 $\pm$ 1.17	3.13 $\pm$ 1.20	200 $\pm$ 80.0
(comida rica en grasas)	2.78	2.92	186

Tabla 3A

Cohorte/Tratamiento	C <sub>max</sub> (μM)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> /C <sub>12h</sub>	t <sub>1/2</sub> (h)
SR1 en ayunas vs IR	14.2% (11.4%-17.5%)			
SR1 alimentado vs en ayunas	188% (152%-232%)			
SR2 en ayunas vs IR	8.9% (6.7%-11.9%)			
SR2 alimentado vs en ayunas	258% (193%-344%)			
SR3 en ayunas vs IR	22.3% (17.4%-28.6%)			
SR3 alimentado vs en ayunas	191% (150%-244%)			
SR4 en ayunas vs IR	9.0% (6.8%-11.9%)			
SR4 alimentado vs en ayunas	193% (146%-256%)			

Los valores de parametros PK son media ± SD y media geométrica excepto para T<sub>max</sub>, donde se informa de la mediana (intervalo de confianza del 90%).

Tabla 3B

Cohorte/Tratamiento	AUC <sub>0-t</sub> (μM*h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μM*h)	CL/F (L/h)
<b>Media geométrica referente a la Biodisponibilidad y los intervalos de confianza del 90%</b>			
SR1 en ayunas vs IR	34.1% (31.3%-37.0%)	36.1% (33.3%-39.2%)	
SR1 alimentado vs en ayunas	191% (176%-208%)	181% (167%-196%)	
SR2 en ayunas vs IR	22.4% (18.3%-27.4%)	26.0% (21.6%-31.3%)	
SR2 alimentado vs en ayunas	250% (204%-306%)	218% (181%-262%)	
SR3 en ayunas vs IR	45.4% (39.6%-52.0%)	47.5% (41.9%-53.9%)	
SR3 alimentado vs en ayunas	151% (132%-173%)	145% (128%-164%)	
SR4 en ayunas vs IR	26.9% (21.6%-33.4%)	28.5% (23.2%-35.1%)	

(continuación)

Cohorte/Tratamiento	AUC <sub>0-t</sub> (μM <sup>h</sup> )	AUC <sub>0-∞</sub> (μM <sup>h</sup> )	CL/F (L/h)
<b>Media geométrica referente a la Biodisponibilidad y los intervalos de confianza del 90%</b>			
SR4 alimentado vs en ayunas	213% (171%-264%)	215% (172%-268%)	

Los valores de parámetros PK son media ± SD y media geométrica excepto para Tmax, donde se informa de la mediana (intervalo de confianza del 90%).

Tabla 4A

Cohorte/Tratamiento	n	C <sub>max</sub> (μM)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> /C <sub>12h</sub>	t <sub>½</sub> (h)
<b>Cohorte 5</b>					
300 mg SR3 (en ayunas)	12	0.619±0.41 0.523	1.75 (0.50-4.0)	22.8±16.7 17.8	7.7±5.2 6.2
300 mg SR3 (comida media en grasas)	12	0.875±0.47 0.764	2.5 (1.5-6.0)	40.6±22.7 31.2	3.6±2.0 3.3
<b>Media geométrica referente a la Biodisponibilidad y los intervalos de confianza del 90%</b>					
SR3 fed vs en ayunas		146% (105%-202%)			

Los valores de parámetros farmacocinéticos son media ± SD y media geométrica excepto para T<sub>max</sub>, donde se informa de la mediana (intervalo de confianza del 90%).

Tabla 4B

Cohorte/Tratamiento	AUC <sub>0-t</sub> (μM <sup>h</sup> )	AUC <sub>0-∞</sub> (μM <sup>h</sup> )	CL/F (L/h)
<b>Cohorte 5</b>			
300 mg SR3 (en ayunas)	2.46 ± 1.13 2.23	2.58±1.12 2.36	251 ± 105 230
300 mg SR3 (comida media en grasas)	2.98 ± 1.34 2.72	3.02±1.35 2.76	215 ± 94.2 196
<b>Media geométrica referente a la Biodisponibilidad y los intervalos de confianza del 90%</b>			
SR3 alimentado vs en ayunas	122% (102%-146%)	117% (99.9%-137%)	

Los valores de parámetros farmacocinéticos son media ± SD y media geométrica excepto para Tmax, donde se informa de la mediana (intervalo de confianza del 90%).

Table 5A

Cohorte/Tratamiento	n	C <sub>max</sub> (nM)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> /C <sub>12h</sub>	t <sub>½</sub> (h)
<b>Cohorte 6</b>					
2 x 25 mg SR3 (en ayunas)	12	55.1 ± 30.3 48.0	1.3 (0.50-4.0)	NR	4.0±2.6 3.4
2 x 25 mg SR3 (comida rica en grasas)	12	80.3±27.3 76.7	3.0 (1.5-6.0)	NR	2.2±0.4 2.2

(continuación)

Cohorte/Tratamiento	n	C <sub>max</sub> (nM)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> /C <sub>12h</sub>	t <sub>0</sub> (h)
<b>Cohorte 6</b>					
1 x 100 mg SR3 (en ayunas)	11	174 ± 69.5 161	1.8 (0.50-4.0)	NR	3.0 ± 1.3 2.7
<b>Media geométrica referente a la Biodisponibilidad y los intervalos de confianza del 90%</b>					
		160%			
2x25 mg SR3 fed vs en ayunas		(129%-199%) 58.7% <sup>i)</sup>			
2x25 mg SR3 vs 1 x 100 mg SR3 (en ayunas)		46.9%-73.5%			
NC = no calculado debido al número significativo de T <sub>last</sub> discrepantes en los sujetos entre tratamientos; NR = no informado debido a número significativo de valores de C <sub>12h</sub> que eran BQL. Los valores de los parámetros PK son media ± SD y media geométrica excepto para T <sub>max</sub> , donde se informa de la mediana (intervalo de confianza del 90%). i) La comparación estadística estaba normalizada a la dosis.					

Tabla 5B

Cohorte/Tratamiento	AUC <sub>0-t</sub> (mM <sup>h</sup> )	AUC <sub>0-∞</sub> (mM <sup>h</sup> )	CL/F (L/h)
<b>Cohorte</b>			
2 x 25 mg SR3 (en ayunas)	205 ± 103 183	243 ± 99.9 226	429 ± 167 400
2 x 25 mg SR3 (comida rica en grasas)	333 ± 104 319	376 ± 94.6 366	253 ± 57.7 247
1 x 100 mg SR3 (en ayunas)	671 ± 230 639	704 ± 230 673	280 ± 81.5 268
<b>Media geométrica referente a la Biodisponibilidad y los intervalos de confianza del 90%</b>			
	174%	158%	
2 x 25 mg SR3 alimentado vs en ayunas	(150%-202%)	(138%-182%) 66.1% <sup>i)</sup>	
2x25 mg SR3 vs 1 x100 mg SR3 (en ayunas)	NC	(57.5%-75.9%)	
NC = no calculado debido al número significativo de T <sub>last</sub> discrepantes en los sujetos entre tratamientos; NR = no informado debido a número significativo de valores de C <sub>12h</sub> que eran BQL. Los valores de los parámetros PK son media ± SD y media geométrica excepto para T <sub>max</sub> , donde se informa de la mediana (intervalo de confianza del 90%). i) La comparación estadística estaba normalizada a la dosis.			

Los perfiles PK medios después de la administración de una dosis individual en ayunas de cápsulas IR de 300 mg fueron similares entre los sujetos en las Cohortes 1 a 4 (Figura 1). En comparación con la formulación IR, después de la administración de la dosis individual en ayunas de las formulaciones SR1-SR4 (3 comprimidos de 100 mg), los valores de T<sub>max</sub> medianos en plasma observados se prolongaron moderadamente (de 0,3 a 1,5 horas) con valores de C<sub>max</sub> medios significativamente reducidos (los límites superiores del IC del 90% para las proporciones de C<sub>max</sub> geométricas medias fueron <30%), lo que sugiere una tasa de absorción disminuida del compuesto de Fórmula I para los comprimidos SR. La disposición t<sub>1/2</sub> media aparente observada en la fase terminal fue significativamente más larga, con un intervalo de 7,3 a 11 horas para SR1-SR4, en comparación con aproximadamente 2 horas para la cápsula IR, lo que indica que la eliminación sistémica del compuesto de Fórmula I estaba probablemente limitada por su absorción, que se mantuvo en la fase de disposición terminal. Como resultado de una C<sub>max</sub> más baja y una disposición t<sub>1/2</sub> más larga, las proporciones de C<sub>max</sub>/C<sub>12h</sub> fueron significativamente más bajas para los comprimidos SR en comparación con la cápsula IR para los mismos sujetos estudiados. Las proporciones de C<sub>max</sub>/C<sub>12h</sub> geométricas medias fueron de 11,6, 8,6, 19,3 y 8,9 veces, respectivamente, para los comprimidos SR1, SR2, SR3 y SR4, en comparación con de 112 a 162 veces para las cápsulas IR administradas en ayunas.

