



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129431** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 37/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	a 2021 07241	(72) Винахідник(и): Нільсен Якоб (DK), Педерсен Гітте Поммергор (DK), Мортенсен Гелене (DK), Сандер Камілла (DK), Рефер Піа Кліе (DK)
(22) Дата подання заявки:	14.05.2020	(73) Володілець (володільці): ЛЕО ФАРМА А/С, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Denmark (DK)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	24.04.2025	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	19174586.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011/013785 A1, 03.02.2011 WO 2017/125523 A1, 27.07.2017 PATRIA INACIO. Cutaneous Lupus Erythematosus Patients May Benefit from JAK1 Inhibitors [онлайн] 17.10.2016 [знайдено 16.09.2024] URL: https://lupusnewstoday.com/2016/10/17/jak1-inhibitors-may-prove-beneficial-cutaneous-lupus-erythematosus/ EMILIE S. CHAN et al. Ruxolitinib Attenuates Cutaneous Lupus Development in a Mouse Lupus Model. JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY. 01.07.2015. Vol. 135. No. 7. P. 1912-1915. doi:10.1038/jid.2015.107 ANONYMOUS. Safety and Efficacy of Filgotinib and GS-9876 in Females With Moderately-to-Severely Active Cutaneous Lupus Erythematosus (CLE) [онлайн] 27.04.2017. [знайдено 16.09.2024] URL: https://clinicaltrials.gov/archive/NCT03134222/2017_04_27 H. NAKAGAWA et al. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY. 15.01.2018. Vol. 178. No. 2. P. 424-432. doi:10.1111/bjd.16014 ATSUO TANIMOTO et al. A novel JAK inhibitor JTE-052 reduces skin inflammation and ameliorates chronic dermatitis in rodent models: Comparison with conventional therapeutic agents. EXPERIMENTAL DERMATOLOGY. 03.07.2017. Vol. 27. No. 1. P. 22-29. doi:10.1111/exd.13370
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	15.05.2019	
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP	
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.01.2022, Бюл.№ 4	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	23.04.2025, Бюл.№ 17	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2020/063518, 14.05.2020	

(54) ЛІКУВАННЯ ШКІРНОЇ ФОРМИ ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

(57) Реферат:

Винахід стосується водної фармацевтичної композиції для місцевого застосування, що містить делгоцитиніб та один або більше підкислюючих засобів і один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів, вибраних із: основи; поверхнево-активних речовин, емульгаторів, стабілізаторів; регуляторів рН, буферів; консервантів; антиоксидантів; хелатуючих речовин; а також містить очищену воду.

UA 129431 C2

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Винахід стосується нового фармацевтичного застосування делгоцитинібу, 3-[(3S, 4R)-3-метил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,6-діазаспіро[3.4]октан-1-іл]-3-оксупропаннітрилу. В іншому аспекті цей винахід стосується лікування шкірної форми червоного вовчача. У ще
 5 одному аспекті цей винахід стосується нової фармацевтичної композиції для місцевого застосування, яка містить делгоцитиніб.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Червоний вовчак являє собою запальне автоімунне захворювання, що характеризується ураженням тільки шкіри (шкірна форма червоного вовчача, CLE), при якому також можливе
 10 важке системне ураження органів (системний червоний вовчак, SLE). CLE може бути гострим, підгострим або хронічним. Дискоїдний червоний вовчак (DLE) є найчастішою формою хронічного CLE, складаючи 80 % усіх випадків.

Дискоїдний червоний вовчак (DLE) являє собою автоімунне захворювання, при якому вражається шкіра у вигляді відмежованих гіперемійованих вогнищ із лущенням. З часом ці зміни
 15 призводять до рубцювання, атрофії, диспігментації та втрати волосся. Вогнища ураження при DLE зазвичай варіюються за розміром від декількох міліметрів до 15 см в діаметрі й виявляються переважно на ділянках, доступних впливу УФ променів, як-от голова і шия, в меншій мірі на тулубі та кінцівках. Зовнішні прояви впливають на якість життя пацієнтів із DLE та пов'язані з підвищеним ризиком депресії та безробіття.

DLE поділяють на локалізовану (вогнища ураження зустрічаються тільки вище шиї) та генералізовану (вогнища ураження зустрічаються як вище, так і нижче шиї) форми, з яких локалізована форма є більш поширеною.
 20

На даний час лікування від DLE неможливо, при цьому відсутні затверджені методи терапії цієї патології. Використовувані на даний час стандарти лікування не мають затверджених
 25 показників і демонструють обмежену ефективність. Рекомендації з терапії першої лінії включають виключення інсоляції, захист від впливу УФ променів і високоактивні місцеві кортикостероїди.

Низка інгібіторів JAK проходять клінічні випробування або вже доступні на ринку. Перший схвалений FDA інгібітор JAK1 і JAK2 руксолітиніб являє собою пероральний препарат,
 30 дозволений до медичного застосування в декількох країнах/регіонах для лікування пацієнтів із мієлофіброзом. Тофацитиніб на даний час схвалений в США в якості перорального препарату для лікування ревматоїдного артриту, а також знаходиться на стадії розробки з метою його застосування для лікування псоріазу та атопічного дерматиту.

У патенті WO2011/013785 описані азотовмісні спіроциклічні сполуки та їх фармацевтичні
 35 застосування. Сполуки вказані в якості інгібіторів JAK, корисних для запобігання або лікування, наприклад, автоімунних захворювань, алергічних захворювань, псоріазу, ревматоїдного артриту і атопічного дерматиту.

У патенті EP 2813228 A1 описано фармацевтичне застосування інгібітора JAK, а саме фармацевтичної композиції для лікування захворювань шкіри, як-от сенільний ксероз, астеатоз,
 40 екзема і контактний дерматит.

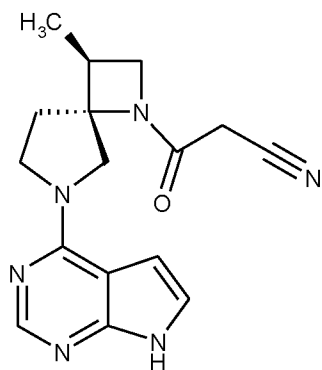
Отже, в медицині існує нереалізована потреба в новому способі лікування шкірної форми червоного вовчача, що поєднує високу ефективність з привабливим профілем безпеки.

На даний час існує композиція у вигляді мазі на основі парафіну, що містить делгоцитиніб у
 45 зваженій твердій формі.

Несподівано була отримана стабільна композиція у вигляді крему з розчиненим у водній фазі делгоцитинібом.

СУТЬ ВІНАХОДУ

Винахід стосується лікування шкірної форми червоного вовчача, і включає в себе сполуку формули (I)



(I),

3-[(3S, 4R)-3-метил-6-(7H-піроло[2,3d]піримідин-4-іл)-1,6-діазаспіро[3,4]октан-1-іл]-3-оксопропаннітрил, або її фармацевтично прийнятну сіль.

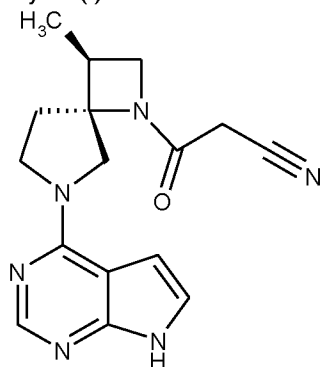
В одному аспекті цей винахід стосується застосування сполуки формули (I) для лікування шкірної форми червоного вовчача.

В іншому аспекті цей винахід стосується застосування сполуки формули (I) для лікування дискоїдного червоного вовчача.

В іншому аспекті цей винахід стосується сполуки формули (I) для застосування в лікуванні шкірної форми червоного вовчача. У ще одному аспекті цей винахід стосується сполуки формули (I) для застосування в лікуванні дискоїдного червоного вовчача. У ще одному аспекті винахід стосується сполуки формули (I) для застосування в місцевому лікуванні шкірної форми червоного вовчача, наприклад дискоїдного червоного вовчача. У ще одному аспекті композиція для місцевого застосування представлена кремом. У ще одному аспекті цей винахід стосується застосування сполуки формули (I), яку застосовують один раз на добу або два рази на добу. У ще одному аспекті цей винахід стосується застосування сполуки формули (I), яку застосовують два рази на добу протягом 6 тижнів. В іншому аспекті цей винахід стосується сполуки формули (I), яку застосовують в концентрації 20 мг/г.