Para la administración en ayunas, los 4 comprimidos SR mostraron una biodisponibilidad relativa reducida en comparación con la cápsula IR dosificada en los mismos sujetos. Las proporciones medias geométricas

porcentuales (IC del 90%) de  $C_{max}$  fueron 14,2% (11,4% -17,5%), 8,9% (6,7%-11,9%), 22,3% (17,4% -28,6%) y 9,0% (6,8%-11,9%) para SR1, SR2, SR3 y SR4, respectivamente. Las proporciones medias geométricas porcentuales (IC del 90%) de  $AUC_{0-\infty}$  fueron 36,1% (33,3%-39,2%), 26,0% (21,6%-31,3%), 47,5% (41,9%-53,9%) y 28,5% (23,2%-35,1%) para SR1, SR2, SR3 y SR4, respectivamente. SR3 y SR1 demostraron la mejor y la segunda mejor biodisponibilidad relativa, respectivamente, entre las formulaciones de SR probadas.

Dosificado en ayunas, la variabilidad entre sujetos medida por el coeficiente de variabilidad porcentual (CV%) en la exposición en plasma fue significativamente mayor para la formulación gastroretentiva SR4, pero comparable entre los 3 comprimidos SR regulares diseñados para liberación intestinal. El CV% entre sujetos para el comprimido SR1 de 100 mg fue del 39% y 33% para  $C_{max}$  y  $AUC_{0-\infty}$  respectivamente. El CV% entre sujetos para el comprimido SR2 de 100 mg fue del 50% y 37% para  $C_{max}$  y  $AUC_{0-\infty}$  respectivamente. El CV% entre sujetos para el comprimido SR3 de 100 mg fue del 43% y 29% para  $C_{max}$  y  $AUC_{0-\infty}$  respectivamente. El CV% entre sujetos para el comprimido SR4 de 100 mg fue del 83% y 73% para  $C_{max}$  y  $AUC_{0-\infty}$ , respectivamente. Al agrupar a todos los sujetos en las Cohortes 1-5 (n = 59) a quienes se les administraron 300 mg de IR en ayunas, el CV% entre sujetos fue del 49% y el 39% para  $C_{max}$  y  $AUC_{0-\infty}$ , respectivamente, comparable a los valores de CV% observados para SR1, SR2 y SR3.

Se observó un efecto alimenticio positivo para todas las formulaciones SR estudiadas en el nivel de dosis de 300 mg (3 x 100 mg). Administrado después de una comida rica en grasas, los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-\infty}$  medios geométricos aumentaron en un 88% y 81%, respectivamente, para SR1; un 158% y 118%, respectivamente; para SR2; un 91% y 45%; respectivamente; para SR3; y un 93% y 115%; respectivamente; para SR4. El efecto alimenticio fue moderado para una comida mediana en grasa en comparación con una comida alta en grasa, como lo sugieren los datos para SR3 en la Cohorte 5. Para SR3, los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-\infty}$  aumentaron en un 46% y 17%, respectivamente, cuando se administró después de una comida media en grasas estandarizada. La administración con alimentos no cambió significativamente el CV% entre sujetos en el compuesto de exposición en plasma de Fórmula I para SR1, SR2 y SR3, que son formulaciones de SR diseñadas para liberación intra-intestinal. Para SR4, que es una formulación SR gastroretentiva, el CV% entre sujetos en exposiciones en plasma pareció reducirse significativamente con una comida rica en grasas concomitante.

Este estudio también exploró la biodisponibilidad relativa normalizada para dosis del comprimido SR de 25 mg en referencia al comprimido SR3 de 100 mg. Para los sujetos de la Cohorte 6, la proporción media geométrica porcentual de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-\infty}$  para dosis normalizadas para el tratamiento con SR3 de 2 x 25 mg fue del 59% y 66%, respectivamente, frente a la administración SR3 de 1 x 100 mg en ayunas. Sin embargo, debido a la relación dosis-exposición supralineal para el compuesto de Fórmula I, la biodisponibilidad relativa del comprimido SR de 25 mg puede subestimarse. Para la dosis SR de 2 x 25 mg, una comida rica en grasas aumentó la  $C_{max}$  y la  $AUC_{0-\infty}$  del compuesto de Fórmula I en un 60% y 58%, respectivamente.

Para las cuatro formulaciones de SR evaluadas, la disposición aparente observada  $t_{1/2}$  fue comparable, y las proporciones de  $C_{max}/C_{12h}$  de una administración de dosis individual en ayunas (que se usa como un proxy para la proporción P/T de la administración dos veces al día) fueron similares entre SR1, SR2 y SR4 (~10 veces) y moderadamente más alto para SR3 (~20 veces). En general, las 4 formulaciones de SR demostraron un perfil PK significativamente más plano en comparación con la cápsula IR, cumpliendo un objetivo importante para la liberación sostenida. La biodisponibilidad de los medicamentos administrados por vía oral puede definirse por la tasa y el alcance de la absorción del medicamento en la circulación sistémica. Una reducción en la tasa de absorción del fármaco limitando la tasa de liberación del fármaco de los medicamentos es un requisito de diseño en las formulaciones de liberación sostenida. Por lo tanto, para formulaciones SR, se usa el grado de absorción del compuesto de Fórmula I, medido por la  $AUC_{0-\infty}$  en plasma, como criterio de valoración primario para evaluar la biodisponibilidad relativa. Por tanto, la biodisponibilidad relativa media es similar entre SR2 (26%) y SR4 (29%), que fue ligeramente inferior a la de SR1 (36%). La mejor biodisponibilidad relativa se observó para SR3 (48%). Los resultados están en línea con los perfiles de disolución in vitro obtenidos antes de realizar este estudio.

Había una aparente correlación inversa entre el efecto del alimento y la biodisponibilidad relativa para las formulaciones SR. De media, dosificado con una comida rica en grasas, el efecto alimenticio medido por el aumento en la  $AUC_{0-\infty}$  fue el mayor para SR2 (118%) y SR4 (115%), que fue menor que para SR1 (81%). El efecto alimenticio más pequeño se observó para SR3 (45%). Esta correlación también fue evidente cuando se agruparon los datos de todos los sujetos. Un gráfico cuantil usando los datos individuales agrupados (divididos en 5 contenedores con 9 sujetos por contenedor) sugiere que el efecto alimenticio fue más significativo (aumento de >2 veces en la AUC) para los sujetos con biodisponibilidad relativa inferior al 35%, independientemente de la formulación. El efecto alimenticio fue moderado (~50% o menos de aumento en la AUC) para los sujetos con una biodisponibilidad relativa superior al 40%, independientemente de la formulación. SR3 proporcionó una biodisponibilidad relativa media del 48% y es probable que esté asociada con un efecto alimenticio moderado. De hecho, cuando el comprimido SR3 (3 x 100 mg) se dosificó con una comida mediana en grasas (que es una dieta diaria más típica), el aumento observado en la  $AUC_{0-\infty}$  media geométrica fue solo del 17%, lo que sugiere que esta formulación puede ser administrada sin tener en cuenta las comidas medianas o bajas en grasa. Desde la perspectiva de evitar un efecto alimenticio significativo, SR3 es superior a las otras formulaciones.

**Ejemplo 4. Resultados clínicos en la fase 2a en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa**

Se realizó una parte del estudio de 28 días inicial para seleccionar las dosis en el futuro, guiando la selección de dosis para la segunda parte del estudio de 3 meses. La parte 2 del estudio fue aleatorizada, de doble ciego, controlada con placebo (de doble ciego para el patrocinador) con tratamiento durante 84 días. Sesenta sujetos a ser aleatorizados, usando la misma población que en la Parte 1: cohorte única, cinco grupos de tratamiento paralelos, 12 sujetos cada uno: comprimidos SR de 300 mg BID; 300 mg (3 comprimidos SR3 de 100 mg) QD; 200 mg (2 comprimidos SR3 de 100 mg) BID; 600 mg (6 comprimidos SR3 de 100 mg) QD; y placebo. Los datos provisionales se presentaron al ACR (American College of Rheumatology) 2013 (n = 40 sujetos que completaron el día 84). Las puntuaciones de ACR a los 3 meses se muestran en la Tabla 6. Las puntuaciones de ACR para QD de 600 mg no tienen precedentes en comparación con otros inhibidores de JAK que están aprobados para el tratamiento de la AR. Por ejemplo, el producto aprobado para citrato de tofacitinib (5 mg BID) mostro puntuaciones de ACR mucho menores a los 3 meses 59% (ACR20), 31% (ACR50), y 15% (ACR70) (Tabla 5 de XELJANZ® - comprimido de citrato de tofacitinib – marcador).