В іншому аспекті цей винахід стосується застосування сполуки формули (I) при виробництві фармацевтичної композиції для лікування шкірної форми червоного вовчача, наприклад дискоїдного червоного вовчача. У ще одному аспекті фармацевтична композиція представлена композицією для місцевого застосування. У ще одному аспекті композиція для місцевого застосування представлена кремом.

В іншому аспекті цей винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I)



(I),

3-[(3S, 4R)-3-метил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,6-діазаспіро[3,4]октан-1-іл]-3-оксопропаннітрил, або її фармацевтично прийнятну сіль, для лікування шкірної форми червоного вовчача.

В іншому аспекті цей винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування дискоїдного червоного вовчача.

В іншому аспекті цей винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I), причому лікування є місцевим, наприклад, лікуванням за допомогою крему.

В іншому аспекті цей винахід стосується фармацевтичної композиції, в якій сполуку формули (I) застосовують в концентрації 1 мг/г, 3 мг/г, 8 мг/г і 20 мг/г. В іншому аспекті сполуку формули (I) застосовують в концентрації 20 мг/г. В іншому аспекті сполуку формули (I) застосовують шляхом нанесення один або два рази на добу. В іншому аспекті сполуку формули (I) застосовують два рази на добу протягом 6 тижнів.

В іншому аспекті цей винахід стосується способу лікування шкірної форми червоного вовчака, наприклад, дискоїдного червоного вовчака, у суб'єкта, який цього потребує, що включає в себе введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

5 В іншому аспекті цей винахід стосується способу лікування шкірної форми червоного вовчака, наприклад, дискоїдного червоного вовчака, у суб'єкта, який цього потребує, в якому введення є місцевим.

В іншому аспекті цей винахід стосується способу лікування шкірної форми червоного вовчака, наприклад, дискоїдного червоного вовчака, у суб'єкта, який цього потребує, в якому композиція для місцевого застосування представлена кремом.

10 В іншому аспекті цей винахід стосується способу лікування шкірної форми червоного вовчака, наприклад, дискоїдного червоного вовчака, у суб'єкта, який цього потребує, в якому сполуку формули (I) застосовують в концентрації 1 мг/г, 3 мг/г, 8 мг/г і 20 мг/г. В іншому аспекті сполуку формули (I) застосовують в концентрації 20 мг/г.

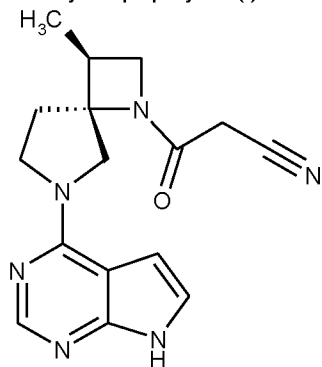
15 У цьому винаході також запропоновано застосування 3-[(3S, 4R)-3-метил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,6-діазаспіро[3,4]октан-1-іл]-3-оксопропаннітрилу для лікування шкірної форми червоного вовчака.

У цьому винаході додатково запропоновано зазначене застосування шляхом нанесення один або два рази на добу.

20 У цьому винаході додатково запропоновано зазначене застосування в концентрації 1 мг/г, 3 мг/г, 8 мг/г і 20 мг/г. У цьому винаході додатково запропоновано зазначене застосування в концентрації 20 мг/г.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Сполука формули (I)



25

(I),

3-[(3S, 4R)-3-метил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,6-діазаспіро[3,4]октан-1-іл]-3-оксопропаннітрил була описана раніше в патенті WO2011/013785 в якості інгібітора JAK для лікування, наприклад, автоімунних захворювань, алергічних захворювань, псоріазу, ревматоїдного артрити та atopічного дерматиту, а також в патенті EP 2813228 A1 для лікування захворювань шкіри, як-от сенільний ксероз, астеатоз, екзема та контактний дерматит.

30

Сполука формули (I) може бути отримана способом, описаним у способі приготування 6 патенту WO2011/013785.

35 "Фармацевтично прийнятна сіль" може бути представлена будь-якими нетоксичними солями сполуки формули (I) і включати в себе сіль з неорганічною кислотою, сіль з органічною кислотою, сіль з неорганічною основою, сіль з органічною основою та сіль з амінокислотою.

Сіль з неорганічною кислотою включає в себе сіль з хлороводневою кислотою, нітратною кислотою, сульфатною кислотою, фосфорною кислотою, бромоводневою кислотою, тощо. Сіль з органічною кислотою включає в себе сіль з щавлевою кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, фумаровою кислотою, молочною кислотою, яблучною кислотою, бурштиною кислотою, винною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, лимонної кислоти моногідратом, глюконою кислотою, аскорбіною кислотою, метансульфоною кислотою, бензенсульфоною кислотою, п-толуенсульфоною кислотою, тощо. Сіль з неорганічною основою включає в себе натрієву сіль, калієву сіль, кальцієву сіль, магнієву сіль, амонієву сіль, тощо. Сіль з органічною основою включає в себе сіль з метиламіном, дітиламіном, триметиламіном, триетиламіном, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, етилендіаміном, трис(гідроксиметил)метиламіном, дициклогексиламіном, N, N'-дибензилетилендіаміном, гуанідином, піридином, піколіном, холіном, цинхоніном, меглуміном, тощо. Сіль з амінокислотою включає в себе сіль з лізином, аргініном, аспарагіною кислотою, глутаміною кислотою, тощо.

45

Відповідно з добре відомими способами, кожна сіль може бути отримана шляхом проведення реакції сполуки формули (I) з неорганічною основою, органічною основою, неорганічною кислотою, органічною кислотою або амінокислотою.

Сполука формули (I) може бути маркована за допомогою ізотопів, наприклад, ^3H , ^{14}C , ^{35}S .

5 В одному аспекті сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль являє собою по суті очищену сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль. В іншому аспекті ступінь чистоти сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі складає 80 % і більше.

10 Термін "фармацевтична композиція" включає в себе препарати для прийому всередину, як-от таблетки, капсули, гранули, порошки, пастилки, сиропи, емульсії та суспензії, або препарати для парентерального застосування, як-от засоби для місцевого застосування, супозиторії, ін'єкційні розчини, очні краплі, лікарські засоби для носу та лікарські засоби для легень. В іншому аспекті фармацевтична композиція представлена композицією для місцевого застосування, як-от мазь або крем. У ще одному аспекті фармацевтична композиція

15 представлена кремом.
Фармацевтичну композицію за цим винаходом отримують шляхом належного змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі з щонайменше одним видом фармацевтично прийнятних ексципієнтів або носіїв у придатних кількостях відповідно до способів, відомих в області техніки виготовлення лікарських препаратів. Вміст сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у фармацевтичній композиції залежить від їх лікарських форм, величин доз, тощо, і, наприклад, становить від 0,1 до 100 % за масою всієї композиції. Наприклад, вміст становить 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,75, 1,0, 1,25, 1,50, 1,75, 2,00, 2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25, 3,50, 3,75 або 4,00 % за масою всієї композиції. В іншому аспекті вміст сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у фармацевтичній композиції становить 2 % за масою всієї композиції.

20 Термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки в контексті цього документа означає кількість, достатню для лікування, полегшення або часткового купірування клінічних проявів певного захворювання та його ускладнень. Необхідна для цього кількість визначається як "терапевтично ефективна кількість". Ефективні кількості для кожної цілі будуть залежати від

30 тяжкості захворювання або пошкодження, а також від маси і загального стану суб'єкта.
"Фармацевтично прийнятний наповнювач" або "фармацевтично прийнятний носій" включає в себе різні традиційні органічні або неорганічні ексципієнти або носії для фармацевтичних матеріалів, наприклад, розпушувач, зв'язуючу речовину, флюїдизуючу речовину, лубрикант, розчинник, солюбілізуючий засіб, суспендуєчий засіб, засіб, що регулює тонічність, буфер і заспокійливий засіб для приготування рідин, а також основу, емульгатор, поверхнево-активну речовину, зволожувач, стабілізатор, стабілізуючий засіб, диспергатор, пластифікатор, регулятор рН, стимулятор абсорбції, желатинізуючий засіб, антисептик, наповнювач, речовину, що розчиняє. За необхідності додатково може бути використана допоміжна речовина, що включає в себе консервуючий засіб, консервант, антиоксидант і барвник.