**Tabla 6**

	Placebo	100 mg BID	300 mg QD	200 mg BID	600 mg QD
ACR20	38	50	44	50	100
ACR50	25	38	44	38	71
ACR70	13	25	22	13	57

También se estudió el cambio porcentual con respecto al valor inicial para la hemoglobina para cada uno de los regímenes de dosificación (FIG. 4). Como puede verse en la FIG. 4, la dosis de 200 mg BID mostró una disminución del valor de referencia en comparación con las otras dosis que tendían a mantenerse cerca de los niveles de placebo. Por ejemplo, la dosis QD de 600 mg no mostró la misma tendencia descendente que se muestra para la dosis BID. Sin embargo, como puede verse en la Tabla 6, la dosis de una vez al día (600 mg QD) no comprometió la eficacia en comparación con las dosis BID. Esto indica que la dosificación una vez al día (como 600 mg QD) puede alcanzar la máxima eficacia sin inducir efectos secundarios como anemia. Como se muestra en la FIG. 4 y la Tabla 6, la dosis QD de 600 mg tiene una eficacia robusta con cambios triviales en los niveles de hemoglobina.

Se cree que este perfil de eficacia/efectos secundarios puede deberse a que la dosis QD logra una señalización de JAK1 máxima (vinculada a la eficacia) con una baja inhibición de JAK2 en el mínimo, ya que la señalización de JAK2 está vinculada a la hematopoyesis. Esta hipótesis está respaldada por los datos de inhibición de JAK1 (IL-6) y JAK2 (TPO) derivados de PK para el compuesto de Fórmula a varias dosis (Tabla 7). En particular, la dosis QD de 600 mg mostró una inhibición de IL-6 media similar a las dosis de 200 mg BID y 400 mg BID (61% frente a 64% y 69%), pero una inhibición de TPO mínima más baja en comparación con dosis de 200 mg BID y 400 mg BID (4% frente a 13% y 16%). La inhibición de IL-6 mínima para la dosis de 600 mg QD también es menor que la inhibición de IL-6 mínima para las dosis de 200 mg BID y 400 mg BID, lo que sugiere que puede haber una reducción de la infección de la dosis QD.

**Tabla 7**

Régimen de dosis	Inhibición de IL-6 media	Inhibición de IL-6 mínima	Inhibición de TPO media	Inhibición de TPO mínima
100 mg QD	30%	7%	7%	<1%
200 mg QD	39%	11%	11%	<1%
300 mg QD	47%	16%	18%	1%
600 mg QD	61%	31%	36%	4%
100 mg BID	44%	22%	11%	2%
200 mg BID	64%	52%	24%	13%
400 mg BID	69%	56%	33%	16%

**Ejemplo 5. Resultados clínicos en pacientes con psoriasis en placas**

Se realizó un estudio doble ciego (doble ciego para patrocinador), aleatorizado, controlado con placebo en aproximadamente 48 sujetos tratados durante 28 días. Los requisitos de elegibilidad incluían: psoriasis en placa

activa durante por lo menos 6 meses en la selección; área de superficie corporal (BSA) de psoriasis en placas de  $\geq 5\%$ ; área de psoriasis y puntuación de índice de gravedad (PASI)  $\geq 5$ ; puntuación de evaluación global del médico estática (sPGA)  $\geq 3$ ; respuesta inadecuada a las terapias tópicas; diseño innovador que permite un rápido progreso entre las dosis, con una evaluación de seguridad conservadora. Cuatro grupos de dosis escalonados de 12 sujetos cada uno (9 activos y 3 PBO) que progresan de 100 mg QD a 200 mg QD a 200 mg BID a 600 mg QD. Una vez que el 4<sup>º</sup> sujeto (bloque de 3 PBO 1 activos) completó la administración de 28 días sin un AE de Grado 3 o superior, el siguiente grupo de 12 sujetos inició el tratamiento con la siguiente dosis más alta; mientras que los primeros 4 sujetos en este grupo reciben tratamiento durante 28 días, el primer grupo se llena se asignaron al azar 60 sujetos con psoriasis moderada a grave. Hubo cinco grupos de tratamiento: placebo, 100 mg QD, 200 mg QD, 200 mg BID y 600 mg QD. Se usó un método secuencial de reclutamiento, aumentando de la dosis más baja a la más alta, cada una después de completar 28 días para los primeros cuatro sujetos en la dosis anterior. Los resultados a los 28 días se muestran en la Tabla 8 (PASI 50 es Área de Psoriasis e Índice de Gravedad). Estas puntuaciones de PASI 50 del 81,8% para la dosis de 600 mg QD no tienen precedentes en comparación con otros inhibidores de JAK que están en desarrollo para el tratamiento de la psoriasis. Por ejemplo, 5 mg de tofacitinib (también conocido como tasocitinib) mostraron una puntuación PASI 50 más baja del 65,3% a las 12 semanas (publicado en <http://press.pfizer.com> el 10/7/2010). La dosis de 5 mg de tofacitinib es el nivel de dosificación aprobado para la AR por razones de seguridad en los Estados Unidos.

Tabla 8

	Placebo	100 mg BID	200 mg QD	200 mg BID	600 mg QD
% cambio medio sPGA	-12.5%	-22.2%	-29.4%	-35.2%	-42.4%
% sPGA (nulo o mínimo)	0	11.1%	22.2%	33.3%	45.5%
% PASI 50	8.3%	22.2%	66.7%	44.4%	81.8%

#### Ejemplo 6. Estudio de fase II abierto en pacientes con mielofibrosis

En este estudio se inscribieron pacientes con  $\geq 18$  años de edad, un diagnóstico de mielofibrosis primaria (PMF) o MF post-policitemia vera o MF trombocitemia post-esencial (estado de mutación positivo o negativo de JAK2V617F), recuentos de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ , niveles de hemoglobina  $\geq 8,0$  g/dl (transfusiones permitidas para alcanzar estos niveles), intermedio-1 o superior según los criterios DIPSS, y bazo palpable o antes de esplenectomía. Se evaluaron tres cohortes de dosis diferentes: (1) comprimidos SR3 de 100 mg BID) (2) 200 mg (2 comprimidos SR3 de 100 mg) BID; y (3) 600 mg (6 comprimidos SR3 de 100 mg) QD. La FIG. 5 (a)-(b) muestra resultados provisionales con respecto a la proporción de sujetos con  $\geq 50\%$  de reducción en la puntuación total de síntomas (TSS) en cada grupo de dosis según el diario electrónico de Formulario de evaluación de síntomas de mielofibrosis (MFSAF) v3.0 modificado en la semana 12 en comparación con el valor de referencia (El MFSAF v3.0 modificado comprende 19 preguntas que evalúan los síntomas relacionados con MF en una escala de 0 (ausente) a 10 (lo peor imaginable)). La FIG. 5(a) representa el porcentaje de pacientes que tienen una reducción de  $\geq 50\%$  en TSS en la semana 12 por cohorte de dosis (100 mg BID, 200 mg BID y 600 mg QD) (los pacientes que lo interrumpieron antes de la visita de la semana 12 fueron considerados no respondedores). La FIG. 5(b) representa el cambio porcentual en TSS desde el valor de referencia en la semana 12 por cohorte de dosis (100 mg BID, 200 mg BID y 600 mg QD) (solo se incluyeron pacientes con datos de valor de referencia y de la semana 12). La FIG. 6(a) representa los niveles medios de hemoglobina (g/dl) a lo largo del tiempo por cohorte de dosis (100 mg BID, 200 mg BID y 600 mg QD) (resultados provisionales del estudio para todos los pacientes). La FIG. 6(b) representa los niveles medios de hemoglobina (g/dl) a lo largo del tiempo por cohorte de dosis (100 mg BID, 200 mg BID y 600 mg QD) a las 48 semanas. La FIG. 6(c) representa los niveles medios de hemoglobina (g/dl) a lo largo del tiempo por cohorte de dosis a las 48 semanas como una media para cohortes de tres dosis en comparación con los individuos a los que se les dosificó con placebo o ruxolitinib (el ruxolitinib se dosificó de acuerdo con la etiqueta para Jakafi®). Los datos muestran un aumento en los niveles de hemoglobina para la dosis 600 mg QD. Finalmente, la Tabla 9 siguiente muestra los resultados de laboratorio de hematología provisionales (nuevos y que empeoran) para cada cohorte de dosis. La Tabla 9a muestra los resultados de laboratorio de hematología (nuevos y que empeoran) para cada cohorte de dosis después de una exposición prolongada.