40 Розпушувач включає в себе кармелозу, кармелозу кальцію, кармелозу натрію, карбоксиметилкрохмаль натрію, кроскармелозу натрію, кросповідон, гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення, гідроксипропілметилцелюлозу, кристалічну целюлозу, тощо.

45 Зв'язуюча речовина включає в себе гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, повідон, кристалічну целюлозу, м'який білий цукор, декстрин, крохмаль, желатин, кармелозу натрію, аравійську камедь, тощо.

Флюїдизуюча речовина включає в себе легку безводну кремнієву кислоту, стеарат магнію, тощо.

Лубрикант включає в себе стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, тощо.

50 Розчинник включає в себе очищену воду, етанол, пропіленгліколь, макрогол, кунжутну олію, кукурудзяну олію, оливкову олію, середньоланцюговий тригліцерид, тощо.

Солюбілізуючий засіб включає в себе пропіленгліколь, D-маніт, бензилбензоат, етанол, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію, тощо.

55 Суспендуєчий засіб включає в себе хлорид бензалконію, кармелозу, гідроксипропілцелюлозу, пропіленгліколь, повідон, метилцелюлозу, гліцерилмоностеарат, тощо.

Засіб, що регулює тонічність, включає в себе глюкозу, D-сорбіт, хлорид натрію, D-маніт, тощо.

Буфер або регулятор рН включає в себе солі фосфатної або лимонної кислоти, гідрофосфат натрію, ацетат натрію, карбонат натрію, цитрат натрію, дигідрат цитрату натрію, моногідрат лимонної кислоти, хлороводневу кислоту, гідроксид натрію, тощо.

60 Основа включає в себе воду, тваринні або рослинні олії/масла (наприклад, оливкова олія,

кукурудзяна олія, арахісове масло, кунжутна олія, рицинова олія, сафлорова олія, тощо), нижчі спирти (наприклад, етанол, пропанол, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, фенол, тощо), вищі жирні кислоти та їх естери, воски, вищі спирти, багатоатомні спирти, вуглеводні (наприклад, м'який білий парафін, рідкий парафін, парафін, твердий парафін, тощо), гідрофільний вазелін, очищений ланолін, абсорбуючу мазь, водний ланолін, гідрофільну мазь, крохмаль, пулулан, полідиметилсилоксан, ізопрополміристат, аравійську камедь, трагакантову камедь, желатин, декстран, похідні целюлози (наприклад, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу), гідроксиетил (наприклад, карбоксивініловий полімер, поліакрилат натрію, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, тощо), пропіленгліколь, макрогол (наприклад, макрогол від 200 до 600, тощо), а також комбінації з двох або більше перерахованих сполук. В одному аспекті основа представлена рідким парафіном.

Емульгатор або поверхнево-активна речовина включає в себе суміші жирних кислот, особливо цетилового спирту, стеарилового спирту і цетостеарилового спирту, макрополу цетостеарилового етеру, естерів сорбітану, естерів сахарози, тощо.

Стабілізатор включає в себе естери сахарози, інші естери сорбітану і полісорбати, гліцерин, пропіленгліколь, етанол, цетостеариловий спирт, тощо.

Підкислюючий засіб включає в себе сильну кислоту, вибрану з, наприклад, хлороводневої кислоти або лимонної кислоти.

Хелатуюча речовина включає в себе етилендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТА), динатрію етилендіамінтетраацетат, етиленглікольтетраоцтову кислоту (ЕГТК), етилендіамін, фосфорну кислоту, тощо.

Консервант включає в себе етилпарагідроксibenзоат, хлорбутанол, бензиловий спирт, дегідроацетат натрію, сорбінову кислоту, хлоркрезол, дихлорбензиловий спирт, гліцерин, етанол, пропіленгліколь, бензойну кислоту/натрію бензоат, діазолідинілсечовину, хлорид бензалконію, тощо.

Антиоксидант включає в себе сульфід натрію, аскорбінову кислоту, динатрію етилендіамінтетраацетат, тринатрію етилендіамінтетраацетат, альфа-токоферол, бутилгідроксіанізол, тощо.

Барвник включає в себе харчовий барвник, бета-каротин, тощо.

Фармацевтичну композицію за цим винаходом можна вводити ссавцям, як-от людина. Кількість дози залежить від суб'єктів, захворювань, симптомів, лікарських форм, способів застосування, тощо, і може варіюватися від близько 0,01 мг до близько 1 г, наприклад, від близько 0,01 мг до близько 600 мг на добу залежно від вмісту сполуки формули (I) в якості діючої речовини. Дозу можна застосовувати одноразово або у вигляді кількох розділених доз.

Засоби місцевої дії можна застосовувати, наприклад, за допомогою нанесення, втирання або розпилення залежно від лікарської форми, тощо. Кількість засобу для місцевої дії, що наноситься на область ураження, може бути вибрана залежно від вмісту діючої речовини, тощо, і при цьому засіб для місцевої дії можна наносити, наприклад, одноразово або у вигляді кількох розділених кількостей на добу. Переважним є нанесення один раз на добу або два рази на добу.

Термін "JAK" стосується одного або більше ферментів із JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2, що належать до сімейства JAK.

Термін "інгібувати JAK" означає інгібування функцій JAK для усунення або зменшення його активності, а також інгібування одного або більше ферментів, що належать до сімейства JAK. В одному аспекті термін "інгібувати JAK" означає "інгібувати JAK людини". В одному аспекті інгібування функцій або усунення або зменшення активності проводиться в випадках клінічного застосування на людині.

"Інгібітором JAK" можуть бути будь-які речовини, що інгібують JAK, наприклад, низькомолекулярні сполуки, нуклеїнова кислота, поліпептид, білок, антитіло, вакцина, тощо. В одному аспекті "інгібітор JAK" представлений "інгібітором JAK людини". В іншому аспекті інгібітор JAK представлений сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю. У ще одному аспекті інгібітор JAK представлений сполукою формули (I).

Термін "лікування" в контексті цього винаходу включає в себе полегшення симптому, запобігання посиленню, підтримання ремісії, запобігання загостренню і запобігання повторному прояву. Термін "запобігання" позначає пригнічення виникнення симптому.

Термін "лікування" може також включати в себе уповільнення прогресування захворювання, розладу або патологічного стану, полегшення, ослаблення або купірування симптомів і ускладнень, і/або лікування або усунення захворювання, розладу або патологічного стану.

Термін "лікування" може також позначати ведення і догляд за пацієнтом для боротьби із захворюванням, патологічним станом або розладом.

Терміни "захворювання", "розлад" і "патологічний стан" в контексті цього винаходу є взаємозамінними та використовуються для позначення стану пацієнта, який не є нормальним фізіологічним станом людини.

5 Термін "шкірна форма червоного вовчака (CLE)" може також включати в себе гостру шкірну форму червоного вовчака, як-от висип у формі метелика, реакцію фоточутливості та ерозії слизової оболонки при червоному вовчаку. CLE може також включати в себе підгостру шкірну форму червоного вовчака (SCLE), як-от папуло-сквамозний SCLE (також відомий як псоріазиформний), кільцеподібний варіант SCLE і синдром Роуелла (Rowell). Додатково CLE може також включати в себе хронічну шкірну форму червоного вовчака (CCLE), як-от
10 дискоїдний червоний вовчак (DLE), пухлиноподібний вовчак, глибокий вовчак, гіпертрофічний і глибокий вовчак та озноблений вовчак.