Tabla 9

Evento n/N %	100 mg BID	200 mg BID	600 mg QD
Días de Exposición, mediana (intervalo)	102.5 (23.0, 376.0)	169.0 (22.0, 339.0)	16.0 (1.0, 196.0)
Anemia, Grado 3	3/9 (33.3)	12/42 (28.6)	2/29 (6.9)
Trombocitopenia			
Grado 3	4/9 (44.4)	12/44 (27.3)	1/29(3.4)
Grado 4	0/9 (0)	2/45 (4.4)	0/29(0)

Tabla 9a

Evento n/N %	100 mg BID (N=10)	200 mg BID (N=45)	600 mg QD (N=32)
Días de Exposición, mediana (intervalo)	102.0 (23,519)	254.0 (22,535)	192.0 (28,343)
Anemia, Grado 3	3/10 (30.0)	19/45 (42.2)	8/32 (25.0)
Trombocitopenia			
Grado 3	4/10 (40.0)	13/45 (28.9)	4/32 (12.5)
Grado 4	0/10 (0.0)	3/45 (6.7)	1/32(3.1)

**Ejemplo A: Ensayo de JAK quinasa in vitro**

Se probó el compuesto de Fórmula I de la presente para determinar la actividad inhibitoria de los objetivos JAK de acuerdo con el siguiente ensayo in vitro descrito en Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de JAK1 (a.a. 837-1142) y JAK2 (a.a. 828-1132) humanas con un marcador His N-terminal se expresaron usando baculovirus en células de insecto y se purificaron. La actividad catalítica de JAK1 y JAK2 se analizó midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). Se midieron las IC<sub>50</sub> de compuestos para cada quinasa en las reacciones de 40 microl que contenían la enzima, ATP y péptido 500 nM en tampón Tris50 mM (pH 7,8) con NaCl 100 mM, DTT 5 mM y 0,1 mg/ml (0,01%) de BSA. Para las mediciones de IC<sub>50</sub> 1 mM, la concentración de ATP en las reacciones era de 1 mM. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se detuvieron con 20 µl de EDTA 45 mM, SA-APC 300 nM, Eu-Py20 6 nM en tampón de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La unión al anticuerpo marcado con Europium tuvo lugar durante 40 minutos y se midió la señal de HTRF en un lector de placa de fusión (Perkin Elmer, Boston, MA). El compuesto de Fórmula I y la sal de ácido adípico tenía una IC<sub>50</sub> a JAK1 de ≤5 nM (medida a ATP 1 mM) con una proporción de JAK2/JAK1 de >10 (medida a ATP 1 mM).

**Ejemplo B: Ensayos celulares**

Las líneas celulares de cáncer que dependen de las citoquinas y, por lo tanto, la transducción de señales JAK/STAT, para el crecimiento, pueden colocarse en placas a 6000 células por pocillo (formato de placa de 96 pocillos) en RPMI 1640, 10% de FBS y 1 nG/ml de citoquina apropiada. Los compuestos pueden añadirse a las células en DMSO/medio (concentración final de 0,2% de DMSO) e incubarse durante 72 horas a 37° C, 5% de CO<sub>2</sub>. El efecto del compuesto sobre la viabilidad celular se evalúa usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) seguido de cuantificación TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Los efectos potenciales fuera del objetivo de los compuestos se miden en paralelo usando una línea celular no impulsada por JAK con la misma lectura de ensayo. Todos los experimentos se realizan típicamente por duplicado.

Las líneas celulares anteriores también pueden usarse para examinar los efectos de los compuestos sobre la fosforilación de las JAK quinastas o sustratos potenciales en sentido descendente como las proteínas STAT, Akt, Shp2 o Erk. Estos experimentos pueden realizarse después de una inanición de citoquinas durante la noche, seguida de una breve preincubación con el compuesto (2 horas o menos) y estimulación con citoquinas de aproximadamente 1 hora o menos. Luego, las proteínas se extraen de las células y se analizan mediante técnicas familiares para los expertos en la técnica, incluyendo transferencia Western o ELISA, usando anticuerpos que pueden diferenciar entre la proteína fosforilada y la proteína total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerosas para investigar la actividad de los compuestos sobre la biología de supervivencia de las células tumorales o sobre mediadores de enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, con respecto a esto último, puede usarse citoquinas como IL-6, IL-12, IL-23, o IFN para estimular la activación de JAK que da como resultado la fosforilación de proteínas STAT y potencialmente perfiles transcripcionales (evaluados por tecnología de matriz o qPCR) o la producción y/o secreción de proteínas, como IL-17. La capacidad de los compuestos para inhibir estos efectos mediados por citoquinas puede medirse usando técnicas comunes a los expertos en la técnica.

Los compuestos de la presente también pueden probarse en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y actividad contra JAK mutantes, por ejemplo, la mutación JAK2V617F encontrada en trastornos proliferativos mieloides. Estos experimentos utilizan a menudo células dependientes de citoquinas de linaje hematológico (por ejemplo, BaF/3) en las que las quinastas JAK de tipo salvaje o mutantes se expresan ectópicamente (James, C., et al. Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893-41899). Los criterios de valoración incluyen los efectos de los compuestos sobre la supervivencia celular, la proliferación y las proteínas JAK, STAT, Akt o Erk fosforiladas.

Ciertos compuestos de la presente pueden evaluarse por su actividad inhibitoria de la proliferación de



células T. Tal ensayo puede considerarse un segundo ensayo de proliferación impulsada por citoquinas (es decir, JAK) y también un ensayo simplista de supresión inmune o inhibición de la activación inmune. Lo siguiente es un breve resumen de cómo pueden realizarse tales experimentos. Se preparan células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de muestras de sangre completa humana usando el método de separación FicolI Hypaque y las células T (fracción 2000) pueden obtenerse de PBMC por elutriación. Las células T humanas recién aisladas pueden mantenerse en medio de cultivo (RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 10%, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina) a una densidad de  $2 \times 10^6$  células/ml a 37°C durante hasta 2 días. Para el análisis de proliferación celular estimulada por IL-2, las células T se tratan primero con fitohemaglutinina (PHA) a una concentración final de 10 µg/ml durante 72 h. Después de lavar una vez con PBS, se colocan en placas 6000 células/pocillo n placas de 96 pocillos y se tratan con compuestos a diferentes concentraciones en el medio de cultivo en presencia de 100 U/ml de IL-2 humana (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas se incubaron a 37°C durante 72 horas y el índice de proliferación se evaluó usando reactivos luminiscentes CellTiter-Glo siguiendo el protocolo sugerido por el fabricante (Promega; Madison, WI).

#### 15 **Ejemplo C: Eficacia antitumoral in vivo**

Los compuestos de la presente pueden evaluarse en modelos de xenoinjerto de tumor humano en ratones inmunocomprometidos. Por ejemplo, puede usarse una variante tumorigénica de la línea celular de plasmacitoma INA-6 para inocular ratones SCID por vía subcutánea (Burger, R., et al. Hematol J. 2:42-53, 2001). Los animales portadores de tumores pueden luego aleatorizarse en grupos de tratamiento de fármaco o vehículo y pueden administrarse diferentes dosis de compuestos por cualquier número de las vías habituales, incluyendo infusión oral, i.p., o continua usando bombas implantables. El crecimiento tumoral se sigue con el tiempo usando calibres. Además, pueden recogerse muestras tumorales en cualquier momento después del inicio del tratamiento para el análisis como se ha descrito anteriormente (Ejemplo B) para evaluar los efectos de los compuestos sobre la actividad de JAK y las vías de señalización en sentido descendente. Adicionalmente, puede evaluarse la selectividad de los compuestos usando modelos de tumores de xenoinjertos que son impulsados por otras quinasas conocidas (por ejemplo Bcr-Abl) como el modelo de tumor K562.

#### 30 **Ejemplo D: Prueba de respuesta de hipersensibilidad retardada por contacto cutáneo murino**

Los compuestos de la presente memoria también pueden probarse para determinar su eficacia (para inhibir los objetivos JAK) en el modelo de prueba de hipersensibilidad retardada murina impulsada por células T. La respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado por contacto con la piel murina (DTH) se considera un modelo válido de dermatitis de contacto clínica y otros trastornos inmunes de la piel mediados por linfocitos T, como la psoriasis (Immunol Today. 1998 Jan; 19(1):37-44). La DTH murina comparte múltiples características con la psoriasis, incluyendo el infiltrado inmune, el aumento acompañante en las citoquinas inflamatorias, y la hiperproliferación de queratinocitos. Además, muchas clases de agentes que son eficaces en el tratamiento de la psoriasis en la clínica también son inhibidores eficaces de la respuesta DTH en ratones (Agents Actions. 1993 Ene; 38(1-2): 116-21).

En los días 0 y 1, los ratones Balb/c se sensibilizan con una aplicación tópica a su abdomen afeitado con el antígeno 2,4-dinitro-fluorobenceno (DNFB). El día 5, se mide el grosor de las orejas usando un micrómetro de ingeniero. Esta medida se registra y se utiliza como valor de referencia. Las dos orejas de los animales son desafiadas por una aplicación tópica de DNFB en un total de 20 µl (10 µl en el pinna interno y 10 µl en el pinna externa) a una concentración del 0,2%. Veinticuatro a setenta y dos horas después del desafío, se miden de nuevo las orejas. El tratamiento con los compuestos de prueba se administra durante las fases de sensibilización y desafío (día -1 al día 7) o antes y durante la fase de desafío (habitualmente la tarde del día 4 al día 7). El tratamiento de los compuestos de prueba (en diferentes concentraciones) se administra por vía sistémica o tópica (aplicación tópica del tratamiento en las orejas). Las eficiencias de los compuestos de prueba están indicadas por una reducción en la inflamación de la oreja en comparación con la situación sin el tratamiento. Los compuestos que provocan una reducción del 20% o más se consideraron eficaces. En algunos experimentos, los ratones son desafiados pero no sensibilizados (control negativo).

El efecto inhibitor (inhibición de la activación de las vías JAK-STAT) de los compuestos de prueba puede confirmarse mediante análisis inmunohistoquímico. La activación de las vías JAK-STAT da como resultado la formación y translocación de factores de transcripción funcionales. Además, la afluencia de células inmunes y la proliferación aumentada de queratinocitos también deberían proporcionar cambios únicos en el perfil de expresión en la oreja que pueden investigarse y cuantificarse. Las secciones de oreja fijadas en formalina y embebidas en parafina (recogidas después de la fase de desafío en el modelo DTH) se someten a análisis inmunohistoquímico usando un anticuerpo que interactúa específicamente con STAT3 fosforilado (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas de los ratones se tratan con compuestos de prueba, vehículo o dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para la psoriasis), o sin ningún tratamiento, en el modelo DTH para comparaciones. Los compuestos de prueba y la dexametasona pueden producir cambios transcripcionales similares tanto cualitativa como cuantitativamente, y tanto los compuestos de prueba como la dexametasona pueden reducir el número de células infiltrantes. La administración tanto sistémica como tópica de los compuestos de prueba puede producir

efectos inhibidores, es decir, reducción en el número de células infiltrantes e inhibición de los cambios transcripcionales.

#### **Ejemplo E: Actividad antiinflamatoria in vivo**

Los compuestos de la presente pueden evaluarse en modelos de roedores o no roedores diseñados para replicar una respuesta a la inflamación única o compleja. Por ejemplo, pueden usarse modelos de artritis en roedores para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos dosificados de forma preventiva o terapéutica. Estos modelos incluyen, pero no están limitados a, artritis inducida por colágeno en ratones o ratas, artritis inducida por adyuvantes en ratas y artritis inducida por anticuerpos de colágeno. Las enfermedades autoinmunes que incluyen, pero no están limitadas a, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I, uveoretinitis, tiroiditis, miastenia gravis, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, sensibilización de las vías respiratorias (asma), lupus o colitis también pueden usarse para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos de la presente. Estos modelos están bien establecidos en la comunidad de investigación y son familiares para los expertos en la técnica (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

#### **Ejemplo F: Modelos animales para el tratamiento del ojo seco, uveítis y conjuntivitis**

Los agentes pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de ojo seco conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no están limitados a, el modelo de glándula lagrimal de concanavalina A (ConA) de conejo, el modelo de ratón de escopolamina (subcutáneo o transdérmico), el modelo de glándula lagrimal de ratón Botulinum, o cualquiera de varios modelos autoinmunes de roedores espontáneos que dan como resultado la disfunción de la glándula ocular (por ejemplo, NOD-SCID, MRL/lpr o ZB/NZW) (Barabino et al, Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 y Schrader et al, Developmental Ophthalmology, Karger 2008, 41, 298-312). Los criterios de valoración en estos modelos pueden incluir histopatología de las glándulas oculares y los ojos (córnea, etc.) y posiblemente la prueba clásica de Schirmer o versiones modificadas de la misma (Barabino et al.) que miden la producción de lágrimas. La actividad puede evaluarse mediante la dosificación a través de múltiples vías de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que pueden comenzar antes o después de que exista una enfermedad medible.

Los agentes pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de uveítis conocidos por los expertos en la técnica. Estos incluyen, pero no están limitados a, modelos de uveítis autoinmune experimental (EAU) y uveítis inducida por endotoxina (EIU). Los experimentos de EAU pueden realizarse en conejos, ratas o ratones y pueden implicar inmunización pasiva o activa. Por ejemplo, puede usarse cualquiera de varios antígenos de la retina para sensibilizar a los animales a un inmunógeno relevante después de lo cual los animales pueden ser desafiados ocularmente con el mismo antígeno. El modelo EIU es más agudo e implica la administración local o sistémica de lipopolisacárido a dosis subletales. Los criterios de valoración para tanto los modelos EIU como EAU pueden incluir examen fundoscópico, histopatología, entre otros. Estos modelos son revisados por Smith et al. (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512). La actividad se evalúa mediante la dosificación a través de múltiples vías de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que pueden comenzar antes o después de que exista una enfermedad medible. Algunos modelos enumerados anteriormente también pueden desarrollar escleritis/epiescleritis, corioditis, ciclitis o iritis y, por lo tanto, son útiles para investigar la actividad potencial de los compuestos para el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

Los agentes también pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de conjuntivitis conocidos por los expertos en la técnica. Estos incluyen, pero no están limitados a, modelos de roedores que utilizan cobayas, ratas o ratones. Los modelos de cobayas incluyen aquellos que utilizan protocolos de inmunización activa o pasiva y/o de desafío inmune con antígenos como la ovoalbúmina o la ambrosía (revisado en Groneberg, D.A., et al, Allergy 2003, 58, 1101-1113). Los modelos de rata y ratón son similares en diseño general a los del caobaya (también revisado por Groneberg). La actividad puede evaluarse mediante la dosificación a través de múltiples vías de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que pueden comenzar antes o después de que exista una enfermedad medible. Los criterios de valoración para tales estudios pueden incluir, por ejemplo, análisis histológicos, inmunológicos, bioquímicos o moleculares de tejidos oculares como la conjuntiva.

#### **Ejemplo G: Protección in vivo del hueso**

Los compuestos pueden evaluarse en varios modelos preclínicos de osteopenia, osteoporosis o resorción ósea conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden usarse roedores ovariectomizados para evaluar la capacidad de los compuestos para afectar los signos y marcadores de remodelación y/o densidad ósea (W.S.S. Jee y W. Yao, J. Musculoskel. Nueron. Interact., 2001, 1(3), 193 -207). Alternativamente, pueden evaluarse la densidad ósea y la arquitectura en roedores de control o tratados con compuestos en modelos de osteopenia inducida por terapia (por ejemplo, glucocorticoides) (Yao, et al. Arthritis and Rheumatism, 2008, 58(6), 3485-3497; e id. 58(11), 1674-1686). Además, los efectos de los compuestos sobre la resorción y densidad ósea pueden ser evaluables en los modelos de artritis en roedores tratados anteriormente (Ejemplo E). Los criterios de evaluación

para todos estos modelos pueden variar, pero a menudo incluyen evaluaciones histológicas y radiológicas, así como inmunohistología y marcadores bioquímicos apropiados de remodelación ósea.

## REIVINDICACIONES

1. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea, o rechazo de trasplante de órganos en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar por vía oral a dicho paciente una dosis una vez al día de 200 mg, 300 mg o 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la dosis comprende una o más formas de dosificación de liberación sostenida que comprenden cada una {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende administrar a dicho paciente una o más formas de dosificación de liberación sostenida como una dosificación una vez al día de 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
- a) la una o más formas de dosificación de liberación sostenida son seis formas de dosificación de aproximadamente 100 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
  - b) la una o más formas de dosificación de liberación sostenida son tres formas de dosificación de aproximadamente 200 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
  - c) la una o más formas de dosificación de liberación sostenida son dos formas de dosificación de aproximadamente 300 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
  - d) la una o más formas de dosificación de liberación sostenida son una forma de dosificación de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende administrar a dicho paciente la una o más formas de dosificación de liberación sostenida como una dosificación de una vez al día de 200 mg en base a una base libre de {1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo.
5. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende administrar a dicho paciente la una o más formas de dosificación de liberación sostenida como una dosificación de una vez al día de 300 mg en base a una base libre de {1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo.
6. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha enfermedad autoinmune es un trastorno de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, trastorno tiroideo autoinmune, dermatitis atópica, psoriasis, sensibilización de la piel, irritación de la piel, erupción cutánea, dermatitis de contacto o sensibilización alérgica de contacto.
7. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha enfermedad autoinmune es artritis reumatoide.

8. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha enfermedad autoinmune es psoriasis.

9. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho cáncer es cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, cáncer de páncreas, linfoma, leucemia, mieloma múltiple, policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mioide con mielofibrosis (MMM), mielofibrosis primaria (PMF), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES), mielofibrosis idiopática (IMF) o enfermedad de mastocitos sistémica (SMCD).

10. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:

- a) dicho trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis primaria (PMF); o
- b) dicho trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis primaria (PMF) y dicho método da como resultado anemia reducida.

11. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha enfermedad de trasplante de órganos es rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto contra huésped.

12. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha enfermedad de resorción ósea es osteoporosis, osteoartritis, resorción ósea asociada con desequilibrio hormonal, resorción ósea asociada con terapia hormonal, resorción ósea asociada con enfermedad autoinmune, o resorción ósea asociada con cáncer.

13. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

- a) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo en ayunas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma máxima ( $T_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 3 horas; o
- b) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo en ayunas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma máxima ( $T_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de por lo menos 0,5 horas.

14. {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

- a) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo en ayunas proporciona una proporción de concentración en plasma máxima ( $C_{max}$ ) media a concentración en plasma a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50; o
- b) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo en ayunas proporciona una proporción de concentración en plasma máxima ( $C_{max}$ ) media a concentración en plasma a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 9 a aproximadamente 40; o
- c) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo en ayunas proporciona una proporción de concentración en plasma máxima ( $C_{max}$ ) media a concentración en plasma a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 15 a aproximadamente

30.