Варіант здійснення цього винаходу включає в себе фармацевтичну композицію для лікування або запобігання шкірної форми червоного вовчака, наприклад, дискоїдного червоного вовчака, що містить 3-[(3S, 4R)-3-метил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,6-діазаспіро[3.4]октан-1-іл]-3-оксопропаннітрил і фармацевтично прийнятний ексципієнт або носій.
15

Варіант здійснення цього винаходу включає в себе застосування 3-[(3S, 4R)-3-метил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,6-діазаспіро[3.4]октан-1-іл]-3-оксопропаннітрилу для лікування або запобігання шкірної форми червоного вовчака, наприклад, дискоїдного червоного вовчака.

Варіант здійснення цього винаходу включає в себе спосіб лікування або запобігання шкірної форми червоного вовчака, наприклад, дискоїдного червоного вовчака, що характеризується введенням терапевтично ефективної кількості 3-[(3S, 4R)-3-метил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,6-діазаспіро[3.4]октан-1-іл]-3-оксопропаннітрилу ссавцю.
20

В одному аспекті ссавець являє собою людину.

В іншому аспекті людина являє собою особу, яка страждає на захворювання і потребує медичної допомоги.
25

В іншому аспекті захворювання представлено шкірною формою червоного вовчака. В іншому аспекті захворювання представлено гострою шкірною формою червоного вовчака, як-от висип у формі метелика, реакція фоточутливості та ерозії слизової оболонки при червоному вовчаку. В іншому аспекті захворювання представлено підгострою шкірною формою червоного вовчака (SCLE), як-от папуло-сквамозна SCLE, кільцеподібний варіант SCLE і синдром Роуелла. В іншому аспекті захворювання представлено хронічною шкірною формою червоного вовчака, як-от дискоїдний червоний вовчак (DLE), пухлиноподібний вовчак, глибокий вовчак, гіпертрофічний і глибокий вовчак та озноблений вовчак. В іншому аспекті захворювання представлено дискоїдним червоним вовчаком (DLE).
30

В іншому аспекті цей винахід стосується лікувального або превентивного засобу для шкірної форми червоного вовчака, наприклад, дискоїдного червоного вовчака, який містить сполуку формули (I).
35

В іншому аспекті цей винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I) і один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів або носіїв.

В іншому аспекті цей винахід стосується фармацевтичної композиції для місцевого застосування, яка містить сполуку формули (I) і один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів.
40

В іншому аспекті цей винахід стосується фармацевтичної композиції, представленої кремом, що містить сполуку формули (I) і один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

В іншому аспекті фармацевтично прийнятний ексципієнт може бути представлений однією або більше основ, вибраних із середньоланцюгових тригліцеридів, сафлорової олії, рицинової олії, рідкого парафіну або їх сумішей. Наприклад, основа може бути представлена рідким парафіном.
45

Основа може бути присутньою у вигляді рідкого парафіну в різних кількостях від близько 50 мг/г до близько 500 мг/г, наприклад, від близько 75 мг/г до близько 300 мг/г, і, наприклад, 100 мг/г.
50

В іншому аспекті фармацевтично прийнятна поверхнево-активна речовина, емульгатор або стабілізатор можуть бути представлені однією або більше сполук, вибраних із цетилового спирту, стеарилового спирту, цетостеарилового спирту або їх сумішей. Наприклад, поверхнево-активна речовина, емульгатор або стабілізатор можуть бути представлені цетостеариловим спиртом.
55

Поверхнево-активна речовина, емульгатор або стабілізатор можуть бути присутніми у вигляді цетостеарилового спирту в різних кількостях від близько 20 мг/г до близько 100 мг/г, наприклад, від близько 40 мг/г до близько 80 мг/г, і, наприклад, 72 мг/г.
60

В іншому аспекті фармацевтично прийнятна поверхнево-активна речовина, емульгатор або

стабілізатор можуть бути представлені однією або більше сполук, вибраних з естерів сорбітану, естерів сахарози, макроглола цетостеарилового етеру або їх сумішей. Наприклад, поверхнево-активна речовина або емульгатор можуть бути представлені макроглолом цетостеарилового етеру.

5 Поверхнево-активна речовина, емульгатор або стабілізатор можуть бути присутніми у вигляді макроглолу цетостеарилового етеру в різних кількостях від близько 9 мг/г до близько 25 мг/г, наприклад, від близько 15 мг/г до близько 20 мг/г, і, наприклад, 18 мг/г.

В іншому аспекті фармацевтично прийнятний буфер або регулятор рН може бути представлений однією або більше сполук із солі фосфорної або лимонної кислоти, ацетату натрію, карбонату натрію, дигідрату цитрату натрію, хлороводневої кислоти або їх сумішей. Наприклад, буфер або регулятор рН може бути представлений однією або більше сполук із моногідрату лимонної кислоти і дигідрату цитрату натрію.

10 Буфер або регулятор рН може бути присутнім у вигляді моногідрату лимонної кислоти в різних кількостях від близько 0,5 мг/г до близько 4 мг/г, наприклад, від близько 0,7 мг/г до близько 2 мг/г, і, наприклад, 1 мг/г.

15 Буфер або регулятор рН може бути присутнім у вигляді дигідрату цитрату натрію в різних кількостях від близько 0 мг/г до близько 1 мг/г, наприклад, від близько 0 мг/г до близько 0,5 мг/г, і, наприклад, відсутні.

В іншому аспекті фармацевтично прийнятний консервант може бути представлений однією або більше сполук, вибраних із бензилового спирту, дегідроацетату натрію, сорбінової кислоти/солей або їх сумішей. Наприклад, консервант може бути представлений бензиловим спиртом.

20 Консервант може бути присутнім у вигляді бензилового спирту в різних кількостях від близько 7 мг/г до близько 13 мг/г, наприклад, від близько 9 мг/г до близько 11 мг/г, і, наприклад, 10 мг/г.

В іншому аспекті фармацевтично прийнятний антиоксидант може бути представлений однією або більше сполук, вибраних із сульфіту натрію, динатрію едетату, тринатрію едетату, бутилгідроксіанізолу або їх сумішей. Наприклад, антиоксидант може бути представлений бутилгідроксіанізолом.

30 Консервант може бути присутнім у вигляді бутилгідроксіанізолу в різних кількостях від близько 0,05 мг/г до близько 0,3 мг/г, наприклад, від близько 0,1 мг/г до близько 0,25 мг/г, і, наприклад, 0,2 мг/г.

В іншому аспекті фармацевтично прийнятна хелатуюча речовина може бути представлена однією або більше сполук із ЕДТА, динатрію едетату, ЕГТК або етилендіаміну. Наприклад, хелатуюча речовина може бути представлена динатрію едетатом.

35 Хелатуюча речовина може бути присутньою у вигляді динатрію едетату в різних кількостях від близько 0,05 мг/г до близько 1,5 мг/г, наприклад, від близько 0,5 мг/г до близько 1 мг/г, і, наприклад, 0,6 мг/г.

В іншому аспекті фармацевтично прийнятний підкислюючий засіб може бути представлений однією або більше сполук із сильною кислотою, наприклад хлороводневої кислоти або лимонної кислоти. Наприклад, підкислюючий засіб може бути представлений хлороводневою кислотою.

Підкислюючий засіб може бути присутнім у вигляді хлороводневої кислоти в різних кількостях від близько 0 мг/г до близько 25 мг/г, наприклад, від близько 10 мг/г до близько 20 мг/г, і, наприклад, 17,7 мг/г.

45 В іншому аспекті фармацевтично прийнятний розчинник може бути представлений очищеною водою, яка може бути присутньою в різних кількостях від близько 500 мг/г до близько 900 мг/г, і, наприклад, 760 мг/г.

В іншому аспекті цей винахід стосується способу приготування представленої фармацевтичної композиції, в якій є:

50 Водна фаза:

Отримана шляхом змішування очищеної води, регуляторів рН, буферів, подкислюючих засобів, консервантів, хелатуючих речовин.

У водну фазу додавали і розводили лікарську речовину при температурі близько 15-25 °С.

рН доводили до 4,0-4,4.

55 Водну фазу нагрівали до близько 65-75 °С.

Олійна фаза:

Отримана шляхом змішування рідкого парафіну, поверхнево-активних речовин, емульгаторів, стабілізаторів, антиоксидантів.

Олійну фазу нагрівали до близько 65-75 °С.

60 Олійну фазу додавали до водної фази та перемішували.