5 **15.** {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

10 a) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo en ayunas proporciona una semivida ( $t_{1/2}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 20 horas; o

b) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma máxima ( $T_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 9 horas; o

15 c) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona un tiempo medio para alcanzar la concentración en plasma máxima ( $T_{max}$ ) de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de por lo menos 1,5 horas.

20 **16.** {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

25 a) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una proporción de la concentración en plasma máxima ( $C_{max}$ ) media a la concentración en plasma a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de 10 a 70; o

30 b) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una proporción de la concentración en plasma máxima ( $C_{max}$ ) media a la concentración en plasma a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de 15 a 50; o

35 c) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una proporción de la concentración en plasma máxima ( $C_{max}$ ) media a la concentración en plasma a las 12 horas ( $C_{12h}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de 25 a 45.

40 **17.** {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

45 a) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una semivida ( $t_{1/2}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de 1 hora a 7 horas.

50 b) la administración oral de una o más formas de dosificación de liberación sostenida a un individuo después de una comida rica en grasas proporciona una semivida ( $t_{1/2}$ ) media de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo de 2 hora a 5 horas.

55 **18.** {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la una o más formas de dosificación de liberación sostenida son cada una un comprimido.

60 **19.** {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la una o más formas de dosificación de liberación sostenida se preparan por un proceso que comprende granulación húmeda.

65 **20.** {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidid-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3, en donde:

a) la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una, una o más hipromelosas; o

b) la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una uno o más excipientes seleccionados independientemente de hipromelosas y celulosas microcristalinas.

**21.** {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una uno o más excipientes seleccionados independientemente de hipromelosas, celulosas microcristalinas, estearato de magnesio, lactosa y lactosa monohidrato.

**22.** {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una, una primera hipromelosa **caracterizada por** tener una viscosidad aparente a una concentración del 2% en agua de 80 mPa.s a 120 mPa.s y una segunda hipromelosa **caracterizada por** tener una viscosidad aparente a una concentración del 2% en agua de 3000 mPa.s a 5600 mPa.s.

**23.** {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una del 10% al 15% en peso de una o más hipromelosas.

**24.** [1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

a) la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una del 16% al 22% en peso de celulosa microcristalina; y/o

b) la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una del 45% al 55% en peso de lactosa monohidrato.

**25.** {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la una o más formas de dosificación de liberación sostenida comprenden cada una del 0,3% al 0,7% en peso de estearato de magnesio.

**26.** {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha sal es sal de ácido adípico de 1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo.

**27.** Una o más formas de dosificación de liberación sostenida, que juntas proporcionan una dosificación oral de una vez al día de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, a un paciente.

**28.** Una dosis que comprende una o más formas de dosificación de liberación sostenida, que proporcionan una dosificación oral de una vez al día de aproximadamente 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, a un paciente.

**29.** Una o más formas de dosificación de liberación sostenida que comprenden cada una {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo; en donde dichas una o más formas de dosificación de liberación sostenida proporcionan juntas una dosificación oral de una vez al día de 200 mg, 300 mg, o 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, a un paciente.

**30.** Una dosis, que comprende una o más formas de dosificación de liberación sostenida que comprenden cada una {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo; en donde dicha dosis proporciona una dosificación oral de

una vez al día de 200 mg, 300 mg, o 600 mg en base a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinilo]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]imidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente del mismo, a un paciente.



FIG. 1A

**Tratamiento A: IR en ayunas**

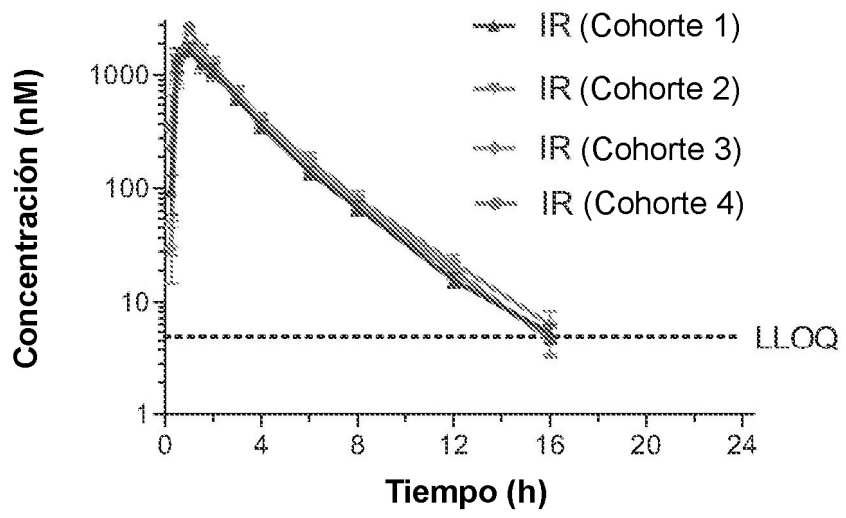


FIG. 1B

**Tratamiento B: SR en ayunas**

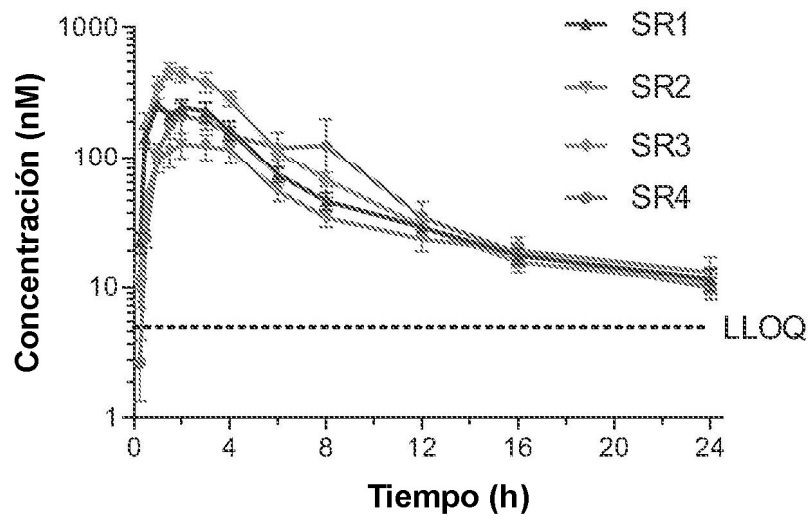


FIG. 1C

Tratamiento C: SR alimentado

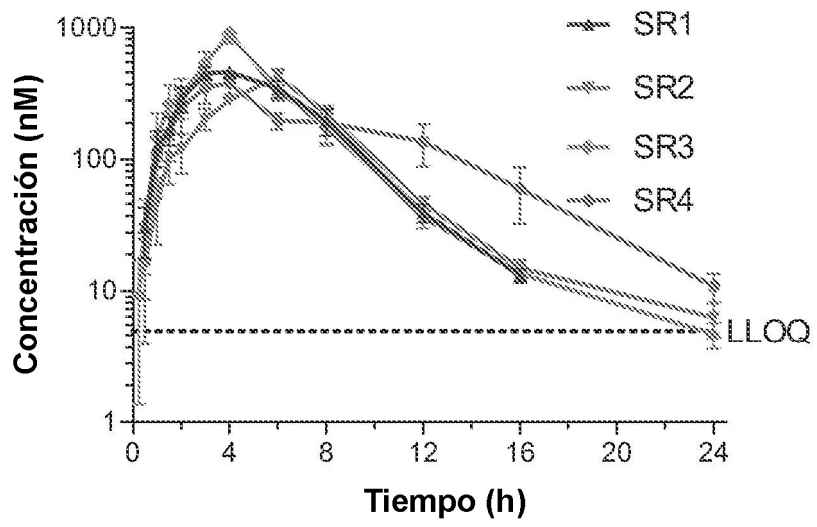


FIG. 2A

**Cohorte 3: SR3 en ayunas vs. Comida rica en grasas**

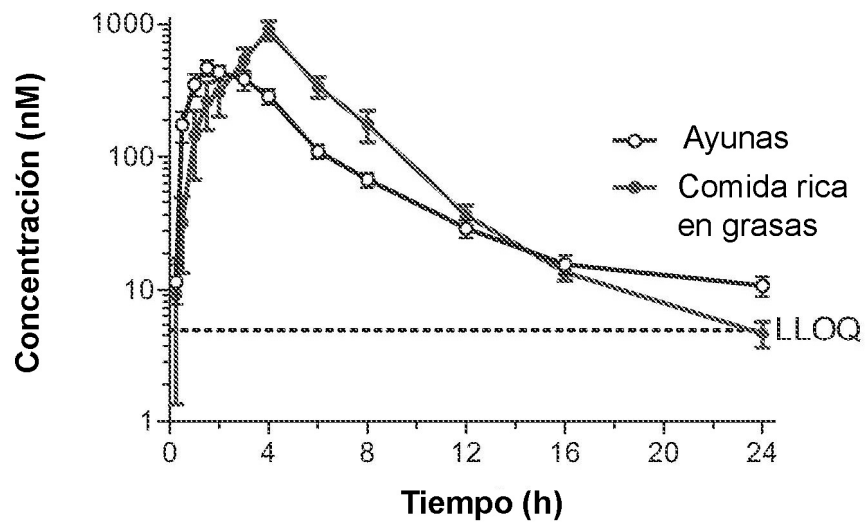


FIG. 2B

**Cohorte 5: SR3 en ayunas vs. Comida Media en Grasas**

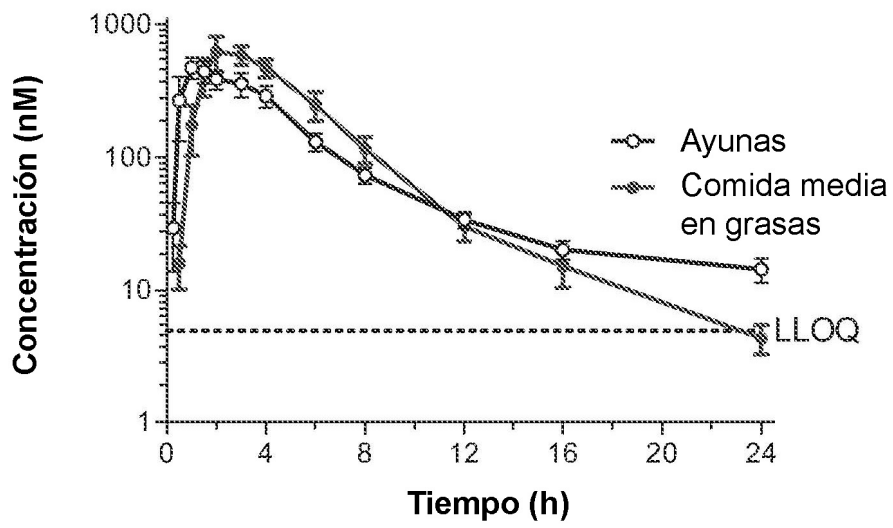


FIG. 3

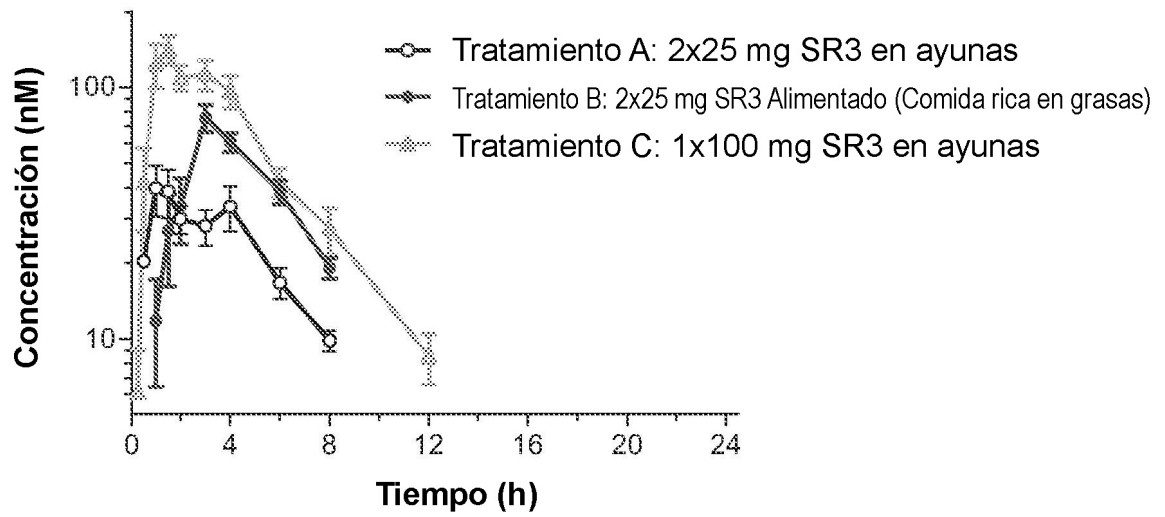


FIG. 4(a)

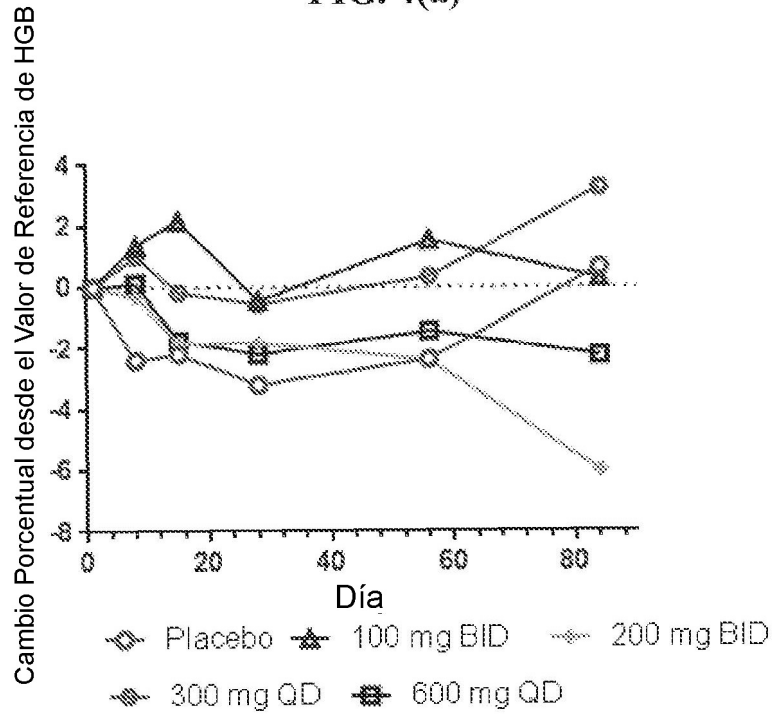
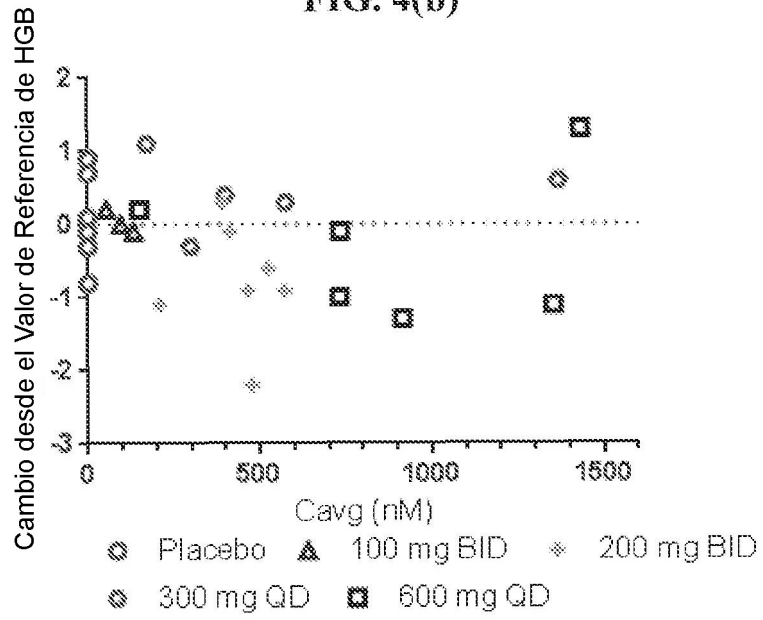


FIG. 4(b)