Суміш гомогенізували протягом приблизно 20 хв, і згодом охолоджували до близько 30 °С. Згодом крем розфасовували в упаковку.

Приклади фармацевтичних композицій цього винаходу:

5 Кількість компонентів (мг/г): делгоцитиніб 1; рідкий парафін 100; цетостеариловий спирт 72; макроголу цетостеариловий етер 18; бензиловий спирт 10; моногідрат лимонної кислоти 0,78; бутилгідроксіанізол 0,2; динатрію етилендіамінтетраацетат 0,6; дигідрат цитрату натрію 0,31 і очищена вода 797.

10 Кількість компонентів (мг/г): делгоцитиніб 3; рідкий парафін 100; цетостеариловий спирт 72; макроголу цетостеариловий етер 18; бензиловий спирт 10; моногідрат лимонної кислоти 1,0; бутилгідроксіанізол 0,2; динатрію етилендіамінтетраацетат 0,6; 3 М хлороводнева кислота 1,08 і очищена вода 794.

15 Кількість компонентів (мг/г): делгоцитиніб 8; рідкий парафін 100; цетостеариловий спирт 72; макроголу цетостеариловий етер 18; бензиловий спирт 10; моногідрат лимонної кислоти 1,0; бутилгідроксіанізол 0,2; динатрію етилендіамінтетраацетат 0,6; 3 М хлороводнева кислота 6,43 і очищена вода 784.

20 Кількість компонентів (мг/г): делгоцитиніб 20; рідкий парафін 100; цетостеариловий спирт 72; макроголу цетостеариловий етер 18; бензиловий спирт 10; моногідрат лимонної кислоти 1,0; бутилгідроксіанізол 0,2; динатрію етилендіамінтетраацетат 0,6; 3 М хлороводнева кислота 17,7 і очищена вода 760.

В іншому аспекті цей винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) й ексципієнти, як зазначено в досліджуваному препараті (IP-1).

В іншому аспекті цей винахід стосується фармацевтичної композиції для місцевого застосування, яка містить сполуку формули (I) й ексципієнти, як зазначено в досліджуваному препараті (IP-2).

25 Цей винахід описує наданий ним ефект від місцевого лікування шкірної форми червоного вовчачка. В іншому аспекті цей винахід описує наданий ним ефект від місцевого лікування дискоїдного червоного вовчачка.

30 Відповідно до цього винаходу запропоновано клінічне дослідження для порівняння ефективності та безпеки місцевого нанесення два рази на добу крему, що містить 20 мг/г сполуки формули (I), і крему з плацебо, використовуваних протягом 6 тижнів для лікування дорослих суб'єктів із шкірною формою червоного вовчачка, а саме дискоїдного червоного вовчачка. Лікування проводиться всім суб'єктам із застосуванням активного лікування на одному цільовому вогнищі ураження DLE та лікуванням із плацебо на іншому цільовому вогнищі ураження DLE.

35 Для оцінки ефективності та безпеки визначено наступне:

40 Оцінку ефективності проводять за допомогою Загальної оцінки дослідником (IGA) тяжкості кожного цільового вогнища ураження (оцінка 0 (чиста шкіра) або 1 (практично чиста шкіра) на 6 тижні) та оцінок активності й ступеню пошкодження шкірних уражень (еритема, утворення лусочок/гіперкератоз, набряк/інфільтрація, диспігментація, рубцювання/атрофія (на основі модифікованого індексу поширеності та ступеню тяжкості шкірної форми червоного вовчачка (RCLASI)) для кожного цільового вогнища ураження. Детальніше про IGA і RCLASI наведено нижче.

45 Оцінку ефективності та якості життя, пов'язаного зі станом здоров'я, у суб'єктів проводили за допомогою Загальної оцінки пацієнтом (PaGA) тяжкості ураження кожного цільового вогнища і Дерматологічного індексу якості життя (DLQI).

ПРИКЛАДИ

Клінічне дослідження

50 Клінічне дослідження являє собою багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження фази 2а серед дорослих суб'єктів із DLE з місцевим нанесенням два рази на добу сполуки формули (I) у вигляді крему 20 мг/г і крему з плацебо протягом 6 тижнів. У кожного суб'єкта має бути не менше 2 цільових вогнищ ураження DLE в активній фазі захворювання. 2 цільові вогнища ураження рандомізують 1:1 для активного лікування та лікування за допомогою плацебо.

Період лікування

55 На початковому рівні (Доба 1). Призначення лікування для 2 цільових вогнищ ураження рандомізують (1:1) на застосування 20 мг/г крему і плацебо. Лікування застосовують два рази на добу протягом 6 тижнів. У перший раз досліджуваний лікарський препарат (IMP) наносять в дослідницькому центрі на 1 добу після проведення всіх вихідних оцінок. Подальше нанесення IMP здійснюється суб'єктами вдома.

60 Протягом 6-тижневого періоду лікування суб'єкти повертаються в дослідницький центр для

запланованих прийомів на 2, 4 і 6 тижнях. В останній раз суб'єкти наносять IMP на 6 тижні ввечері напередодні запланованого візиту.

Основні критерії включення:

- Вік 18-70 років.

5 - Дані гістопатологічних досліджень (поточних або попередніх), що вказують на клінічний діагноз DLE.

- Незаперечне клінічне діагностування 2 активних цільових вогнищ ураження DLE, що з'явилися < 6 місяців тому і доступних для клінічної оцінки. Вони включають в себе вогнища ураження, розташовані на волосистій частині голови, якщо останні відповідають критеріям включення, пов'язаним зі специфічністю ураження.

10 - Під час скринінгу й на початковому рівні оцінка IGA цільового вогнища ураження відповідає щонайменше середній тяжкості ураження ($IGA \geq 3$).

- Під час скринінгу й на початковому рівні різниця в оцінці IGA тяжкості ураження 2 цільових вогнищ становить ≤ 1 .

15 - Оцінка еритеми цільового вогнища ураження під час скринінгу й на початковому рівні становить ≥ 2 .

Основні критерії виключення:

- Оцінка диспігментації цільового вогнища ураження під час скринінгу й на початковому рівні становить 2.

20 - Оцінка рубцювання/атрофії цільового вогнища ураження під час скринінгу й на початковому рівні становить 2.

- Оцінка рубцевої alopecії цільового вогнища ураження на волосистій частині голови під час скринінгу й на початковому рівні становить > 0 .

25 - В анамнезі SLE з клінічно значущим залученням внутрішніх органів, включаючи плеврит або перикардит, пов'язаний із SLE, а також неврологічні, ниркові ураження та/або інші серйозні ураження систем органів, пов'язані з SLE. Допустимі ураження суглобів, пов'язані з SLE.

- Суб'єкти з нестабільною або вираженою активністю SLE на підставі судження дослідника.

- Інші патологічні стани шкіри, виявлені при скринінгу або на вихідному рівні, які можуть вплинути на оцінку DLE.

30 - Імуносупресивна/імуномодуюча терапія, наприклад, прийом метотрексату, циклоспорину, азатиоприну, ретиноїдів, дапсону протягом 4 тижнів до вихідного рівня.

- Системне застосування преднізолону $> 7,5$ мг/добу або зміненої дози протягом 4 тижнів до вихідного рівня (назальні й інгаляційні кортикостероїди допустимі).

- Лікування із застосуванням таких лікарських засобів:

35 - Протималярійне лікування з прийомом всередину гідроксихлорохіну $> 6,5$ мг/кг маси тіла на добу, або хлорохіну > 4 мг/кг маси тіла на добу, або зміненої дози протягом 12 тижнів до вихідного рівня.

- Хінакрин у поєднанні або з гідроксихлорохіном, або з хлорохіном протягом 12 тижнів до вихідного рівня.

40 - Лікарські засоби з відомою взаємодією з протималярійними препаратами (наприклад, дигоксин, циметидин) протягом 12 тижнів до вихідного рівня.

- Лікування місцевими кортикостероїдами, інгібіторами кальциневрину й інгібіторами фосфодіестерази 4 типу (PDE-4) протягом 2 тижнів до вихідного рівня.

45 - Застосування системних антибіотиків або нанесення антибіотиків місцево на шкіру в області цільових вогнищ ураження протягом 2 тижнів до вихідного рівня.

- УФ терапія протягом 2 тижнів до вихідного рівня.

- Будь-яка процедура, яка супроводжується порушенням шкірного бар'єру (наприклад, розріз) протягом 2 см від краю будь-якого з цільових вогнищ ураження протягом 4 тижнів до вихідного рівня.

50 - Отримання живих (атенуйованих) вакцин протягом 4 тижнів до вихідного рівня.

- Прийом препаратів, що містять звіробій продірявлений, протягом 4 тижнів до вихідного рівня.

- Лікування будь-якими представленими на ринку біологічними препаратами або досліджуваними біологічними засобами:

55 - Будь-які засоби, що уражають клітини, включаючи, без обмежень, ритуксимаб: протягом 6 місяців до вихідного рівня, або до нормалізації рівня лімфоцитів, але не раніше будь-якого із зазначених термінів.

- Інші біопрепарати: протягом 3 місяців або 5 напівперіодів, залежно від того, що довше, до вихідного рівня.

60 - В анамнезі будь-яка активна інфекція шкіри протягом 1 тижня до вихідного рівня.

- Клінічно значуща інфекція протягом 4 тижнів до вихідного рівня, здатна, на думку дослідника, зменшити безпеку суб'єкта під час дослідження.

- Туберкульоз, який потребує лікування протягом 12 місяців до скринінгу та/або суб'єкти з позитивним аналізом крові на туберкульоз під час скринінгу.

5 Загальна оцінка дослідником (IGA) дискоїдного червоного вовчака (DLE)

IGA використовують для оцінки загального ступеню тяжкості захворювання суб'єкта на основі 5-бальної шкали в межах від 0 (чиста шкіра) до 4 (важкий ступінь). Використовуючи спеціальну систему оцінки вогнищ ураження IGA, дослідник визначає ступінь тяжкості DLE окремо на кожному з 2 цільових вогнищ ураження.

10

Загальна оцінка дослідником (IGA) дискоїдного червоного вовчака (DLE)

Бал	Тяжкість захворювання	Морфологічний опис
0	Чиста шкіра	Відсутність ознак активності DLE (відсутність еритеми, лущення/гіперкератозу, набряку/інфільтрації). Можуть бути присутніми ознаки пошкодження (диспигментації та/або рубцювання/атрофія).
1	Практично чиста шкіра	Тільки рожева або бліда еритема. Відсутність лущення/гіперкератозу, набряку/інфільтрації.
2	Легкий ступінь	Рожева або бліда еритема. Легке лущення (найчастіше дрібні лусочки) та/або слабкий набряк дерми.
3	Середній ступінь	Виражена еритема. Легке лущення (найчастіше від дрібних до відмежованих, щільно прилеглих лусочок) та/або набряк дерми від легкого ступеню до клінічно вираженого.
4	Важкий ступінь	Яскраво-червоний, темно-червоний, пурпурний або фіолетовий колір. Можливе утворення корочок. Виражене лущення з перекриттям фолікулярних отворів і/або набряк дерми з індурацією шкіри.

Модифікований індекс поширеності та ступеню тяжкості шкірної форми червоного вовчака (RCLASI)

15 RCLASI являє собою затверджену систему оцінки активності захворювання та ушкодження у пацієнтів із CLE, яка враховує й анатомічну область і морфологічні характеристики ураження.

До цільових вогнищ ураження застосовується тільки оцінка проявів активності вогнищ ураження і пошкодження RCLASI. Бал за окремий прояв і сума балів дозволяють здійснити кількісну оцінку терапевтичного ефекту. Високий бал RCLASI вказує на більш важкий ступінь захворювання. Крім того, на початковому рівні виконується комплексна оцінка RCLASI для опису загального тягаря захворювання CLE серед популяції, яка бере участь в дослідженні.

20

Загальний бал активності захворювання шкіри визначається як сума балів за еритему, лущення/гіперкератоз і набряк/інфільтрацію.

Еритема: 0 = відсутня; 1 = рожева, бліда; 2 = червона; 3 = темно-червона, пурпурова/фіолетова/покрита корочками/геморагічна.

25

Лущення/гіперкератоз: 0 = відсутнє; 1 = відмежоване ущільнене лущення/перекриття фолікулярних отворів; 2 = бородавчастий гіперкератоз.

Набряк/інфільтрація: 0 = відсутній; 1 = легкий, важко пальпується; 2 = пальпується і видимий неозброєним оком.

30

Загальний бал пошкодження при захворюванні шкіри визначається як сума балів за диспигментацію та рубцювання/атрофію.

Диспигментація: 0 = відсутня; 1a = гіполігментація; 1b = гіпермігментація; 2 = піпо- та гіперпігментація.

Рубцювання/атрофія: 0 = відсутнє; 1 = початкове рубцювання; 2 = виражене щільне/атрофічна шкіра/рубцювання з червоподібними деформаціями.

35

Загальна оцінка пацієнтом тяжкості захворювання (PaGA)

PaGA являє собою самостійну оцінку сприйняття суб'єктами тяжкості захворювання.

За допомогою PaGA суб'єкти оцінюють тяжкість захворювання за кожним цільовим вогнищем ураження. Оцінюють за 5-бальною шкалою:

40

0 = чиста шкіра; 1 = практично чиста шкіра; 2 = легкий ступінь; 3 = середній ступінь; 4 = важкий ступінь.

Дерматологічний індекс якості життя (DLQI)

DLQI являє собою затверджений опитувальник, який містить спеціальні питання, пов'язані із захворюваннями шкіри. Він складається з 10 позицій, що стосуються сприйняття суб'єктами

впливу наявних у них захворювань шкіри на різні аспекти їхнього життя протягом останнього тижня, як-от дерматологічні симптоми та відчуття, повсякденна діяльність, дозвілля, робота або школа, особисті відносини і лікування. Кожна позиція оцінюється за 4-бальною шкалою Лайкерта (0 = "зовсім немає"/«не зовсім»; 1 = "мало"; 2 = "багато"; 3 = "дуже багато").

5 Підсумковий бал складається з суми за 10 позиціями (від 0 до 30). Високий бал вказує на погану якість життя.

Досліджуваний препарат (IP-1)

Інгредієнт	Лікарський препарат (мг/г)	Плацебо (мг/г)
Лікарська речовина		
сполука формули (I)	20	-
Наповнювачі		
Рідкий парафін	100	100
Цетостеариловий спирт	72	72
Макроголу цетостеариловий етер	18	18
Бензиловий спирт	10	10
Моногідрат лимонної кислоти	1	0,59
Цитрат натрію	1	0,57
Динатрію едетат	1,3	1,3
Хлороводнева кислота	4,99	-
Бутилгідроксіанізол	0,2	0,2
Очищена вода	до 1 г	до 1 г

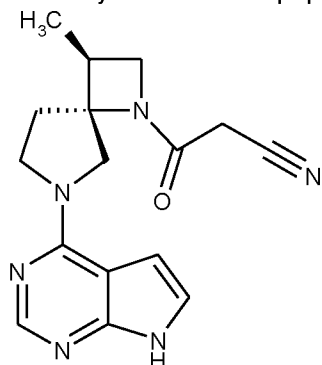
10 Досліджуваний препарат (IP-2)

Інгредієнт	Лікарський препарат (мг/г)	Плацебо (мг/г)
Лікарська речовина		
сполука формули (I)	20	-
Наповнювачі		
Рідкий парафін	100	100
Цетостеариловий спирт	72	72
Макроголу цетостеариловий етер	18	18
Бензиловий спирт	10	10
Моногідрат лимонної кислоти	1	0,59
Дигідрат цитрату натрію	-	0,57
Динатрію едетат	0,6	0,6
3 М хлороводнева кислота	17,7	-
Бутилгідроксіанізол	0,2	0,2
Очищена вода	до 1 г	до 1 г

ЗАЯВЛЕНІ ПУНКТИ

У контексті опису в цьому винаході зокрема запропонована:

15 1. Сполука загальної формули (I)



(I),

3-[(3S, 4R)-3-метил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,6-діазаспіро[3,4]октан-1-іл]-3-оксопропаннітрил, або її фармацевтично прийнятна сіль для лікування шкірної форми

червоного вовчача.