**FIG. 5**

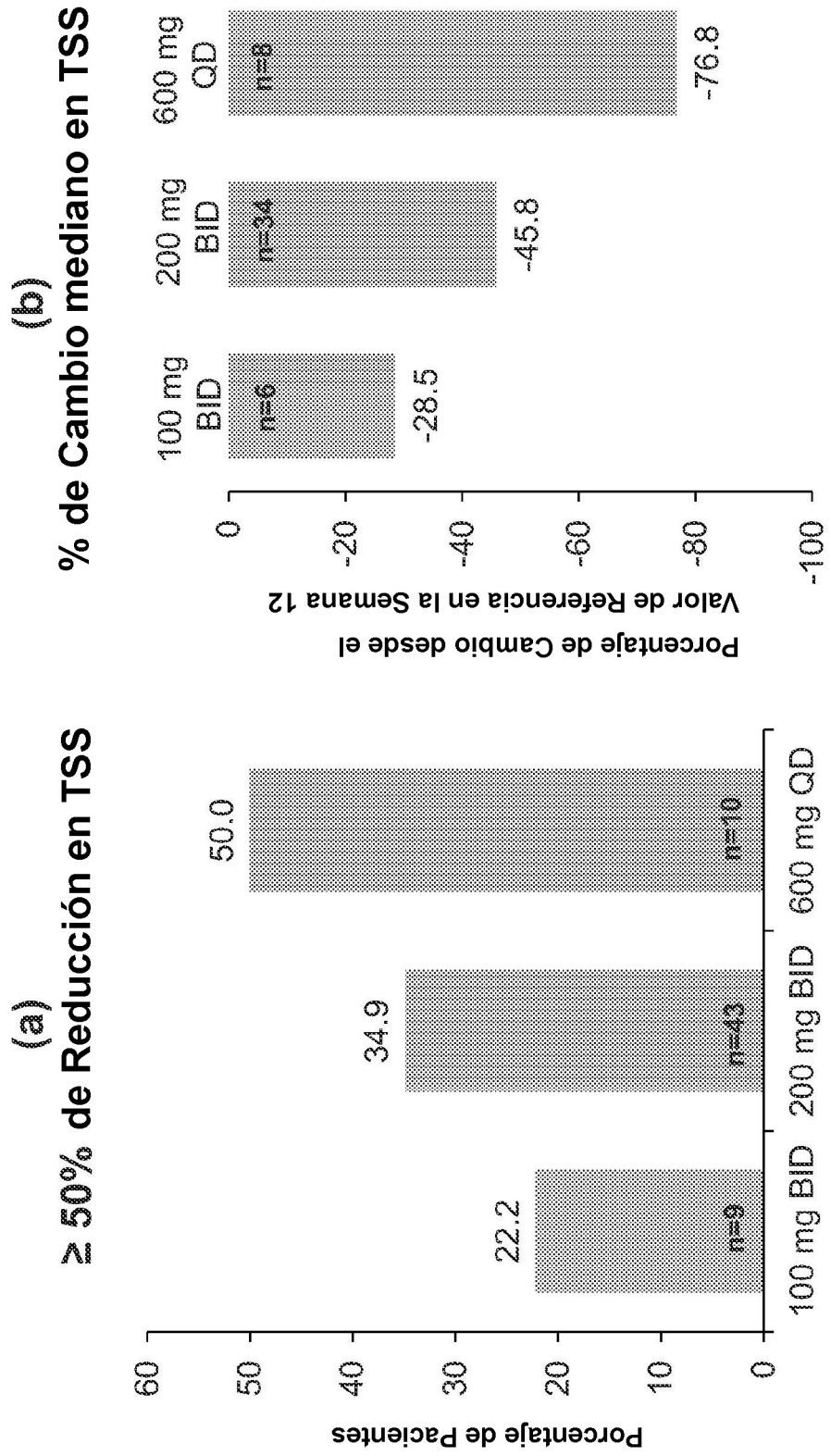


FIG. 6(a)

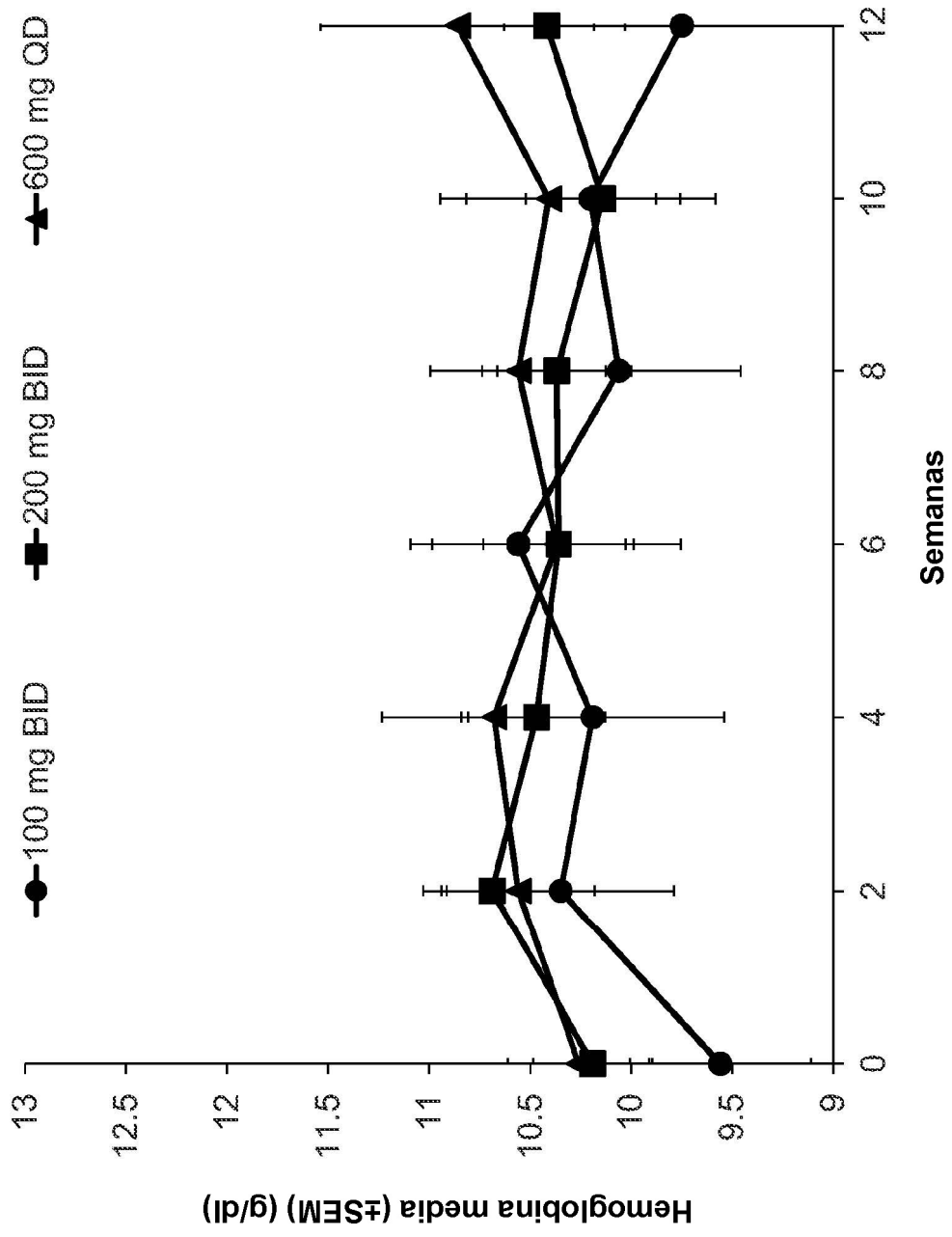


FIG. 6(b)

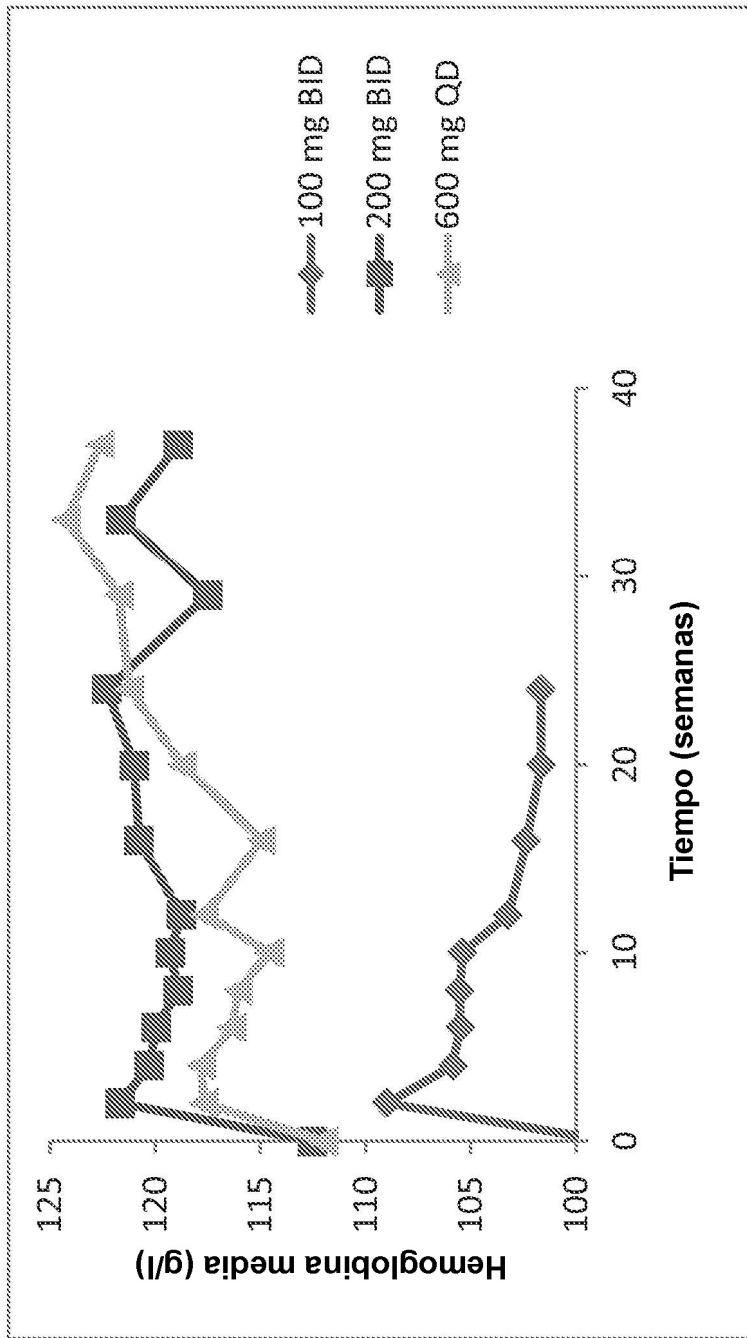


FIG. 6(c)