2. Сполука для застосування за п. 1, призначена для лікування дискоїдного червоного вовчача.

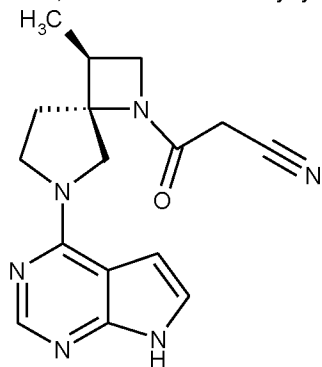
3. Сполука для застосування за п. 1 або п. 2, призначена для місцевого лікування.

5 4. Сполука для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у формі крему.

5. Сполука для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують в концентрації 20 мг/г.

10 (I) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують два рази на добу.

7. Фармацевтична композиція для застосування в лікуванні шкірної форми червоного вовчача, яка містить сполуку формули (I)



(I)

15 3-[(3S, 4R)-3-метил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,6-діазаспіро[3,4]октан-1-іл]-3-оксопропаннітрил або її фармацевтично прийнятну сіль в якості діючої речовини.

8. Фармацевтична композиція для застосування за п. 7, призначена для лікування дискоїдного червоного вовчача.

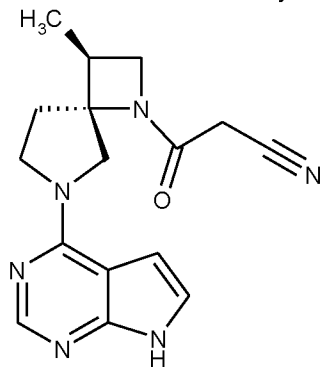
9. Фармацевтична композиція для застосування в лікуванні за п. 7 або п. 8, призначена для місцевого застосування.

20 10. Фармацевтична композиція для застосування в лікуванні за будь-яким із пп. 7-9, причому фармацевтична композиція представлена кремом.

11. Фармацевтична композиція для застосування в лікуванні за будь-яким із пп. 7-10, причому сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують в концентрації 20 мг/г.

25 12. Фармацевтична композиція для застосування в лікуванні за будь-яким із пп. 7-11, причому сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують два рази на добу.

30 13. Спосіб застосування в лікуванні шкірної форми червоного вовчача у суб'єкта, який цього потребує, при цьому спосіб включає в себе введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I)



(I),

35 3-[(3S, 4R)-3-метил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,6-діазаспіро[3,4]октан-1-іл]-3-оксопропаннітрилу, або його фармацевтично прийнятної солі.

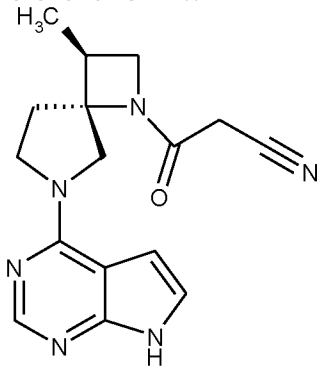
14. Спосіб за п. 13, призначений для лікування дискоїдного червоного вовчача.

15. Спосіб застосування в лікуванні за п. 13 або п. 14, в якому застосування є місцевим.

16. Спосіб застосування в лікуванні за будь-яким із попередніх пп. 13-15, в якому для місцевого застосування використовується крем.

17. Спосіб застосування в лікуванні за будь-яким із попередніх пп. 13-16, в якому сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують в концентрації 20 мг/г.

18. Лікувальний або превентивний засіб для шкірної форми червоного вовчака, який містить сполуку формули (I)



5

(I)

3-[(3S, 4R)-3-метил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,6-діазаспіро[3,4]октан-1-іл]-3-оксопропаннітрил або її фармацевтично прийнятну сіль в якості діючої речовини.

19. Лікувальний або превентивний засіб за п. 18 для лікування або запобігання дискоїдного червоного вовчака.

10 20. Лікувальний або превентивний засіб за п. 18 або п. 19, причому лікувальний або превентивний засіб для дискоїдного червоного вовчака представлений засобом для місцевого застосування.

21. Лікувальний або превентивний засіб за будь-яким із попередніх пп. 18-20, причому лікувальний або превентивний засіб представлений кремом.

15 22. Лікувальний або превентивний засіб за будь-яким із попередніх пп. 18-21, причому сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують в концентрації 20 мг/г.

23. Лікувальний або превентивний засіб за будь-яким із попередніх пп. 18-22, причому сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують два рази на добу.

24. Фармацевтична композиція для місцевого застосування, яка містить

20 - сполуку формули (I) і

один або більше фармацевтично прийнятних екципієнтів, вибраних із:

- основи, як-от рідкий парафін;

- поверхнево-активних речовин, емульгаторів, стабілізаторів, як-от цетостеариловий спирт і макроголу цетостеариловий етер;

25 - регуляторів рН, буферів, як-от солі фосфорної або лимонної кислоти, і хлороводнева кислота;

- консервантів;

- антиоксидантів;

- хелатуючих речовин;

30 - подкислюючих засобів і

- очищеної води.

25. Фармацевтична композиція за п. 24, в якій основа представлена парафіном, який присутній в кількості від близько 50 мг/г до близько 500 мг/г.

35 26. Фармацевтична композиція за п. 25, в якій рідкий парафін присутній в кількості від близько 75 мг/г до близько 300 мг/г, і, зокрема 100 мг/г.

27. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 24-26, в якій поверхнево-активна речовина, емульгатор, стабілізатор представлені однією або більше сполук зі цетостеарилового спирту і макроголу цетостеарилового етеру.

40 28. Фармацевтична композиція за п. 27, в якій цетостеариловий спирт присутній в кількості від близько 20 мг/г до близько 100 мг/г.

29. Фармацевтична композиція за п. 28, в якій цетостеариловий спирт присутній в кількості від близько 40 мг/г до близько 80 мг/г, і, зокрема 72 мг/г.

30. Фармацевтична композиція за п. 27, в якій макроголу цетостеариловий етер присутній в кількості від близько 9 мг/г до близько 25 мг/г.

45 31. Фармацевтична композиція за п. 30, в якій макроголу цетостеариловий етер присутній в кількості від близько 15 мг/г до близько 20 мг/г, і, зокрема 18 мг/г.

32. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пп. 24-31, в якій буфер, регулятор рН вибраний з солей фосфорної або лимонної кислоти.

33. Фармацевтична композиція за п. 32, в якій буфер, регулятор рН представлений

моногідратом лимонної кислоти, який присутній в кількості від близько 0,5 мг/г до близько 4 мг/г.

34. Фармацевтична композиція за п. 33, в якій моногідрат лимонної кислоти присутній в кількості від близько 0,7 мг/г до близько 2 мг/г, і, зокрема 1 мг/г.

5 35. Фармацевтична композиція за п. 32, в якій буфер, регулятор рН представлений дигідратом цитрату натрію, який присутній в кількості від близько 0 мг/г до близько 1 мг/г.

36. Фармацевтична композиція за п. 35, в якій відсутній дигідрат цитрату натрію.

37. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 24-36, в якій консервант представлений бензиловим спиртом.

10 38. Фармацевтична композиція за п. 37, в якій бензиловий спирт присутній в кількості від близько 7 мг/г до близько 13 мг/г.

39. Фармацевтична композиція за п. 38, в якій бензиловий спирт присутній в кількості від близько 9 мг/г до близько 11 мг/г, і, зокрема 10 мг/г.

40. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 24-39, в якій антиоксидант представлений бутилгідроксіанізолом.

15 41. Фармацевтична композиція за п. 40, в якій бутилгідроксіанізол присутній в кількості від близько 0,05 мг/г до близько 0,3 мг/г.

42. Фармацевтична композиція за п. 41, в якій бутилгідроксіанізол присутній в кількості від близько 0,1 мг/г до близько 0,25 мг/г, і, зокрема 0,2 мг/г.

20 43. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 24-42, в якій хелатуюча речовина представлена ЕДТА.

44. Фармацевтична композиція за п. 43, в якій хелатуюча речовина представлена динатрію едетатом.

45. Фармацевтична композиція за п. 44, в якій динатрію едетат присутній в кількості від близько 0,05 мг/г до близько 1,5 мг/г.

25 46. Фармацевтична композиція за п. 45, в якій динатрію едетат присутній в кількості від близько 0,5 мг/г до близько 1 мг/г, і, зокрема 0,6 мг/г.

47. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 24-46, в якій підкислюючий засіб представлений хлороводневою кислотою.

30 48. Фармацевтична композиція за п. 47, в якій хлороводнева кислота присутня в кількості від близько 0 мг/г до близько 25 мг/г.

49. Фармацевтична композиція за п. 48, в якій хлороводнева кислота присутня в кількості від близько 10 мг/г до близько 20 мг/г, і, зокрема 17,7 мг/г.

50. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 24-49, в якій очищена вода присутня в кількості від близько 500 мг/г до близько 900 мг/г.

35 51. Фармацевтична композиція за п. 50, в якій очищена вода присутня в кількості 760 мг/г.

52. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 24-51, в якій сполука формули (I) присутня в кількості 1 мг/г, 3 мг/г, 8 мг/г або 20 мг/г.

53. Фармацевтична композиція для місцевого застосування, яка містить сполуку формули (I), 1 мг/г;

40 рідкий парафін, 100 мг/г;

цетостеариловий спирт, 72 мг/г;

макроголу цетостеариловий етер, 18 мг/г;

бензиловий спирт, 10 мг/г;

45 моногідрат лимонної кислоти, 0,78 мг/г;

бутилгідроксіанізол, 0,2 мг/г;

динатрію едетат, 0,6 мг/г;

дигідрат цитрату натрію, 0,31 мг/г; і

очищену воду, 797 мг/г.

54. Фармацевтична композиція для місцевого застосування, яка містить

50 сполуку формули (I), 3 мг/г;

рідкий парафін, 100 мг/г;

цетостеариловий спирт, 72 мг/г;

макроголу цетостеариловий етер, 18 мг/г;

бензиловий спирт, 10 мг/г;

55 моногідрат лимонної кислоти, 1,0 мг/г;

бутилгідроксіанізол, 0,2 мг/г;

динатрію едетат, 0,6 мг/г;

3 М хлороводневу кислоту, 1,08 мг/г; і

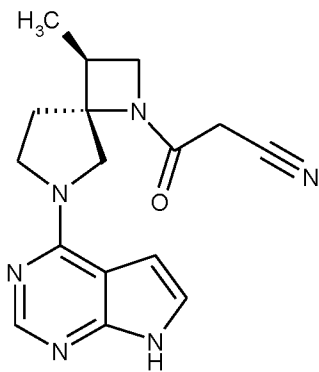
очищену воду, 794 мг/г.

60 55. Фармацевтична композиція для місцевого застосування, яка містить

- сполуку формули (I), 8 мг/г;
 рідкий парафін, 100 мг/г;
 цетостеариловий спирт, 72 мг/г;
 макрополу цетостеариловий етер, 18 мг/г;
 5 бензиловий спирт, 10 мг/г;
 моногідрат лимонної кислоти, 1,0 мг/г;
 бутилгідроксіанізол, 0,2 мг/г;
 динатрію едетат, 0,6 мг/г;
 10 3 М хлороводневу кислоту, 6,43 мг/г; і
 очищену воду, 784 мг/г.
 56. Фармацевтична композиція для місцевого застосування, яка містить
 сполуку формули (I), 20 мг/г;
 рідкий парафін, 100 мг/г;
 цетостеариловий спирт, 72 мг/г;
 15 макрополу цетостеариловий етер, 18 мг/г;
 бензиловий спирт, 10 мг/г;
 моногідрат лимонної кислоти, 1 мг/г;
 бутилгідроксіанізол, 0,2 мг/г;
 динатрію едетат, 0,6 мг/г;
 20 3 М хлороводневу кислоту, 17,7 мг/г; і
 очищену воду, 760 мг/г.
 57. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 24-56, яка представлена у формі крему.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 25 1. Водна фармацевтична композиція для місцевого застосування, яка містить розчинений у водній фазі делгоцитиніб, який містить:
 сполуку формули (I):



- 30 , (I)
 один або більше підкислюючих засобів, і
 один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів, вибраних із:
 основи;
 35 поверхнево-активних речовин, емульгаторів, стабілізаторів;
 регуляторів рН, буферів;
 консервантів;
 антиоксидантів;
 хелатуючих речовин; і
 очищеної води.
 40 2. Фармацевтична композиція за п. 1, де основа являє собою рідкий парафін у кількості від 50 до 500 мг/г.
 3. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-2, де поверхнево-активні речовини, емульгатори і стабілізатори являють собою цетостеариловий спирт, присутній у кількості від 20 до 100 мг/г.
 45 4. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 2-3, де поверхнево-активні речовини, емульгатори і стабілізатори являють собою макрополу цетостеариловий ефір, присутній у кількості від 9 до 25 мг/г.
 5. Фармацевтична композиція за п. 1, де основа являє собою рідкий парафін, який присутній у кількості від 75 до 300 мг/г, та поверхнево-активні речовини, емульгатори або стабілізатори

- являють собою цетостеариловий спирт, який присутній у кількості від 40 до 80 мг/г, та макроголу цетостеариловий ефір, який присутній у кількості від 15 до 20 мг/г.
- 5 6. Фармацевтична композиція за п. 5, де рідкий парафін присутній у кількості 100 мг/г, цетостеариловий спирт присутній у кількості 72 мг/г та макроголу цетостеариловий ефір присутній у кількості 18 мг/г.
7. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-6, де буфер, регулятор рН, являє собою один або декілька із солі фосфатної або лимонної кислоти, ацетату натрію, карбонату натрію, дигідрату цитрату натрію, хлороводневої кислоти або їхніх сумішей.
- 10 8. Фармацевтична композиція за п. 7, де сіль фосфорної або лимонної кислоти являє собою моногідрат лимонної кислоти в кількості від 0,5 до 4 мг/г.
9. Фармацевтична композиція за п. 8, де сіль фосфорної або лимонної кислоти являє собою дигідрат цитрату натрію в кількості від 0 до 1 мг/г.
10. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-9, де консервант являє собою бензиловий спирт у кількості від 7 до 13 мг/г.
- 15 11. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-10, де консервант являє собою бензиловий спирт у кількості від 9 до 11 мг/г.
12. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-11, де антиоксидант являє собою бутилгідроксіанізол в кількості від 0,05 до 0,3 мг/г.
- 20 13. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-12, де хелатуюча речовина являє собою динатрію едетат у кількості від 0,05 до 1,5 мг/г.
14. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-13, де підкислюючий засіб являє собою хлороводневу кислоту в кількості від 0 до 25 мг/г.
15. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-14, де підкислюючий засіб являє собою хлороводневу кислоту в кількості від 10 до 20 мг/г.
- 25 16. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-15, де очищена вода присутня в кількості від 500 до 900 мг/г.
17. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-16, де сполука формули (I) присутня в кількості 1, 3, 8 або 20 мг/г.
- 30 18. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-17, де сполука формули (I) присутня у кількості 20 мг/г.
19. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-18, де рН водної фази дорівнює 4,0-4,4.
20. Фармацевтична композиція за п. 1, яка містить, мг/г: сполука формули (I) - 20; рідкий парафін - 100; цетостеариловий спирт - 72; макроголу цетостеариловий ефір - 18; бензиловий спирт - 10; моногідрат лимонної кислоти - 1; бутилгідроксіанізол - 0,2; динатрію едетат - 0,6; 3М хлороводнева кислота - 17,7; і очищена вода - 760.
- 35 21. Фармацевтична композиція для місцевого застосування для лікування шкірної форми червоного вовчака, яка містить, мг/г: сполука формули (I) - 8; рідкий парафін - 100; цетостеариловий спирт - 72; макроголу цетостеариловий ефір - 18; бензиловий спирт - 10; моногідрат лимонної кислоти - 1; бутилгідроксіанізол - 0,2; динатрію едетат - 0,6; 3М хлороводнева кислота - 6,43; і очищена вода - 784.
- 40 22. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де композиція знаходиться у формі крему.